



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113166115 A

(43) 申请公布日 2021. 07. 23

(21) 申请号 201980081049.5	勒达·巴赛特
(22) 申请日 2019.10.04	(74) 专利代理机构 北京品源专利代理有限公司
(30) 优先权数据 62/741,822 2018.10.05 US	11332 代理人 刘明海 胡彬
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.06.07	(51) Int.Cl.
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/US2019/054790 2019.10.04	C07D 403/12 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/072955 EN 2020.04.09	C07D 403/14 (2006.01)
(71) 申请人 埃默里大学 地址 美国佐治亚州	C07D 417/14 (2006.01)
(72) 发明人 雷蒙德·F·斯基那兹 弗兰克·安布拉尔 布莱恩·考克斯 陈彻	A61K 31/4025 (2006.01)
	A61K 31/454 (2006.01)
	A61K 31/427 (2006.01)
	A61K 31/519 (2006.01)
	A61K 31/4192 (2006.01)
	A61P 31/20 (2006.01)
	权利要求书62页 说明书163页

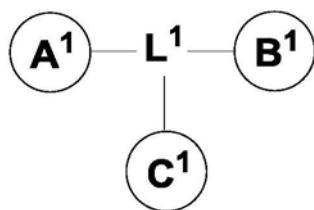
(54) 发明名称

单体和多聚体抗HBV药剂

(57) 摘要

本发明涉及用于预防、治疗或治愈人受试者或其他动物宿主中的乙型肝炎 (HBV) 感染的化合物、组合物和方法。所述化合物也作为其药学上可接受的盐、前药和其它衍生物,作为用于治疗、预防或根除HBV感染的药物组合物和方法。

1. 下式化合物:



式 1

或 $A^1-L^1-B^1$,

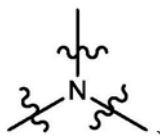
式 1a

其中:

A^1 、 B^1 和 C^1 独立地是HBV衣壳组装效应子,

各 A^1 、 B^1 、 C^1 可以相同或不同;

L^1 是化学连接基,选自由以下组成的组: $-W^1-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-((CH_2-CH_2-O)_s)_m-W^1-$; $-W^1-C_{1-30}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-X-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$ 、 $-W^1-$

$C_{1-30}\text{烷基}-X-C_{1-30}\text{烷基}-W^1-$;  $R''-N(R'')C(O)-$; $-C(O)N(R'')-$; $-N(R'')C(O)-$; $-C(O)N(R'')-$; $-N(R'')SO_2-$; $-SO_2N(R'')-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR'')-$; 任选取代的不饱和或部分饱和的脂族部分、任选取代的不饱和或部分饱和的环烷基部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂脂族部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂环烷基部分;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基及其共价键合的组合;

(R'') SO_2- ; $-SO_2N(R'')$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR'')$; $-Si(R'')(R'')-$; $-Si(R'')(R'')-O-$; $-O-Si(R'')(R'')-$; $-NR''-$; $-N(R'')C(O)-$; $-C(O)N(R'')$; $-N(R'')SO_2-$; $-SO_2N(R'')$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR'')$; 任选取代的不饱和或部分饱和的脂族部分、任选取代的不饱和或部分饱和的环烷基部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂脂族部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂环烷基部分;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基及其共价键合的组合;

其中X是 $Si(R'')(R'')-$; $-Si(R'')(R'')-O-$; $-O-Si(R'')(R'')-$; $-NR''-$; $-N(R'')C(O)-$; $-C(O)N(R'')$; $-N(R'')SO_2-$; $-SO_2N(R'')$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; 或 $-C(=NR'')$;

其中 R'' 独立地为H、亚烷基、亚芳基、 $-C(O)-$; $-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-$; $-(CH_2-CH_2-O)_s-$; $C(O)N(R'')$; $-SO_2N(R'')$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR'')$; 或任选取代的不饱和或部分饱和的脂族部分或任选取代的不饱和或部分饱和的杂脂族部分;其中只有一个 R'' 可以是H,

其中杂脂族、脂族、芳基和杂芳基部分的任选取代基选自由以下组成的组:卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、甲硅烷基醚、硼酸酯、硼酸、膦酸、膦酰胺和膦酸酯;

W^1 在每次出现时独立地为芳基、杂芳基、 CHR'' 、 NR'' 、N、O或S;

s和m是1至15的整数;

t是3至15的整数;

R'' 是H、 C_{1-6} 烷基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6}

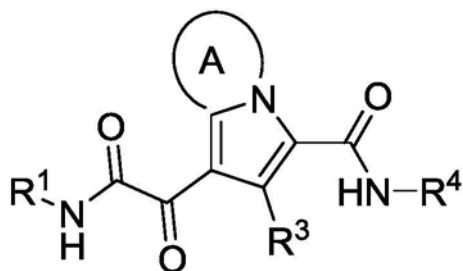
炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，

R^7 和 R^8 独立地为-OH、任选不饱和的 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，并且

或者， R^7 和 R^8 与它们所连接的硅一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氰基、氧代和OH的取代基取代；

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药。

2. 下式化合物：



式 2

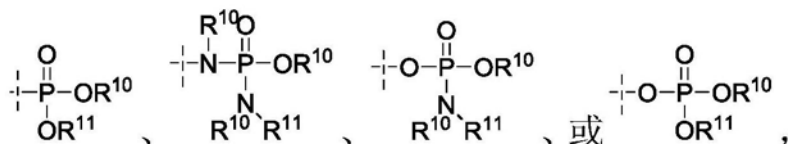
或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

其中：

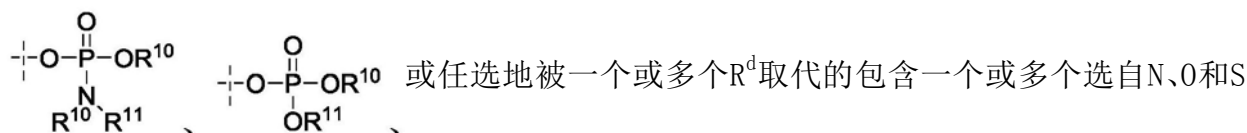
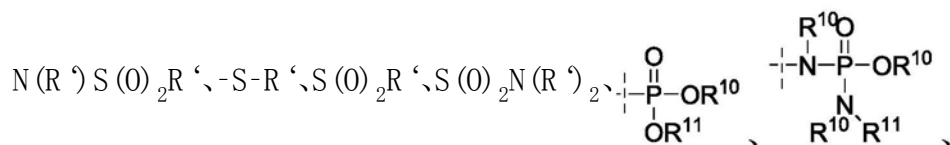
R^1 为任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基或任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基，

R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C$

$(O)OR'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、



的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

A是吡咯烷或具有一个氮的5-7元双环杂环，其任选地被一个或多个 R^2 取代；

R^2 独立地为氢、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代烷基、环烷基、CN、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、叠氮基或环烷氧基；

R^3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基，

R^4 是任选地被1至5个 R^{4a} 取代的 C_{6-10} 芳基或任选地被一个或多个 R^{4b} 取代的具有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-12元杂芳基；

R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、CN、卤素、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

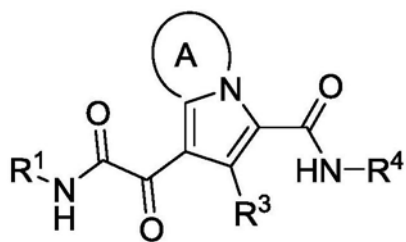
R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

或者， R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；并且

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

3. 下式化合物：



式 2

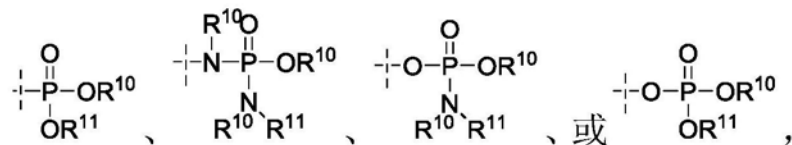
或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

其中：

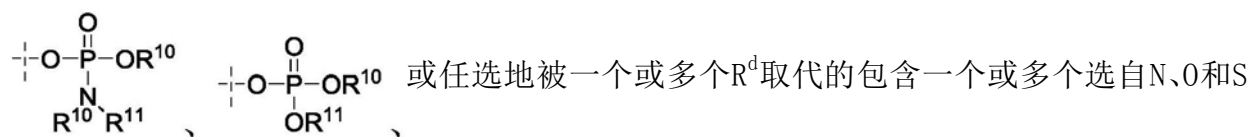
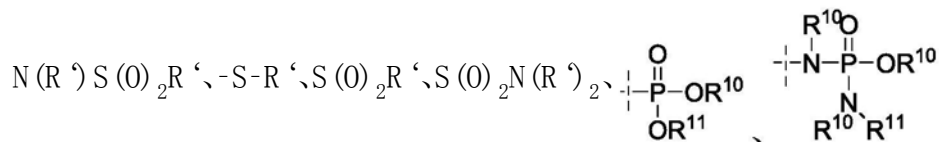
R^1 是被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基；

R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任

选地被一个或多个R^c取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基、N₃、-OR^c、-C(=O)OR^c、氧代、-SF₅、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、N(R^c)S(O)₂R^c、-S-R^c；S(O)₂R^c、S(O)₂N(R^c)₂、

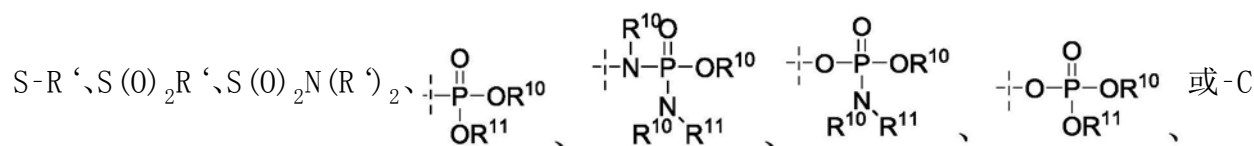


R^b独立地为任选地被氰基取代的C₁₋₆烷基、N₃、-O-R^c、-C(=O)OR^c、氧代、-SF₅、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、



的杂原子的C₅₋₈杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

R^c独立地为任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基、N₃、-O-R^c、-SF₅、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、N(R^c)S(O)₂R^c、-



(O)N(R^c)₂，

R^d独立地为环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

A是吡咯烷或具有一个氮的5-7元双环杂环，其任选地被一个或多个R²取代；

R²独立地为氢、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代烷基、环烷基、CN、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、叠氨基或环烷氧基；

R³是氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基，

R⁴是任选地被1至5个R^{4a}取代的C₆₋₁₀芳基或任选地被一个或多个R^{4b}取代的具有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-12元杂芳基；

R^{4a}和R^{4b}独立地为H、CN、卤素、-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

R^c是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烷氧基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环; 并且

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肟、氨基甲酸酯、磷酸或磷酸酯,

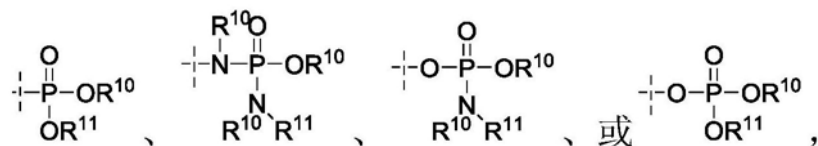
其中 R^2 、 R' 、 R^a 、或 R^c 中的至少一个是 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 或者

其中当 R^1 为 C_{1-6} 烷基时, R^a 不是 OR^1 , 或者

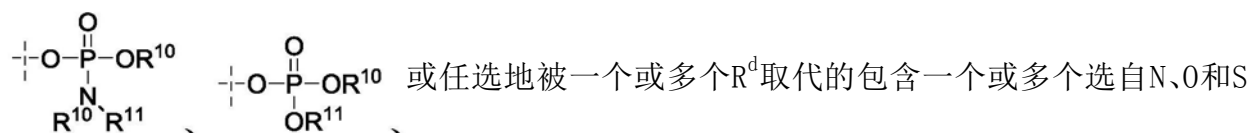
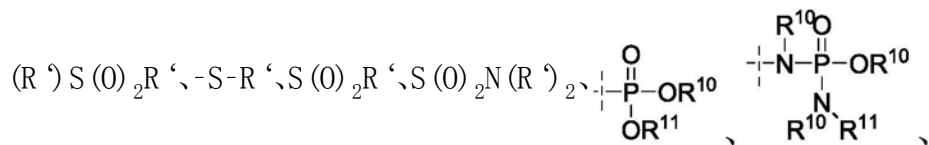
其中当 R^1 为环烷基时, R^b 不是未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的杂芳基。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R^3 是卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基。

5. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R^1 是 C_{1-6} 烷基, 并且 R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 N



的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基。

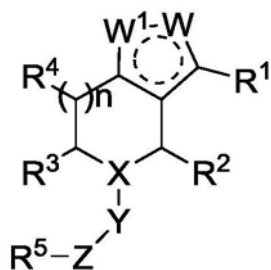
6. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R^1 是环烷基, 并且

$$R^b \text{ 是被氰基取代的 } C_{1-6} \text{ 烷基、} N_3 \text{、} -O-R' \text{、} -C(O)O-R' \text{、氧代、} -SF_5 \text{、} -B \begin{matrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{matrix} \text{、} N(R')S(O)_2R$$
$$\text{'}, -\text{S}-\text{R}', \text{S}(\text{O})_2\text{R}', \text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2, \text{---}\text{P}(\text{OR}^{10})_2\text{OR}^{11}, \text{---}\text{N}(\text{R}^{10})\text{P}(\text{OR}^{10})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}, \text{---}\text{O}\text{P}(\text{OR}^{10})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}, \text{---}\text{O}\text{P}(\text{OR}^{10})_2\text{OR}^{11} \text{ 或}$$

被一个或多个R^d取代的包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的C₅₋₈杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基。

7. 根据权利要求3所述的化合物, 其中 R^2 、 R^1 、 R^a 、或 R^c 中的至少一个是 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

8. 下式化合物:



式 3

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药,其中:

W^1 和 W 分别独立地选自由以下组成的组: N 、 NR^m 、 CR^m 、 0 和 S ,条件是当 W 和 W^1 中的一个为 0 或 S 时,另一个为 CR^m ;并且其中当 W^1 或 W 中的一个为 N 时,另一个为 NR^m ,

X 是 N 或 CR^n

Y是键、-C(=O)-或-SO₂-;

Z是NH或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$;

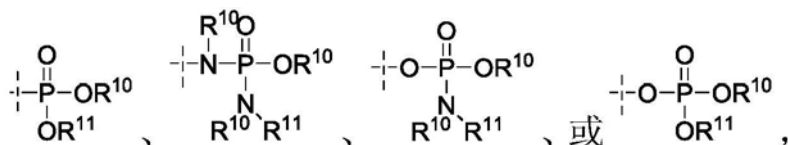
n 是0、1、2或3,

m 是0、1、2、3或4,

R^m 和 R^n 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

R¹为任选地被一个或多个R^z取代的C₂₋₆炔基,

R^Z 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、CN、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、 $-\text{B} \begin{matrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{matrix} N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')$ 、



R²、R³和R⁴独立地选自自由以下组成的组：H、OH、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C₃₋₆杂环基、-CN、O-C₃₋₆环烷基、和O-C₃₋₆卤代环烷基；

或者, R²和R³可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环,

或者, R^2 和 R^4 可以一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或 3-7 杂环,

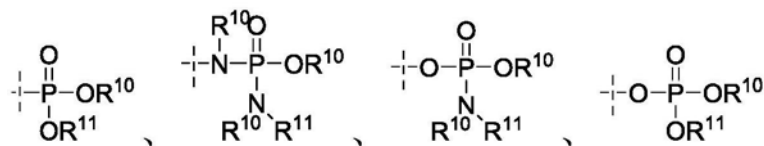
R^5 是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环或双环杂环基;

R^6 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: H、-OH、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、-O- C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

R^7 选自由以下组成的组: H、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

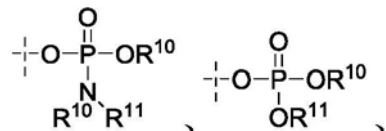
R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、-O- R' 、-

$C(O)O-R'$ 、氧代、-SF₅、 $\text{---B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、-S- R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、-O- R' 、-C(O)O- R' 、氧代、-SF₅、 $\text{---B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、

$N(R')S(O)_2R'$ 、-S- R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $\text{---P} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\text{---N} \begin{smallmatrix} \text{R}^{10}\text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、



任选地被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基;

R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、-O- R' 、-SF₅、 $\text{---B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、-

-S- R' 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $\text{---P} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\text{---N} \begin{smallmatrix} \text{R}^{10}\text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\text{---O---P} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\text{---O---P} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、-C(O)

$N(R')_2$,

R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基、卤代环丙氧基;

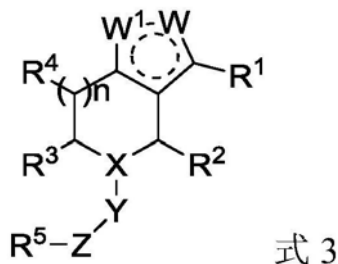
R' 是 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为 N、O 或 S 的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为 N、O 或 S 的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为 N、O 或 S 的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为 N、O 或 S 的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为 N、O 或 S 的杂原子的三元环,

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

9. 下式化合物:



或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药,其中:

W^1 和W分别独立地选自以下组成的组:N、 NR^m 、 CR^m 、O和S,条件是当W和 W^1 中的一个为O或S时,另一个为 CR^m ;并且其中当 W^1 或W中的一个为N时,另一个为 NR^m ,

X是N或 CR^n

Y是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$;

Z是NH或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$;

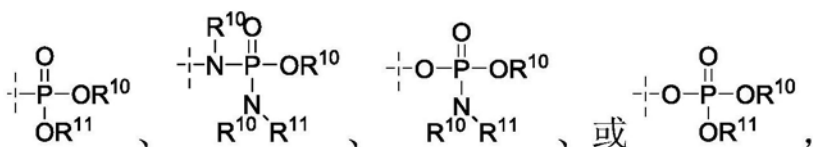
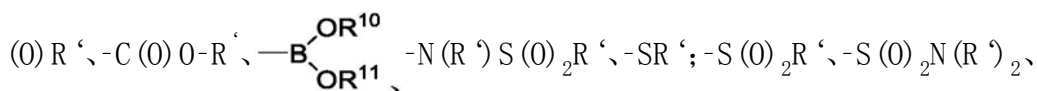
n是0、1、2或3,

m是0、1、2、3或4,

R^m 和 R^n 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基;

R^1 是被一个或多个 R^y 取代的 C_{2-6} 烯基、被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-8} -环烷基、被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-6} 杂环基或被一个或多个 R^y 取代的 C_{1-6} 烷基,

R^y 是 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $-C$



R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $O-C_{3-6}$ 环烷基、和 $O-C_{3-6}$ 卤代环烷基；

或者， R^2 和 R^3 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环，

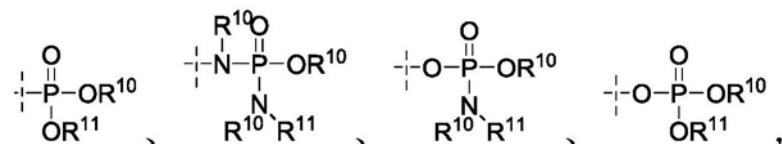
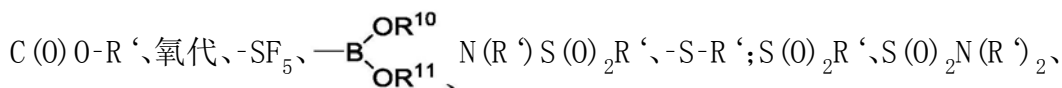
或者， R^2 和 R^4 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或3-7杂环，

R^5 是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基；

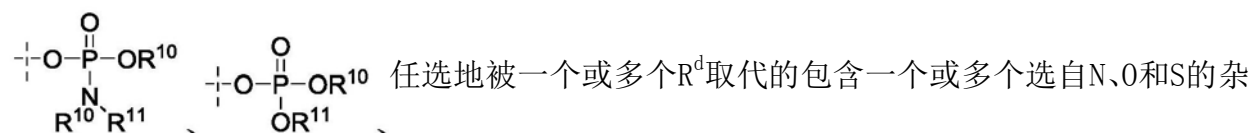
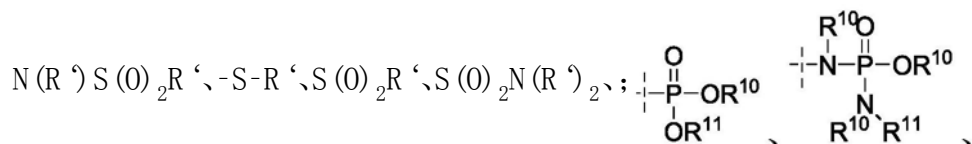
R^6 在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、 $-OH$ 、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 $-O-C_1-C_6$ -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH；

R^7 选自由以下组成的组：H、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH；

R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、

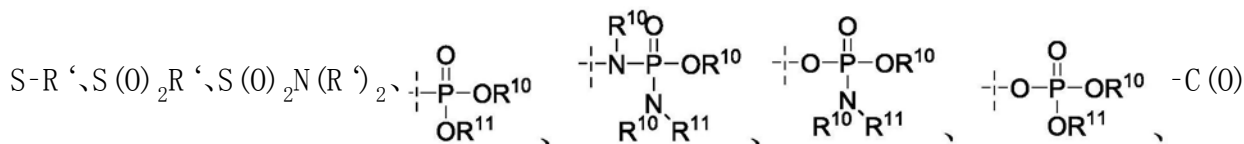


R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、



任选地被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自N、O和S的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2(OR^{11})$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



$N(R')_2$ ，

R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基、卤代环丙氧基；

R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基

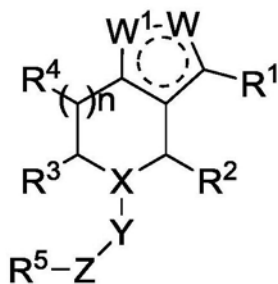
芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

10. 下式化合物:



式 4

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药,其中:

W^1 和W分别独立地是N、 NR^m 、 CR^m 、O或S;条件是当W和 W^1 中的一个为O或S时,另一个为 CR^m ,并且其中当 W^1 或W中的一个为N时,另一个为 NR^m ,

X是 NR^n 或 CR^n ,

Y是键、-C(O)-或-SO₂-;

Z是NH或-(CR^6R^7)_m-NH-;

n是0、1、2或3,

m是0、1、2、3或4,

R^m 和 R^n 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基;

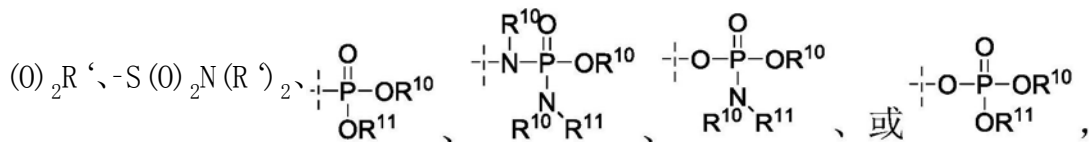
R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为-O- C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-CN、-O- C_{3-6} 环烷基、或-O- C_{3-6} 卤代环烷基;

或者, R^2 和 R^3 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环;

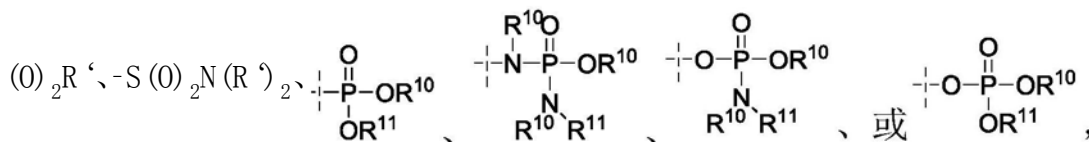
或者, R^2 和 R^4 可以一起形成含有 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或 3-7 杂环;

R^1 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{1-6} 烷基、卤素、任选地被一个或多个 R^z 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-8} 环烷基、或任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-6} 杂环基、或任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{1-6} 烷基,

R^z 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-CN、-C(O)R'、-C(O)O-R'、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')S(O)₂R'、-S-R'、-S



R^y 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-CN、-C(O)R'、-C(O)O-R'、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')S(O)₂R'、-SR'、-S



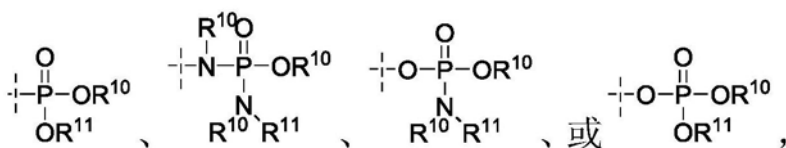
R^5 是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的单环或双环杂环基;

R^6 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: H、-OH、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、-O- C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

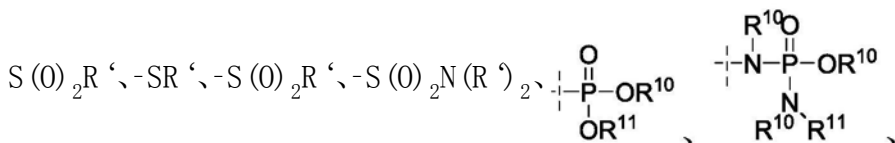
R^7 选自由以下组成的组: H、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

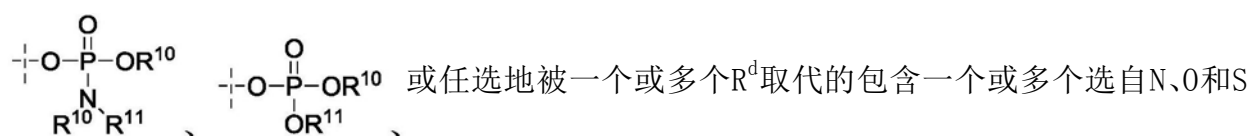
R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基或任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、-N₃、-OR

'、-C(O)O-R'、氧代、-SF₅、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、N(R')S(O)₂R'、-S-R'; S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、



R^b 独立地为被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、-N₃、-OR'、-C(O)O-R'、氧代、-SF₅、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')





的杂原子的C₅₋₈杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基、卤代环烷基烷基；

R^c独立地是任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基、-N₃、-OR^c、-SF₅、 $\text{---B} \begin{array}{l} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、-N(R^c)S(O)₂R^c、-SR^c、S(O)₂R^c、-S(O)₂N(R^c)₂、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---P---OR}^{10} \\ | \quad | \\ \text{R}^{10} \quad \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ | \\ \text{N} \\ | \quad | \\ \text{R}^{10} \quad \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 或-

C(O)N(R^c)₂，

R^d独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

R^c是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烷氧基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

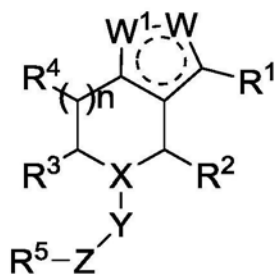
R¹⁰和R¹¹独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

或者，R¹⁰和R¹¹可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；

R¹⁰和R¹¹基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

11. 权利要求10的化合物，其中R^c、R^a、R^c、R^m、Rⁿ、R^y、R^z、R¹、R²、R³、R⁴、或R⁵中的至少一个是C₂₋₆炔基。

12. 下式化合物：



式 5

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

W^1 和 W 各自独立地为 N 、 NR^m 、 CR^m 、 O 或 S ，条件是当 W 和 W^1 中的一个为 O 或 S 时，另一个为 CR^m ，并且条件是当 W 和 W^1 中的一个为 O 或 S 时，另一个为 CR^m ，并且其中当 W^1 或 W 中的一个为 N 时，另一个为 NR^m ，

X 是 N 或 CR^n

Y 是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

Z 是 NH 或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ ；

n 是0、1、2或3，

m 是0、1、2、3或4

R^m 和 R^n 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

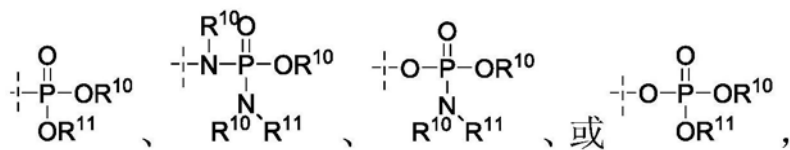
R^5 是任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的单环或双环杂环基；

R^6 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： H 、 $-OH$ 、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 $-O-C_1-C_6$ -烷基、和 C_1-C_6 -烷基- OH ；

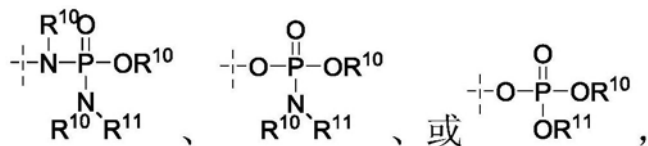
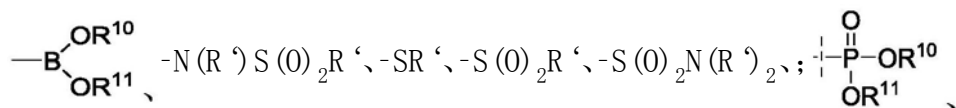
R^7 选自由以下组成的组： H 、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基- OH ；

R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$

、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})_2$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



R^b 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、



R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6}

炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、

SR' 、 $S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 或 $-C$

$(O)N(R')_2$,

R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基;

R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯;

R^1 是 C_{1-6} 烷基、卤素、任选地被一个或多个 R^z 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-6} 杂环基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{1-6} 烷基,

R^z 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$; S

$(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、或 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$;

R^y 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、

C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、CN、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ ；S

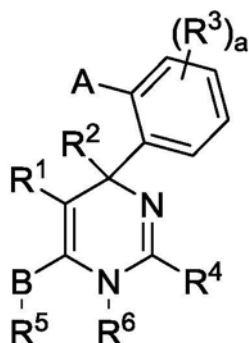
$(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \quad | \\ R^{10} \quad R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、或 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ ；

R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、或 $-O-C_{3-6}$ 卤代环烷基；

或者， R^2 和 R^3 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环；并且

或者， R^2 和 R^4 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或3-7杂环，其中 R' 、 R^a 、 R^c 、 R^m 、 R^n 、 R^y 、 R^z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、或 R^5 中的至少一个是 C_{2-6} 炔基。

13. 下式化合物：



式 6

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

其中：

A是H、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

R^1 is $\begin{smallmatrix} \text{---} \\ \text{---} \\ \text{---} \end{smallmatrix} R^{14}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{15} & R^{14} \\ \diagdown & / \\ & C \\ / & \diagdown \\ R^{16} & \end{smallmatrix}$ 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基；

或者， R^2 和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代；

每个 R^3 独立地为H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

R^6 为H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，

B是 $-(CR^7R^{7a})_n-$ 或 $-C(O)-$ ，其中n是0、1、2或3，

每个a独立地为0、1、2、3或4；

每个 R^7 和 R^{7a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者， R^7 和 R^{7a} 可以与它们所连接的碳一起形成6-10元双环或桥环、3-8饱和环或5元不饱和环；这种双环、桥环、饱和环和不饱和环任选地含有一个或多个另外的杂原子，其中杂原子各自独立地为O、S或N，并且任选地被一个或多个取代基取代，其中每个所述取代基独

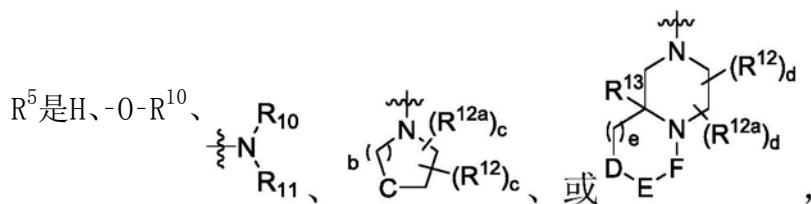
立地为卤素(包括F、Cl、Br、I)、 CF_3 、羟基、 $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、叠氮基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基,

R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

R^4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基独立地为:

卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯;



R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-\text{COOR}'$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}'_2$;或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$;

R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

R^{12} 和 R^{12a} 独立地为H、F、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳

基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;-COOR¹⁰、-(CO)-R¹⁰、-N(R¹)S(O)₂R¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂N(R¹)₂、-C(=O)NR¹⁰R¹¹; -NR¹-S(O)₂-R¹⁰; -NR¹-S(O)₂-NR¹⁰R¹¹;或-NR¹⁰-P(O)(OR¹⁰)₂,

或者,R¹²和R^{12a}可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

如果R¹²和R^{12a}在相同的碳上,则它们可以与它们所连接的碳一起形成-C=O;

R¹²和R^{12a}基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、磷酰基、磷、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、磷酸或磷酸酯,

b是0、1、2或3,

c独立地是0、1、2、3、4或5,

C是O、S、NR¹⁰、-C(O)或-C(R¹²R^{12a})-,

d是0、1、2或3,

F是磺酰基或-C(R¹²R^{12a})-,

D是-C(R¹²R^{12a})-或-O-,

E是N-R¹⁰、-C=O、或-C(R¹²R^{12a})-,

e是0或1,

R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶独立地为H,任选取代的C₁₋₆烷基,C₁₋₆卤代烷基,C₂₋₈烷氧基烷基,C₂₋₆烯基,C₂₋₆炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;-COOR¹⁰、-(C=O)-R¹⁰、-N(R¹)S(O)₂R¹、-S(O)₂R¹、-S(O)₂N(R¹)₂、-C(=O)NR¹⁰R¹¹; -NR¹-S(=O)₂-R¹⁰; -NR¹-S(=O)₂-NR¹⁰R¹¹; -P(=O)(OR¹⁰)₂、或-NR¹⁰-P(=O)(OR¹⁰)₂,

其中C₁₋₆烷基的任选取代基选自由以下组成的组:卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、磷酰基、磷、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、磷酸和磷酸酯,

R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶可以任选地独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫

醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、磷酰基、磷、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、磷酸和磷酸酯，

或者， R^{14} 和 R^{16} 可以与其连接的碳一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或三元环，

其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{1-3} 硫代烷基，或者

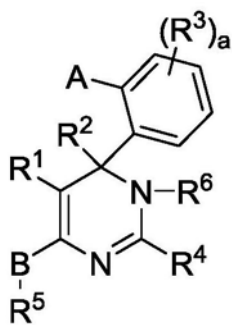
其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

14. 根据权利要求13所述的化合物，其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

15. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^4 为 C_{2-6} 炔基。

16. 根据权利要求14所述的化合物，其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{1-3} 硫代烷基。

17. 下式化合物：



式 7

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

其中：

A是H、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

R^1 是 $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^{14} \end{array}$ 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

R^2 是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基；

或者， R^2 和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代；

每个 R^3 独立地为H、-CN、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

R^6 为H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基，

B是 $-(CR^{7a})_n-$ 或 $-C(O)-$ ，其中n是0、1、2或3，

每个a独立地为0、1、2、3或4；

每个 R^7 和 R^{7a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

或者， R^7 和 R^{7a} 可以与它们所连接的碳一起形成6-10元双环或桥环、3-8饱和环或5元不饱和环；这种双环、桥环、饱和环和不饱和环任选地含有一个或多个另外的杂原子，其中杂

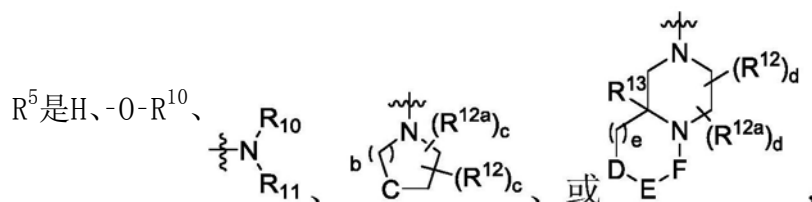
原子各自独立地为O、S或N,并且任选地被一个或多个取代基取代,其中每个所述取代基独立地为卤素(包括F、Cl、Br、I)、 CF_3 、羟基、 $\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、叠氮基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基烷氧基羰基、羰基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基,

R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

R^4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基独立地为:

卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羰基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯;



R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-\text{COOR}'$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NR}'_2$;或 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}')_2$;

R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羰基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

R^{12} 和 R^{12a} 独立地为H,F, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;-COOR¹⁰、-(CO)-R¹⁰、-N(R')S(O)₂R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-C(=O)NR¹⁰R¹¹; -NR'-S(O)₂-R¹⁰; -NR'-S(O)₂-NR¹⁰R¹¹;或-NR¹⁰-P(O)(OR¹⁰)₂,

或者, R^{12} 和 R^{12a} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

如果 R^{12} 和 R^{12a} 在相同的碳上,则它们可以与它们所连接的碳一起形成-C=O;

R^{12} 和 R^{12a} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

b是0、1、2或3,

c独立地是0、1、2、3、4或5,

C是O、S、NR¹⁰、-C(O)-或-C(R¹²R^{12a})-,

d是0、1、2或3,

F是磺酰基或-C(R¹²R^{12a})-,

D是-C(R¹²R^{12a})-或-O-,

E是N-R¹⁰、-C=O、或-C(R¹²R^{12a})-,

e是0或1,

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为H,任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;-COOR¹⁰、-(C=O)-R¹⁰、-N(R')S(O)₂R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-C(=O)NR¹⁰R¹¹; -NR'-S(=O)₂-R¹⁰; -NR'-S(=O)₂-NR¹⁰R¹¹; -P(=O)(OR¹⁰)₂、或-NR¹⁰-P(=O)(OR¹⁰)₂,

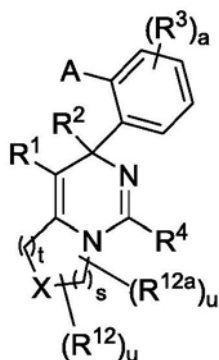
其中 C_{1-6} 烷基的任选取代基选自以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯,

R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以任选地独立地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自以下组成的组:卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍

生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯，

或者， R^{14} 和 R^{16} 可以与其连接的碳一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或三元环。

18. 下式化合物：



式 8

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

其中：

A是H、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

R^1 是 $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \\ \text{R}^{16} \end{array}$ 或任选取代的 C_{1-6} 烷基；

其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基选自由以下组成的组：卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯，

R^2 是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基；

或者， R^2 和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代；

每个 R^3 独立地为H、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素；

每个a独立地为0、1、2、3或4；

R^4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-8} 烷氧基烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基选自以下组成的组：卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯，

R^{12} 和 R^{12a} 独立地为H, F, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$; 或 $-NR^{10}-P(=O)(OR^{10})_2$,

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR'$ 、 $-(CO)-R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR'_2$; $-S(O)_2-NR'_2$; 或 $-P(O)(OR')_2$

R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

或者, R^{12} 和 R^{12a} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

如果 R^{12} 和 R^{12a} 在相同的碳上, 则它们可以与它们所连接的碳一起形成 $-C=O$;

R^{12} 和 R^{12a} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

R' 是H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺

稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

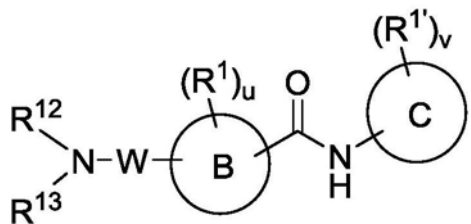
s是0、1、2或3,

t是1、2、3或4

X是 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 、 $-C(=O)N(R^{10})-$ 、 $-N(R^{10})-$ 、 $-C(=NR^{10})-$ 、 $-S(=O)N(R^{10})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$;或 $-S(=O)_2-$;

u独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

19. 下式化合物:



式 9

或其药学上可接受的盐或前药,其中当 R^1 和 $R^{1'}$ 与碳连接时,它们独立地为氢、卤素、 CF_3 、羟基、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

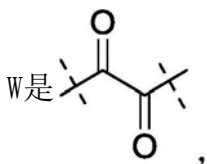
当 R^1 和 $R^{1'}$ 与氮连接时,它们独立地为氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、羰基烷基、羰基芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、杂环基烷基、 C_{1-6} 羟烷基或 $S(O)_2R'$;

每个 R' 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或芳基烷基,或者如果两个 R' 存在于相同的氮原子上,则它们可以结合在一起形成任选含有N、O或S的 C_{3-6} 烷基环;其中 R' 基团可以被一个或多个如上定义的取代基取代,例如, C_{1-6} 羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基;

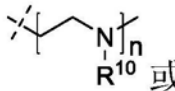
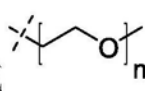
u和v独立地为0、1、2、3、4或5;

C是苯基,含有一个、两个或三个氮原子的六元杂芳环,含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环, C_{4-14} 双环;烷基杂芳基或烷基芳基;

B选自由以下组成的组:含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环,



R^{12} 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基,

R^{13} 是 C_{7-20} 烷基、 C_{7-20} 烯基、 C_{7-20} 炔基、 或 

n为1、2、3、4、5、6、7或8，

R¹³任选地被一个或多个取代基取代，每个取代基独立地选自由以下组成的组：氢、卤

素、CF₃、SF₅、羟基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 、-NH-C(O)-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)₂、-OR¹¹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)-N

(R¹⁰)₂、-C(O)-NHOH、氧代、 $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{---} \text{B} \text{---} \text{OR}^{11} \end{array}$ 、-S-R¹⁰； $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{---} \text{Si} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{H} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{HN} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{O} \text{C} \text{=O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{HN} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{O} \text{C} \text{=O} \end{array}$ 、N(R¹⁰)S(O)₂R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂N(R¹⁰)₂、C(O)R¹⁰、

含有一个或两个独立地为N、O、S、Se或Si的杂原子的饱和或不饱和五元或六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、氰基、叠氮基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₁₋₆烷基、环烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、卤代烷基、杂环基烷基、C₁₋₆羟基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基，

其中取代的芳基和取代的杂芳基上的取代基选自由以下组成的组：卤素、SF₅、CF₃、羟

基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 、-NH-C(O)-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)₂、-OR¹¹、-C(O)OR¹⁰、-C(O)-N(R¹⁰)₂、-C(O)-NHOH、氧

代、 $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{---} \text{B} \text{---} \text{OR}^{11} \end{array}$ 、-S-R¹⁰； $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{10} \text{O} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、

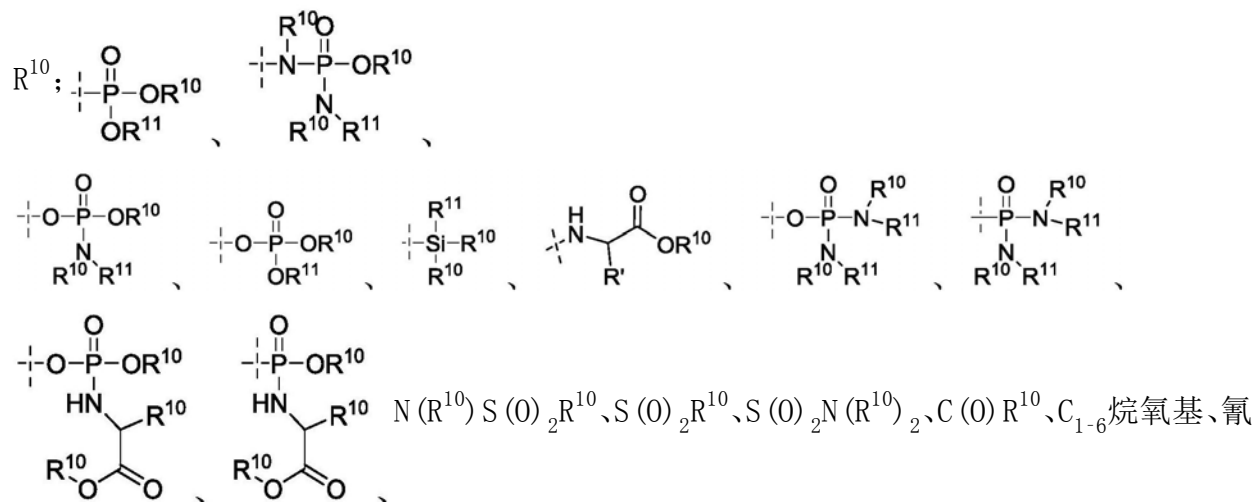
$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{11} \\ | \\ \text{---} \text{Si} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{H} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{R}' \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{R}^{11} \end{array}$ 、

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{O} \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{HN} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{O} \text{C} \text{=O} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{P} \text{---} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{HN} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{10} \text{O} \text{C} \text{=O} \end{array}$ 、N(R¹⁰)S(O)₂R¹⁰、S(O)₂R¹⁰、S(O)₂N(R¹⁰)₂、C(O)R¹⁰、含有一个或两

个独立地为N、O、S、Se或Si的杂原子的饱和或不饱和五元或六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、叠氮基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、和C₁₋₆烷基；

或者，R¹²和R¹³与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和或不饱

和4至7元环,每个取代基独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、 CF_3 、羟基、 $\begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---} \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ 、 ---NH-
 $\text{C(O)-N(R}^{10})_2$ 、 $\text{---N(R}^{10})_2$ 、 ---OR^{11} 、 ---C(O)OR^{10} 、 $\text{---C(O)-N(R}^{10})_2$ 、 ---C(O)-NHOH 、氧代、 $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ | \\ \text{---B---} \\ | \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 ---S-



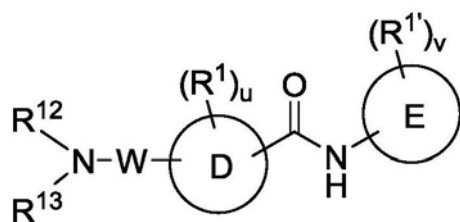
基、叠氮基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基和 C_{1-6} 羟烷基;

R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥连或螺稠合的饱和或部分不饱和环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;饱和或部分不饱和的6至12元杂双环;饱和或部分不饱和的6至12元杂三环;并且

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、膦酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。

20. 下式化合物:



式 10

或其药学上可接受的盐或前药,其中:

当 R^1 和 $R^{1'}$ 与碳连接时,它们独立地为氢、卤素、 CF_3 、羟基、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

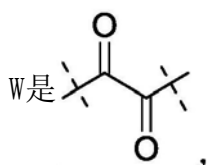
当 R^1 和 $R^{1'}$ 与氮连接时,它们独立地为氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、羰基烷基、羰基芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、杂环基烷基、 C_{1-6} 羟烷基或 $S(O)_2R'$;

每个 R' 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或芳基烷基,或者如果两个 R' 存在于相同的氮原子上,则它们可以结合在一起形成任选含有N、O或S的 C_{3-6} 烷基环;其中 R' 基团可以被一个或多个如上定义的取代基取代,例如, C_{1-6} 羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基;

u 和 v 独立地为0、1、2、3、4或5;

E是苯基,含有一个、两个或三个氮原子的六元杂芳环,含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环, C_{4-14} 双环;烷基杂芳基或烷基芳基;

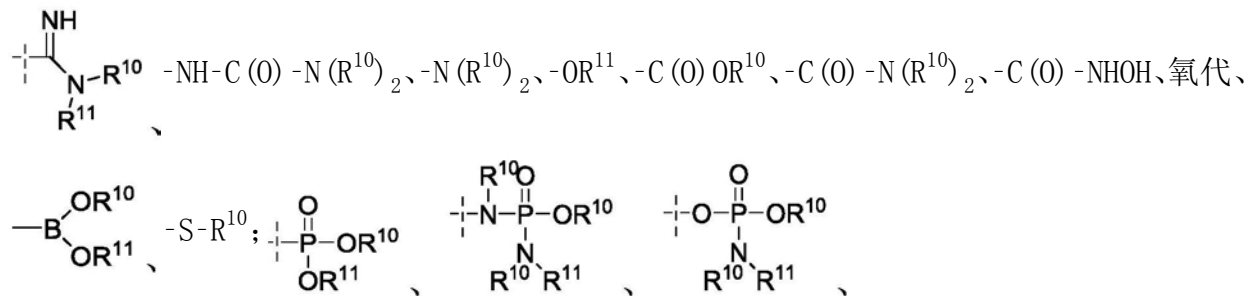
D选自由以下组成的组:含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;以及含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环,

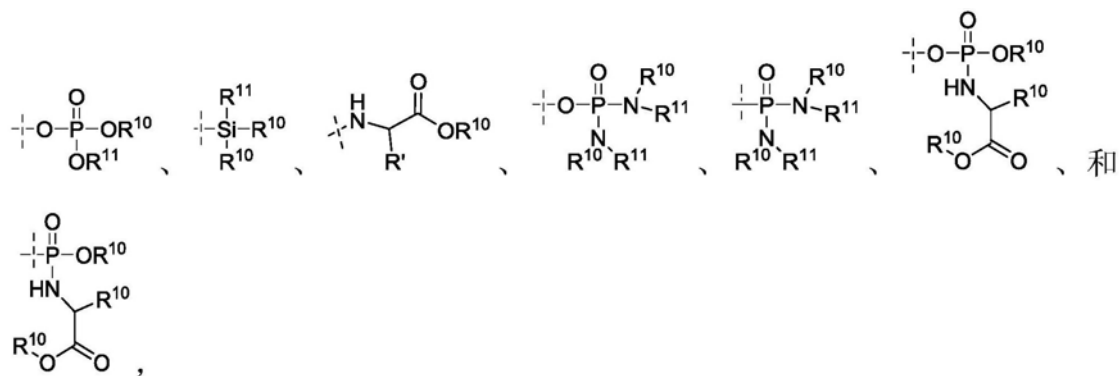


R^{12} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,

R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基、 C_{4-14} 双环;含有零个、一个或两个独立地为N、O、S的杂原子的六元桥环或螺稠合环或含有一个或多个独立地选自N、O或S的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的环,

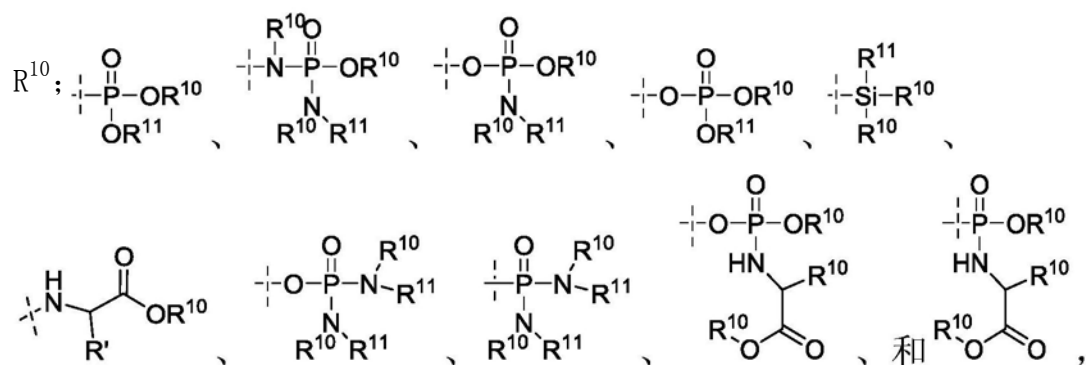
R^{13} 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:





其中取代的芳基和取代的杂芳基上的取代基选自由以下组成的组： $\text{---NH---C(=NH)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---NH---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、

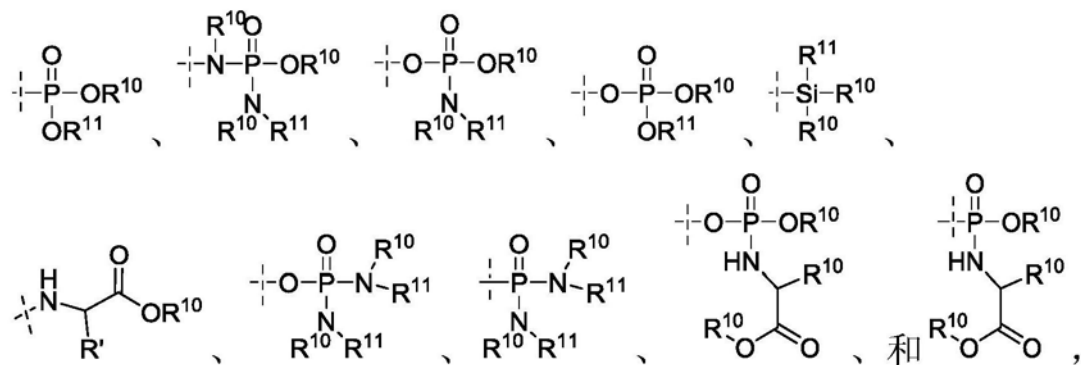
$\text{---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)OR}^{10}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 ---C(=O)NHOH--- 、氧代、 $\text{---B(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---}$ 、 ---S---



或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和或不饱和

和4至7元环，每个取代基独立地选自由以下组成的组： $\text{---NH---C(=NH)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---NH---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)OR}^{10}\text{---}$ 、 ---C(=O)NHOH--- 、氧代、 $\text{---B(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---}$ 、 ---S--- 、

$\text{---C(=O)N(R}^{10}\text{)R}^{11}\text{---}$ 、 ---C(=O)NHOH--- 、氧代、 $\text{---B(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---}$ 、 ---S--- 、

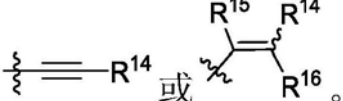


R^{10} 和 R^{11} 独立地为H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合

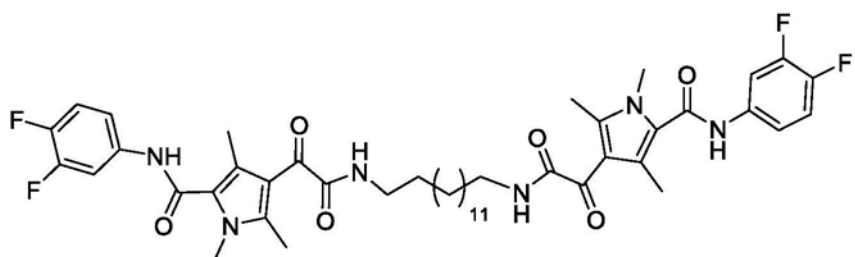
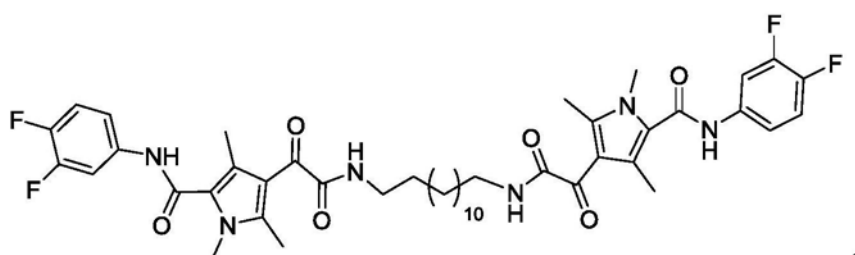
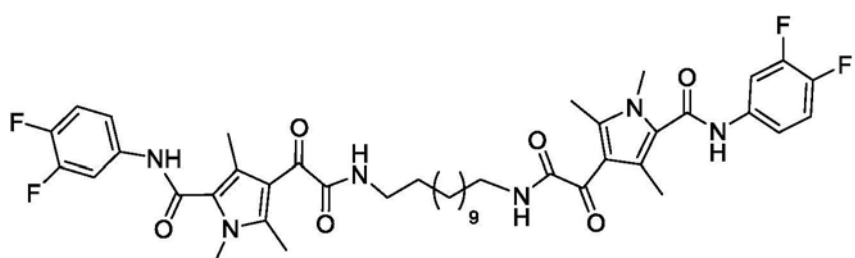
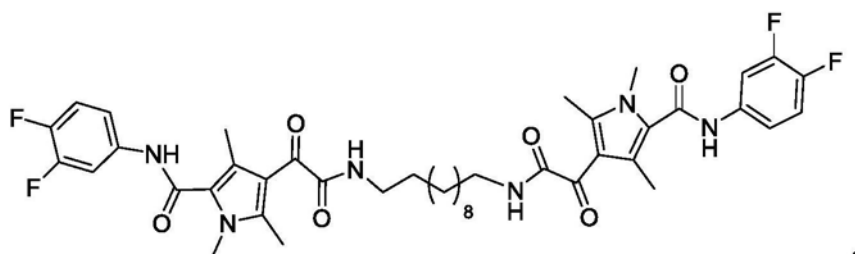
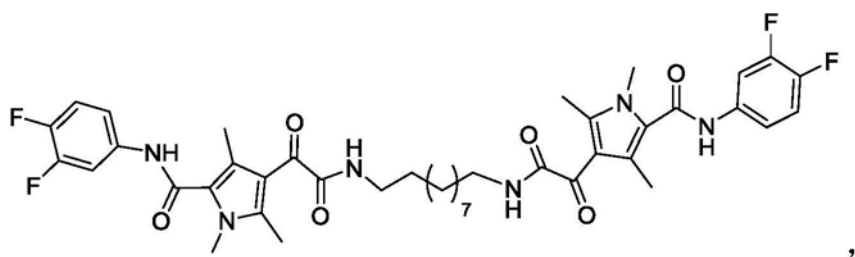
环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

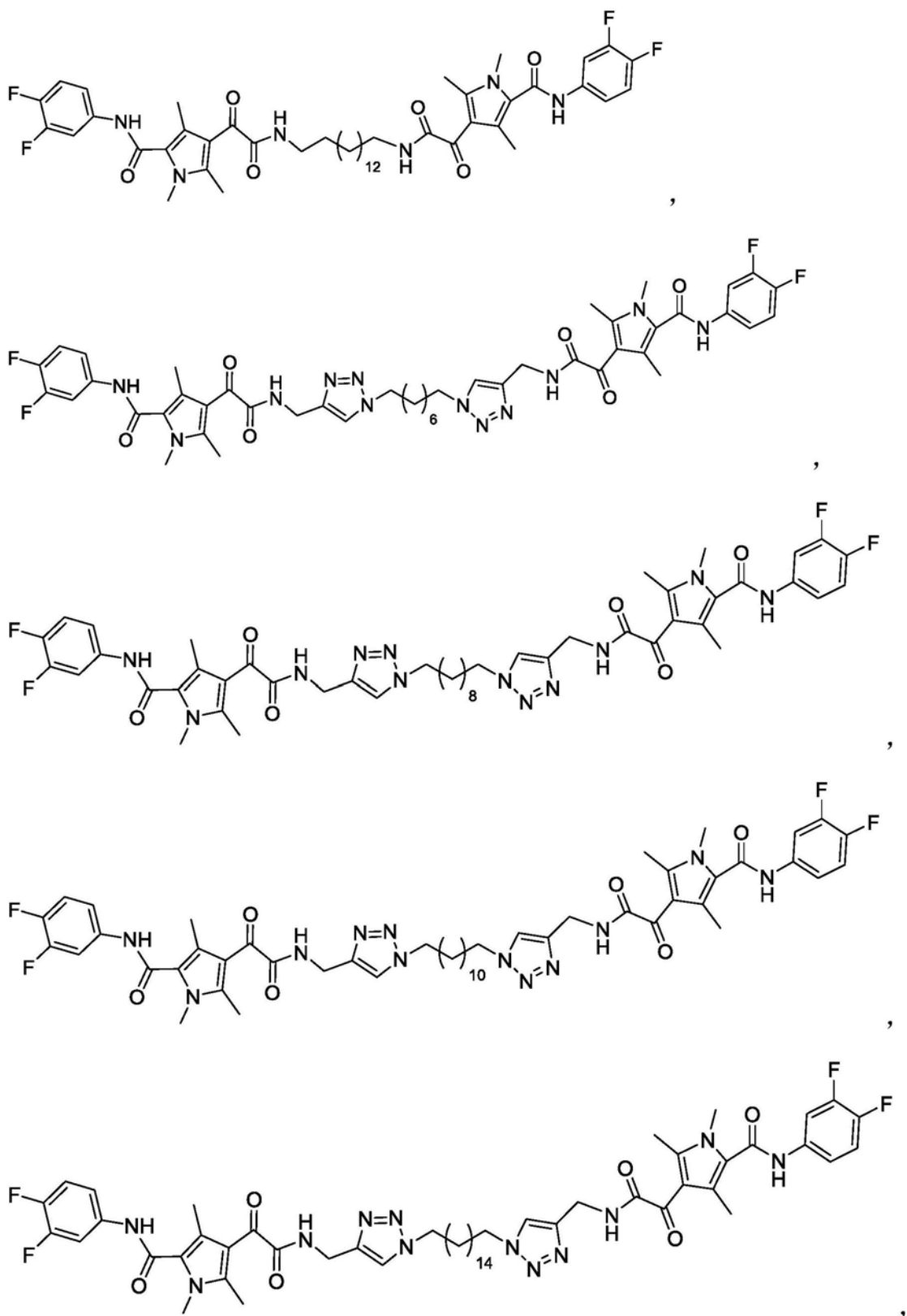
或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥连或螺稠合的饱和或部分不饱和环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;饱和或部分不饱和的6至12元杂双环;或饱和或部分不饱和的6至12元杂三环;并且

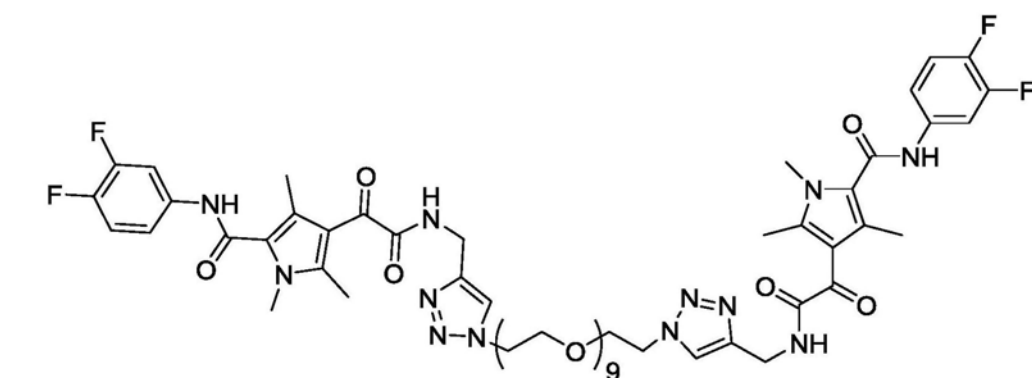
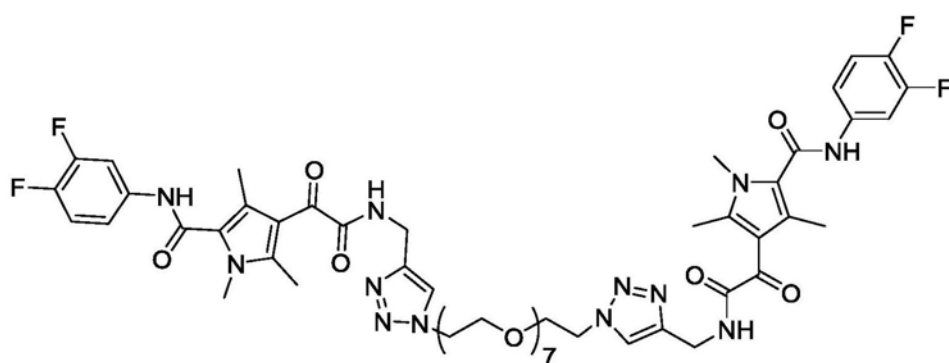
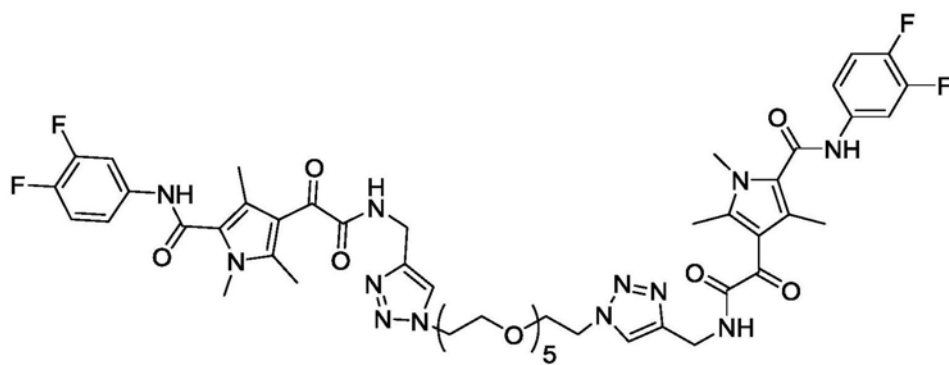
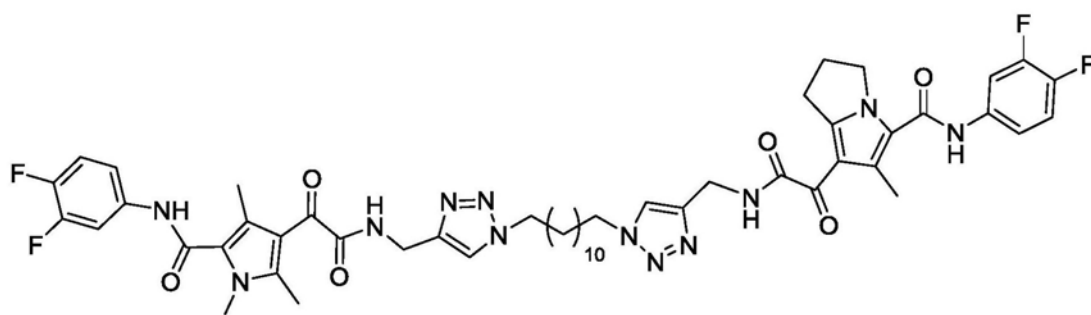
R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、脞、肼、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。

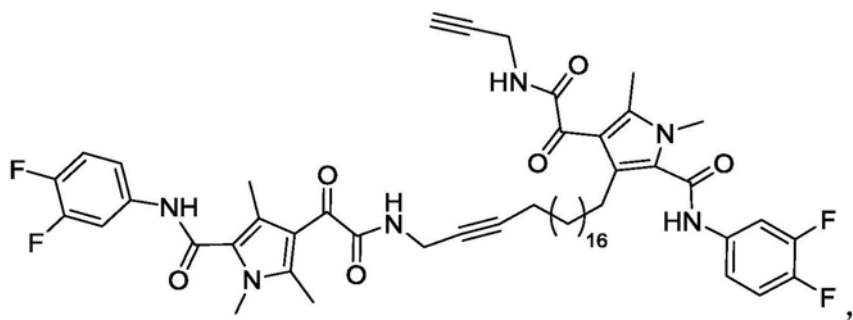
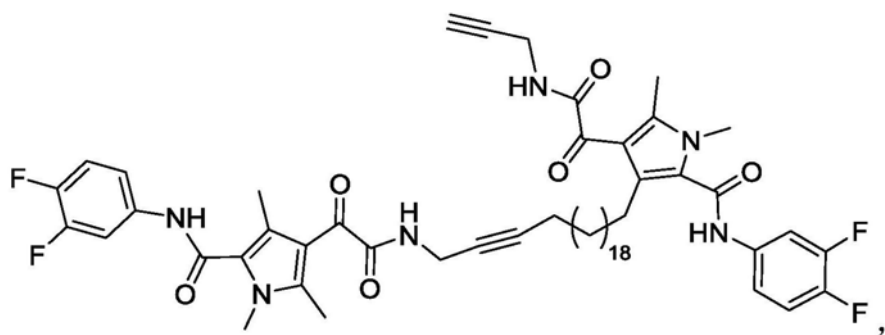
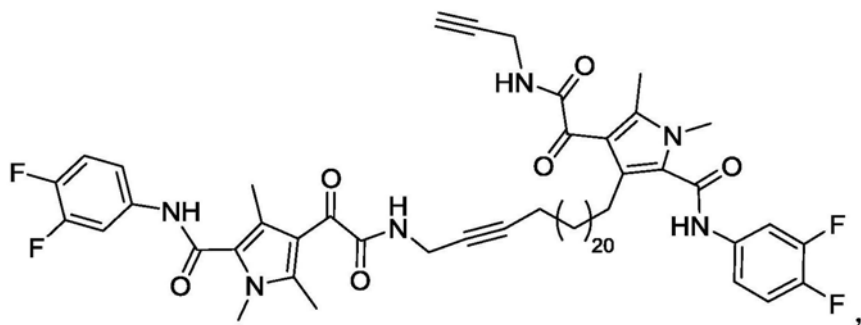
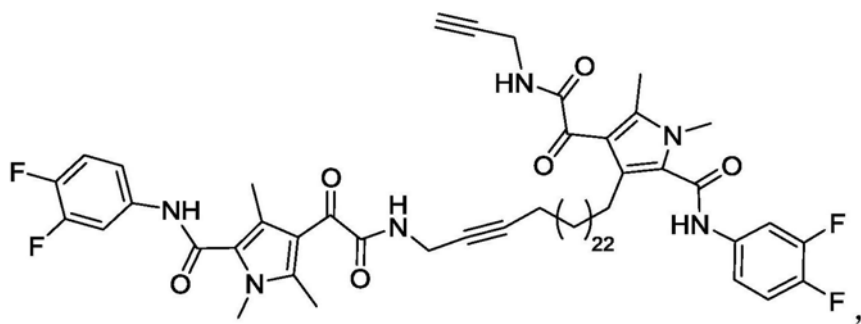
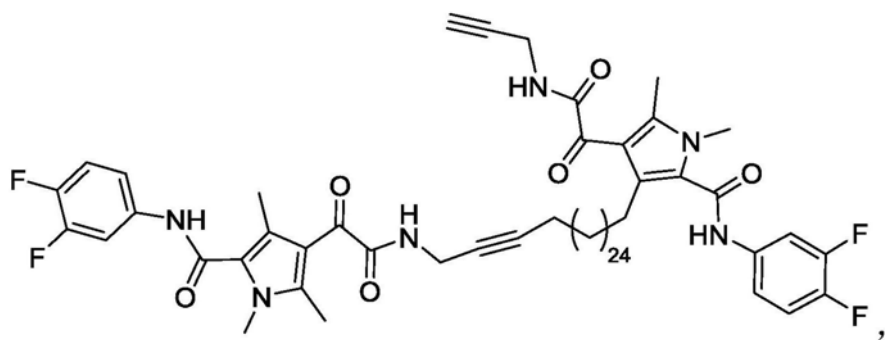
21. 根据权利要求18所述的化合物,其中 R^1 是  。

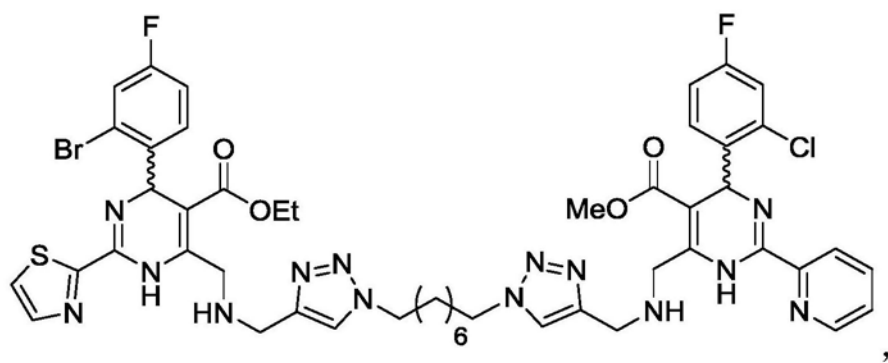
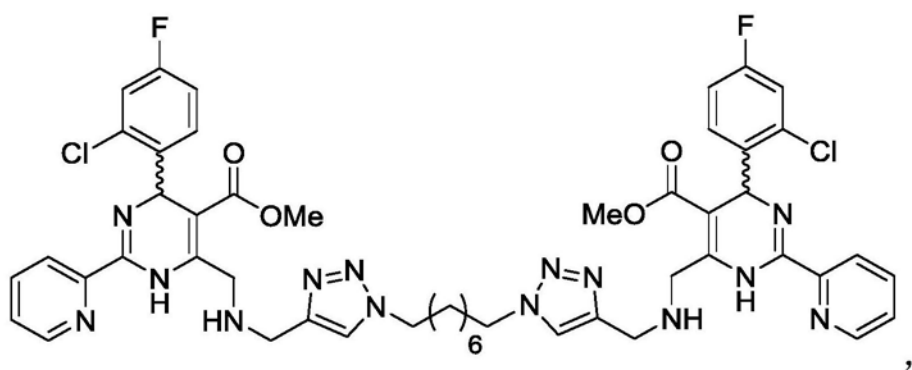
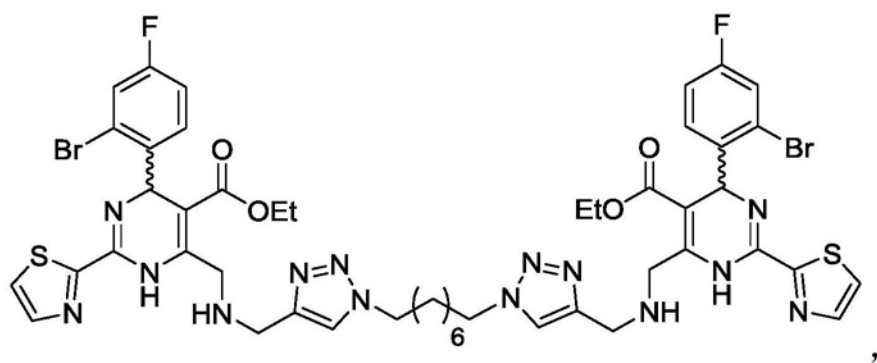
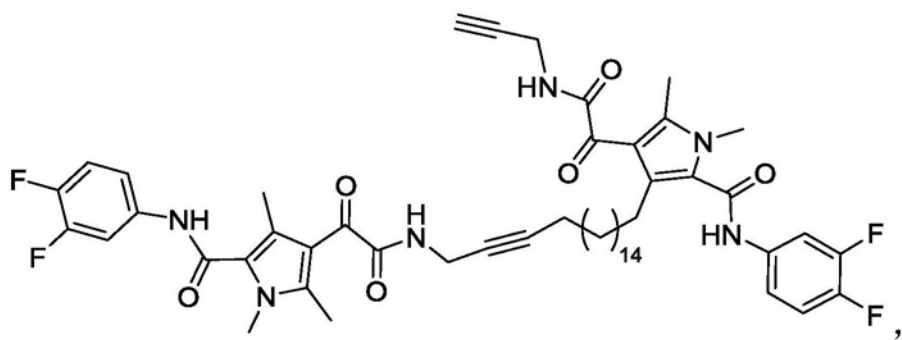
22. 一种化合物,其选自由以下组成的组:

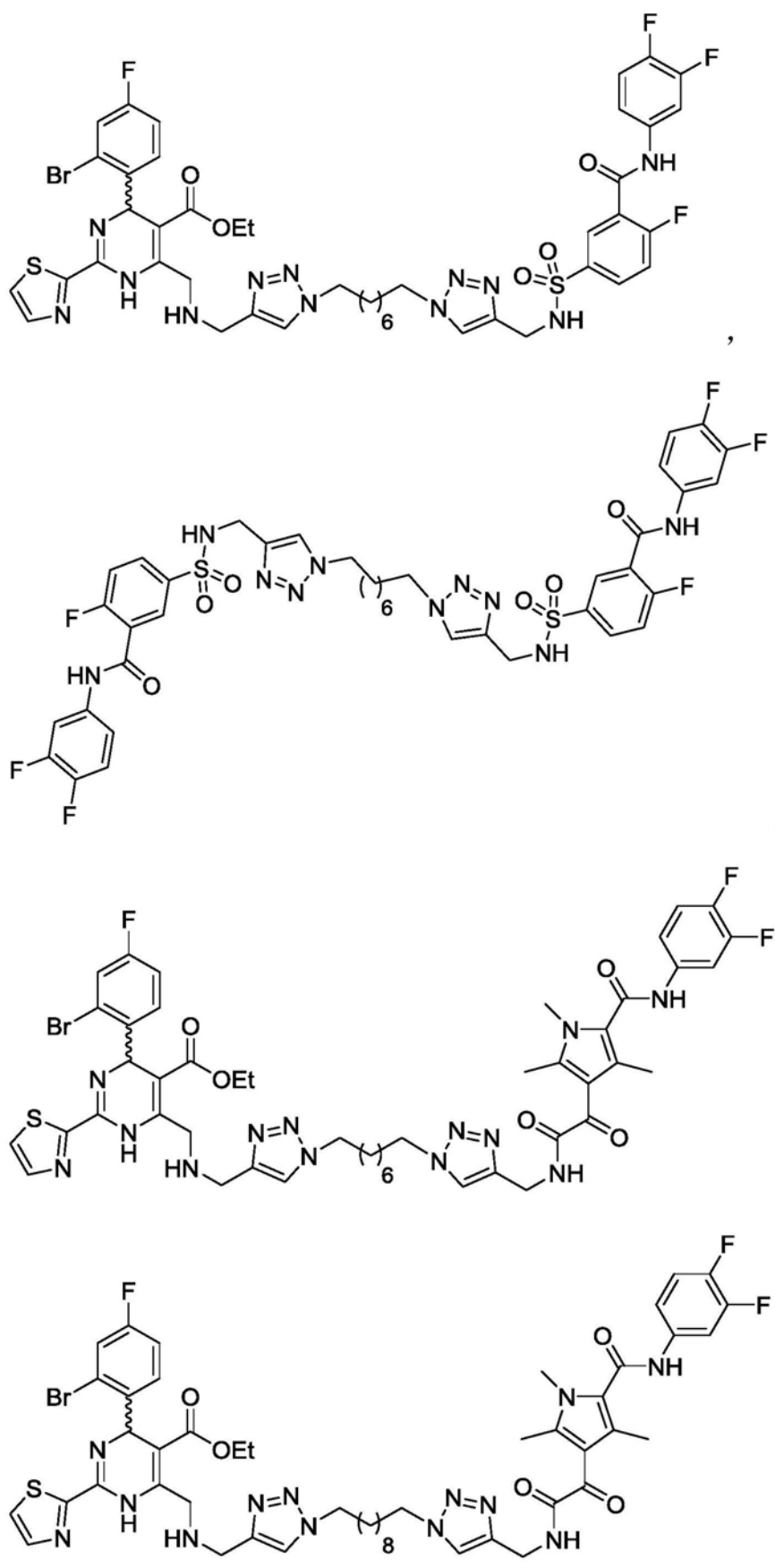


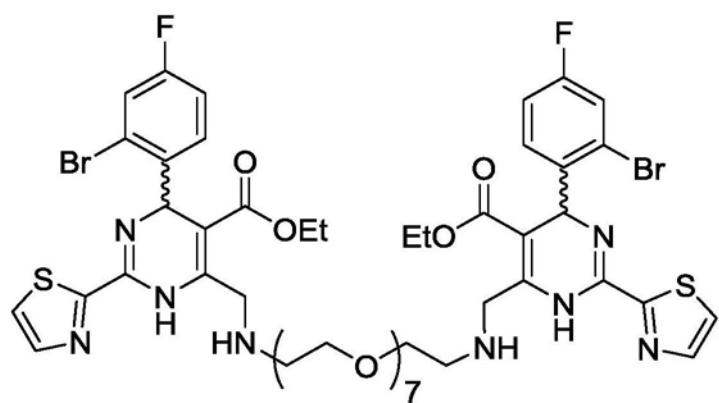
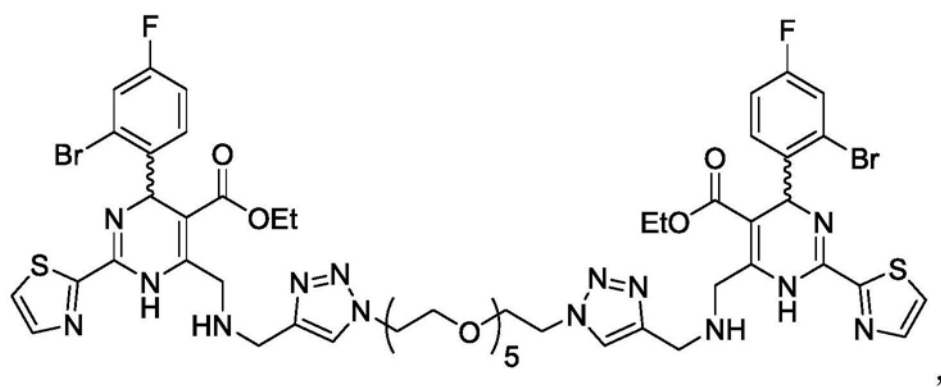
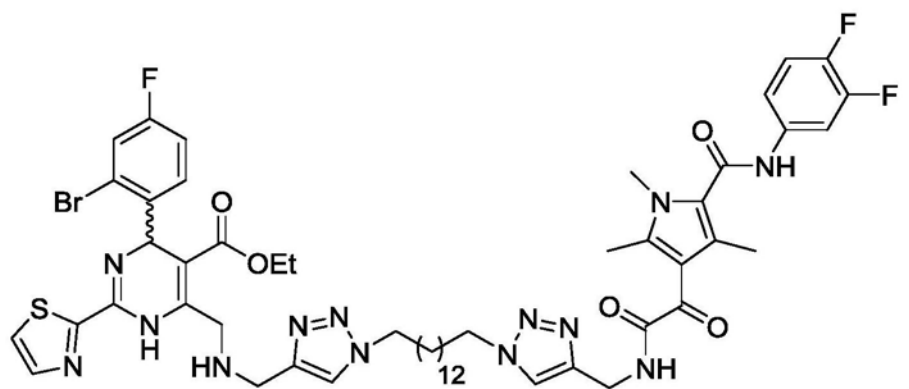
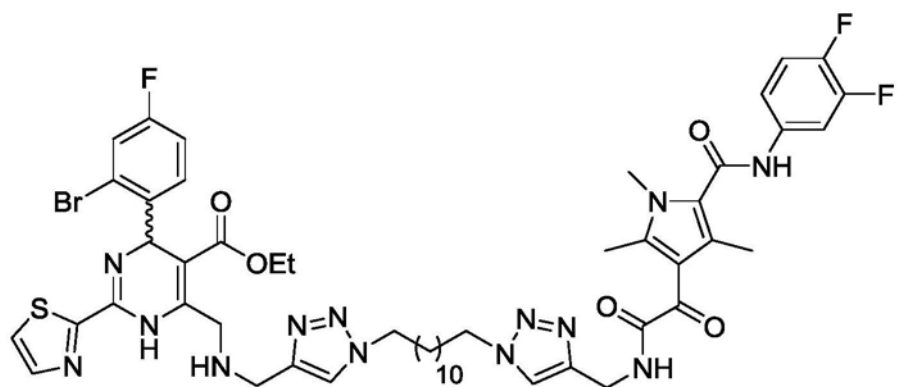


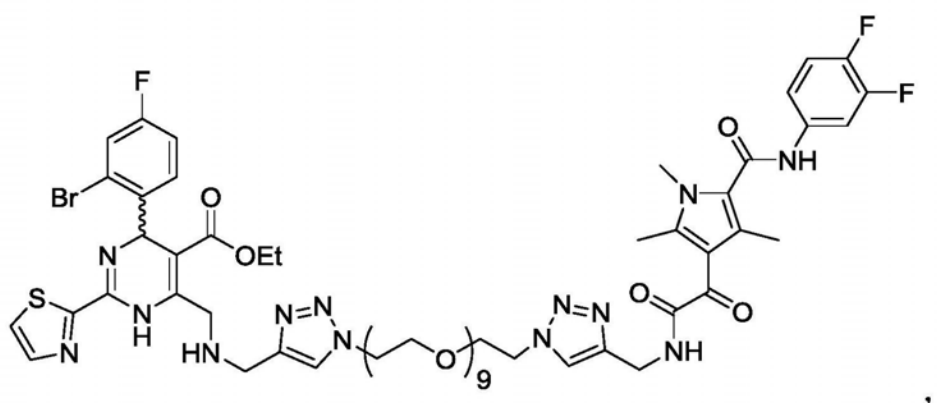
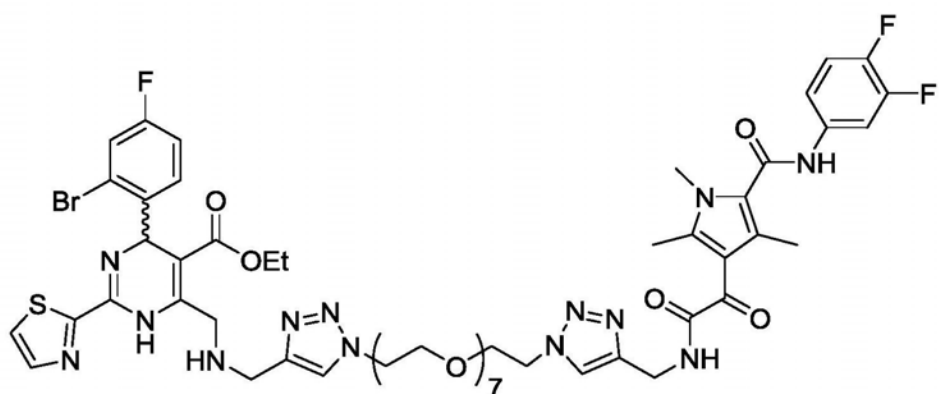
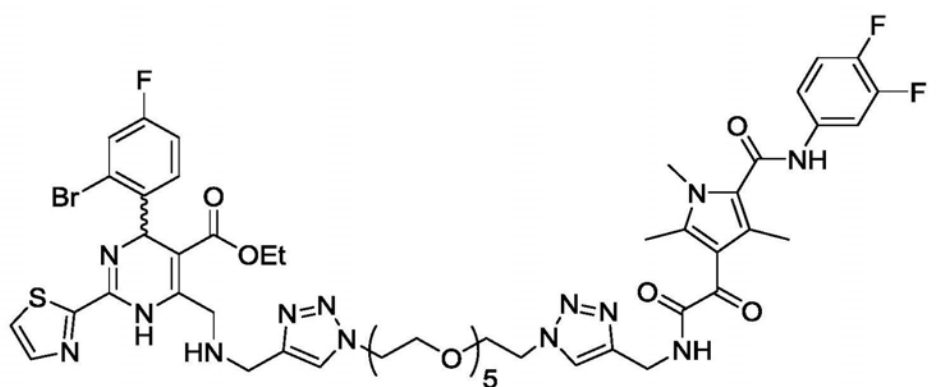
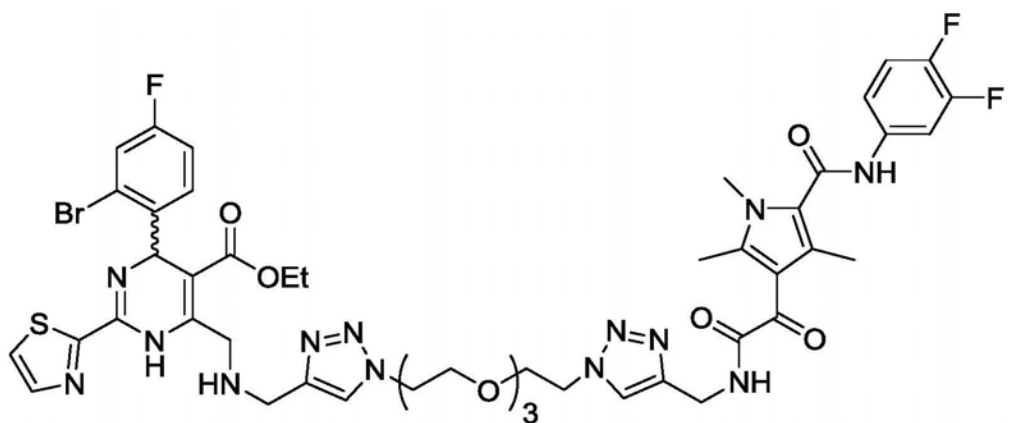


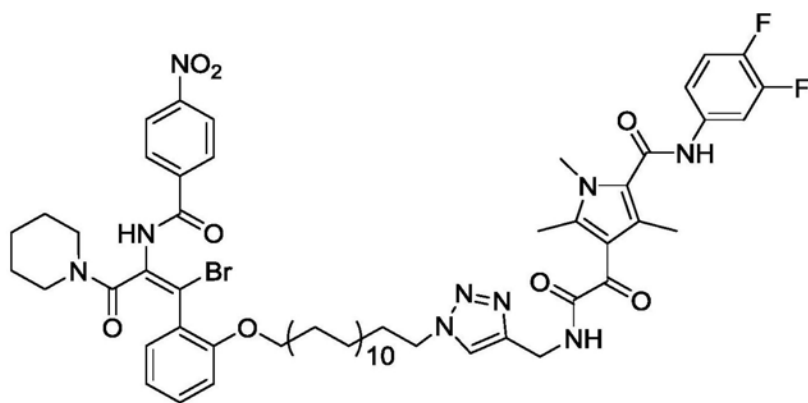
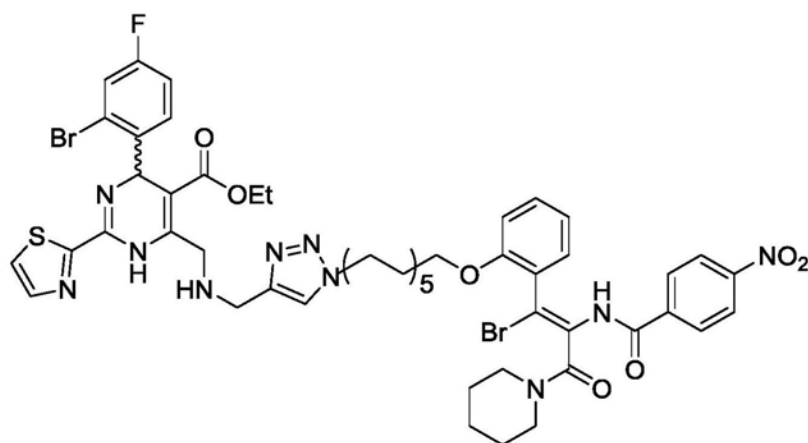
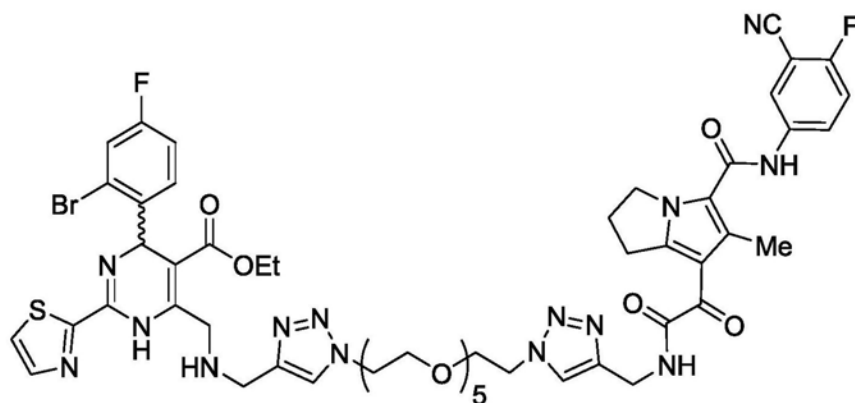
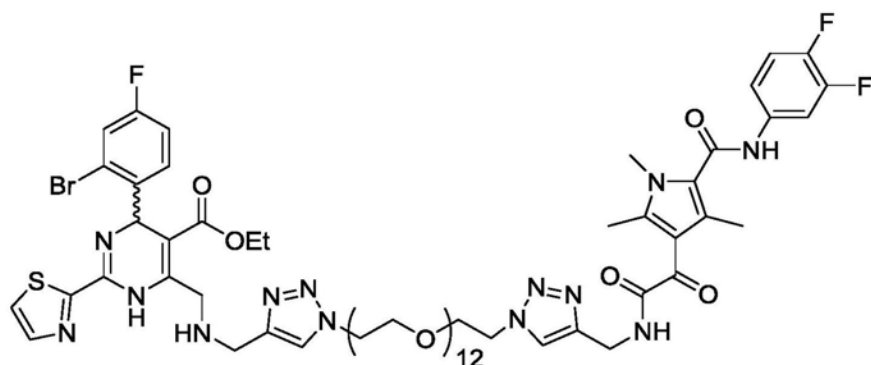


