



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109608443 B

(45) 授权公告日 2021.09.07

(21) 申请号 201811311714.9

J.F.梅尔曼 N.内文斯

(22) 申请日 2017.04.05

J.M.拉曼朱鲁 J.J.罗马诺

G.Z.王 G.叶 D.张

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 109608443 A

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

(43) 申请公布日 2019.04.12

代理人 何伟

(30) 优先权数据

62/319,358 2016.04.07 US

62/461,301 2017.02.21 US

62/461,975 2017.02.22 US

(51) Int.Cl.

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780022379.8 2017.04.05

(56) 对比文件

WO 2015185565 A1, 2015.12.10

US 2014364617 A1, 2014.12.11

WO 2011091446 A1, 2011.07.28

CN 103068824 A, 2013.04.24

(73) 专利权人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展  
有限公司

地址 英国米德尔塞克斯

(72) 发明人 A.K.查恩利 M.G.达西

J.W.多德森 X.董 T.V.休斯

J.康 L.K.莱斯特 Y.连 Y.李

审查员 谭爽

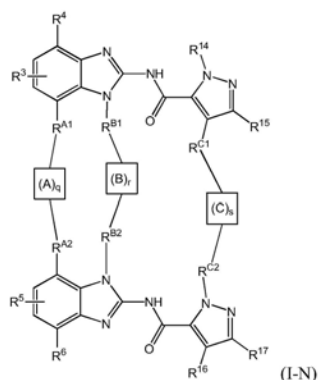
权利要求书1页 说明书341页

## (54) 发明名称

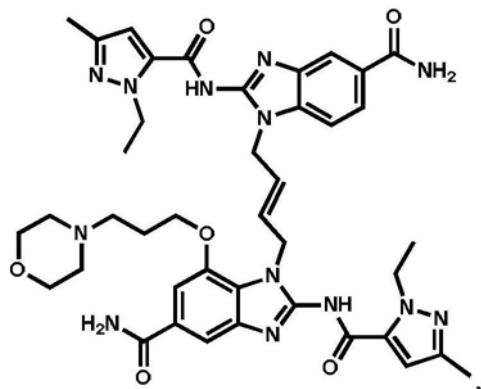
用作蛋白质调节剂的杂环酰胺

## (57) 摘要

本申请涉及用作蛋白质调节剂的杂环酰胺。具体地,本申请公开了具有式(I-N)的化合物,或其互变异构体,或其盐特别是药学上可接受的盐,其中q、r、s、A、B、C、R<sup>A1</sup>、R<sup>A2</sup>、R<sup>B1</sup>、R<sup>B2</sup>、R<sup>C1</sup>、R<sup>C2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>如本文定义。



1. 化合物, 其为 (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 且具有如下结构:



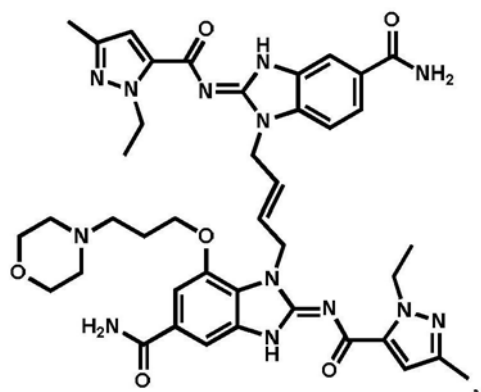
或其互变异构体,

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其为 (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1的化合物, 其为 (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺。

4. 根据权利要求1的化合物, 其由具有如下结构的 (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺表示:



或其药学上可接受的盐。

5. 药物组合物, 其包含根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或其互变异构体和药物上可接受的赋形剂。

6. 根据权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或其互变异构体在制备用于治疗STING-介导的疾病或障碍的药物中的用途。

7. 根据权利要求6的用途, 其中所述疾病或障碍为传染病。

8. 根据权利要求6的用途, 其中所述疾病或障碍为HIV。

## 用作蛋白质调节剂的杂环酰胺

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2017年4月5日;申请号:201780022379.8(国际申请号:PCT/IB2017/051945);发明名称:用作蛋白质调节剂的杂环酰胺)的分案申请。

[0002] 相关申请

[0003] 本申请要求2016年4月7日提交的美国临时申请号62/319358,2017年2月21日提交的美国临时申请号62/461301,和2017年2月22日提交的美国临时申请号62/461975,将其整体内容在此引入作为参考。

### 技术领域

[0004] 本发明涉及杂环酰胺,其可用作跨膜蛋白173(TMEMP173)的调节剂,其也称为STING(干扰素基因的刺激剂),以及制备和使用其的方法。

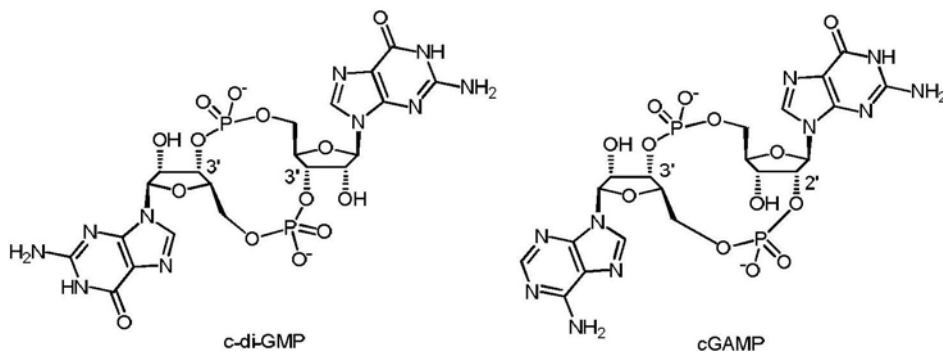
### 背景技术

[0005] 脊椎动物不断受到微生物侵袭的威胁,并进化出免疫防御机制,以消除感染的病原体。在哺乳动物中,这种免疫系统包括两个分支:天然免疫和适应性免疫。天然免疫系统是由模式识别受体(PRRs)启动的第一道防线,所述模式识别受体检测来自病原体的配体以及损伤相关的分子模式(Takeuchi O. et al, Cell, 2010:140, 805-820)。已经识别出越来越多的这些受体,包括Toll样受体(TLR)、C型凝集素受体、视黄酸诱导型基因I(RIG-1)样受体和NOD样受体(NLR)以及双链DNA传感器。PRRs的激活导致参与炎症应答的基因的上调,包括抑制病原体复制并促进适应性免疫的I型干扰素、促炎细胞因子和趋化因子。

[0006] 衔接蛋白STING(干扰素基因刺激蛋白)也已知为TMEMP173、MPYS、MITA和ERIS,其已经被识别为对胞质核酸的天然免疫应答中的中心信号分子(Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008:455, 674-678; WO2013/1666000)。STING的激活引起IRF3和NF $\kappa$ B通路的上调,从而诱导干扰素- $\beta$ 和其他细胞因子。STING对于病原体或宿主来源的胞质DNA的应答是至关重要的,并且对被成为环状二核苷酸(CDN)的不寻常核酸也是至关重要的。

[0007] CDN首先被识别为负责控制原核细胞中的众多应答的细菌二级信使。细菌CDN(如c-di-GMP)是以两个3',5'磷酸二酯连接键为特征的对称分子。

[0008]



[0009] 近来已经通过X射线晶体学证实了由细菌CDN直接激活STING(Burdette D L and Vance R E, Nature Immunology, 2013:14, 19-26)。因此,细菌CDN及其类似物作为潜在的疫苗佐剂已经引起了人们的兴趣(Libanova R. et al, Microbial Biotechnology 2012:5,

168-176;W02007/054279,W02005/087238)。

[0010] 最近,已经阐明了对胞质DNA的应答,并且显示出涉及通过被称为环状GMP-AMP合酶(cGAS,先前称为C6orf150或MB21D1)的酶产生一种新型哺乳动物CDN信号分子(称为cGAMP),其随后激活STING。与细菌CDN不同,cGAMP是一种不对称分子,特征在于它是混合的2',5'和3',5'磷酸二酯键(Gao P et al,Cell,2013:153,1094-1107)。cGAMP(II)与STING的相互作用也已经通过X射线晶体学证明(Cai X et al,Molecular Cell,2014:54,289-296)。

[0011] 干扰素首先被描述为可以保护细胞免受病毒感染的物质(Isaacs&Lindemann, J.Virus Interference.Proc.R.Soc.Lon.Ser.B.Biol.Sci.1957:147,258-267)。在人类中,I型干扰素是由染色体9上的基因编码并且编码干扰素 $\alpha$  (IFN $\alpha$ )的至少13种同工型和干扰素 $\beta$  (IFN $\beta$ )的一种同工型的相关蛋白家族。重组IFN $\alpha$ 是第一个批准的生物治疗剂,并且已成为病毒感染和癌症中的重要疗法。除了对细胞的直接抗病毒活性外,已知干扰素是作用于免疫系统细胞的免疫应答的高效调节剂。

[0012] 施用小分子化合物可以调节天然免疫应答(包括I型干扰素产生和其他细胞因子的活化或抑制),这成为治疗或预防包括病毒感染和自身免疫性疾病在内的人类疾病的重要策略。这种类型的免疫调节策略有可能识别出这样的化合物:其不仅可以用于感染性疾病先天免疫,而且用于癌症(Zitvogel,L.,等人,Nature Reviews Immunology,2015 15 (7),p405-414),过敏性疾病(Moisán J.et al,Am.J.Physiol.Lung Cell Mol.Physiol., 2006:290,L987-995),神经变性疾病如肌萎缩侧索硬化和多发性硬化(Lemos,H.等人, J.Immunol.,2014:192(12),5571-8;Cirulli,E.等人,Science,2015:347(6229),1436-41; Freischmidt,A.,等人,Nat.Neurosci.,18(5),631-6),其他炎症病症如肠易激综合征(Rakoff-Nahoum S.,Cell.,2004,23,118(2):229-41),以及作为疫苗佐剂(Persing et al.Trends Microbiol.2002:10(10 Suppl),S32-7和Dubensky et al.,Therapeutic Advances in Vaccines,published on line Sept.5,2013)。

[0013] STING对于抗微生物宿主防御至关重要,包括保护抗一系列DNA和RNA病毒和细菌(Barber等人,Nat.Rev.Immunol.2015:15(2):87-103,Ma和Damania,Cell Host&Microbe, 2016:19(2)150-158中综述)。疱疹病毒科,黄病毒科,冠状病毒科,乳头瘤病毒科,腺病毒科,肝DNA病毒科,邻-和副粘病毒科和弹状病毒科已经进化出机制来抑制STING介导的I型干扰素的产生和逃避宿主的免疫控制(Holm等人,Nat Comm.2016:7:10680;Ma等人,PNAS 2015:112(31)E4306-E4315;Wu等人,Cell Host Microbe 2015:18(3)333-44;Liu等人, J Virol 2016:90(20)9406-19;Chen等人,Protein Cell 2014:5(5)369-81;Lau等人, Science 2013:350(6260)568-71;Ding等人,J Hepatol 2013:59(1)52-8;Nitta等人, Hepatology 2013 57(1)46-58;Sun等人,PloS One 2012:7(2)e30802;Aguirre等人,PloS Pathog 2012:8(10)e1002934;Ishikawa等人,Nature 2009:461(7265)788-92)。因此, STING的小分子活化可有益于治疗这些传染病。

[0014] 相反,增加和延长的I型IFN产生与各种慢性感染相关,包括分枝杆菌(Collins等人,Cell Host Microbe 2015:17(6)820-8;Wassermann等人,Cell Host Microbe 2015: 17(6)799-810;Watson等人,Cell Host Microbe 2015:17(6)811-9)、弗朗西斯氏菌(Storek等人,J Immunol.2015:194(7)3236-45;Jin等人,J Immunol.2011:187(5)2595-

601)、衣原体(Prantner等人,J Immunol 2010;184(5)2551-60)、疟原虫(Sharma等人,Immunity 2011;35(2)194-207)和HIV(Herzner等人,Nat Immunol 2015 16(10)1025-33;Gao等人,Science 2013;341(6148)903-6)。类似地,在具有复杂形式的自身免疫性疾病的患者中发现过量的I型干扰素产生。人类中的遗传学证据和来自动物模型研究的支持证明了抑制STING导致驱动自身免疫性疾病的I型干扰素减少的假设(Crow YJ等,Nat.Genet.2006;38(8)38917-920,Stetson DB等Cell 2008;134;587-598)。因此,STING抑制剂为患有慢性I型干扰素和与感染或复杂自身免疫疾病相关的促炎性细胞因子生成的患者提供治疗。过敏性疾病与对过敏原的Th2偏颇免疫反应有关。Th2应答与IgE水平升高有关,IgE通过其对肥大细胞的作用促进对过敏原的超敏反应,导致例如过敏性鼻炎和哮喘中出现的症状。在健康个体中,对过敏原的免疫应答与混合的Th2/Th1和调节性T细胞应答更加平衡。已显示,I型干扰素的诱导导致局部环境中Th2型细胞因子的减少并促进Th1/Treg应答。在这种情况下,通过例如STING的激活诱导I型干扰素可以有益于治疗过敏性疾病,例如哮喘和过敏性鼻炎(Huber J.P.等人J Immunol 2010;185,813-817)。

[0015] 结合至STING且作为激动剂的化合物在与人PBMC一起孵育时已经显示出诱导I型干扰素和其它细胞因子。诱导人类干扰素的化合物可用于治疗各种疾病,例如治疗过敏性疾病和其它炎性病症,例如过敏性鼻炎和哮喘,治疗感染性疾病、神经变性疾病、癌前综合征和癌症,并且还可以用作免疫原性组合物或疫苗佐剂。结合至STING的化合物可以作为拮抗剂,并且可用于治疗,例如自身免疫性疾病。据预测,用激活剂或抑制剂靶向STING是治疗其中调节I型IFN途径可获益的疾病和病症的有前途的方法,包括炎症、过敏性和自身免疫疾病、感染性疾病、癌症、癌前综合征和作为免疫原性组合物或疫苗佐剂。

[0016] 皮肤癌和各种皮肤病毒感染涉及免疫特权环境,并且对病变的局部免疫应答的激活可以是局部治疗方法。STING激动剂可用于治疗病毒性疣,浅表性皮肤癌和恶化前光化性角化病。通过双重作用机制,STING活化(例如,通过微针贴剂递送或局部制剂)可用于通过产生抗病毒I型干扰素而直接控制HPV,并通过增强先天免疫激活下游的适应性免疫应答间接控制HPV。STING激动剂可以激活病变中的先天免疫应答并驱动抗HPV T细胞反应。

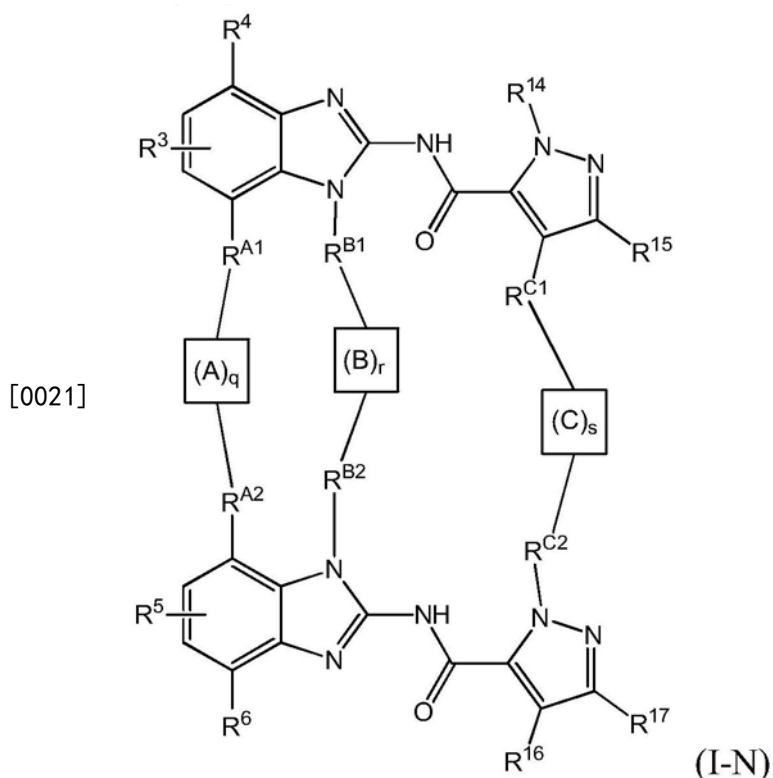
[0017] 最近的证据表明,在肿瘤驻留的树突细胞内自发激活STING途径导致I型IFN产生和针对肿瘤的适应性免疫应答。此外,在肿瘤微环境内的抗原呈递细胞(APC)中激活该途径驱动随后的T细胞针对肿瘤相关抗原的启动。Corrales和Gajewski,ClinCancer Res;21(21);4774-9,2015。

[0018] 国际专利申请W02014/093936、W02014/189805、W02013/185052、U.S.2014/0341976、WO 2015/077354、PCT/EP2015/062281和GB 1501462.4公开了一些环状二核苷酸及其在通过激活STING诱导免疫应答中的用途。

[0019] 本发明的化合物调节STING的活性,因此,可以在其中STING(干扰素基因的刺激剂)的调节是有益的治疗疾病、障碍和/或病症中提供有益的治疗效果,例如用于炎症、过敏和自身免疫疾病、传染病、癌症、癌前综合征和疫苗佐剂。

## 发明内容

[0020] 本发明涉及根据式(I-N)的化合物:



[0022] 其中：

[0023] q为0或1；

[0024] r为0或1；

[0025] s为0或1；

[0026] 其中q+r+s=1或2；

[0027] 当q为0时，R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为H、卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基、和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、

[0028] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基、和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基，其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)；

[0029] 当r为0时，R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为H、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基，

[0030] 其中所述任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 $C_2-C_6$ 烯基、任选取代的 $C_2-C_6$ 炔基、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ；

[0031] 当s为0时， $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4$ 烷基且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基，其中所述任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基： $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 和 $-OCONR^cR^d$ ；

[0032] 当q为1时， $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 或 $-O-$ ，且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团，其中A为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-，

[0033] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)-、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ，

[0034] 且

[0035] 所述任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-(5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、-( $C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、-( $C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 和 $C_1-C_4$ 烷氧基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-；

[0036] 当r为1时， $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ ，且B与 $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 一起形成连接基团，其中B为键或B为-卤代( $C_1-C_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-(4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-(5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基-，

[0037] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$

炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0038] 且

[0039] 所述任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0040] 当s为1时, R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成连接基团, 其中C为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-,

[0041] 其中所述任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0042] 且

[0043] 所述任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0044] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个

为H、COOH或 $-\text{CO}_2(\text{R}^c)$ ；

[0045]  $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^6$ 各自独立地选自H、卤素、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基)-、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-，

[0046] 其中所述任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基，其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、氨基、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、羟基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0047]  $\text{R}^{14}$ 为任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基，其中所述任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基：-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

[0048]  $\text{R}^{16}$ 为H、卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；

[0049]  $\text{R}^{15}$ 和 $\text{R}^{17}$ 各自独立地为H、环丙基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；

[0050]  $\text{R}^a$ 为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

[0051] 各个 $\text{R}^b$ 独立地为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-OH、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、或-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-CO-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)；

[0052] 各个 $\text{R}^c$ 独立地为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-OH、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-CO-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、任选取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基- $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-9-10元杂芳基，

[0053] 其中所述任选取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基- $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-9-10元杂芳基的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或9-10元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤

素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-羟基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0054] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0055] 各个R<sup>e</sup>独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-CO- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(任选取代的5-6元杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂芳基),

[0056] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-羟基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0057] 各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[0058] R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基), 或R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环;

[0059] 且R<sup>I</sup>和R<sup>II</sup>的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-;

[0060] 或其互变异构体;

[0061] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐。

[0062] 应理解本文提及的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其盐包括作为游离碱或其盐形式的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 例如作为其药学上可接受的盐。因此, 在一个实施方案中, 本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 作为游离碱。在另一实施方案中, 本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 及其盐。在另一实施方案中, 本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 及其药学上可接受的盐。

[0063] 根据式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或其盐, 特别是药学上可接受的盐, 为STING的调节剂。因此, 本发明提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 其用于治疗。本发明具体提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或其药学上可接受的盐, 作为活性治疗物质以治疗STING-介导的疾病或障碍的用途, 具体地, 用于治疗通过激动或拮抗STING介导的疾病或障碍的用途。本发明还提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐, 其用于制备治疗STING-介导的疾病或障碍的药物。

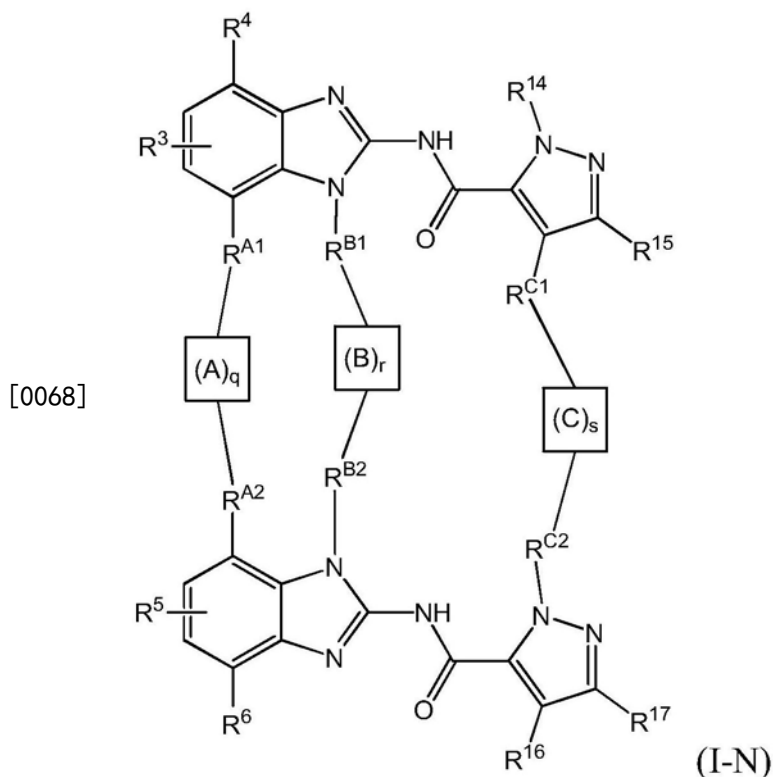
[0064] 本发明还涉及调节STING的方法, 该方法包括将细胞与根据式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或其盐, 特别是药学上可接受的盐接触。本发明进一步涉及治疗STING-介导的疾病或障碍的方法, 其包括向需要的患者(人或其它哺乳动物, 特别是人)给药治疗有效量的根据式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或盐, 特别是其药学上可接受的盐。该STING-介导的疾病或障碍包括炎症、过敏和自身免疫性疾病、传染病、癌症和癌前综合征。此外, STING调节剂可用作免疫源性组合物或疫苗佐剂。

[0065] 本发明进一步涉及药物组合物, 其包含根据式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物, 或其盐, 特别是药学上可接受的盐, 和药物可接受的赋形剂。具体地, 本发明涉及治疗STING-介

导的疾病或障碍的药物组合物,其中该组合物包含根据式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐,和药物可接受的赋形剂。

[0066] 发明详述

[0067] 根据本发明一方面,本发明涉及式 (I-N) 的化合物



[0069] 其中:

[0070] q为0或1;

[0071] r为0或1;

[0072] s为0或1;

[0073] 其中 $q+r+s=1$ 或 $2$ ;

[0074] 当q为0时, $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>、-N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-,

[0075] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)

$(R^I R^{II})_2$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)和 $C_1-C_4$ 烷氧基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0076] 当 $r$ 为0时, $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为H、任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、卤代( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的 $C_2-C_6$ 烯基、任选取代的 $C_2-C_6$ 炔基、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基,

[0077] 其中所述任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 $C_2-C_6$ 烯基、任选取代的 $C_2-C_6$ 炔基、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 和 $-NR^d SO_2R^c$ ;

[0078] 当 $s$ 为0时, $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4$ 烷基且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基,其中所述任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基: $-OR^c$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 和 $-OCONR^c R^d$ ;

[0079] 当 $q$ 为1时, $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e$ 或 $-O-$ ,且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团,其中A为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(4-6$ 元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(5-6$ 元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-;

[0080] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(4-6$ 元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(5-6$ 元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)-、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^c R^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^c R^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^c R^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^c R^d$ 、 $-NR^d COR^c$ 、 $-NR^d SOR^c$ 、 $-NR^d CO_2R^c$ 和 $-NR^d SO_2R^c$ ,且

[0081] 所述任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(4-6$ 元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $(5-6$ 元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、 $(C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $(C_1-C_4$ 烷基) $(C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $(C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 和 $C_1-C_4$ 烷氧基- $(C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0082] 当 $r$ 为1时, $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ ,且B与 $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 一起形成连接基团,其中B为键或B为-卤代( $C_1-C_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基- $(C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-苯

基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-，

[0083] 其中所述任选取代的- $C_1$ - $C_{10}$ 烷基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{10}$ 烯基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{10}$ 炔基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基- $C_1$ - $C_4$ 烷基) -的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、-OH、- $O-P(O)(OH)_2$ 、- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、- $OR^c$ 、- $NH_2$ 、- $NR^c R^d$ 、- $OCOR^c$ 、- $CO_2H$ 、- $CO_2R^c$ 、- $SOR^c$ 、- $SO_2R^c$ 、- $CONH_2$ 、- $CONR^c R^d$ 、- $SO_2NH_2$ 、- $SO_2NR^c R^d$ 、- $OCONH_2$ 、- $OCONR^c R^d$ 、- $NR^d COR^c$ 、- $NR^d SOR^c$ 、- $NR^d CO_2R^c$ 和- $NR^d SO_2R^c$ ，

[0084] 且

[0085] 所述任选取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基) - $C_1$ - $C_4$ 烷基-的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、- $O-P(O)(OH)_2$ 、- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 氨基-、( $C_1$ - $C_4$ 烷基) ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 氨基-、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、卤代 ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基) -、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2$ - $C_4$ 烷氧基) -、- ( $C_2$ - $C_4$ 烷氧基)  $O-P(O)(OH)_2$ 、- ( $C_2$ - $C_4$ 烷氧基) - $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基) -；

[0086] 当s为1时， $R^{C1}$ 和 $R^{C2}$ 各自独立地为- $CH_2$ -，且C与 $R^{C1}$ 和 $R^{C2}$ 一起形成连接基团，其中C为-卤代 ( $C_1$ - $C_{12}$ 烷基) -、任选取代的- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-，

[0087] 其中所述任选取代的- $C_1$ - $C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2$ - $C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代 ( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、-OH、- $O-P(O)(OH)_2$ 、- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、- $OR^c$ 、- $NH_2$ 、- $NR^c R^d$ 、- $OCOR^c$ 、- $CO_2H$ 、- $CO_2R^c$ 、- $SOR^c$ 、- $SO_2R^c$ 、- $CONH_2$ 、- $CONR^c R^d$ 、- $SO_2NH_2$ 、- $SO_2NR^c R^d$ 、- $OCONH_2$ 、- $OCONR^c R^d$ 、- $NR^d COR^c$ 、- $NR^d SOR^c$ 、- $NR^d CO_2R^c$ 和- $NR^d SO_2R^c$ ，

[0088] 且

[0089] 所述任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基) - $C_1$ - $C_6$ 烷基-的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、- $O-P(O)(OH)_2$ 、- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 氨基-、( $C_1$ - $C_4$ 烷基) ( $C_1$ - $C_4$ 烷基) 氨基-、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代 ( $C_1$ - $C_4$ 烷

基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0090] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个为H、COOH或-CO<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>);

[0091] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H、卤素、卤代( $C_1-C_6$ 烷基)、卤代( $C_1-C_6$ 烷氧基)-、羟基-、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>( $C_1-C_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>e</sup>)CO( $C_1-C_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-;

[0092] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-的( $C_1-C_6$ 烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基-、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、羟基-( $C_1-C_4$ 烷基)-、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、 $C_1-C_4$ 烷氧基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0093] R<sup>14</sup>为任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基,其中所述任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[0094] R<sup>16</sup>为H、卤素或 $C_1-C_4$ 烷基;

[0095] R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为H、环丙基或 $C_1-C_4$ 烷基;

[0096] R<sup>a</sup>为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[0097] 各个R<sup>b</sup>独立地为 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-OH、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-CO( $C_1-C_4$ 烷基)、或-( $C_1-C_4$ 烷基)-CO-O-( $C_1-C_4$ 烷基);

[0098] 各个R<sup>c</sup>独立地为 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-OH、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-CO( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-CO-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-9-10元杂芳基;

[0099] 其中所述任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、

任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-9-10元杂芳基的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或9-10元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0100] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[0101] 各个R<sup>e</sup>独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-CO- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(任选取代的5-6元杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂芳基)，

[0102] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0103] 各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)；

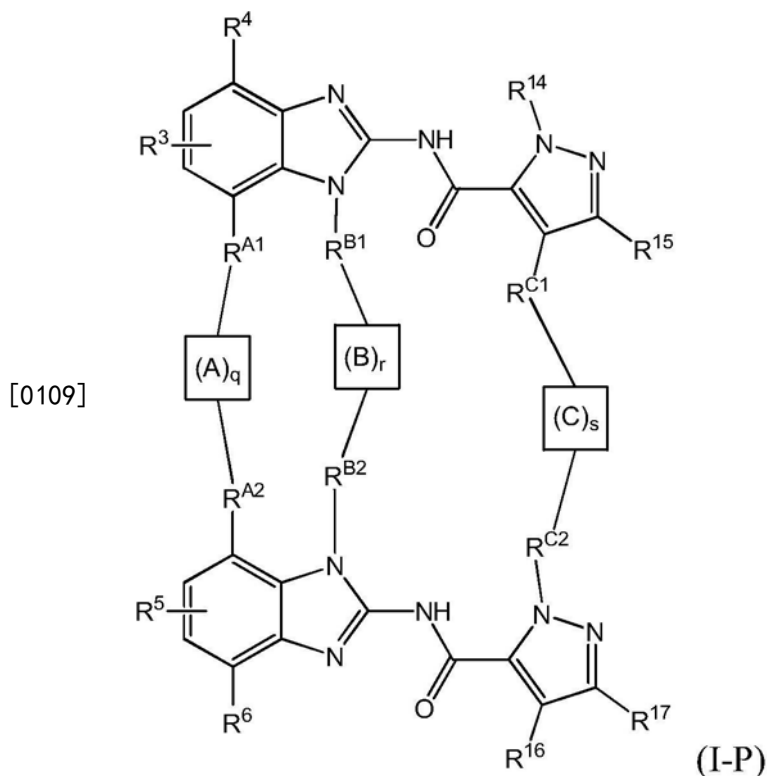
[0104] R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)，或R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环；

[0105] 且R<sup>I</sup>和R<sup>II</sup>的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-；

[0106] 或其互变异构体；

[0107] 或其盐，特别是药学上可接受的盐。

[0108] 本发明涉及根据式(I-P)的化合物：



[0110] 其中：

[0111] q为0或1；

[0112] r为0或1；

[0113] s为0或1；

[0114] 其中q+r+s=1或2；

[0115] 当q为0时， $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>、-N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-，

[0116] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基，其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-；

[0117] 当r为0时， $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为H、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基，

[0118] 其中所述任选取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基、任选取代的 $C_2$ - $C_6$ 烯基、任选取代的 $C_2$ - $C_6$ 炔基、任选取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ；

[0119] 当s为0时， $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1$ - $C_4$ 烷基且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基，其中所述任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基： $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 和 $-OCONR^cR^d$ ；

[0120] 当q为1时， $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 或 $-O-$ ，且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团，其中A为-卤代( $C_1$ - $C_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1$ - $C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-，

[0121] 其中所述任选取代的 $-C_1$ - $C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷基)-、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ，

[0122] 且

[0123] 所述任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1$ - $C_6$ 烷基-的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)( $C_1$ - $C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷基)、卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、- ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^{I}R^{II})_2$ 和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- ( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-；

[0124] 当r为1时， $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ ，且B与 $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 一起形成连接基团，其中B为键或B为-卤代( $C_1$ - $C_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1$ - $C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $O$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_6$ 烷基- $NR^a$ - $C_1$ - $C_6$ 烷基-、任选取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的 $-C_1$ - $C_4$ 烷基- ( $C_3$ - $C_6$ 环烷基)- $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_4$ 烷基-苯基- $C_1$ - $C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1$ - $C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1$ - $C_4$ 烷基-或任选取代的 $-C_1$ - $C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1$ - $C_4$ 烷基-，

[0125] 其中所述任选取代的 $-C_1$ - $C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2$ - $C_{10}$

炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0126] 且

[0127] 所述任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0128] 当s为1时, R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成连接基团, 其中C为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-;

[0129] 其中所述任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0130] 且

[0131] 所述任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0132] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个

为H、COOH或 $-CO_2(R^c)$ ；

[0133]  $R^4$ 和 $R^6$ 各自独立地选自H、卤素、卤代( $C_1-C_6$ 烷基)、卤代( $C_1-C_6$ 烷氧基)-、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>( $C_1-C_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO( $C_1-C_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-，

[0134] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-的( $C_1-C_6$ 烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基，其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、羟基-( $C_1-C_4$ 烷基)-、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、 $C_1-C_4$ 烷氧基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0135]  $R^{14}$ 为任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基，其中所述任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基：-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

[0136]  $R^{16}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4$ 烷基；

[0137]  $R^{15}$ 和 $R^{17}$ 各自独立地为H、环丙基或 $C_1-C_4$ 烷基；

[0138]  $R^a$ 为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>；

[0139] 各个 $R^b$ 独立地为 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-OH、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-CO( $C_1-C_4$ 烷基)、或-( $C_1-C_4$ 烷基)-CO-O-( $C_1-C_4$ 烷基)；

[0140] 各个 $R^c$ 独立地为 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-OH、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-P(O)( $R^{IR^{II}}$ )<sub>2</sub>、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-O-CO( $C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)-CO-O-( $C_1-C_4$ 烷基)、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-9-10元杂芳基，

[0141] 其中所述任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-9-10元杂芳基的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或9-10元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤

素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0142] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0143] 各个R<sup>e</sup>独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-CO- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(任选取代的5-6元杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂芳基),

[0144] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0145] 各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

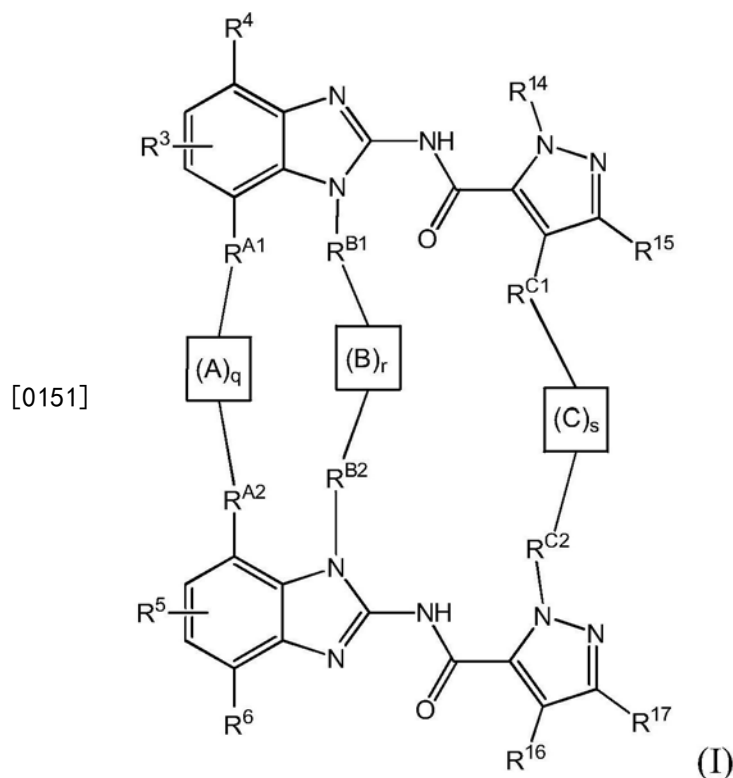
[0146] R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基), 或R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环;

[0147] 且R<sup>I</sup>和R<sup>II</sup>的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-;

[0148] 或其互变异构体;

[0149] 或其盐, 特别是其药学上可接受的盐。

[0150] 本发明另一方面涉及式(I)的化合物



[0152] 其中:

[0153] q为0或1;

[0154] r为0或1;

[0155] s为0或1;

[0156] 其中 $q+r+s=1$ 或 $2$ ;

[0157] 当q为0时,  $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^h)(R^f)$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氧基-、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-和任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基-;

[0158] 其中所述任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氧基-、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-和任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基-的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-、 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-、卤代 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、羟基- $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、-、卤代 $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、羟基- $(C_2-C_4\text{烷氧基})$ 和 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、-;

[0159] 当r为0时,  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为H、任选取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、卤代 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、任选取代的 $C_3-C_6\text{环烷基}$ 、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基;

[0160] 其中所述任选取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、任选取代的 $C_3-C_6\text{环烷基}$ 、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ;

[0161] 当s为0时,  $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4\text{烷基}$ 且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ,其中所述任选取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ 任取代有选自以下的取代基: $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 和 $-OCONR^cR^d$ ;

[0162] 当q为1时,  $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 或 $-O-$ ,且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团,其中A为-卤代 $(C_1-C_{12}\text{烷基})$ 、-任选取代的 $-C_1-C_{12}\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{烯基}$ 、-任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{炔基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-NR^a-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-C_3-C_6\text{环烷基}-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-\text{苯基}-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(4-6\text{元杂环烷基})-C_1-C_6\text{烷基}$ 或任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(5-6\text{元杂芳基})-C_1-C_6\text{烷基}$ 、

[0163] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{12}\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{烯基}$ 、-任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{炔基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-NR^a-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-C_3-C_6\text{环烷基}-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-\text{苯基}-C_1-C_6\text{烷基}$ 、-任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(4-6\text{元杂环烷基})-C_1-C_6\text{烷基}$ 或任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(5-6\text{元杂芳基})-C_1-C_6\text{烷基}$ 的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、-

$\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 、 $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ ，  
[0164] 且

[0165] 所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、苯基、 $4-6$ 元杂环烷基或 $5-6$ 元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基) ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基- ( $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷氧基)-和 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基- ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-；

[0166] 当 $r$ 为1时， $\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ，且 $B$ 与 $\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 一起形成连接基团，其中 $B$ 为键或 $B$ 为-卤代( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 $4-6$ 元杂环烷基、任选取代的 $5-6$ 元杂芳基、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-，

[0167] 其中所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)-、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCOR}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{SOR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 、 $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ ，  
[0168] 且

[0169] 所述任选取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 $4-6$ 元杂环烷基、任选取代的 $5-6$ 元杂芳基、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、苯基、 $4-6$ 元杂环烷基或 $5-6$ 元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基) ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基- ( $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷氧基)-和 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基- ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-；

[0170] 当 $s$ 为1时， $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ，且 $C$ 与 $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 一起形成连接基团，其中 $C$ 为-卤代( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-，

[0171] 其中所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、

任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任取代有1或2个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;  
[0172] 且

[0173] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-;

[0174] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个为H或-CO<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>);

[0175] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H、卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)-、羟基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>e</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-;

[0176] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[0177] R<sup>14</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基任取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[0178] R<sup>16</sup>为H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0179] R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为H、环丙基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0180] R<sup>a</sup>为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[0181] 各个R<sup>b</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[0182] 各个R<sup>c</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任

选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-9-10元杂芳基，

[0183] 其中所述取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-9-10元杂芳基的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或9-10元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0184] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[0185] 各个R<sup>e</sup>独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO (任选取代的5-6元杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂芳基)，

[0186] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[0187] 各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)；

[0188] R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)，或R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环；

