



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107660202 B

(45) 授权公告日 2021.12.24

(21) 申请号 201680030052.0

(22) 申请日 2016.03.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107660202 A

(43) 申请公布日 2018.02.02

(30) 优先权数据
62/139,077 2015.03.27 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.23(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2016/051706 2016.03.25(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/157052 EN 2016.10.06(73) 专利权人 大日本住友制药肿瘤公司
地址 美国马萨诸塞州
专利权人 大日本住友制药株式会社(72) 发明人 坂仁志 上冈正儿 泽山裕介
李嘉强(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有限公司 11270
代理人 李雪 姚开丽(51) Int.Cl.
C07D 307/92 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 407/04 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)(56) 对比文件
CN 103402993 A, 2013.11.20
CN 104080449 A, 2014.10.01

审查员 宋时雨

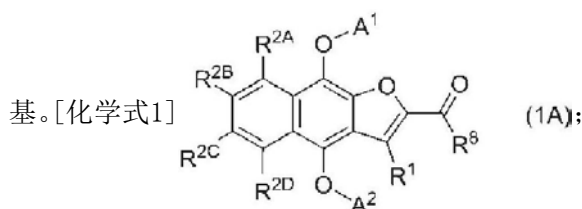
权利要求书3页 说明书130页

(54) 发明名称

水溶性前药

(57) 摘要

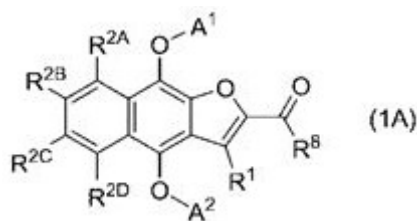
本发明提供由式 (1A) 表示的化合物或其药学上可接受的盐。由式 (1A) 表示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 、 $-C(=S)OB$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、 $-C(=S)NR^{3C}B$ 、氢原子等, 其中, A^1 和 A^2 不同时为氢原子, 其中, B 是任选取代的 3 元至 12 元单环或多环杂环基、任选取代的 3 元至 12 元环氨基, 或由下式 (B) 表示的基团, 其中, 所述 3 元至 12 元单环或多环杂环基和所述 3 元至 12 元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子; R^1 是氢原子等; R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同, 并且各自独立地为氢原子等; 并且 R^8 是烷



[化学式2] $\star-X-(Y-Z)_n-V$ (B) 其中 \star 表示键合位置。

1. 一种由式 (1A) 表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[化学式1]



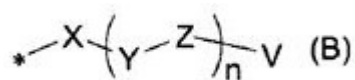
其中,

A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、或氢原子,其中 A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

其中,

B是3元至6元饱和的单环杂环基或由下式 (B) 表示的基团:

[化学式2]



其中,

*表示键合位置;

X是任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基;

n为0;

V是 $-NHR^5$ 或3元至6元饱和的单环杂环基,其中,所述3元至6元饱和的单环杂环基在环中具有至少一个仲氮原子;

R^5 是氢原子或任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基,并且

R^6 是 C_{1-6} 烷基,

其中,所述3元至6元饱和的单环杂环基在环中具有至少一个仲氮原子;并且

R^{3C} 为氢原子;

R^1 是氢原子;

R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 为氢原子;并且

R^8 是未取代的 C_{1-10} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-CONR^{3C}B$ 或氢原子,其中 A^1 和 A^2 不同时为氢原子。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

A^1 和 A^2 为 $-CONR^{3C}B$ 。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,V是 $-NHR^5$ 。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^8 是甲基。

6. 一种化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-氨基丙基)氨基甲酸酯),

2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-氨基乙基)氨基甲酸酯),

(2S,2'S)-4,4'-(((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双

(氮烷二基))双(2-(甲氨基)丁酸),

2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

3,3' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸,

(2S,2' S) - 3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2-氨基丙酸),

4,4' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯),

3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2S,2' S) - 双(2-氨基丙酸甲酯),和

2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸。

7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

3,3' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸,

4,4' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯),和

2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸。

8. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

3,3' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸,和

4,4' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)。

9. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸。

10. 一种化合物,其中,所述化合物是2,2' - ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸一盐酸盐二水合物。

11. 一种药物组合物,所述药物组合物包括根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

12. 一种用于癌症的治疗剂和/或预防剂,所述治疗剂和/或预防剂包括根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分。

13. 根据权利要求12所述的治疗剂和/或预防剂,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于癌症的治疗剂和/或预防剂中的应用,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

水溶性前药

技术领域

[0001] 本发明涉及2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的新水溶性前药,其药学上可接受的盐,或其水合物或溶剂化物用作药物。本发明还涉及药物组合物,所述药物组合物包括2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的新水溶性前药,其药学上可接受的盐,或其水合物或溶剂化物。此外,本发明涉及治疗剂或预防剂,其中,所述治疗剂或预防剂包括2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的新水溶性前药,其药学上可接受的盐,或其水合物或溶剂化物,或使用上述2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的新水溶性前药,其药学上可接受的盐,或其水合物或溶剂化物治疗癌症的治疗方法。

背景技术

[0002] 由于辐射、紫外线、致癌物、病毒等的作用致使基因发生异常时,就会导致癌症。癌症死亡人数逐年增加,目前在日本癌症是最大的死因。作为癌症治疗的手段,有抗肿瘤剂、外科手术、放射治疗、免疫治疗等。然而,在这些治疗手段中,抗肿瘤剂的治疗应用是内部治疗手段中最重要的。大部分抗肿瘤剂作用于核酸前体代谢、DNA合成、RNA合成或蛋白质合成中的任一项。然而,这些代谢过程不仅发生在癌细胞中,而且也发生在正常细胞中。因此,许多抗肿瘤剂不仅作用于癌细胞,而且也作用于正常细胞,从而产生各种副作用。

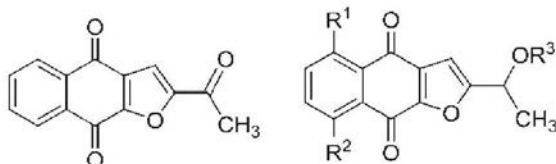
[0003] 近年来,引入了一种称为分子靶向剂的新型抗肿瘤剂。该分子靶向剂是设计用于靶向每种癌症中特异性表达的分子的药剂。因此,认为分子靶向剂对癌细胞的特异性高于常规抗肿瘤剂,副作用较小。然而,关于分子靶向剂,虽然以前的副作用减小了,但有新的副作用出现并且药剂替代物有限的问题。尽管上述抗肿瘤剂临床上用于癌症治疗和延长癌症患者寿命的目的,但仍然存在许多未解决的问题,包括如上所述的副作用等问题。因此,认识到开发新抗肿瘤剂是未来的重要目标。

[0004] 在近期的研究中,已经揭示了存在具有自我复制能力的癌干细胞(CSC),CSC与癌症的恶性转化密切相关。在人类几乎所有主要类型的癌症,如乳腺癌、结肠癌、肺癌、血液恶性肿瘤等中,都鉴定出了CSC。CSC和从CSC中分化的常规癌细胞在生物特性上显著不同。已表明CSC在恶性肿瘤的连续增殖、癌转移和复发以及其对抗肿瘤剂的抗性方面是重要的。虽然,靶向构成肿瘤块大部分的常规癌细胞的常规疗法可以减小肿瘤尺寸,只要同时也靶向CSC,但并不能期望有意义的存活效果。因此,靶向CSC作为治疗癌症的新方法是非常有希望的(非专利文献1)。CSC的特点之一是具有复制能力。作为一种测量细胞复制能力的可靠方法包括在不存在血清时测量非粘附状态下的癌细胞球形成能力(非专利文献2)。不仅抑制非CSC癌细胞的增殖,而且抑制癌细胞球形成能力的化合物作为新抗肿瘤剂可能是非常有用的。

[0005] (1) 非专利文献3公开了从紫葳科蚁木属植物的提取物中分离出的以下醌衍生物具有抗肿瘤活性:

[0006] [化学式1]

[0007]

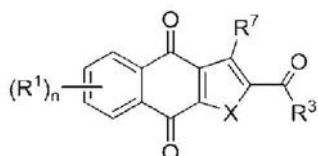


[0008] [其中, R^1 、 R^2 和 R^3 是氢原子; R^1 和 R^3 是氢原子, 而 R^2 是羟基; R^1 是羟基, 而 R^2 和 R^3 是氢原子; R^1 和 R^2 是氢原子, 而 R^3 是 COCH_3 ; 或 R^1 和 R^2 是氢原子, 而 R^3 是 $\text{COC}(\text{CF}_3)(\text{OCH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$]。

[0009] (2) 专利文献1描述了具有抗肿瘤活性并抑制癌细胞球形形成能力的以下化合物:

[0010] [化学式2]

[0011]

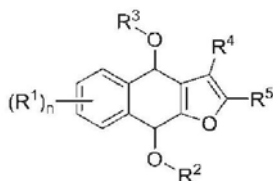


[0012] [其中, X 是 O 或 S , R^1 是氢原子、卤原子、氰基、硝基、三氟甲基、三氟甲氧基、任选取代的烷基等, R^3 是氢原子、氰基、任选取代的烷基等, R^7 是氢原子、卤原子、氰基、硝基、任选取代的烷基等, n 是1至4, 条件是当 R^3 不是氨基时, R^7 不是氢原子并且 R^1 和 R^7 中至少一个是卤原子、芳基, 或任选取代的芳基]。

[0013] (3) 专利文献2描述了作为非结晶化合物给药的口服给药用疏水性前药的以下化合物:

[0014] [化学式3]

[0015]

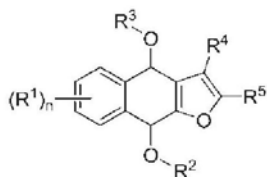


[0016] [其中, n 是0至4, R^1 各自独立地为卤原子、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 CO_2R 等, R^2 和 R^3 各自独立地为氢原子、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{OR}^a\text{OR}^b$ 、或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^c$, R^a 和 R^b 各自独立地为氢原子、钠阳离子、钾阳离子、胺阳离子、 C_{1-12} 脂族等, R^c 是氢原子、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 C_{1-12} 脂族等, R^4 独立地为氢原子、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 CO_2R 等, R^5 独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 、 CO_2R 等, 并且 R 各自独立地为氢原子, 或任选取代的选自 C_{1-12} 脂族、3元至14元碳环, 或3元至14元杂环、6元至14元芳基环, 或5元至14元杂芳基环中的基团, 条件是 (a) 当 R^2 和 R^3 各自为乙酰基时, R^1 不是乙酰氧基, (b) 当 R^2 和 R^3 各自为乙酰基, 并且 R^4 是乙氧基羰基时, R^5 不是2-氧代-丙基, (c) 当 R^2 、 R^3 和 R^5 各自为乙酰基时, R^1 和 R^4 都不是氢]。

[0017] (4) 专利文献3描述了对各种耐药性癌细胞具有抗肿瘤活性的以下化合物:

[0018] [化学式4]

[0019]

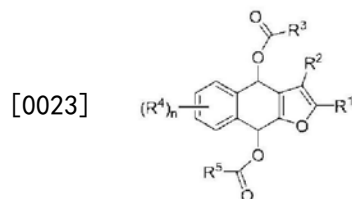


[0020] [其中, n 是0至4, R^1 各自独立地为卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{N}^+(\text{R})_3$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})$

R、CO₂R等, R²和R³各自独立地为氢原子、-S(=O)₂OR^a、-P(=O)OR^aOR^b、-C(=O)R^c, R^a和R^b各自独立地为氢原子、钠阳离子、钾阳离子、胺阳离子、C₁₋₁₂脂族等, R^c是氢原子、-N(R)₂、-OR、-SR、C₁₋₁₂脂族等, R⁴独立地为氢原子、卤素、-NO₂、-OR、-SR、-N⁺(R)₃、-N(R)₂、-C(O)R、CO₂R等, R⁵独立地为卤素、-NO₂、-CN、-OR、-SR、-N⁺(R)₃、-N(R)₂、-C(O)R、CO₂R等, 并且R各自独立地为氢原子, 或任选取代的选自C₁₋₁₂脂族、3元至14元碳环, 或3元至14元杂环、6元至14元芳基环, 或5元至14元杂芳基环中的基团]。

[0021] (5) 专利文献4描述了作为水性纳米颗粒悬浮液给药的肠胃外给药用疏水性前药的以下化合物:

[0022] [化学式5]



[0024] [其中, n是0至4, R¹各自独立地为卤素、-NO₂、-CN、-OR、-SR、-N⁺(R)₃、-N(R)₂、-C(O)R、CO₂R等, R²独立地为氢原子、卤原子、-NO₂、-OR、-SR、-N⁺(R)₃、-N(R)₂、-C(O)R、CO₂R等, R³和R⁵各自独立地为任选取代的C₁₋₂₁脂族, R⁴独立地为卤素、-NO₂、-CN、-OR、-SR、-N⁺(R)₃、-N(R)₂、-C(O)R、CO₂R等, 并且R各自独立地为氢原子, 或任选取代的选自C₁₋₁₂脂族、3元至14元碳环, 或3元至14元杂环、6元至14元芳基环, 或5元至14元杂芳基环中的基团]。

[0025] 通常, 对于大多数将被酶促转化为活化形式的疏水性前药来讲, 由于观察到在转化为活化形式方面存在种间差异和个体差异, 所以在临床实践中出现药物浓度估计的问题(非专利文献4)。专利文献2所描述的口服给药用前药在给药后受到小肠和肝脏中首过效应的影响, 导致种间差异。即使在专利文献4中描述的肠胃外给药用静脉内给药的前药的情况下, 虽然不受小肠和肝脏首过效应的影响, 但通过体内酶酯酶转化为活化形式, 因此在转化为活化形式时可能观察到种间差异和个体差异。

[0026] [引文列单]

[0027] [专利文献]

[0028] [PTL 1] 国际公开号2009/036059

[0029] [PTL 2] 国际公开号2012/119265

[0030] [PTL 3] 国际公开号2013/166618

[0031] [PTL 4] 国际公开号2013/120229

[0032] [非专利文献]

[0033] [NPL 1] Ponti et al. Cancer Res 65(13):5506-11. (2005)

[0034] [NPL 2] Lodo et al. Annu Rev Cell Dev Biol 23:675-99. (2007)

[0035] [NPL 3] Rao et al. J Nat Prod 45(5):600-4. (1982)

[0036] [NPL 4] Kumpulainen et al. Nature Reviews Drug Discovery 7(3):255-270. (2008)

发明内容

[0037] [问题的解决方案]

[0038] 由于2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮除了靶向常规的癌细胞之外还靶向癌干细胞,因此预期其为新的抗癌剂。本发明解决了由于其高结晶性与口服给药时其吸收性相关的问题以及其在肠胃外给药应用中受限的问题。

[0039] 本发明提供了对已知的作为非结晶化合物给药的口服给药用疏水性前药以及作为水性纳米颗粒悬浮液给药的肠胃外给药用疏水性前药的改进。

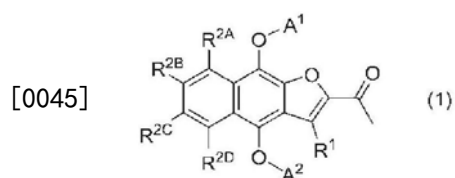
[0040] 具体地,已知的口服给药用前药在给药后受到肠和肝脏中首过效应的影响,导致种间差异。此外,由于已知的肠胃外给药用前药是静脉内给药,它们不受肠和肝脏中首过效应的影响。然而,由于它们在体内被酯酶代谢并转化为活化形式,所以担心存在种间差异和个体差异的问题。因此,本发明提供了在前药化合物开发方面的改进,该前药化合物很难被酶促转化影响并表现出可忽略的种间差异和个体差异。

[0041] 本发明提供了口服和静脉内给药的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的水溶性前药,其通过酶促转化之外的途径在体内转化为活化形式,并提供了作为新抗癌剂非常有用的化合物。

[0042] 本发明涉及高水溶性且不需要酶就可以转化为活化形式的前药。当口服给药本发明的前药时,由于该前药溶解于胃中,并且随后依赖于后面消化道中的pH而转化为活化形式,因此不受导致种间差异和个人差异的体内酶的影响。另一方面,当静脉内给药时,其不受导致种间差异和个人差异的小肠和肝脏中首过效应的影响,并且其依赖于血浆中的pH而不依赖于酶转化为活化形式。

[0043] 因此,非专利文献1、2和3以及专利文献1至4都没有公开或者启示由下式(1)表示的任何化合物。

[0044] [化学式6]

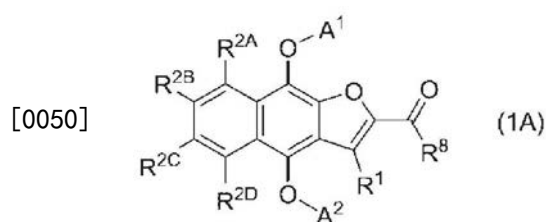


[0046] 本发明人进行了深入研究以提供改进,随之发现具有某种结构的可溶性侧链的化合物表现出适合于口服给药和静脉内给药的高水溶性,并且还通过化学转化反应转化成活性形式。本发明人最终完成了本发明。

[0047] 本发明如下所述。

[0048] [项目1]一种由式(1A)表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0049] [化学式7]



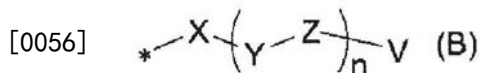
[0051] 其中,

[0052] A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-C(=S)OB$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、 $-C(=S)NR^{3C}B$ 、 $-SO_2B$ 、 $-SO_2CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2NR^{3C}B$ 、 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(CR^{3A}R^{3B}B)_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^{3C}B)_2$ 、或氢原子,其中 A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[0053] 其中,

[0054] B是任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的3元至12元环氨基,或由下式(B)表示的基团:

[0055] [化学式8]



[0057] 其中,

[0058] *表示键合位置,

[0059] X是单键、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基、任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环、任选取代的3元至12元环胺基(aminy1)连接基团、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选取代的 C_{6-10} 亚芳基或任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基,

[0060] Y是单键、氧原子、 $-OCO-$ 、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OSO_2NR^{4A}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2O-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$,或任选取代的3元至12元环胺基连接基团,

[0061] R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基,

[0062] Z是单键、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基、任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环、任选取代的3元至12元环胺基连接基团、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选取代的 C_{6-10} 亚芳基或任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基,

[0063] n为0、1或2,

[0064] V是 $-NHR^5$ 、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基,或任选取代的3元至12元环氨基,其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[0065] R^5 是氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基,并且

[0066] 其中,

[0067] 所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[0068] R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基;

[0069] R^1 是氢原子、卤原子、氰基、羟基、任选取代的氨基、任选取代的3元至12元环氨基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选

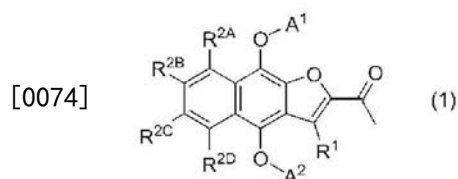
取代的C₁₋₆烷基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基、羧基、任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的3元至12元环氨基羰基、任选取代的C₁₋₆烷基硫基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基硫基、任选取代的C₆₋₁₀芳基硫基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基、亚磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基亚磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基亚磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基亚磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基、任选取代的氨基亚磺酰基、任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基、磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基、任选取代的氨基磺酰基,或任选取代的3元至12元环氨基磺酰基;

[0070] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}相同或不同,并且各自独立地为氢原子、卤原子、氰基、羟基、任选取代的氨基、任选取代的3元至12元环氨基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的C₁₋₆烷氧基、任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基、任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基、羧基、任选取代的C₁₋₆烷基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基、任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的3元至12元环氨基羰基、任选取代的C₁₋₆烷基硫基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基硫基、任选取代的C₆₋₁₀芳基硫基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基、亚磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基亚磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基亚磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基亚磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基、任选取代的氨基亚磺酰基、任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基、磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基、任选取代的氨基磺酰基,或任选取代的3元至12元环氨基磺酰基;并且

[0071] R⁸是任选取代的C₁₋₁₀烷基。

[0072] [项目2]一种由式(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐:

[0073] [化学式9]



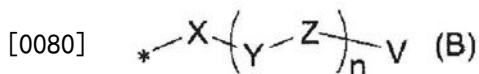
[0075] 其中,

[0076] A¹和A²相同或不同,并且各自独立地为-C(=O)B、-C(=O)CR^{3A}R^{3B}B、-CO₂B、-C(=S)OB、-CONR^{3C}B、-C(=S)NR^{3C}B、-SO₂B、-SO₂CR^{3A}R^{3B}B、-SO₂(OB)、-SO₂NR^{3C}B、-P(=O)(B)₂、-P(=O)(CR^{3A}R^{3B}B)₂、-P(=O)(OB)₂、-P(=O)(NR^{3C}B)₂、或氢原子,其中A¹和A²不同时为氢原子,

[0077] 其中,

[0078] B是任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的3元至12元环氨基,或由下式(B)表示的基团:

[0079] [化学式10]



[0081] 其中,

[0082] *表示键合位置;

[0083] X是单键、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基、任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环、任选取代的3元至12元环胺基连接基团、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选取代的 C_{6-10} 亚芳基或任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基,

[0084] Y是单键、氧原子、 $-OCO-$ 、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-OSO_2-$ 、 $-OSO_2NR^{4A}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2O-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2O-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$,或任选取代的3元至12元环胺基连接基团,

[0085] R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基,

[0086] Z是单键、任选取代的 C_{1-10} 亚烷基、任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环、任选取代的3元至12元环胺基连接基团、任选取代的 C_{2-10} 亚烯基、任选取代的 C_{2-10} 亚炔基、任选取代的 C_{6-10} 亚芳基或任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基,

[0087] n为0、1或2,

[0088] V是 $-NHR^5$ 、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基,或任选取代的3元至12元环氨基,其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[0089] R^5 是氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基,并且

[0090] 其中,

[0091] 所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子;并且

[0092] R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子、任选取代的 C_{1-10} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{2-10} 烯基、任选取代的 C_{2-10} 炔基、任选取代的 C_{6-10} 芳基,或任选取代的 C_{5-10} 杂芳基;

[0093] R^1 是氢原子、卤原子、氰基、羟基、任选取代的氨基、任选取代的3元至12元环氨基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的 C_{6-10} 芳基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基羰基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基羰基、任选取代的 C_{6-10} 芳基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基、羧基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基羰基、任选取代的 C_{6-10} 芳基氧基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的3元至12元环氨基羰基、任选取代的 C_{1-6} 烷基硫基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基硫基、任选取代的 C_{6-10} 芳基硫基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基、亚磺酸酯基、任选取代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基亚磺酰基、任选

取代的C₆₋₁₀芳基亚磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基、任选取代的氨基亚磺酰基、任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基、磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基、任选取代的氨基磺酰基、或任选取代的3元至12元环氨基磺酰基；并且

[0094] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}相同或不同，并且各自独立地为氢原子、卤原子、氰基、羟基、任选取代的氨基、任选取代的3元至12元环氨基、任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基、任选取代的C₆₋₁₀芳基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的C₁₋₆烷氧基、任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基、任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基、羧基、任选取代的C₁₋₆烷基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基、任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基羰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基、任选取代的氨基羰基、任选取代的3元至12元环氨基羰基、任选取代的C₁₋₆烷基硫基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基硫基、任选取代的C₆₋₁₀芳基硫基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基、亚磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基亚磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基亚磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基亚磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基、任选取代的氨基亚磺酰基、任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基、磺酸酯基、任选取代的C₁₋₆烷基磺酰基、任选取代的C₃₋₁₀环烷基磺酰基、任选取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基、任选取代的氨基磺酰基、或任选取代的3元至12元环氨基磺酰基。

[0095] [项目3]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，

[0096] 在B、R¹、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}、R^{3C}、R^{4A}、R^{4B}、R⁵、R⁸、X、Y、Z和V中，所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基的取代基、所述任选取代的氨基的取代基、所述任选取代的C₁₋₁₀烷基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷基的取代基、所述任选取代的C₂₋₁₀烯基的取代基、所述任选取代的C₂₋₆烯基的取代基、所述任选取代的C₂₋₁₀炔基的取代基、所述任选取代的C₂₋₆炔基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷氧基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷基羰基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷基羰基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基羰基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基氧基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基的取代基、所述任选取代的氨基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基羰基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷基硫基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷基硫基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基硫基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基的取代基、所述任选取代的氨基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的C₁₋₆烷基磺酰基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环烷基磺酰基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀芳基磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基

基的取代基、所述任选取代的氨基磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基磺酰基的取代基、所述任选取代的C₅₋₁₀杂芳基的取代基、所述任选取代的C₁₋₁₀亚烷基的取代基、所述任选取代的C₃₋₁₀环亚烷基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环的取代基、所述任选取代的3元至12元环胺基连接基团的取代基、所述任选取代的C₂₋₁₀亚烯基的取代基、所述任选取代的C₂₋₁₀亚炔基的取代基、所述任选取代的C₆₋₁₀亚芳基的取代基和所述任选取代的C₅₋₁₀杂亚芳基的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自以下基团组成的组中的取代基取代的基团，

- [0097] (1) 卤原子，
- [0098] (2) 羟基，
- [0099] (3) 羧基，
- [0100] (4) 亚磺酸酯基，
- [0101] (5) 磺酸酯基，
- [0102] (6) 磷酸酯基，
- [0103] (7) 任选取代的C₁₋₆烷基，
- [0104] (8) 任选取代的C₃₋₁₀环烷基，
- [0105] (9) 任选取代的C₆₋₁₀芳基，
- [0106] (10) 任选取代的C₅₋₁₀杂芳基，
- [0107] (11) 任选取代的C₁₋₆烷氧基，
- [0108] (12) 任选取代的C₃₋₁₀环烷氧基，
- [0109] (13) 任选取代的C₁₋₆烷氧基羰基，
- [0110] (14) 任选取代的C₁₋₆烷基羰基，
- [0111] (15) 任选取代的3元至12元单环或多环杂环基，
- [0112] (16) 任选取代的3元至12元环氨基，
- [0113] (17) -NR⁶R⁷，
- [0114] (18) -CO₂R⁶，
- [0115] (19) 胍基，
- [0116] (20) -CONR⁶R⁷，
- [0117] (21) -SO₂R⁶，
- [0118] (22) -SO₂NR⁶R⁷，
- [0119] (23) 氰基，
- [0120] (24) -OCO₂R⁶，
- [0121] (25) -OCONR⁶R⁷，和
- [0122] (26) -NR⁶CO₂R⁷，
- [0123] 其中，

[0124] (7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15)和(16)中的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自以下基团组成的组中的取代基取代的基团，

- [0125] (a) 卤原子，
- [0126] (b) 羟基，
- [0127] (c) C₁₋₆烷基，

- [0128] (d) C_{1-6} 烷氧基,
- [0129] (e) 氰基,
- [0130] (f) 羧基,
- [0131] (g) 亚磺酸酯基,
- [0132] (h) 磺酸酯基,
- [0133] (i) 磷酸酯基,
- [0134] (j) C_{1-6} 烷氧基羰基,
- [0135] (k) C_{1-6} 烷基羰基,
- [0136] (l) $-NR^6R^7$,
- [0137] (m) $-CO_2R^6$,
- [0138] (n) 胍基,
- [0139] (o) $-CONR^6R^7$,
- [0140] (p) $-SO_2R^6$,
- [0141] (q) $-SO_2NR^6R^7$,
- [0142] (r) C_{6-10} 芳基,
- [0143] (s) C_{5-10} 杂芳基,
- [0144] (t) 任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代的3元至12元环氨基,和
- [0145] (u) 任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代的3元至12元单环或多环杂环基;并且
- [0146] R^6 和 R^7 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基,其中,当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-10} 烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。
- [0147] [项目4]根据项目1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,
- [0148] 在 B 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 和 V 中,所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基的取代基、所述任选取代的氨基的取代基、所述任选取代的 C_{1-10} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷氧基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基氧基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基氧基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环氧基羰基的取代基、所述任选取代的氨基羰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基羰基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基硫基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基硫基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基硫基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环硫基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基的取代基、所述任

选取代的氨基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基亚磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环磺酰基的取代基、所述任选取代的氨基磺酰基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基磺酰基的取代基、所述任选取代的 C_{5-10} 杂芳基的取代基、所述任选取代的 C_{1-10} 亚烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环的取代基、所述任选取代的3元至12元环胺基连接基团的取代基,所述任选取代的 C_{2-10} 亚烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 亚炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 亚芳基的取代基和任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团,

- [0149] (1) 卤原子,
- [0150] (2) 羟基,
- [0151] (3) 羧基,
- [0152] (4) 亚磺酸酯基,
- [0153] (5) 磺酸酯基,
- [0154] (6) 磷酸酯基,
- [0155] (7) 任选取代的 C_{1-6} 烷基,
- [0156] (8) 任选取代的 C_{3-10} 环烷基,
- [0157] (9) 任选取代的 C_{6-10} 芳基,
- [0158] (10) 任选取代的 C_{5-10} 杂芳基,
- [0159] (11) 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基,
- [0160] (12) 任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基,
- [0161] (13) 任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基,
- [0162] (14) 任选取代的 C_{1-6} 烷基羰基,
- [0163] (15) 任选取代的3元至12元单环或多环杂环基,
- [0164] (16) 任选取代的3元至12元环氨基,
- [0165] (17) $-NR^6R^7$,
- [0166] (18) $-CO_2R^6$,
- [0167] (19) 胍基,
- [0168] (20) $-CONR^6R^7$,
- [0169] (21) $-SO_2R^6$,
- [0170] (22) $-SO_2NR^6R^7$, 和
- [0171] (23) 氰基,

[0172] 其中,

[0173] (7)、(8)、(9)、(10)、(11)、(12)、(13)、(14)、(15) 和 (16) 中的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团,

- [0174] (a) 卤原子,
- [0175] (b) 羟基,
- [0176] (c) C_{1-6} 烷基,

- [0177] (d) C_{1-6} 烷氧基,
- [0178] (e) 氰基,
- [0179] (f) 羧基,
- [0180] (g) 亚磺酸酯基,
- [0181] (h) 磺酸酯基,
- [0182] (i) 磷酸酯基,
- [0183] (j) C_{1-6} 烷氧基羰基,
- [0184] (k) C_{1-6} 烷基羰基,
- [0185] (l) $-NR^6R^7$,
- [0186] (m) $-CO_2R^6$,
- [0187] (n) 胍基,
- [0188] (o) $-CONR^6R^7$,
- [0189] (p) $-SO_2R^6$,
- [0190] (q) $-SO_2NR^6R^7$,
- [0191] (r) C_{6-10} 芳基,
- [0192] (s) C_{5-10} 杂芳基,
- [0193] (t) 任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代的3元至12元环氨基,和
- [0194] (u) 任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代的3元至12元单环或多环杂环基;并且
- [0195] R^6 和 R^7 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基,其中,当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-10} 烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。
- [0196] [项目5]根据项目1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,
- [0197] 在 B 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 和 V 中,所述任选取代的 C_{1-10} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基的取代基、所述任选取代的3元至10元单环或多环杂环基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基的取代基、所述任选取代的 C_{5-10} 杂芳基的取代基、所述任选取代的3元至10元环氨基的取代基、所述任选取代的 C_{1-10} 亚烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环的取代基、所述任选取代的3元至12元环胺基连接基团的取代基,所述任选取代的 C_{2-10} 亚烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 亚炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 亚芳基的取代基和所述任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团,
- [0198] (1) 卤原子,
- [0199] (2) 羟基,
- [0200] (3) 羧基,
- [0201] (4) 亚磺酸酯基,
- [0202] (5) 磺酸酯基,
- [0203] (6) 磷酸酯基,

- [0204] (7) C_{1-6} 烷基，
[0205] (8) C_{3-10} 环烷基，
[0206] (9) 任选取代的 C_{6-10} 芳基，
[0207] (10) 任选取代的 C_{5-10} 杂芳基，
[0208] (11) C_{1-6} 烷氧基，
[0209] (12) C_{3-8} 环烷氧基，
[0210] (13) C_{1-6} 烷氧基羰基，
[0211] (14) C_{1-6} 烷基羰基，
[0212] (15) 3元至12元单环或多环杂环基，
[0213] (16) 3元至12元环氨基，
[0214] (17) $-NR^6R^7$ ，
[0215] (18) $-CO_2R^6$ ，
[0216] (19) 胍基，
[0217] (20) $-CONR^6R^7$ ，
[0218] (21) $-SO_2R^6$ ，和
[0219] (22) $-SO_2NR^6R^7$ ，
[0220] 其中，
[0221] (9) 和 (10) 中的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团，
[0222] (a) 卤原子，
[0223] (b) 羟基，
[0224] (c) C_{1-6} 烷基，
[0225] (d) C_{1-6} 烷氧基，
[0226] (e) 氰基，
[0227] (f) 羧基，
[0228] (g) 亚磺酸酯基，
[0229] (h) 磺酸酯基，
[0230] (i) 磷酸酯基，
[0231] (j) C_{1-6} 烷氧基羰基，
[0232] (k) C_{1-6} 烷基羰基，
[0233] (l) $-NR^6R^7$ ，
[0234] (m) $-CO_2R^6$ ，
[0235] (n) 胍基，
[0236] (o) $-CONR^6R^7$ ，
[0237] (p) $-SO_2R^6$ ，
[0238] (q) $-SO_2NR^6R^7$ ；并且
[0239] R^6 和 R^7 相同或不同，并且各自独立地为氢原子，或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基，其中，当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-10} 烷基时，可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。

[0240] [项目6]根据项目1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0241] 在 B 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^5 、 X 、 Y 、 Z 和 V 中,所述任选取代的 C_{1-10} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基的取代基、所述任选取代的3元至10元单环或多环杂环基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基的取代基、所述任选取代的 C_{5-10} 杂芳基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基的取代基、所述任选取代的 C_{1-10} 亚烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环的取代基、所述任选取代的3元至12元环胺基连接基团的取代基,所述任选取代的 C_{2-10} 亚烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 亚炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 亚芳基的取代基和所述任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团,

[0242] (1) 卤原子,

[0243] (2) 羟基,

[0244] (3) 羧基,

[0245] (4) 亚磺酸酯基,

[0246] (5) 磺酸酯基,

[0247] (6) 磷酸酯基,

[0248] (7) C_{1-6} 烷氧基,

[0249] (8) $-NR^6R^7$,

[0250] (9) $-CO_2R^6$,

[0251] (10) 胍基,

[0252] (11) $-CONR^6R^7$, 和

[0253] (12) $-SO_2NR^6R^7$, 并且

[0254] R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地为氢原子, 或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基, 其中, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-10} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。

[0255] [项目7]根据项目1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

[0256] 在 B 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^5 、 R^8 、 X 、 Y 、 Z 和 V 中, 所述任选取代的 C_{1-10} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{1-6} 烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环烷基的取代基、所述任选取代的3元至10元单环或多环杂环基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{2-6} 炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 芳基的取代基、所述任选取代的 C_{5-10} 杂芳基的取代基、所述任选取代的3元至12元环氨基的取代基、所述任选取代的 C_{1-10} 亚烷基的取代基、所述任选取代的 C_{3-10} 环亚烷基的取代基、所述任选取代的3元至12元单环或多环杂环的取代基、所述任选取代的3元至12元环胺基连接基团的取代基, 所述任选取代的 C_{2-10} 亚烯基的取代基、所述任选取代的 C_{2-10} 亚炔基的取代基、所述任选取代的 C_{6-10} 亚芳基的取代基和所述任选取代的 C_{5-10} 杂亚芳基的取代基是任选被1至5个相同或不同的各自独立地选自由以下基团组成的组中的取代基取代的基团,

- [0257] (1) 卤原子,
[0258] (2) 羧基,
[0259] (3) C_{6-10} 芳基,
[0260] (4) $-NR^6R^7$,
[0261] (5) $-CO_2R^6$,
[0262] (6) $-CONR^6R^7$,
[0263] (7) $-SO_2R^6$,
[0264] (8) $-SO_2NR^6R^7$,
[0265] (9) $-OCO_2R^6$,
[0266] (10) $-OCONR^6R^7$, 和
[0267] (11) $-NR^6CO_2R^7$; 并且

[0268] R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地为氢原子, 或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基, 其中, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至6元环氨基。

[0269] [项目8] 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 、 $-SO_2B$ 、 $-SO_2CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2NR^{3C}B$ 、 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(CR^{3A}R^{3B})_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^{3C}B)_2$, 或氢原子。

[0270] [项目9] 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$, 或氢原子。

[0271] [项目10] 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$, 或氢原子。

[0272] [项目11] 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-SO_2B$ 、 $-SO_2CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-SO_2(OB)$ 、 $-SO_2NR^{3C}B$, 或氢原子。

[0273] [项目12] 根据项目1至7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-P(=O)(B)_2$ 、 $-P(=O)(CR^{3A}R^{3B})_2$ 、 $-P(=O)(OB)_2$ 、 $-P(=O)(NR^{3C}B)_2$, 或氢原子。

[0274] [项目13] 根据项目1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, n 是0或1。

[0275] [项目14] 根据项目1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 是氢原子、卤原子、氰基、羟基、任选取代的氨基、任选取代的3元至12元环氨基、任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基、任选取代的 C_{2-6} 烯基、任选取代的 C_{2-6} 炔基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基、任选取代的 C_{1-6} 烷基羰基、任选取代的 C_{3-10} 环烷基羰基、任选取代的3元至12元单环或多环杂环基羰基、羧基、任选取代的 C_{1-6} 烷氧基羰基、任选取代的 C_{3-10} 环烷氧基羰基、任选取代的氨基羰基, 或任选取代的3元至12元环氨基羰基。

[0276] [项目15] 根据项目1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^1 是

- [0277] (1) 氢原子;

- [0278] (2) 卤原子；
- [0279] (3) 氰基；
- [0280] (4) 羟基；
- [0281] (5) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)；
- [0282] (6) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的基团取代)；
- [0283] (7) C₁₋₆烷氧基(该烷氧基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₁₀环烷基组成的组中的基团取代)；
- [0284] (8) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)；
- [0285] (9) C₁₋₆烷基羰基(该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的基团取代)；
- [0286] (10) 羧基；
- [0287] (11) 氨基羰基(该氨基任选被1或2个选自自由以下基团组成的组中的基团取代
- [0288] (a) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)；
- [0289] (b) C₃₋₁₀环烷基(该环烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，和
- [0290] (c) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代))；或
- [0291] (12) 3元至12元环氨基羰基(该环氨基任选被1至3个C₁₋₆烷基取代)。
- [0292] [项目16]根据项目1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹是
- [0293] (1) 氢原子，
- [0294] (2) 羟基，
- [0295] (3) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₁₀环烷基组成的组中的基团取代)，
- [0296] (4) C₁₋₆烷氧基(该烷氧基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₁₀环烷基组成的组中的基团取代)，
- [0297] (5) C₁₋₆烷基羰基(该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的基团取代)，或
- [0298] (6) 羧基。
- [0299] [项目17]根据项目1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹是氢原子、羟基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基羰基或羧基。
- [0300] [项目18]根据项目1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R¹是氢原子。
- [0301] [项目19]根据项目1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}相同或不同，并且各自独立地为：

- [0302] (1) 氢原子；
- [0303] (2) 卤原子；
- [0304] (3) 氰基；
- [0305] (4) 羟基；
- [0306] (5) 氨基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代
- [0307] (a) C_{1-6} 烷基 (所述烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{6-10} 芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代) ,
- [0308] (b) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代) ,
- [0309] (c) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) , 和
- [0310] (d) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)) ;
- [0311] (6) 3元至12元环氨基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代) ;
- [0312] (7) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0313] (8) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0314] (9) C_{6-10} 芳基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0315] (10) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0316] (11) C_{1-6} 烷氧基 (该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0317] (12) C_{3-10} 环烷氧基 (该环烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0318] (13) C_{6-10} 芳基氧基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0319] (14) 3元至12元单环或多环杂环氧基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0320] (15) 羧基；
- [0321] (16) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0322] (17) C_{3-10} 环烷基羰基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0323] (18) C_{6-10} 芳基羰基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;

[0324] (19) 3元至12元单环或多环杂环基羰基 (该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0325] (20) C_{1-6} 烷氧基羰基 (该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代)；

[0326] (21) C_{3-10} 环烷氧基羰基 (该环烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0327] (22) C_{6-10} 芳基氧基羰基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0328] (23) 3元至12元单环或多环杂环氧羰基 (该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0329] (24) 氨基羰基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0330] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代),

[0331] (b) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0332] (c) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0333] (25) 3元至12元环氨基羰基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代)；

[0334] (26) C_{1-6} 烷基硫基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代)；

[0335] (27) C_{3-10} 环烷基硫基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0336] (28) C_{6-10} 芳基硫基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0337] (29) 3元至12元单环或多环杂环硫基 (该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0338] (30) 亚磺酸酯基；

[0339] (31) C_{1-6} 烷基亚磺酰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代)；

[0340] (32) C_{3-10} 环烷基亚磺酰基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0341] (33) C_{6-10} 芳基亚磺酰基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0342] (34) 3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基 (该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)；

[0343] (35) 氨基亚磺酰基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0344] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6}

烷基取代),

[0345] (b) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0346] (c) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代));

[0347] (36) 3元至12元环氨基亚磺酰基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代);

[0348] (37) 磺酸酯基;

[0349] (38) C_{1-6} 烷基磺酰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代);

[0350] (39) C_{3-10} 环烷基磺酰基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代);