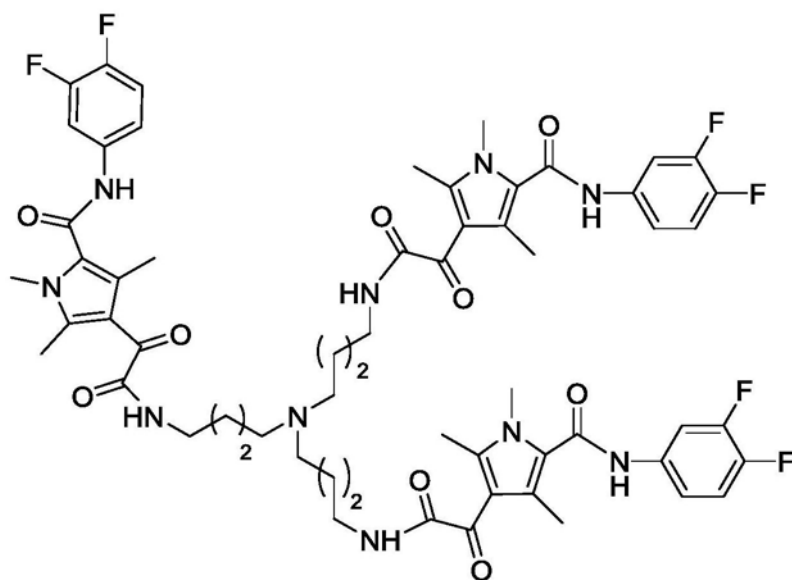
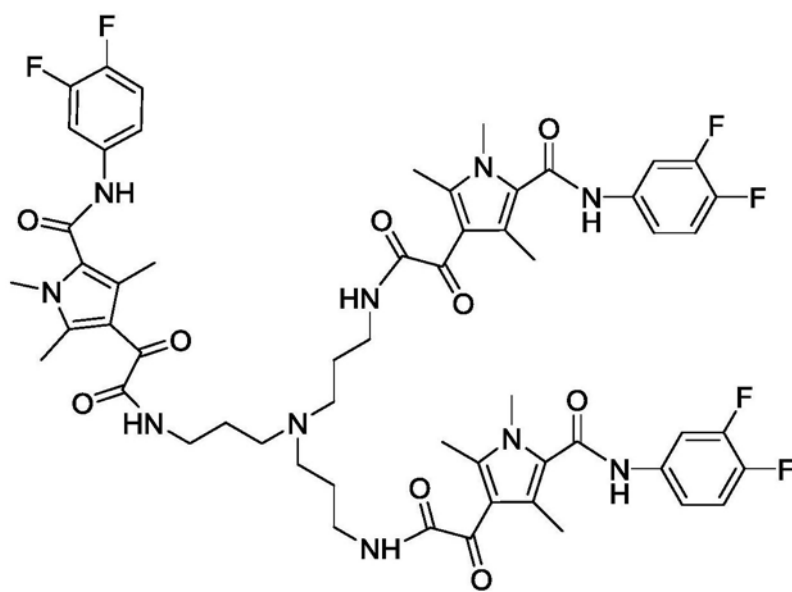
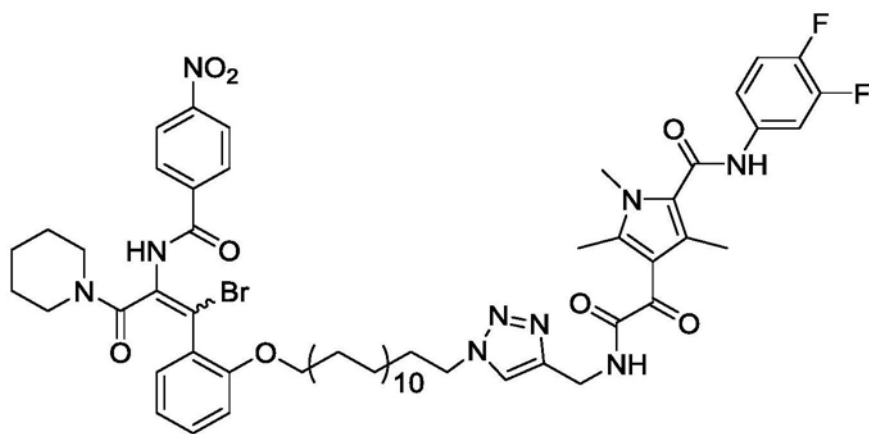


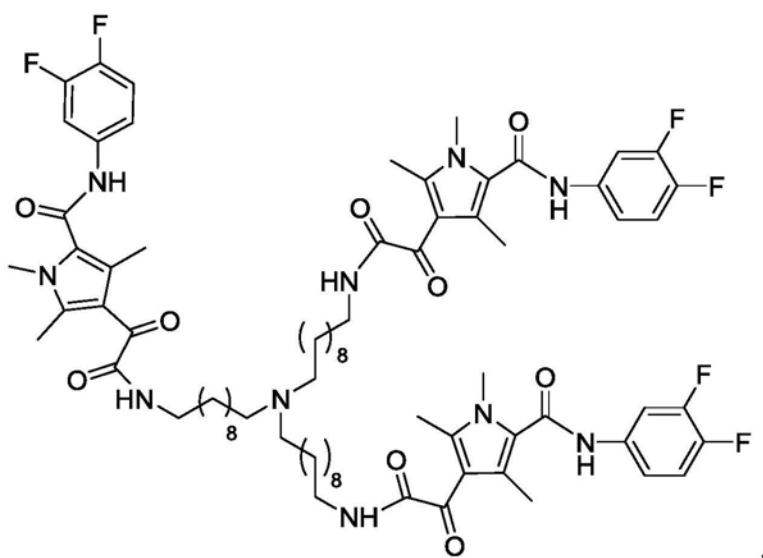
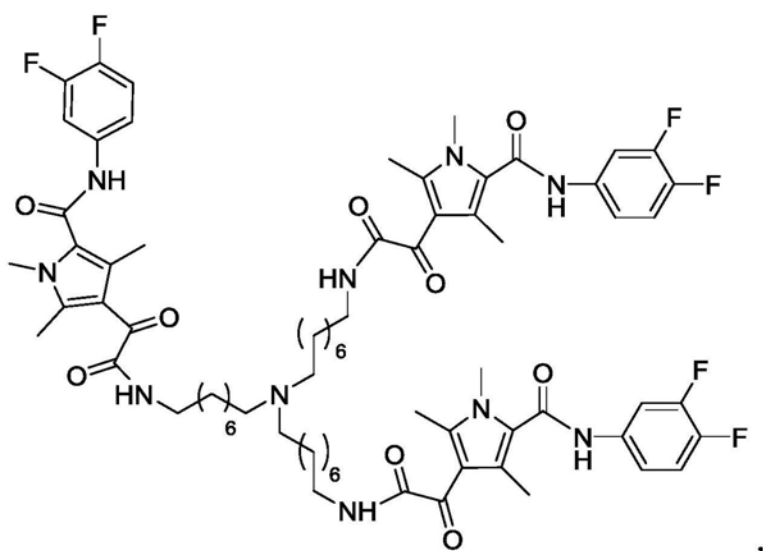
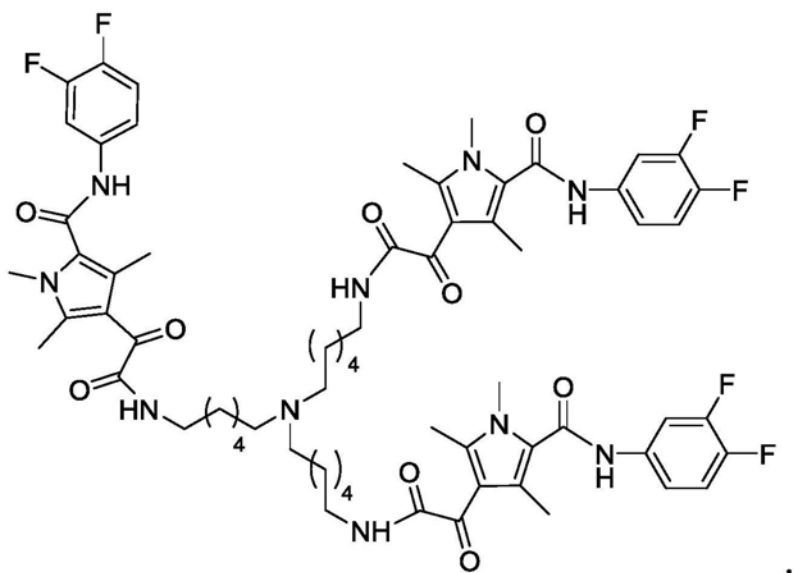


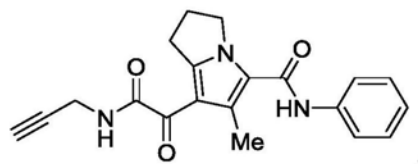
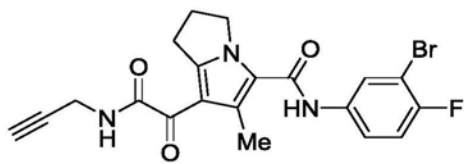
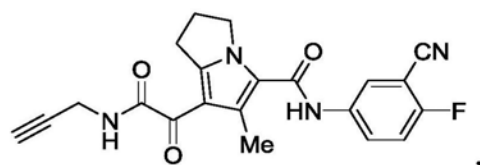
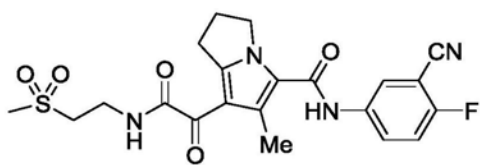
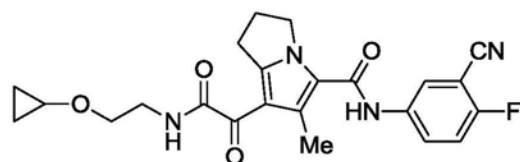
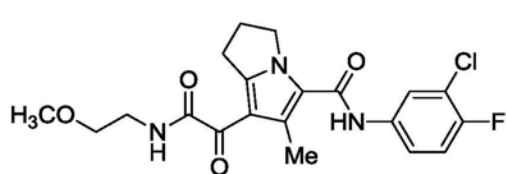
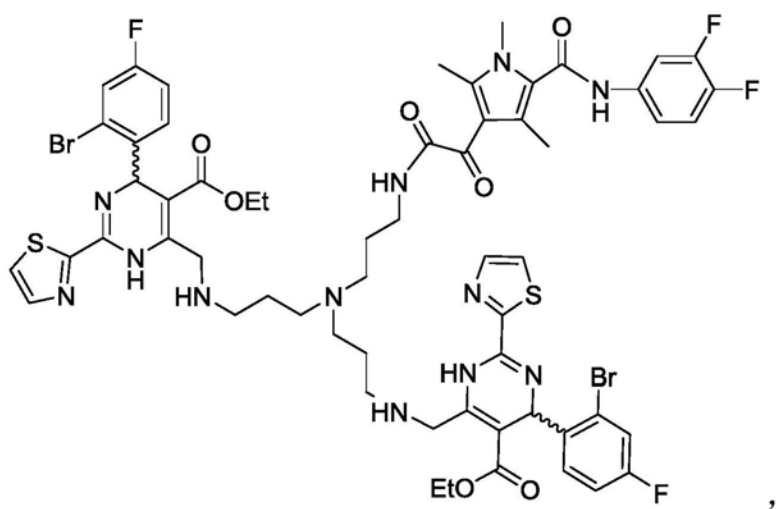
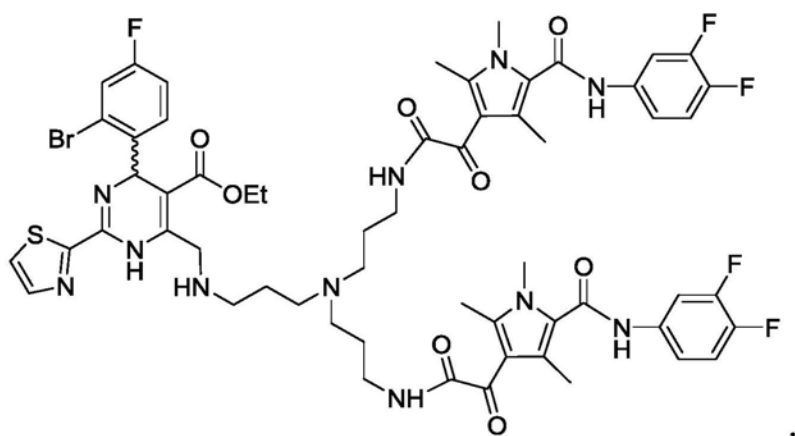


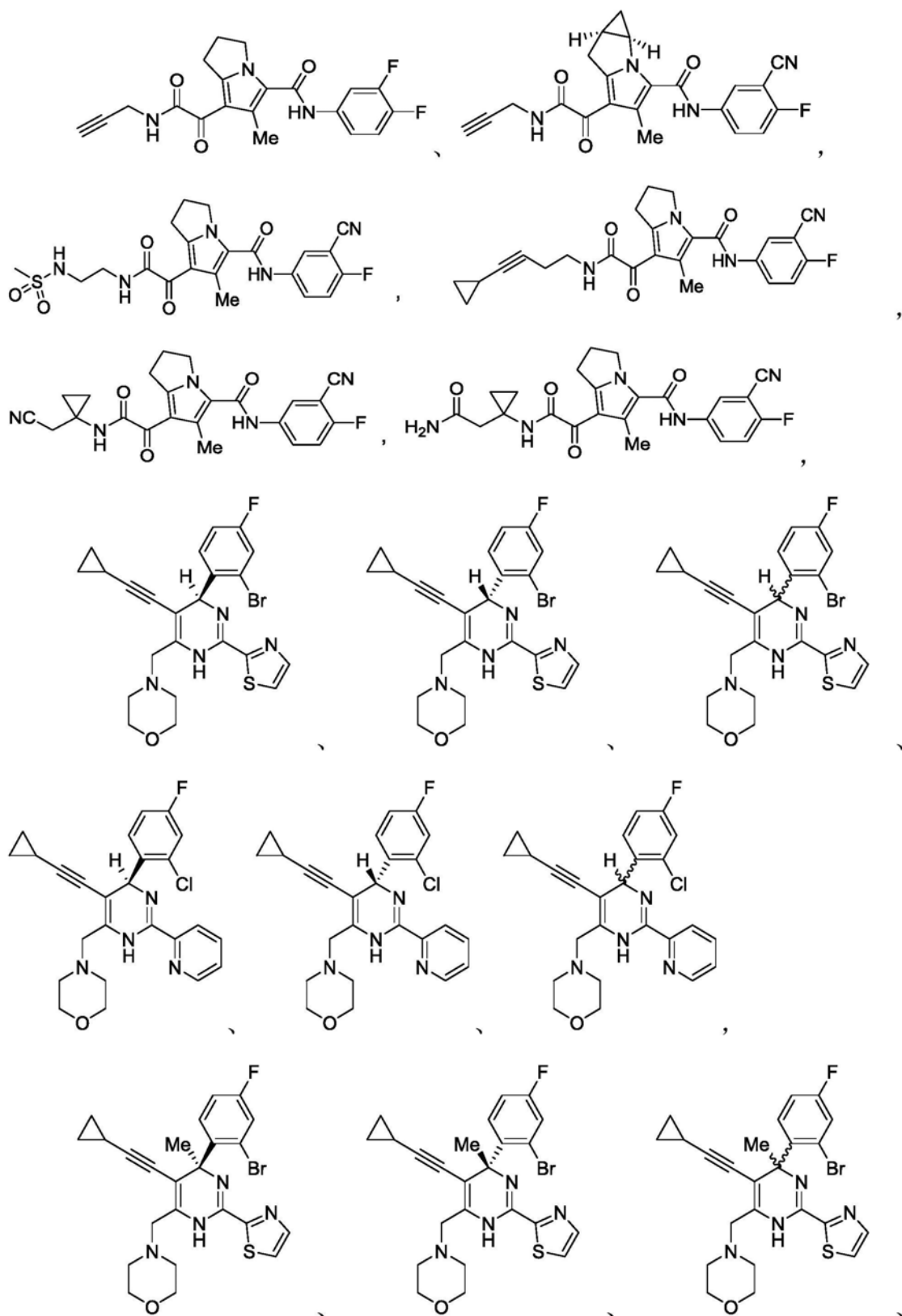


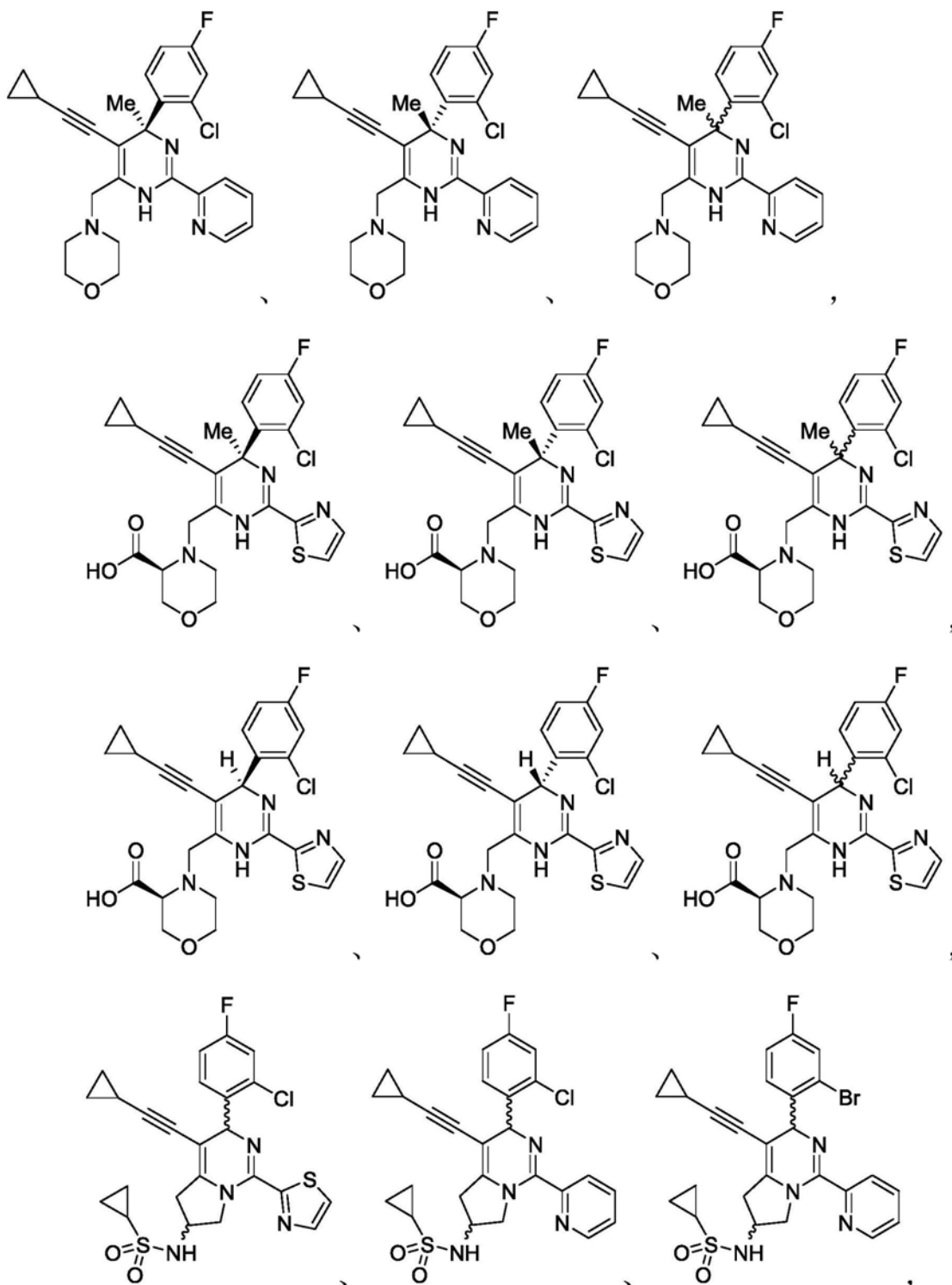


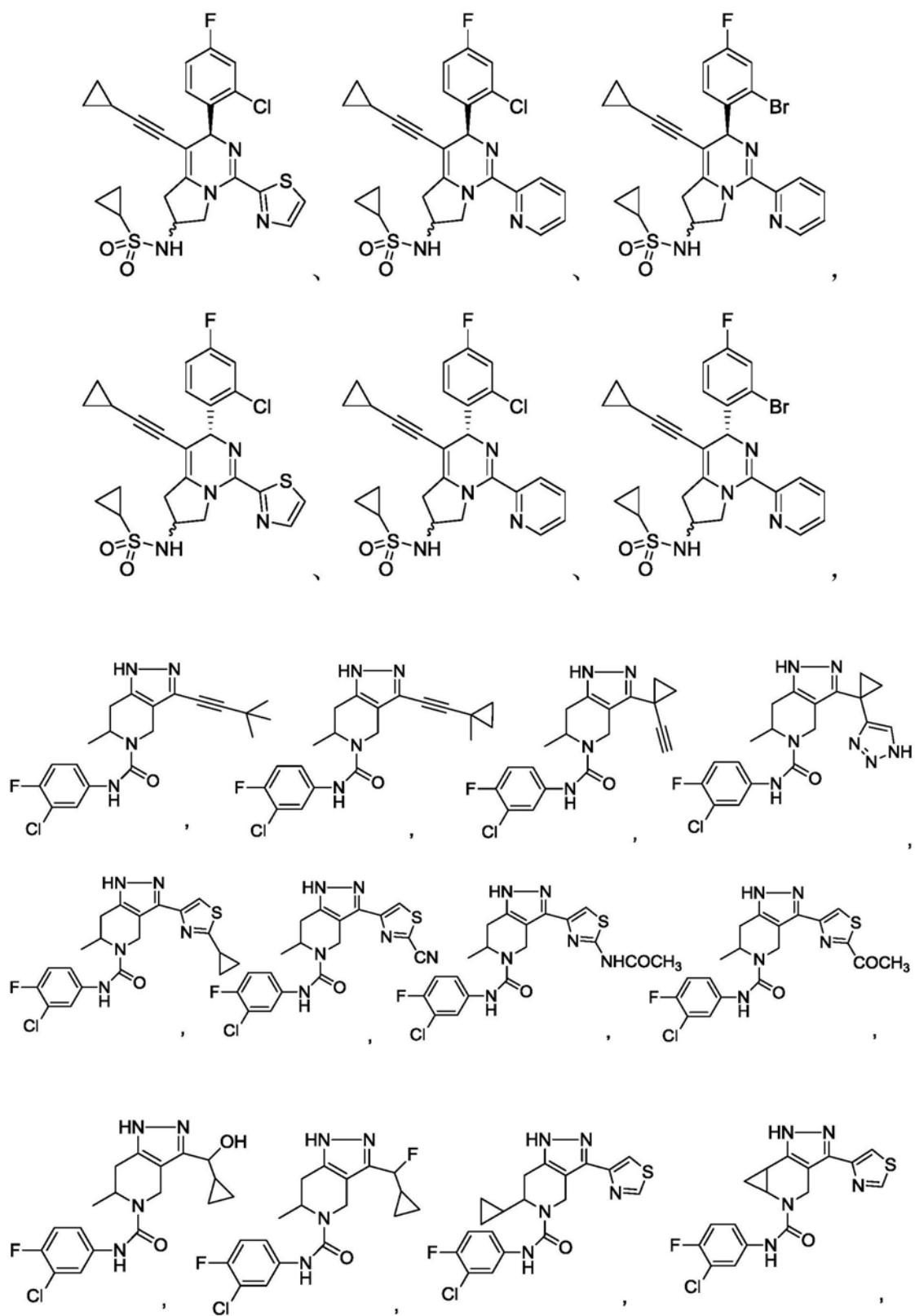


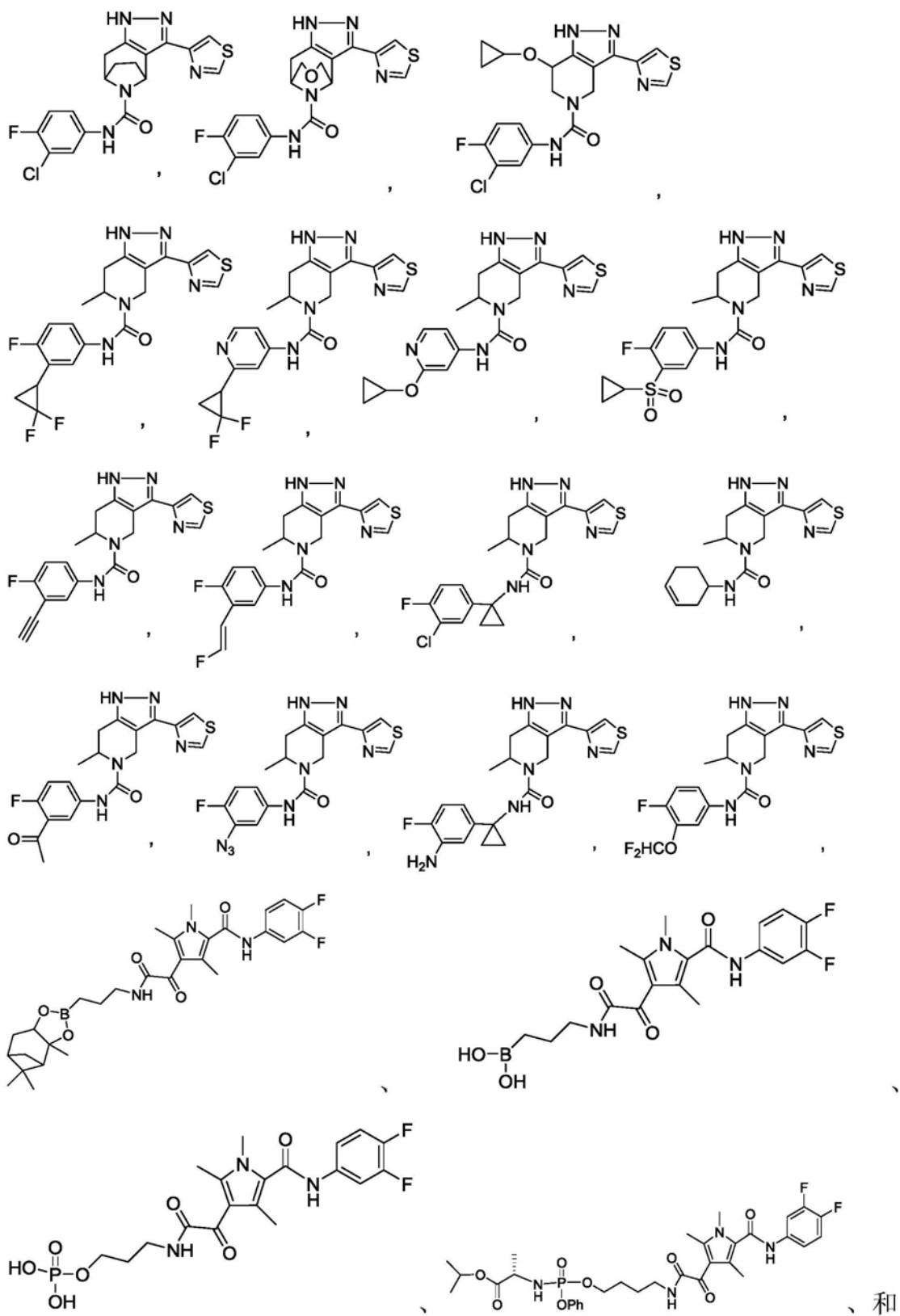


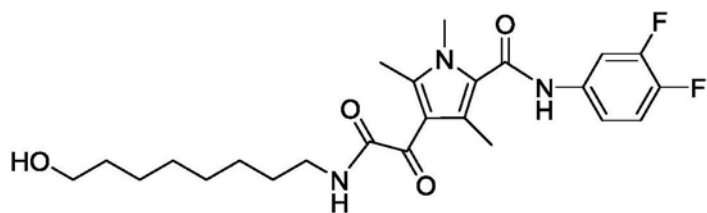






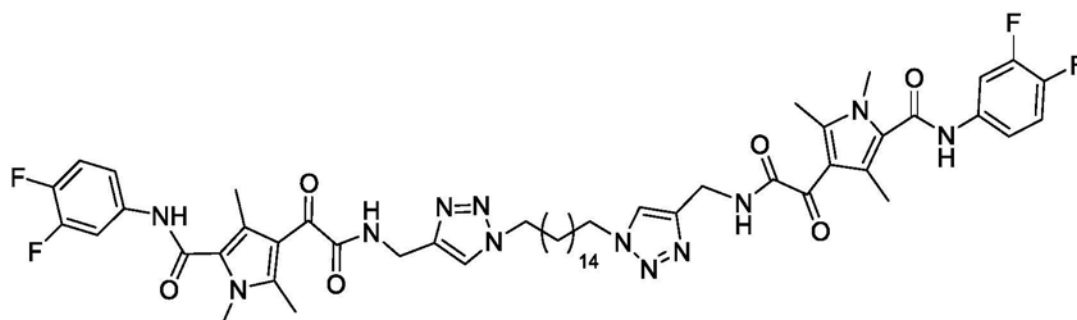
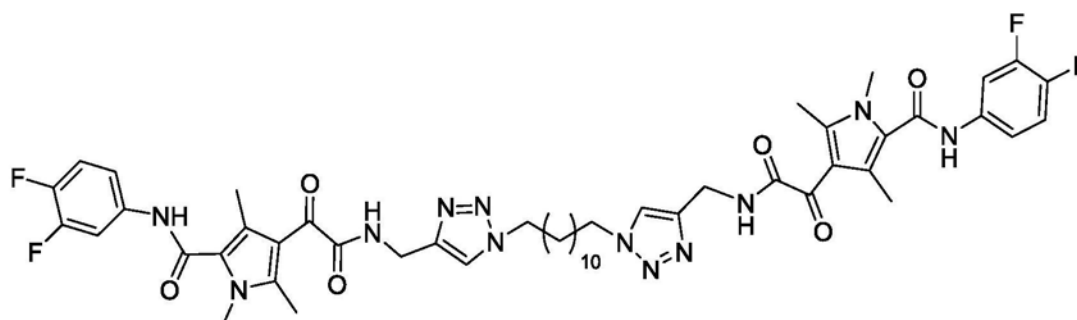
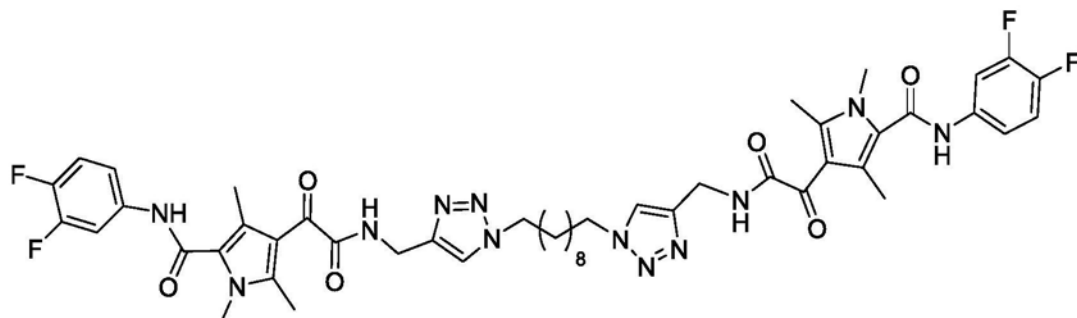


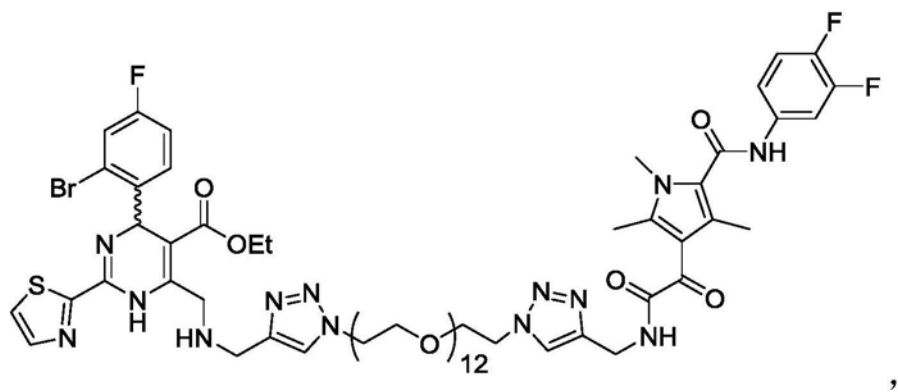
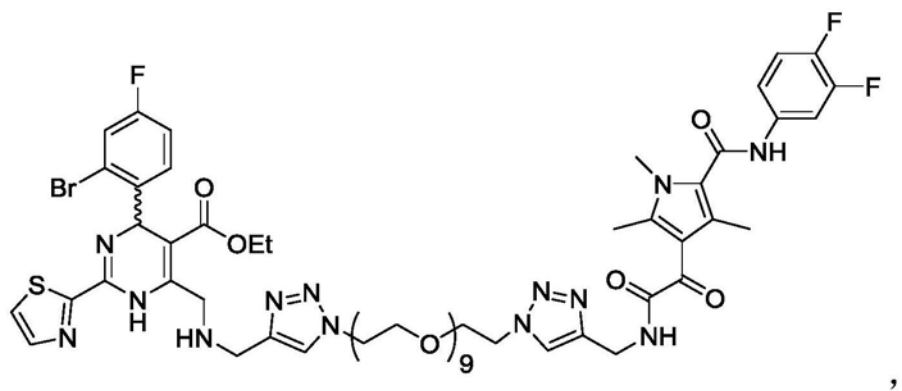
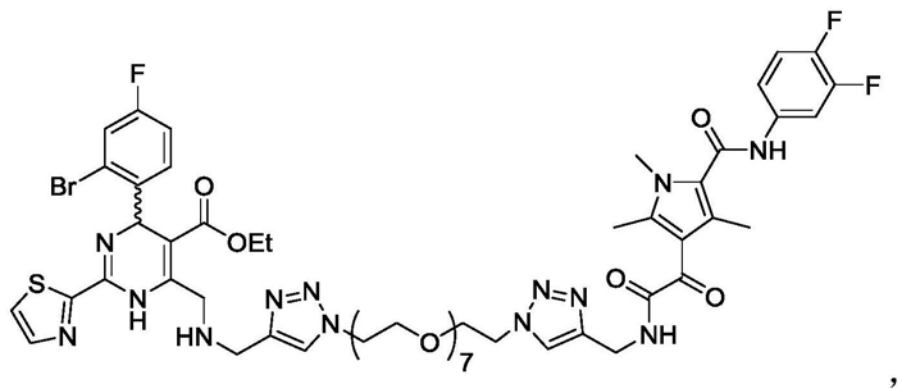
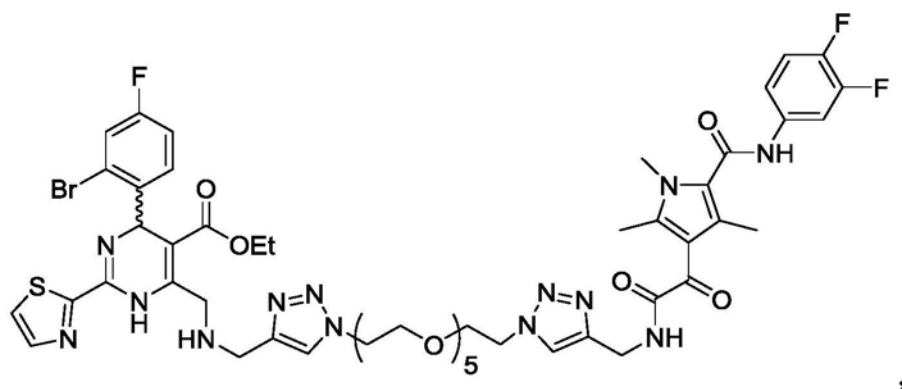


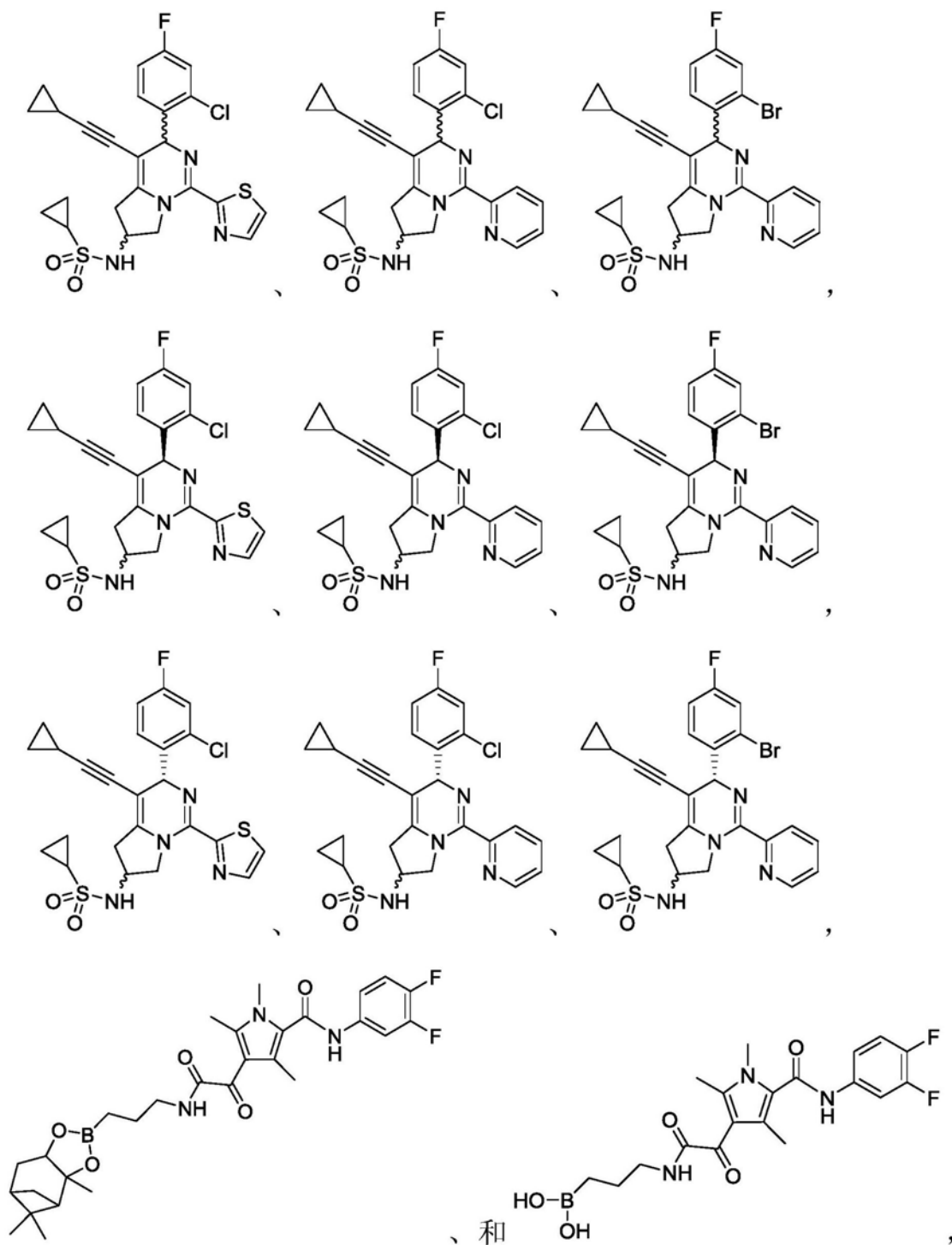


及其药学上可接受的盐或前药。

23. 一种化合物,其选自由以下组成的组:







及其药学上可接受的盐和前药。

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

25. 根据权利要求24所述的组合物,其中所述组合物是透皮组合物或纳米颗粒组合物。

26. 根据权利要求24所述的药物组合物,其还包括第二抗病毒剂。

27. 根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述第二抗病毒剂选自由以下组成的组:聚合酶抑制剂、病毒进入抑制剂、病毒成熟抑制剂、文献描述的衣壳组装调节剂、IMPDH抑制剂、蛋白酶抑制剂、基于免疫的治疗剂、逆转录酶抑制剂、TLR-激动剂、siRNA、shRNA、

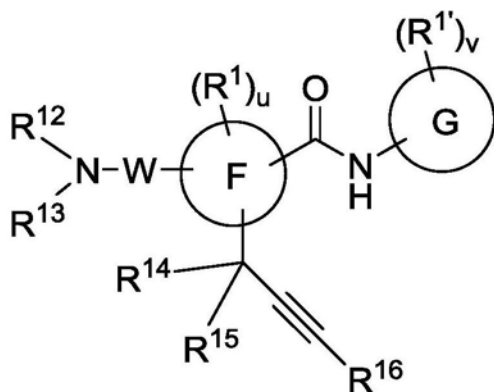
Talens、Crisper/Cas9、mir (microRNA)、不同或未知机制的药剂及其组合。

28. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物在制备用于治疗HBV感染、预防HBV感染或降低HBV感染的生物学活性的药物中的用途。

29. 一种治疗感染HBV的宿主、预防HBV感染、治愈HBV感染或降低宿主中HBV感染的生物学活性的方法,其包括向需要其治疗的患者施用有效量的权利要求1-23中任一项所述的化合物。

30. 根据权利要求29所述的方法,其中所述方法还包括与权利要求1-23中任一项所述的化合物组合或交替施用另一种抗HBV剂。

31. 下式化合物:



式 11

或其药学上可接受的盐或前药,其中当 R^1 和 $R^{1'}$ 与碳连接时,它们独立地为氢、卤素、 CF_3 、羟基、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

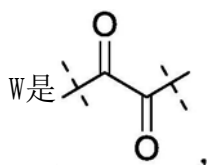
当 R^1 和 $R^{1'}$ 与氮连接时,它们独立地为氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、羰基烷基、羰基芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-6} 烯基、杂环基烷基、 C_{1-6} 羟烷基或 $S(O)_2R'$;

每个 R' 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或芳基烷基,或者如果两个 R' 存在于相同的氮原子上,则它们可以结合在一起形成任选含有N、O或S的 C_{3-6} 烷基环;其中 R' 基团可以被一个或多个如上定义的取代基取代,例如, C_{1-6} 羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基;

u 和 v 独立地为0、1、2、3、4或5;

G是苯基,含有一个、两个或三个氮原子的六元杂芳环,含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环、 C_{4-14} 双环;烷基杂芳基、立方烷或烷基芳基;

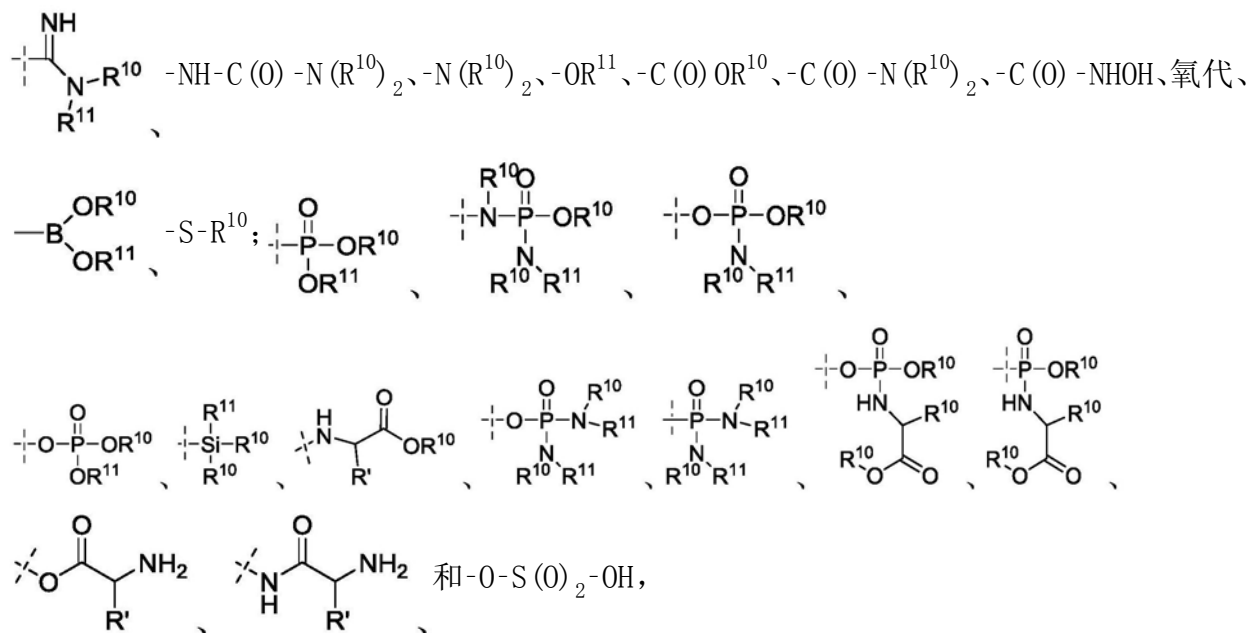
F选自由以下组成的组:含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;以及含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环,



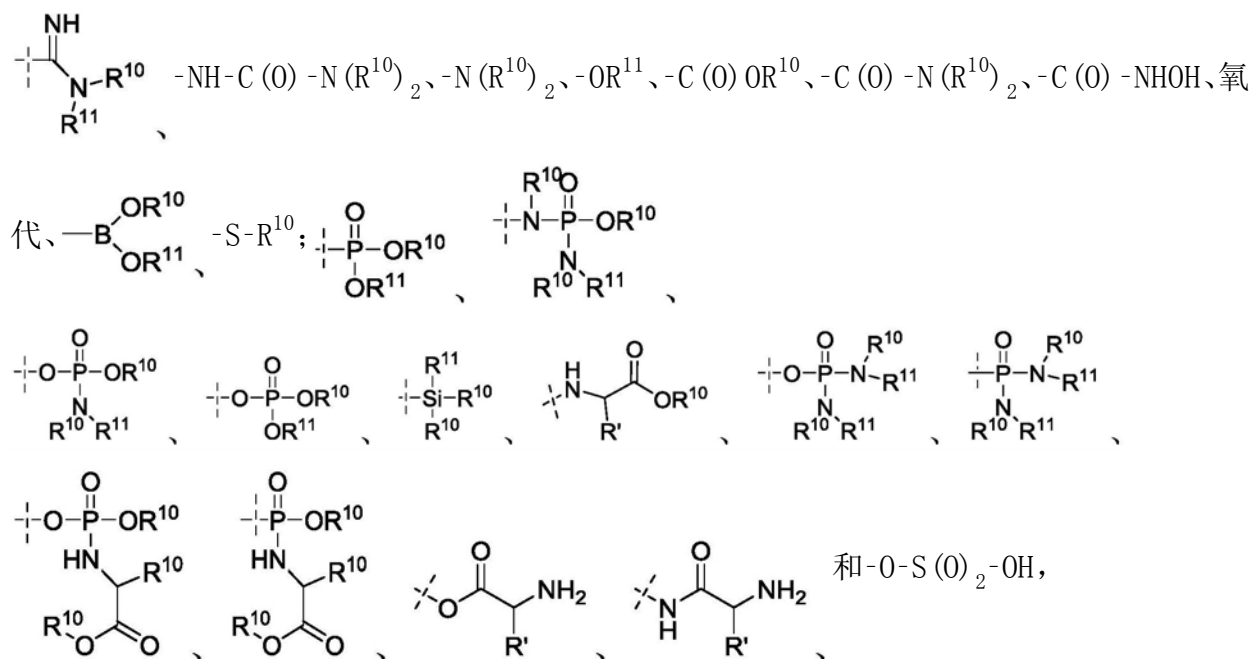
R^{12} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，

R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基、立方烷、 C_{4-14} 双环；含有零个、一个或两个独立地为N、O、S的杂原子的六元桥环或螺稠合环或含有一个或多个独立地选自N、O或S的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的环，

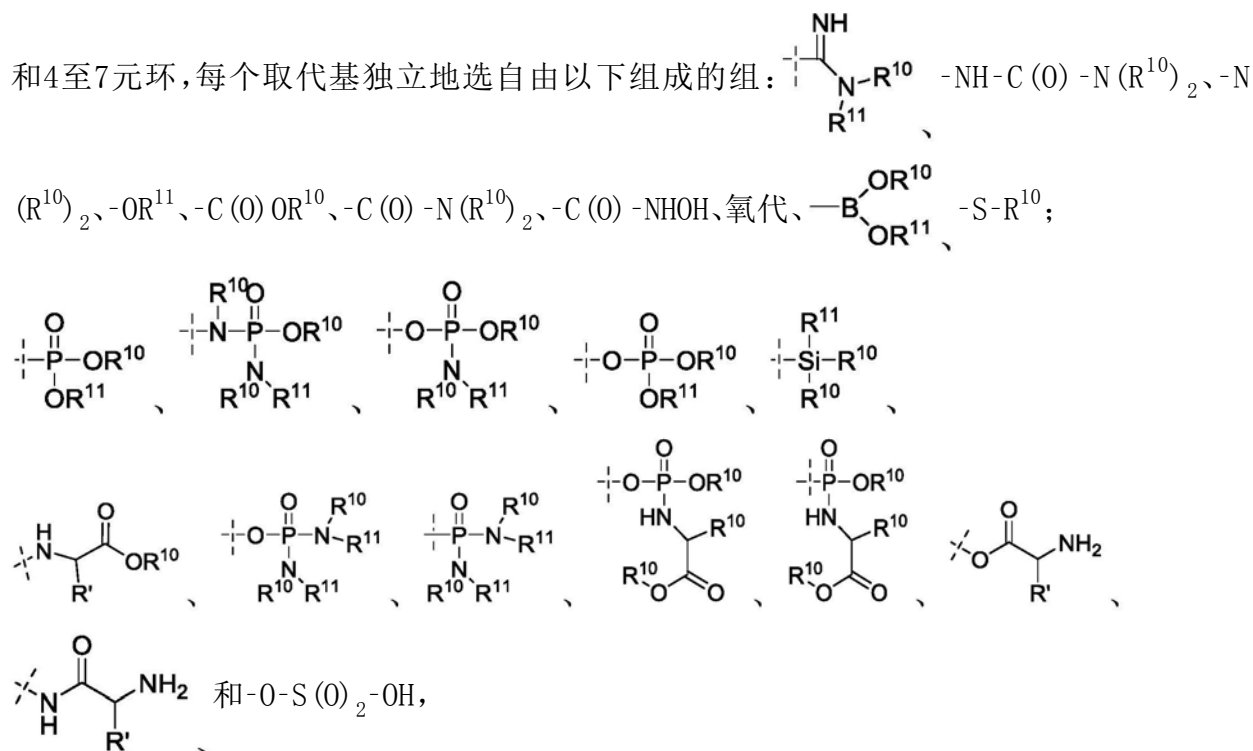
R^{13} 任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自以下组成的组：



其中，当G为取代的芳基，或F为取代的五元环杂芳基时，取代基选自以下组成的组：



或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和或不饱



R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥连或螺稠合的饱和或部分不饱和环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;饱和或部分不饱和的6至12元杂双环;或饱和或部分不饱和的6至12元杂三环;并且

R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、脞、胼、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。

R^{14} 和 R^{15} 独立地为H, C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基,

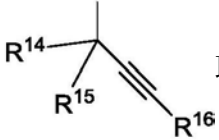
R^{14} 和 R^{15} 可以一起形成任选取代的3至5元环,并且

R^{16} 是H或 C_{1-6} 烷基。

32. 根据权利要求31所述的化合物,其中R'仅限于天然氨基酸中出现的那些。

33. 根据权利要求31所述的化合物,其中G是苯基。

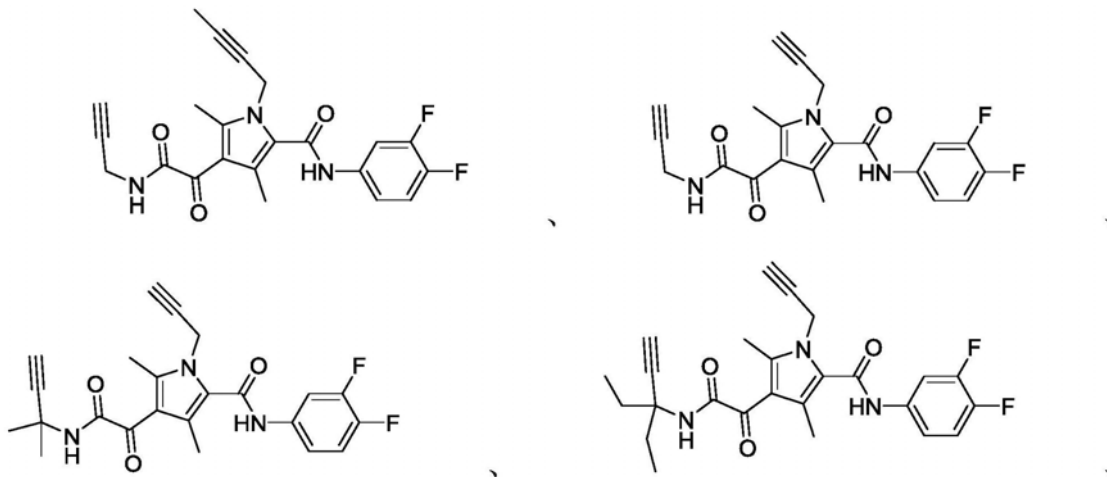
34. 根据权利要求31所述的化合物,其中F是吡咯基。

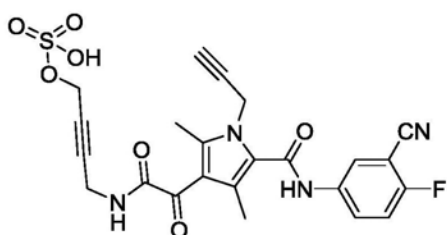
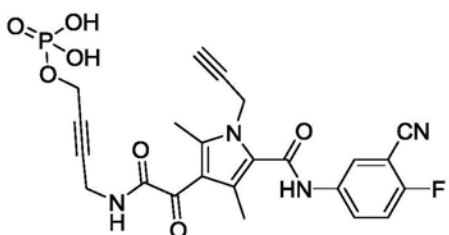
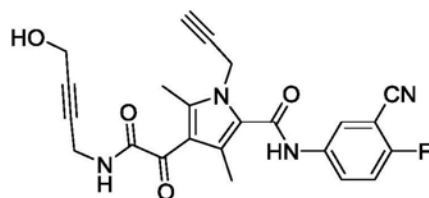
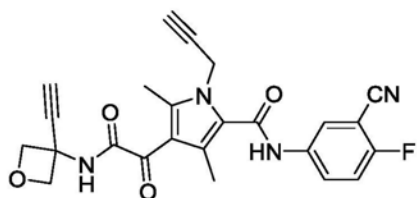
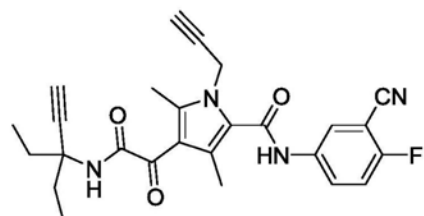
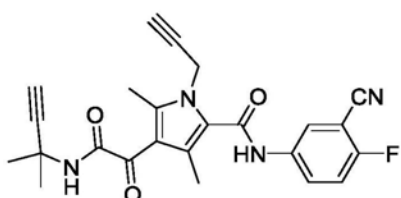
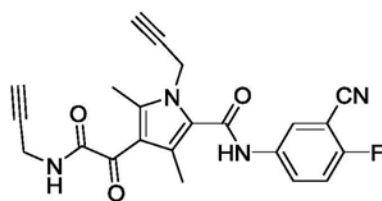
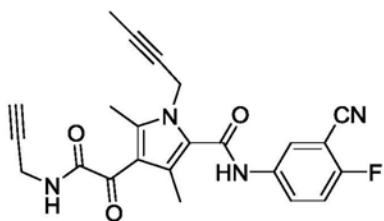
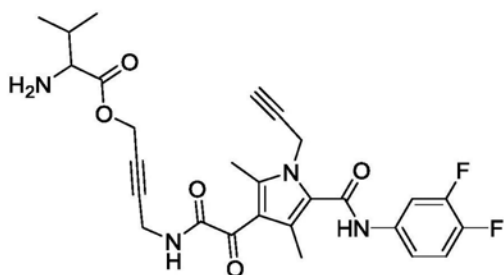
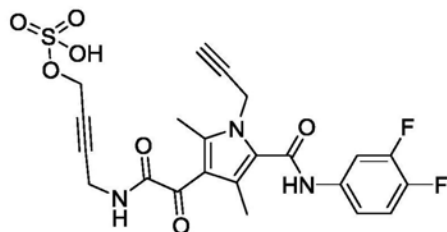
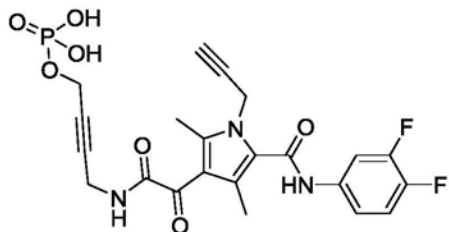
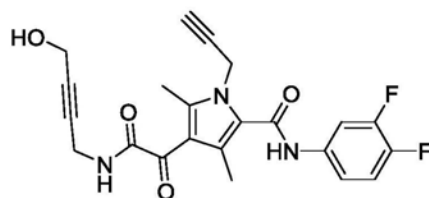
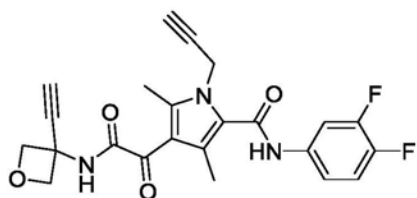
35. 根据权利要求34所述的化合物, 其中  取代基连接到环氮上。

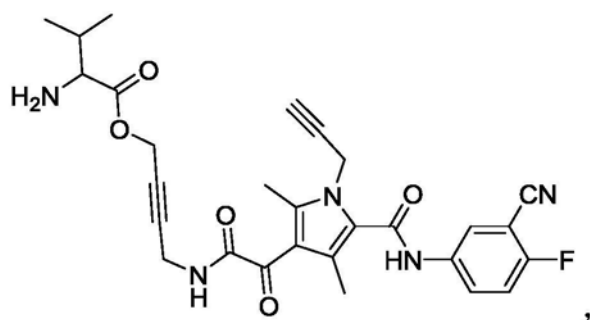
36. 根据权利要求31所述的化合物, 其中R¹选自自由以下组成的组: F、CN和OH。

37. 根据权利要求31所述的化合物, 其中R¹是甲基。

38. 一种化合物, 其选自自由以下组成的组:







及其药学上可接受的盐和前药。

39. 一种药物组合物, 其包含权利要求31至38中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

40. 根据权利要求39所述的组合物, 其中所述组合物是透皮组合物或纳米颗粒组合物。

41. 根据权利要求40所述的药物组合物, 其还包括第二抗病毒剂。

41. 根据权利要求41所述的药物组合物, 其中所述第二抗病毒剂选自由以下组成的组: 聚合酶抑制剂、病毒进入抑制剂、病毒成熟抑制剂、文献描述的衣壳组装调节剂、IMPDH抑制剂、蛋白酶抑制剂、基于免疫的治疗剂、逆转录酶抑制剂、TLR-激动剂、siRNA、shRNA、Talens、Crisper/Cas9、mir (microRNA)、不同或未知机制的药剂及其组合。

42. 根据权利要求31-38中任一项所述的化合物在制备用于治疗HBV感染、预防HBV感染或降低HBV感染的生物学活性的药物中的用途。

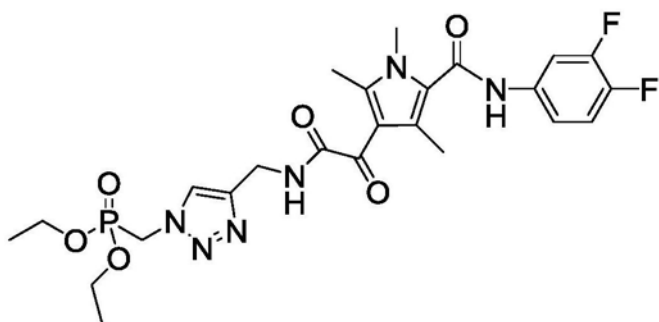
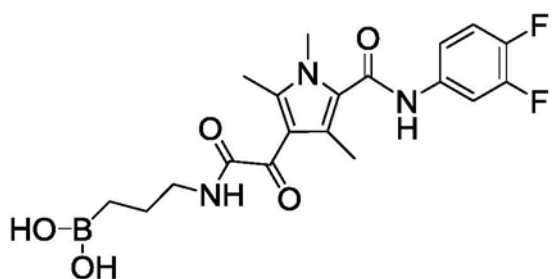
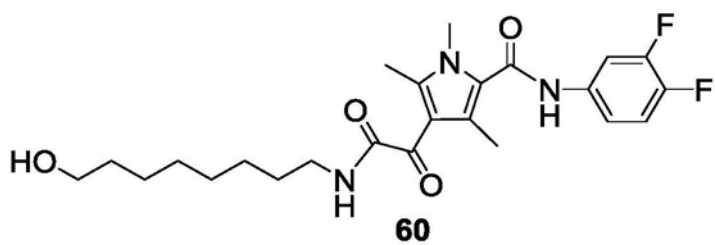
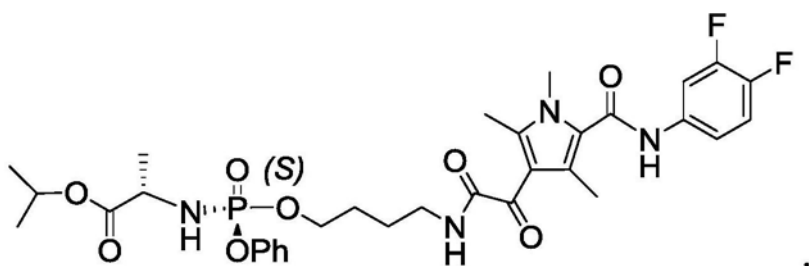
43. 一种治疗感染HBV的宿主、预防HBV感染、治愈HBV感染或降低宿主中HBV感染的生物学活性的方法, 其包括向需要其治疗的患者施用有效量的权利要求31-38中任一项所述的化合物。

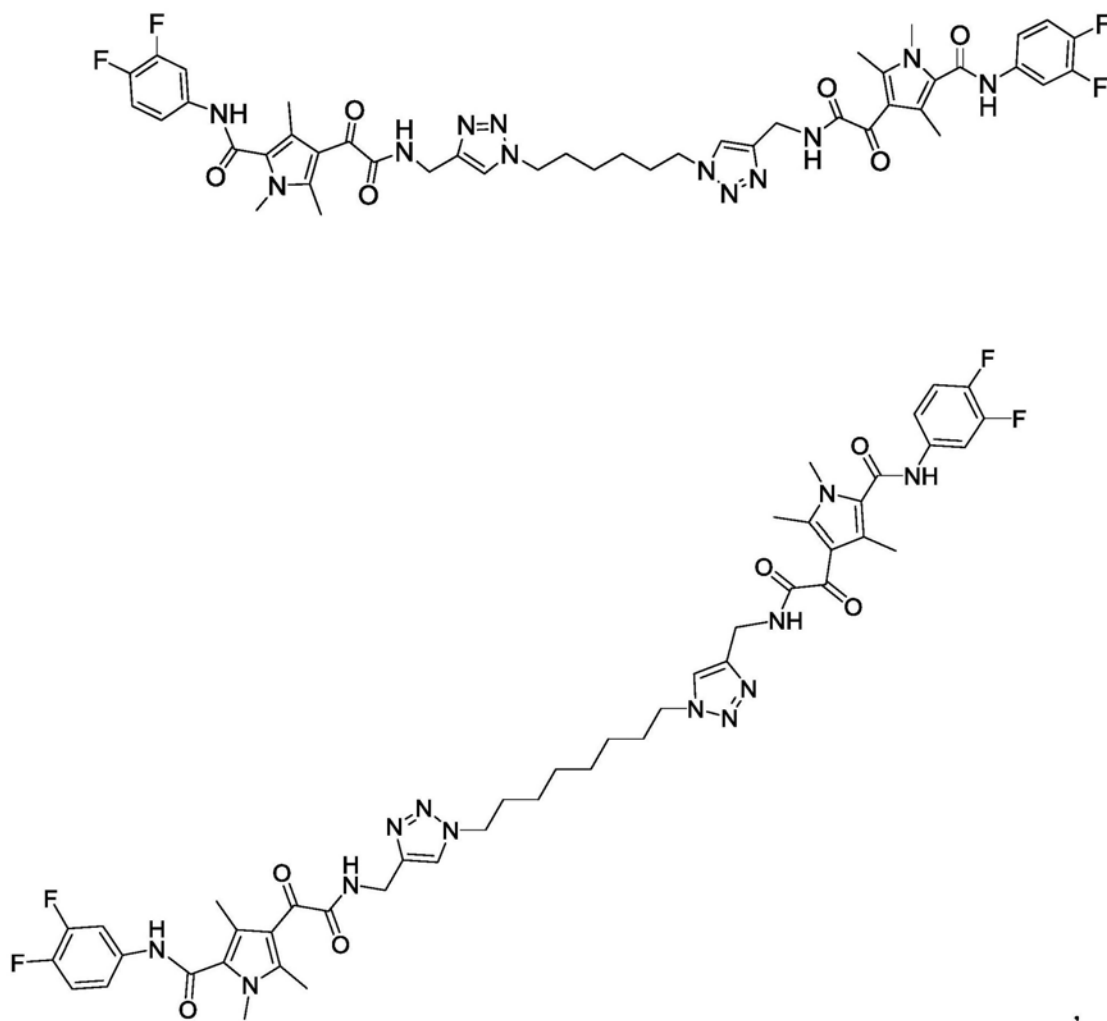
44. 根据权利要求43所述的方法, 其中所述方法还包括与权利要求31-32中任一项所述的化合物组合或交替施用另一种抗HBV剂。

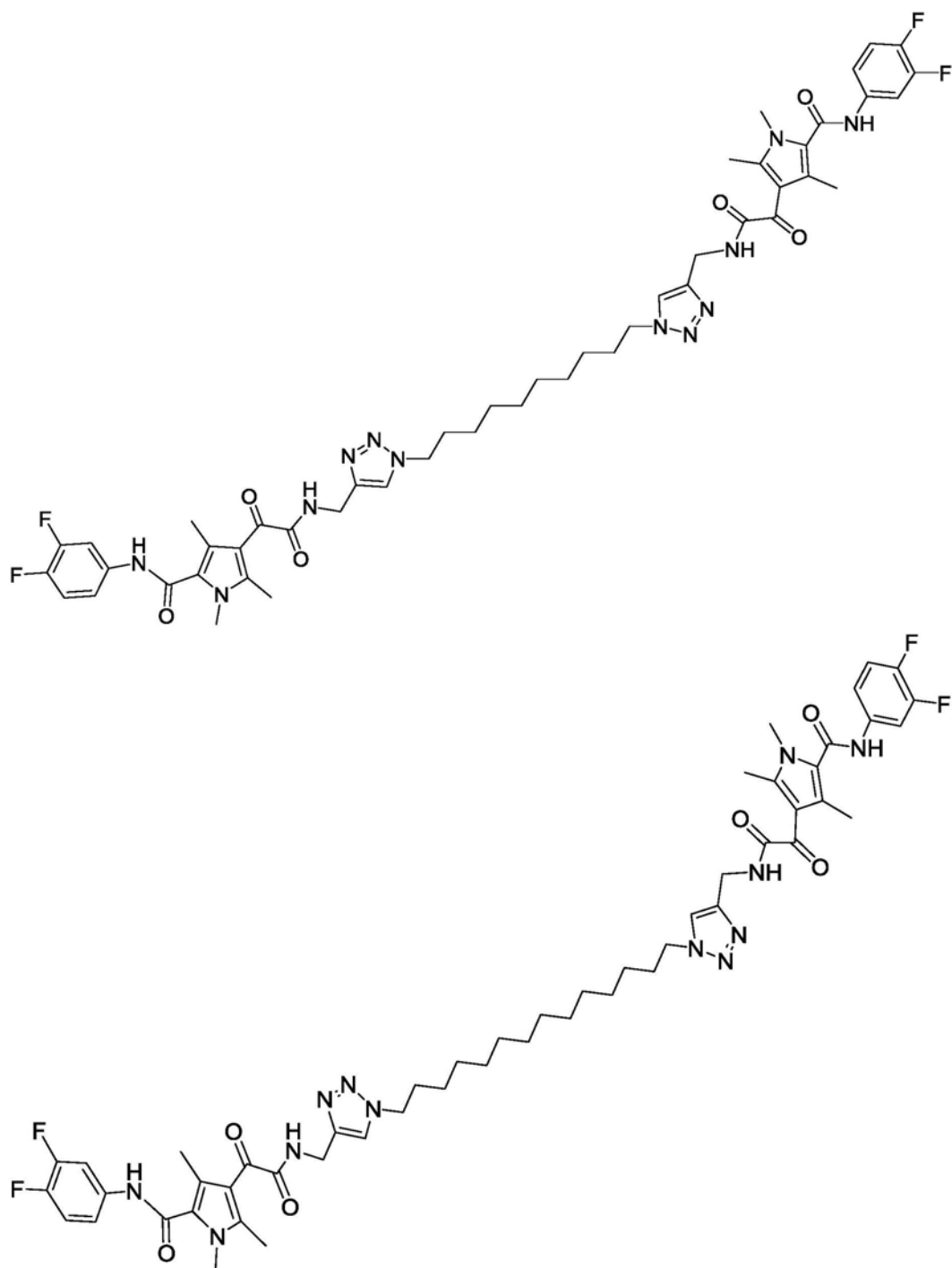
45. 根据权利要求1所述的化合物, 其中L¹是C₂₋₁₆烷基, 其任选地在沿着烷基链的一个或多个位置具有一个或多个三嗪环。

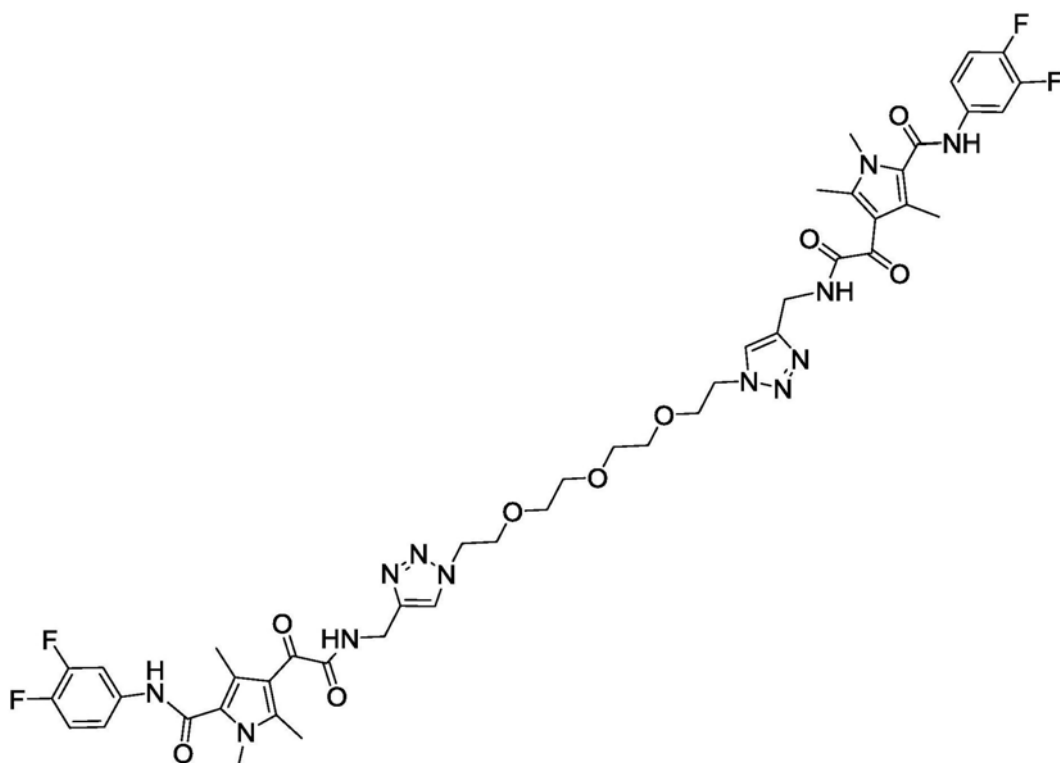
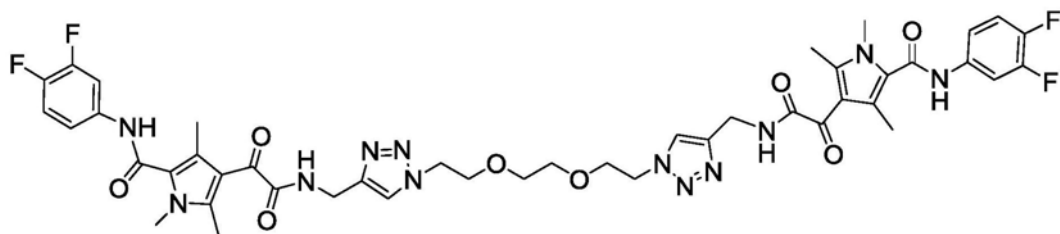
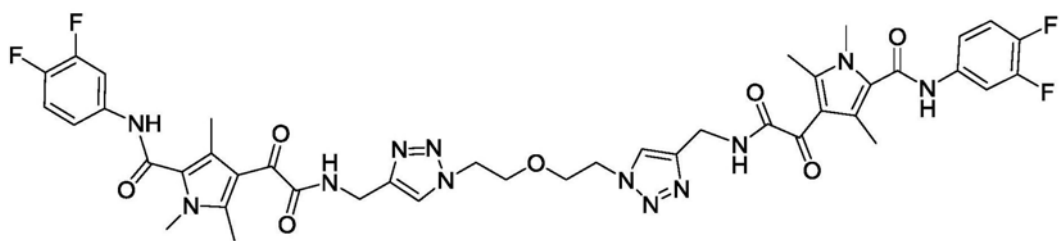
46. 根据权利要求1所述的化合物, 其中L¹是(CH₂-CH₂-O)_n连接基, 其中n是2到16的整数。

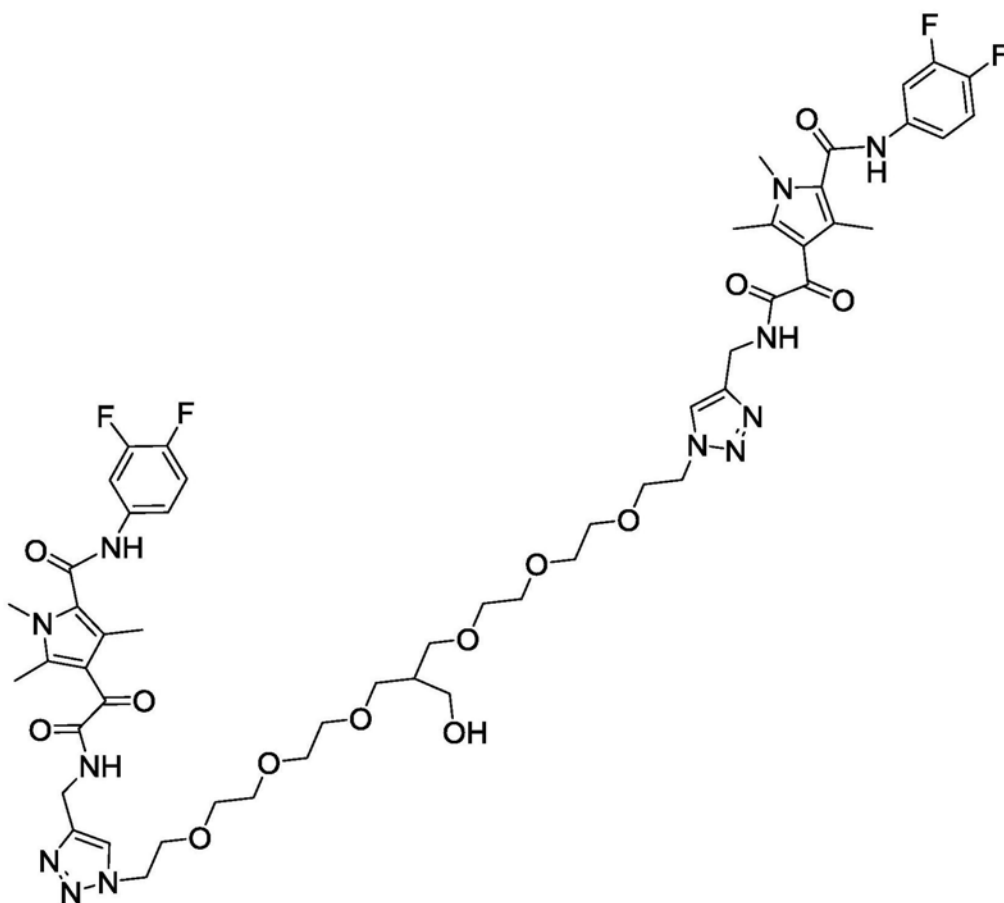
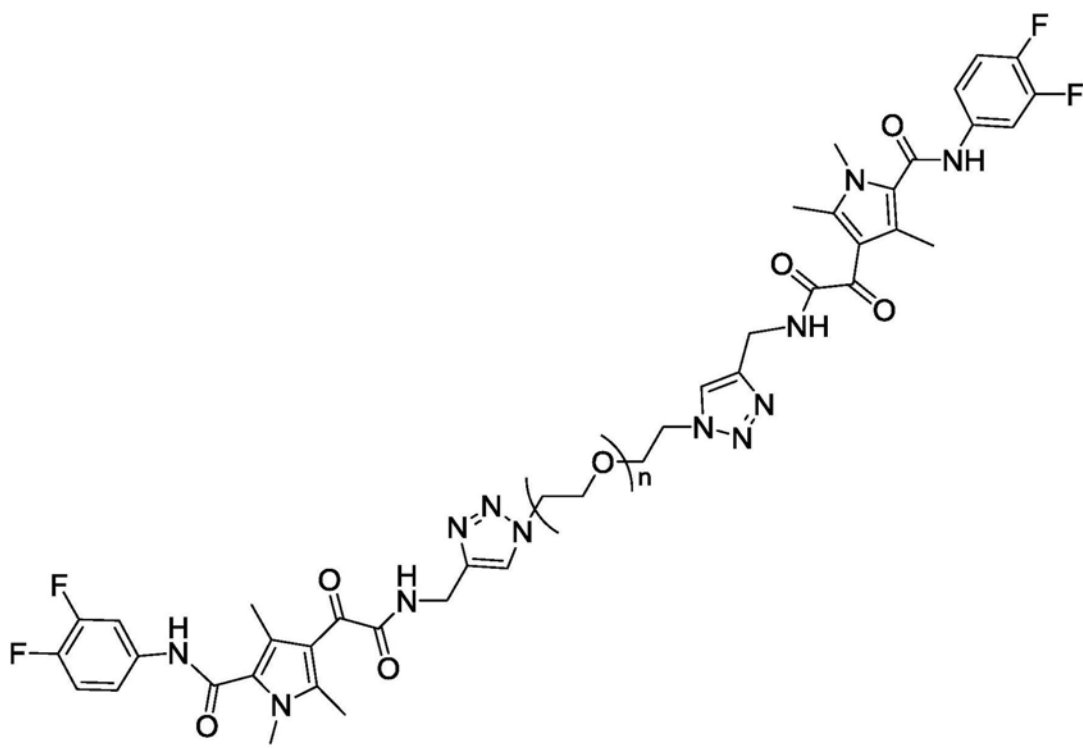
47. 一种化合物, 其具有下式之一:

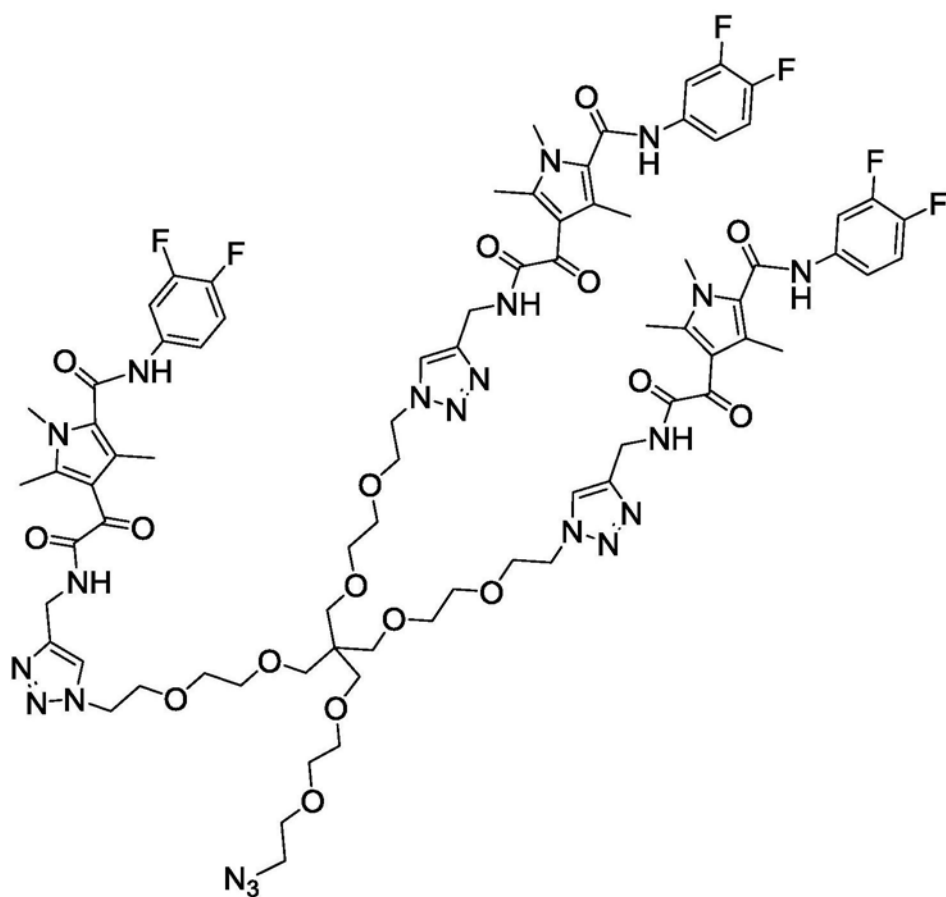
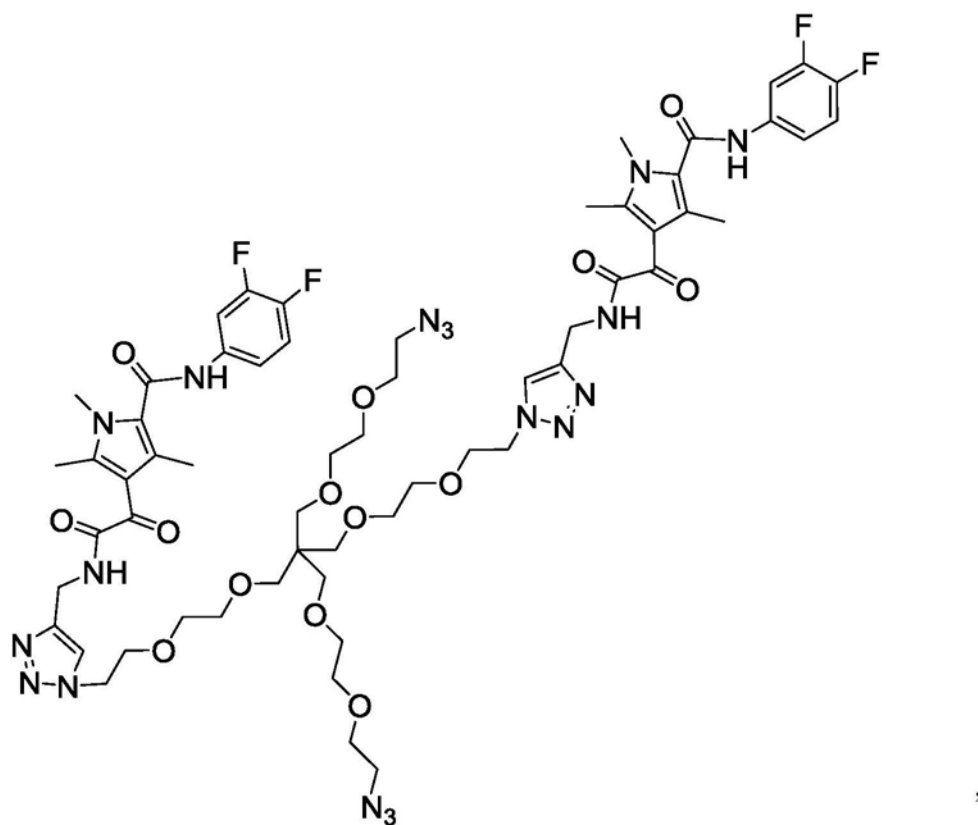


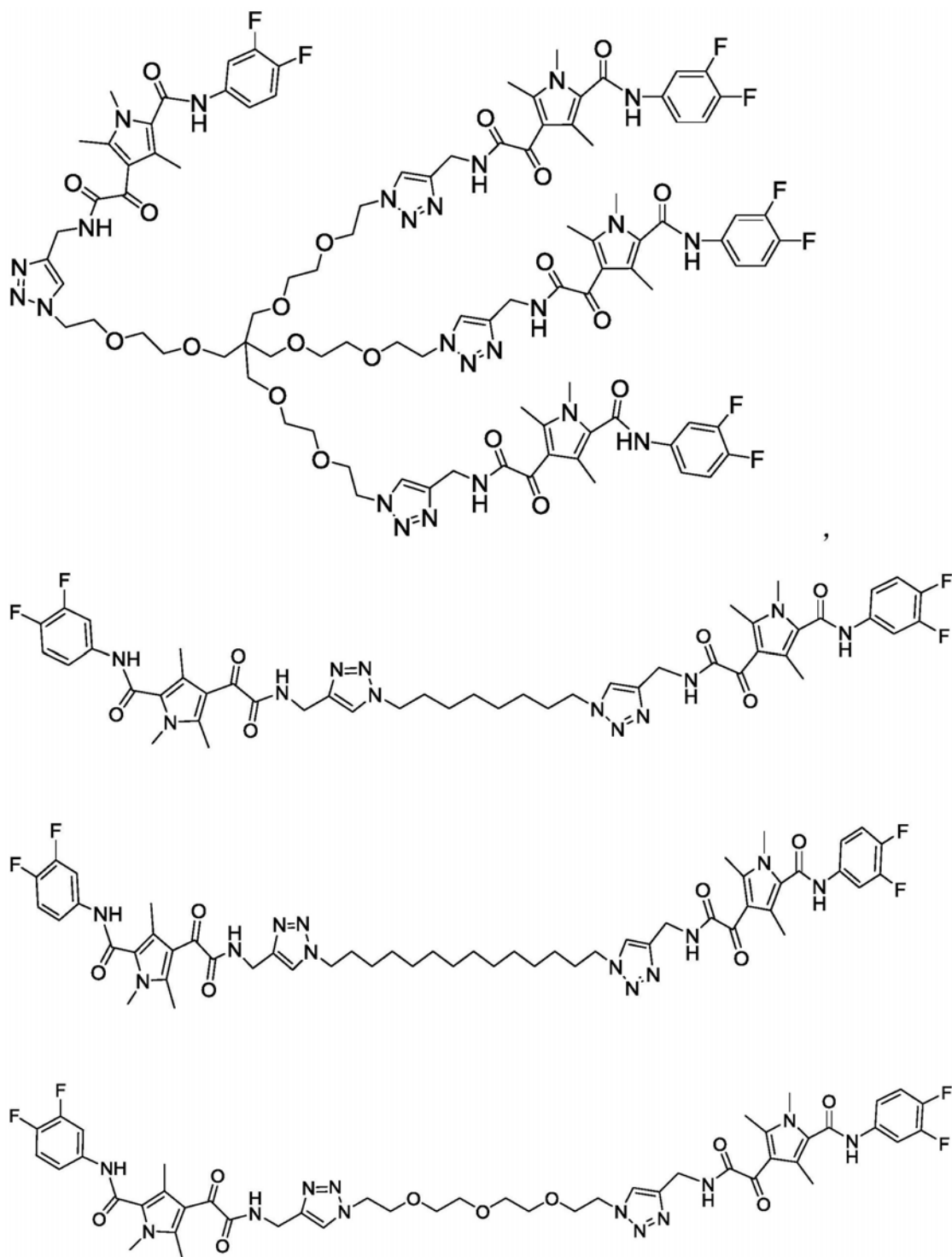






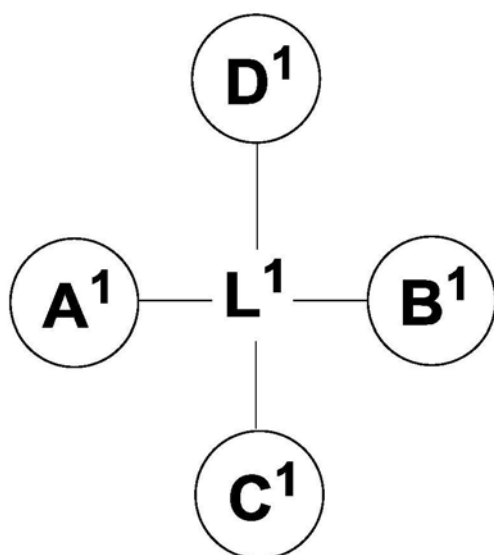






或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药。

42. 下式化合物：



式 12

其中：

A^1 、 B^1 、 C^1 和 D^1 独立地是HBV衣壳组装效应子，

各 A^1 、 B^1 、 C^1 和 D^1 可以相同或不同；

L^1 是化学连接基，其选自由以下组成的组： $-C-((C_{2-6}\text{烷基}-O)_p)_4-$ 、 $-C-(C_{1-16}\text{烷基})_4-$ 、 $-C(NR^1)_3-$ 、 $C(C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_s)_4$ 、 $C(C_{1-30}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $C-((C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-X-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基})_4$ 、 $C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、或 $C(C_{1-30}\text{烷基}-X-C_{1-30}\text{烷基}-W^1)_4$ ；

p 、 s 和 m 是1至15的整数；

t 是3至15的整数；

X 是 $Si(R^7)(R^8)-$ 、 $-Si(R^7)(R^8)-O-$ 、 $-O-Si(R^7)(R^8)-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ ；或 $-C(=NR^1)-$ ；

其中杂脂族、脂族、芳基和杂芳基部分的任选取代基选自由以下组成的组：卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、脞、脞、氨基甲酸酯、甲硅烷基醚、硼酸酯、硼酸、膦酸、膦酰胺和膦酸酯；

W^1 在每次出现时独立地为芳基、杂芳基、 CHR^1 、 NR^1 、 N 、 O 或 S ；

R^1 是 H 、 C_{1-6} 烷基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，

R^7 和 R^8 独立地是 $-OH$ 、任选不饱和的 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，并且

或者， R^7 和 R^8 与它们所连接的硅一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为 O 、 S 或 N ，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氰基、氧代和 OH 的取代基取代；

或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药。

单体和多聚体抗HBV药剂

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预防、治疗和/或治愈乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染的化合物、方法和组合物。更具体地, 本发明具体描述了取代的芳族/杂芳族化合物、其药学上可接受的盐或其他衍生物, 及其用作单体或连接的多聚体药剂在治疗或治愈HBV感染中的用途。

背景技术

[0002] 乙型肝炎病毒 (HBV) 引起严重的人类健康问题, 是仅次于烟草的人类癌症的原因。HBV诱发癌症的机制尚不清楚。据推测, 它可能直接触发肿瘤发展, 或通过慢性炎症、肝硬化和与感染相关的细胞再生而间接触发肿瘤发展。

[0003] 在潜伏期期间宿主通常不会察觉到感染, 在2至6个月的潜伏期之后, HBV感染可导致急性肝炎和肝脏损伤, 导致腹痛、黄疸和某些酶的血液水平升高。HBV可引起暴发性肝炎, 这是一种快速进展的、通常致命的疾病形式, 其中大部分肝脏被破坏。

[0004] 受试者通常会从HBV感染的急性期恢复。然而, 在一些人中, 病毒持续复制很长一段时间或无限复制, 导致慢性感染。慢性感染可导致慢性持续性肝炎。感染慢性持续性HBV的受试者在发展中国家最为常见。到1991年中期, 仅亚洲就有大约2.25亿HBV慢性携带者, 全球有近3亿携带者。慢性持续性肝炎可导致疲劳、肝硬化和肝细胞癌 (一种原发性肝癌)。

[0005] 在工业化国家, HBV感染的高风险人群包括与HBV携带者或其血液样本接触的人群。HBV的流行病学与HIV/AIDS的流行病学非常相似, 这是HBV感染在感染HIV或患有AIDS的人中常见的原因。然而, HBV比HIV更具传染性。3TC (拉米夫定 (lamivudine))、干扰素 α -2b、聚乙二醇干扰素 α -2a、贺维力 (hepsera) (阿德福韦酯 (adefovir dipivoxil))、博路定 (baraclude) (恩替卡韦 (entecavir))、替泽卡 (Tyzeka) (替比夫定 (Telbivudine)) 和Viread (替诺福韦二吡呋酯富马酸酯) 是目前FDA批准用于治疗HBV感染的药物。最近也批准了另一种核苷, 替诺福韦阿拉芬酰胺富马酸酯 (TAF) (以前为GS-7340)。所有这些药物在降低病毒载量方面都是非常有效的, 但是它们都无法提供高缓解率。此外, 它们的影响可能受到耐药性、低效率和耐受性问题的限制。HBV的低治愈率主要归因于受感染的肝细胞核中共价闭环环状DNA (cccDNA) 的存在和持久性。

[0006] 因此, 迫切需要这样的新的HBV药物, 其有效、安全, 通过不同于核苷类似物的机制起作用, 并且可以减少HBV的潜伏形式 (称为cccDNA)。

[0007] 提供新的抗病毒剂、包括这些药剂的组合物以及使用这些药剂治疗HBV和预防耐药性HBV的出现的治疗方法将是有利的。本发明提供了这样的药剂、组合物和方法。

发明内容

[0008] 本发明提供了用于预防、治疗和/或治愈宿主中HBV感染或降低宿主中HBV活性的化合物、方法和组合物。所述方法涉及施用治疗有效量或预防有效量的至少一种如本文所述的化合物, 以治疗、治愈或预防HBV感染, 或施用足以降低HBV感染的生物活性的量。

[0009] 药物组合物包括一种或多种本文所述的化合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂,用于治疗感染HBV的宿主。这些化合物可与HBV的核苷和非核苷抑制剂组合使用。制剂可进一步包括至少一种其他治疗剂。此外,本发明包括制备这些化合物的方法。

[0010] 还公开了包含式1-10化合物中的一种或多种和药学上可接受的载体的药物组合物。载体可以是例如口服组合物、可注射组合物、透皮组合物或纳米颗粒组合物。组合物可以进一步包括第二抗病毒剂,特别是其中所述药剂具有抗HBV感染的活性,更特别地,其中第二抗病毒剂具有通过与本文描述的化合物不同的机制抗HBV感染的活性。

[0011] 第二抗病毒剂的代表性类型包括聚合酶抑制剂、病毒进入抑制剂、病毒成熟抑制剂、衣壳组装调节剂、IMPDH抑制剂、蛋白酶抑制剂、基于免疫的治疗剂、逆转录酶抑制剂、TLR-激动剂和不同或未知机制的药剂。可以使用这些药剂的组合。

[0012] 本文所述的化合物可用于制备用于治疗HBV感染、预防HBV感染或降低HBV感染的生物学活性的药物。药物可进一步包括另一种抗HBV剂。

[0013] 所述化合物和组合物可用于治疗感染HBV的宿主、预防HBV感染和降低宿主中HBV感染的生物学活性的方法中。所述方法还可以包括共同施用另一种抗HBV剂,该共同施用可以同时或相继进行。

[0014] 在以下具体实施方式中进一步解释了本发明的这些和其他方面。

具体实施方式

[0015] 公开了可用于治疗、预防或治愈HBV感染的化合物和组合物。还公开了用于治疗、预防或治愈HBV感染的方法。

[0016] 本文所述的化合物在基于细胞的测定中显示出对HBV的抑制活性。因此,所述化合物可用于治疗或预防宿主中的HBV,或降低病毒的生物学活性。宿主可以是感染HBV的哺乳动物,特别是人。这些方法涉及施用有效量的一种或多种本文所述的化合物。

[0017] 还公开了药物制剂,其包含一种或多种本文所述的化合物,以及药学上可接受的载体或赋形剂。在一个实施方案中,制剂包括至少一种本文所述的化合物和至少一种其他治疗剂。

[0018] 参考以下定义将更好地理解本发明:

[0019] I. 定义

[0020] 乙型肝炎病毒(HBV)衣壳组装是病毒生产中的关键步骤。如本文所用,“HBV衣壳组装效应子”是抑制HBV衣壳组装的化合物。在一些实施方案中,这些化合物靶向和错误定向衣壳组装,和/或破坏预先形成的衣壳,导致HBV复制的抑制和病毒体产生。

[0021] 如本文所用,HBV衣壳组装效应子的短语“抑制组装”包括但不限于调节衣壳组装速率、稳定或去稳定组装以及破坏预先形成的衣壳。

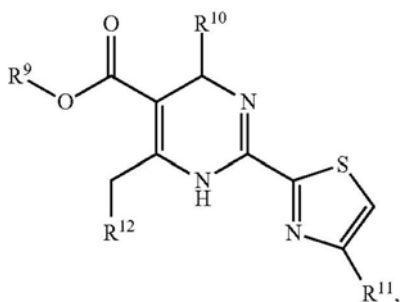
[0022] 根据它们对组装的影响,靶向HBV核心的小分子化合物或衣壳组装效应子可分为两大类:苯基丙烯酰胺和氨磺酰苯甲酰胺化学系列加快了衣壳样颗粒的形成(Campagna et al., “Sulfamoylbenzamide derivatives inhibit the assembly of hepatitis B virus nucleocapsids,” J Virol 87:6931-6942 (2013); Katen et al., “Trapping of hepatitis B virus capsid assembly intermediates by phenylpropenamide assembly accelerators. ACS Chem Biol 5:1125-1136 (2010)), 而杂芳基二氢嘧啶(HAP)化合物家族

的成员则诱导形成聚集的和异常的衣壳结构 (Stray and Zlotnick, "BAY 41-4109 has multiple effects on hepatitis B virus capsid assembly," J Mol Recognit 19:542-548 (2006), Wang et al., "In vitro inhibition of HBV replication by a novel compound, GLS4, and its efficacy against adefovir-dipivoxil-resistant HBV mutations. Antivir Ther 17:793-803 (2012)).