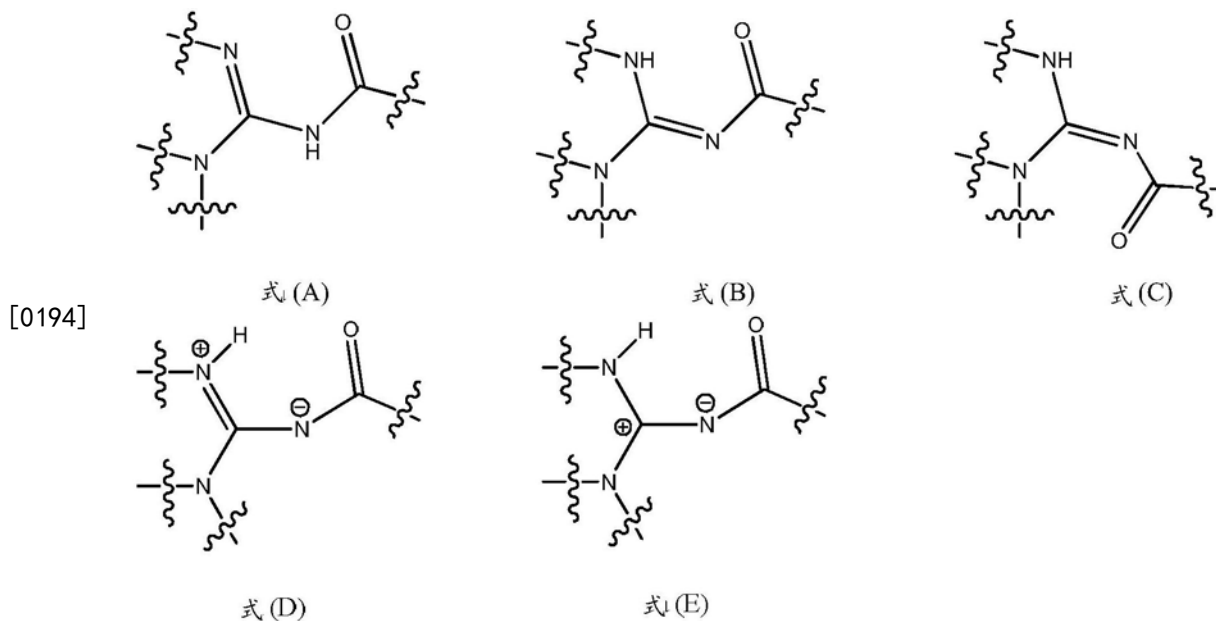
[0189] 或其互变异构体；

[0190] 或其盐，特别是药学上可接受的盐。

[0191] 本说明书中提供的式(I-N)、(I)或式(I-P)的各种基团和取代基的可选择定义旨在单独地具体描述本文公开的每种化合物物质，以及一种或多种化合物物质的基团。本发明的范围包括这些基团和取代基定义的任何组合。如本领域技术人员所理解的，本发明的化合物仅是预期“化学稳定的”化合物。

[0192] 本领域技术人员将理解，本发明的化合物可以以其他互变异构形式存在，包括两性离子形式或异构形式。本文所述的式和化合物的所有互变异构体(包括两性离子形式)和异构形式预期包括在本发明的范围内。

[0193] 本领域技术人员也应理解本发明的化合物可以互变异构形式存在，包括，但不限于，式(A)、式(B)和/或式(C)，或两性离子形式包括，但不限于，式(D)或式(E)。



[0195] 为本文所述的中间体化合物和/或本发明化合物提供的化学名称可以指这些化合物的任何一种互变异构形式(在一些情况下,这些替代名称随实验提供)。应理解,当提及所命名的化合物(中间体化合物或本发明化合物)或以结构描述的化合物(中间体化合物或本发明化合物)时,旨在涵盖包括这些化合物的两性离子形式的所有互变异构形式及其任何混合物。

[0196] 本文所用术语“烷基”表示具有指定数目碳原子的饱和的、直链或支链烃基。术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”表示含有1到4个碳原子的直链或支链的烷基部分。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基。

[0197] 当取代基术语例如“烷基”与其它取代基术语组合使用时,例如在术语“羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)”中,该连接取代基术语(例如烷基)旨在包含二价的部分,其中连接点通过所述连接取代基。“羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)”的实例包括但不限于羟基甲基、羟基乙基和羟基异丙基。

[0198] 如本文所述,术语“卤代(烷基)”表示具有指定数量(n)的碳原子和一个或多个(至多2n+1)个卤素原子的饱和、直链或支链的烃基。例如,术语“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)”表示在包括1到4个碳原子的烷基部分的一个或多个碳原子上具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团。“卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)”的实例包括但不限于-CF<sub>3</sub>(三氟甲基)、-CCl<sub>3</sub>(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基。

[0199] “烯基”是指具有指定数量的碳原子和至少1个且至多3个碳-碳双键的直链或支链的烃基。实例包括乙烯基和丙烯基。

[0200] “炔基”是指具有指定数量的碳原子和至少1个且至多3个碳-碳叁键的直链或支链的烃基。实例包括乙炔基和丙炔基。

[0201] “烷氧基-”或“(烷基)氧基-”是指“烷基-氧基-”基团,包含具有指定数量的碳原子的烷基部分,通过氧连接原子连接。例如,术语“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-”表示通过氧连接原子结合的具有至少1个和最多4个碳原子的饱和的、直链或支链烃部分。示例性“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-”或“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氧基-”基团包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0202] 如本文所述,术语“卤代(烷氧基)-”表示通过氧连接原子连接的具有指定数量(n)

的碳原子和一个或多个(至多 $2n+1$ )个卤素原子的饱和、直链或支链的烃基。例如,术语“卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-”是指“卤代烷基-氧基-”基团,包含通过氧连接原子连接的“卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷基)”部分。示例性“卤代( $C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-”基团包括,但不限于、 $-OCHF_2$ (二氟甲氧基)、 $-OCF_3$ (三氟甲氧基)、 $-OCH_2CF_3$ (三氟乙氧基)和 $-OCH(CF_3)_2$ (六氟异丙氧基)。

[0203] 碳环基或部分是其环成员是碳原子的环状基团,其可为饱和的、部分不饱和的(非芳香的)或完全不饱和的(芳香的)。

[0204] “环烷基”表示环中含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的烃环基。例如,术语“ $C_3$ - $C_6$ 环烷基”是指具有3至6个环碳原子的环状基团。示例性“ $C_3$ - $C_6$ 环烷基”基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0205] 杂环基或部分为具有至少两种不同元素的原子作为环成员的环状基团或部分,其中该环状基团或部分可为饱和的、部分不饱和的(非芳香的)或完全不饱和的(芳香的)。

[0206] “杂原子”是指氮、硫或氧原子,例如氮原子或氧原子。

[0207] “杂环烷基”是指包含3-10个环原子且包含一个或多个(通常1或2个)独立选自氧、硫和氮的杂原子环成员的非芳族、单环或双环基团。杂环烷基的连接点可经由任何合适的碳或氮原子。

[0208] “杂环烷基”的实例包括,但不限于,吡丙啶基、硫杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、1,3-噁噻烷基、1,3-二噻烷基、1,4-氧杂硫杂环戊烷、1,4-噁噻烷基、1,4-二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基和六氢-1H-1,4-二氮杂环庚三烯基。

[0209] “4-元杂环烷基”基团的实例包括氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基和氮杂环丁烷基。

[0210] 术语“5-6元杂环烷基”表示饱和、单环基团,包含5或6个环原子,所述环原子包括1或2个独立选自氧、硫和氮的杂原子。5-6元杂环烷基的实例包括,但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫吗啉基。

[0211] “杂芳基”是指芳族单环或双环基团,其包含5至10个环原子,所述环原子包括1至4个独立选自氮、氧和硫的杂原子,其中该基团至少一部分是芳族的。例如,该术语包括双环杂环的-芳基,其包含稠合至杂环部分的苯基环或稠合至碳环部分的杂芳基环部分。杂芳基的连接点可经由任何合适的碳或氮原子。

[0212] 术语“5-6元杂芳基”表示芳族单环基团,其包含5或6个环原子,所述环原子包括至少一个碳原子和1至4个独立选自氮、氧和硫的杂原子。选择的5-元杂芳基包含一个氮、氧或硫环杂原子,且任选包含1、2或3个另外的氮环原子。选择的6-元杂芳基包含1、2或3个氮环杂原子。5-元杂芳基的实例包括呋喃基(呋喃基)、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、噁唑基、异噁唑基和噁二唑基。选择的6-元杂芳基包括吡啶基(吡啶基)、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0213] 术语“9-10元杂芳基”是指芳族双环基团,其包含9或10个环原子,所述环原子包括1至4个独立选自氮、氧和硫的杂原子。9-元杂芳基(6,5-稠合的杂芳基)基团的实例包括苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基(二氢吲哚基)、异吲哚基、异二氢吲哚基、吲唑基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁二唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、嘌呤基、咪唑并吡啶基、吡唑并

吡啶基、三唑并吡啶基和1,3-苯并二氧杂环戊烯基。

[0214] 10-元杂芳基(6,6-稠合的杂芳基)基团的实例包括喹啉基(喹啉基)、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基(1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基)、喹唑啉基、喹喔啉基、4H-喹嗪基、1,2,3,4-四氢喹啉基(四氢喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基(四氢异喹啉基)、噌啉基、蝶啶基和2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯基。

[0215] 术语“卤素”和“卤代”是指卤素基团,例如,氟、氯、溴或碘取代基。

[0216] “氧代”表示双键的氧部分;例如,如果直接连接到碳原子上形成一个羰基部分( $C=O$ )。

[0217] “羟基”或“羟基”预期是指基团 $-OH$ 。

[0218] 如本文所述,术语“氰基”是指基团、 $-C\equiv N$ 。

[0219] 本文所用术语“任选取代的”表示基团(例如烷基、环烷基、烷氧基、杂环烷基、芳基或杂芳基基团)或环或部分可不被取代,或所述基团、环或部分可被一个或多个如本文提供的取代基定义(A,  $R^3$ 等)中所定义的取代基取代。在其中基团可选自许多替代性基团的情况下,该所选的基团可以相同或不同。

[0220] 术语“独立地”是指当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时,那些取代基可以相同或不同。

[0221] 术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激或其他问题或并发症,与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和剂型。

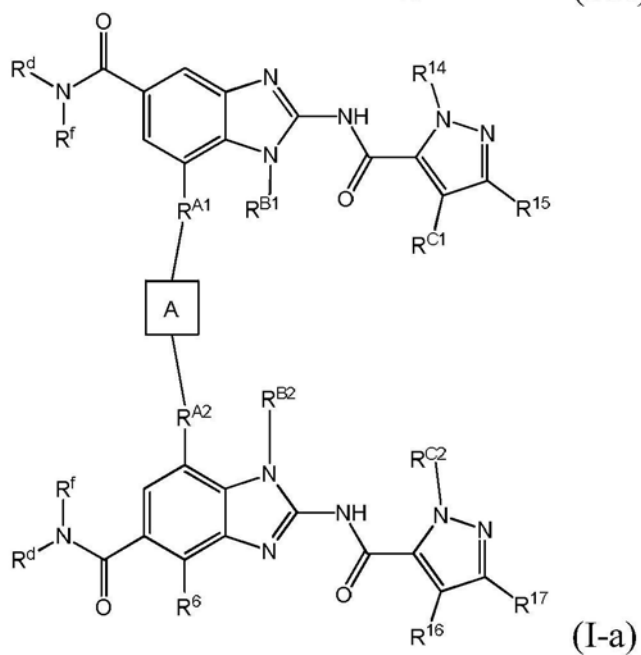
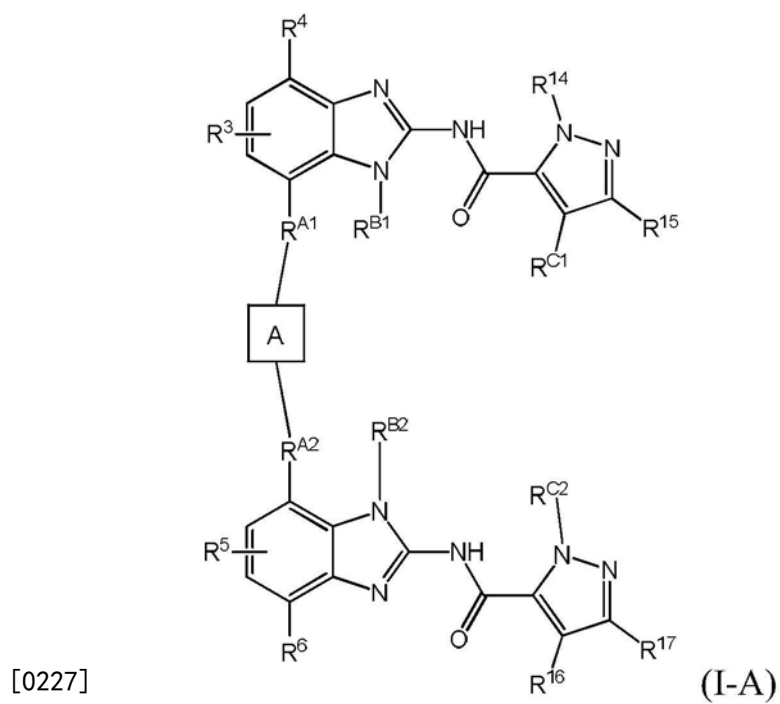
[0222] 本文所用术语“本发明的化合物”或“本发明化合物”是指本申请所定义的式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物,其为任何形式,即,任何互变异构形式,任何异构体形式,任何盐或非盐形式(例如游离酸或碱的形式,或其盐的形式,尤其是药学上可接受的盐)以及其任一物理形式(例如包括非固体形式(例如液体或半固体形式),以及固体形式(例如无定形或晶体形式,尤其是多晶型,溶剂合物形式,包括水合物形式(例如单水合物、二水合物和半水合物)),以及各种形式的混合物。

[0223] 因此,本发明包括本申请所定义的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,其为任何盐或非盐形式以及其任一物理形式,以及各种形式的混合物。当本发明包括该化合物时,应当理解的是,本申请所定义的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物(其为任何盐或非盐形式以及其任一物理形式)可根据制剂的目的,具有不同水平的活性、不同的生物利用度和不同的操作性能。

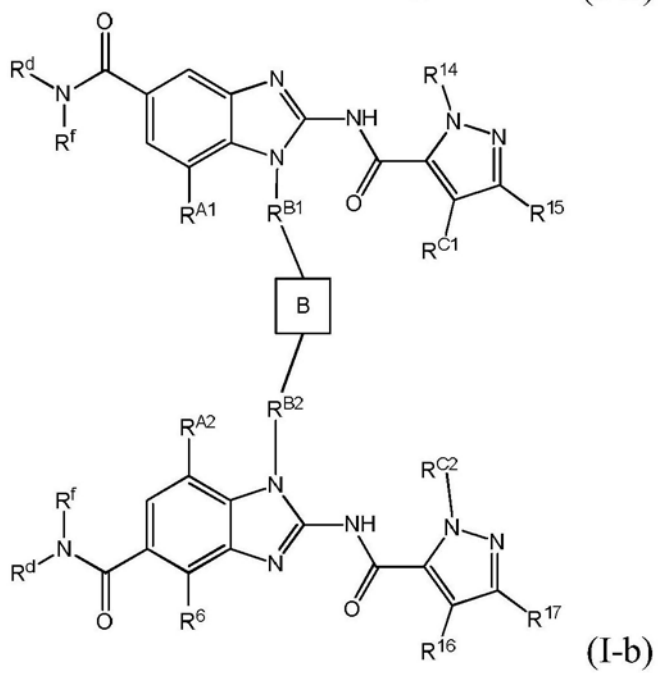
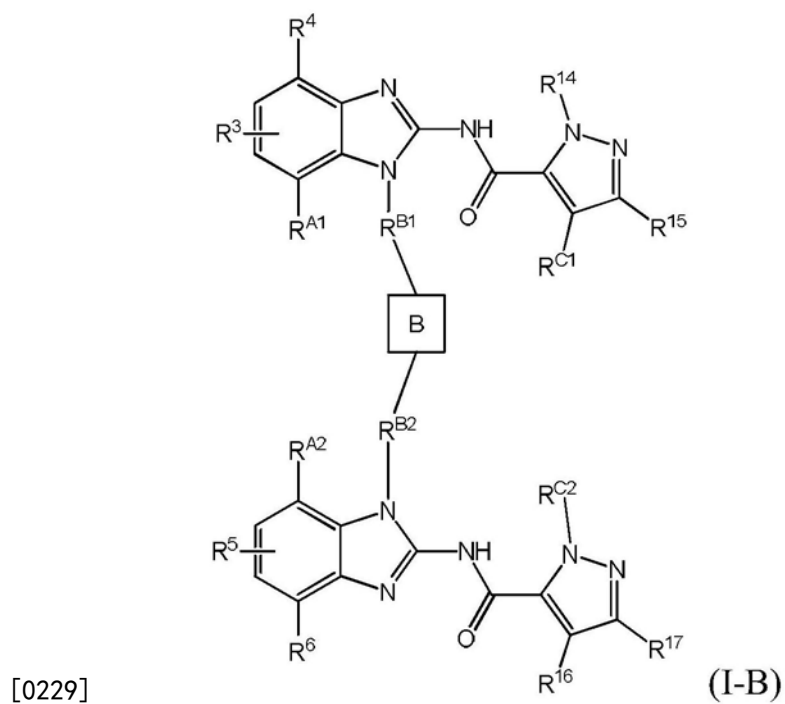
[0224] 在本发明化合物的一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^5$ 各自独立地为 $-CON(R^d)(R^f)$ ,或 $R^3$ 和 $R^5$ 之一为 $-CON(R^d)(R^f)$ ,且 $R^3$ 和 $R^5$ 另一个为H或 $-CO_2(R^c)$ 。在一个实施方案中, $R^3$ 和 $R^5$ 各自独立地为 $-CON(R^d)(R^f)$ 。在另一实施方案中, $R^3$ 和 $R^5$ 之一为 $-CON(R^d)(R^f)$ 且 $R^3$ 和 $R^5$ 另一个为H。在一个具体实施方案中, $R^3$ 和 $R^5$ 各自为 $-CONH_2$ 。

[0225] 应理解当q为0时,A不存在且 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 不连接。类似的,应理解当r为0时,B不存在且 $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 不连接。类似的,应理解当s为0时,C不存在且 $R^{C1}$ 和 $R^{C2}$ 不连接。

[0226] 在本发明化合物的一个实施方案中,q为1,r为0且s为0( $q+r+s=1$ )且该化合物具有式(I-A)或(I-a):

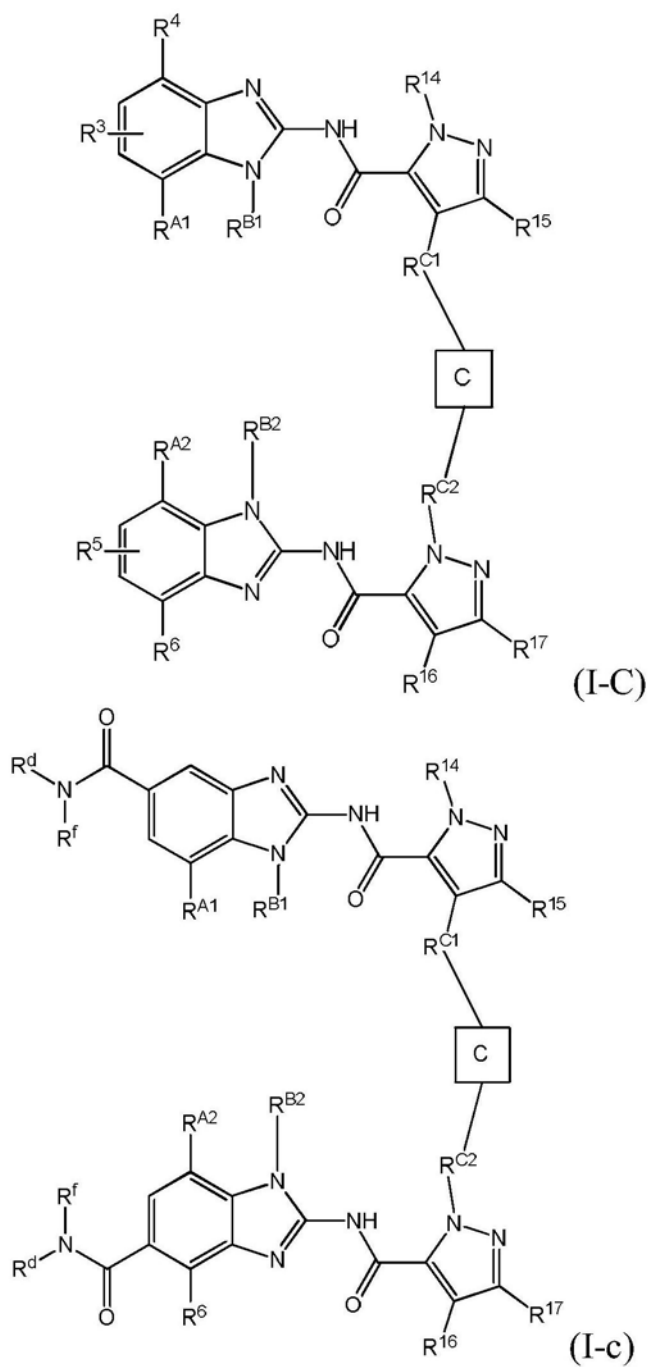


[0228] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 0,  $r$  为 1 且  $s$  为 0 ( $q+r+s=1$ ) 且该化合物具有式 (I-B) 或 (I-b) :



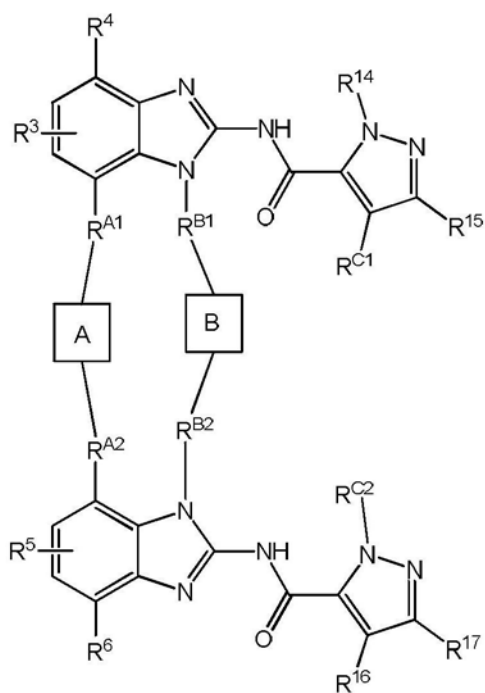
[0230] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 0,  $r$  为 0 且  $s$  为 1 ( $q+r+s=1$ ) 且该化合物具有式 (I-C) 或 (I-c) :

[0231]

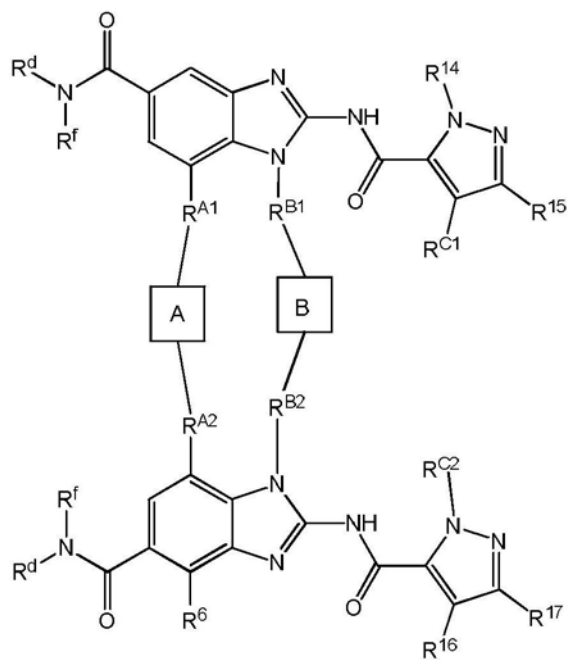


[0232] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 1,  $r$  为 1 且  $s$  为 0 ( $q+r+s=2$ ) 且该化合物具有式 (I-AB) 或 (I-ab) :

[0233]



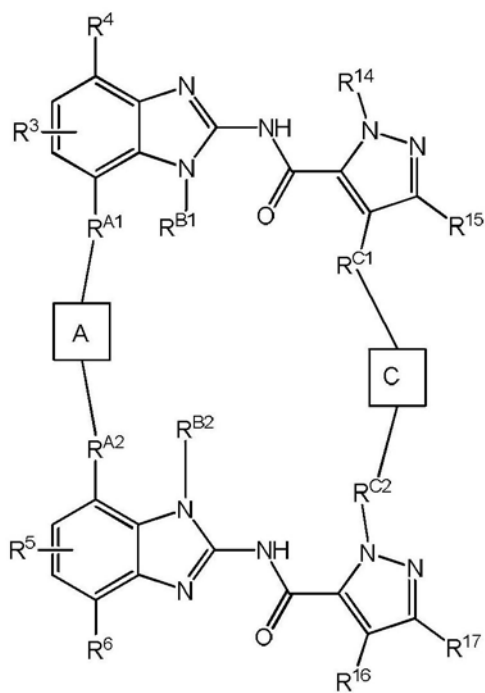
(I-AB)



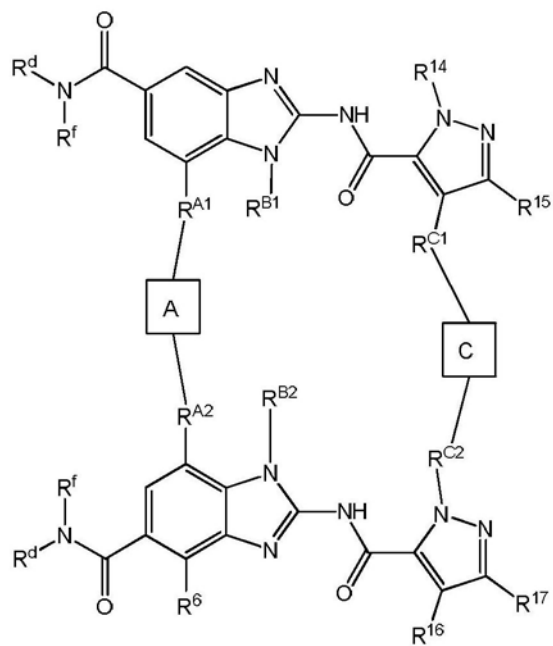
(I-ab)

[0234] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 1,  $r$  为 0 且  $s$  为 1 ( $q+r+s=2$ ) 且该化合物具有式 (I-AC) 或 (I-ac) :

[0235]



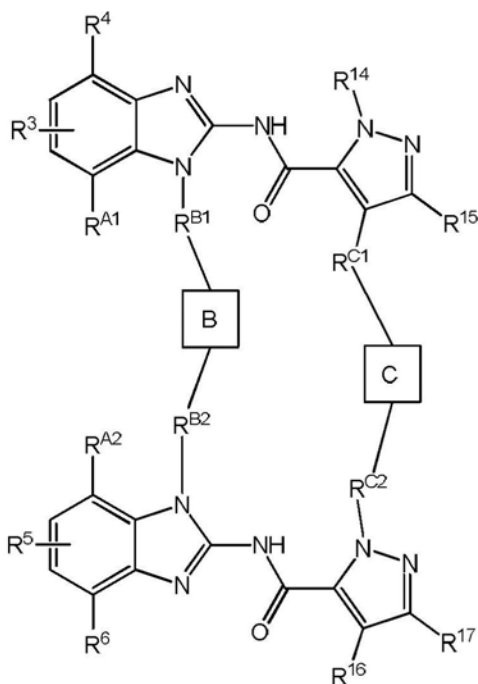
(I-AC)



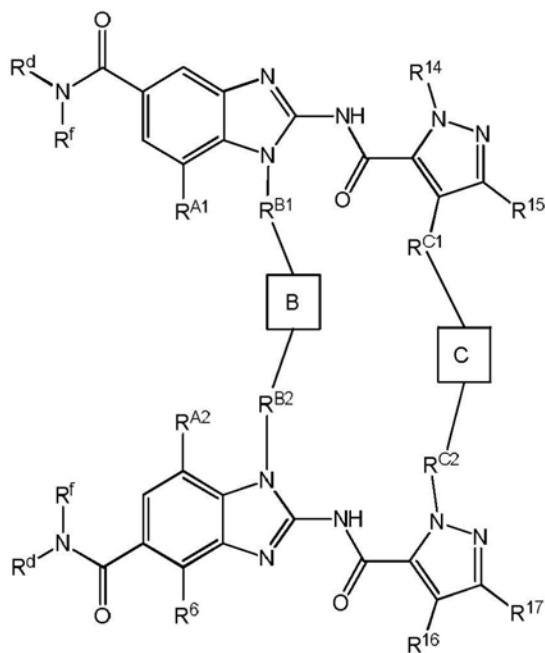
(I-ac)

[0236] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 0,  $r$  为 1 且  $s$  为 1 ( $q+r+s=2$ ) 且该化合物具有式 (I-BC) 或 (I-bc) :

[0237]



(I-BC)



(I-bc)

[0238] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 0 且  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  各自独立地为 H、卤素、羟基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^h)(R^f)$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氧基、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基和任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$  氨基、

[0239] 其中所述任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氧基、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基和任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$  氨基的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  任取代有 1-4 个各自独立选自以下的取代基: 羟基、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、任选取代的苯基、任选取代的 5-6 元杂环烷基和任选取代的 5-6 元杂芳基, 其中所述任选取代的苯基、5-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任取代有 1-4 个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基、卤代  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、羟基- $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤代  $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、羟基- $(C_2-C_4\text{烷氧基})$  和  $C_1-C_4\text{烷氧基}(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 。

[0240] 在本发明化合物的一个实施方案中,  $q$  为 0 且  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  各自独立地为 H、卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^h)(R^f)$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氧基、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基和任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$  氨基、

[0241] 其中所述任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氧基、任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基和任选取代的  $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$  氨基的  $(C_1-C_6\text{烷基})$  任取代有 1-4 个各自独立选自以下的取代基: 羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、任选取代的苯基、任选取代的 5-6 元杂环烷基和任选取代的 5-6 元杂芳基, 其中所述任选取代的苯基、5-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基任取代有 1-4 个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$  氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})-NH_2$ 、卤代  $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、羟基- $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 。

基)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0242] 在本发明化合物的一个实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为H,羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、6-元杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基),氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、HO<sub>2</sub>C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、H<sub>2</sub>NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)HNCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0243] 在本发明化合物的一个实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为H,羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、6-元杂环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、苯基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)OCONH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、-氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基),氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CONH-、-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、羟基(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)CON(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、HO<sub>2</sub>C(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、H<sub>2</sub>NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)HNCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0244] 在一个实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-或羟基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-。在一个实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、羟基(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>。在一个实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自为H。在选择的实施方案中,q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>独立地选自H、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-OCH<sub>3</sub>。

[0245] 在一个实施方案中,q为0且R<sup>A2</sup>和R<sup>A1</sup>各自独立地为H、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P

(O) ( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-COOH、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基,且各个R<sup>e</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、或-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0246] 在一个实施方案中,q为0且R<sup>A2</sup>和R<sup>A1</sup>各自独立地为H、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、苯基、和包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,且各个R<sup>e</sup>各自独立选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0247] 在一个实施方案中,q为0且R<sup>A2</sup>或R<sup>A1</sup>至少之一各自独立地为H、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和吗啉基且各个R<sup>e</sup>各自独立选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)NH<sub>2</sub>、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基。

[0248] 在一个实施方案中,q为0且R<sup>A2</sup>或R<sup>A1</sup>至少之一各自独立地为H、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和吗啉基,且各个R<sup>e</sup>各自独立选自H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0249] 在本发明化合物的一个实施方案中,r为0且R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为H、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基,

[0250] 其中所述任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、硝基、-R<sup>c</sup>、-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>。

[0251] 在一个实施方案中,r为0且R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自为H。

[0252] 在另一实施方案中,r为0且R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为H、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基或任选取代的9元杂芳基。

[0253] 在本发明化合物的一个实施方案中,s为0且R<sup>C1</sup>为H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基且R<sup>C2</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基任取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

[0254] 在本发明化合物的一个实施方案中,当s为0时,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在另一实施方案中,当s为0时,R<sup>C1</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,特别是甲基。在另一实施方案中,当s为0时,R<sup>C2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,特别是甲基或乙基。在选择的实施方案中,当s为0时,R<sup>C2</sup>为乙基。

[0255] 在本发明化合物的一个实施方案中,q为1且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A与R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>一起形成连接基团,其中A为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基)-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷

基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-

[0256] 其中所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>，

[0257] 且

[0258] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0259] 在本发明化合物的一个实施方案中，q为1且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-，且A与R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>一起形成连接基，其中A为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基)-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-

[0260] 其中所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>，

[0261] 且

[0262] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)

(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0263] 在一个实施方案中,q为1且A与R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>一起形成4-8元连接基。在另一实施方案中,q为1且A与R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>一起形成4-6元连接基。在另一实施方案中,q为1且A与R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>一起形成5元连接基。

[0264] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0265] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0266] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0267] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0268] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0269] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-、-NR<sup>e</sup>-或-O-,且A为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0270] 在另一实施方案中,q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-或-O-,且A为-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-或-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-基团。

[0271] 在选择的实施方式中,  $q$  为 1,  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  各自为  $-O-$ , 且  $A$  为  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ , 其中  $A$  与  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  一起形成  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  基团。

[0272] 在另一实施方式中,  $q$  为 1,  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  各自为  $-O-$ , 且  $A$  为  $-\text{CH}_2-$  苯基  $-\text{CH}_2-$ , 其中  $A$  与  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  一起形成  $-\text{OCH}_2-$  苯基  $-\text{CH}_2\text{O}-$  基团。在一个具体实施方式中,  $q$  为 1,  $A$  与  $R^{A1}$  和  $R^{A2}$  一起形成  $-\text{OCH}_2-$  苯基  $-\text{CH}_2\text{O}-$  基团, 其中所述  $-\text{OCH}_2-$  基团位于苯基环部分上的 1, 4 位。

[0273] 本文定义的连接基团的长度表示由  $-R^{A1}-A-R^{A2}-$  和/或  $-R^{B1}-B-R^{B2}-$  和/或  $-R^{C1}-C-R^{C2}-$  组成的直接链中的最少原子数。例如, 当  $B$  是任选取代的苯基时, 连接基团  $-R^{B1}-B-R^{B2}-$  可以表示为  $-(\text{CH}_2)-$  苯基  $-(\text{CH}_2)-$ 。当  $2-(\text{CH}_2)-$  部分位于苯环的相邻碳原子上 (1, 2-取代的苯基) 时, 该连接基团的特征在于 4 元连接基团。在另一个实施方式中, 当  $2-(\text{CH}_2)-$  部分在苯环上的对位被取代时 (1, 4-取代的苯基), 该连接基团的特征在于 6 元连接基团。应理解,  $A$ 、 $B$  或  $C$  的任何烷基、烯基或炔基或部分为直链或支链烷基、烯基或炔基或部分。例如,  $-R^{B1}-B-R^{B2}-$  连接基团, 其中  $B$  是  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基-, 可以含有具有一个  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基支链基团或 2-4 个  $(\text{C}_1-\text{C}_3)$  烷基支链基团的 8 元连接基团, 例如, 4 个支链甲基 (2 个偕-二甲基) 或 2 个支链甲基。

[0274] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $r$  为 1 且  $R^{B1}$  和  $R^{B2}$  各自独立地为  $-\text{CH}_2-$ , 且  $B$  与  $R^{B1}$  和  $R^{B2}$  一起形成连接基团, 其中  $B$  为键或  $B$  为  $-\text{卤代}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  烯基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  炔基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $\text{C}_3-\text{C}_6$  环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 4-6 元杂环烷基、任选取代的 5-6 元杂芳基、任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 苯基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(4-6)$  元杂环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 或任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(5-6)$  元杂芳基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-,

[0275] 其中所述任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  烯基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  炔基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 苯基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(4-6)$  元杂环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 或任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(5-6)$  元杂芳基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 的烷基部分任取代有 1 或 2 个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基-,  $-\text{OH}$ -,  $-\text{OR}^c$ -,  $-\text{NH}_2$ -,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ -,  $-\text{OCOR}^c$ -,  $-\text{CO}_2\text{H}$ -,  $-\text{CO}_2\text{R}^c$ -,  $-\text{SOR}^c$ -,  $-\text{SO}_2\text{R}^c$ -,  $-\text{CONH}_2$ -,  $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ -,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ -,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ -,  $-\text{OCONH}_2$ -,  $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$ -,  $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ -,  $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ -,  $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$  和  $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ ,

[0276] 且

[0277] 所述任选取代的  $\text{C}_3-\text{C}_6$  环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 4-6 元杂环烷基、任选取代的 5-6 元杂芳基、任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(\text{C}_3-\text{C}_6)$  环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 苯基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(4-6)$  元杂环烷基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 或任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-  $(5-6)$  元杂芳基-  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基- 的  $\text{C}_3-\text{C}_6$  环烷基、苯基、4-6 元杂环烷基或 5-6 元杂芳基部分任取代有 1-4 个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、氨基、 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基氨基-,  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基氨基-,  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷基-, 卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷基-, 卤代  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷氧基-,  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基-, 羟基-  $(\text{C}_2-\text{C}_4)$  烷氧基- 和  $-\text{C}_1-\text{C}_4$  烷氧基-  $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  烷氧基-。

[0278] 在本发明化合物的一个实施方式中,  $r$  为 1 且  $R^{B1}$  和  $R^{B2}$  各自独立地为  $-\text{CH}_2-$ , 且  $B$  与  $R^{B1}$  和  $R^{B2}$  一起形成连接基团, 其中  $B$  为键或  $B$  为  $-\text{卤代}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  烯基-, 任选取代的  $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$  炔基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$  烷基-, 任选取代的  $\text{C}_3-\text{C}_6$  环烷基、任选取代的苯基、任选取代

的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-,

[0279] 其中所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(5-6元杂芳基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-的烷基部分任取代有1或2个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0280] 且

[0281] 所述任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0282] 在本发明化合物的一个实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成2-6元连接基。在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成3-6元连接基。在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成4-5元连接基。

[0283] 在一个实施方案中,B为键。

[0284] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-NHCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0285] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷

基) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-NHCO (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0286] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0287] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0288] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0289] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0290] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0291] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基) 氨基-、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0292] 在另一实施方案中,r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:

卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0293] 在另一实施方案中, r为1, R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且B为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>烷基-基团, 所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>IR<sup>II</sup></sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0294] 在选择的实施方案中, r为1, R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且B为-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH(OH)-或-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-。在这些实施方案中, r为1, B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基团。在这些实施方案中, r为1, B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-。

[0295] 在本发明化合物的一个实施方案中, s为1且R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成连接基团, 其中C为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基)-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-,

[0296] 其中所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0297] 且

[0298] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0299] 在本发明化合物的一个实施方案中, s为1且R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成连接基团, 其中C为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基)-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-,

[0300] 其中所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基-、任选取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选

取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[0301] 且

[0302] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-。

[0303] 在本发明化合物的一个实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成4-8元连接基。在另一实施方案中,s为1且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成4-6元连接基。在另一实施方案中,s为1且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成5元连接基。

[0304] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0305] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烷基-基团取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0306] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0307] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0308] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-O-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-

C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0309] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团或为未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基-、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-0-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-NR<sup>a</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基-基团,所述取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基-基团取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-。

[0310] 在另一实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷基-、-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烯基-或-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>炔基-基团。

[0311] 在选择的实施方案中,s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,其中C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基团。

[0312] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H、卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)-、羟基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-,

[0313] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>。

[0314] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H、卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)-、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-,

[0315] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷

基)-、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>。

[0316] 在一个实施方案中,R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自为H。

[0317] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>14</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基任选取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCOR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

[0318] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>16</sup>为H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0319] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为H、环丙基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0320] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>14</sup>,R<sup>15</sup>,R<sup>16</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0321] 在本发明一个实施方案,R<sup>16</sup>为H。

[0322] 在另一实施方案中,R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[0323] 在另一实施方案中,R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基,具体地,甲基或乙基。在选择的实施方案中,R<sup>14</sup>为乙基。

[0324] 在另一实施方案中,R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自为甲基。

[0325] 在本发明化合物的一个实施方案中,R<sup>a</sup>为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>。