[0351] (40) C_{6-10} 芳基磺酰基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代);

[0352] (41) 3元至12元单环或多环杂环磺酰基 (该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代);

[0353] (42) 氨基磺酰基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0354] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代),

[0355] (b) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0356] (c) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)); 或

[0357] (43) 3元至12元环氨基磺酰基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代)。

[0358] [项目20] 根据项目1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同, 并且各自独立地为:

[0359] (1) 氢原子;

[0360] (2) 卤原子;

[0361] (3) 氰基;

[0362] (4) 羟基;

[0363] (5) 氨基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0364] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0365] (b) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0366] (c) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0367] (d) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代));

- [0368] (6) 3元至12元环氨基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代) ;
- [0369] (7) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0370] (8) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0371] (9) C_{1-6} 烷氧基 (该烷氧基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0372] (10) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0373] (11) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代) ;
- [0374] (12) C_{3-10} 环烷基羰基 (该环烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ;
- [0375] (13) 羧基;
- [0376] (14) 氨基羰基 (该氨基任选被1或2个选自自由以下基团组成的组中的基团取代
- [0377] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代, 该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代) ,
- [0378] (b) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) , 和
- [0379] (c) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)) ;
- [0380] (15) 磺酸酯基。
- [0381] [项目21] 根据项目1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同, 并且各自独立地为
- [0382] (1) 氢原子,
- [0383] (2) 卤原子,
- [0384] (3) 羟基,
- [0385] (4) 氨基 (该氨基任选被1或2个选自自由 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷基羰基组成的组中的基团取代) ,
- [0386] (5) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ,
- [0387] (6) C_{3-10} 环烷基,
- [0388] (7) C_{1-6} 烷氧基 (该烷氧基任选被1至3个选自自由卤原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代) ,
- [0389] (8) 羧基, 或
- [0390] (9) 氨基羰基 (该氨基任选被 C_{1-6} 烷基取代) 。
- [0391] [项目22] 根据项目1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同, 并且各自独立地为氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6}

烷氧基或羧基。

[0392] [项目23]根据项目1至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子。

[0393] [项目24]根据项目1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0394] [项目25]根据项目1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0395] [项目26]根据项目1至23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 都是氢原子。

[0396] [项目27]根据项目1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^8 是任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0397] [项目28]根据项目1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^8 是任选被1至3个选自由卤原子、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0398] [项目29]根据项目1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^8 是任选被1至3个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基。

[0399] [项目30]根据项目1至26中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^8 是甲基。

[0400] [项目31]根据项目1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,B是

[0401] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0402] (2) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0403] (3) 由式(B)表示的基团,

[0404] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0405] [项目32]根据项目1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,B是任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团,其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0406] [项目33]根据项目1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,B是任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的3元至6元单环杂环基,或由

式(B)表示的基团,其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0407] [项目34]根据项目1至30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,B是3元至6元单环杂环基、3元至6元环氨基,或由式(B)表示的基团,

[0408] 其中,所述3元至6元单环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0409] [项目35]根据项目1至34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是

[0410] (1) 单键,

[0411] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0412] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0413] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0414] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)。

[0415] [项目36]根据项目1至34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是

[0416] (1) 单键,

[0417] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代);

[0418] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代);

[0419] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代);或

[0420] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代)。

[0421] [项目37]根据项目1至34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X是

[0422] (1) 单键;

[0423] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代);或

[0424] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代)。

[0425] [项目38]根据项目1至34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,X

是单键,或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0426] [项目39]根据项目1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是单键、氧原子、 $-\text{OCO}_2^-$ 、 $-\text{OCONR}^{4A}-$ 、 $-\text{CONR}^{4A}-$ 、 $-\text{NR}^{4A}-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{CO}_2^-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{CONR}^{4B}-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{SO}_2^-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{SO}_2\text{NR}^{4B}-$ 、硫原子、 $-\text{SO}_2^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{4A}-$,或任选取代的3元至12元环胺基连接基团。

[0427] [项目40]根据项目1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是单键、氧原子、 $-\text{CONR}^{4A}-$ 、 $-\text{NR}^{4A}\text{CO}-$ 或硫原子。

[0428] [项目41]根据项目1至38中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Y是单键、氧原子或 $-\text{NR}^{4A}-$ 。

[0429] [项目42]根据项目1至41中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0430] [项目43]根据项目1至41中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^{4A} 和 R^{4B} 是氢原子。

[0431] [项目44]根据项目1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Z是

[0432] (1) 单键,

[0433] (2) C_{1-10} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0434] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0435] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0436] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0437] (6) C_{6-10} 亚芳基(该亚芳基是任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0438] (7) C_{5-10} 杂亚芳基(该杂亚芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代)。

[0439] [项目45]根据项目1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Z是

[0440] (1) 单键,

[0441] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[0442] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[0443] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),或

[0444] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代)。

[0445] [项目46]根据项目1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Z是单键,或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0446] [项目47]根据项目1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Z是单键,或任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0447] [项目48]根据项目1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,V是

[0448] (1) $-NHR^5$,

[0449] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0450] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代);并且

[0451] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0452] [项目49]根据项目1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,V是 $-NHR^5$ 、3元至6元单环杂环基,或3元至6元环氨基,其中,所述3元至6元单环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0453] [项目50]根据项目1至3和7至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是

[0454] (1) 氢原子;

[0455] (2) C_{1-10} 烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代);

[0456] (3) C_{3-10} 环烷基(该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代);

[0457] (4) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代);

[0458] (5) C_{6-10} 芳基(该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸

酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) ;或

[0459] (6) C_{5-10} 杂芳基 (该杂芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) 。

[0460] [项目51]根据项目1至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是

[0461] (1) 氢原子,

[0462] (2) C_{1-10} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) ,

[0463] (3) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) ,

[0464] (4) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) ,

[0465] (5) C_{6-10} 芳基 (该芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) ,或

[0466] (6) C_{5-10} 杂芳基 (该杂芳基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代) 。

[0467] [项目52]根据项目1至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是

[0468] (1) 氢原子,

[0469] (2) C_{1-10} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代) ,

[0470] (3) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代) ,或

[0471] (4) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代) 。

[0472] [项目53]根据项目1至3和7至49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^5 是

[0473] (1) 氢原子;或

[0474] (2) C_{1-10} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代) 。

[0475] [项目54]根据项目1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中, R^6

和 R^7 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基,其中,当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。

[0476] [项目55]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0477] A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}B$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$,或氢原子,其中 A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[0478] 其中,B是

[0479] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0480] (2) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0481] (3) 由式(B)表示的基团,

[0482] 其中,X是

[0483] (1) 单键,

[0484] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0485] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代);

[0486] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0487] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0488] Y是单键、氧原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 或硫原子,

[0489] R^{4A} 是氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 和 $-CONR^6R^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基,

[0490] Z是

[0491] (1) 单键,

[0492] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0493] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0494] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0495] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0496] n是0或1;

[0497] V是

[0498] (1) $-NHR^5$,

[0499] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0500] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,

[0501] R^5 是

[0502] (1) 氢原子,

[0503] (2) C_{1-10} 烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0504] (3) C_{3-10} 环烷基(该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0505] (4) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),并且

[0506] R^6 和 R^7 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基,其中,当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基,并且

[0507] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[0508] R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[0509] R^1 是氢原子;并且

[0510] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子。

[0511] [项目56]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0512] A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 或氢原子,其中, A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[0513] 其中,B是

[0514] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),或

[0515] (2) 由式(B)表示的基团,

[0516] 其中,X是

[0517] (1) 单键,

[0518] (2) C₁₋₆亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0519] (3) C₃₋₁₀环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0520] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),或

[0521] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0522] Y是单键或氧原子,

[0523] Z是

[0524] (1) 单键,

[0525] (2) C₁₋₆亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0526] (3) C₃₋₁₀环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0527] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),或

[0528] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0529] n是0或1,

[0530] V是

[0531] (1) -NHR⁵,

[0532] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),或

[0533] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0534] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,

[0535] R⁵是

[0536] (1) 氢原子、

[0537] (2) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),

[0538] (3) C₃₋₁₀环烷基(该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成

的组中的基团取代),或

[0539] (4) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),并且

[0540] R⁶和R⁷相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由羧基组成的组中的基团取代的C₁₋₆烷基,其中,当R⁶和R⁷都是任选取代的C₁₋₆烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至6元环氨基,并且

[0541] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[0542] R^{3C}是氢原子,或任选被1至2个选自由羧基和-CO₂R⁶组成的组中基团取代的C₁₋₆烷基;

[0543] R¹是氢原子;并且

[0544] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}都是氢原子。

[0545] [项目57]根据项目1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,

[0546] A¹和A²相同或不同,并且各自独立地为-C(=O)B、-CO₂B、-CONR^{3C}B或氢原子,其中A¹和A²不同时为氢原子,

[0547] 其中,B是

[0548] (1) 3元至6元单环或多环杂环基,

[0549] (2) 3元至6元环氨基,或

[0550] (3) 由式(B)表示的基团,

[0551] 其中,X是

[0552] (1) 单键,

[0553] (2) C₁₋₆亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由羧基和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代),或

[0554] (3) C₃₋₁₀环亚烷基;

[0555] Y是单键、氧原子或-NR^{4A}-;

[0556] R^{4A}是氢原子;

[0557] Z是

[0558] (1) 单键,或

[0559] (2) C₁₋₆亚烷基;

[0560] n是0或1;

[0561] V是

[0562] (1) -NHR⁵,

[0563] (2) 3元至6元单环或多环杂环基,或

[0564] (3) 3元至6元环氨基,其中,所述3元至6元单环或多环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子;

[0565] R⁵是

[0566] (1) 氢原子,或

[0567] (2) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷氧基、-NR⁶R⁷、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-SO₂R⁶、-

$\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{OCONR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代), 并且

[0568] R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地为氢原子, 或任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基, 其中, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基, 并且

[0569] 其中, 所述3元至6元单环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子, 并且

[0570] R^{3C} 是氢原子;

[0571] R^1 是氢原子;

[0572] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子; 并且

[0573] R^8 是甲基。

[0574] [项目58]根据项目1至57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X是单键, 或任选被1至2个选自由羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0575] [项目59]根据项目1至58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, B是3元至6元单环杂环基或由式(B)表示的基团, 其中, 所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0576] [项目60]根据项目1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, V是 $-\text{NHR}^5$ 。

[0577] [项目61]根据项目1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^5 是氢原子, 或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。

[0578] [项目62]根据项目1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^5 是氢原子, 或任选被1至2个选自由羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。

[0579] [项目63]根据项目1至62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^6 和 R^7 是任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0580] [项目64]根据项目1至62中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R^6 和 R^7 是 C_{1-6} 烷基。

[0581] [项目65]根据项目1至64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, n是1。

[0582] [项目66]根据项目1至64中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, n是0。

[0583] [项目67]根据项目1至66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-\text{CO}_2\text{B}$ 或氢原子。

[0584] [项目68]根据项目1至66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-\text{CONR}^{3C}\text{B}$ 或氢原子。

[0585] [项目69]根据项目1至66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A^1 和 A^2 相同或不同, 并且各自独立地为 $-\text{CONHB}$ 或氢原子。

[0586] [项目70]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,

[0587] A^1 和 A^2 是 $-\text{CONHB}$,

[0588] 其中, B是3元至6元单环杂环基或由式(B)表示的基团,

[0589] 其中, X是任选被1至2个选自由羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基,

[0590] n是0,

[0591] V是-NHR⁵或3元至6元单环杂环基,其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,

[0592] R⁵是氢原子,或任选被1至2个羧基取代的C₁₋₆烷基,并且

[0593] R⁶是C₁₋₆烷基,并且

[0594] 其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子;

[0595] R¹是氢原子;

[0596] R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}都是氢原子。

[0597] [项目71]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

[0598] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-氨基丙基)氨基甲酸酯),

[0599] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-氨基乙基)氨基甲酸酯),

[0600] (2S,2'S)-4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2-(甲氨基)丁酸),

[0601] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

[0602] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸,

[0603] (2S,2'S)-3,3'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(2-氨基丙酸),

[0604] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2'S)-双(2-氨基丁酸甲酯),

[0605] 3,3'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2'S)-双(2-氨基丙酸甲酯),

[0606] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

[0607] 2,2'-((2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(乙酰基))双(氮烷二基))二乙酸,

[0608] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(哌啶-1-基磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0609] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0610] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(异丙基磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0611] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯),

[0612] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯),

[0613] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)

氨基甲酸酯)，

[0614] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)，

[0615] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯)，

[0616] 2,2'-(((2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮烷二基))双(乙酰基))双(氮烷二基))二乙酸，

[0617] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(氨基甲酰氧基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)，

[0618] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-(氨基甲酰氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯)，

[0619] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-((甲氧基羰基)氨基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)，

[0620] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-((甲氧基羰基)氨基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯)，

[0621] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-((甲氧基羰基)氧基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)，

[0622] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((2-((甲氧基羰基)氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯)，

[0623] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯，

[0624] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯，

[0625] (3-(((2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基)氧基)羰基)氨基)丙基)甘氨酸甘氨酸，

[0626] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯，

[0627] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-(氨基甲酰氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯，

[0628] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-((甲氧基羰基)氨基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯，和

[0629] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-((2-((甲氧基羰基)氧基)乙基)氨基)丙基)氨基甲酸酯。

[0630] [项目72]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物选自以下化合物：

[0631] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸，

[0632] 3,3'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸，

[0633] 4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯),

[0634] 2,2' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

[0635] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0636] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(异丙基磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0637] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(甲基磺酰基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0638] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)),

[0639] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-(氨基甲酰氧基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),

[0640] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-((甲氧基羰基)氨基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯),和

[0641] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-((2-((甲氧基羰基)氧基)乙基)氨基)乙基)氨基甲酸酯)。

[0642] [项目73]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物选自以下化合物:

[0643] 2,2' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸,

[0644] 3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸,和

[0645] 4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)。

[0646] [项目74]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是2,2' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸。

[0647] [项目75]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸。

[0648] [项目76]根据项目1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述化合物是4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)。

[0649] [项目77]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基)) (2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)二盐酸盐。

[0650] [项目78]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是2,2' - (((((2-乙酰基萘并

[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二盐酸盐。

[0651] [项目79]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二盐酸盐。

[0652] [项目80]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是2,2' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸一盐酸盐二水合物。

[0653] [项目81]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是2,2' - [(2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基羰基亚氨基乙烷-2,1-二基亚氨基)]二乙酸二甲磺酸盐一水合物。

[0654] [项目82]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)二甲磺酸盐。

[0655] [项目83]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)二甲苯磺酸盐一水合物。

[0656] [项目84]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是4,4' - (((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2' S) - 双(2-氨基丁酸甲酯)二苯磺酸盐。

[0657] [项目85]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二甲磺酸盐一水合物。

[0658] [项目86]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二甲苯磺酸盐一水合物。

[0659] [项目87]根据项目1或2所述的化合物,所述化合物是3,3' - (((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二苯磺酸盐。

[0660] [项目88]一种药物组合物,所述药物组合物包括根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0661] [项目89]一种用于癌症的治疗剂和/或预防剂,其中,所述治疗剂和/或预防剂包括根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,或者所述治疗剂和/或预防剂包括根据项目88所述的药物组合物。

[0662] [项目90]根据项目89所述的治疗剂和/或预防剂,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨

肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0663] [项目91]一种用于治疗 and/或预防癌症的方法,其特征在于,向有需要的患者给药治疗有效量和/或预防有效量的根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、根据项目88所述的药物组合物,或根据项目89或90所述的治疗剂和/或预防剂。

[0664] [项目92]根据项目91所述的治疗和/或预防方法,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0665] [项目93]根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据项目88所述的药物组合物在制备用于癌症的治疗剂和/或预防剂中的应用。

[0666] [项目94]根据项目93所述的化合物或其药学上可接受的盐的应用,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0667] [项目95]根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或根据项目88所述的药物组合物,用于治疗 and/或预防癌症。

[0668] [项目96]根据项目95所述的化合物,或其药学上可接受的盐,或药物组合物,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0669] [项目97]一种用于治疗 and/或预防癌症的药物组合物,其中,所述药物组合物包括:

[0670] (a) 包括由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质的组合物;和

[0671] (b) 包括选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质的组合物。

[0672] [项目98]一种用于治疗 and/或预防癌症的药物组合物,所述药物组合物包括(a) 由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质,其中,所述药物组合物的特征在于,所述第一活性物质与(b) 选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质组合给药。

[0673] [项目99]一种用于治疗 and/或预防癌症的药物组合物,所述药物组合物包括(a) 选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受

体抑制剂组成的组中的第二活性物质,其中,所述药物组合物的特征在于,所述第二活性物质与(b)由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质组合给药。

[0674] [项目100]根据项目97至99中任一项所述的药物组合物,所述药物组合物是试剂盒。

[0675] [项目101]根据项目97至100中任一项所述的药物组合物,其特征在于,同时、分别,或依次,或随时间组合地给药所述第一活性物质和所述第二活性物质。

[0676] [项目102]根据项目97至100中任一项所述的药物组合物,其中,所述化疗剂为烷化剂、抗代谢药、拓扑异构酶抑制药物、DNA嵌入剂、抗有丝分裂剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、表观基因组药物、免疫调节剂、分子靶向治疗药物、血管生成抑制剂或其他化疗剂。

[0677] [项目103]根据项目97至102中任一项所述的药物组合物,其中,所述烷化剂选自自由氮芥、氮芥N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、卡泊醌、英丙舒凡对甲苯磺酸盐、白消安、盐酸尼莫司汀、二溴甘露醇、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、雌氮芥磷酸钠、癌宁、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、哌血生(Pipobroman)、依托格鲁、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、氮莫司汀、二溴螺氯铵、福莫司汀、松龙苯芥、噻替派、苯达莫司汀、替莫唑胺、苏消安、曲磷胺、净司他丁斯酯、阿多来新、半胱胺亚硝脲、比折来新、二氯甲基二乙胺、尿嘧啶芥、链脲佐菌素、沙铂、曲贝替定、贝卡卡定(Becatecarin)、恩比兴、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、司莫司汀、四硝酸三铂、甘露舒凡、三阿兹库(Triaziquon)、丙卡巴肼、苄佛酰胺(Canfosfamide)和亚硝基脲组成的组中。

[0678] [项目104]根据项目97至103中任一项所述的药物组合物,其中,所述抗代谢药是叶酸拮抗剂、嘧啶代谢抑制药物、嘌呤代谢抑制药物、核糖核苷酸还原酶抑制药物或核苷酸类似物。

[0679] [项目105]根据项目97至103中任一项所述的药物组合物,其中,所述抗代谢药选自自由巯嘌呤、6-巯嘌呤核苷、硫肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷烷酯/盐、安西他滨盐酸盐、氟尿嘧啶、喃氟啶、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、加洛他滨、乙嘧替氟、卡培他滨、氨蝶呤、奈拉滨、亚叶酸钙、硫鸟嘌呤(tabloid)、甘氨巯嘌呤、叶酸钙、左亚叶酸钙、克拉屈滨、乙嘧替氟、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛、疱疹净、米托胍脲、噻唑羧胺核苷(Tiazofurin)、氮莫司汀、苯达莫司汀、氟尿苷、奈拉滨、亚叶酸、羟基脲、硫鸟嘌呤、天冬酰胺酶、硼替佐米、雷替曲塞、氟达拉滨、依诺他滨、沙帕他滨(Sapacitabine)、氮胞苷、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑和甲氧苄啶组成的组中。

[0680] [项目106]根据项目97至105中任一项所述的药物组合物,其中,所述拓扑异构酶抑制药物选自自由多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、蒽二酮、米托蒽醌、丝裂霉素C、博来霉素、更生霉素、普卡霉素、伊立替康、喜树碱、鲁比替康、贝洛替康、依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康和安吡啶组成的组中。

[0681] [项目107]根据项目97至106中任一项所述的药物组合物,其中,所述DNA嵌入剂选自自由普罗黄素、多柔比星(阿霉素)、柔红霉素、更生霉素和沙利度胺组成的组中。

[0682] [项目108]根据项目97至107中任一项所述的药物组合物,其中,所述抗有丝分裂剂选自自由紫杉醇、DHA紫杉醇、紫杉醇聚谷氨酸盐、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇胶束、7 α -葡萄糖氧基乙酰紫杉醇、BMS-275183、多西紫杉醇、长春瑞滨、长春新碱、长春花碱、长春地辛、

长春利定、依托泊苷、替尼泊苷、伊沙匹隆、莱龙太素、奥他塞、替西他赛 (Tasetaxel)、伊斯平斯、秋水仙碱和长春氟宁组成的组中。

[0683] [项目109]根据项目97至108中任一项所述的药物组合物,其中,所述抗癌抗生素选自放线菌素D、放线菌素C、丝裂霉素C、色霉素A3、盐酸博来霉素、硫酸博来霉素、硫酸派来霉素、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新治癌菌素、光神霉素、溶霉素、嗜癌菌素、米托坦、盐酸佐柔比星、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星和光神霉素组成的组中。

[0684] [项目110]根据项目97至109中任一项所述的药物组合物,其中,所述植物来源的抗癌剂选自依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、硫酸长春地辛、替尼泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、DJ-927、长春瑞滨、伊立替康和托泊替康组成的组中。

[0685] [项目111]根据项目97至110中任一项所述的药物组合物,其中,所述表观基因组药物选自伏立诺他、贝利司他、恩替诺特、罗米地辛、氮杂胞苷和地西他滨组成的组中。

[0686] [项目112]根据项目97至111中任一项所述的药物组合物,其中,所述免疫调节剂选自沙利度胺、来那度胺和泊马度胺组成的组中。

[0687] [项目113]根据项目97至112中任一项所述的药物组合物,其中,所述分子靶向治疗药物选自激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体、mTOR抑制剂、TNF抑制药物和T-细胞抑制药物组成的组中。

[0688] [项目114]根据项目97至113中任一项所述的药物组合物,其中,所述激酶抑制剂是酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、Raf激酶抑制剂、CDK抑制剂或MEK抑制剂。

[0689] [项目115]根据项目97至113中任一项所述的药物组合物,其中,所述激酶抑制剂选自伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达沙替尼、博舒替尼、凡得他尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、拉帕替尼、尼达尼布、尼罗替尼、克唑替尼、色瑞替尼、艾乐替尼、卢索替尼、托法替尼、依鲁替尼、索拉非尼、威罗非尼、达拉非尼、帕博西尼、曲美替尼、瑞戈非尼、西地尼布、来他替尼、凡德替尼、瓦他拉尼、昔利西布 (Seliciclib)、替凡替尼 (Tivantinib)、卡奈替尼、培利替尼、太斯替尼 (Tesevatinib)、莫特塞尼、米哌妥林、弗瑞替尼、卡博替尼、司美替尼、来那替尼、沃拉替布 (Volasertib)、塞卡替尼、恩扎斯妥林 (Enzastaurin)、坦度替尼、塞马西尼 (Semaxanib)、阿尔替卡地布 (Alvocidib)、ICR-62、AEE788、PD0325901、PD153035、TK787和BBI503组成的组中。

[0690] [项目116]根据项目97至115中任一项所述的药物组合物,其中,所述蛋白酶体抑制剂选自硼替佐米和卡非佐米组成的组中。

[0691] [项目117]根据项目97至116中任一项所述的药物组合物,其中,所述单克隆抗体选自抗-CD22抗体、抗-CD20抗体、抗-CD25抗体、抗-CD30抗体、抗-CD33抗体、抗-CD5抗体、抗-CD52抗体、抗表皮生长因子受体抗体、抗内皮细胞生长因子抗体、抗-TNF- α 抗体、抗-IL-1受体抗体、抗-IL-2受体抗体、抗-IL-5受体抗体、抗-IL-6受体抗体、抗-HER2抗体、抗-IgE抗体、抗-IgG抗体、抗-RS病毒抗体、抗-CCR4抗体、抗-CTLA-4抗体、抗-PD-1抗体、抗-RANKL抗体或抗-c-Met抗体组成的组中。

[0692] [项目118]根据项目97至117中任一项所述的药物组合物,其中,所述单克隆抗体选自泽娃灵 (Ibritumomab tiuxetan)、利妥昔单抗、西妥昔单抗、英夫利昔单抗、巴利昔

单抗、本妥昔单抗 (Brentuximab vedotin)、托珠单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、奥马珠单抗、美泊利单抗、吉妥珠单抗、奥佐米星、帕利珠单抗、兰尼单抗、赛托珠单抗、罗氏单抗 (Ocrelizumab)、莫戈木单抗 (Mogamulizumab)、依库丽单抗、帕妥珠单抗、阿伦单抗、奥英妥珠单抗、帕尼单抗、奥法木单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、雷莫卢单抗、纳武单抗、英利昔单抗、阿那白滞素、狄诺塞麦、伊匹单抗、派姆单抗和马妥珠单抗组成的组中。

[0693] [项目119]根据项目97至118中任一项所述的药物组合物,其中,所述mTOR抑制剂选自自由依维莫司、雷帕霉素和西罗莫司脂化物组成的组中。

[0694] [项目120]根据项目97至119中任一项所述的药物组合物,其中,所述TNF抑制药物为依那西普。

[0695] [项目121]根据项目97至120中任一项所述的药物组合物,其中,所述T-细胞抑制药物是阿巴西普。

[0696] [项目122]根据项目97至121中任一项所述的药物组合物,其中,所述血管生成抑制剂选自自由CM101、IFN- α 、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、塞马西尼、血小板反应蛋白、VEGFR拮抗剂、抑制血管生成的类固醇+肝素、软骨衍生的血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、巴马司他、马立马司他、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、血小板反应蛋白、 α V β 3抑制剂、利诺胺和ADH-1组成的组中。

[0697] [项目123]根据项目97至122中任一项所述的药物组合物,其中,所述其他化疗剂选自自由索布佐生、奥巴那克 (Obatoclax)、乙丙昔罗、替吡法尼和洛那法尼组成的组中。

[0698] [项目124]根据项目97至123中任一项所述的药物组合物,其中,所述“激素治疗剂”选自自由磷雌酚 (Fosfestrol)、二乙基己烯雌酚、氟羟甲基睾酮、三对甲氧苯氯乙烯、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、达那唑、地诺孕素、奥司尼 (Asoprisnil)、烯丙雌醇、孕三烯酮、诺美孕酮、太得恩、美帕曲星、雷洛昔芬、奥美昔芬、左美洛昔芬、它莫西芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐、艾多昔芬、丸制剂、美雄烷、睾内酯 (Testololactone)、氨鲁米特、醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、屈洛昔芬、环硫雄醇、炔雌醇磺酸酯/盐、盐酸法罗唑啉、阿纳托唑、四唑、酮康唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、福美坦、依西美坦、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、恩杂鲁胺、米非司酮、非那雄胺、地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德、阿比特龙、利阿唑、蓓萨罗丁和DN101组成的组中。

[0699] [项目125]根据项目97至124中任一项所述的药物组合物,其中,所述免疫治疗剂选自自由毕西巴尼、云芝多糖、裂裨菌素、香菇多糖、乌苯美司、干扰素、白细胞介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素、淋巴毒素、BCG疫苗、小棒状杆菌、左旋咪唑、多糖K、丙考达唑、抗-CTLA4抗体、PD-1抗体和To11样受体激动剂组成的组中。

[0700] [项目126]根据项目97至125中任一项所述的药物组合物,其中,所述生物制剂选自自由白细胞介素-2、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促红细胞生成素、非格司亭、粒细胞、沙格司亭、IL13-PE38QQR、卡介苗、左旋咪唑、奥曲肽、CPG7909、普罗文奇、GVAX、Myvax、Favld、来那度胺、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、吉妥珠单抗、奥佐米星、阿仑单抗、内皮抑制素、替伊莫单抗、托西莫单抗、西妥昔单抗、扎木单抗 (Zanolimumab)、奥法木单抗、HGS-ETR1、帕妥珠单抗、M200、SGN-30、马妥珠单抗、阿德木单抗、狄诺塞麦、扎鲁木单抗、MDX-060、尼妥珠单抗、MORAb-003、维塔辛 (Vitaxin)、MDX-101、MDX-010、DPC4抗体、NF-1抗体、NF-2抗体、Rb

抗体、p53抗体、WT1抗体、BRCA1抗体、BRCA2抗体、神经节苷脂、前列腺特异性抗原、 α -甲胎蛋白、癌胚抗原、黑素瘤相关的抗原以及乳头瘤病毒E6和E7片段组成的组中。

[0701] [项目127]根据项目97至126中任一项所述的药物组合物,其中,所述细胞生长因子抑制剂选自由表皮生长因子抑制剂、胰岛素样生长因子抑制剂、神经生长因子抑制剂、脑源性神经营养因子抑制剂、内皮细胞生长因子抑制剂、集落刺激因子抑制剂、血小板衍生生长因子抑制剂、促红细胞生成素抑制剂、成纤维细胞生长因子抑制剂、肝细胞生长因子抑制剂、调节蛋白抑制剂和促血管生成素抑制剂组成的组中。

[0702] [项目128]根据项目97至127中任一项所述的药物组合物,其中,所述细胞生长因子受体抑制剂选自由表皮生长因子受体抑制剂、胰岛素样生长因子受体抑制剂、神经生长因子受体抑制剂、脑源性神经营养因子受体抑制剂、内皮细胞生长因子抑制剂、集落刺激因子抑制剂、血小板衍生生长因子受体抑制剂、促红细胞生成素受体抑制剂、成纤维细胞生长因子受体抑制剂、肝细胞生长因子受体抑制剂、调节蛋白受体抑制剂和促血管生成素受体抑制剂组成的组中。

[0703] [项目129]根据项目97至128中任一项所述的药物组合物,其中,所述第二活性物质是化疗剂或激素治疗剂。

[0704] [项目130]根据项目97至101中任一项所述的药物组合物,其中,所述第二活性物质选自由顺铂、奥沙利铂、替莫唑胺、培美曲塞、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、亚叶酸、硼替佐米、伊立替康、紫杉醇、伊马替尼、伊鲁替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、硼替佐米、西妥昔单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、纳武单抗、伊匹单抗、派姆单抗和地塞米松组成的组中。

[0705] [项目131]根据项目97至130中任一项所述的药物组合物,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0706] [项目132]根据项目97至131中任一项所述的药物组合物,其中,所述第一活性物质在所述第二活性物质之前给药,或所述第二活性物质在所述第一活性物质之前给药。

[0707] [项目133]根据项目97至131中任一项所述的药物组合物,其特征在于,所述第二活性物质或所述第一活性物质分别在给药所述第一活性物质或给药所述第二活性物质之间给药。

[0708] [项目134]一种对有需要的对象治疗和/或预防癌症的方法,包括:

[0709] (a) 向所述对象给药由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质的步骤;和

[0710] (b) 向所述对象给药选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质的步骤。

[0711] [项目135]一种对有需要的对象治疗和/或预防癌症的方法,包括:向对象给药与(b)选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质组合的(a)由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质的步骤。

[0712] [项目136]根据项目134或135所述的方法,其特征在于,同时、分别,或依次,或随时间向所述对象组合给药所述第一活性物质和所述第二活性物质。

[0713] [项目137]根据项目134至136中任一项所述的方法,其中,所述第一活性物质在所述第二活性物质之前给药,或所述第二活性物质在所述第一活性物质之前给药。

[0714] [项目138]根据项目134至136中任一项所述的方法,其中,给药所述第一活性物质和给药所述第二活性物质同时进行。

[0715] [项目139]根据项目134至138中任一项所述的方法,其中,以治疗有效量和/或预防有效量给药所述第一活性物质和所述第二活性物质。

[0716] [项目140]根据项目134至139中任一项所述的方法,其中,所述第一活性物质的给药量和/或所述第二活性物质的给药量小于单独给药时的治疗有效量和/或预防有效量,然而,所述第一活性物质和所述第二活性物质组合时是以治疗有效量和/或预防有效量给药的。

[0717] [项目141]根据项目134至140中任一项所述的方法,所述方法还具有项目102至133中任一项或多项所述的特征。

[0718] [项目142]根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用作药物。

[0719] [项目143]根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗 and/或预防或防范癌症。

[0720] [项目144]根据项目143所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,所述癌症是选自由急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤组成的组中至少一种癌症。

[0721] [项目145]一种用于治疗和/或预防癌症的复合物,包括:

[0722] (a) 由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质;和

[0723] (b) 选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质。

[0724] [项目146] (a) 由项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质,用于治疗和/或预防癌症,其特征在于,所述第一活性物质与(b)选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质组合给药。

[0725] [项目147] (a) 选自由激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质,用于治疗和/或预防癌症,其特征在于,所述第二活性物质与(b)由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质组合给药。

[0726] [项目148]根据项目145所述的复合物、根据项目146所述的第一活性物质,或根据项目147所述的第二活性物质,还具有根据项目100至133中任一项或多项所述的特征。

[0727] [项目149]一种复合物在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的应用,所述复合物包括:

[0728] (a) 由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质,和

[0729] (b) 选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质。

[0730] [项目150] (a) 由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的应用,其特征在于,所述第一活性物质与 (b) 选自由化疗剂、激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质组合给药。

[0731] [项目151] (a) 选自由激素治疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂和细胞生长因子受体抑制剂组成的组中的第二活性物质在制备用于治疗 and/或预防癌症的药物中的应用,其特征在于,所述第二活性物质与 (b) 由根据项目1至87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐组成的第一活性物质组合给药。

[0732] [项目152] 根据项目149至151中任一项所述的应用,还具有根据项目100至133中任一项或多项所述的特征。

[0733] 除上述以外,本发明还提供使用本发明化合物或其药学上可接受的盐、其药物组合物、治疗剂或预防剂的治疗方法、预防或防范方法、应用等,并且本领域技术人员可以从本说明书的描述中理解这些方法和应用的进一步细节和实施方式。

[0734] 应当理解,可以进一步组合和使用一个或多个上述特征。如果根据需要阅读并理解了以下详细描述,本领域技术人员将认识到本发明这些另外的实施方式和优点。

[0735] [发明的有益效果]

[0736] 由于2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮除了靶向常规癌细胞之外还靶向癌干细胞,因此预期其为新抗癌剂。然而,由于2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮具有高结晶性,其在口服给药时的吸收性是一个目的,并且其在肠胃外给药中的应用受到限制。由式(1A)或(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐(任选地也称为本发明化合物)是2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的水溶性前药。由于其高的水溶性,其可以作为口服剂和静脉内给药剂用作成功预防或防范和/或治疗癌症的药物。

具体实施方式

[0737] 由于本发明的化合物可以以水合物和/或溶剂化物的形式存在,由式(1A)或(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐的水合物和/或溶剂化物也包括在本发明化合物中。

[0738] 由于由式(1A)或(1)表示的化合物可以具有一个或任选的一个或多个不对称碳原子,并且可以引起几何异构或轴向手性,它可以作为几种类型的立体异构体存在。在本发明中,这些立体异构体及其混合物和外消旋体也包括在本发明化合物中。

[0739] 此外,由式(1A)或(1)表示的化合物的任何一个或两个或更多个¹H转变为²H(D)的氘化形式包括在由式(1A)或(1)表示的化合物中。

[0740] 作为晶体获得的由式(1A)或(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐可以以结晶多态性存在,并且任何结晶形式的那些化合物都包括在本发明化合物中。

[0741] 接下来,在下文中说明本说明书中的术语。

[0742] 在本说明书中,如果是可取代的,则被“任选取代的”或“取代的”所限定的基团的取代基的数目没有特别的限制,并且是一个或多个。另外,除非另有说明,否则各基团的说明也适用于当该基团是其他基团的一部分或取代基时。

[0743] 本发明中取代基的实例包括羟基、羧基、亚磺酸酯基(sulfinate group)、磺酸酯基、磷酸酯基、胍基、氰基、硝基、卤原子、烷基、烷基硫基、烯基、炔基、环烷基、环烷基羰基、环烷基亚磺酰基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、烷基羰基、芳基、芳基羰基、杂芳基、杂环基、氨基、氨基羰基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、杂环氧基、杂环硫基、杂环氧基羰基、杂环基亚磺酰基、杂环基磺酰基、杂环基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、烷氧基羰基氧基、氨基羰基氧基和烷氧基羰基氨基。取代基可以进一步被上述取代基取代。

[0744] 在本说明书中,“卤原子”的实例包括氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。优选氟原子或氯原子。进一步优选氟原子。

[0745] “烷基”是指直链或支链饱和烃基,例如,“C₁₋₄烷基”或“C₆烷基”是指具有1至4个或具有6个碳原子的烷基。同样适用于其他数字的情况。

[0746] “C₁₋₁₀烷基”优选包括“C₁₋₆烷基”,进一步优选包括“C₁₋₄烷基”。“C₁₋₁₀烷基”的具体实例包括例如甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、2-甲基丙基、1-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、3-甲基丁基、2-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、己基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。“C₁₋₆烷基”的具体实例包括“C₁₋₁₀烷基”的具体实例中具有1至6个碳原子的那些实例。“C₁₋₄烷基”的具体实例包括“C₁₋₁₀烷基”的具体实例中具有1至4个碳原子的那些实例。

[0747] “C₁₋₆烷基硫基”、“C₁₋₆烷基亚磺酰基”和“C₁₋₆烷基磺酰基”的“C₁₋₆烷基”部分与上述“C₁₋₆烷基”的限定相同。“C₁₋₆烷基硫基”的具体实例包括例如甲硫基等。“C₁₋₆烷基亚磺酰基”的具体实例包括例如甲基亚磺酰基等。“C₁₋₆烷基磺酰基”的具体实例包括例如甲基磺酰基等。

[0748] “C₂₋₁₀烯基”是指具有2至10个碳原子并含有1至5个双键的直链或支链不饱和烃基。“C₂₋₁₀烯基”的实例优选包括“C₂₋₆烯基”。“C₂₋₁₀烯基”的具体实例包括例如乙烯基、丙烯基、甲基丙烯基、丁烯基、甲基丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等。

[0749] “C₂₋₁₀炔基”是指具有2至10个碳原子并含有一个三键的直链或支链不饱和烃基。“C₂₋₁₀炔基”优选包括“C₂₋₆炔基”。“C₂₋₁₀炔基”的具体实例包括例如丙炔基、甲基丙炔基、丁炔基、甲基丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

[0750] “C₁₋₁₀亚烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃。“C₁₋₁₀亚烷基”优选包括“C₁₋₆亚烷基”。“C₁₋₁₀亚烷基”的具体实例包括例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚乙基、亚丁基、2-甲基亚丙基、1-甲基亚丙基、1,1-二甲基亚乙基、亚戊基、3-甲基亚丁基、2-甲基亚丁基、2,2-二甲基亚丙基、1-乙基亚丙基、1,1-二甲基亚丙基、亚己基、4-甲基亚戊基、3-甲基亚戊基、2-甲基亚戊基、1-甲基亚戊基、亚庚基、亚辛基、亚壬基、亚癸基等。

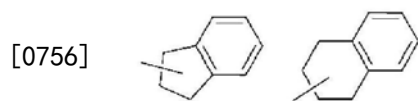
[0751] “C₂₋₁₀亚烯基”是指具有2至10个碳原子并含有1至5个双键的直链或支链不饱和烃。“C₂₋₁₀亚烯基”优选包括“C₂₋₆亚烯基”。“C₂₋₁₀亚烯基”的具体实例包括例如亚乙烯基、亚丙烯基、甲基亚丙烯基、亚丁烯基、甲基亚丁烯基、亚戊烯基、亚己烯基、亚庚烯基、亚辛烯基、亚壬烯基、亚癸烯基等。

[0752] “ C_{2-10} 亚炔基”是指具有2至10个碳原子并含有一个三键的直链或支链不饱和烃。“ C_{2-10} 亚炔基”优选包括“ C_{2-6} 亚炔基”。“ C_{2-10} 亚炔基”的具体实例包括例如亚丙炔基、甲基亚丙炔基、亚丁炔基、甲基亚丁炔基、亚戊炔基、亚己炔基、亚庚炔基、亚辛炔基、亚壬炔基、亚癸炔基等。

[0753] “ C_{3-10} 环烷基”是指具有3至10个碳原子的环状烷基，并且包括具有部分桥连结构的环状烷基。“ C_{3-10} 环烷基”优选包括“ C_{3-7} 环烷基”，更优选包括“ C_{4-6} 环烷基”。“ C_{3-10} 环烷基”的具体实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基等。“ C_{3-7} 环烷基”的具体实例包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

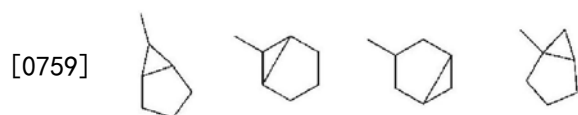
[0754] 上述“ C_{3-10} 环烷基”包括与芳环稠合的那些化合物。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

[0755] [化学式11]



[0757] 上述“ C_{3-10} 环烷基”还包括饱和双环。其具体实例包括例如由以下基团表示的基团等。

[0758] [化学式12]