[0023] 代表性实例包括 AB-506 (Arbutus Biopharma)、JNJ-379 (也称为 JNJ-56136379, 该化合物与 HBV 核心蛋白结合, 破坏病毒生命周期的早期和晚期过程, 阻止 RNA 衣壳化, 并阻止乙型肝炎病毒复制)、AT-61、AT-130、Bay 41-4109、NVR 3-778、GLS4、HAP-12、bis-ANS 和 R07049389 (核心变构调节剂 (Roche))。

[0024] 另外的 HBV 衣壳组装抑制剂在例如美国公开号 20180000824 中进行了描述, 确认了以下 HBV 衣壳组装抑制剂: 3-[(8aS)-7-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-乙氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-氧代-5,6,8,8a-四氢-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸; 3-[(8aS)-7-[[[(4S)-5-乙氧基羰基-4-(3-氟-2-甲基-苯基)-2-噻唑-2-基]-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-3-氧代-5,6,8,8a-四氢-1H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-2-基]-2,2-二甲基-丙酸; 2-[(1R,3S,5S)-8-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-6,6-二氟-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-乙酸; 2-[(1S,3R,5R)-8-[[[(4R)-4-(2-氯-3-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-1,4-二氢嘧啶-6-基]甲基]-6,6-二氟-8-氮杂双环[3.2.1]-辛-3-基]乙酸; 或 (S)-4-[(R)-6-(2-氯-4-氟-苯基)-5-甲氧基羰基-2-噻唑-2-基]-3,6-二氢-嘧啶-4-基甲基]-吗啉-3-羧酸; 或其药学上可接受的盐、对映异构体或非对映异构体。它还使用下式确认了化合物:

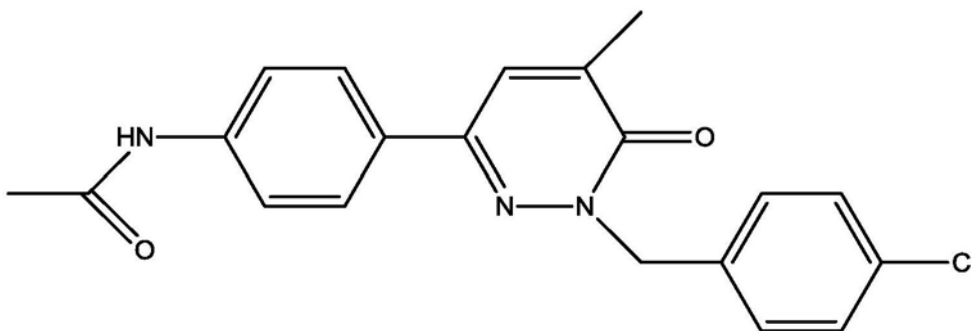
[0025]



[0026] 其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基; R^{10} 是苯基, 其被卤素或 C_{1-6} 烷基取代一次或两次或三次; R^{11} 是氢或 C_{1-6} 烷基; R^{12} 是单环、双环稠合或双环桥连的杂环基; 或其药学上可接受的盐、对映异构体或非对映异构体。

[0027] 另一个代表性的 HBV 衣壳抑制剂, 公开在 Wang et al., Antimicrob. Agents Chemother. November 2015 vol. 59, no. 11, 7061-7072, 具有以下结构:

[0028]



[0029] 术语“独立地”在本文中用于表示独立应用的变量因应用情况而独立变化。因此，在诸如其中R“独立地为碳或氮”的R^{XYR}的化合物中，两个R可以都是碳，两个R可以都是氮，或者一个R可以是碳，另一个R可以是氮。

[0030] 如本文所用，术语“对映异构体纯的”是指包含至少约95%，优选约97%、98%、99%或100%的该化合物的单一对映异构体的化合物组合物。

[0031] 如本文所用，术语“基本上不含”或“基本上不存在”是指包含至少85%至90%重量，优选95%至98%重量，甚至更优选地，99%至100%重量的该化合物的指定对映异构体的化合物组合物。在一个优选的实施方案中，本文所述的化合物基本上不含对映异构体。

[0032] 类似地，术语“分离的”是指这样的化合物组合物，其包含至少85%至90%重量，优选95%至98%重量，甚至更优选地，99%至100%重量的化合物，其余包含其他化学物质或对映异构体。

[0033] 除非另有说明，否则本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链、支链或环状伯、仲或叔烃，包括取代和未取代的烷基。烷基可以任选地被不另外干扰反应或者提供该方法的改进的任意部分取代，包括但不限于卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、磷酰基、氧磷基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、酰卤、酸酐、脞、胂、氨基甲酸酯、膦酸、膦酸酯，其是未受保护的或视需要受到保护的，如本领域技术人员已知的，例如如Greene等人，Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 第二版, 1991所教导的，在此通过引用并入。具体包括CF₃和CH₂CF₃。

[0034] 在本文中，每当使用术语C(烷基范围)时，该术语独立地包括该类的每个成员，如同具体地、单独地列出一样。术语“烷基”包括C₁₋₂₂烷基部分，术语“低级烷基”包括C₁₋₆烷基部分。本领域普通技术人员应理解，相关的烷基基团通过用后缀“-基(-yl)”代替后缀“-烷(-ane)”来命名。

[0035] 如本文所用，“桥连烷基(bridged alkyl)”是指双环或三环烷烃，例如，2:1:1双环己烷。

[0036] 如本文所用，“螺烷基(spiro alkyl)”是指连接在单个(季)碳原子上的两个环。

[0037] 术语“烯基”是指不饱和的烃基，为直链或支链，只要它含有一个或多个双键即可。本文公开的烯基基团可以任选地被对反应过程无不利影响的任意部分取代，包括但不限于对烷基部分上的取代基所描述的那些。烯基基团的非限制性实例包括乙烯、甲基乙烯、异亚丙基、1,2-乙烷-二基、1,1-乙烷-二基、1,3-丙烷-二基、1,2-丙烷-二基、1,3-丁烷-二基和1,4-丁烷-二基。

[0038] 术语“炔基”是指不饱和的无环烃基，为直链或支链，只要它含有一个或多个三键即可。炔基可以任选地被对反应过程无不利影响的任意部分取代，包括但不限于上述对烷基部分描述的那些。合适的炔基基团的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、羟丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、4-甲氧基戊炔-2-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-1-基、己炔-2-基和己炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-1-基。

[0039] 术语“烷基氨基”或“芳基氨基”分别指具有一个或两个烷基或芳基取代基的氨基。

[0040] 除非另外定义，否则本文所用的术语“受保护的”是指加到氧、氮或磷原子以防止

其进一步反应或用于其它目的的基团。多种氧和氮保护基团是有机合成领域技术人员已知的,描述于例如Greene等人,Protective Groups in Organic Synthesis,同上。

[0041] 单独或组合使用的术语“芳基”是指含有一个、两个或三个环的碳环芳族体系,其中这些环可以以悬垂方式连接在一起或者可以稠合。芳基的非限制性实例包括苯基、联苯基或萘基,或从芳环除去氢后保留的其它芳族基团。术语芳基包括取代和未取代的部分。芳基基团可以任选地被对过程无不利影响的任意部分取代,包括但不限于上述对烷基部分所描述的那些。取代的芳基的非限制性实例包括杂芳基氨基、N-芳基-N-烷基氨基、N-杂芳基氨基-N-烷基氨基、杂芳烷氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、芳硫基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰氨基、二芳基酰氨基磺酰基、单芳基酰氨基磺酰基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基硫基、杂芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基、羟基芳烷基、羟基杂芳烷基、卤代烷氧基烷基、芳基、芳烷基、芳氧基、芳烷氧基(arylkoxy)、芳氧基烷基、饱和杂环基、部分饱和的杂环基、杂芳基、杂芳氧基、杂芳氧基烷基、芳烷基、杂芳基烷基、芳基烯基和杂芳基烯基、芳烷氧羰基(carboaralkoxy)。

[0042] 术语“烷芳基”或“烷基芳基”是指具有芳基取代基的烷基。术语“芳烷基”或“芳基烷基”是指具有烷基取代基的芳基。

[0043] 本文所用的术语“卤素”包括氯、溴、碘和氟。

[0044] 术语“酰基”是指一种羧酸酯,其中酯基团的非羰基部分选自由以下组成的组:直链、支链或环状烷基或低级烷基,烷氧基烷基(包括但不限于甲氧基甲基),芳烷基(包括但不限于苄基),芳氧基烷基(如苯氧基甲基),芳基(包括但不限于苯基),其任选地被以下取代:卤素(F、Cl、Br或I),烷基(包括但不限于C₁、C₂、C₃和C₄)或烷氧基(包括但不限于C₁、C₂、C₃和C₄),磺酸酯(如烷基或芳烷基磺酰基,包括但不限于甲磺酰基),单、二或三磷酸酯,三苯甲基或单甲氧基三苯甲基,取代的苄基,三烷基甲硅烷基(例如二甲基-叔丁基甲硅烷基)或二苯基甲基甲硅烷基。酯中的芳基基团最佳地包含苯基基团。术语“低级酰基”是指这样一种酰基基团,其中非羰基部分是低级烷基。

[0045] 术语“脂族”是指非芳族的烃,包括具有开链结构的那些,例如烷烃、烯烃和炔烃,理想地是具有1-10个碳的那些,以及环状烃,理想地是具有3-10个碳的那些。

[0046] 术语“烷氧基”和“烷氧基烷基”包括具有烷基部分的直链或支链含氧基团,例如甲氧基。术语“烷氧基烷基”还包括具有一个或多个与烷基连接的烷氧基的烷基,即,形成单烷氧基烷基和二烷氧基烷基。“烷氧基”基团可以进一步被一个或多个卤原子取代,例如氟、氯或溴,以提供“卤代烷氧基”基团。这些基团的实例包括氟甲氧基、氯甲氧基、三氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟乙氧基、氟乙氧基、四氟乙氧基、五氟乙氧基和氟丙氧基。

[0047] 术语“烷基氨基”表示分别含有一个或两个与氨基连接的烷基的“单烷基氨基”和“二烷基氨基”。术语芳基氨基表示分别含有一个或两个与氨基基团连接的芳基基团的“单芳基氨基”和“二芳基氨基”。术语“芳烷基氨基”包括与氨基基团连接的芳烷基基团。术语芳烷基氨基表示分别含有一个或两个与氨基连接的芳烷基的“单芳烷基氨基”和“二芳烷基氨基”。术语芳烷基氨基还表示含有与氨基基团连接的一个芳烷基基团和一个烷基基团的“单芳烷基单烷基氨基”。

[0048] 如本文所用的术语“杂原子”是指氧、硫、氮和磷。

[0049] 如本文所用的术语“杂芳基”或“杂芳族”是指芳环中包含至少一个硫、氧、氮或磷

的芳族化合物。

[0050] 术语“杂环”、“杂环基”和环杂烷基是指非芳族环状基团,其中在环中存在至少一个杂原子,例如氧、硫、氮或磷。

[0051] 杂芳基和杂环基团的非限制性实例包括呋喃基(furyl)、呋喃基(furanyl)、吡啶基、嘧啶基、噻吩基、异噻唑基、咪唑基、四唑基、吡嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻吩基、异苯并呋喃基、吡唑基、吡啶基、异吡啶基、苯并咪唑基、嘌呤基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,4-噻二唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、噌啉基(cinnoliny)l)、酞嗪基、黄嘌呤基(xanthinyl)、次黄嘌呤基(hypoxanthinyl)、噻吩、呋喃、吡咯、异吡咯、吡唑、咪唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑、噻唑、异噻唑、噻唑、异噻唑、嘧啶或哒嗪和蝶啶基、氮丙啶、噻唑、异噻唑、1,2,3-噻二唑、噻嗪、吡啶、吡嗪、哌嗪、吡咯烷、氧氮杂环丙烷(oxazirane)、吩嗪、吩噻嗪、吗啉基、吡唑基、哒嗪基、吡嗪基、喹啉基、黄嘌呤基、次黄嘌呤基、蝶啶基、5-氮杂胞苷基(5-azacytidinyl)、5-氮杂尿嘧啶基(5-azauracilyl)、三唑并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、腺嘌呤、N⁶-烷基嘌呤、N⁶-苄基嘌呤、N⁶-卤代嘌呤、N⁶-乙烯基嘌呤(vinypurine)、N⁶-炔嘌呤、N⁶-酰基嘌呤、N⁶-羟烷基嘌呤、N⁶-硫代烷基嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶、6-氮杂嘧啶、2-巯基嘧啶、尿嘧啶、N⁵-烷基嘧啶、N⁵-苄基嘧啶、N⁵-卤代嘧啶、N⁵-乙烯基嘧啶、N⁵-炔嘧啶、N⁵-酰基嘧啶、N⁵-羟烷基嘌呤和N⁶-硫代烷基嘌呤和异噻唑基。杂芳族基团可以任选地被取代,如以上对于芳基所述。杂环或杂芳族基团可任选地被一个或多个选自卤素、卤代烷基、烷基、烷氧基、羟基、羧基衍生物、酰氨基、氨基、烷基氨基和二烷基氨基的取代基取代。杂芳族化合物可根据需要部分或完全氢化。作为非限制性实例,可以使用二氢吡啶代替吡啶。可以根据需要或期望保护杂环或杂芳基上的官能氧和氮基团。合适的保护基团是本领域技术人员熟知的,包括三甲基甲硅烷基、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基和叔丁基二苯基甲硅烷基、三苯甲基或取代的三苯甲基、烷基、酰基如乙酰基和丙酰基、甲磺酰基和对甲苯磺酰基。杂环或杂芳族基团可以被对反应无不利影响的任意部分取代,包括但不限于上述对于芳基所描述的那些。

[0052] 如本文所用的术语“宿主”是指病毒可以在其中复制的单细胞或多细胞生物体,包括但不限于细胞系和动物,并且优选是人。或者,宿主可以携带病毒基因组的一部分,其复制或功能可以被本发明的化合物改变。术语宿主特别是指感染的细胞,用全部或部分病毒基因组转染的细胞,和动物,特别是灵长类动物(包括但不限于黑猩猩)和人类。在本发明的大多数动物应用中,宿主是人类。然而,在某些适应症中,本发明清楚地考虑兽医应用(例如用于治疗黑猩猩)。

[0053] 术语“肽”是指含有2至100个氨基酸的天然或合成化合物,这些氨基酸通过一个氨基酸的羧基与另一个氨基酸的氨基连接。

[0054] 在整个说明书中使用术语“药学上可接受的盐或前药”来描述化合物的任意药学上可接受的形式(例如酯),在向患者施用后,其提供该化合物。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机碱和无机酸或有机碱和有机酸的盐。合适的盐包括衍生自碱金属如钾和钠、碱土金属如钙和镁以及制药领域熟知的许多其它酸的盐。

[0055] 在整个说明书中使用术语“药学上可接受的盐或前药”来描述化合物的任意药学上可接受的形式(例如酯),在向患者施用后,其提供该化合物。药学上可接受的盐包括衍生自药学上可接受的无机碱和无机酸或有机碱和有机酸的盐。合适的盐包括衍生自碱金属如

钾和钠、碱土金属如钙和镁以及制药领域熟知的许多其它酸的盐。药学上可接受的前药是指在宿主中被代谢(例如被水解或氧化)以形成本发明化合物的化合物。前药的典型实例包括在活性化合物的功能部分上具有生物学上不稳定的保护基团的化合物。前药包括可被氧化、还原、胺化、脱氨基、羟基化、脱羟基化、水解、脱水、烷基化、脱烷基化、酰化、脱酰化、硫酸化、脱硫酸化、磷酸化或去磷酸化以产生活性化合物的化合物。本发明化合物的前药形式可以具有抗病毒活性,可以被代谢形成表现出这种活性的化合物,或二者兼具。

[0056] II. 活性化合物

[0057] HBV是嗜肝DNA病毒科(Hepadnaviridae)的包膜的部分双链DNA(dsDNA)病毒。它的基因组包含4个重叠阅读框:前核心/核心基因;聚合酶基因;L、M和S基因,其编码3个包膜蛋白;和X基因。

[0058] 感染后,部分双链DNA基因组(松弛的环状DNA;rcDNA)在宿主细胞的细胞核中转化为共价闭合的环状DNA(cccDNA),并转录病毒mRNA。一旦被衣壳化,前基因组RNA(pgRNA)(它也编码核心蛋白和Pol)则用作逆转录的模板,其再生核衣壳中的部分dsDNA基因组(rcDNA)。

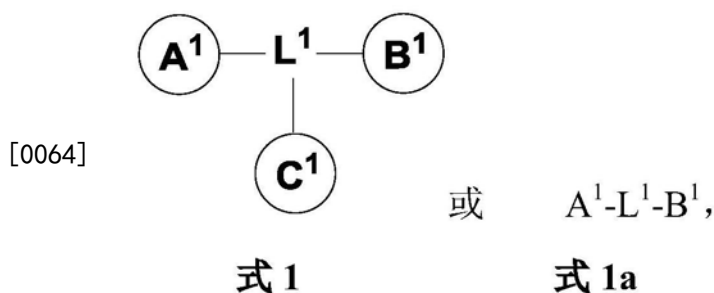
[0059] 在乙型肝炎感染后,cccDNA可以在进行临床治疗后保留在肝细胞中,并且可以重新激活。cccDNA的相对存在量是治疗HBV的指标(Bourne, et al., (January 2007). "Quantitative analysis of HBV cccDNA from clinical specimens: correlation with clinical and virological response during antiviral therapy". Journal of Viral Hepatitis 14(1):56-63)。

[0060] 衣壳是病毒的蛋白质壳,包括由称为原体的蛋白质组成的寡聚结构亚基。可观察到的三维形态亚基(可能对应于或不对应于单个蛋白质)被称为壳粒。衣壳包围病毒的遗传物质。

[0061] 在体内,HBV衣壳围绕RNA-逆转录酶复合物组装。为了将RNA前基因组逆转录成成熟DNA形式,需要组装衣壳。在HBV中,衣壳的主要形式由120个衣壳蛋白二聚体拷贝组成。甚至衣壳蛋白的适度突变都会对子代病毒的活力产生显著影响。

[0062] 本文所述的大多数化合物具有作为衣壳抑制剂的活性。抑制衣壳组装(例如,通过破坏或不利地影响衣壳组装)可以减少cccDNA,它是HBV的主要储库,还可以降低HBV DNA、HBeAg和HBsAg的水平。一些化合物不一定抑制衣壳形成,而是调节或影响衣壳形成,这样的化合物也称为衣壳组装调节剂或衣壳组装效应子,并且它们在形成本文所述的二聚体和三聚体中的用途旨在本发明的范围内。

[0063] 在一个实施方案中,化合物是下式的二聚体或三聚体:



[0065] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药,

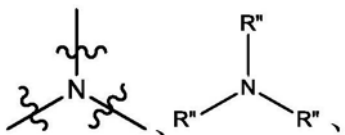
[0066] 其中:

[0067] A^1 、 B^1 和 C^1 独立地是HBV衣壳组装效应子,

[0068] 各 A^1 、 B^1 、 C^1 可以相同或不同;

[0069] L^1 是化学连接基,选自由以下组成的组: $-W^1-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-((CH_2-CH_2-O)_s)_m-W^1-C_{1-30}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-X-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-W^1-$; $-W^1-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-$

W^1- 、 $W^1-C_{1-30}\text{烷基}-X-C_{1-30}\text{烷基}-W^1-$;



$-NR'-$; $-N(R')C(O)-$; $-C(O)N(R')$

$-$; $-N(R')SO_2-$; $-SO_2N(R')-$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR')-$; $-Si(R^7)(R^8)-$; $-Si(R^7)(R^8)-O-$; $-O-Si(R^7)(R^8)-$; $-NR'-$; $-N(R')C(O)-$; $-C(O)N(R')$; $-N(R')SO_2-$; $-SO_2N(R')$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR')-$; 任选取代的不饱和或部分饱和的脂族部分、任选取代的不饱和或部分饱和的环烷基部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂脂族部分;任选取代的不饱和或部分饱和的杂环烷基部分;任选取代的芳基、任选取代的杂芳基及其共价键合的组合;

[0070] 其中 X 是 $Si(R^7)(R^8)-$; $-Si(R^7)(R^8)-O-$; $-O-Si(R^7)(R^8)-$; $-NR'-$; $-N(R')C(O)-$; $-C(O)N(R')$; $-N(R')SO_2-$; $-SO_2N(R')$; $-O-$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; 或 $-C(=NR')-$;

[0071] 其中 R'' 独立地为 H 、亚烷基、亚芳基、 $-C(O)-$; $-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-$; $-(CH_2-CH_2-O)_s-$; $C(O)N(R')$; $-SO_2N(R')$; $-C(O)-$; $-OC(O)-$; $-C(O)O-$; $-S(O)-$; $-SO_2-$; $-C(=S)-$; $-C(=NR')$; 或任选取代的不饱和或部分饱和的脂族部分或任选取代的不饱和或部分饱和的杂脂族部分;其中只有一个 R'' 可以是 H ,

[0072] 其中杂脂族、脂族、芳基和杂芳基部分的任选取代基选自由以下组成的组:卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、甲硅烷基醚、硼酸酯、硼酸、膦酸、膦酰胺和膦酸酯;

[0073] W^1 在每次出现时独立地为芳基、杂芳基、 CHR' 、 NR' 、 N 、 O 或 S ;

[0074] s 和 m 是1至15的整数;

[0075] t 是3至15的整数;

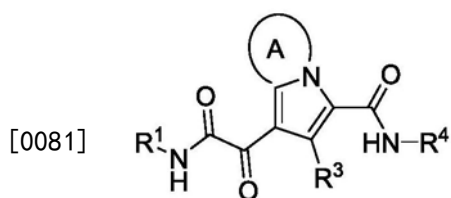
[0076] R' 是 H 、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基,

[0077] R^7 和 R^8 独立地是 $-OH$ 、任选不饱和的 $-O-C_{1-6}\text{烷基}$ 、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基,并且

[0078] 或者, R^7 和 R^8 与它们所连接的硅一起形成4-7元环,所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子,其中每个杂原子独立地为 O 、 S 或 N ,其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 $C_1-C_3\text{烷基}$ 、卤素、氰基、氧代和 OH 的取代基取代;

[0079] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药。

[0080] 在另一个实施方案中,化合物具有下式:



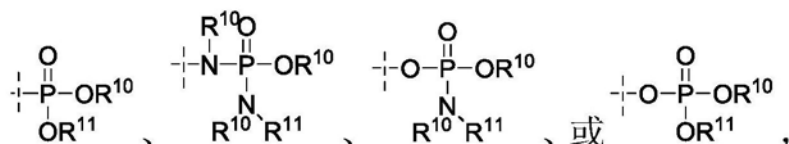
式 2

[0082] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

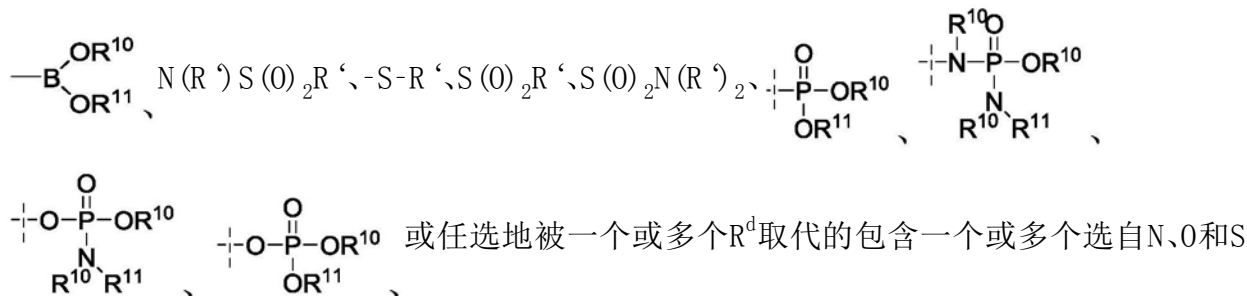
[0083] 其中：

[0084] R^1 为任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基或任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基，

[0085] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B(OR^{10})(OR^{11})N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



[0086] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、



的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

[0087] R^d 独立地为环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

[0088] A 是吡咯烷或具有一个氮的 5-7 元双环杂环，其任选地被一个或多个 R^2 取代；

[0089] R^2 独立地为氢、卤素、 OH 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代烷基、环烷基、 CN 、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、叠氨基或环烷氧基；

[0090] R^3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基，

[0091] R^4 是任选地被 1 至 5 个 R^{4a} 取代的 C_{6-10} 芳基或任选地被一个或多个 R^{4b} 取代的具有一个或多个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 5-12 元杂芳基；

[0092] R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为 H 、 CN 、卤素、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

[0093] R' 是 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为 N 、 O 或 S 的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为 N 、 O 或 S 的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有

零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

[0094] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

[0095] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；并且

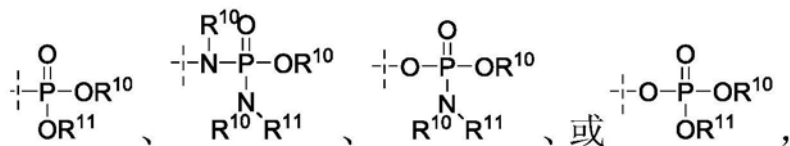
[0096] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

[0097] 在另一个实施方案中, 该化合物具有与以上所示的式2相同的通式, 或者是其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药, 但变量定义如下:

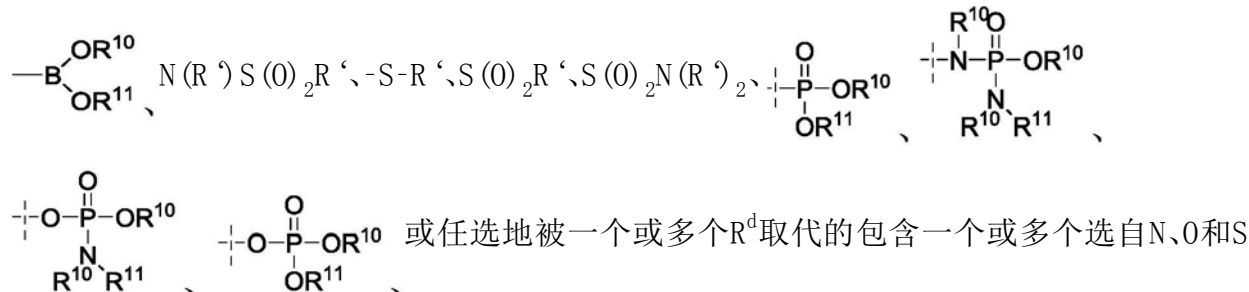
[0098] R^1 是被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基；

[0099] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、-

OR' 、 $-C(O)OR'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



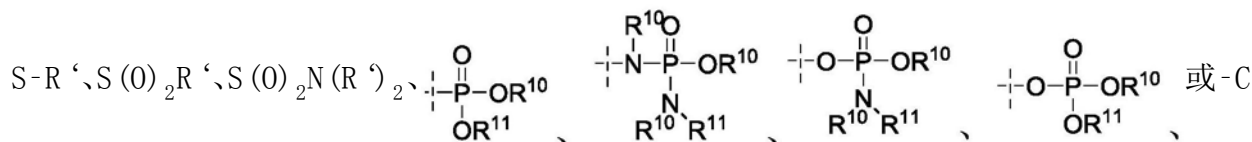
[0100] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-C(O)OR'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、



的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

[0101] R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的

C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-OR'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、-



(O)N(R')₂,

[0102] R^d独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基;

[0103] A是吡咯烷或具有一个氮的5-7元双环杂环,其任选地被一个或多个R²取代;

[0104] R²独立地为氢、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤代烷基、环烷基、CN、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、叠氨基或环烷氧基;

[0105] R³是氢、卤素、C₁₋₆烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基,

[0106] R⁴是任选地被1至5个R^{4a}取代的C₆₋₁₀芳基或任选地被一个或多个R^{4b}取代的具有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-12元杂芳基;

[0107] R^{4a}和R^{4b}独立地为H、CN、卤素、-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基;

[0108] R'是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烷氧基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0109] R¹⁰和R¹¹独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0110] 或者,R¹⁰和R¹¹可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;并且

[0111] R¹⁰和R¹¹基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肟、氨基甲酸酯、磷酸或磷酸酯,

[0112] 其中R²、R'、R^a、或R^c中的至少一个是C₂₋₆烯基或C₂₋₆炔基,或者

[0113] 其中当R¹为C₁₋₆烷基时,R^a不是OR¹,或者

[0114] 其中当R¹为环烷基时,R^b不是未取代的C₁₋₆烷基或未取代的杂芳基。

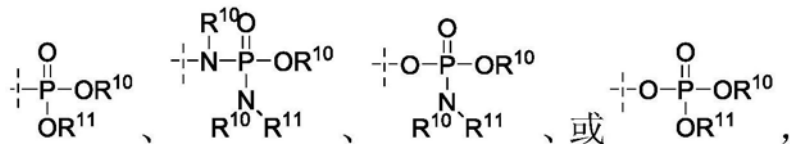
[0115] 在该实施方案的一方面,R³是卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基。

[0116] 在该实施方案的另一方面,R¹是被一个或多个R^a取代的C₁₋₆烷基、被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基或任选地被一个或多个R^c取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的

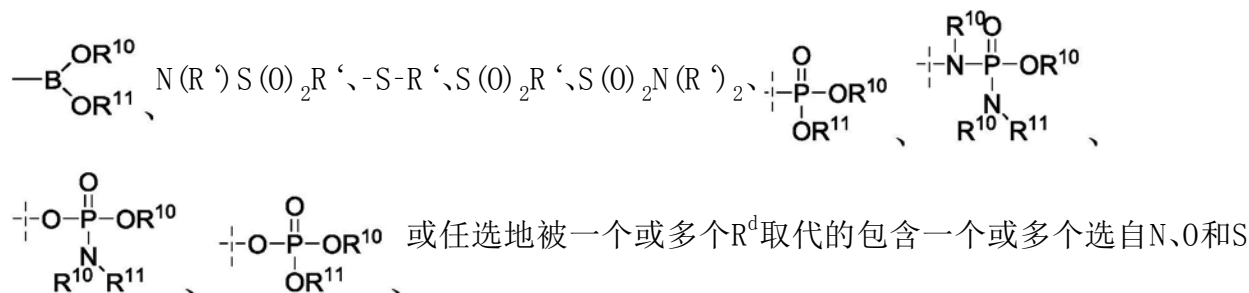
单环或双环杂环基；

[0117] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、-

OR' 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix} N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



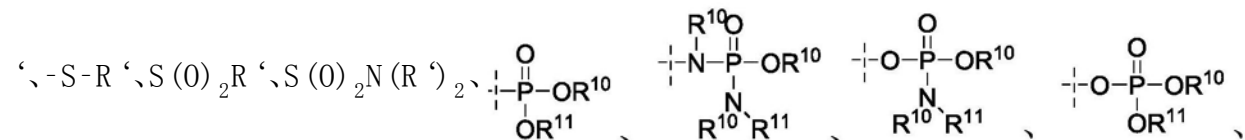
[0118] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、



的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基；

[0119] R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的

C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix} N(R')S(O)_2R'$



或 $-C(O)N(R')_2$ ，

[0120] R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

[0121] A是吡咯烷或具有一个氮的5-7元双环杂环，其任选地被一个或多个 R^2 取代；

[0122] R^2 独立地为氢、卤素、OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤代烷基、环烷基、CN、氨基、烷氧基、烷基磺酰基氨基、叠氨基或环烷氧基；

[0123] R^3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基，

[0124] R^4 是任选地被1至5个 R^{4a} 取代的 C_{6-10} 芳基或任选地被一个或多个 R^{4b} 取代的具有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-12元杂芳基；

[0125] R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、CN、卤素、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基；

[0126] R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O

或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0127] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0128] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;并且

[0129] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

[0130] 其中 R^2 、 R' 、 R^a 、或 R^c 中的至少一个是 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 或者

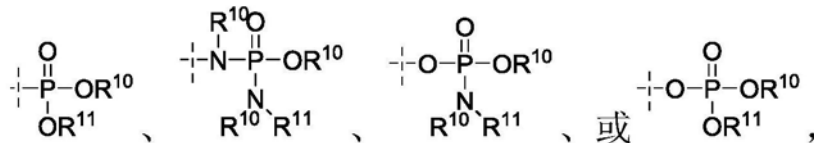
[0131] 其中当 R^1 为 C_{1-6} 烷基时, R^a 不是 OR^1 , 或者

[0132] 其中当 R^1 为环烷基时, R^b 不是未取代的 C_{1-6} 烷基或未取代的杂芳基。

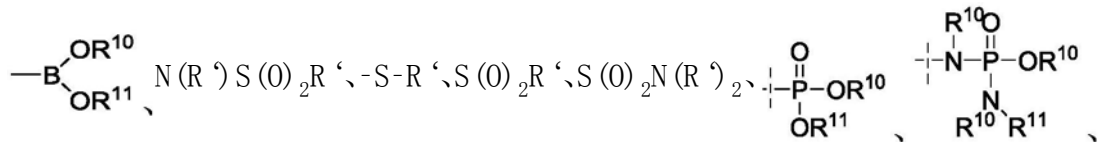
[0133] 在该实施方案的一方面, R^3 是卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基或环烷基。

[0134] 在该实施方案的另一方面, R^1 是 C_{1-6} 烷基, 并且 R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、

任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



[0135] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、

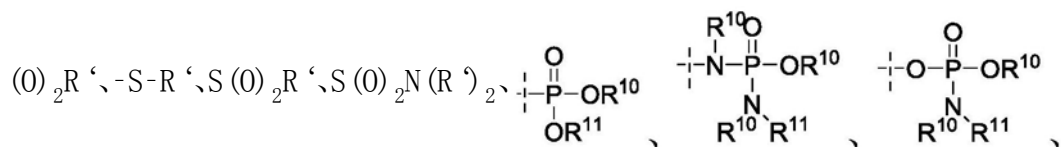


$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{OR}^{10} \\ \parallel \\ \text{R}^{10} \text{ N} \text{ R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{O}-\text{P}-\text{OR}^{10} \\ \parallel \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 或任选地被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自N、O和S

的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基。

[0136] 在该实施方案的另一方面, R^1 是环烷基, 并且

[0137] R^b 是被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S$

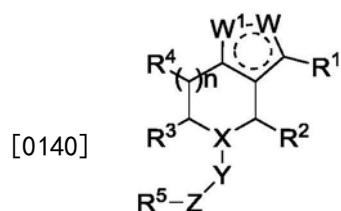


$\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 或被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子的 C_{5-8} 杂芳

基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基。

[0138] 在任何这些实施例的又一个方面， R^2 、 R' 、 R^a 、或 R^c 中的至少一个是 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0139] 在另一个实施方案中，化合物具有下式：



式 3

[0141] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

[0142] 其中：

[0143] W^1 和 W 分别独立地选自由以下组成的组：N、 NR^m 、 CR^m 、O 和 S，条件是当 W 和 W^1 中的一个为 O 或 S 时，另一个为 CR^m ；并且其中当 W^1 或 W 中的一个为 N 时，另一个为 NR^m ，

[0144] X 是 N 或 CR^n

[0145] Y 是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

[0146] Z 是 NH 或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ ；

[0147] n 是 0、1、2 或 3，

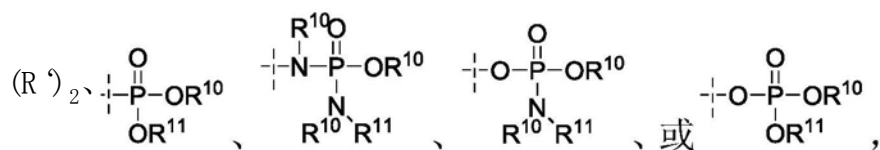
[0148] m 是 0、1、2、3 或 4，

[0149] R^m 和 R^n 独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

[0150] R^1 为任选地被一个或多个 R^2 取代的 C_{2-6} 炔基，

[0151] R^2 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷

基、 C_{3-6} 杂环基、CN、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \nearrow OR^{10} \\ \searrow OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N$



[0152] R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自由以下组成的组：H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $O-$

C₃₋₆环烷基、和0-C₃₋₆卤代环烷基；

[0153] 或者，R²和R³可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环，

[0154] 或者，R²和R⁴可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的C₃₋₆环烷基环或3-7杂环，

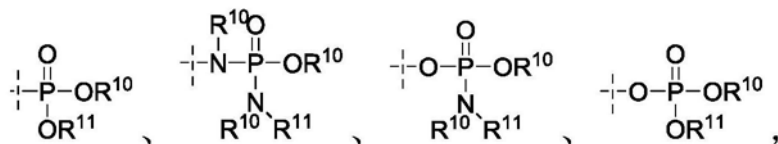
[0155] R⁵是任选地被一个或多个R^a取代的C₁₋₆烷基、任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基或任选地被一个或多个R^c取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基；

[0156] R⁶在每次出现时独立地选自由以下组成的组：H、-OH、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-O-C₁₋₆烷基、和C₁₋₆烷基-OH；

[0157] R⁷选自由以下组成的组：H、C₁₋₆烷基、和C₁₋₆烷基-OH；

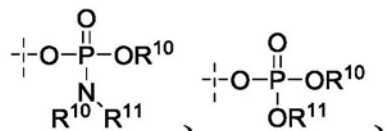
[0158] R^a是任选地被一个或多个R'取代的C₁₋₆烷基、任选地被一个或多个R'取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R'取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基、N₃、-

O-R'、-C(O)O-R'、氧代、-SF₅、 $\text{—B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix} \text{N(R')} \text{S(O)}_2\text{R}'$ 、-S-R'；S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、



[0159] R^b独立地为任选地被氰基取代的C₁₋₆烷基、N₃、-O-R'、-C(O)O-R'、氧代、-SF₅、

$\text{—B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix} \text{N(R')} \text{S(O)}_2\text{R}'$ 、-S-R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂； $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—P—OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{10}\text{O} \\ \parallel \\ \text{—N—P—OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{ R}^{11} \end{array}$ 、



原子的C₅₋₈杂芳基、环烷基炔基、环烷基氧基或卤代环烷基烷基；

[0160] R^c独立地为任选地被一个或多个R^a取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R^a取代的

C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^b取代的C₃₋₆环烷基、N₃、-O-R'、-SF₅、 $\text{—B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix} \text{N(R')} \text{S(O)}_2\text{R}'$ 、

$\text{—S—R}'$ 、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—P—OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{10}\text{O} \\ \parallel \\ \text{—N—P—OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{ R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—O—P—OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{ R}^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{—O—P—OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ 、

(O)N(R')₂，

[0161] R^d独立地为环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基、卤代环丙氧基；

[0162] R'是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烷氧基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有

零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

[0163] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环；

[0164] 或者， R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；

[0165] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

[0166] 在另一个实施方案中，该化合物具有与以上所示的相同的式3，或者是其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，但变量定义如下：

[0167] W^1 和W分别独立地选自以下组成的组：N、 NR^m 、 CR^m 、O和S，条件是当W和 W^1 中的一个为O或S时，另一个为 CR^m ；并且其中当 W^1 或W中的一个为N时，另一个为 NR^m ，

[0168] X是N或 CR^n

[0169] Y是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

[0170] Z是NH或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ ；

[0171] n是0、1、2或3，

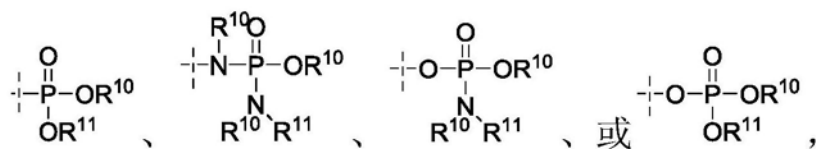
[0172] m是0、1、2、3或4，

[0173] R^m 和 R^n 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

[0174] R^1 是被一个或多个 R^y 取代的 C_{2-6} 烯基、被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-8} 环烷基、被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-6} 杂环基或被一个或多个 R^y 取代的 C_{1-6} 烷基，

[0175] R^y 是 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-

CN、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、 $-B\begin{matrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{matrix}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-SR'$ ； $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、



[0176] R^2 、 R^3 和 R^4 独立地选自以下组成的组：H、OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $O-C_{3-6}$ 环烷基、和 $O-C_{3-6}$ 卤代环烷基；

[0177] 或者， R^2 和 R^3 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环，

[0178] 或者, R^2 和 R^4 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或3-7杂环,

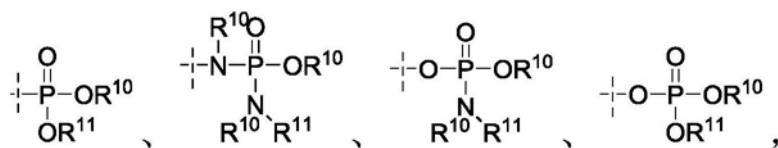
[0179] R^5 是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基;

[0180] R^6 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: H、-OH、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、-O- C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

[0181] R^7 选自由以下组成的组: H、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH;

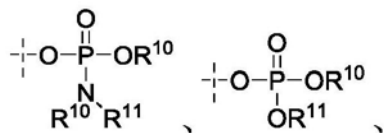
[0182] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、-

$O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \diagup OR^{10} \\ \diagdown OR^{11} \end{smallmatrix} N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



[0183] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、

$-B \begin{smallmatrix} \diagup OR^{10} \\ \diagdown OR^{11} \end{smallmatrix} N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$; $\begin{array}{c} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \quad | \\ R^{10} \quad R^{11} \end{array}$ 、



任选地被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自N、O和S的

杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基或卤代环烷基烷基;

[0184] R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \diagup OR^{10} \\ \diagdown OR^{11} \end{smallmatrix} N(R')S(O)_2R'$ 、

$-S-R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \quad | \\ R^{10} \quad R^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10} \quad R^{11} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{array}$ 、

$(O)N(R')_2$,

[0185] R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基、卤代环丙氧基;

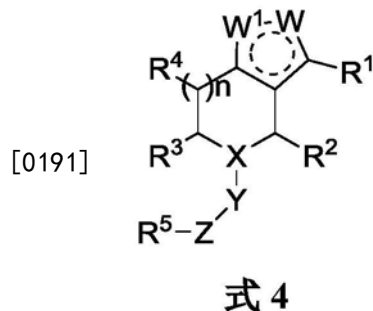
[0186] R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0187] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0188] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

[0189] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

[0190] 在另一个实施方案中, 化合物具有下式:



[0192] 或者是其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药, 其中:

[0193] W^1 和 W 分别独立地为N、 NR^m 、 CR^m 、O或S; 条件是当 W 和 W^1 中的一个为O或S时, 另一个为 CR^m , 并且其中当 W^1 或 W 中的一个为N时, 另一个为 NR^m ,

[0194] X 是 NR^m 或 CR^n ,

[0195] Y 是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$;

[0196] Z 是NH或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$;

[0197] n 是0、1、2或3,

[0198] m 是0、1、2、3或4,

[0199] R^m 和 R^n 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基;

[0200] R^2 、 R^3 和 R^4 独立地为 $-O-C_{1-6}$ 卤代烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 $-CN$ 、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基、或 $-O-C_{3-6}$ 卤代环烷基;

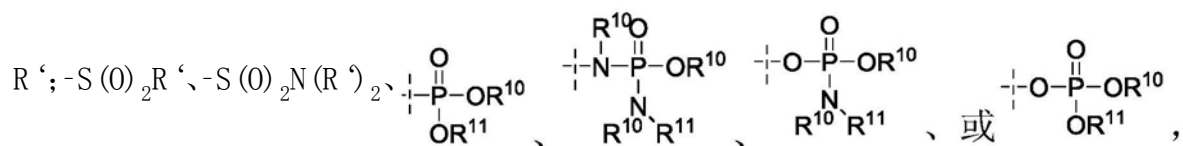
[0201] 或者, R^2 和 R^3 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环;

[0202] 或者, R^2 和 R^4 可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的 C_{3-6} 环烷基环或3-7杂环;

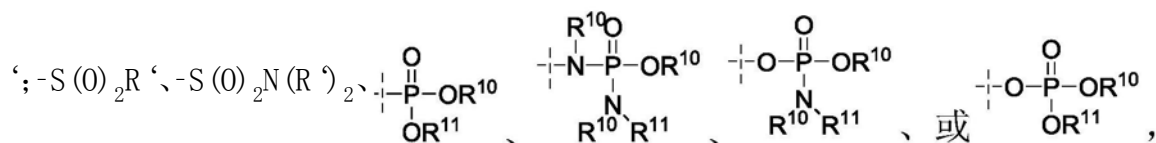
[0203] R^1 是 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 杂环基、 C_{1-6} 烷基、卤素、任选地被一个或多个 R^z 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-8} 环烷基、或任

选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{3-6} 杂环基、或任选地被一个或多个 R^y 取代的 C_{1-6} 烷基，

[0204] R^z 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-CN、-C(O) R' 、-C(O)O- R' 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')S(O) $_2R'$ 、-S-



[0205] R^y 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷基-OH、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、芳基、杂芳基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 C_{3-6} 杂环基、-CN、-C(O) R' 、-C(O)O- R' 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')S(O) $_2R'$ 、-SR



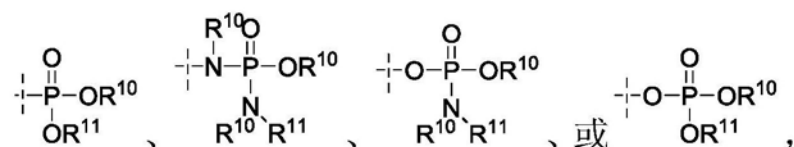
[0206] R^5 是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的单环或双环杂环基；

[0207] R^6 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组：H、-OH、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、-O- C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH；

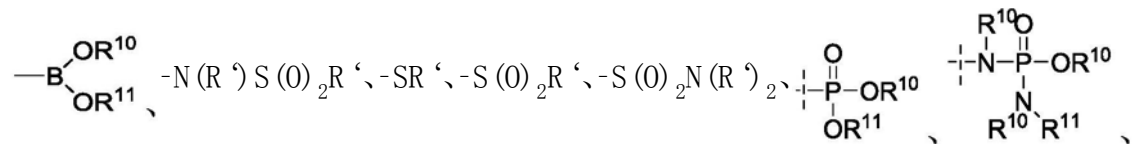
[0208] R^7 选自自由以下组成的组：H、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基-OH；

[0209] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基或任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、-

N_3 、-OR'、-C(O)O- R' 、氧代、-SF₅、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、N(R')S(O) $_2R'$ 、-S- R' ；S(O) $_2R'$ 、S(O) $_2N(R')_2$ 、



[0210] R^b 独立地为任选地被氰基取代的 C_{1-6} 烷基、-N₃、-OR'、-C(O)O- R' 、氧代、-SF₅、



$\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}; \begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 或任选地被一个或多个 R^d 取代的包含一个或多个选自N、O和S

的杂原子的 C_{5-8} 杂芳基、环烷基炔基、环烷氧基、卤代环烷基烷基；

[0211] R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的

C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B\begin{smallmatrix} OR^{10} \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $-N(R')S(O)$

$_2R'$ 、 $-SR'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} R^{10}O \\ || \\ -N-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ R^{10}R^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} O \\ || \\ -O-P-OR^{10} \\ | \\ OR^{11} \end{smallmatrix}$ 、

或 $-C(O)N(R')_2$,

[0212] R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或卤代环丙氧基;

[0213] R' 是H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

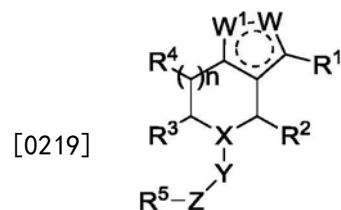
[0214] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0215] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

[0216] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯。

[0217] 在该实施方案的一方面, R' 、 R^a 、 R^c 、 R^m 、 R^n 、 R^y 、 R^z 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、或 R^5 中的至少一个是 C_{2-6} 炔基。

[0218] 在另一个实施方案中, 化合物具有下式:



式 5

[0220] 或者是其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药, 其中:

[0221] W^1 和 W 各自独立地为 N 、 NR^m 、 CR^m 、 O 或 S ，条件是当 W 和 W^1 中的一个为 O 或 S 时，另一个为 CR^m ，并且条件是当 W 和 W^1 中的一个为 O 或 S 时，另一个为 CR^m ，并且其中当 W^1 或 W 中的一个为 N 时，另一个为 NR^m ，

[0222] X 是 N 或 CR^n

[0223] Y 是键、 $-C(O)-$ 或 $-SO_2-$ ；

[0224] Z 是 NH 或 $-(CR^6R^7)_m-NH-$ ；

[0225] n 是0、1、2或3，

[0226] m 是0、1、2、3或4

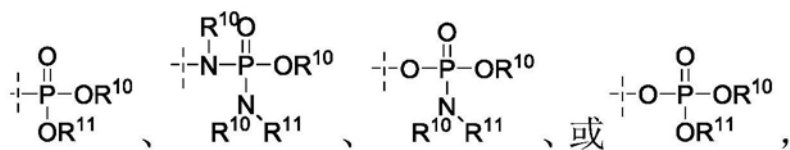
[0227] R^m 和 R^n 独立地为 H 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基或 C_{2-6} 烯基；

[0228] R^5 是任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{3-6} 环烷基或任选地被一个或多个 R^c 取代的含有一个或多个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的单环或双环杂环基；

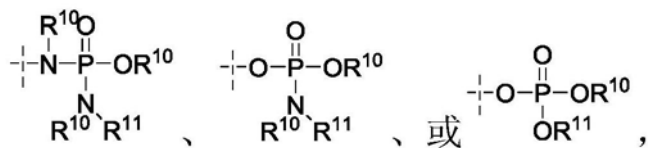
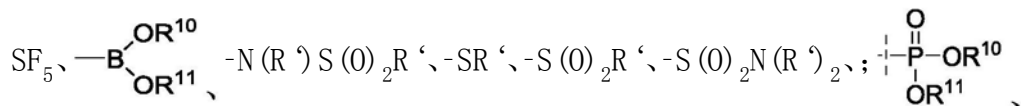
[0229] R^6 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组： H 、 $-OH$ 、卤素、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -卤代烷基、 $-O-C_1-C_6$ -烷基、和 C_1-C_6 -烷基- OH ；

[0230] R^7 选自自由以下组成的组： H 、 C_1-C_6 -烷基、和 C_1-C_6 -烷基- OH ；

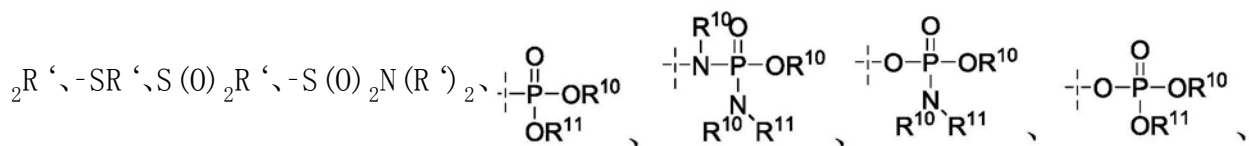
[0231] R^a 是任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{1-6} 烷基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R' 取代的 C_{3-6} 环烷基、 N_3 、 $-O-R'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S-R'$ ； $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')_2$ 、



[0232] R^b 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-C(O)O-R'$ 、氧代、



[0233] R^c 独立地是任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 烯基、任选地被一个或多个 R^a 取代的 C_{2-6} 炔基、任选地被一个或多个 R^b 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-N_3$ 、 $-OR'$ 、 $-SF_5$ 、 $-B \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $-N(R')S(O)$



或 $-C(O)N(R')_2$ ，

[0234] R^d 独立地是环丙基、烷基氨基羰基、氨基羰基、烷基羰基、环丙氧基、卤代环丙基或

卤代环丙氧基;

[0235] R'是H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆卤代烷基, C₂₋₈烷氧基烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

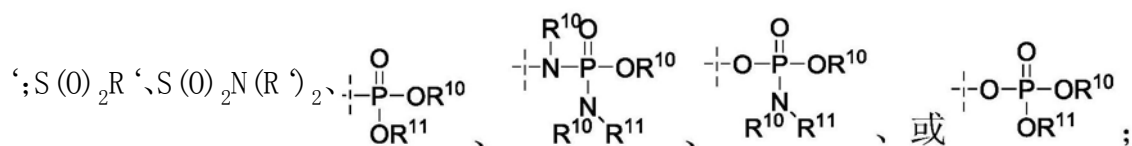
[0236] R¹⁰和R¹¹独立地为H, C₁₋₆烷基, C₁₋₆卤代烷基, C₂₋₆烯基, C₂₋₆炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0237] 或者, R¹⁰和R¹¹可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

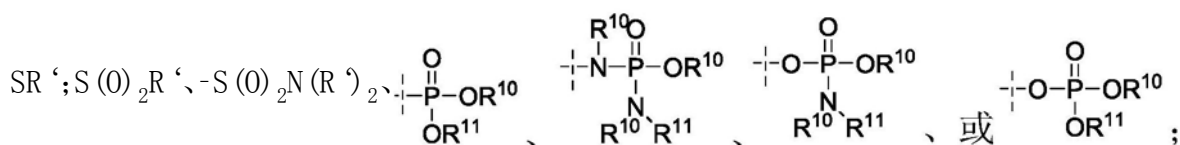
[0238] R¹⁰和R¹¹基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肟、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯;

[0239] R¹是C₁₋₆烷基、卤素、任选地被一个或多个R^z取代的C₂₋₆炔基、任选地被一个或多个R^y取代的C₂₋₆烯基、任选地被一个或多个R^y取代的C₃₋₈环烷基、任选地被一个或多个R^y取代的C₃₋₆杂环基、任选地被一个或多个R^y取代的C₁₋₆烷基,

[0240] R^z是C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C₃₋₆杂环基、-CN、-C(O)R'、-C(O)O-R'、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、N(R')S(O)₂R'、-S-R



[0241] R^y是C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、芳基、杂芳基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C₃₋₆杂环基、CN、-C(O)R'、-C(O)O-R'、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、-N(R')S(O)₂R'、-



[0242] R²、R³和R⁴独立地为H、OH、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-O-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-OH、-O-C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C₃₋₆杂环基、-CN、-O-C₃₋₆环

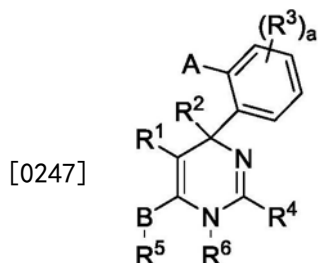
烷基、或-O-C₃₋₆卤代环烷基；

[0243] 或者，R²和R³可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5-7杂环；并且

[0244] 或者，R²和R⁴可以一起形成含有1至3个选自N、O和S的杂原子的C₃₋₆环烷基环或3-7杂环，

[0245] 其中R¹、R^a、R^c、R^m、Rⁿ、R^y、R^z、R¹、R²、R³、R⁴、或R⁵中的至少一个是C₂₋₆炔基。

[0246] 在另一个实施方案中，化合物具有下式：



式 6

[0248] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

[0249] 其中：

[0250] A是H、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃硫代烷基或卤素；

[0251] R¹是 $\begin{array}{c} \text{R}^{15} \\ \diagup \\ \text{---} \end{array}$ 或任选取代的C₁₋₆烷基；

[0252] R²是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基；

[0253] 或者，R²和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自C₁₋₃烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代；

[0254] 每个R³独立地为H、-CN、-OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃硫代烷基或卤素；

[0255] R⁶为H、C₁₋₃烷基或C₁₋₃卤代烷基，

[0256] B是-(CR⁷R^{7a})_n-或-C(O)-，其中n是0、1、2或3，

[0257] 每个a独立地为0、1、2、3或4；

[0258] 每个R⁷和R^{7a}独立地为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

[0259] 或者，R⁷和R^{7a}可以与它们所连接的碳一起形成6-10元双环或桥环、3-8饱和环或5元不饱和环；这种双环、桥环、饱和环和不饱和环任选地含有一个或多个另外的杂原子，其中杂原子各自独立地为O、S或N，并且任选地被一个或多个取代基取代，其中每个所述取代基独立地为卤素（包括F、Cl、Br、I）、CF₃、羟基、N(R⁷)S(O)₂R⁷、S(O)₂R⁷、S(O)₂N(R⁷)₂、C₁₋₆烷氧基、氰基、叠氮基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₁₋₆烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、C₁₋₆卤代烷基、杂环基烷基或C₁₋₆羟烷基，

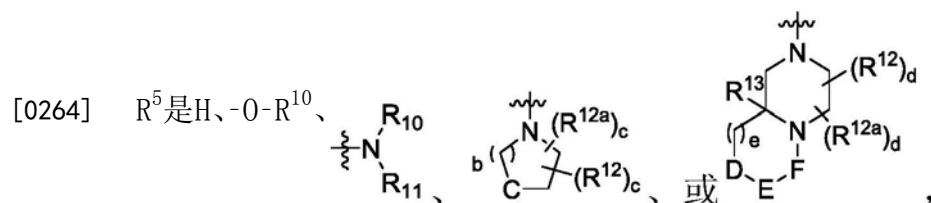
[0260] R⁷是H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₈烷氧基烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O

或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0261] R^4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0262] 其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基独立地为:

[0263] 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯;



[0265] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR'$ 、 $-(C=O)-R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(=O)NR'$ 、 $-S(=O)_2-NR'$ 、或 $-P(=O)(OR')_2$;

[0266] R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

[0267] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

[0268] R^{12} 和 R^{12a} 独立地为H,F, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR^{10}$ 、 $-(CO)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR'-S(O)_2-R^{10}$ 、 $-NR'-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$ 、或 $-NR^{10}-P(O)(OR^{10})_2$,

[0269] 或者, R^{12} 和 R^{12a} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

[0270] 如果 R^{12} 和 R^{12a} 在相同的碳上, 则它们可以与它们所连接的碳一起形成 $-C=O$;

[0271] R^{12} 和 R^{12a} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

[0272] b是0、1、2或3,

[0273] c独立地是0、1、2、3、4或5,

[0274] C是O、S、 NR^{10} 、 $-C(O)$ 或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0275] d是0、1、2或3,

[0276] F是磺酰基或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0277] D是 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 或 $-O-$,

[0278] E是 $N-R^{10}$ 、 $-C=O$ 、或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0279] e是0或1,

[0280] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R^{\prime})S(O)_2R^{\prime}$ 、 $-S(O)_2R^{\prime}$ 、 $-S(O)_2N(R^{\prime})_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{\prime}-S(=O)_2-R^{10}$ 、 $-NR^{\prime}-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$ 、 $-P(=O)(OR^{10})_2$ 、或 $-NR^{10}-P(=O)(OR^{10})_2$,

[0281] 其中 C_{1-6} 烷基的任选取代基选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯,

[0282] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以任选地独立地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯,

[0283] 或者, R^{14} 和 R^{16} 可以与其连接的碳一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或三元环,

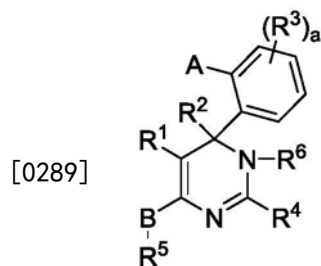
[0284] 其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{1-3} 硫代烷基,或者

[0285] 其中 R^4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。

[0286] 在该实施方案的一方面, R^4 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,在另一方面, R^4 为 C_{2-6} 炔基。

[0287] 在该实施方案的另一方面, R^3 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟烷基或 C_{1-3} 硫代烷基。

[0288] 在另一个实施方案中,化合物具有下式:



式 7

[0290] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药,

[0291] 其中:

[0292] A是H、CN、OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素;

[0293] R^1 是 $\begin{matrix} \diagup \\ \diagdown \end{matrix} \equiv R^{14}$ 、 $\begin{matrix} R^{15} & R^{14} \\ & \diagdown \diagup \\ & R^{16} \end{matrix}$ 或任选取代的 C_{1-6} 烷基;

[0294] R^2 是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基;

[0295] 或者, R^2 和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环,所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子,其中每个杂原子独立地为O、S或N,其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代;

[0296] 每个 R^3 独立地为H、-CN、-OH、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 羟基烷基、 C_{1-3} 硫代烷基或卤素;

[0297] R^6 为H、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 卤代烷基,

[0298] B是 $-(CR^7R^{7a})_n-$ 或 $-C(O)-$,其中n是0、1、2或3,

[0299] 每个a独立地为0、1、2、3或4;

[0300] 每个 R^7 和 R^{7a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

[0301] 或者, R^7 和 R^{7a} 可以与它们所连接的碳一起形成6-10元双环或桥环、3-8饱和环或5元不饱和环;这种双环、桥环、饱和环和不饱和环任选地含有一个或多个另外的杂原子,其中杂原子各自独立地为O、S或N,并且任选地被一个或多个取代基取代,其中每个所述取代基独立地为卤素(包括F、Cl、Br、I)、 CF_3 、羟基、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、叠氮基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基,

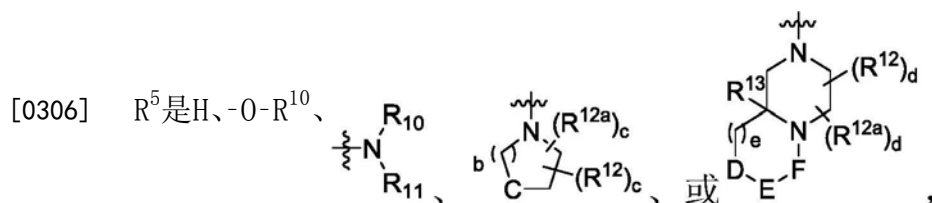
[0302] R' 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有

零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

[0303] R^4 是任选取代的 C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-8} 烷氧基烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

[0304] 其中任选取代的 C_{1-6} 烷基上的取代基独立地为：

[0305] 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯；



[0307] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-8} 烷氧基烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环； $-COOR'$ 、 $-(C=O)-R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $C(=O)NR'_2$ 、 $-S(=O)_2-NR'_2$ ；或 $-P(=O)(OR')_2$ ；

[0308] R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；

[0309] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯，

[0310] R^{12} 和 R^{12a} 独立地为H，F， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-8} 烷氧基烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环； $-COOR^{10}$ 、 $-(CO)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ； $-NR'-S$

$(O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(O)_2-NR^{10}R^{11}$; 或 $-NR^{10}-P(O)(OR^{10})_2$,

[0311] 或者, R^{12} 和 R^{12a} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 或含有零个杂原子的三元环;

[0312] 如果 R^{12} 和 R^{12a} 在相同的碳上, 则它们可以与它们所连接的碳一起形成 $-C=O$;

[0313] R^{12} 和 R^{12a} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

[0314] b是0、1、2或3,

[0315] c独立地是0、1、2、3、4或5,

[0316] C是O、S、 NR^{10} 、 $-C(O)$ 或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0317] d是0、1、2或3,

[0318] F是磺酰基或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0319] D是 $-C(R^{12}R^{12a})-$ 或 $-O-$,

[0320] E是 $N-R^{10}$ 、 $-C=O$ 、或 $-C(R^{12}R^{12a})-$,

[0321] e是0或1,

[0322] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 独立地为H, 任选取代的 C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环; 含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-COOR^{10}$ 、 $-(C=O)-R^{10}$ 、 $-N(R')S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-C(=O)NR^{10}R^{11}$; $-NR'-S(=O)_2-R^{10}$; $-NR'-S(=O)_2-NR^{10}R^{11}$; $-P(=O)(OR^{10})_2$ 、或 $-NR^{10}-P(=O)(OR^{10})_2$,

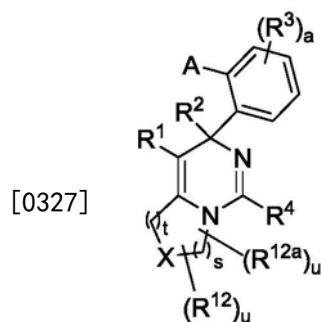
[0323] 其中 C_{1-6} 烷基的任选取代基选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯,

[0324] R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 可以任选地独立地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自由以下组成的组: 卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯,

[0325] 或者, R^{14} 和 R^{16} 可以与其连接的碳一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有

零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或三元环。

[0326] 在另一个实施方案中，化合物具有下式：



式 8

[0328] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药，

[0329] 其中：

[0330] A是H、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃硫代烷基或卤素；

[0331] R¹是 或任选取代的C₁₋₆烷基；

[0332] 其中任选取代的C₁₋₆烷基上的取代基选自由以下组成的组：卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯，

[0333] R²是氢、氘或任选地被一个或多个氟原子取代的C₁₋₃烷基；

[0334] 或者，R²和A与它们所连接的碳一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自C₁₋₃烷基、卤素、氧代和OH的取代基取代；

[0335] 每个R³独立地为H、CN、OH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃硫代烷基或卤素；

[0336] 每个a独立地为0、1、2、3或4；

[0337] R⁴是任选取代的C₁₋₆烷基，C₁₋₆卤代烷基，C₂₋₈烷氧基烷基，C₂₋₆烯基，C₂₋₆炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

[0338] 其中任选取代的C₁₋₆烷基上的取代基选自由以下组成的组：卤素、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、胍、胍、氨基甲酸酯、膦酸和膦酸酯，

[0339] R¹²和R^{12a}独立地为H、F、C₁₋₆烷基，C₁₋₆卤代烷基，C₂₋₈烷氧基烷基，C₂₋₆烯基，C₂₋₆炔基，

芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}'-\text{S}(\text{=O})_2-\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}'-\text{S}(\text{=O})_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;或 $-\text{NR}^{10}-\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^{10})_2$,

[0340] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; $-\text{COOR}'$ 、 $-(\text{CO})-\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{NR}'_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NR}'_2$;或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')_2$

[0341] R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

[0342] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

[0343] 或者, R^{12} 和 R^{12a} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;

[0344] 如果 R^{12} 和 R^{12a} 在相同的碳上,则它们可以与它们所连接的碳一起形成 $-\text{C}=\text{O}$;

[0345] R^{12} 和 R^{12a} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、叠氮基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸或膦酸酯,

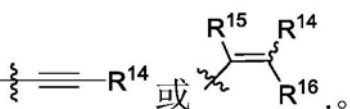
[0346] R' 是H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-8} 烷氧基烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基,芳基,杂芳基,烷基芳基,芳基烷基,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,s是0、1、2或3,

[0347] t是1、2、3或4

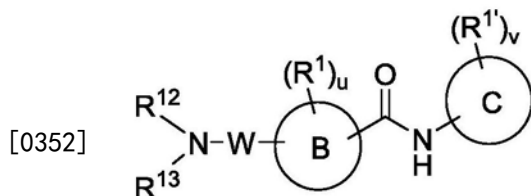
[0348] X是 $-\text{C}(\text{R}^{12}\text{R}^{12a})-$ 、 $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{C}(\text{=NR}^{10})-$ 、 $-\text{S}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{10})-$ 、 $-\text{O}-$ 、

S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、或-S(=O)₂-；

[0349] u独立地为0、1、2、3、4、5、6或7。

[0350] 在该实施方案的一方面，R¹是 。

[0351] 在另一个实施方案中，化合物具有下式：



式 9

[0353] 或其药学上可接受的盐或前药，其中

[0354] 当R¹和R^{1'}与碳连接时，它们独立地为氢、卤素、CF₃、羟基、SF₅、N(R')S(O)₂R'、S(O)₂R'、S(O)₂N(R')₂、C₁₋₆烷氧基、氰基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₁₋₆烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、C₁₋₆卤代烷基、杂环基烷基或C₁₋₆羟烷基；

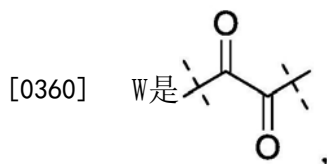
[0355] 当R¹和R^{1'}与氮连接时，它们独立地为氢、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、羰基烷基、羰基芳基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆炔基、C₂₋₆烯基、杂环基烷基、C₁₋₆羟烷基或S(O)₂R'；

[0356] 每个R'独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或芳基烷基，或者如果两个R'存在于相同的氮原子上，则它们可以结合在一起形成任选含有N、O或S的C₃₋₆烷基环；其中R'基团可以被一个或多个如上定义的取代基取代，例如，C₁₋₆羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基；

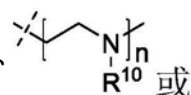
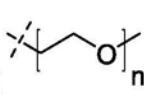
[0357] u和v独立地为0、1、2、3、4或5；

[0358] C是苯基，含有一个、两个或三个氮原子的六元杂芳环，含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环，C₄₋₁₄双环；烷基杂芳基或烷基芳基；

[0359] B选自由以下组成的组：含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环，



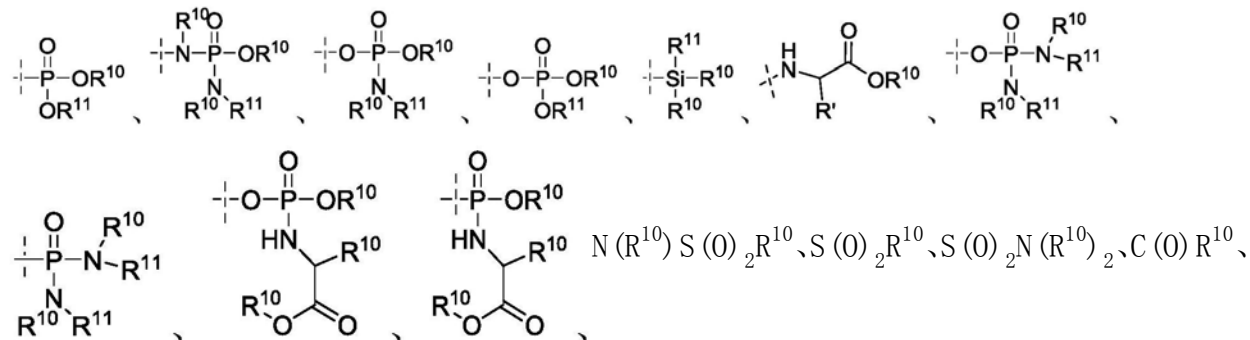
[0361] R¹²为H、C₁₋₆烷基、C₃₋₇环烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、或C₂₋₆炔基，

[0362] R¹³是C₇₋₂₀烷基、C₇₋₂₀烯基、C₇₋₂₀炔基、  或 

[0363] n为1、2、3、4、5、6、7或8，

[0364] R¹³任选地被一个或多个取代基取代，每个取代基独立地选自由以下组成的组：氢、

卤素 (F、Cl、Br、I)、CF₃、SF₅、羟基、-NH-C(O)-N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)₂、-OR¹¹、-C(O)

$$\text{OR}^{10}、-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2、-\text{C}(\text{O})-\text{NHOH}、\text{氧代}、-\text{B} \begin{array}{l} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{array}、-\text{S}-\text{R}^{10};$$


含有一个或两个独立地为N、O、S、Se或Si的杂原子的饱和或不饱和五元或六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、氰基、叠氮基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、C₁₋₆烷基、环烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、卤代烷基、杂环基烷基、C₁₋₆羟基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、或取代的杂芳基，

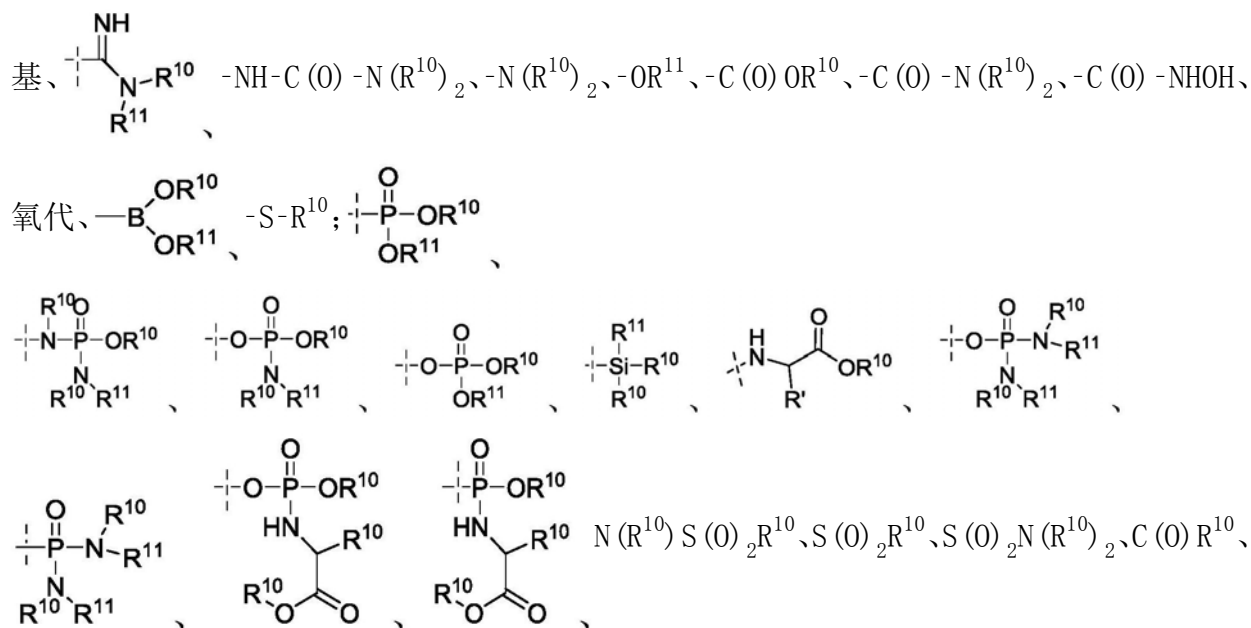
[0365] 其中取代的芳基和取代的杂芳基上的取代基选自由以下组成的组: 卤素、 SF_5 、 CF_3 、

$$\text{羟基、} \begin{array}{c} \text{NH} \\ | \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \\ \text{N} \text{---} \text{R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array} \text{---NH---C(O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{、---N(R}^{10}\text{)}_2\text{、---OR}^{11}\text{、---C(O)OR}^{10}\text{、---C(O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{、---C(O)---}$$

NHOH 、氧代、 $-\text{B} \begin{smallmatrix} \text{OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $-\text{S}-\text{R}^{10}$ ； $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{10} \\ \text{---N---P---OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、
 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{OR}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{R}^{11} \\ \text{---Si---R}^{10} \\ \text{R}^{10} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{---N---} \\ \text{R}' \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---OR}^{10} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---N---R}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---N---R}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---R}^{11} \end{smallmatrix}$ 、
 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---O---P---OR}^{10} \\ \text{HN---} \\ \text{R}^{10} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---O} \end{smallmatrix}$ 、 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---P---OR}^{10} \\ \text{HN---} \\ \text{R}^{10} \end{smallmatrix} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---C---R}^{10} \\ \text{R}^{10} \text{---O} \end{smallmatrix}$ 、 $\text{N}(\text{R}^{10})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、含有一个或两

个独立地为N、O、S、Se或Si的杂原子的饱和或不饱和五元或六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环、C₃-C₇环烷基、C₁₋₆烷氧基、氰基、叠氮基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、和C₁₋₆烷基；

[0366] 或者, R¹²和R¹³与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和或不饱和4至7元环, 每个取代基独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素(F、Cl、Br、I)、CF₃、羟



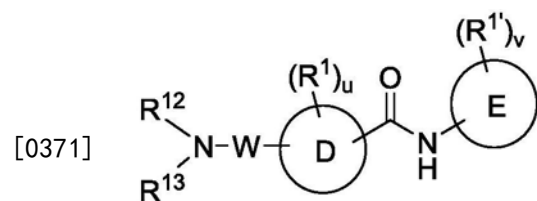
C_{1-6} 烷氧基、氰基、叠氮基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基和 C_{1-6} 羟烷基；

[0367] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环，

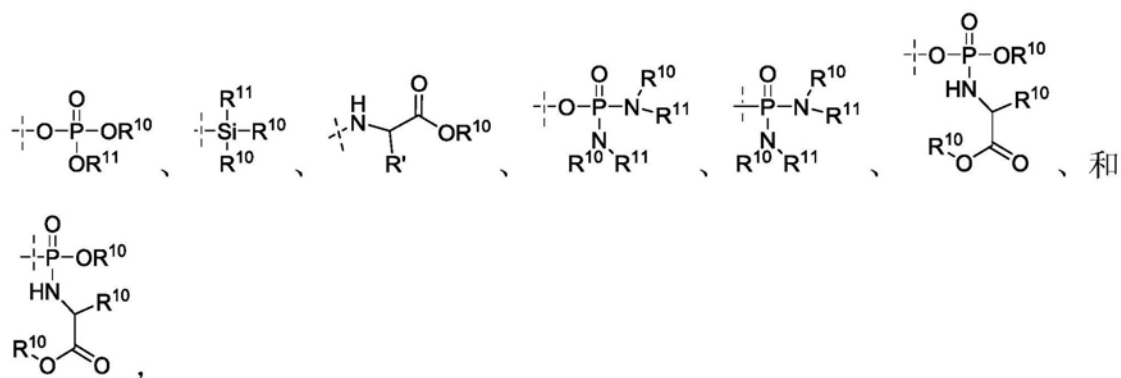
[0368] 或者， R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥或螺稠合的饱和或部分不饱和环，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环；含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环；或含有零个杂原子的三元环；饱和或部分不饱和的6至12元杂双环；饱和或部分不饱和的6至12元杂三环；并且

[0369] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨基磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。

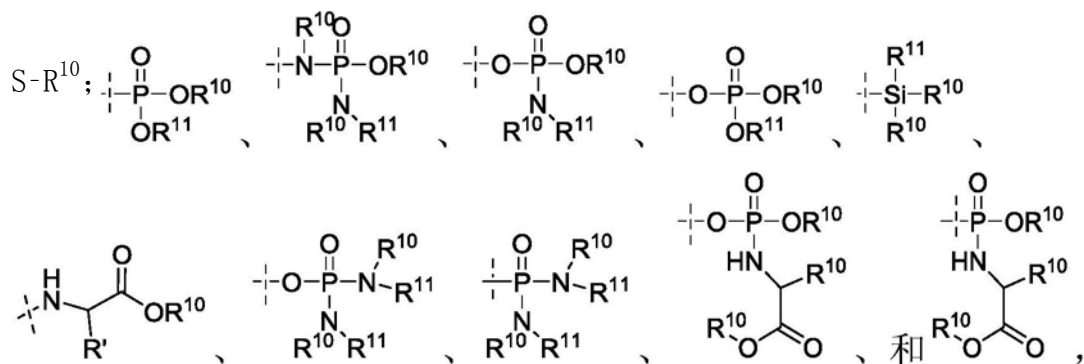
[0370] 在另一个实施方案中，化合物具有下式：



式 10

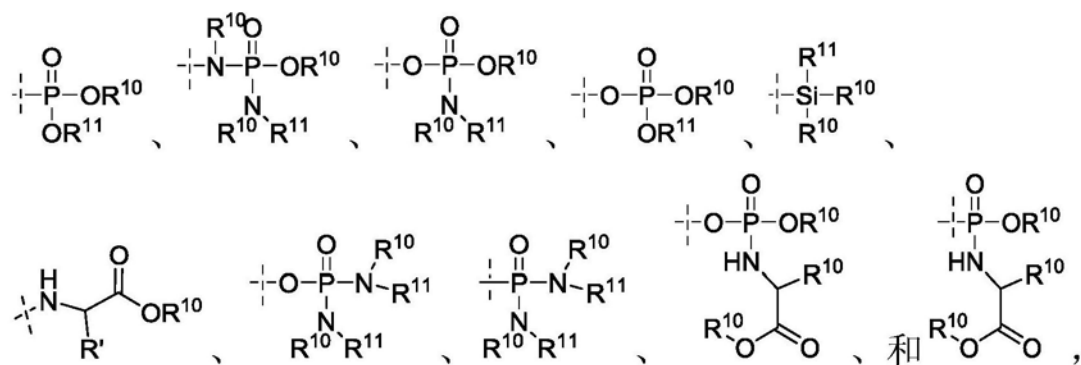


[0383] 其中取代的芳基和取代的杂芳基上的取代基选自由以下组成的组： $\text{---NH---C(=O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 $\text{---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 $\text{---OR}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)OR}^{10}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 ---C(=O)---NHOH 、氧代、 $\text{---B(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---}$ 、



[0384] 或者， R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和

或不饱和4至7元环，每个取代基独立地选自由以下组成的组： $\text{---NH---C(=O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 $\text{---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 $\text{---OR}^{11}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)OR}^{10}\text{---}$ 、 $\text{---C(=O)---N(R}^{10}\text{)}_2\text{---}$ 、 ---C(=O)---NHOH 、氧代、 $\text{---B(OR}^{10}\text{)(OR}^{11}\text{)---}$ 、 ---S---R^{10} ；



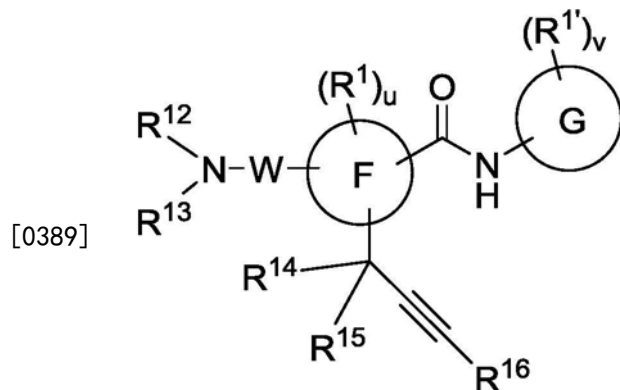
[0385] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基，芳基，杂芳基，烷基芳基，芳基烷基，含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺

稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个或一个独立地为N、O或S的杂原子的三元环,

[0386] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥连或螺稠合的饱和或部分不饱和环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环;或含有零个杂原子的三元环;饱和或部分不饱和的6至12元杂双环;或饱和或部分不饱和的6至12元杂三环;并且

[0387] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、脞、肼、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。

[0388] 在另一个实施方案中,化合物具有下式:



式 11

[0390] 或其药学上可接受的盐或前药,其中

[0391] 当 R^1 和 $R^{1'}$ 与碳连接时,它们独立地为氢、卤素、 CF_3 、羟基、 SF_5 、 $N(R')S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2R'$ 、 $S(O)_2N(R')$ 、 C_{1-6} 烷氧基、氰基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、 C_{1-6} 卤代烷基、杂环基烷基或 C_{1-6} 羟烷基;

[0392] 当 R^1 和 $R^{1'}$ 与氮连接时,它们独立地为氢、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 烷氧基烷基、烷氧基羰基、羰基烷基、羰基芳基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-10} 炔基、 C_{2-6} 烯基、杂环基烷基、 C_{1-6} 羟烷基或 $S(O)_2R'$;

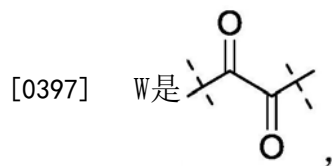
[0393] 每个 R' 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基或芳基烷基,或者如果两个 R' 存在于相同的氮原子上,则它们可以结合在一起形成任选含有N、O或S的 C_{3-6} 烷基环;其中 R' 基团可以被一个或多个如上定义的取代基取代,例如, C_{1-6} 羟烷基、氨基烷基和烷氧基烷基;

[0394] u 和 v 独立地为0、1、2、3、4或5;

[0395] G 是苯基,含有一个、两个或三个氮原子的六元杂芳环,含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂芳环, C_{4-14} 双环;立方烷、烷基杂芳基或烷基芳基;

[0396] F 选自由以下组成的组:含有一个、两个或三个独立地为N、O或S的杂原子的五元杂

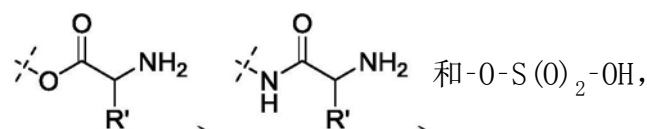
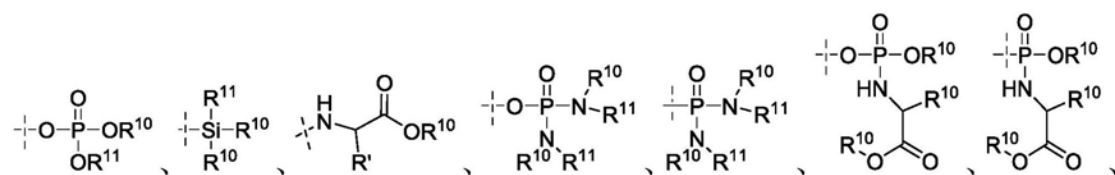
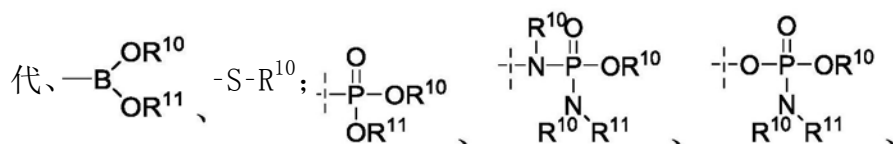
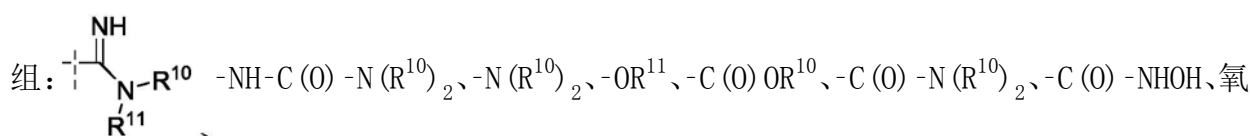
芳环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元或七元环或六元或七元桥环或螺稠合环,含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环;以及含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的四元环,