[0326] 在另一实施方案中,R<sup>a</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0327] 本发明一个实施方案涉及化合物式(I-N),式(I)或式(I-P)其中:

[0328] q+r+s=1或2;

[0329] q为0且R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>独立地选自H、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH和-OCH<sub>3</sub>;或

[0330] q为1,R<sup>A1</sup>和R<sup>A2</sup>各自为-O-,且A为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0331] r为0且R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自为H;或

[0332] r为1,R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且B为-CH=CH-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH(OH)CH(OH)-或-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-;

[0333] s为0,R<sup>C1</sup>为甲基且R<sup>C2</sup>为乙基;或

[0334] s为1,R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,且C为-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

[0335] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自为-CONH<sub>2</sub>;

[0336] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自为H;

[0337] R<sup>14</sup>为乙基;

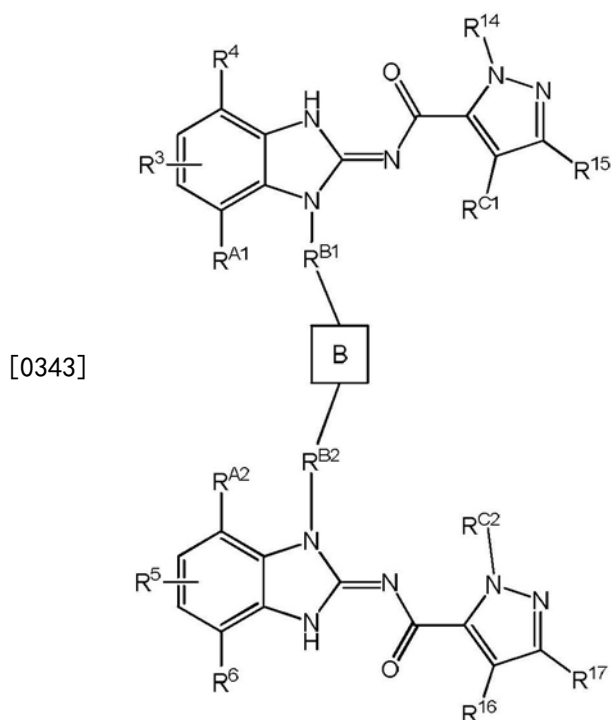
[0338] R<sup>15</sup>为甲基;

[0339] R<sup>16</sup>为H;

[0340] R<sup>17</sup>为甲基;

[0341] 或其盐,特别是药学上可接受的盐。

[0342] 在本发明一个实施方案,本发明的化合物具有式(I-N-B')



[0344] 其中

[0345]  $R^3$ 和 $R^5$ 各自独立地为 $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ ,或 $R^3$ 和 $R^5$ 之一为 $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ ,且 $R^3$ 和 $R^5$ 另一个为H、 $\text{COOH}$ 或 $-\text{CO}_2(R^c)$ ;

[0346]  $R^c$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

[0347]  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ;

[0348] B为-卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基)、未取代的 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基或未取代的 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 烯基-;

[0349]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-;

[0350] 其中所述任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $-\text{N}(R^e)(R^f)$ 、 $-\text{CO}_2(R^f)$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基;其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、氨基、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、羟基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-;

[0351] 各个 $R^d$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

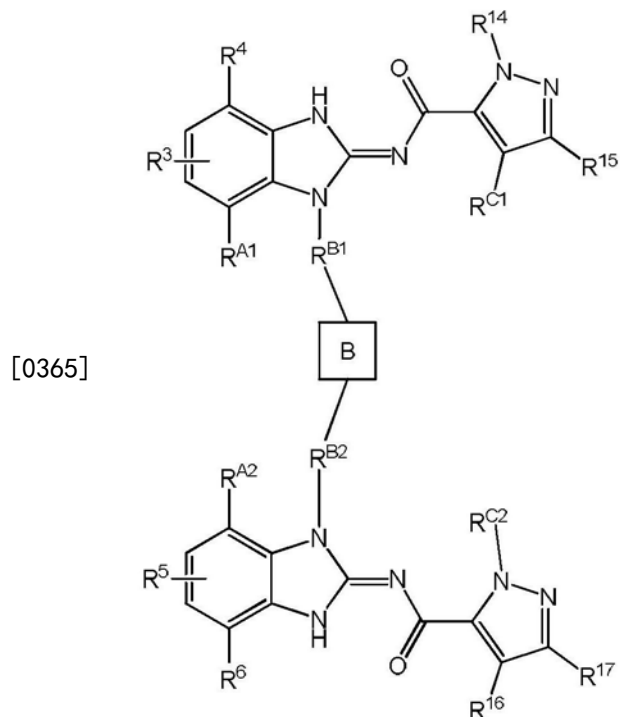
[0352]  $R^e$ 选自H、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基) $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、或 $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基);

[0353]  $R^f$ 的每次出现为H或( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基);

[0354]  $R^4$ 和 $R^6$ 为H;

[0355]  $R^{14}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

- [0356]  $R^{C1}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [0357]  $R^{C2}$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [0358]  $R^{15}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [0359]  $R^{16}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [0360]  $R^{17}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；且  
 [0361]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-，  
 [0362] 或其互变异构体，  
 [0363] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。  
 [0364] 在本发明一个实施方案，本发明的化合物具有式(I-P-B')



- [0366] 其中  
 [0367]  $R^3$ 和 $R^5$ 各自独立地为-CON( $R^d$ )( $R^f$ )，或 $R^3$ 和 $R^5$ 之一为-CON( $R^d$ )( $R^f$ )，且 $R^3$ 和 $R^5$ 另一个为H、COOH或- $CO_2$ ( $R^c$ )；  
 [0368]  $R^c$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [0369]  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为- $CH_2$ -；  
 [0370] B为-卤代( $C_1$ - $C_5$ 烷基)、未取代的- $C_1$ - $C_5$ 烷基或未取代的- $C_2$ - $C_5$ 烯基-；  
 [0371]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub>、任选取代的( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-，  
 [0372] 其中所述任选取代的( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1$ - $C_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub>、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、-N( $R^e$ )( $R^f$ )、- $CO_2$ ( $R^f$ )、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基；其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub>、氨基、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基-、( $C_1$ - $C_6$ 烷基)( $C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基-、卤代( $C_1$ - $C_6$ 烷基)、羟基-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)-、-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $C_1$ - $C_4$ 烷基)-O-P(O)

$(R^I R^{II})_2$ 、卤代  $(C_1-C_4$  烷基氧基) -、 $C_1-C_4$  烷基氧基 -、羟基 -  $(C_2-C_4$  烷基氧基) -、 $(C_2-C_4$  烷基氧基) -O-P(O)(OH)<sub>2</sub> -、 $(C_2-C_4$  烷基氧基) -O-P(O)( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub> -、 $(C_1-C_6$  烷基) -NH<sub>2</sub> 和  $C_1-C_4$  烷基氧基 -  $(C_1-C_4$  烷基氧基) -；

[0373] 各个  $R^d$  独立地为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

[0374]  $R^e$  选自 H、 $(C_1-C_4$  烷基)、-CO  $(C_1-C_4$  烷基)、-OCO  $(C_1-C_4$  烷基)、 $(C_1-C_4$  烷基) -NH<sub>2</sub>、 $(C_1-C_4$  烷基)  $C_1-C_4$  烷基氧基、或 -CO<sub>2</sub>  $(C_1-C_4$  烷基)；

[0375]  $R^f$  的每次出现为 H 或  $(C_1-C_4$  烷基)；

[0376]  $R^4$  和  $R^6$  为 H；

[0377]  $R^{14}$  为  $C_1-C_4$  烷基；

[0378]  $R^{C1}$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

[0379]  $R^{C2}$  为  $C_1-C_4$  烷基；

[0380]  $R^{15}$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

[0381]  $R^{16}$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；

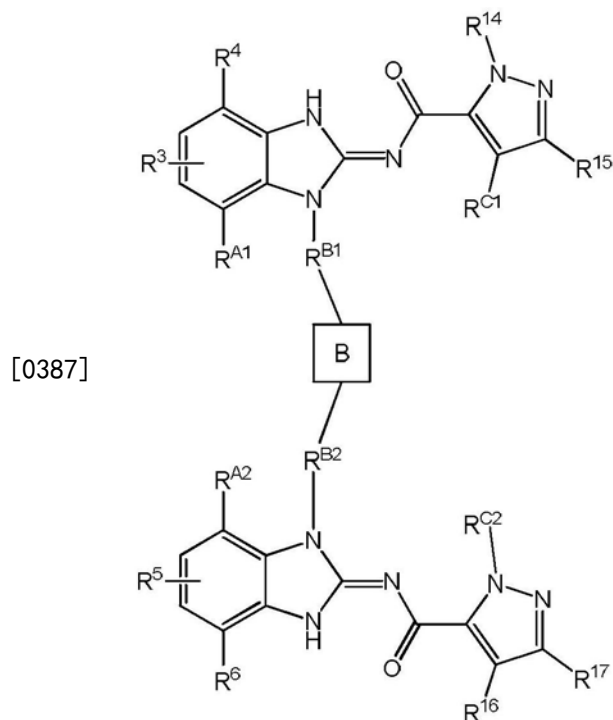
[0382]  $R^{17}$  为 H 或  $C_1-C_4$  烷基；且

[0383]  $R^I$  和  $R^{II}$  的每次出现独立地为  $(C_1-C_6$  烷基) 氧基 -，

[0384] 或其互变异构体，

[0385] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0386] 在本发明一个实施方案，本发明的化合物为式 (I-B')



[0388] 其中

[0389]  $R^3$  和  $R^5$  各自独立地为 -CON( $R^d$ )( $R^f$ )，或  $R^3$  和  $R^5$  之一为 -CON( $R^d$ )( $R^f$ )，且  $R^3$  和  $R^5$  另一个为 H 或 -CO<sub>2</sub>( $R^c$ )；

[0390]  $R^c$  为  $C_1-C_4$  烷基；

[0391]  $R^{B1}$  和  $R^{B2}$  各自独立地为 -CH<sub>2</sub>-；

[0392] B为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)、未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基-;

[0393] R<sup>A2</sup>和R<sup>A1</sup>各自独立地为H、卤素、羟基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-;

[0394] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基;其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-;

[0395] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0396] R<sup>e</sup>选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[0397] 各个R<sup>f</sup>为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[0398] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>为H;

[0399] R<sup>14</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0400] R<sup>C1</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0401] R<sup>C2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0402] R<sup>15</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

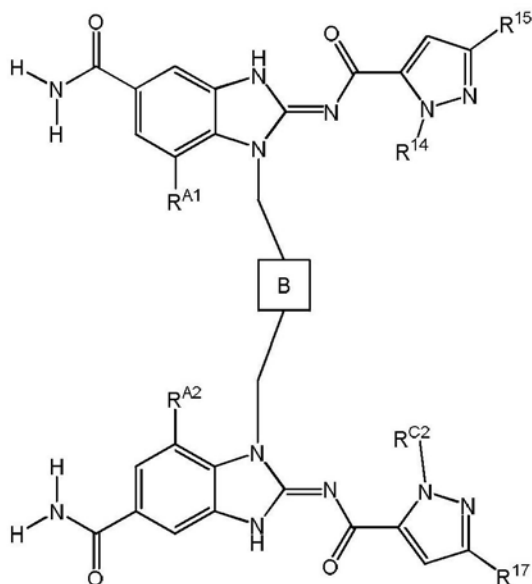
[0403] R<sup>16</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0404] R<sup>17</sup>为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;且

[0405] R<sup>I</sup>和R<sup>II</sup>的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-;

[0406] 其互变异构体、盐或前药。

[0407] 在本发明一个实施方案,本发明的化合物为式(I-N-b'),



[0408]

式(I-N-b')

[0409] 其中

[0410] B为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)、未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基-;

[0411]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0412] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基,且其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-、卤代( $C_1-C_6$ 烷基)、羟基-( $C_1-C_4$ 烷基)-、-( $C_1-C_4$ 烷基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、-( $C_1-C_4$ 烷基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基-( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、-( $C_2-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、-( $C_1-C_6$ 烷基)- $NH_2$ 、-( $C_1-C_4$ 烷基)-( $C_1-C_4$ 烷氧基)和 $C_1-C_4$ 烷氧基-( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0413]  $R^e$ 选自H、( $C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)、-( $C_1-C_4$ 烷基)- $NH_2$ 、-( $C_1-C_4$ 烷基) $C_1-C_4$ 烷氧基、或 $-CO_2(C_1-C_4$ 烷基),

[0414] 各个 $R^f$ 为H或( $C_1-C_4$ 烷基);

[0415]  $R^{14}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0416]  $R^{C2}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

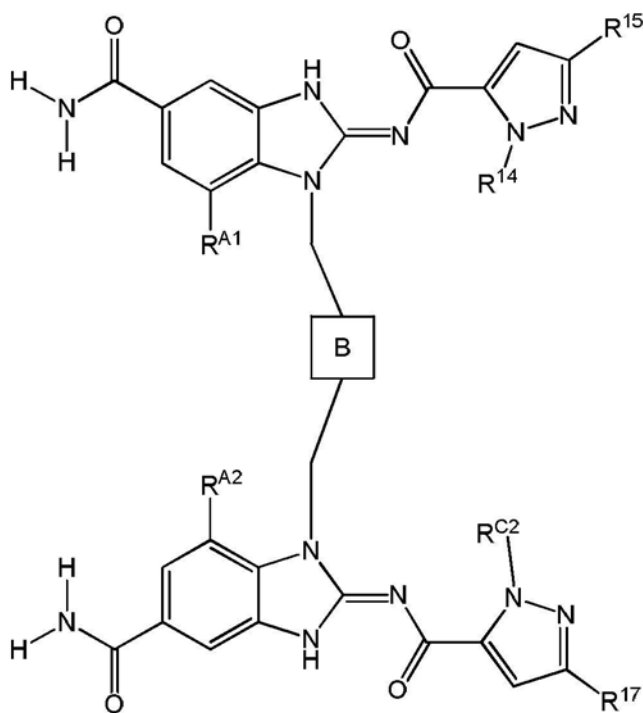
[0417]  $R^{15}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;且

[0418]  $R^{17}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0419]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0420] 其互变异构体、盐或前药。

[0421] 在本发明一个实施方案,本发明的化合物具有式(I-P-b'),



[0422]

式(I-P-b')

[0423] 其中

[0424] B为-卤代( $C_1-C_5$ 烷基)、未取代的 $-C_1-C_5$ 烷基或未取代的 $-C_2-C_5$ 烯基-;

[0425]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0426] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基,且其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_6$ 烷基)( $C_1-C_6$ 烷基)氨基-、卤代( $C_1-C_6$ 烷基)、羟基- ( $C_1-C_4$ 烷基)-、- ( $C_1-C_4$ 烷基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、- ( $C_1-C_4$ 烷基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、- ( $C_1-C_6$ 烷基)- $NH_2$ 和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[0427]  $R^e$ 选自H、( $C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)、- ( $C_1-C_4$ 烷基)- $NH_2$ 、- ( $C_1-C_4$ 烷基) $C_1-C_4$ 烷氧基、或 $-CO_2(C_1-C_4$ 烷基),

[0428] 各个 $R^f$ 为H或( $C_1-C_4$ 烷基);

[0429]  $R^{14}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0430]  $R^{C2}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

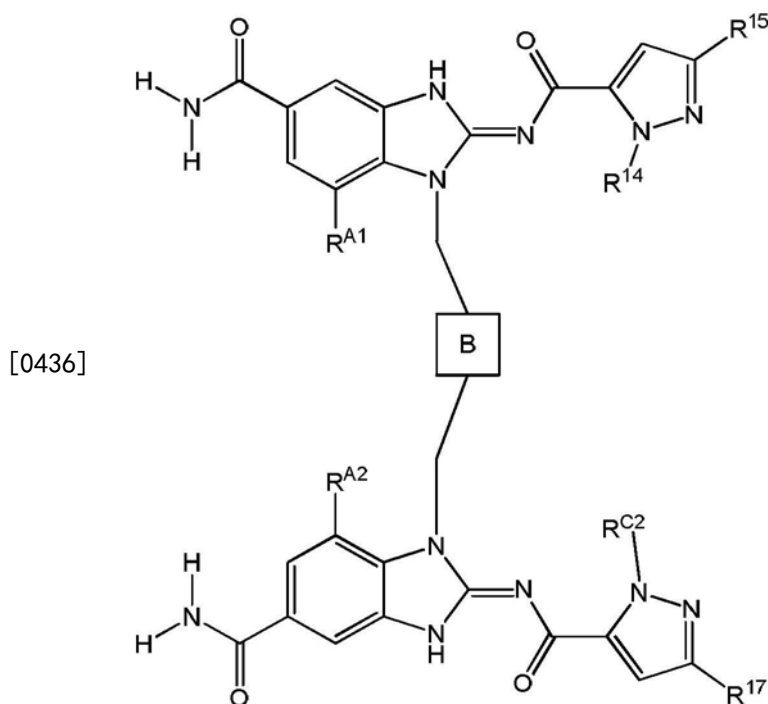
[0431]  $R^{15}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;且

[0432]  $R^{17}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0433]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0434] 其互变异构体、盐或前药。

[0435] 在本发明一个实施方案,本发明的化合物具有式(I-b'),



[0437] 其中

[0438] B为-卤代( $C_1-C_5$ 烷基)、未取代的 $-C_1-C_5$ 烷基或未取代的 $-C_2-C_5$ 烯基-;

[0439]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0440] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基,且其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-;

[0441] R<sup>e</sup>为H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基),

[0442] R<sup>f</sup>的每次出现为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[0443] R<sup>14</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0444] R<sup>C2</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0445] R<sup>15</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;且

[0446] R<sup>17</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[0447] R<sup>I</sup>和R<sup>II</sup>的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,

[0448] 其互变异构体、盐或前药。

[0449] 在一个实施方案中,其涉及式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-N-b')或(I-P-b')的化合物,其中R<sup>A2</sup>和R<sup>A1</sup>各自独立地为H、卤素、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,苯基、包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,各个R<sup>e</sup>独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基且各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0450] 在一个实施方案中,其涉及式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')或(I-b')的化合物,其中R<sup>A2</sup>和R<sup>A1</sup>各自独立地为H、卤素、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基,苯基、包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,且R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0451] 在一个实施方案中,其涉及式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-N-b')或(I-P-b')的化合物,其中R<sup>A2</sup>或R<sup>A1</sup>至少之一独立地为H、卤素、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和吗啉基,各个R<sup>e</sup>独立地选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基且各个R<sup>f</sup>独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0452] 在一个实施方案中,其涉及式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')或(I-b')的化合物,其中R<sup>A2</sup>或R<sup>A1</sup>至少之一各自独立地为H、卤素、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,且所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基或吗啉基,且R<sup>e</sup>和R<sup>f</sup>各自独立地为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)。

[0453] 在一个实施方案中,其涉及式(I-N-B')、(I-P-B')、(I-B')、(I-N-b')、(I-P-b')或

(I-b') 的化合物,其中

[0454] B为未取代的 $-C_1-C_5$ 烷基或未取代的 $-C_2-C_5$ 烯基-;

[0455]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0456] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任选取代有1-2个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ ,未取代的苯基和未取代的5-6元杂环烷基,

[0457]  $R^e$ 为H、( $C_1-C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1-C_4$ 烷基)、 $-OCO(C_1-C_4$ 烷基)、或 $-CO_2(C_1-C_4$ 烷基),

[0458]  $R^f$ 的每次出现为H或( $C_1-C_4$ 烷基);

[0459]  $R^{14}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0460]  $R^{C2}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0461]  $R^{15}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;且

[0462]  $R^{17}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0463]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0464] 或其互变异构体,

[0465] 或其盐,

[0466] 或其前药。

[0467] 在一个实施方案中,其涉及式(I-b')的化合物,其中

[0468] B为未取代的 $-C_2-C_5$ 烯基-;

[0469]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0470] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任选取代有1个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基,未取代的5-6元杂环烷基,

[0471]  $R^{14}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0472]  $R^{C2}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0473]  $R^{15}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;且

[0474]  $R^{17}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[0475] 或其互变异构体,

[0476] 或其盐,

[0477] 或其前药。

[0478] 在一个实施方案中,其涉及式(I-b')的化合物,其中

[0479] B为未取代的乙烯基;

[0480]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[0481] 其中所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任选取代有一个选自以下的取代基:羟基或未取代的吗啉基;

[0482]  $R^{14}$ 为甲基或乙基;

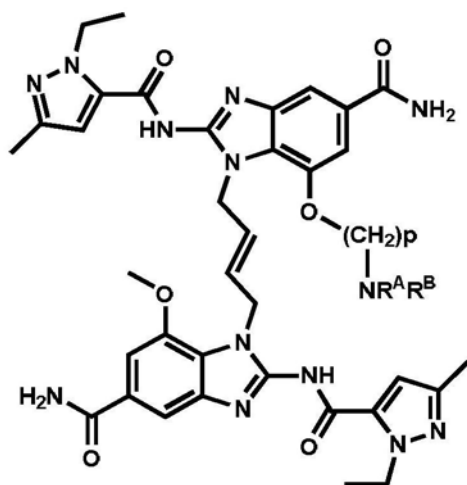
[0483]  $R^{C2}$ 为甲基或乙基;

[0484]  $R^{15}$ 为甲基或乙基;且

[0485]  $R^{17}$ 为甲基或乙基;

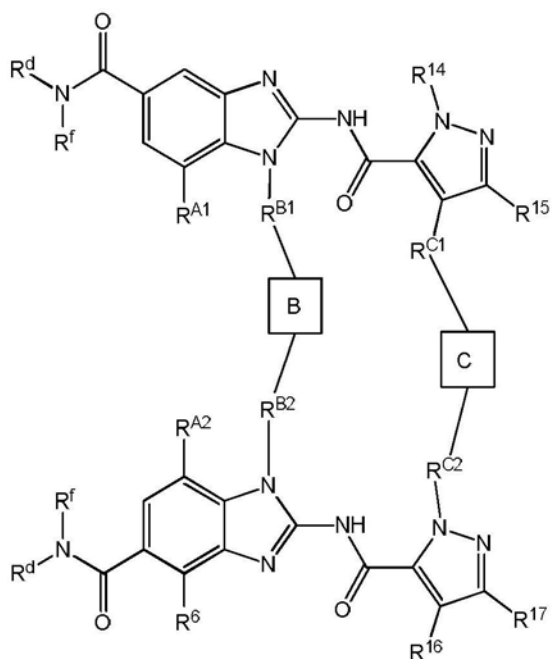
- [0486] 或其互变异构体，  
 [0487] 或其盐，  
 [0488] 或其前药。  
 [0489] 在一个实施方案中，其涉及式A的化合物，

[0490]



- [0491] 其中  
 [0492] P为1至6的整数，  
 [0493]  $R^A$ 和 $R^B$ 独立地为H、( $C_1$ - $C_4$ 烷基)，  
 [0494] 或N、 $R^A$ 和 $R^B$ 形成任选取代的5或6元杂环，  
 [0495] 其中所述杂环选自吗啉基、哌啶基、哌嗪基和吡咯烷基，且  
 [0496] 该杂环任选取代有1或2个独立选自以下的取代基：羟基和 $C_1$ - $C_3$ 烷基，该 $C_1$ - $C_3$ 烷基任选取代有1或2个羟基或 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基的取代基，  
 [0497] 或其互变异构体，  
 [0498] 或其盐，  
 [0499] 或其前药。  
 [0500] 在一个实施方案中，本发明的化合物具有式(I-P-bc)

[0501]



[0502] 其中

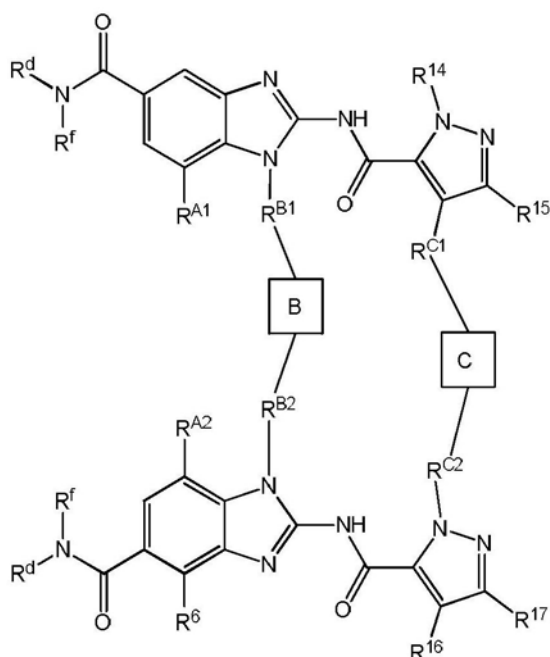
[0503]  $R^{C1}$ 和 $R^{C2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ，[0504] C为-卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基)、未取代的 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基或未取代的 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 烯基-；[0505]  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ；[0506] B为-卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基)、未取代的 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基或未取代的 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 烯基-；[0507]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-，

[0508] 其中所述任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{e}})(\text{R}^{\text{f}})$ 、 $-\text{CO}_2(\text{R}^{\text{f}})$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基；其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、氨基、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、羟基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}})_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-；

[0509] 各个 $\text{R}^{\text{d}}$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；[0510]  $\text{R}^{\text{e}}$ 选自H、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基) $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、或 $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)，[0511] 各个 $\text{R}^{\text{f}}$ 为H或( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)；[0512]  $\text{R}^6$ 为H；[0513]  $\text{R}^{14}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；[0514]  $\text{R}^{15}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；[0515]  $\text{R}^{16}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；[0516]  $\text{R}^{17}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基；且

- [0517]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,  
 [0518] 或其互变异构体;  
 [0519] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。  
 [0520] 在一个实施方案中,本发明的化合物具有式(I-bc)

[0521]



- [0522] 其中  
 [0523]  $R^{C1}$ 和 $R^{C2}$ 各自独立地为-CH<sub>2</sub>-,  
 [0524] C为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)、未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基-;  
 [0525]  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为-CH<sub>2</sub>-;  
 [0526] B为-卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)、未取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基或未取代的-C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基-;  
 [0527]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-,  
 [0528] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、或任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sub>f</sub>)、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基;其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-;  
 [0529] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  
 [0530] R<sup>e</sup>选自H、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基),  
 [0531] 各个R<sup>f</sup>为H或(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);  
 [0532] R<sup>6</sup>为H;  
 [0533] R<sup>14</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  
 [0534] R<sup>15</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  
 [0535] R<sup>16</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;  
 [0536] R<sup>17</sup>为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;且

[0537]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-,

[0538] 或其互变异构体,

[0539] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0540] 在一个实施方案中,其涉及式(I-P-bc)的化合物,其中 $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、或任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-,且所述任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $R^I R^{II}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^e$ )( $R^f$ )、 $C_1-C_4$ 烷氧基,苯基、包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,各个 $R^e$ 独立地选自H、 $(C_1-C_4)$ 烷基、- $(C_1-C_4)$ 烷基-NH<sub>2</sub>、或- $(C_1-C_4)$ 烷基 $C_1-C_4$ 烷氧基且各个 $R^f$ 独立地为H或 $(C_1-C_4)$ 烷基)。

[0541] 在一个实施方案中,其涉及式(I-P-bc)的化合物或(I-bc),其中 $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、或任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-,且所述任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-N( $R^e$ )( $R^f$ )、 $C_1-C_4$ 烷氧基,苯基、包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,且 $R^e$ 和 $R^f$ 各自独立地为H或 $(C_1-C_4)$ 烷基)。

[0542] 在一个实施方案中,其涉及式(I-P-bc)的化合物,其中 $R^{A2}$ 或 $R^{A1}$ 至少之一独立地为H、卤素、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、或任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-,且所述任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N( $R^e$ )( $R^f$ )、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和吗啉基,各个 $R^e$ 独立地选自H、 $(C_1-C_4)$ 烷基、- $(C_1-C_4)$ 烷基-NH<sub>2</sub>、或- $(C_1-C_4)$ 烷基 $C_1-C_4$ 烷氧基且各个 $R^f$ 独立地为H或 $(C_1-C_4)$ 烷基)。

[0543] 在一个实施方案中,其涉及式(I-P-bc)的化合物或(I-bc),其中 $R^{A2}$ 或 $R^{A1}$ 至少之一各自独立地为H、卤素、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、或任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-,且所述任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基、任选取代的 $(C_1-C_6)$ 烷基氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N( $R^e$ )( $R^f$ )、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基或吗啉基,且 $R^e$ 和 $R^f$ 各自独立地为H或 $(C_1-C_4)$ 烷基)。

[0544] 本发明的代表性化合物包括实施例化合物。应理解本发明涵盖式(I-N)、式(I)和式(I-P)的化合物,作为游离碱及其盐,例如作为其药学上可接受的盐。在一个实施方案中本发明涉及游离碱形式的式(I-N)、式(I)和式(I-P)的化合物。在另一实施方案中本发明涉及盐特别是药学上可接受的盐形式的式(I-N)、式(I)和式(I-P)的化合物。进一步应理解,在一个实施方案中,本发明涉及游离碱形式的实施例化合物。在另一实施方案中本发明涉及盐特别是药学上可接受的盐形式的实施例化合物。

[0545] 本发明的化合物的具体实施方案包括:

[0546] 1,1'-((2R,3R)-2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0547] (E)-1,1'-((丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0548] 1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0549] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪

唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯;

[0550] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0551] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0552] 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧化-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一(cyclohenicosine)-3,24-二甲酰胺;

[0553] 8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二氧化-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二(cyclodocosine)-3,24-二甲酰胺;和

[0554] 1,15-二(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺;

[0555] 作为游离碱,

[0556] 或其互变异构体;

[0557] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0558] 本发明的化合物的其它实施方案包括:

[0559] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0560] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0561] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0562] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0563] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0564] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0565] 1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0566] 磷酸二叔丁基酯(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-

乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯;

[0567] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯;

[0568] (E)-7-溴-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0569] (E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙酯;

[0570] 乙基(E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸;

[0571] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯;

[0572] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯;

[0573] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸;

[0574] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0575] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0576] (E)-8-乙基-4,26-二(3-羟基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-2,24-二甲酰胺;

[0577] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0578] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0579] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0580] (E)-7-(苄基氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲

酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0581] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0582] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(7-丁氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0583] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0584] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-异丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺);

[0585] (E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0586] 作为游离碱,

[0587] 或其互变异构体;

[0588] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0589] 本发明的化合物的一个实施方案包括:

[0590] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0591] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0592] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0593] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0594] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0595] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0596] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0597] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0598] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0599] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0600] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0601] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0602] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0603] 磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯;

[0604] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0605] 或其互变异构体;

[0606] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0607] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0608] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0609] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0610] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0611] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-羟基

丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0612] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0613] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0614] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0615] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0616] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0617] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0618] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0619] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0620] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0621] 磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯;

[0622] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0623] 或其互变异构体;

[0624] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0625] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0626] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0627] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0628] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0629] 或其互变异构体;

[0630] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0631] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0632] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0633] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0634] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0635] 或其互变异构体;

[0636] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0637] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0638] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0639] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0640] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0641] 或其互变异构体;

[0642] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0643] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0644] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0645] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0646] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[0647] 或其互变异构体;

[0648] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0649] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物不为以下化合物:

[0650] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0651] 磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯;

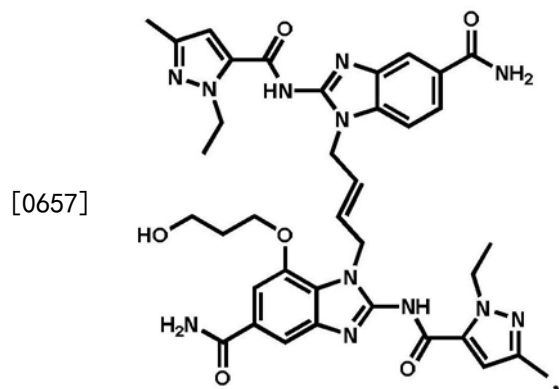
[0652] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[0653] 或其互变异构体;

[0654] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0655] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0656] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



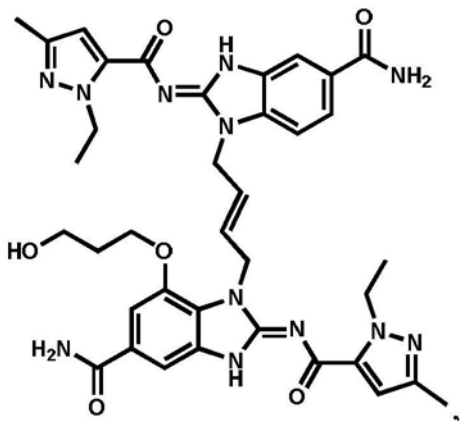
[0658] 或其互变异构体;

[0659] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0660] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0661] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0662]



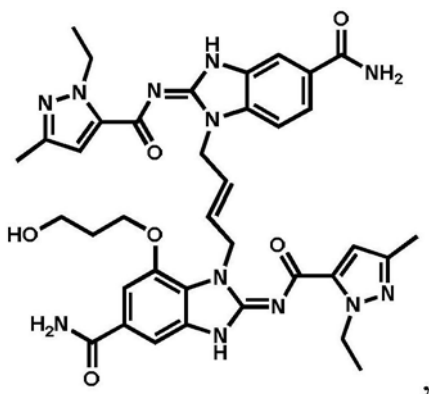
[0663] 或其互变异构体；

[0664] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0665] 在一个实施方案中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0666] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0667]



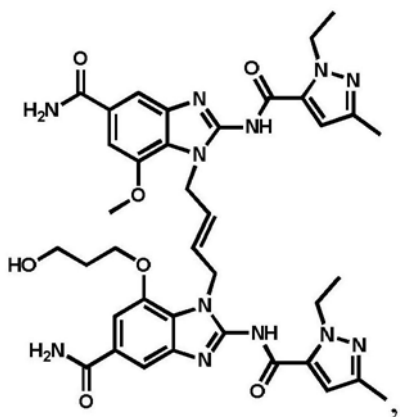
[0668] 或其互变异构体；

[0669] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0670] 在一个实施方案中，式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0671] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0672]



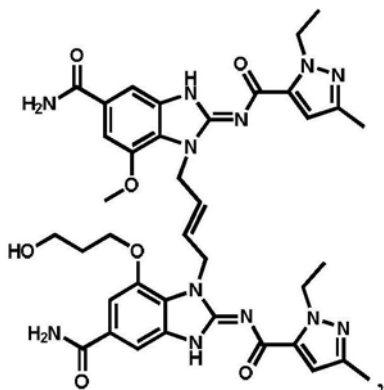
[0673] 或其互变异构体；

[0674] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0675] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0676] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0677]



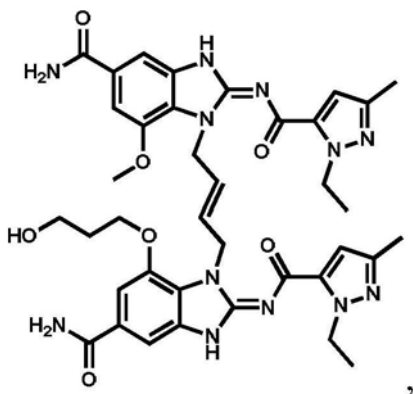
[0678] 或其互变异构体；

[0679] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0680] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0681] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0682]



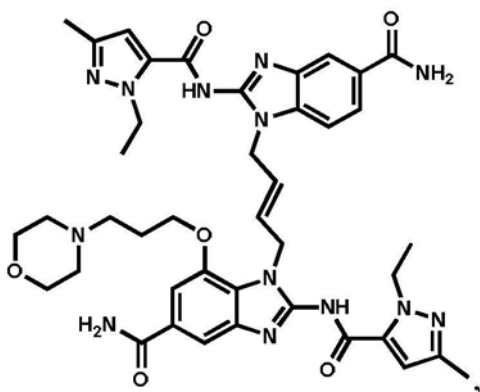
[0683] 或其互变异构体；

[0684] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0685] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0686] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0687]



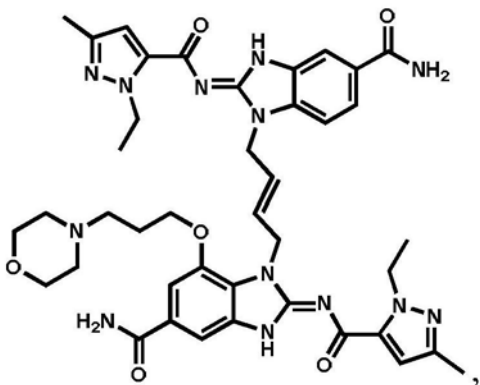
[0688] 或其互变异构体；

[0689] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0690] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0691] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0692]



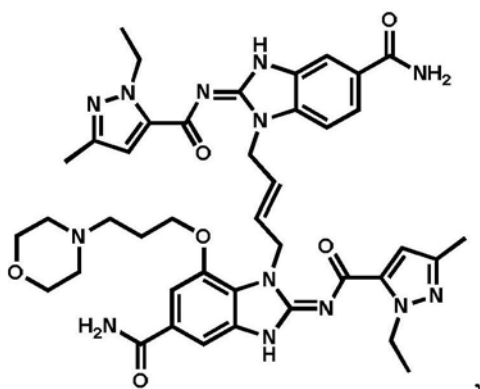
[0693] 或其互变异构体；

[0694] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0695] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0696] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0697]



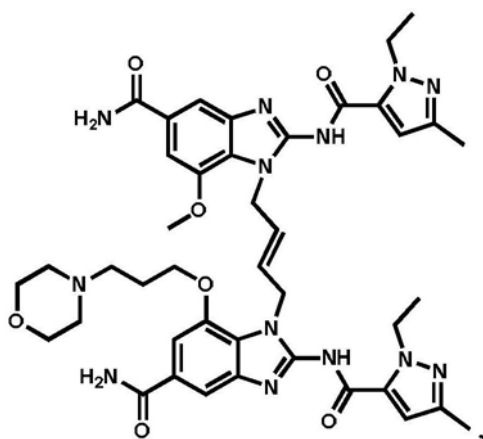
[0698] 或其互变异构体；

[0699] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0700] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0701] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0702]



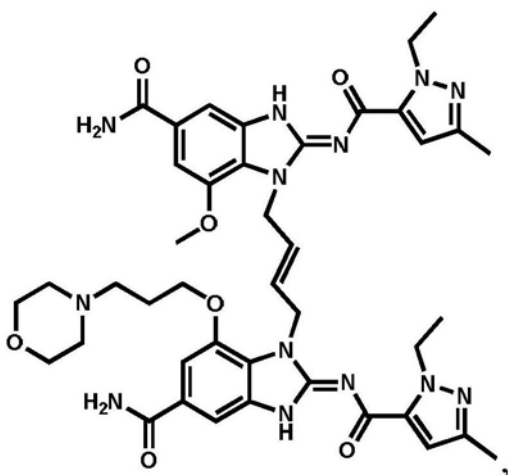
[0703] 或其互变异构体；

[0704] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0705] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0706] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0707]



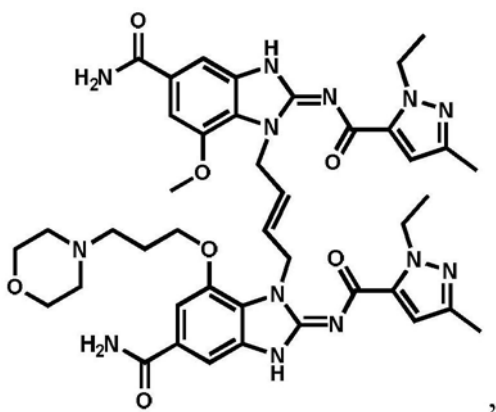
[0708] 或其互变异构体；

[0709] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0710] 在一个实施方案中，式 (I-N)、式 (I) 或式 (I-P) 的化合物为

[0711] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[0712]