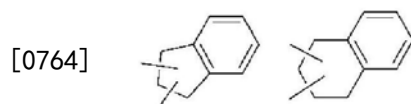


[0760] “ C_{3-10} 环烷基羰基”、“ C_{3-10} 环烷基硫基”、“ C_{3-10} 环烷基亚磺酰基”和“ C_{3-10} 环烷基磺酰基”的“ C_{3-10} 环烷基”部分与上述“ C_{3-10} 环烷基”的限定相同。“ C_{3-10} 环烷基羰基”、“ C_{3-10} 环烷基硫基”、“ C_{3-10} 环烷基亚磺酰基”和“ C_{3-10} 环烷基磺酰基”优选包括其中“ C_{3-10} 环烷基”部分为“ C_{3-7} 环烷基”的那些基团。“ C_{3-10} 环烷基羰基”的具体实例包括例如环丙基羰基等。“ C_{3-10} 环烷基硫基”的具体实例包括例如环丙基硫基等。“ C_{3-10} 环烷基亚磺酰基”的具体实例包括例如环丙基亚磺酰基等。“ C_{3-10} 环烷基磺酰基”的具体实例包括例如环丙基磺酰基等。

[0761] “ C_{3-10} 环亚烷基”是指具有3至10个碳原子的环状亚烷基，并且包括具有部分桥连结构的那些环亚烷基。“ C_{3-10} 环亚烷基”优选包括“ C_{4-7} 环亚烷基”。“ C_{3-10} 环亚烷基”的具体实例包括例如环亚丙基、环亚丁基、环亚戊基、环亚己基、环亚庚基、环亚辛基、亚金刚烷基等。“ C_{4-7} 环亚烷基”的具体实例包括例如环亚丁基、环亚戊基、环亚己基、环亚庚基等。

[0762] 上述“ C_{3-10} 环亚烷基”和“ C_{4-7} 环亚烷基”包括与芳环稠合的那些化合物。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

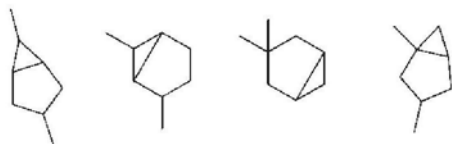
[0763] [化学式13]



[0765] 上述“ C_{3-10} 环亚烷基”和“ C_{4-7} 环亚烷基”包括饱和双环。其具体实例包括例如由以下基团表示的基团等。

[0766] [化学式14]

[0767]



[0768] “C₁₋₆烷氧基”是指“C₁₋₆烷基氧基”，并且“C₁₋₆烷基”部分与上述“C₁₋₆烷基”的限定相同。“C₁₋₆烷氧基”优选包括“C₁₋₄烷氧基”等。“C₁₋₆烷氧基”的具体实例包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、2-甲基丙氧基、1-甲基丙氧基、1,1-二甲基乙氧基、戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、1,1-二甲基丙氧基、己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

[0769] “C₃₋₁₀环烷氧基”是指“C₃₋₁₀环烷基氧基”，并且“C₃₋₁₀环烷基”部分与上述“C₃₋₁₀环烷基”的限定相同。“C₃₋₁₀环烷氧基”优选包括“C₃₋₇环烷氧基”。“C₃₋₁₀环烷氧基”的具体实例包括例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基、环辛氧基、金刚烷氧基等。“C₃₋₇环烷氧基”的具体实例包括例如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基、环庚氧基等。

[0770] “C₃₋₁₀环烷氧基羰基”的“C₃₋₁₀环烷氧基”部分与上述“C₃₋₁₀环烷氧基”的限定相同。“C₃₋₁₀环烷氧基羰基”优选包括“C₃₋₇环烷氧基羰基”。“C₃₋₁₀环烷氧基羰基”的具体实例包括环丙氧基羰基等。

[0771] “C₁₋₆烷氧基羰基”的“C₁₋₆烷氧基”部分与上述“C₁₋₆烷氧基”的限定相同。“C₁₋₆烷氧基羰基”优选包括“C₁₋₄烷氧基羰基”。“C₁₋₆烷氧基羰基”的具体实例包括例如甲氧基羰基、乙氧基羰基等。

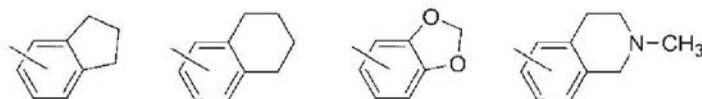
[0772] “C₁₋₆烷基羰基”的“C₁₋₆烷基”部分与上述“C₁₋₆烷基”的限定相同。“C₁₋₆烷基羰基”优选包括“C₁₋₄烷基羰基”。“C₁₋₆烷基羰基”的具体实例包括例如甲基羰基、乙基羰基、丙基羰基、1-甲基乙基羰基、丁基羰基、2-甲基丙基羰基、1-甲基丙基羰基、1,1-二甲基乙基羰基等。

[0773] “C₆₋₁₀芳基”是指具有6至10个碳原子的芳烃。“C₆₋₁₀芳基”的具体实例包括例如苯基、1-萘基、2-萘基等。特别优选地，它包括苯基。

[0774] “C₆₋₁₀芳基”还包括其中芳环与C₄₋₆环烷基稠合的8元至14元多环基，或其中芳环与例如具有1至3个选自氮原子、氧原子或硫原子的同种原子或异种原子的5元至6元杂环基稠合的9元至14元多环基。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

[0775] [化学式15]

[0776]



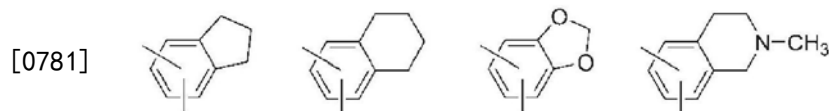
[0777] “C₆₋₁₀芳基羰基”、“C₆₋₁₀芳基氧基羰基”、“C₆₋₁₀芳基硫基”、“C₆₋₁₀芳基亚磺酰基”、“C₆₋₁₀芳基磺酰基”、“C₆₋₁₀芳基氧基”中的“C₆₋₁₀芳基”部分与上述“C₆₋₁₀芳基”的限定相同。对于“C₆₋₁₀芳基”部分，优选苯基。“C₆₋₁₀芳基羰基”的具体实例包括苯基羰基等。“C₆₋₁₀芳基氧基羰基”的具体实例包括苯氧基羰基等。“C₆₋₁₀芳基硫基”的具体实例包括苯硫基等。“C₆₋₁₀芳基亚磺酰基”的具体实例包括苯基亚磺酰基等。“C₆₋₁₀芳基磺酰基”的具体实例包括苯基磺酰基等。“C₆₋₁₀芳基氧基”的具体实例包括苯氧基等。

[0778] “亚芳基”是指芳族烃。“亚芳基”优选包括“C₆₋₁₀亚芳基”。对于“C₆₋₁₀亚芳基”，优选

亚苯基。“C₆₋₁₀亚芳基”的具体实例包括例如亚苯基、1-亚萘基、2-亚萘基等。

[0779] “C₆₋₁₀亚芳基”还包括其中芳环与C₄₋₆环烷基稠合的8元至14元多环基,或其中芳环与例如具有1至3个选自氮原子、氧原子或硫原子的同种原子或异种原子的5元至6元杂环基稠合的9元至14元多环基。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

[0780] [化学式16]



[0782] “C₅₋₁₀杂芳基”包括5元至7元单环芳族杂环基(“C₅₋₇杂芳基”)和8元至10元双环芳族杂环基(“C₈₋₁₀杂芳基”),其含有1至4个独立地选自由氮原子、氧原子和硫原子组成的组中的原子。“C₅₋₁₀杂芳基”优选包括5元至7元单环芳族杂环基(“C₅₋₇杂芳基”),进一步优选包括5元或6元单环芳族杂环基(“C₅₋₆杂芳基”)。

[0783] “C₅₋₁₀杂芳基”的具体实例包括吡啶基、哒嗪基、异噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、咪唑基、嘧啶基、噻二唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡嗪基、三嗪基、三唑基、咪唑烷基、噁二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并三唑基、苯并咪唑基、6,11-二氢二苯并[b,e]硫杂卓基等。优选吡啶基、嘧啶基、喹啉基和异喹啉基,进一步优选吡啶基。

[0784] “C₅₋₁₀杂亚芳基”包括5元至7元单环芳族杂环和8元至10元双环芳族杂环,其含有1至4个独立地选自由氮原子、氧原子和硫原子组成的组中的原子。“C₅₋₁₀杂亚芳基”优选包括“C₅₋₇杂亚芳基”。其具体实例包括吡啶亚基、哒嗪亚基、异噻唑亚基、吡咯亚基、呋喃亚基、噻吩亚基、噻唑亚基、咪唑亚基、嘧啶亚基、噻二唑亚基、吡唑亚基、噁唑亚基、异噁唑亚基、吡嗪亚基、三嗪亚基、三唑亚基、咪唑烷基、噁二唑亚基、三唑亚基、四唑亚基、吡啶亚基、吡唑亚基、喹啉亚基、异喹啉亚基、苯并呋喃亚基、苯并噻吩亚基、苯并噁唑亚基、苯并噻唑亚基、苯并异噁唑亚基、苯并异噻唑亚基、苯并三唑亚基、苯并咪唑亚基、6,11-二氢二苯并[b,e]硫杂卓亚基等。优选吡啶亚基、嘧啶亚基、喹啉亚基和异喹啉亚基,更优选吡啶亚基。

[0785] “3元至12元单环或多环杂环基”包括单环或多环杂环基等,其含有1至4个独立地选自由氮原子、氧原子和硫原子组成的组中的原子。优选3元至10元基团,更优选为3元至8元基团,进一步优选3元至6元基团。所有的氮原子、氧原子和硫原子都是构成环的原子。杂环基可以是饱和的或部分不饱和的,更优选饱和的杂环基。“杂环基”的具体实例包括环氧基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、二氧代硫代吗啉基、六亚甲基亚胺基、噁唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、氧代咪唑烷基、二氧代咪唑烷基、氧代噁唑烷基、二氧代噁唑烷基、二氧代噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、氧杂环丁烷基、四氢吡喃基等。应当指出,该基团还包括具有桥连结构的杂环基。关于该基团,构成环的氮原子不能位于“该基团”中将被连接的位置。也就是说,该基团不包括例如1-吡咯烷基等的想法。

[0786] “3元至12元单环或多环杂环基”可以与6元芳族烃或6元杂芳基形成稠环。其实例包括具有9个或10个构成环的原子的双环“杂环”,其中,上述5元或6元“杂环基”与6元芳族烃或6元杂芳基稠合。6元芳族烃包括苯等。6元不饱和杂环包括吡啶基、嘧啶基、哒嗪基等。

稠环的具体实例包括二氢吡啶基、二氢异吡啶基、二氢嘌呤基、二氢噻唑并嘧啶基、二氢苯并二噁烷基、异吡啶基、吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、四氢萘啶基、四氢吡啶并氮杂环庚三烯基(tetrahydropyridoazepinyl group)等。

[0787] “任取代的氨基”的实例包括氨基和单取代或二取代的氨基。

[0788] “单取代或二取代的氨基”的取代基的实例包括“C₁₋₆烷基”、“C₃₋₁₀环烷基”、“C₃₋₁₀环烷基C₁₋₄烷基”、“C₃₋₇环烷基C₁₋₄烷氧基羰基”、“C₁₋₄烷基羰基”、“C₁₋₄烷氧基羰基”、“3元至8元饱和杂环”、“3元至8元饱和杂环基C₁₋₄烷基”、“3元至8元饱和杂环基羰基”、“3元至8元饱和杂环氧基羰基”、“3元至8元饱和杂环基C₁₋₄烷基羰基”、“C₆₋₁₀芳基”、“C₇₋₁₄芳烷基”、“C₆₋₁₀芳基羰基”、“C₆₋₁₀芳基氧基羰基”、“C₅₋₆杂芳基”、“C₅₋₆杂芳基C₁₋₄烷基”等。

[0789] 如本文中所用,“3元至8元饱和杂环基C₁₋₄烷基”是指“C₁₋₄烷基”被“3元至8元饱和杂环”取代的基团。“3元至8元饱和杂环基C₁₋₄烷基羰基”是指“C₁₋₄烷基”被“3元至8元饱和杂环”取代的基团。“C₇₋₁₄芳烷基”是指“C₁₋₄烷基”被“C₆₋₁₀芳基”取代的基团。“C₅₋₆杂芳基C₁₋₄烷基”是指“C₁₋₄烷基”被“C₅₋₆杂芳基”取代的基团。

[0790] “单取代的氨基”的具体实例包括,例如,

[0791] “C₁₋₆烷基氨基”(例如甲氨基、乙氨基、丙氨基、1-甲基乙基氨基、丁氨基、2-甲基丙氨基、1-甲基丙氨基、1,1-二甲基乙氨基等),

[0792] “C₃₋₈环烷基氨基”(例如,环丙氨基、环丁氨基、环戊氨基、环己氨基、环庚氨基等),

[0793] “(C₃₋₈环烷基C₁₋₄烷基)氨基”(例如,环丙基甲氨基、环丁基甲氨基、环戊基甲氨基、环己基甲氨基、环庚基甲氨基等),

[0794] “(C₃₋₈环烷基C₁₋₄烷氧基羰基)氨基”(例如,环丙氧羰基氨基、环丁氧羰基氨基、环戊氧羰基氨基、环己氧羰基氨基、环庚氧羰基氨基等),

[0795] “(C₁₋₄烷基羰基)氨基”(例如,甲基羰基氨基、乙基羰基氨基、丙基羰基氨基、1-甲基丙基羰基氨基、2-甲基丙基羰基氨基、丁基羰基氨基、2,2-二甲基乙基羰基氨基等),

[0796] “(C₁₋₄烷氧基羰基)氨基”(例如,甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、丙氧基羰基氨基、1-甲基丙氧基羰基氨基、2-甲基丙氧基羰基氨基、丁氧基羰基氨基、2,2-二甲基乙氧基羰基氨基等),

[0797] “C₅₋₁₀芳基氨基”(例如,苯基氨基、1-萘基氨基、2-萘基氨基等),

[0798] “C₇₋₁₄芳烷基氨基”(例如,苄基氨基、1-萘基甲基氨基、2-萘基甲基氨基等),

[0799] “C₆₋₁₀芳基羰基氨基”(例如,苯基羰基氨基、1-萘基羰基氨基、2-萘基羰基氨基等),

[0800] “C₆₋₁₀芳基氧基羰基氨基”(例如,苯氧基羰基氨基、1-萘氧基羰基氨基、2-萘氧基羰基氨基等),

[0801] “3元至8元饱和杂环氨基”(例如,四氢吡喃基氨基、四氢吡啶基氨基、吡咯烷基氨基、氧代吡咯烷基氨基、四氢呋喃基氨基、哌啶基氨基等),

[0802] “(3元至8元饱和杂环基C₁₋₄烷基)氨基”(例如,四氢吡喃基甲基氨基、四氢吡啶基甲基氨基、吡咯烷基甲基氨基、氧代吡咯烷基甲基氨基、四氢呋喃基甲基氨基、哌啶基甲基氨基、哌嗪基甲基氨基、吗啉基甲基氨基等),

[0803] “3元至8元饱和杂环基羰基氨基”(例如,四氢吡喃基羰基氨基、四氢吡啶基羰基氨基、吡咯烷基羰基氨基、氧代吡咯烷基羰基氨基、四氢呋喃基羰基氨基、哌啶基羰基氨基

等),

[0804] “3元至8元饱和杂环氧羰基氨基”(例如,四氢吡喃氧基羰基氨基、四氢吡啶氧基羰基氨基、吡咯烷氧基羰基氨基、氧代吡咯烷氧基羰基氨基、四氢呋喃氧基羰基氨基、哌啶氧基羰基氨基等),

[0805] “(C₅₋₆杂芳基)氨基”(例如,吡咯基氨基、噻吩基氨基、呋喃基氨基、噁唑基氨基、噻唑基氨基、异噁唑基氨基、异噻唑基氨基、咪唑基氨基、吡唑基氨基、三唑基氨基、噁二唑基氨基、噻二唑基氨基、四唑基氨基、吡啶基氨基、吡嗪基氨基、嘧啶基氨基、哒嗪基氨基、三唑基氨基等),

[0806] “(C₅₋₆杂芳基C₁₋₄烷基)氨基”(例如,吡咯基甲基氨基、噻吩基甲基氨基、呋喃基甲基氨基、噁唑基甲基氨基、噻唑基甲基氨基、异噁唑基甲基氨基、异噻唑基甲基氨基、咪唑基甲基氨基、吡唑基甲基氨基、三唑基甲基氨基、噁二唑基甲基氨基、噻二唑基甲基氨基、四唑基甲基氨基、吡啶基甲基氨基、吡唑基甲基氨基、嘧啶基甲基氨基、哒嗪基甲基氨基、三唑基甲基氨基等),等。

[0807] “二取代的氨基”的具体实例包括,例如,

[0808] “二C₁₋₆烷基氨基”(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、二-1-甲基乙基氨基、二丁基氨基、二-2-甲基丙基氨基、二-1-甲基丙基氨基、二-1,1-二甲基乙基氨基等),

[0809] “N-(C₁₋₆烷基)-N-(C₃₋₁₀环烷基)氨基”(例如,甲基环丙基氨基、甲基环丁基氨基、甲基环戊基氨基、甲基环己基氨基、甲基环庚基氨基等)

[0810] “N-(C₁₋₆烷基)-N-(3元至8元饱和杂环基)氨基”(例如,甲基四氢吡喃基氨基、甲基四氢吡啶基氨基、甲基吡咯烷基氨基、甲基氧代吡咯烷基氨基、甲基四氢呋喃基氨基、甲基哌啶基氨基等),等。

[0811] “氨基羰基”是指上述“氨基”与羰基键合的基团。如本文中所用,“氨基”表示未取代的氨基、单取代的氨基、二取代的氨基,或3元至12元环氨基。其具体实例包括例如甲基氨基羰基、环丙基氨基羰基、二甲基氨基羰基、二环丙基氨基羰基等。

[0812] “氨基亚磺酰基”是指上述“氨基”与亚磺酰基键合的基团。如本文中所用,“氨基”表示未取代的氨基、单取代的氨基、二取代的氨基,或3元至12元环氨基。其具体实例包括例如甲基氨基亚磺酰基、环丙基氨基亚磺酰基、二甲基氨基亚磺酰基、二环丙基氨基亚磺酰基等。

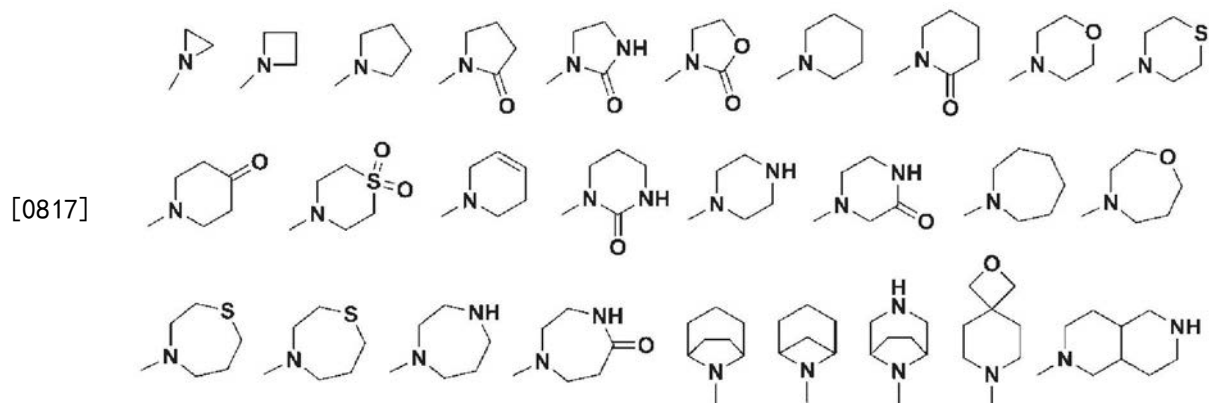
[0813] “氨基磺酰基”是指上述“氨基”与磺酰基键合的基团。如本文中所用,“氨基”为未取代的氨基、单取代的氨基、二取代的氨基,或3元至12元环氨基。其具体实例包括例如甲基氨基磺酰基、环丙基氨基磺酰基、二甲基氨基磺酰基、二环丙基氨基磺酰基等。

[0814] “3元至12元单环或多环杂环氧基”、“3元至12元单环或多环杂环硫基”,“3元至12元单环或多环杂环氧羰基”、“3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基”、“3元至12元单环或多环杂环磺酰基”和“3元至12元单环或多环杂环羰基”的“3元至12元单环或多环杂环”部分与上述“3元至12元单环或多环杂环基”的限定相同。优选为3元至10元基团,更优选为3元至8元基团,进一步优选为3元至6元基团。“3元至12元单环或多环杂环氧基”的具体实例包括例如吡啶氧基等。“3元至12元单环或多环杂环硫基”的具体实例包括例如吡啶硫基等。“3元至12元单环或多环杂环氧羰基”的具体实例包括例如吡啶氧基羰基等。“3元至12元单环或多环杂环亚磺酰基”的具体实例包括例如吡啶基亚磺酰基等。“3元至12元单环或多环杂环磺酰基”的具体实例包括例如吡啶基磺酰基等。

酰基”的具体实例包括例如吡啶基磺酰基等。“3元至12元单环或多环杂环羰基”的具体实例包括例如吡啶基羰基等。

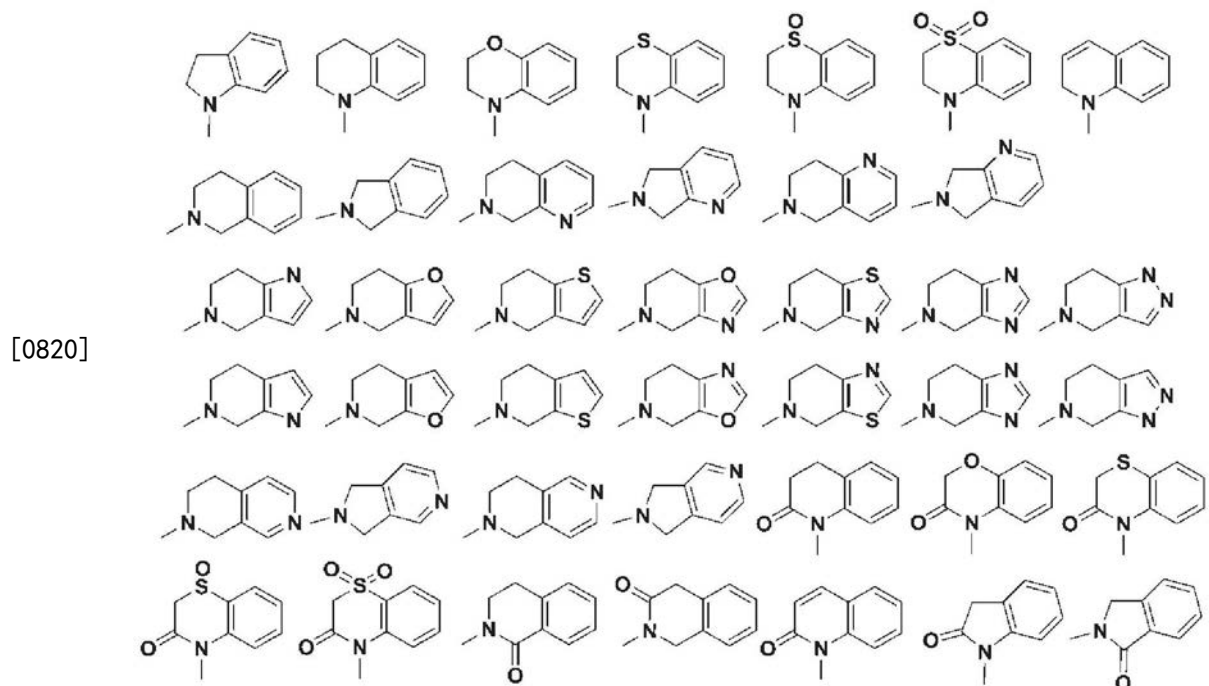
[0815] “3元至12元环氨基”是指环中的氮原子位于“该基团”中将被直接连接的位置的3元至12元环氨基,也包括具有部分桥连结构的那些氨基。优选3元至8元,进一步优选3元至7元。最优选3元至6元。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。应该指出,该基团还包括含有部分不饱和环的环氨基。

[0816] [化学式17]



[0818] “3元至12元环氨基”可以与6元芳族烃或5元或6元杂芳基形成稠环。其具体实例包括由以下结构表示的基团等。

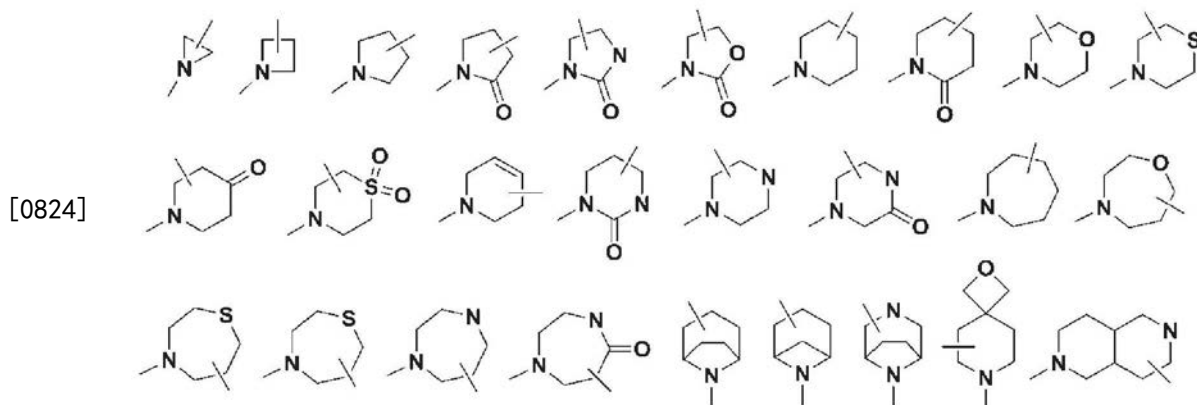
[0819] [化学式18]



[0821] “3元至12元环氨基羰基”、“3元至12元环氨基亚磺酰基”和“3元至12元环氨基磺酰基”的“3元至12元环氨基”部分与上述“3元至12元环氨基”的限定相同。优选3元至8元，进一步优选3元至7元。最优选3元至6元。“3元至12元环氨基羰基”的具体实例包括例如1-哌啶基羰基等。“3元至12元环氨基亚磺酰基”的具体实例包括例如1-哌啶基亚磺酰基等。“3元至12元环氨基磺酰基”的具体实例包括例如1-哌啶基磺酰基等。

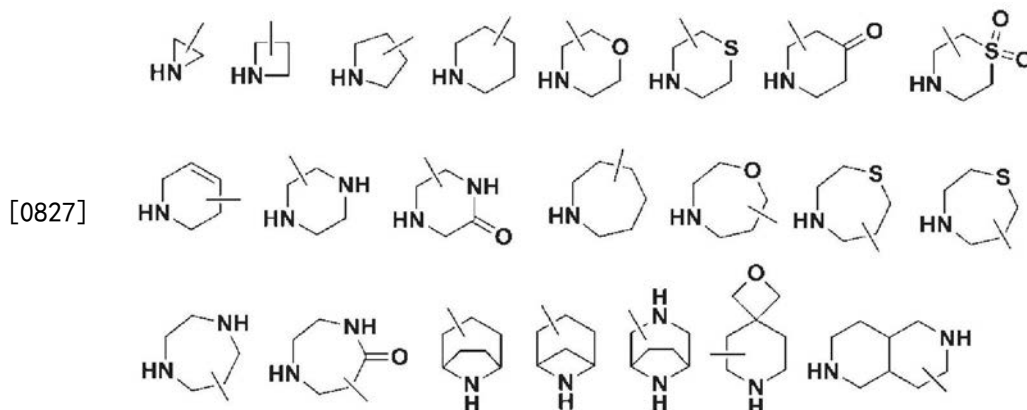
[0822] “3元至12元环胺基连接基团”是指环中的氮原子位于“该环”中将被直接连接的位置的3元至12元环状氨基,也包括具有部分桥连结构的那些环胺基连接基团。优选3元至8元,进一步优选3元至7元。最优选3元至6元。其具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。应该指出,该基团还包括含有部分不饱和环的环氨基。

[0823] [化学式19]



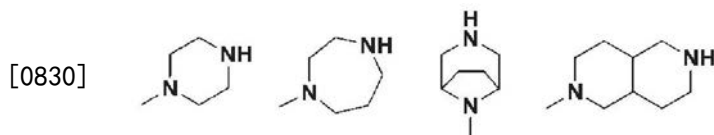
[0825] 在环中具有至少一个或多个仲氮原子的3元至12元单环或多环杂环基的具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

[0826] [化学式20]



[0828] 在环中具有至少一个或多个仲氮原子的3元至12元环氨基的具体实例包括例如由以下结构表示的基团等。

[0829] [化学式21]



[0831] 在由式(1A)或(1)表示的本发明化合物中, A^1 、 A^2 、B、 R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 、 R^{4A} 、 R^{4B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、X、Y、Z、V和n优选为下述情况。然而,本发明的技术范围不限于下述化合物的范围。

[0832] 优选地, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地包括 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 和氢原子。

[0833] 更优选地, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地包括 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$ 和氢原子。

- [0834] 进一步优选地, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-\text{CONR}^{3C}\text{B}$ 或氢原子。
- [0835] 最优选地, A^1 和 A^2 包括 $-\text{CONR}^{3C}\text{B}$ 。
- [0836] B优选包括,
- [0837] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),
- [0838] (2) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),和
- [0839] (3) 由式(B)表示的基团。
- [0840] 如本文中所用,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。
- [0841] 更优选地,B是,
- [0842] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代),或
- [0843] (2) 由式(B)表示的基团,
- [0844] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。
- [0845] 进一步优选地,B是任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团,其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。
- [0846] 最优选地,B包括3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团。如本文中所用,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。
- [0847] 优选地, R^1 包括,
- [0848] (1) 氢原子,
- [0849] (2) 卤原子,
- [0850] (3) 氰基,
- [0851] (4) 羟基,
- [0852] (5) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),
- [0853] (6) C_{1-6} 烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的取代基取代),
- [0854] (7) C_{1-6} 烷氧基(该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代),
- [0855] (8) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),
- [0856] (9) C_{1-6} 烷基羰基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的取代基取代),
- [0857] (10) 羧基,
- [0858] (11) 氨基羰基(该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代)

[0859] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0860] (b) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0861] (c) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)), 和

[0862] (12) 3元至12元环氨基羰基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代)。

[0863] 更优选地, R^1 包括,

[0864] (1) 氢原子,

[0865] (2) 羟基,

[0866] (3) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基, 和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代),

[0867] (4) C_{1-6} 烷氧基 (该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代),

[0868] (5) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元环氨基组成的组中的基团取代), 和

[0869] (6) 羧基。

[0870] 进一步优选地, R^1 包括氢原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基和羧基。

[0871] 最优选地, R^1 包括氢原子。

[0872] 优选地, R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同, 并且各自独立地包括

[0873] (1) 氢原子,

[0874] (2) 卤原子,

[0875] (3) 氰基,

[0876] (4) 羟基,

[0877] (5) 氨基 (该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0878] (a) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0879] (b) C_{1-6} 烷基羰基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0880] (c) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代), 和

[0881] (d) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代)),

[0882] (6) 3元至12元环氨基 (该环氨基任选被1至3个 C_{1-6} 烷基取代),

[0883] (7) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代),

[0884] (8) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基组成的组中的基团取代),

[0885] (9) C_{1-6} 烷氧基 (该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、

C₃₋₁₀环烷基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代)，

[0886] (10) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，

[0887] (11) C₁₋₆烷基羰基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、-NR⁶R⁷、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₁₀环烷基、C₆₋₁₀芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代)，

[0888] (12) C₃₋₁₀环烷基羰基(该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，

[0889] (13) 羧基，

[0890] (14) 氨基羰基(该氨基任选被1或2个选自由以下基团组成的组中的基团取代

[0891] (a) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷氧基，和3元至12元单环或多环杂环基，该3元至12元单环或多环杂环基任选被1至3个C₁₋₆烷基取代)，

[0892] (b) C₃₋₁₀环烷基(该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，和

[0893] (c) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，和

[0894] (15) 磺酸酯基。

[0895] 更优选地，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}相同或不同，并且各自独立地包括

[0896] (1) 氢原子，

[0897] (2) 卤原子，

[0898] (3) 羟基，

[0899] (4) 氨基(该氨基任选被1或2个选自由C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷基羰基组成的组中的基团取代)，

[0900] (5) C₁₋₆烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，

[0901] (6) C₃₋₁₀环烷基，

[0902] (7) C₁₋₆烷氧基(该烷氧基任选被1至3个选自由卤原子、羟基和C₁₋₆烷氧基组成的组中的基团取代)，

[0903] (8) 羧基，和

[0904] (9) 氨基羰基(该氨基任选被C₁₋₆烷基取代)。

[0905] 进一步优选地，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}相同或不同，并且各自独立地包括氢原子、卤原子、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₆烷氧基和羧基。

[0906] 最优选地，R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}和R^{2D}包括它们都是氢原子的情况。

[0907] 优选地，R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}相同或不同，并且各自独立地包括氢原子，和任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷氧基、-NR⁶R⁷、-CO₂R⁶、-CONR⁶R⁷、-SO₂R⁶和-SO₂NR⁶R⁷组成的组中的基团取代的C₁₋₁₀烷基。

[0908] 更优选地，R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}相同或不同，并且各自独立地包括氢原子，和任选被1至3个选自由卤原子、羧基、-NR⁶R⁷和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代的C₁₋₁₀烷基。

[0909] 进一步优选地，R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}相同或不同，并且各自独立地包括氢原子，和任选被1至2个选自由羧基和-CO₂R⁶组成的组中的基团取代的C₁₋₆烷基。

[0910] 最优选地, R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 包括它们都是氢原子的情况。

[0911] 优选地, R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0912] 更优选地, R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 和 $-CONR^6R^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[0913] 进一步优选地, R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。

[0914] 最优选地, R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子和 C_{1-6} 烷基。

[0915] 优选地, R^5 包括,

[0916] (1) 氢原子,

[0917] (2) C_{1-10} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0918] (3) C_{3-10} 环烷基 (该环烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代), 和

[0919] (4) 3元至12元单环或多环杂环基 (该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)。

[0920] 更优选地, R^5 包括,

[0921] (1) 氢原子和

[0922] (2) C_{1-6} 烷基 (该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代)。

[0923] 进一步优选地, R^5 包括氢原子, 和任选被1至2个选自由氟原子、羧基、 C_{6-10} 芳基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。

[0924] 最优选地, R^5 包括氢原子, 和任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0925] 优选地, R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。如本文中所用, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-10} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。

[0926] 更优选地, R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。如本文中所用, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基。

[0927] 进一步优选地, R^6 和 R^7 相同或不同, 并且各自独立地包括氢原子, 和任选被1至2个选自由羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基。如本文中所用, 当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时, 可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至6元环氨基。

- [0928] 最优选地, R^6 和 R^7 包括任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0929] 优选地, R^8 包括任选被1至3个选自卤原子、羟基、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{6-10} 芳基和3元至12元单环或多环杂环基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0930] 更优选地, R^8 包括任选被1至3个选自卤原子、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。
- [0931] 进一步优选地, R^8 包括任选被1至3个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基。
- [0932] 进一步优选地, R^8 包括甲基。
- [0933] 优选地, X包括,
- [0934] (1) 单键,
- [0935] (2) C_{1-6} 亚烷基 (该亚烷基任选被1至3个选自卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),
- [0936] (3) C_{3-10} 环亚烷基 (该环亚烷基任选被1至3个选自卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),
- [0937] (4) 3元至12元单环或多环杂环 (该杂环任选被1至3个选自卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代), 知
- [0938] (5) 3元至12元环胺基连接基团 (该环胺基连接基团任选被1至3个选自卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)。
- [0939] 更优选地, X包括
- [0940] (1) 单键,
- [0941] (2) C_{1-6} 亚烷基 (该亚烷基任选被1至3个选自卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),
- [0942] (3) C_{3-10} 环亚烷基 (该环亚烷基任选被1至3个选自卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),
- [0943] (4) 3元至12元单环或多环杂环 (该杂环任选被1至3个选自卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代), 和
- [0944] (5) 3元至12元环胺基连接基团 (该环胺基连接基团任选被1至3个选自卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代)。
- [0945] 进一步优选地, X包括单键, 和任选被1至2个选自氟原子、羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。
- [0946] 最优选地, X包括单键, 和任选被1至2个选自羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。
- [0947] 优选地, Y包括单键、氧原子、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$ 和任选取代的3元至12元环胺基连接基团。
- [0948] 更优选地, Y包括单键、氧原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 和硫原子。

[0949] 最优选地, Y包括单键和氧原子。

[0950] 优选地, Z包括,

[0951] (1) 单键,

[0952] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0953] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代),

[0954] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代), 知

[0955] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)。

[0956] 更优选地, Z包括,

[0957] (1) 单键,

[0958] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[0959] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[0960] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代), 和

[0961] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代)。

[0962] 进一步优选地, Z包括单键, 或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0963] 最优选地, Z包括单键, 和任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基。

[0964] 优选地, V包括,

[0965] (1) $-NHR^5$,

[0966] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代), 知

[0967] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)。如本文中所示, 所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0968] 更优选地, V包括,

[0969] (1) $-\text{NHR}^5$,

[0970] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代),和

[0971] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 和 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代)。如本文中所用,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0972] 进一步优选地,V包括 $-\text{NHR}^5$ 、3元至6元单环杂环基和3元至6元环氨基。如本文中所用,所述3元至6元单环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0973] 最优选地,V包括 $-\text{NHR}^5$ 和3元至6元单环杂环基。如本文中所用,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子。

[0974] 优选地,n包括0、1和2。更优选地,n包括0和1。最优选地,n包括0。

[0975] 在由式(1A)表示的化合物中,优选的化合物包括下述化合物和药学上可接受的盐。

[0976] 在由式(1A)表示的化合物中,优选的实施方式包括下述(A)。

[0977] (A)

[0978] 一种化合物或其药学上可接受的盐,

[0979] 其中, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-\text{C}(=\text{O})\text{B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B}\text{B}$ 、 $-\text{CO}_2\text{B}$ 、 $-\text{CONR}^{3C}\text{B}$,或氢原子,其中, A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[0980] 其中,B是

[0981] (1) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0982] (2) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0983] (3) 由式(B)表示的基团,

[0984] 其中,X是

[0985] (1) 单键,

[0986] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0987] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),

[0988] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),或

[0989] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、

羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，

[0990] Y是单键、氧原子、 $-OCO_2-$ 、 $-OCONR^{4A}-$ 、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 、 $-NR^{4A}CO_2-$ 、 $-NR^{4A}CONR^{4B}-$ 、 $-NR^{4A}SO_2-$ 、 $-NR^{4A}SO_2NR^{4B}-$ 、硫原子、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{4A}-$ ，或任选取代的3元至12元环胺基连接基团，

[0991] R^{4A} 和 R^{4B} 相同或不同，并且各自独立地为氢原子，或任选被1至2个选自由羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基，

[0992] Z是

[0993] (1) 单键，

[0994] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，

[0995] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，

[0996] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，或

[0997] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，

[0998] n是0、1或2，

[0999] V是

[1000] (1) $-NHR^5$ ，

[1001] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，或

[1002] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 和 $-SO_2NR^6R^7$ 组成的组中的基团取代)，其中，所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子，

[1003] R^5 是

[1004] (1) 氢原子，或

[1005] (2) C_{1-10} 烷基(该述烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $-NR^6R^7$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-OCO_2R^6$ 、 $-OCONR^6R^7$ 和 $-NR^6CO_2R^7$ 组成的组中的基团取代)，并且

[1006] R^6 和 R^7 相同或不同，并且各自独立地为氢原子，或任选被1至2个选自由卤原子和羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基，其中，当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时，可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至12元环氨基，并且

[1007] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[1008] R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[1009] R^1 是氢原子、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基羰基,或羧基;

[1010] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 相同或不同,并且各自独立地为氢原子、卤原子、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基,或羧基;并且

[1011] R^8 是任选被1至3个选自由卤原子、 $-NR^6R^7$ 、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-10} 环烷基组成的组中的基团取代的 C_{1-10} 烷基。

[1012] 在由式(1A)表示的化合物中,更优选的实施方式包括下述(B)。

[1013] (B)

[1014] 一种化合物或其药学上可接受的盐,

[1015] 其中, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $-CO_2B$ 、 $-CONR^{3C}B$,或氢原子,其中, A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[1016] 其中,B是任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代的3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团,

[1017] 其中,X是

[1018] (1) 单键,

[1019] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1020] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1021] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),或

[1022] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1023] Y是单键、氧原子、 $-CONR^{4A}-$ 、 $-NR^{4A}CO-$ 或硫原子;

[1024] R^{4A} 是氢原子或 C_{1-6} 烷基,

[1025] Z是

[1026] (1) 单键,

[1027] (2) C_{1-6} 亚烷基(该亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1028] (3) C_{3-10} 环亚烷基(该环亚烷基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1029] (4) 3元至12元单环或多环杂环(该杂环任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),或

[1030] (5) 3元至12元环胺基连接基团(该环胺基连接基团任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $-NR^6R^7$ 和 $-CO_2R^6$ 组成的组中的基团取代),

[1031] n是0或1,

[1032] V是

[1033] (1) -NHR^5 ,

[1034] (2) 3元至12元单环或多环杂环基(该杂环基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $\text{-NR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代),或

[1035] (3) 3元至12元环氨基(该环氨基任选被1至3个选自由卤原子、羧基、 $\text{-NR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代),

[1036] 其中,所述3元至12元单环或多环杂环基和所述3元至12元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,