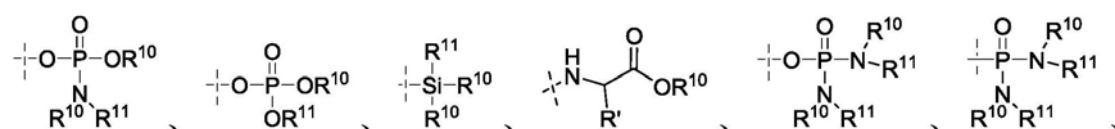
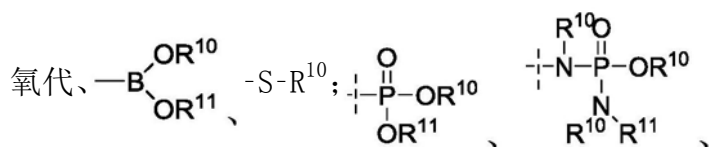
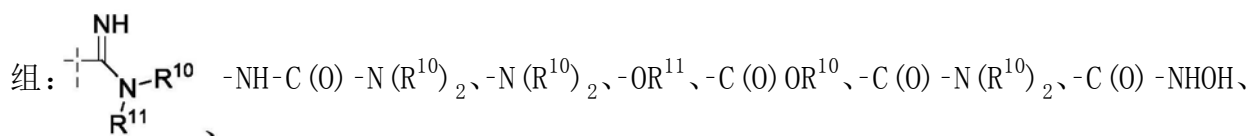
[0398] R^{12} 是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基,

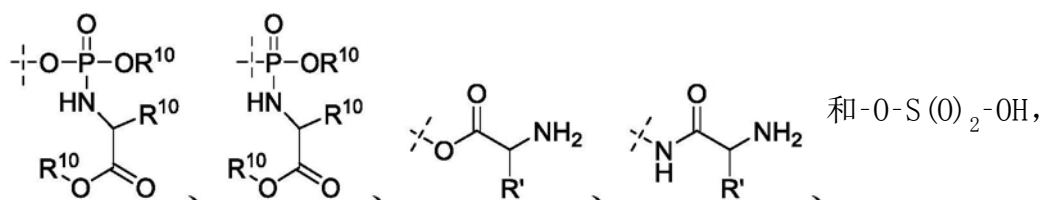
[0399] R^{13} 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、芳基烷基、 C_{4-14} 双环;立方烷、含有零个、一个或两个独立地为N、O、S的杂原子的六元桥环或螺稠合环或含有一个或多个独立地选自N、O或S的杂原子的3-7元饱和或部分不饱和的环,

[0400] R^{13} 任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的



[0401] 其中,当G为取代的芳基,或F为取代的五元环杂芳基时,取代基选自由以下组成的

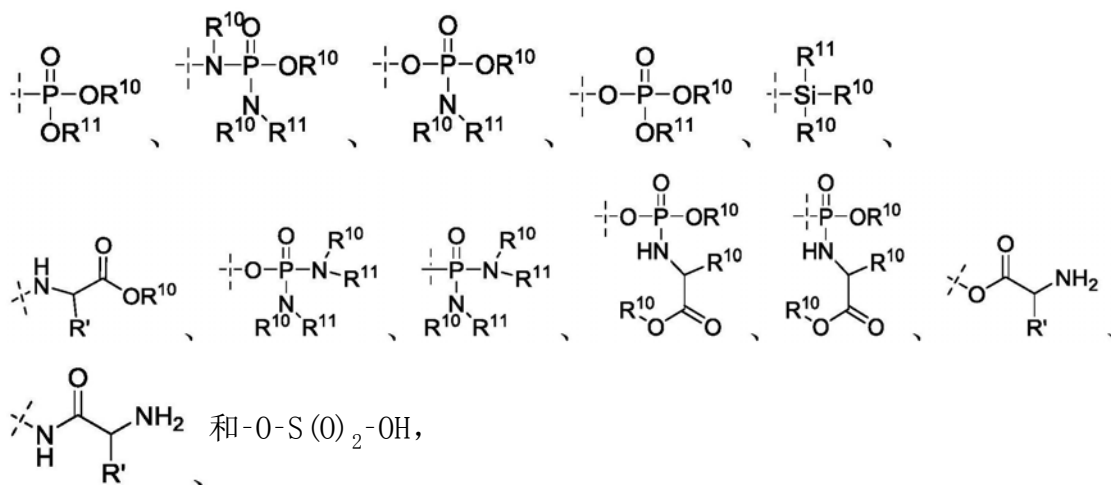




[0402] 或者, R^{12} 和 R^{13} 与它们所连接的氮一起形成任选被一个或多个取代基取代的饱和

或不饱和4至7元环, 每个取代基独立地选自由以下组成的组: $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---N---R}^{10} \\ | \\ \text{R}^{11} \end{array}$ -NH-C(O)-N

$(R^{10})_2$ 、 $-\text{N}(R^{10})_2$ 、 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{10}$ 、 $-\text{C(O)-N}(R^{10})_2$ 、 $-\text{C(O)-NHOH}$ 、氧代、 $\begin{array}{c} \text{OR}^{10} \\ \diagup \\ \text{---B---} \\ \diagdown \\ \text{OR}^{11} \end{array}$ -S- R^{10} ;



[0403] R^{10} 和 R^{11} 独立地为H, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, 芳基, 杂芳基, 烷基芳基, 芳基烷基, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的六元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环;

[0404] 或者, R^{10} 和 R^{11} 可以一起形成含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的饱和或部分不饱和5至8元环或六元桥环或螺稠合环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的七元桥连或螺稠合的饱和或部分不饱和环, 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的五元环; 含有零个、一个或两个独立地为N、O或S的杂原子的三元环; 饱和或部分不饱和的6至12元杂双环; 或饱和或部分不饱和的6至12元杂三环; 并且

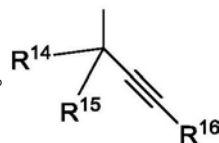
[0405] R^{10} 和 R^{11} 基团可以任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基独立地为卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 羟烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、烷氧基烷基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨磺酰基、酯、羧酸、酰胺、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、膦酸、磷酰胺或膦酸酯。 R^{14} 和 R^{15} 独立地是H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基, R^{14} 和 R^{15} 可以一起形成任选取代的3

至5元环,并且

[0406] R^{16} 是H或 C_{1-6} 烷基。

[0407] 在该实施方案的一方面,G是苯基。

[0408] 在该实施方案的另一方面,F是吡咯基。



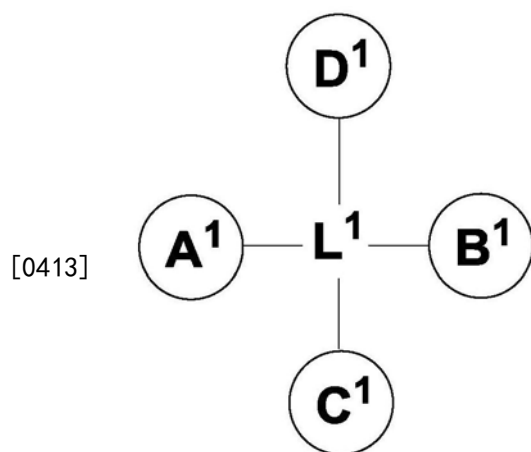
氮上。

[0409] 在该实施方案的一方面, R^1 选自由以下组成的组:F、CN和OH。

[0410] 在该实施方案的一方面, R^1 是甲基。

[0411] 在该实施方案的一方面, R^{16} 是H。

[0412] 除了上述的单体、二聚体和三聚体以外,在另一个实施方案中,该化合物是下式的四聚体:



式 12

[0414] 其中:

[0415] A^1 、 B^1 、 C_1 和 D^1 独立地是HBV衣壳组装效应子,

[0416] 各 A^1 、 B^1 、 C_1 和 D^1 可以相同或不同;

[0417] L^1 是化学连接基,选自由以下组成的组: $-C-((C_{2-6}\text{烷基}-O)_p)_4$ 、 $-C-(C_{1-16}\text{烷基})_4$ 、 $-C(NR^1)_3$ 、 $-C(C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $-C((CH_2-CH_2-O)_s)_4$ 、 $C(C_{1-30}\text{烷基}-W^1)_4$ 、 $C-((C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基}-X-(C_{3-6}\text{烷基}-O)_s-C_{1-6}\text{烷基})_4$ 、 $C((CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-X-(CH_2-CH_2-O)_t-C_{1-6}\text{烷基}-W^1)_4$ 、或 $C(C_{1-30}\text{烷基}-X-C_{1-30}\text{烷基}-W^1)_4$;

[0418] p 、 s 和 m 是1至15的整数;

[0419] t 是3至15的整数;

[0420] X 是 $Si(R^7)(R^8)-$ 、 $-Si(R^7)(R^8)-O-$ 、 $-O-Si(R^7)(R^8)-$ 、 $-NR^1-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=S)-$ 、或 $-C(=NR^1)-$;

[0421] 其中杂脂族、脂族、芳基和杂芳基部分的任取代基选自由以下组成的组:卤素、卤代烷基、羟基、羧基、酰基、芳基、酰氧基、氨基、酰氨基、羧基衍生物、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、烷氧基、芳氧基、硝基、氰基、磺酸、硫醇、亚胺、磺酰基、硫烷基、亚磺酰基、氨

磺酰基、酯、羧酸、膦酰基、氧膦基、磷酰基、膦、硫酯、硫醚、肟、肼、氨基甲酸酯、甲硅烷基醚、硼酸酯、硼酸、膦酸、膦酰胺和膦酸酯；

[0422] W^1 在每次出现时独立地为芳基、杂芳基、CHR'、NR'、N、O或S；

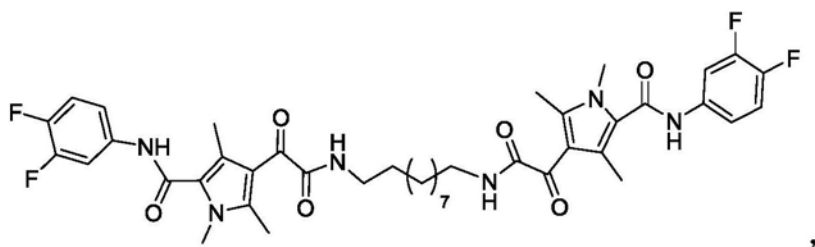
[0423] R'是H、 C_{1-6} 烷基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-8} 烷氧基烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，

[0424] R^7 和 R^8 独立地是-OH、任选不饱和的-O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、任选不饱和的 C_{3-8} 环烷基、芳基、杂芳基、烷基芳基、或芳基烷基，并且

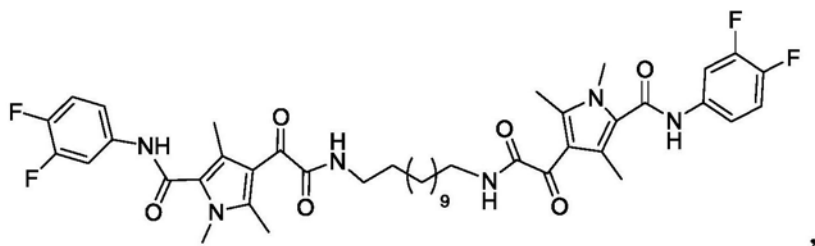
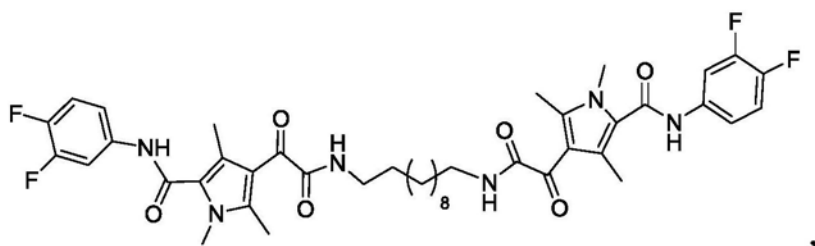
[0425] 或者， R^7 和 R^8 与它们所连接的硅一起形成4-7元环，所述4-7元环任选地包含一个或多个杂原子，其中每个杂原子独立地为O、S或N，其中所述4-7元环任选地被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素、氰基、氧代和OH的取代基取代；

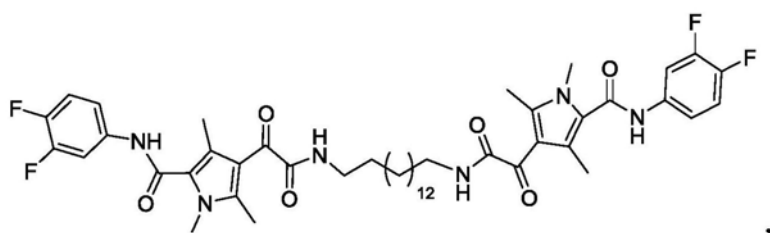
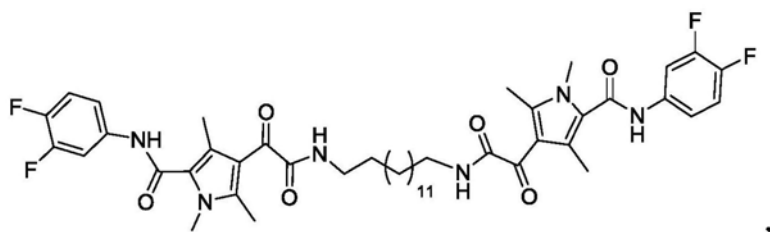
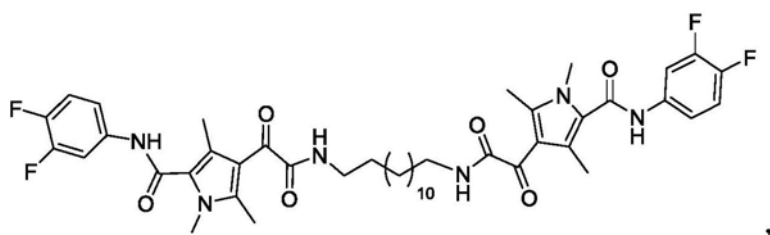
[0426] 或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或前药。

[0427] 具体化合物包括以下化合物，以及这些化合物的互变异构体、立体异构体、非对映异构体、药学上可接受的盐和前药：

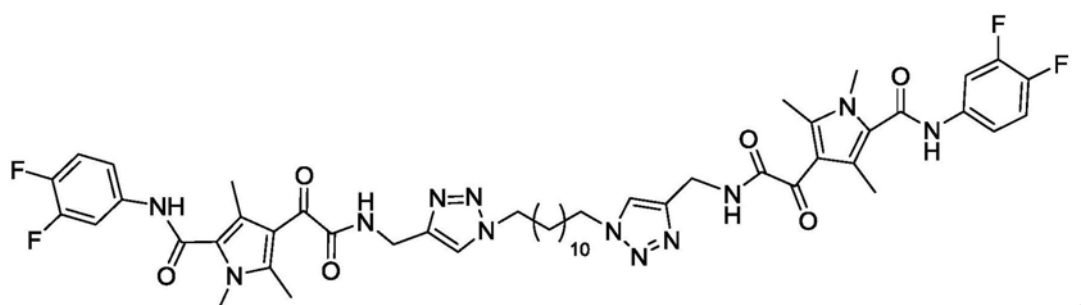
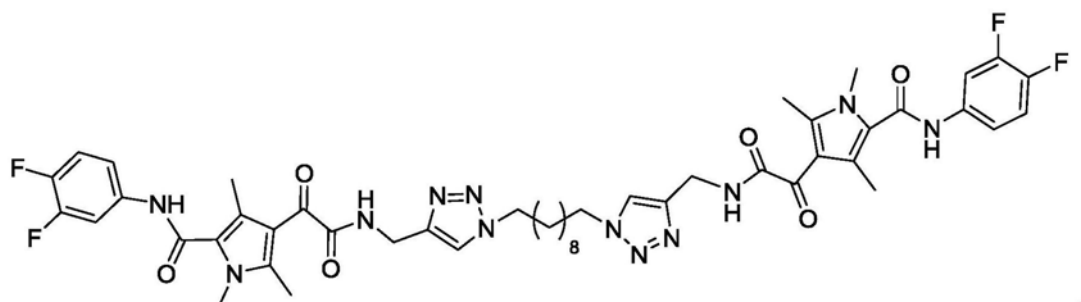
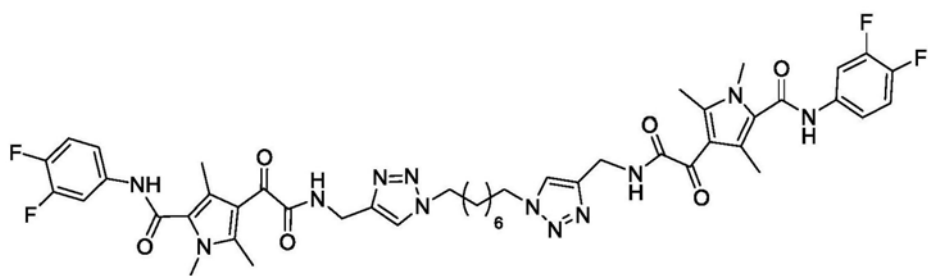


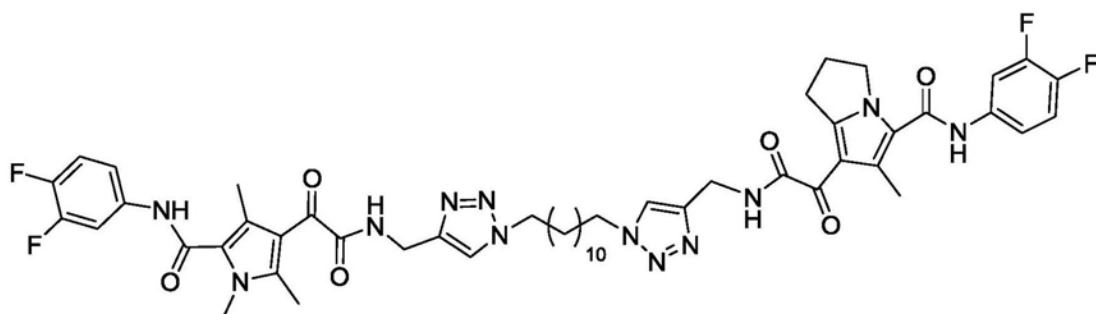
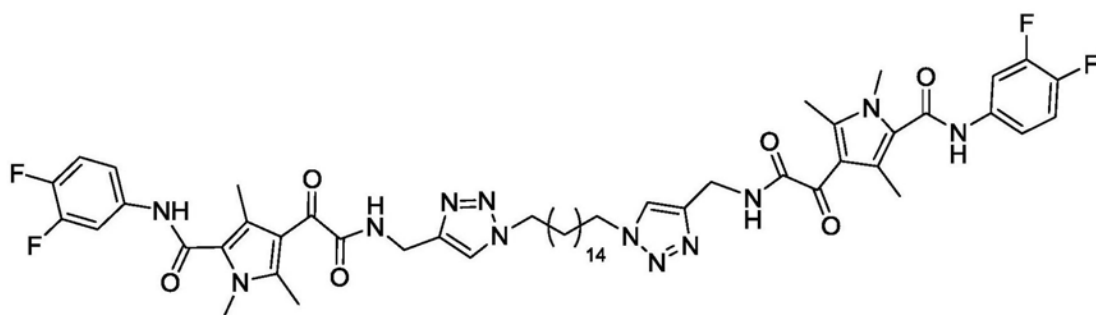
[0428]



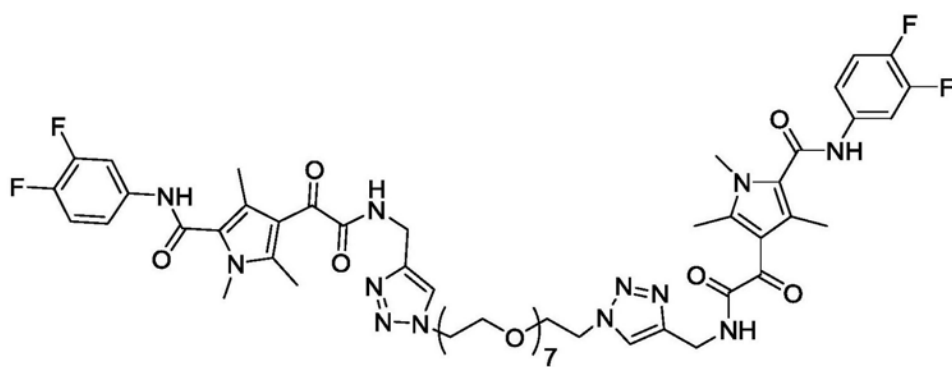
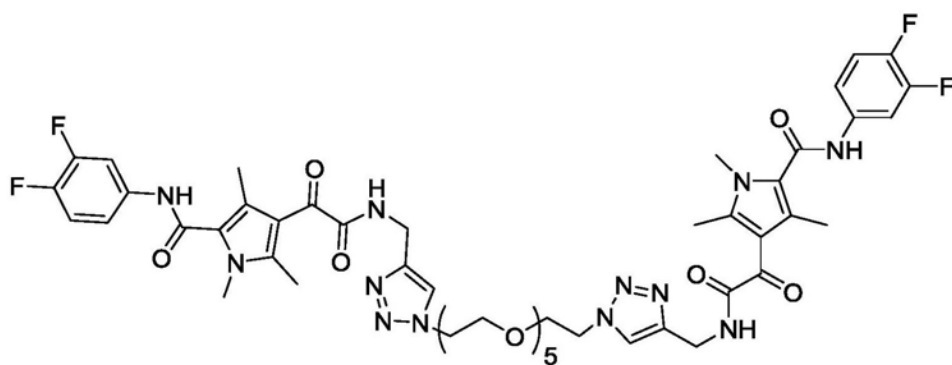


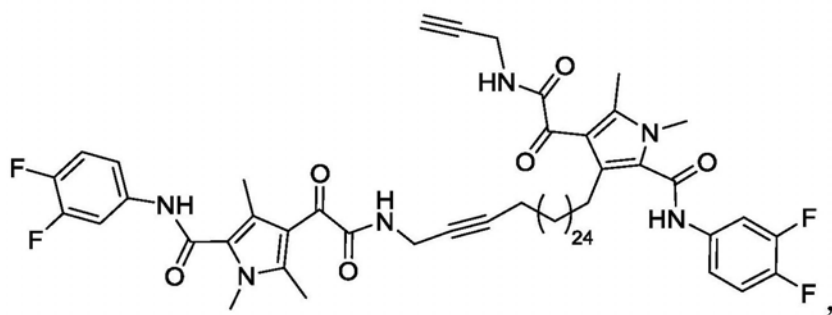
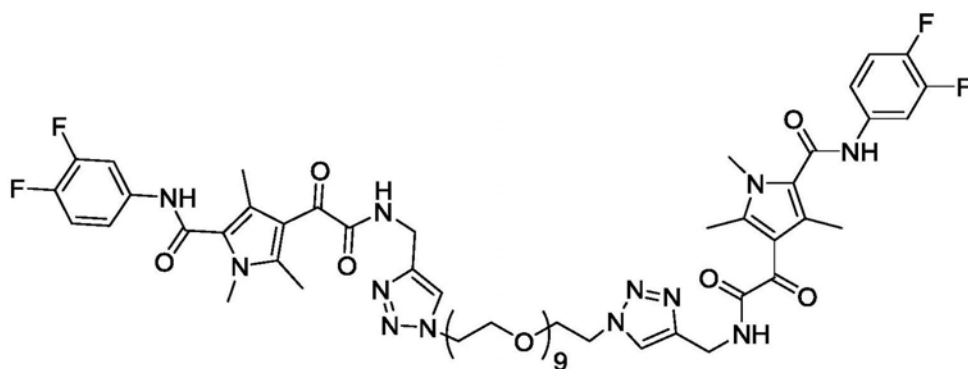
[0429]



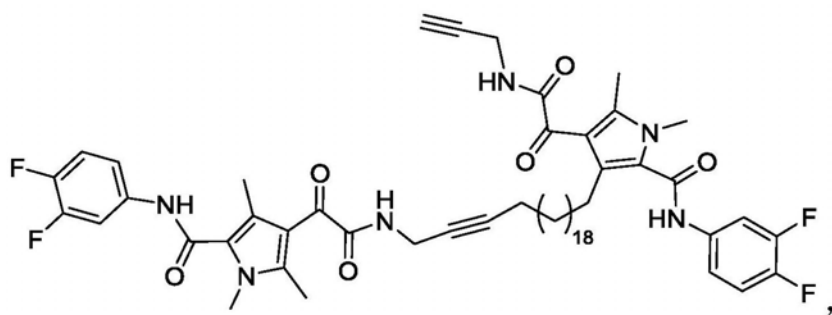
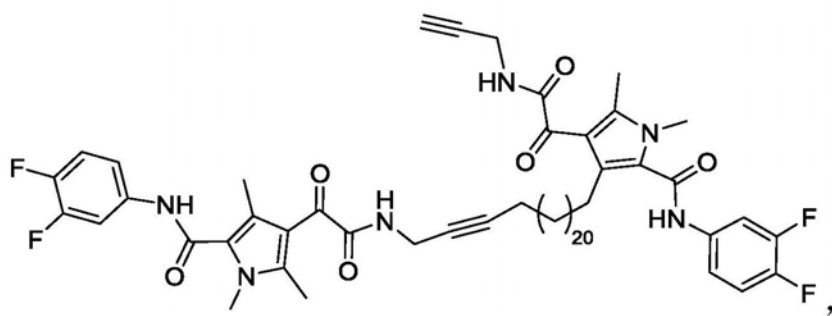
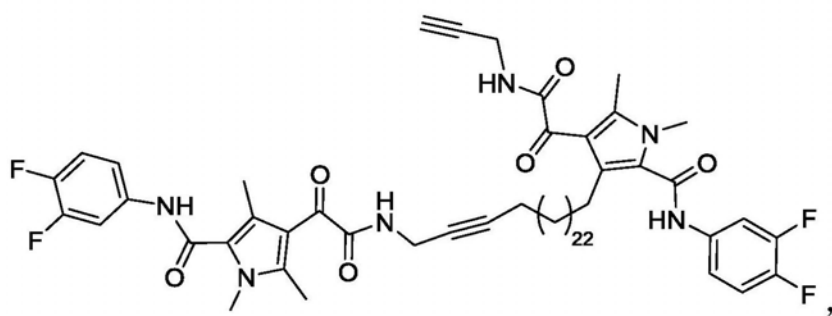


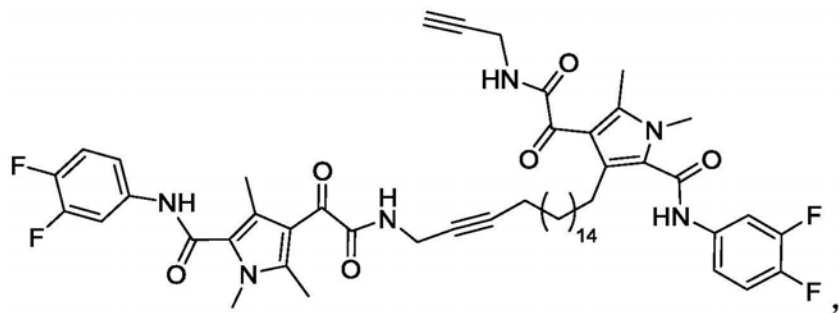
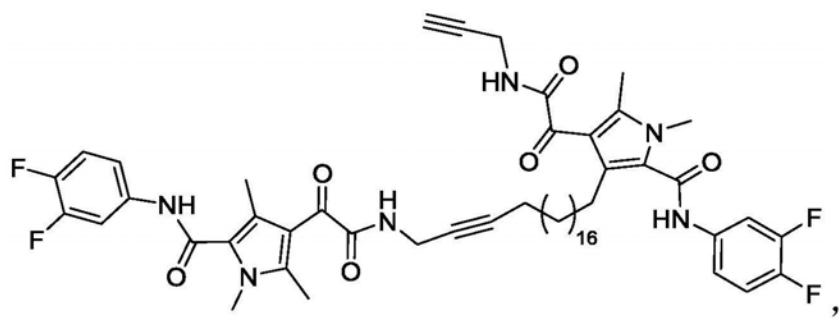
[0430]



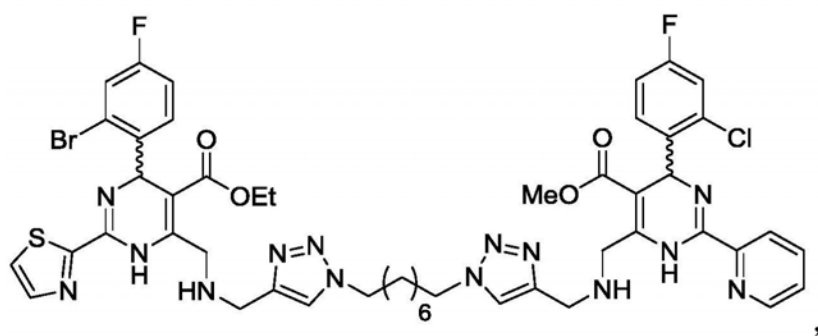
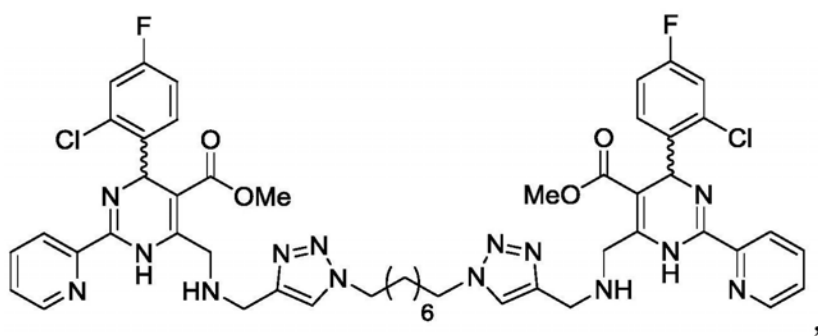
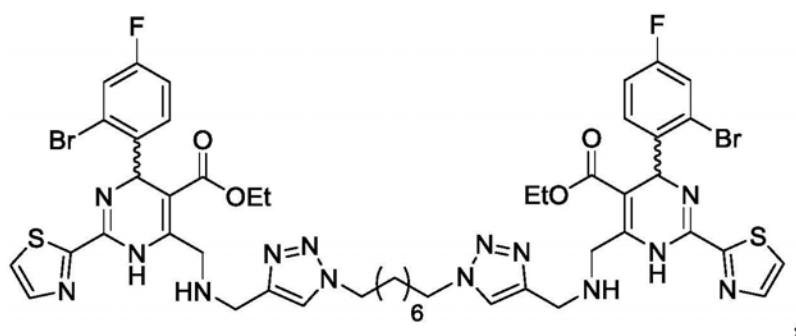


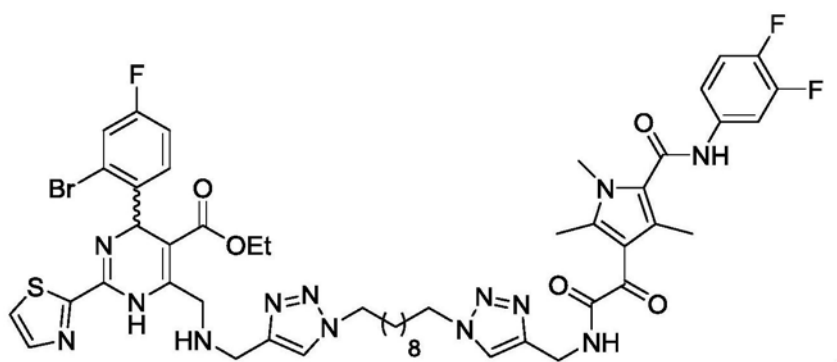
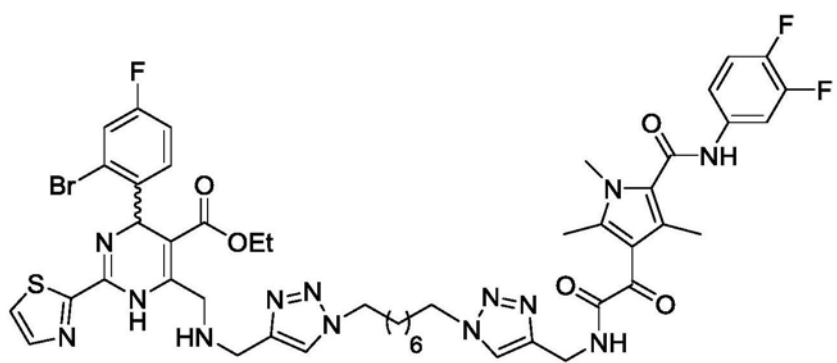
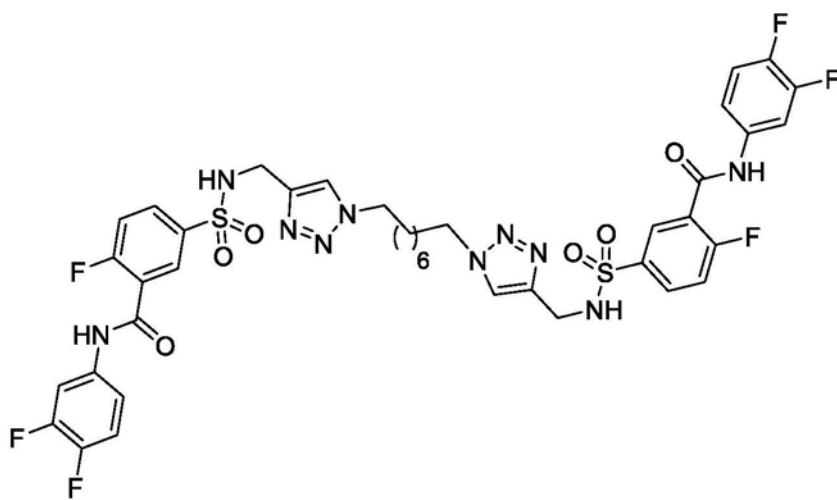
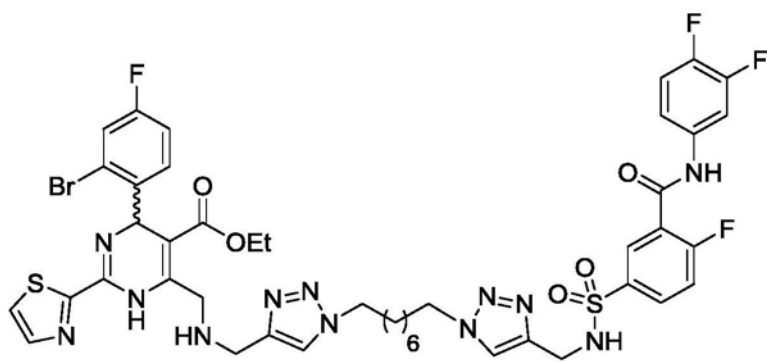
[0431]

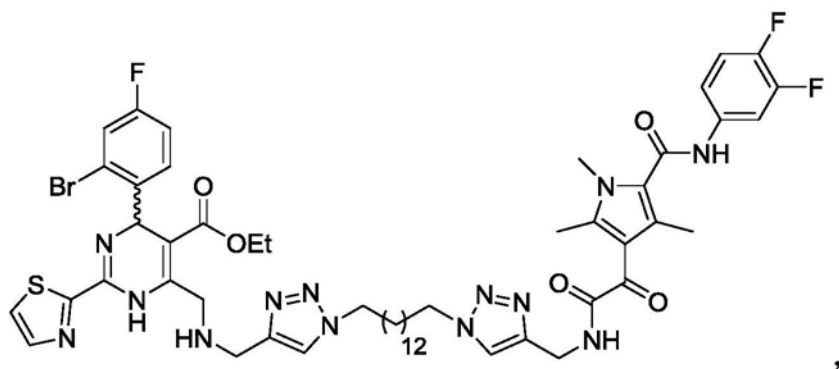
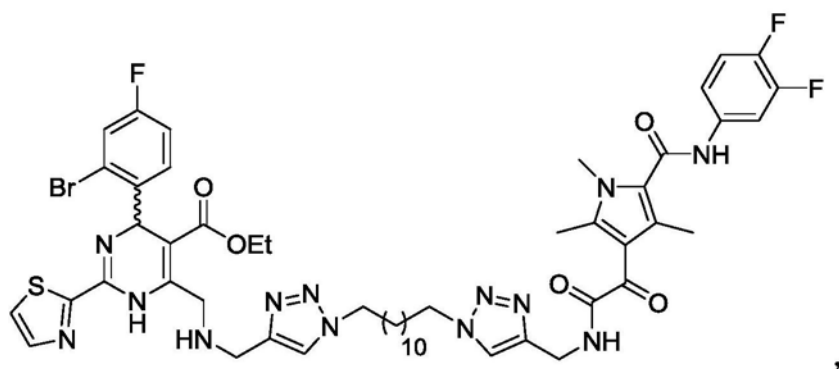




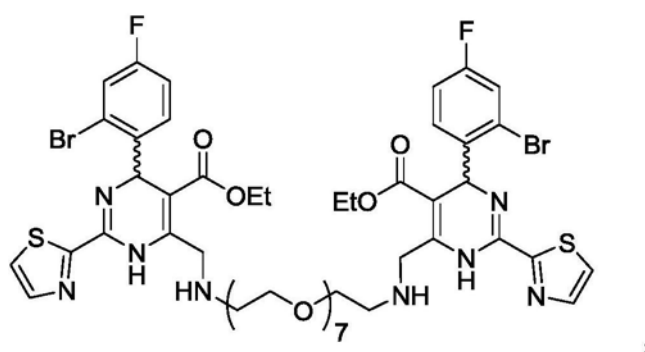
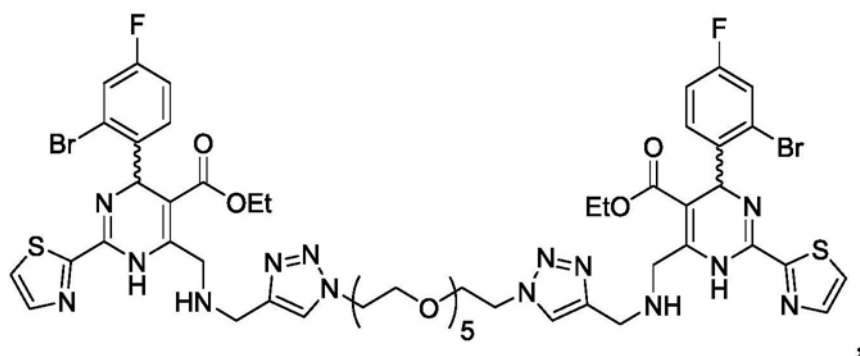
[0432]

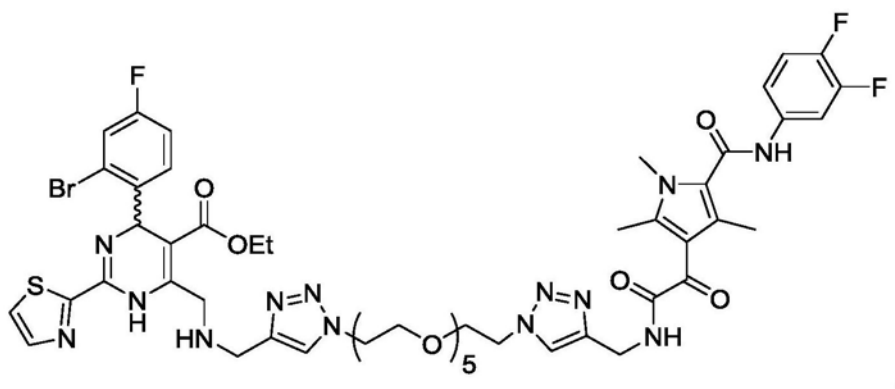
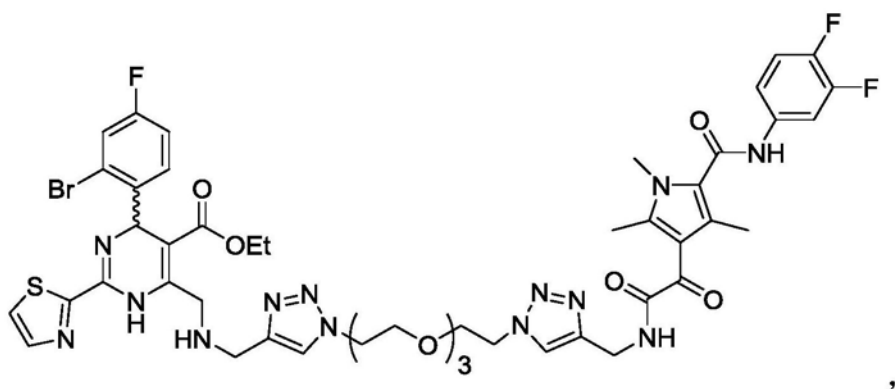




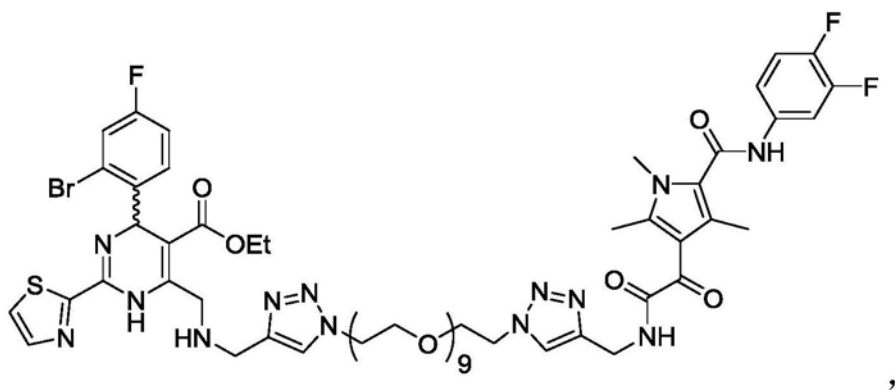
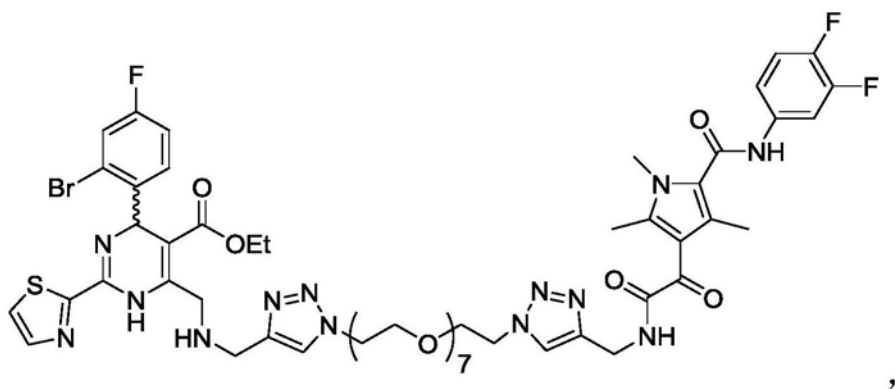


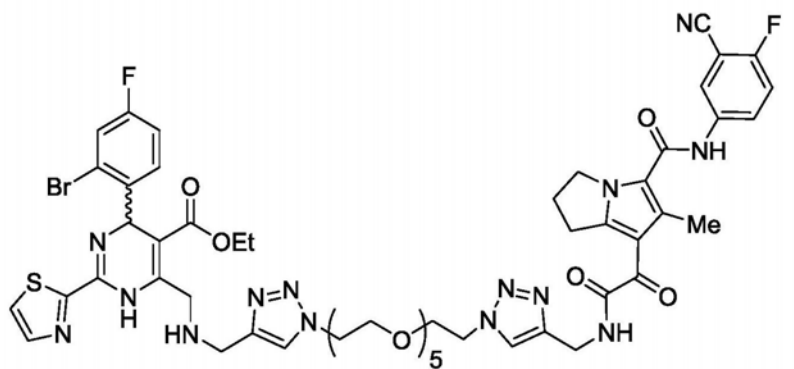
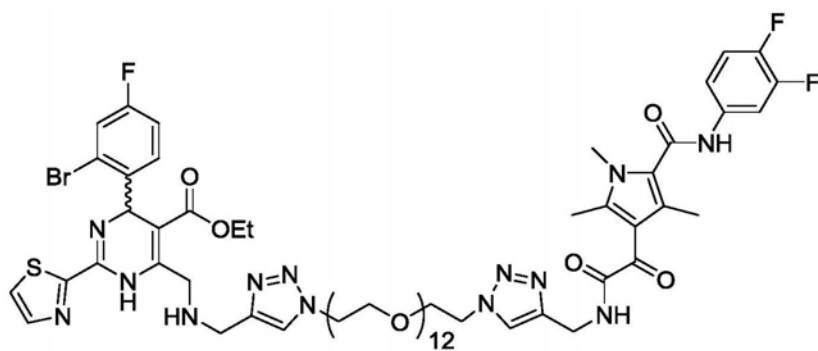
[0434]



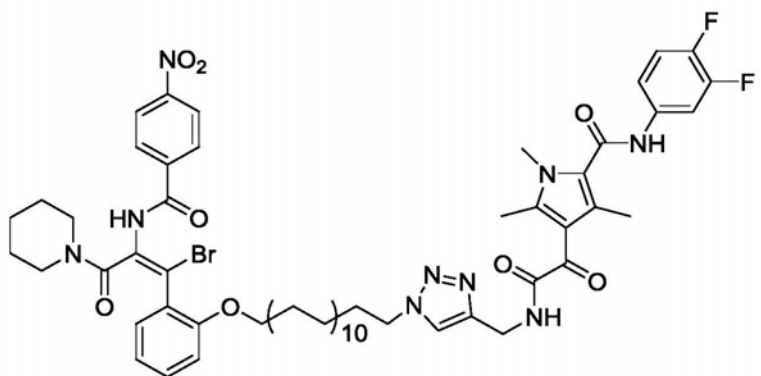
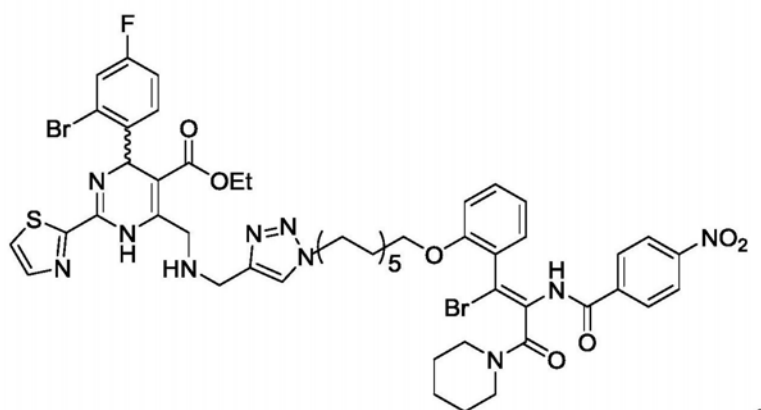


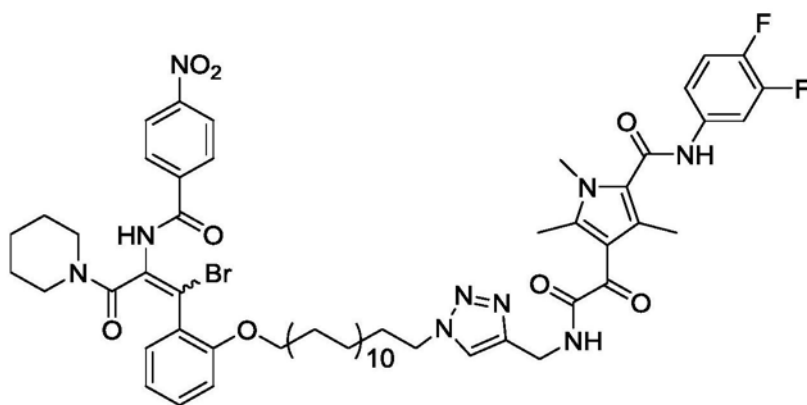
[0435]



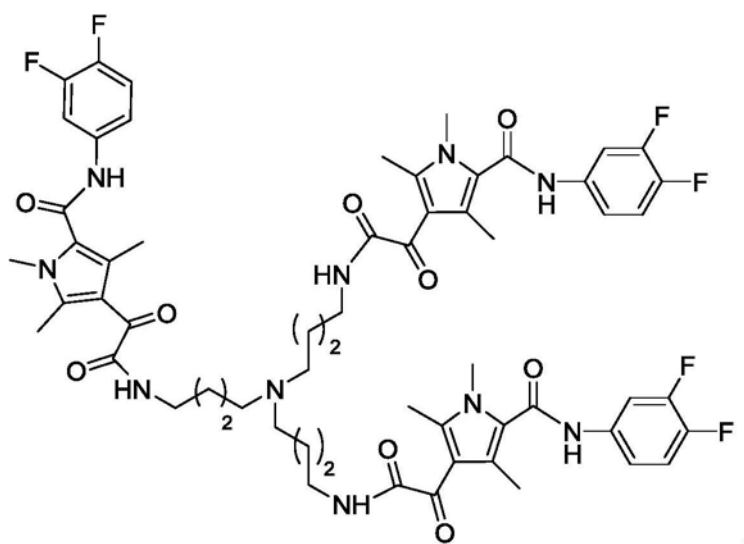
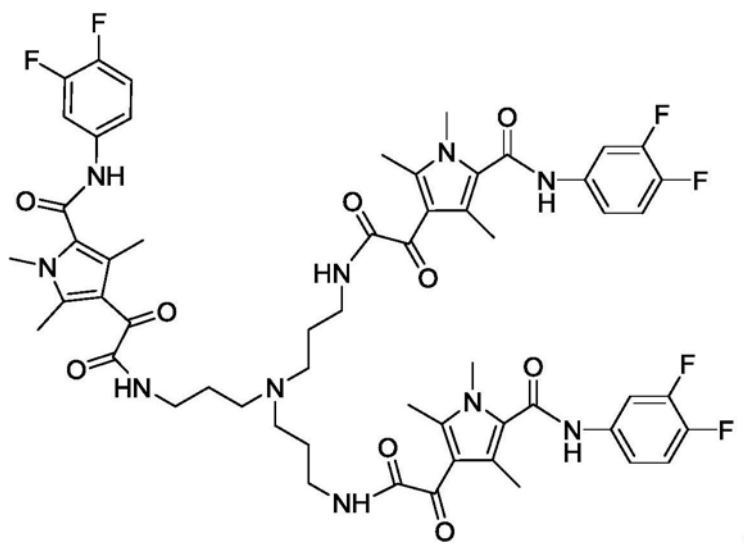


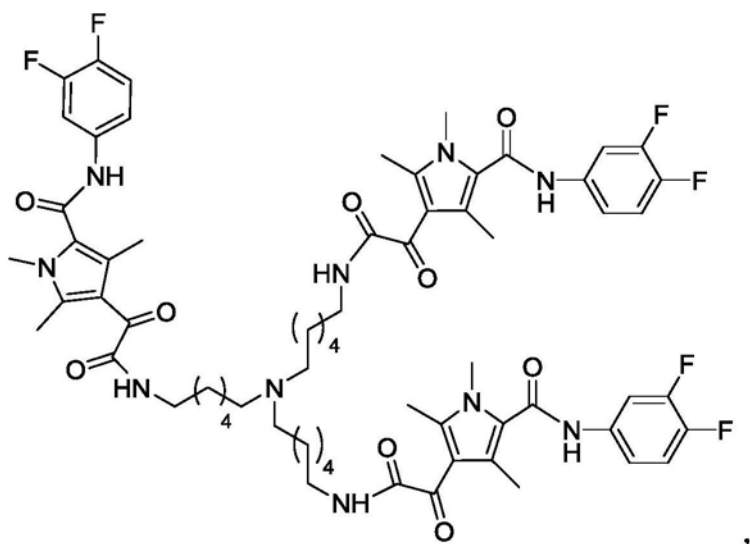
[0436]



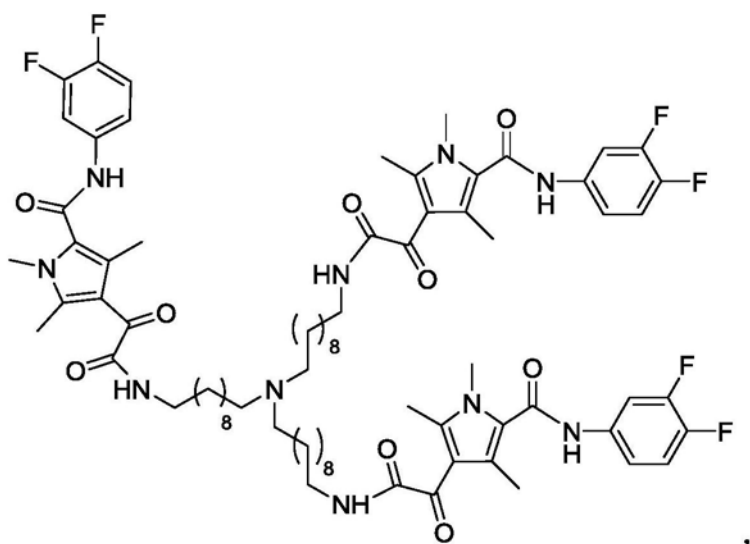
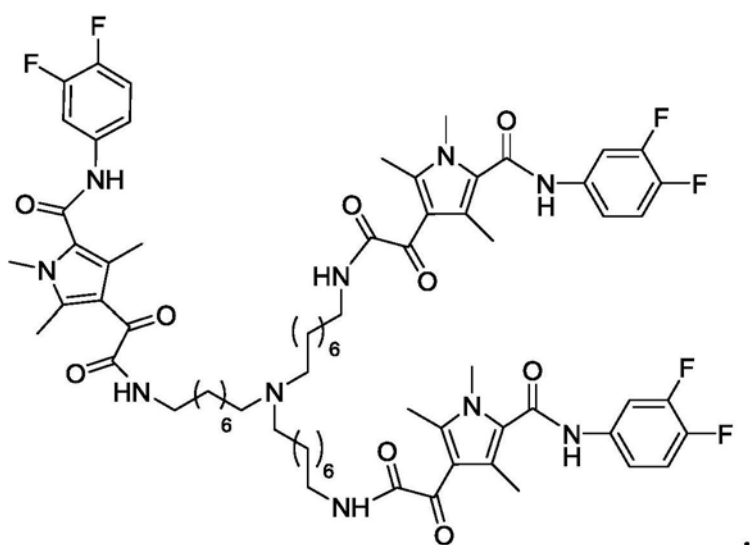


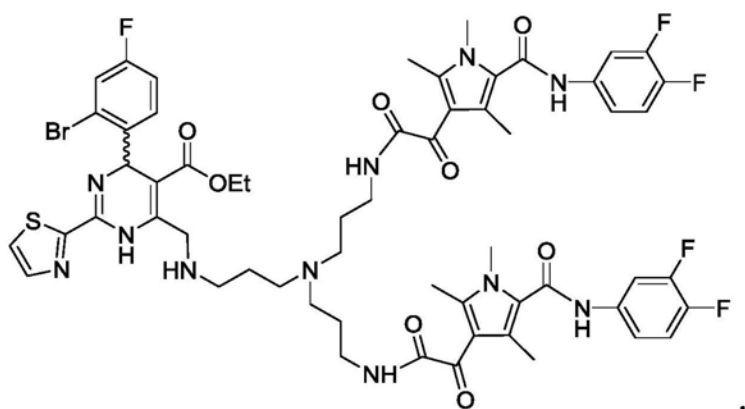
[0437]



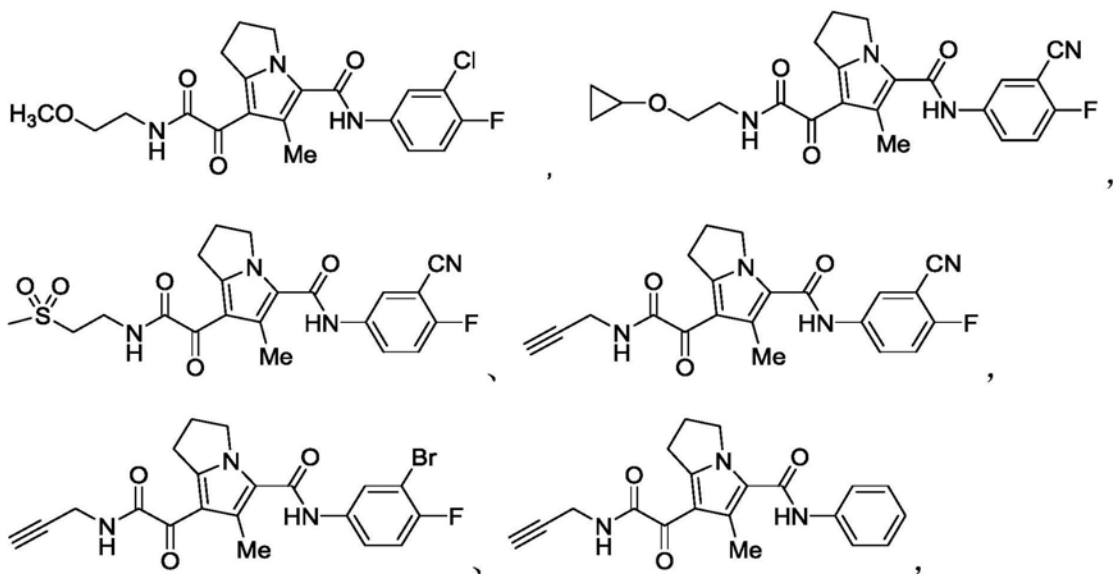
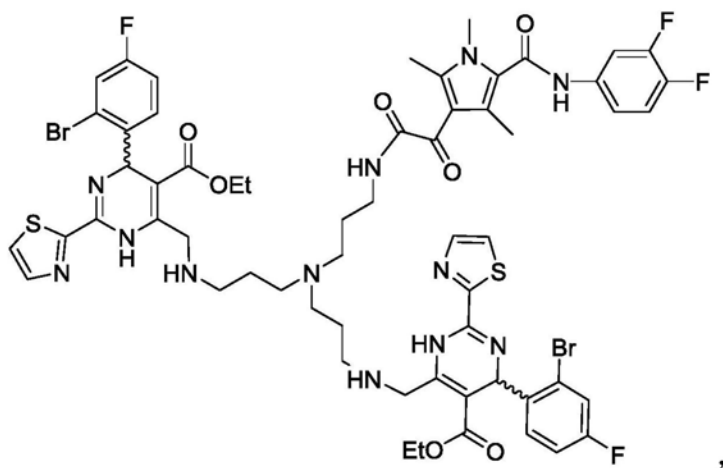


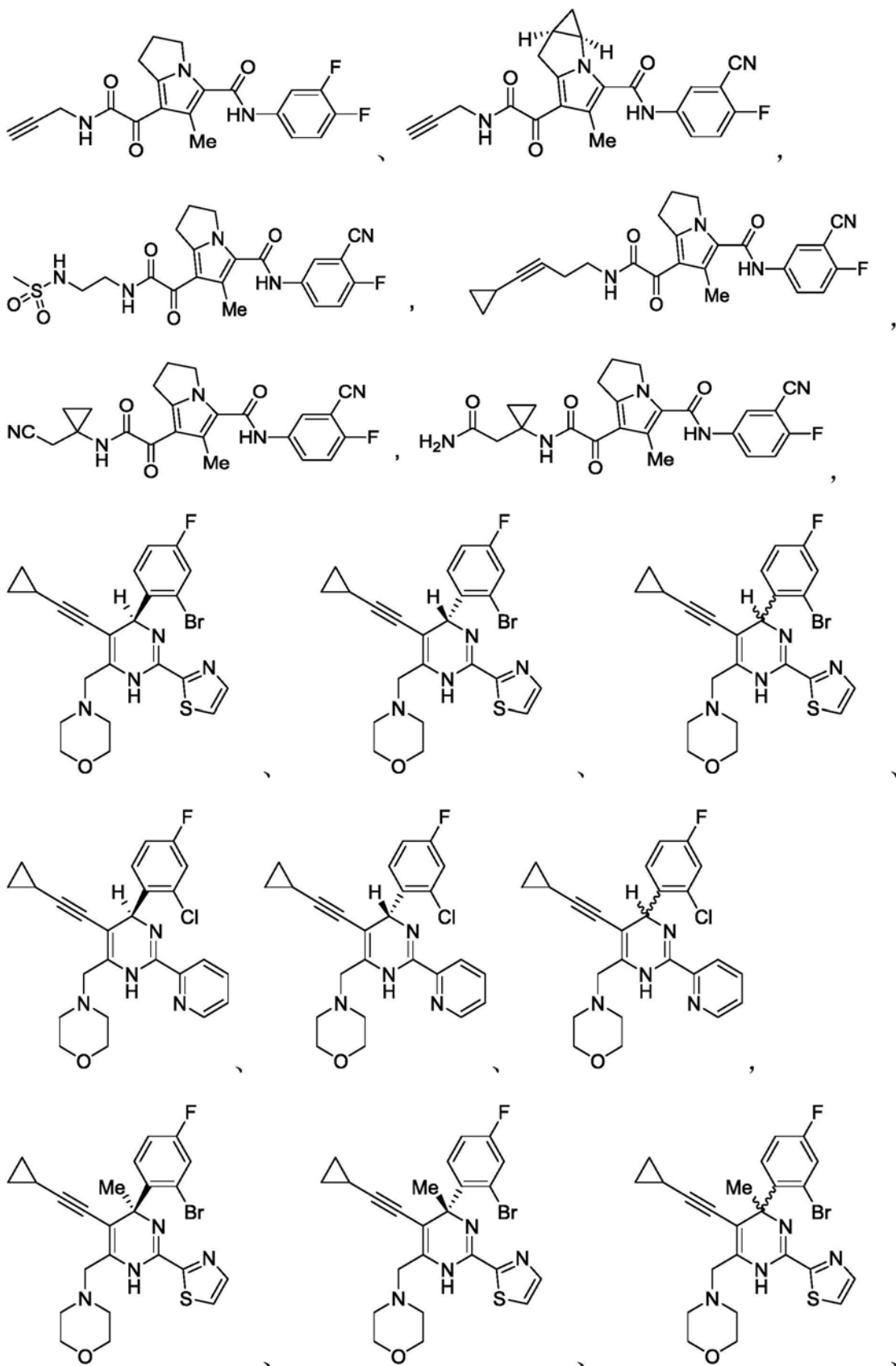
[0438]

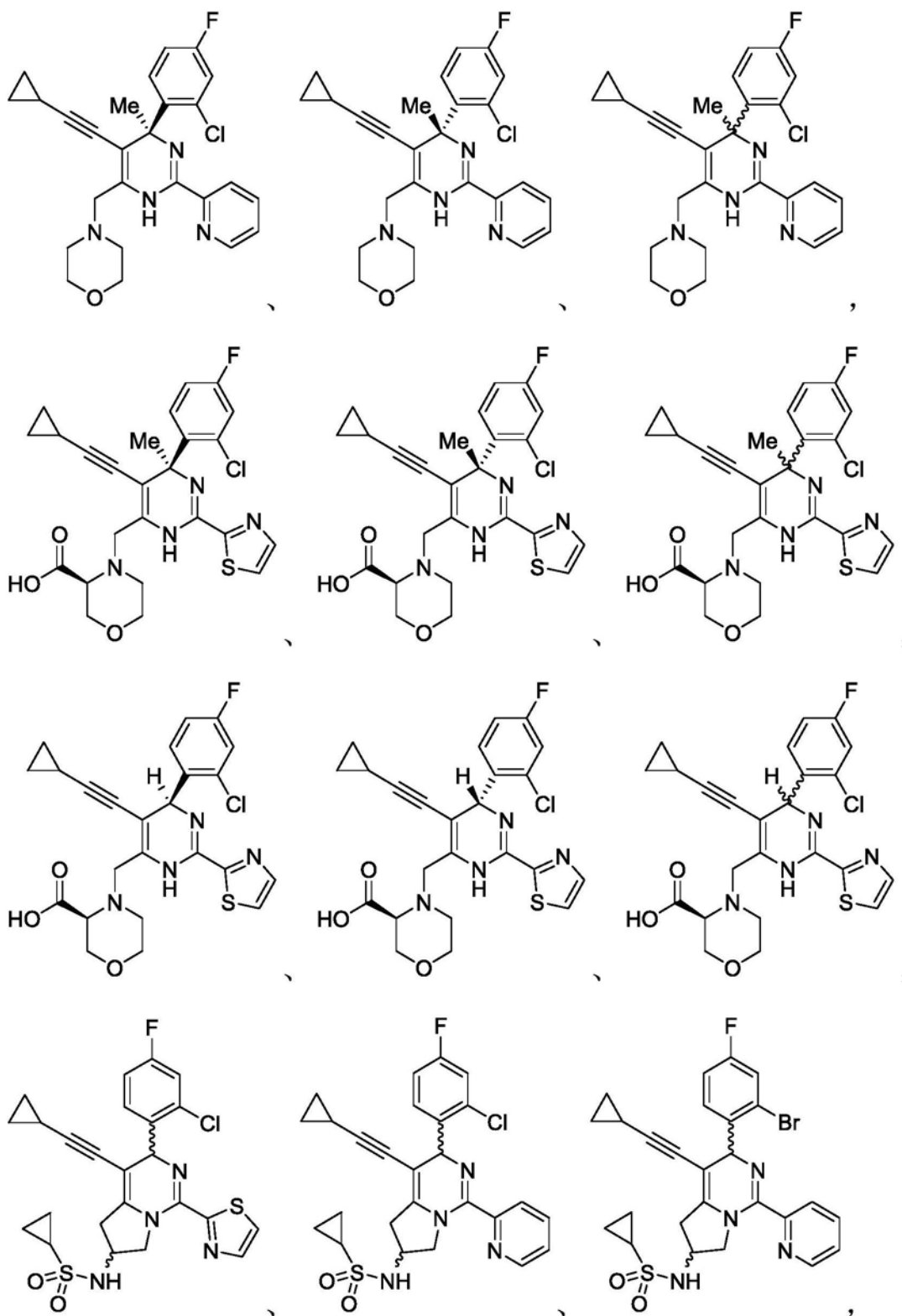


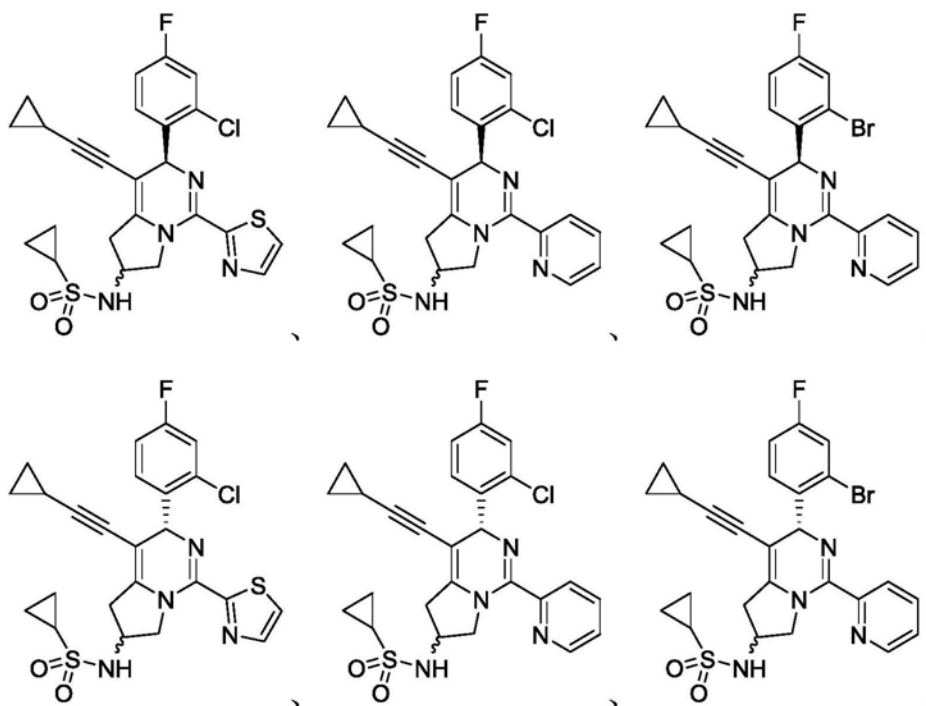


[0439]

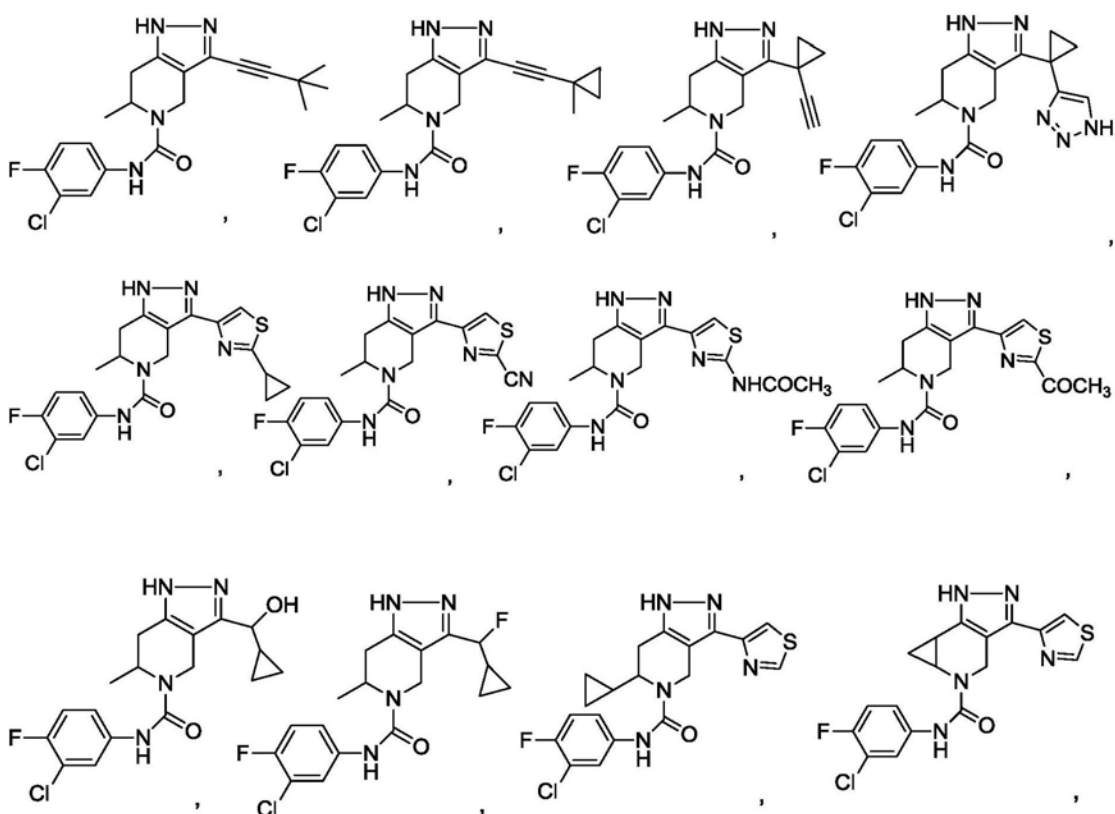


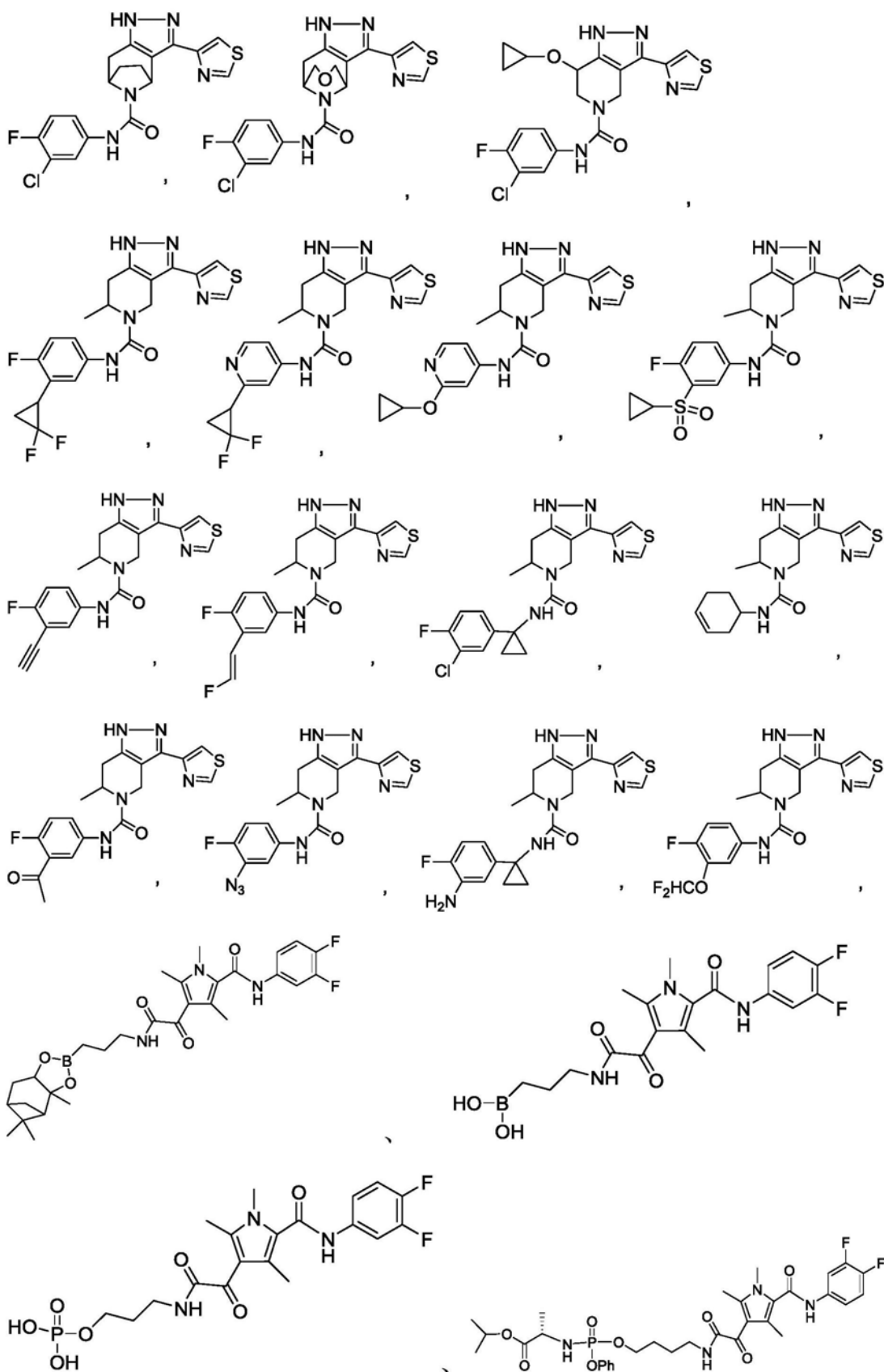






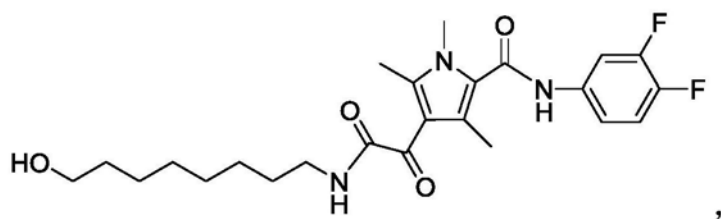
[0442]





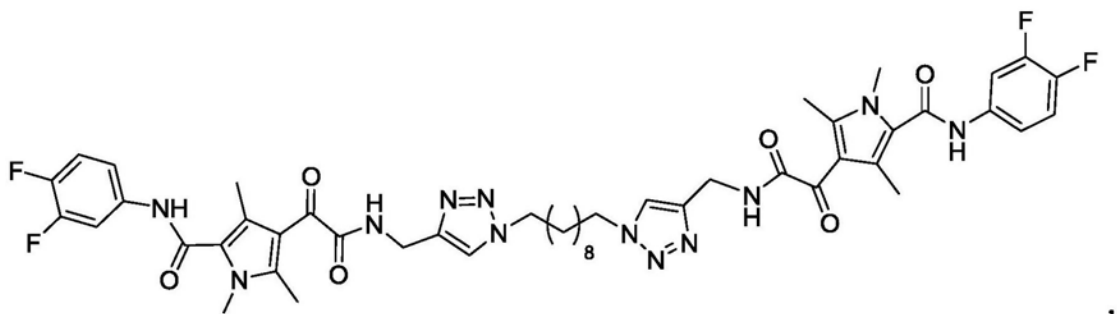
和

[0444]

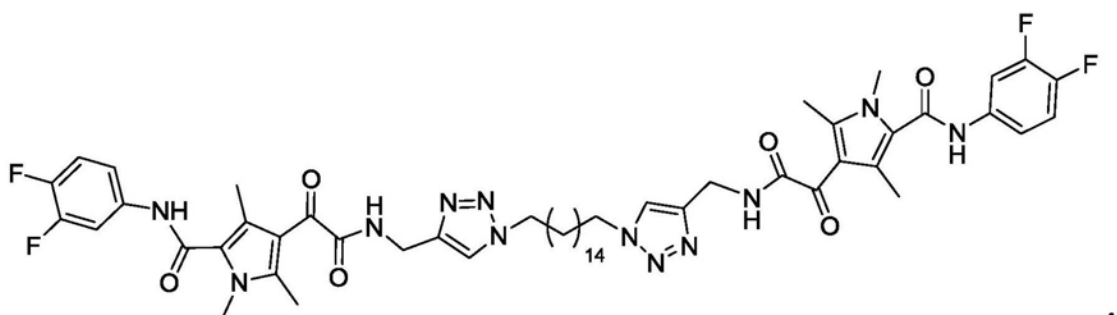
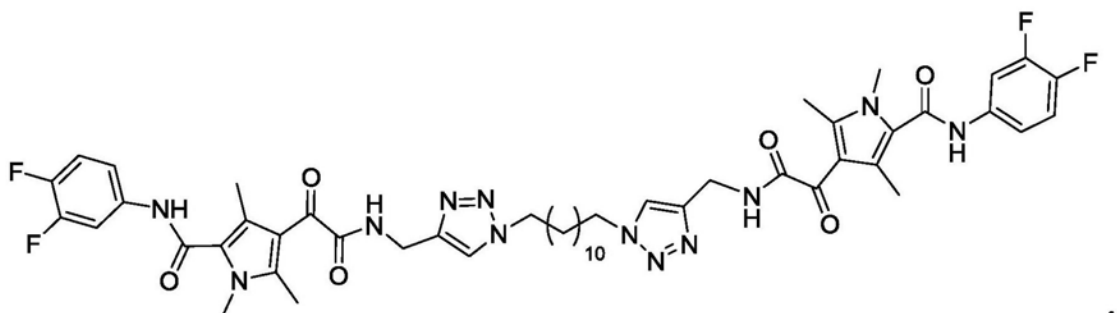


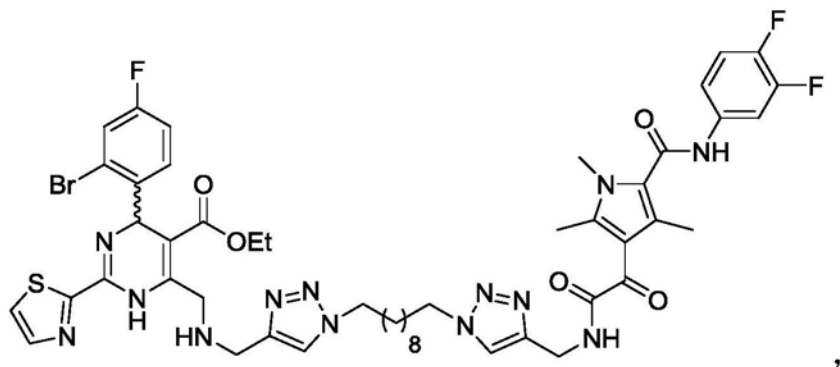
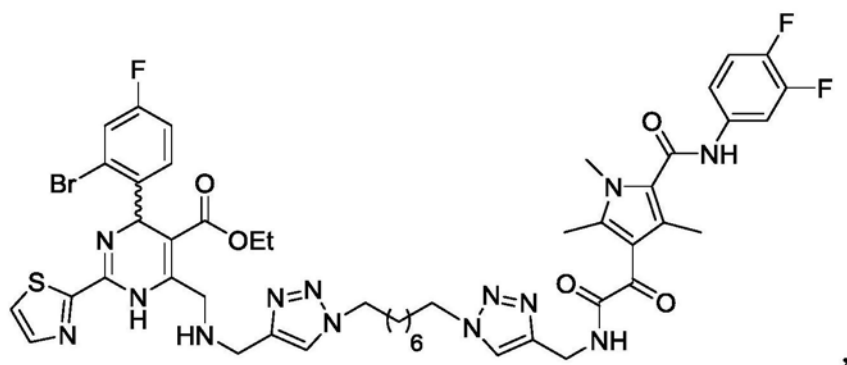
[0445] 及其药学上可接受的盐或前药。

[0446] 在另一方面,化合物选自由以下组成的组:

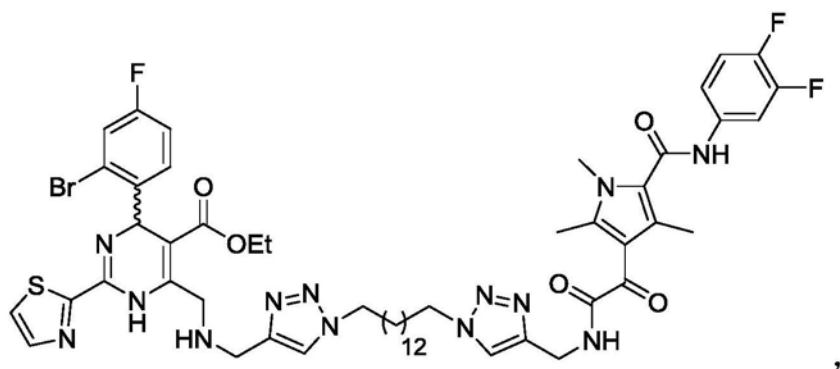
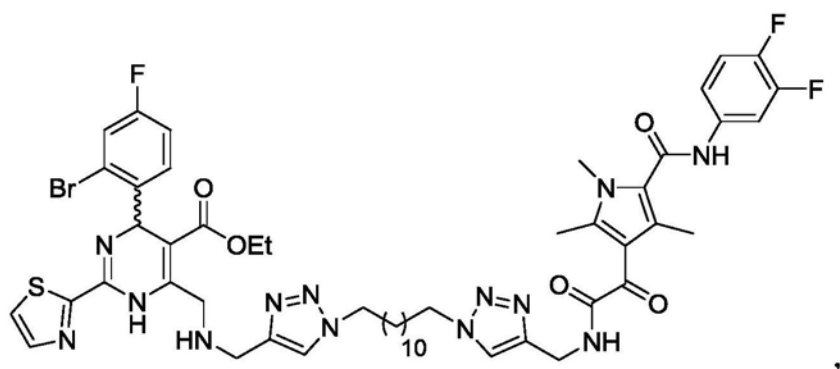


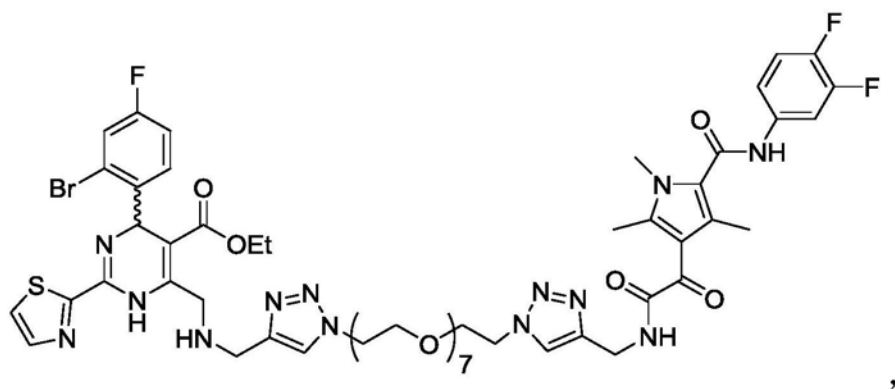
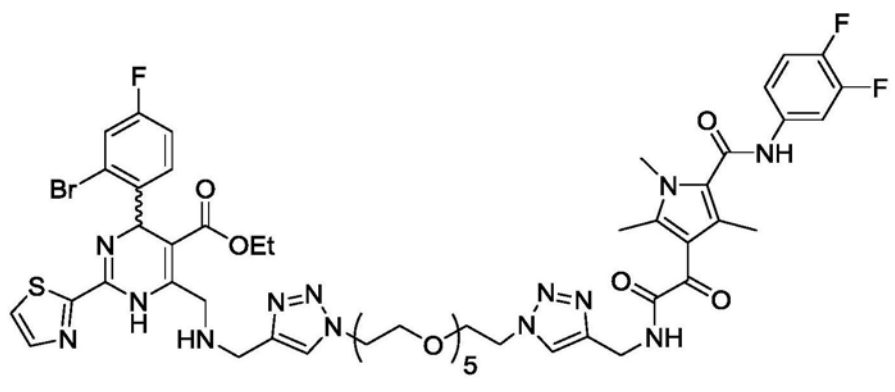
[0447]



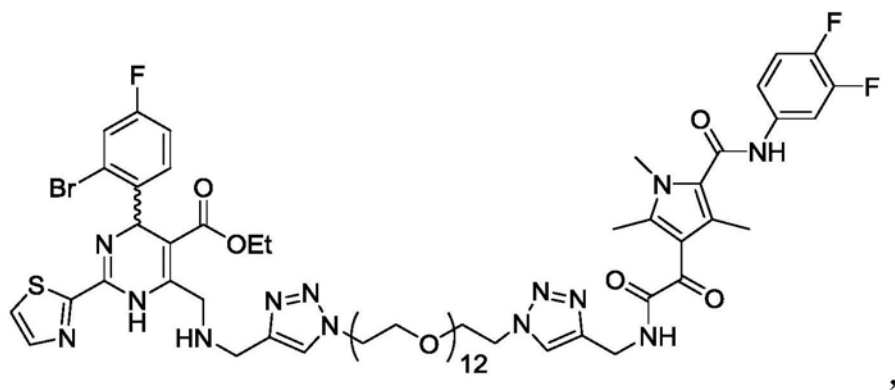
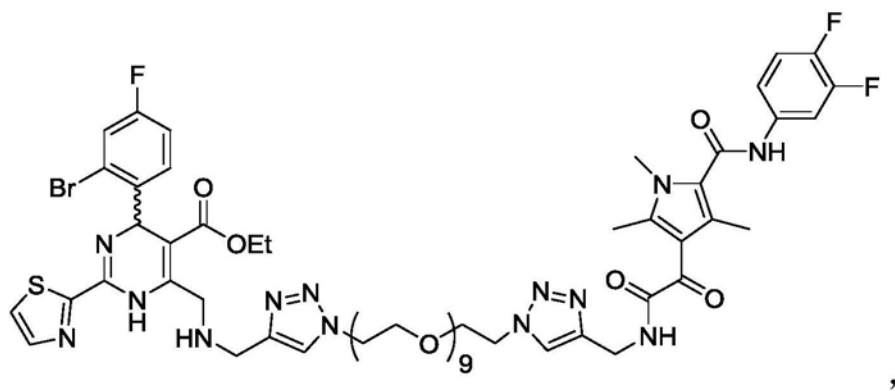


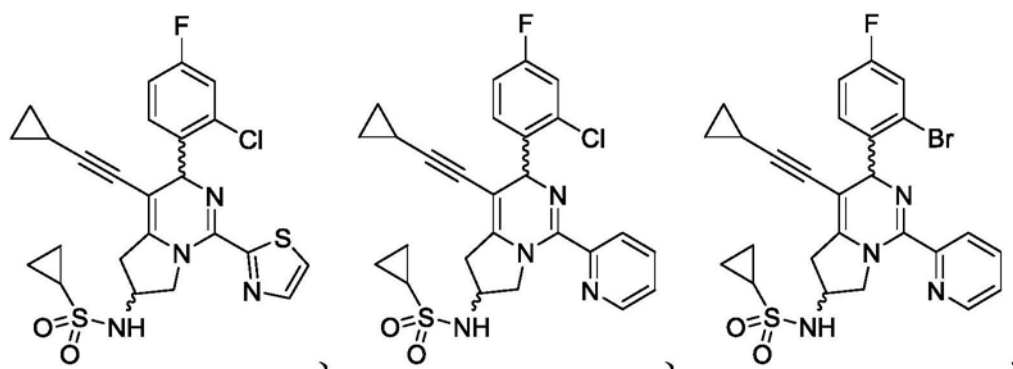
[0448]



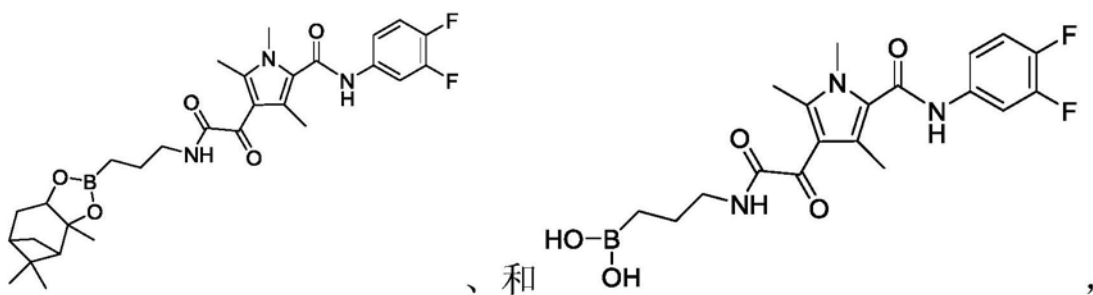
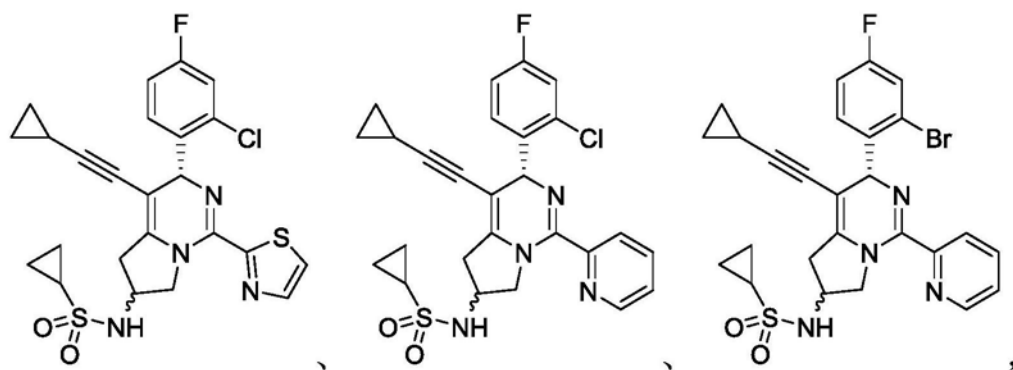
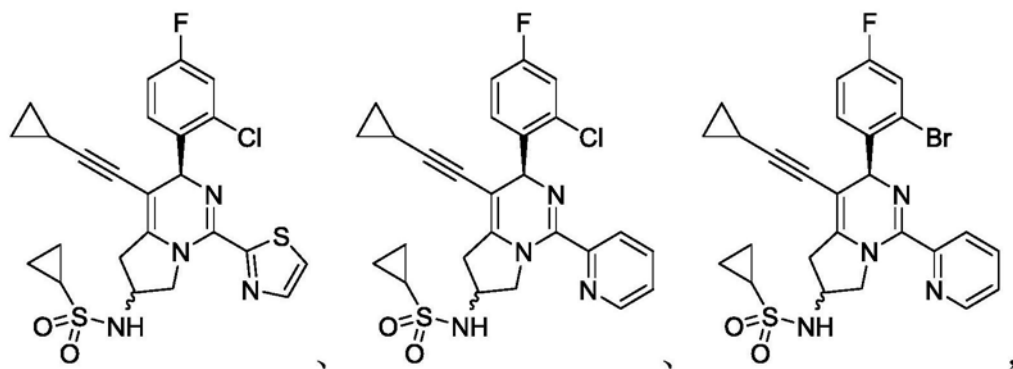