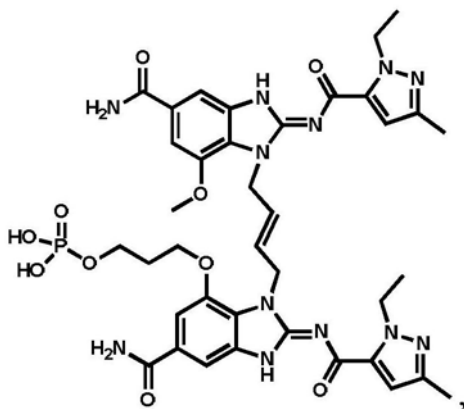
[0713] 或其互变异构体；

[0714] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0715] 在一个实施方案中，式 (I-N)、式 (I) 或式 (I-P) 的化合物为

[0716] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯

[0717]



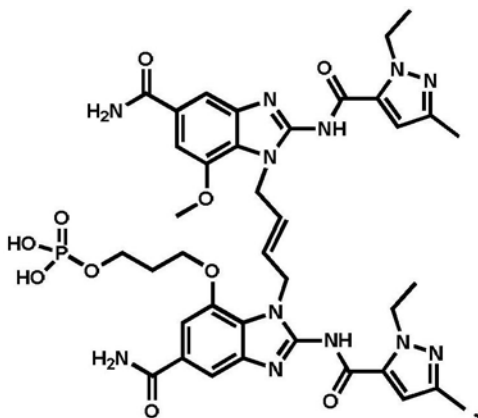
[0718] 或其互变异构体；

[0719] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0720] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0721] 磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯

[0722]



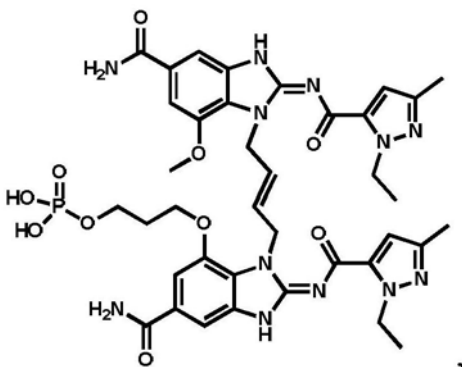
[0723] 或其互变异构体；

[0724] 或其盐,特别是其药学上可接受的盐。

[0725] 在一个实施方案中,式(I-N)、式(I)或式(I-P)的化合物为

[0726] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯

[0727]



[0728] 或其互变异构体；

[0729] 或其盐，特别是其药学上可接受的盐。

[0730] 本发明的化合物可含有一个或多个不对称中心(也称为手性中心)，例如手性碳或手性-SO-部分。含有一个或多个手性中心的本发明的化合物可以以外消旋混合物、非对映异构体混合物、对映异构体富集混合物、非对映异构体富集混合物、或对映异构体纯或非对映异构体纯的单独立体异构体存在。

[0731] 存在于本发明化合物中的手性中心的立体化学通常以化合物名称和/或本文所示的化学结构表示。当存在于本发明化合物或本文所示的任何化学结构中的手性中心的立体化学未指定时，该结构旨在包括任何立体异构体及其所有混合物。因此，本发明包括式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其盐的所有异构体，无论是作为单独的分离异构体，例如基本上不含其他异构体(即纯的)或作为混合物(即外消旋体和外消旋混合物)。可以分离单独的异构体，例如基本上不含其它异构体(即纯的)，使得存在少于10%，特别是少于约1%，例如少于约0.1%的另一种异构体。

[0732] 可使用本领域技术人员已知的方法拆分本发明的单独的异构体(或异构体富集的混合物)。例如，可如下进行所述拆分：(1)通过形成非对映异构体盐、复合物或其他衍生物；(2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应，例如通过酶促氧化或还原；或(3)通过在手性环境中的气-液色谱或液相色谱，所述手性环境例如在手性载体上(例如结合有手性配体的硅胶)或在手性溶剂存在下。应理解，当将所需立体异构体通过上述分离方法之一转化成另一化学实体时，需要其他步骤来释放所需形式。或者，特异性立体异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成法来合成，或通过不对称转化将一种对映异构体转化成另一种异构体。

[0733] 本发明还包括本发明化合物的各种氘代形式。与碳原子连接的每个可用氢原子可以独立地被氘原子取代。本领域普通技术人员将知道如何合成本发明化合物的氘代形式。例如， $\alpha$ -氘代 $\alpha$ -氨基酸可商购获得或可通过常规技术制备(参见例如：Elemes, Y. and Ragnarsson, U. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 6, 537-40)。使用这些化合物可以制备其中手性中心的氢原子被氘原子替代的化合物。其它可商购的氘代原料可用于制备本发明化合物的氘代类似物(参见例如：购自Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI的甲基- $d_3$ -胺)，或者它们可以使用常规技术利用氘代试剂合成(例如通过使用氘化铝锂或硼氘化钠还原或通过金属-卤素交换，然后用 $D_2O$ 或甲醇- $d_3$ 淬灭)。

[0734] 式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物的合适的药学上可接受的盐可包括酸加成盐或碱加成盐。合适的药学上可接受的盐参见Berge等人, J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977) 和

P.h.Stahl和C.G.Wermuth,Eds.,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA (2002)。

[0735] 包含碱性胺或其它碱性官能团的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物的盐可以通过本领域已知的合适的方法制备,如利用合适的无机或有机酸处理游离碱。由此形成的药学上可接受的盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、樟脑酸盐、樟脑-磺酸盐(樟脑磺酸盐)、癸酸盐(caprate或decanoate)、己酸盐(caproate或hexanoate)、辛酸盐(caprylate或octanoate)、碳酸盐、碳酸氢盐、肉桂酸盐、柠檬酸盐、环己烷氨基磺酸盐(cyclamate)、十二烷基硫酸盐(dodecylsulfate或estolate)、乙烷-1,2-二磺酸盐(乙二磺酸盐)、乙烷磺酸盐(乙磺酸盐(esylate))、甲酸盐、富马酸盐(半富马酸盐等)、半乳糖酸盐(粘酸盐)、龙胆酸盐(2,5-二羟基苯甲酸盐)、葡庚糖酸盐(glucoheptonate或glucoptate)、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐(二盐酸盐等)、氢碘酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、萘-1,5-二磺酸盐(萘二磺酸盐)、萘-磺酸盐(萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐(二磷酸盐等)、丙酸盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)、十一烯酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、2,2-二氯乙酸盐、2-羟基乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、2-氧代戊二酸盐、4-乙酰胺基苯甲酸盐和4-氨基水杨酸盐。

[0736] 包含羧酸或其他酸性官能团的公开的化合物的盐可以通过与合适的碱反应制备。该药学上可接受的盐可以用提供药学上可接受的阳离子的碱来制备,其包括碱金属盐(特别是钠盐和钾盐),碱土金属盐(特别是钙盐和镁盐),铝盐和铵盐,以及由生理学可接受的有机碱制备的盐,该碱例如三甲胺、三乙胺、吗啉、吡啶、哌啶、甲基吡啶、二环己胺、N,N'-二苄基乙二胺、2-羟基乙胺、双-(2-羟乙基)胺、三-(2-羟乙基)胺、普鲁卡因、二苄基哌啶、去氢枞胺、N,N'-双去氢枞胺、葡糖胺、N-甲基葡糖胺、三甲吡啶、胆碱、奎宁、喹啉和碱性氨基酸,如赖氨酸和精氨酸。

[0737] 本发明在其范围内包括式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物的所有可能的化学计量和非化学计量形式的盐(例如,氢溴酸盐,二氢溴酸盐,富马酸盐,半富马酸盐等)。

[0738] 当公开的化合物或其盐被命名或按结构描述时,应当理解该化合物或盐,包括其溶剂化物(尤其水合物),可以结晶形式、非结晶形式或其混合形式存在。该化合物或盐,或其溶剂化物(尤其水合物),也可表现出多晶型(即,存在不同晶型的能力)。这些不同晶型通常被称为“多晶型物”。应理解本发明包括本发明任何化合物的所有多晶型物,例如,本文被命名或按结构描述的任何化合物所有多晶型物,包括其任何盐和/或溶剂合物(特别是,水合物)。

[0739] 多晶型物具有相同化学组成,但是在固态晶体的堆积、几何排列和其他描述性特征方面存在差异。因此,多晶型物可具备不同物理性质,如形状、密度、硬度、变形能力、稳定性和溶解性质。通常,多晶型物表现出不同熔点、红外光谱,和X射线粉末衍射图,其可用于多晶型物的鉴别。应理解例如通过改变或调整化合物结晶/重结晶条件,可以生成不同多晶型物。多晶型物物可使用多种常规分析技术表征和区分,包括但不限于,X-射线粉末衍射(XRPD)图、红外(IR)谱、拉曼光谱、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)和固态核磁共

振 (SSNMR)。

[0740] 本领域技术人员将理解,当溶剂分子在结晶过程中掺入晶格时,可形成式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物的药物可接受的溶剂合物 (特别是,水合物),包括式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物的药学上可接受的盐的药物可接受的溶剂合物。溶剂合物可包括非水性溶剂如乙醇,或者它们可以包括水作为结合到晶格中的溶剂。其中水是结合到晶格中的溶剂的溶剂化物通常被称为“水合物”。

[0741] 本发明在其范围内包括所有可能的化学计量和非化学计量的盐和/或水合物形式。

[0742] 适用于医药的本发明化合物的盐和溶剂化物 (例如水合物和盐的水合物) 是其中抗衡离子或相关溶剂是药学上可接受的盐和溶剂化物。具有非药学上可接受的抗衡离子的盐在本发明的范围内,例如,用作制备本发明其他化合物的中间体。

[0743] 通常,根据需要通过使用所需的酸或碱,可以容易地制备药学上可接受的盐。所得盐可以从溶液中结晶或沉淀,或通过研磨形成,并且可以通过过滤或通过蒸发溶剂来回收。

[0744] 由于本发明的化合物旨在用于药物组合物,所以本领域技术人员容易理解它们各自优选以基本上纯的形式提供,如至少达到60%纯度,更合适地为至少达到75%纯度,且优选至少达到85%纯度,特别是至少达到98%纯度 (百分比按重量计算)。不纯的化合物制剂可用于制备药物组合物中使用的更纯的形式。

[0745] 本发明包括本发明化合物的所有前药,其在给予受体后能够 (直接或间接) 提供本发明化合物或其活性代谢物或残余物。这些衍生物对于本领域技术人员来说是可识别的,无需过多的实验。然而,可参考Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5<sup>th</sup> Edition, Vol 1: Principles and Practice的教导,将其关于这些衍生物的教导通过引用并入本文。

[0746] 还应理解,本发明在其范围内包括本发明化合物的任何游离碱形式以及所有可能的化学计量和非化学计量盐形式的所有互变异构体或异构体形式。本发明化合物可用于治疗或预防STING调节有益的疾病和病症。这种STING介导的疾病和病症包括炎症、过敏和自身免疫疾病、传染病、癌症和癌前综合征。本发明化合物也可用作免疫源性组合物或疫苗佐剂。因此,本发明涉及调节STING的方法,包括使细胞与本发明化合物接触。

[0747] 本发明的一个方面提供治疗或预防其中激动STING有益的STING介导的疾病和障碍的方法。示例性疾病/障碍包括,但不限于,癌症、传染病 (例如, HIV、HBV、HCV、HPV和流感)、疫苗佐剂。

[0748] 在一个实施方案中,本发明提供本发明的化合物,其用于治疗。本发明还提供式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗。本发明特别提供式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗STING-介导的疾病或障碍。

[0749] 本发明还提供式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,其用作疫苗佐剂。因此还提供免疫源性组合物或疫苗佐剂,其包含式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0750] 在本发明另一实施方案中,提供了组合物,其包含式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐,和一种或多种免疫刺激剂。

[0751] 在另一实施方案中,本发明提供本发明的化合物,其用于治疗STING-介导的疾病

或障碍和/或用作免疫源性组合物或疫苗佐剂。在另一实施方案中,本发明提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于改善因STING-介导的疾病或障碍而导致的器官损伤或损害。

[0752] 本发明进一步提供本发明的化合物在制备用于治疗STING-介导的疾病或障碍的药物中的用途。本发明进一步提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,在制备用于治疗STING-介导的疾病或障碍,例如本文所述的疾病和障碍的药物中的用途。

[0753] 本发明进一步提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,在制备疫苗中的用途。还提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的免疫源性组合物中的用途。还提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,在制备用于治疗或预防疾病的包含抗原或抗原组合物的疫苗组合物中的用途。

[0754] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗STING-介导的疾病或障碍的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的本发明化合物。在另一实施方案中,本发明涉及治疗STING-介导的疾病或障碍的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I)或(I-P)的化合物或其盐,特别是药学上可接受的盐。

[0755] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的人受试者给药包含抗原或抗原组合物和式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐的免疫源性组合物。在另一实施方案中,本发明涉及治疗或预防疾病的方法,包括向患有或易患疾病的患者人受试者给药包含抗原或抗原组合物和式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。

[0756] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于治疗炎症。在另一方面提供了治疗炎症的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在另一方面提供了式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备治疗炎症的药物。

[0757] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗变应性疾病。在另一方面提供了治疗变应性疾病的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面提供了式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备治疗变应性疾病的药物。

[0758] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗自身免疫性疾病。在另一方面提供了治疗自身免疫性疾病的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面提供了式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备治疗自身免疫性疾病的药物。

[0759] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗传染病。在另一方面提供了治疗传染病的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面提供了式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备治疗传染病的药物。

[0760] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗人的HIV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及在患有感染或处于感染风险的人中治疗HIV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在另一实施方案中,本发明涉及在患有感染的人中治疗AIDS感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0761] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗人的HBV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及在患有感染或处于感染风险的人中治疗HBV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及治疗人的HCV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及在患有感染或处于感染风险的人中治疗HCV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0762] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗人流感的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及在患有感染或处于感染风险的人中治疗流感的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0763] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗人乳头状瘤病毒(HPV)感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,本发明涉及在患有感染或处于感染风险的人中治疗HPV感染的方法,其通过向人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0764] 如本发明所用,术语“癌症”、“赘生物”和“肿瘤”可以单数或复数形式互换使用,是指经历恶性转化使其变为对宿主生物体具有病理性的细胞。可以通过成熟的技术,特别是组织学检查,容易地将原发性癌细胞与非癌细胞区分开来。如本发明所用的癌细胞的定义不仅包括原发性癌细胞,还包括衍生自前驱癌细胞的任何细胞。这包括转移的癌细胞,以及衍生自癌细胞的体外培养物和细胞系。当提及通常表现为实体瘤的癌症类型时,“临床可检测”的肿瘤是基于肿瘤块可检测到的肿瘤;例如,通过诸如计算机断层摄影(CT)扫描、磁共振成像(MRI)、X射线、超声或物理检查触诊的程序,和/或由于可检测到从患者获得的样品中一种或多种癌症特异性抗原的表达。肿瘤可能是造血性(或血液学或血液或血液相关的)癌症,例如衍生自血细胞或免疫细胞的癌症,其可被称为“液体肿瘤”。基于血液肿瘤的临床病症的具体实例包括:白血病,如慢性髓细胞性白血病、急性髓细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病;浆细胞恶性肿瘤,如多发性骨髓瘤、MGUS和瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症;淋巴瘤,如非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤;等等。

[0765] 癌症可以是其中存在异常数量的母细胞或不期望的细胞增殖或被诊断为血癌(包括淋巴性和骨髓性恶性肿瘤)的任何癌症。骨髓性恶性肿瘤包括但不限于:急性骨髓性(或髓细胞性或骨髓性或髓母细胞性)白血病(未分化或分化的)、急性早幼粒细胞(或早幼粒细胞性或前髓细胞性或前髓母细胞性)白血病、急性骨髓单核细胞性(或骨髓单核母细胞性)白血病、急性单核细胞性(或单核母细胞性)白血病、红细胞白血病和巨核细胞性(或巨核母

细胞性)白血病。这些白血病可以一起称为急性骨髓性(或髓细胞性或骨髓性的)白血病(AML)。骨髓恶性肿瘤还包括骨髓增生性疾病(MPD),其包括但不限于:慢性骨髓性(或髓细胞性)白血病(CML)、慢性骨髓单核细胞性白血病(CMML)、原发性血小板增多症(或血小板增多症)和真性红细胞增多症(PCV)。骨髓恶性肿瘤还包括:骨髓发育不良(或骨髓增生异常综合征或MDS),其可被称为难治性贫血(RA)、具有过量母细胞的难治性贫血(RAEB)以及具有过量转化中的母细胞的难治性贫血(RAEBT);以及伴有或不伴有原因不明性髓样上皮化生的骨髓纤维化(MFS)。

[0766] 造血型癌症还包括淋巴恶性肿瘤,其会影响淋巴结、脾脏、骨髓、外周血和/或结外位点。淋巴癌包括B细胞恶性肿瘤,包括但不限于B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)。B-NHL可以是无痛的(或低度)、中度(或侵袭性)或高度(高侵袭性)。无痛B细胞淋巴瘤包括:滤泡性淋巴瘤(FL);小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL);边缘区淋巴瘤(MZL),包括结节MZL、结外MZL、脾MZL和具有绒毛状淋巴细胞的脾MZL;淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL);以及粘膜相关淋巴样组织(MALT或结外边缘区)淋巴瘤。中度B-NHL包括:涉及或不涉及白血病的套细胞性淋巴瘤(MCL)、弥漫性大细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性大细胞(或3级或3B级)淋巴瘤和原发性纵隔淋巴瘤(PML)。高度B-NHL包括伯基特淋巴瘤(BL)、伯基特样淋巴瘤、小无裂细胞淋巴瘤(SNCCL)和淋巴母细胞性淋巴瘤。其它B-NHL包括免疫母细胞性淋巴瘤(或免疫细胞瘤)、原发性渗出性淋巴瘤、HIV相关(或AIDS相关)的淋巴瘤和移植后淋巴增生性疾病(PTLD)或淋巴瘤。B细胞恶性肿瘤还包括但不限于:慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、幼淋巴细胞性白血病(PLL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(WM)、毛细胞白血病(HCL)、大颗粒淋巴细胞性(LGL)白血病、急性淋巴性(或淋巴细胞性或成淋巴母细胞性)白血病和卡斯尔曼氏病。NHL还可包括:T细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL),其包括但不限于未列名(NOS)的T细胞非霍奇金淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)、间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)、血管免疫母细胞性淋巴样病(AILD)、鼻腔型自然杀伤(NK)细胞/T细胞淋巴瘤、 $\gamma/\delta$ 淋巴瘤、皮肤型T细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿和塞扎里综合征(Sezary syndrome)。

[0767] 造血性癌症还包括霍奇金淋巴瘤(或疾病),其包括典型霍奇金淋巴瘤,结节硬化型霍奇金淋巴瘤,混合细胞型霍奇金淋巴瘤,淋巴细胞主型(LP)霍奇金淋巴瘤,结节LP霍奇金淋巴瘤和淋巴细胞缺乏型霍奇金淋巴瘤。造血性癌症还包括浆细胞疾病或癌症,如多发性骨髓瘤(MM),其包括和郁积型MM,意义未确定(或未知或未明)的单克隆丙种球蛋白病(MGUS),浆细胞瘤(骨,髓外),淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL),瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症,浆细胞白血病和原发性淀粉样变性病(AL)。造血性癌症还可包括其它造血细胞的其它癌症,包括多形核白细胞(或中性粒细胞),嗜碱性粒细胞,嗜酸性粒细胞,树突状细胞,血小板,红细胞和自然杀伤细胞。包括造血细胞的组织在本发明中被称为“造血细胞组织”,其包括骨髓;外周血;胸腺;和外周淋巴组织,诸如脾脏、淋巴结、与粘膜相关的淋巴组织(例如与肠相关淋巴组织)、扁桃体,派伊尔淋巴集结和阑尾,以及与其他粘膜相关的淋巴组织,例如支气管内衬。

[0768] 在一个实施方案中,本发明涉及式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗癌症和癌前综合征。在另一方面提供了治疗癌症和癌前综合征的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。在另一方面提供了式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于制备治疗癌

症和癌前综合征的药物。

[0769] 自身免疫性疾病包括,但不限于婴儿期发病的STING相关性血管炎(SAVI)、艾卡尔迪综合征(AGS)、冻疮样狼疮、共济失调毛细血管扩张(也称为Louis-Bar综合征)、伴有脑白质营养不良的视网膜血管病变(RCVL)、系统性红斑狼疮(SLE)、皮肤狼疮、狼疮性肾炎、牛皮癣、糖尿病、包括胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)、皮炎、人类免疫缺陷病毒(HIV)、AIDS、多发性肌炎、系统性硬化症(硬皮病)、以及舍格伦综合征(SS)、类风湿性关节炎、银屑病关节炎、多关节炎、重症肌无力、结节性多动脉炎、血管炎、皮肤血管炎、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关的血管炎、亨-舍二氏紫癜、自身免疫性肝炎、原发性硬化性胆管炎、韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎、贝切特病、脊椎炎、巨细胞动脉炎、风湿性多肌痛、雷诺氏现象、原发性胆汁性肝硬化、中枢神经系统原发性血管炎、显微镜下多血管炎、视神经脊髓炎和混合性结缔组织病。

[0770] 炎症代表一组对创伤的血管、细胞和神经响应。炎症可以表征为炎症细胞如单核细胞、嗜中性粒细胞和粒细胞移动进入组织。这通常与减少的内皮屏障功能和水肿进入组织有关。炎症可分为急性或慢性。急性炎症是身体对有害刺激的初始应答,并且是通过血浆和白细胞从血液向损伤组织的移动增加而实现的。一系列生化事件传播并使炎症应答成熟,涉及损伤组织内的局部血管系统、免疫系统和各种细胞。称为慢性炎症的长期炎症导致存在于炎症部位的细胞类型的进行性变化,并且其特征在于来自炎性过程的组织的同时破坏和愈合。

[0771] 当作为对感染的免疫应答的一部分或作为对创伤的急性响应发生时,炎症可能是有益的并且通常是自限制性的。然而,炎症在多种条件下可能是有害的。这包括响应感染剂而产生过度炎症,这可导致显著的器官损伤和死亡(例如,在败血症的情况下)。此外,慢性炎症通常是有害的,并且是许多慢性疾病的根源,其对组织造成严重和不可逆的损伤。在这种情况下,免疫应答通常是对自身组织的直接对抗(自身免疫),尽管对外来实体的慢性应答也可能导致对自身组织的旁观者损伤(bystander damage)。

[0772] 因此,抗炎治疗的目的是减少这种炎症,以当存在时抑制自身免疫,并允许生理过程或愈合和组织修复进展。

[0773] 本发明的化合物可用于治疗身体的任何组织和器官的炎症,包括肌肉骨骼炎症、血管炎症、神经炎症、消化系统炎症、眼部炎症、生殖系统炎症和其它炎症,如下所例示。

[0774] 肌肉骨骼炎症是指肌肉骨骼系统的任何炎性病症,特别是影响骨骼关节,包括手、腕、肘、肩、颞、脊柱、颈、髋部、膝盖、踝和脚的关节的那些病症,以及影响连接肌肉到骨骼的组织例如腱的病症。可以用本发明化合物治疗的肌肉骨骼炎症的实例包括关节炎(包括,例如,骨关节炎、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、强直性脊柱炎、急性和慢性感染性关节炎、与痛风和假性痛风有关的关节炎和幼年特发性关节炎)、腱炎、滑膜炎、腱鞘炎、滑囊炎、纤维组织炎(纤维肌痛)、上髌炎、肌炎和骨炎(包括,例如,佩吉特氏病、耻骨炎和囊性纤维性骨炎)。

[0775] 眼部炎症是指眼睛任何结构(包括眼睑)的炎症。可以用本发明化合物治疗的眼部炎症的实例包括睑炎、睑皮松垂症、结膜炎、泪腺炎、角膜炎、干性角结膜炎(干眼病)、巩膜炎、倒睫症和葡萄膜炎。

[0776] 可以用本发明化合物治疗的神经系统的炎症的实例包括脑炎、吉兰巴雷综合征、

脑膜炎、神经性肌强直、发作性睡眠、多发性硬化、脊髓炎、CNS血管炎和精神分裂症。

[0777] 可以用本发明化合物治疗的脉管系统或淋巴系统的炎症的实例包括关节硬化、关节炎、静脉炎、血管炎和淋巴管炎。

[0778] 可以用本发明化合物治疗的消化系统的炎性病症的实例包括胆管炎、胆囊炎、肠炎、小肠结肠炎、胃炎、胃肠炎、炎性肠病(例如克罗恩病和溃疡性结肠炎)、回肠炎和直肠炎。

[0779] 可用本发明化合物治疗的生殖系统的炎性病症的实例包括子宫颈炎、绒毛膜羊膜炎、子宫内膜炎、附睾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿、尿道炎、阴道炎、外阴炎和外阴痛。

[0780] 本发明的化合物可用于治疗具有炎性成分的自身免疫病症。这种病症包括普遍性急性播散性脱发、贝切特(氏)病(Behcet's disease)、查加斯病(Chagas' disease)、婴儿期发病的STING相关性血管炎(SAVI)、艾卡尔迪综合症(AGS)、冻疮样狼疮、共济失调毛细血管扩张(也称为Louis-Bar综合征)、伴有脑白质营养不良的视网膜血管病变(RCVL)、ANCA相关的血管炎、慢性疲劳综合征、家族性自主神经异常、脑脊髓炎、强直性脊柱炎、再生障碍性贫血、化脓性汗腺炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性卵巢炎、乳糜泻、克罗恩病、1型糖尿病、巨细胞动脉炎、古德帕斯彻综合征、格雷夫斯病、吉兰巴雷综合征、桥本氏病、亨-舍紫癜、川崎病、红斑狼疮、显微镜下结肠炎、显微镜下多动脉炎、混合性结缔组织病、多发性硬化、重症肌无力、眼阵挛肌阵挛综合征、视神经炎、奥德氏甲状腺炎、天疱疮、结节性多动脉炎、多肌痛、类风湿性关节炎、莱特尔氏综合征、舍格伦病、颞动脉炎、韦格纳肉芽肿病、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、间质性膀胱炎、莱姆病、硬斑病、牛皮癣、结节病、硬皮病、溃疡性结肠炎和白癜风。

[0781] 本发明的化合物可用于治疗具有炎性组分的T细胞介导的超敏性疾病。这些病症包括接触性超敏反应、接触性皮炎(包括由毒葛所致的皮炎)、荨麻疹、皮肤过敏、呼吸道过敏(枯草热、过敏性鼻炎)和谷蛋白敏感性肠病(乳糜泻)。

[0782] 可用本发明的化合物治疗的其它炎性病症包括例如阑尾炎、皮炎、皮肤炎、心内膜炎、纤维组织炎、牙龈炎、舌炎、肝炎、化脓性汗腺炎、虹膜炎、喉炎、乳腺炎、心肌炎、肾炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心外膜炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、肺炎、前列腺炎、肾盂肾炎和口腔炎、移植排斥(涉及器官如肾、肝、心、肺、胰腺(例如,胰岛细胞)、骨髓、角膜、小肠、皮肤同种异体移植物、皮肤同种移植物和心脏瓣膜异种移植物、血清病和移植物抗宿主病)、急性胰腺炎、慢性胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、Sexary's综合征、先天性肾上腺增生、非化脓性甲状腺炎、与癌症相关的高钙血症、天疱疮、大疱性皮炎、重症多形性红斑、剥脱性皮炎、脂溢性皮炎、季节性或常年性过敏性鼻炎、支气管哮喘、接触性皮炎、异位性皮炎、药物超敏反应、过敏性结膜炎、角膜炎、眼带状疱疹、虹膜炎和虹膜睫状体炎、脉络膜视网膜炎、视神经炎、症状性结节病、暴发性或播散性肺结核化疗、成人的特发性血小板减少性紫癜、成人的继发性血小板减少症、获得性(自身免疫性)溶血性贫血、成人白血病和淋巴瘤、儿童急性白血病、局限性肠炎、自身免疫性血管炎、多发性硬化、慢性阻塞性肺病、实体器官移植排斥、败血症。优选的治疗包括移植排斥、类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、多发性硬化、1型糖尿病、哮喘、炎性肠病、系统性红斑狼疮、牛皮癣、慢性肺部疾病和炎症伴感染病症(例如败血症)的治疗。在一个实施方案中,本发明的化合物可用于治疗哮喘。

[0783] 本发明化合物在其中可具有潜在有益的抗肿瘤作用的癌症疾病和病症的实例包括但不限于肺、骨、胰腺、皮肤、头、颈、子宫、卵巢、胃、结肠、乳腺、食道、小肠、肠、内分泌系统、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、尿道、前列腺、阴茎、睾丸、输尿管、膀胱、肾或肝的癌症；直肠癌；肛门区癌；输卵管、子宫内膜、宫颈、阴道、外阴、肾盂、肾细胞的癌；软组织肉瘤；粘液瘤；横纹肌瘤；纤维瘤；脂肪瘤；畸胎瘤；胆管癌；肝母细胞瘤；血管肉瘤；血管瘤；肝癌；纤维肉瘤；软骨肉瘤；骨髓瘤；慢性或急性白血病；淋巴细胞性淋巴瘤；原发性CNS淋巴瘤；CNS的肿瘤；脊椎(spinal axis)肿瘤；鳞状细胞癌；滑膜肉瘤；恶性胸膜间皮瘤；脑干胶质瘤；垂体腺瘤；支气管腺瘤；软骨瘤样错构瘤(chondromatous hamartoma)；间皮瘤；霍奇金病或一种或多种前述癌症的组合。

[0784] 适合地，本发明涉及治疗或减轻选自下列癌症的严重程度的方法：脑癌(胶质瘤)、成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、多形性成胶质细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病、莱-杜病(Lhermitte-Duclos disease)、威尔姆氏肿瘤、尤因氏肉瘤、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、黑色素瘤、卵巢癌、胰腺癌、腺癌、导管腺癌、腺鳞癌、腺泡细胞癌、胰高血糖素瘤、胰岛素瘤、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性骨髓性白血病、慢性嗜中性白血病、急性淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、多发性骨髓瘤、急性巨核细胞白血病、前髓细胞性白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、尿路上皮癌、外阴癌、子宫颈癌、宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食管癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口腔癌、GIST(胃肠道间质瘤)和睾丸癌。在一些实施方案中，本发明的化合物可用于治疗实体或液体肿瘤。在一些实施方案中，本发明的化合物可用于治疗肉瘤、乳腺癌、结肠直肠癌、胃食管癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、透明细胞肾细胞癌(RCC)、淋巴瘤、头颈部鳞状上皮细胞癌(SCCHN)、肝细胞癌(HCC)、和/或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。适合地，本发明涉及治疗或减轻包括人在内的哺乳动物的癌前综合征的严重程度的方法，其中所述癌前综合征选自：宫颈上皮癌变、未知意义的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血、宫颈病变、皮肤痣(前黑色素瘤)、前列腺上皮内(导管内)瘤形成(PIN)、导管原位癌(DCIS)、结肠息肉和重型肝炎或肝硬化。

[0785] 在一方面所述人具有实体瘤。在一方面所述肿瘤选自头颈部癌症，胃癌，黑色素瘤，肾细胞癌(RCC)，食管癌，非小细胞肺癌，前列腺癌，结肠直肠癌，卵巢癌和胰腺癌。在一方面所述人具有下一种或多种：结肠直肠癌(CRC)、食管癌、宫颈癌、膀胱癌、乳腺癌、头与颈癌、卵巢癌、黑色素瘤、肾细胞癌(RCC)、EC鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、间皮瘤和前列腺癌。在另一方面所述人具有液体肿瘤如弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、多发性骨髓瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤、急性骨髓性白血病和慢性髓细胞性白血病。

[0786] 在一个实施方案中，本发明的化合物可用于治疗皮肤癌(例如，非黑色素瘤皮肤癌，鳞状上皮细胞癌，基底细胞癌)或光化性角化病。除了用于清除表面皮肤癌的场效应之外，本发明的化合物还可以在经治疗的患者中预防随后的皮肤癌和恶化前光化性角化病的发展。

[0787] 本发明化合物还可用于治疗一种或多种困扰哺乳动物的疾病，所述疾病的特征在

于与新血管形成和/或血管通透性相关的病状领域中的细胞增殖,包括:血管增殖性紊乱,包括关节炎(类风湿性关节炎)和再狭窄;纤维化紊乱,包括肝硬化和动脉粥样硬化;肾小球系膜细胞增殖性紊乱,包括肾小球肾炎、糖尿病性肾病、恶性肾硬化、血栓性微血管病综合征、增殖性视网膜病、器官移植排斥和肾小球病;和代谢紊乱,包括牛皮癣、糖尿病、慢性伤口愈合、炎症和神经变性疾病。

[0788] 本发明的化合物可用于治疗神经变性疾病。示例性神经变性疾病包括,但不限于,多发性硬化,亨廷顿病,阿尔茨海默病,帕金森病,肌萎缩侧索硬化(ALS)。

[0789] 本发明的化合物可用于治疗传染病,该疾病是由病原体感染引起或与其同时发生的任何疾病。病原体广义地定义为对人体组织环境来说是外来的任何生物物种。导致常见疾病的病原体包括细菌(许多像TB)、病毒(许多像HBV、HIV、flv)和寄生原生动物(如导致疟疾的P恶性疟原虫)。本发明化合物可用于治疗源自细菌的感染性疾病、例如TB感染(结核分枝杆菌)、衣原体感染、土拉菌感染(土拉弗朗西斯菌)、疟原虫感染或DNA或RNA病毒感染。本发明的化合物可用于治疗源自DNA病毒家族的传染病:疱疹病毒科(单纯疱疹病毒-1、卡波西肉瘤相关病毒和Epstein-Barr病毒)、乳头瘤病毒科(人乳头瘤病毒)、腺病毒和嗜肝DNA病毒科(乙型肝炎病毒)。RNA病毒家族的实例包括逆转录病毒科(人免疫缺陷病毒)、黄病毒科(登革热病毒、丙型肝炎病毒)、正粘病毒科(流感病毒)和冠状病毒科(人冠状病毒和SARS冠状病毒)。

[0790] 本发明的化合物可单独使用或可与其它治疗剂组合使用。作为免疫应答的调节剂,本发明的化合物也可用于单一治疗或与其它治疗剂组合使用以治疗其中调节STING有益的疾病和病症。因此根据本发明的组合疗法包括给药式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其它治疗活性剂。在一个实施方案中,根据本发明的组合疗法包括给药至少一种式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种其它治疗剂。式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐,和其它治疗剂可一起在单独药物组合物中给药或分开给药,当分开给药时这可同时进行或以任何顺序相继进行。式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐和其它治疗剂的量和给药相对时间将加以选择以实现所需组合治疗效果。因此,在另一方面,提供了组合,其包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,以及一种或多种其它治疗剂。

[0791] 式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与一种或多种其它治疗剂组合使用,该其它治疗剂可用于预防或治疗变应性疾病、炎性疾病、或自身免疫性疾病、例如:抗原免疫治疗、抗组胺剂、类固醇、NSAID、支气管扩张剂(例如B2激动剂、肾上腺素能激动剂、抗胆碱能药、茶碱)、甲氨蝶呤、白三烯调节剂和类似药剂;单克隆抗体疗法如抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1和类似药剂;受体治疗例如依那西普和类似药剂;抗原非特异性免疫疗法(例如干扰素或其它细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂、TLR激动剂和类似药剂)。

[0792] 式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与放射治疗和/或外科手术和/或至少一种可用于治疗癌症和癌前综合征的其它治疗剂组合使用。任何对于要治疗的易感肿瘤具有活性的抗肿瘤剂都可以用于组合中。可用的典型抗肿瘤剂包括,但不限于,抗微管剂,例如二萜类化合物和长春花生物碱;铂配位络合物;烷化剂,例如氮芥、氧氮磷环类(oxazaphosphorines)、烷基磺酸酯、亚硝基脲和三氮烯类;抗生素,例如蒽环类、放线菌

素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂,例如表鬼臼毒素;抗代谢物,例如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂,例如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导通路抑制剂;非受体酪氨酸血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;细胞周期信号转导抑制剂,免疫肿瘤学试剂和免疫刺激剂。

[0793] 抗微管或抗有丝分裂剂是在细胞周期的M期或有丝分裂期对肿瘤细胞的微管具有活性的时相特异性药物。抗微管剂的实例包括,但不限于,二萜类化合物和长春花生物碱。

[0794] 源自天然来源的二萜类化合物是在细胞周期的G<sub>2</sub>/M期起作用的时相特异性抗癌剂。据信二萜类化合物通过与该蛋白质结合来稳定微管的β-微管蛋白亚单位。然后蛋白质的分解似乎受到抑制,有丝分裂受到阻滞,随后细胞死亡。二萜类化合物的实例包括,但不限于,紫杉醇及其类似物多西他赛。

[0795] 紫杉醇,5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮4,10-二乙酸酯2-苯甲酸酯13-[(2R,3S)-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸酯],是从太平洋紫杉树短叶红豆杉(*Taxus brevifolia*)中分离的天然二萜产物,并且可作为注射液TAXOL®商购得到。它是萜烯的紫杉烷家族的成员。在美国,紫杉醇已被批准临床用于治疗难治性卵巢癌(Markman等人,Yale Journal of Biology and Medicine,64:583,1991;McGuire et al., Ann.Intern.Med.,111:273,1989)和用于治疗乳腺癌(Holmes等人,J.Nat.Cancer Inst.,83:1797,1991)。其是治疗皮肤肿瘤(Einzig et.al.,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.,20:46)和头颈癌(Forastiere et.al.,Sem.Oncol.,20:56,1990)的潜在候选物。该化合物还显示了治疗多囊性肾病(Woo et.al.,Nature,368:750,1994)、肺癌和疟疾的潜力。用紫杉醇治疗患者导致骨髓抑制(multiple celllineages,Ignoff,R.J.et.al,Cancer Chemotherapy Pocket Guide,1998),与长时间以高于阈浓度(50nM)给药有关(Kearns,C.M.et.al., Seminars in Oncology,3(6)p.16-23,1995)。

[0796] 多西他赛,(2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸,N-叔丁基酯,13-[5β-20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮4-乙酸酯2-苯甲酸酯],三水合物;可作为注射液以TAXOTERE®商购得到。多西他赛被指示用于治疗乳腺癌。多西他赛是使用从欧洲紫杉树的针叶提取的天然前体10-去乙酰基-浆果赤霉素III制备的紫杉醇q.v.的半合成衍生物。

[0797] 长春花生物碱是源自长春花植物的时相特异性抗肿瘤剂。长春花生物碱通过与微管蛋白特异性结合而作用于细胞周期的M期(有丝分裂)。因此,结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。有丝分裂被认为在中期停止,随后细胞死亡。长春花生物碱的实例包括但不限于长春碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0798] 长春碱,长春花碱硫酸盐,可作为注射液以VELBAN®商购得到。尽管其可能指示作为各种实体瘤的二线治疗,但其主要指示用于治疗睾丸癌和各种淋巴瘤,包括霍奇金病;以及淋巴细胞性和组织细胞性淋巴瘤。骨髓抑制是长春碱的剂量限制性副作用。

[0799] 长春新碱,22-氧代-长春花碱硫酸盐,可以作为注射液以ONCOVIN®商购得到。长春新碱被指示用于治疗急性白血病,并且还发现可用于霍奇金和非霍奇金恶性淋巴瘤的治疗方案。脱发和神经系统的影响是长春新碱的最常见的副作用,并且在较小程度上发生骨髓抑制和胃肠道粘膜炎症。

[0800] 长春瑞滨,3',4'-二去氢-4'-去氧-C'-去甲长春碱[R-(R\*,R\*)-2,3-二羟基丁二

酸(1:2)(盐)],可作为酒石酸长春瑞滨注射液(**NAVELBINE®**)商购得到,其是一种半合成长春花生物碱。长春瑞滨被指示作为单一药剂或与其它化疗剂如顺铂组合用于治疗各种实体瘤,特别是非小细胞肺癌、晚期乳腺癌和激素难治性前列腺癌。骨髓抑制是长春瑞滨的最常见的剂量限制性副作用。

[0801] 铂配位络合物是非时相特异性抗癌剂,其与DNA相互作用。铂络合物进入肿瘤细胞,经历水合作用并与DNA形成链内和链间交联,导致对肿瘤不利的生物效应。铂配位络合物的实例包括但不限于奥沙利铂、顺铂和卡铂。