[1037] R^5 是

[1038] (1) 氢原子或

[1039] (2) C_{1-6} 烷基(该烷基任选被1至3个选自由卤原子、羟基、羧基、亚磺酸酯基、磺酸酯基、磷酸酯基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷氧基、 $\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-OCO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-OCONR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{-NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代),并且

[1040] R^6 和 R^7 相同或不同,并且各自独立地为氢原子,或任选被1至2个选自由羧基组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基,其中,当 R^6 和 R^7 都是任选取代的 C_{1-6} 烷基时,可以与它们所连接的氮原子一起形成3元至6元环氨基,并且

[1041] 其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且

[1042] R^{3C} 是氢原子,或任选被1至2个选自由羧基和 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基;

[1043] R^1 是氢原子;

[1044] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子;

[1045] R^8 是任选被1至3个卤原子取代的 C_{1-6} 烷基。

[1046] 在由式(1A)表示的化合物中,进一步优选的实施方式包括下述(C)。

[1047] (C)

[1048] 一种化合物或其药学上可接受的盐,

[1049] 其中, A^1 和 A^2 相同或不同,并且各自独立地为 $\text{-CONR}^{3C}\text{B}$ 或氢原子,其中, A^1 和 A^2 不同时为氢原子,

[1050] 其中,B是3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团,

[1051] 其中,X是单键,或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基,

[1052] Y是单键或氧原子,

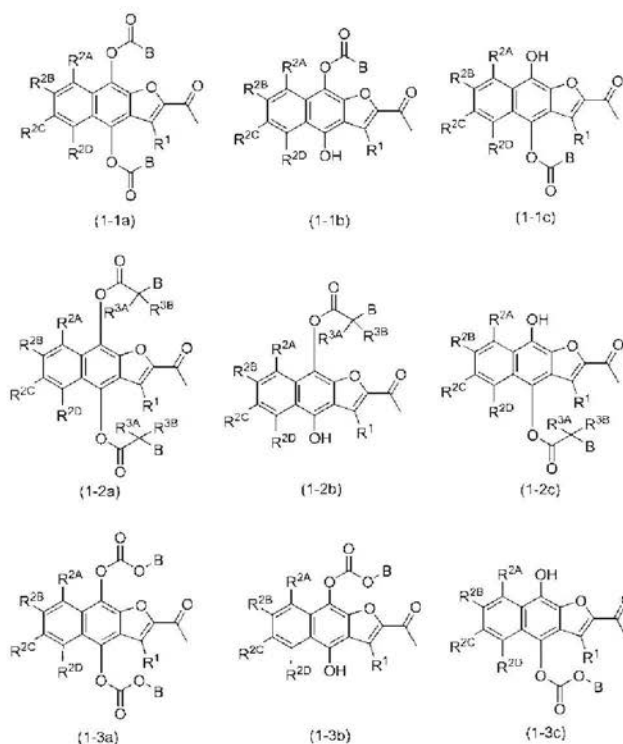
[1053] Z是单键,或任选被1至2个选自由氟原子、羧基和 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基,

[1054] n是0或1,

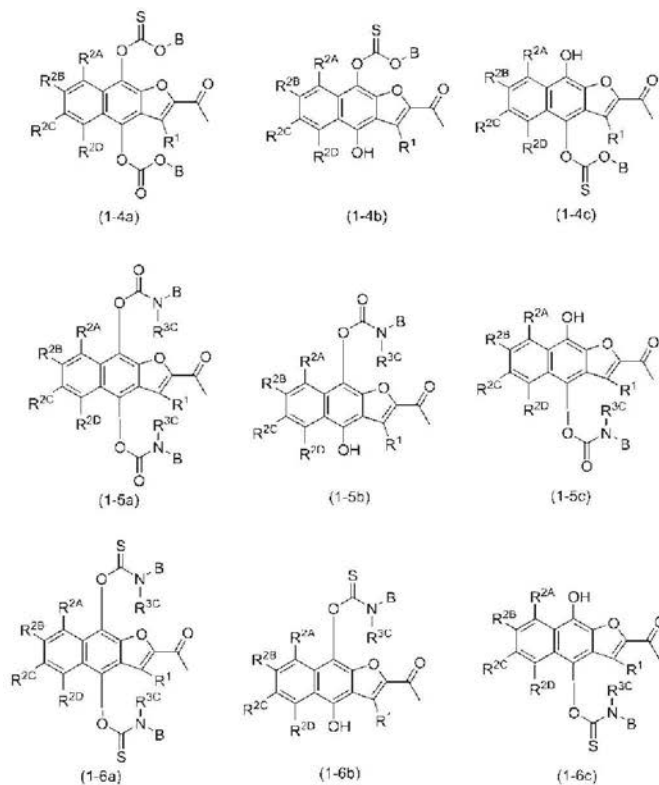
[1055] V是 -NHR^5 ,3元至6元单环杂环基或3元至6元环氨基,其中,所述3元至6元单环杂环基和所述3元至6元环氨基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,

[1056] R^5 是氢原子,或任选被1至2个选自由氟原子、羧基、 C_{6-10} 芳基、 $\text{-NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-CO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-CONR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-SO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{-OCO}_2\text{R}^6$ 、 $\text{-OCONR}^6\text{R}^7$ 和 $\text{-NR}^6\text{CO}_2\text{R}^7$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 烷基,并且

- [1057] R^6 是任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基,并且
- [1058] 其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且,
- [1059] R^{3C} 是氢原子;
- [1060] R^1 是氢原子;
- [1061] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子;并且
- [1062] R^8 是甲基。
- [1063] 在由式(1A)表示的化合物中,最优选的实施方式包括下述(D)。
- [1064] (D)
- [1065] 一种化合物或其药学上可接受的盐,
- [1066] 其中, A^1 和 A^2 是 $-\text{CONR}^{3C}B$,
- [1067] 其中,B是3元至6元单环杂环基,或由式(B)表示的基团,
- [1068] 其中,X是单键,或任选被1至2个选自由羧基和 $-\text{CO}_2R^6$ 组成的组中的基团取代的 C_{1-6} 亚烷基,
- [1069] V是 $-\text{NHR}^5$ 或3元至6元单环杂环基,其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,
- [1070] R^5 是氢原子,或任选被1至2个羧基取代的 C_{1-6} 烷基,并且
- [1071] R^6 是 C_{1-6} 烷基,并且
- [1072] 其中,所述3元至6元单环杂环基在环中具有至少一个或多个仲氮原子,并且
- [1073] R^{3C} 是氢原子;
- [1074] R^1 是氢原子;
- [1075] R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 都是氢原子;并且
- [1076] R^8 是甲基。
- [1077] 本发明的优选实施方式包括由以下式(1-1a)至(3-4c)表示的化合物。
- [1078] 由以下式(1-1a)、(1-1b)、(1-1c)、(1-2a)、(1-2b)、(1-2c)、(1-3a)、(1-3b)、(1-3c)、(1-4a)、(1-4b)、(1-4c)、(1-5a)、(1-5b)、(1-5c)、(1-6a)、(1-6b)或(1-6c)表示的化合物,或其药物上可接受的盐:
- [1079] [化学式22]



[1080]

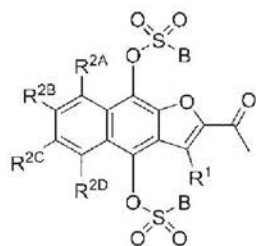


[1081] [上述式中每个符号与项目1或2中的限定相同]。

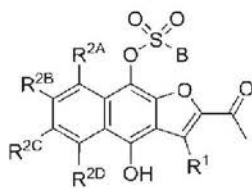
[1082] 由上述式 (1-1a)、(1-1b)、(1-1c)、(1-2a)、(1-2b)、(1-2c)、(1-3a)、(1-3b)、(1-3c)、(1-4a)、(1-4b)、(1-4c)、(1-5a)、(1-5b)、(1-5c)、(1-6a)、(1-6b) 和 (1-6c) 表示的化合物中各符号的优选实施方式与由式 (1A) 或式 (1) 表示的化合物中的优选实施方式相同。

[1083] 由以下式 (2-1a)、(2-1b)、(2-1c)、(2-2a)、(2-2b)、(2-2c)、(2-3a)、(2-3b)、(2-3c)、(2-4a)、(2-4b) 或 (2-4c) 表示的化合物,或其药物上可接受的盐:

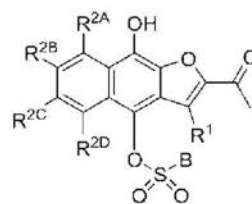
[1084] [化学式23]



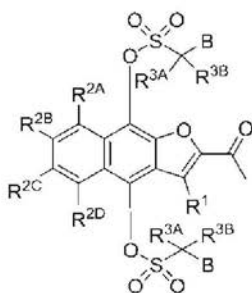
(2-1a)



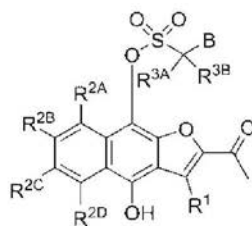
(2-1b)



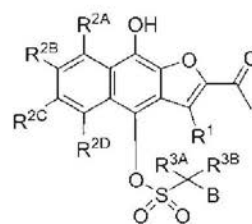
(2-1c)



(2-2a)

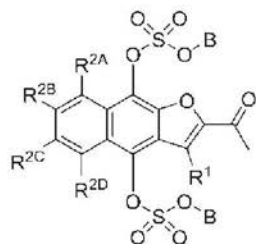


(2-2b)

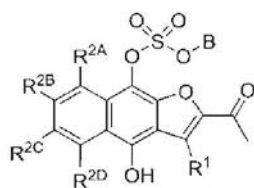


(2-2c)

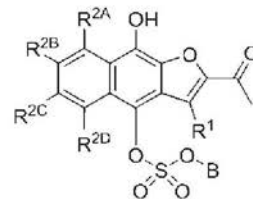
[1085]



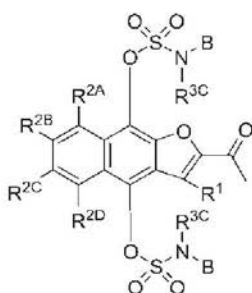
(2-3a)



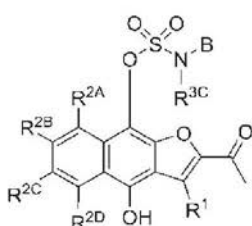
(2-3b)



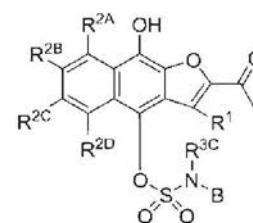
(2-3c)



(2-4a)



(2-4b)



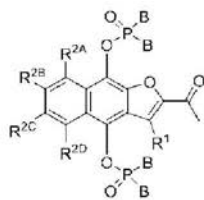
(2-4c)

[1086] [上述式中每个符号与项目1或2中的限定相同]。

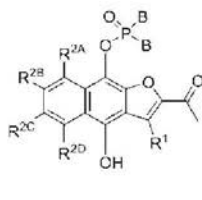
[1087] 由上述式 (2-1a)、(2-1b)、(2-1c)、(2-2a)、(2-2b)、(2-2c)、(2-3a)、(2-3b)、(2-3c)、(2-4a)、(2-4b) 和 (2-4c) 表示的化合物中各符号的优选实施方式与由式 (1A) 或式 (1) 表示的化合物中的优选实施方式相同。

[1088] 由以下式 (3-1a)、(3-1b)、(3-1c)、(3-2a)、(3-2b)、(3-2c)、(3-3a)、(3-3b)、(3-3c)、(3-4a)、(3-4b) 或 (3-4c) 表示的化合物,或其药物上可接受的盐:

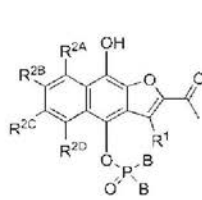
[1089] [化学式24]



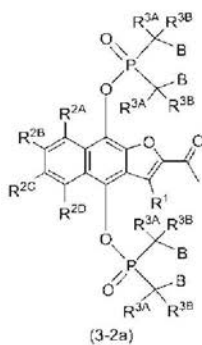
(3-1a)



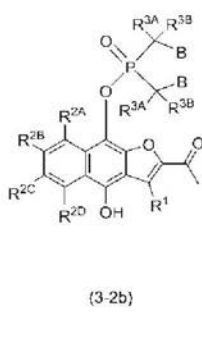
(3-1b)



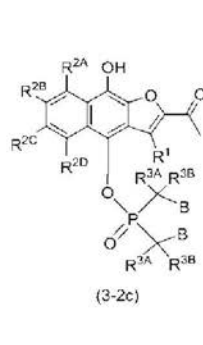
(3-1c)



(3-2a)

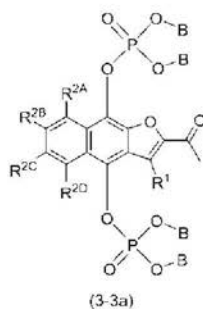


(3-2b)

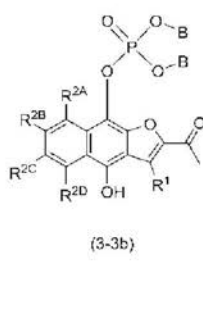


(3-2c)

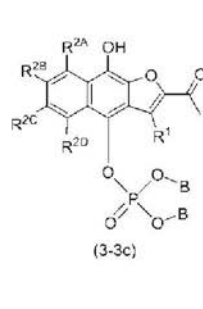
[1090]



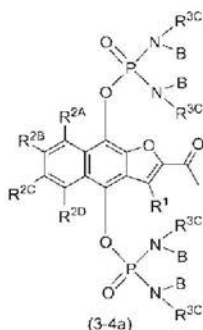
(3-3a)



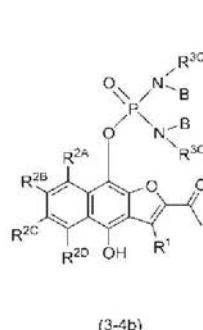
(3-3b)



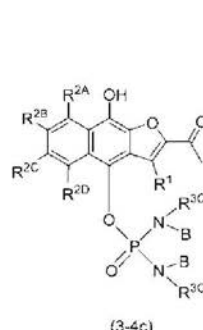
(3-3c)



(3-4a)



(3-4b)



(3-4c)

[1091] [上述式中每个符号与项目1或2中的限定相同]。

[1092] 由上述式 (3-1a)、(3-1b)、(3-1c)、(3-2a)、(3-2b)、(3-2C)、(3-3a)、(3-3b)、(3-3c)、(3-4a)、(3-4b) 和 (3-4c) 表示的化合物中各符号的优选实施方式与由式 (1A) 或式 (1) 表示的化合物中的优选实施方式相同。

[1093] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。酸加成盐的实例包括：无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、磷酸盐等；以及有机酸盐，如柠檬酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、富马酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、苹果酸盐、乙酸盐、甲酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、三氟乙酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、樟脑磺酸盐等；碱加成盐的实例包括：无机碱盐，如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、钡盐和铝盐等，有机碱盐，如三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇[三(羟甲基)甲胺]、叔丁胺、环己胺、二环己胺和N,N-二苄基乙胺等，以及氨基酸的盐，例如碱性和酸性氨基酸，

包括精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等。

[1094] 起始化合物和目标化合物的合适的盐和药学上可接受的盐是常规无毒的盐。它们包括酸加成盐,如有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐、对甲苯磺酸盐等)和无机酸盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等);氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸、谷氨酸等)的盐;金属盐,如碱金属盐(例如钠盐、钾盐等)和碱土金属盐(例如钙盐、镁盐等)等;铵盐,有机碱盐(例如三甲胺盐、三乙胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐等)等,此外,本领域技术人员可以适当地选择它们。

[1095] 当需要获得本发明化合物的盐时,如果以盐的形式获得了本发明化合物,则可以照其原样进行纯化,或者如果以游离形式获得了本发明化合物,可以将其溶解或悬浮于合适的有机溶剂中,并且根据一般方法将酸或碱加入其中以形成盐。

[1096] 此外,尽管本发明化合物及其药学上可接受的盐可以与水或任何种类的溶剂以加合物形式存在,但是这些加合物也包括在本发明中。

[1097] 此外,本发明包括由式(1A)或式(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐。它还包括其水合物或溶剂化物(如乙醇溶剂化物等)。进一步,本发明包括本发明化合物(1A)或(1)的所有互变异构体和所有存在的立体异构体以及所有模式的晶体形式。

[1098] 在本发明化合物(1A)或(1)中,存在基于光学活性中心的对映异构体;基于由分子内旋转限制所产生的轴向或平面手性的阻转异构体;其他立体异构体、互变异构体、几何异构体等。然而,包括这些的所有可能的异构体及其混合物都包括在本发明范围内。

[1099] 具体地,当分别使用光学活性起始原料或中间体时,可以得到对映异构体和阻转异构体作为外消旋体或光学活性物质。如果需要,在上述制备方法的合适步骤中,相应的起始原料、中间体或作为最终产物的外消旋体可以通过已知的分离方法,例如使用光学活性色谱柱的方法、分级结晶法等,物理地或化学地拆分成它们的光学对映异构体。具体地,例如,在非对映异构体方法中,通过使用光学活性拆分剂的反应,由外消旋体形成两种类型的非对映异构体。由于这些不同的非对映异构体通常具有不同的物理性质,所以它们可以通过诸如分级结晶等已知的方法进行分离。

[1100] 下面描述与本发明有关的化合物的制备方法。通过例如以下制备方法A、B、C、D、E、F、G、H、I和J,以及根据这些方法的方法,或通过适当组合本领域技术人员熟知的合成方法,可以由已知的化合物来制备与由式(1A)或(1)表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐相关的化合物。

[1101] 应当指出,反应中的化合物包括其形成盐的情况,例如,与化合物(1A)或(1)的盐类似的盐等用作此类盐。

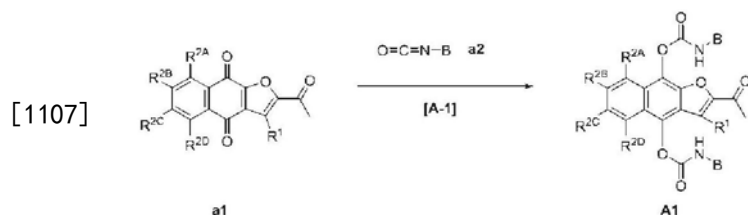
[1102] 此外,每个步骤中获得的化合物可以以反应溶液或组合物的形式用于下一个反应中。然而,该化合物可以根据常规方法从反应混合物中分离出,并且通过诸如重结晶、蒸馏、色谱法等分离方法容易进行纯化。

[1103] 以下反应中化合物的每个符号的限定与上述相同,除非特别指出。

[1104] 制备方法A

[1105] 在由式(1)表示的化合物中,A¹和A²是-CONHB的由式[A1]表示的化合物A1可以通过例如以下制备方法制备。

[1106] [化学式25]

[1108] 在上述式中, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 与项目1或2中的限定相同,B如项目31中所限定。

[1109] 化合物a1可以通过专利文献(例如,W02009/036059等)中描述的方法制备。

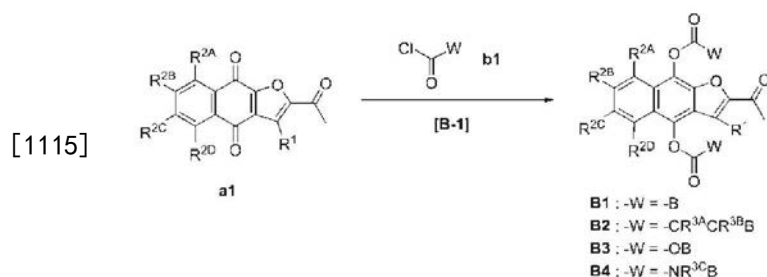
[1110] [A-1步骤]

[1111] 该步骤是通过使化合物a1与通过以下制备方法获得的化合物a2在合适的溶剂中在添加剂、碱和还原剂存在下反应来获得化合物A1的步骤。该添加剂包括四正丁基氯化铵、四正丁基溴化铵、四正丁基碘化铵等,优选四正丁基溴化铵。以下化合物可以用作该碱:例如碱性盐,如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、乙酸钠、氢化钠、氢化钙等;芳族胺,如吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺等;叔胺,如三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等;等等。具体地,优选三乙胺或N,N-二异丙基乙胺。上述还原剂包括铁(II)离子、锡(II)离子、钠、锌、甲酸、草酸、连二亚硫酸钠等,优选锌和连二亚硫酸钠的混合还原剂。该步骤中使用的溶剂选自如下所示的溶剂等。然而,它包括非质子溶剂,如N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜、乙腈、丙腈等;醚类溶剂,如四氢呋喃、1,4-二噁烷等;卤代烃,如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、氯苯等;烃,如甲苯、苯等;水;及其混合溶剂;等等;并且优选包括N,N-二甲基甲酰胺。相对于1当量的化合物a1,还原剂的用量通常为2当量至20当量,优选4当量至8当量。反应时间通常为约0.5小时至约48小时,优选约0.5小时至约2小时。反应温度通常为约-20℃至约180℃,优选约0℃至约50℃。

[1112] 制备方法B

[1113] 在由式(1)表示的化合物中, A^1 和 A^2 是 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 或 $-CONR^{3C}B$ 的由式[B1]、[B2]、[B3]和[B4]表示的化合物B1、B2、B3或B4可以通过例如以下制备方法制备。

[1114] [化学式26]



[1116] 在上述式中, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 和 R^{3C} 与项目1或2中的限定相同,B如项目31中所限定,并且W是指 $-B$ 、 $-CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-OB$ 或 $-NR^{3C}B$ 。

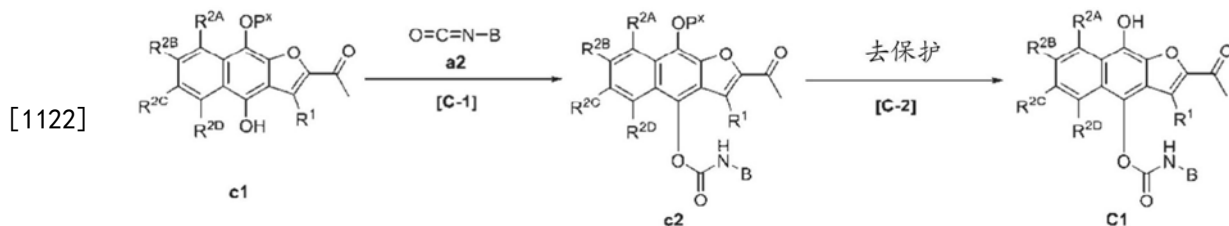
[1117] [B-1步骤]

[1118] 该步骤是通过使化合物a1与通过以下制备方法获得的化合物b1在上述A-1步骤的条件下反应来获得化合物B1、B2、B3或B4的步骤。

[1119] 制备方法C

[1120] 在由式(1)表示的化合物中, A^1 是氢原子且 A^2 是 $-\text{CONHB}$ 的由式[C1]表示的化合物C1可以通过例如以下制备方法制备。

[1121] [化学式27]



[1123] 在上述式中, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 与项目1或2中的限定相同, B如项目31中所限定, 并且 P^X 是指酚羟基的保护基。

[1124] 在《有机合成中的保护基》(Protective Groups in Organic Synthesis) (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts撰写, John Wiley & Sons, Inc. 出版, 1999) 中, 保护基 P^X 描述为酚羟基的保护基。

[1125] 化合物c1可以例如通过专利文献(例如, W02012/119265、W02013/120229、W02013/128037等)中描述的方法等由化合物a1制备。

[1126] [C-1步骤]

[1127] 该步骤是通过使化合物c1与通过以下制备方法获得的化合物a2在合适的溶剂中在碱存在下反应来获得化合物c2的步骤。在反应中使用的溶剂可以是任何溶剂, 只要其在反应中是惰性的, 没有特别限制。但是, 例如可以单独或作为其混合物使用四氢呋喃、1,4-二噁烷、二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、二甲基亚砜等。特别优选四氢呋喃或N,N-二甲基甲酰胺。以下物质可以用作碱: 例如碱性盐, 如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、乙酸钠、氢化钠、氢化钙等; 芳族胺, 如吡啶、二甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、N,N-二甲基苯胺等; 叔胺, 如三乙胺、三丙胺、三丁胺、环己基二甲胺、N,N-二异丙基乙胺、N-甲基哌啶、N-甲基吡咯烷、N-甲基吗啉等; 等等。具体地, 优选三乙胺或N,N-二异丙基乙胺。

[1128] 反应温度通常为约0℃至所用溶剂的沸点之间的温度, 优选0至80℃。反应时间通常为0.5至24小时, 优选约0.5小时至约2小时。

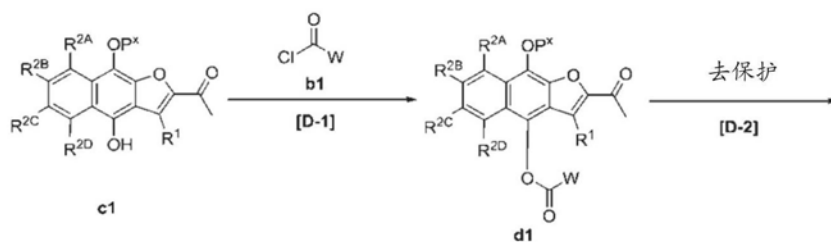
[1129] [C-2步骤]

[1130] 该步骤是通过使在上述制备方法C-1中得到的化合物c2的酚羟基的保护基 P^X 去保护来获得化合物C1的步骤。该步骤可以根据《有机合成中的保护基》(Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts撰写, John Wiley & Sons, Inc. 出版, 1999) 中描述的方法等进行。

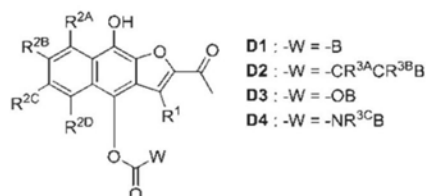
[1131] 制备方法D

[1132] 在由式(1)表示的化合物中, A^1 是氢原子且 A^2 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{B}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B}$ 、 $-\text{CO}_2\text{B}$ 或 $-\text{CONR}^{3C}\text{B}$ 的由式[D1]、[D2]、[D3]或[D4]表示的化合物D1、D2、D3或D4可以通过例如以下制备方法制备。

[1133] [化学式28]



[1134]



[1135] 在上述式中, R¹、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}与项目1或2中的限定相同, B如项目1或2中所限定, W是指-B、-CR^{3A}R^{3B}B、-OB或-NR^{3C}B。

[1136] 在《有机合成中的保护基》(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts撰写, John Wiley&Sons, Inc. 出版, 1999) 中, 保护基P^x描述为酚羟基的保护基。

[1137] 化合物c1可以通过专利文献(例如, W02012/119265、W02013/120229、W02013/128037等)中描述的方法由化合物1制备。

[1138] [D-1步骤]

[1139] 该步骤是通过使化合物c1与通过以下制备方法获得的化合物b1在上述C-1步骤的条件下反应来获得化合物d1的步骤。

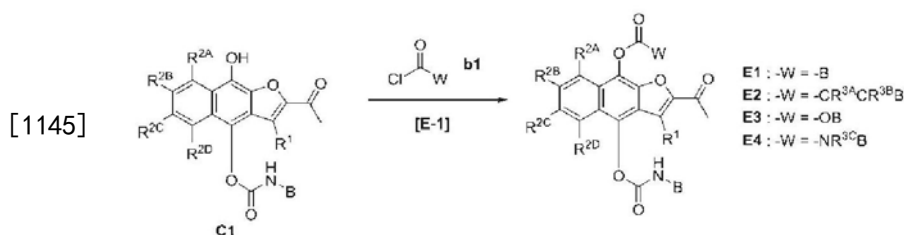
[1140] [D-2步骤]

[1141] 该步骤是在上述C-2步骤的条件下使在上述制备方法D-1中得到的化合物d1的酚羟基的保护基P^x去保护来获得化合物D1、D2、D3或D4的步骤。

[1142] 制备方法E

[1143] 在由式(1)表示的化合物中, A¹是-C(=O)B、-C(=O)CR^{3A}R^{3B}B、-CO₂B, 或-CONR^{3C}B且A²是-CONHB的由式[E1]、[E2]、[E3]或[E4]表示的化合物E1、E2、E3或E4可以通过例如以下制备方法制备。

[1144] [化学式29]



[1145]

[1146] 在上述式中, R¹、R^{2A}、R^{2B}、R^{2C}、R^{2D}、R^{3A}、R^{3B}和R^{3C}与项目1或2中的限定相同, B如项目1或2中所限定, 并且W是指-B、-CR^{3A}R^{3B}B、-OB或-NR^{3C}B。

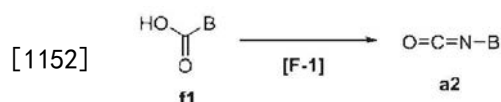
[1147] [E-1步骤]

[1148] 该步骤是通过使在上述C-2步骤中获得的化合物C1与通过以下制备方法获得的化合物b1在上述C-1步骤的条件下反应来获得化合物E1、E2、E3或E4的步骤。

[1149] 制备方法F(合成中间体的制备方法)

[1150] 由上述a2表示的合成中间体可以通过例如以下制备方法来制备。

[1151] [化学式30]



[1153] 在上述式中,B如项目31中所限定。

[1154] [F-1步骤]

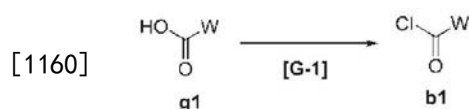
[1155] 该步骤是将化合物f1转化为化合物a2的步骤。

[1156] 化合物a2可以通过非专利文献{例如,J. Am. Chem. Soc., 6203, vol. 94 (1972); Tetrahedron, 2151, vol. 30 (1974) 等}中描述的方法等由化合物f1制备。

[1157] 制备方法G(合成中间体的制备方法)

[1158] 由上述b1表示的合成中间体可以例如通过以下制备方法来制备。

[1159] [化学式31]



[1161] 在上述式中,W是指-B或- $\text{CR}^{3\text{A}}\text{R}^{3\text{B}}\text{B}$,其中,B如项目31中所限定。

[1162] [G-1步骤]

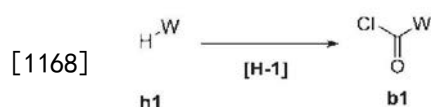
[1163] 该步骤是将化合物g1转化为化合物b1的步骤。

[1164] 化合物b1可以通过与文献{例如,J. Am. Chem. Soc., 7442, vol. 135 (2013); J. Org. Chem., 4506, vol. 68 (2003); J. Med. Chem., 3582, vol. 44 (2001) 等}中描述的方法相同或类似的方法由化合物f1制备。

[1165] 制备方法H(合成中间体的制备方法)

[1166] 由上述b1表示的合成中间体可以例如通过以下制备方法来制备。

[1167] [化学式32]



[1169] 在上述式中,W是指-OB或- $\text{NR}^{3\text{C}}\text{B}$,其中,B如项目31中所限定。

[1170] [H-1步骤]

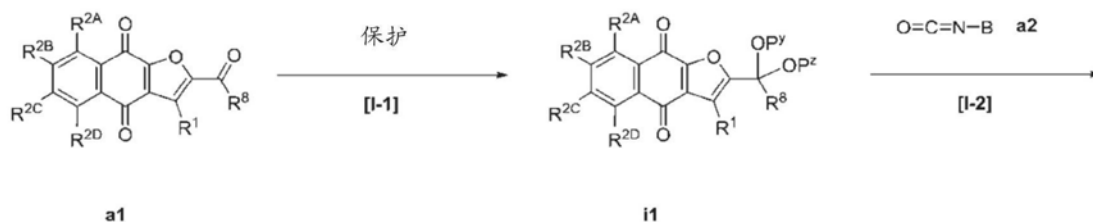
[1171] 该步骤是将化合物h1转化为化合物b1的步骤。

[1172] 化合物b1可以通过与文献{例如,J. Am. Chem. Soc., 5505, vol. 106 (1984); J. Org. Chem., 5342, vol. 72 (2007); Tetrahedron, 9153, vol. 63 (2007); J. Org. Chem., 5325, vol. 45 (1980); J. Org. Chem., 3787, vol. 69 (2004) 等}中描述的方法相同或类似的方法由化合物h1制备。

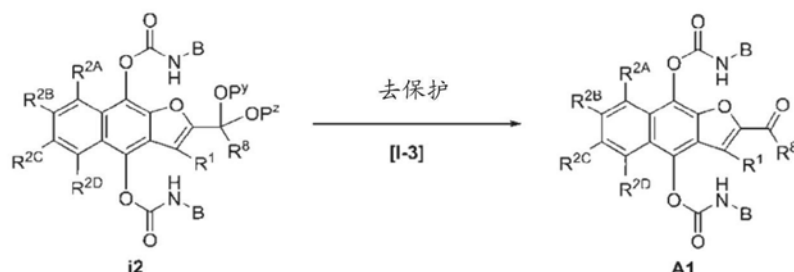
[1173] 制备方法I

[1174] 在由式(1A)表示的化合物中, A^1 和 A^2 是-CONHB的由式[A1]表示的化合物A1可以通过例如以下制备方法制备。

[1175] [化学式33]



[1176]



[1177] 在上述式中, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 和 R^8 如项目1或2中所限定,B如项目31中所限定。

[1178] 在《有机合成中的保护基》(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts撰写,John Wiley&Sons,Inc.出版,1999)中,保护基 P^y 和 P^z 描述为酮基的保护基。

[1179] 化合物a1可以例如通过专利文献(例如,W02009/036059等)中描述的方法来制备。

[1180] [I-1步骤]

[1181] 该步骤是通过用缩醛保护化合物a1的酮基来获得化合物i1的步骤。该步骤可以根据《有机合成中的保护基》(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts撰写,John Wiley&Sons,Inc.出版,1999)中描述的方法等进行。

[1182] [I-2步骤]

[1183] 该步骤是通过使通过上述制备方法获得的化合物a2与在上述制备方法I-1中获得的化合物i1在A-1步骤的条件下反应来获得化合物i2的步骤。

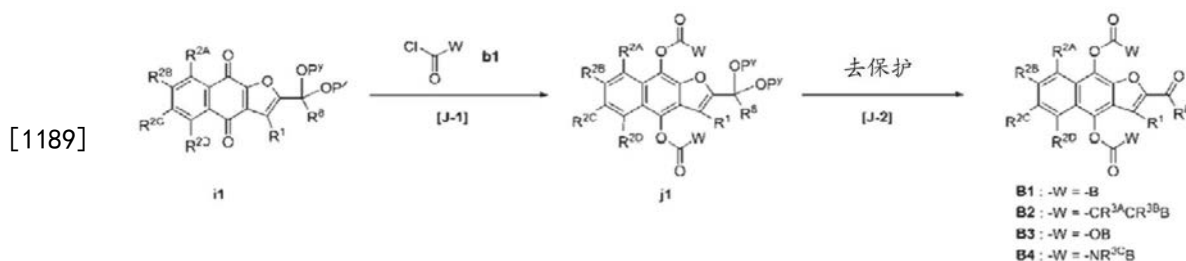
[1184] [I-3步骤]

[1185] 该步骤是通过使在上述制备方法I-2中得到的化合物i2的酮基的保护基 P^y 和 P^z 去保护来获得化合物A1的步骤。该步骤可以根据《有机合成中的保护基》(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts撰写,John Wiley&Sons,Inc.出版,1999)中描述的方法等进行。

[1186] 制备方法J

[1187] 在由式(1A)表示的化合物中, A^1 和 A^2 是 $-C(=O)B$ 、 $-C(=O)CR^{3A}R^{3B}$ 、 $-CO_2B$ 或 $-CONR^{3C}B$ 的由式[B1]、[B2]、[B3]或[B4]表示的化合物B1、B2、B3或B4可以通过例如以下制备方法制备。

[1188] [化学式34]



[1190] 在上述式中, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 、 R^{2D} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{3C} 和 R^8 如项目1或2中所限定,B如项目31

中所限定,并且W是指-B、-CR^{3A}R^{3B}B、-OB或-NR^{3C}B。

[1191] 在《有机合成中的保护基》(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts撰写,John Wiley&Sons,Inc.出版,1999)中,保护基P^y和Pz描述为酮的保护基。

[1192] [J-1步骤]

[1193] 该步骤是通过使通过上述制备方法获得的化合物b1与通过上述制备方法获得的化合物i1在上述A-1步骤的条件下反应来获得化合物j1的步骤。

[1194] [J-2步骤]

[1195] 该步骤是通过使在上述制备方法J-1中得到的化合物j1的酮基的保护基P^y和Pz去保护来获得化合物B1、B2、B3或B4的步骤。该步骤可以根据《有机合成中的保护基》(Theodora W.Greene,Peter G.M.Wuts撰写,John Wiley&Sons,Inc.出版,1999)中描述的方法等进行。

[1196] 在上述制备方法的各反应中,即使在除特别明确表明使用保护基的情况之外的情况中,如果反应位点以外的任何官能团在所描述的反应条件下被改性或不适合于进行所描述的方法,根据需要,可以通过保护反应位点以外的任何位点,并且在反应结束后或进行一系列反应后进行去保护来获得目标化合物。

[1197] 常规保护基可用作上述保护基,例如文献(例如,Protective Groups in Organic Synthesis,3rd ed.,T.W.Greene,John Wiley&Sons Inc.(1999)等)中记载的那些。进一步具体地,氨基的保护基的实例包括苄氧基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、苄基等,羟基的保护基的实例包括三烷基甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等;乙酰基;苄基等。

[1198] 引入和去除保护基可以通过合成有机化学(参见例如,上述《有机合成中的保护基》)中常用的方法或根据其的方法进行。

[1199] 在上述各步骤中使用的碱应根据反应类型和原料化合物等适当选择。然而其实例包括诸如碳酸氢钠和碳酸氢钾等的碱金属碳酸氢盐;诸如碳酸钠和碳酸钾等的碱金属碳酸盐;诸如氢化钠和氢化钾等的金属氢化物;诸如氢氧化钠和氢氧化钾等的碱金属氢氧化物;诸如甲醇钠和叔丁醇钠等的碱金属醇盐;诸如丁基锂和二异丙基氨基锂等的有机金属碱;诸如三乙胺、二异丙基乙胺、吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)等的有机碱。

[1200] 在上述各步骤中使用的溶剂应根据反应类型和原料化合物等适当选择。然而,其实例包括诸如甲醇、乙醇和异丙醇等的醇;诸如丙酮和乙基甲基酮等的酮;诸如二氯甲烷和氯仿等的卤代烃;诸如四氢呋喃(THF)和二噁烷等的醚;诸如甲苯和苯等的芳族烃;诸如己烷和庚烷等的脂肪烃;诸如乙酸乙酯和乙酸丙酯等的酯;诸如N,N-二甲基甲酰胺(DMF)和N-甲基-2-吡咯烷酮等的酰胺;诸如二甲基亚砜(DMSO)等的亚砜;诸如乙腈等的腈。这些溶剂可以单独使用,或作为其两种或更多种的混合物使用。另外,根据反应类型,有机碱也可以用作溶剂。

[1201] 由式(1A)或(1)表示的本发明化合物或其中间体可以通过本领域技术人员已知的方法进行分离和纯化。这些方法的实例包括提取、分配、再沉淀、柱色谱法(例如,硅胶柱色谱法、离子交换柱色谱法或制备型液相色谱法)、重结晶等。

[1202] 以下溶剂可以用作重结晶溶剂:例如,诸如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类溶剂;诸如乙

醚等醚类溶剂;诸如乙酸乙酯等酯类溶剂;诸如苯、甲苯等芳烃类溶剂;诸如丙酮等酮类溶剂;诸如二氯甲烷、氯仿等卤素类溶剂;诸如己烷等烃类溶剂;诸如二甲基甲酰胺、乙腈等非质子溶剂;水;或其混合溶剂;等等。可以使用其他纯化方法,例如Jikken Kagaku Koza(日本化学学会编辑,丸善)第1卷中记载的方法等。此外,通过参考衍生自各原料化合物的结构,并且通过分光光度技术,例如,核磁共振法、红外吸收法、圆二色谱分析和质谱法,可以容易地进行本发明化合物分子结构的鉴定。

[1203] 此外,通过适当地转化上述制备方法中的中间体或最终产物的官能团,特别是,作为辅助手段,使用氨基、羟基、羰基、卤素基团等延伸任何种类的侧链,此时,根据需要,进行上述保护和去保护,可以得到本发明包括的其他化合物。官能团的转化和侧链的延伸可以通过常规的一般方法进行(参见例如,Comprehensive Organic Transformations, R.C.Larock, John Wiley&Sons Inc. (1999) 等)。

[1204] 在由式(1A)或(1)表示的本发明化合物或其药学上可接受的盐中,可以存在不对称性,或者可以具有含不对称碳的取代基。在这些化合物中,存在光学异构体。本化合物还包括这些各种异构体的混合物和分离的异构体,并且可以根据一般方法制备。制备方法的实例包括使用具有不对称位点的原料的方法,和在中途引入不对称性的方法。例如,在光学异构体的情况下,可以使用光学活性原料或在制备步骤的合适阶段中进行光学拆分等来获得光学异构体。当由式(1A)或(1)表示的化合物或其中间体具有碱性官能团时,光学拆分方法的实例包括使用光学活性酸在惰性溶剂中形成盐的非对映异构体方法。上述惰性溶剂包括例如:诸如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类溶剂;诸如乙醚等醚类溶剂;诸如乙酸乙酯等酯类溶剂;诸如甲苯等烃类溶剂;诸如乙腈等非质子溶剂;或其混合溶剂。上述光学活性酸包括例如,诸如扁桃酸、N-苄氧基-丙氨酸、乳酸等单羧酸;诸如酒石酸、邻二异丙叉基酒石酸、苹果酸等二羧酸;诸如樟脑磺酸、溴樟脑磺酸等磺酸。