[0449]



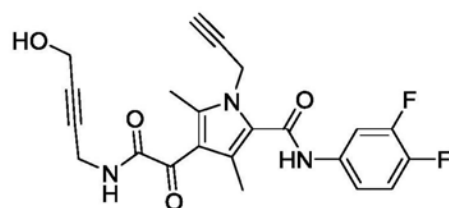
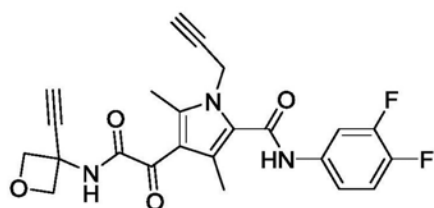
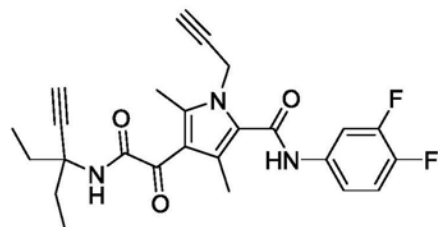
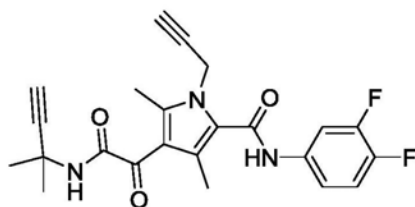
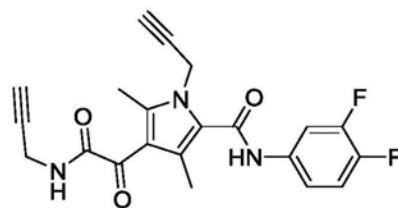
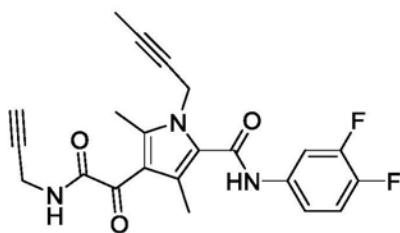


[0450]

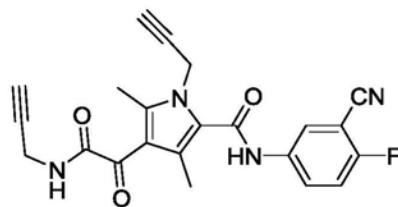
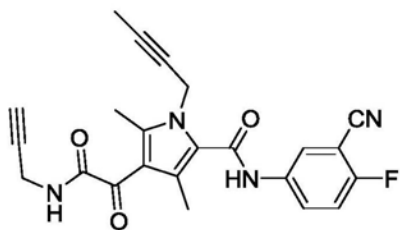
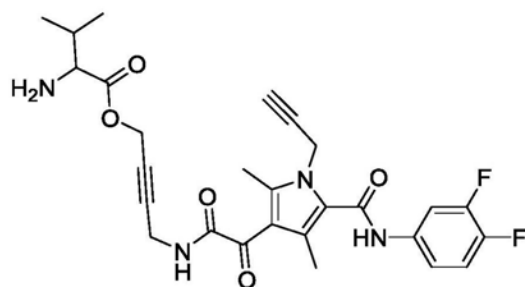
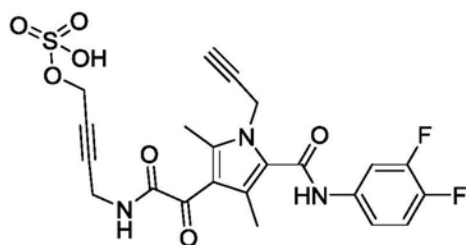
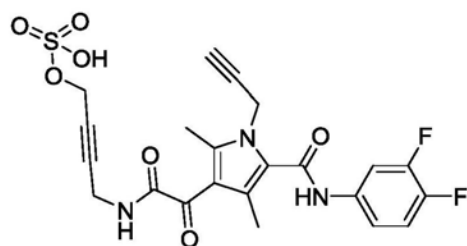
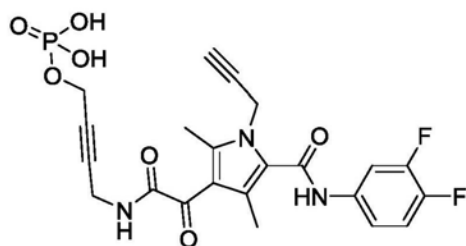


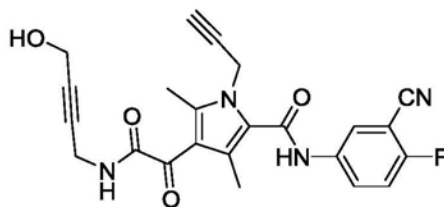
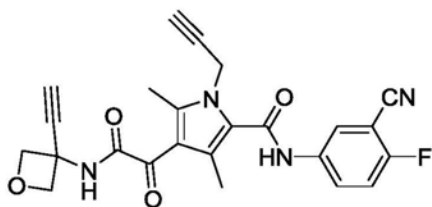
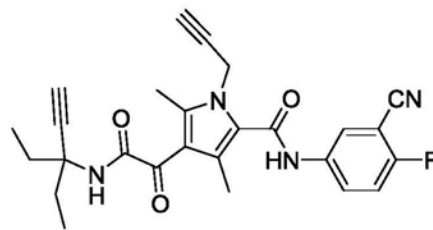
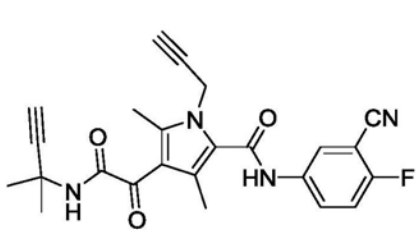
[0451] 及其药学上可接受的盐和前药。

[0452] 式11的化合物的实例包括：

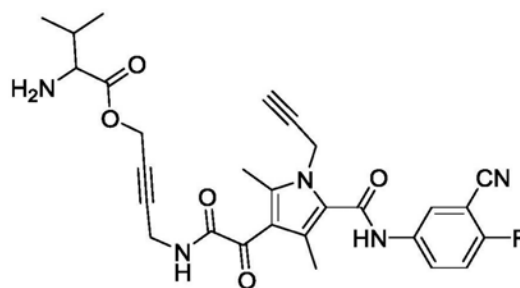
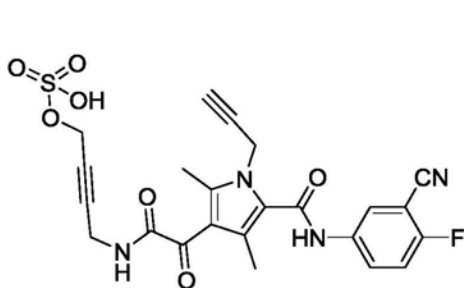
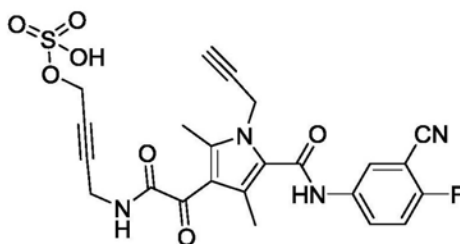
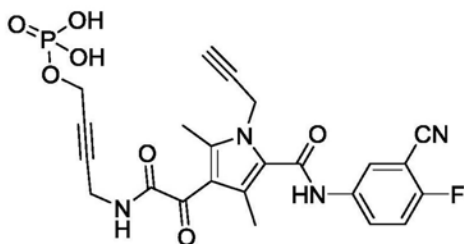


[0453]





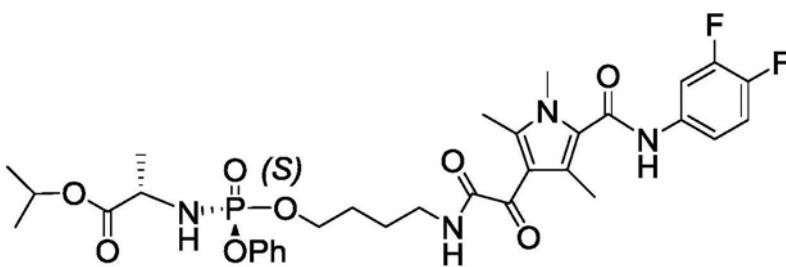
[0454]

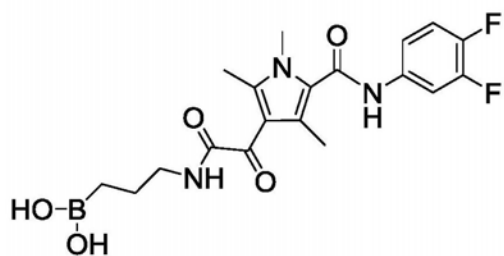
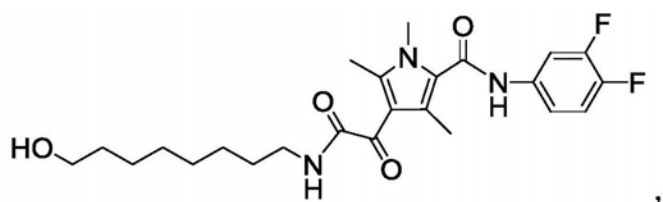


[0455] 及其药学上可接受的盐、互变异构体和前药。

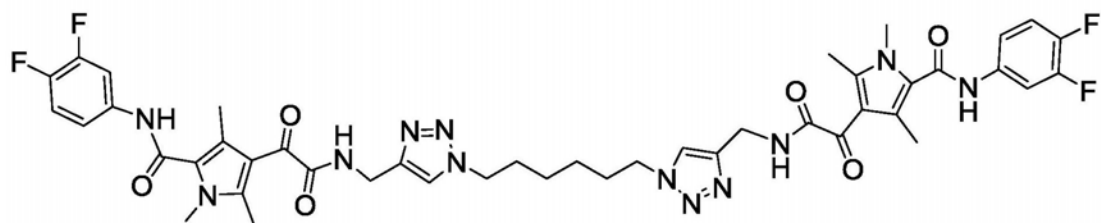
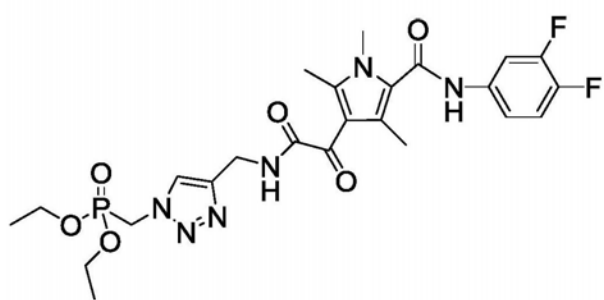
[0456] 其他化合物包括：

[0457]

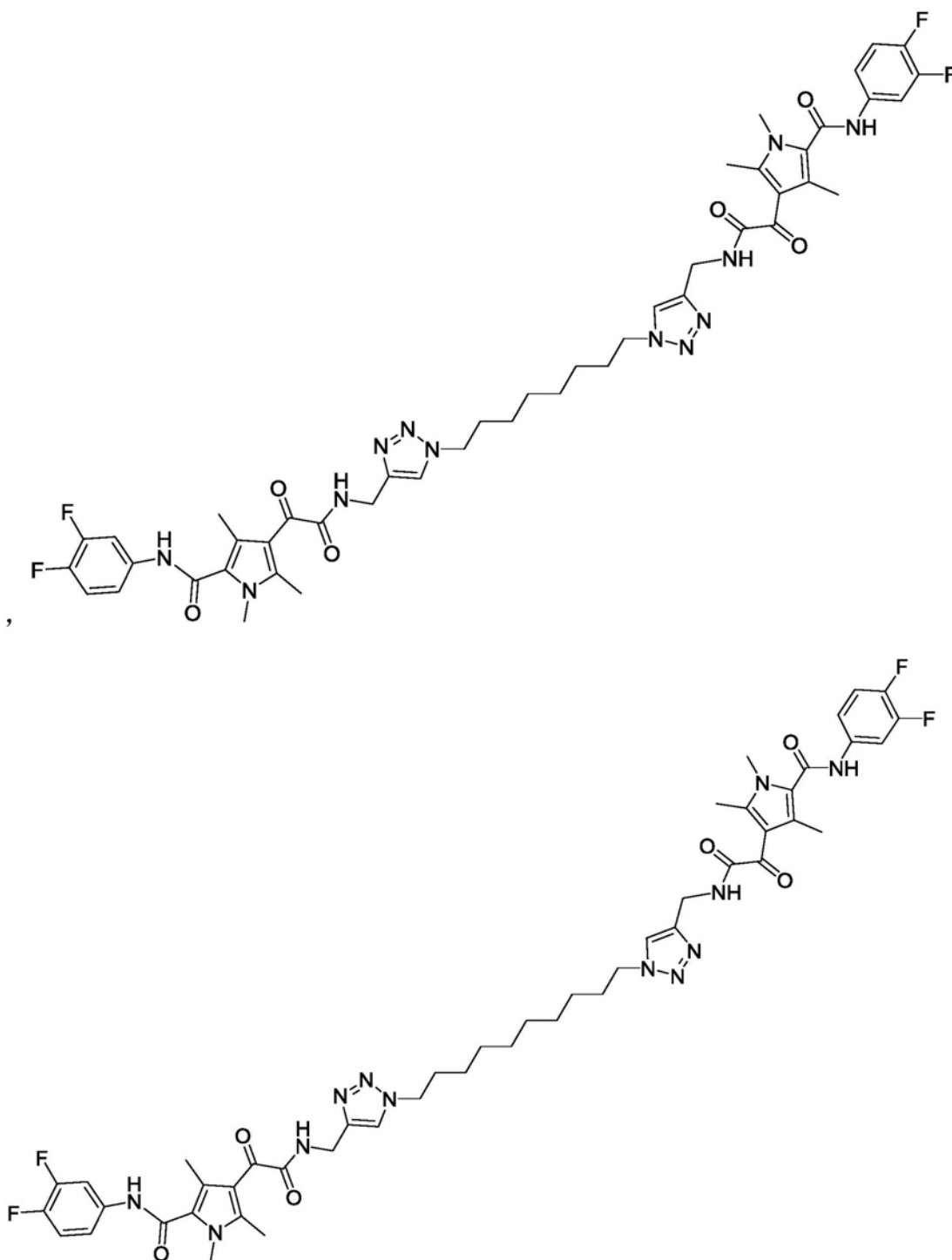




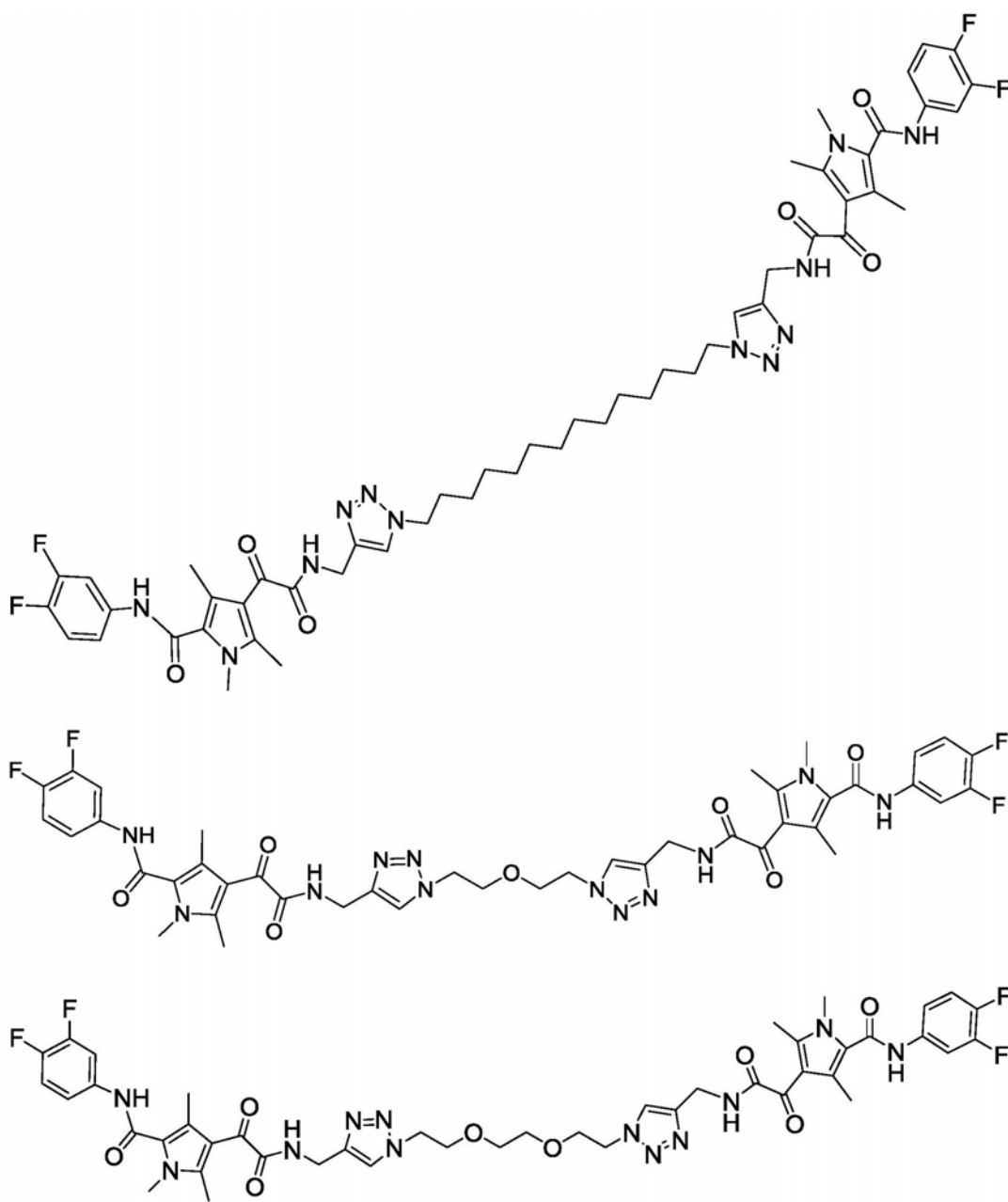
[0458]



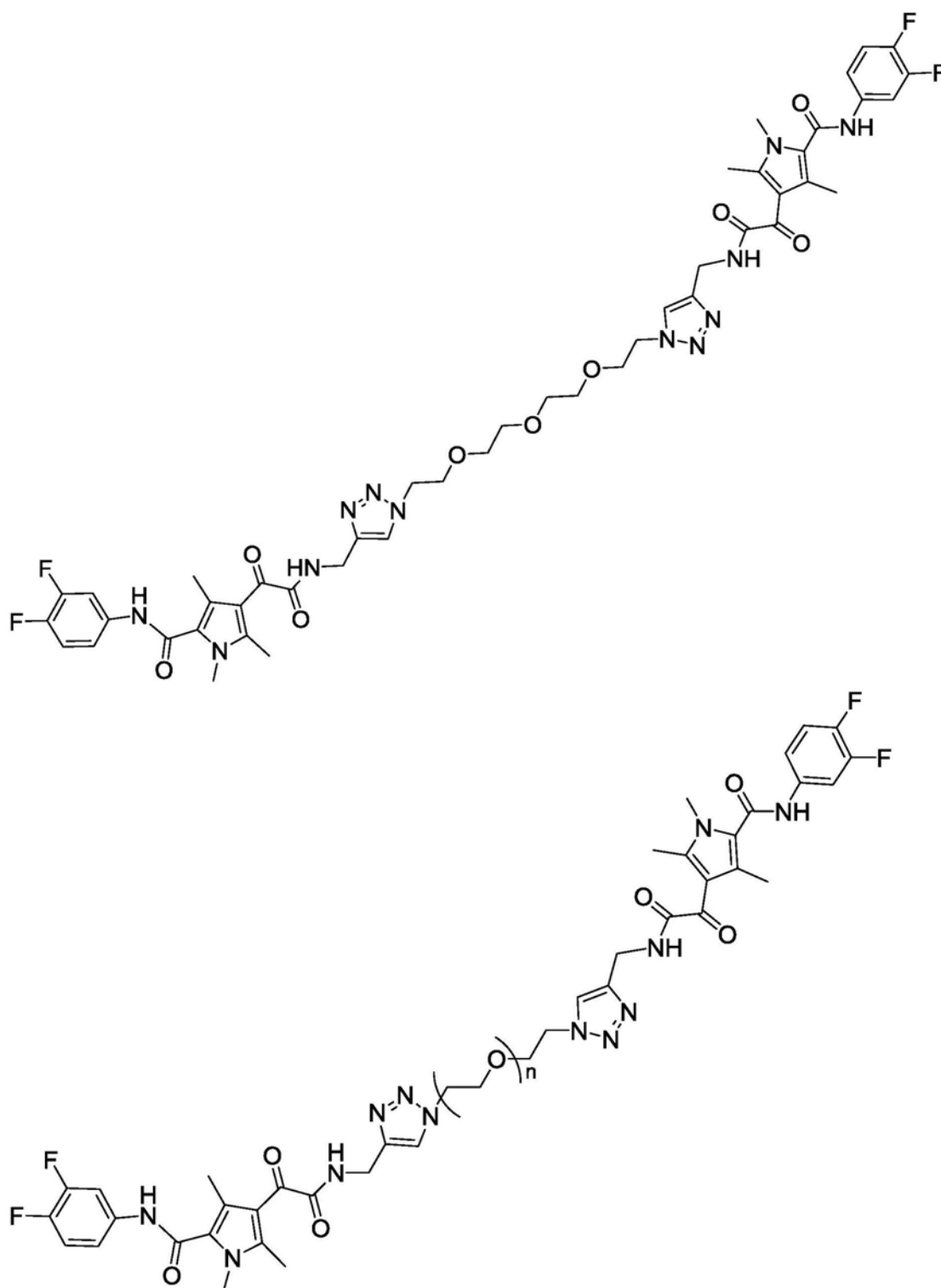
[0459]



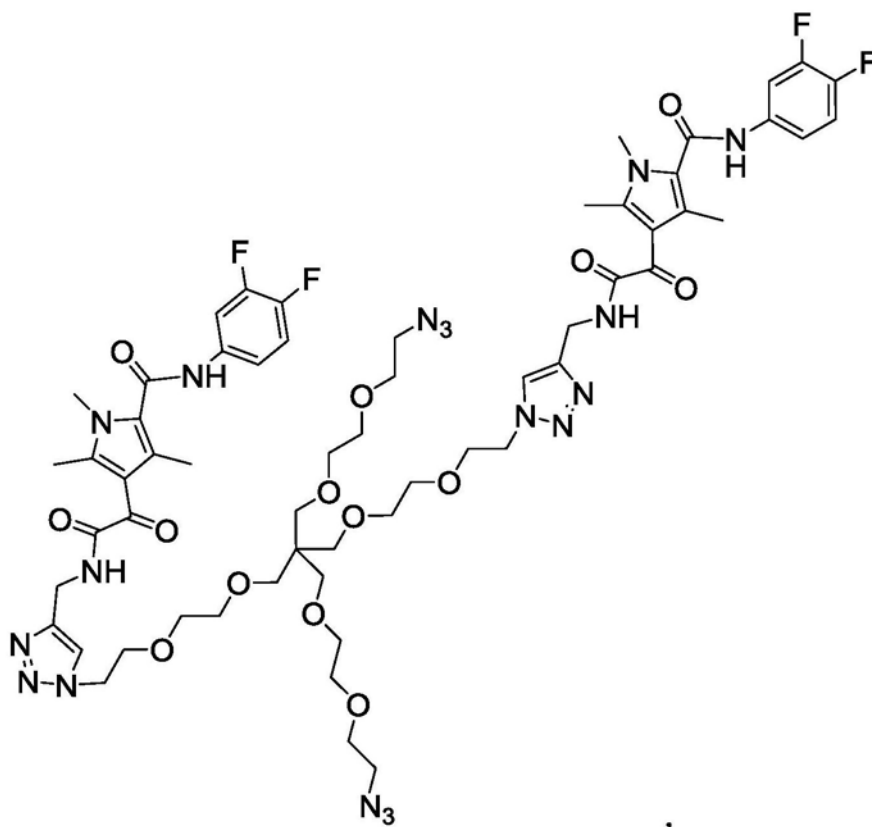
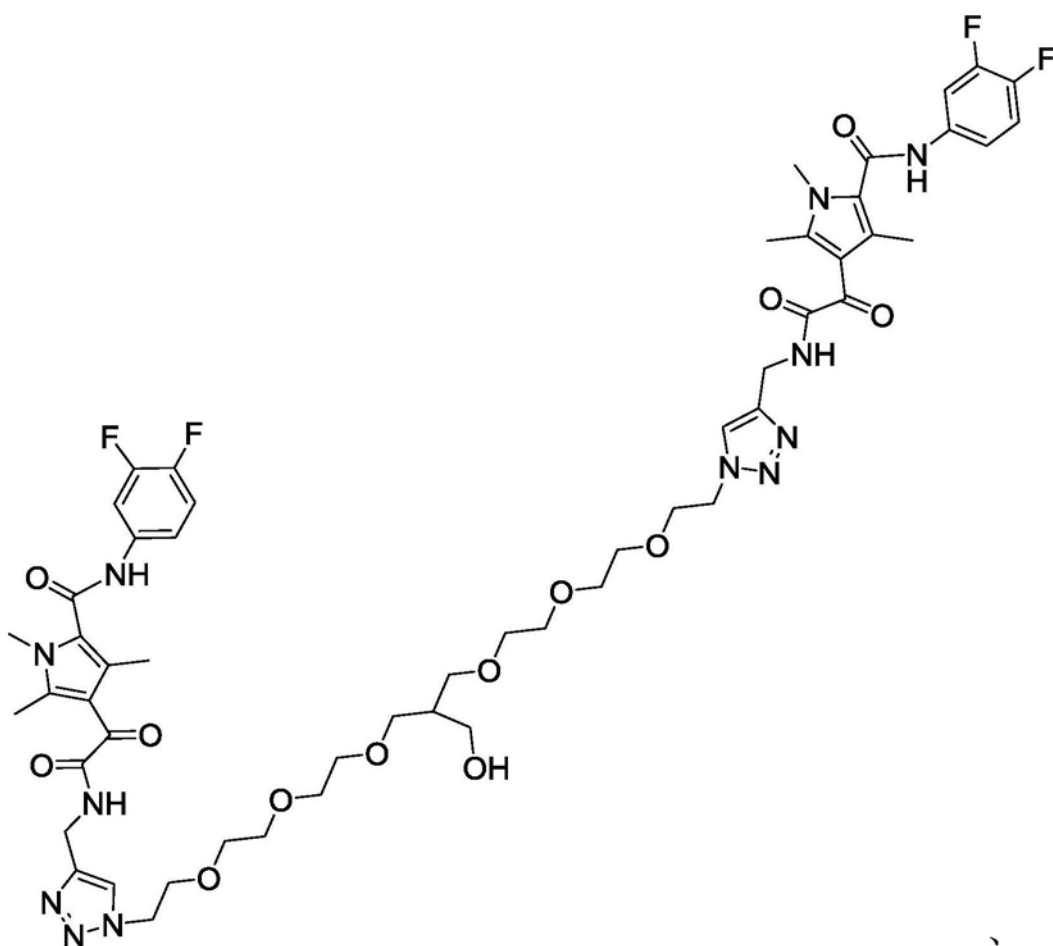
[0460]

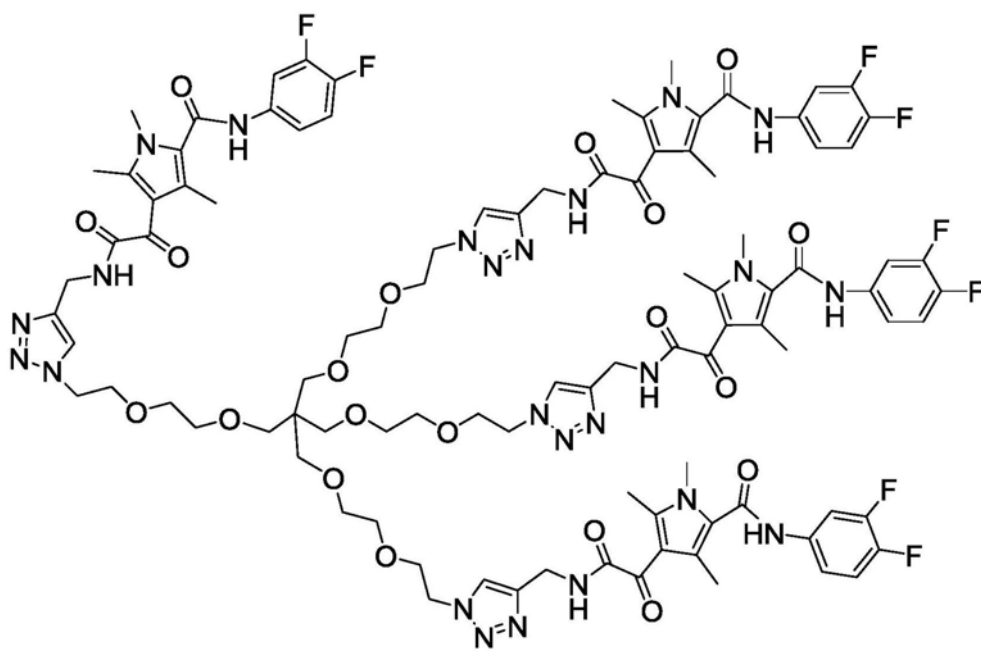
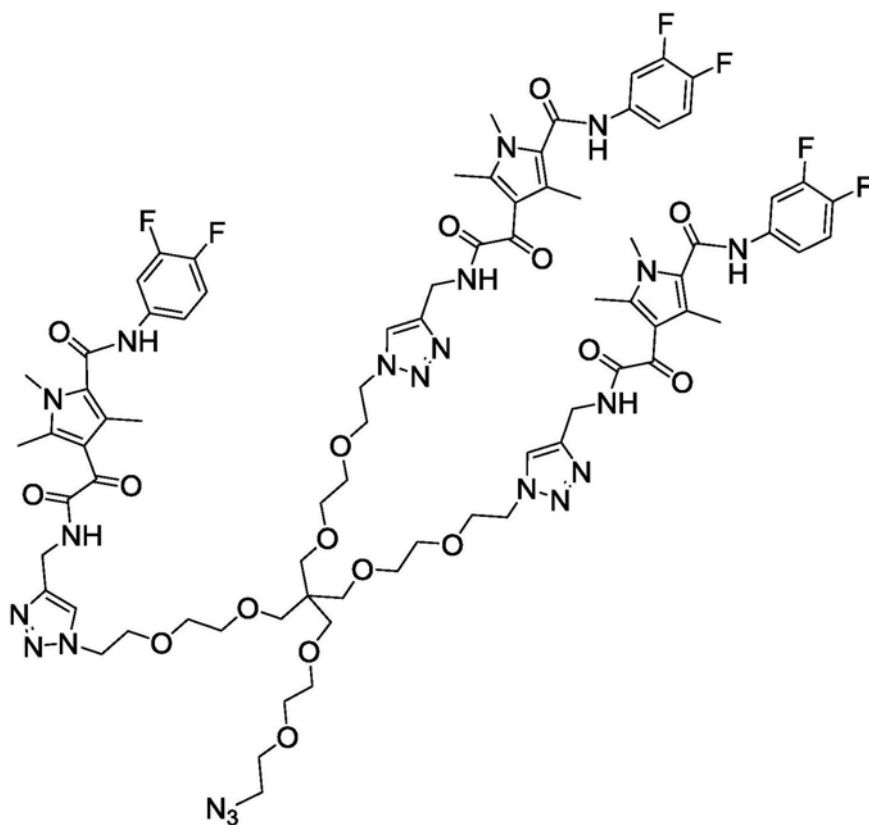


[0461]



[0462]





[0464] 及其药学上可接受的盐或前药。

[0465] III立体异构现象和多晶型现象

[0466] 本文所述的化合物可具有不对称中心,可以以外消旋体、外消旋混合物、单独的非对映异构体或对映异构体存在,所有异构形式均包括在本发明中。具有手性中心的本发明化合物可以以光学活性和外消旋形式存在和分离。一些化合物可以表现出多晶型。本发明包括具有本文所述的有用性质的本文所述的化合物的外消旋、光学活性、多晶型或立体异构形式或其混合物。光学活性形式可以通过例如以下方式制备:通过重结晶技术拆分外

消旋形式、通过从光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相的色谱分离或通过酶促拆分。可以纯化相应的化合物,然后衍生该化合物以形成本文所述的化合物,或纯化化合物本身。

[0467] 光学活性形式的化合物可以使用本领域已知的任意方法制备,包括但不限于通过重结晶技术拆分外消旋形式、通过从光学活性起始材料合成、通过手性合成或通过使用手性固定相的色谱分离。

[0468] 获得光学活性材料的方法的实例包括至少下列方法:

[0469] i) 晶体物理分离法:手动分离各个对映异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独的对映异构体的晶体,即原料是团聚体(conglomerate)且所述晶体是视觉上可区分的,则可采用该技术;

[0470] ii) 同时结晶法:从外消旋体的溶液中分别结晶出各个对映异构体的技术,可能只有当外消旋体是固态的团聚体时才可行;

[0471] iii) 酶促拆分法:借助对映异构体与酶反应的不同速率,部分或完全分离外消旋体的技术;

[0472] iv) 酶促不对称合成法:至少一个合成步骤采用酶促反应以获得所需对映异构体的对映异构体纯的或富集的合成前体的合成技术;

[0473] v) 化学不对称合成法:在产物中产生不对称(即手性)的条件下从非手性前体合成所需对映异构体的合成技术,其可使用手性催化剂或手性助剂来完成;

[0474] vi) 非对映异构体分离法:使外消旋化合物与对映异构体纯试剂(手性助剂)反应,将各个对映异构体转化为非对映异构体的技术。然后所得非对映异构体借助其现在更明显的结构差异,通过色谱法或结晶法分离,随后除去手性助剂,获得所需的对映异构体;

[0475] vii) 一级和二级不对称转化法:该技术通过平衡来自外消旋体的非对映异构体,使其在来自所需对映异构体的非对映异构体的溶液中占优势,或者来自所需对映异构体的非对映异构体的优先结晶作用破坏了这种平衡,致使所有材料最终几乎都被转化为来自所需对映异构体的结晶型非对映异构体。然后从所述非对映异构体中释放出所需对映异构体;

[0476] viii) 动力学拆分法:该技术是指借助对映异构体与手性、非消旋试剂或催化剂在动力学条件下的不同反应速率,实现对外消旋体的部分或完全拆分(或者对部分拆分的化合物进一步拆分);

[0477] ix) 从非外消旋前体进行对映异构体专一性合成:从非手性原料获得所需对映异构体且在合成过程中没有或仅最小量地破坏立体化学完整性的合成技术;

[0478] x) 手性液相色谱法:借助于外消旋体的对映异构体与固定相的相互作用不同而在液体流动相中分离出外消旋体的对映异构体的技术(包括但不限于通过手性HPLC)。所述固定相可由手性材料制得,或者所述流动相可包含引起不同相互作用的另外的手性材料;

[0479] xi) 手性气相色谱法:通过使外消旋体挥发,并借助于对映异构体在气态流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附相的柱子的不同相互作用而分离出对映异构体的技术;

[0480] xii) 用手性溶剂萃取:借助一种对映异构体优先溶解于特定手性溶剂中而分离出对映异构体的技术;

[0481] xiii) 跨手性膜转运法:使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。该屏障通常分离出两

种可混溶液体,其中一种含有外消旋体,驱动力如浓度差或压力差导致优先跨膜屏障转运。该膜的非外消旋手性性质仅允许外消旋体中的一种对映异构体通过,从而实现了分离。

[0482] 在一个实施方案中使用手性色谱法,包括但不限于模拟移动床色谱法。各种手性固定相可商购获得。

[0483] IV. 盐或前药制剂

[0484] 在化合物具有足够的碱性或酸性以形成稳定的无毒酸盐或碱盐的情况下,将化合物作为药学上可接受的盐施用可能是合适的。药学上可接受的盐的实例为有机酸,其形成生理学上可接受的阴离子,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐和 α -甘油磷酸盐。还可以形成合适的无机盐,包括但不限于硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。对于某些透皮应用,可优选使用本文所述化合物的脂肪酸盐。脂肪酸盐可以帮助渗透角质层。合适的盐的实例包括化合物与硬脂酸、油酸、亚油酸、棕榈酸、辛酸和癸酸的盐。

[0485] 药学上可接受的盐可以使用本领域熟知的标准方法获得,例如通过使足够碱性的化合物如胺与合适的酸(提供生理学上可接受的阴离子)反应。在化合物包括多个胺基的那些情况下,可以与任意数量的胺基形成盐。还可以制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)盐或碱土金属(例如钙)盐。

[0486] 前药是一种药理学物质,其以无活性(或显著较低的活性)形式施用,并随后在体内代谢为活性代谢物。以较低剂量使更多药物到达所需靶标通常是使用前药背后的基本原理并且这通常归因于更好的吸收、分布、代谢和/或排泄(ADME)性质。前药通常设计成用于改善口服生物利用度,因为胃肠道吸收不良通常是限制因素。另外,使用前药策略可以增加药物对其预期靶标的选择性,从而降低脱靶效应的可能性。

[0487] V. 同位素

[0488] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文提供的各种化学式和结构中所述的那些相同,除了一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子取代之外。在其他实施方案中,掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。本文所述的某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素如 ^2H 的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。此外,在一些实施方案中,用同位素例如氘(即 ^2H)取代可以提供某些治疗优势,这是因为代谢稳定性更高,例如体内半衰期增加或剂量需求减少。

[0489] VI. 治疗的方法

[0490] 本文所描述的化合物可用于预防、治疗或治愈HBV感染。

[0491] 可以通过施用有效量的、在药学上可接受的载体或稀释剂存在下的活性化合物或其药学上可接受的前药或盐,来治疗患有这些癌症之一或感染这些病毒之一(例如HBV)或其基因片段的宿主(包括但不限于人类)。活性物质可以通过任意合适的途径施用,例如以液体或固体形式口服、胃肠外、静脉内、皮内、透皮、皮下或局部施用。

[0492] VII. 替代疗法的组合

[0493] 在一个实施方案中,本文所描述的化合物可与至少一种其他抗病毒剂一起使用。代表性的抗病毒剂包括但不限于聚合酶抑制剂、抗HBV核苷及其前药、病毒进入抑制剂、病毒成熟抑制剂、文献描述的衣壳组装调节剂、IMPDH抑制剂、蛋白酶抑制剂、基于免疫的治疗

剂、逆转录酶抑制剂、TLR激动剂和不同或未知机制的药剂。例如，它们还可以与使用AAV作为人类递送载体的CRISPR/CAS9方法结合使用。

[0494] 例如，当用于治疗或预防HBV感染时，活性化合物或其前药或药学上可接受的盐可以与另一种抗HBV剂组合或交替施用，所述另一种抗HBV剂包括但不限于上式的那些。通常，在组合疗法中，一起施用有效剂量的两种或更多种剂，而在交替疗法期间，连续施用有效剂量的每种剂。剂量将取决于药物的吸收、失活和排泄速率，以及本领域技术人员已知的其他因素。应注意，剂量值也将随待缓解的病况的严重程度而变化。还应理解的是，对于任意特定受试者，应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人的专业判断随时间调整具体的剂量方案和时间表。

[0495] 可以与本文公开的化合物组合使用的抗病毒剂的非限制性实例包括下表中的那些。

[0496] 乙型肝炎疗法

[0497]

家族/药物名称	机理	公司/状态
Intron A (干扰素 α -2b)	免疫调节剂	Merck, Whitehouse Station, NJ 批准
Pegasys (聚乙二醇干扰 素 α -2a)	免疫调节剂	Genentech, South San Francisco, CA 批准
Epivir-HBV (Lamivudine)	抑制病毒 DNA 聚合酶	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA 批准
Hepsera (Adefovir Dipivoxil)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Gilead Sciences, Foster City, CA 批准
Baraclude (恩替卡韦)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ 批准
Tyzeka (Telbivudine)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Novartis, Switzerland 批准
Viread (Tenofovir)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Gilead Sciences, Foster City, CA

[0498]

		批准
Clevudine (L-FMAU)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Bukwang, South Korea Eisai, Japan 批准 S. Korea 2006 (Levovir)
Tenofovir alafenamide (TAF)	替诺福韦的前药	Gilead Sciences, Foster City, CA III 期
CMX157	替诺福韦的前药	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ II 期
AGX-1009	替诺福韦的前药	Agenix, Australia I 期, China
Myrcludex B	进入抑制剂	Hepatera, Russia with Myr-GmbH, Germany II 期, 针对 HBV 和 HDV
ARC520	RNAi 基因沉默 子	Arrowhead Research, Pasadena, CA II/III 期
NVR 3-778	衣壳抑制剂	Novira Therapeutics, Doylestown, PA

[0499]

		IIa 期
Morphothiadine mesilate (GLS4)	衣壳抑制剂	Sunshine Lake Pharma of HEC, China II 期
ISIS-HBVRx	反义药物	ISIS Pharma (w/ GSK), Carlsbad, CA II 期
SB 9200 HBV	小分子核酸杂交 体或“SMNH”	Spring Bank Pharma, Milford, MA II 期
Rep 2139-Ca	HBsAg 释放抑制 剂	REPLICor Inc., Canada II 期
Bay 41-4109	衣壳抑制剂	AiCuris, Germany I 期
TKM-HBV	RNAi 基因沉默 子	Tekmira, Canada I 期
Alinia (Nitazoxanide)	小分子	Romark Labs, Tampa, FL 临床前
CpAMS	HBV 核心蛋白	Assembly Biosciences, NY, NY

[0500]

		临床前
ALN-HBV	RNAi 基因沉默子	Alnylam, Cambridge, MA 临床前
CPI-431-32	亲环素抑制剂	Ciclofilin Pharma, San Diego, CA 临 床前
Hepbarna	RNAi 基因沉默	Benitec, Australia 临床前
OCB-030	亲环素抑制剂	Arbutus Biopharma (先前 为 Tekmira) , Canada 临床前
GS-9620	TLR7 激动剂	Gilead Sciences, Foster City, CA II 期
RO6864018 (先 前 为 RG7795 和 ANA773)	TLR7 激动剂	Roche, Switzerland II 期
CYT107 (白介素-7)	免疫调节剂	Cytheris, France I/IIa 期
NCT01641536	治疗性疫苗	Ichor Medical Systems

[0501]

		(w/Janssen), San Diego, CA I 期
TG 1050	免疫治疗剂	Transgene, Shanghai I 期
CYT-003	TLR9 激动剂	Arbutus Biopharma (先前为 Tekmira) , Canada 临床前
ARB 1467	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (先前为 Tekmira) , Canada 临床前
ARB-1468	TKM-HBV	Arbutus Biopharma (先前为 Tekmira) , Canada 临床前
Vemlidy (TAF 或替诺福韦的前药 tenofovir alafenamide)		Gilead Sciences 批准
Levovir (Clevudine)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Bukwang, S. Korea 在韩国批准
Besivo (先前为 ANA 380/LB80380)	抑制病毒 DNA 聚合酶	Ildong Pharma, S. Korea 在韩国批准

[0502]

Zadaxin	免疫调节剂	SciClone, USA 在 USA 外批准
ARB-1740	RNAi 基因沉默子 (2.0)	Arbutus Biopharma II 期
RG6004 (HBV LNA)	通过锁核酸靶向的 RNA	Roche I /II 期
ARO-HBV	RNAi 基因沉默子	Arrowhead Pharma, USA I /II 期
Lunar-HBV	RNAi 基因沉默子	Arcturus, USA with Janssen 临床前
AIC 649	衣壳抑制剂	AiCuris, Germany I 期
JNJ56136379	衣壳抑制剂	Janssen, USA I 期
ABI-H0731	衣壳抑制剂	Assembly Biosciences, USA I 期
AB-423	衣壳抑制剂	Arbutus Biopharma, Canada I 期
EP-027367	衣壳抑制剂	Enanta Pharmaceuticals, USA

[0503]

		临床前
REP 2165	sAg 抑制剂	Replicor, Canada II 期
IONIS-HBVRx (GSK3228836)	病毒蛋白抑制剂	Ionis Pharma, USA with GSK I 期
IONIS-HBVLRx (GSK33389404)	病毒蛋白抑制剂	Ionis Pharma with GSK I 期
RNaseH 抑制剂	病毒 RNase 抑制剂	Arbutus Biopharma, Canada 临床前
GS 4774	治疗性疫苗	GlobeImmune, USA II 期
INO-1800	治疗性疫苗	Inovio, USA I 期
HB-110	治疗性疫苗	Ichor Medical Systems with Janssen, US I 期
HepTcell	治疗性疫苗	Altimmune, US I 期
Tomegavax HBV	治疗性疫苗	Tomegavax, USA 临床前
MVA-VLP	治疗性疫苗	GeoVax Labs, USA 临床前
GS 9620	TLR-7 激动剂	Gilead Sciences II 期
Inarigivir (SB9200)	RIG -1 和 NOD2 激动剂	Spring Bank Pharmaceuticals, USA

[0504]

		II 期
GS9688	TLR-8 激动剂	Gilead Sciences I 期
APG-1387	凋亡诱导剂	Ascentage Pharma, China I 期
CRV 431 (CPI 431-32)	Ciclofillin 抑制剂	ContraVir, USA 临床前
EBT106	CRISPR/Cas	Excision Biotherapeutics, USA 临床前
HBV	CRISPR/Cas	Intellia Therapeutics, USA 临床前
GC1102	sAg 单克隆抗体	Green Cross, South Korea II 期
EYP001	FXR 激动剂	Enyo Pharma, France I 期
LTCCR-H ₂ -1	T 细胞免疫疗法	Lion TCR, Singapore 临床前
Lambda(聚乙二醇化干扰素)	免疫调节剂	Eiger Biopharma, USA Orphan drug designation
Lonafarnib	异戊烯化抑制剂	Eiger Biopharma, USA II 期
REP 2139	HBsAg 抑制剂	Replicor, Canada II 期

[0505]	Ezetimibe	NTCP 抑制剂	Ziauddin University Hospital, Pakistan II 期
--------	-----------	----------	---

[0506] 可以组合或交替使用的其他抗HBV治疗

[0507] 除了本文所述的可以通过抑制cccDNA起作用的化合物,以及上述将本文所述的化合物与批准的抗HBV药物如TAF组合的组合疗法之外,也可以使用诸如siRNA、shRNA、Talens、Crisper/Cas9、ARCUS的方法和mir (microRNA) 化合物。

[0508] siRNA和shRNA疗法

[0509] 例如,Chen和Mahato,“siRNA Pool Targeting Different Sites of Human Hepatitis B Surface Antigen Efficiently Inhibits HBV Infection;” J Drug Target. 2008 Feb; 16 (2) : 140-148 以及 Morrissey 等人,“Potent and persistent in vivo anti-HBV activity of chemically modified siRNAs,” Nature Biotechnology 23, 1002-1007 (2005) 描述了用于治疗HBV的siRNA疗法。

[0510] RNAi是序列特异性的转录后基因沉默机制,其由双链合成siRNA或从载体细胞内表达的短发夹RNA (shRNA) 触发。通过施用合成的siRNA或内源表达的shRNA可以抑制HBV复制和表达。参见,例如,Giladi等人,“Small interfering RNA inhibits hepatitis B virus replication in mice,” Mol Ther. 2003; 8 (5) : 769-76; McCaffrey 等人,“Inhibition of hepatitis B virus in mice by RNA interference,” Nat Biotechnol. 2003; 21 (6) : 639-44; 以及 Shlomai 和 Shaul,“Inhibition of hepatitis B virus expression and replication by RNA interference,” Hepatology. 2003; 37 (4) : 764-70)。HBV基因沉默可以依赖于例如siRNA给药和序列,并且基因沉默的目标包括例如抑制病毒复制和抑制HBsAg表达。

[0511] 在一个实施方案中,使用几种siRNA和/或shRNA的组合,靶向HBV S、C、P和X基因中的两种或更多种。以这种方式,可以获得用于抑制HBV复制和基因表达的多个靶标。

[0512] 一旦确定了合适的靶标,例如,人类乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) (Gene Bank Accession#NM_U95551),就可以根据Ambion (http://www.ambion.com/techlib/misc/siRNA_finder.html) 和 Invitrogen (<https://rnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/design.do>) 提供的指南来设计siRNA。可以通过进行BLAST搜索 (www.ncbi.nlm.nih.gov) 来检查siRNA的序列特异性。

[0513] 一旦确定了siRNA序列,就可以将它们转化为shRNA。为了表达shRNA,可以构建对照载体,例如,使用psiSTRIKE™,它是一种线性化质粒并含有U6RNA聚合酶启动子。这些shRNA含有两个互补的寡核苷酸,其可以使用合适的连接酶(如T4 DNA连接酶),在合适的启动子(如U6启动子)下退火形成双链DNA,用于连接到psiSTRIKE™载体相应位点。可以使用例如QIAGEN® Plasmid Mini Kit (QIAGEN, Valencia, CA) 纯化质粒。

[0514] Talens/CRISPR

[0515] 如上所述,由于感染细胞中存在持久(long-lived)形式的病毒DNA,所以通常持续存在慢性HBV病毒感染。目前的疗法可以抑制病毒复制,但对长期存活的DNA形式影响很小

或没有影响,因此一旦停止治疗,病毒复制就会恢复。

[0516] 除了使用本文所述的衣壳抑制剂靶向持久DNA形式外,还可以使用靶向核酸内切酶如归巢核酸内切酶、锌指核酸酶 (ZFN)、转录激活因子样效应物核酸酶 (TALENs) 和CRISPR (成簇的、规律间隔的短回文重复) 系统。例如,Weber等人,“TALENs Targeting HBV: Designer Endonuclease Therapies for Viral Infections,”*Molecular Therapy* (2013);21:10,1819-1820描述了使用TALENs来靶向HBV。

[0517] 这些核酸酶通过特异性识别并切割选定的DNA序列而起作用,导致在不精确DNA修复时基因破坏。靶向乙型肝炎病毒 (HBV) 基因组的TALEN可导致持久的HBV共价闭合环状DNA (cccDNA) 中的TALEN诱导的突变。cccDNA的突变和/或破坏通过阻断功能性病毒蛋白的表达来阻止病毒复制。

[0518] CRISPR

[0519] 通过提供靶向基因组编辑,CRISPR或成簇的、规律间隔的短回文重复序列是突变HBV DNA的另一种方法。除了可编程编辑工具,如锌指核酸酶和上述转录激活因子样效应物核酸酶 (TALEN),CRISPR (成簇的、规律间隔的短回文重复序列)/Cas9技术也允许基因组编辑,并允许HBV中的位点特异性基因组靶向。

[0520] II型CRISPR/Cas系统是原核适应性免疫应答系统,其使用非编码RNA来引导Cas9核酸酶诱导位点特异性DNA切割。经由非同源末端连接DNA修复途径 (NHEJ) 或同源定向修复 (HDR) 途径,通过细胞DNA修复机制修复该DNA损伤。

[0521] CRISPR/Cas9系统提供简单的RNA可编程方法以产生基因敲除 (通过插入/缺失) 或敲入 (通过HDR),并允许HBV中的位点特异性基因组靶向。II型CRISPR/Cas系统是原核适应性免疫应答系统,其使用非编码RNA来引导Cas9核酸酶诱导位点特异性DNA切割。

[0522] 为了产生基因破坏,形成了单个指导RNA (sgRNA) 以将Cas9核酸酶导向特定的基因组位置。通过NHEJ DNA修复途径修复Cas9诱导的双链断裂。该修复容易出错,因此可能引入可能破坏基因功能的插入和缺失 (INDEL)。

[0523] 因此,使用CRISPR/Cas9核酸酶靶向乙型肝炎病毒cccDNA可以有效地抑制病毒复制。

[0524] ARCUS

[0525] ARCUS是一种二代基因组编辑平台,衍生自一种称为归巢内切核酸酶的天然基因组编辑酶。它们是在许多真核生物物种的基因组中编码的位点特异性DNA切割酶。归巢核酸内切酶具有精确识别长DNA序列 (12-40个碱基对) 的异常能力,这种长DNA序列通常很少见,在复杂的基因组中仅发生一次。这些非破坏性的酶触发基因转化事件,以非常精确的方式修饰基因组,最常见的方式是插入新的DNA序列。ARCUS技术的核心是ARC核酸酶——它是一种完全合成的酶,类似于归巢核酸内切酶,但经过显著改进,成为第一个治疗级基因组编辑平台的起点。ARC核酸酶很小,具有无与伦比的特异性,可以定制以识别任何靶基因内的DNA序列。ARC核酸酶是使用一组专有的计算机模拟和基于实验室的技术创建的,以确保最大的基因编辑效率和最小的脱靶活性。重要的是,可以基于对相关模型生物 (例如HBV) 中切割活性的分析,对ARC核酸酶进行优化以控制效价和特异性。

[0526] Mir/MicroRNA

[0527] MicroRNA (miRNA) 是微小的非编码RNA,其通过与mRNA结合而主要在转录后水平上

调节基因表达。miRNA有助于各种生理和病理过程。已发现许多miRNA在宿主-HBV相互作用中起关键作用。HBV感染可以改变细胞miRNA表达模式,HBV相关疾病的不同阶段显示出独特的miRNA谱。差异表达的miRNA参与HBV相关疾病的进展。例如,一些miRNA参与肝肿瘤发生和肿瘤转移。血清或血浆中的循环miRNA可以是用于HBV相关疾病的诊断和预后的非常有用的生物标志物。此外,基于miRNA的疗法可用于治疗、预防或治愈HBV相关疾病。参见例如Ying-Feng Wei, "MicroRNAs may solve the mystery of chronic hepatitis B virus infection," *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 14; 19 (30): 4867-4876. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3740416/>

[0528] 在病毒和宿主之间的相互作用中,miRNA可以分为细胞miRNA和病毒miRNA。细胞miRNA的表达谱在感染状态下发生变化,并且异常miRNA通常与病毒生命周期以及宿主病症密切相关。病毒miRNA可以进化以调节病毒和细胞基因表达。

[0529] 有时,病毒利用细胞miRNA来促进其生命周期的某些步骤。例如,miR-122在HBV生命周期中起抗病毒作用。MiR-122过表达抑制HBV表达,而内源miR-122的消耗导致转染细胞中HBV产生增加。MiR-122抑制剂引起细胞血红素加氧酶-1的增加,其可通过降低HBV核心蛋白的稳定性来降低HBV共价闭合环状DNA(cccDNA)水平。与健康对照相比,HBV感染患者肝脏中MiR-122的表达可显著下调。MiR-122在HBV感染的患者中显著上调,并且可以抑制Huh7和HepG2细胞中的HBV复制。细胞周期蛋白G1是与p53特异性相互作用的miR-122靶标,导致p53与HBV增强子元件特异性结合,同时消除p53介导的HBV转录抑制。

[0530] HBV是一种非致细胞病变的病毒,它可在肝细胞中优先复制。cccDNA充当在HBV DNA进入肝细胞核后合成的所有病毒RNA转录的模板。HBV基因组长度为3.2kb,包含四个重叠的开放阅读框。它可以转录病毒前基因组RNA(这逆转了转录),以合成病毒DNA基因组并编码乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)、乙型肝炎病毒核心蛋白、病毒反向DNA聚合酶(Pol)和X蛋白。

[0531] Hsa-miR-125a-5p干扰HBV翻译并下调HBV表面抗原的表达。因此,细胞miRNA可以通过靶向HBV转录物来改变HBV基因表达。

[0532] 细胞miRNA可以影响病毒翻译并改变病毒复制。除了miR-122抑制HBV复制的实例外,还有宿主miRNA改变HBV复制的其他实例。MiR-141通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体 α 来降低HBV启动子活性,从而抑制HBV复制。DNA高甲基化可能与HBV cccDNA转录的抑制密切相关,并且miR-152可能是参与HBV cccDNA甲基化调控的因子。

[0533] 因此,miRNA可以直接或间接改变HBV复制。miRNA与HBV相关疾病之间的密切关系提供了在联合疗法中使用miRNA或拮抗剂(antagomir)来治疗、治愈或预防HBV的机会。

[0534] VIII. 药物组合物

[0535] 可以通过向患者施用有效量的、在药学上可接受的载体或稀释剂存在下的活性化合物或其药学上可接受的前药或盐,来治疗感染HBV的宿主(包括但不限于人类)。活性物质可以通过任意合适的途径施用,例如以液体或固体形式口服、胃肠外、静脉内、皮内、皮下或局部施用。

[0536] 优选的化合物剂量范围为每天约0.01至约10mg/kg,更通常为约0.1至5mg/kg,优选约0.5至约2mg/kg接收者的体重。药学上可接受的盐和前药的有效剂量范围可以基于待递送的母体化合物的重量来计算。如果盐或前药本身表现出活性,则可以使用盐或前药的

重量如上估算有效剂量,或通过本领域技术人员已知的其他方法估算有效剂量。

[0537] 化合物可方便地以任意合适的剂型单位施用,包括但不限于每单位剂型含有7至600mg,优选60至600mg活性成分的剂型。1-400mg的口服剂量通常是方便的。

[0538] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其他因素。应注意,剂量值也将随待缓解的病况的严重程度而变化。还应理解的是,对于任意特定受试者,应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人的专业判断随时间调整具体的剂量方案,并且本文所述的浓度范围仅是示例性的,并非旨在限制要求保护的组合物的范围或实践。活性成分可以一次施用,或者可以分成许多较小的剂量,以不同的时间间隔施用。

[0539] 活性化合物的优选施用方式是口服,但对于某些患者,可以皮下、腹膜内或静脉内给予无菌可注射形式。口服组合物通常包括惰性稀释剂或可食用载体。可以将它们封装在明胶胶囊中或压制成片剂。为了治疗性口服施用的目的,可以将活性化合物与赋形剂合并,并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。可以包含药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的一部分。

[0540] 片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有任意下列成分或类似性质的化合物:粘合剂如微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,崩解剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。当剂量单位形式是胶囊时,除了上述类型的材料外,它还可以含有液体载体如脂肪油。另外,单位剂型可含有改变剂量单位的物理形式的各种其他物质,例如糖、虫胶或其他肠溶剂的包衣。

[0541] 化合物可以作为酏剂、悬浮液、糖浆、薄片剂(wafer)、口香糖等的组分施用。除活性化合物外,糖浆还可含有作为甜味剂的蔗糖和某些防腐剂、染料和着色剂和调味剂。

[0542] 化合物或其药学上可接受的前药或盐也可以与不损害所需作用的其它活性物质混合,或与补充所需作用的物质混合,例如抗生素、抗真菌剂、抗炎剂或其它抗病毒化合物。用于肠胃外、皮内、皮下或局部施用的溶液或悬浮液可包括以下组分:无菌稀释剂如注射用水、盐溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及调节张力的剂,如氯化钠或右旋糖。可以将肠胃外制剂封装在安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0543] 如果静脉内施用,则优选的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[0544] 透皮制剂

[0545] 在一些实施方案中,组合物以透皮制剂的形式存在,例如在FDA批准的激动剂罗替戈汀(rotigotine)透皮贴剂(Neupro贴剂)中使用的制剂。另一种合适的制剂描述于题为“Transdermal Therapeutic System for Treating Parkinsonism”的美国公开号20080050424中。该制剂包括基于硅氧烷或丙烯酸酯的粘合剂,并且可包括增加活性物质的溶解度的添加剂,其量能有效增加基质对活性物质的溶解能力。

[0546] 透皮制剂可以是单相基质(matrices),其包括背衬层、含活性物质的自粘基质和在使用前要除去的保护膜。更复杂的实施方案包括还可以含有非粘性层和控制膜的多层基质。如果使用聚丙烯酸酯粘合剂,它可以与多价金属离子如锌、钙、铝或钛离子交联,例如乙

酰丙酮铝和乙酰丙酮钛。

[0547] 当使用有机硅粘合剂时,它们通常是聚二甲基硅氧烷。然而,原则上可能存在其他有机残基,例如乙基或苯基,而不是甲基。因为活性化合物是胺,所以使用耐胺粘合剂可能是有利的。代表性的耐胺粘合剂描述于例如EP 0 180 377中。

[0548] 代表性的基于丙烯酸酯的聚合物粘合剂包括丙烯酸、丙烯酰胺、丙烯酸己酯、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸羟乙酯、丙烯酸辛酯、丙烯酸丁酯、丙烯酸甲酯、丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸、甲基丙烯酰胺、甲基丙烯酸己酯、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸辛酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、乙酸乙烯酯、乙烯基吡咯烷酮及其组合。

[0549] 粘合剂必须具有适合于活性物质的溶解能力,并且活性物质必须能够在基质内移动,并且能够穿过接触表面到达皮肤。本领域技术人员可以容易地配制具有活性物质的适当透皮转运的透皮制剂。

[0550] 某些药学上可接受的盐倾向于更优选用于透皮制剂,因为它们可以帮助活性物质通过角质层的屏障。实例包括脂肪酸盐,例如硬脂酸盐和油酸盐。油酸盐和硬脂酸盐是相对亲脂性的,甚至可以作为皮肤中的渗透增强剂。

[0551] 也可以使用渗透增强剂。代表性的渗透增强剂包括脂肪醇、脂肪酸、脂肪酸酯、脂肪酸酰胺、甘油或其脂肪酸酯、N-甲基吡咯烷酮、萜烯如柠檬烯、 α -蒎烯(pinene)、 α -萜品醇、香芹酮、香芹醇、柠檬烯氧化物、蒎烯氧化物和1,8-桉叶油素。

[0552] 贴剂通常可以通过将活性剂溶解或悬浮在乙醇或另一种合适的有机溶剂中,然后在搅拌下加入粘合剂溶液来制备。可以向粘合剂溶液、活性物质溶液或含活性物质的粘合剂溶液中添加另外的辅助物质。然后可以将溶液涂覆到合适的片材上,除去溶剂,将背衬层层压到基质层上,并从整个层压材料中冲出贴剂。

[0553] 纳米颗粒组合物

[0554] 本文所述的化合物还可以以纳米颗粒组合物的形式施用。

[0555] 在一个实施方案中,控释纳米颗粒制剂包含待施用的纳米颗粒活性剂和速率控制聚合物,其用于延长药剂在施用后的释放。在该实施方案中,组合物可在施用后释放活性剂持续约2至约24小时或多达30天或更长的时间。包含纳米颗粒形式的活性剂的代表性控释制剂描述于例如美国专利号8,293,277中。

[0556] 纳米颗粒组合物包含本文所述活性剂的颗粒,其具有吸附在其表面上或与其表面结合的非交联表面稳定剂。

[0557] 纳米颗粒的平均粒度通常小于约800nm,更通常小于约600nm,更通常小于约400nm,小于约300nm,小于约250nm,小于约100nm,或小于约50nm。在该实施方案的一个方面,当通过光散射技术测量时,至少50%的活性剂颗粒的平均粒度分别小于约800、600、400、300、250、100或50nm。

[0558] 多种表面稳定剂通常与纳米颗粒组合物一起使用,以防止颗粒结块或聚集。代表性的表面稳定剂包括明胶、卵磷脂、葡聚糖、阿拉伯树胶、胆固醇、黄耆胶、硬脂酸、苯扎氯铵、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、十八十六醇、聚西托醇(cetomacrogol)乳化蜡、脱水山梨醇酯、聚氧乙烯烷基醚、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯、聚乙二醇、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅、磷酸酯、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶

纤维素、硅酸铝镁、三乙醇胺、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、泰洛沙泊 (tyloxapol)、泊洛沙姆 (poloxamer)、泊洛沙胺 (poloxamine)、泊洛沙胺908、磺基琥珀酸钠二烷基酯、月桂基硫酸钠、烷基芳基聚醚磺酸酯、蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的混合物、对异壬基苯氧基聚-(缩水甘油)、SA90HCO、癸酰基-N-甲基葡萄糖酰胺、正癸基-D-吡喃葡萄糖苷、正癸基-D-吡喃麦芽糖苷、正十二烷基-D-吡喃葡萄糖苷、正十二烷基-D-麦芽糖苷、庚酰基-N-甲基葡萄糖酰胺、正庚基-D-吡喃葡萄糖苷、正庚基-D-硫代葡萄糖苷、正己基-D-吡喃葡萄糖苷、壬酰基-N-甲基葡萄糖酰胺、正壬基-D-吡喃葡萄糖苷、辛酰基-N-甲基葡萄糖酰胺、正辛基-D-吡喃葡萄糖苷和辛基-D-硫代吡喃葡萄糖苷。溶菌酶也可用作纳米颗粒组合物的表面稳定剂。已知某些纳米颗粒如聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA) -纳米颗粒在通过静脉内 (IV) 或皮下 (SQ) 给药时靶向肝脏。

[0559] 因为在一个实施方案中HBV对肝脏造成损伤并且存在于肝脏中,所以纳米颗粒或其他药物递送媒介物靶向肝脏。Park等人,Mol Imaging.Feb 2011;10(1):69-77描述了一种这样的肝靶向药物递送媒介物,其使用磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3) 作为分子靶标。Park教导了使用该靶标治疗肝细胞癌 (HCC),这是一种常常由慢性持续性肝炎引起的原发性肝癌。

[0560] 在该实施方案的一个方面,该药物递送媒介物还用于将治疗剂靶向肝脏以治疗病毒感染。此外,由于本文所述的化合物具有间接抗癌用途,因此这类系统可将化合物靶向肝脏并治疗肝癌或逆转癌症。GPC3是硫酸乙酰肝素蛋白多糖,其在正常成人组织中不表达,但在高达80%的人HCC中显著过表达。例如,可以使用抗体介导的靶向和结合来靶向GPC3 (参见Hsu等人,Cancer Res.1997;57:5179-84)。

[0561] 用于靶向肝脏的另一种药物递送系统描述于美国专利号7,304,045中。该'045专利公开了一种双颗粒肿瘤或癌症靶向系统,其包括与半乳糖胺缀合的第一配体介导的靶向纳米颗粒,其中配体位于靶细胞上。第一纳米颗粒包括聚(γ -谷氨酸)/聚(丙交酯)嵌段共聚物和抗病毒化合物,在这种情况下所述抗病毒化合物是本文所述的化合物,在'045专利中是更昔洛韦(ganciclovir)。第二纳米颗粒包括聚(γ -谷氨酸)/聚(丙交酯)嵌段共聚物、内皮细胞特异性启动子和(单纯疱疹病毒)-(胸苷激酶)基因构建的质粒,并提供增强的渗透和滞留介导的靶向。将第一和第二纳米颗粒在用于递送至肝脏的溶液中混合。当待治疗的病症是肝肿瘤或癌症时,可以直接递送到肝肿瘤或癌症或与肝肿瘤或癌症相邻。

[0562] 可以将纳米颗粒配制到其中的代表性速率控制聚合物包括壳聚糖、聚环氧乙烷 (PEO)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、阿拉伯树胶、琼脂、瓜尔胶、谷物胶、葡聚糖、酪蛋白、明胶、果胶、角叉菜胶、蜡、虫胶、氢化植物油、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素 (HPC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (CMC)、聚(乙烯)氧化物、烷基纤维素、乙基纤维素、甲基纤维素、羧甲基纤维素、亲水性纤维素衍生物、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、乙酸纤维素、乙酸丁酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸偏苯三酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、聚乙烯醇缩乙醛二乙氨基乙酸酯、聚(甲基丙烯酸烷基酯)、聚(乙酸乙烯酯)、衍生自丙烯酸或甲基丙烯酸及其各自的酯的聚合物和衍生自丙烯酸或甲基丙烯酸及其各自的酯的共聚物。

[0563] 制备纳米颗粒组合物的方法描述于例如美国专利号5,518,187和5,862,999,均关于“Method of Grinding Pharmaceutical Substances”;美国专利号5,718,388,关于

“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”;和美国专利号5,510,118关于“Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles”。

[0564] 纳米颗粒组合物还描述于例如美国专利号5,298,262关于“Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization”;美国专利号5,302,401关于“Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization”;美国专利号5,318,767关于“X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging”;美国专利号5,326,552关于“Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants”;美国专利号5,328,404关于“Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates”;美国专利号5,336,507关于“Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation”;美国专利号5,340,564for Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability”;美国专利号5,346,702关于“Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization”;美国专利号5,349,957关于“Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles”;美国专利号5,352,459关于“Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization”;美国专利号5,399,363和5,494,683,均关于“Surface Modified Anticancer Nanoparticles”;美国专利号5,401,492关于“Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents”;美国专利号5,429,824关于“Use of Tyloxapol as aNanoparticulate Stabilizer”;美国专利号5,447,710关于“Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Surfactants”;美国专利号5,451,393关于“X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging”;美国专利号5,466,440关于“Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays”;美国专利号5,470,583关于“Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation”;美国专利号5,472,683关于“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”;美国专利号5,500,204关于“Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”;美国专利号5,518,738关于“Nanoparticulate NSAID Formulations”;美国专利号5,521,218关于“Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents”;美国专利号5,525,328关于“Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”;美国专利号5,543,133关于“Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles”;美国专利号5,552,160关于“Surface Modified NSAID Nanoparticles”;美国专利号5,560,931关于“Formulations of Compounds as Nanoparticulate

Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids”;美国专利号5,565,188关于“Polyalkylene Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles”;美国专利号5,569,448关于“Sulfated Non-ionic Block Copolymer Surfactant as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions”;美国专利号5,571,536关于“Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids”;美国专利号5,573,749关于“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”;美国专利号5,573,750关于“Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents”;美国专利号5,573,783关于“Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats”;美国专利号5,580,579关于“Site-specific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers”;美国专利号5,585,108关于“Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays”;美国专利号5,587,143关于“Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Surfactants as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions”;美国专利号5,591,456关于“Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer”;美国专利号5,593,657关于“Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers”;美国专利号5,622,938关于“Sugar Based Surfactant for Nanocrystals”;美国专利号5,628,981关于“Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents”;美国专利号5,643,552关于“Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging”;美国专利号5,718,388关于“Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances”;美国专利号5,718,919关于“Nanoparticles Containing the R(-) Enantiomer of Ibuprofen”;美国专利号5,747,001关于“Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions”;美国专利号5,834,025关于“Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions”;美国专利号6,045,829“Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers”;美国专利号6,068,858关于“Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers”;美国专利号6,153,225关于“Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen”;美国专利号6,165,506关于“New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen”;美国专利号6,221,400关于“Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors”;美国专利号6,264,922关于“Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions”;美国专利号6,267,989关于“Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions”;美国专利号6,270,806关于“Use of PEG-Derivatized

Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions”;美国专利号6,316,029关于“Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form”,美国专利号6,375,986关于“Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate”;美国专利号6,428,814关于“Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers”;美国专利号6,431,478关于“Small Scale Mill”;和美国专利号6,432,381关于“Methods for targeting drug delivery to the upper and/or lower gastrointestinal tract”,所有这些都通过引用具体并入。此外,于2002年1月31日公开的美国专利申请号20020012675A1,关于“Controlled Release Nanoparticulate Compositions”,描述了纳米颗粒组合物,并且其通过引用具体并入。

[0565] 包含本文所述化合物以及前药或盐形式的纳米颗粒制剂可用于治疗或预防乙型肝炎病毒感染。

[0566] 无定形小颗粒组合物描述于例如美国专利号4,783,484关于“Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent”;美国专利号4,826,689关于“Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds”;美国专利号4,997,454关于“Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds”;美国专利号5,741,522关于“Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods”;和美国专利号5,776,496,关于“Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter”。

[0567] 控释制剂

[0568] 在一个优选的实施方案中,活性化合物与载体一起制备,所述载体将保护化合物免于从体内快速消除,例如控释制剂,包括但不限于植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。例如,肠溶包衣的化合物可用于保护胃酸的裂解。制备这种制剂的方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。合适的材料也可以商购获得。

[0569] 脂质体悬浮液(包括但不限于用针对病毒抗原的单克隆抗体靶向感染细胞的脂质体)也是优选的药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利号4,522,811(通过引用并入)所述。例如,脂质体制剂可以通过如下方法制备:将适当的脂质(例如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、花生四烯酰磷脂酰胆碱(arachadoyl phosphatidyl choline)和胆固醇)溶解在无机溶剂中,然后蒸发无机溶剂,在容器的表面上留下干燥的脂质薄膜。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器以从容器的侧面释放脂质材料并分散脂质聚集体,从而形成脂质体悬浮液。

[0570] 用于描述本发明的术语是本领域技术人员通常使用和已知的。如本文所用,以下缩写具有所指示的含义:

[0571] Boc₂O 二碳酸二叔丁酯

[0572] CDI 羰基二咪唑

[0573] DCC N,N'-二环己基碳二亚胺

- [0574] DIPEA 二异丙基乙基胺 (Hünig碱)
- [0575] DMAP 4-二甲基氨基吡啶
- [0576] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0577] DMSO 二甲基亚砷
- [0578] EDC 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0579] EtOAc 乙酸乙酯
- [0580] h 小时
- [0581] HATU 1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸酯
- [0582] M 摩尔
- [0583] min 分钟
- [0584] rt或RT 室温
- [0585] TFA 三氟乙酸
- [0586] THF 四氢呋喃
- [0587] DMA 二甲基乙酰胺

[0588] IX. 制备活性化合物的一般方法

[0589] 容易制备活性化合物的方法是本领域已知的,并且是由已知方法的选择性组合而产生。本文公开的化合物可以如下文详细描述或通过本领域技术人员已知的其他方法来制备。本领域的普通技术人员将理解,可以在不脱离本发明的精神的情况下进行细节的变化,并且决不限制本发明的范围。

[0590] 各种反应方案总结如下。

[0591] 方案1是中间体IX和X的合成的非限制性实例。

[0592] 方案2是本发明活性化合物的合成,特别是式A-C的化合物的合成方法的非限制性实例。

[0593] 方案3是中间体IV的另一种合成方法。

[0594] 方案4是中间体IV的另一种合成方法。

[0595] 方案5是中间体XXIII的合成方法。

[0596] 方案6是中间体XXIV的合成方法。

[0597] 方案7是中间体XXVII的合成方法。

[0598] 方案8是化合物D的合成方法,化合物D可用于制备式8的化合物。

[0599] 方案9是可用于连接HBV衣壳组装效应子(“CAE”)的试剂的非详尽列表。

[0600] 方案10和11是重氮连接基的合成方法。

[0601] 方案12是式HD化合物(二聚体,其中中央连接基部分通过叠氮化物与炔烃偶联形成的杂芳基部分与两个CAE连接)的合成方法。

[0602] 方案13是形成式DAM化合物(二聚体,其中中央连接基部分通过酰胺键与两个CAE部分连接)的合成方法。

[0603] 方案14是式DHAR化合物(二聚体,其中中央连接基部分通过杂芳基-烯基或炔基部分连接至两个CAE)以及式DHAR2化合物(二聚体,其中中央连接基部分通过杂芳基-烷基部分连接至两个CAE)的合成方法,式DHAR化合物通过使用过渡金属催化的偶联化学方法将杂

芳基环与连接到CAE的烯烃或炔烃部分偶联而形成的,式DHAR化合物是通过还原式DHAR化合物中的双键或三键而形成的。

[0604] 方案15为合成式L0和LA化合物(二聚体,其中中央接头部分(其包括两个双键)(式LDB)通过烯烃(L0)或烷基(LA)键连接至两个CAE)的合成方法。

[0605] 方案16是化合物C5-C7的合成方法。

[0606] 方案17是化合物A2-A9的合成方法。

[0607] 方案18是式B1、B2、B3、B3B、B4、B5、B6、B6B和B7的化合物的合成方法。

[0608] 方案19是化合物8的合成方法。

[0609] 方案20是化合物17的合成方法。

[0610] 方案21是化合物9的合成方法。

[0611] 方案22是化合物16a的合成方法。

[0612] 方案23是化合物17c的合成方法。

[0613] 方案24是化合物20的合成方法。

[0614] 方案25是化合物23的合成方法。

[0615] 方案26是化合物28的合成方法。

[0616] 方案27是化合物33的合成方法。

[0617] 方案28是化合物45的合成方法。

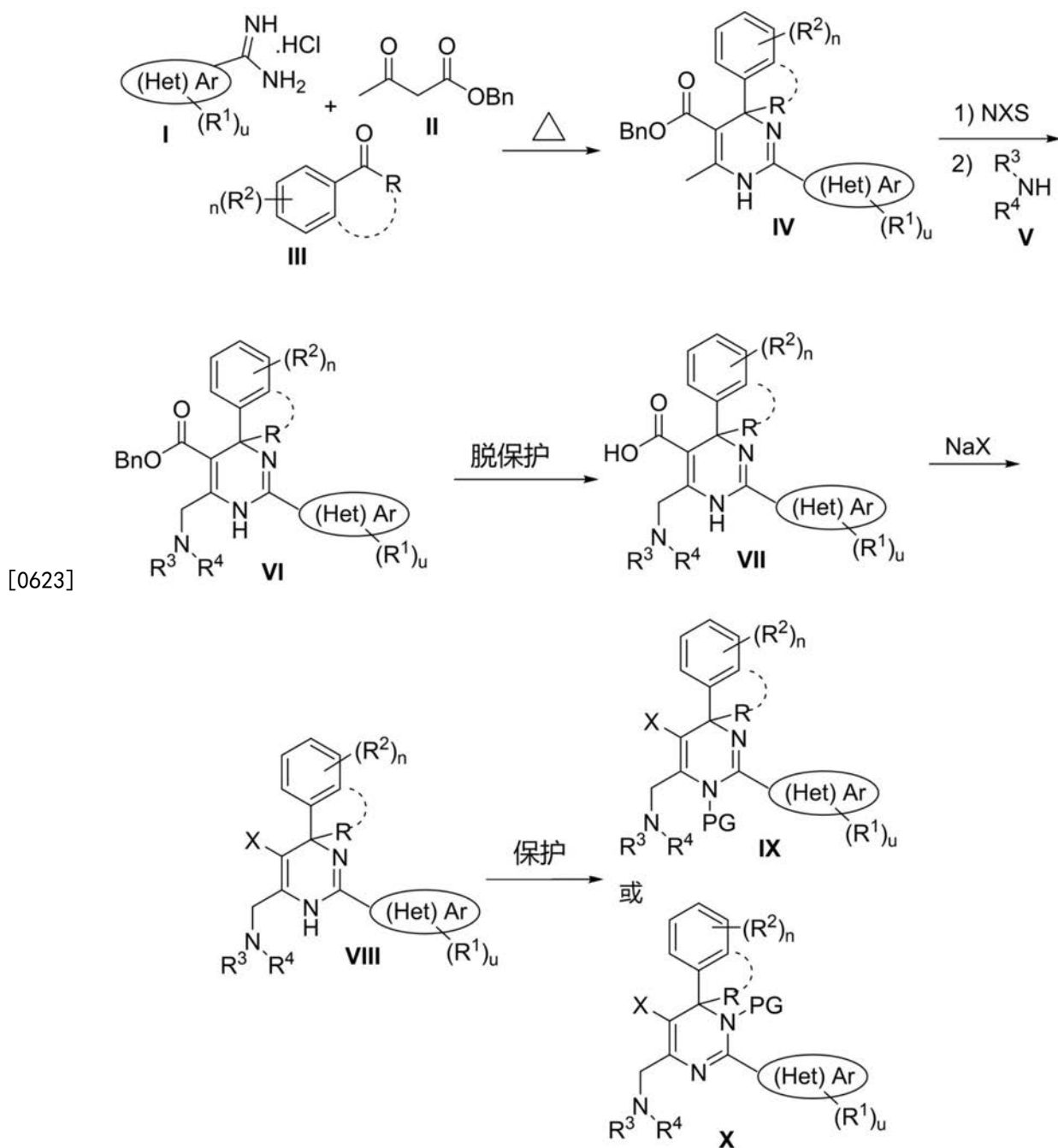
[0618] 方案29是化合物50的合成方法。

[0619] 方案30是化合物53的合成方法。

[0620] 方案31是化合物58和60的合成方法。

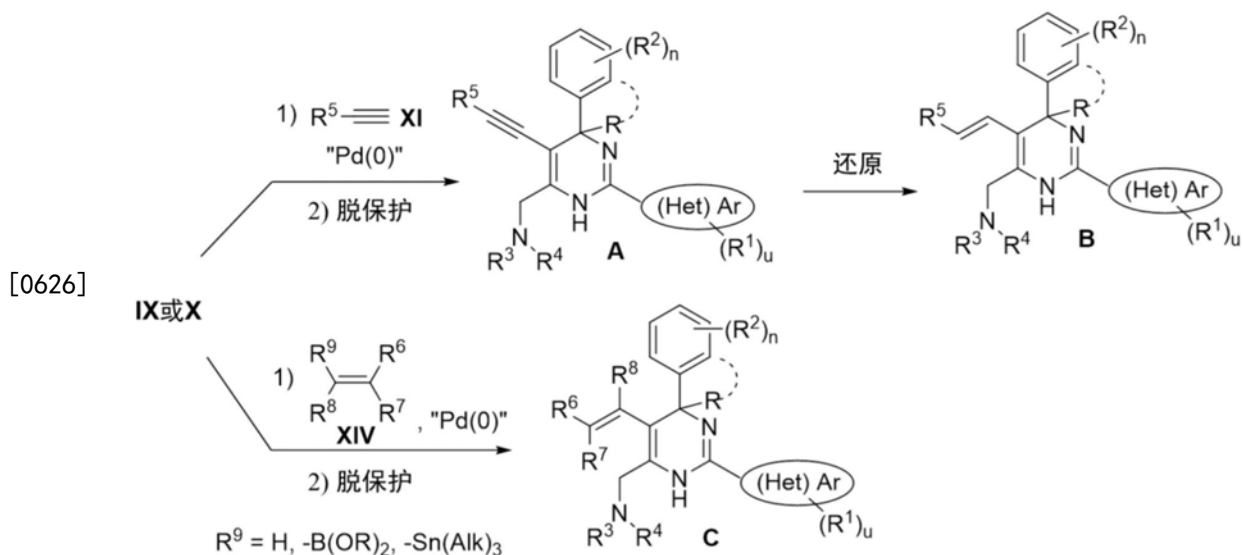
[0621] 方案32是化合物62和64的合成方法。

[0622] 通式A、B、C的化合物可以由常见的中间体IX或X合成。如方案1所述,中间体IX和X可以通过以下方法来制备:首先使酮酯II与通式III的醛或酮以及通式I的脒反应形成通式IV的二氢嘧啶。通过例如用N-溴代琥珀酰亚胺(NBS)或其他N-卤代琥珀酰亚胺(NXS)处理使6-甲基卤化,然后在有机碱如吡啶的存在下与通式V的胺反应,可得到通式VI的化合物。使用例如BCl₃,或通过氢化对该中间体进行脱保护,随后使用例如NaI、oxone和K₂CO₃进行卤代羧化,最后在碱,例如KHMDs(双(三甲基甲硅烷基)酰胺钾)的存在下,用例如碳酰苯甲酰氯(CBzCl)进行N-保护,可以得到通式IX或X的化合物。



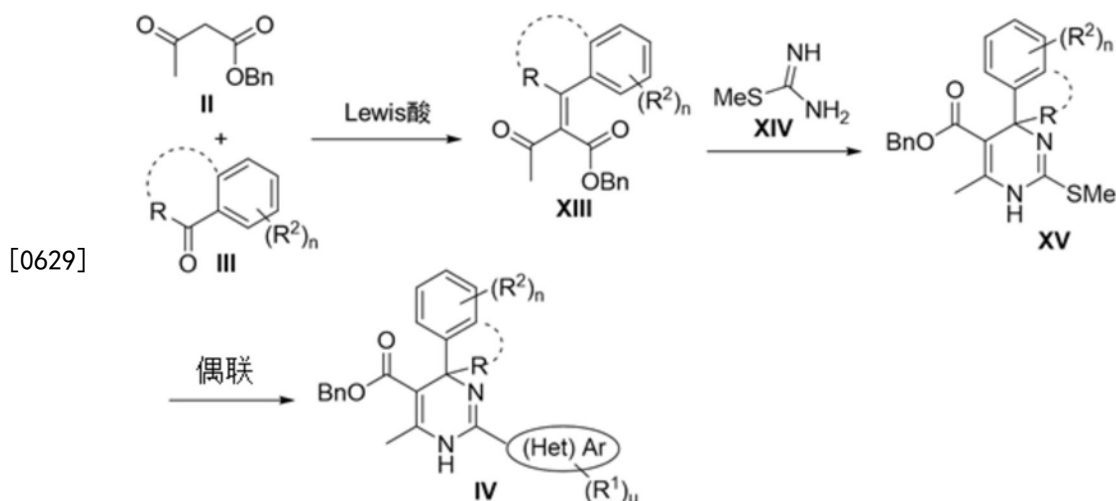
[0624] 方案1中间体IX和X的合成方法

[0625] 通式A-C的化合物可以由中间体IX和X通过与通式XI的炔烃进行Sonogashira型反应, 然后进行脱保护步骤而制备。例如, 当使用苄氧羰基 (Cbz) 作为保护基时, 可以使用BCl₃。通式B的化合物可以通过在Lindlar催化剂的存在下, 使用例如H₂还原化合物A来获得。通式C的化合物可以例如在Heck、Suzuki-Myaura或Stille偶联条件下, 通过与通式XIV的烯烃的钯催化反应来合成。



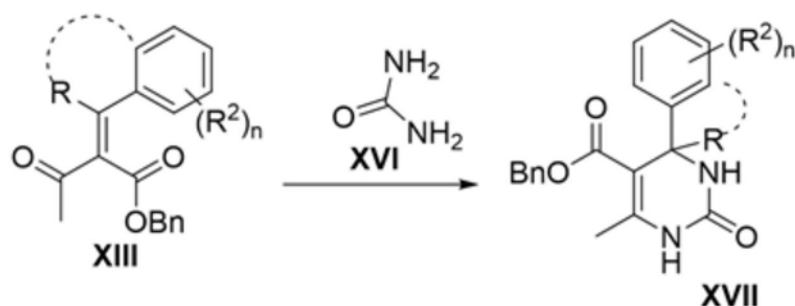
[0627] 方案2化合物A、B和C的合成方法

[0628] 或者, 中间体IV可以通过以下方法来制备: 首先使通式II的酮或醛与酮酸I在路易斯酸(例如 $TiCl_4$)存在下反应, 然后与脒XIV反应形成通式XV的硫醚中间体, 最终在过渡金属催化的C-C键形成反应(例如Heck型偶联)中反应。

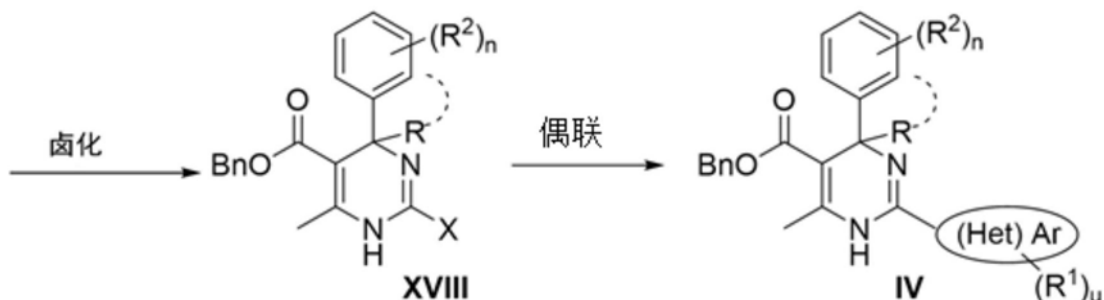


[0630] 方案3中间体IV的另一种合成方法

[0631] 关键中间体IV还可以通过以下方法来制备: 使化合物XIII与尿素反应, 用例如 $POCl_3$ 卤化中间体XVII, 最后进行过渡金属催化的偶联反应, 例如上文描述的那些。



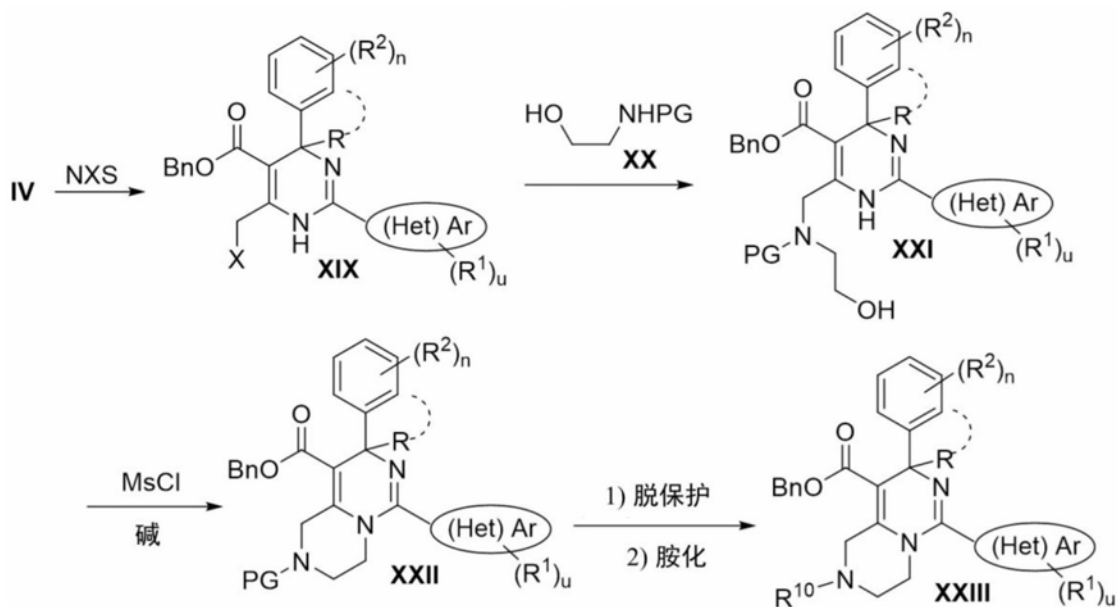
[0632]



[0633] 方案4中间体IV的另一种合成方法

[0634] 通式XXIII的中间体可以由化合物IV制得，方法是首先用例如N-溴琥珀酰亚胺(NBS)的1,2-二氯乙烷溶液将其卤化，然后在碱例如 K_2CO_3 的存在下，使卤化的化合物与通式XX的被保护的胺反应。化合物XXI中的羟基可例如通过与甲磺酰氯(MsCl)和有机碱例如三乙胺(Et_3N)反应，然后在无机碱例如 K_2CO_3 存在下环化，而转化成离去基团。也可以使用其他离去基团，包括甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、溴磺酸酯、壬酸酯等。

[0635] 当使用PMB(对甲氧基苄基)作为保护基时，用例如氯甲酸1-氯乙基酯将通式XXII的双环化合物脱保护，并最后在有机碱如 Et_3N 的存在下，与亲电试剂例如氯甲酸乙酯反应，可得到通式XXIII的中间体。

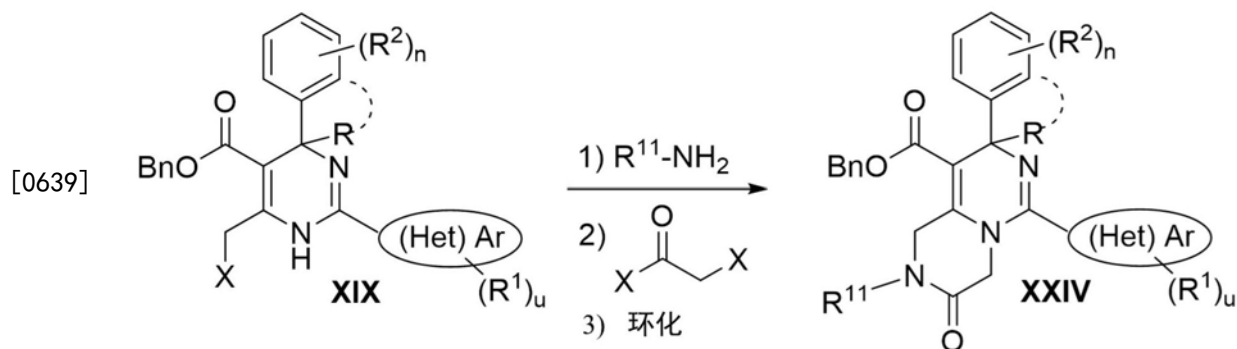


[0636]