[0802] 顺铂,顺式-二氨二氯铂,可作为注射液以**PLATINOL®**商购得到。顺铂被主要指示用于治疗转移性睾丸癌和卵巢癌以及晚期膀胱癌。

[0803] 卡铂,二氨[1,1-环丁烷-二羧酸根(2-)-0,0']合铂,可以作为注射液以**PARAPLATIN®**商购得到。卡铂被主要指示用于晚期卵巢癌的一线 and 二线治疗。

[0804] 烷化剂是非时相特异性抗癌剂和强亲电子药剂。通常,烷化剂通过烷基化经DNA分子的亲核部分如磷酸基(phosphate)、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基与DNA形成共价键。这种烷基化破坏了核酸功能,导致细胞死亡。烷化剂的实例包括但不限于氮芥,例如环磷酰胺,美法仑和苯丁酸氮芥;烷基磺酸酯,例如白消安;亚硝基脲,例如卡莫司汀;和三氮烯类,例如达卡巴嗪。

[0805] 环磷酰胺,2-[双(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-氧氮磷杂环己烷2-氧化物一水合物,可作为注射液或片剂以**CYTOXAN®**商购得到。环磷酰胺被指示为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。

[0806] 美法仑,4-[双(2-氯乙基)氨基]-L-苯丙氨酸,可作为注射液或片剂以**ALKERAN®**商购得到。美法仑被指示用于姑息性治疗多发性骨髓瘤和不可切除的卵巢上皮癌。骨髓抑制是美法仑的最常见的剂量限制性副作用。

[0807] 苯丁酸氮芥,4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸,可作为**LEUKERAN®**片剂商购得到。苯丁酸氮芥被指示用于姑息性治疗慢性淋巴性白血病和恶性淋巴瘤如淋巴肉瘤、巨滤泡型淋巴瘤和霍奇金病。

[0808] 白消安,二甲磺酸-1,4-丁二醇酯,可作为**MYLERAN®**片剂商购得到。白消安被指示用于姑息性治疗慢性骨髓性白血病。

[0809] 卡莫司汀,1,3-[双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲],可作为单瓶的冻干材料以**BiCNU®**商购获得。卡莫司汀被指示作为单一药剂或与其它药剂组合用于姑息性治疗脑肿瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。

[0810] 达卡巴嗪,5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲酰胺,可作为单瓶的物质以**DTIC-Dome®**商购获得。达卡巴嗪被指示用于治疗转移性恶性黑色素瘤并且与其它药剂组合用于霍奇金病的二线治疗。

[0811] 抗生素抗肿瘤剂是非时相特异性药剂,其结合或插入DNA。通常,这种作用导致稳定的DNA络合物或链断裂,这破坏核酸的正常功能,导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤剂的实例包括但不限于放线菌素如更生霉素、蒽环类如柔红霉素和多柔比星;和博来霉素。

[0812] 更生霉素,也称为放线菌素D,可以注射形式以**COSMEGEN®**商购得到。更生霉素被指示用于治疗威尔姆斯肿瘤和横纹肌肉瘤。

[0813] 柔红霉素, (8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- $\alpha$ -L-来苏-己吡喃糖基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-丁省二酮盐酸盐,可以脂质体注射形式以**DAUNOXOME®**或作为注射剂以**CERUBIDINE®**商购得到。柔红霉素被指示用于在急性非淋巴细胞性白血病和晚期HIV相关的卡波西肉瘤的治疗中诱导缓解。

[0814] 多柔比星, (8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三去氧- $\alpha$ -L-来苏-己吡喃糖基)氧基]-8-乙醇酰基,7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12并四苯二酮盐酸盐,可作为注射形式以**RUBEX®**或**ADRIAMYCIN RDF®**商购得到。多柔比星被主要指示用于治疗急性淋巴母细胞性白血病和急性髓系白血病,但也是治疗一些实体瘤和淋巴瘤的有用成分。

[0815] 博来霉素是从轮丝链霉菌(*Streptomyces verticillus*)菌株中分离的细胞毒性糖肽类抗生素的混合物,可以**BLENOXANE®**商购得到。博来霉素被指示作为单一药剂或与其它药剂组合用于姑息性治疗鳞状细胞癌、淋巴瘤和睾丸癌。

[0816] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素。表鬼臼毒素是源自曼陀罗花(mandrake)植物的时相特异性抗肿瘤剂。表鬼臼毒素通常通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元复合物导致DNA链断裂而影响细胞周期的S和G<sub>2</sub>期中的细胞。链断裂积累,接着细胞死亡。表鬼臼毒素的实例包括但不限于依托泊苷和替尼泊苷。

[0817] 依托泊苷,4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-亚乙基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷],可作为注射液或胶囊以**VePESID®**商购获得,并且通常称为VP-16。依托泊苷被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗睾丸癌和非小细胞肺癌。

[0818] 替尼泊苷,4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-O-(R)-噻吩亚甲基- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷],可作为注射液以**VUMON®**商购获得,并且通常称为VM-26。替尼泊苷被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗儿童的急性白血病。

[0819] 抗代谢物肿瘤剂是时相特异性抗肿瘤剂,其作用于细胞周期的S期(DNA合成),通过抑制DNA合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成从而限制DNA合成。因此,S期不继续进行,接着细胞死亡。抗代谢物抗肿瘤剂的实例包括但不限于氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0820] 5-氟尿嘧啶,5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮,可作为氟尿嘧啶商购获得。施用5-氟尿嘧啶导致抑制胸苷酸合成,并且也掺入到RNA和DNA二者中。结果通常是细胞死亡。5-氟尿嘧啶被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗乳腺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌和胰腺癌。其它氟嘧啶类似物包括5-氟脱氧尿苷(氟尿苷)和5-氟脱氧尿苷一磷酸。

[0821] 阿糖胞苷,4-氨基-1- $\beta$ -D-阿拉伯呋喃糖基-2(1H)-嘧啶酮,可作为**CYTOSAR-U®**商购获得,并且通常称为Ara-C。据信阿糖胞苷通过将阿糖胞苷末端掺入到生长的DNA链中来抑制DNA链延长,而在S期显示细胞时相特异性。阿糖胞苷被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗急性白血病。其它胞苷类似物包括5-氮杂胞苷和2',2'-二氟脱氧胞苷(吉西他滨)。

[0822] 巯基嘌呤,1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物,可作为**PURINETHOL®**商购得到。巯基嘌呤通过至今尚未确定的机制抑制DNA合成,而在S期显示细胞时相特异性。巯基嘌呤被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗急性白血病。有用的巯基嘌呤类似物是硫唑嘌呤。

[0823] 硫鸟嘌呤, 2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮, 可作为**TABLOID®**商购得到。硫鸟嘌呤通过至今尚未确定的机制抑制DNA合成, 而在S期显示细胞时相特异性。硫鸟嘌呤被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合指示用于治疗急性白血病。其它嘌呤类似物包括喷司他丁、赤羟基壬基腺嘌呤 (EHNA)、磷酸氟达拉滨和克拉屈滨。

[0824] 吉西他滨, 2'-脱氧-2', 2'-二氟胞苷一盐酸盐 ( $\beta$ -异构体), 可作为**GEMZAR®**商购得到。吉西他滨通过阻断细胞通过G1/S边界的进展而在S期显示细胞时相特异性。吉西他滨被指示与顺铂组合用于治疗局部晚期非小细胞肺癌和单独用于治疗局部晚期胰腺癌。

[0825] 甲氨蝶呤, N-[4[[ (2,4-二氨基-6-蝶啶基) 甲基] 甲基氨基] 苯甲酰基]-L-谷氨酸, 可作为甲氨蝶呤钠商购得到。甲氨蝶呤通过抑制合成嘌呤核苷酸和胸苷酸所需的二氢叶酸还原酶抑制DNA合成、修复和/或复制, 而在S期显示细胞时相特异性效应。甲氨蝶呤被指示作为单一药剂或与其它化疗剂组合用于治疗绒毛膜癌、脑膜白血病、非霍奇金淋巴瘤, 以及乳腺癌、头癌、颈癌、卵巢癌和膀胱癌。

[0826] 喜树碱类, 包括喜树碱和喜树碱衍生物, 可作为拓扑异构酶I抑制剂得到或在开发中。喜树碱的细胞毒活性被认为与其拓扑异构酶I抑制活性有关。喜树碱的实例包括但不限于伊立替康、托泊替康和下文所述的7-(4-甲基哌嗪子基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20-喜树碱的各种光学形式。

[0827] 盐酸伊立替康, (4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-哌嗪子基哌嗪子基) 羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐, 可作为注射液**CAMPTOSAR®**商购得到。伊立替康是喜树碱的衍生物, 其与其活性代谢物SN-38一起结合到拓扑异构酶I-DNA复合物。据信, 细胞毒性是由于通过拓扑异构酶I:DNA:伊立替康或SN-38三元复合物与复制酶的相互作用导致了不可修复的双链断裂导致的结果。伊立替康被指示用于治疗结肠或直肠的转移性癌症。

[0828] 盐酸托泊替康, (S)-10-[(二甲基氨基) 甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4',6,7]吡嗪并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮单盐酸盐, 可作为注射液**HYCAMTIN®**商购获得。托泊替康是喜树碱的衍生物, 其结合拓扑异构酶I-DNA复合物并防止由拓扑异构酶I响应于DNA分子的扭转张力而引起的单链断裂的再连接。托泊替康被指示用于转移性卵巢癌和小细胞肺癌的二线治疗。

[0829] 激素和激素类似物是用于治疗癌症的有用化合物, 其中在激素和癌症的生长和/或生长缺乏之间存在关系。可用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇, 例如泼尼松和泼尼松龙, 其可用于治疗儿童的恶性淋巴瘤和急性白血病; 氨鲁米特和其它芳香酶抑制剂, 例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑和依西美坦, 其可用于治疗肾上腺皮质癌和激素依赖性乳腺癌, 其含有雌激素受体; 孕激素, 例如醋酸甲地孕酮, 其可用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌; 雌激素和抗雌激素, 例如氟维司群、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、乙酸环丙孕酮和5 $\alpha$ -还原酶例如非那雄胺和度他雄胺, 其用于治疗前列腺癌和良性前列腺增生; 抗雌激素, 例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、吲哚昔芬 (iodoxyfene), 以及选择性雌激素受体调节剂 (SERMS), 如美国专利号5,681,835、5,877,219和6,207,716中描述的那些, 其可用于治疗激素依赖性乳腺癌和其它易受影响的癌症; 和促性腺激素释放激素 (GnRH) 及其类似物, 其刺激促黄体生成素 (LH) 和/或促卵泡激素 (FSH) 的释放, 可用于治疗前列腺癌, 例如LHRH激动剂和拮抗剂如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林。

(luprolide)。

[0830] 信号转导通路抑制剂是阻断或抑制引起细胞内变化的化学过程的那些抑制剂。如本文所用,这种变化是细胞增殖或分化。可用于本发明的信号转导抑制剂包括下列的抑制剂:受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3结构域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信号转导和Ras致癌基因。

[0831] 几种蛋白酪氨酸激酶催化参与调节细胞生长的各种蛋白质中特定酪氨酸残基的磷酸化。这种蛋白酪氨酸激酶可以广义地分类为受体或非受体激酶。

[0832] 受体酪氨酸激酶是具有胞外配体结合结构域、跨膜结构域和酪氨酸激酶结构域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与细胞生长的调节,并通常称为生长因子受体。许多这些激酶的不适当或不受控制的活化,即异常激酶生长因子受体活性(例如通过过表达或突变导致)已显示导致不受控制的细胞生长。因此,这种激酶的异常活性已经与恶性组织生长相联系。因此,这种激酶的抑制剂可以提供癌症治疗方法。生长因子受体包括例如表皮生长因子受体(EGFr)、血小板衍生生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮生长因子受体(VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源结构域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素样生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、肝配蛋白(eph)受体和RET原癌基因。几种生长受体抑制剂正在开发中,包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。生长因子受体和抑制生长因子受体功能的药剂描述于例如Kath, John C., Exp.Opin.Ther.Patents (2000) 10 (6):803-818;Shawver等人DDT Vol 2, No.2 February 1997;和Lofts, F.J.等人, "Growth factor receptors as targets", NewMolecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed.Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London中。

[0833] 酪氨酸激酶,其不是生长因子受体激酶,被称为非受体酪氨酸激酶。可用于本发明的作为抗癌药物靶标或潜在靶标的非受体酪氨酸激酶包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(粘着斑激酶)、Brutons酪氨酸激酶和Bcr-Abl。这种非受体激酶和抑制非受体酪氨酸激酶功能的药剂描述于Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5):465-80;和Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15:371-404中。

[0834] SH2/SH3结构域阻断剂是破坏各种酶或衔接蛋白中的SH2或SH3结构域结合的药剂,所述酶或衔接蛋白包括PI3-K p85亚单元、Src家族激酶、衔接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和Ras-GAP。作为抗癌药物靶标的SH2/SH3结构域论述于Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32中。

[0835] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,包括MAP激酶级联阻断剂,其包括Raf激酶(rafk)、丝裂原或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;和蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\epsilon$ 、 $\mu$ 、 $\lambda$ 、 $\iota$ 、 $\zeta$ )、I $\kappa$ B激酶家族(IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ )、PKB家族激酶、akt激酶家族成员和TGF $\beta$ 受体激酶的阻断剂。这种丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制剂描述于Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L.

(1995), *Cancer Treatment and Research*. 78:3-27; Lackey, K. 等人 *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; 美国专利号 6,268,391; 和 Martinez-Iacaci, L., 等人, *Int. J. Cancer* (2000), 88 (1), 44-52 中。

[0836] 磷脂酰肌醇-3激酶家族成员的抑制剂, 包括PI3激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂也可用于本发明。这种激酶论述于 Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7) :935-8; 和 Zhong, h. et al, *Cancer res*, (2000) 60 (6), 1541-1545 中。

[0837] 还可用于本发明的是肌醇信号转导抑制剂, 例如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。这种信号抑制剂描述于 Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London 中。

[0838] 另一组信号转导通路抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂。这种抑制剂包括法尼基转移酶、香叶基香叶基转移酶和CAAX蛋白酶的抑制剂以及反义寡核苷酸、核酶和免疫疗法。这种抑制剂已经显示阻断含有野生型突变ras的细胞中的ras活化, 从而起到抗增殖剂的作用。Ras致癌基因抑制论述于 Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7 (4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99-102; 和 BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3) :19-30 中。

[0839] 如上所述, 受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可以用作信号转导抑制剂。这组信号转导通路抑制剂包括将人源化抗体用于受体酪氨酸激酶的细胞外配体结合结构域。例如 Imclone C225 EGFR 特异性抗体 (参见 Green, M.C. 等人, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269-286); **Herceptin®** erbB2 抗体 (参见 Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, *Breast cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176-183); 和 2CB VEGFR2 特异性抗体 (参见 Brekken, R.A. 等人, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124)。

[0840] 抗血管生成治疗剂包括非受体MEK血管生成抑制剂的抗血管生成剂也可能是有用的。抗血管生成剂例如抑制血管内皮生长因子的作用的那些 (例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗 [Avastin™], 以及通过其它机制起作用的化合物 (例如利诺胺、整联蛋白  $\alpha v \beta 3$  功能抑制剂、内皮他丁 (endostatin) 和血管他丁 (angiostatin))。

[0841] 用于免疫治疗方案的药剂也可以与式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物组合使用。免疫治疗方法, 包括例如增加患者肿瘤细胞的免疫原性的离体和体内方法, 例如用细胞因子如白细胞介素2、白细胞介素4或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子转染, 降低T细胞能量的方法, 使用转染的免疫细胞例如细胞因子转染的树突细胞的方法, 使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法和使用抗独特型抗体的方法。

[0842] 用于促凋亡方案的治疗剂 (例如, bcl-2 反义寡核苷酸) 也可用于本发明的组合中。

[0843] 细胞周期信号传导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDK) 的蛋白激酶家族及其与称为细胞周期蛋白的蛋白质家族的相互作用控制通过真核细胞周期的进展。不同细胞周期蛋白/CDK复合物的配位活化和失活对于通过细胞周期

的正常进展是必需的。几种细胞周期信号转导的抑制剂正在开发中。例如,细胞周期蛋白依赖性激酶(包括CDK2、CDK4和CDK6及其抑制剂)的实例描述于例如Rosania等人, Exp.Opin.Ther.Patents (2000) 10 (2):215-230中。

[0844] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,和至少一种选自以下的抗肿瘤剂:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导通路抑制剂、非受体酪氨酸MEK血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂和细胞周期信号传导抑制剂。

[0845] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐,特别是其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是选自二萜类化合物和长春花生物碱的抗微管剂。

[0846] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是二萜类化合物。在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂是长春花生物碱。

[0847] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,其为铂配位络合物。

[0848] 在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂为紫杉醇、卡铂或长春瑞滨。在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂为卡铂。在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂为长春瑞滨。在另一实施方案中,至少一种抗肿瘤剂为紫杉醇。在一个实施方案中,本发明的组合包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是其药学上可接受的盐,和至少一种抗肿瘤剂,其为信号转导途径抑制剂。

[0849] 在另一实施方案中,信号转导通路抑制剂是生长因子受体激酶VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC或c-fms的抑制剂。在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是丝氨酸/苏氨酸激酶rafk、akt或PKC- $\zeta$ 的抑制剂。在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是选自src家族激酶的非受体酪氨酸激酶的抑制剂。在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是c-src的抑制剂。在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂,其选自法尼基转移酶和香叶基香叶基转移酶的抑制剂。在另一实施方案中,所述信号转导通路抑制剂是选自PI3K的丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂。

[0850] 在另一实施方案中,所述信号转导途径抑制剂为双重EGFr/erbB2抑制剂,例如N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-噻唑啉胺。

[0851] 在一个实施方案中,本发明的组合包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐特别是其药学上可接受的盐和至少一种抗肿瘤剂,所述抗肿瘤剂是细胞周期信号传导抑制剂。在其它实施方案中,细胞周期信号传导抑制剂是CDK2、CDK4或CDK6的抑制剂。

[0852] 用于与式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物组合或共同给药的其它治疗剂(例如,抗肿瘤剂)的额外实例是免疫调节剂。

[0853] 如本文所用,“免疫调节剂”是指影响免疫系统的任何物质,包括单克隆抗体。免疫调节剂可用作治疗癌症的抗肿瘤剂。例如,免疫调节剂包括,但不限于,抗CTLA-4抗体如易普利单抗(YERVOY)和抗PD-1抗体(Opdivo/纳武单抗和Keytruda/派姆单抗)。其它免疫调节

剂包括,但不限于,ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体和GITR抗体。

[0854] 用于与本发明化合物组合或共同给药的其它治疗剂(抗肿瘤剂)的其它实例是抗PD-L1剂。抗PD-L1抗体和其制备方法是本领域已知的。该PD-L1抗体可为多克隆或单克隆,和/或重组的,和/或人源化的。示例性PD-L1抗体公开于美国专利Nos.8,217,149、8,383,796、8,552,154、9,212,224和8,779,108、和美国专利Appln.Pub.Nos.20110280877、2014/0341902和20130045201。PD-L1的其它示例性抗体(也称为CD274或B7-H1)和使用方法公开于美国专利Nos.7,943,743、8,168,179;和7,595,048W02014055897、W02016007235将美国专利Appln.Pub.Nos.20130034559、20130034559和20150274835。PD-L1抗体被开发为免疫调节剂或免疫调节剂以治疗癌症。

[0855] 在一个实施方案中,PD-L1的抗体为美国专利号8,217,149公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括美国专利号8,217,149中公开的抗体的CDR。在另一实施方案中,PD-L1的抗体为美国专利号8,779,108中公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括美国申请号8,779,108中公开的抗体的CDR。在另一实施方案中,PD-L1的抗体为美国专利Appln.Pub.No.20130045201中公开的抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体包括美国专利Appln.Pub.No.20130045201中公开的抗体的CDR。在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体为BMS-936559(MDX-1105),其描述于W0 2007/005874。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MPDL3280A(RG7446)。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为MEDI4736,其为W0 2011/066389和US 2013/034559中描述的抗PD-L1单克隆抗体。在另一实施方案中,所述抗PD-L1抗体为TECENTRIQ™(阿特殊单抗),其为抗PDL1癌症免疫治疗,其在2016年5月在美国批准用于具体类型的膀胱癌。在另一实施方案中,抗PD-L1抗体为YW243.55.S70,其为W0 2010/077634和美国专利8,217,149中所述的抗PD-L1。用于本发明方法的抗PD-L1抗体的实例及其制备方法描述于PCT专利申请W0 2010/077634、W0 2007/005874、W0 2011/066389、美国专利8,217,149和US 2013/034559。

[0856] 结合至人PD-L1且用于本发明的治疗方法、药物和用途的mAbs的其它实例描述于W02013/019906、W02010/077634A1和US8383796。用作本发明的治疗方法、药物和用途中的PD-1拮抗剂的具体抗人PD-L1 mAbs包括MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736、MSB0010718C。

[0857] 用于与本发明化合物组合或共同给药的其它治疗剂(抗肿瘤剂)的其它实例是PD-1拮抗剂。

[0858] “PD-1拮抗剂”是指阻断在癌细胞上表达的PD-L1与在免疫细胞(T细胞,B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并且优选还阻断在癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合的任何化学化合物或生物分子。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:用于PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;用于PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;和用于PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btde和CD273。在其中要治疗人类个体的本发明方面或实施方案的任何实施方案中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,并且优选同时阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可以在NCBI Locus No.:NP\_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列分别可以在NCBI Locus No.:NP\_054862和NP\_079515中找到。

[0859] 可用于本发明任何方面的PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1或PD-L1,并且优选特

异性结合人PD-1或人PD-L1的单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。所述mAb可以是人抗体,人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选的实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>、scFv和Fv片段。

[0860] 结合人PD-1并且可用于本发明各个方面和实施方案的mAb的实例描述在US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、W02004/004771、W02004/072286、W02004/056875和US2011/0271358中。

[0861] 在本发明的任何方面和实施方案中用作PD-1拮抗剂的具体抗人PD-1 mAb包括:MK-3475,一种人源化IgG4 mAb,具有WHO Drug Information,Vol.27,No.2,pages 161-162 (2013)中描述的结构,并且其包含图6所示的重链和轻链氨基酸序列;纳武单抗(nivolumab),一种人IgG4 mAb,具有WHO Drug Information,Vol.27,No.1,pages 68-69 (2013)中描述的结构,并且其包含图7所示的重链和轻链氨基酸序列;人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17(它们描述在W02008/156712中)以及AMP-514(其正在由Medimmune开发)。

[0862] 可用于本发明的任何方面和实施方案的其它PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1并优选特异性结合人PD-1的免疫粘附素,例如含有融合到免疫球蛋白分子的恒定区(如Fc区)的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的融合蛋白。特异性结合PD-1的免疫粘附分子的实例描述于W02010/027827和W02011/066342中。在本发明的治疗方法、药物和用途中可用作PD-1拮抗剂的具体融合蛋白包括AMP-224(也称为B7-DCIg),其为PD-L2-FC融合蛋白并结合人PD-1。

[0863] KEYTRUDA/派姆单抗(pembrolizumab)是由Merck销售用于治疗肺癌的抗PD-1抗体。派姆单抗的氨基酸序列和使用方法公开在美国专利No.8,168,757中。

[0864] Opdivo/纳武单抗是一种完全人单克隆抗体,由Bristol Myers Squibb销售,针对负免疫调节性人类细胞表面受体PD-1(程序性死亡-1或程序性细胞死亡-1/PCD-1),具有免疫增强活性。纳武单抗通过其配体PD-L1和PD-L2结合并阻断PD-1(Ig超家族跨膜蛋白)的活化,导致T细胞的活化和针对肿瘤细胞或病原体的细胞介导的免疫应答。活化的PD-1通过抑制PI3K/Akt通路激活来负调节T细胞活化和效应子功能。纳武单抗的其他名称包括:BMS-936558,MDX-1106和ONO-4538。纳武单抗的氨基酸序列以及使用和制备方法公开在美国专利No.US 8,008,449中。

[0865] 用于与式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物组合或共同给药的其它治疗剂(抗肿瘤剂)的其它实例是ICOS的抗体。

[0866] ICOS是与CD28/CTLA-4-Ig超家族在结构和功能方面相关的共刺激性T细胞受体(Hutloff等人,"ICOS is an inducible T-cell co-stimulator structurally and functionally related to CD28",Nature,397:263-266(1999))。ICOS是通过ICOS-L(B7RP-1/B7-H2)结合而发生活化。B7-1和B7-2(CD28和CTLA4的配体)都不结合或活化ICOS。然而,ICOS-L已经显示与CD28和CTLA-4两者的弱结合(Yao S等人,"B7-H2 is a costimulatory ligand for CD28 in human",Immunity,34(5):729-40(2011))。ICOS的表达似乎限于T细胞。ICOS表达水平在不同的T细胞亚群和T细胞活化状态之间变化。已经显示在休止TH17、T滤泡辅助(TFH)和调节性T(Treg)细胞上有ICOS表达;然而,不同于CD28,ICOS

在初始 $T_H1$ 和 $T_H2$ 效应子T细胞群上并未高度表达(Paulos CM等人,“The inducible costimulator(ICOS)is critical for the development of human Th17 cells”,Sci Transl Med,2(55);55ra78(2010))。在通过TCR接合而活化后,ICOS表达在CD4+和CD8+效应子T细胞上被高度诱导(Wakamatsu E等人,“Convergent and divergent effects of costimulatory molecules in conventional and regulatory CD4+T cell”,Proc Natl Acad Sci USA,110(3);1023-8(2013))。

[0867] 具有激动剂活性的人ICOS的鼠抗体的CDR示于PCT/EP2012/055735(WO 2012/131004)。ICOS的抗体也公开于WO 2008/137915、WO 2010/056804、EP 1374902、EP1374901和EP1125585。

[0868] ICOS的激动剂抗体或ICOS结合蛋白公开于WO2012/13004、WO 2014/033327、WO2016/120789、US20160215059和US20160304610。在一个实施方案中,ICOS的激动剂抗体包括ICOS结合蛋白或其抗原结合部分,所述ICOS结合蛋白或其抗原结合部分包括以下一个或多个:SEQ ID NO:1所述的CDRH1;SEQ ID NO:2所述的CDRH2;SEQ ID NO:3所述的CDRH2;SEQ ID NO:4所述的CDRL1;SEQ ID NO:5所述的CDRL2和/或SEQ ID NO:6所述的CDRL3或各CDR的直接等价物,其中直接等价物在WO2016/120789公开的所述CDR中具有不超过两个氨基酸取代,将其以其整体在此引入作为参考。在一个实施方案中,所述ICOS结合蛋白或其抗原结合部分为ICOS的激动剂抗体,其包含具有与WO2016/120789中所述SEQ ID NO:7的氨基酸序列至少90%等同的氨基酸序列的 $V_H$ 结构域和/或具有与SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列至少90%等同的氨基酸序列的 $V_L$ 结构域,其中所述ICOS结合蛋白特异性结合至人ICOS。在一个实施方案中,所述ICOS结合蛋白为ICOS的激动剂抗体,其包含具有与如WO2016/120789所述的SEQ ID NO:7氨基酸序列的 $V_H$ 结构域和具有SEQ ID NO:8所述的氨基酸序列的 $V_L$ 结构域

[0869] Yervoy(伊匹单抗)是由Bristol Myers Squibb销售的全人CTLA-4抗体。伊匹单抗的蛋白质结构和使用的描述于美国专利No.6,984,720和7,605,238中。

[0870] CD134,也称为OX40,与CD28不同,其是不在静息的天然T细胞上组成性表达的受体TNFR-超家族的成员。OX40是辅助共刺激分子(secondary costimulatory molecule),其在活化后24至72小时后表达;其配体OX40L也不在静息抗原呈递细胞上表达,而是在其活化之后表达。OX40的表达依赖于T细胞的完全活化;没有CD28,OX40的表达被延迟并且降低到四分之一。OX-40抗体,OX-40融合蛋白及其使用方法公开于美国专利号US 7,504,101;US 7,758,852;US 7,858,765;US 7,550,140;US 7,960,515;WO2012027328;WO2013028231。

[0871] 在一个实施方案中,所述OX40抗原结合蛋白为WO2012/027328(PCT/US2011/048752),国际申请日2011年8月23日公开的。在另一实施方案中,所述抗原结合蛋白包含WO2012/027328(PCT/US2011/048752),国际申请日2011年8月23日公开的抗体的CDR,或具有与公开的CDR序列90%同一性的CDR。在另一实施方案中,所述抗原结合蛋白包含WO2012/027328(PCT/US2011/048752),国际申请日2011年8月23日公开的抗体的 $V_H$ 、 $V_L$ 或二者,或具有与公开的 $V_H$ 或 $V_L$ 序列90%同一性的 $V_H$ 或 $V_L$ 。

[0872] 在另一实施方案中,所述OX40抗原结合蛋白公开于WO2013/028231(PCT/US2012/024570),国际申请日2012年2月9日,将其以其整体在此引入作为参考。在另一实施方案中,所述抗原结合蛋白包含WO2013/028231(PCT/US2012/024570),国际申请日2012年2月9日公

开的抗体的CDR,具有与公开的CDR序列90%同一性的CDR。在另一实施方案中,所述抗原结合蛋白包含W02013/028231 (PCT/US2012/024570),国际申请日2012年2月9日公开的抗体的VH、VL或二者,或具有与公开的VH或VL序列90%同一性的VH或VL。在一个实施方案中,所述OX40抗原结合蛋白为OX40的分离的激动剂抗体,其包含具有与W02013/028231所述的SEQ ID NO:10的氨基酸序列至少90%等同的序列的轻链可变区和具有与W02013/028231所述的SEQ ID NO:4的氨基酸序列至少90%等同的序列的重链可变区。在一个实施方案中,所述OX40抗原结合蛋白为分离的抗体,其包含具有W02013/028231所述的SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链可变区和具有W02013/028231所述的SEQ ID NO:4的氨基酸序列的重链可变区。

[0873] 因此,在一个实施方案中提供了治疗需要的人的方法,其包括给药式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐和至少一种免疫调节剂。在一个实施方案中,所述免疫调节剂选自ICOS激动剂抗体、OX-40抗体或PD-1抗体。在一个实施方案中,所述人具有癌症。本文还提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐与至少一种免疫调节剂的组合治疗有此需要的人的用途。

[0874] 用于与式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐组合或共同给药的其它治疗剂的额外实例是免疫刺激剂。

[0875] 本文使用的“免疫刺激剂”是指任何可刺激免疫系统的试剂。本文使用的免疫刺激剂包括,但不限于,疫苗佐剂,如Toll-样受体激动剂,T-细胞检查点阻断剂,如PD-1和CTL4的mAbs和T-细胞检查点激动剂,如OX-40和ICOS的激动剂mAbs。本文使用的“免疫刺激剂”是指是指任何可刺激免疫系统的试剂。本文使用的免疫刺激剂包括,但不限于,疫苗佐剂。

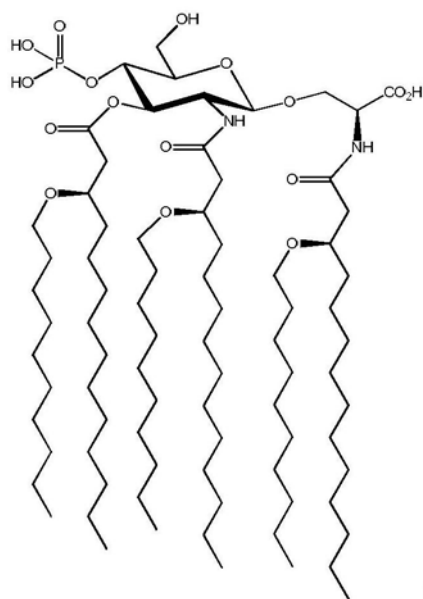
[0876] 本文所用的术语“Toll样受体”(或“TLR”)是指感测微生物产物和/或启动适应性免疫应答的蛋白或其片段的Toll样受体家族的成员。在一个实施方案中,TLR激活树突状细胞(DC)。Toll样受体(TLR)是模式识别受体家族,最初被确认为识别微生物病原体的天然免疫系统的传感器。TLR识别微生物中的不同结构,通常称为“PAMP”(病原体相关的分子模式)。与TLR结合的配体引起细胞内信号传导通路的级联,其诱导涉及炎症和免疫的因子的产生。在人类中,已经鉴定了十种TLR。在细胞表面表达的TLR包括TLR-1、-2、-4、-5和-6,而TLR-3、-7/8和-9用ER区表达。人类DC亚型可以根据不同的TLR表达模式进行鉴定。举例来说,DC的骨髓或“常规”亚型(mDC)在被刺激时表达TLR 1-8,并产生激活标记物(例如,CD80, CD86, I类和II类MHC,CCR7)、促炎细胞因子和趋化因子的级联。这种刺激和产生的表达的结果是抗原特异性CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的引发(priming)。这些DC获得增强的获取抗原的能力,并将其以适当的形式呈递给T细胞。相比之下,DC的浆细胞样亚型(pDC)在激活时仅表达TLR7和TLR9,导致激活NK细胞以及T细胞。因为死亡的肿瘤细胞可能不利地影响DC功能,已经提出用TLR激动剂激活DC可能有益于在用于治疗癌症的免疫治疗方法中引发抗肿瘤免疫。还有人建议,使用放射和化学疗法成功治疗乳腺癌需要TLR4激活。

[0877] 本领域已知且在本发明中有用的TLR激动剂包括,但不限于,以下:Pam3Cys,一种TLR1/2激动剂;CFA,一种TLR2激动剂;MALP2,一种TLR2激动剂;Pam2Cys,一种TLR2激动剂;FSL-1,一种TLR-2激动剂;Hib-OMPC,一种TLR-2激动剂;polyribosinic:聚胞苷酸(PolyI:C),一种TLR3激动剂;聚腺苷多聚尿酸(poly AU),一种TLR3激动剂;用聚-L-赖氨酸和羧甲基纤维素稳定的聚肌苷酸-聚胞苷酸(Hiltonol),一种TLR3激动剂;细菌鞭毛蛋白,一种

TLR5激动剂;咪喹莫特,一种TLR7激动剂;瑞喹莫德,一种TLR7/8激动剂;洛索立宾,一种TLR7/8激动剂;和未甲基化的CpG二核苷酸(CpG-ODN),一种TLR9激动剂。

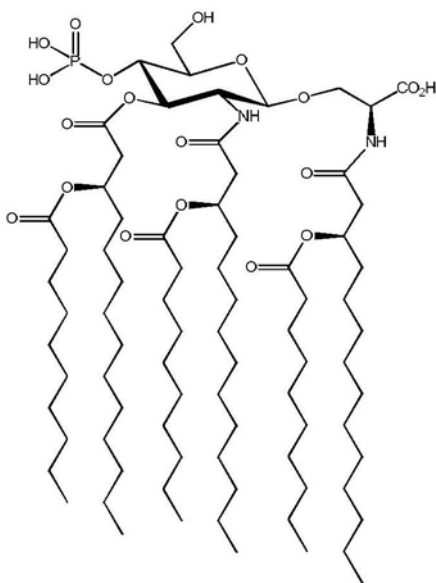
[0878] 本领域已知的并且在本发明中有用的另外的TLR激动剂还包括,但不限于,氨基烷基氨基葡萄糖苷磷酸酯(AGP),其结合TLR4受体,已知可用作疫苗佐剂和免疫刺激剂用于在免疫动物中刺激细胞因子产生,激活巨噬细胞,促进天然免疫应答,以及增强抗体产生。天然存在的TLR4激动剂的实例是细菌LPS。半合成TLR4激动剂的实例是单磷酸脂质A (MPL)。AGP及其通过TLR4的免疫调节作用公开在专利公开文献中,例如W0 2006/016997, W0 2001/090129和/或美国专利No.6,113,918,并已在文献中报道。其他AGP衍生物公开在美国专利No.7,129,219,美国专利No.6,525,028和美国专利No.6,911,434中。一些AGP作为TLR4的激动剂起作用,而其他AGP被认为是TLR4拮抗剂。

[0879] 在一个实施方案中用于与本发明的化合物组合使用的免疫刺激剂为TLR4激动剂。在一个实施方案中,所述TLR4激动剂称为CRX-601和CRX-527。它们的结构如下所示:



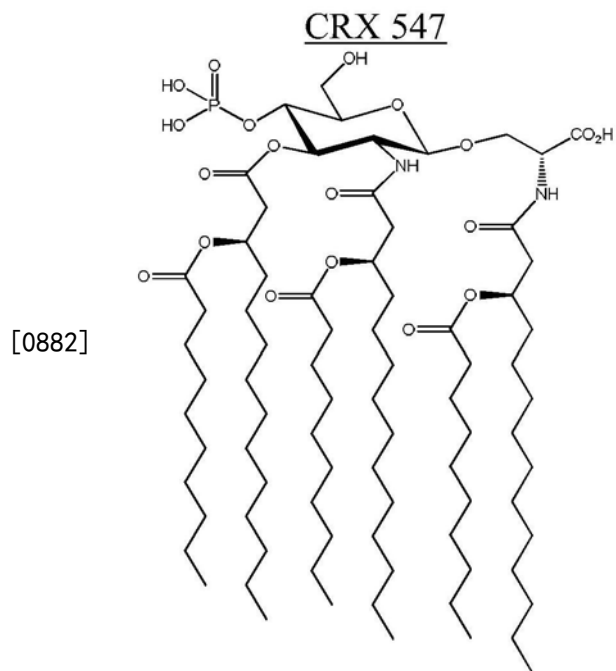
(CRX-601)

[0880]

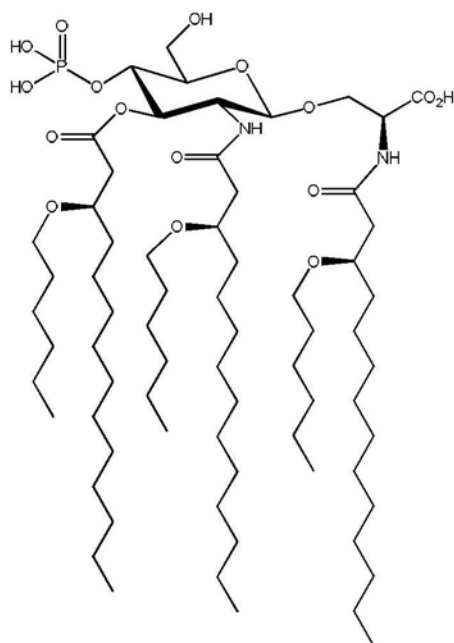


(CRX-527)

[0881] 此外,另一优选实施方案使用具有以下所示结构的TLR4激动剂CRX 547。

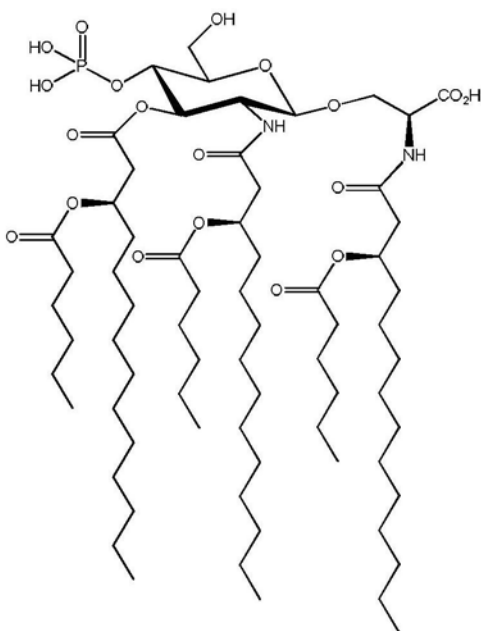


[0883] 其它实施方案包括AGPs如CRX 602或CRX 526,其对具有较短仲酰基或烷基链的AGP提供增加的稳定性。



CRX 602

[0884]



CRX-526

[0885] 因此,在一个实施方案中,提供治疗需要的人的方法,其包括给药式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐和至少一种免疫刺激剂。在一个实施方案中,所述免疫刺激剂为TLR4激动剂。在一个实施方案中,所述免疫刺激剂为AGP。在另一实施方案中,所述TLR4激动剂选自具有式CRX-601、CRX-527、CRX-547、CRX-602或CRX-526的化合物。在一个实施方案中,所述人具有癌症。本文还提供式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其盐与至少一种免疫刺激剂的组合用于治疗需要的人的用途。