[1205] 当由式(1A)或(1)表示的本发明化合物的中间体具有诸如羧基等酸性官能团时,可以使用光学活性胺形成盐来进行光学拆分。上述光学活性胺包括例如有机胺,诸如1-苯基乙胺、奎宁、奎尼丁、辛可尼定、辛可宁、士的宁等。

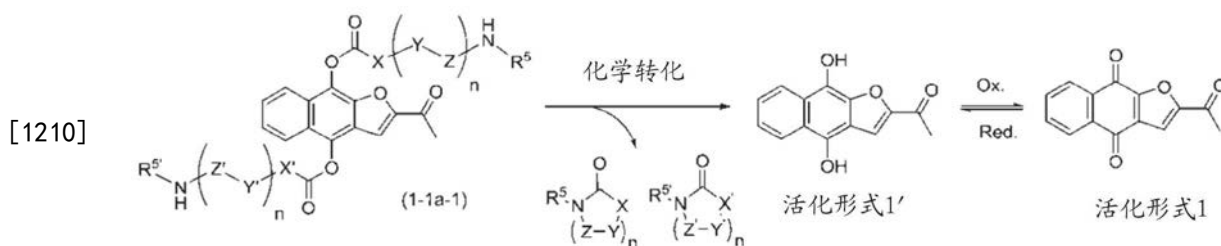
[1206] 形成盐的温度范围为室温至溶剂的沸点。为了提高光学纯度,需要将温度升高到溶剂沸点附近一次。当通过过滤收集沉淀的盐时,根据需要,可以将其冷却以提高产率。关于光学活性酸或胺的用量,相对于底物,约0.5至约2.0当量,优选约1当量的范围是合适的。根据需要,可以在惰性溶剂中对晶体进行重结晶来获得高纯度光学活性盐,上述惰性溶剂包括例如:诸如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类溶剂;诸如乙醚等醚类溶剂;诸如乙酸乙酯等酯类溶剂;诸如甲苯等烃类溶剂;诸如乙腈等非质子溶剂;或其混合溶剂。此外,根据需要,经光学拆分的盐可以通过一般方法用酸或碱处理来获得其游离形式。

[1207] 在上述各制备方法中的起始原料和中间体中,制备方法中没有具体且重复描述的那些是可商购的化合物,或者可以通过本领域技术人员已知的方法或根据其的方法由市售化合物合成。

[1208] 由式(1A)、(1)和(1-1a)至(3-4c)表示的化合物及其药学上可接受的盐表现出适于口服给药和肠胃外给药的高水溶性,并且在末端具有至少一个或多个伯氮原子或仲氮原子。由于该结构特征,式(1A)、(1)和(1-1a)至(3-4c)可以用作通过化学转化转化成活性形式的前药。如本文中所用,化学转化是指通过除酶促转化之外的途径在体内转化成活化形

式。例如,如下式所示:

[1209] [化学式35]

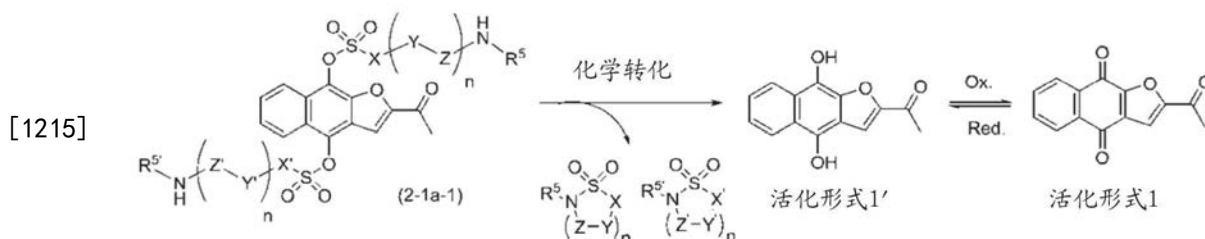


[1211] 其中,每个符号与项目1或2中的限定相同,由(1-1a-1)表示的式(1A)或(1)的代表性化合物,其中, A^1 和 A^2 是-COB, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 是氢原子,B是式(B),并且V是-NHR⁵,作为分别结合到末端R⁵和R^{5'}的氮原子在体内攻击相应的羰基碳的结果,该化合物化学转化为由活化形式1表示的活性形式。

[1212] 应当指出,活化形式1是与活化形式1'平衡的异构体,其中,它们具有氧化剂和还原剂之间的关系,并且可以被认为彼此同义。

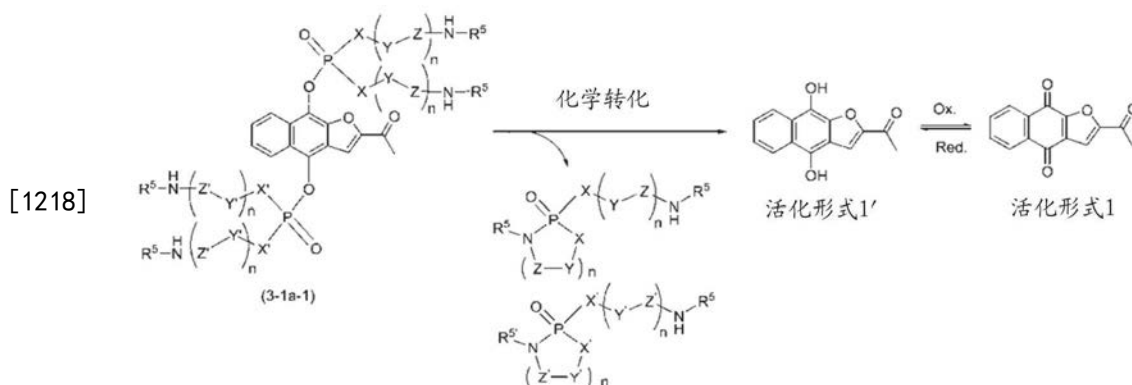
[1213] 以与上述相似的方式,如下所述,由式(2-1a-1)表示的化合物,其中, A^1 和 A^2 是-SO₂B, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 是氢原子,B是式(B),并且V是-NHR⁵,作为分别结合到末端R⁵和R^{5'}的氮原子在体内攻击相应的硫原子的结果,该化合物化学转化为由活化形式1表示的活性形式。应当指出,上述式中的每个符号与项目1或2中的限定相同。

[1214] [化学式36]



[1216] 以与上述相似的方式,如上所述,由式(3-1a-1)表示的化合物,其中, A^1 和 A^2 是-P(=O)B₂, R^1 、 R^{2A} 、 R^{2B} 、 R^{2C} 和 R^{2D} 是氢原子,B是式(B),并且V是-NHR⁵,作为分别结合到末端R⁵和R^{5'}的氮原子在体内攻击相应的磷原子的结果,该化合物化学转化为由活化形式1表示的活性形式。应当指出,上述式中的每个符号与项目1或2中的限定相同。

[1217] [化学式37]



[1219] 类似于上述式(1-1a-1)、(2-1a-1)和(3-1a-1),关于式(1A)、(1)、(1-1a)、(1-1b)、

(1-1c)、(1-2a)、(1-2b)、(1-2c)、(1-3a)、(1-3b)、(1-3c)、(1-4a)、(1-4b)、(1-4c)、(1-5a)、(1-5b)、(1-5c)、(1-6a)、(1-6b)、(1-6c)、(2-1a)、(2-1b)、(2-1c)、(2-2a)、(2-2b)、(2-2c)、(2-3a)、(2-3b)、(2-3c)、(2-4a)、(2-4b)、(2-4c)、(3-1a)、(3-1b)、(3-1c)、(3-2a)、(3-2b)、(3-2c)、(3-3a)、(3-3b)、(3-3c)、(3-4a)、(3-4b)和(3-4c),也以与上述相似的方式,末端的伯氮原子或仲氮原子攻击相应的碳原子、硫原子或磷原子以通过化学转化产生活化形式1。

[1220] 本发明化合物例如作为抗癌剂而被提供。虽然其适用的癌症类型不受限制,其具体实例包括急性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、真性红细胞增多症、恶性淋巴瘤、脑肿瘤、头颈癌、食管癌、甲状腺癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌、胆囊·胆管癌、肝癌、胰腺癌、结肠癌、直肠癌、绒毛膜上皮瘤、绒毛膜细胞瘤、绒毛膜癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、尿路上皮癌、肾细胞癌、睾丸肿瘤、维尔姆斯瘤、皮肤癌、恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肉瘤和软组织肉瘤。本发明中的血液癌是包括淋巴瘤和白血病的概念,并且具有减少或消除癌症或抑制癌症生长以用于预防/或治疗癌症的效果。应当指出,在本发明中,“防范”或“预防”是将本发明的活性成分给予没有患病的健康人的行为,其目的是例如防止发病。“治疗”是将本发明的活性成分给予被医生诊断为患病的人(患者)的行为,其目的是例如缓解疾病和症状、抑制癌症生长,或使其恢复到发病前的状态。此外,即使给药的目的是为了预防疾病或症状恶化或防止癌症生长,如果给药至患者,则其就是治疗行为。

[1221] 当给药本发明化合物时,化合物的用量根据症状、年龄、给药方法等而变化。例如,在静脉内注射的情况下,根据症状,每日一次或分批给药至成年人0.01mg作为下限(优选0.1mg)和1000mg作为上限(优选30mg)预期会产生效果。其给药时间表的实例包括每天一次单剂量给药,持续三天,等。此外,上述各给药方式可以以约7天至约60天的间隔重复。

[1222] 在口服给药的情况下,根据症状,需要每日一次或分批给药至成年人0.01mg(优选1mg)作为下限和5000mg(优选500mg)作为上限。

[1223] 本发明化合物可以配制成适合肠胃外给药或口服给药的剂型。剂型的实例包括但不限于片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、溶液剂、悬液剂、注射剂、贴剂、泥敷剂等。可使用药学上可接受的添加剂通过已知方法来制备制剂。

[1224] 根据目的可以将以下物质用作添加剂:赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、包衣剂、溶剂、增溶剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、甜味剂、调味剂等。添加剂的具体实例包括乳糖、甘露醇、结晶纤维素、低取代度的羟丙基纤维素、玉米淀粉、部分预胶化淀粉、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、氧化钛、滑石等。

[1225] 用于注射的溶液剂包括溶液、悬浮液、乳液等。其实例包括水溶液、水-丙二醇溶液等。溶液剂可以以含有水的聚乙二醇或/和丙二醇溶液的形式制备。适于口服的溶液剂可以通过将本发明化合物加入到水中,并根据需要加入着色剂、调味剂、稳定剂、甜味剂、溶剂、增稠剂等来制备。此外,适于口服的溶液剂可以通过将本发明化合物与分散剂加入水中并使其增稠来制备。增稠剂的实例包括药学上可接受的天然存在的或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、已知的悬浮剂等。

[1226] 通过组合选自由以下选项组成的组中的1至3种类型可以更有效地进行癌症的预防性治疗:(1)给药有效量的本发明化合物;和(2)(i)给药有效量的另一抗癌剂,(ii)给药

有效量的激素治疗剂;和(iii)非药物治疗。非药物治疗的实例包括手术、放射治疗、基因治疗、热疗、冷疗、激光烧灼治疗等。也可以组合这些中的两种或更多种。

[1227] 在一个实施方式中,本发明中使用的第一活性物质和第二活性物质以治疗和/或预防有效量给药。同时,在另一个实施方式中,第一活性物质的给药量和/或第二活性物质的给药量小于单独给药时的治疗和/或预防有效量,然而,它们组合时两者均可以以治疗和/或预防有效量给药。因为本发明的第一活性物质或本发明的化合物或其药学上可接受的盐的作用机理与用作第二活性物质的抗癌剂等的作用机理不同,因此预期协同作用大于一般抗癌剂的组合。

[1228] 为了提高本发明化合物的效果,其可与其他药物组合使用。具体地,本发明化合物可以与选自激素治疗剂、化疗剂、免疫治疗剂、生物制剂、细胞生长因子抑制剂、细胞生长因子受体抑制剂、放射治疗剂、佐剂和辅助剂组成的组中的药物组合使用。下文中,可以与本发明化合物组合使用的药物简称为组合药物。

[1229] 本发明化合物即使作为单一药剂使用时也能表现出优异的抗癌效果,进一步,与一种或多种上述组合药物组合使用(复方药物)可进一步提高其效果或提高患者的QOL。

[1230] “激素治疗剂”的实例包括基于肾上腺皮质激素类药剂(例如,甾族抗炎药、雌激素制剂、孕酮制剂、雄激素制剂等)、抗雌激素剂、雌激素调节剂、雌激素合成抑制剂、抗雄激素剂、雄激素调节剂、雄激素合成剂、LH-RH激动剂制剂、LH-RH拮抗剂制剂、芳香酶抑制剂、类固醇内酯酶抑制剂、丸制剂、类维生素A和延缓类维生素A代谢的药剂等。

[1231] “激素治疗剂”的实例包括磷雌酚(Fosfestrol)、二乙基己烯雌酚、氟羟甲基睾酮、三对甲氧苯氯乙烯、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、达那唑、地诺孕素、奥司尼(Asoprisnil)、烯丙雌醇、孕三烯酮、诺美孕酮、太得恩、美帕曲星、雷洛昔芬、奥美昔芬、左美洛昔芬、它莫西芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐、艾多昔芬、丸制剂、美雄烷、睾内酯(Testololactone)、氨鲁米特、醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、屈洛昔芬、环硫雄醇、炔雌醇磺酸酯/盐、盐酸法罗唑啉、阿纳托唑、四唑、酮康唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、福美坦、依西美坦、氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、恩杂鲁胺、米非司酮、非那雄胺、地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德、阿比特龙、利阿唑,和蓓萨罗丁、DN101等。

[1232] 作为“化疗剂”,例如,使用烷化剂、抗代谢药、拓扑异构酶抑制药物、DNA嵌入剂、抗有丝分裂剂、抗癌抗生素、植物来源的抗癌剂、表观基因组药物、免疫调节剂、分子靶向治疗药物、血管生成抑制剂或其他化疗剂等。代表性的实例如下所述。

[1233] “烷化剂”的实例包括氮芥、氮芥N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、卡泊醌、英丙舒凡对甲苯磺酸盐、白消安、盐酸尼莫司汀、二溴甘露醇、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、雌氮芥磷酸钠、癌宁、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、哌血生(Pipobroman)、依托格鲁、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、奥沙利铂、六甲蜜胺、氨莫司汀、二溴螺氯铵、福莫司汀、松龙苯芥、噻替派、苯达莫司汀、替莫唑胺、苏消安、曲磷胺、净司他丁斯酯、阿多来新、半胱胺亚硝脲、比折来新、二氯甲基二乙胺、尿嘧啶芥、链脲佐菌素、沙铂、曲贝替定、贝卡卡定(Becatecarin)、恩比兴、苯达莫司汀、乌拉莫司汀、司莫司汀、四硝酸三铂、甘露舒凡、三阿兹库(Triaziquon)、丙卡巴肼、苄佛酰胺(Canfosfamide)、亚硝基脲,以及其DDS制剂,等。

[1234] “抗代谢药”的实例包括“叶酸拮抗剂”、“嘧啶代谢抑制药物”、“嘌呤代谢抑制药物”、“核糖核苷酸还原酶抑制药物”和“核苷酸类似物”。

[1235] “抗代谢药”的实例包括巯嘌呤、6-巯嘌呤核苷、硫肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、依诺他滨、阿糖胞苷、阿糖胞苷烷磷酸酯/盐、安西他滨盐酸盐、5-FU型药剂(例如,氟尿嘧啶、喃氟啶、UFT、去氧氟尿苷、卡莫氟、加洛他滨、乙嘧替氟、卡培他滨等)、氨蝶呤、奈拉滨、亚叶酸钙、硫鸟嘌呤(tabloid)、甘氨酸嘌呤、叶酸钙、左亚叶酸钙、克拉屈滨、乙嘧替氟、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛、疱疹净、米托胍脞、噻唑羧胺核苷(Tiazofurin)、氨莫司汀、苯达莫司汀、氟尿苷、奈拉滨、亚叶酸、羟基脲、硫鸟嘌呤、天冬酰胺酶、硼替佐米、雷替曲塞、氯法拉滨、依诺他滨、沙帕他滨(Sapacitabine)、氮胞苷、磺胺嘧啶、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶,以及其DDS制剂,等。

[1236] 拓扑异构酶抑制药物的实例包括多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、蒽二酮、米托蒽醌、丝裂霉素C、博来霉素、更生霉素、普卡霉素、伊立替康、喜树碱、鲁比替康、贝洛替康、依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康、安吡啶,以及其DDS制剂,等。

[1237] DNA嵌入剂的实例包括普罗黄素、多柔比星(阿霉素)、柔红霉素、更生霉素、沙利度胺,以及其DDS制剂,等。

[1238] 抗有丝分裂剂的实例包括紫杉醇、紫杉醇衍生物(例如,DHA紫杉醇、紫杉醇聚谷氨酸盐、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉醇胶束、7 α -葡萄糖氧基乙酰紫杉醇、BMS-275183等)、多西紫杉醇、长春瑞滨、长春新碱、长春花碱、长春地辛、长春利定、依托泊苷、替尼泊苷、伊沙匹隆、莱龙太素、奥他塞、替西他赛(Tesetaxel)、伊斯平斯、秋水仙碱、长春氟宁,以及其DDS制剂,等。

[1239] “抗癌抗生素”的实例包括放线菌素D、放线菌素C、丝裂霉素C、色霉素A3、盐酸博来霉素、硫酸博来霉素、硫酸派来霉素、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、盐酸阿柔比星、盐酸吡柔比星、盐酸表柔比星、新治癌菌素、光神霉素、溶霉素、嗜癌菌素、米托坦、盐酸佐柔比星、盐酸米托蒽醌、盐酸伊达比星、光神霉素,以及其DDS制剂,等。

[1240] “植物来源的抗癌剂”的实例包括依托泊苷、磷酸依托泊苷、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、硫酸长春地辛、替尼泊苷、紫杉醇、多西紫杉醇、DJ-927、长春瑞滨、伊立替康、托泊替康,以及其DDS制剂,等。

[1241] “表观基因组药物”的实例包括组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂等。

[1242] “表观基因组药物”的实例包括伏立诺他、贝利司他、恩替诺特、罗米地辛、氮杂胞苷、地西他滨,以及其DDS制剂,等。

[1243] “免疫调节剂”的实例包括沙利度胺、来那度胺、泊马度胺,以及其DDS制剂,等。

[1244] “分子靶向治疗药物”可以是低分子量化合物或抗体。“分子靶向治疗药物”的实例包括激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体、mTOR抑制剂、TNF抑制药物和T-细胞抑制药物等。

[1245] “激酶抑制剂”的实例包括酪氨酸激酶抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、Raf激酶抑制剂、CDK(细胞周期蛋白依赖性激酶)抑制剂、MEK(丝裂原活化蛋白激酶)抑制剂等。

[1246] “激酶抑制剂”的实例包括伊马替尼、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、达沙替尼、博舒替尼、凡得他尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、乐伐替尼、拉帕替尼、尼达尼布、尼罗替

尼、克唑替尼、色瑞替尼、艾乐替尼、卢索替尼、托法替尼、依鲁替尼、索拉非尼、威罗非尼、达拉非尼、帕博西尼、曲美替尼、瑞戈非尼、西地尼布、来他替尼、凡德替尼、瓦他拉尼、昔利西布 (Seliciclib)、替凡替尼 (Tivantinib)、卡奈替尼、培利替尼、太斯替尼 (Tesevatinib)、西地尼布、莫特塞尼、米唑妥林、弗瑞替尼、卡博替尼、司美替尼、来那替尼、沃拉替布 (Volasertib)、塞卡替尼、恩扎斯妥林 (Enzastaurin)、坦度替尼、塞马西尼 (Semaxanib)、阿尔替卡地布 (Alvocidib)、ICR-62、AEE788、PD0325901、PD153035、TK787、BBI503, 以及其DDS制剂, 等。

[1247] “蛋白酶体抑制剂”的实例包括硼替佐米、卡非佐米, 以及其DDS制剂, 等。

[1248] “单克隆抗体”的实例包括抗-CD22抗体、抗-CD20抗体、抗-CD25抗体、抗-CD30抗体、抗-CD33抗体、抗-CD5抗体、抗-CD52抗体、抗表皮生长因子受体抗体 (EGFR抗体)、抗内皮细胞生长因子抗体 (VEGF抗体)、抗-TNF- α 抗体、抗-IL-1受体抗体、抗-IL-2受体抗体、抗-IL-5受体抗体、抗-IL-6受体抗体、抗-HER2抗体、抗-IgE抗体、抗-IgG抗体、抗-RS病毒抗体、抗-CCR4抗体、抗-CTLA-4抗体 (细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4, CD152)、抗-PD-1抗体、抗-RANKL抗体 (核因子 κ B配体的受体激活剂)、抗-c-Met抗体, 等。

[1249] “单克隆抗体”的实例包括泽娃灵 (Ibritumomab tiuxetan)、利妥昔单抗、西妥昔单抗、英夫利昔单抗、巴利昔单抗、本妥昔单抗 (Brentuximab vedotin)、托珠单抗、曲妥珠单抗、贝伐单抗、奥马珠单抗、美泊利单抗、吉妥珠单抗、奥佐米星、帕利珠单抗、兰尼单抗、赛托珠单抗、罗氏单抗 (Ocrelizumab)、莫戈木单抗 (Mogamulizumab)、依库丽单抗、帕妥珠单抗、阿伦单抗、奥英妥珠单抗、帕尼单抗、奥法木单抗、戈利木单抗、阿达木单抗、雷莫卢单抗、纳武单抗、英利昔单抗、阿那白滞素、狄诺塞麦、伊匹单抗、派姆单抗、马妥珠单抗, 以及其DDS制剂, 等。

[1250] “mTOR抑制剂”的实例包括依维莫司、雷帕霉素 (西罗莫司) 和西罗莫司脂化物, 以及其DDS制剂, 等。

[1251] “TNF抑制药物”的实例包括依那西普。

[1252] “T-细胞抑制药物”的实例包括阿巴西普。

[1253] “血管生成抑制剂”的实例包括CM101、IFN- α 、IL-12、血小板因子-4、苏拉明、塞马西尼、血小板反应蛋白、VEGFR拮抗剂、抑制血管生成的类固醇+肝素、软骨衍生的血管生成抑制因子、基质金属蛋白酶抑制剂、巴马司他、马立马司他、血管抑素、内皮抑素、2-甲氧基雌二醇、替可加兰、血小板反应蛋白、 α V β 3抑制剂、利诺胺、ADH-1, 以及其DDS制剂, 等。

[1254] “其他化疗剂”的实例包括索布佐生、奥巴那克 (Obatoclax)、乙丙昔罗、替吡法尼、洛那法尼等。

[1255] “免疫治疗剂 (BRM)”的实例包括毕西巴尼、云芝多糖、西佐喃、香菇多糖、乌苯美司、干扰素、白细胞介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、促红细胞生成素、淋巴毒素、BCG疫苗、小棒状杆菌、左旋咪唑、多糖K、丙考达唑、抗-CTLA4抗体、PD-1抗体和Toll样受体激动剂 (例如, TLR7激动剂、TLR8激动剂、TLR9激动剂等)。

[1256] “生物制剂”的实例包括白细胞介素-2 (阿地白介素)、干扰素- α 、干扰素- β 、干扰素- γ 、促红细胞生成素 (EPO)、粒细胞CSF (非格司亭)、粒细胞、巨噬细胞CSF (沙格司亭)、IL13-PE38QQR、卡介苗、左旋咪唑、奥曲肽、CPG7909、普罗文奇、GVAX、Myvax、Favld、来那度胺、曲妥珠单抗、利妥昔单抗、吉妥珠单抗、奥佐米星、阿仑单抗、内皮抑制素、替伊莫单抗、

托西莫单抗、西妥昔单抗、扎木单抗 (Zanolimumab)、奥法木单抗、HGS-ETR1、帕妥珠单抗、M200、SGN-30、马妥珠单抗、阿德木单抗、狄诺塞麦、扎鲁木单抗、MDX-060、尼妥珠单抗、MORAb-003、维塔辛 (Vitaxin)、MDX-101、MDX-010、DPC4抗体、NF-1抗体、NF-2抗体、Rb抗体、p53抗体、WT1抗体、BRCA1抗体、BRCA2抗体、神经节苷脂 (GM2)、前列腺特异性抗原 (PSA)、 α -甲胎蛋白 (AFP)、癌胚抗原 (CEA)、黑素瘤相关的抗原 (MART-1、gp100 (gap 100)、MAGE 1,3 酪氨酸)) 以及乳头瘤病毒E6和E7片段, 以及其DDS制剂, 等。

[1257] 细胞生长因子可以是任何物质, 只要它促进细胞生长。通常, 它们包括分子量为20,000以下, 并且表现出在低浓度下与受体结合的效果的肽的因子。“细胞生长因子”的实例包括表皮生长因子 (EGF)、胰岛素样生长因子 (IGF) (例如胰岛素, IGF-1, IGF-2等)、转化生长因子 (TGF) (例如, TGF- α 、TGF- β)、神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF)、囊泡内皮生长因子 (VEGF)、集落刺激因子 (CSF) (例如, 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF))、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、血小板衍生生长因子 (PDGF)、促红细胞生成素 (EPO)、成纤维细胞生长因子 (FGF) (例如酸性FGF、碱性FGF、KGF (角质形成细胞生长因子)、FGF-10等)、肝细胞生长因子 (HGF)、调节蛋白、血管生成素等。应当指出, 细胞生长因子与生长因子同义。

[1258] “细胞生长因子抑制剂”的实例包括表皮生长因子抑制剂 (EGF抑制剂)、胰岛素样生长因子抑制剂 (IGF抑制剂)、神经生长因子抑制剂 (NGF抑制剂)、脑源性神经营养因子抑制剂 (NGF抑制剂)、囊泡内皮生长因子抑制剂 (VEGF抑制剂)、集落刺激因子抑制剂 (CSF抑制剂)、血小板衍生生长因子抑制剂 (PDGF抑制剂)、促红细胞生成素抑制剂 (EPO抑制剂)、成纤维细胞生长因子抑制剂 (FGF抑制剂)、肝细胞生长因子抑制剂 (HGF抑制剂)、调节蛋白抑制剂、血管生成素抑制剂等。应当指出, 细胞生长因子抑制剂与生长因子抑制剂同义。

[1259] “细胞生长因子受体抑制剂”的实例包括表皮生长因子受体抑制剂 (EGFR抑制剂)、胰岛素样生长因子受体抑制剂 (IGFR抑制剂)、神经生长因子受体抑制剂 (NGFR抑制剂)、脑源性神经营养因子受体抑制剂 (NGFR抑制剂)、囊泡内皮生长因子受体抑制剂 (VEGFR抑制剂)、集落刺激因子受体抑制剂 (CSFR抑制剂)、血小板衍生生长因子受体抑制剂 (PDGFR抑制剂)、促红细胞生成素受体抑制剂 (EPOR抑制剂)、成纤维细胞生长因子受体抑制剂 (FGFR抑制剂)、肝细胞生长因子受体抑制剂 (HGFR抑制剂)、调节蛋白受体抑制剂、血管生成素受体抑制剂等。应当指出, 细胞生长因子受体抑制剂与生长因子受体抑制剂同义。

[1260] “放射治疗剂”的实例包括放射性物质、放射性敏化剂等。

[1261] “辅助剂”的实例包括阿瑞匹坦、昂丹司琼、劳拉西泮、地塞米松、苯海拉明、雷尼替丁、西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁、西咪替丁、普罗克瑞、依泊汀 α 、非格司亭、奥普瑞白介素、亚叶酸、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等。

[1262] 作为另一个实施方式, 本发明化合物可以与以下物质组合: 地西他滨、苄佛酰胺、乙丙昔罗、替吡法尼、洛那非尼、它莫西芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、艾多昔芬、醋酸甲地孕酮、阿纳托唑、来曲唑、伏罗唑、依西美坦、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮、醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、非那雄胺、金属蛋白酶抑制剂、尿激酶纤溶酶原激活物受体功能抑制剂、生长因子抑制剂、生长因子受体抑制剂、贝伐单抗、西妥昔单抗、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、嘌呤腺苷类似物、阿糖胞苷、多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星、丝裂霉素C、更生霉素、光神霉素、顺铂、卡铂、氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消

安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、噻替派、长春新碱、长春瑞滨、长春花碱、长春氟宁、紫杉醇、多西紫杉醇、埃坡霉素类似物、圆皮海绵内酯类似物、五加素 (Eleutherobin) 类似物、依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、托扑替康、阿尔替卡地布 (Alvocidib)、蛋白酶体抑制剂、雄激素受体拮抗剂、LH-RH衍生物、LH-RH拮抗剂、紫杉烷类似物、雌激素受体拮抗剂, 以及其DDS制剂, 等。

[1263] 与本发明化合物组合的组合药物的实例包括顺铂、奥沙利铂、替莫唑胺、培美曲塞、氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨、亚叶酸、硼替佐米、伊立替康、紫杉醇、伊马替尼、伊鲁替尼、索拉非尼、瑞戈非尼、硼替佐米、西妥昔单抗、贝伐单抗、帕尼单抗、纳武单抗、伊匹单抗、派姆单抗和地塞米松。

[1264] 本发明化合物和组合药剂的给药时间没有限制, 可以同时或间隔地给药至给药对象。此外, 可以制备本发明化合物和组合药剂的混合物。使用临床上使用的剂量作为标准可以适当选择组合药剂的剂量。此外, 本发明化合物和组合药剂的混合比例可以根据给药对象、给药途径、目标疾病、症状、组合等适当选择。例如, 当给药对象是人时, 相对于1重量份本发明化合物, 可以使用0.01至100重量份的组合药剂。此外, 为了抑制其副作用, 可以与诸如止吐剂、睡眠诱导剂、抗惊厥药等药剂(组合药剂)组合使用。

[1265] 在下文中, 通过下述参考例、实施例和测试例进一步具体描述本发明。然而, 这些并不限制本发明。应当指出, 用元素分析值、质谱、高效液相色谱质谱仪LC-MS、IR光谱、NMR光谱、高效液相色谱 (HPLC) 等进行了化合物的鉴定。

[1266] 在下文中, 通过参考例、实施例和测试例更具体地描述本发明。然而, 本发明的范围当然不限于这些实施例。应当指出, 以下参考例和实施例中所示的化合物名称并不总是遵循IUPAC命名法。应当指出, 尽管有时使用缩写来简化描述, 但是这些缩写与上述限定相同。

[1267] 在本说明书中, 有时使用以下缩写。

[1268] 在参考例和实施例的NMR和MS数据中, 使用以下缩写。

[1269] Me: 甲基

[1270] Et: 乙基

[1271] Ns: 2-硝基苯磺酰基

[1272] Ts: 对甲苯磺酰基

[1273] tert: 叔

[1274] t-Bu: 叔丁基

[1275] Boc: 叔丁氧基羰基

[1276] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[1277] DMSO: 二甲基亚砷

[1278] HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 HOBt: 1-羟基苯并三唑

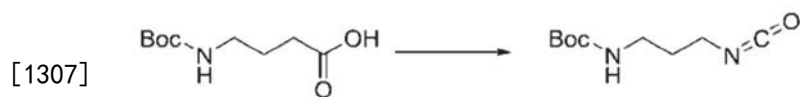
[1279] NMP: N-甲基吡咯烷酮

[1280] THF: 四氢呋喃

[1281] WSC·HCl: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺盐酸盐

[1282] s: 单峰

- [1283] brs:宽单峰
[1284] d:双重峰
[1285] dd:双二重峰
[1286] t:三重峰
[1287] q:四重峰
[1288] m:多重峰
[1289] 宽:宽峰
[1290] J:耦合常数
[1291] Hz:赫兹
[1292] CDCl_3 :氘代氯仿
[1293] DMSO-d_6 :氘代二甲基亚砜
[1294] 高效色谱质谱法;LC-MS的测量条件如下所述,观察到的质量分析值 $[\text{MS}(\text{m/z})]$ 表示为 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ 、 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 或 $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$,保留时间表示为 R_t (分钟,min)。
[1295] 测量条件
[1296] 检测仪器:ACQUITY(注册商标)SQ检测器(沃特斯)
[1297] HPLC:ACQUITYUPLC(注册商标)系统
[1298] 柱:沃特斯ACQUITYUPLC(注册商标)BEH C18(1.7 μm ,2.1mm \times 30mm)
[1299] 溶剂:溶液A:0.06%甲酸/ H_2O ,溶液B:0.06%甲酸/ MeCN
[1300] 梯度条件:0.0至1.3分钟B从2%到96%的线性梯度
[1301] 流速:0.8mL/min
[1302] UV:220nm和254nm
[1303] [实施例]
[1304] 参考例1
[1305] (3-异氰酸酯基丙基)氨基甲酸叔丁酯
[1306] [化学式38]

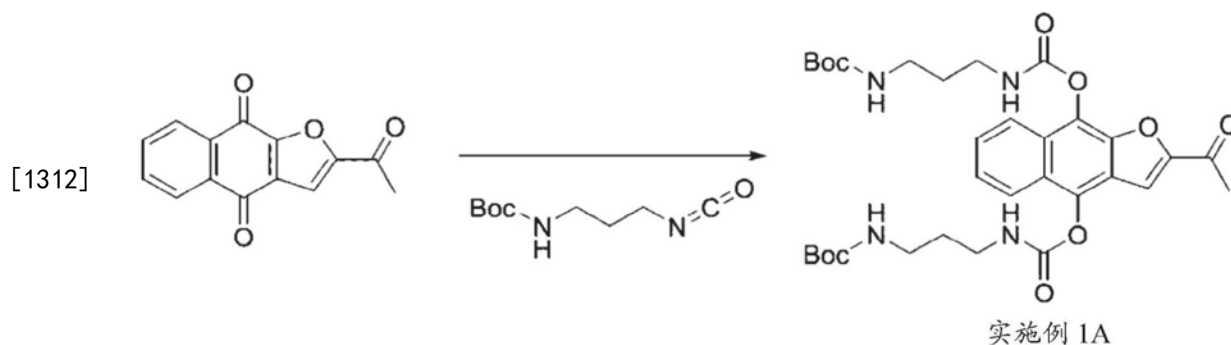


参考例 1

[1308] 将二异丙基乙胺(4.35mL)和二苯基磷酰基叠氮化物(4.71mL)加入到4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(4.23g)的甲苯(41.6mL)溶液中。然后,在室温下搅拌该反应混合物15分钟。在80℃下进一步搅拌1小时后,将反应溶液冷却至室温,得到参考例1的甲苯溶液。所得溶液直接用于下一反应中。

[1309] 实施例1A

- [1310] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙基)氨基甲酸酯)
[1311] [化学式39]



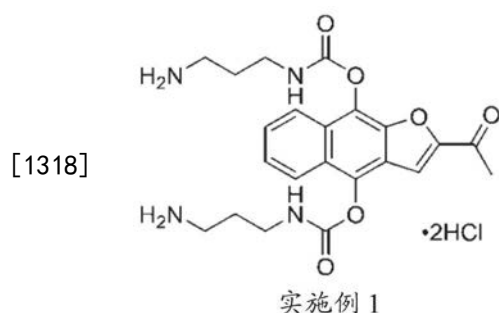
[1313] 将2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(1.00g)、锌(1.09g)、连二亚硫酸钠(3.62g)、二异丙基乙胺(7.25mL)、四正丁基溴化铵(134mg)的N,N-二甲基甲酰胺(59.5mL)悬浮液在氮气氛下在室温下搅拌1小时。然后,将悬浮液冷却至0℃,将在参考例1中制备的(3-异氰酸酯基丙基)氨基甲酸叔丁酯的甲苯溶液历时15分钟滴入其中。在室温下进一步搅拌1小时后,将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中。所得混合物通过硅藻土过滤后,使滤液在有机层和水层之间进行分配。然后用乙酸乙酯萃取水层两次。用水洗涤所得有机层一次,用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:1~1:4)纯化残余物,得到实施例1A(560mg)。

[1314] (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/Rt(\min)) = 587/1.05$

[1315] 实施例1

[1316] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((3-氨基丙基)氨基甲酸酯)二盐酸盐

[1317] [化学式40]



[1319] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(20.0mL)加入实施例1A(733mg)中。然后在50℃下搅拌该反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例1(568mg)。

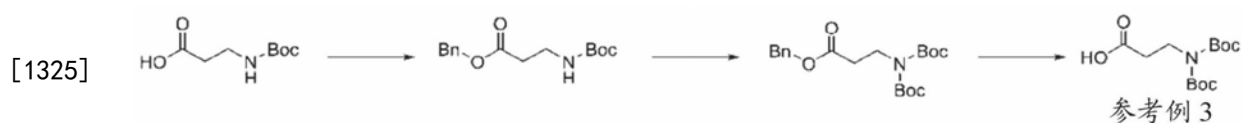
[1320] $^1H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) \delta: 1.80-1.91(4H, m), 2.63(3H, s), 2.86-2.95(4H, m), 3.21-3.29(4H, m), 7.60-7.70(2H, m), 7.87-7.99(6H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.07(1H, s), 8.44-8.50(2H, m)$ 。

[1321] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/Rt(\min)) = 222/0.36$

[1322] 参考例3

[1323] 3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸

[1324] [化学式41]



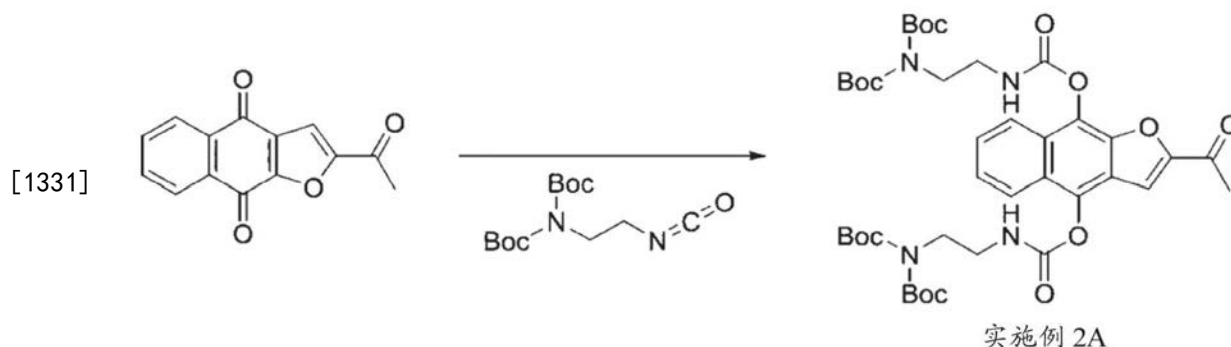
[1326] 将碳酸铯 (861mg) 加入到3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸 (1.00g) 的甲醇 (24.0mL) 和水 (2.40mL) 的溶液中。然后,在室温下搅拌该反应混合物5分钟。浓缩反应溶液,然后将残余物溶于N,N-二甲基甲酰胺 (18.0mL) 中。向其中滴加苄基溴 (0.62mL),然后在室温下搅拌反应混合物16小时。浓缩反应溶液,然后将乙酸乙酯和水加入残余物中以分离有机层。进一步用乙酸乙酯萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂,得到苄基-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸酯 (1.50g)。将其溶于乙腈 (26.0mL) 中,将二碳酸二叔丁酯 (2.31g) 和N,N-二甲基氨基吡啶 (65.0mg) 加入该溶液中,然后在室温下搅拌21小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。用硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=1:0~4:1) 纯化残余物,得到苄基-3-(双(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸酯 (1.74g)。将其溶于甲醇 (23.0mL) 中,将10%钯碳 (500mg) 加入溶液中,然后在氢气氛下在室温下搅拌1.5小时。通过硅藻土过滤反应溶液,然后用甲醇洗涤硅藻土。浓缩滤液,得到参考例3 (1.25g)。

[1327] (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/Rt$ (min)) = 234/0.86

[1328] 实施例2A

[1329] 叔丁基 (2-((2-乙酰基-4-((2-(双(叔丁氧基羰基)氨基)乙基)氨基甲酰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-9-基)氧基)羰基)氨基)乙基)(叔丁氧基羰基)氨基甲酸酯

[1330] [化学式42]



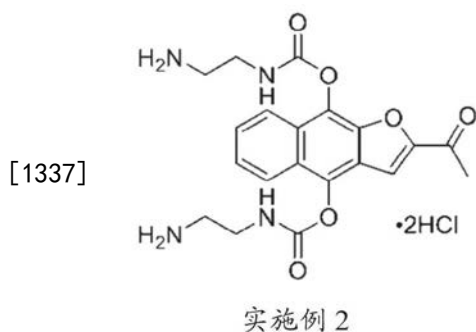
[1332] 将2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (100mg)、锌 (109mg)、连二亚硫酸钠 (362mg)、二异丙基乙胺 (0.73mL) 和四正丁基溴化铵 (13.0mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (5.90mL) 悬浮液在氮气氛下在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,将用与参考例1同样的方法由参考例3 (482mg) 制备的N-((叔丁氧基)羰基)-N-(2-异氰酸酯基乙基)氨基甲酸叔丁酯的甲苯溶液历时7分钟滴入其中。在0℃下搅拌30分钟后,通过硅藻土过滤反应溶液,用乙酸乙酯洗涤硅藻土。将饱和氯化铵水溶液加入滤液中,分离有机层,用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=4:1~3:2) 纯化残余物,得到实施例2A (97.0mg)。