[0637] 方案5中间体XXIII的合成方法

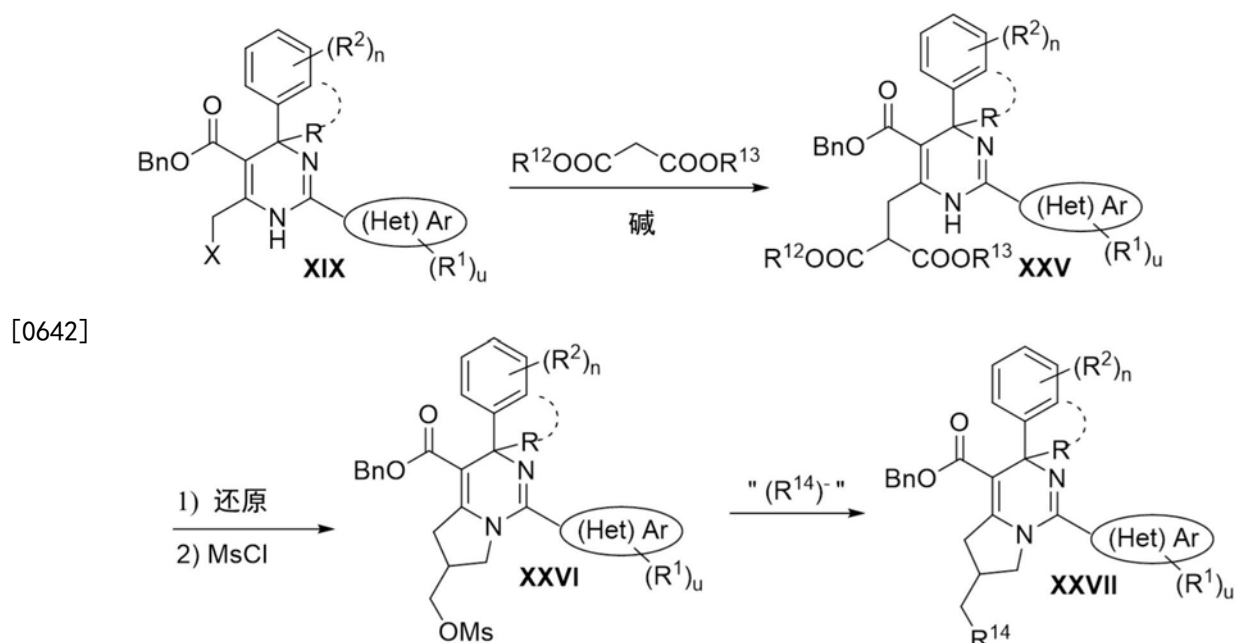
[0638] 通式XXIV的中间体可以由化合物XIX制备，首先在碱如 $t-BuOK$ 的存在下，使化合物XIX与胺如N-甲胺反应，然后在有机碱例如 Et_3N 的存在下，与2-氯乙酰氯反应，最后在碱性

条件下进行环化反应。



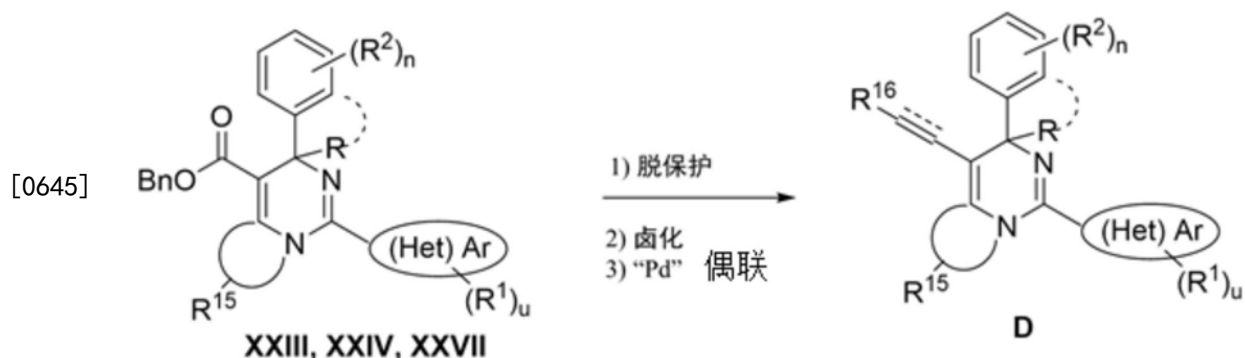
[0640] 方案6中间体XXIV的合成方法

[0641] 通式XIX的活化的化合物可以在碱例如NaH存在下与丙二酸酯反应生成中间体XXV, 然后可以用例如 $NaBH_4$ 还原该中间体XXV。所得二醇与MsCl在有机碱的存在下反应可以得到通式XXVI的环化衍生物, 其最终可以与亲核试剂如NaSMe反应, 以生成通式XXVII的化合物。



[0643] 方案7中间体XXVII的合成方法

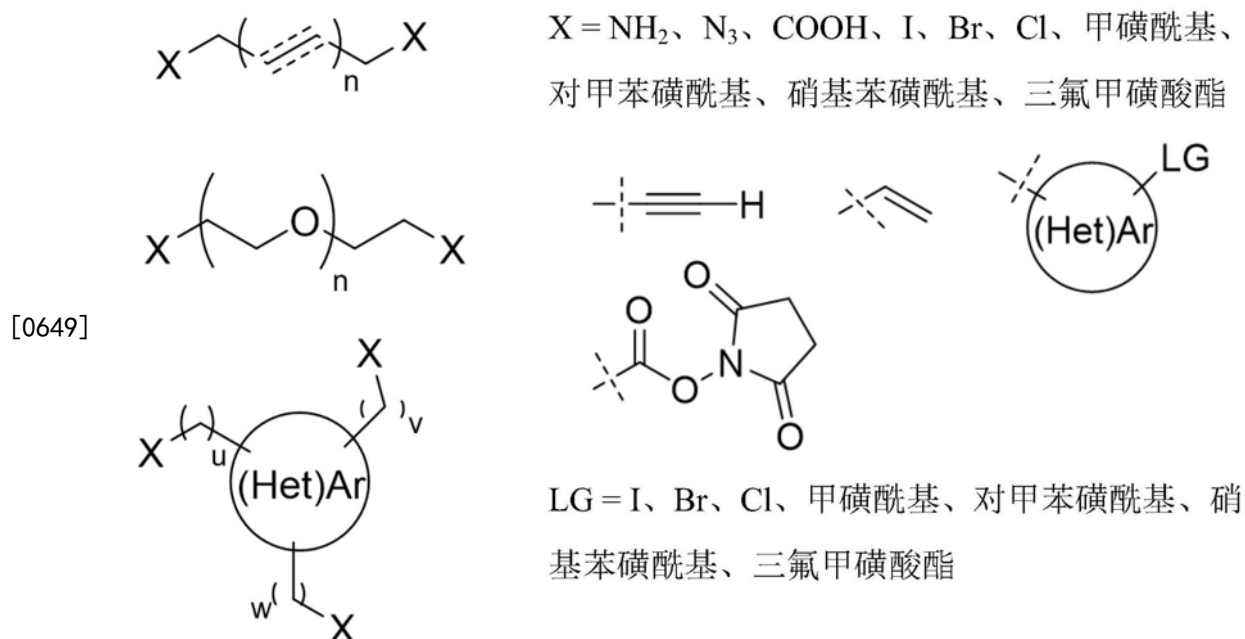
[0644] 通式D的双环化合物可以例如由中间体XXIII、XXIV或XXVII制备, 方法是首先用例如 BCl_3 的二氯甲烷溶液将酯基脱保护, 然后使用例如NaI、oxone和 K_2CO_3 进行卤代羧化, 最终进行过渡金属催化的偶联反应, 例如Sonogashira、Heck、Suzuki-Myaura或Stille反应。



[0646] 方案8化合物D的合成方法

[0647] 通式1的连接HBV衣壳组装效应子(CAE)可以使用双或三功能、同或杂功能连接基和交联试剂制备。这种通式1的化合物的制备可以是本领域普通技术人员使用例如Greg T.Hermanson的TermoFisher Scientific Crosslinking Reagents Technical Handbook (<https://tools.thermofisher.com/content/sfs/brochures/1602163-Crosslinking-Reagents-Handbook.pdf>); Bioconjugate Techniques, 3rd Edition (Academic Press, 2013, ISBN: 978-0-12-382239-0) 中列出的方法和连接基完成。

[0648] 如下方案9所示,有许多类型的试剂可用于将HBV CAE连接到中央连接基。例如,接头部分上的胺(即, $X = NH_2$) 可以与HBV CAE上的或与HBV CAE相连的部分上的离去基团(LG)反应,反之亦然。接头部分上的叠氮化物可以与HBV CAE上的或与HBV CAE相连的部分上的炔基部分反应,反之亦然。接头部分上的羧酸基可与HBV CAE上的或与HBV CAE相连的部分上的羟基、巯基或胺基反应,反之亦然。例如,使用过渡金属催化的偶联反应,可使连接基部分上的烯炔或炔基部分与HBV CAE上的或与HBV CAE连接的部分上的卤化物反应,反之亦然。如果需要的话,可以例如使用氢和合适的催化剂来还原在偶联步骤之后仍保留的双键或三键。



[0650] 方案9可用于连接HBV CAE的试剂的非详尽列表

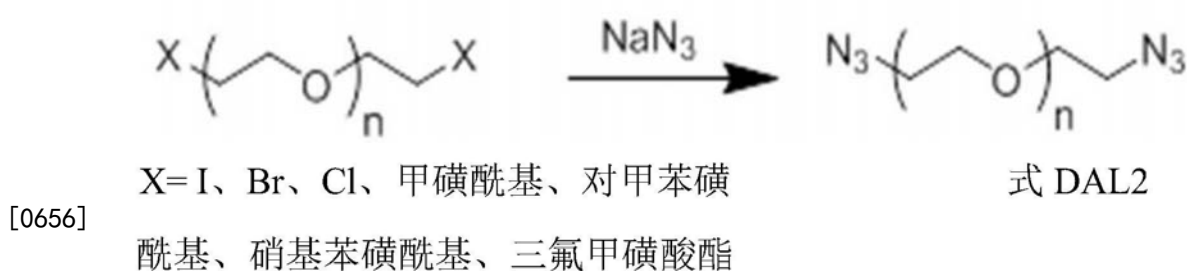
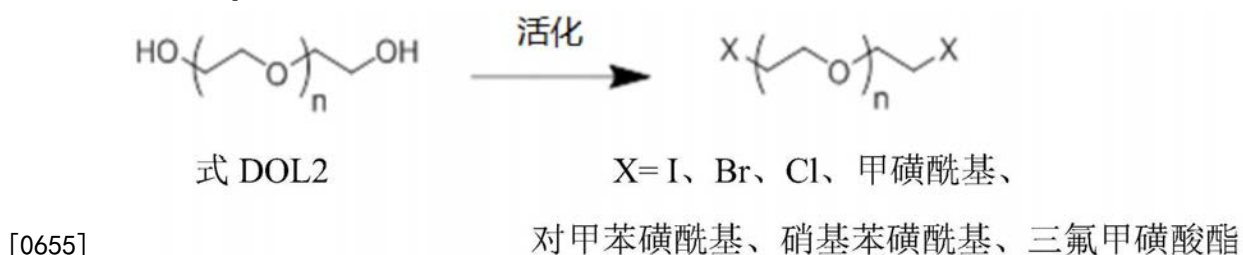
[0651] 式DAL的重氮基连接基可以例如通过以下方法来制备:在有机碱如吡啶的存在下,

使用例如甲磺酰氯 (MesCl) 活化通式DOL的二醇,然后用例如极性溶剂(如DMF)中的Et₃N取代。



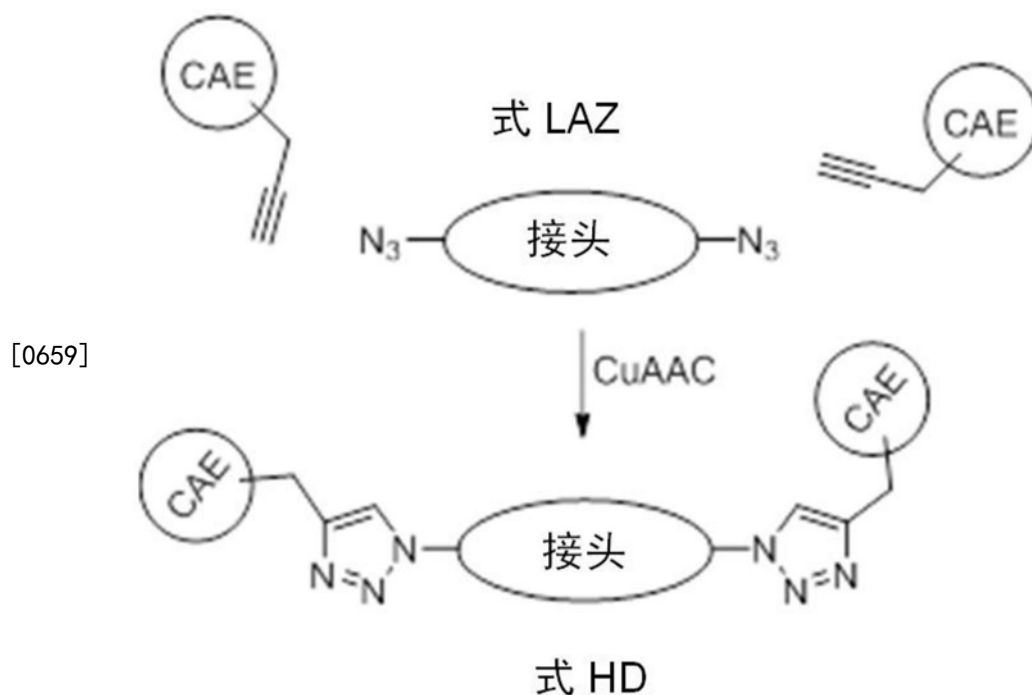
[0653] 方案10式DAL化合物的合成方法

[0654] 通式DAL2的重氮基连接基可以例如通过以下方法来制备:在有机碱如吡啶的存在下,使用例如三氟甲酸酐 (Tf₂O) 活化通式DOL2的二醇,然后用例如极性溶剂(如DMF)中的叠氮化物盐(如NaN₃)取代。



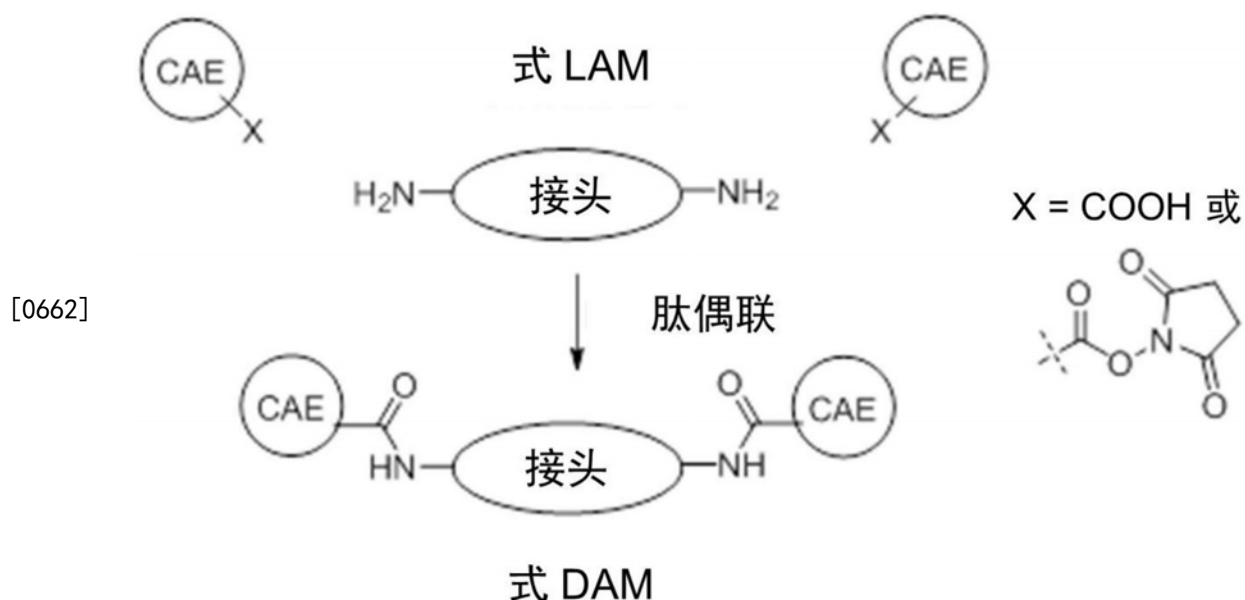
[0657] 方案11式DAL2接头的合成方法。

[0658] 通式HD的二聚体或杂二聚体可以例如通过以下方法来制备:在例如在水和tBuOH的混合物中的CuSO₄和抗坏血酸钠的存在下,将通式LAZ(叠氮基连接基)的二叠氮基连接基与HBV CAE的炔基衍生物进行铜(I)催化的炔-叠氮化物环加成反应。



[0660] 方案12式HD化合物的合成方法

[0661] 通式DAM的二聚体或杂二聚体(具有酰胺键的二聚体)可以例如通过以下方法来制备:在肽偶联剂例如HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐,六氟磷酸盐氮杂苯并三唑四甲基铷)的存在下,在有机胺碱例如DIPEA(N,N-二异丙基乙胺,也称为Hunig碱)的存在下,将通式LAM的二氨基接头(带有胺基的接头)与HBV CAE的羧酸衍生物偶联。通式DAM的二聚体或异二聚体也可以例如通过在有机胺碱如DIPEA的存在下,将通式LAM的二氨基接头与HBV CAE的N-羟基琥珀酰亚胺酯衍生物偶联而制备。

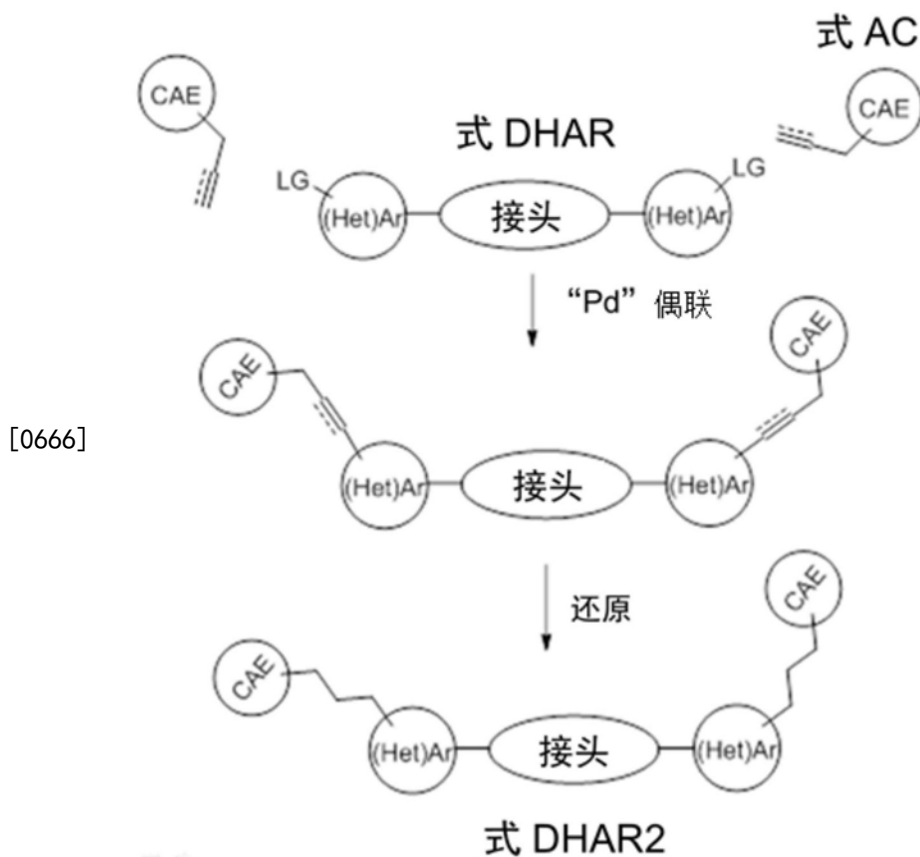


[0663] 方案13式DAM化合物(通过酰胺键与CAE连接的二聚体)的合成方法

[0664] 通式DHAR的二聚体或杂二聚体(通过杂芳基-烯基或炔基键连接至HBV CAE的二聚体)可以例如通过以下反应制备:通式AC的正确官能化的HBV CAE(烯炔/炔炔官能化的CAE)

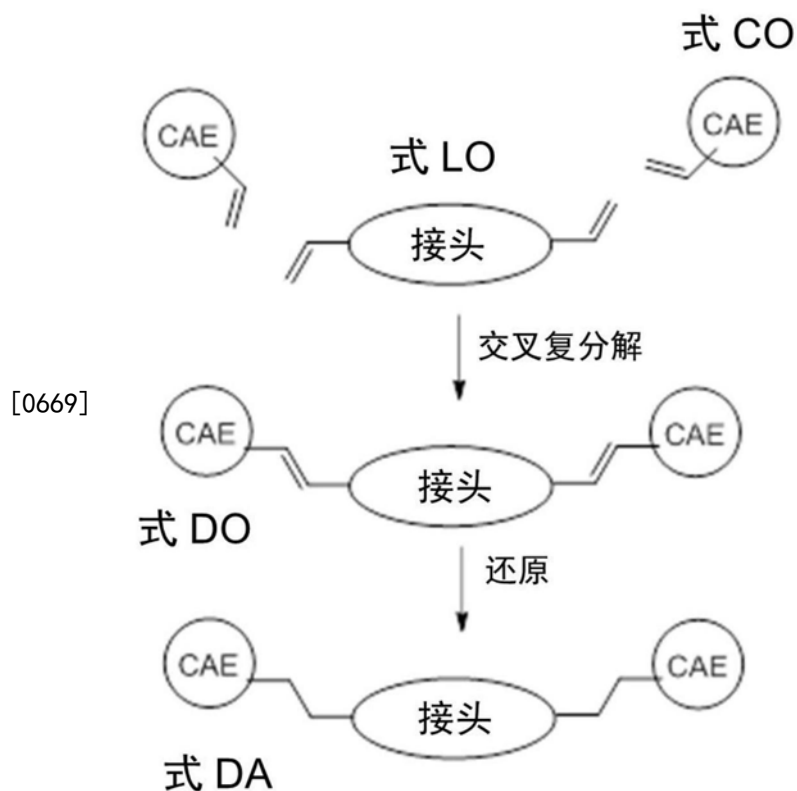
与接头之间的过渡金属催化的偶联反应,例如Heck或Sonogashira反应,其中接头带有两个芳环或杂芳环,该芳环或杂芳环被离去基团,例如I、Br、Cl、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯取代。使用例如H₂和Pd/C的MeOH溶液还原形成的不饱和度,可以产生通式DHAR2的化合物(通过二杂芳基-烷基连接基与CAE连接的二聚体)。

[0665] LG=I、Br、Cl、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、硝基苯磺酰基、三氟甲磺酸酯



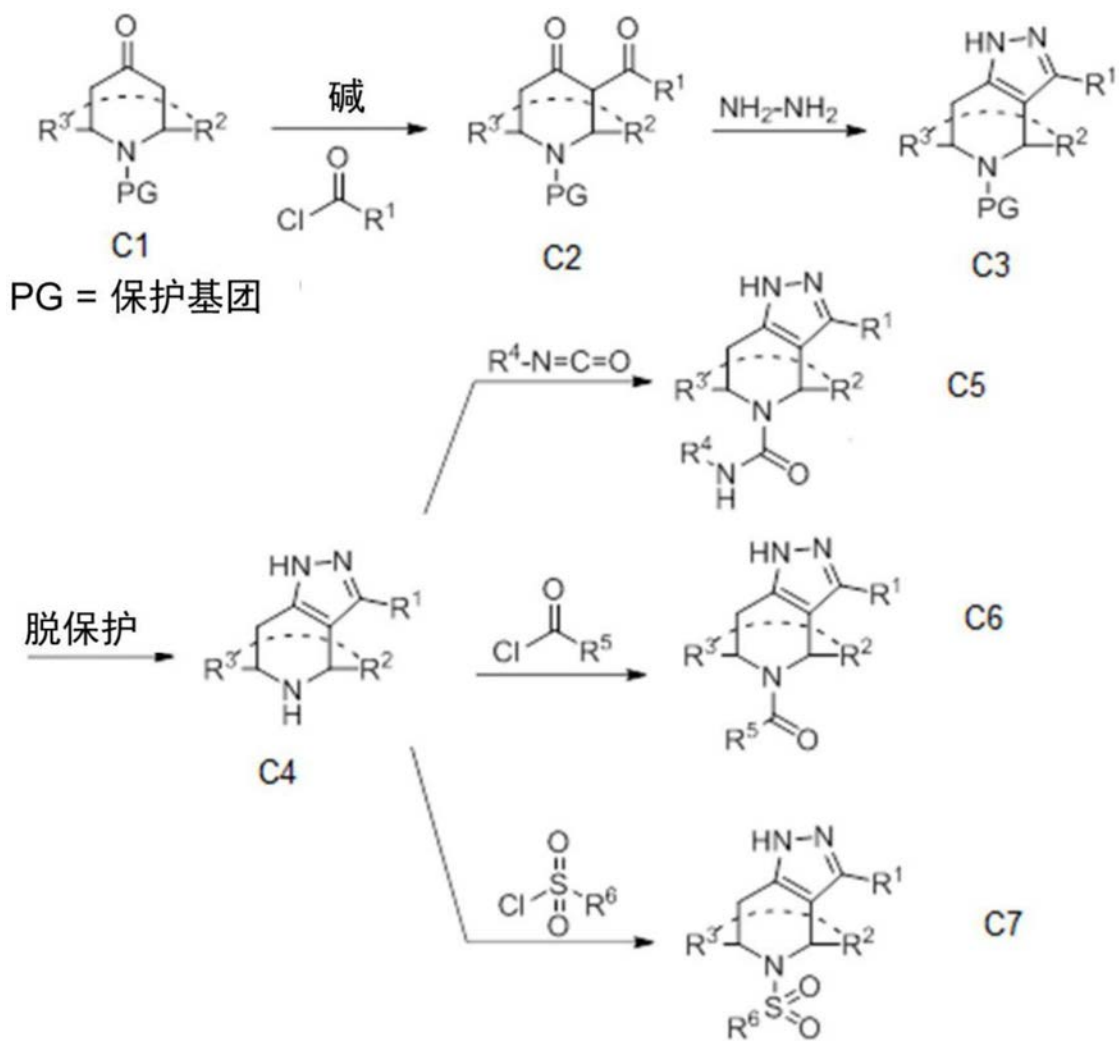
[0667] 方案14式DHAR和DHAR2的化合物的合成方法

[0668] 通式D0的二聚体或杂二聚体(通过烯烃键连接到HBV CAE的二聚体)可以例如通过以下反应制备:通式C0的正确官能化的HBV CAE(连接到烯烃的CAE)与带有两个乙烯基或烯丙基取代基的连接基(分子式L0,连接至烯烃的连接基)之间的钨或钨催化的交叉复分解反应。使用例如H₂和Pd/C的MeOH溶液还原形成的不饱和度,可以产生通式DA的化合物(通过烷基键与CAE连接的二聚体)。



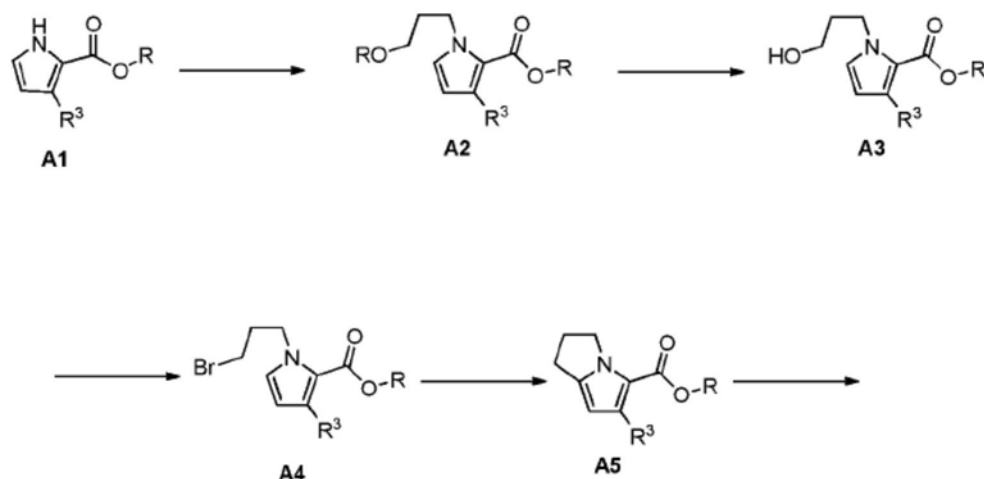
[0670] 方案15化合物??和??的合成方法

[0671] 通式C5-7的化合物可以例如通过以下方法制备：首先在溶剂（例如THF）中在碱（如LiHMDS）存在下，将通式结构C1的正确官能化且受保护的哌啶酮或正确官能化且受保护的双环哌啶酮与官能化的酰氯衍生物进行反应。二酮中间体C2与肼反应，形成中间体C3，然后对氨基进行脱保护，可以得到关键中间体C4。C4与正确官能化的异氰酸酯、酰氯或磺酰氯试剂在有机碱（例如Et₃N）的存在下反应，可以得到结构C5、C6和C7的化合物。在以下所示的一般反应方案中，虚线表示通过烷基桥连接R²和R³形成的可选环，R¹-R⁵如化合物部分中所定义。

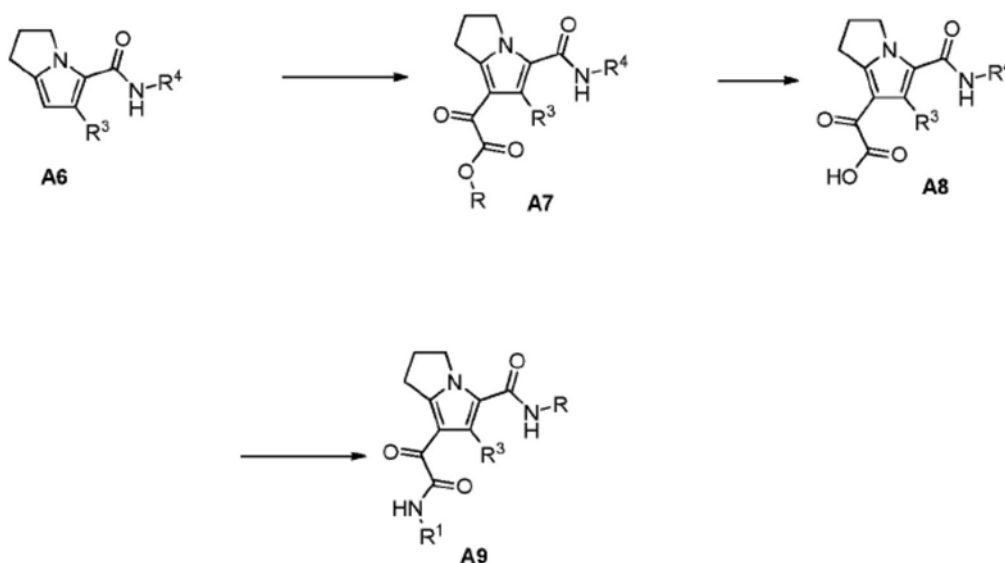


[0673] 方案16化合物C5-7的合成方法

[0674] 在以下所示的方案17和18中，R、R¹、R³、R⁴和A如本文的化合物部分中所定义。

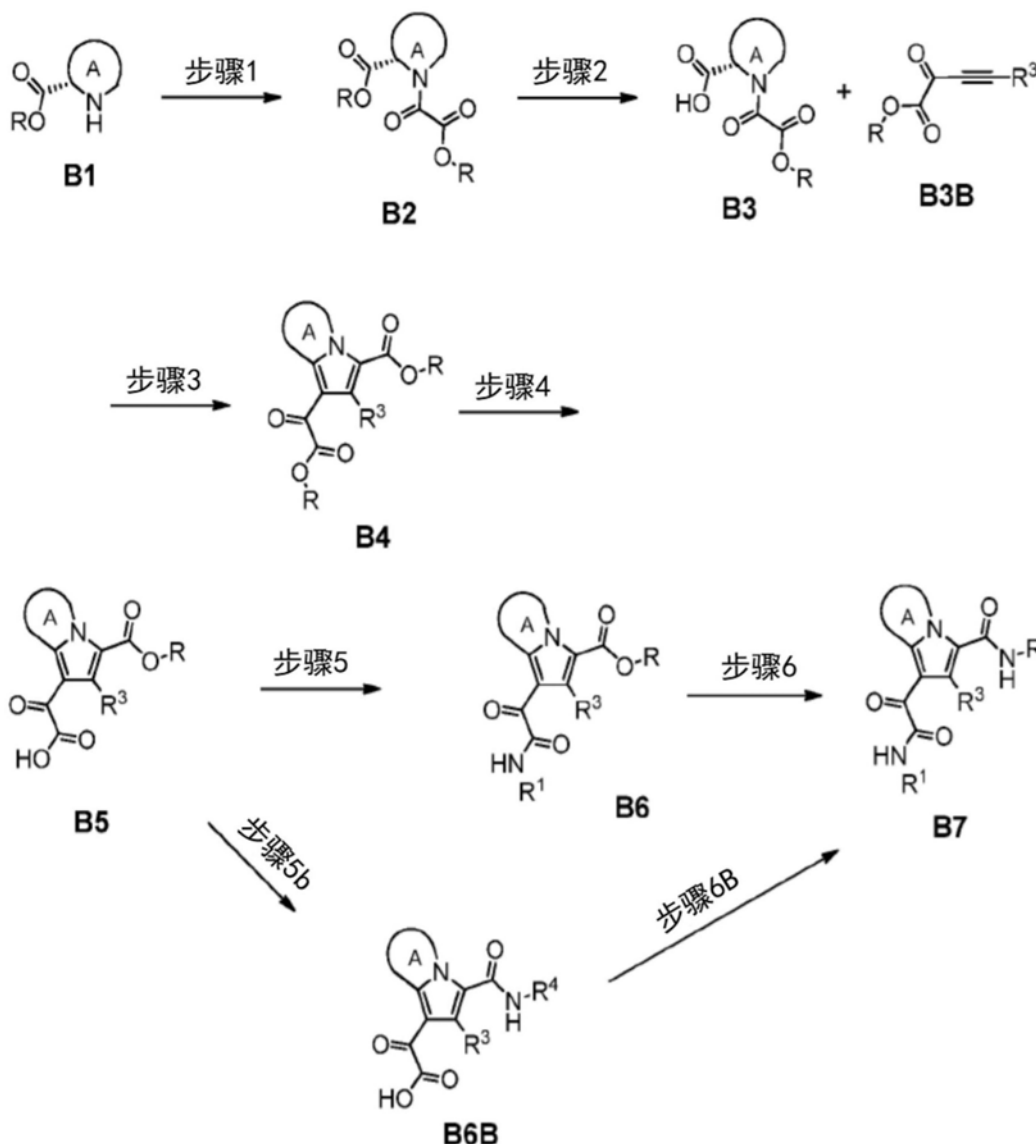


[0675]



[0676] 方案17:化合物A2-A9的合成

[0677] 如方案17所示,在合适的催化剂例如二氯化钯双(乙腈)的存在下,通过用合适的卤代烷例如(3-溴丙氧基)(叔丁基)二苯基硅烷处理,可以将A1转化为A2。通过用合适的试剂例如四丁基氟化铵脱保护,可以将A2而转化为A3,再用合适的试剂例如四溴化碳和三苯基膦进一步卤化为A4。可以在其他试剂例如氢化三丁基锡的存在下,用适当的自由基引发剂例如2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)环化成A5。用合适的试剂例如氢氧化锂进行酯水解,然后通过用合适的偶联剂例如HATU和合适的苯胺处理形成酰胺,或通过用试剂例如亚硫酰氯或草酰氯转化为酰氯,然后用适当的苯胺处理,得到A6。苯胺可以基于本文公开的R₄基团而变化。A7的形成可以通过用合适的试剂例如草酰氯或2-氯-2-氧代乙酸乙酯处理来实现,并且可以或可以不需要添加催化剂例如氯化铝。通过合适的试剂例如氢氧化锂水解为A8,随后通过在偶联剂例如HATU存在下,通过合适的胺例如1,1,1-三氟丙烷-2-胺的偶联来制备A9。对于本文公开的特定R₁基团,胺可以变化。



[0679] 方案18:化合物B2、B3、B3B、B4、B5、B6、B6B和B7的合成

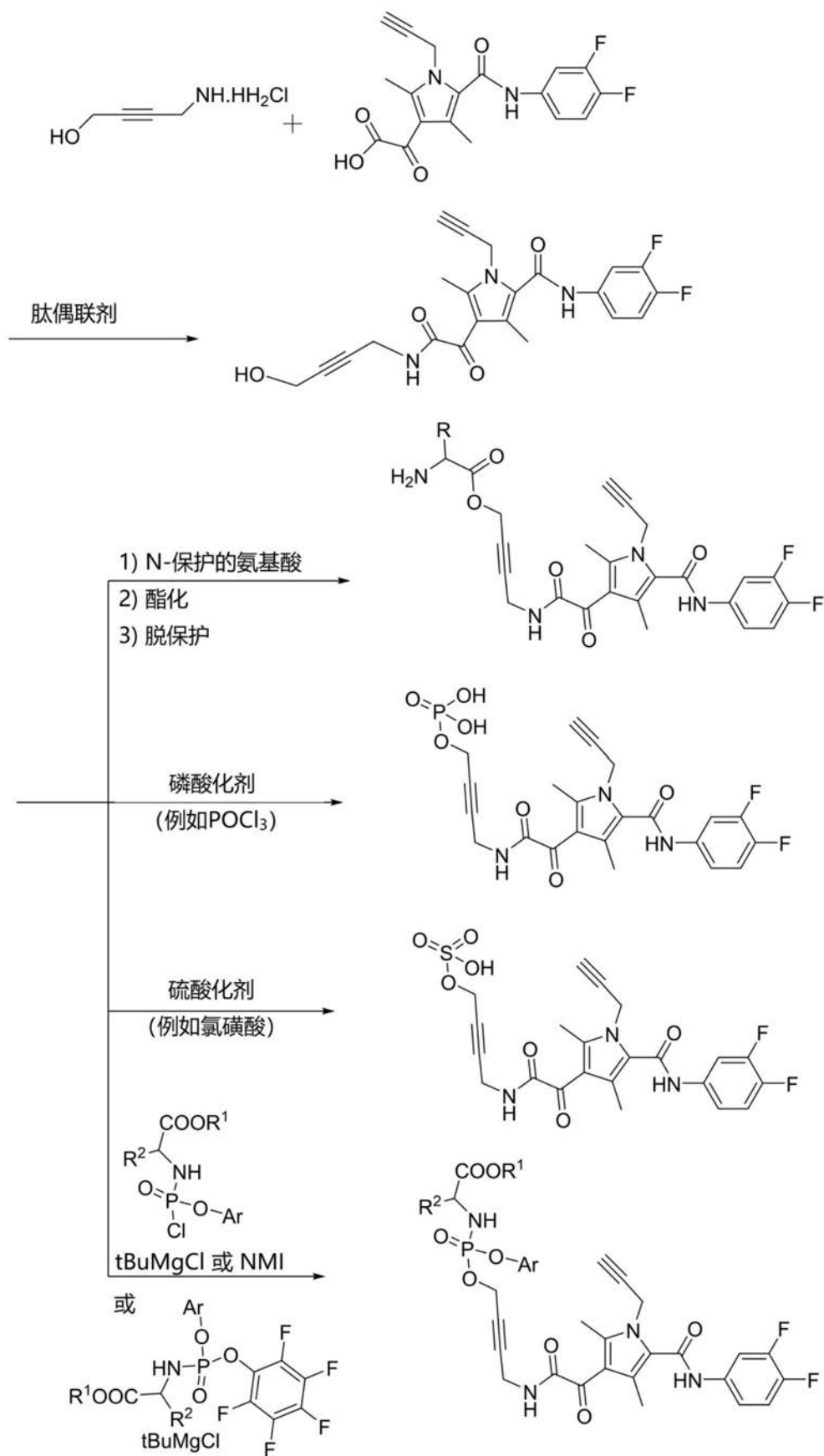
[0680] 如方案18所示, B1可以例如通过用2-氯-2-氧代乙酸甲酯处理而转化为B2。可以用合适的氢氧化物试剂例如氢氧化锂转化为B3, 或者在某些情况下, 如果酯是苄基酯, 则用氢气和合适的催化剂转化为B3。可以通过在高温下用合适的试剂例如N,N'-二异丙基碳二亚胺和炔烃试剂B3B处理, 将B3转化为B4。或者, 可以用草酰氯处理B3, 后处理并用B3B和合适的碱例如2,6-二叔丁基吡啶处理, 得到B4。可以用合适的试剂例如氢氧化锂将其水解为B5。通过加入适当的胺(例如R¹-NH₂) 和酰胺偶联剂如HATU来转化为B6。通过高温下用合适的试剂例如氢氧化锂处理, 然后用合适的苯胺或杂芳基胺(例如R⁴-NH₂) 和偶联剂例如HATU进行第二酰胺偶联, 可以将B6转化为所需的B7。或者, 可以在诸如双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂之类的试剂的存在下, 用苯胺或杂芳基胺处理B5, 得到B6B, 然后用适当的胺和偶联剂例如HATU处理, 得到所需的B7。

[0681] 如方案18A所示, 提供酯例如氨基酸酯、硫酸酯、磷酸酯和氨基磷酸酯封端的炔烃是相对直接的。酸与被羟基和胺部分两者官能化的乙炔的反应导致形成与核心分子的酰胺键, 并在炔烃的末端保留了羟基。然后可以使用已知化学方法将该羟基酯化、硫酸化或磷酸化。

[0682] 虽然下面用代表性化合物显示, 但是该合成可以应用于本文所述的其他化合物,

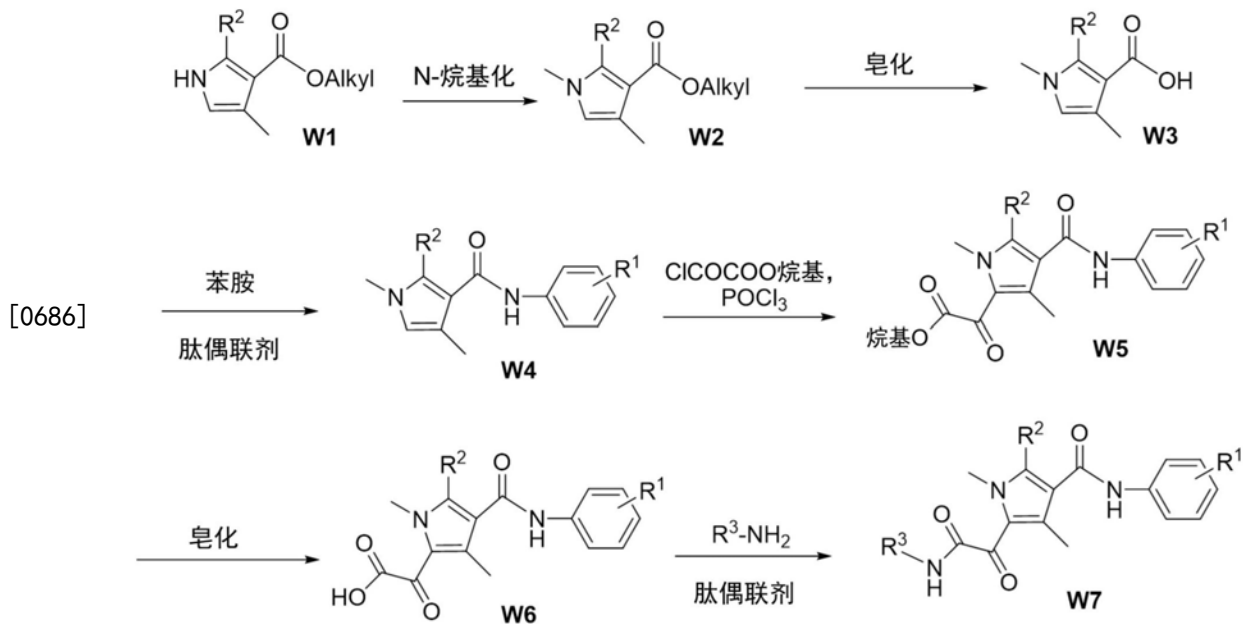
只要可以与炔烃上的胺部分反应的任何基团得到适当保护,或者在偶联化学反应后将这些基团添加到分子中即可。在这种情况下,进行酰胺化化学反应。

[0683]



[0684] 方案18A:酯、硫酸盐、磷酸盐和氨基磷酸酯封端的乙炔的合成。

[0685] 如方案18B所示,可以在适当的烷基化剂如MeI的存在下,通过与碱如KOH反应,将W1转化为W2。然后可以例如在NaOH的存在下,将W2皂化,然后在偶联剂例如HATU和碱例如DIPEA的存在下,与取代的苯胺反应。W4向W5的转化可通过用合适的试剂例如草酰氯或2-氯-2-氧代乙酸乙酯处理来实现,并且可能需要或可能不需要添加催化剂例如氯化铝。通过合适的试剂例如氢氧化锂水解为W6,随后通过在偶联剂例如HATU的存在下,通过合适的胺例如炔丙基胺的偶联来制备W7。



[0687] 方案18B:化合物W7的合成。

[0688] 掺入氘:

[0689] 预期在HBV CAE、同种或杂种HBV CAE二聚体、同种或异种HBV CAE三聚体的代谢位点用氘单次或多次置换氢(碳-氢键变为碳-氘键)会减慢代谢速率。这可以提供相对较长的半衰期,以及较慢的从身体清除的速率。预期HBV CAE、同型或异型HBV CAE二聚体或同型或异型HBV CAE三聚体的缓慢代谢会治疗候选物增加额外的优势,而其他物理或生化特性不会受到影响。

[0690] 将氘掺入到有机衍生物中的方法是本领域技术人员众所周知的。代表性方法公开于Angew.Chem.Int.Ed.Engl.2007,46,7744-7765。因此,使用这些技术,可以在本文所述的HBV CAE、同质或异质HBV CAE二聚体或同质或异质HBV CAE三聚体中提供一个或多个氘原子。

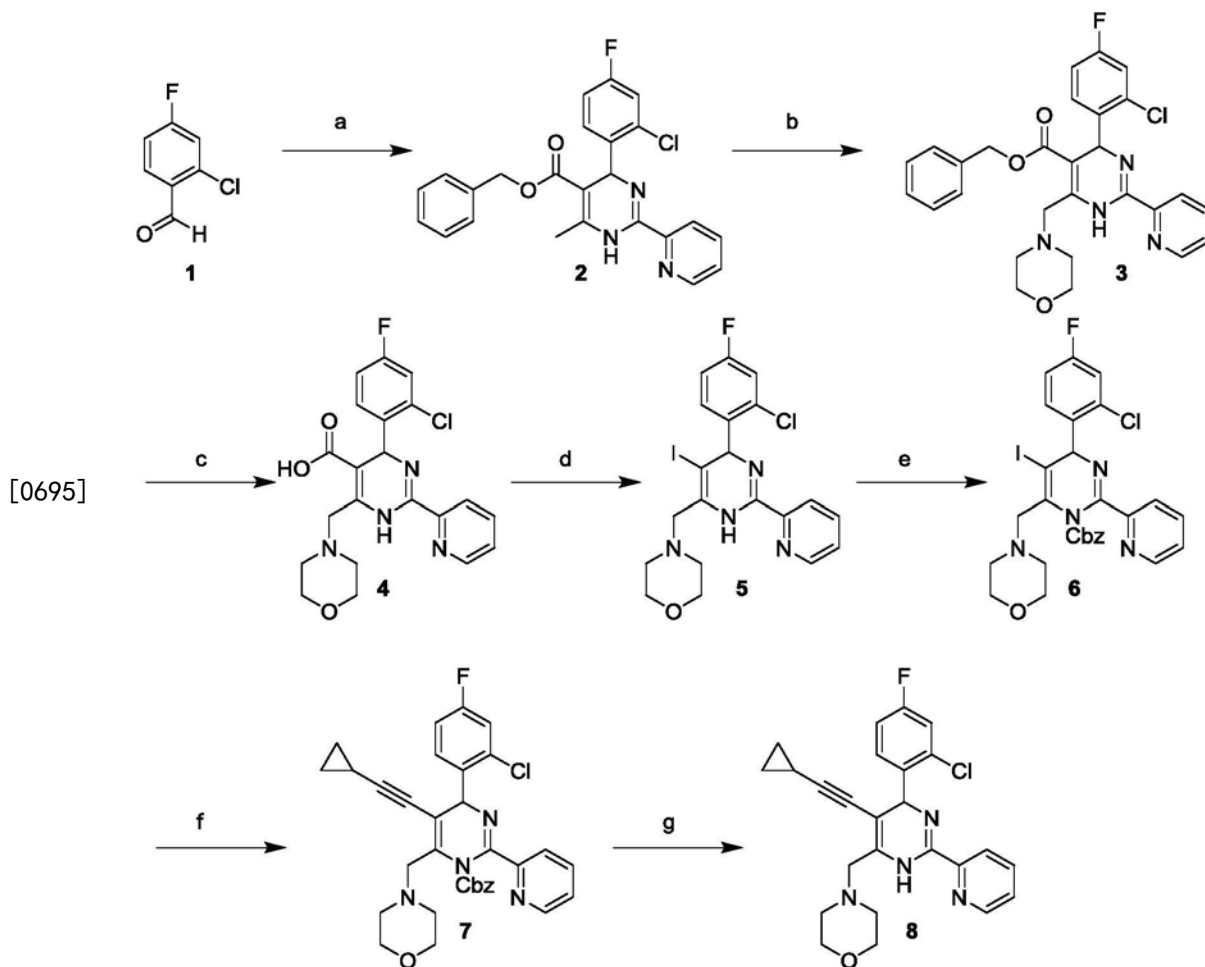
[0691] 具体实施例

[0692] 根据以下实施例和反应顺序制备了代表本发明的具体化合物;通过举例说明的方式提供了描述反应顺序的实施例和附图,以帮助理解本发明,并且不应解释为以任何方式限制在随后的权利要求中阐述的本发明。本发明化合物还可用作后续实施例中的中间体,以产生本发明的另外的化合物。没有必要尝试优化在任何反应中获得的收率。本领域技术人员将知道如何通过反应时间、温度、溶剂和/或试剂的常规变化来增加这样的收率。

[0693] 无水溶剂购自Aldrich化学有限公司(Milwaukee,WI)和EMD化学有限公司(Gibbstown,NJ)。试剂购自商业来源。除非另有说明,否则实施例中使用的材料是从易于获

得的商业供应商获得的或通过化学合成领域技术人员已知的标准方法合成的。 ^1H 和 ^{13}C NMR光谱在室温下在Bruker Ascend™ 400MHz傅里叶变换光谱仪上获得,并以内部四甲基硅烷的低场ppm报告。进行了氘交换、去耦实验或2D-COSY以确认质子分配。信号多重性由s(单重峰)、d(双重峰)、dd(双重峰的双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、br(宽峰)、bs(宽单峰)、m(多重峰)表示。所有J值均以Hz为单位。使用电喷雾技术在Micromass Platform LC光谱仪上测定质谱。在Sigma-Aldrich®铝支撑的硅胶(25 μm)板上进行分析性TLC。在硅胶上或通过反相高效液相色谱进行柱层析。

[0694] 实施例1



[0696] 方案19

[0697] 试剂和条件:a) i) 3-氧代丁酸苄酯, AcOH, iPrOH, 哌啶, 50℃, 1h;

[0698] ii) 吡啶-2-甲脒盐酸盐, 125℃, 3天; b) i) NBS, AcOH, DCE, 50℃, 30min; ii) 吗啉, Et₃N, DMF, RT, 18h; c) H₂, Pd/C, EtOH, RT, 1h; d) NaI, Na₂CO₃, oxone, MeOH/H₂O, 1h, RT; e) CbzCl, KHMDS, THF, -78℃至RT, 15h; f) 乙炔基环丙烷, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, RT, 4h; g) BCl₃, DCM, -78℃, 3h。

[0699] 苄基4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(吡啶-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(2)

[0700] 向2-氯-4-氟苯甲醛(6g, 37.8mmol)、哌啶(3mL)、乙酸(1mL)在无水异丙醇(60mL)中的悬浮液中加入3-氧代丁酸苄酯(10.9g, 56.8mmol)。将混合物在50℃加热1小时,然后加入吡啶-2-甲脒盐酸盐(5.96g, 37.8mmol)。所得溶液在125℃下3天,然后真空浓缩。将残余

物用MeOH (50mL) 洗涤,得到化合物2,为黄色固体。(3.8g, 8.7mmol)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (s, 1H), 8.54 (dt, J=4.9, 1.2Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28 (dd, J=4.2, 2.3Hz, 3H), 7.12 (dt, J=8.5, 3.1Hz, 3H), 6.90 (td, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.13 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.04 (d, J=12.6Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₂₄H₂₀ClFN₃O₂计算值: 436.9, 实测值: 436.3, 438.4。

[0701] 4-(2-氯-4-氟苯基)-6-(吗啉代甲基)-2-(吡啶-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸(4)

[0702] 在50℃下,向2 (1.65g, 3.7mmol) 在二氯乙烷 (30mL) 和乙酸 (1mL) 中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺 (0.67g, 3.8mmol)。将混合物在50℃下搅拌30分钟,然后倒入硫代硫酸钠的饱和溶液 (50mL) 中。将水相用二氯甲烷 (3×50mL) 萃取,将合并的有机层用饱和碳酸钠溶液 (2×50mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。最后通过快速色谱法 (己烷/AcOEt) 纯化残余物,得到所需的溴化中间体。向该中间体的N,N-二甲基甲酰胺 (60mL) 溶液中加入吗啉 (0.97mL, 11.3mmol) 和三乙胺 (1.54mL, 11.3mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时,然后倒入饱和氯化铵溶液 (50mL) 中。将混合物用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取,并将合并的有机相用硫酸钠干燥。真空浓缩后。残余物最终通过快速色谱法己烷/EtOAc纯化,得到化合物3 (0.8g, 1.5mmol), 为黄色泡沫。向中间体3 (0.8g, 1.5mmol) 的EtOH (100mL) 溶液鼓泡氩气5分钟,然后加入10%的炭载钯 (0.13g)。然后将反应混合物在氢气氛下搅拌2小时,然后通过硅藻土过滤。真空浓缩得到羧酸衍生物4 (0.64g, 1.5mmol), 收率为98%。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60-8.54 (m, 1H), 8.36-8.26 (m, 1H), 7.81 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.16 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 6.93 (td, J=8.2, 2.6Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.84 (brs, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.18 (brs, 1H), 3.03 (brs, 1H), 2.72 (brs, 2H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₂₁H₂₁ClFN₄O₃计算值: 431.9, 实测值: 431.4, 433.4。

[0703] 4-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-碘-2-(吡啶-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉(5)

[0704] 将羧酸4 (0.5mg, 1.2mmol)、碘化钠 (0.87mg, 5.8mmol) 和碳酸钠 (184mg, 1.7mmol) 在水 (35mL) 和甲醇 (35mL) 中的悬浮液搅拌并超声处理直至得到澄清的无色溶液。向该避光的溶液中加入OXONE (159mg, 1.0mmol)。在室温搅拌20分钟后,加入硫代硫酸钠饱和溶液 (50mL)。然后将反应用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取;将合并的有机相用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯: 8/2), 得到5 (435mg, 73% 收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.25 (s, 1H), 8.59 (d, J=4.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 2H), 7.17 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.99 (td, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.81 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.60 (d, J=5.4Hz, 4H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₂₀H₂₀ClFIN₄O计算值: 513.7, 实测值: 513.2。

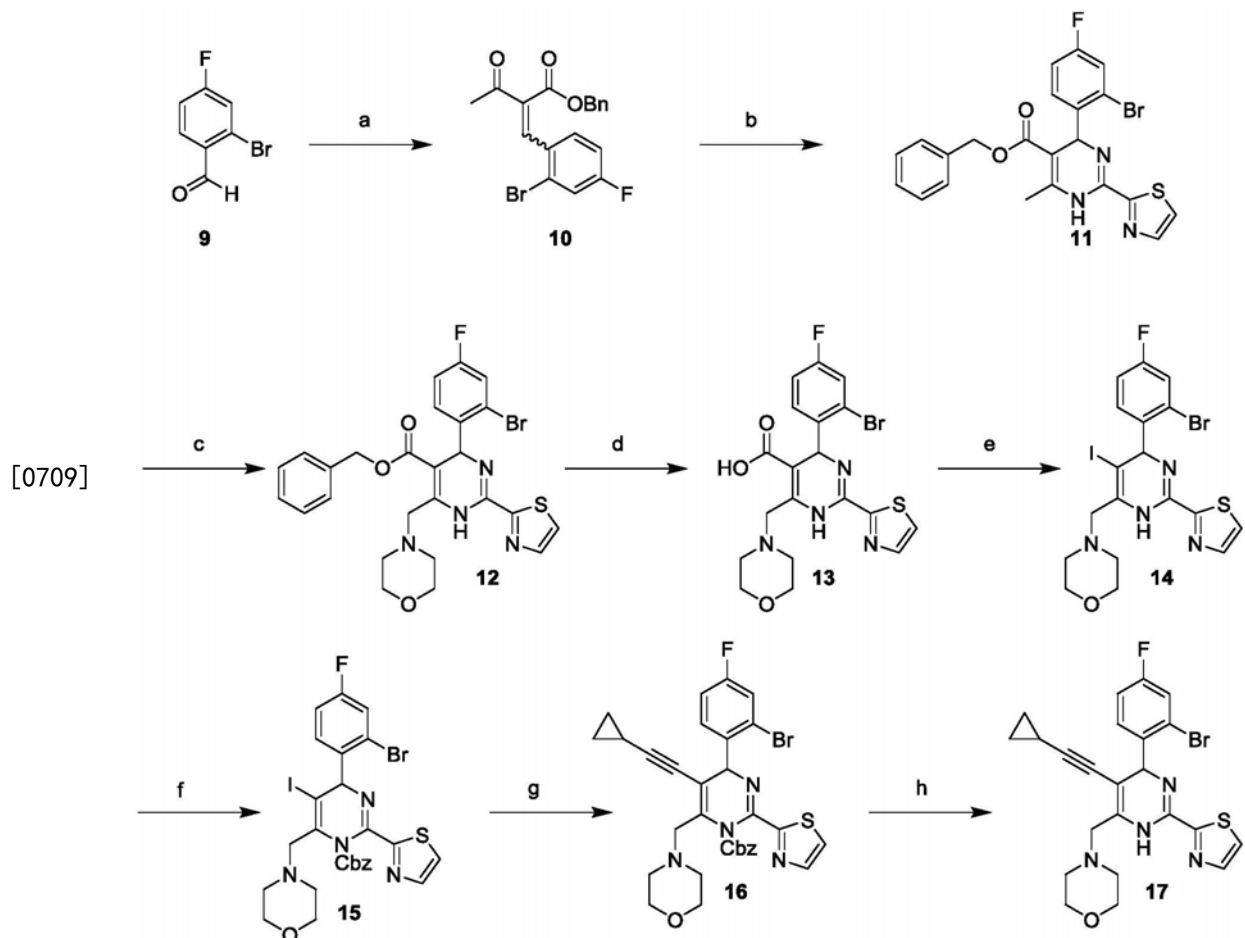
[0705] 苄基4-(2-氯-4-氟苯基)-5-碘-6-(吗啉代甲基)-2-(吡啶-2-基)嘧啶-1(4H)-羧酸酯(6)

[0706] 在0℃下,向5-碘-二氢嘧啶5 (0.4g, 0.8mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入KHMDs (1M的THF溶液, 1.16mL, 1.16mmol) 和氯甲酸苄酯 (0.22mL, 1.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌15小时。用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭反应,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,真空浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯: 8/2), 得到6,为黄色固体 (0.3g, 0.5mmol, 59%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ

8.44 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 7.69 (dt, $J=15.3, 7.8\text{Hz}$, 2H), 7.41-7.12 (m, 7H), 6.89 (dd, $J=19.7, 7.9\text{Hz}$, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.06-4.93 (m, 2H), 3.77 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 3.64-3.47 (m, 2H), 2.66 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H). ^{19}F NMR (377MHz, 氯仿- d) δ -111.32 (q, $J=7.1\text{Hz}$). MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{ClFIN}_4\text{O}_3$ 计算值: 647.9, 实测值: 647.3, 649.3。

[0707] 4-((6-(2-氯-4-氟苯基)-5-(环丙基乙炔基)-2-(吡啶-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉(8)

[0708] 向6 (50mg, 77 μmol)、碘化铜 (3mg, 15.4 μmol) 和三乙胺 (30 μL , 232 μmol) 的DMF (2mL) 溶液鼓泡氦气5分钟。加入双(三苯基膦)二氯化钯 (5.4mg, 8 μmol) 后, 将反应混合物在室温搅拌4h。然后将反应用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用饱和氯化铵溶液 (50mL) 洗涤。将有机层用硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱纯化, 得到粗化合物7。在-78 $^{\circ}\text{C}$ 下, 向7的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入三氯化硼 (1M的二氯甲烷溶液, 232 μL , 232 μmol)。将混合物搅拌3小时, 用甲醇 (2mL) 淬灭, 并真空浓缩。残余物通过硅胶快速色谱纯化 (DCM/MeOH: 95/5), 得到化合物8 (10mg, 22 μmol , 29%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 9.10 (s, 1H), 8.58 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (td, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (ddd, $J=8.2, 5.4, 3.0\text{Hz}$, 2H), 7.11 (dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (td, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.76 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H), 3.48-3.34 (m, 2H), 2.52 (q, $J=4.1\text{Hz}$, 4H), 1.30-1.22 (m, 1H), 0.90-0.66 (m, 2H), 0.59 (dt, $J=8.5, 3.6\text{Hz}$, 1H), 0.52 (dt, $J=6.1, 3.6\text{Hz}$, 1H)。MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{ClFIN}_4\text{O}$ 计算值: 451.9, 实测值: 451.4, 453.3。



[0710] 方案20

[0711] 试剂和条件:a) 3-氧代丁酸苄酯, iPrOH, AcOH, 哌啶, RT, 24h; b) 吡啶-2-甲脒盐酸盐, NMI, MeOH, 回流, 18h; c) i) NBS, AcOH, DCE, 50℃, 30min; ii) 吗啉, Et₃N, DMF, RT, 18h; d) BCl₃, DCM, -78℃, 1h; e) NaI, Na₂CO₃, OXONE, MeOH/H₂O, 1h, RT; f) CbzCl, KHMDS, THF, -78℃至RT, 15h; g) 乙炔基环丙烷, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, MW, 90℃, 30min; h) KOH, MeOH/THF, 0℃, 1h。

[0712] 苄基2-(2-溴-4-氟亚苄基)-3-氧代丁酸酯(10)

[0713] 向2-溴-4-氟苯甲醛(5g, 24.6mmol)的iPrOH(60mL)溶液中加入3-氧代丁酸苄酯(5.2g, 27.1mmol)、哌啶(1mL)和乙酸(1mL)。将反应混合物在室温搅拌24h, 然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中, 并用饱和氯化铵溶液(50mL)和饱和碳酸钠溶液(50mL)洗涤。然后将有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将所得油状物通过快速色谱法(己烷/EtOAc:9:1)纯化, 得到化合物10, 为E和Z异构体的2.3/1混合物(7.5g, 19.9mmol, 80%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.89(s, 1H), 7.77(s, 2H), 7.45-7.30(m, 18H), 7.30-7.23(m, 7H), 7.19(dd, J=8.7, 5.8Hz, 3H), 7.04(td, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 6.69(td, J=8.3, 2.6Hz, 3H), 5.32(s, 2H), 5.24(s, 5H), 2.47(s, 8H), 2.24(s, 3H)。

[0714] 苄基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(11)

[0715] 将10(2.54g, 6.7mmol)、NMI(977μL, 12.2mmol)和噻唑-2-甲脒盐酸盐(1g, 6.1mmol)的THF(30mL)溶液回流18小时。真空浓缩后, 将残余物稀释于EtOAc(50mL)中, 并将有机层用饱和氯化铵溶液(50mL)洗涤。最后将水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取, 将合并的有机层用硫酸钠干燥。真空浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化(己烷/EtOAc:7/3), 得到化合物10, 为互变异构体的2.6/1混合物(1.5g, 3.1mmol, 50%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.86(d, J=3.1Hz, 4H), 7.82(d, J=3.1Hz, 3H), 7.55(s, 1H), 7.53(d, J=3.1Hz, 1H), 7.46(d, J=3.1Hz, 3H), 7.37-7.24(m, 21H), 7.16-7.06(m, 8H), 6.97(dtd, J=11.1, 8.3, 2.6Hz, 4H), 6.23(s, 3H), 6.09(d, J=2.5Hz, 1H), 5.19-4.98(m, 8H), 2.61(s, 3H), 2.55(s, 8H)。MS(ESI): m/z [M+H]⁺C₂₂H₁₈BrFN₃O₂S计算值: 487.4, 实测值: 486.3, 488.2。

[0716] 苄基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉代甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢-嘧啶-5-羧酸酯(12)

[0717] 在50℃下, 向11(1.5g, 3.1mmol)在二氯乙烷(15mL)和乙酸(1.5mL)中的溶液中加入N-溴琥珀酰亚胺(0.55g, 3.1mmol)。将混合物在50℃下搅拌30分钟, 然后倒入硫代硫酸钠的饱和溶液(50mL)中。将水相用二氯甲烷(3×50mL)萃取, 将合并的有机层用饱和碳酸钠溶液(2×50mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/EtOAc), 得到预期的溴化中间体。向该中间体的DMF(5mL)溶液中加入吗啉(0.41mL, 4.6mmol)和三乙胺(1.26mL, 9.3mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时, 然后倒入饱和氯化铵溶液(50mL)中。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取, 并将合并的有机相用硫酸钠干燥。真空浓缩后, 残余物通过快速色谱法纯化(己烷/EtOAc), 得到化合物12(0.75g, 1.3mmol, 43%), 为黄色泡沫。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ9.73(s, 1H), 7.87(d, J=3.1Hz, 1H), 7.46(d, J=3.1Hz, 1H), 7.35-7.22(m, 5H), 7.11(dd, J=6.6, 2.9Hz, 2H), 6.95(td, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 5.15-4.98(m, 2H), 4.12-3.87(m, 2H), 3.84(dd, J=5.7, 3.7Hz, 4H), 2.63(t, J=4.7Hz, 4H)。¹⁹F NMR(377MHz, 氯仿-d) δ-114.77。

[0718] 4-(2-溴-4-氟苯基)-6-(吗啉代甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸

(13)

[0719] 在-78℃下,向12 (0.9g,1.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入三氯化硼(1M的二氯甲烷溶液,6.3mL,6.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,然后用MeOH(2mL)淬灭。真空浓缩后,将所得固体用二乙醚洗涤,得到化合物13,为黄色固体(0.5g,1.0mmol,66%)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ7.89 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.57 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 2H), 7.01 (dd, J=8.9, 6.4Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.61 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.38 (d, J=14.8Hz, 1H), 4.09 (brs, 5H), 3.72 (brs, 2H), 3.19 (brs, 2H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₁₉H₁₉BrFN₄O₃S计算值: 481.4, 实测值: 481.3, 483.2。

[0720] 4-((6-(2-溴-4-氟苯基)-5-碘-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉 (14)

[0721] 将羧酸13 (346mg, 1.0mmol)、碘化钠 (750mg, 5.0mmol) 和碳酸钠 (106mg, 1.0mmol) 在水 (8mL) 和甲醇 (8mL) 中的悬浮液搅拌并超声处理直至得到澄清的无色溶液。向该避光的溶液中加入OXONE (431mg, 0.7mmol)。在室温搅拌20分钟后,加入硫代硫酸钠饱和溶液 (50mL)。然后将反应混合物用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取;将合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯:8/2), 得到14 (290mg, 68% 收率), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.62 (s, 1H), 7.84 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.02 (td, J=8.3, 2.7Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.78 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.41-3.28 (m, 2H), 2.55 (d, J=4.9Hz, 4H)。¹⁹F NMR (377MHz, 氯仿-d) δ-113.92 (q, J=7.5Hz)。

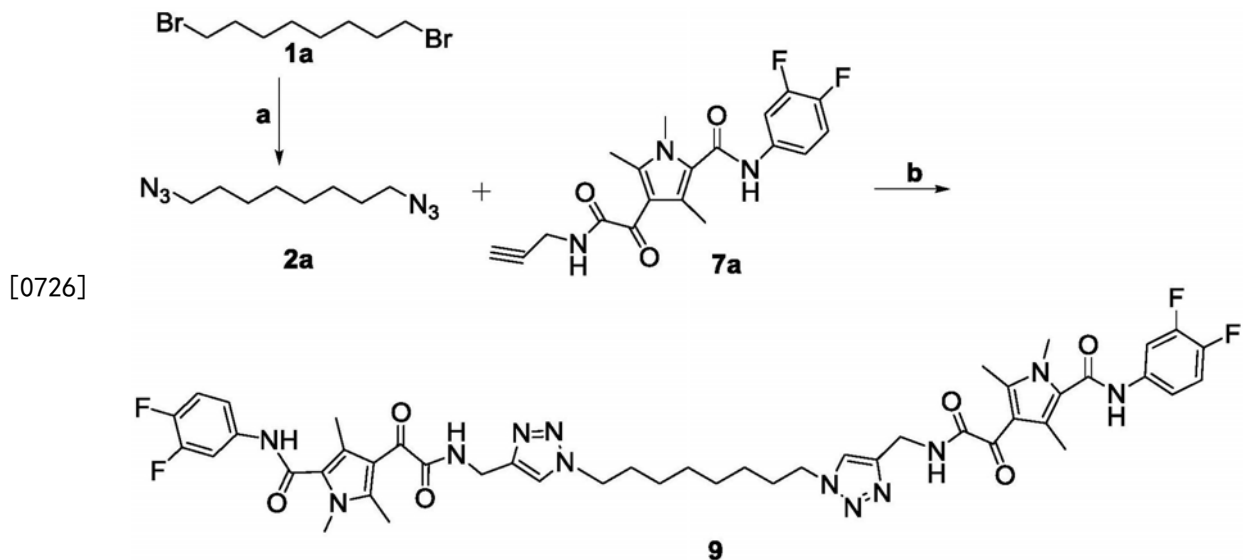
[0722] 苄基4-(2-溴-4-氟苯基)-5-碘-6-(吗啉代甲基)-2-(噻唑-2-基)嘧啶-1(4H)-羧酸酯 (15)

[0723] 在0℃下,向5-碘-二氢嘧啶14 (0.15g, 0.26mmol) 的THF (10mL) 溶液中加入KHMDS (1M的THF溶液, 0.53mL, 0.53mmol) 和氯甲酸苄酯 (0.57mL, 0.39mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌15小时。将反应混合物用饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,真空浓缩,残余物通过硅胶快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯:8/2), 得到产物15,为黄色固体 (0.11g, 0.16mmol, 59%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.85 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.41 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.93 (td, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.10 (dd, J=15.3, 3.0Hz, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.76-3.66 (m, 4H), 2.51 (t, J=4.6Hz, 4H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₃₁H₂₉BrFN₄O₃S计算值: 636.5, 实测值: 635.4, 637.4。

[0724] 4-((6-(2-溴-4-氟苯基)-5-(环丙基乙炔基)-2-(噻唑-2-基)-3,6-二氢嘧啶-4-基)甲基)吗啉 (17)

[0725] 向15 (80mg, 114μmol)、碘化铜 (2mg, 11μmol) 和三乙胺 (47μL, 344μmol) 的DMF (2mL) 溶液鼓泡氙气5分钟。加入双(三苯基膦)二氯化钯 (16mg, 22μmol) 后,将反应在微波辐射下于90℃加热30分钟。然后将反应用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用饱和氯化铵溶液 (50mL) 洗涤。将有机相用硫酸钠干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶快速色谱纯化 (己烷/乙酸乙酯), 得到化合物16 (0.02, 31μmol, 27%)。向中间体16 (40mg, 63μmol) 的MeOH (2mL) 和THF (2mL) 溶液中加入20%氢氧化钾水溶液 (2mL)。将反应混合物在室温搅拌1h,用饱和氯化铵溶液中和至pH~7,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩。残余物通过硅

胶快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯:7/3),得到化合物17(31mg,61 μ mol,98%)。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.47(s,1H),7.85(d,J=3.2Hz,1H),7.43(d,J=3.2Hz,1H),7.39-7.34(m,1H),7.29(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),7.01(td,J=8.3,2.7Hz,1H),5.77(s,1H),3.75(t,J=4.6Hz,4H),3.42-3.30(m,2H),2.51(q,J=4.1Hz,4H),1.31-1.20(m,1H),0.78-0.67(m,2H),0.64-0.57(m,1H),0.55-0.47(m,1H)。MS(ESI):m/z[M+H]⁺C₂₃H₂₃BrFN₄OS计算值:502.4,实测值:501.3,503.3。



[0727] 方案21

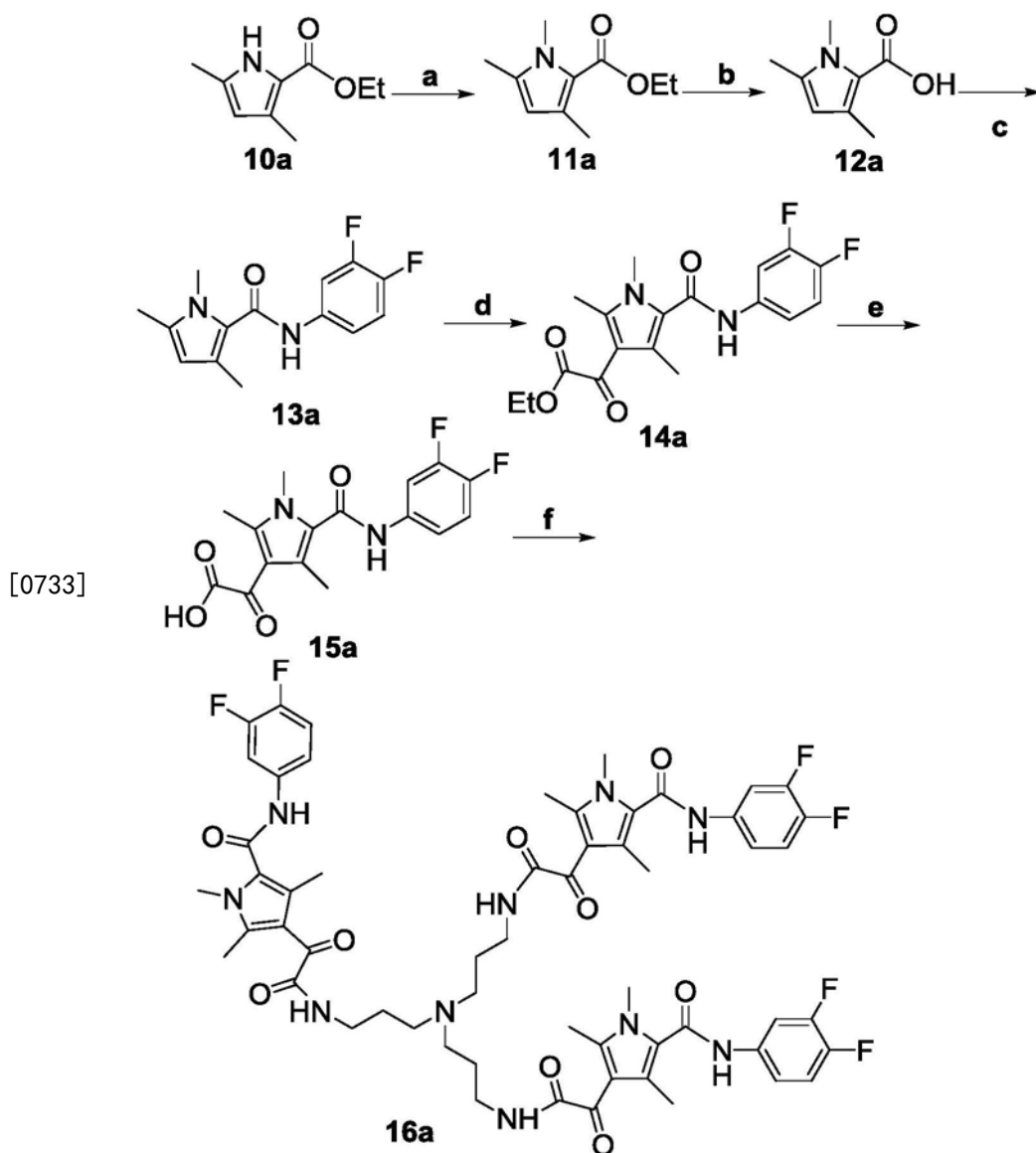
[0728] 试剂和条件:(a) NaN₃,DMF,80℃,24h,70%;e) CuSO₄·5H₂O,抗坏血酸钠,80℃,微波,20分钟,50%。

[0729] 1,8-二叠氮基辛烷(2a)

[0730] 向化合物1a(544mg,2mmol)的DMF(3mL)溶液中加入NaN₃(400mg,6.2mmol,3.1当量)。将所得混合物在80℃下搅拌24小时,并用冷水淬灭。然后将水层用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯30:0至3:1),得到产物2a(275mg,70%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 3.28-3.25(m,4H),1.64-1.56(m,4H),1.39-1.31(m,8H)。

[0731] 4,4'-(2,2'-(((辛烷-1,8-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基(azanediyl)))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(9)

[0732] 在Ar气氛下,向化合物2a(8mg,0.13mmol)和化合物7a(37mg,0.10mmol)在H₂O/CH₃CN(0.3mL/0.5mL)中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O(6mg)和抗坏血酸钠(12mg)。将得到的混合物在微波辐射下在80℃下搅拌20分钟。将混合物用20mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从50:1至5:1),得到产物9(19mg,50%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.86(s,2H),8.09(s,2H),7.75-7.70(m,2H),7.60(s,2H),7.34-7.32(m,2H),7.11-7.04(m,2H),4.45(s,4H),4.27(t,J=6.2Hz,4H),3.57(s,6H),2.25(s,6H),2.15(s,6H),1.80(t,J=6.6Hz,4H),1.23-1.19(m,8H)。¹⁹F NMR(377MHz,CDCl₃) δ -135.95(t,J=12.25Hz), δ -142.57(t,J=11.08Hz)。MS(ESI):m/z[M+H]⁺C₄₆H₅₁F₄N₁₂O₆计算值:944.0,实测值:943.7。



[0734] 方案22

[0735] 试剂和条件: (a) NaOH, MeI, DMSO, rt, 12h, 94%; (b) 20% NaOH, EtOH, 100°C, 6h, 40%; (c) 二氟苯胺, HATU, DIPEA, DMF, 80°C, 24h; (d) ClCOCOOEt, AlCl₃, DCM, 0°C - rt, 16h, 72%; (e) 5% NaOH, MeOH, rt, 15min, 70%; (f) 三(3-氨基丙基)胺, CDI, DMF, rt, 24h, 40%。

[0736] 乙基1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯(11a)

[0737] 向10a (10.4g, 62.2mmol) 的无水DMSO (120mL) 溶液中加入KOH (10.5g, 186.6mmol)。将得到的混合物在室温搅拌45分钟。缓慢加入MeI (26.5g, 186.6mmol), 将温度保持在25°C以下(冰浴控制)。加入MeI后, 移去冰浴, 使反应在室温下搅拌6小时。加入加冰的冷水(400mL), 并将混合物用Et₂O (4×150mL) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。通过使用己烷/EtOAc (20:1至3:1) 的快速色谱法纯化残余物, 得到11a (83%, 9.4g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.76 (s, 1H), 4.28 (dd, J=14.2Hz, J=7.1Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₁₀H₁₆NO₂ 计算值: 182.2, 实测值: 182.5。

[0738] 1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-羧酸(12a)

[0739] 向11a (3g, 72mmol) 的EtOH (100mL) 溶液中加入NaOH 20% (70mL)。将反应在100℃加热6h。真空蒸发EtOH, 并将混合物用DCM (3×30mL) 洗涤。用1M HCl将水层小心酸化至pH 3-4。用DCM (3×30mL) 萃取混合物。将合并的有机层用MgSO₄干燥并真空浓缩。所得固体用冷Et₂O洗涤, 得到12a, 收率为61% (6.7g), 为粉红色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.88 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₈H₁₂N₂O₂计算值: 154.1, 实测值: 154.5。

[0740] N- (3,4-二氟苯基) -1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (13a)

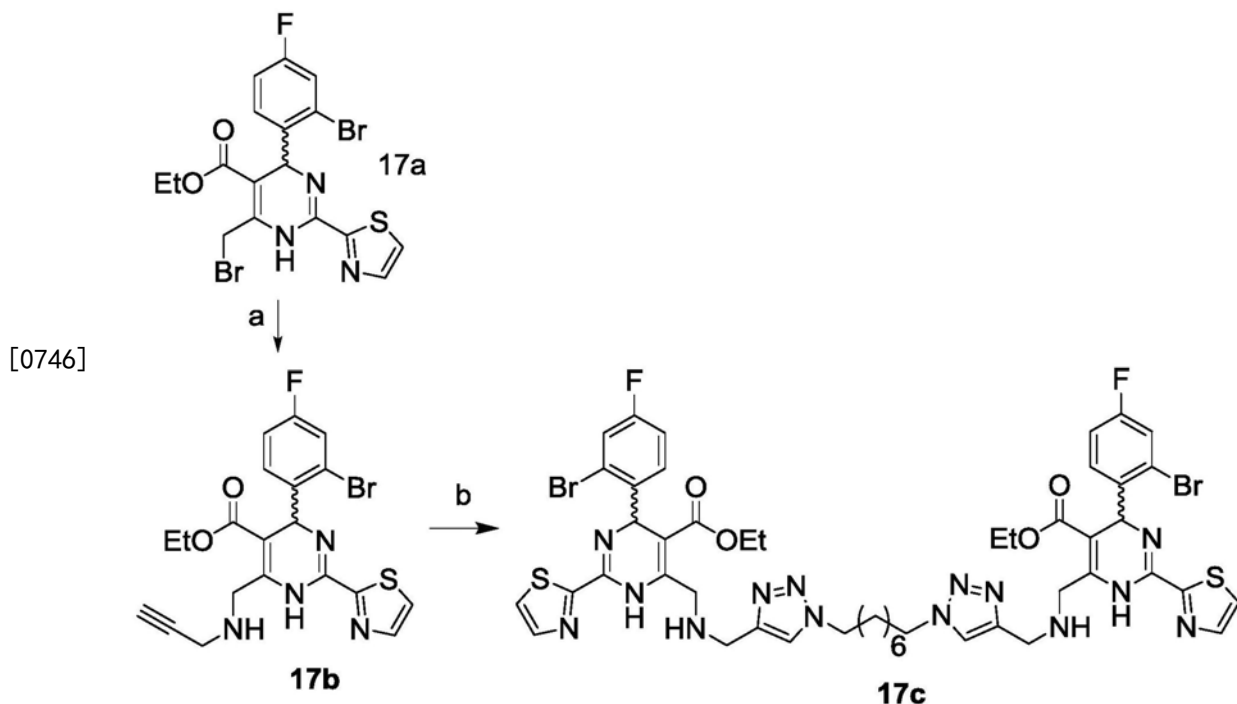
[0741] 在0℃下, 向12a (2.9g, 18.9mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入3,4-二氟苯胺 (4.5mL, 22.7mmol)、HATU (8.6g, 22.7mmol) 和DIPEA (6.6mL, 37.8mmol)。将混合物在60℃加热2天。然后将反应混合物用EtOAc稀释, 并用1M HCl、水和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。使用己烷/EtOAc (8:2) 通过硅胶柱色谱法纯化残余物, 得到13a, 收率为37% (1.85g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.76-7.65 (m, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₁₄H₁₄F₂N₂O计算值: 264.1, 实测值: 265.5。

[0742] 2- (5- ((3,4-二氟苯基) 氨甲酰基) -1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基) -2-氧乙酸 (15a)

[0743] 在0℃下, 向13a (860mg, 3.26mmol) 的DCM (30mL) 溶液中加入乙基草酰氯 (980μL, 8.80mmol) 和AlCl₃ (1.08g, 8.15mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时并倒入碎冰中。用DCM萃取混合物, 并在硅藻土上过滤合并的有机层。浓缩滤液, 所得残余物不经进一步纯化用于下一步。向粗14a的EtOH溶液中加入NaOH 10% (25mL)。混合物在室温下搅拌1h。真空蒸发EtOH, 并将混合物用EtOAc (3×10mL) 萃取。用1M HCl酸化水层。用EtOAc (3×10mL) 萃取混合物。将合并的有机层用MgSO₄干燥并真空浓缩。所得固体用Et₂O洗涤, 得到15a, 两步的收率为59% (646mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ14.13 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.04-7.71 (m, 1H), 7.59-7.28 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₁₆H₁₅F₂N₂O₄计算值: 337.1, 实测值: 337.5。

[0744] 4,4',4''- (2,2',2''- ((次氨基三(丙烷-3,1-二基)) 三(氮亚烷二基)) 三(2-氧乙酰基)) 三(N- (3,4-二氟苯基) -1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (16a)

[0745] 在室温下, 向15a (75mg, 0.22mmol) 的无水DMF (5mL) 溶液中添加CDI (72mg, 0.45mmol)。15分钟后, 加入三(3-氨基丙基) 胺 (25mg, 0.13mmol), 并将混合物在室温搅拌24h。将反应混合物用冷H₂O (20mL) 淬灭, 并用CHCl₃ (3×30mL) 萃取。有机层经Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过快速色谱法使用DCM/MeOH (30:1-5:1) 纯化, 得到化合物16a, 收率为40% (34mg)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.32 (s, 3H), 8.62 (t, J=5.4Hz, 3H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 6H), 3.50 (s, 9H), 3.17-3.12 (m, 6H), 2.39-2.36 (m, 6H), 2.30 (s, 9H), 2.15 (s, 9H), 1.58-1.55 (m, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ-137.22 (m), δ-144.30 (m)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₅₇H₆₁F₆N₁₀O₉计算值: 1144.2, 实测值: 1144.5。



[0747] 方案23

[0748] 试剂和条件:a) 炔丙胺, Et_3N , DMF, rt, 1h; b) 二叠氮基辛烷, 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ACN/ H_2O , rt, 2h;

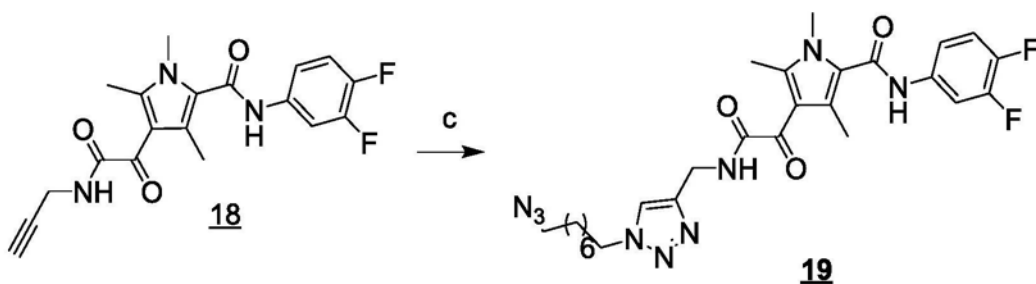
[0749] 乙基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-((丙-2-炔-1-基氨基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(17b)。

[0750] 将炔丙胺(0.09mL, 1.34mmol)和三甲胺(0.25mL, 1.78mmol)加入到化合物17a(450mg, 0.89mmol)的DMF(15mL)溶液中。将混合物在室温搅拌1小时,然后倒入水中并用AcOEt萃取3次。将合并的有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(6:4己烷:AcOEt),得到化合物17b(190mg, 85%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.52(s, 1H), 7.84(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=3.1\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28(m, 2H), 6.95(td, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.19(s, 1H), 4.34(d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 4.24(d, $J=17.8\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.00(m, 2H), 3.53(d, $J=2.4\text{Hz}$, 2H), 2.28(t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 1.79(s, 1H), 1.14(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 166.2, 163.1, 162.6, 160.1, 147.2, 144.2, 143.1, 140.0, 130.6(d, $J=8.5\text{Hz}$), 123.0, 120.0(d, $J=24.2\text{Hz}$), 114.9(d, $J=20.8\text{Hz}$), 97.33, 81.16, 72.29, 59.84, 58.73, 46.78, 38.42, 14.17。 ^{19}F NMR(377MHz, CDCl_3) δ -113.5。

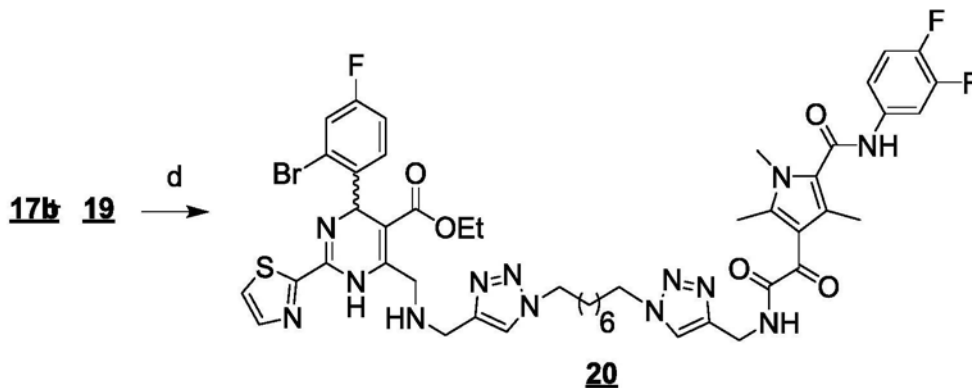
[0751] 二乙基6,6'-((((辛烷-1,8-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(亚甲基))双(4-(2-溴-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯)(17c)。

[0752] 将化合物17b(136mg, 0.30mmol)、1,8-二叠氮基辛烷(23mg, 0.12mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (90mg, 0.36mmol)、抗坏血酸钠(142mg, 0.72mmol)在乙腈(8mL)和 H_2O (6mL)中的混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用DCM稀释,并用pH 9的 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液洗涤两次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(95:5DCM:MeOH)纯化,得到化合物17c(22mg, 17%),为2种异构体的混合物(比例为85:15)。主要化合物的NMR: ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.73(s, 1H), 7.90-7.77(m, 2H), 7.64(s, 1H), 7.59-7.41(m, 4H), 7.37-7.20(m, 4H), 7.08-

6.92 (2H), 6.16 (s, 2H), 4.82 (d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=15.3\text{Hz}$, 1H), 4.38-4.12 (m, 6H), 4.12-3.94 (m, 4H), 3.72 (q, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.99-1.70 (m, 6H), 1.38-1.18 (m, 11H), 1.12 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 169.2, 166.3, 160.2, 151.3, 143.9, 143.1, 131.5, 130.8, 124.5, 123.2, 122.4, 120.8, 120.0, 115.7, 115.2, 109.6, 59.9, 58.9, 58.6, 52.4, 51.8, 50.4, 47.6, 45.0, 37.4, 30.3, 28.8, 28.8, 26.5, 14.3, 14.3. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.5.