[0886] 除了上文所述的免疫刺激剂之外,本发明的组合物还可以包含其它治疗剂,由于它们的佐剂性质,其可以用来刺激免疫系统以对存在于灭活肿瘤细胞上的癌抗原作出响应。这些佐剂包括,但不限于,脂质、脂质体、诱导天然免疫的灭活的细菌(例如,灭活或减毒的李斯特菌属产单核细胞)、通过(NOD)样受体(NLDs)、基于视黄酸可诱导基因(RIG)-I样受

体 (RLR) 和/或C型凝集素受体 (CLR) 介导天然免疫激活的组合物。PAMP的实例包括脂蛋白、脂多肽、肽聚糖、酵母聚糖、脂多糖、奈瑟菌素 (neisserial porin)、鞭毛蛋白、profilin、半乳聚酰胺 (galactoceramide)、胞壁酰二肽。肽聚糖、脂蛋白和脂磷壁酸是革兰氏阳性的细胞壁组分。脂多糖由大多数细菌表达, MPL是一个例子。鞭毛蛋白是指由致病菌和共生细菌分泌的细菌鞭毛的结构成分。rt.-半乳糖苷神经酰胺 (rt.-GalCer) 是自然杀伤T (NKT) 细胞的激活剂。胞壁酰二肽是所有细菌共有的生物活性肽聚糖基序。

[0887] 由于它们的佐剂特质, 优选TLR激动剂与其它疫苗、佐剂和/或免疫调节剂组合使用, 并且可以以各种组合产品形式进行组合。因此, 在一些实施方案中, 本文所述的结合STING并诱导STING依赖性TBKI活化和诱导表达并分泌刺激DC诱导、募集和/或成熟的一种或多种细胞因子的灭活肿瘤细胞的式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 化合物可以与一种或多种TLR激动剂一起施用以用于治疗目的。

[0888] 吡啶胺2,3-双加氧酶1 (IDO1) 为调节抗肿瘤免疫应答的关键免疫抑制酶, 其通过促进调节性T细胞的产生和阻断效应T细胞的活化, 从而通过允许癌细胞免受免疫监视以促进肿瘤生长。(Lemos H等, Cancer Res. 2016年4月15日; 76 (8): 2076-81), (Munn DH等, Trends Immunol. 2016 Mar; 37 (3): 193-207)。与本发明的式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物联合或共同给药的其它活性成分 (抗肿瘤剂) 是IDO抑制剂。艾卡噪司他, ((Z)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-4-[2-(氨磺酰基氨基) 乙基氨基]-1,2,5-噁二唑-3-甲脒) 是高度有效且选择性的IDO1酶的口咽抑制剂, 其逆转肿瘤相关的免疫抑制并恢复有效的抗肿瘤免疫应答。艾卡噪司他公开于美国专利8,034,953中。

[0889] 用于与式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物组合或共同给药的其它治疗剂 (抗肿瘤剂) 的其它实例为CD73抑制剂和A2a和A2b腺苷拮抗剂。

[0890] 在一个实施方案中, 本发明化合物可以与治疗感染性疾病的其它治疗方法一起使用。特别地, 考虑抗病毒剂和抗菌剂。

[0891] 式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐可以与至少一种用于预防或治疗细菌和病毒感染的其他药剂组合使用。这种药剂的实例包括但不限于: 聚合酶抑制剂, 例如WO 2004/037818-A1中公开的那些, 以及在WO 2004/037818和WO 2006/045613中公开的那些; JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626, 以及在WO 2006/018725、WO 2004/074270、WO2003/095441、US2005/0176701、WO 2006/020082、WO 2005/080388、WO 2004/064925、WO2004/065367、WO 2003/007945、WO 02/04425、WO 2005/014543、WO 2003/000254、EP1065213、WO 01/47883、WO 2002/057287、WO 2002/057245中公开的那些和类似药剂; 复制抑制剂, 例如阿昔洛韦、泛昔洛韦、更昔洛韦、西多福韦、拉米夫定和类似药剂; 蛋白酶抑制剂, 例如HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦、利托那韦、茚地那韦、奈非那韦、氨普那韦、福沙那韦、贝卡那韦、阿扎那韦、替拉那韦、帕利那韦、拉西那韦和HCV蛋白酶抑制剂BILN2061、VX-950、SCH503034; 和类似药剂; 核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂, 例如齐多夫定、去羟肌苷、拉米夫定、扎西他滨、阿巴卡韦、司他夫定、阿德福韦、阿德福韦酯、福齐夫定、todoxil、恩曲他滨、阿洛韦定、安多索维 (amdoxovir)、艾夫他滨、富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxil fumarate)、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐/半富马酸盐, 和类似药剂; 非核苷逆转录酶抑制剂 (包括具有抗氧化活性的药剂, 例如immunoxL (怡妙康)、奥替普拉等), 例如奈韦拉平、地拉韦啉、依法韦仑、洛韦胺、怡妙康、奥替普拉、卡普韦

林、TMC-278、TMC-125、依曲韦林、利匹韦林和类似药剂；进入抑制剂，例如恩夫韦地 (T-20)、T-1249、PR0-542、PR0-140、TNX-355、BMS-806、5-Helix和类似药剂；整合酶抑制剂，例如度鲁特韦、埃替格韦、雷特格韦L-870,180和类似药剂；芽殖抑制剂，例如PA-344和PA-457，以及类似的药剂；趋化因子受体抑制剂，例如vicriviroc (Sch-C)、Sch-D、TAK779、maraviroc (UK-427,857)、TAK449，以及WO 02/74769、WO 2004/054974、WO 2004/055012、WO 2004/055010、WO 2004/055016、WO2004/055011和WO 2004/054581中公开的那些，以及类似药剂；药代动力学增强剂如可比司他；神经氨酸酶抑制剂，例如CS-8958、扎那米韦、奥司他韦、帕拉米韦和类似药剂；离子通道阻断剂，例如金刚烷胺或金刚乙胺和类似药剂；和干扰RNA和反义寡核苷酸和例如ISIS-14803和类似药剂；未确定作用机制的抗病毒剂，例如WO 2005/105761、WO 2003/085375、WO 2006/122011中公开的那些、利巴韦林和类似药剂。

[0892] 式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐也可与其它治疗剂组合使用，该其它治疗剂可用于治疗卡波西肉瘤-相关的疱疹病毒感染 (KSHV和KSHV-相关) 包括，但不限于化疗剂如博来霉素、长春碱、长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、阿利维A酸和脂质体蒽环类抗生素如多柔比星、柔红霉素、免疫疗法如利妥昔单抗、托珠单抗、司妥昔单抗和其它如紫杉醇和雷帕霉素。

[0893] 在本发明的一个实施方案中，至少一种其他治疗剂是抗分枝杆菌剂或杀菌抗生素。式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐还可以与至少一种用于治疗TB感染 (结核分枝杆菌) 和兔热病 (土拉弗朗西斯菌) 的其他治疗剂组合使用，所述治疗剂包括但不限于一线口服药异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇、链霉素、利福布汀；可注射的药剂包括卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、链霉素；氟喹诺酮 (包括左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星)；口服抑菌药剂对氨基水杨酸、环丝氨酸、特立齐酮、thionamide、丙硫异烟胺；SQ-109、PNU-100480、利福喷汀、利奈唑胺、PA-824、AZD5847、加替沙星、莫西沙星、Sirturo (贝达喹啉)、Delamanid (OPC-67683)，和在治疗抗药性TB具有不确定作用机理的药剂，包括氯法齐明、利奈唑胺、阿莫西林/克拉维酸、氨硫脲、亚胺培南/西司他丁、高剂量异烟肼、克拉霉素、环丙沙星。式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐也可与抗分支杆菌剂 (如异烟肼 (INH)、ehambutol (Myambutol<sup>®</sup>)、利福平 (Rifadin<sup>®</sup>) 和吡嗪酰胺 (PZA))、杀菌抗生素 (如利福布汀 (Mycobutin<sup>®</sup>) 或利福喷汀 (Priftin<sup>®</sup>)、氨基糖苷 (卷曲霉素<sup>®</sup>)、氟喹诺酮 (左氧氟沙星、莫西沙星 (moxifloxacin)、氧氟沙星)、硫代酰胺 (乙硫异烟胺 (ehionamide))、环孢菌素 (Sandimmune<sup>®</sup>)、对氨基水杨酸 (Paser<sup>®</sup>)、环丝氨酸 (环丝氨酸<sup>®</sup>)、卡那霉素 (Kantrex<sup>®</sup>)、链霉素、紫霉素、卷曲霉素 (Capastat<sup>®</sup>)、富马酸贝达喹啉 (Sirturo<sup>®</sup>)、噁唑烷酮 (Sutezolid<sup>®</sup>)、PNU-100480、或delamanid (OPC-67683) 组合。

[0894] 式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐也可用于与至少一种用于治疗衣原体的其它治疗剂组合使用，包括，但不限于阿奇霉素、多西环素、红霉素、左氧氟沙星、氧氟沙星。

[0895] 本发明的化合物也可与至少一种用于治疗疟原虫感染的其它治疗剂组合使用，所述其它治疗剂包括，但不限于氯喹、阿托伐醌-氯胍、蒿甲醚-苯茚醇、甲氟喹、奎宁、奎尼丁、多西环素、克林霉素 (cindamycin)、青蒿琥酯、伯氨喹。

[0896] 在肌萎缩侧索硬化(ALS)的治疗中,式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与谷氨酸阻断剂(利鲁唑(Rilutek®))、奎尼丁(Nuedexta®)、抗胆碱能药(阿米替林®、Artane®、东莨菪碱贴片(TransdermScop®))、拟交感神经药(伪麻黄碱)、粘液溶解剂(愈创甘油醚)、或镇痛剂(曲马多(Ultram®));酮咯酸(Toradol®);吗啡;芬太尼贴片(Duragesic®))组合使用。

[0897] 在多发性硬化的治疗中,式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐可与皮质类固醇(泼尼松、甲基泼尼松龙)、干扰素 $\beta$ -1A(Avonex®、Extavia®、Rebif®、Bseron®)、聚乙二醇干扰素 $\beta$ -1A(Plegridy®)、乙酸格拉默(Copaxone®);乙酸格拉默(Glatopa®-Copaxone的通用等价物);富马酸二甲酯(Tecfidera®);芬戈莫德(Gilenya®);特立氟胺(Aubagio®);达伐吡啉(Ampyra®);达克珠单抗(Zinbryta);阿仑单抗(Lemtrada®);那他珠单抗(Tysabri®);或盐酸米托蒽醌(诺安托®)组合使用。

[0898] 本发明的化合物还可以用作佐剂以改善对任何给定抗原而升高的免疫应答和/或降低需要的患者特别是人的反应原性/毒性。如此,本发明的化合物可以与疫苗组合物联合使用,通过例如增加保护的水平和/或使抗原剂量减少来修饰,尤其是增强免疫应答。

[0899] 式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐可与一种或多种用于预防或治疗病毒感染的疫苗或免疫原性抗原组合使用。这些疫苗或免疫原性抗原包括,但不限于病原体衍生的蛋白质或颗粒如通常用作免疫原性物质的减毒病毒、病毒颗粒和病毒性蛋白质。病毒和病毒性抗原的实例包括,但不限于脊髓灰质炎病毒、冠状病毒科(Coronaviridae)和冠状病毒、鼻病毒(所有亚型)、腺病毒(所有亚型)、甲肝、乙肝、丙肝、丁肝、人乳头状瘤病毒(包括所有亚型)、狂犬病病毒、人T-淋巴细胞病毒(所有亚型)、风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒A(所有亚型)、柯萨奇病毒B(所有亚型)、人肠病毒、疱疹病毒(包括巨细胞病毒)、Epstein-Barr病毒、人疱疹病毒(所有亚型)、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、人免疫缺陷病毒(HIV)(所有亚型)、Epstein-Barr病毒、呼肠孤病毒(所有亚型)、丝状病毒(包括马尔堡病毒和埃博拉病毒(所有病毒株)、沙粒病毒(包括淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、拉沙病毒、胡宁病毒和Machupo病毒)、虫媒病毒(包括西尼罗河病毒)、登革病毒(所有血清型)、寨卡病毒、科洛拉多蜱传热病毒、辛德比斯病毒、披膜病毒(Togaviridae)、黄病毒科、布尼亚病毒科、呼肠孤病毒科、弹状病毒科、正粘病毒科、痘病毒包括正痘病毒(天花病毒、猴痘病毒、痘苗病毒、牛痘病毒)、亚塔痘病毒(特纳河痘病毒、雅巴猴肿瘤病毒)、副痘病毒、软疣痘病毒、黄热病、汉坦病毒(包括Hantaan、Seoul、Dobrava、Sin Nombre、Puumala和Dobrava-样Saaremaa)、人副流感病毒和流感病毒(所有类型)、H1N1流感和猪流感病毒、呼吸道合胞体病毒(所有亚类)、轮状病毒(包括人轮状病毒A-E、牛轮状病毒、猕猴轮状病毒)、多瘤病毒(包括猿猴病毒40、JC病毒、BK病毒、科州蜱传热病毒、依埃契病毒、卡西病毒)、和细小病毒科(包括依赖病毒、细小病毒和红病毒(Erythrovirus))。

[0900] 因此,本发明提供免疫源性组合物,其包含抗原或抗原组合物和式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。进一步提供包含抗原或抗原组合物和式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐的疫苗组合物。

[0901] 式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物及其药学上可接受的盐也可与至少一种用于预防或治疗病毒感染,例如免疫治疗(例如干扰素或其它细胞因子/趋化因子、细胞因子/趋化因子受体调节剂、细胞因子激动剂或拮抗剂和类似药剂)的其它治疗剂组合;和与治疗疫苗、抗纤维化剂、抗炎剂例如皮质类固醇或NSAID(非甾体抗炎剂)和类似药剂组合使用。

[0902] 调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与其它抗炎剂组合给药,包括口服或局部皮质类固醇、抗TNF剂、5-氨基水杨酸和美沙拉秦制剂、羟氯喹、硫嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺、环孢菌素、钙调神经磷酸酶抑制剂、麦考酚酸、mTOR抑制剂、JAK抑制剂、Syk抑制剂、抗炎生物药剂、包括抗IL6生物制剂、抗IL1药剂、抗IL17生物制剂、抗CD22、抗整联蛋白药剂、抗IFN $\alpha$ 、抗CD20或CD4生物制剂和其它细胞因子抑制剂或抗T-细胞或B-细胞受体的生物制剂或白介素。

[0903] 例如,在系统性红斑狼疮和相关狼疮疾病的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与至少一种其它治疗剂组合给药,包括,皮质类固醇(如泼尼松龙(Delatsone<sup>®</sup>、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、免疫抑制剂(如甲氨蝶呤(Rheumatrex<sup>®</sup>、Trexall<sup>®</sup>)、地塞米松(Decadron<sup>®</sup>、Solurex<sup>®</sup>)、霉酚酸酯(Cellcept<sup>®</sup>)、他克莫司<sup>®</sup>、西罗莫司<sup>®</sup>)、B-细胞治疗(贝利木单抗(Benlysta<sup>®</sup>))、B-细胞抑制剂(阿塞西普<sup>®</sup>、Apratuzumab<sup>®</sup>(抗CD22)、SBI-087(抗CD20)、抗BAFF抗体(LY2127399、A623)、Velcade<sup>®</sup>)、硫唑嘌呤(Azasan<sup>®</sup>、Imuran<sup>®</sup>)、曲安西龙(Clinacort<sup>®</sup>、Kenalog-10<sup>®</sup>)、羟基氯喹(Plaquenil<sup>®</sup>)、沙利度胺(Immunoprin<sup>®</sup>、Contergan<sup>®</sup>)、免疫球蛋白疗法

(HyQiva<sup>®</sup>、Flebogamma<sup>®</sup>、Gamunex<sup>®</sup>、Privigen<sup>®</sup>、Gammagard<sup>®</sup>)、抗干扰素- $\alpha$ 疗法(Rontalizumab<sup>®</sup>、Sifalimumab<sup>®</sup>、AGS-009<sup>®</sup>、IFN Kinoid)、TLR7和TLR9阻断剂(IMO-3100)、抗细胞因子疗法(抗IL6(CNT0-136)、抗干扰素- $\gamma$ (AMG811)、免疫调节疗法(Lupuzor<sup>™</sup>、Abatacept、Orencia<sup>®</sup>、AMG557、拉喹莫德、Paquinimod、来氟米特、抗ICOS(Medi-570)、抗CD40配体抗体(CDP7657))、和/或血小板聚集抑制剂(阿司匹林)。

[0904] 在治疗血管炎和伴有中小型血管炎症的疾病中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与烷化剂(环磷酰胺、Cytosan<sup>®</sup>)、抗风湿病抗CD20抗体(Rituxan<sup>®</sup>、利妥昔单抗<sup>®</sup>)和抗TNF $\alpha$ 抑制剂(Etancept<sup>®</sup>)组合给药。

[0905] 在牛皮癣的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与埃克斯单抗、tildrakizumab(MK-3222)、或苏金单抗(AIN457)组合给药。

[0906] 在本发明的一个实施方案中,所述至少一种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、

长效 $\beta$ 激动剂、吸入性皮质类固醇和长效 $\beta$ 激动剂的组合、短效 $\beta$ 激动剂、白三烯调节剂、抗IgE、甲基黄嘌呤支气管扩张剂、肥大细胞抑制剂和长效毒蕈碱拮抗剂。例如,在哮喘的治疗中,抑制STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与以下药物组合给药:吸入性皮质类固醇(ICS)例如丙酸氟替卡松(Flovent®)、丙酸倍氯米松(QVAR®)、布地奈德(Pulmicort)、曲安奈德(Azmacort®)、氟尼缩松(Aerobid®)、糠酸莫米松(Asmanex® Twisthaler®)或环索奈德(Alvesco®)、长效 $\beta$ 激动剂(LABA)例如富马酸福莫特罗(Foradil®)、昔萘酸沙美特罗(Serevent®)、ICS和LABA的组合(例如糠酸氟替卡松和维兰特罗(Breo Ellipta®)、福莫特罗/布地奈德吸入剂(Symbicort®)、丙酸倍氯米松/福莫特罗(Inuvair®)和丙酸氟替卡松/沙美特罗(Advair®)、短效 $\beta$ 激动剂(SABA)例如硫酸沙丁胺醇(ProAir®、Proventil HFA®、Ventolin HFA®、AccuNeb®吸入溶液)、酒石酸左沙丁胺醇(Xopenex®HFA)、异丙托溴铵/沙丁胺醇(Combivent® Respimat®)、异丙托溴铵(Atrovent®HFA)、白三烯调节剂(例如孟鲁司特钠(Singulair®)、扎鲁司特(Accolate®)或齐留通(Zyflo®)、以及抗-IgE(例如奥马珠单抗(Xolair®))、甲基黄嘌呤支气管扩张药(例如茶碱

(Accurbron®, Aerolate®, Aquaphyllin®, Asbron®, Bronkodyl®, Duraphyl®, Elixicon®, Elixomin®, Elixophyllin®, Labid®, Lanophyllin®, Quibron-T®, Slo-Bid®, Slo-Phyllin®, Somophyllin®, Sustaire®, Synophyllate®, T-Phyll®, Theo-24®, Theo-Dur®, Theobid®, Theochron®, Theoclear®, Theolair®, Theolixir®, Theophyl®, Theovent®, Uni-dur®, Uniphyl®)、肥大细胞抑制剂(例如色甘酸钠(Nasalcrom®)和奈多罗米钠(Tilade®)、长效毒蕈碱拮抗剂(LAMA)例如糠酸莫米松/富马酸福莫特罗二水合物(Dulera®)。

[0907] 在哮喘的治疗中适合用于组合治疗的其它药物包括蛋白酪氨酸激酶抑制剂(马赛替尼)、CRTH2/D-类前列腺素受体拮抗剂(AMG 853)、茚达特罗(Arcapta®, Neohaler®)、肾上腺素吸入气雾剂(E004)、糠酸氟替卡松/丙酸氟替卡松、维兰特罗吸入剂/糠酸氟替卡松粉末(Relovair™)、丙酸氟替卡松/富马酸福莫特罗脱水物(Flutiform®)、瑞利珠单抗、沙丁胺醇干粉吸入剂、噻托溴铵(Spiriva®HandiHaler®)、福莫特罗/布地奈德(Symbicort®SMART®)、糠酸氟替卡松(Veramyst®)、Vectura的VR506、lebrikizumab (RG3637)、磷酸二酯酶(PDE)-3和(PDE)-4抑制剂(RPL554)的组合。

[0908] 在本发明一个实施方案,至少一种其它治疗剂选自长效 $\beta$ 激动剂、长效吸入性抗胆碱能或毒蕈碱拮抗剂、磷酸二酯酶抑制剂、吸入性皮质类固醇长效 $\beta$ 激动剂、短效 $\beta$ 激动剂和吸入皮质类固醇的组合。例如,在COPD的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下组合给药:LABA(例如昔萘酸沙美特罗(Serevent)、茚地溴铵/维兰特罗(Anuro Ellipta®)、茚地溴铵(Incruse Ellipta®)、酒石

酸福莫特罗 (Brovana®)、富马酸福莫特罗吸入粉末 (Foradil®)、马来酸茛达特罗 (Arcapta® Neohaler®) 或丙酸氟替卡松/富马酸福莫特罗脱水物 (Flutiform®)、长效吸入性抗胆碱能药 (或毒蕈碱拮抗剂, 例如噻托溴铵 (Spiriva®) 和阿地溴铵 (Tudorza® Pressair®)、磷酸二酯酶 (PDE-r) 抑制剂 (例如罗氟司特、Daliresp®)、ICS/LABA 组合 (例如糠酸氟替卡松和维兰特罗 (Breo Ellipta®)、丙酸氟替卡松/沙美特罗 (Advair®)、布地奈德/福莫特罗 (Symbicort®)、莫米松/福莫特罗 (Dulera®)、异丙托溴铵/硫酸沙丁胺醇 (Duoneb®、Atrovent®)、沙丁胺醇/异丙托铵 (Combivent Respimat®))、SABA (例如异丙托溴铵 (Atrovent®) 和硫酸沙丁胺醇 (ProAir®、Proventil®)) 和 ICS (例如布地奈德 (Pulmicort®) 和丙酸氟替卡松 (Flovent®)、二丙酸倍氯米松 (QVAR®)。

[0909] 在 COPD 的治疗中适合用于组合治疗的其它药物包括 SCH527123 (CXCR2 拮抗剂)、格隆溴铵 ((NVA237) Seebri® Breezhaler®)、格隆溴铵和马来酸茛达特罗 ((QVA149) Ultibro® Breezhaler®)、格隆溴铵和富马酸福莫特罗 (PT003)、马来酸茛达特罗 (QVA149)、奥达特罗 (Striverdi® Respimat®)、噻托溴铵 (Spiriva®)/奥达特罗 (Striverdi® Respimat®) 和阿地铵/福莫特罗吸入剂。

[0910] 在本发明一个实施方案, 至少一种其它治疗剂选自口服皮质类固醇、抗胸腺细胞球蛋白、沙利度胺、苯丁酸氮芥、钙通道阻滞剂、局部柔润药、ACE 抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、内皮缩血管肽-1 受体抑制剂、抗纤维化剂、质子泵抑制剂或伊马替尼、ARG201 和托珠单抗。例如, 在全身性硬皮病的治疗中, 调节 STING 的化合物, 特别是式 (I-N)、(I-P) 或 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 可以与以下组合给药: 口服皮质类固醇 (例如泼尼松龙 (Delatsone®、Orapred、Millipred、Omnipred、Econopred、Flo-Pred)、免疫抑制剂 (例如甲氨蝶呤 (Rhuematrex®、Trexall®)、环孢菌素 (Sandimmune®)、抗胸腺细胞球蛋白 (Atgam®)、霉酚酸酯 (CellCept®)、环磷酰胺 (Cytosan®)、FK506 (他克莫司)、沙利度胺 (Thalomid®)、苯丁酸氮芥 (Leukeran®)、硫唑嘌呤 (Imuran®、Azasan®)、钙通道阻滞剂 (例如硝苯地平 (Procardia®、Adalat®) 或尼卡地平 (Cardene®)、局部润肤剂 (硝酸甘油软膏剂)、ACE 抑制剂 (例如赖诺普利 (Zestril®、Prinivil®)、地尔硫卓 (Cardizem®、Cardizem SR®、Cardizem CD®、Cardia®、Dilacor®、Tiazac®))、5-羟色胺再摄取抑制剂 (例如氟西汀 (Prozac®))、内皮素-1 受体抑制剂 (例如波生坦 (Tracleer®) 或依前列醇 (Flolan®、Veletri®、Prostacyclin®))、抗纤维化剂 (例如秋水仙碱 (Colcrys®)、对氨基苯甲酸 (PABA)、二甲基亚砷 (DMSO) 和 D-青霉胺 (Cuprimine®、Depen®)、干扰素  $\alpha$  和干扰素  $\gamma$  (INF-g))、质子泵抑制剂 (例如奥美拉唑 (Prilosec®)、甲氧氯普胺 (Reglan®)、兰索拉唑 (Prevacid®)、艾美拉唑 (Nexium®)、泮托拉唑 (Protonix®)、雷贝拉唑 (Aciphex®)) 或伊马替尼 (Gleevec®)、ARG201 (arGentis Pharmaceutical)、贝利木单抗

(Benlysta®)、托珠单抗(Actema®)。

[0911] 在舍格伦综合征的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与抗风湿病药剂(羟基氯喹和

Plaquenil®、Ridaura®、Kineret®)、胆碱能激动剂(Salagen®、Evoxac®)、JAK抑制剂(Xeljanz®和抗TNF $\alpha$ 治疗(Remicade®、Humira®、Enbrel®、Cimzia®、Simponi®)组合给药。

[0912] 在本发明一个实施方案,至少一种其它治疗剂为睫状神经营养生长因子或基因转移剂。例如,在色素性视网膜炎的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可与睫状神经营养生长因子(NT-501-CNTF)或基因转移剂UshStat®组合给药。

[0913] 在本发明一个实施方案,至少一种其它治疗剂选自三价(IIV3)灭活的流感疫苗、四价(IIV4)灭活的流感疫苗、三价重组流感疫苗、四价减毒活流感疫苗、抗病毒剂、或灭活的流感疫苗。例如,在流感的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下组合给药:三价(IIV3)灭活的流感疫苗(例如Afluria®、Fluarix®、Flucelvax®、FluLaval®、Fluvirin®、Fluzone®)、四价(IIV4)灭活的流感疫苗(例如Fluarix®四价疫苗、Flulaval®四价疫苗、Fluzone®四价疫苗)、三价重组流感疫苗(例如FluBlok®)、四价活的减毒流感疫苗(例如FluMist®四价疫苗)、抗病毒剂(例如奥司他韦(Tamiflu®)、扎那米韦(Relenza®)、金刚乙胺(Flumadine®)或金刚烷胺(Symmetrel®))或Fluad®、Fludase、FluNhance®、Preflucel或VaxiGrip®。

[0914] 在葡萄球菌感染的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐,可以与以下组合给药:抗生素(例如 $\beta$ -内酰胺头孢菌素(Duricef®、Kefzol®、Ancef®、Biocef®等)、萘夫西林(Unipen®)、磺胺(磺胺甲基异噁唑和甲氧苄啶(Bacrim®、Septra®)、柳氮磺吡啶(Azulfidine®)、乙酰磺胺异噁唑(Gantrisin®)等)或万古霉素(Vancocin®)。

[0915] 在本发明一个实施方案,至少一种其它治疗剂选自局部免疫调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂、局部皮质类固醇、口服皮质类固醇、干扰素 $\gamma$ 、抗组胺剂或抗生素。例如,在特异性皮炎的治疗中,调节STING的化合物,特别是式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,可以与以下组合给药:局部免疫调节剂或钙神经素抑制剂(例如吡美莫司(Elidel®)或他克莫司软膏剂(Protopic®))、局部皮质类固醇(例如氢化可的松(Synacort®、Westcort®)、倍他米松(Diprolene®)、丙酮缩氟氢羟龙(Cordan®)、氟替卡松(Cutivate®)、曲安西龙(Kenalog®)、醋酸氟轻松(Lidex®)和氯倍他索(Temovate®))、口服皮质类固醇(例如氢化可的松(Cortef®)、甲泼尼龙(Medrol®)或泼

尼松龙(Pediapred®、Prelone®)、免疫抑制剂(例如环孢菌素(Neoral®)或干扰素 $\gamma$ (Alferon N®、Infergen®、Intron A、Roferon-A®))、抗组胺药(对于瘙痒,例如Atarax®、Vistaril®、Benadryl®)、抗生素(例如青霉素衍生物氟氯西林(Floxapen®)或双氯西林(Dynapen®)、红霉素(Eryc®、T-Stat®、Erythra-Derm®等))、非-甾体免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤(Imuran®、Azasan®)、甲氨蝶呤(Rhumatex®、Trexall®)、环孢菌素(Sandimmune®)或霉酚酸酯(CellCept®))。

[0916] 本发明化合物还可以与疫苗一起配制为佐剂以调节它们的活性。此类组合物可含有抗体或抗体片段或抗原组分,包括但不限于蛋白质、DNA、活细菌或死细菌和/或病毒或病毒样颗粒,以及一种或多种具有佐剂活性的组分,包括但不限于铝盐、油和水乳液、热休克蛋白、脂质A制剂和衍生物、糖脂、其他TLR激动剂如CpG DNA或类似药剂,细胞因子如GM-CSF或IL-12或类似药剂。

[0917] 在本发明另一方面,提供了疫苗佐剂,其包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐。进一步提供疫苗组合物,其包含式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,和抗原或抗原组合物。

[0918] 治疗“有效量”旨在表示,当给予需要所述治疗的患者时,足以引起有效治疗或预防的化合物的量。因此,例如,式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量是指:当给予有此需要的人时,足以调节STING活性,使所述活性介导的病症降低、减缓或阻止的本发明药剂的量。对应于所述量的给定化合物的量依据多种因素而改变,例如具体化合物(例如,具体化合物的效能( $pIC_{50}$ )、效力( $EC_{50}$ )和生物半衰期)、病症及其严重程度、所需治疗患者的个体差异(例如,年龄、体型和体重),但是本领域技术人员仍可以按常规决定。同样地,所述化合物的治疗持续时间和给药的时间期限(给药间的时间期限和给药时机,例如,饭前/随餐/饭后)根据需治疗的哺乳动物的个体差异(例如,体重)、具体化合物及其性质(例如,药物动力学特性)、疾病或病症及其严重程度和具体的药物组合物及其使用方法而变化,但是本领域技术人员仍可以决定。

[0919] “治疗”或“疗法”是指患者的疾病或病症至少有所减轻。减轻疾病或病症的治疗方法包括以任一常规可接受方法使用本发明化合物,例如用于阻滞、治疗或治愈本发明描述的STING介导的疾病或病症。在一个实施方案中,关于癌症的“治疗”是指减轻癌症,消除或减少癌症的一种或多种症状,减缓或消除癌症的进展,并且延迟在先前患病或诊断的患者或受试者中的病症的再次发生。

[0920] “预防”是指预防性施用药物以减少疾病发作或延迟其发病或其生物学表现的可能性。预防疗法是合适的,例如,当受试者被认为具有患癌症的高风险,例如当受试者具有强烈的癌症家族史或受试者已经暴露于致癌物时。

[0921] 用于本发明的化合物可以以任一合适的给药途径给药,包括全身给药和局部给药。全身给药包括口服给药、肠胃外给药、透皮给药、直肠给药和吸入给药。肠胃外给药表示除肠内、透皮或吸入以外的给药途径,通常为注射或输注。肠胃外给药包括静脉、肌肉和皮下注射或输注。吸入表示给药至患者肺部,无论是通过嘴或是鼻道吸入。局部给药包括施用于皮肤。

[0922] 除了上述适合癌症的治疗施用途之外,药物组合物可以适于通过肿瘤内或肿瘤周围注射施用。预期直接将本发明化合物瘤内或瘤周注射到单个实体瘤中或其附近可引发免疫应答,该应答可在整个身体中攻击和破坏癌细胞,实质上减少并在某些情况下永久地消除疾病患者的肿瘤。以这种方式激活免疫系统以杀死远端部位的肿瘤通常被称为远位作用,并且已经用多种治疗方式在动物中得到证实(van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6 (3), 1359-1381)。局部或肿瘤内或肿瘤周围施用的另一个优点是能够以低得多的剂量实现相同的疗效,从而最小化或消除在高得多的全身剂量下可观察到的不良事件(Marabelle, A., et al., Clinical Cancer Research, 2014, 20 (7), p1747-1756)。

[0923] 在一定时间内,本发明的化合物可给药一次或根据给药方案给药,其中在给定时间段以不同的时间间隔给药一定次数。例如,剂量可以每天给药一次、二次、三次或四次。剂量可以给药直到实现所需治疗效果,或无限期给药以维持所需治疗效果。本发明化合物的合适给药方案取决于化合物的药代动力学性质,例如吸收、分布和半衰期,其可由本领域技术人员确定。此外,式(I)化合物的合适的给药方案(包括该给药方案的持续时间)取决于待治疗的疾病或病症、待治疗的疾病或病症的严重程度、待治疗的患者的年龄和身体状况、待治疗的患者的病史、并行治疗的性质、所需治疗效果和本领域技术人员知识和专业内的类似因素。该技术人员还将理解,合适的给药方案可根据个体患者对于给药方案的反应或由于个体患者需要随时间变化来进行调整。总的日剂量范围为1mg至2000mg,优选总的日剂量范围为1mg至250mg。

[0924] 对于治疗用途,在给药于患者之前本发明的化合物通常,但不必须,配制为药物组合物。因此,本发明还涉及包含本发明的化合物和至少一种药物可接受的赋形剂的药物组合物。

[0925] 本发明的药物组合物可以以散装形式制备和包装,其中有效量的本发明的化合物可以被取出然后给予患者,例如以粉剂、糖浆和注射溶液的形式。或者,本发明的药物组合物可以以单位剂型制备和包装。对于口服应用,例如,可以给药一个或多个片剂或胶囊。药物组合物的剂量包含至少一种治疗有效量的本发明化合物(即,式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物,或其盐,特别是药学上可接受的盐)。当以单位剂型制备时,药物组合物可包含1mg至1000mg的本发明化合物。

[0926] 如本文所提供的,含有1mg至1000mg本发明化合物的单位剂型(药物组合物)可以每天给药一次、两次、三次或四次,优选每天一次、两次或三次,更优选地,每天一次或两次,以实现STING介导的疾病或病症的治疗。

[0927] 本发明的药物组合物通常含有一种本发明化合物。然而,在一些实施方案中,本发明的药物组合物含有一种以上的本发明化合物。此外,本发明的药物组合物可任选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂(例如,药物活性化合物)。

[0928] 本文所用“药学上可接受的赋形剂”表示在给定形式中涉及的或与组合物相容的药物可接受的物质、组合物或载体。当混合时,各赋形剂必须与药物组合物的其他成分相容,从而避免对患者给药时实质性地降低本发明的化合物的疗效的相互作用和将导致药物组合物成为药学上不可接受的相互作用。此外,各赋形剂的纯度当然必须足够高,使其成为药学上可接受。

[0929] 本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂通常被配制通过所需给

药途径适于给药至患者的剂型。常规的剂型包括(1)适于口服给药的剂型,例如片剂、胶囊剂、小胶囊剂、丸剂、锭剂、粉末、糖浆、酏剂、悬浮液、溶液、乳剂、囊袋剂和扁囊剂;(2)适于肠胃外给药的剂型,例如无菌溶液、悬浮液和用于重构的粉末;(3)适于透皮给药的剂型,例如透皮贴剂;(4)适于直肠给药的剂型,例如栓剂;(5)适于吸入的那些,例如气雾剂和溶液;和(6)适于局部给药的剂型,例如乳剂、软膏、洗剂、溶液、糊剂、喷雾剂、泡沫剂和凝胶剂。

[0930] 合适的药学上可接受的赋形剂将根据具体的所选剂型而变化。此外,可根据在组合物中发挥的具体功能来选择合适的药学上可接受的赋形剂。例如,可根据促进制备均一剂型的能力来选择某些药学上可接受的赋形剂。可根据促进制备稳定的剂型的能力来选择某些药学上可接受的赋形剂。可根据在给药至患者后促进本发明的化合物从一个器官或身体部分运载或运输至另一器官或身体部分的能力来选择某些药学上可接受的赋形剂。可根据提高患者顺应性的能力来选择某些药学上可接受的赋形剂。

[0931] 合适的药学上可接受的赋形剂包括下列赋形剂类型:稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、粒化剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、助悬剂、乳化剂、增甜剂、调味剂、掩味剂、着色剂、防结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂和缓冲剂。本领域技术人员将理解,某些药学上可接受的赋形剂可以发挥多于一种功能以及可发挥替代性功能,取决于所述赋形剂在制剂中存在多少和在制剂中存在何种其他成分。

[0932] 具有本领域的知识和技术的技术人员能够选择出以适当量用于本发明的合适的药学上可接受的赋形剂。此外,有若干本领域技术人员可用的资源,这些资源描述了药学上可接受的赋形剂且其可用于选择合适的药学上可接受的赋形剂。实例包括Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)、The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), 以及 The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press)。

[0933] 本发明的药物组合物是使用本技术领域人员已知的技术和方法制备的。通常用于本领域的一些方法描述在Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company)。

[0934] 在一方面,本发明涉及固体口服剂型如片剂或胶囊,其包含有效量的本发明的化合物和稀释剂或填充剂。合适的稀释剂和填充剂包括乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇、山梨醇、淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、纤维素及其衍生物(例如微晶纤维素)、硫酸钙和磷酸氢钙。口服固体剂型可进一步包含结合剂。合适的粘合剂包括淀粉(例如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶化淀粉)、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、海藻酸、黄蓍胶、瓜尔胶、聚维酮和纤维素及其衍生物(例如微晶纤维素)。口服固体剂型可进一步包含崩解剂。合适的崩解剂包括交聚维酮、淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素、藻酸和羧甲基纤维素钠。口服固体剂型可进一步包含润滑剂。合适的润滑剂包括硬脂酸、硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石。例如,片剂可使用常规方法制备且如下配制:化合物,5mg;微晶纤维素,100mg;乳糖,100mg;淀粉羟乙酸钠,30mg;硬脂酸镁,2mg;总重量为237mg。胶囊可使用常规方法制备且如下配制:化合物,15mg;干淀粉,178mg;硬脂酸镁,2mg;总重量为195mg。

[0935] 应理解本发明的化合物也可作为佐剂与疫苗一起配制以调节疫苗活性。这样的组

合物可以包含抗体或抗体片段或抗原成分,包括但不限于,蛋白质、DNA、活或死的细菌和/或完整的、灭活的或断裂的病毒或病毒样颗粒、重组蛋白或其抗原片段,任选地包含一种或多种具有佐剂活性的其他组分,包括但不限于,铝盐、油和水乳液、热休克蛋白、皂苷、脂质A制剂和衍生物、糖脂、脂质体、TLR激动剂如CpG DNA或类似药剂、细胞因子如GM-CSF或IL-12或类似药剂。

[0936] 本发明的某些化合物可以是有效的免疫调节剂,因此,在处理时应小心。

## 实施例

[0937] 用下列实施例来示例说明本发明。这些实施例不是为了限制本发明的范围,而是为本领域技术人员提供关于制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。虽然本发明描述了具体的实施方案,本领域技术人员将理解,在不脱离本发明精神和范围的情况下,可作出各种变化和修改。

[0938] 应理解本发明某些化合物可为有效的免疫调节剂,因此,在处理时应该小心。

[0939] 本申请所述的反应可用于制备具有本申请所定义的不同取代基(如 $R^1$ 、 $R^2$ 等)的本发明化合物。本领域技术人员应理解,如果一个具体取代基与本文描述的合成方法不相容,则可以利用在该反应条件下稳定的合适保护基来保护该取代基。利用此类合适保护基保护和去保护不同取代基的合适保护基和保护方法都是本领域技术人员熟知的;其实例可参考T.Greene和P.Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (4th edition, J.Wiley and Sons, 2006)。除非另有说明,否则所有起始材料均来自商业供应商并使用而不用进一步纯化。