[1333] (LC-MS: $[M+Na]^+/Rt$ (min)) = 837/1.32

[1334] 实施例2

[1335] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双((2-氨基乙基)氨基甲酸酯)二盐酸盐

[1336] [化学式43]



[1338] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(2.00mL)加入实施例2A(40.0mg)中。然后在室温下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例2(20.0mg)。

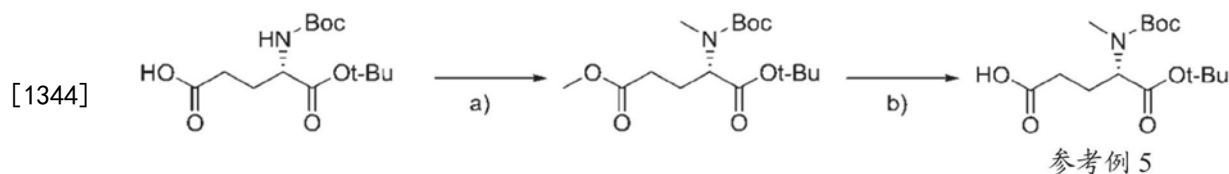
[1339] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.62 (3H, s), 2.98-3.07 (4H, m), 3.39-3.47 (4H, m), 7.59-7.71 (2H, m), 7.89-8.07 (6H, br), 8.07-8.20 (3H, m), 8.43-8.53 (2H, m)。

[1340] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 208/0.33$)

[1341] 参考例5

[1342] (S)-5-(叔丁氧基)-4-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-5-氧代戊酸

[1343] [化学式44]



[1345] a) 将氢化钠(330mg)的N,N-二甲基甲酰胺(8.00mL)悬浮液冷却至0℃,将((S)-5-(叔丁氧基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸(1.00g)的N,N-二甲基甲酰胺(8.00mL)溶液滴入其中。在0℃下搅拌30分钟后,将碘甲烷(0.51mL)的N,N-二甲基甲酰胺(2.00mL)溶液滴入其中。在0℃下搅拌10分钟后,在室温下进一步搅拌反应混合物3小时,用饱和氯化铵水溶液稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂,得到1-(叔丁基)-5-甲基-N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-L-谷氨酸酯(1.05g)。

[1346] (LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min}) = 332/1.07$)

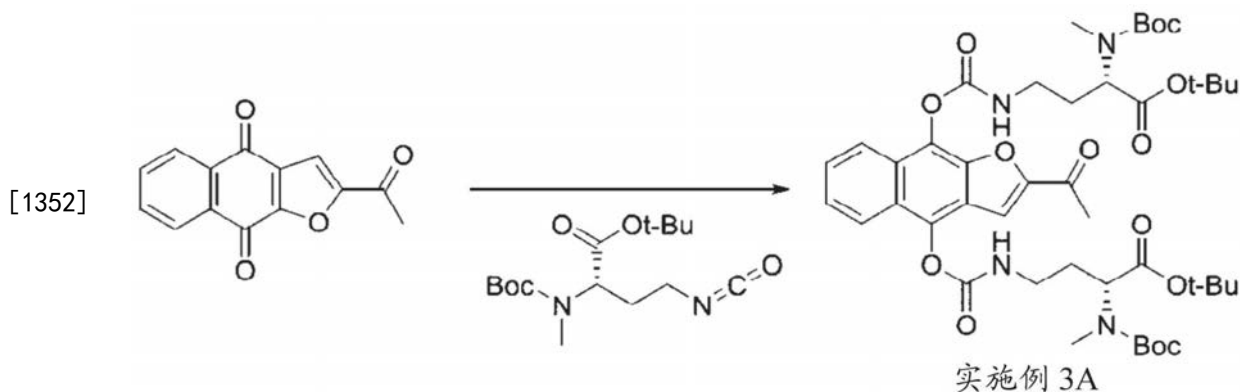
[1347] b) 向1-(叔丁基)-5-甲基-N-(叔丁氧基羰基)-N-甲基-L-谷氨酸酯(1.05g)的四氢呋喃(14.0mL)和水(2.40mL)溶液中加入氢氧化锂·一水合物(138mg)。然后,在50℃下搅拌反应混合物8小时。浓缩反应溶液,然后悬浮于甲醇中。通过硅胶短柱纯化悬浮液,得到参考例5(1.20g)。

[1348] (LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min}) = 318/0.90$)

[1349] 实施例3A

[1350] 叔丁基(S)-4-(((2-乙酰基-4-(((R)-4-(叔丁氧基)-3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-4-氧代丁基)氨基甲酰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-9-基)氧基)羰基)氨基)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)丁酸酯

[1351] [化学式45]



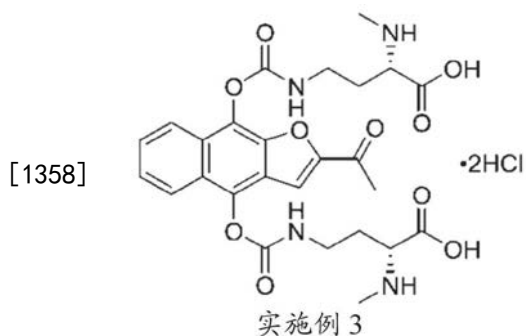
[1353] 将2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg)、锌(109mg)、连二亚硫酸钠(362mg)、二异丙基乙胺(0.725mL)、四正丁基溴化铵(13.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5.90mL)溶液在氮气氛下在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并将用与参考例1同样的方法由参考例5(396mg)制备的(S)-2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-4-异氰酸酯基丁酸叔丁酯的甲苯溶液历时5分钟滴入其中。在0℃下搅拌1小时后,通过硅藻土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。向滤液中加入饱和氯化铵水溶液,分离有机层,然后用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=3:2~2:3)纯化残余物,得到实施例3A(141mg)。

[1354] (LC-MS: $[M-\text{Boc}-t\text{-Bu}]^+/R_t(\text{min})=715/1.34$)

[1355] 实施例3

[1356] (S)-4-((((2-乙酰基-4-(((R)-3-羧基-3-(甲氨基)丙基)氨基甲酰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-9-基)氧基)羰基)氨基)-2-(甲氨基)丁酸二盐酸盐

[1357] [化学式46]



[1359] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(10.0mL)加入实施例3A(140mg)中。将反应混合物在50℃下搅拌1.5小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例3(102mg)。

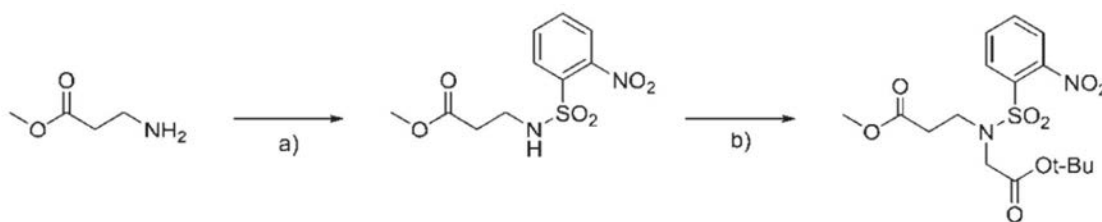
[1360] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.11-2.25 (4H, m), 2.52 (3H, s), 2.68 (6H, s), 3.31-3.50 (4H, m), 3.74-3.84 (2H, m), 7.50-7.64 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.95-8.03 (2H, m)。

[1361] (LC-MS: $[M+2\text{H}]^{2+}/R_t(\text{min})=280/0.38$)

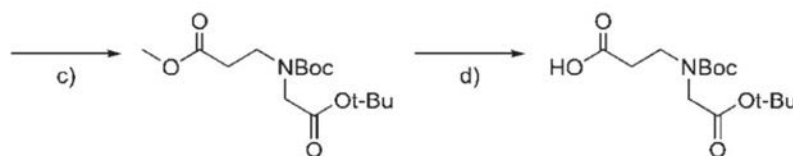
[1362] 参考例7

[1363] 3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯

[1364] [化学式47]



[1365]



参考例 7

[1366] a) 在0℃下,将三乙胺(9.90mL)和2-硝基苯磺酰氯(4.10g)加入3-氨基丙酸甲酯(2.00g)的二氯甲烷(50.0mL)溶液中。然后,在室温下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,将乙酸乙酯和饱和盐水加入残余物中,然后分离有机层。用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂,得到4-((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-3-硝基苯磺酸(4.30g)。

[1367] b) 在室温下搅拌4-((3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-3-硝基苯磺酸(4.30g)、2-溴乙酸叔丁酯(2.10mL)和碳酸铯(9.30g)的乙腈(100mL)悬浮液10小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~1:2)纯化残余物,得到4-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-3-硝基苯磺酸(5.00g)。

[1368] c) 在氮气氛下在室温下搅拌4-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(3-甲氧基-3-氧代丙基)氨基)-3-硝基苯磺酸(5.00g)、苯硫酚(2.10mL)和碳酸铯(11.0g)的N,N-二甲基甲酰胺(100mL)悬浮液2小时。将二碳酸二叔丁酯(10.0g)加入到反应混合物中,然后在室温下进一步搅拌2小时。通过硅藻土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。浓缩滤液,然后通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~1:2)纯化,得到3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(2.40g)。

[1369] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t(\text{min}) = 318/1.06$)

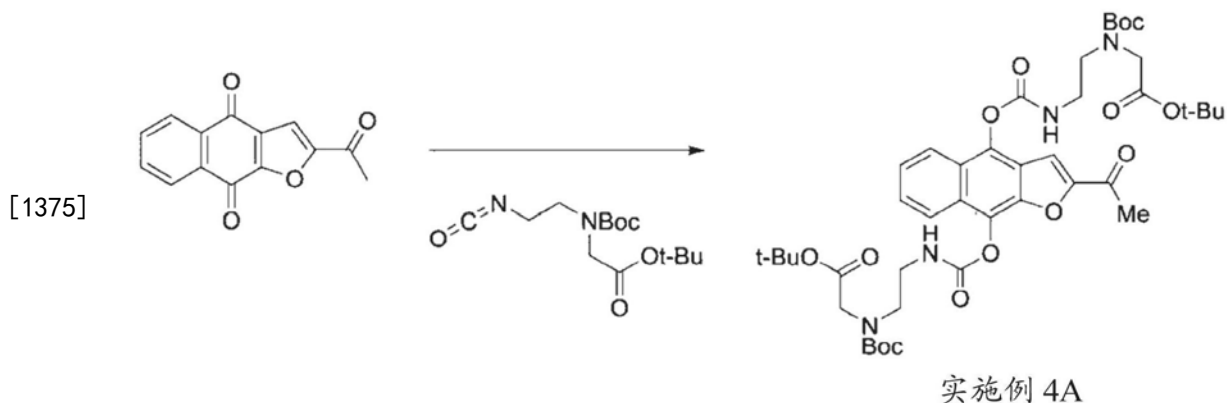
[1370] d) 在氮气氛下在室温下搅拌3-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸甲酯(2.40g)和三甲基硅烷醇钾(1.89g)的四氢呋喃(50.0mL)悬浮液10小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~0:1)纯化残余物,得到参考例7(450mg)。

[1371] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t(\text{min}) = 304/0.90$)

[1372] 实施例4A

[1373] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双((叔丁氧基羰基)氮烷二基))二乙酸二叔丁酯

[1374] [化学式48]



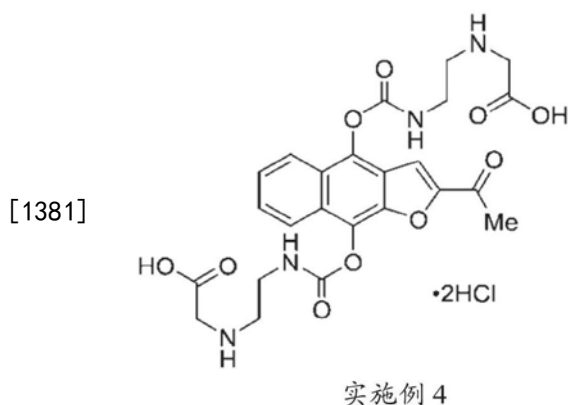
[1376] 在氮气氛围下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(50.0mg)、锌(54.0mg)、连二亚硫酸钠(181mg)、二异丙基乙胺(0.36mL)和四正丁基溴化铵(7.00mg)的N,N-二甲基甲酰胺(3.00mL)溶液1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并将用与参考例1同样的方法由参考例7(253mg)制备的N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-异氰酸酯基乙基)甘氨酸叔丁酯的甲苯溶液历时5分钟滴入其中。在0℃下搅拌30分钟后,通过硅藻土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。向滤液中加入饱和氯化铵水溶液,分离有机层,然后用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:1~3:7)纯化残余物,得到实施例4A(102mg)。

[1377] (LC-MS: $[M-Boc+H]^+/R_t$ (min)) = 743/1.37

[1378] 实施例4

[1379] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二盐酸盐

[1380] [化学式49]



[1382] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(10.0mL)加入实施例4A(101mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例4(59.0mg)。

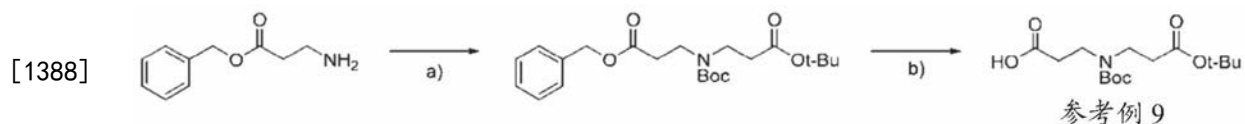
[1383] 1H -NMR(400MHz, D_6O) δ : 2.62(3H, s), 3.13-3.22(4H, m), 3.48-3.55(4H, m), 3.96(4H, s), 7.59-7.71(2H, m), 8.04-8.18(3H, m), 8.47-8.57(2H, m), 9.15(4H, br)。

[1384] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t$ (min)) = 266/0.37

[1385] 参考例9

[1386] 3-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸

[1387] [化学式50]



[1389] a) 将二异丙基乙胺 (3.24mL) 和丙烯酸叔丁酯 (1.35mL) 加入到 3-氨基丙酸苄酯 (2.00g) 的乙醇 (20.0mL) 溶液中。然后, 在室温下搅拌反应混合物 10 小时。将二碳酸二叔丁酯 (5.00g) 加入到反应混合物中, 在室温下进一步搅拌 2 小时。通过硅藻土过滤反应溶液, 然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。浓缩滤液, 然后通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=1:0~1:1) 纯化, 得到 3-((3-((叔丁氧基)-3-氧代丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苄酯 (2.00g)。

[1390] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t$ (min)) = 408/1.10

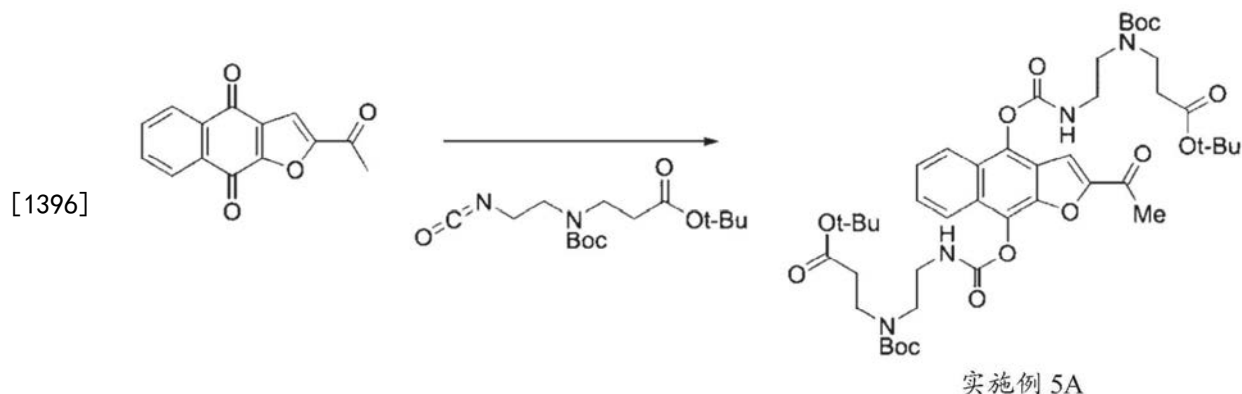
[1391] b) 在氮气氛下在 50℃ 下搅拌 3-((3-((叔丁氧基)-3-氧代丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸苄酯 (2.00g)、10% 钨碳 (500mg) 和甲酸铵 (1.54g) 的甲醇 (20.0mL) 悬浮液 1.5 小时。通过硅藻土过滤反应溶液, 然后用甲醇洗涤硅藻土。浓缩滤液, 然后通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=1:0~0:1) 纯化, 得到参考例 9 (1.10g)。

[1392] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t$ (min)) = 318/0.94

[1393] 实施例 5A

[1394] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双((叔丁氧基羰基)氮烷二基))二丙酸二叔丁酯

[1395] [化学式 51]



[1397] 在氮气氛下在室温下搅拌 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (59.0mg)、锌 (64.0mg)、连二亚硫酸钠 (214mg)、二异丙基乙胺 (0.43mL) 和四正丁基溴化铵 (8.00mg) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (3.50mL) 悬浮液 1 小时。然后将反应混合物冷却至 0℃, 并将用与参考例 1 同样的方法由参考例 9 (312mg) 制备的 3-((叔丁氧基羰基)(2-异氰酸酯基乙基)氨基)丙酸叔丁酯的甲苯溶液历时 5 分钟滴入其中。在 0℃ 下搅拌 30 分钟后, 通过硅藻土过滤反应溶液, 然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。向滤液中加入饱和氯化铵水溶液, 分离有机层, 然后用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后, 滤出硫酸钠, 减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=1:1~3:7) 纯化残余物, 得到实施例 5A (105mg)。

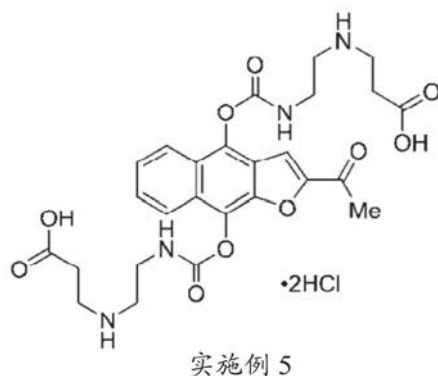
[1398] (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/R_t$ (min)) = 815/1.36

[1399] 实施例 5

[1400] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二盐酸盐

[1401] [化学式52]

[1402]



[1403] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(10.0mL)加入实施例5A(103mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到

[1404] 实施例5(65mg)。

[1405] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.62 (3H, s), 2.68-2.81 (4H, m), 3.10-3.24 (8H, m), 3.43-3.54 (4H, m), 7.58-7.71 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m), 8.21-8.29 (1H, m), 8.46-8.58 (2H, m), 8.75-9.16 (4H, m), 12.71 (2H, br)。

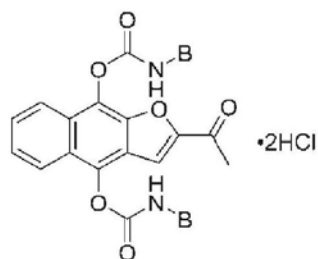
[1406] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.37$)

[1407] 实施例6-13(类似于实施例1的化合物)

[1408] 使用相应的原料化合物并进行参考例1、实施例1A和实施例1中所述的反应/处理,得到表1中所示的化合物。

[1409] [化学式53]

[1410]



[1411] [表1]

[1412]

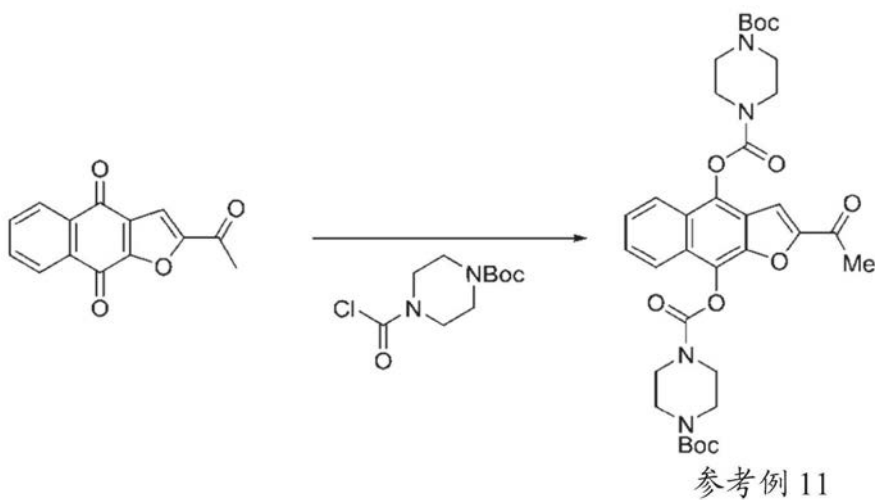
实施例	B	(LC-MS: $[M+2H]^{2+}$ / Rt (min))
6		252/0.32
7		262/0.41
8		248/0.36
9		252/0.43
10		220/0.36
11		280/0.38
12		266/0.37
13		236/0.43

[1413] 参考例11

[1414] 1-(2-乙酰基-4-(4-((叔丁氧基)羰基)哌嗪-1-羰基氧基)萘并[2,3-b]呋喃-9-基)4-叔丁基哌嗪-1,4-二羧酸酯

[1415] [化学式54]

[1416]



[1417] 在氮气氛下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg)、锌

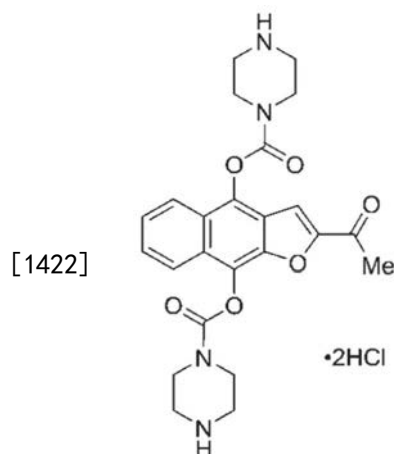
(109mg)、连二亚硫酸钠(362mg)、二异丙基乙胺(0.36mL)和四正丁基溴化铵(13.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(4.20mL)悬浮液10分钟。然后,将4-(氯羰基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(259mg)加入反应混合物中,在70℃下搅拌4.5小时。通过硅藻土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。向滤液中加入饱和氯化铵水溶液,分离有机层,然后用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=3:2~2:3)纯化残余物,得到参考例11(55mg)。

[1418] (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/Rt(\text{min}) = 611/1.24$)

[1419] 实施例14

[1420] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基-双(哌嗪-1-羧酸酯)二盐酸盐

[1421] [化学式55]



实施例 14

[1423] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(5.00mL)加入参考例11(55.0mg)中。在60℃下搅拌反应混合物30分钟。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例14(41.0mg)。

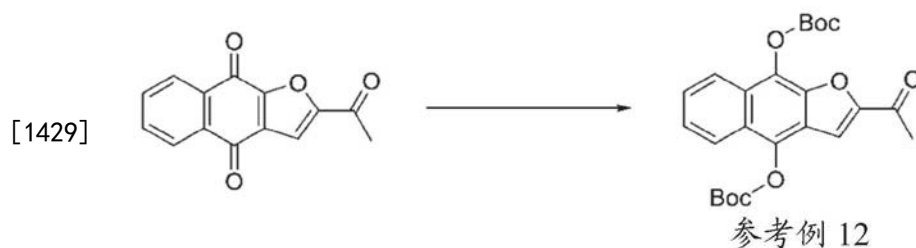
[1424] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.63 (3H, s), 3.24-3.30 (4H, br), 3.34-3.41 (4H, br), 3.70-3.78 (4H, br), 4.04-4.13 (4H, br), 7.60-7.71 (2H, m), 8.12 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$), 8.19 (1H, s), 9.18 (4H, br)。

[1425] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/Rt(\text{min}) = 234/0.35$)

[1426] 参考例12

[1427] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基-二叔丁基双(碳酸酯)

[1428] [化学式56]



[1430] 在氮气氛下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(300mg)、锌(327mg)、连二亚硫酸钠(1.09g)、二异丙基乙胺(2.18mL)和四正丁基溴化铵(40.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(12.5mL)溶液1小时。然后,将反应混合物冷却至0℃,将二碳酸二叔丁酯

(3.69g)的N,N-二甲基甲酰胺(8.30mL)溶液历时5分钟滴入其中。在室温下搅拌3.5小时后,通过硅藻土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。使所得滤液在有机层和水层之间进行分配,然后用乙酸乙酯萃取水层两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(氯仿)纯化残余物,得到参考例12(370mg)。

[1431] (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/Rt(min)$) = 387/1.28

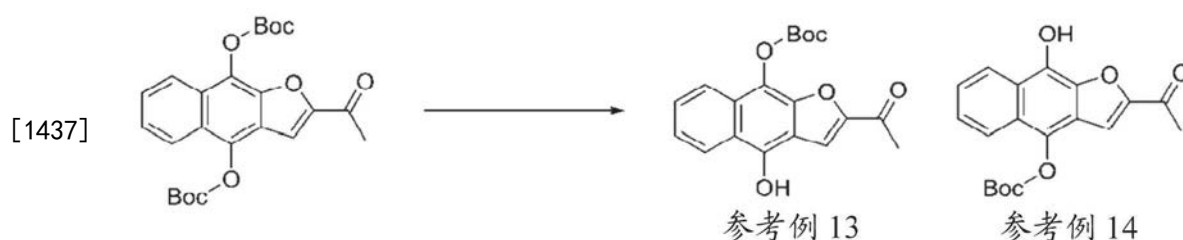
[1432] 参考例13

[1433] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基-碳酸叔丁酯

[1434] 参考例14

[1435] 2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基-碳酸叔丁酯

[1436] [化学式57]



[1438] 在室温下搅拌参考例12(360mg)和碳酸钾(562mg)的甲醇(35.0mL)和四氢呋喃(18.0mL)悬浮液85分钟。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=5:1~3:2)纯化残余物,得到参考例13(157mg)和参考例14(68.0mg)。

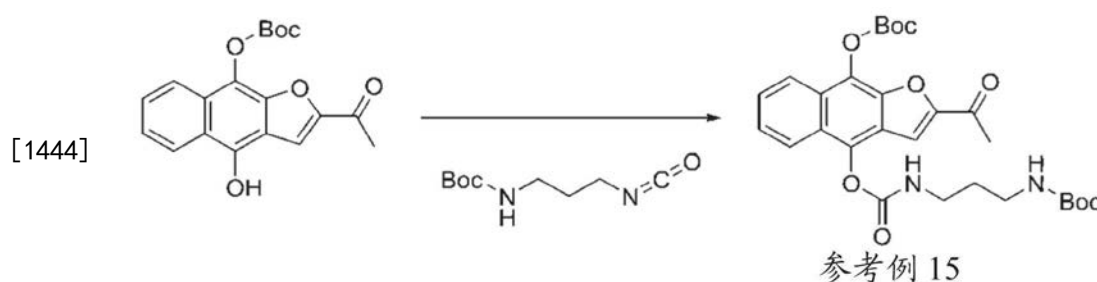
[1439] 参考例13: (LC-MS: $[M+H]^+/Rt(min)$) = 343/1.04

[1440] 参考例14: (LC-MS: $[M-t-Bu]^+/Rt(min)$) = 287/1.03

[1441] 参考例15

[1442] 2-乙酰基-9-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-4-基叔丁基丙烷-1,3-二基二氨基甲酸酯

[1443] [化学式58]



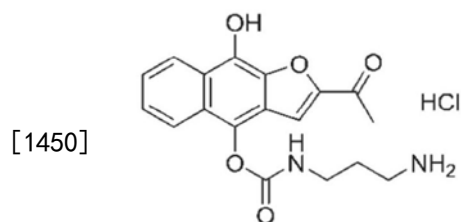
[1445] 在氮气氛下,在0℃下,将参考例13(50.0mg)、二异丙基乙胺(0.13mL)的N,N-二甲基甲酰胺(2.90mL)溶液滴加到用与参考例1同样的方法由4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(119mg)制备的(3-异氰酸酯基丙基)氨基甲酸叔丁酯的甲苯(2.90mL)溶液中。搅拌反应混合物2小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=2:1~1:1)纯化残余物,得到参考例15(64.0mg)。

[1446] (LC-MS: $[M-Boc+H]^+/Rt(min)$) = 443/1.15

[1447] 实施例15

[1448] 2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基(3-氨基丙基)氨基甲酸酯盐酸盐

[1449] [化学式59]



实施例 15

[1451] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(3.00mL)加入参考例15(62.0mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例15(37.0mg)。

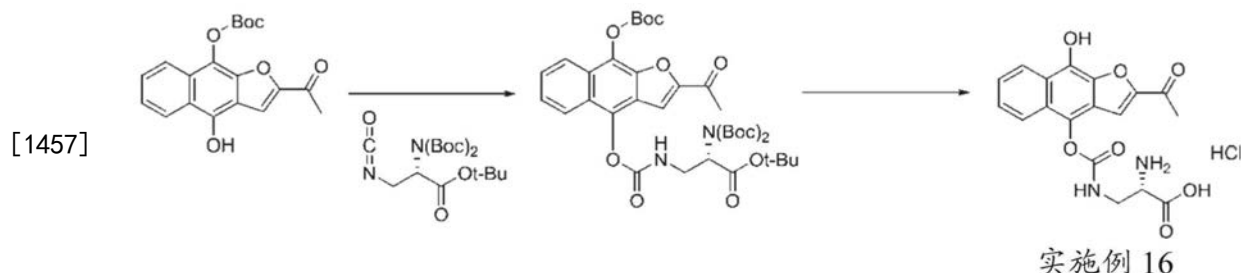
[1452] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 1.79-1.87 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.85-2.92 (2H, m), 3.19-3.25 (2H, m), 7.48-7.53 (2H, m), 7.73-7.82 (2H, br), 7.87-7.91 (2H, m), 8.24-8.29 (1H, m), 8.29-8.34 (1H, m), 10.78 (1H, s)。

[1453] (LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min}) = 343/0.53$

[1454] 实施例16

[1455] (S)-3-((((2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氨基)-2-氨基丙酸盐盐酸盐

[1456] [化学式60]



[1458] 在氮气氛围下,在0℃下,将参考例13(50.0mg)和二异丙基乙胺(0.13mL)的N,N-二甲基甲酰胺(2.90mL)溶液滴加到用与参考例1同样的方法由(3S)-3-(双((叔丁氧基)羰基)氨基)-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸(228mg)制备的(2S)-2-(双((叔丁氧基)羰基)氨基)-3-异氰酸酯基丙酸叔丁酯的甲苯溶液中。搅拌反应混合物2小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=9:1~7:3)纯化残余物,得到(S)-3-((((2-乙酰基-9-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氨基)-2-(双(叔丁氧羰基)氨基)丙酸叔丁酯(100mg)。随后,将4mol/L盐酸/二噁烷溶液(1.5mL)加入上述化合物中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例16(37.0mg)。

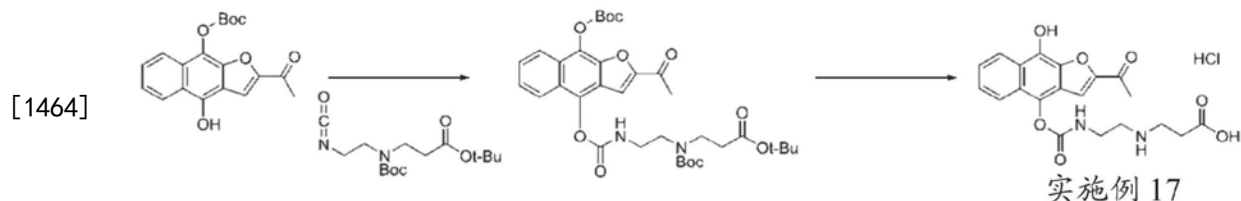
[1459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.63 (3H, s), 3.60-3.72 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.95-8.02 (2H, m), 8.28-8.34 (1H, m), 8.40-8.45 (1H, m), 8.54 (3H, br), 10.78 (1H, br)。

[1460] (LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min}) = 373/0.48$

[1461] 实施例17

[1462] 3-((2-(((2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸盐酸盐

[1463] [化学式61]



[1465] 在氮气氛围下,在0℃下,将参考例13 (50.0mg) 和二异丙基乙胺 (0.13mL) 在N,N-二甲基甲酰胺 (3.70mL) 中的溶液滴加到用与参考例1同样的方法由3-((3-(叔丁氧基)-3-氧代丙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸 (185mg) 制备的3-((叔丁氧基羰基)(2-异氰酸酯基乙基)氨基)丙酸叔丁基酯的甲苯溶液中。然后,搅拌反应混合物3小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=7:3~1:1)纯化残余物,得到3-(((2-乙酰基-9-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氨基)乙基)(叔丁氧基羰基)氨基)丙酸叔丁酯 (42.0mg)。随后,将4mol/L盐酸/二噁烷溶液 (5.00mL) 加入上述化合物中。在50℃下搅拌反应混合物30分钟。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例17 (28.0mg)。

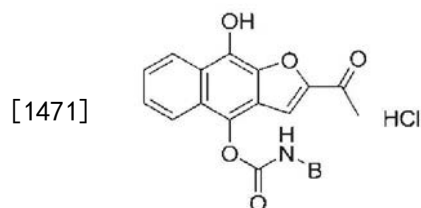
[1466] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_6O) δ : 2.60-2.65 (3H, m), 2.67-2.76 (2H, m), 3.11-3.24 (4H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.91-8.04 (2H, m), 8.26-8.35 (2H, m), 8.79 (1H, br), 10.79 (1H, br)。

[1467] (LC-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}(\text{min}) = 401/0.50$


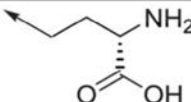
[1468] 实施例18-19 (类似于实施例15的化合物)

[1469] 使用相应的原料化合物并进行参考例15和实施例15中所述的反应/处理,得到表2中所示的化合物。

[1470] [化学式62]



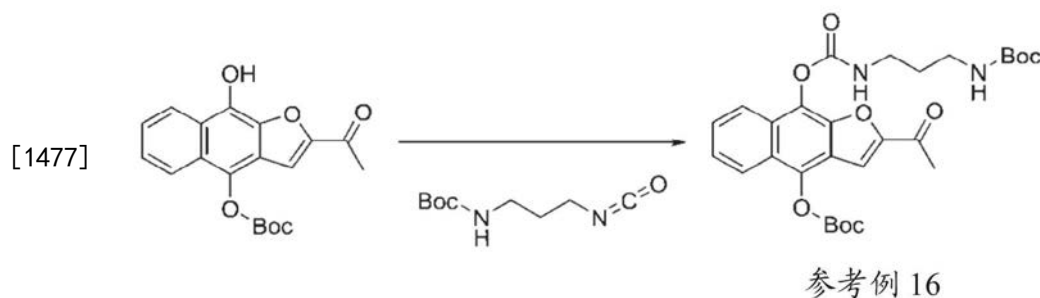
[1472] [表2]

实施例	B	(LC-MS: [M+H] ⁺ /Rt (min))
[1473] <u>18</u>		329/0.48
<u>19</u>		387/0.51

[1474] 参考例16

[1475] 2-乙酰基-4-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-9-基叔丁基丙烷-1,3-二基二氨基甲酸酯

[1476] [化学式63]



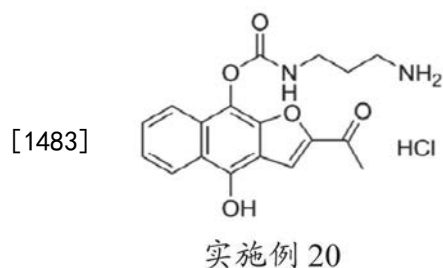
[1478] 在氮气氛围下,在0℃下,将参考例14 (44.0mg) 和二异丙基乙胺 (0.11mL) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2.50mL) 中的溶液滴加到用与参考例1同样的方法由4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸 (104mg) 制备的(3-异氰酸酯基丙基)氨基甲酸叔丁酯的甲苯 (2.50mL) 溶液中。在0℃下搅拌反应混合物3.5小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=2:1~1:1)纯化残余物,得到参考例16 (49.0mg)。

[1479] (LC-MS: [M+H]⁺/Rt (min)) = 543/1.15

[1480] 实施例20

[1481] 2-乙酰基-4-羟基萘并[2,3-b]呋喃-9-基(3-氨基丙基)氨基甲酸酯盐酸盐

[1482] [化学式64]



[1484] 将4mol/L盐酸/二噁烷溶液 (3.00mL) 加入参考例16 (48.0mg) 中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例20 (20.0mg)。

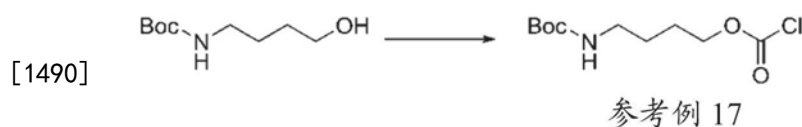
[1485] ¹H-NMR (400MHz, D₂O) δ: 1.79-1.88 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.85-2.94 (2H, m), 3.18-3.26 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 7.81-7.92 (4H, m), 8.25 (1H, s), 8.27-8.34 (2H, m), 11.31 (1H, s)。

[1486] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 343/0.54$)

[1487] 参考例17

[1488] 4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基氯甲酸酯

[1489] [化学式65]

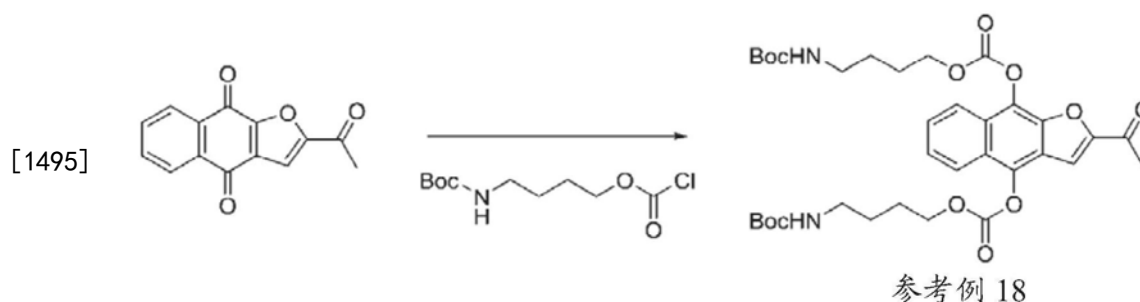


[1491] 在0℃下,将二异丙基乙胺(7.26mL)和三光气(432mg)加入到(4-羟丁基)氨基甲酸叔丁酯(788mg)的四氢呋喃(10.0mL)溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时,由此制备参考例17的四氢呋喃溶液。所得溶液直接用于下一反应中。

[1492] 参考例18

[1493] ((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基)双(羰基)双(氧基))双(丁烷-4,1-二基))二氨基甲酸二叔丁酯

[1494] [化学式66]



[1496] 在氮气氛下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(100mg)、锌(108mg)、连二亚硫酸钠(362mg)、二异丙基乙胺(7.25mL)和四正丁基溴化铵(13.5mg)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)悬浮液1小时。然后,将反应混合物冷却至0℃,并将在参考例17中制备的4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基氯甲酸酯的四氢呋喃溶液历时15分钟滴入其中。在0℃下进一步搅拌1小时后,将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中。所得混合物通过硅藻土过滤后,使滤液在有机层和水层之间进行分配,然后用乙酸乙酯萃取水层两次。所得有机层用水洗涤一次,并用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:1~1:4)纯化残余物,得到参考例18(103mg)。

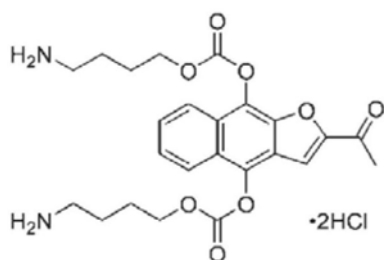
[1497] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 673/1.39$)

[1498] 实施例21

[1499] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双(4-氨基丁基)双(碳酸酯)二盐酸盐

[1500] [化学式67]

[1501]



实施例 21

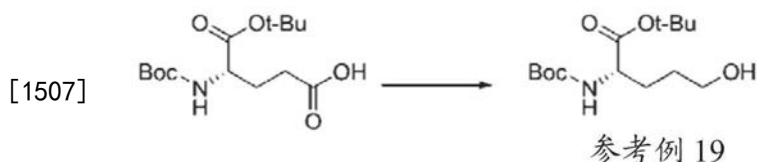
[1502] 将4mol/L盐酸/二噁烷(10mL)溶液加入参考例18(103mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例21(39.0mg)。

[1503] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 473/0.44$)

[1504] 参考例19

[1505] (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯

[1506] [化学式68]