[0753]



[0754] 方案24

[0755] 试剂和条件: c) 二叠氮基辛烷, 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 微波, 20min; d) 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, rt, 1h

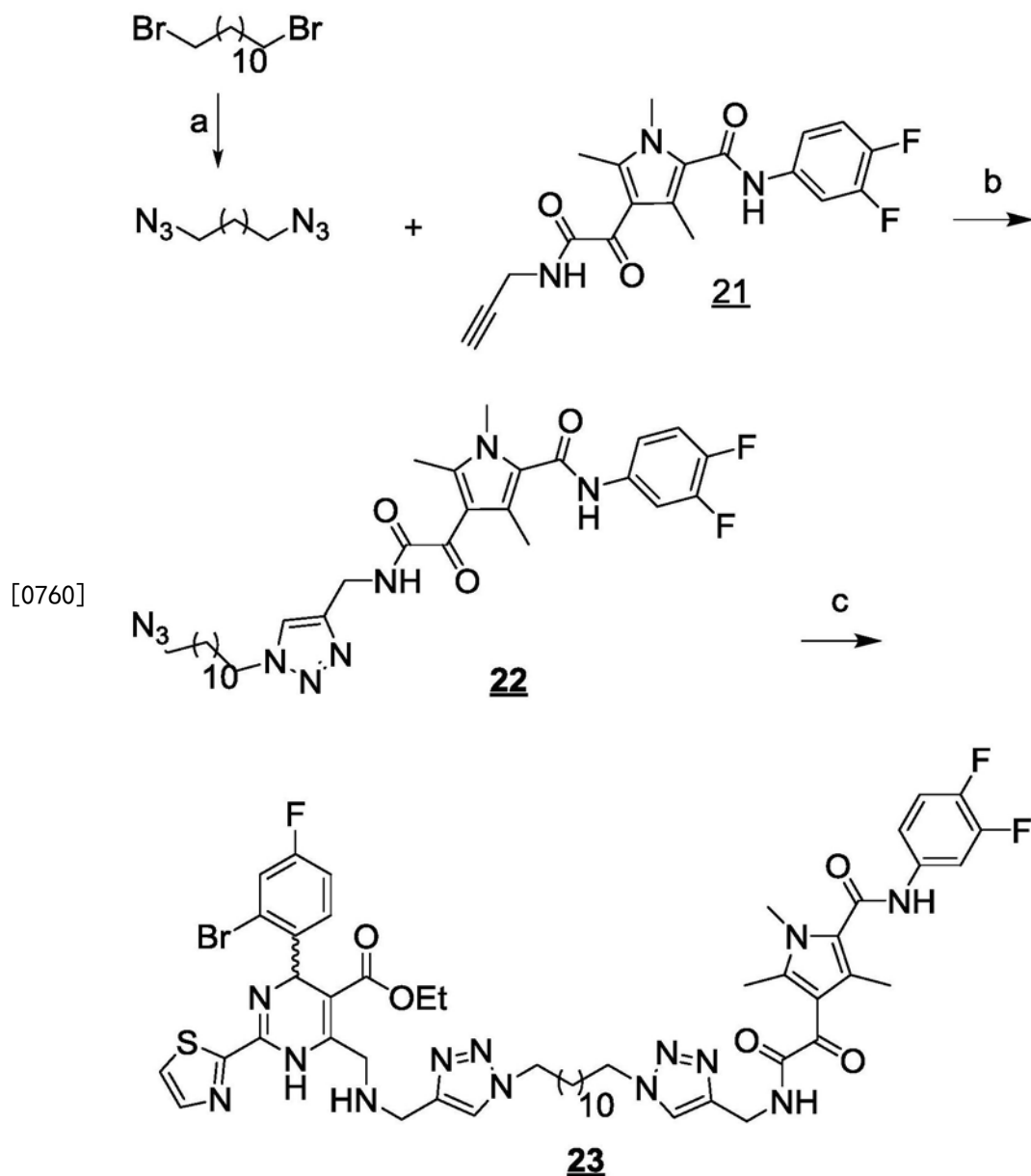
[0756] 4-(2-(((1-(8-叠氮基辛基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (19)。

[0757] 将18 (40mg, 0.10mmol)、1,8-二叠氮基辛烷 (30mg, 0.15mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4mg)、抗坏血酸钠 (8mg) 在乙腈 (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的混合物在微波辐射下于 80°C 搅拌20分钟。将混合物用 AcOEt 稀释, 并用饱和 NaCl 溶液洗涤。将有机相用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化 (98:2DCM:MeOH), 得到19 (24mg, 42%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.91 (s, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.24-7.08 (m, 2H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.64-1.51 (m, 2H), 1.42-1.22 (m, 8H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 186.7, 164.7, 160.2, 143.8, 142.0, 126.2, 123.5, 122.3, 117.9, 117.3, 115.6, 109.9, 109.7, 51.5, 50.5, 35.1, 32.5, 30.3, 29.0, 28.9, 28.9, 26.7, 26.5, 12.5, 12.2。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -135.4至-135.5 (m), -142.2至-142.3 (m)。LC-MS (ESI) m/z : 570.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0758] 乙基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-((((1-(8-(4-(2-(5-((3,4-二氟苯基)-氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)辛基)-1H-

1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(20)

[0759] 将化合物17b (19mg, 0.04mmol)、化合物19 (24mg, 0.04mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (42mg, 0.17mmol)、抗坏血酸钠 (50mg, 0.25mmol) 在乙腈 (2mL) 和 H_2O (1.5mL) 中的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用DCM稀释,并用pH 9的 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液洗涤两次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法 (95:5DCM:MeOH) 纯化,得到化合物20,为淡黄色固体 (19mg, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.74 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.35-4.10 (m, 6H), 4.04-3.95 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.91-1.76 (m, 4H), 1.32-1.17 (m, 8H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 187.4, 186.6, 173.8, 166.2, 164.7, 163.2, 160.1, 146.1, 143.8, 143.0, 141.9, 134.29, 130.7, 130.7, 126.1, 123.4, 123.1, 122.2, 122.0, 120.1, 117.7, 117.4, 117.2, 115.6, 109.8, 109.6, 97.0, 59.8, 58.7, 50.3, 50.2, 47.5, 46.1, 44.9, 35.07, 32.3, 30.1, 30.0, 28.5, 28.4, 26.1, 26.1, 14.2, 12.3, 12.2。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -110.8, -113.4, -135.6, -142.3。



[0761] 方案25

[0762] 试剂和条件:e) NaN_3 , DMF, 80°C , 18h; f) 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ACN/ H_2O , 80°C 微波, 20min; d) 17b, 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ACN/ H_2O , rt, 1h;

[0763] 1,12-二叠氮基十二烷

[0764] 在氮气氛围下, 将叠氮化钠 (590mg, 9.1mmol) 加入到1,12-二溴十二烷 (600mg, 1.83mmol) 的DMF (4mL) 溶液中。将混合物在 80°C 搅拌过夜。加入水, 并用己烷萃取三次。合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到1,12-重氮十二烷, 为无色液体 (420mg, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.24 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 1.64-1.54 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 16H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 51.4, 29.5, 29.4, 29.1, 28.9, 26.7。

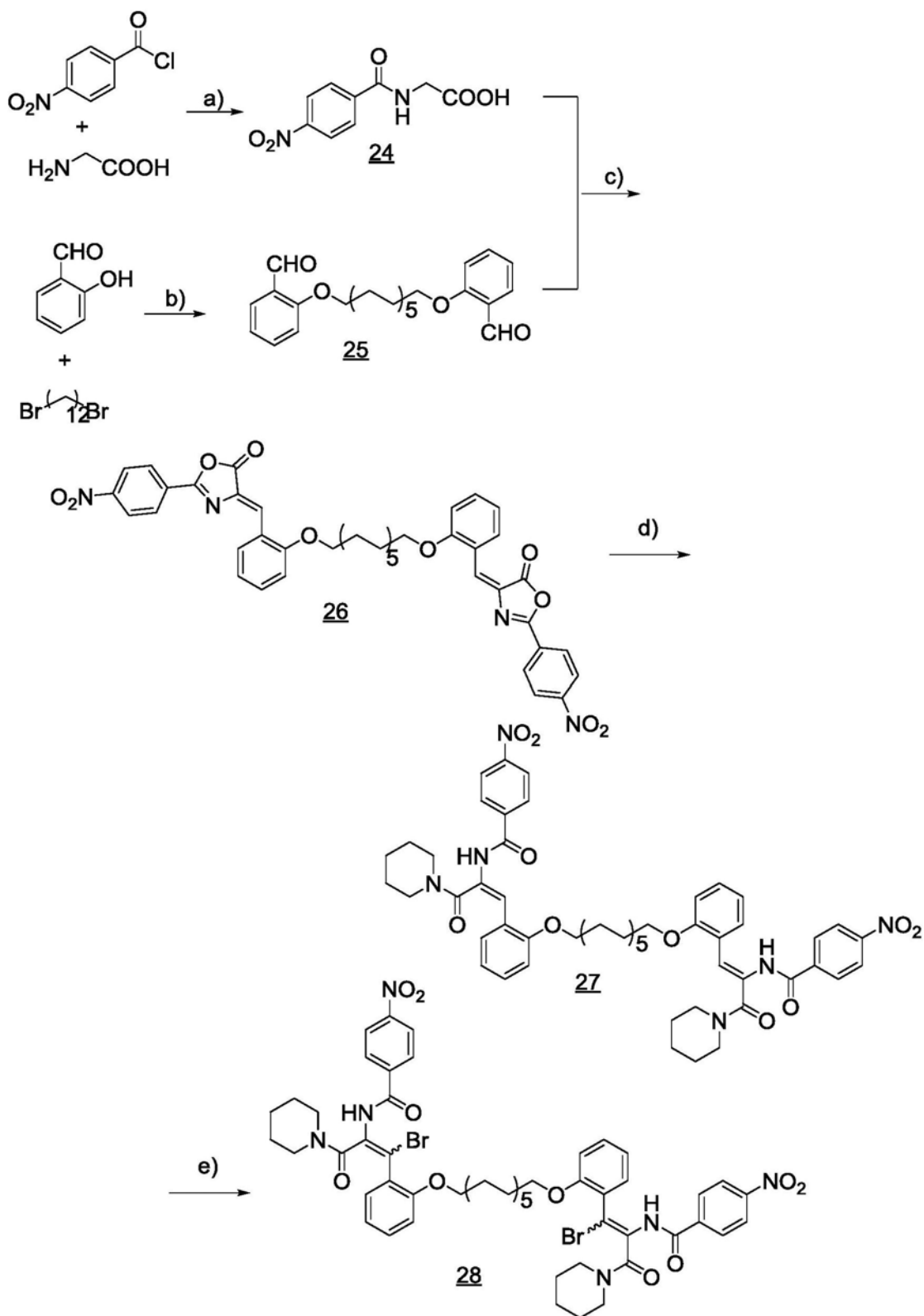
[0765] 4-(2-(((1-(12-叠氮基十二烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (22)。

[0766] 将21 (50mg, 0.13mmol)、1,12-二叠氮基十二烷 (68mg, 0.27mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4mg)、抗坏血酸钠 (8mg) 在乙腈 (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的混合物在微波辐射下于 80°C 搅拌

20分钟。将混合物用AcOEt稀释,并用饱和NaCl溶液洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(98:2DCM:MeOH),得到22,为油状物(44mg,54%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ8.26(s,1H),7.74(ddd,J=12.1,7.2,2.4Hz,1H),7.67-7.61(m,1H),7.58(s,1H),7.26-7.23(m,1H),7.12(q,J=8.9Hz,1H),4.54(d,J=5.6Hz,2H),4.31(t,J=7.3Hz,2H),3.66(s,3H),3.25(t,J=7.0Hz,2H),2.33(s,3H),2.28(s,3H),1.91-1.82(m,2H),1.64-1.55(m,2H),1.39-1.21(m,16H)。¹³C NMR (101MHz,CDCl₃) δ186.7,165.0,160.2,151.3(d,J=13.2Hz),148.9(d,J=13.1Hz),148.2(d,J=12.8Hz),145.8(d,J=12.7Hz),143.7,141.8,134.4(dd,J=8.7,3.2Hz),126.3,123.4,122.3,117.6,117.2(d,J=18.1Hz),115.6(dd,J=5.8,3.6Hz),109.7(d,J=21.8Hz),51.5,50.5,34.9,32.3,30.3,29.4,29.4,29.4,29.3,29.1,29.0,28.8,26.7,26.5,12.2,12.1。¹⁹F NMR (377MHz,CDCl₃) δ-135.56至-135.73(m),-142.32至-142.48(m)。LC-MS (ESI) m/z:626.4[M+H]⁺。

[0767] 乙基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-((((1-(12-(4-((2-(5-((3,4-二氟苯基)-氨甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)十二烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(23)。

[0768] 将化合物17b(31mg,0.07mmol)、化合物22(43mg,0.07mmol)、CuSO₄·5H₂O(70mg,0.28mmol)、抗坏血酸钠(83mg,0.42mmol)在乙腈(4mL)和H₂O(3mL)中的混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用DCM稀释,并用NH₄OH/NH₄Cl溶液(pH 9)洗涤两次。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法(96:4DCM:MeOH)纯化,得到化合物23,为淡黄色固体(15mg,19%)。通过NMR(比率9:1)观察到2种异构体,仅描述了主要异构体:¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ9.74(s,1H),7.91(s,1H),7.83(d,J=3.1Hz,1H),7.73(ddd,J=12.2,7.2,2.5Hz,1H),7.65(s,1H),7.56(s,1H),7.52-7.47(m,1H),7.47-7.42(m,1H),7.30(dd,J=8.4,2.6Hz,1H),7.22-7.17(m,1H),7.17-7.09(m,1H),7.01-6.93(m,1H),6.14(s,1H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),4.35-4.28(m,4H),4.27-4.12(m,2H),4.06-3.94(m,4H),3.68(s,3H),2.36(s,3H),2.31(s,3H),1.92-1.82(m,4H),1.32-1.19(m,16H),1.11(t,J=7.1Hz,3H)。¹³C NMR (101MHz,CDCl₃) δ186.6,164.5,160.1,143.7,141.9,134.3,130.6,126.1,123.4,122.2,121.9,117.8,117.3(d,J=18.4Hz),115.4,114.9,109.7(d,J=21.8Hz),50.4,50.4,35.0,32.4,30.2,29.3,29.3,29.2,28.9,28.9,26.4,26.4,14.2,12.4,12.2。¹⁹F NMR (377MHz,CDCl₃) δ-110.8,-113.5,-135.4至-135.5(m,F),-142.2至-142.3(m,F)。



[0769]

[0770] 方案26

[0771] 试剂和条件:a) i) NaOH水溶液, 0°C , 30min; ii) 浓HCl; b) K_2CO_3 , DMF, 60°C , 24h; c) AcONa, Ac_2O , 100°C , 2h; d) 吡啶, CHCl_3 , rt, 2h; e) Br_2 , CaCO_3 , CHCl_3 , rt, 24h.

[0772] 2-(4-硝基苯甲酰胺基)乙酸(24)

[0773] 向甘氨酸(0.963g, 12.8mmol)在10mL的10%氢氧化钠溶液中的溶液中加入4-硝基

苯甲酰氯 (2g, 10.7mmol)。将反应在0℃下搅拌30分钟, 然后通过添加1M HCl溶液酸化。滤出沉淀的固体, 并将该固体从水中重结晶, 得到黄色固体状的24 (1.8g, 75%); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.72 (s, 1H), 9.21 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.9Hz, 2H), 8.10 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.98 (d, J=5.9Hz, 2H); ¹³C NMR (101MHz, DMSO): δ171.1, 165.0, 149.2, 139.5, 128.8, 123.7, 41.4, 40.1。

[0774] 2,2'-(十二烷-1,12-二基双(氧基))二苯甲醛 (25)

[0775] 在60℃下, 将1,12-二溴十二烷 (1.34g, 4.09mmol)、水杨醛 (1g, 8.18mmol) 和K₂CO₃ (1.13g, 8.18mmol) 在12mL DMF中的溶液搅拌24小时。将混合物用水淬灭。用AcOEt萃取后, 合并的有机层经MgSO₄干燥并蒸发。将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (己烷/EtOAc 95:5), 得到25, 为白色固体 (750mg, 56%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ10.52 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.83 (dd, J=7.3, 1.8Hz, 2H), 7.53 (ddd, J=8.4, 7.3, 1.9Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 4H), 4.07 (t, J=6.4Hz, 4H), 1.88-1.83 (m, 4H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.37-1.30 (m, 13H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ190.0, 161.7, 136.0, 128.3, 125.0, 120.8, 112.6, 68.7, 29.7, 29.4, 29.2, 26.2; SM (IS): m/z=411 [M+1];

[0776] (4Z,4'E)-4,4'-(((十二烷-1,12-二基双(氧基))双(2,1-亚苯基))双(亚甲基亚甲基(methanylylidene)))双(2-(4-硝基苯基)噁唑-5(4H)-酮) (26)

[0777] 将25 (0.552g, 1.34mmol)、2-(4-硝基苯甲酰胺基)乙酸 (24) (0.652mg, 2.68mmol)、乙酸钠 (0.22g, 2.69mmol) 和乙酸酐 (0.6mL) 的混合物于100℃加热2小时。将反应冷却至室温后, 将沉淀物用乙醇研磨, 用水洗涤, 然后在真空下干燥, 得到26, 为黄色固体 (0.8g, 76%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.82 (d, J=7.6Hz, 2H), 8.34 (q, J=8.7Hz, 8H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.08 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.06 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.08-1.71 (m, 4H), 1.71-1.36 (m, 4H), 1.50-1.34 (m, 13H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ167.1, 160.9, 159.5, 150.3, 134.0, 133.2, 131.7, 131.6, 129.1, 129.1, 124.2, 122.5, 121.0, 112.0, 69.0, 29.6, 29.4, 29.2, 26.2. SM (IS): m/z=787 [M+1]; HRMS

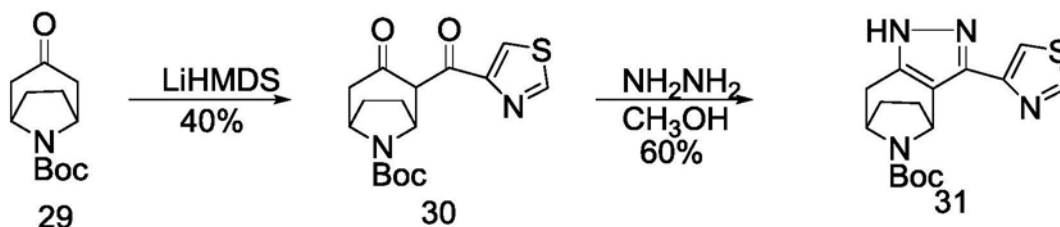
[0778] N,N'-((1E,1'E)-((十二烷-1,12-二基双(氧基))双(2,1-亚苯基))双(3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2,1-二基))双(4-硝基苯甲酰胺) (27)

[0779] 向26 (0.8g, 1.01mmol) 的氯仿 (3mL) 溶液中滴加哌啶 (0.2mL, 2.035mmol) 的氯仿 (2mL) 溶液。将反应在室温搅拌1h。真空除去挥发物后, 将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (DCM/MeOH 99:1至95:5), 得到27, 为黄色固体 (710mg, 73%); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ10.10 (s, 2H), 8.10 (d, J=8.9Hz, 4H), 7.98 (d, J=8.9Hz, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.02-6.94 (m, 4H), 6.31 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.6Hz, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.49 (d, J=6.4Hz, 4H), 1.66 (dt, J=18.8, 6.7Hz, 12H), 1.36 (q, J=7.1Hz, 5H), 1.29-1.17 (m, 15H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃): δ167.8, 163.8, 155.9, 149.5, 138.6, 130.1, 129.7, 128.8, 123.5, 123.3, 121.0, 117.6, 113.1, 69.5, 49.3, 43.4, 29.6, 29.4, 29.3, 26.1, 25.8, 25.5, 24.8; SM (IS): m/z=957 [M+1]; HRMS

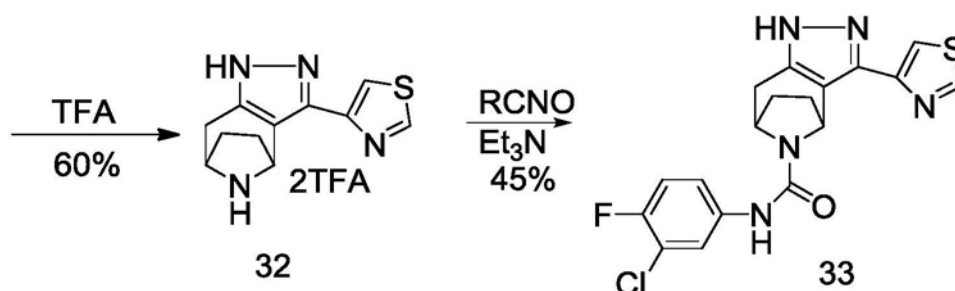
[0780] N,N'-((十二烷-1,12-二基双(氧基))双(2,1-亚苯基))双(1-溴-3-氧代-3-(哌啶-1-基)丙-1-烯-2,1-二基))双(4-硝基苯甲酰胺) (28)

[0781] 向27 (0.3g, 0.313mmol) 的氯仿 (1mL) 溶液中滴加Br₂ (0.1mg, 0.626mmol) 的氯仿 (1mL) 溶液。将反应在室温搅拌24h。真空除去挥发物后, 将粗残余物通过硅胶柱色谱法纯化

(DCM/己烷/MeOH 80/20/1至80/20/5),得到28,为黄色固体(40mg,9%);¹H NMR(400MHz, CDCl₃):8.44(s,2H),8.33(d,J=8.9Hz,4H),8.08(d,J=8.9Hz,4H),7.35-7.26(m,4H),6.96-6.88(m,4H),4.01(dt,J=6.3,3.9Hz,4H),3.55-3.45(m,2H),3.35-3.23(m,4H),3.16(t,J=10.6Hz,2H),1.80(p,J=6.3Hz,4H),1.66(dt,J=18.8,6.3Hz,8H),1.41(q,J=5.5,3.9Hz,5H),1.30-1.21(m,15H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃):δ162.2,157.2,150.2,138.4,131.5,131.2,130.7,128.8,124.1,120.3,111.5,110.2,68.3,47.8,42.7,29.7,29.4,29.3,26.3,25.2,25.0,24.3;SM(IS):m/z=1115[M+1];HRMS



[0782]



[0783] 方案27(R=3-氯,4-氟苯基)

[0784] (叔丁基(1S,5R)-3-氧代-2-(噻唑-4-羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯)(30)

[0785] 在-75℃下,向(1R,5S)-3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-羧酸酯29(1.05g,4.66mmol)的THF(14mL)溶液中加入LiHMDS(1.5M的THF溶液,4.6mL,6.9mmol)。在该温度下30分钟后,向溶液中加入噻唑-4-羰基氯(0.7g,4.74mmol)。将反应混合物在-75℃搅拌保持2h,用饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mLx3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶柱色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯,100/30至100:/50),得到30,为白色固体(0.75g,48%)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.86(s,1H),8.22(d,J=2.0Hz,1H),6.04(s,1H),4.44(s,1H),3.01(s,1H),2.40和2.35(2s,1H),2.22-2.32(m,2H),2.02-2.04(m,1H),1.70-1.74(m,1H),1.25-1.52(m,10H)。¹³C-NMR(CDCl₃,400MHz):197.8,169.8,168.7,154.6,152.47,125.5,114.0,79.7,55.6,52.5,51.5,44.0,34.8,29.4,28.3.LC-MS m/z(M+H)⁺:337.4。

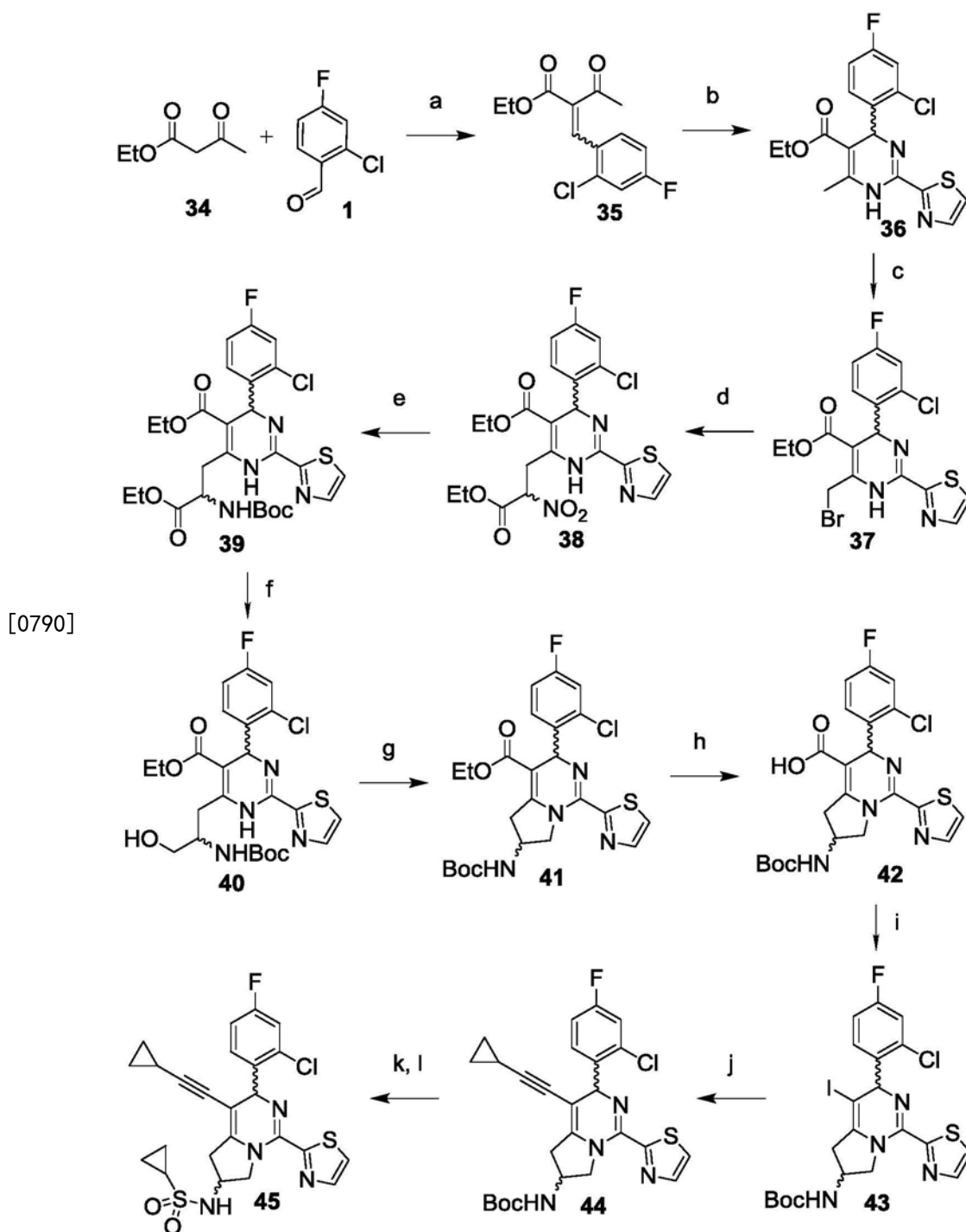
[0786] (叔丁基(4S,7R)-3-(噻唑-4-基)-1,4,5,6,7,8-六氢-4,7-环亚胺环庚(epiminocyclohepta)[c]吡唑-9-羧酸酯)(31)

[0787] 向30(200mg,0.59mmol)的MeOH溶液中加入肼一水合物(0.05mL)。将反应在室温搅拌过夜,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(二氯甲烷:甲醇v/v;100:1至100:10),得到31,为白色固体(170mg,86%)。¹H-NMR(CDCl₃,400MHz):δ8.97(s,1H),7.47(s,1H),5.36(m,1H),4.55(m,1H),3.24-3.38(m,1H),2.59(m,1H),2.15-2.23(m,1H),1.88(t,J=10Hz,1H),1.67(m,1H),1.35-1.44(m,10H)。¹³C-NMR(CDCl₃,100MHz):δ171.1,153.5,

146.5, 144.2, 132.7, 118.4, 113.0, 79.7, 51.4, 34.7, 30.9, 29.2, 28.4. LC-MS m/z (M+H)⁺: 333.4。

[0788] ((4S, 7R) -N- (3-氯-4-氟苯基) -3- (噻唑-4-基) -1, 4, 5, 6, 7, 8-六氢-4, 7-环亚胺环庚[c]吡唑-9-甲酰胺) (33)

[0789] 向31 (200mg, 0.6mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入TFA (0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后在真空下浓缩。将残余物与乙酸乙酯 (3mL) 共蒸发, 用乙醚 (2mL × 2) 洗涤, 得到32, 为白色固体 (0.23g, 85%)。向32 (0.23g, 0.5mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入三乙胺 (0.28mL, 2mmol) 和3-氯-4-氟苯基异氰酸酯 (0.09g, 0.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后倒入水 (3mL) 中。将混合物用乙酸乙酯 (5mL × 3) 萃取。合并的有机层用水和饱和氯化钠溶液洗涤, 然后经硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (二氯甲烷: 甲醇 (v/v) = 100:1 至 100:10), 得到33, 为白色固体 (0.13g, 65%)。¹H-NMR (DMSO-d₆+D₂O, 400MHz): δ 9.18 和 9.22 (2s, 1H), 7.83 和 7.90 (2s, 1H), 7.69 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.8Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.67 (m, 1H)。¹⁹F-NMR (DMSO-d₆, 376MHz): δ 125.4。¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100MHz): δ 154.6, 153.7, 151.0, 145.8, 141.1, 137.8, 136.6, 131.1, 120.9, 119.7, 118.7, 116.7, 113.8, 52.1, 51.5, 35.1, 31.6, 29.1. LC-MS m/z (M+H)⁺: 404.3



[0791] 方案28:

[0792] 试剂和条件: a) 哌啶, AcOH, iPrOH, 24h; b) 噻唑-2-甲酰亚胺酰胺(carboximidamide) 盐酸盐, NMI, THF, 60°C, 65h; c) N-溴琥珀酰亚胺, 1,2-DCE, 55°C, 2h; d) 硝基乙酸乙酯, Cs₂CO₃, DMF, rt, 1.5h; e) H₂, Raney Ni, Boc₂O, EtOH, rt, 48h; f) NaBH₄, EtOH, 50°C, 4h; g) 甲磺酰氯, Et₃N, DCM, 40°C, 24h; h) NaOH, EtOH/H₂O 1:1, 60°C, 48h; i) 碘化钠, Na₂CO₃, Oxone, MeOH/H₂O 1:1, rt, 18h; j) 环丙基乙炔, PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N, DMF, rt, 4h; k) HCl/二噁烷4M, DCM, rt, 18h; l) 环丙烷磺酰氯, 吡啶, rt 4h。

[0793] 乙基2-(2-氯-4-氟亚苄基)-3-氧代丁酸酯(35)。

[0794] 向2-氯-4-氟苯甲醛(5g, 31.5mmol)的异丙醇(50mL)溶液中加入3-氧代丁酸乙酯

(4.83mL, 37.9mmol)、哌啶(0.62mL, 6.3mmol)和乙酸(0.9mL, 15.8mmol)。将混合物在室温搅拌24小时,然后真空浓缩。然后将残余物用AcOEt(100mL)稀释,并用Na₂CO₃饱和溶液洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(9:1己烷:AcOEt),得到35,为异构体的6:4混合物(6.56g, 77%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.87(s, 0.4H), 7.80(s, 0.6H), 7.46(dd, J=8.7, 5.9Hz, 0.6H), 7.35(dd, J=8.7, 5.9Hz, 0.4H), 7.24-7.18(m, 1H), 7.03-6.94(m, 1H), 4.32(q, J=6.9Hz, 0.8H), 4.25(q, J=7.1Hz, 1.2H), 2.46(s, 1.8H), 2.26(s, 1.2H), 1.35(t, J=7.1Hz, 1.2H), 1.21(t, J=7.1Hz, 1.8H)。¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ202.1, 194.5, 166.8, 164.6, 164.5, 163.9, 162.1, 161.9, 137.0, 136.6, 136.4, 135.9(d, J=10.5Hz), 135.6(d, J=10.4Hz), 131.5(d, J=9.1Hz), 130.7(d, J=9.1Hz), 128.3(d, J=3.8Hz), 128.0(d, J=3.7Hz), 117.5(d, J=24.9Hz), 117.5(d, J=24.9Hz), 114.6(d, J=21.4Hz), 114.5(d, J=21.5Hz), 61.8, 61.8, 31.3, 26.8, 14.1, 13.9。¹⁹F NMR(377MHz, CDCl₃) δ-107.3至-107.4(m, F), -107.7至-107.7(m, F)。H RMS(ESI) m/z C₁₃H₁₃ClFO₃[M+H]⁺计算值: 271.0459;实测值271.0526。

[0795] 乙基4-(2-氯-4-氟苯基)-6-甲基-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(36)。

[0796] 在氮气气氛下,将化合物35(6.56g, 24.2mmol)、噻唑-2-甲酰亚胺酰胺(carboximidamide)盐酸盐(4.74g, 29.1mmol)和N-甲基咪唑(3.84mL, 48.4mmol)在THF(70mL)中的混合物在60℃下搅拌65h。然后将混合物倒入NH₄Cl水溶液(200mL)中,并用AcOEt(3×50mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(7:3己烷:AcOEt),得到化合物36,为黄色固体(8.56g, 93%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.83(d, J=3.1Hz, 0.25H), 7.80(d, J=3.1Hz, 0.75H), 7.50(d, J=3.1Hz, 0.25H), 7.43(d, J=3.1Hz, 0.75H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.15-7.10(m, 1H), 6.97-6.88(m, 1H), 6.20(s, 0.75H), 6.08(d, J=2.4Hz, 0.25H), 4.09-4.00(m, 2H), 2.57(s, 0.75H), 2.51(s, 2.25H), 1.13(t, J=7.1Hz, 3H)。¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ166.3, 166.1, 163.2, 162.8, 162.7, 162.5, 160.7, 160.2, 157.7, 149.2, 145.1, 143.9, 143.8, 142.8, 138.3(d, J=3.5Hz), 136.7(d, J=3.5Hz), 133.7(d, J=10.3Hz), 132.5(d, J=10.5Hz), 130.7(d, J=8.9Hz), 130.6(d, J=9.0Hz), 124.2, 123.2, 117.0(d, J=24.8Hz), 116.8(d, J=24.5Hz), 114.8(d, J=21.0Hz), 114.3(d, J=20.9Hz), 104.6, 98.9, 60.1, 59.9, 56.2, 49.4, 23.2, 18.7, 14.1。¹⁹F NMR(377MHz, CDCl₃) δ-111.6至-111.7(m, F), -113.4至-113.5(m, F)。HRMS(ESI) m/z C₁₇H₁₆ClFN₃O₂S[M+H]⁺计算值: 380.0558;实测值380.0621。

[0797] 乙基6-(溴甲基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(37)。

[0798] 在55℃下,将化合物36(8.56g, 22.5mmol)溶解在1,2-DCE(50mL)和乙酸(35mL)的溶液中。在55℃下,在1.5小时内将N-溴琥珀酰亚胺(4.41g, 24.8mmol)在1,2-DCE(150mL)和乙酸(35mL)中的溶液滴加到该溶液中。添加后,将混合物再搅拌30分钟,然后冷却至室温。然后将混合物倒入Na₂CO₃饱和溶液(300mL)中,并用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(9:1己烷:AcOEt),得到37,为黄色油状物(6.73g, 65%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.23(s, 0.3H), 7.84(d, J=3.1Hz, 1H), 7.54(d, J=3.1Hz, 0.7H), 7.48(s, 0.7H), 7.46(d, J=3.2Hz, 0.3H), 7.44-7.34(m, 1H), 7.14(dd, J=8.3, 2.5Hz, 1H), 7.01-6.90(m, 1H), 6.20(s, 0.3H), 6.11(d, J=2.5Hz, 0.7H), 4.98-4.90(m,

1H), 4.75 (d, J=11.3Hz, 0.3H), 4.59 (d, J=8.4Hz, 0.7H), 4.17-4.04 (m, 2H), 1.19-1.12 (m, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 165.3, 164.7, 163.3, 162.0, 160.8, 155.7, 150.3, 143.9, 143.0 (d, J=11.9Hz), 136.2, 132.5 (d, J=10.5Hz), 130.5 (d, J=9.2Hz), 124.6, 123.4, 117.1 (d, J=24.8Hz), 115.1 (d, J=21.1Hz), 114.5 (d, J=21.4Hz), 106.0, 60.7, 60.6, 56.1, 49.2, 31.8, 26.1, 14.0. ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -110.94至-111.0 (m, F), -112.7至-112.8 (m, F). HRMS (ESI) m/z C₁₇H₁₅BrClFN₃O₂S[M+H]⁺ 计算值: 457.9663; 实测值 457.9726。

[0799] 乙基4-(2-氯-4-氟苯基)-6-(3-乙氧基-2-硝基-3-氧代丙基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(38)。

[0800] 将碳酸铯(14.2g, 43.5mmol)加入到37(6.60g, 14.4mmol)和硝基乙酸乙酯(3.2mL, 28.8mmol)的DMF(50mL)溶液中。将混合物在室温搅拌1.5h, 然后倒入水(500mL)中, 并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(9:1己烷:AcOEt), 得到38, 为黄色油状物(5.19g, 71%)。NMR光谱显示2个异构体(5:5比例)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.99 (qd, J=7.8, 2.6Hz, 1H), 6.12 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.38-4.16 (m, 3H), 4.08 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.82 (dd, J=17.6, 4.8Hz, 0.5H), 3.66 (dd, J=17.5, 4.4Hz, 0.5H), 1.33 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.13 (t, J=7.1Hz, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 165.3, 165.2, 163.3, 161.9, 160.8, 153.8, 153.5, 149.6, 143.9, 136.3, 132.5, 130.8 (t, J=8.9Hz), 125.0, 124.9, 117.3, 117.1 (d, J=24.7Hz), 117.0 (d, J=24.9Hz), 115.1 (t, J=22Hz), 104.9, 85.4, 77.4, 63.0, 60.5, 49.4, 35.0, 35.0, 14.0, 14.0. ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -110.95至-111.03 (m, F). HRMS (ESI) m/z C₂₁H₂₁ClFN₄O₆S[M+H]⁺ 计算值: 511.0776; 实测值 511.0841。

[0801] 乙基6-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-乙氧基-3-氧代丙基)-4-(2-氯-4-氟-苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(39)。

[0802] 将市售的阮内镍的水溶液(5mL)用EtOH洗涤3次。然后将阮内镍悬浮在EtOH(50mL)中, 然后添加38(5.19g, 10.2mmol)在EtOH(150mL)和二碳酸二叔丁酯(4.45g, 20.4mmol)中的溶液。将混合物在室温下在氢气(1atm)下搅拌48小时。然后将混合物经硅藻土过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(7:3己烷:AcOEt), 得到39, 为黄色油状物(5.46g, 92%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.80 (m, 1H), 7.55-7.33 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 1H), 6.21 (d, J=12.4Hz, 0.3H), 6.13-6.08 (m, 0.9H), 6.01 (d, J=8.4Hz, 0.3H), 4.75-4.65 (m, 0.5H), 4.56 (d, J=17.2Hz, 0.3H), 4.45 (d, J=17.2Hz, 0.3H), 4.39-4.30 (m, 0.5H), 4.26-4.15 (m, 1.75H), 4.15-4.00 (m, 2.8H), 3.70 (dd, J=14.6, 7.4Hz, 0.3H), 3.61 (dd, J=14.9, 7.4Hz, 0.3H), 3.38 (dd, J=15.0, 4.2Hz, 0.3H), 3.18 (dd, J=14.6, 4.5Hz, 0.3H), 1.56-1.39 (m, 9H), 1.30-1.23 (m, 3H), 1.18-1.09 (m, 3H). ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 172.5, 172.3, 171.5, 171.4, 171.1, 165.8, 165.7, 165.3, 163.2, 162.5, 162.27, 162.2, 162.1, 160.8, 156.9, 156.2, 155.8, 151.1, 149.5, 149.3, 149.1, 143.9, 142.9, 136.5 (d, J=8.5Hz), 133.6 (d, J=10.5Hz), 132.5 (d, J=10.2Hz), 131.0 (d, J=8.4Hz), 130.8 (d, J=10.9Hz), 124.7 (d, J=10.2Hz), 123.2, 117.1, 117.1, 116.9, 116.8, 115.1, 114.9, 106.42, 106.2, 104.4, 79.3, 62.3, 61.9, 61.1, 60.4, 56.2, 56.0, 52.6, 52.6, 49.6, 49.4, 36.2, 36.0, 32.9, 28.4, 28.3, 27.7, 14.2. ¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -111.13至-111.45 (m, F), -113.22

至-113.33 (m,F) .HRMS (ESI) m/z $C_{26}H_{31}ClFN_4O_6S[M+H]^+$ 计算值:581.1559;实测值581.1623。

[0803] 乙基6-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丙基)-4-(2-氯-4-氟苯基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯(40)。

[0804] 在氮气气氛下,将硼氢化钠(1.39g,36.9mmol)加入到39(5.36g,9.2mmol)的乙醇(150mL)溶液中。将混合物在50℃下搅拌4小时,然后真空浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,并用水(200mL)和盐水(200mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(10:0至0:10己烷:AcOEt),得到40,为黄色油状物(3.17g,64%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.79 (m,1H), 7.57-7.49 (m,1H), 7.44-7.40 (m,0.5H), 7.40-7.31 (m,1H), 7.17-7.09 (m,1H), 7.01-6.87 (m,1H), 6.22 (s,0.25H), 6.17 (s,0.2H), 6.11 (d, $J=2.4$ Hz,0.2H), 6.09 (d, $J=2.5$ Hz,0.25H), 5.92 (d, $J=7.4$ Hz,0.2H), 5.80 (d, $J=7.4$ Hz,0.25H), 5.67 (d, $J=7.2$ Hz,0.2H), 5.51 (d, $J=9.3$ Hz,0.25H), 4.24-3.83 (m,3.7H), 3.83-3.60 (m,2.3H), 3.47 (dd, $J=13.2,8.9$ Hz,0.3H), 3.41-3.27 (m,0.7H), 3.11-2.98 (m,0.5H), 2.93 (dd, $J=12.5,6.6$ Hz,0.25H), 2.77 (dd, $J=13.2,5.9$ Hz,0.25H), 2.43 (s,0.2H), 1.44 (s,9H), 1.16-1.08 (m,3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 163.3,162.8,162.7,162.5,161.9,161.8,160.8,160.3,158.6,158.1,157.0,156.7,156.1,154.8,151.0,149.3,149.2,148.3,147.5,146.6,145.8,144.0,144.0,143.3,142.9,142.0,141.9,138.4,136.5,136.4,133.6,133.5,132.6,131.0,130.6,130.6,130.5,130.5,124.6,124.5,123.1,117.3,117.3,117.1,117.0,117.0,116.8,116.7,115.1 (d, $J=21.9$ Hz), 114.5 (d, $J=20.8$ Hz), 106.7 (d, $J=16.1$ Hz), 79.8,79.8,79.1,79.1,65.5,65.4,65.3,65.2,63.5,63.2,63.1,62.8,60.8,60.8,60.6,60.6,60.4,59.6,58.0,57.9,56.4,55.9,53.4,52.2,52.1,52.1,51.5,51.5,49.7,49.6,36.0,36.0,35.8,32.9,32.2,28.5,28.4,28.4。 ^{19}F NMR (377MHz, $CDCl_3$) δ -110.8至-111.0 (m,F), -113.0至-113.0 (m,F), -113.1至-113.2 (m,F) .HRMS (ESI) m/z $C_{24}H_{29}ClFN_4O_5S[M+H]^+$ 计算值:539.1453;实测值539.1518。

[0805] 乙基6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氯-4-氟苯基)-1-(噻唑-2-基)-3,5,6,7-四氢吡咯并[1,2-c]嘧啶-4-羧酸酯(41)。

[0806] 在氮气气氛下,将甲磺酰氯(0.91mL,11.8mmol)加入到39(3.17g,5.9mmol)和三甲胺(1.6mL,5.9mmol)的二氯甲烷(150mL)溶液中。将混合物在40℃下搅拌24小时以完成反应。然后将混合物倒入 NH_4Cl 水溶液(200mL)中,并用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(7:3己烷:AcOEt),得到41,为黄色固体(2.00g,65%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, $J=3.2$ Hz,0.6H), 7.80 (d, $J=3.2$ Hz,0.4H), 7.37 (d, $J=3.2$ Hz,0.6H), 7.36 (d, $J=3.2$ Hz,0.4H), 7.32 (dd, $J=8.6,6.1$ Hz,0.6H), 7.28-7.23 (m,0.4H), 7.16-7.10 (m,1H), 6.97-6.89 (m,1H), 6.18 (s,0.6H), 6.17 (s,0.4H), 4.87-4.78 (m,1H), 4.50-4.30 (m,3H), 4.09-4.01 (m,2H), 3.56 (dd, $J=18.0,7.2$ Hz,0.4H), 3.41-3.34 (m,0.6H), 3.28 (dd, $J=18.4,6.3$ Hz,0.6H), 3.08 (dd, $J=18.0,6.1$ Hz,0.4H), 1.47 (s,5.4H), 1.46 (s,3.6H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz,1.8H), 1.13 (t, $J=7.1$ Hz,1.2H)。 ^{13}C NMR (101MHz, $CDCl_3$) δ 166.0,166.0,164.3,164.2,162.7,162.7,160.3,160.2,155.2,155.2,151.9,151.5,144.7,144.2,143.2,143.1,138.2 (d, $J=3.4$ Hz), 138.0 (d, $J=3.5$ Hz), 133.9 (dd, $J=12.4,10.5$ Hz), 130.8 (t, $J=9.3$ Hz), 122.80,117.2 (d, $J=10.4$ Hz), 117.0 (d, $J=10.4$ Hz), 114.3,114.1,96.5,96.3,80.2,60.0,59.9,57.9,56.6,56.4,56.2,48.0,37.6,

37.1, 28.4, 28.4, 14.2, 14.2. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.3至-113.5 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 521.1347; 实测值 521.1413。

[0807] 6-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-氯-4-氟苯基)-1-(噻唑-2-基)-3,5,6,7-四氢吡咯并[1,2-c]嘧啶-4-羧酸(42)。

[0808] 将氢氧化钠(456mg, 11.4mmol)在水(50mL)中的溶液加入到41(2.00g, 3.8mmol)在乙醇(150mL)中的溶液中。将混合物在60℃下搅拌48小时, 然后倒入氯化铵水溶液(200mL)中, 并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(6:4至0:10己烷:AcOEt), 得到42, 为橙色固体(1.48g, 79%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 0.45H), 7.24-7.17 (m, 0.55), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.14 (s, 0.55H), 6.11 (s, 0.45H), 4.98-4.80 (m, 1H), 4.48-4.17 (m, 3H), 3.56-2.99 (m, 2H), 1.46 (s, 5H), 1.45 (s, 4H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.1, 144.6, 144.1, 143.2, 143.2, 137.1, 134.1, 130.5, 123.0, 117.5, 117.2, 114.2 (d, $J=7.7\text{Hz}$), 114.0 (d, $J=7.5\text{Hz}$), 94.7, 58.1, 56.4, 56.1, 56.1, 47.8, 37.4, 28.4, 28.4, 14.2. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.3. HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 493.1034; 实测值 493.1099。

[0809] 叔丁基(3-(2-氯-4-氟苯基)-4-碘-1-(噻唑-2-基)-3,5,6,7-四氢吡咯并-[1,2-c]嘧啶-6-基)氨基甲酸酯(43)。

[0810] 将碘化钠(2.25g, 15.0mmol)添加到42(1.48g, 3.0mmol)和 Na_2CO_3 (350mg, 3.3mmol)在甲醇(70mL)和水(70mL)中的溶液中。用铝箔将烧瓶避光, 然后将oxone(1.94g, 3.15mmol)加入到混合物中, 并将反应搅拌18小时。将混合物倒入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液(200mL)中, 并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(6:4己烷:AcOEt), 得到43, 为黄色固体(926mg, 54%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 0.5H), 4.49-4.44 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 1.5H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 1.50-1.43 (m, 9H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.4, 163.0, 163.2, 160.5, 160.5, 155.1, 155.1, 145.3, 144.9, 143.2, 143.2, 141.5, 141.4, 137.3, 137.2, 136.9, 136.9, 134.0 (d, $J=8.6\text{Hz}$), 133.9 (d, $J=8.6\text{Hz}$), 131.5 (d, $J=1.9\text{Hz}$), 131.4 (d, $J=1.7\text{Hz}$), 122.5, 117.2 (d, $J=20.5\text{Hz}$), 117.0 (d, $J=20.1\text{Hz}$), 114.6, 114.4, 80.2, 65.5, 65.1, 64.7, 58.7, 57.8, 47.2, 40.6, 40.4, 28.4, 28.4. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -112.6至-112.7 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClFIN}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 575.0102; 实测值 575.0169。

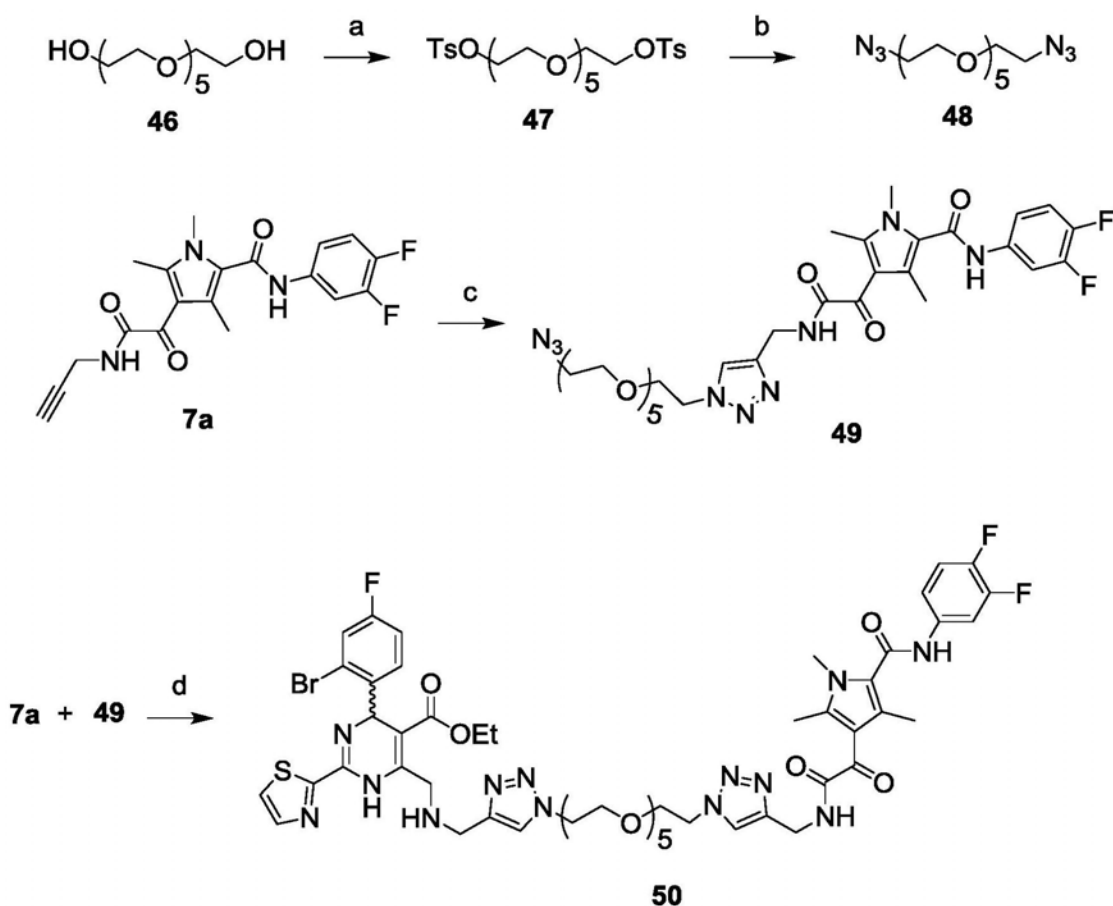
[0811] 叔丁基(3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(环丙基乙炔基)-1-(噻唑-2-基)-3,5,6,7-四氢吡咯并[1,2-c]嘧啶-6-基)氨基甲酸酯(44)。

[0812] 在氮气气氛下向43(100mg, 0.17mmol)的DMF(5mL)溶液中加入环丙基乙炔(22 μL , 0.26mmol)、三甲胺(0.07mL, 0.51mmol)、碘化铜(2mg, 0.01mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (21mg, 0.03mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 然后通过添加 NH_4Cl 水溶液(50mL)淬灭。溶液用乙酸乙酯(3×20mL)萃取, 合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(8:2己烷:AcOEt), 得到44, 为黄色油状物(69mg, 79%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84-7.79 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.86-4.70 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.31-1.18 (m,

1H), 0.78-0.66 (m, 2H), 0.63-0.45 (m, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.9, 164.9, 162.8, 162.8, 160.4, 160.3, 155.2, 145.4, 143.3, 142.6, 138.1, 138.0, 133.8, 133.7, 131.4 (d, J=8.9Hz), 131.2 (d, J=8.9Hz), 122.6, 122.5, 116.8 (d, J=24.6Hz), 116.4 (d, J=24.6Hz), 114.4 (d, J=20.9Hz), 114.4 (d, J=20.9Hz), 96.8, 96.7, 90.7, 90.5, 80.2, 71.9, 71.8, 59.4, 58.7, 57.8, 57.7, 48.1, 35.8, 28.5, 14.3, 8.8, 8.8, 0.5, 0.5. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.8至-113.9 (m, F), -114.0至-114.0 (m, F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 513.1449; 实测值 513.1516。

[0813] N-(3-(2-氯-4-氟苯基)-4-(环丙基乙炔基)-1-(噻唑-2-基)-3,5,6,7-四氢-吡咯并[1,2-c]嘧啶-6-基)环丙烷磺酰胺 (45)。

[0814] 在0℃下, 将HCl的二噁烷溶液 (4M, 1.5mL) 加入到44 (69mg, 0.13mmol) 的DCM (10mL) 溶液中。然后将混合物在室温搅拌18h, 然后真空浓缩。在氮气氛围下, 向粗化合物 (LC-MS (ESI) m/z: 413 [M+H]⁺) 的吡啶 (2mL) 溶液中加入环丙烷磺酰氯 (20μL, 0.2mmol)。将混合物室温下搅拌2h。在4小时内每2小时再次加入环丙烷磺酰氯 (20μL, 0.2mmol), 以完成反应。然后将混合物倒入 Na_2CO_3 饱和水溶液 (30mL) 中, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用水 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 然后经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化 (8:2 己烷:AcOEt), 得到45 (25mg, 37%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J=3.2Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 7.00 (dt, J=8.3, 2.6Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.81 (d, J=7.7Hz, 1H), 4.49 (dd, J=11.7, 5.7Hz, 1H), 4.44 (dd, J=12.1, 4.0Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.07 (dd, J=16.3, 7.3Hz, 1H), 2.75 (dd, J=16.9, 4.5Hz, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 3H), 1.06-1.00 (m, 2H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.62-0.49 (m, 2H). ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 164.7, 162.8, 160.4, 145.1, 143.3, 141.7, 137.8 (d, J=3.4Hz), 133.8 (d, J=10.4Hz), 131.4 (d, J=8.8Hz), 122.7, 116.8, 116.6, 114.5, 114.3, 97.1, 91.0, 71.6, 59.2, 57.8, 50.9, 36.4, 31.4, 8.8, 6.0, 5.9, 0.5. ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -113.62 (q, J=7.9Hz). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{ClFN}_4\text{O}_2\text{S}_2[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 517.0857; 实测值 517.0922。



[0815]

[0816] 方案29:

[0817] 试剂和条件:a) 甲苯磺酰氯,三乙胺, CHCl_3 , RT 2h;b) 叠氮化钠,DMF, 80°C , 24h;c) 48, 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C 微波, 20min;d) 抗坏血酸钠, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, RT, 3h。

[0818] 3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二基双(4-甲基苯磺酸酯) (47)。

[0819] 在 0°C 下, 将三乙胺 (0.92mL, 6.4mmol) 和甲苯磺酰氯 (0.91g, 4.8mmol) 添加到3,6,9,12,15-五氧杂庚烷-1,17-二醇46 (0.4mL, 1.6mmol) 的氯仿溶液中 (10mL)。然后将混合物在室温搅拌2h, 用 Na_2CO_3 饱和溶液 (100mL) 淬灭, 然后用 DCM ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化 (7:3 己烷:AcOEt), 得到47, 为油状物 (870mg, 92%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 4H), 7.34 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 4H), 4.17-4.13 (m, 4H), 3.70-3.66 (m, 4H), 3.62 (s, 8H), 3.58 (s, 8H), 2.45 (s, 6H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 144.8, 133.0, 129.8, 128.0, 70.7, 70.6, 70.5, 70.5, 69.3, 68.7, 21.6。

[0820] 1,17-二叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷 (48)。

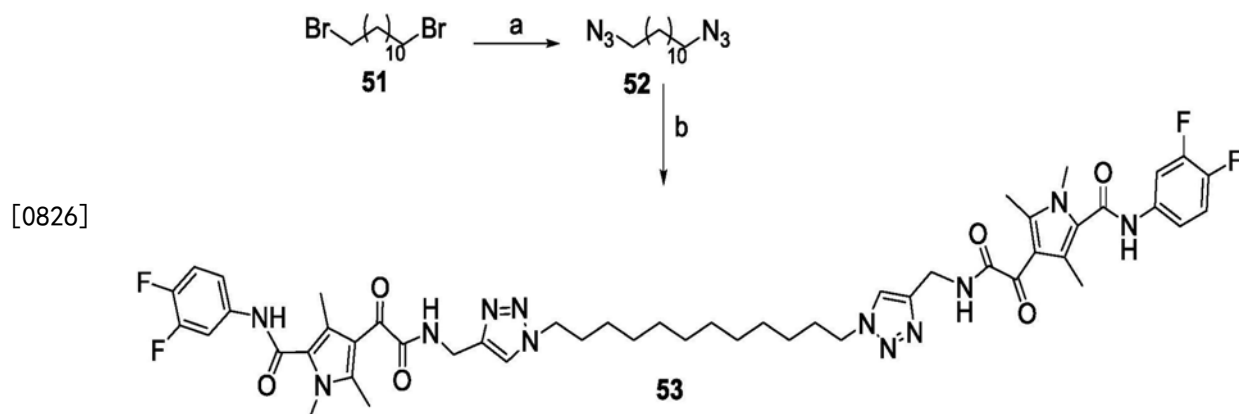
[0821] 在氮气氛围下, 将叠氮化钠 (385mg, 5.9mmol) 加入到47 (870mg, 1.47mmol) 的 DMF (8mL) 溶液中。将混合物在 80°C 下搅拌24h。加入水 (100mL), 然后用己烷 ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到48 (430mg, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.70-3.64 (m, 20H), 3.41-3.37 (m, 4H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 70.4, 70.4, 70.3, 69.8, 50.5。LC-MS (ESI) m/z : 333.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0822] 4-(2-(((1-(17-叠氮基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (49)。

[0823] 将7a (50mg, 0.13mmol)、48 (95mg, 0.26mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (4mg)、抗坏血酸钠 (8mg) 在乙腈 (1mL) 和 H_2O (0.5mL) 中的混合物在微波辐射下于80℃搅拌20分钟。将混合物用乙酸乙酯稀释,并用饱和NaCl溶液洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化 (98:2DCM:MeOH),得到49 (36mg, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (ddd, $J=12.2, 7.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.13 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.56 (m, 2H), 4.53 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.85 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.70-3.56 (m, 20H), 3.37 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 186.8, 164.8, 160.2, 151.3 (d, $J=13.2\text{Hz}$), 148.9 (d, $J=13.0\text{Hz}$), 148.2 (d, $J=12.9\text{Hz}$), 145.8 (d, $J=12.8\text{Hz}$), 141.9, 134.4 (dd, $J=8.6, 3.1\text{Hz}$), 126.1, 123.7, 123.4, 117.7, 117.3 (d, $J=18.0\text{Hz}$), 115.6 (dd, $J=5.8, 3.5\text{Hz}$), 109.8 (d, $J=21.8\text{Hz}$), 70.6, 70.6, 70.5, 70.5, 70.4, 70.0, 69.3, 50.7, 50.4, 34.9, 32.3, 12.3, 12.0。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -135.6至-135.7 (m, F), -142.4至-142.5 (m, F)。HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 706.3046; 实测值 706.3102。

[0824] 乙基4-(2-溴-4-氟苯基)-6-((((1-(17-(4-((2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基)氨基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)甲基)-2-(噻唑-2-基)-1,4-二氢嘧啶-5-羧酸酯 (50)。

[0825] 将7a (22mg, 0.05mmol)、49 (36mg, 0.05mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (50mg, 0.2mmol)、抗坏血酸钠 (60mg, 0.3mmol) 在乙腈 (4mL) 和 H_2O (3mL) 中的混合物在室温下搅拌3小时。将混合物用DCM稀释,并用pH 9的 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液洗涤两次。将有机相用 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化 (96:4DCM:MeOH),得到50 (10mg, 17%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.81 (s, 0.5H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1.4H), 7.82 (s, 0.4H), 7.79 (s, 0.6H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.69 (s, 0.4H), 7.64-7.59 (m, 0.6H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.43 (d, $J=3.1\text{Hz}$, 0.6H), 7.33-7.20 (m, 2.6H), 7.17-7.07 (m, 1H), 7.02 (dt, $J=8.2, 2.5\text{Hz}$, 0.4H), 6.96 (dt, $J=8.3, 2.6\text{Hz}$), 6.14-6.08 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 0.4H), 4.66-4.60 (m, 1.6H), 4.55-4.46 (m, 4H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1.4H), 4.03-3.96 (m, 0.6H), 3.91 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 4H), 3.75-3.69 (m, 0.6H), 3.67 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 16H), 2.37 (s, 1.8H), 2.36 (s, 1.2H), 2.31 (s, 1, 2H), 2.26 (s, 1, 8H), 1.29-1.22 (m, 1.2H), 1.10 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1.8H)。 ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 186.8, 169.1, 166.1, 164.8, 164.7, 163.1, 162.2, 160.2, 160.2, 160.1, 160.1, 151.1, 147.8, 145.9, 144.3, 143.8, 143.7, 143.6, 143.2, 141.8, 141.8, 140.1, 140.0, 134.5, 131.4 (d, $J=9.0\text{Hz}$), 130.7 (d, $J=8.6\text{Hz}$), 126.2, 126.1, 124.3, 123.6, 123.6, 123.3, 123.3, 123.1, 123.1, 120.5 (d, $J=24.7\text{Hz}$), 120.0 (d, $J=24.2\text{Hz}$), 117.7, 117.7, 117.3, 117.3, 117.1, 117.1, 115.6, 115.5, 115.1, 114.9, 109.9, 109.8, 109.7, 109.3, 97.1, 70.5, 70.4, 69.5, 69.4, 60.4, 59.8, 58.6, 52.1, 51.6, 50.3, 50.2, 47.4, 44.8, 37.1, 35.0, 32.3, 29.7, 14.2, 14.1, 12.3, 12.2, 12.1, 12.1。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -110.7 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 0.4F), -113.4 (q, $J=8.1\text{Hz}$, 0.6F), -135.6至-135.7 (m, F), -142.4至-142.7 (m, F)。HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{BrF}_3\text{N}_{13}\text{O}_{10}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 1182.3364; 实测值 1182.3429。



[0827] 方案30:

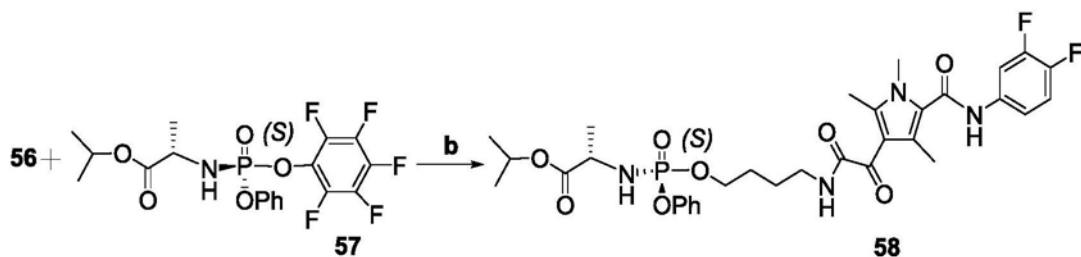
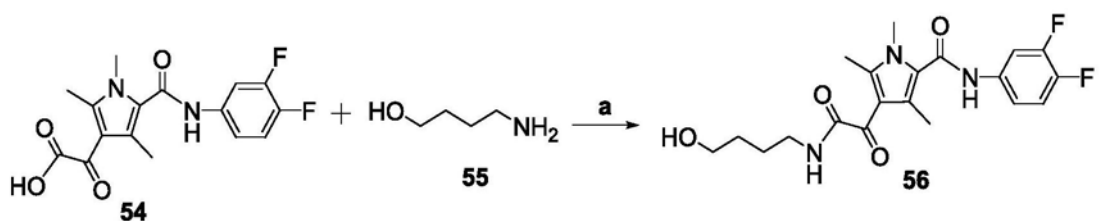
[0828] 试剂和条件:a)叠氮化钠,DMF,80℃,过夜;b)7a,抗坏血酸钠,CuSO₄·5H₂O,ACN/H₂O,80℃微波,10min。

[0829] 1,10-二叠氮基十二烷(52)

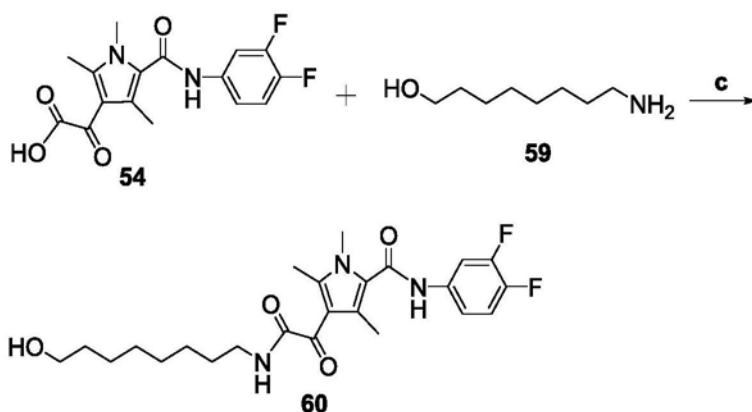
[0830] 在氮气氛围下,将叠氮化钠(260mg)加入到1,10-二溴十二烷(340mg)的DMF(2mL)溶液中。将混合物在80℃搅拌过夜。加入水,并用己烷萃取三次。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到1,10-二重氮十二烷52。

[0831] 4,4'-(2,2'-(((十二烷-1,12-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(53)

[0832] 将7a(92mg,0.25mmol)、1,12-二叠氮基十二烷52(25mg,0.1mmol)、CuSO₄·5H₂O(4mg)、抗坏血酸钠(8mg)的乙腈(0.5mL)和H₂O(0.3mL)溶液在微波辐射下于80℃搅拌10分钟。将混合物用AcOEt稀释,并用饱和NaCl溶液洗涤。将有机相用Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(98:2DCM:MeOH),得到53(55mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.69(s,2H),7.88(s,2H),7.78-7.73(m,2H),7.61(s,2H),7.34-7.31(m,2H),7.14-7.07(m,2H),4.48(s,4H),4.30(t,J=7.2Hz,4H),3.62(s,6H),2.29(s,6H),2.21(s,6H),1.85(t,J=6.4Hz,4H),1.27-1.21(m,16H);¹⁹F NMR(377MHz,CDCl₃) δ-135.8--135.9(m),δ-142.5--142.6(m);MS(ESI):m/z[M+H]⁺C₅₀H₅₉F₄N₁₂O₆计算值:999.5,实测值:999.6。



[0833]



[0834] 方案31

[0835] 试剂和条件：(b) CDI, DMF, 45°C, 24h, 52%；(b) ^tBuMgCl, THF, r, t, 24h, 40%；(c) HATU, DIPEA, DMF, 45°C, 24h, 50%。

[0836] N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-((4-羟基丁基)氨基)-2-氧乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (56)

[0837] 向2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧乙酸54 (75mg, 0.22mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入CDI (90mg, 0.56mmol) 和4-氨基-丁-1-醇55 (50mg, 0.56mmol)。在室温搅拌24小时后, 将反应混合物倒入饱和NH₄Cl (20mL) 中, 并用CHCl₃ (3×50mL) 萃取。合并有机层, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 残余物通过Combi-快速色谱法纯化, 得到N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-((4-羟基丁基)氨基)-2-氧乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺56 (69mg, 52% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, 1H), 8.60 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 4.37 (t, J=5.1Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.47-1.36 (m, 4H); MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₀H₂₄F₂N₃O₄ 计算值: 408.4, 实测值: 408.4。

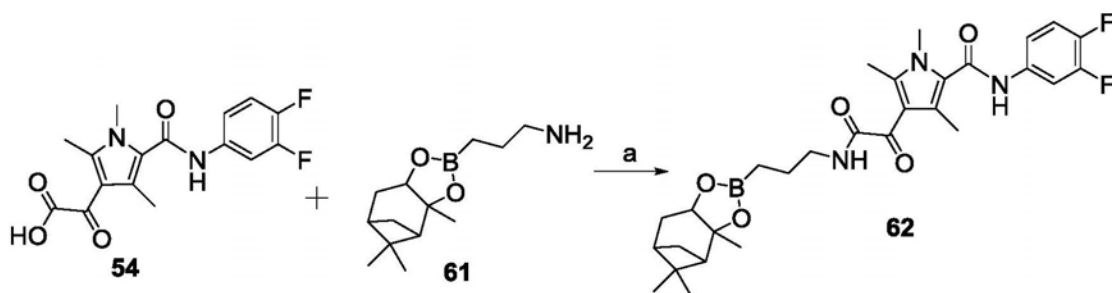
[0838] 异丙基 ((S)-4-(2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氨基)丁氧基) (苯氧基) 磷酰基)-L-丙氨酸酯 (58)

[0839] 在0°C下, 向N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-(4-羟基丁基氨基)-2-氧乙酰基)-1,3,5-三

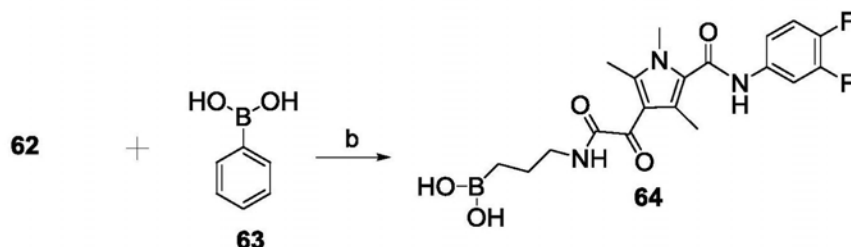
甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺56 (10mg, 0.025mmol) 在干燥THF (2mL) 中的搅拌混合物中加入1.0M的叔丁基氯化镁的THF溶液 (74μL, 0.074mmol)。将得到的混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物冷却至0℃, 然后在2min的时间内加入(S)-2-[(S)-(2,3,4,5,6-五氟苯氧基)-苯氧基磷酰基氨基]丙酸异丙基酯57 (17mg, 0.037mmol) 的THF (1.0mL) 溶液。将混合物在室温搅拌24小时, 冷却至0℃, 然后用饱和NH₄Cl溶液 (0.1mL) 淬灭。蒸发溶剂, 将残余物通过Combi-快速色谱法纯化 (DCM/MeOH=30:1至10:1), 得到58 (6.6mg, 40%收率), 为泡沫。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ7.83-7.77 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.27-7.17 (m, 4H), 5.02-4.95 (m, 2H), 4.18-4.11 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.78-1.69 (m, 4H), 1.36-1.31 (m, 3H), 1.26-1.23 (m, 6H)。MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₃₂H₄₀F₂N₄O₈P 计算值: 677.7, 实测值: 677.5。

[0840] N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-(8-羟基辛基氨基)-2-氧乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (60)

[0841] 向2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧乙酸54 (100mg, 0.30mmol) 的DMF (4mL) 溶液中加入HATU (283mg, 0.74mmol)、8-氨基-1-辛醇59 (86mg) 和DIPEA (208μL, 0.59mmol)。在45℃搅拌24小时后, 将反应混合物倒入饱和NH₄Cl (30mL) 中, 并用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机层, 经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 残余物通过Combi-快速色谱法纯化 (DCM/MeOH=100:1至10:1), 得到60 (69mg, 50%收率)。¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ7.83-7.78 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H), 1.38 (brs, 8H); MS (ESI): m/z [M+H]⁺ C₂₄H₃₂F₂N₃O₄ 计算值: 464.5, 实测值: 464.5。



[0842]



[0843] 方案32.

[0844] 试剂和条件: (a) HATU, DIPEA, DMF, r.t., 24h, 45%; (b) 1N HCl, H₂O, THF, 60℃, 24h, 70%。

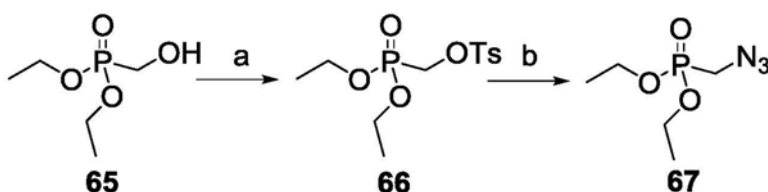
[0845] N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-4-(2-氧代-2-((3-(3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼戊烷(dioxaborol)-2-基)丙基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-2-

甲酰胺 (62)

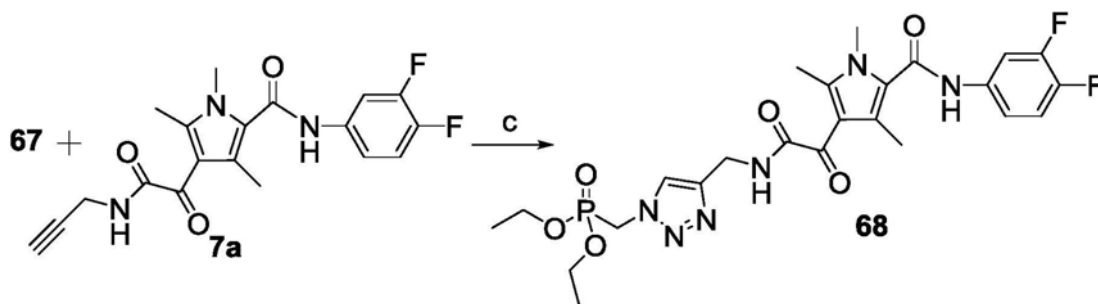
[0846] 向2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧乙酸54 (600mg, 1.78mmol) 的DMF (40mL) 溶液中加入HATU (1.70g, 4.46mmol)、DIPEA (1.25mL, 7.14mmol) 和3-(3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基) 丙-1-胺61 (508mg, 2.14mmol)。在室温搅拌24小时后, 将反应混合物倒入饱和NH₄Cl (30mL) 中, 并用EtOAc (3×50mL) 萃取。合并有机层并经Na₂SO₄干燥, 真空浓缩, 残余物通过Combi-快速色谱法纯化(己烷/EtOAc=10:1至1:3), 得到N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-4-(2-氧代-2-((3-(3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基) 丙基) 氨基) 乙酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺62 (446mg, 45% 收率)。¹H NMR (400MHz, CH₃COCH₃-d₆) δ9.52 (s, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 1H), 4.29 (dd, J=8.7Hz, 1.92Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (dd, J=13.7Hz, 6.5Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.88-1.86 (m, 1H), 1.81-1.76 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.11 (d, J=10.8Hz, 1H), 0.86-0.82 (m, 5H)。HRMS (ESI): m/z [M+H]⁺C₂₉H₃₇BF₂N₃O₅ 计算值: 556.27943, 实测值: 556.2786。

[0847] (3-(2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氨基) 丙基) 硼酸 (64)

[0848] 向N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-4-(2-氧代-2-((3-(3a,5,5-三甲基六氢-4,6-甲撑苯并[d][1,3,2]二氧杂硼戊烷-2-基) 丙基) 氨基) 乙酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺62 (30mg, 0.054mmol) 和苯基硼酸 (13mg, 0.108mmol) 在Et₂O (2mL) 和H₂O (2mL) 中的溶液中加入1N HCl (0.5mL), 将所得混合物在50℃搅拌48小时, 然后真空浓缩, 并将残余物通过Combi-flash色谱法纯化(DCM/MeOH=100:1至5:1), 得到(3-(2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酰氨基) 丙基) 硼酸64 (16mg, 70% 收率)。¹H NMR (400MHz, CH₃COCH₃-d₆) δ9.48 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.77 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.73-1.69 (m, 2H), 0.79 (t, J=8.0Hz, 2H); MS (ESI): m/z [M+H]⁺C₁₉H₂₃BF₂N₃O₅ 计算值: 422.2, 实测值: 422.3。



[0849]



[0850] 方案33

[0851] 试剂和条件: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0℃至r.t., 24h; (b) NaN₃, (NH₄)₂SO₄, MeOH, 65℃,

4h; (c) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, 100°C , 2h。

[0852] (二乙氧基磷酰基 (biethoxyphosphoryl)) 甲基4-甲基苯磺酸酯 (66)

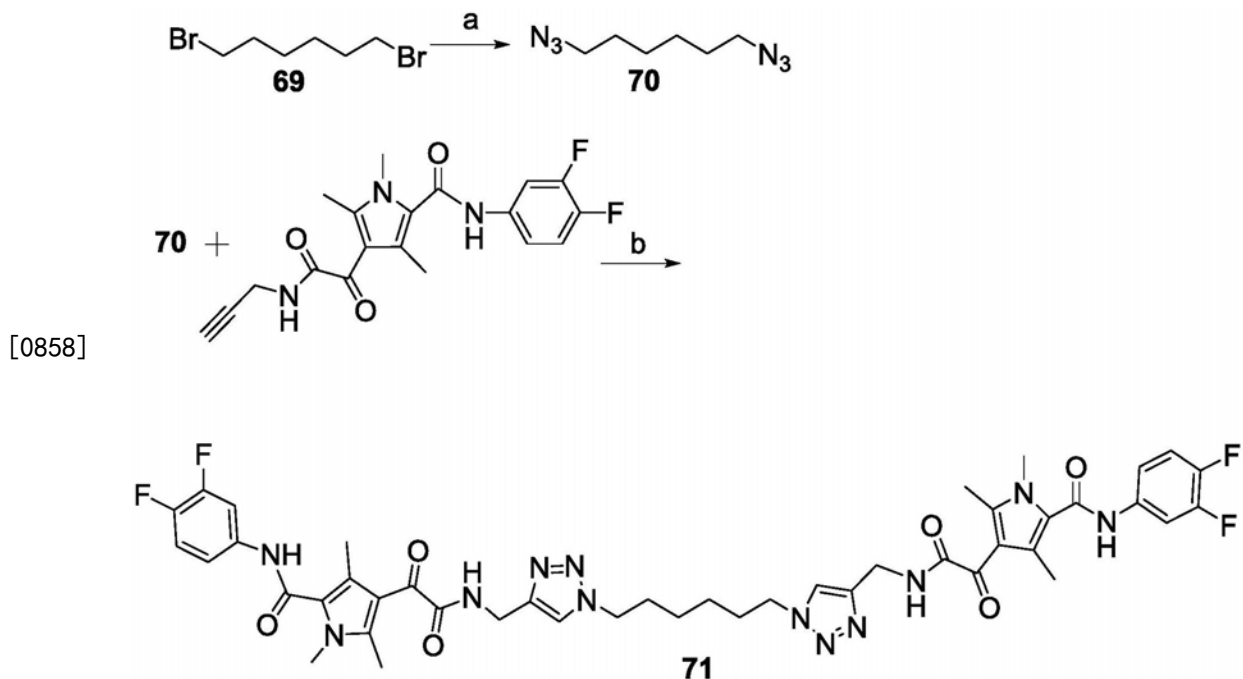
[0853] 在 0°C 下,向化合物65 (3.0g, 17.8mmol, 1eq)、 Et_3N (5.0mL, 35.6mmol, 2eq) 在DCM (90mL) 中的溶液中加入TsCl (3.4g, 17.8mmol, 1.0eq)。将得到的混合物在室温搅拌24小时,并用冷的饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬灭。然后将水层用DCM ($3 \times 80\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/乙酸乙酯3:1至1:2),得到产物66 (4.0g, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.20-4.13 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。

[0854] 二乙基 (叠氮基甲基) 膦酸酯 (67)

[0855] 向化合物66 (2.4g, 7.45mmol, 1.0eq) 和 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (1.97g, 14.89, 2.0eq) 在MeOH (50mL) 中的溶液中添加 NaN_3 (0.97g, 14.89mmol, 2.0eq)。将所得混合物在 65°C 下搅拌24小时,并用冷 H_2O (100mL) 淬灭。然后将水层用EtOAc ($2 \times 200\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/乙酸乙酯10:1至1:4),得到产物67 (1.18g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.25-4.18 (m, 4H), 3.48 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 1.38 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0856] 二乙基 ((4-((2-(5-((3,4-二氟苯基) 氨甲酰基) -1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基) -2-氧代乙酰氨基) 甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基) 甲基) 膦酸酯 (68)

[0857] 在Ar气氛下,向化合物67 (103mg, 0.54mmol, 2.0eq) 和化合物7a (100mg, 0.27mmol, 1.0eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3mL/6.0mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (15mg) 和抗坏血酸钠 (30mg)。将所得混合物在 100°C 下搅拌过夜。将混合物用20mL冷 H_2O 稀释,并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1),得到产物68 (138mg, 91%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 5.10 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 4.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.10-4.03 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.21 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.2至-137.3 (m, 1F), -144.2至-144.3 (m, 1F)。HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{P} [\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 567.1933; 实测值567.1918。



[0859] 方案34

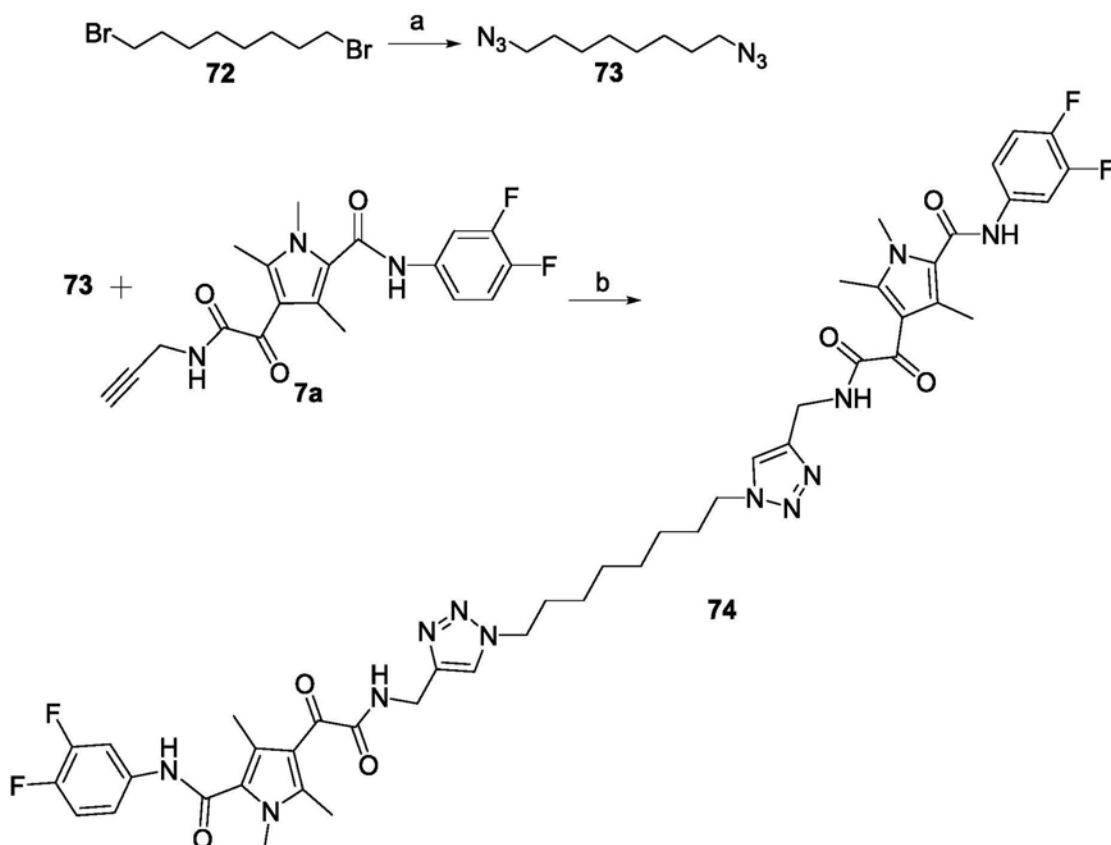
[0860] 试剂和条件：(a) NaN_3 , DMF/ H_2O , 90°C , 过夜；(b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 90°C , 8h。

[0861] 1,6-二叠氮基己烷 (70)

[0862] 向化合物69 (2.5g, 10.25mmol, 1.0eq) 的DMF/ H_2O (54mL/6mL) 溶液中加入 NaN_3 (1.3g, 20.49mmol, 2.0当量)。将所得混合物在 90°C 下搅拌过夜, 并用冷 H_2O (50mL) 淬灭。然后将水层用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯10:1至1:4), 得到产物70 (1.4g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.33 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 1.58-1.51 (m, 4H), 1.39-1.33 (m, 4H)。

[0863] 4,4'-(2,2'-(((己烷-1,6-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (71)

[0864] 在Ar气氛下, 向化合物70 (100mg, 0.27mmol, 1.0eq) 和化合物7a (22.5mg, 0.13mmol, 0.5eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (3mL/5mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (24mg) 和抗坏血酸钠 (48mg)。将所得混合物在 90°C 下搅拌8小时。将混合物用40mL冷 H_2O 稀释, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物71 (62mg, 51%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 2H), 9.18 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 4.44 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 4H), 4.31 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 1.23 (s, 4H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1至-137.2 (m, 1F), -144.2至-144.4 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{44}\text{H}_{47}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 915.9; 实测值 915.2。



[0865]

[0866] 方案35

[0867] 试剂和条件: (a) NaN_3 , DMF, 80°C , 过夜; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 80°C , 微波, 20分钟。

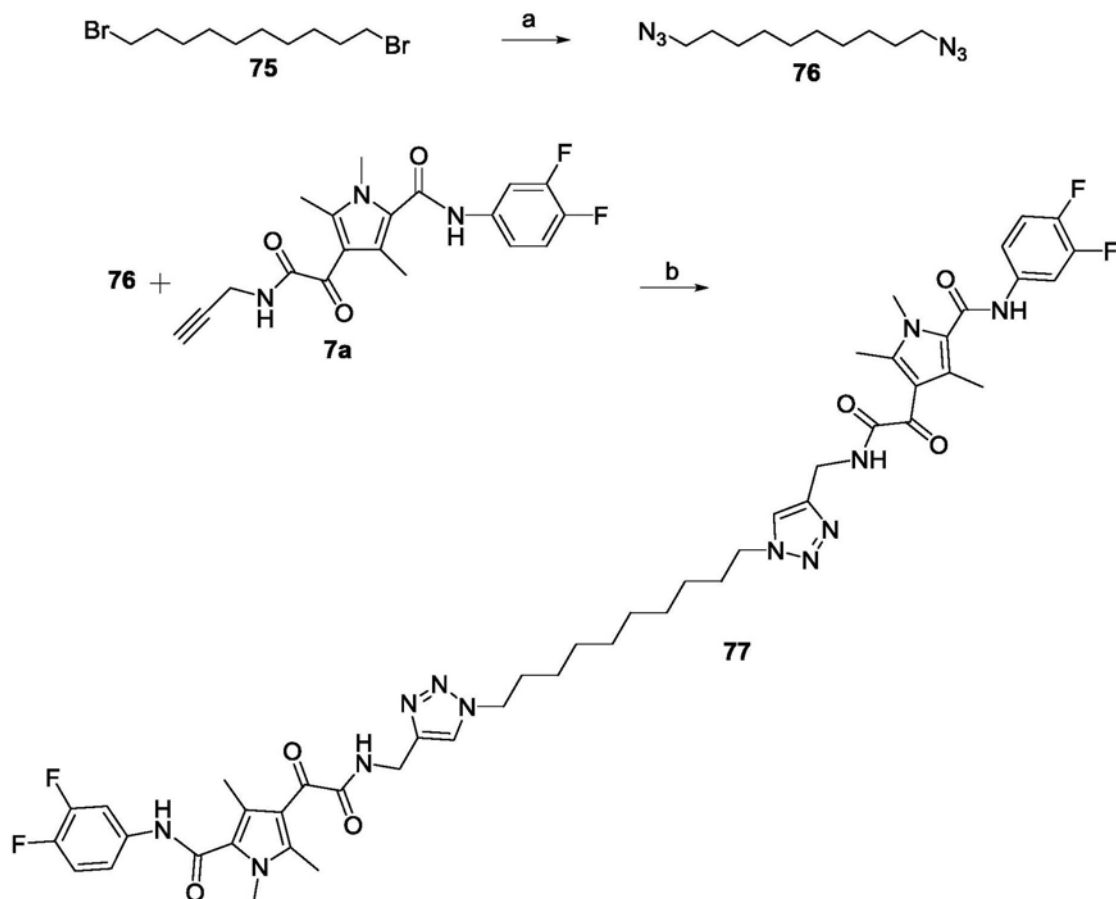
[0868] 1,8-二叠氮基辛烷 (73)

[0869] 向化合物72 (544mg, 2.0mmol, 1.0eq) 的DMF (9mL) 溶液中加入 NaN_3 (400mg, 6.2mmol, 3.1当量)。将所得混合物在 80°C 下搅拌过夜, 并用冷 H_2O (50mL) 淬灭。然后将水层用 EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯10:1至1:4), 得到产物73 (275mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.26 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 1.64-1.57 (m, 4H), 1.39-1.31 (m, 8H)。

[0870] 4,4'-(2,2'-(((辛烷-1,8-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (74)

[0871] 在 Ar 气氛下, 向化合物73 (8mg, 0.04mmol, 0.4eq) 和化合物7a (38mg, 0.1mmol, 1.0eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (0.6mL/1mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (6mg) 和抗坏血酸钠 (12mg)。将得到的混合物在 80°C 微波下搅拌20分钟。将混合物用30mL冷 H_2O 稀释, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物74 (19mg, 50%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 4.45 (s, 4H), 4.27 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 4H), 3.57 (s, 6H), 2.25 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 8.09 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 4H), 1.23-1.19 (m, 8H)。 ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -135.9至-136.0 (m, 1F), -142.5至-142.6 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 944.0; 实测值

943.7。



[0872]

[0873] 方案36

[0874] 试剂和条件：(a) NaN_3 , DMF, 60°C , 过夜；(b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 100°C , 过夜。