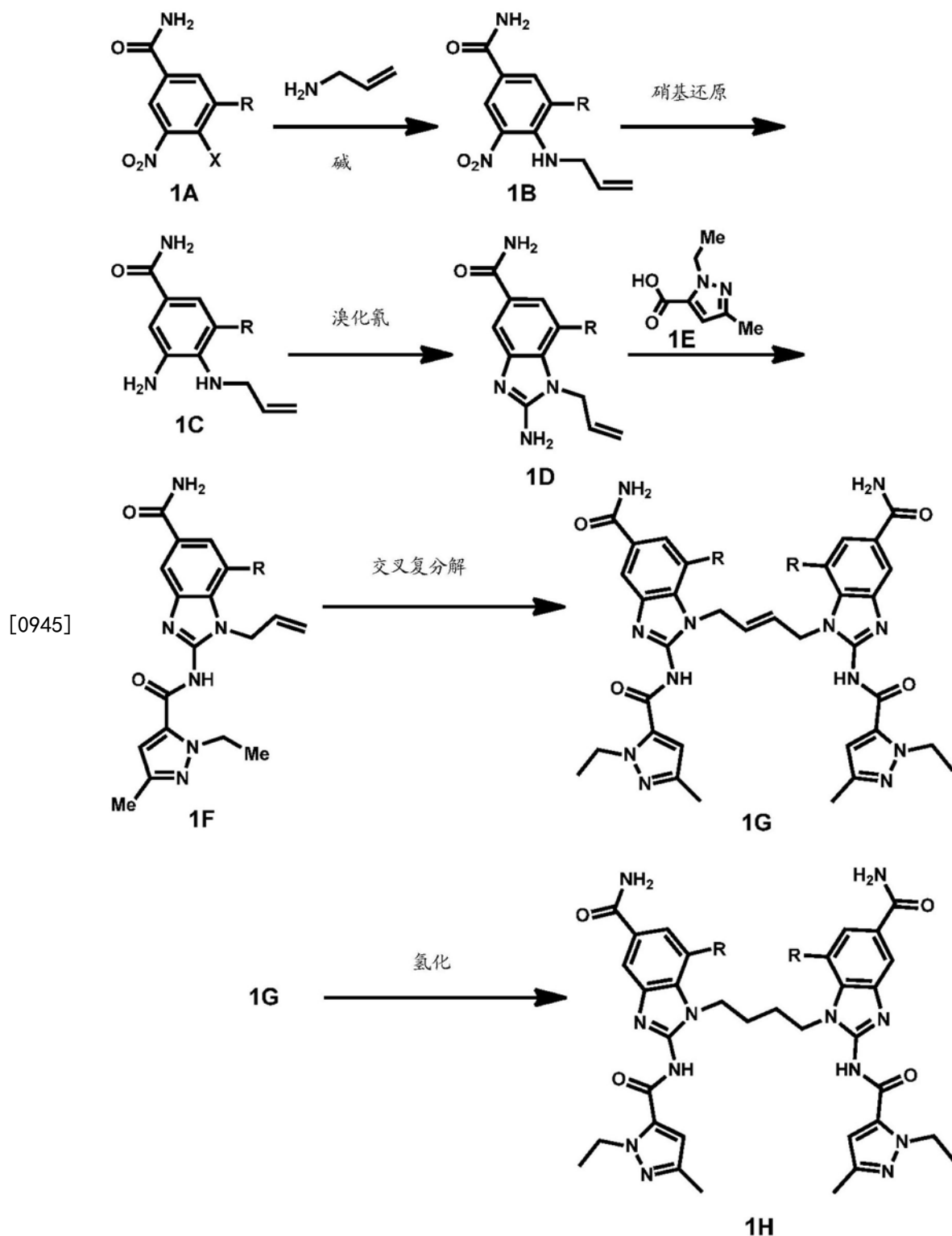
[0940] 某些本文所述的中间体化合物构成本发明的又一方面。

[0941] 通用合成方法

[0942] 本发明化合物可通过使用下列反应方案中阐述的合成方法(其可容易改编以制备本发明其它化合物)通过利用有机化学技术人员知识来获得。这些方案提供的合成方法适用于应用合适前体制备具有多种不同R基团的本发明化合物,如果需要则将其适当地保护,以使其与本文概括的反应实现相容。需要的话,随后进行脱保护,得到具有通常公开的性质化合物。尽管仅显示了式(I-N)、(I-P)或(I)化合物的方案,但其示例说明了可用于制备本发明化合物的方法。中间体(用于制备本发明化合物的化合物)也可以以盐的形式存在。

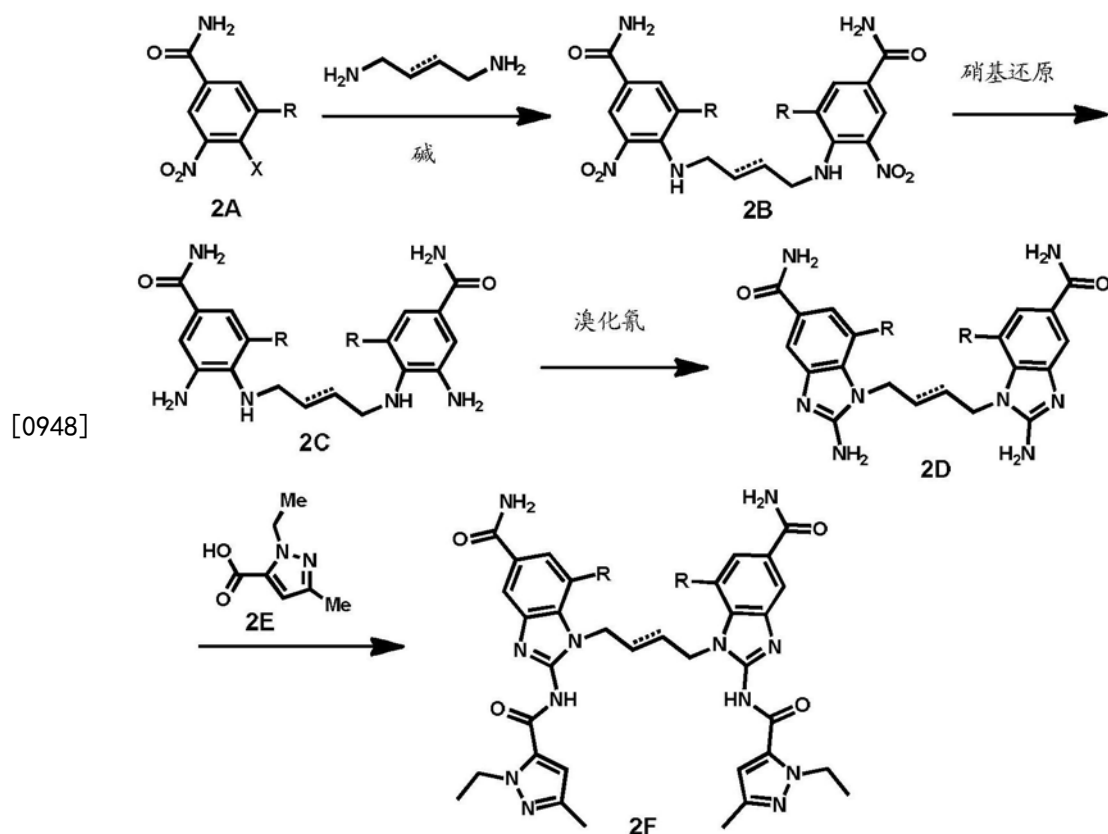
[0943] 方法1:在碱或金属介导的偶联条件下,可以用胺(烯丙胺作为实例)处理合适的硝基-卤代苯甲酰胺(1A),得到苯胺(1B)。随后通过适当条件还原硝基将提供二苯胺(1C)。与溴化氰反应得到氨基苯并咪唑(1D)。氨基苯并咪唑和吡唑酸(1E)之间的肽偶联产生酰胺基苯并咪唑单体(1F)。两个(1F)分子之间的交叉复分解反应提供不饱和二聚体(1G),其可被氢化以提供饱和二聚体1H。

[0944] 方法1:



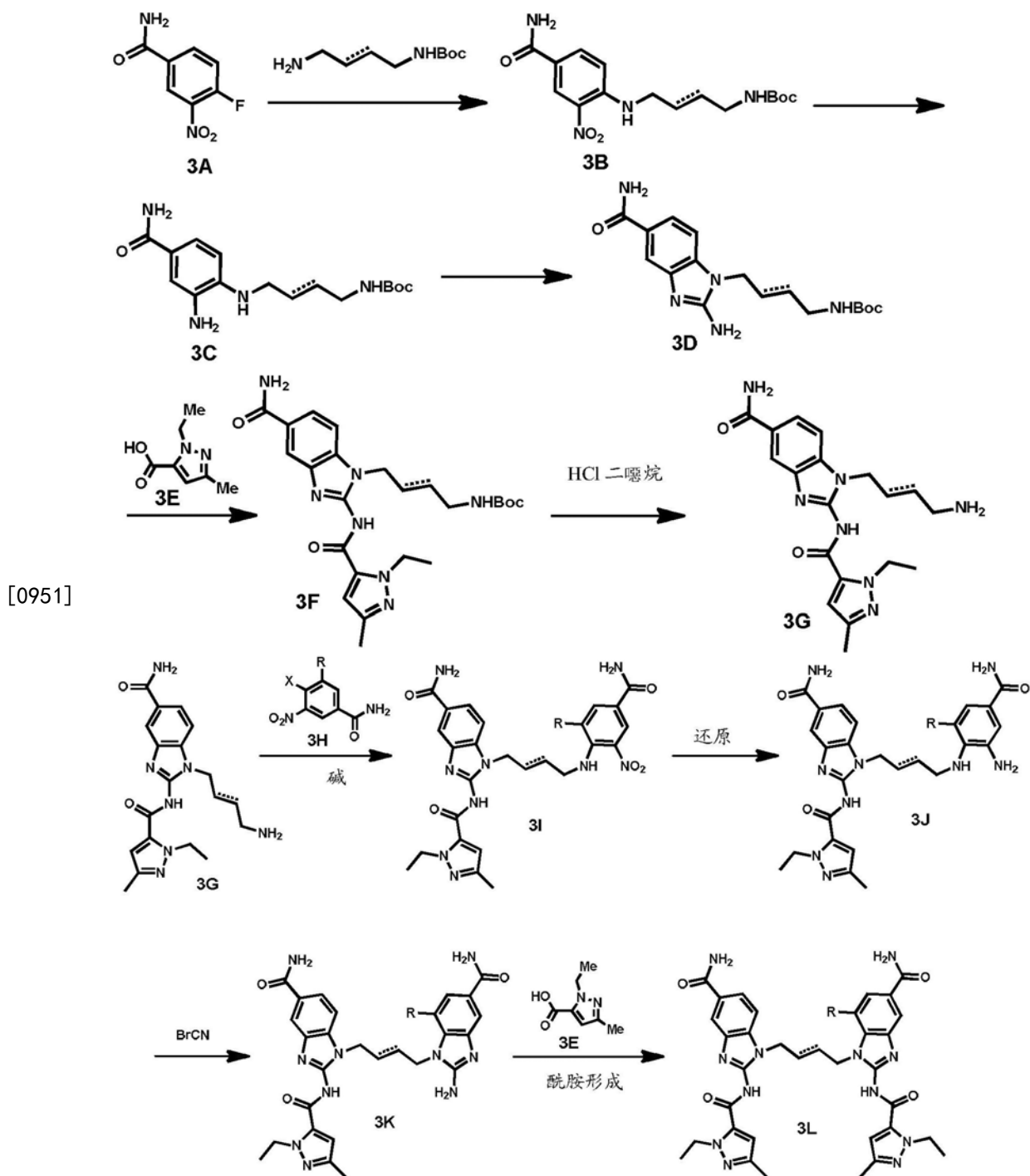
[0946] 方法2:可以在碱或金属介导的偶联条件下用二胺处理两分子的合适的硝基-卤代苯甲酰胺 (2A), 得到双偶联的苯胺 (2B)。随后通过适当条件双重还原硝基可以提供二苯胺 (2C)。与溴化氰反应得到氨基苯并咪唑二聚体 (2D)。双胺 (2D) 和两分子吡唑酸 (2E) 之间的肽偶联产生酰胺基苯并咪唑二聚体 (2F)。

[0947] 方法2:



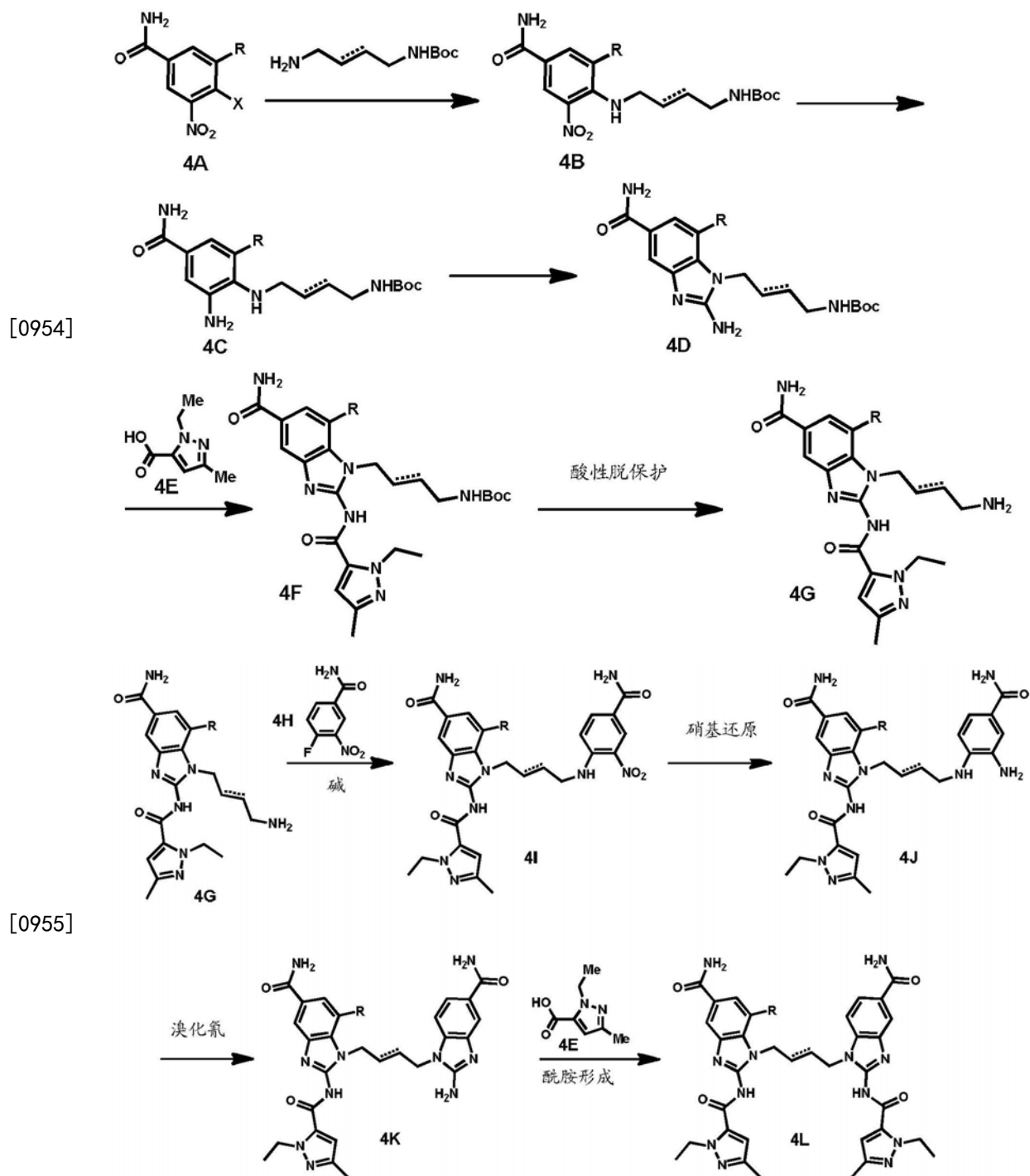
[0949] 方法3:在碱或金属介导的偶联条件下用单保护的二胺处理氟硝基苯甲酰胺 (3A), 得到苯胺 (3B)。随后通过适当条件还原硝基可以提供二苯胺 (3C)。与溴化氰反应得到氨基苯并咪唑 (3D)。胺 (3D) 和吡唑酸 (3E) 之间的肽偶联产生酰胺基苯并咪唑 (3I), 其可在用于胺保护基的适当条件下脱保护以得到胺 (3G)。胺 (3G) 可与适当的卤代硝基苯甲酰胺 (3H) 偶合以提供 (3I); 还原硝基可以提供二苯胺 (3J)。用溴化氰处理 (3J) 产生氨基苯并咪唑 (3K), 其可在酰胺偶联条件下用吡唑酸 (3E) 处理, 得到不对称二聚体 (3L)。

[0950] 方法3:



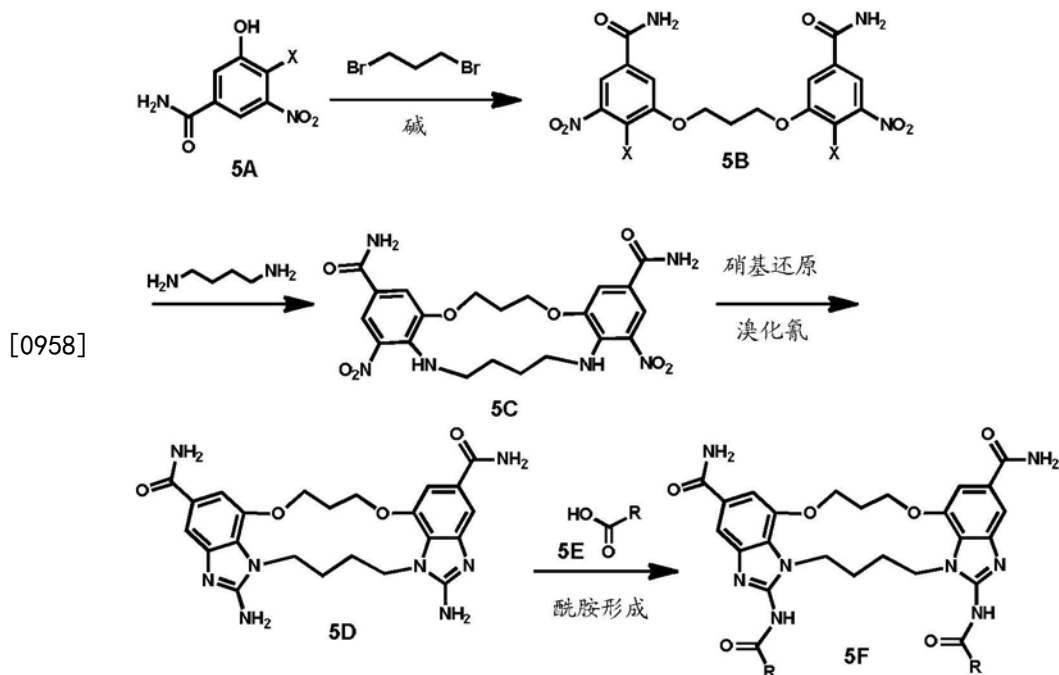
[0952] 方法4:在碱或金属介导的偶联条件下,用单保护的二胺处理合适的硝基-卤代苯甲酰胺(4A),得到烯丙基苯胺(4B)。随后通过适当条件还原硝基将提供二苯胺(4C)。与溴化氰反应得到氨基苯并咪唑(4D)。胺(4D)和吡唑酸(4E)之间的肽偶联产生酰胺基苯并咪唑(4F),其可在用于胺保护基的适当的条件下脱保护,以得到胺(4G)。胺(4G)可以与氟代硝基苯甲酰胺(4H)偶合以提供(4I),然后还原硝基将提供二苯胺(4J)。用溴化氰处理(4J)产生氨基苯并咪唑(4K),其可在酰胺偶联条件下用吡唑酸(4E)处理,得到不对称二聚体(4L)。

[0953] 方法4:



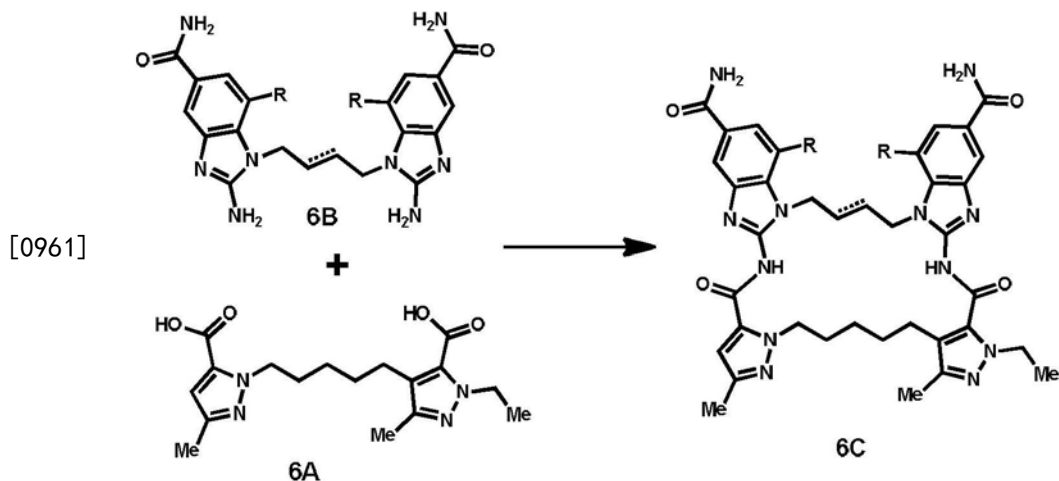
[0956] 方法5:使两分子的适当的苯酚(5A)与双亲电子试剂如二溴丙烷反应,得到醚连接的二聚体(5B)。然后使二聚体(5B)与合适的二胺反应,得到大环(5C)。还原硝基,然后用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑(5D)。酰胺与适当的酸(5E)偶联,得到双酰胺基苯并咪唑大环(5F)。

[0957] 方法5:



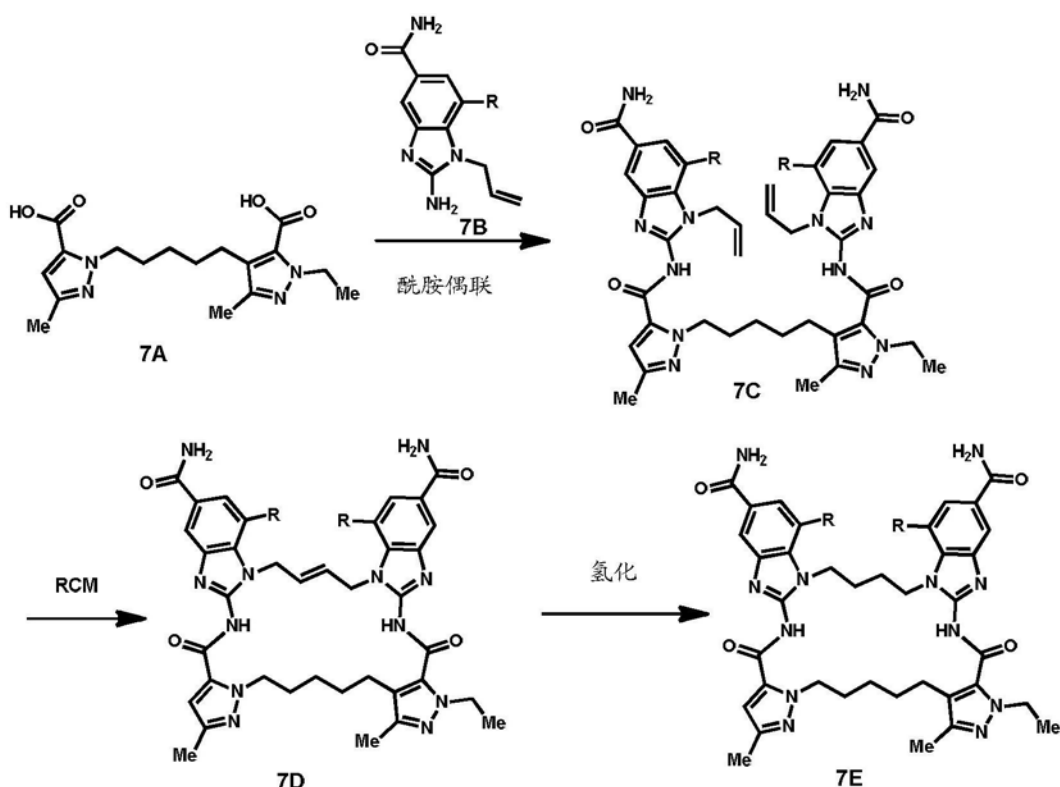
[0959] 方法6: 双吡唑酸6A(方法8)与氨基苯并咪唑二聚体(6B)在酰胺偶联条件下反应以得到酰胺基苯并咪唑大环(6C), 其中各个R可相同或不同.

[0960] 方法6:



[0962] 方法7: 双吡唑酸7A(方法8)在酰胺偶联条件下与两分子的氨基苯并咪唑(7B)反应以得到吡唑-连接的二聚体(7C)。闭环复分解反应将得到不饱和大环(7D), 其可被氢化以提供饱和的酰胺基苯并咪唑大环(7E)。

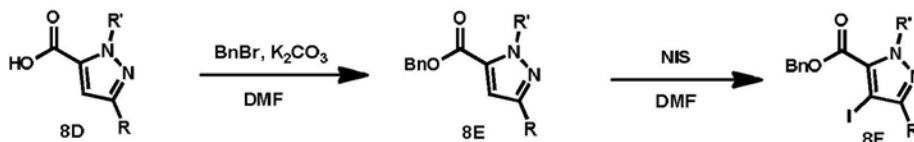
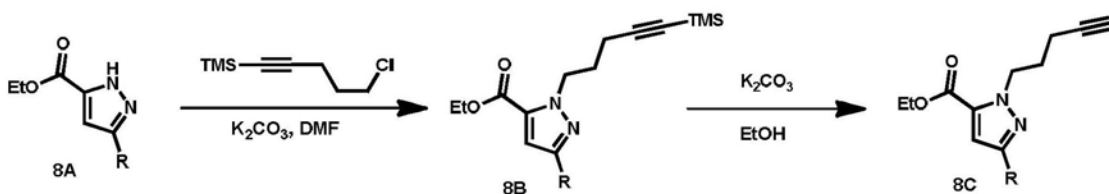
[0963] 方法7:



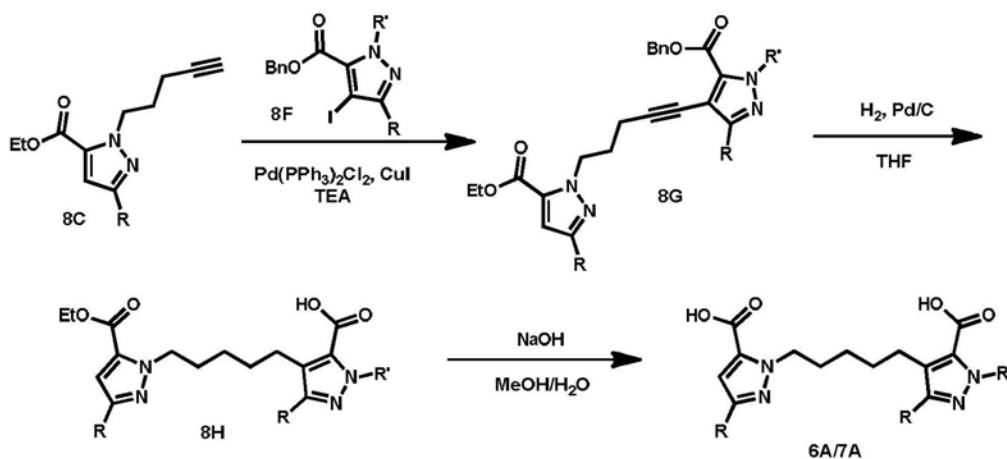
[0964]

[0965] 方法8:取代的(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-羧酸酯(8C)可以通过以下形成:将取代的1H-吡唑-羧酸酯(8A)用(5-氯戊-1-炔-1-基)三甲基硅烷进行N-烷基化,然后脱甲硅烷基化。通过相应的1H-吡唑-羧酸(8D)的酯化,然后使用1-碘代吡咯烷-2,5-二酮进行碘化,可以形成4-碘-1H-吡唑-羧酸酯(8F)。钯催化的取代的(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-羧酸酯(8C)与4-碘-1H-吡唑-羧酸酯(8F)的偶联形成炔基连接的双吡唑(8G)。将炔基连接的双吡唑氢化,然后水解,得到上述方法6和7(6A/7A)中使用的双吡唑酸。

[0966] 方法8:

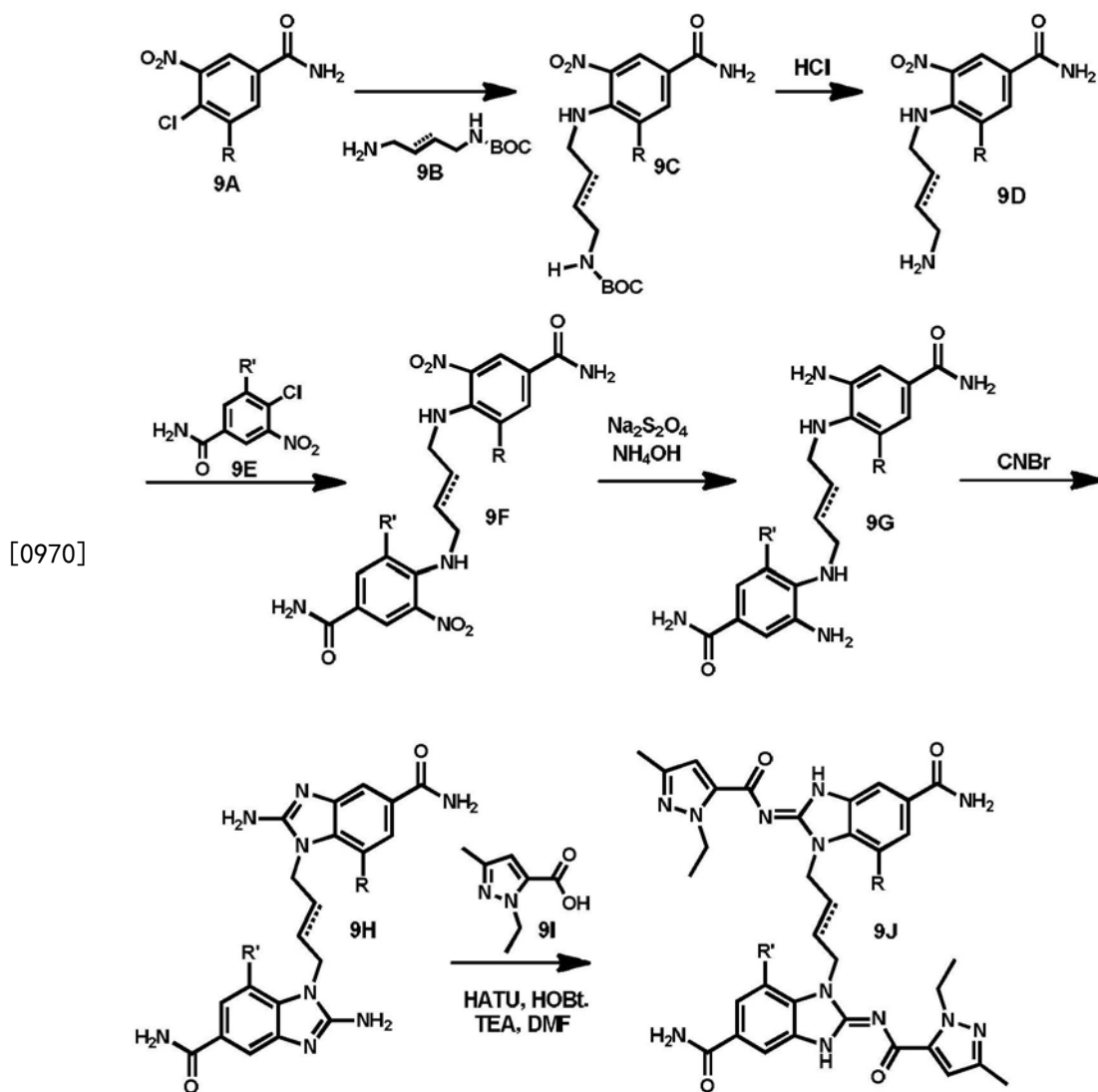


[0967]



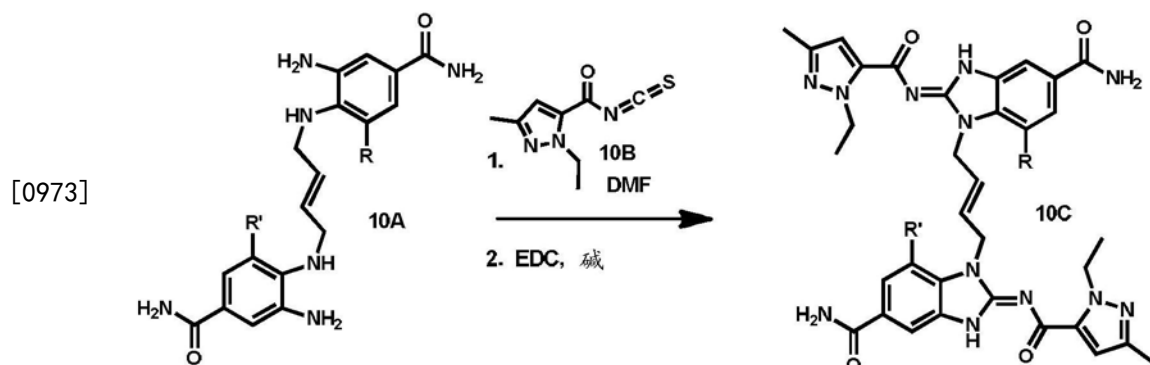
[0968] 方法9:可以在碱或金属介导的偶联条件下用单保护的二胺(例如9B)处理合适的硝基-卤代苯甲酰胺(9A),得到偶联的苯胺(9C)。随后伯胺的脱保护将提供胺9D。第二硝基-卤代苯甲酰胺(9E)可以在碱或金属介导的偶联条件下与胺9D反应,得到双-硝基二聚苯甲酰胺(9F)。通过适当条件双重还原硝基可以提供二苯胺(9G)。与溴化氰反应得到氨基苯并咪唑二聚体(9H)。双胺9H和两分子吡唑酸(9I)之间的肽偶联产生酰胺基苯并咪唑二聚体(9J)。

[0969] 方法9



[0971] 方法10: 可以用异硫氰酸酯 (10B) 处理四苯胺 (10A, 通过方法9或另一种通用方法制备) 直至反应完成。完成步骤1后, 加入EDC (或其它合适的偶联剂) 和三乙胺 (或其它合适的碱), 搅拌反应直至反应完全, 得到酰胺基苯并咪唑二聚物 (10C)。

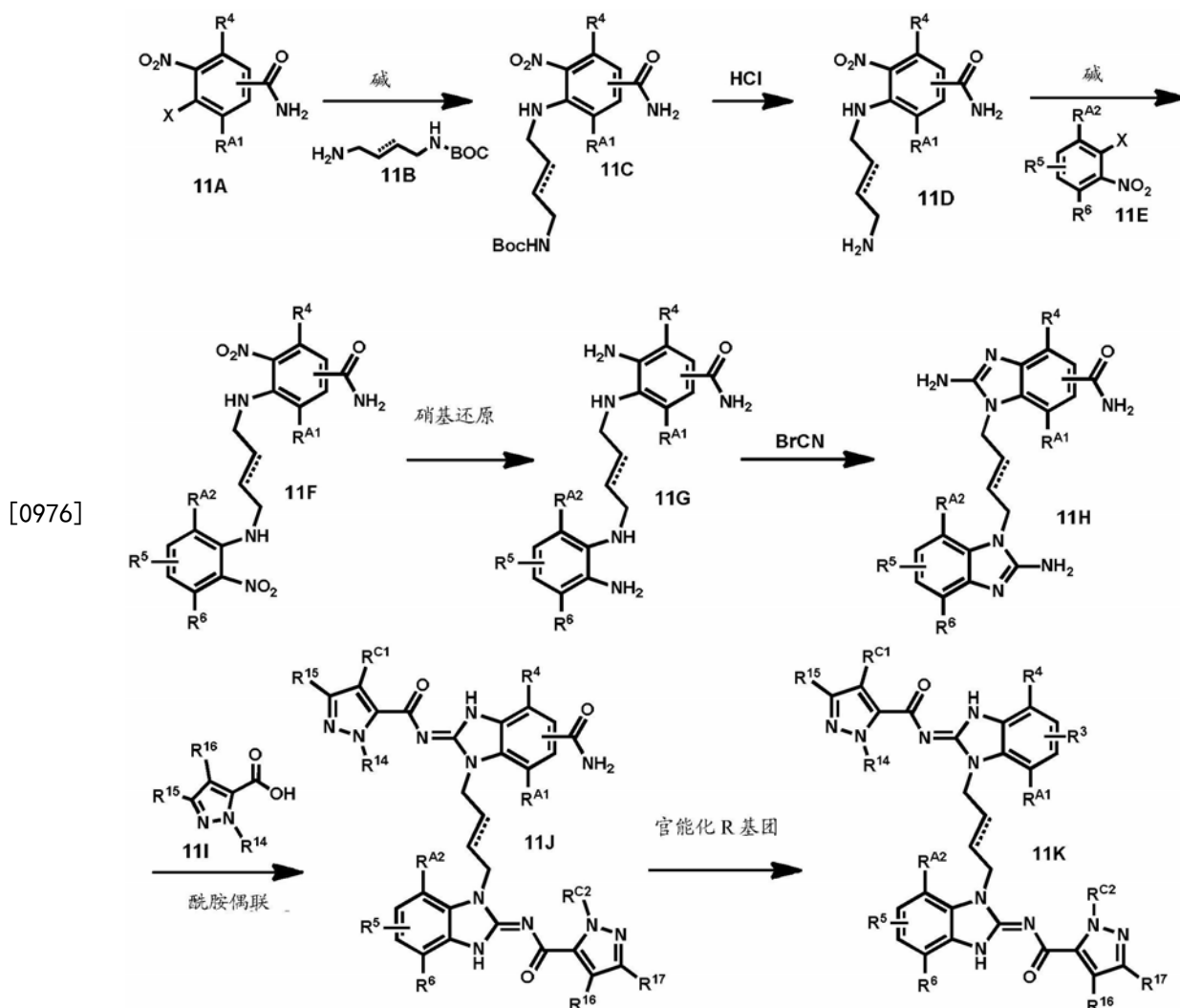
[0972] 方法10



[0974] 方法11: 所有变量如式 (I-N)、(I-P) 或式 (I) 中所定义。使适当取代的卤代硝基苯甲酰胺 (11A) 与单保护的二胺如11B反应, 得到硝基苯胺11C。将胺保护基脱保护, 得到胺11D, 其可与卤代-硝基苯基化合物11E反应, 得到双-硝基11F。两个硝基的还原将提供双苯