参考例 19

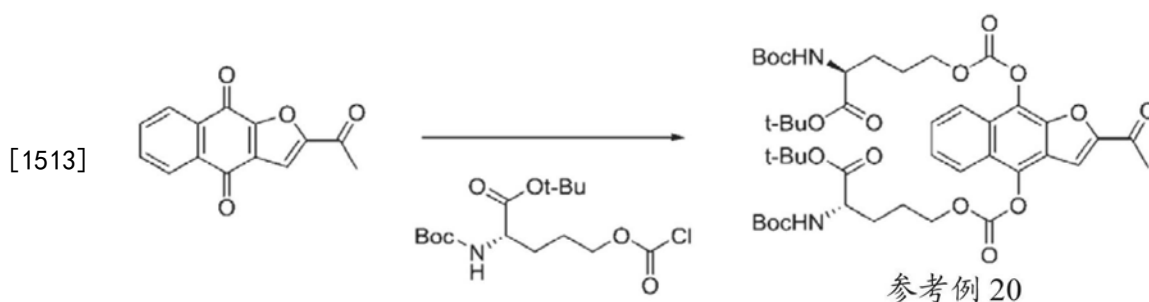
[1508] 在0℃下,将2.0mol/L二甲硫醚硼烷的四氢呋喃(5.40mL)溶液加入(S)-5-(叔丁氧基)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氧代戊酸(3.00g)的四氢呋喃(100mL)溶液中。在室温下搅拌反应混合物10小时,将乙酸乙酯和饱和盐水加入到反应溶液中。所得混合物通过硅藻土过滤后,使滤液在有机层和水层之间进行分配,然后用乙酸乙酯萃取水层两次。所得有机层用水洗涤一次,并用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~1:1)纯化残余物,得到参考例19(450mg)。

[1509] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 290/0.86$)

[1510] 参考例20

[1511] 5,5'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氧基))(2S,2S')-双(2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸二叔丁酯

[1512] [化学式69]



参考例 20

[1514] 在氮气氛围下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(62.0mg)、锌(68.0mg)、连二亚硫酸钠(221mg)、二异丙基乙胺(451uL)和四正丁基溴化铵(8.30mg)的N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)悬浮液1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并将用与参考例17同样的方法由(s)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯(450mg)制备的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-((氯羰基)氧基)戊酸叔丁酯的四氢呋喃溶液历时15分钟滴入其

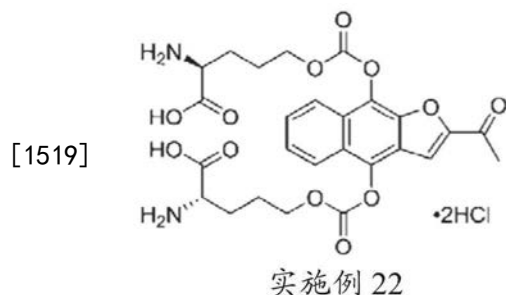
中。在0℃下进一步搅拌1小时后,将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中。所得混合物通过硅藻土过滤后,使滤液在有机层和水层之间进行分配,然后用乙酸乙酯萃取水层两次。所得有机层用水洗涤一次,并用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~1:2)纯化残余物,得到参考例20(71.0mg)。

[1515] (LC-MS: $[M+Na]^+/Rt$ (min)) = 895/1.43

[1516] 实施例22

[1517] (2s,2s')-5,5'-(((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基)双(氧基))双(2-氨基戊酸)二盐酸盐

[1518] [化学式70]



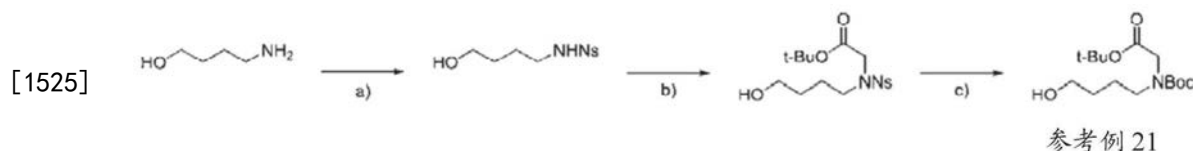
[1520] 将4mol/L盐酸/二噁烷(10.0mL)溶液加入参考例20(71.0mg)中。在60℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例22(29.0mg)。

[1521] (LC-MS: $[M+H]^+/Rt$ (min)) = 561/0.49

[1522] 参考例21

[1523] N-(叔丁氧羰基)-N-(4-羟丁基)甘氨酸叔丁酯

[1524] [化学式71]



[1526] a) 在0℃下,将三乙胺(10.3mL)和2-硝基苯磺酰氯(6.04g)加入4-氨基丁-1-醇(2.21g)的乙腈(50.0mL)溶液中。在室温下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,将乙酸乙酯和饱和盐水加入残余物中,然后分离有机层。用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂,得到4-((4-羟基丁基)氨基)-3-硝基苯磺酸(2.70g)。所得化合物直接用于下一反应中。

[1527] b) 在室温下搅拌4-((4-羟基丁基)氨基)-3-硝基苯磺酸(7.00g)、2-溴乙酸叔丁酯(4.10mL)和碳酸钾(10.0g)的乙腈(100mL)溶液10小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~0:1)纯化残余物,得到4-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(4-羟基丁基)氨基)-3-硝基苯磺酸(6.00g)。

[1528] (LC-MS: $[M+H]^+/Rt$ (min)) = 389/0.90

[1529] c) 在氮气氛围下在室温下搅拌4-((2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)(4-羟基丁基)氨基)-3-硝基苯磺酸(6.00g)、苯硫酚(1.90mL)和碳酸铯(10.0g)的乙腈(100mL)悬浮液2小时。将二碳酸二叔丁酯(6.80g)加入到反应混合物中,在室温下进一步搅拌2小时。通过硅藻

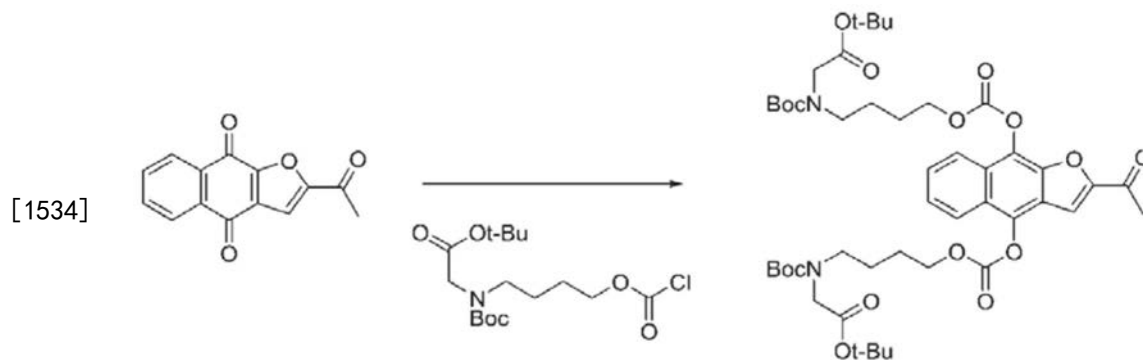
土过滤反应溶液,然后用乙酸乙酯洗涤硅藻土。浓缩滤液,然后通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~0:1)纯化,得到参考例21(3.10g)。

[1530] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 304/0.93$)

[1531] 参考例22

[1532] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基)双(羰基))双(氧基))双(丁烷-4,1-二基))双((叔丁氧基羰基)氮烷二基))二乙酸二叔丁酯

[1533] [化学式72]



参考例 22

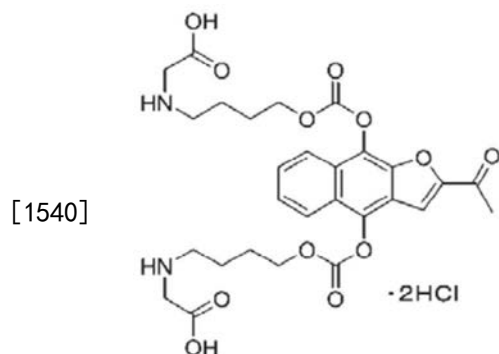
[1535] 在氮气氛围下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(118mg)、锌(125mg)、连二亚硫酸钠(432mg)、二异丙基乙胺(860 μ L)和四正丁基溴化铵(16.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(20.0mL)悬浮液1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并将用与参考例17同样的方法由N-(叔丁氧基羰基)-N-(4-羟基丁基)甘氨酸叔丁酯(900mg)制备的N-(叔丁氧基羰基)-N-((氯羰基)氧基)丁基)甘氨酸叔丁酯的四氢呋喃溶液历时15分钟滴入其中。在0℃下进一步搅拌1小时后,将乙酸乙酯和饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中。所得混合物通过硅藻土过滤后,使滤液在有机层和水层之间进行分配,然后用乙酸乙酯萃取水层两次。所得有机层用水洗涤一次,并用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:0~1:1)纯化残余物,得到参考例22(111mg)。

[1536] (LC-MS: $[M+Na]^+ / R_t(\text{min}) = 923/1.47$)

[1537] 实施例23

[1538] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基)双(羰基))双(氧基))双(丁烷-4,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二盐酸盐

[1539] [化学式73]



实施例 23

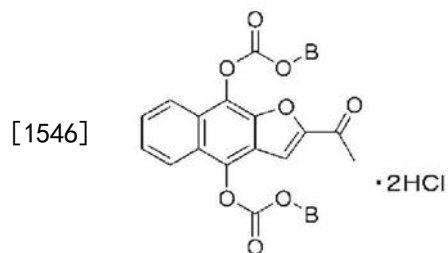
[1541] 将4mol/L盐酸/二噁烷(10.0mL)溶液加入参考例22(111mg)中。在70℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例23(56.8mg)。

[1542] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 295/0.55$)



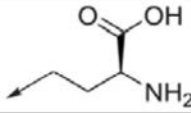
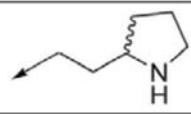
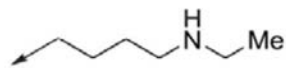
[1543] 实施例24-28(类似于实施例21的化合物)

[1544] 使用相应的原料化合物并进行参考例17、参考例18和实施例21中所述的反应和处理,得到表3中所示的化合物。

[1545] [化学式74]



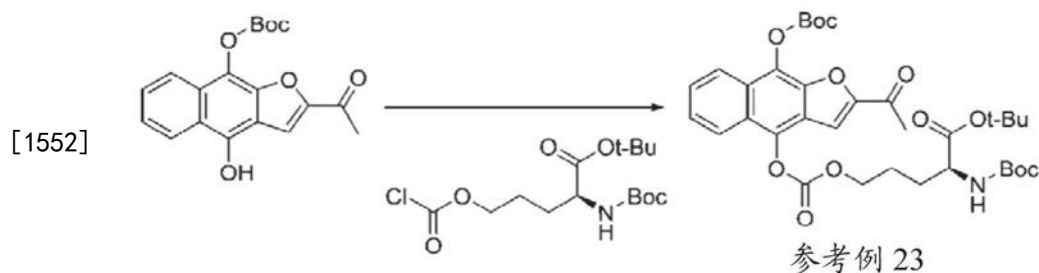
[1547] [表3]

实施例	B	(LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min})$)
<u>24</u>		209/0.32
<u>25</u>		223/0.32
<u>26</u>		267/0.32
<u>27</u>		263/0.53
<u>28</u>		265/0.32

[1549] 参考例23

[1550] (S)-5-(((2-乙酰基-9-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊酸叔丁酯

[1551] [化学式75]



[1553] 在氮气氛下,在0℃下,将参考例13(70.0mg)和二异丙基乙胺(0.50mL)在N,N-二甲

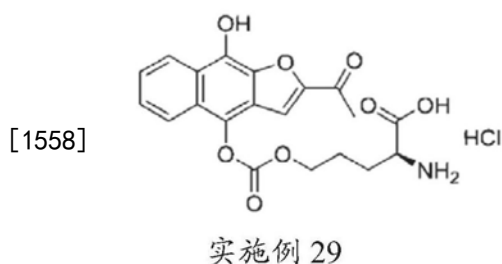
基甲酰胺(10.0mL)中的溶液滴加到用与参考例17同样的方法由(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-羟基戊酸叔丁酯(500mg)制备的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-((氯羰基)氧基)戊酸叔丁酯的四氢呋喃(10.0mL)溶液中。搅拌反应混合物2小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=2:1~1:1)纯化残余物,得到参考例23(101mg)。

[1554] (LC-MS: $[M+Na]^+/R_t$ (min)) = 680/1.37

[1555] 实施例29

[1556] (S)-5-((((2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)-2-氨基戊酸盐盐酸盐

[1557] [化学式76]



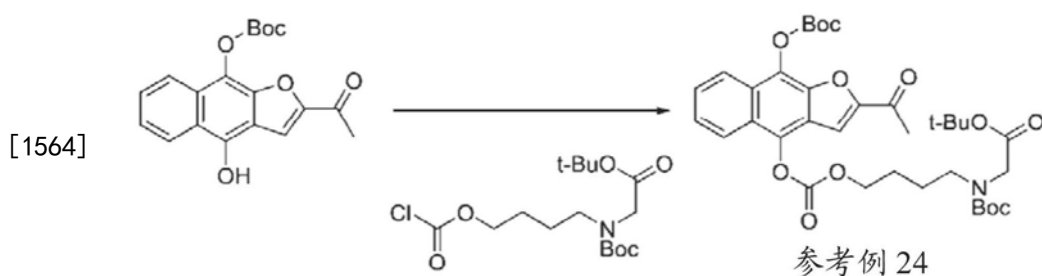
[1559] 将4mol/L盐酸/二噁烷(10.0mL)溶液加入参考例23(101mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例29(41.0mg)。

[1560] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t$ (min)) = 402/0.60

[1561] 参考例24

[1562] N-4-((((2-乙酰基-9-((叔丁氧基羰基)氧基)萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)丁基)-N-((叔丁氧基羰基)甘氨酸叔丁酯

[1563] [化学式77]



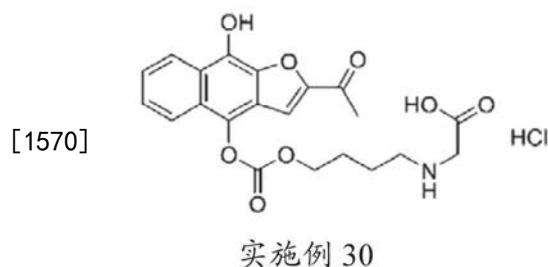
[1565] 在氮气氛围下,在0℃下,将参考例13(81.0mg)和二异丙基乙胺(0.50mL)在N,N-二甲基甲酰胺(10.0mL)中的溶液滴加到用与参考例17同样的方法由N-(叔丁氧基羰基)-N-(4-羟基丁基)甘氨酸叔丁酯(600mg)制备的N-(叔丁氧基羰基)-N-((氯羰基)氧基)丁基)甘氨酸叔丁酯的四氢呋喃(10.0mL)溶液中。搅拌反应混合物2小时。将饱和氯化铵水溶液加入反应溶液中,然后用乙酸乙酯萃取两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=2:1~1:1)纯化残余物,得到参考例24(98.0mg)。

[1566] (LC-MS: $[M+Na]^+/R_t$ (min)) = 694/1.42

[1567] 实施例30

[1568] (4-(((2-乙酰基-9-羟基萘并[2,3-b]呋喃-4-基)氧基)羰基)氧基)丁基)甘氨酸盐酸盐

[1569] [化学式78]



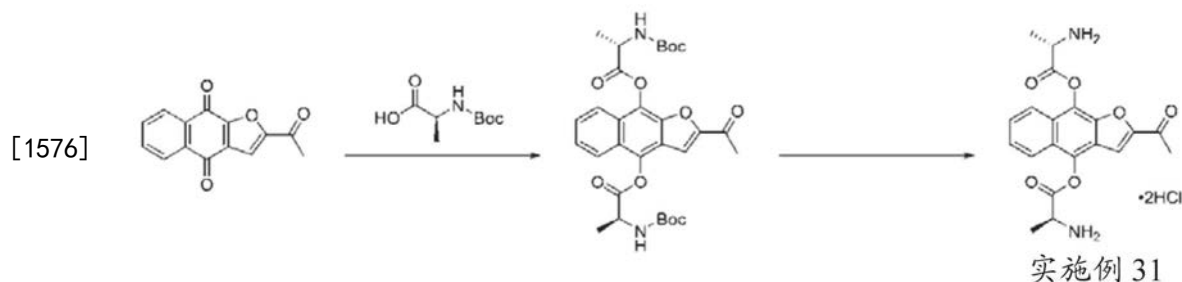
[1571] 将4mol/L盐酸/二噁烷(10.0mL)溶液加入参考例24(98.0mg)中。在50℃下搅拌反应混合物1小时。浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例30(51.0mg)。

[1572] (LC-MS: $[M+H]^+/R_t(\text{min}) = 416/0.64$)

[1573] 实施例31

[1574] 2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基(2S,2'S)-双(2-氨基丙酸酯)二盐酸盐

[1575] [化学式79]



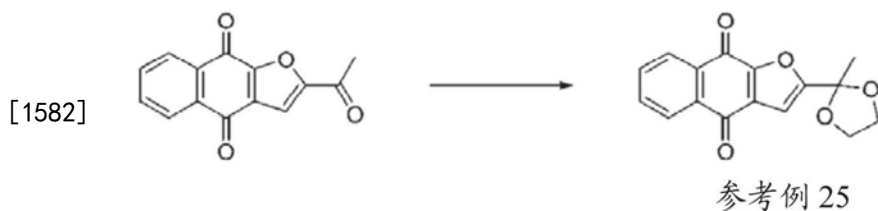
[1577] 在氮气氛下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(50mg)、连二亚硫酸钠(109mg)和四正丁基溴化铵(7.00mg)的THF(1.30mL)和水(0.70mL)悬浮液40分钟。用乙酸乙酯稀释反应溶液,然后用水洗涤两次。浓缩所得有机层,然后将所得固体溶于四氢呋喃(2.00mL)中。将二异丙基乙胺(0.18mL)、二甲基氨基吡啶(4.00mg)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(160mg)和叔丁氧基羰基-L-丙氨酸(158mg)加入该溶液中,然后在室温下搅拌16小时。用水稀释反应溶液,然后用乙酸乙酯萃取三次。所得有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次,并用无水硫酸钠干燥,然后滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=4:1~1:1)纯化残余物,得到2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基(2S,2'S)-双(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸酯)(7.00mg)。随后,将4mol/L盐酸/二噁烷(5.00mL)溶液加入上述化合物中。在室温下搅拌反应混合物4小时,浓缩反应溶液,然后用乙醚洗涤残余物,得到实施例31(3.00mg)。

[1578] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 1.99 (6H, d, $J=6.7\text{Hz}$), 2.66 (3H, s), 3.56-3.75 (2H, m), 7.66-7.76 (2H, m), 7.89 (1H, s), 8.15 (2H, t, $J=8.9\text{Hz}$)。

[1579] 参考例25

[1580] 2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮

[1581] [化学式80]



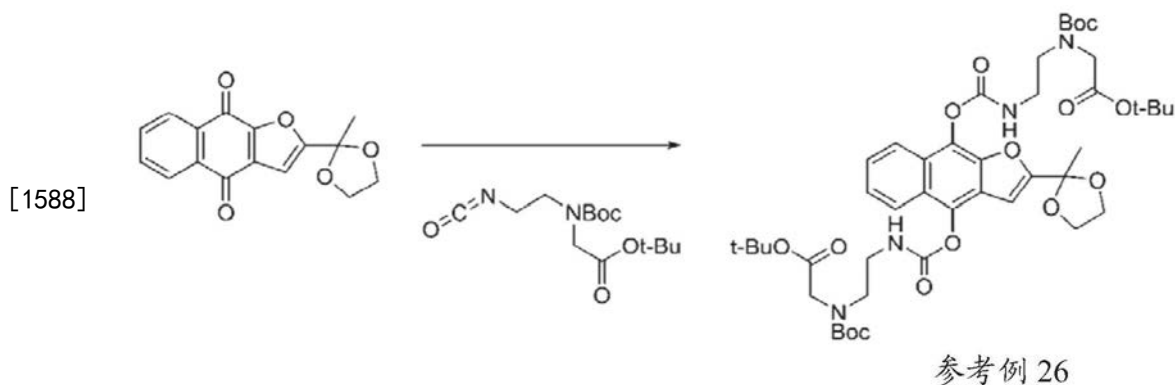
[1583] 加热2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(6.0g)、甲苯磺酸水合物(0.48g)和乙二醇(70mL)的甲苯(0.25L)溶液回流3.5小时。然后,加入水和乙酸乙酯,并分离有机层。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过重结晶操作(己烷-乙酸乙酯)纯化残余物,得到参考例25(5.4g)。

[1584] (LC-MS: $[M+H]^+ / R_t(\text{min}) = 285/0.92$)

[1585] 参考例26

[1586] 2,2'-((((2-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双((叔丁氧基羰基)氮烷二基))二乙酸二叔丁酯

[1587] [化学式81]



[1589] 在氮气氛下在室温下搅拌参考例25(2.13g)、锌(0.460g)、连二亚硫酸钠(1.23g)、二异丙基乙胺(1.23mL)和四正丁基溴化铵(57.0mg)的N,N-二甲基甲酰胺(17.6mL)悬浮液2小时。然后,将悬浮液冷却至0℃,并将用与参考例1同样的方法由N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-L-丙氨酸(0.500g)制备的N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-异氰酸酯基乙基)甘氨酸叔丁酯的甲苯溶液历时6分钟滴入其中。在0℃下搅拌1小时后,通过硅藻土过滤反应溶液,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。然后,将0.1mol/L盐酸加入滤液中,并分离有机层。然后用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=1:1~2:3)纯化残余物,得到参考例26(1.22g)。

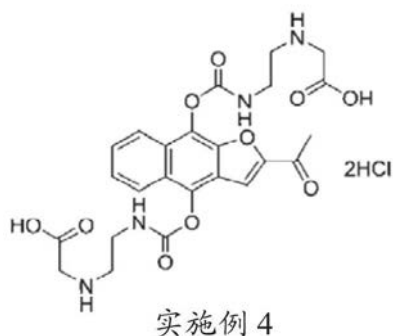
[1590] (LC-MS: $[M-Boc+H]^+ / R_t(\text{min}) = 787/1.38$)

[1591] 实施例4

[1592] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二盐酸盐

[1593] [化学式82]

[1594]



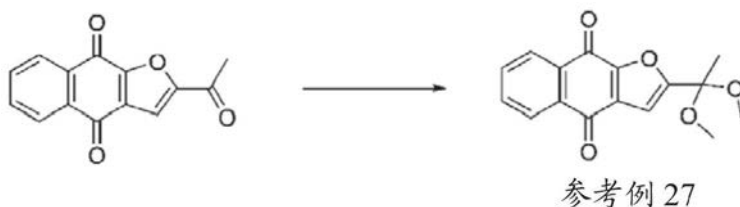
[1595] 将4mol/L盐酸/二噁烷(7.0mL)溶液、水(20uL)和乙腈(7.0mL)加入参考例26(0.50g)中。在70℃下搅拌反应混合物1.5小时。用乙腈和乙醚洗涤沉淀的固体,得到实施例4(0.33g)。

[1596] 参考例27

[1597] 2-(1,1-二甲氧基乙基)萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮

[1598] [化学式83]

[1599]



[1600] 加热2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(0.50g)、甲苯磺酸水合物(0.40g)和原甲酸三甲酯(0.64mL)的甲醇(30mL)溶液回流3.5小时。然后,将乙酸乙酯加入其中,并用饱和盐水和水洗涤该溶液。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯)纯化残余物,得到参考例27(0.53g)。

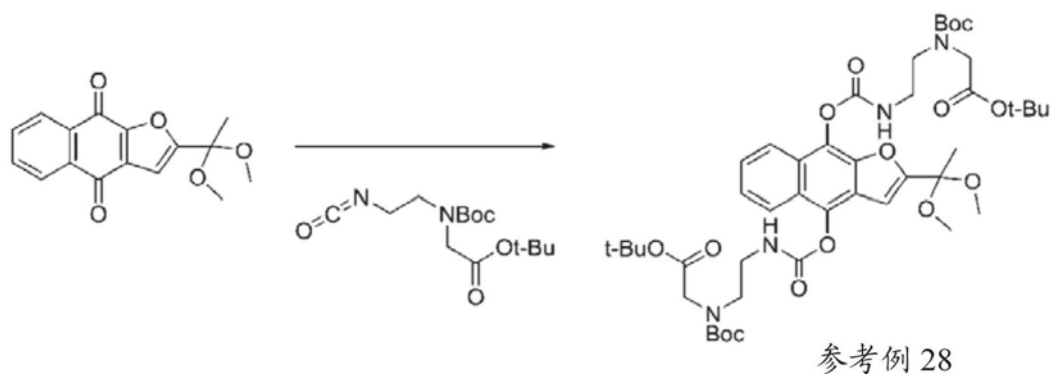
[1601] (LC-MS: [M-OMe+H]⁺/Rt (min)) = 255/1.00

[1602] 参考例28

[1603] 2,2'-((((((2-(1,1-二甲氧基乙基)萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双((叔丁氧基羰基)氮烷二基))二乙酸二叔丁酯

[1604] [化学式84]

[1605]



[1606] 在氮气氛下在室温下搅拌参考例27(0.10g)、锌(0.18g)、连二亚硫酸钠(0.30g)、二异丙基乙胺(0.24mL)和四正丁基溴化铵(0.011g)的N,N-二甲基甲酰胺(6.0mL)悬浮液2

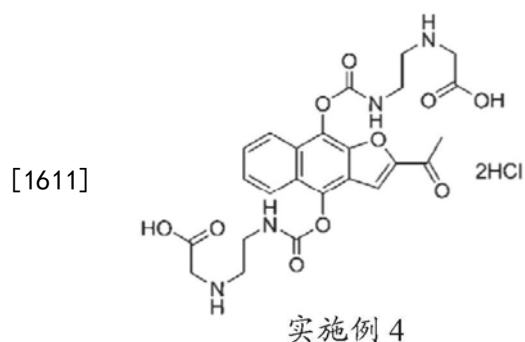
小时。然后,将悬浮液冷却至0℃,并将用与参考例1同样的方法由N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)-b-丙氨酸(0.37g)制备的N-(叔丁氧基羰基)-N-(2-异氰酸酯基乙基)甘氨酸叔丁酯的甲苯溶液历时10分钟滴入其中。在0℃下搅拌1小时后,通过硅藻土过滤反应溶液,并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。将水加入滤液中,并分离有机层。然后,用乙酸乙酯进一步萃取水层一次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法(己烷/乙酸乙酯=4:1~1:2)纯化残余物,得到参考例28(0.23g)。

[1607] (LC-MS: $[M-OMe+H]^+/Rt$ (min)) = 857/1.42

[1608] 实施例4

[1609] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二盐酸盐

[1610] [化学式85]

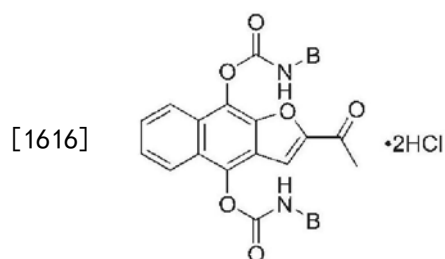


[1612] 将4mol/L盐酸/二噁烷(7.0mL)溶液、水(20uL)和乙腈(7.0mL)加入参考例28(0.50g)中,并在70℃下搅拌该反应混合物1.5小时。用乙腈和乙醚洗涤沉淀的固体,得到实施例4(0.33g)。

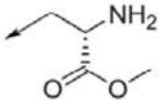

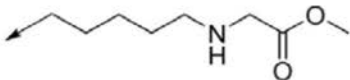
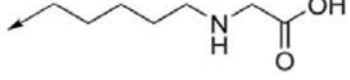
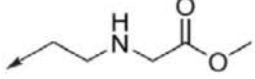



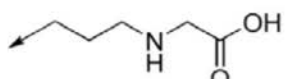
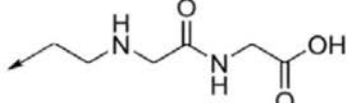
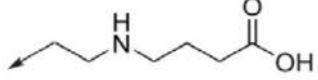
[1613] 实施例32-70(类似于实施例1的化合物)

[1614] 使用相应的通过参考例7和参考例9中所述的反应/处理制备的原料化合物,并进行参考例1、参考例2和实施例1中所述的反应/处理,得到表4中所示的化合物。

[1615] [化学式86]



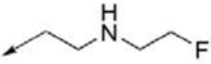
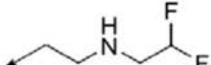
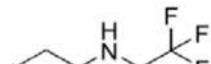
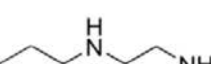
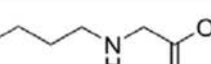
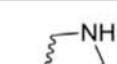

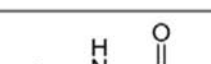
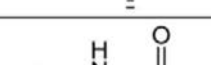
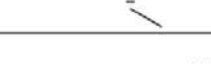


[1617] [表4-1]

实施例	B	(LC-MS: $[M+2H]^{2+}$ /Rt (min))
32		266/0.44
33		450/0.44
34		321/0.50
35		308/0.50
36		280/0.54
37		264/0.50
38		278/0.55
39		292/0.90
40		280/0.40
41		323/0.40
42		294/0.35

[1618]

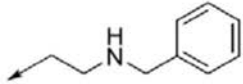
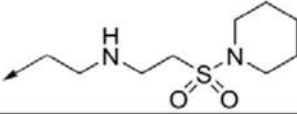
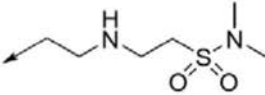
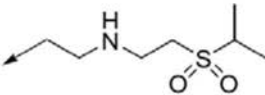
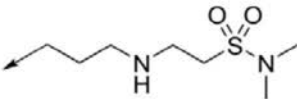
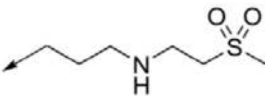
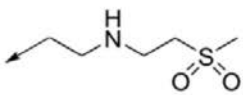
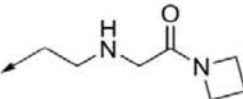
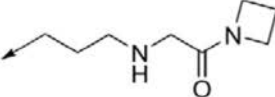
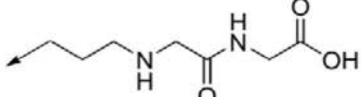
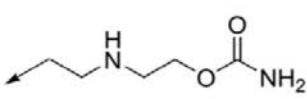
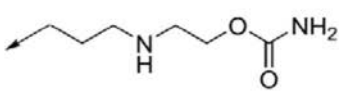
[1619] [表4-2]

[1620]

43		254/0.32
44		272/0.34
45		290/0.69
46		251/0.19
47		294/0.37
48		234/0.34
49		248/0.37
50		280/0.37
51		294/0.39
52		265/0.22
53		304/0.51
54		324/0.37

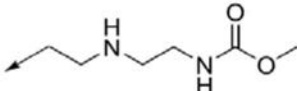
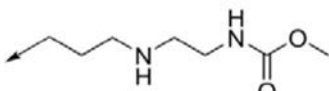
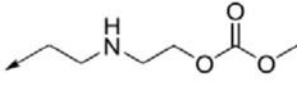
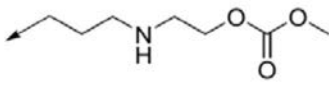
[1621] [表4-3]

[1622]

55		298/0.50
56		383/0.67
57		343/0.52
58		342/0.60
59		357/0.52
60		328/ 0.39
61		314/0.39
62		305/0.38
63		319/0.40
64		337/0.38
65		295/0.33
66		309/0.37

[1623] [表4-4]

[1624]

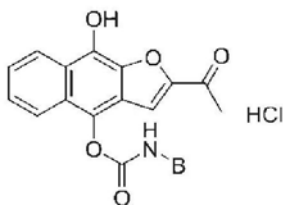
67		309/0.37
68		323/0.39
69		296/0.33
70		324/0.42

[1625] 实施例71-77 (类似于实施例15的化合物)

[1626] 使用相应的通过参考例7和参考例9中所述的反应/处理制备的原料化合物,并进行参考例15和实施例15中所述的反应/处理,得到表5中所示的化合物。

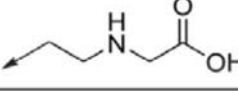
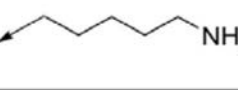
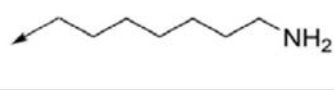
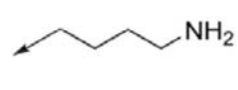
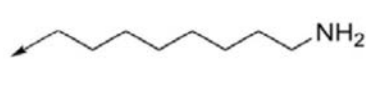
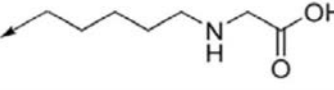
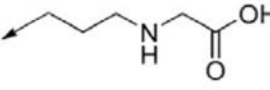
[1627] [化学式87]

[1628]



[1629] [表5]

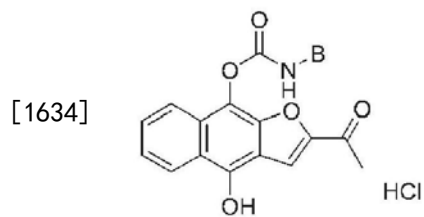
[1630]

实施例	B	(LC-MS: $[M+H]^+$ /Rt (min))
71		387/0.51
72		371/0.54
73		399/0.61
74		357/0.52
75		413/0.70
76		429/0.57
77		401/0.52

[1631] 实施例78至92 (类似于实施例20的化合物)

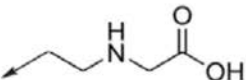
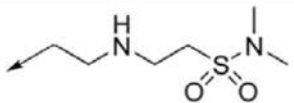
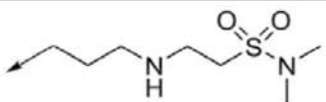
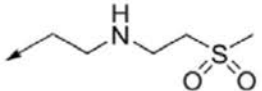
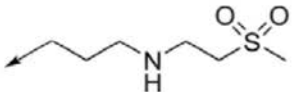
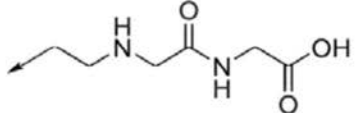
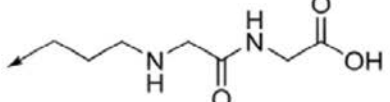
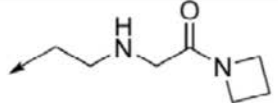
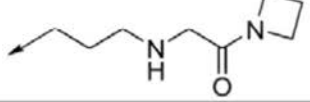
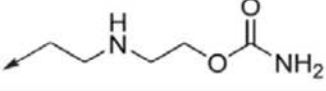
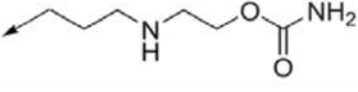
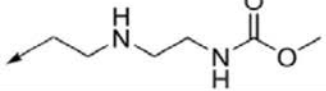
[1632] 使用相应的通过参考例7和参考例9中所述的反应/处理制备的原料化合物, 并进行参考例16和实施例20中所述的反应/处理, 得到表6中所示的化合物。

[1633] [化学式88]

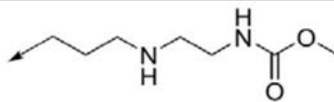
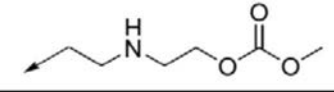
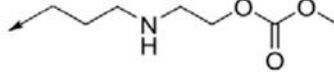


[1635] [表6-1]

[1636]

实施例	B	(LC-MS: $[M+H]^+$ /Rt (min))
78		387/0.51
79		464/0.55
80		478/0.56
81		435/0.50
82		449/0.53
83		444/0.55
84		458/0.51
85		426/0.51
86		440/0.50
87		416/0.48
88		430/0.50
89		430/0.52

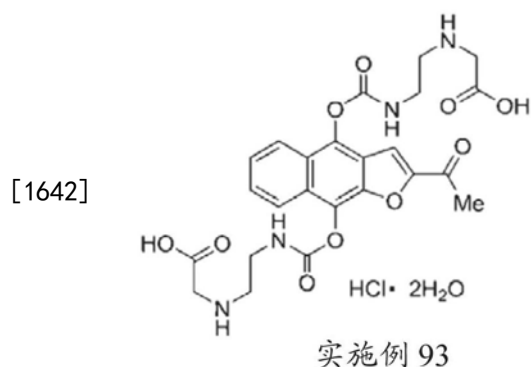
[1637] [表6-2]

[1638]	90		440/0.54
	91		431/0.58
	92		445/0.56

[1639] 实施例93

[1640] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸一盐酸盐二水合物

[1641] [化学式89]



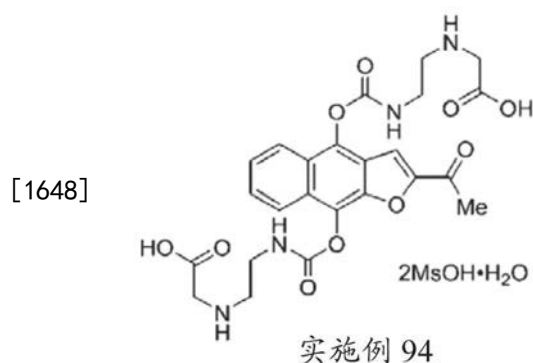
[1643] 用0.1%盐酸水溶液(5.00mL)重结晶实施例4(1.00g),得到实施例93(689mg)。

[1644] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 0.1M DC1) δ 2.45 (3H, s), 3.35 (4H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.64 (4H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 3.99 (4H, s), 7.52-7.55 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.97 (2H, d, $J=9.2\text{Hz}$)。

[1645] 实施例94

[1646] 2,2'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二甲磺酸盐一水合物

[1647] [化学式90]



[1649] 在70℃下搅拌实施例4A(0.30g)和甲磺酸(0.23mL)的THF(3.0mL)-水(0.20mL)溶液1.5小时,然后在室温下搅拌过夜。用THF洗涤沉淀的固体,得到实施例94(0.25g)。

[1650] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 2.29 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.20 (4H, m), 3.53 (4H, m),

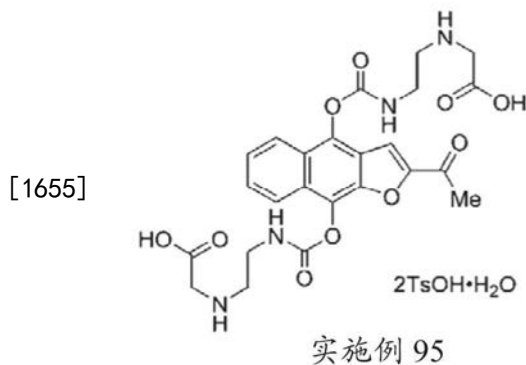
4.02 (4H,m) , 7.11 (4H,d) , 7.48 (4H,d) , 7.67 (2H,m) , 8.11 (2H,m) , 8.12 (1H,s) , 8.51 (2H,m) , 9.05 (4H,m) , 13.87 (2H,br) 。

[1651] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 266/0.39$)

[1652] 实施例95

[1653] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二甲苯磺酸盐一水合物

[1654] [化学式91]



[1656] 在70℃下搅拌实施例4A (0.10g) 和甲苯磺酸 (0.11g) 的乙腈 (1.0mL) - 水 (0.064mL) 溶液4小时。然后,用乙酸乙酯稀释该溶液,并在室温下搅拌15分钟。除去乙酸乙酯后,用乙酸乙酯进一步洗涤残余物两次,得到实施例95 (0.099g) 。

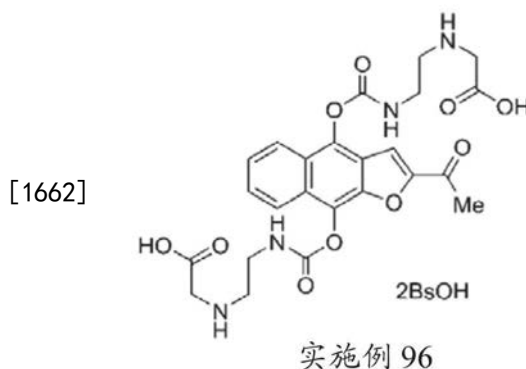
[1657] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (6H,s) , 2.63 (3H,s) , 3.20 (4H,m) , 3.53 (4H,m) , 4.02 (4H,m) , 7.11 (4H,d) , 7.48 (4H,d) , 7.67 (2H,m) , 8.11 (2H,m) , 8.12 (1H,s) , 8.51 (2H,m) , 9.05 (4H,m) , 13.87 (2H,br) 。

[1658] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 266/0.36$)

[1659] 实施例96

[1660] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸二苯磺酸盐

[1661] [化学式92]



[1663] 在70℃下搅拌实施例4A (0.10g) 和苯磺酸 (0.38g) 的THF (3.0mL) - 水 (0.10mL) 溶液2.5小时。然后,用乙酸乙酯稀释该溶液,并在室温下搅拌20分钟。除去乙酸乙酯后,用乙酸乙酯进一步洗涤残余物两次,得到实施例96 (0.080g) 。

[1664] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 2.63 (3H,s) , 3.20 (4H,m) , 3.53 (4H,m) , 4.02 (4H,m) , 7.31 (4H,m) , 7.60 (4H,m) , 7.67 (2H,m) , 8.11 (2H,m) , 8.12 (1H,s) , 8.52 (2H,m) , 9.05 (4H,m) ,