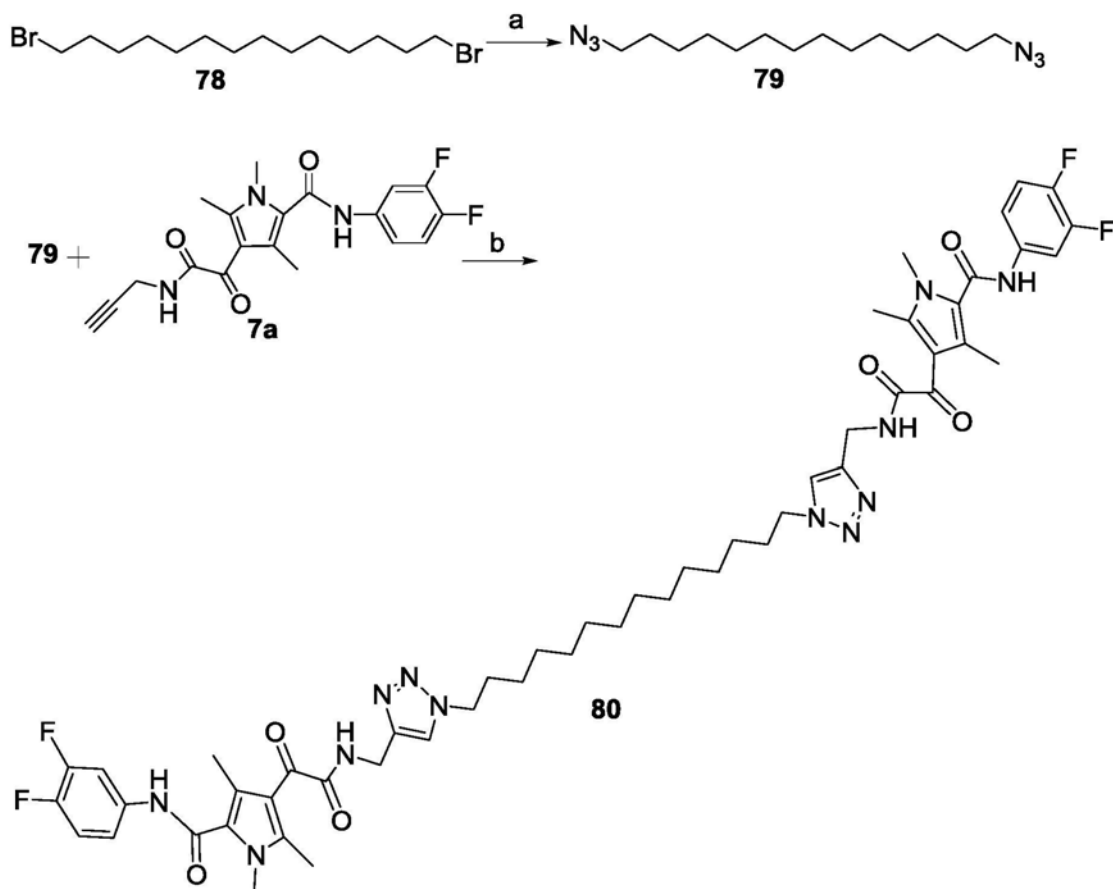
[0875] 1,10-二叠氮基癸烷 (76)

[0876] 向化合物75 (2.5g, 8.33mmol, 1.0eq) 的DMF (100mL) 溶液中加入 NaN_3 (1.6g, 24.99mmol, 3.0当量)。将所得混合物在 60°C 下搅拌过夜, 并用冷 H_2O (50mL) 淬灭。然后将水层用EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (己烷/乙酸乙酯20:1至1:4), 得到产物76 (1.68g, 90%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.31 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 4H), 1.57-1.50 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 12H)。

[0877] 4,4'-(2,2'-(((癸烷-1,10-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (77)

[0878] 在Ar气氛下, 向化合物76 (30mg, 0.134mmol, 0.5eq) 和化合物7a (100mg, 0.268mmol, 1.0eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (5mL/10mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg) 和抗坏血酸钠 (40mg)。将所得混合物在 100°C 下搅拌过夜。将混合物用30mL冷 H_2O 稀释, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物77 (52mg, 40%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.31-7.30 (m, 2H), 7.11-

7.05 (m, 2H), 4.51 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.59 (s, 6H), 2.27 (s, 6H), 2.18 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.24-1.19 (m, 12H). ^{19}F NMR (377MHz, CDCl_3) δ -135.8至-135.9 (m, 1F), -142.5至-142.6 (m, 1F). LCMS (ESI) m/z $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 972.0; 实测值 971.3。



[0879]

[0880] 方案37

[0881] 试剂和条件: (a) NaN_3 , DMF, 90°C , 24h; (b) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 100°C , 过夜。

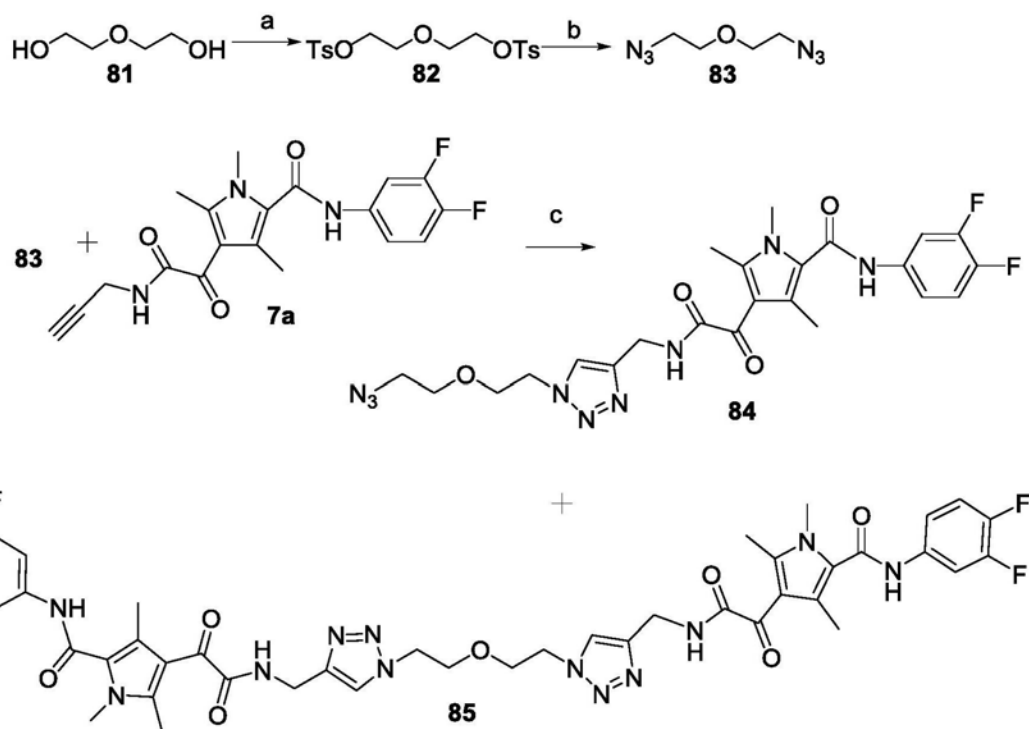
[0882] 1,14-二叠氮基十四烷 (79)

[0883] 向化合物78 (500mg, 1.40mmol, 1.0eq) 的DMF (20mL) 溶液中加入 NaN_3 (274mg, 4.21mmol, 3.0当量)。将所得混合物在 90°C 下搅拌24小时,并用冷 H_2O (40mL) 淬灭。然后将水层用EtOAc ($2 \times 50\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯20:1至1:4),得到产物79 (339mg, 86%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.26 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 4H), 1.62-1.56 (m, 4H), 1.38-1.27 (m, 20H)。

[0884] 4,4'-(2,2'-(((十四烷-1,14-二基双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (80)

[0885] 在Ar气氛下,向化合物79 (30mg, 0.107mmol, 0.5eq) 和化合物7a (80mg, 0.214mmol, 1.0eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (8mL/12mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg) 和抗坏血酸钠 (40mg)。将所得混合物在 100°C 下搅拌过夜。将混合物用30mL冷 H_2O 稀释,并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱

法纯化(DCM/MeOH,从100:1至5:1),得到产物80(55mg,50%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.08(s,2H),7.76-7.71(m,2H),7.57(s,2H),7.54(t,J=5.9Hz,2H),7.24-7.22(m,2H),7.22-7.09(m,2H),4.56(d,J=5.9Hz,4H),4.32(t,J=7.2Hz,4H),3.67(s,6H),2.34(s,6H),2.29(s,6H),1.87(t,J=7.2Hz,4H),1.29-1.22(m,20H)。¹⁹F NMR(377MHz,CDCl₃) δ-135.8至-135.9(m,1F),-142.5至-142.6(m,1F)。LCMS(ESI)m/z C₅₂H₆₃F₄N₁₂O₆[M+H]⁺计算值:1028.1;实测值1027.3。



[0886]

[0887] 方案38

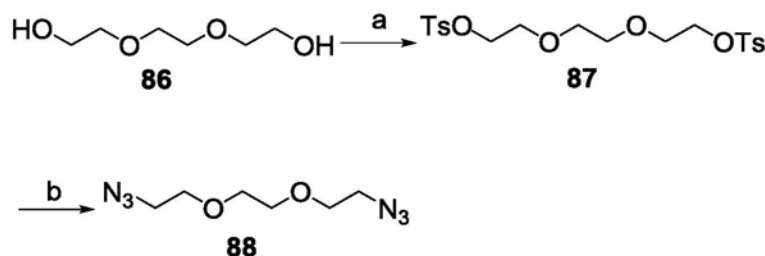
[0888] 试剂和条件:(a) TsCl,Et₃N,DCM,0℃至r.t.,过夜;(b) NaN₃,DMF,80℃,过夜;(b) CuSO₄·5H₂O,抗坏血酸钠,100℃,过夜。

[0889] 1-叠氮基-2-(2-叠氮基乙氧基)乙烷(83)

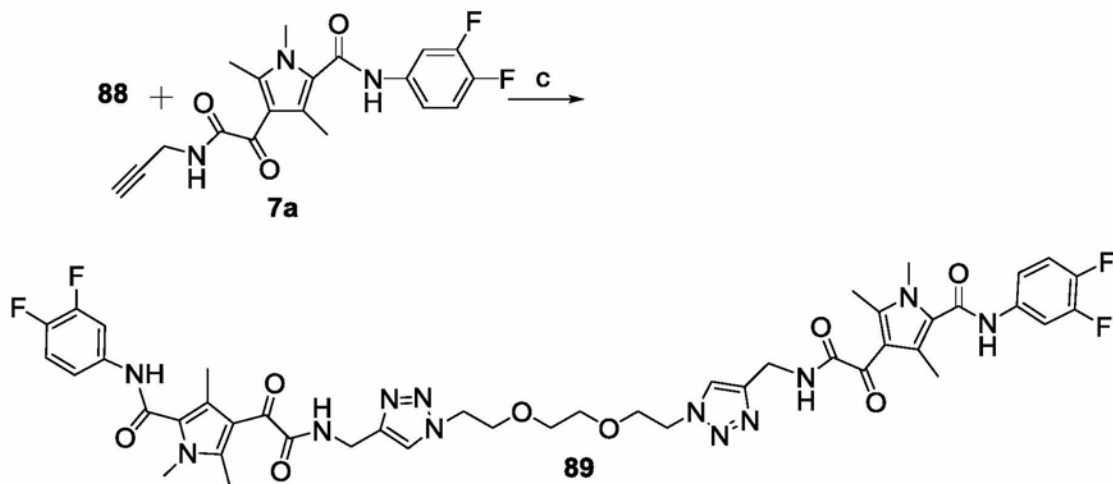
[0890] 在0℃下,向化合物81(2.1g,19.79mmol,1eq)、Et₃N(8.3mL,59.37mmol,3eq)在DCM(60mL)中的溶液中加入TsCl(8.3g,43.54mmol,2.2eq)。将得到的混合物在室温搅拌24小时,并用冷的Na₂S₂O₃饱和溶液淬灭。然后将水层用DCM(3×100mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩,得到粗品化合物82(10g)。向化合物82(7.5g,18.09mmol,1eq)的DMF(150mL)溶液中添加NaN₃(2.6g,39.8mmol,2.2eq)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜,并用冷H₂O(100mL)淬灭。然后将水层用EtOAc(2×200mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯20:1至1:1),得到产物83(1.2g,两步收率52%)。¹H NMR(400MHz,CD₃COCD₃) δ3.73-3.71(m,4H),3.43(t,J=7.2Hz,4H)。

[0891] 4-(2-(((1-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(84)和4,4'-((2,2'-(((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(85)

[0892] 在Ar气氛下,向化合物83 (16.7mg, 0.107mmol, 0.5eq) 和化合物7a (80mg, 0.214mmol, 1.0eq) 在H₂O/CH₃CN (8mL/12mL) 中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O (20mg) 和抗坏血酸钠 (40mg)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物用30mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物84 (28mg, 25%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1H), 9.20 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 4.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.85 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.4Hz, 5H), 3.39-3.36 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -137.1至-137.3 (m, 1F), -144.2至-144.4 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z C₂₃H₂₆F₂N₉O₄ [M+H]⁺ 计算值: 530.5; 实测值 530.1; 以及产物85 (58mg, 60%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 2H), 9.19 (t, J=5.7Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 4.50 (t, J=5.0Hz, 4H), 4.45 (d, J=5.7Hz, 4H), 3.79 (t, J=5.2Hz, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.34 (s, 6H), 2.20 (s, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆) δ -137.1至-137.2 (m, 1F), -144.2至-144.4 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z C₄₂H₄₃F₄N₁₂O₇ [M+H]⁺ 计算值: 903.9; 实测值 903.1。



[0893]



[0894] 方案39

[0895] 试剂和条件: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0℃至r.t., 16h; (b) NaN₃, DMF, 100℃, 过夜; (b) CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, CH₃CN/H₂O 100℃, 8h。

[0896] (乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)双(4-甲基苯磺酸酯) (87)

[0897] 在0℃下,向化合物86 (2.0g, 13.3mmol, 1eq)、Et₃N (4.6mL, 33.3mmol, 2.5eq) 在DCM (50mL) 中的溶液中加入TsCl (5.6g, 29.3mmol, 2.2eq)。将得到的混合物在室温搅拌16小时,并用冷的Na₂S₂O₃饱和溶液淬灭。然后将水层用DCM (3×100mL) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/乙酸乙酯

3:1至1:2),得到产物87(5.2g,85%)。

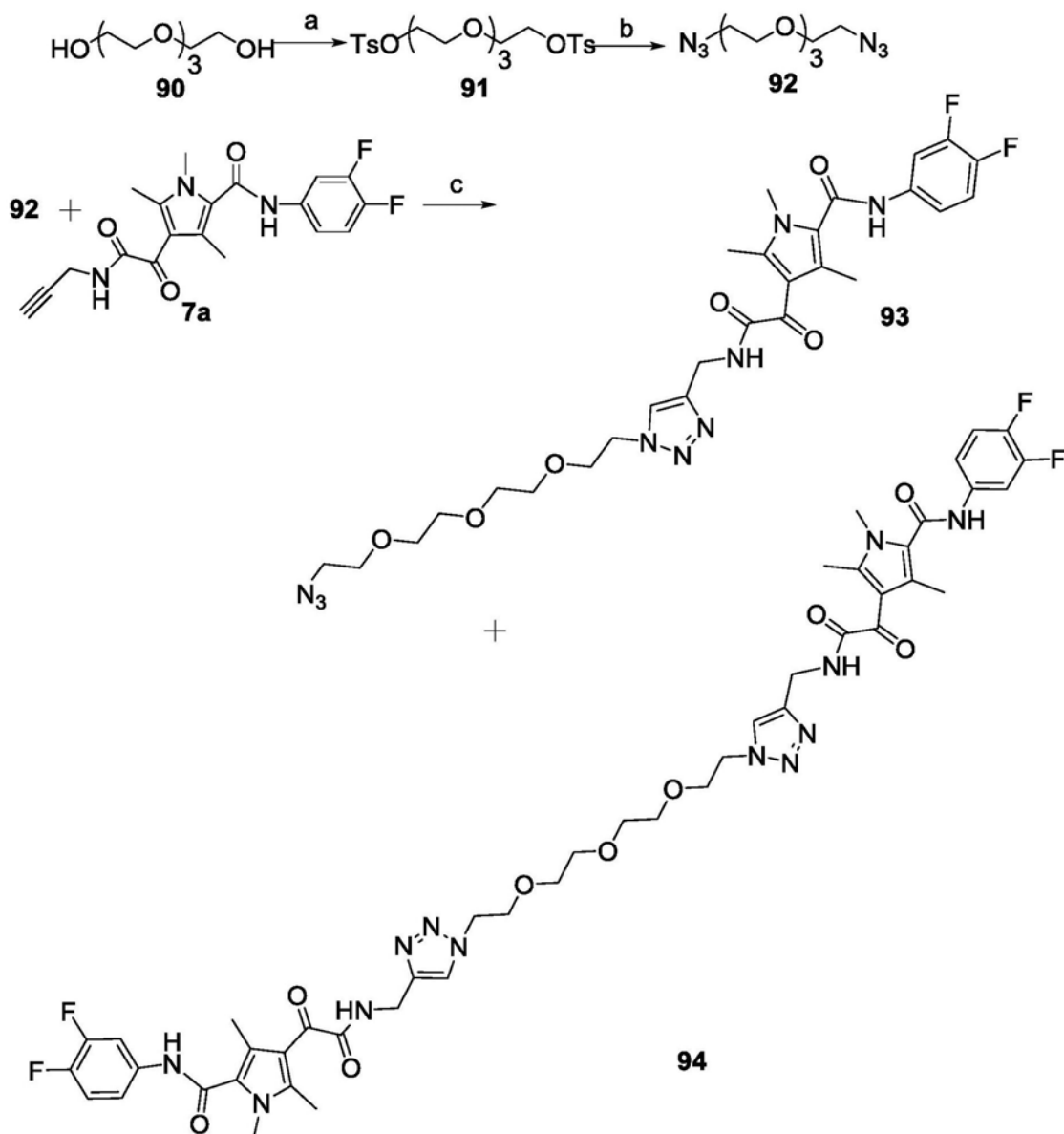
[0898] 1,2-双(2-叠氮基乙氧基)乙烷(88)

[0899] 向化合物87(5.8g,12.65mmol,1.0eq)的DMF(120mL)溶液中加入NaN₃(1.64g,25.30mmol,2.0当量)。将所得混合物在100℃下搅拌过夜,并用冷H₂O(40mL)淬灭。然后将水层用EtOAc(2×100mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯20:1至1:4),得到产物88(2.0g,80%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.71-3.68(m,8H),3.39(t,J=5.2Hz,4H)。

[0900] 4,4'-(2,2'-((((乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(89)

[0901] 在Ar气氛下,向化合物88(13.4mg,0.067mmol,0.5eq)和化合物7a(50mg,0.134mmol,1.0eq)在H₂O/CH₃CN(4mL/6mL)中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O(15mg)和抗坏血酸钠(30mg)。将所得混合物在100℃下搅拌8小时。将混合物用30mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100:1至5:1),得到产物89(39mg,61%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.42(s,2H),9.21(t,J=5.8Hz,2H),7.96(s,2H),7.90-7.85(m,2H),7.46-7.38(m,4H),4.50(d,J=5.1Hz,4H),4.45(d,J=5.7Hz,4H),3.76(t,J=5.1Hz,4H),3.58(s,6H),3.48(s,4H),2.35(s,6H),2.19(s,6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-137.1至-137.2(m,1F),-144.2至-144.4(m,1F)。HRMS(ESI) m/z C₄₄H₄₇F₄N₁₂O₈[M+H]⁺计算值:947.3576;实测值947.3555。

[0902]



[0903] 方案40

[0904] 试剂和条件: (a) TsCl, Et₃N, DCM, 0°C 至 r.t., 16h; (b) NaN₃, DMF, 100°C, 24h; (b) CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, 100°C, 2h。

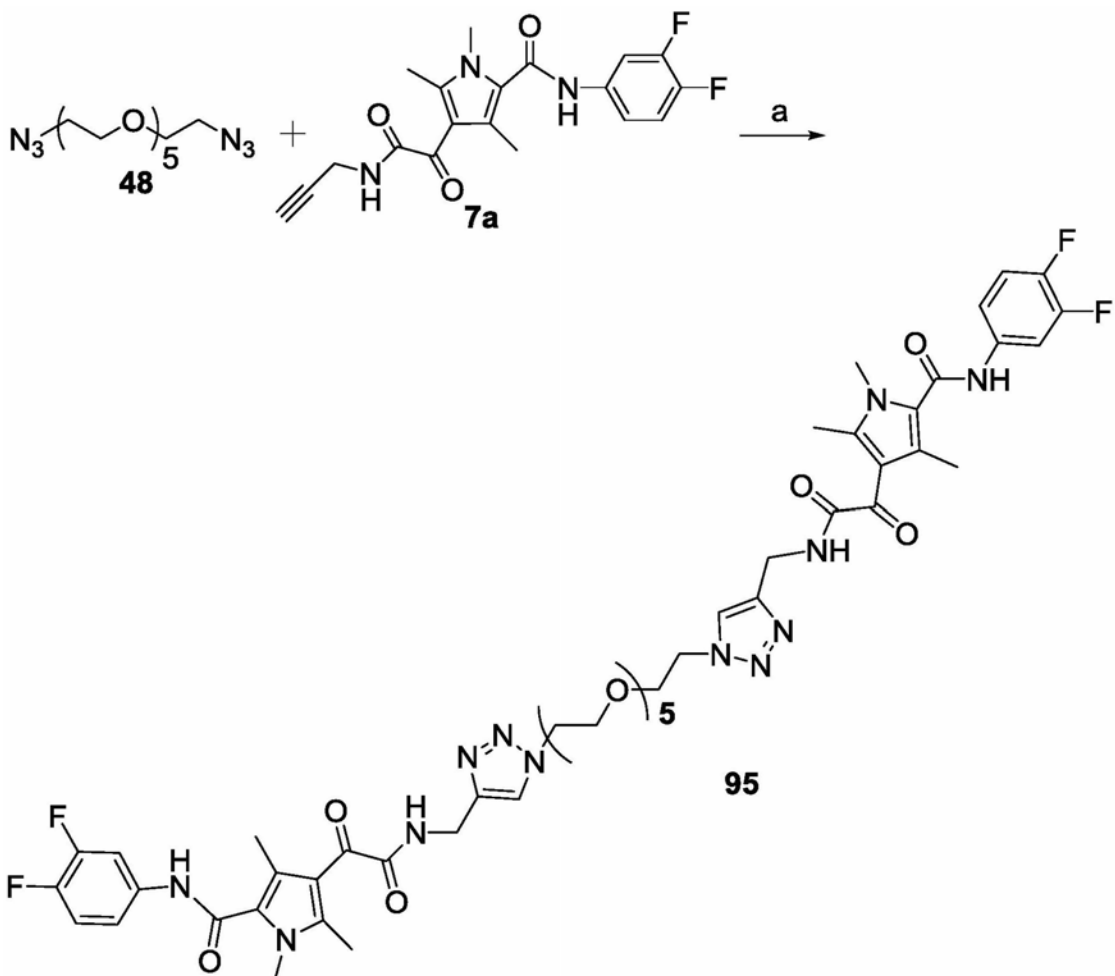
[0905] ((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(乙烷-2,1-二基)双(4-甲基苯磺酸酯)(92)

[0906] 在0°C下,向化合物90 (2.0g, 10.30mmol, 1eq)、Et₃N (3.6mL, 25.74mmol, 2.5eq) 在DCM (50mL) 中的溶液中加入TsCl (4.3g, 22.65mmol, 2.2eq)。将得到的混合物在室温搅拌16小时,并用冷的Na₂S₂O₃饱和溶液淬灭。然后将水层用DCM (3×100mL) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸乙酯3:1至1:2),得到产物91 (4.7g, 90%)。向化合物91 (4.5g, 8.95mmol, 1.0eq) 的DMF (100mL) 溶液中加入NaN₃ (1.16g, 17.91mmol, 2.0当量)。将所得混合物在100°C下搅拌24小时,并用冷H₂O (40mL) 淬灭。然后将水层用EtOAc (2×100mL) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯20:1至1:4),得到产物92 (2.0g, 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.72-3.62 (m, 12H), 3.39 (t,

$J=6.4\text{Hz}$, 4H)。

[0907] 4-(2-(((1-(2-(2-(2-(2-叠氨基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(93)和4,4'-(2,2'-((((((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(94)

[0908] 在Ar气氛下,向化合物92(16.4mg,0.067mmol,0.5eq)和化合物7a(50mg,0.134mmol,1.0eq)在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4mL/6mL)中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg)和抗坏血酸钠(40mg)。将所得混合物在 100°C 下搅拌2小时。将混合物用30mL冷 H_2O 稀释,并用乙酸乙酯($3 \times 50\text{mL}$)萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100:1至5:1),得到产物93(17mg,20%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42(s, 1H), 9.20(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.97(s, 1H), 7.90-7.85(m, 1H), 7.45-7.38(m, 2H), 4.52(t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 4.45(d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.81(t, $J=5.3\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.57(m, 5H), 3.55-3.48(m, 8H), 3.39-3.36(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.19(s, 3H)。 ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.2至-137.3(m, 1F), -144.3至-144.4(m, 1F)。HRMS(ESI) m/z $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:618.2600;实测值618.2587。以及产物94(41mg,61%)。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42(s, 2H), 9.19(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 7.96(s, 2H), 7.90-7.84(m, 2H), 7.45-7.38(m, 4H), 4.51(t, $J=5.1\text{Hz}$, 4H), 4.44(d, $J=5.8\text{Hz}$, 4H), 3.79(t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 3.58(s, 6H), 3.52-3.49(m, 4H), 3.45-3.43(m, 4H), 2.34(s, 6H), 2.19(s, 6H)。 ^{19}F NMR(377MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.1至-137.2(m, 1F), -144.3至-144.4(m, 1F)。HRMS(ESI) m/z $\text{C}_{46}\text{H}_{51}\text{F}_4\text{N}_{12}\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:991.3838;实测值991.3814。



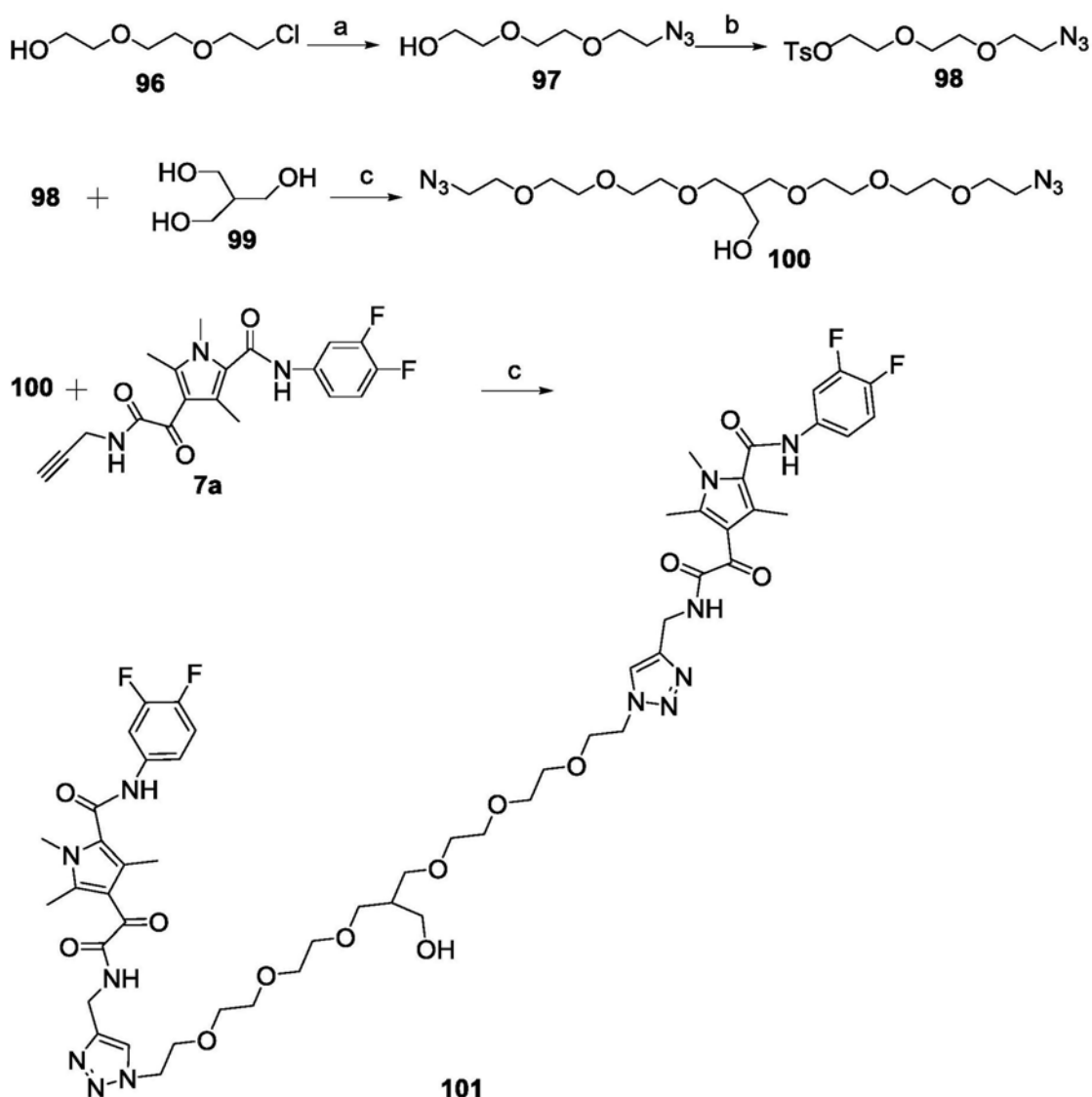
[0909]

[0910] 方案41

[0911] 试剂和条件: (a) CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, 90℃, 过夜。

[0912] 4,4'-(2,2'-(((3,6,9,12,15-五氧杂十七烷-1,17-二基)双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺) (95)

[0913] 在Ar气氛下, 向化合物48 (45mg, 0.134mmol, 0.5eq) 和化合物7a (100mg, 0.268mmol, 1.0eq) 在H₂O/CH₃CN (6mL/10mL) 中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O (28mg) 和抗坏血酸钠 (60mg)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜。将混合物用30mL冷H₂O稀释, 并用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物95 (65mg, 45%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 2H), 7.93 (t, J=5.7Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 4.48 (t, J=3.9Hz, 8H), 3.81 (t, J=4.8Hz, 4H), 3.59-3.54 (m, 22H), 2.29 (s, 6H), 2.18 (s, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, CDCl₃) δ -135.9至-136.0 (m, 1F), -142.5至-142.7 (m, 1F)。LCMS (ESI) m/z C₅₀H₅₉F₄N₁₂O₁₁ [M+H]⁺ 计算值: 1080.1; 实测值 1079.4。



[0914]

[0915] 方案42

[0916] 试剂和条件: (a) NaN_3 , DMF, 95°C , 过夜; (b) TsCl , Et_3N , CHCl_3 , 0°C 至 r.t., 16h; (c) NaH , DMF, 0°C 至 r.t., 4h; (d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, 100°C , 4h。

[0917] 2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙基)乙-1-醇 (97)

[0918] 向化合物96 (2.5g, 14.8mmol, 1.0eq) 的DMF/ H_2O (60mL/1.5mL) 溶液中加入 NaN_3 (1.0g, 15.4mmol, 1.05当量)。将所得混合物在 95°C 下搅拌过夜,并用冷 H_2O (50mL) 淬灭。然后将水层用 EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯10:1至1:4),得到产物97 (2.5g, 95%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.76-3.72 (m, 2H), 3.71-3.67 (m, 6H), 3.63-3.61 (m, 2H), 3.41 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.86-2.85 (m, 1H)。

[0919] 2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯 (98)

[0920] 在 0°C 下,向化合物97 (1.8g, 10.28mmol, 1eq)、 Et_3N (2.9mL, 30.83mmol, 2.0eq) 在DCM (60mL) 中的溶液中加入 TsCl (2.4g, 12.33mmol, 1.2eq)。将得到的混合物在室温搅拌16小时,并用冷的饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 淬灭。然后将水层用DCM ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸

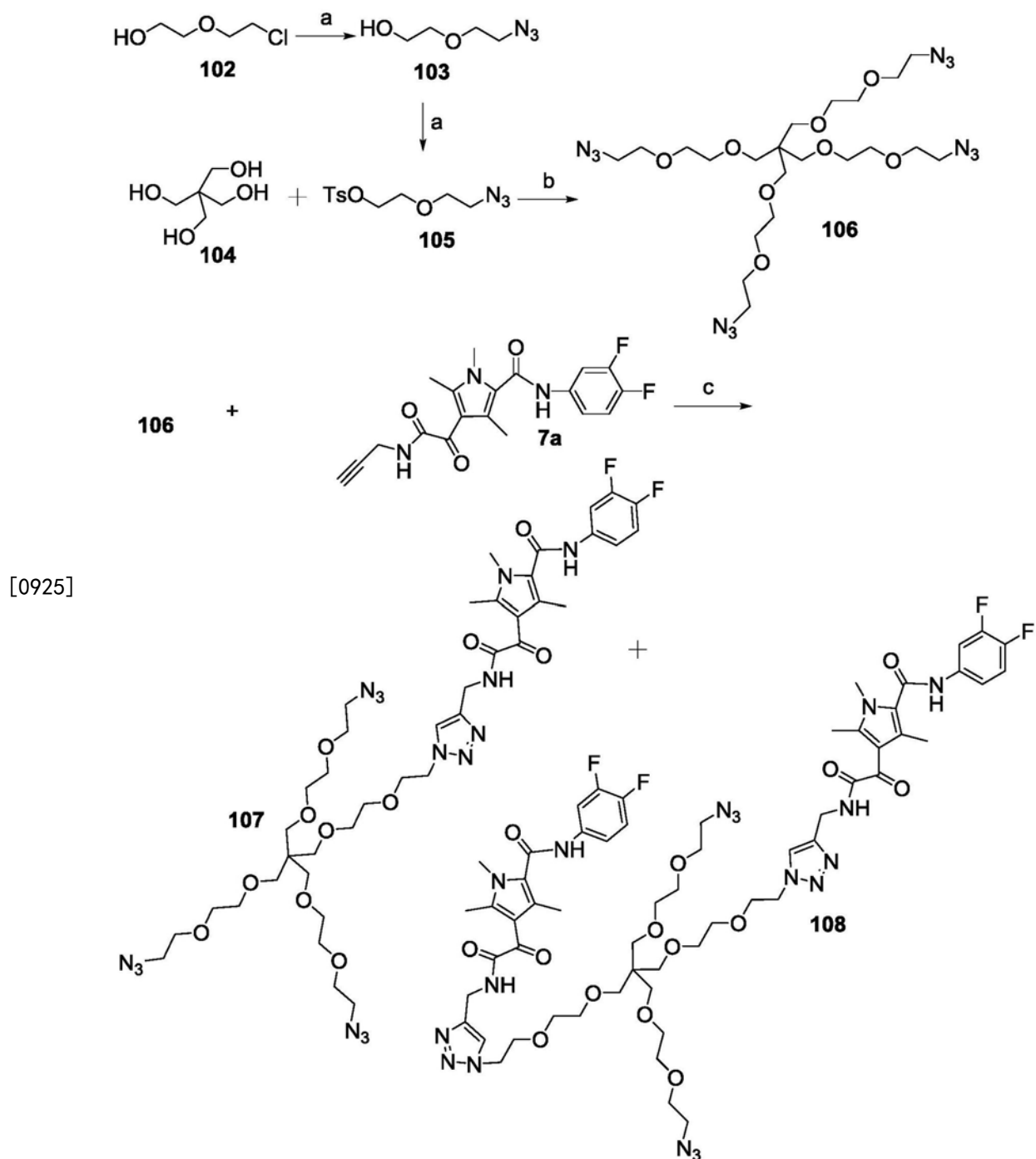
乙酯3:1至1:2),得到产物98(3.8g,90%)。H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.80(d,J=8.4Hz,2H), 7.35(d,J=8.4Hz,2H),4.18-4.15(m,2H),3.71-3.69(m,2H),3.66-3.63(m,2H),3.60(s,4H),3.37(t,J=5.2Hz,2H),2.45(s,3H)。

[0921] 3-(2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)乙基)-2-((2-(2-(2-叠氮基乙氧基)乙基)乙基)甲基)丙-1-醇(100)

[0922] 将化合物99(200mg,1.88mmol,1.0eq)溶解在无水DMF(30mL)中,并在Ar下将粉末形式的NaH(60%,在油中,407mg,10.18mmol,5.4eq)分批加入到反应中。将反应搅拌30分钟,然后滴加化合物98(1.86g,5.65mmol,3.0当量)。反应完成后,将混合物过滤,并将有机相小心地用冷的H₂O和冰淬灭。然后将水层用EtOAc(3×100mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸乙酯3:1至1:10),得到产物100(3.8g,90%)。H NMR(400MHz,CD₃COCD₃) δ3.69-3.68(m,4H), 3.64-3.58(m,15H),3.56-3.51(m,9H),3.39(t,J=5.0Hz,4H)。LCMS(ESI) m/z C₁₆H₃₃N₆O₇[M+H]⁺计算值:421.5;实测值421.4。

[0923] 4,4'-(2,2'-(((11-(羟基甲基)-3,6,9,13,16,19-六氧杂二十一烷-1,21-二基)双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(101)

[0924] 在Ar气氛下,向化合物100(30mg,0.071mmol,1.0eq)和化合物7a(58mg,0.156mmol,3.0eq)在H₂O/CH₃CN(3mL/3mL)中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O(15mg)和抗坏血酸钠(30mg)。将所得混合物在100℃下搅拌4小时。将混合物用30mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100:1至5:1),得到产物101(33mg,40%)。H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.41(s,2H),9.19(t,J=5.8Hz,2H),7.97(s,2H),7.90-7.84(m,2H), 7.45-7.38(m,4H),4.52(t,J=5.1Hz,4H),4.44(d,J=5.8Hz,4H),3.80(t,J=5.2Hz,4H), 3.58(s,6H),3.53-3.43(m,15H),3.41-3.35(m,8H),2.35(s,6H),2.19(s,6H),1.89-1.83(m,1H)。F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-137.1至-137.2(m,1F),-144.2至-144.4(m,1F)。HRMS(ESI) m/z C₅₄H₆₇F₄N₁₂O₁₃[M+H]⁺计算值:1167.4887;实测值1167.4870。



[0926] 方案43

[0927] 试剂和条件: (a) NaN_3 , DMF/ H_2O (40:1), 80°C , 18h; (b) TsCl , Et_3N , DCM, 0°C 至 r.t., 24h; (c) NaH , DMF, 0°C 至 r.t., 24h; (d) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, 100°C , 16h。

[0928] 2-(2-叠氮基乙氧基)乙-1-醇 (103)

[0929] 向化合物102 (2.5g, 20.0mmol, 1.0eq) 的DMF/ H_2O (60mL/1.5mL) 溶液中加入 NaN_3 (1.4g, 21.1mmol, 1.05当量)。将所得混合物在 80°C 下搅拌过夜,并用冷 H_2O (50mL) 淬灭。然后将水层用 EtOAc ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(己烷/乙酸乙酯10:1至1:4),得到产物103 (2.3g, 88%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.78-3.75 (m, 2H), 3.74-3.69 (m, 2H), 3.63-3.61 (m,

2H), 3.42 (t, J=5.1Hz, 2H), 2.77 (t, J=6.0Hz, 1H)。

[0930] 2-(2-叠氮基乙氧基)乙基4-甲基苯磺酸酯(105)

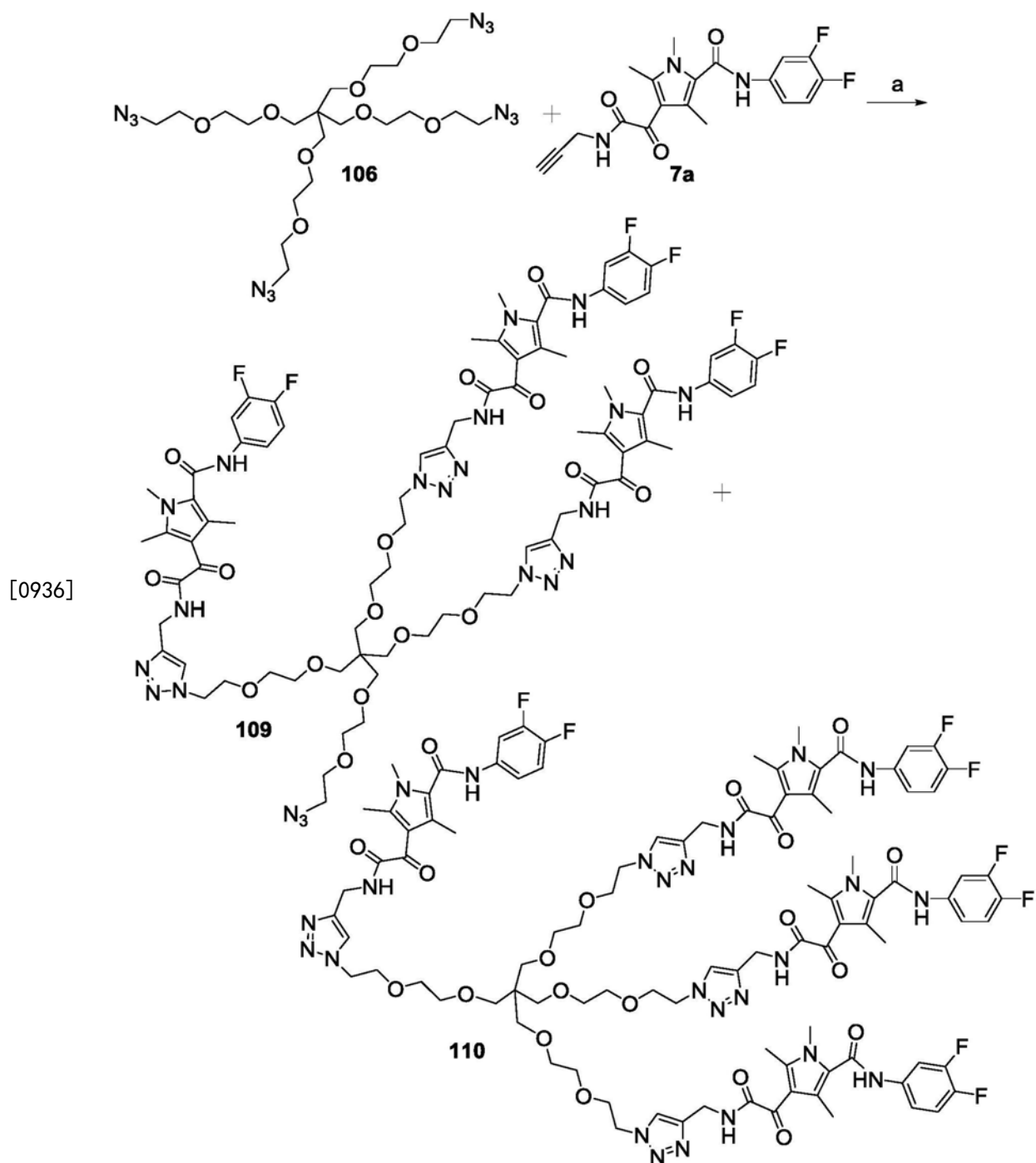
[0931] 在0℃下,向化合物103(1.4g,10.7mmol,1eq)、Et₃N(3.0mL,21.4mmol,2.0eq)在DCM(60mL)中的溶液中加入TsCl(2.4g,12.8mmol,1.2eq)。将得到的混合物在室温搅拌24小时,并用冷的饱和Na₂S₂O₃淬灭。然后将水层用DCM(3×50mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸乙酯3:1至1:2),得到产物105(2.7g,90%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.81(d, J=8.3Hz, 2H), 7.35(d, J=8.0Hz, 2H), 4.18-4.16(m, 2H), 3.71-3.69(m, 2H), 3.62-3.59(m, 2H), 3.32(t, J=5.1Hz, 2H), 2.45(s, 3H)。

[0932] 1,15-二叠氮基-8,8-双((2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)甲基)-3,6,10,13-四氧杂十五烷(106)

[0933] 将化合物104(260mg,1.91mmol,1.0eq)溶解在无水DMF(25mL)中,并在Ar下将粉末形式的NaH(60%,在油中,367mg,9.2mmol,4.8eq)分批加入到反应中。将反应搅拌30分钟,然后滴加化合物105(2.18g,7.64mmol,4.0当量)。反应完成后,将混合物过滤,并将有机相小心地用冷的H₂O和冰淬灭。然后将水层用EtOAc(3×100mL)萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸乙酯3:1至1:10),得到产物106(910mg,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.69-3.66(m, 8H), 3.64-3.62(m, 8H), 3.59-3.56(m, 8H), 3.47(s, 8H), 3.74(t, J=5.2Hz, 8H)。

[0934] 4-(2-(((1-(15-叠氮基-8,8-双((2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)甲基)-3,6,10,13-四氧杂十五烷基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基)-2-氧乙酰基)-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(107)和4,4'-((2,2'-(((8,8-双((2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)甲基)-3,6,10,13-四氧杂十五烷-1,15-二基)双(1H-1,2,3-三唑-1,4-二基))双(亚甲基))双(氮亚烷二基))双(2-氧乙酰基))双(N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺)(108)

[0935] 在Ar气氛下,向化合物106(426mg,0.723mmol,4.5eq)和化合物7a(60mg,0.161mmol,1.0eq)在H₂O/CH₃CN(4mL/4mL)中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O(20mg)和抗坏血酸钠(40mg)。将所得混合物在100℃下搅拌16小时。将混合物用30mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH,从100:1至5:1),得到产物107(46mg,30%)和产物108(48mg,45%)。对于化合物107:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.41(s, 1H), 9.19(t, J=5.7Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.91-7.85(m, 2H), 4.53(t, J=5.2Hz, 2H), 4.46(d, J=5.7Hz, 2H), 3.84-3.82(m, 2H), 3.63-3.44(m, 26H), 3.39-3.33(m, 14H), 2.36(s, 3H), 2.20(s, 3H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-137.2至-137.3(m, 1F), -144.3至-144.4(m, 1F)。HRMS(ESI) m/z C₄₀H₅₈F₂N₁₅O₁₁ [M+H]⁺计算值:962.4408;实测值962.4393。对于化合物108:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.42(s, 2H), 9.20(t, J=5.7Hz, 2H), 7.97(s, 2H), 7.91-7.86(m, 2H), 7.48-7.37(m, 4H), 4.53(t, J=5.1Hz, 4H), 4.46(d, J=18.6Hz, 4H), 3.83(t, J=5.2Hz, 4H), 3.63-3.60(m, 10H), 3.56-3.51(m, 16H), 3.50-3.31(m, 12H), 2.36(s, 6H), 2.21(s, 6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-137.1至-137.2(m, 1F), -144.2至-144.4(m, 1F)。HRMS(ESI) m/z C₅₉H₇₅F₄N₁₈O₁₄ [M+H]⁺计算值:1335.5646;实测值1335.5639。



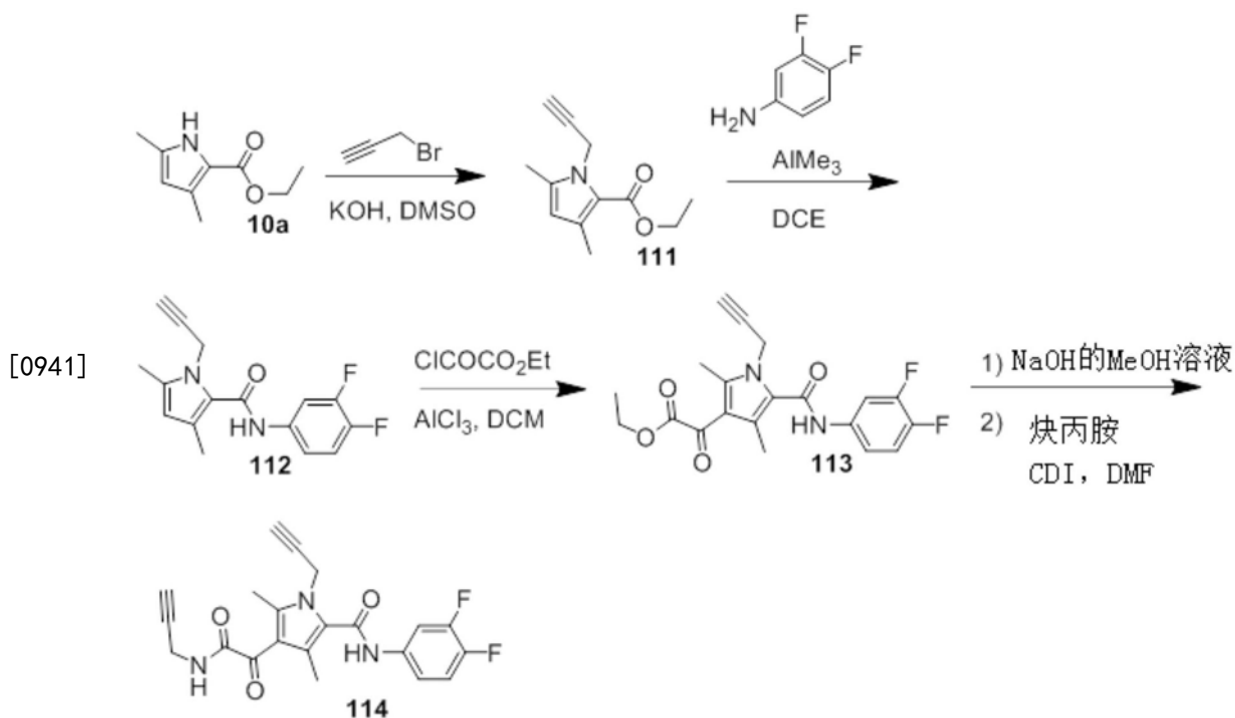
[0937] 方案44

[0938] 试剂和条件: (a) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 抗坏血酸钠, 100°C , 4h。

[0939] 三聚体 (109) 和四聚体 (110)

[0940] 在Ar气氛下, 向化合物106 (32mg, 0.0544mmol, 1eq) 和化合物7a (162mg, 0.4349mmol, 8.0eq) 在 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ (4mL/4mL) 中的混合物中加入 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (20mg) 和抗坏血酸钠 (40mg)。将所得混合物在 100°C 下搅拌4小时。将混合物用30mL冷 H_2O 稀释, 并用乙酸乙酯 ($3 \times 50\text{mL}$) 萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化 (DCM/MeOH, 从100:1至5:1), 得到产物109 (三聚体, 33mg, 35%) 和产物110 (四聚体, 52mg, 46%)。对于三聚体109: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.42 (s, 3H), 9.21

(t, J=5.7Hz, 3H), 7.98 (s, 3H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.48-7.37 (m, 6H), 4.53 (t, J=5.0Hz, 6H), 4.47 (d, J=5.6Hz, 6H), 3.83 (t, J=5.1Hz, 6H), 3.62-3.60 (s, 10H), 3.56-3.44 (m, 17H), 3.38 (dd, J=4.2Hz, 9.3Hz, 3H), 3.31-3.29 (m, 7H), 2.37 (s, 9H), 2.21 (s, 9H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -137.1至-137.2 (m, 1F), -144.2至-144.3 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{78}\text{H}_{92}\text{F}_6\text{N}_{21}\text{O}_{17}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:1708.6884;实测值1708.6865。对于四聚体110: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 4H), 9.19 (t, J=5.7Hz, 4H), 7.95 (s, 4H), 7.89-7.84 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 8H), 4.50 (t, J=5.1Hz, 8H), 4.44 (d, J=5.7Hz, 8H), 3.80 (t, J=5.2Hz, 8H), 3.57 (s, 12H), 3.50-3.48 (m, 8H), 3.42-3.39 (m, 8H), 3.24 (s, 8H), 2.34 (s, 12H), 2.18 (s, 12H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -137.1至-137.2 (m, 1F), -144.2至-144.4 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{97}\text{H}_{109}\text{F}_8\text{N}_{24}\text{O}_{20}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值:2081.8122;实测值 $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$:1041.9089。



液冷却至0℃,并用三甲基铝(2.0M的甲苯溶液)(6.70mL,13.4mmol,2当量)处理。使溶液在2小时内缓慢升至环境温度,然后在氮气下加热至回流24小时,然后将溶液倒入水(150mL)中,并用二氯甲烷(50mL)萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过SiO₂色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(80:20)作为洗脱剂,得到N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺112(收率89.3%),为灰白色固体。¹H NMR(CDCl₃) δppm 7.72-7.67(m,1H),7.37(s,1H),7.10-7.07(m,2H),5.81(s,1H),5.07(d,J=2.4Hz,2H),2.34(s,3H),2.30(s,3H),2.27(t,J=2.4Hz,1H)。¹⁹F NMR(CDCl₃) δppm-135.79(d,J=24Hz,1F),-143.23(d,J=24Hz,1F)。¹³C NMR(CDCl₃) ppm 160.31,151.46,151.33,149.00,148.87,148.06,147.93,145.63,145.50,134.95,134.73,134.70,134.64,134.61,123.37,121.91,117.25,117.08,115.32,111.21,109.74,109.52,79.24,71.94,34.24,13.85,11.99.LC-MS(ES⁺)m/z 289.3[M+H]。

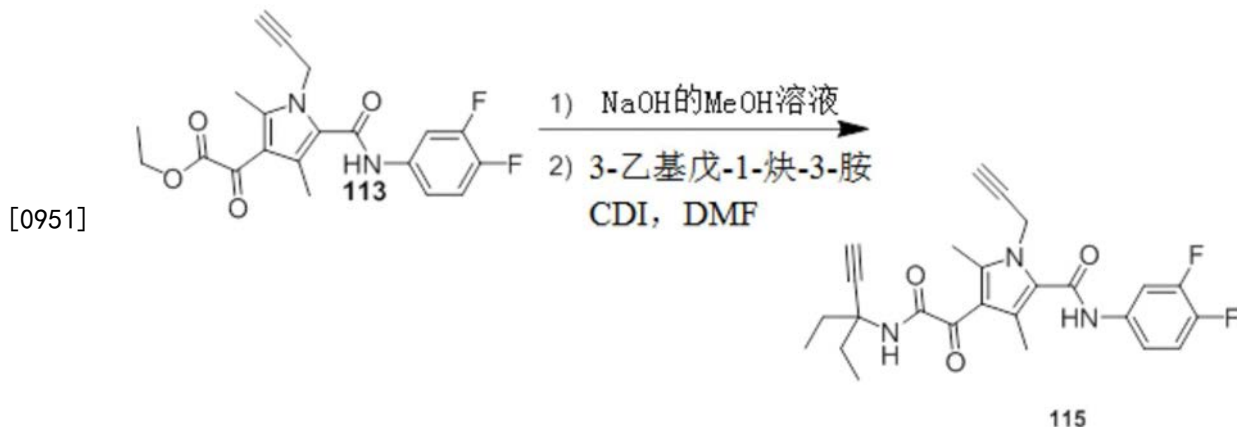
[0947] 乙基2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,4-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯113。

[0948] 将N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(112)(2.05g,7.11mmol,1当量)和三氯化铝(2.85g,21.4mmol,3当量)在DCM(70mL)中的溶液冷却至0℃,并在30分钟内滴加ClCOCOC₂Et(2.38mL,21.3mmol,3当量)。使溶液缓慢升至环境温度,并在氮气下搅拌24小时。然后将溶液倒在冷水(200mL)上。将水相用DCM(50mL)萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过SiO₂色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(80:20)作为洗脱剂,得到乙基2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,4-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯113(66.0%收率),为白色固体。¹H NMR(CDCl₃) δppm 7.82(s,1H),7.73(dd,J=7.2,2.4Hz,1H),7.22-7.10(m,2H),4.99(d,J=2.4Hz,2H),2.52(s,3H),2.36(s,4H),1.39(t,J=7.2Hz,3H)。¹⁹F NMR(CDCl₃) δppm-135.29(d,J=24Hz,1F),-141.80(d,J=24Hz,1F)。¹³C NMR(CDCl₃) ppm 165.55,159.69,151.46,151.33,149.00,148.87,148.54,148.41,146.09,145.97,142.34,134.03,134.00,133.94,133.91,125.33,123.33,117.46,117.28,117.14,115.69,115.66,115.63,115.60,109.99,109.77,73.56,62.31,34.35,13.97,11.67,11.62.LC-MS(ES⁺)m/z 389.4[M+H]。

[0949] N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺(114)。

[0950] 将乙基2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,4-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯(113)(0.780g,2.00mmol,1当量)在MeOH(10mL)和THF(2mL)中的溶液冷却至0℃,并缓慢添加5%NaOH水溶液(10mL)。将该溶液在0℃下搅拌20分钟,之后,通过缓慢加入1N HCl将溶液酸化至pH 4-5。将溶液在水(50mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将水相用EtOAc(25mL)萃取两次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶于DMF(20mL)中,并加入CDI(1.62g,9.99mmol,10当量)。在环境温度下在氮气下搅拌溶液30分钟后,加入炔丙基胺(0.380mL,5.93mmol,3当量),并将反应搅拌24小时。然后将溶液倒在水(150mL)上,并用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过SiO₂色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(65:35)作为洗脱剂,得到N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺114(35%收率),为白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 10.53(s,1H),9.21(t,J

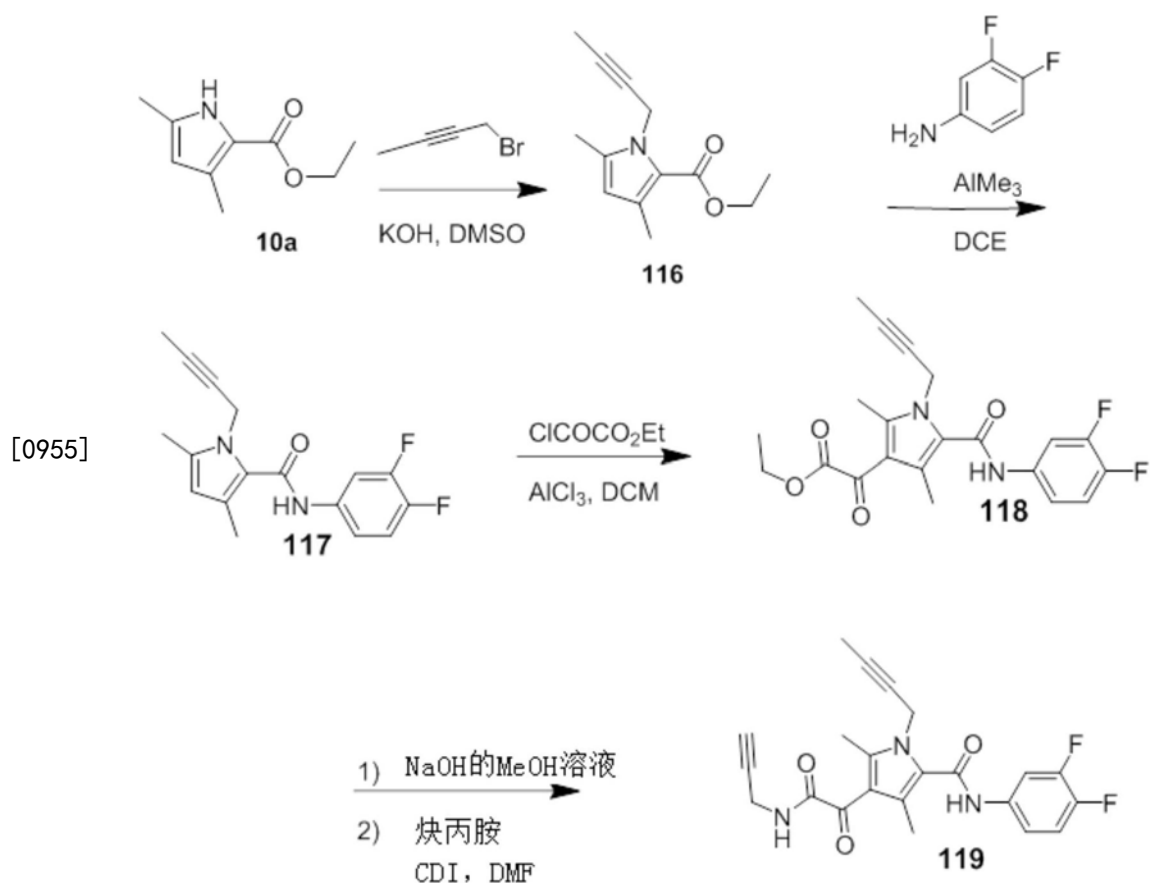
=5.6Hz, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.03 (d, J=2Hz, 2), 4.02 (dd, J=2.4, 5.6Hz, 2H), 3.42 (t, J=2.4Hz, 1H), 3.2 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ^{19}F NMR (DMSO- d^6) δ ppm-137.15 (d, J=28Hz, 1F), -144.14 (d, J=24Hz, 1F). ^{13}C NMR (DMSO- d^6) ppm 187.93, 167.31, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.33, 147.19, 144.91, 144.79, 141.23, 136.28, 136.20, 126.17, 123.69, 118.05, 117.87, 117.26, 116.51, 109.29, 109.08, 80.50, 78.99, 76.07, 73.86, 34.06, 28.12, 11.97, 11.69. LC-MS (ES^+) m/z 398.3 [M+H].



[0952] 方案46

[0953] N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-((3-乙基戊-1-炔-3-基)氨基)-2-氧乙酰基)-3,5-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺115。

[0954] 将乙基2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2,4-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯(113) (0.450g, 1.16mmol, 1当量)在MeOH (11mL)和THF (1mL)中的溶液冷却至0℃,并缓慢添加5%NaOH水溶液 (11mL)。将该溶液在0℃下搅拌20分钟,之后,通过缓慢加入1N HCl将溶液酸化至pH 4-5。将溶液在水 (100mL)和EtOAc (50mL)之间分配。将水相用EtOAc (25mL)萃取两次。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。然后将残余物溶于DMF (11mL)中,并用HATU (1.33g, 3.50mmol, 3当量)和DIPEA (0.610mL, 3.50mmol, 3当量)处理,并在环境温度下在氮气下搅拌30分钟,然后加入3-乙基戊-1-炔-3-胺 (0.520g, 4.68mmol, 4当量),反应继续进行2小时。然后将该溶液加热至65℃,并在氮气下搅拌24小时。之后,将溶液倒在水 (150mL)上,并用EtOAc (30mL)萃取三次。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过 SiO_2 色谱法纯化,使用己烷:EtOAc (65:35)作为洗脱剂,得到N-(3,4-二氟苯基)-4-(2-((3-乙基戊-1-炔-3-基)氨基)-2-氧乙酰基)-3,5-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺115 (35.7%收率),为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) ppm 7.73-7.69 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.01 (d, J=2.4Hz, 2H), .45 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.04 (t, J=7.2Hz, 6H). ^{19}F NMR (CDCl_3) ppm -135.31 (d, J=24Hz, 1F), -147.04 (d, J=20Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) ppm 187.17, 162.41, 159.87, 151.47, 151.34, 149.01, 148.88, 148.46, 146.01, 145.88, 141.95, 134.12, 134.03, 124.68, 124.30, 118.41, 117.43, 117.25, 115.53, 115.49, 115.44, 109.90, 109.68, 83.89, 73.21, 72.40, 57.24, 34.29, 30.35, 12.61, 12.00, 8.57. LC-MS (ES^+) m/z 454.2 [M+H].



[0956] 方案47

[0957] 乙基1-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯116。

[0958] 将3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯10a (1.03g, 6.16mmol, 1当量) 的DMSO (6mL) 溶液用KOH (0.710g, 12.7mmol, 2当量) 和1-溴丁-2-炔 (1.60mL, 18.2mmol, 3当量) 处理。将溶液搅拌24小时, 然后将溶液倒入水 (150mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (50mL) 萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱法纯化, 使用己烷:EtOAc (95:5) 作为洗脱剂, 得到乙基1-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯116 (84.4% 收率), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) ppm 5.75 (s, 1H), 5.03 (q, J=2.4Hz, 2H), 4.28 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.74 (t, J=2.4Hz, 3H), 1.34 (t, J=7.2Hz, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃) ppm 161.91, 135.46, 129.93, 118.02, 111.17, 78.95, 74.68, 59.35, 34.75, 14.43, 14.33, 12.05, 3.46。LC-MS (ES⁺) m/z 220.3 [M+H]。

[0959] 1-(丁-2-炔-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺117。

[0960] 将乙基1-(丁-2-炔-1-基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸酯 (116) (1.14g, 5.20mmol, 1当量) 和3,4-二氟苯胺 (1.00mL, 9.76mmol, 2当量) 的二氯乙烷 (50mL) 溶液冷却至0℃, 并用三甲基铝 (2.0M的甲苯溶液) (5.20mL, 10.4mmol, 2当量) 处理。使溶液在2小时内缓慢升至环境温度, 然后在氮气下加热至回流24小时, 然后将溶液倒入水 (150mL) 中, 并用二氯甲烷 (50mL) 萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过SiO₂色谱法纯化, 使用己烷:EtOAc (85:15) 作为洗脱剂, 得到1-(丁-2-炔-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺117 (64.9% 收率), 为白色固体。¹H NMR (CDCl₃) δppm 7.70-7.69 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.79 (s, 1H), 4.97 (d, J=

2.4Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm-135.87 (d, J=20Hz, 1F), -143.43 (d, J=24Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm 160.35, 151.45, 151.32, 149.00, 148.87, 147.98, 147.85, 134.86, 123.32, 122.01, 117.21, 117.04, 115.15, 110.90, 109.63, 109.41, 79.86, 74.56, 34.66, 14.19, 12.02, 3.64. LC-MS (ES^+) m/z 303.3 [M+H].

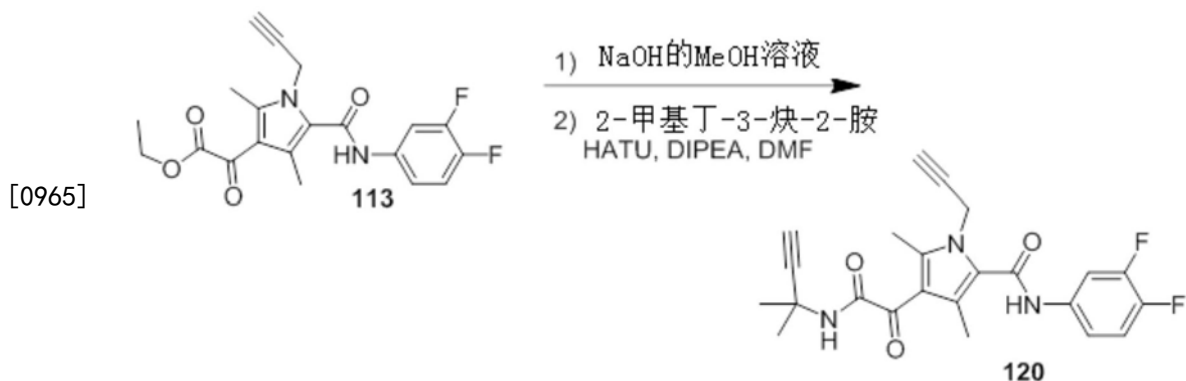
[0961] 乙基2-(1-(丁-2-炔-1-基)-5-((3,4-二氟苯基)氨甲酰基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯118。

[0962] 将1-(丁-2-炔-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(117) (1.02g, 3.37mmol, 1当量)和三氯化铝(1.35g, 10.1mmol, 3当量)在DCM(70mL)中的溶液冷却至0℃,并在30分钟内滴加 $\text{ClCOCOC}_2\text{Et}$ (1.10mL, 9.83mmol, 3当量)。使溶液缓慢升至环境温度,并在氮气下搅拌24小时。然后将溶液倒在冷水(200mL)上。将水相用DCM(50mL)萃取三次。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(75:25)作为洗脱剂,得到乙基2-(1-(丁-2-炔-1-基)-5-((3,4-二氟苯基)氨甲酰基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯118(53.7%收率),为灰白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.73 (dd, J=2.4, 7.2Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13 (q, J=8.8Hz, 1H), 4.86 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.36 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.78 (t, J=2.4Hz, 3H), 1.37 (t, J=7.2Hz, 3H). ^{19}F NMR (CDCl_3) δ ppm-135.55 (d, J=24Hz, 1F), -142.14 (d, J=24Hz, 1F). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ ppm.183.36, 165.74, 159.87, 151.37, 151.24, 148.92, 148.78, 148.39, 148.27, 145.95, 145.82, 142.27, 134.29, 135.26, 134.20, 125.63, 123.65, 117.36, 117.18, 116.75, 115.68, 115.64, 115.62, 115.59, 109.88, 109.66, 81.68, 72.81, 62.25, 34.94, 13.92, 11.59, 11.47, 3.52。

[0963] 1-(丁-2-炔-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺119。

[0964] 将乙基2-(1-(丁-2-炔-1-基)-5-((3,4-二氟苯基)氨甲酰基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯(118) (0.730g, 1.81mmol, 1当量)在MeOH(18mL)和THF(4mL)中的溶液冷却至0℃,并缓慢添加5%NaOH水溶液(18mL)。将该溶液在0℃下搅拌20分钟,之后,通过缓慢加入1N HCl将溶液酸化至pH 4-5。将溶液在水(100mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(25mL)萃取两次。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。然后将残余物溶于DMF(20mL)中,并加入CDI(1.50g, 9.25mmol, 5当量)。在环境温度下在氮气下搅拌溶液30分钟后,加入炔丙基胺(0.350mL, 5.46mmol, 3当量),并将反应继续24小时。然后将溶液倒在水(150mL)上,并用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机相用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过 SiO_2 色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(65:35)作为洗脱剂,得到1-(丁-2-炔-1-基)-N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1H-吡咯-2-甲酰胺119(38.6%收率),为白色固体。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d^6$) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.19 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.81 (dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 4.95 (d, J=2.4Hz, 2H), 4.01 (dd, J=2.4, 5.6Hz, 2H), 3.2 (t, J=2.4Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). ^{19}F NMR ($\text{DMSO}-d^6$) δ ppm-137.14 (d, J=24Hz, 1F), -141.19 (d, J=24Hz, 1F). ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d^6$) δ ppm187.92, 167.35, 160.30, 150.68, 150.55, 148.26, 148.13, 147.28, 147.15, 144.87, 144.74, 141.11, 136.36, 136.33, 136.27, 136.24, 126.22, 123.49, 118.08, 117.90, 117.15, 116.49, 116.46, 109.21, 109.00, 81.25, 80.53, 74.43, 73.90, 34.37,

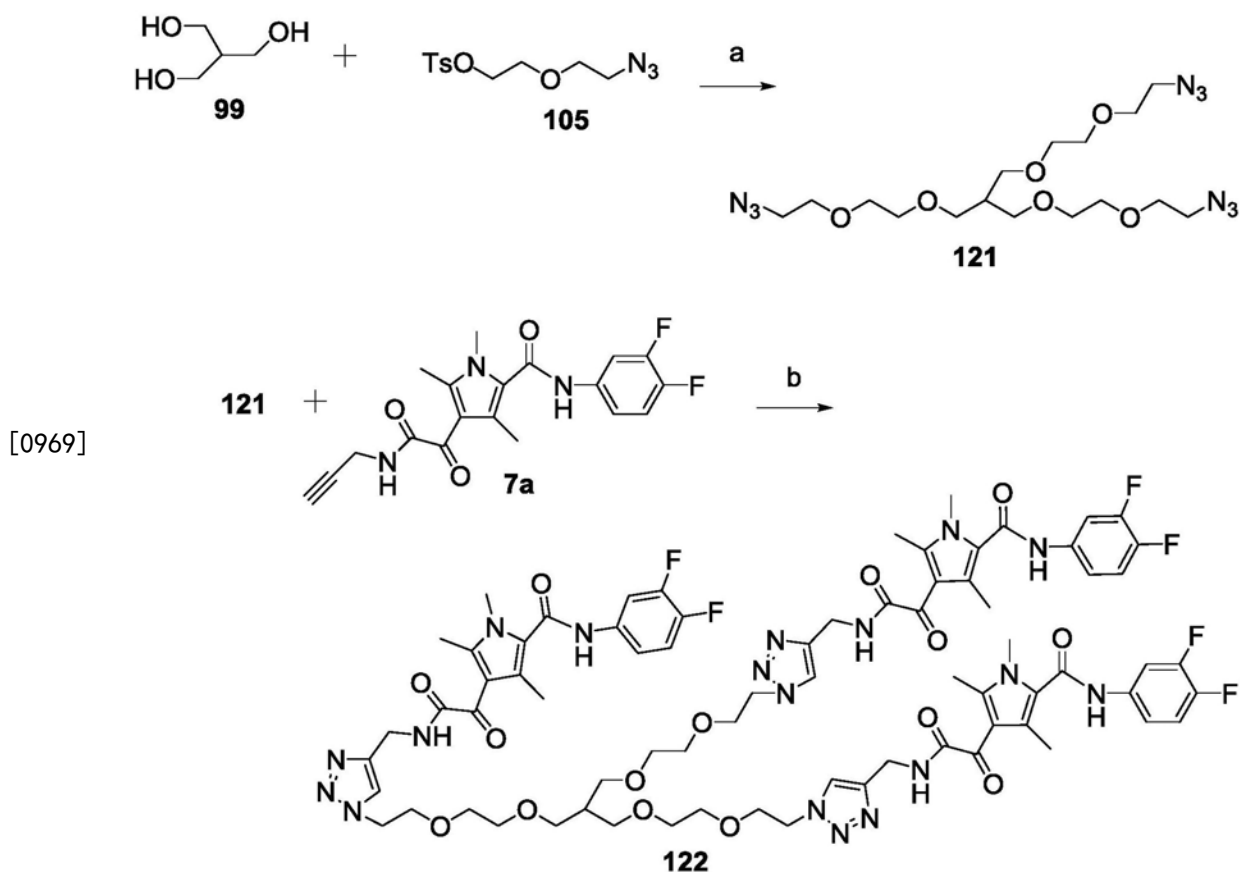
28.10, 11.95, 11.73, 3.45. LC-MS (ES⁺) m/z 412.3 [M+H]。



[0966] 方案48

[0967] N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-((2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧乙酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺120。

[0968] 将乙基2-(5-((3,4-二氟苯基)氨基)-2,4-二甲基-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸酯(113)(0.500g, 1.28mmol, 1当量)的MeOH(10mL)溶液冷却至0℃,并缓慢添加5%NaOH水溶液(10mL)。将该溶液在0℃下搅拌20分钟,之后,通过缓慢加入1N HCl将溶液酸化至pH 4-5。将溶液在水(100mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将水相用EtOAc(25mL)萃取两次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解在DMF(12mL)中,并用HATU(4.34g, 11.4mmol, 3当量)和DIPEA(0.670mL, 3.85mmol, 3当量)处理,并在环境温度下在氮气下搅拌。30分钟后,加入2-甲基丁-3-炔-2-胺(0.430g, 5.17mmol, 4当量),并将该反应在该温度下搅拌2小时。然后将该溶液加热至65℃,并在氮气下搅拌24小时。然后将溶液倒在水(150mL)中,并用EtOAc(30mL)萃取三次。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过SiO₂色谱法纯化,使用己烷:EtOAc(65:35)作为洗脱剂,得到N-(3,4-二氟苯基)-3,5-二甲基-4-(2-((2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧乙酰基)-1-(丙-2-炔-1-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺120(32.3%收率),为白色固体。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 10.53(s, 1H), 8.83(s, 1H), 7.89(dd, J=2.4, 7.6Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 5.05(d, J=2.0Hz, 2H), 3.41(t, J=2.4Hz, 1H), 3.22(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.59(s, 6H)。¹⁹F NMR(DMSO-d₆) δppm -137.13(d, J=28Hz, 1F), -144.14(d, J=24Hz, 1F)。¹³C NMR(DMSO-d₆) δppm 187.96, 167.05, 160.34, 150.69, 150.56, 148.27, 148.14, 147.31, 147.18, 144.90, 144.77, 141.21, 136.35, 136.32, 136.26, 136.23, 126.07, 123.85, 118.00, 117.82, 117.28, 116.47, 109.27, 109.05, 87.28, 79.04, 76.02, 72.05, 46.84, 34.02, 29.16, 12.15, 11.75. LC-MS (ES⁺) m/z 426.3 [M+H]。



[0970] 方案49:试剂和条件:(a) NaH, DMF, 0℃至r. t., 24h; (b) CuSO₄·5H₂O, 抗坏血酸钠, 100℃, 24h。

[0971] 1,3-双(2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)-2-((2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基)甲基)丙烷(121)

[0972] 将化合物99 (315mg, 2.97mmol, 1.0eq) 溶解在无水DMF (30mL) 中,并在氩气下将粉末形式的NaH (60%,在油中,428mg, 10.69mmol, 3.6eq) 分批加入到反应中。将反应搅拌30分钟,然后滴加化合物105 (3.39g, 11.87mmol, 4.0当量)。将反应在室温下搅拌24小时,并小心地在0℃下用冷的H₂O和冰(100mL)淬灭混合物。将得到的混合物过滤,然后将水相用EtOAc (3×100mL) 萃取。最后合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/乙酸乙酯3:1至1:10),得到产物121 (952mg, 72%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.69-3.63 (m, 12H), 3.60-3.58 (m, 6H), 3.52 (d, J=6.0Hz, 6H), 3.38 (t, J=5.2Hz, 6H), 2.25-2.19 (m, 1H)。LCMS (ESI) m/z C₁₆H₃₂N₉O₆ [M+H]⁺ 计算值:446.5;实测值446.3。

[0973] 三聚体(122)

[0974] 在氩气气氛下,向化合物121 (32mg, 0.045mmol, 1eq) 和化合物7a (100mg, 0.2678mmol, 6.0eq) 在H₂O/CH₃CN (4mL/4mL) 中的混合物中加入CuSO₄·5H₂O (20mg) 和抗坏血酸钠(40mg)。将所得混合物在100℃下搅拌24小时。将混合物用30mL冷H₂O稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL) 萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH, 从100:1至5:1),得到产物112 (三聚体, 36mg, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 3H), 9.19 (t, J=5.6Hz, 3H), 7.97 (s, 3H), 7.90-7.85 (m,

3H), 7.45-7.40 (m, 6H), 4.52 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 6H), 4.45 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 6H), 3.80 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 6H), 3.58 (s, 9H), 3.52-3.50 (m, 6H), 3.44-3.41 (m, 6H), 3.73-3.32 (m, 6H), 2.35 (s, 9H), 2.19 (s, 9H), 2.03-1.93 (m, 1H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6) δ -137.1至-137.2 (m, 1F), -144.2至-144.3 (m, 1F). HRMS (ESI) m/z $\text{C}_{73}\text{H}_{83}\text{F}_6\text{N}_{18}\text{O}_{15}[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 1566.5; 实测值 1565.9。

[0975] 实施例2

[0976] 细胞毒性测定

[0977] 如前所述(参见Schinazi R.F., Sommadossi J.-P., Saalman V., Cannon D.L., Xie M.-Y., Hart G.C., Smith G.A. & Hahn E.F. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990, 34, 1061-67), 在Vero、人PBM、CEM(人淋巴母细胞样)、MT-2和HepG2细胞中评估了化合物的毒性。包括环己酰亚胺作为阳性细胞毒性对照, 并且包括未处理的暴露于溶剂的细胞作为阴性对照。使用先前描述的中值有效方法从浓度-反应曲线获得细胞毒性 IC_{50} (参见Chou T.-C. & Talalay P. *Adv. Enzyme Regul.* 1984, 22, 27-55; Belen'kii M.S. & Schinazi R.F. *Antiviral Res.* 1994, 25, 1-11)。结果示于下表1中:

[0978] 表1

[0979] 细胞毒性, CC_{50} , μM (%抑制)

[0980]

	细胞毒性; CC ₅₀ (μM)			
化合物	PBM	CEM	VERO	HepG2
8	62	20	49	36
17	19	17	23	81
28	>100	>100	>100	>100
33	32	32	61	19
17c	11	7.1	>100	38.5
16a	>100	>100	9	>100
20	33	>100	>100	>100
23	>100	14	>100	63
9	26.4	>100	>100	>100
45	75	24	>100	>100
50	99	27	>100	>100
53	35	45	>100	>100
58	7	10	12	29
60	36	4	14	63
62	13	4	7	6
64	62	26	76	98
68	70			>100
71	>100			>100
74	>100			>100
77	>100			>100
80	>100			>100
89	68			>100
94	>100			>100
101	>100			>100
108	>100			>100

[0981]

109	>100			>100
110	>100			>100
114	>100			>100
115	45			35
119	>100			>100
120	>100			>100

[0982] 实施例3

[0983] HepG2细胞中的线粒体毒性测定:

[0984] i) 化合物对细胞生长和乳酸产生的影响:通过在0 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M和100 μ M药物的存在下孵育细胞来确定对HepG2细胞生长的影响。将细胞(每孔 5×10^4 个)接种到最低必需培养基(其含有补充有10%胎牛血清、1%丙酮酸钠和1%青霉素/链霉素的非必需氨基酸)中的12孔细胞培养簇中,并在37 $^{\circ}$ C孵育4天。在孵育期结束时,使用血细胞计数器测定细胞数。同样由Pan-Zhou X-R,Cui L,Zhou X-J,Sommadossi J-P,Darley-Usmer VM."Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells,"Antimicrob.Agents Chemother.2000;44:496-503所教导。

[0985] 为了测量化合物对乳酸产生的影响,将来自储备培养物的HepG2细胞稀释并以每孔 2.5×10^4 个细胞接种在12孔培养板中。添加各种浓度(0 μ M、0.1 μ M、1 μ M、10 μ M和100 μ M)的化合物,并将培养物在37 $^{\circ}$ C下在潮湿的5%CO₂气氛中孵育4天。在第4天,测定每个孔中的细胞数并收集培养基。然后过滤培养基,并使用比色乳酸测定法(Sigma-Aldrich)测定培养基中的乳酸含量。由于乳酸产物可被认为是线粒体功能受损的标志物,因此在测试化合物存在下在生长的细胞中检测到乳酸产生水平升高将表明药物诱导的细胞毒性作用。

[0986] ii) 化合物对线粒体DNA合成的影响:已经开发了用于准确定量线粒体DNA含量的实时PCR测定法(参见Stuyver LJ,Lostia S,Adams M,Mathew JS,Pai BS,Grier J,Tharnish PM,Choi Y,Chong Y,Choo H,Chu CK,Otto MJ,Schinazi RF.Antiviral activities and cellular toxicities of modified 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrocytidine analogs.Antimicrob.Agents Chemother.2002;46:3854-60)。该测定法用于本申请中描述的确定化合物对线粒体DNA含量的影响的所有研究中。在该测定中,将低传代数HepG2细胞以5,000个细胞/孔接种在胶原包被的96孔板中。将测试化合物添加至培养基中,得到0 μ M、0.1 μ M、10 μ M和100 μ M的终浓度。在培养第7天,通过使用市售柱(RNeasy 96试剂盒;Qiagen)制备细胞核酸。这些试剂盒共纯化RNA和DNA,因此从柱中洗脱出的是总核酸。使用多重Q-PCR方案,使用用于靶标扩增和参照扩增的合适引物和探针,从5 μ l洗脱核酸扩增线粒体细胞色素c氧化酶亚基II(COXII)基因和 β -肌动蛋白或rRNA基因。对于COXII,分别使用以下正义引物、探针和反义引物:5'-TGCCCCCATCATCCTA-3'、5'-四氯-6-羧基荧光素-TCCTCATCGCCCTCCCATCCC-TAMRA-3'和5'-CGTCTGTTATGTAAAGGATGCGT-3'。对于 β -肌动蛋白基因(GenBank登录号E01094)的外显子3,正义引物、探针引物和反义引物分别是5'-GCGCGGCTACAGCTTCA-3'、5'-6-FAMCACCACGGCCGAGCGGGATAMRA-3'和5'-TCTCCTTAATGTACGCACGAT-3'。rRNA基因的引物和探针可从Applied Biosystems商购获得。

由于对所有基因的扩增效率相等,因此使用比较CT法来研究线粒体DNA合成的潜在抑制。比较CT法使用算术公式,其中靶标(COXII基因)的量相对于内源参照(β -肌动蛋白或rRNA基因)的量进行标准化,并且是相对于校准物(第7天的无药物对照)的。该方法的算术公式由 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 给出,其中 $\Delta\Delta CT$ 是(平均靶标测试样品的CT-靶标对照的CT)-(平均参照测试的CT-参照对照的CT)(参见Johnson MR,K Wang,JB Smith,MJ Heslin,RB Diasio.Quantitation of dihydropyrimidine dehydrogenase expression by real-time reverse transcription polymerase chain reaction.Anal.Biochem.2000;278:175-184)。在药物的存在下在生长的细胞中线粒体DNA含量的降低表示线粒体毒性。

[0987] 实施例4

[0988] Neuro2A细胞中的线粒体毒性测定

[0989] 为了估计本发明化合物引起神经元毒性的可能性,使用小鼠Neuro2A细胞(美国典型培养物保藏中心131)作为模型系统(参见Ray AS,Hernandez-Santiago BI,Mathew JS,Murakami E,Bozeman C,Xie MY,Dutschman GE,Gullen E,Yang Z,Hurwitz S,Cheng YC,Chu CK,McClure H,Schinazi RF,Anderson KS.Mechanism of anti-human immunodeficiency virus activity of beta-D-6-cyclopropylamino-2',3'-dideoxy-2',3'-dideoxyguanosine.Antimicrob.Agents Chemother.2005,49,1994-2001)。如所述,可以使用基于3-(4,5-二甲基-噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑溴化物染料的测定来测量抑制50%细胞生长(CC50)所需的浓度。可以如上所述,在确定的药物浓度下进行细胞乳酸和线粒体DNA水平的扰动。ddC和AZT可用作对照核苷类似物。

[0990] 实施例5

[0991] 骨髓细胞毒性的测定

[0992] 可以从Cambrex Bioscience(Walkersville,MD)商购获得原代人骨髓单核细胞。在50单位/mL人重组粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子的存在下,使用双层软琼脂进行CFU-GM测定,而BFU-E测定使用含有1单位/mL促红细胞生成素的乙基纤维素基质(参见Sommadossi JP,Carlisle R.Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hepatopoietic progenitor cells in vitro.Antimicrob.Agents Chemother.1987;31:452-454;Sommadossi,JP,Schinazi,RF,Chu,CK,and Xie,MY.Comparison of cytotoxicity of the(-)and(+)enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells.Biochem.Pharmacol.1992;44:1921-1925)。每个实验可以在来自三个不同供体的细胞中一式两份进行。AZT用作阳性对照。可以将细胞在化合物的存在下在37℃、5%CO₂下孵育14-18天,并且可以使用倒置显微镜计数大于50个细胞的集落以确定IC₅₀。通过药物浓度的对数与BFU-E存活分数的最小二乘法线性回归分析可以获得50%抑制浓度(IC₅₀)。可以使用学生t检验对独立的非配对样品进行统计分析。

[0993] 实施例6

[0994] 抗HBV测定

[0995] 通过在四环素的控制下处理携带野生型HBV的AD-38细胞系来测定化合物的抗HBV活性(参见Ladner S.K.,Otto M.J.,Barker C.S.,Zaifert K.,Wang G.H.,Guo J.T.,Seeger C.&King R.W.Antimicrob.Agents Chemother.1997,41,1715-20)。从培养基中除

去四环素[Tet(-)]导致产生HBV。将用化合物处理的细胞的培养上清液中的HBV水平与未处理对照的进行比较。还维持了含有四环素的对照培养物[Tet(+)]以确定HBV表达的基础水平。3TC作为阳性对照。

[0996] 本文所述的几种化合物抗HBV的中值有效浓度(EC_{50})范围示于表3中:

[0997] $A=1-10\mu M$

[0998] $B=0.1-1\mu M$

[0999] $C=0.01-0.1\mu M$

[1000] $D=0.001-0.01\mu M$

[1001] $E=0.0001-0.001\mu M$

[1002] $F=0.00001-0.0001\mu M$

[1003] 表2

[1004]

抗 HBV 活性		
	EC_{50}	EC_{90}
8	B	B
17	C	B
28	>A	
33	B	>A
17c	A	A
16a	B	>A
20	C	A

[1005]

23	C	B
9	B	A
45	C	B
50	B	A
53	E	C
58	B	A
60	C	B
62	C	C
64	C	C
68	B	
71	B	A
74	E	D
77	D	B
80	D	
85	>A	
89	A	
94	D	
95	C	
101	C	
108	C	B
109	B	A
110	B	A
114	E	
115	E	
119	C	
120	F	D
122	>B	
3TC	B	A

[1006] 实施例7

[1007] 在HepAD38细胞中,分泌型HBeAg的产生主要是cccDNA依赖性的,因此可作为

cccDNA的替代标记物 (Ladner, S.K., Otto, M.J., Barker, C.S., Zaifert, K., Wang, G.H., Guo, J.T., Seeger, C., King, R.W. *Antimicrob Agents Chemother* 1997, 41, 1715-1720; Zhou T, Guo H, Guo JT, Cuconati A, Mehta A, Block TM. *Antiviral Res.* 2006; 72 (2) :116-24)。使用基于细胞的测定评估对cccDNA形成水平的影响, 该测定测量HepAD38系统中作为cccDNA依赖性标记的HBV e抗原 (HBeAg)。将HepAD38细胞以50,000个细胞/孔接种在胶原包被的96孔板中, 96孔板中含有补充有10%热灭活的胎牛血清的DMEM/F12培养基 (Life Technologies)。根据需要用0.3μg/ml四环素处理细胞。向细胞中加入测试化合物和对照至终浓度为10μM或以0.001至10μM的剂量响应方式加入。在培养中每5天补充培养基和测试化合物。在第14天收获上清液, 5000rpm离心5分钟以使其澄清, 并储存在-70℃直至使用。ELISA—将培养基以1:15稀释在DMEM/F12中, 并使用HBeAg ELISA试剂盒 (BioChain Institute有限公司, Hayward, CA) 根据制造商的方案测量培养基中分泌的HBeAg的水平。通过线性回归确定降低50%分泌型HBeAg水平的化合物浓度 (EC50)。

[1008] 实施例8

[1009] 表3

[1010] 在HepAD38细胞中HBV复制受到50%、75%、90%和95%抑制的药物-药物组合的计算机模拟组合指数 (CI)。

[1011] 在以下抑制率时的组合指数 (CI)

化合物	EC ₅₀ , nM	EC ₉₀ , nM	50%	75%	90%	95%	CI 值, WT	总结
[1012] ETV	0.04	12.9	-	-	-	-	-	-
53	0.02	5.29	-	-	-	-	-	-
[1013] ETV + 53	0.01	0.99	0.9	0.5	0.3	0.2	0.3	协同作用

[1014] 组合比例为1:1

[1015] 使用CalcuSyn程序确定互斥相互作用的组合指数 (CI) 值; CI<1=1或>1分别表示协同作用、加和作用 and 拮抗作用。*CI_{WT}, 加权平均CI值, 为CI₅₀+2CI₇₅+3CI₉₀+4CI₉₅]/10 (Chou TC, 2006)。

[1016] 实施例9

[1017] 在HepG2-NTCP感染系统中的抗病毒活性: 将HepG2-NTCP (克隆7) 细胞用抗病毒剂预处理30分钟, 然后在含有4%聚乙二醇8000 (PEG) 和2%DMSO的培养基中, 用从HepAD38产生的储备浓缩病毒以每细胞约300个病毒基因组当量 (VGE) 的剂量感染24h。24小时后, 从细胞中冲洗掉带有或不带有抗病毒剂的病毒接种物, 补充带有或不带有抗病毒药的存在4%PEG和2%DMSO的培养基, 每两天一次, 直到有第11天为止。检测细胞内HBV DNA、前基因组 (pg) RNA、表面RNA和分泌的HBeAg (ELISA)。

[1018]	Cpd	HBeAg EC ₅₀ , nM	HBV DNA / rDNA		HBV RNA EC ₅₀ , nM	
			EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	pgRNA	sRNA
	114	487.9	0.6	> 1000	79.6	67.8
	恩替卡韦	> 1000	< 1	> 1000	> 1000	> 1000
	Myrcludex	6.5	7.8	> 1000	4.3	5.1

[1019] 实施例10

[1020] 用10μM CAMs处理22h后,测量Huh7细胞中的谷胱甘肽水平 (GSH) (GSH-GloTM谷胱甘肽含量测定-Promega)。用10μM阳性对照L-丁硫氨酸-亚砷亚胺处理Huh7,可使细胞GSH水平降低58% (数据未显示)。样品一式三份进行测试。

[1021]	Cpd	GSH 水平 相对于未处理对照 (10 μM 时的抑制百分比)
	114	> 10 μM (27)
	115	> 10 μM (<1)

[1022] 本文引用了各种出版物,其公开内容出于所有目的通过引用整体并入。

[1023] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。实际上,除了所描述的那些之外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说从前面的描述和附图中是显而易见的。这些修改旨在落入所附权利要求的范围内。