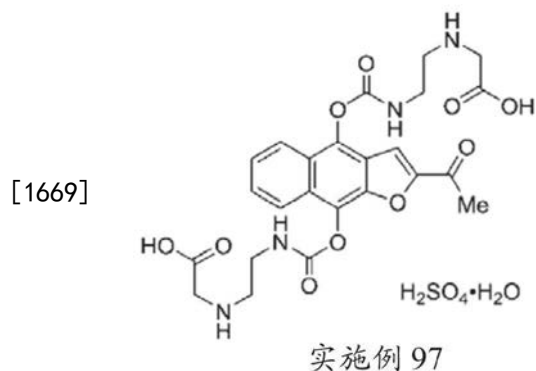
13.87 (2H, br)。

[1665] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 266/0.36$

[1666] 实施例97

[1667] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸一硫酸盐一水合物

[1668] [化学式93]



[1670] 向加热至70℃的实施例4A (0.21g) 的乙腈 (3.0mL) 溶液中加入1mol/L硫酸 (1.0mL), 在90℃下搅拌该溶液3小时。用THF (20ml) 稀释该反应溶液, 然后在室温下搅拌30分钟。用THF洗涤沉淀的固体, 得到实施例97 (0.15g)。

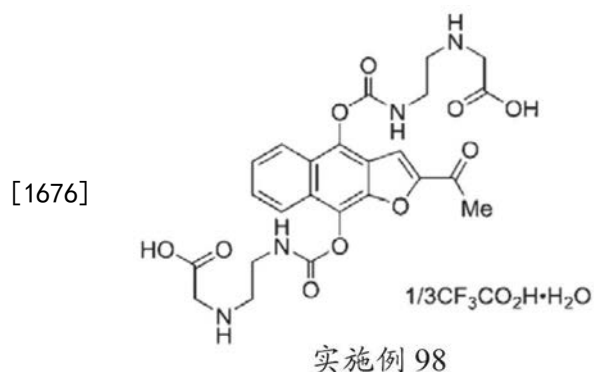
[1671] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.62 (3H, s), 3.39 (4H, m), 3.71 (4H, m), 3.85 (4H, m), 7.67 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.12 (2H, m)。

[1672] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 266/0.38$

[1673] 实施例98

[1674] 2,2'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二乙酸1/3三氟乙酸盐一水合物

[1675] [化学式94]



[1677] 在70℃下搅拌实施例4A (0.20g) 的三氟乙酸 (0.50mL) - 水 (0.10mL) 溶液2小时。将三氟乙酸 (0.25mL) 和水 (0.05mL) 加入该反应溶液中, 并在70℃下进一步搅拌1.5小时。用THF (20ml) 稀释该反应溶液, 然后在0℃下搅拌30分钟。用THF洗涤沉淀的固体, 得到实施例98 (0.10g)。

[1678] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.57 (3H, s), 3.38 (4H, m), 3.68 (4H, m), 4.02 (4H, m), 7.62 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.07 (2H, m)。

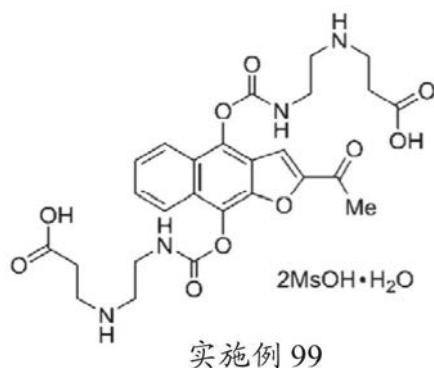
[1679] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/R_t(\text{min}) = 266/0.36$

[1680] 实施例99

[1681] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二甲磺酸盐一水合物

[1682] [化学式95]

[1683]



[1684] 在70℃下搅拌实施例5A (0.17g) 和甲磺酸 (0.13mL) 的乙腈 (3.0mL) - 水 (0.1mL) 溶液2小时。然后,用乙酸乙酯稀释该溶液,并在室温下搅拌1小时。用乙酸乙酯洗涤沉淀的固体,得到实施例99 (0.13g)。

[1685] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_6O) δ : 2.34 (6H, s), 2.63 (3H, s), 2.71 (4H, m), 3.15-3.28 (8H, m), 3.51 (4H, m), 7.62-7.72 (2H, m), 8.11 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.50 (2H, m), 8.61 (4H, br), 12.74 (2H, br)。

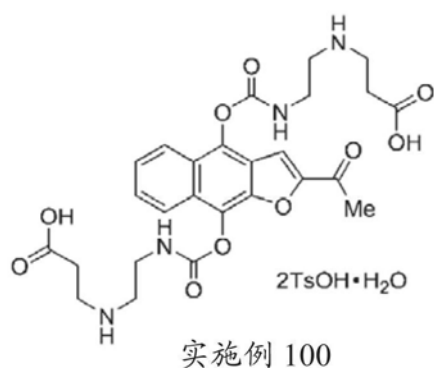
[1686] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.39$)

[1687] 实施例100

[1688] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二甲苯磺酸盐一水合物

[1689] [化学式96]

[1690]



[1691] 在80℃下搅拌实施例5A (0.095g) 和甲苯磺酸 (0.21g) 的THF (3.0mL) - 水 (0.059mL) 溶液1小时。用THF和氯仿洗涤沉淀的固体,得到实施例100 (0.075g)。

[1692] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_6O) δ : 2.28 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.14-3.29 (8H, m), 3.47-3.53 (4H, m), 7.11 (4H, d), 7.47 (4H, d), 7.62-7.72 (2H, m), 8.10 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.50 (2H, m), 8.58 (4H, br), 12.76 (2H, br)。

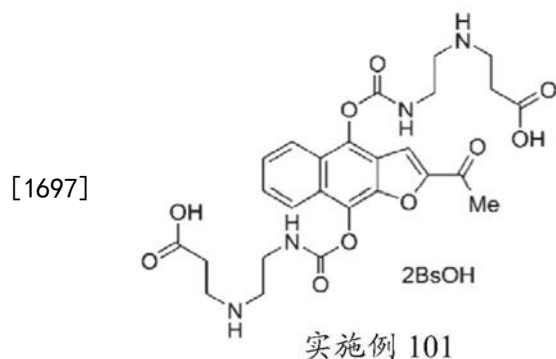
[1693] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.45$)

[1694] 实施例101

[1695] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷

二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸二苯磺酸盐

[1696] [化学式97]



[1698] 在80℃下搅拌实施例5A (0.10g) 和苯磺酸 (0.18g) 的THF (3.0mL) - 水 (0.062mL) 溶液1小时, 然后浓缩。用氯仿洗涤残余物, 然后悬浮在THF中, 并在室温下搅拌1分钟。用THF洗涤沉淀的固体, 得到实施例101 (0.043g)。

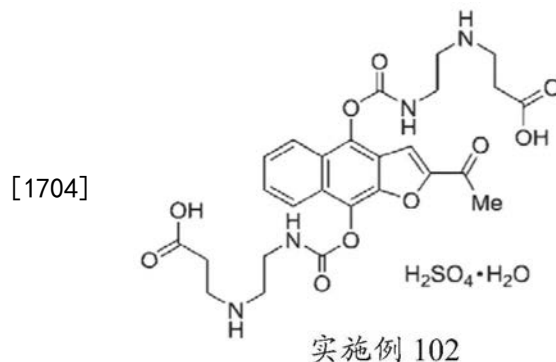
[1699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_6O) δ : 2.63 (3H, s), 2.67-2.81 (4H, m), 3.14-3.31 (8H, m), 3.47-3.53 (4H, m), 7.28-7.34 (6H, m), 7.58-7.61 (4H, m), 7.67 (2H, m), 8.10 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.50 (2H, m), 8.60 (4H, br)。

[1700] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/Rt$ (min)) = 280/0.35

[1701] 实施例102

[1702] 3,3'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸一硫酸盐一水合物

[1703] [化学式98]



[1705] 向加热至70℃的实施例5A (0.15g) 的乙腈 (3.0mL) 溶液中加入1mol/L硫酸 (0.70mL), 在90℃下搅拌该溶液2小时。用乙酸乙酯稀释该溶液, 然后在室温下搅拌1小时。用乙酸乙酯洗涤沉淀的固体, 得到实施例102 (0.11g)。

[1706] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.50 (3H, s), 2.75 (4H, t), 3.25-3.32 (8H, m), 3.58 (4H, t), 7.49-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, s), 8.00 (2H, d)。

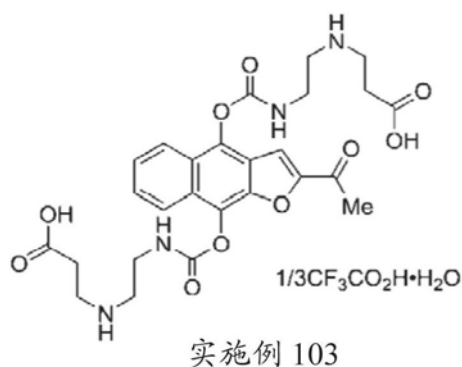
[1707] (LC-MS: $[M+2H]^{2+}/Rt$ (min)) = 280/0.48

[1708] 实施例103

[1709] 3,3'-((((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))二丙酸1/3三氟乙酸盐一水合物

[1710] [化学式99]

[1711]



[1712] 在70℃下搅拌实施例5A (0.15g) 的三氟乙酸 (0.40mL) - 水 (0.080mL) 溶液50分钟。用THF (XXml) 稀释该反应溶液, 然后在室温下搅拌30分钟。用THF洗涤沉淀的固体, 得到实施例103 (0.11g)。

[1713] ¹H-NMR (400MHz, D₂O) δ: 2.54 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.25-3.31 (8H, m), 3.59 (4H, t), 7.51-7.61 (2H, m), 7.85 (1H, s), 8.02 (2H, d)。

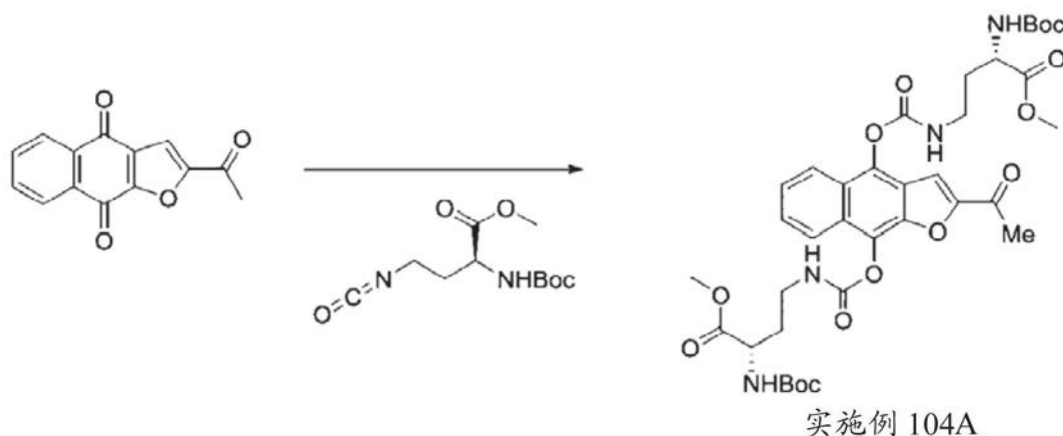
[1714] (LC-MS: [M+2H]²⁺/Rt (min)) = 280/0.39

[1715] 实施例104A

[1716] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-双(2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸二甲酯

[1717] [化学式100]

[1718]



[1719] 在氮气氛下在室温下搅拌2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮 (200mg)、锌 (218mg)、连二亚硫酸钠 (725mg)、二异丙基乙胺 (1.45mL) 和四正丁基溴化铵 (27mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (11.9mL) 悬浮液1小时。然后, 将悬浮液冷却至0℃, 并将用与参考例1同样的方法由(s)-4-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲氧基-5-氧代戊酸 (653mg) 制备的(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-异氰酸酯基丁酸甲酯的甲苯溶液历时15分钟滴入其中。在0℃下搅拌40分钟后, 通过硅藻土过滤反应溶液, 并用乙酸乙酯洗涤硅藻土。将饱和氯化铵水溶液加入滤液中, 并分离有机层。然后, 用乙酸乙酯进一步萃取水层两次。所得有机层用无水硫酸钠干燥后, 滤出硫酸钠, 减压蒸发溶剂。通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=1:1~3:7) 纯化残余物, 得到实施例104A (256mg)。

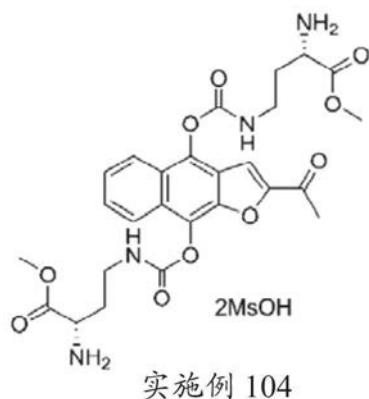
[1720] (LC-MS: [M-Boc+H]⁺/Rt (min)) = 659/1.04

[1721] 实施例104

[1722] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-双(2-氨基丁酸甲酯)二甲磺酸盐

[1723] [化学式101]

[1724]



[1725] 在90℃下搅拌实施例104A (0.052g) 和甲磺酸 (0.018mL) 的乙腈 (0.50mL) 溶液1小时。用乙酸乙酯稀释该反应溶液,并在室温下搅拌10分钟。用乙酸乙酯洗涤沉淀的固体,得到实施例104 (0.046g)。

[1726] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.02-2.19 (4H, m), 2.31 (6H, s), 2.63 (3H, s), 3.25-3.42 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.21 (2H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.04 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.36-8.52 (6H, m)。

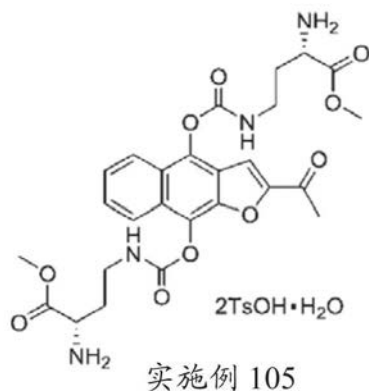
[1727] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.46$

[1728] 实施例105

[1729] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-双(2-氨基丁酸甲酯)二甲苯磺酸盐一水合物

[1730] [化学式102]

[1731]



[1732] 在80℃下搅拌实施例104A (0.10g) 和甲苯磺酸 (0.26g) 的THF (3.0mL) - 水 (0.073mL) 溶液1.5小时,然后在室温下搅拌过夜。用THF和氯仿洗涤沉淀的固体,得到实施例105 (0.10g)。

[1733] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.00-2.21 (4H, m), 2.28 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.27-3.41 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, m), 7.11 (4H, d), 7.47 (4H, d), 7.66 (2H, m), 8.04 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.38-8.52 (6H, m)。

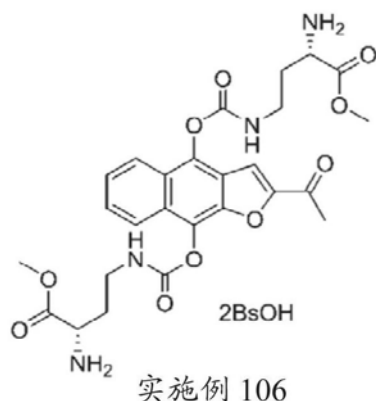
[1734] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.42$

[1735] 实施例106

[1736] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-双(2-氨基丁酸甲酯)二苯磺酸盐

[1737] [化学式103]

[1738]



[1739] 在80℃下搅拌实施例104A (0.078g) 和苯磺酸 (0.16g) 的THF (2.5mL) - 水 (0.055mL) 溶液1小时。用THF和氯仿洗涤沉淀的固体,得到实施例106 (0.10g)。

[1740] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.01-2.20 (4H, m), 2.63 (3H, s), 3.26-3.41 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, m), 7.27-7.34 (6H, m), 7.58-7.71 (6H, m), 8.04 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.38-8.51 (6H, m)。

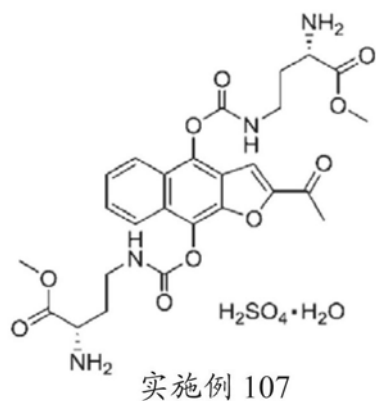
[1741] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.48$)

[1742] 实施例107

[1743] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-双(2-氨基丁酸甲酯)一硫酸盐一水合物

[1744] [化学式104]

[1745]



[1746] 向加热至50℃的实施例104A (0.070g) 的乙腈 (3.0mL) 溶液中加入浓硫酸 (1滴), 在50℃下搅拌该溶液30分钟。用乙酸乙酯洗涤沉淀的固体,得到实施例107 (0.066g)。

[1747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.08-2.27 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.37-3.43 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.15-4.21 (2H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.72-7.75 (1H, br), 7.93-7.98 (2H, m)。

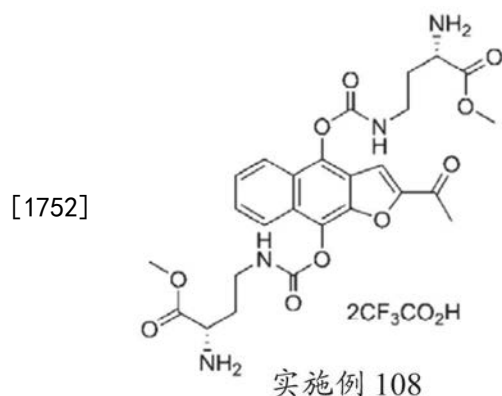
[1748] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.48$)

[1749] 实施例108

[1750] 4,4'-((((2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基)双(氧基))双(羰基))双(氮烷

二基)) (2s,2's)-双(2-氨基丁酸甲酯)双三氟乙酸盐

[1751] [化学式105]



[1753] 在室温下搅拌实施例104A (0.11g) 的三氟乙酸 (1.0mL) 溶液30分钟,然后浓缩。将该残余物悬浮在乙酸乙酯中,然后在室温下搅拌30分钟。用乙酸乙酯洗涤沉淀的固体,得到实施例108 (0.076g)。

[1754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 2.11-2.28 (4H, m), 2.53 (3H, s), 3.37-3.44 (4H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.96-8.00 (2H, m)。

[1755] (LC-MS: $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/\text{Rt}(\text{min}) = 280/0.49$

[1756] 测试例

[1757] 在下文中,示出了本发明代表性化合物的测试结果,并描述了化合物的化学特性和药代动力学。然而,本发明不限于这些测试例。

[1758] 测试例1:转化为2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的转化率的评估

[1759] 对于测试化合物,测量了在人类血浆、CD1小鼠血浆和pH 7.4磷酸盐缓冲液中测试化合物的降低率及其转化为2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的转化率。

[1760] 将测试化合物在37℃下以浓度1 $\mu\text{mol/L}$ 在人类血浆 (cat.no.12250210, COSMO BIO)、CD1小鼠血浆 (cat.no.AP3054, KAC) 和磷酸盐缓冲液中温育,并在预定时间 (0、5、10、30、60和120分钟) 时移除。进行蛋白质去除处理后,用LC-MS分析。应当指出,蛋白质去除处理使用的乙腈含有10%体积的1mol/L盐酸;1%体积的46%柠檬酸;和苯妥英作为内标。

[1761] LC-MS的测定条件如下所述。

[1762] LC-MS条件柱:Kinetex 2.6 μ PFP 100A 50 \times 2.1mm

[1763] 柱温:40℃

[1764] 流动相:A:含0.1%甲酸的水

[1765] B:含0.1%甲酸的乙腈

[1766] A/B(min):95/5 (0) \rightarrow 5/95 (3) \rightarrow 5/95 (4) \rightarrow 95/5 (4.1) \rightarrow 95/5 (6)

[1767] 流速:0.4mL/min

[1768] 检测:ESI (正模式)

[1769] 注射体积:10 μL

[1770] 结果示于表7中。以实施例6为代表的本发明化合物的分解在人类血浆、CD1小鼠血浆和pH 7.4磷酸盐缓冲液的所有条件下都快速进行。已证实没有种间差异。

[1771] 关于转化率,已证实即使在不含酶的pH 7.4磷酸盐缓冲液中也能快速生成活化形

式2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(活化形式1),在pH 7.4磷酸盐缓冲液中与人类血浆和CD1小鼠血浆中的水平相同。该结果表明测试化合物是通过除酶促转化之外的途径转化为活化形式并几乎不表现出种间差异的前药。

[1772] [表7]

(%测量值)

[1773]

温育时间 (min)		0	5	10	30	60	120
人类血浆	实施例 6	100	0	0	0	0	0
	活化形式	0	24	31	48	64	71
CD1 小鼠血浆	实施例 6	100	0	0	0	0	0
	活化形式	0	23	31	63	67	76
磷酸盐 缓冲液 (pH 7.4)	实施例 6	100	0	0	0	0	0
	活化形式	0	20	29	55	61	78

[1774] 由内标物质、苯妥英和活性形式2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之间LC-MS的峰面积比来计算测量值,并以%表示。

[1775] 以与实施例6相同的方式,将温育时间设定为120分钟以上,测量了在人类血浆、CD1小鼠血浆和pH 7.4磷酸盐缓冲液中各测试化合物转化为2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的转化率。结果示于表8中。证实了一系列本发明化合物除了在人类血浆和CD1小鼠血浆中,在pH 7.4磷酸盐缓冲液中也能转化为2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。因此,证实了一系列本发明测试化合物可以通过酶促转化以外的途径转化为活化形式。

[1776] [表8-1]

(%测量值)

温育时间 (120 min)	人类血浆	CD1 小鼠血浆	磷酸盐 缓冲液 (pH 7.4)
实施例 1	74	100	79
实施例 2	87	76	59
实施例 3	82	72	40
实施例 4	93	79	53
实施例 5	96	80	70
实施例 7	69	51	41
实施例 8	79	79	49
实施例 9	65	81	50
实施例 10	89	59	58
实施例 11	100	100	58
实施例 12	63	78	63
实施例 13	95	50	13
实施例 15	89	93	100
实施例 17	80	81	80
实施例 18	81	73	80
实施例 20	65	73	57
实施例 21	40	44	24
实施例 22	37	56	22
实施例 28	73	85	34
实施例 32	81	74	46
实施例 33	100	100	47
实施例 34	41	52	24
实施例 35	78	70	38
实施例 36	73	66	46
实施例 37	35	33	17
实施例 38	85	72	39
实施例 39	80	62	31
实施例 40	89	86	50
实施例 41	86	81	52
实施例 42	69	N.T.	54

[1777]

[1778] [表8-2]

[1779]

实施例 43	81	N.T.	63
实施例 44	88	N.T.	48
实施例 45	84	N.T.	48
实施例 46	59	N.T.	54
实施例 47	92	N.T.	65
实施例 48	71	N.T.	59
实施例 49	77	N.T.	58
实施例 50	96	N.T.	61
实施例 51	70	N.T.	55
实施例 52	78	N.T.	55
实施例 53	100	N.T.	41
实施例 55	86	N.T.	63
实施例 56	63	N.T.	30
实施例 57	68	N.T.	34
实施例 58	81	N.T.	40
实施例 59	81	N.T.	66
实施例 60	68	N.T.	39
实施例 61	87	N.T.	55
实施例 62	65	N.T.	37
实施例 63	59	N.T.	51
实施例 64	57	N.T.	40
实施例 65	81	N.T.	73
实施例 66	59	N.T.	44
实施例 67	78	N.T.	60
实施例 68	73	N.T.	59
实施例 69	90	N.T.	71
实施例 70	66	N.T.	48
实施例 71	61	68	70
实施例 72	53	42	38
实施例 73	88	63	66
实施例 74	70	62	82
实施例 75	79	60	45
实施例 76	68	71	57
实施例 77	68	70	66
实施例 78	54	66	43

[1780] [表8-3]

[1781]

实施例 79	71	N.T.	39
实施例 80	54	N.T.	32
实施例 81	74	N.T.	27
实施例 82	74	N.T.	25
实施例 83	67	67	31
实施例 84	42	N.T.	31
实施例 85	38	N.T.	37
实施例 86	55	N.T.	38
实施例 87	38	N.T.	36
实施例 88	27	N.T.	26
实施例 89	63	N.T.	58
实施例 90	34	N.T.	26
实施例 91	61	N.T.	45
实施例 92	34	N.T.	26
实施例 93	95	N.T.	72
实施例 94	75	N.T.	53
实施例 95	70	N.T.	54
实施例 97	81	N.T.	61
实施例 98	90	N.T.	66
实施例 99	83	N.T.	60
实施例 100	100	N.T.	76
实施例 101	71	N.T.	56
实施例 102	79	N.T.	59
实施例 103	77	N.T.	53
实施例 104	82	N.T.	57
实施例 105	99	N.T.	65
实施例 106	86	N.T.	55
实施例 107	81	N.T.	50
实施例 108	77	N.T.	44

[1782] 由内标物质、苯妥英和活性形式2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮之间LC-MS的峰面积比来计算测量值,并以%表示。N.T.是指没有进行测试。

[1783] 测试例2:溶液稳定性测试

[1784] 对于实施例6、实施例11和实施例22,测量了在各pH下的稳定性。使浓度为25umol/L的测试化合物在pH 2.0、3.0、5.0、7.4和9.0的各缓冲液在25℃下静置。在0、3、6、9、12和24小时后,用HPLC测量。

[1785] 在各pH下使用的缓冲液如下所述。

[1786] pH 2.0:50mmol/L甘氨酸缓冲液

[1787] pH3.0:50mmol/L柠檬酸盐缓冲液

[1788] pH5.0:50mmol/L柠檬酸盐缓冲液

[1789] pH 7.4:50mmol/L磷酸盐缓冲液

[1790] pH 9.0:50mmol/L甘氨酸缓冲液

[1791] HPLC的测定条件如下所述。

[1792] HPLC条件柱:Acquity UPLC BEH C18,1.7um,50×2.1mm

[1793] 柱温:40℃

[1794] 流动相:A:含0.1%三氟乙酸的水

[1795] B:乙腈

[1796] A/B(min):95/5(0)→0/100(3.5)→0/100(4)→95/5(4.01)→95/5(5)

[1797] 流速:0.8mL/min

[1798] 检测:紫外-可见光检测器,测量波长254nm

[1799] 注射体积:5uL

[1800] 测试结果示于表9、10和11中。

[1801] 证实了实施例6和实施例11在pH 2.0下非常稳定,在pH 3下具有足够的稳定性。在pH 5.0的情况下,12小时后的残留率证实为0%,并且在pH 7.4和pH 9.0下,证实了在3小时后已经为0%。

[1802] 证实了实施例22具有足够的稳定性,尽管在pH 2.0和pH 3.0下观察到轻微分解。在pH 5.0的情况下,24小时后的残留率证实为24.5%,在pH 7.4和pH 9.0下,证实了3小时后残留率就已经为0%。

[1803] 从上述结果可以证实,以实施例6、实施例11和实施例22为代表的一系列本发明化合物的分解pH依赖性地和化学地进行。本测试结果示出,一系列本发明化合物可以通过制备成pH 2.0或pH 3.0的给药溶液而成为具有足够稳定性的静脉内给药的前药。

[1804] [表9]

(%实施例6的残留率)

时间 (hr)	0	3	6	9	12	24
pH 2.0	100	100	100	100	100	99.8
pH 3.0	100	99.0	98.2	97.5	96.6	93.6
pH 5.0	100	27.3	10.8	3.6	0	0
pH 7.4	100	0	0	0	0	0
pH 9.0	100	0	0	0	0	0

[1806] [表10]

(%实施例11的残留率)

[1807]

时间 (hr)	0	3	6	9	12	24
pH 2.0	100	100	102	102	104	102
pH 3.0	100	98.6	97.3	98.8	94.5	90.7
pH 5.0	100	36.0	14.0	5.2	0	0
pH 7.4	100	0	0	0	0	0
pH 9.0	100	0	0	0	0	0

[1808] [表11]

(%实施例22的残留率)

[1809]

时间 (hr)	0	3	6	9	12	24
pH 2.0	100	97.0	96.3	97.8	97.1	91.8
pH 3.0	100	98.6	97.8	96.9	96.0	92.6
pH 5.0	100	81.2	69.4	58.8	49.7	24.5
pH 7.4	100	0	0	0	0	0
pH 9.0	100	0	0	0	0	0

[1810] 测试例3:溶解度测试

[1811] 测量了“实施例”部分描述的水溶性前药的溶解度。将水溶性前药加入50mmol/L甘氨酸缓冲液(pH 2.0)中。在室温下振荡24小时后,通过膜过滤器过滤混合物,然后用HPLC测量滤液。

[1812] HPLC的测定条件如下所述。

[1813] HPLC条件柱:Acquity UPLC BEH C18,1.7 μ m,50 \times 2.1mm

[1814] 柱温:40 $^{\circ}$ C

[1815] 流动相:A:含0.1%三氟乙酸的水

[1816] B:乙腈

[1817] A/B(min):95/5(0) \rightarrow 0/100(3.5) \rightarrow 0/100(4) \rightarrow 95/5(4.01) \rightarrow 95/5(9)

[1818] 流速:0.4mL/min

[1819] 检测:紫外-可见检测器,测量波长254nm

[1820] 注射体积:5 μ L

[1821] 测试结果示于表12中。表明本发明的一系列水溶性前药表现出高水溶性,能够进行静脉内给药。应当指出,W02012/119265中所述的口服给药用前药2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双(2,2-二甲基丙酸酯)和W02013/120229中所述的肠胃外给药用前药2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基二辛酸酯各自完全不同于一系列本发明化合物,并且表现出非常低的溶解度。

[1822] [表12-1]

[1823]

实施例编号或化合物名称	在pH 2.0缓冲液中的溶解度
4	>5.0 mg/mL
5	>5.0 mg/mL
6	2.8 mg/mL
10	>5.0 mg/mL
11	>5.0 mg/mL
22	>5.0 mg/mL
23	>5.0 mg/mL
32	>5.0 mg/mL
33	>5.0 mg/mL
34	>5.0 mg/mL
35	>5.0 mg/mL
36	>5.0 mg/mL
37	>5.0 mg/mL
38	>5.0 mg/mL
39	>5.0 mg/mL
40	>5.0 mg/mL
41	>5.0 mg/mL
42	>5.0 mg/mL
43	>5.0 mg/mL
44	>5.0 mg/mL
45	>5.0 mg/mL
46	>5.0 mg/mL
47	>5.0 mg/mL
48	>5.0 mg/mL
49	>5.0 mg/mL
50	0.1 mg/mL
51	0.1 mg/mL
52	>5.0 mg/mL
53	>5.0 mg/mL
55	>5.0 mg/mL
56	3.3 mg/mL
57	>5.0 mg/mL
58	1.5 mg/mL
59	>5.0 mg/mL
60	>5.0 mg/mL
61	2.5 mg/mL
62	>5.0 mg/mL
63	>5.0 mg/mL

[1824] [表12-2]

[1825]

64	>5.0 mg/mL
65	>5.0 mg/mL
66	>5.0 mg/mL
67	>5.0 mg/mL
68	>5.0 mg/mL
69	>5.0 mg/mL
70	>5.0 mg/mL
71	0.1 mg/mL
72	2.4 mg/mL
73	0.1 mg/mL
74	4.9 mg/mL
75	0.1 mg/mL
76	0.4 mg/mL
77	0.5 mg/mL
78	0.1 mg/mL
79	0.3 mg/mL
80	1.0 mg/mL
81	0.9 mg/mL
82	0.1 mg/mL
83	>5.0 mg/mL
84	>5.0 mg/mL
85	4.1 mg/mL
86	>5.0 mg/mL
87	4.0 mg/mL
88	3.2 mg/mL
89	>5.0 mg/mL
90	>5.0 mg/mL
91	3.6 mg/mL
92	>5.0 mg/mL
93	3.5 mg/mL
94	>5.0 mg/mL
95	>5.0 mg/mL
97	2.9 mg/mL
98	>5.0 mg/mL
99	>5.0 mg/mL
100	>5.0 mg/mL
101	>5.0 mg/mL
102	>5.0 mg/mL
103	>5.0 mg/mL
104	>5.0 mg/mL
105	>5.0 mg/mL
106	>5.0 mg/mL
107	>5.0 mg/mL

[1826] [表12-3]

[1827]

108	>5.0 mg/mL
2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基双(2,2-二甲基丙酸酯)	<0.0001 mg/mL
2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二基二辛酸酯	<0.0001 mg/mL

[1828] 测试例4:药代动力学测试

[1829] 对于“实施例”部分中描述的水溶性前药,测量了血浆中2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(活化形式1)的浓度。动物种类、给药方法、制备标准溶液的方法以及测量血浆中浓度的方法如下所述。

[1830] 动物:7周龄的雄性CD1 (ICR) 小鼠用作实验动物。

[1831] 给药方法:称量测试物质,然后溶于50mmol/L甘氨酸缓冲盐水 (pH 2.0) 中以产生给药溶液。测量小鼠的体重,并静脉内给药制备的给药溶液。

[1832] 血液收集方法:将肝素加入血液收集容器中,从小鼠收集血液。向所得到的血液中加入1%体积的46%柠檬酸。然后将其离心以获得血浆。向所收集的血浆中加入10%体积的1mol/L的HCl,以产生血浆样品。将10体积%的1mol/L HCl加入到空白血浆中而获得的样品用作空白样品。

[1833] 制备标准溶液:称量1mg测试样品,并使用量瓶将其溶于10mL乙腈中,以制备100ug/mL的标准溶液。

[1834] 血浆中浓度的测定:将100ug/mL标准溶液稀释在50%乙腈溶液中,制备成目标浓度的校准曲线样品。将20uL的空白样品加入18uL的校准曲线样品中,以制备血浆校准曲线样品。将18uL 50%乙腈溶液加入20uL经给药的血浆样品中,以制备用于血浆分析的样品。将含有内标的100uL乙腈(含有1体积%的10mol/L HCl)分别加入到血浆校准曲线样品和用于血浆分析的样品中。应当指出,苯妥英用作内标,其浓度为100nmol/L。用LC-MS分析10uL的各样品。由MS中测试物质的峰面积除以内标的峰面积的值(峰值比)和血浆校准曲线样品的浓度制成校准曲线。样品中的浓度由各样品的峰值比和校准曲线来计算。

[1835] 测试结果示于表13、14、15、16和17中。证实了通过静脉内给药样品4、5、6、11和23中的每一种,由各样品快速产生2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(活化形式1)。

[1836] 除了测试例4的结果,还鉴于测试例1的结果,对于一系列本发明化合物,预期就像在小鼠中一样,在人体中也能够产生2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮。因此,能够预期到2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(其在肠胃外给药的应用中受到限制)的应用得到扩展,本发明化合物是非常有用的。

[1837] [表13]

血浆	实施例 4 化合物浓度 (umol/L)				
	1	2	3	平均值	S.D.
10.0 mg/kg (i.v.)					
0.083 hr	5.87	4.62	6.37	5.62	0.90
0.5 hr	1.04	2.05	1.14	1.41	0.56
1.0 hr	0.53	0.75	1.37	0.88	0.44
2.0 hr	0.17	0.14	0.14	0.15	0.02

[1839] [表14]

[1840]

血浆	实施例 5 化合物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)				
10.5 mg/kg (i.v.)	1	2	3	平均值	S.D.
0.083 hr	6.16	7.37	4.20	5.91	1.60
0.5 hr	1.82	2.59	2.04	2.15	0.39
1.0 hr	0.83	0.55	0.39	0.59	0.22
2.0 hr	0.20	0.67	0.12	0.33	0.30

[1841] [表15]

[1842]

血浆	实施例 6 化合物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)				
9.6 mg/kg (i.v.)	1	2	3	平均值	S.D.
0.083 hr	4.95	5.87	5.79	5.54	0.51
0.5 hr	1.17	1.07	1.66	1.30	0.32
1.0 hr	0.53	0.28	0.38	0.40	0.12
2.0 hr	0.25	0.50	0.41	0.39	0.13

[1843] [表16]

[1844]

血浆	实施例 11 化合物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)				
10.5 mg/kg (i.v.)	1	2	3	平均值	S.D.
0.083 hr	3.74	4.41	5.29	4.48	0.78
0.5 hr	0.69	1.17	1.39	1.08	0.36
1.0 hr	0.42	0.62	0.63	0.56	0.12
2.0 hr	0.36	0.28	0.08	0.24	0.15

[1845] [表17]

[1846]

血浆	实施例 23 化合物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)				
11.0 mg/kg (i.v.)	1	2	3	平均值	S.D.
0.083 hr	6.87	8.20	8.49	7.85	0.87
0.5 hr	1.12	0.85	1.67	1.22	0.42
1.0 hr	0.47	0.29	0.36	0.37	0.09
2.0 hr	0.08	0.06	0.12	0.09	0.03

[1847] 动物:7周龄的雄性CD1 (ICR) 小鼠用作实验动物。

[1848] 给药方法:称量测试物质,然后溶解于含有0.5%甲基纤维素的50mmol/L甘氨酸缓冲液 (pH2.0) 中以产生给药溶液。测定小鼠的体重,口服给药制备的给药溶液。

[1849] 血液收集方法:将肝素加入血液收集容器中,从小鼠收集血液。向所得血液中加入1%体积的46%柠檬酸。然后将其离心以获得血浆。向所收集的浆中加入10%体积的

1mol/L的HCl,以产生血浆样品。将10体积%的1mol/L HCl加入到空白血浆中而获得的样品用作空白样品。

[1850] 制备标准溶液:称量1mg测试样品,并使用量瓶将其溶解在10mL乙腈中,以制备100ug/mL的标准溶液。

[1851] 血浆中浓度的测定:将100ug/mL标准溶液稀释在50%乙腈溶液中,制备成目标浓度的校准曲线样品。将20uL的空白样品加入18uL的校准曲线样品中,以制备血浆校准曲线样品。将18uL 50%乙腈溶液加入20uL经给药的血浆样品中,以制备用于血浆分析的样品。将含有内标的100uL乙腈(含有1体积%的10mol/L HCl)分别加入到血浆校准曲线样品和用于血浆分析的样品中。应当指出,苯妥英用作内标,其浓度制成为100nmol/L。用LC-MS分析10uL的各样品。由MS中测试物质的峰面积除以内标的峰面积的值(峰值比)和血浆校准曲线样品的浓度制成校准曲线。样品中的浓度由各样品的峰值比和校准曲线来计算。

[1852] 测试结果示于表18、19和20中。证实了通过口服给药实施例4、5和11中的每一种,观察到了由各实施例化合物产生的高浓度的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮(活化形式1)。

[1853] 除了测试例4的结果,还鉴于测试例3的结果,可以预期到一系列本发明化合物是非常有用的,因为通过提高2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的水溶性,其口服吸收性增加,而该化合物由于其高结晶性,其口服给药时的吸收是目的。

[1854] [表18]

血浆	实施例 4 化合物浓度 (umol/L)				
	1	2	3	平均值	S.D.
251.2 mg/kg (p.o.)					
0.25 hr	2.74	2.17	2.88	2.60	0.37
0.5 hr	5.70	2.58	2.99	3.76	1.70
1.0 hr	10.91	3.01	3.82	5.91	4.35
2.0 hr	8.95	3.02	1.14	4.37	4.08
4.0 hr	6.00	9.28	4.70	6.66	2.36
6.0 hr	5.33	5.83	3.80	4.98	1.06
24.0 hr	0.06	0.24	0.08	0.13	0.10

[1856] [表19]

血浆	实施例 5 化合物浓度 (umol/L)				
	1	2	3	平均值	S.D.
262.9 mg/kg (p.o.)					
0.25 hr	4.62	4.25	3.98	4.28	0.32
0.5 hr	4.66	3.20	2.23	3.36	1.23
1.0 hr	14.74	7.58	10.28	10.87	3.62
2.0 hr	10.37	7.99	8.70	9.02	1.22
4.0 hr	8.37	8.20	7.99	8.19	0.19
6.0 hr	1.24	1.28	0.50	1.01	0.44
24.0 hr	ND	ND	0.03	0.01	0.02

[1858] [表20]

血浆	实施例 11 化合物浓度 ($\mu\text{mol/L}$)				
	1	2	3	平均值	S.D.
232.5 mg/kg (p.o.)					
0.25 hr	18.86	19.65	25.31	21.27	3.52
0.5 hr	17.48	11.45	17.11	15.35	3.38
1.0 hr	10.87	18.98	15.93	15.26	4.10
2.0 hr	13.53	6.62	13.57	11.24	4.00
4.0 hr	6.12	3.73	11.49	7.11	3.98
6.0 hr	2.37	0.60	0.75	1.24	0.98
24.0 hr	ND	ND	0.04	0.01	0.02

[1860] [工业实用性]

[1861] 包括与本发明有关的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的新型水溶性前药,其药理学上可接受的盐或其水合物或溶剂化物的药物组合物;或包括它们的水溶液的溶液型制剂表现出优异的溶解性,因为具有含亲核性胺的某种结构的氨基甲酸酯链或碳酸酯链。此外,由于作为活化形式的2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮通过pH依赖性和化学转化快速产生,种间差异和个体差异(这是临床问题)变小。因此,本发明化合物是非常有用的,因为可以扩展2-乙酰基萘并[2,3-b]呋喃-4,9-二酮的应用,而该化合物由于其高结晶性在口服给药时吸收是目的,并且其肠胃外给药的应用也受到限制。