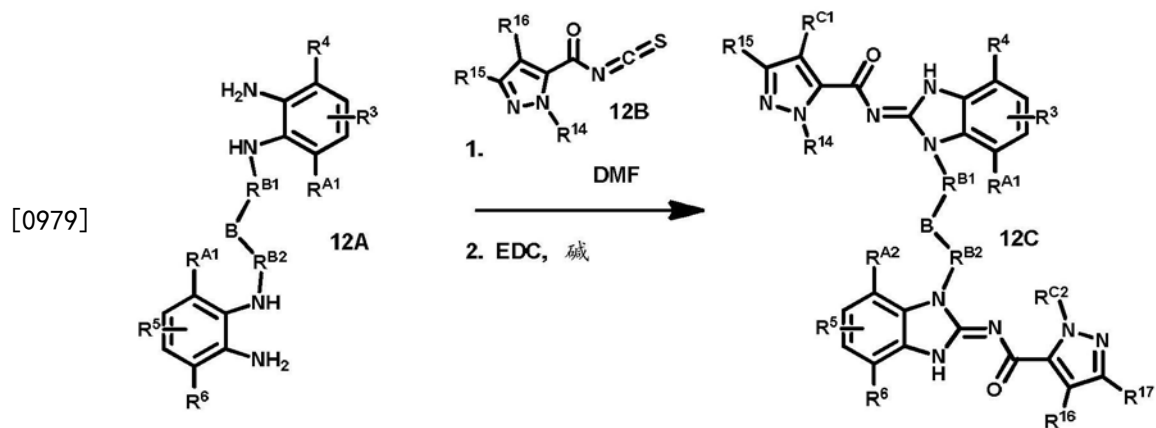
胺11G,其用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑11H。酰胺与吡唑酸如11I偶联,得到取代的酰胺基苯并咪唑二聚物11J。当合适的官能团存在于11J上时,这些基团的进一步官能化可提供额外的化合物,例如11K。

[0975] 方法11:



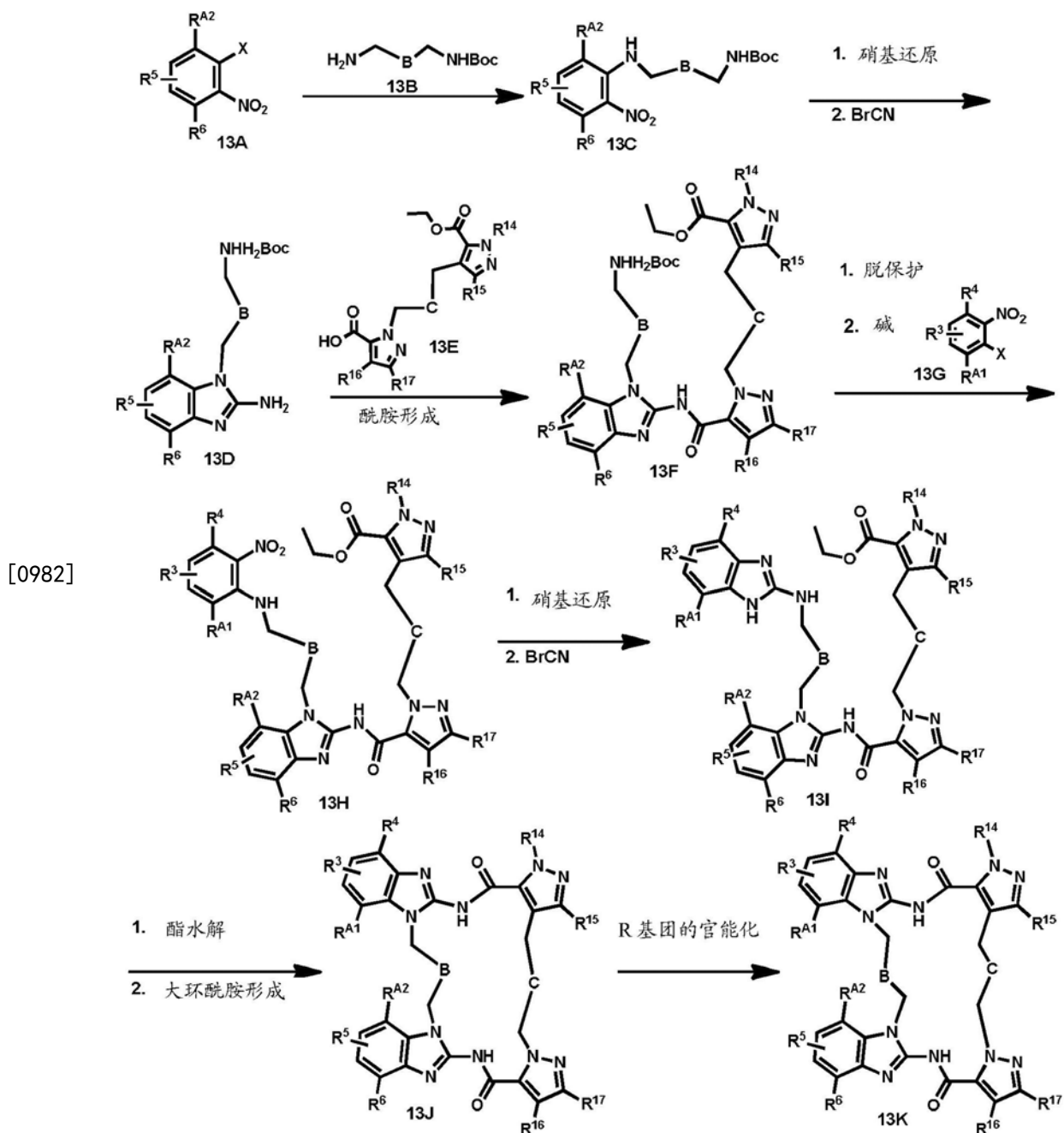
[0977] 方法12:在方法12中, $R^{C2}=R^{14}$ , $R^{17}=R^{15}$ 且 $R^{16}=R^{C1}$ ,所有其他变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。可以用异硫氰酸酯如12B处理四苯胺(12A,通过方法11、16或另一种通用方法制备)直至反应完成。完成步骤1后,加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至反应完全,得到酰胺基苯并咪唑二聚物(12C)。

[0978] 方法12



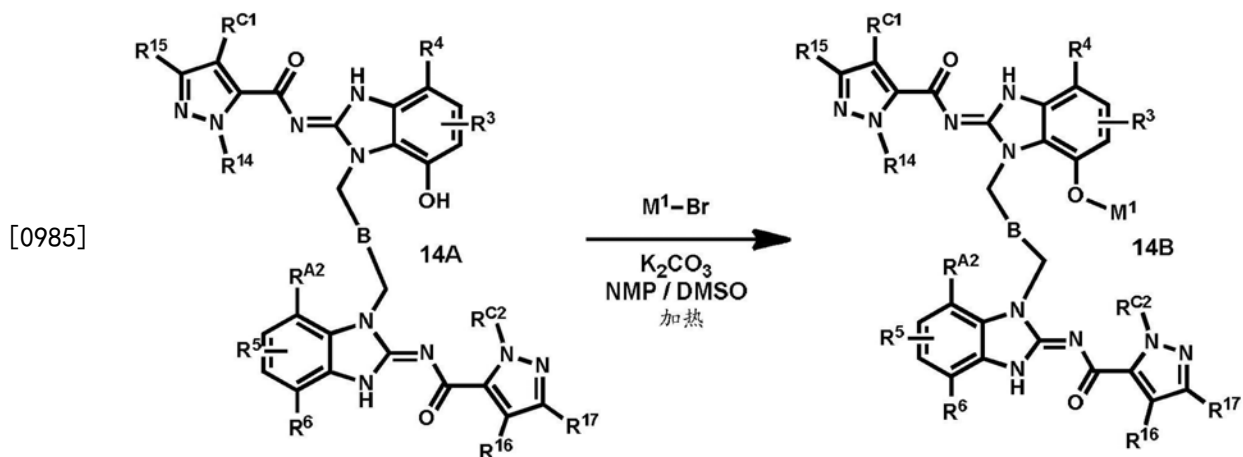
[0980] 方法13:在方法13中,所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。通过该方法可以制备具有取代的大环化合物。用在两个胺基之间含有连接基团(B)的合适二胺(13B)处理取代的卤代硝基苯基化合物(13A),得到胺13C。还原硝基,然后用溴化氰处理,可得到氨基苯并咪唑13D。13D与在两个吡唑之间含有连接基团(C)的单羧酸双吡唑(例如13E)之间的酰胺偶联将得到酰胺基苯并咪唑(13F)。胺基的脱保护能够使其加成到第二取代的卤代-硝基-苯基(13G)中以提供硝基酯13H。还原13H的硝基,然后用溴化氰处理,将得到氨基苯并咪唑13I。然后吡唑酯的水解使得能够形成大环酰胺以提供大环的酰胺基苯并咪唑13J。当合适的官能团存在于13J上时,这些基团的进一步官能化将可提供额外的化合物,例如13K。

[0981] 方法13



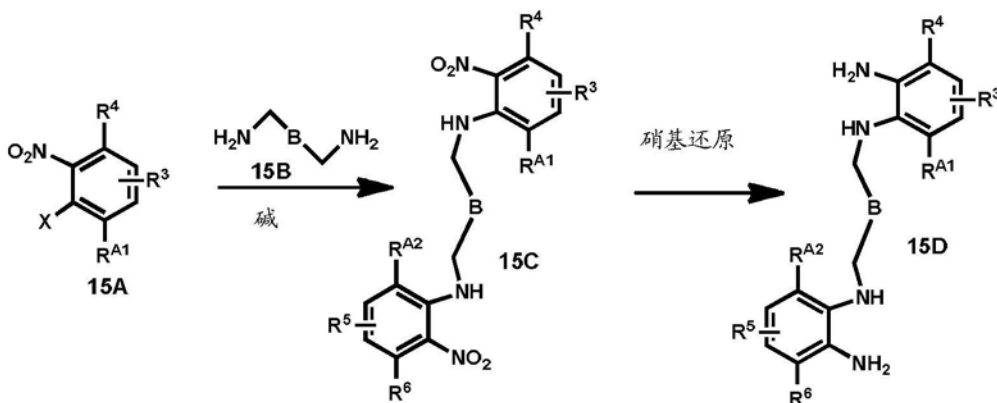
[0983] 方法14: -O-M<sup>1</sup>被定义为任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基,如当式(I)、式(I-N)或式(I-P)中q为0时对R<sup>A1</sup>所定义。所有其他变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。通过本文所述的一般合成方法之一制备的含有苯酚的二聚酰胺基苯并咪唑(例如14A)可以通过使用合适的烷基化剂如烷基溴和碱如碳酸钾在苯酚上烷基化。当合适的官能团存在于14B上时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

[0984] 方法14

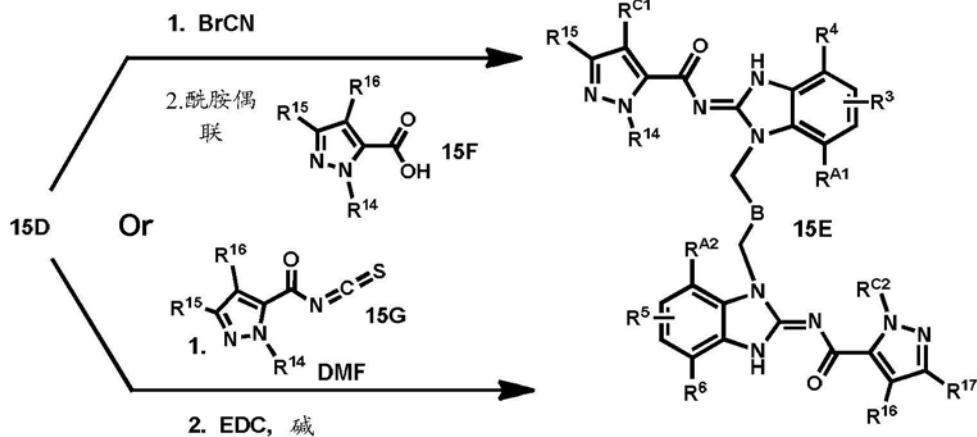


[0986] 方法15:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。使适当取代的卤代-硝基苯基化合物(15A)与含有连接基团(B)的二胺如15B反应,得到双硝基二聚物15C。两个硝基的还原将提供四苯胺15D,其可以通过两种方法之一转化为酰胺基苯并咪唑二聚体(15E): 1)用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑,然后与吡唑酸如15F酰胺偶联;或2)用异硫氰酸酯(15G)处理直至反应完成,然后加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至完成。当合适的官能团存在于15E上时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

[0987] 方法15



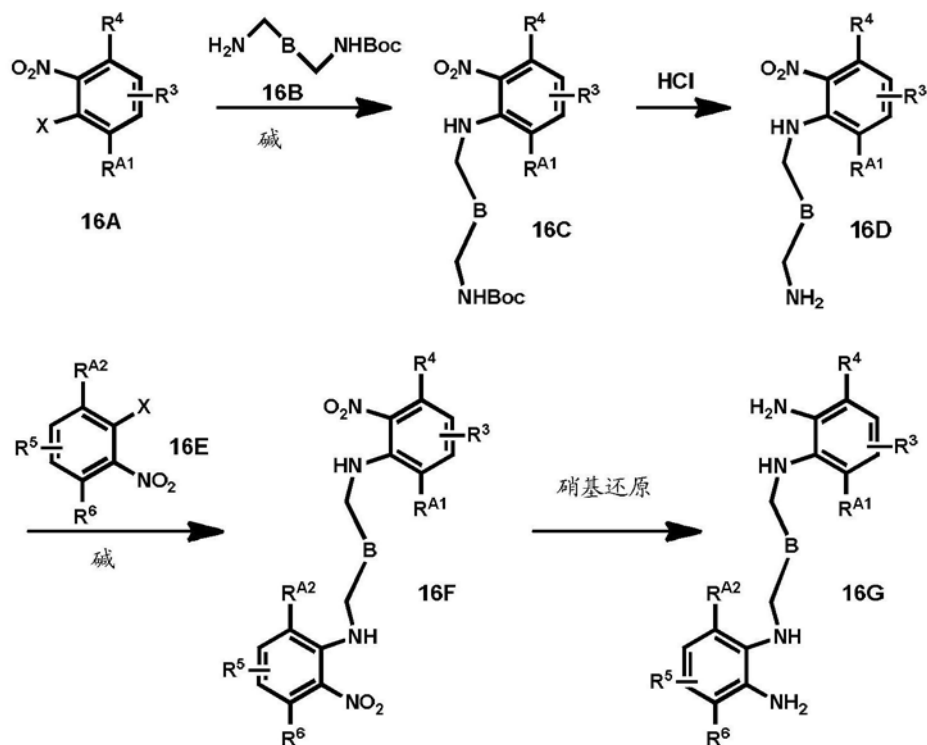
[0988]



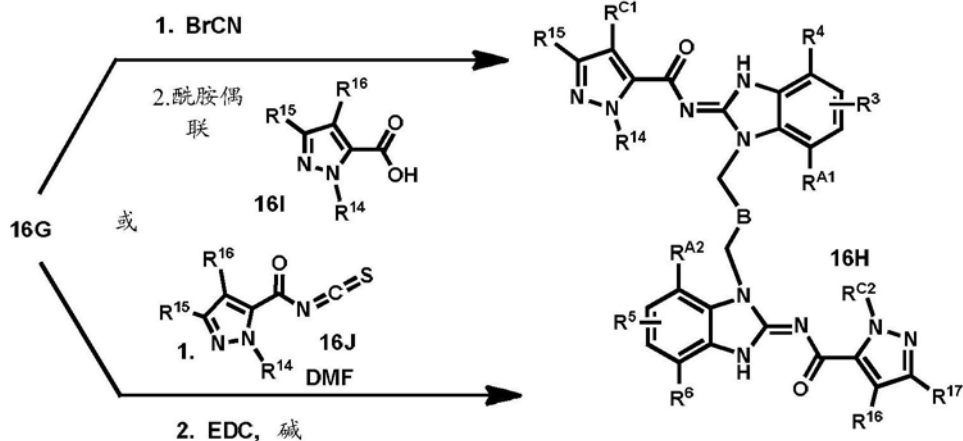
[0989] 方法16:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。使适当取代的卤代-硝基苯基化合物(16A)与含有连接基团(B)的单保护二胺如16B反应,得到硝基苯胺16C。胺保护基的脱保护得到胺16D,其可与卤代-硝基苯基化合物16E反应,得到双-硝基二聚体16F。两

个硝基的还原将提供四苯胺16G,其可通过两种方法之一转化为酰胺基苯并咪唑二聚体(16H):1)用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑,然后与吡唑酸如16I酰胺偶联;或2)用异硫氰酸酯(16J)处理直至反应完成,然后加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至完成。当合适的官能团存在于16H上时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

[0990] 方法16

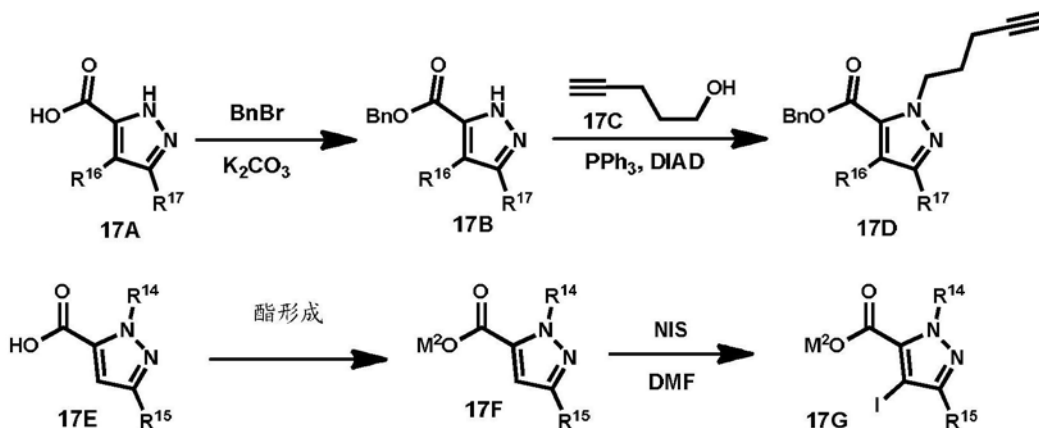


[0991]

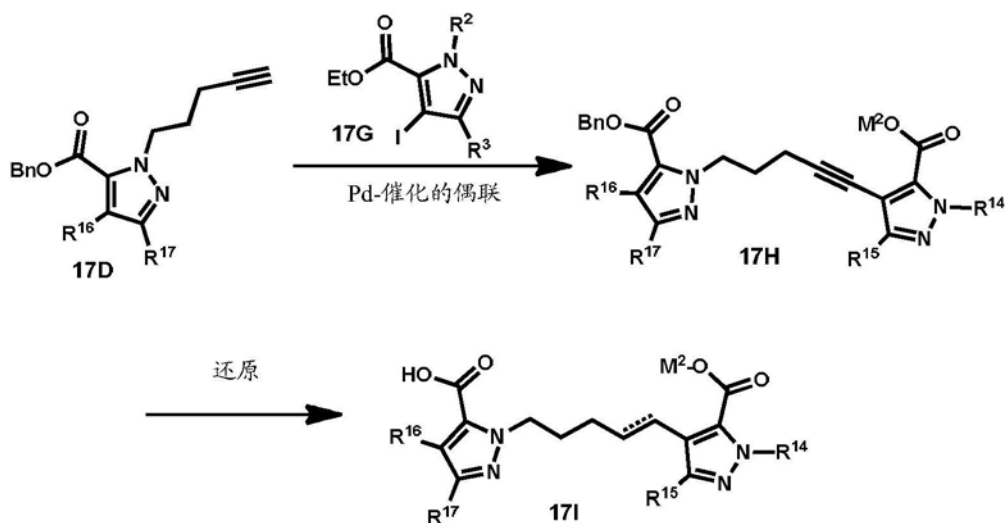


[0992] 方法17:  $M^2$  是  $C_1-C_6$  烷基或  $COOM^2$  可以是对苄基酯的氢解无活性的任何酯。所有其他变量如式 (I-N)、式 (I-P) 或式 (I) 中所定义。取代的吡唑酯如 (戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-羧酸酯 (17D) 可以通过酯化取代的1H-吡唑-羧酸酯 (17A) 形成,得到酯17B,然后在mitsunobu条件进行N-烷基化。通过相应的吡唑-羧酸 (17E) 的酯化,然后使用1-碘吡咯烷-2,5-二酮 (NIS) 进行碘化,可以形成4-碘-吡唑酯 (17G)。通过钯催化使烷基化的吡唑如17D与4-碘-吡唑-酯 (17G) 偶联形成连接的双吡唑 (17H)。连接的双吡唑的还原和氢解将提供双吡唑单酸 (17I)。

## [0993] 方法17

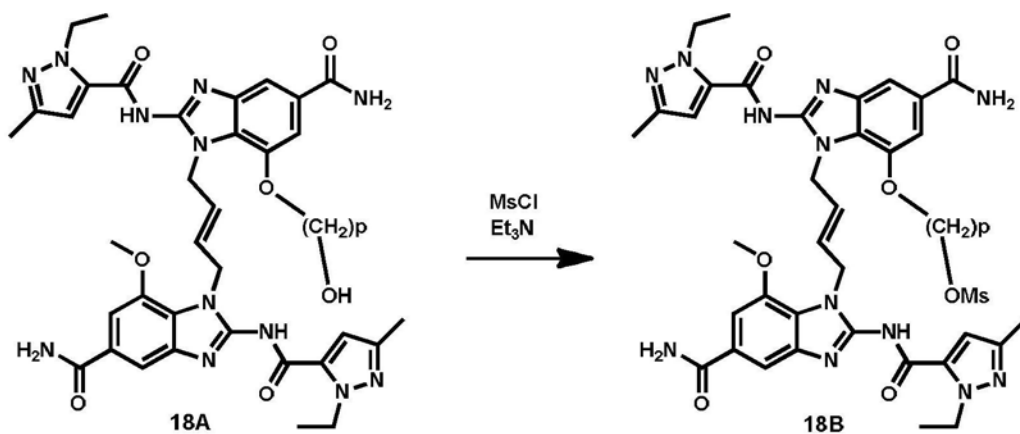


## [0994]



[0995] 方法18:所有变量如式(A)所定义。(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(18A)可用甲磺酰氯和三乙胺处理。步骤1完成后,所得甲磺酸酯(18B)用胺( $\text{NHR}^{\text{A}}\text{R}^{\text{B}}$ )和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 处理且反应在50-80℃加热直到完成,以得到所需化合物(18C)。

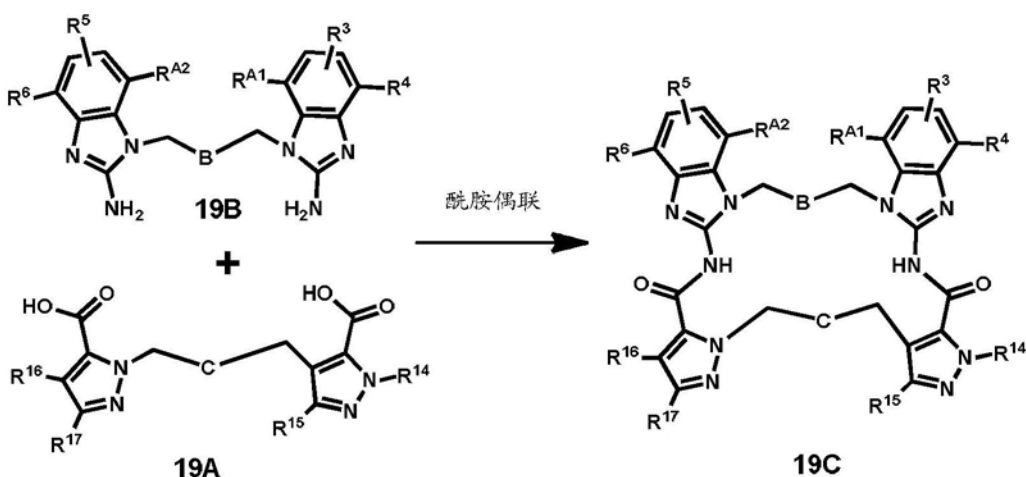
## [0996] 方法18



[0997]

[0998] 方法19:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。通过本文所述方法之一制备的含有连接基团(B)的适当取代的双-氨基苯并咪唑(19B)与引入连接基团(C)的双吡唑(19A)和酰胺偶联剂反应,得到大环二酰胺基苯并咪唑。

[0999] 方法19

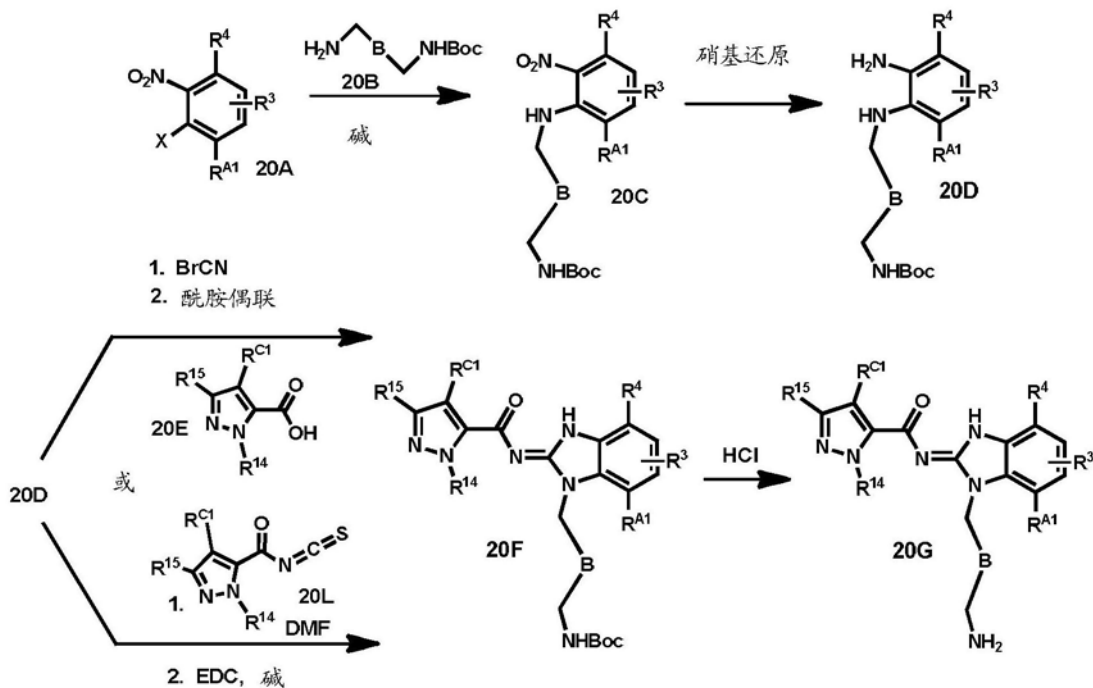


[1000]

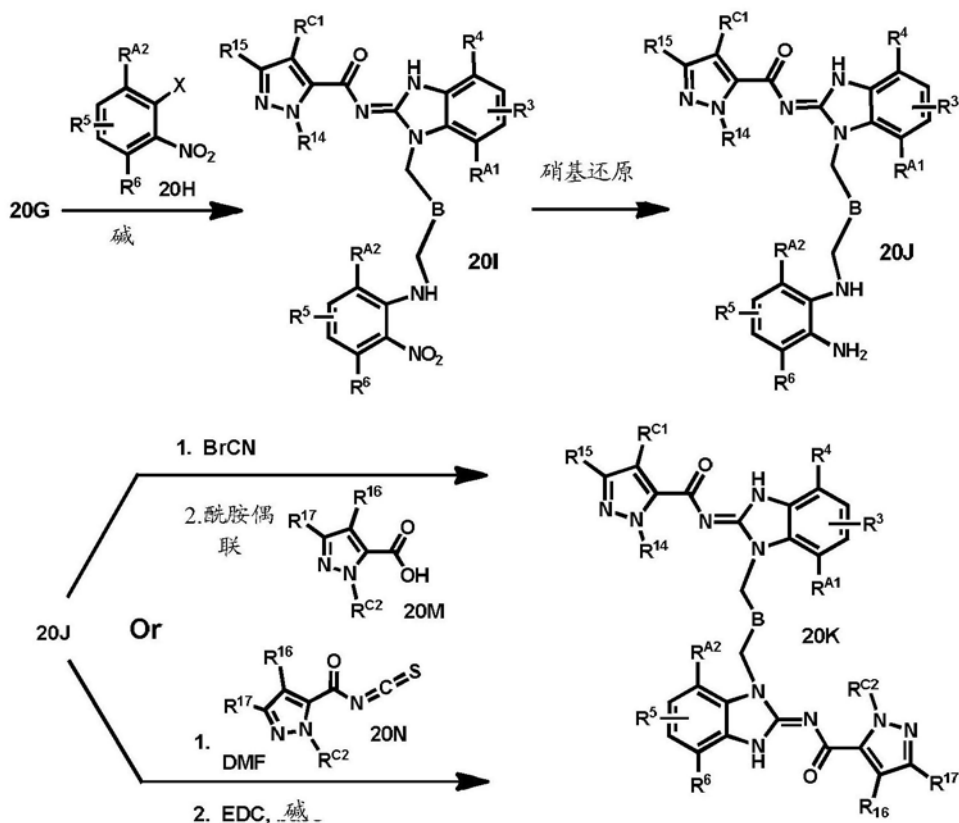
[1001] 方法20:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。使适当取代的卤代-硝基苯基化合物(20A)与含有连接基团(B)的单保护二胺如20B反应,得到硝基苯胺20C。在适当条件下还原硝基将得到二苯胺20D,其可以通过两种方法之一转化为酰胺基苯并咪唑20F: 1) 用溴化氰处理,然后与吡唑酸如20E酰胺偶联;或2) 用异硫氰酸酯(20L)处理直至反应完成,然后加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至完成。

将胺保护基脱保护,得到胺20G,其可与卤代-硝基苯基化合物20H反应,得到二聚硝基苯胺20I。硝基的还原将提供双苯胺20J,其可以通过两种方法之一转化为酰胺基苯并咪唑二聚体(20K):1)用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑,然后与吡唑酸如20M酰胺偶联;或2)用异硫氰酸酯(20N)处理直至反应完成,然后加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至完成。当合适的官能团存在于20K时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

[1002] 方法20:

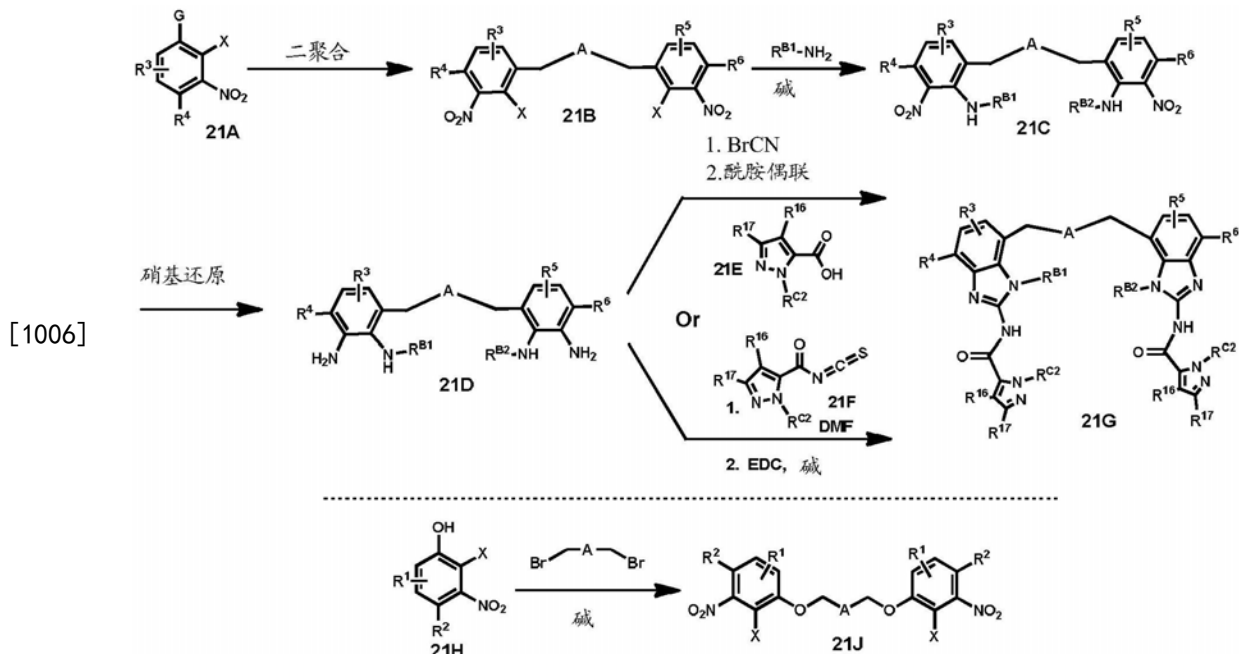


[1003]



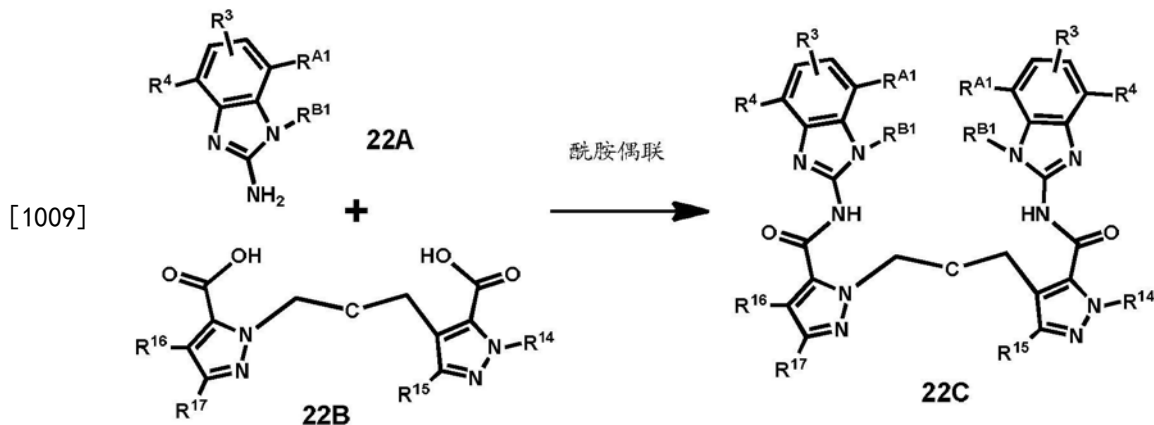
[1004] 方法21:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。将两分子的适当官能化的硝基-卤代-苯基(21A)二聚化,得到含有连接基团(A)的双-硝基二聚物21B。然后使21B与胺或二胺反应,得到二苯胺21C。还原硝基,得到四苯胺21D,其可通过两种方法之一转化为酰胺基苯并咪唑二聚物(21G):1)用溴化氰处理,得到双氨基苯并咪唑,然后与吡唑酸如21E酰胺偶联;或2)用异硫氰酸酯(21F)处理直至反应完成,然后加入EDC(或其它合适的偶联剂)和三乙胺(或其它合适的碱),搅拌反应直至完成。当合适的官能团存在于21G上时,这些基团的进一步官能化将可提供另外的化合物。二聚化的一般实例是合适的硝基-苯酚(21H)与双卤化物和碱的反应,得到双苯酚二聚体21J。

[1005] 方法21



[1007] 方法22:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。通过本文所述方法之一制备的适当取代的氨基苯并咪唑(22A)与引入连接基团(C)的双吡唑(22B)和酰胺偶联剂反应,得到二聚双酰胺基苯并咪唑。当合适的官能团存在于22C时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

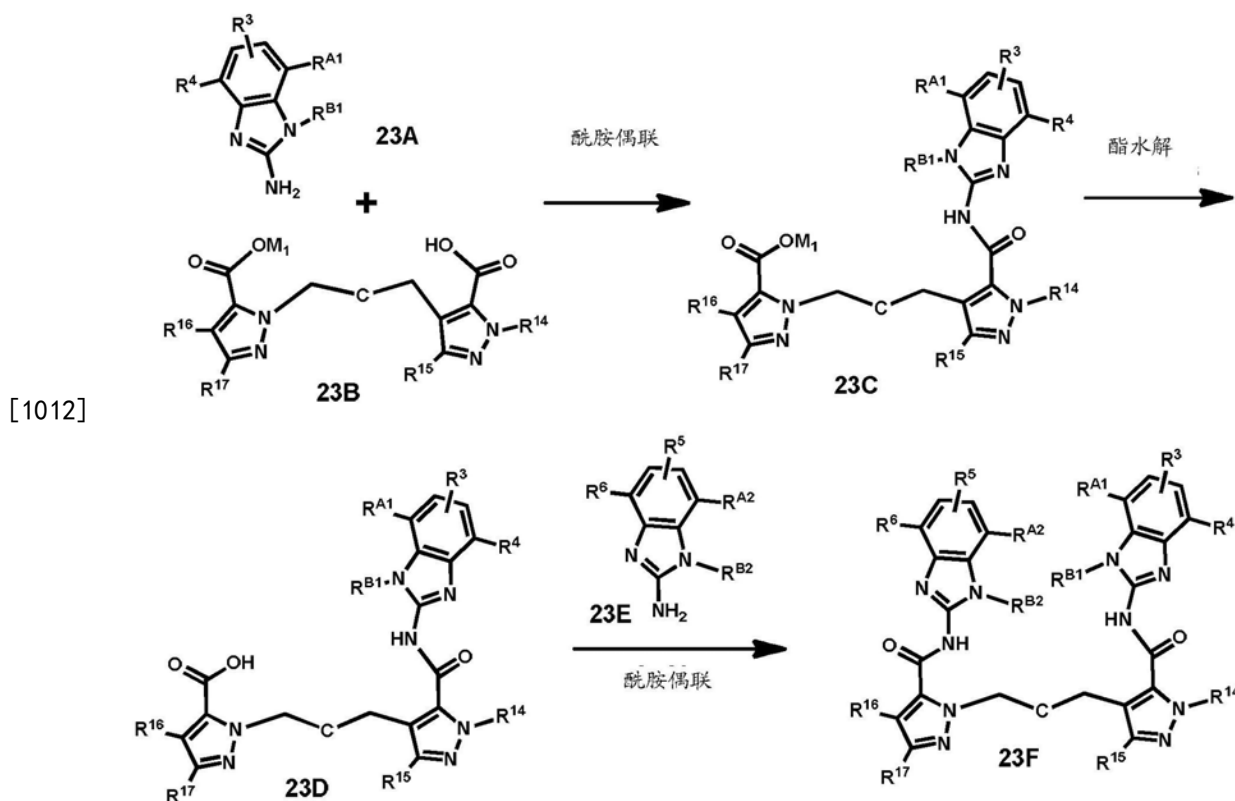
[1008] 方法22



[1010] 方法23:所有变量如式(I-N)、式(I-P)或式(I)中所定义。通过本文所述方法之一制备的适当取代的氨基苯并咪唑(23A)与引入连接基团(C)的单羧酸双吡唑(23B)和酰胺偶

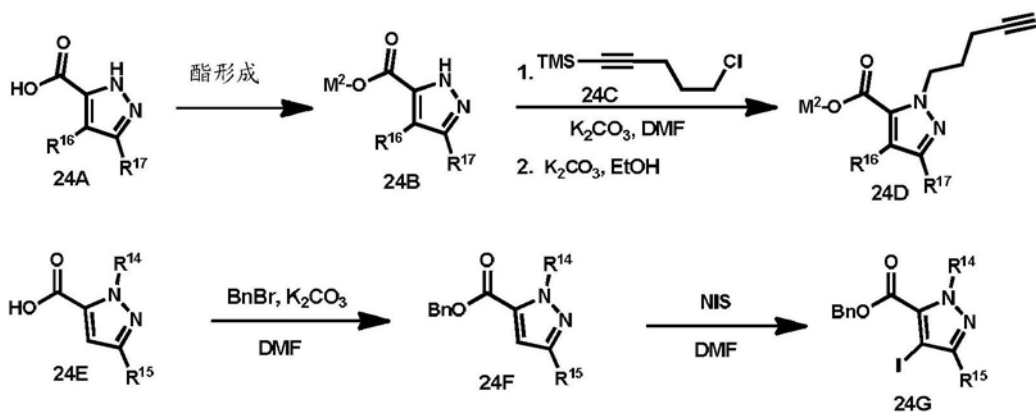
联剂反应,得到酰胺基咪唑酯如23C。吡唑酯的水解将提供酸23D,其可与第二氨基苯并咪唑(23E)偶联以提供二聚双酰胺基苯并咪唑(23F)。当合适的官能团存在于23F上时,这些基团的进一步官能化可提供另外的化合物。

[1011] 方法23

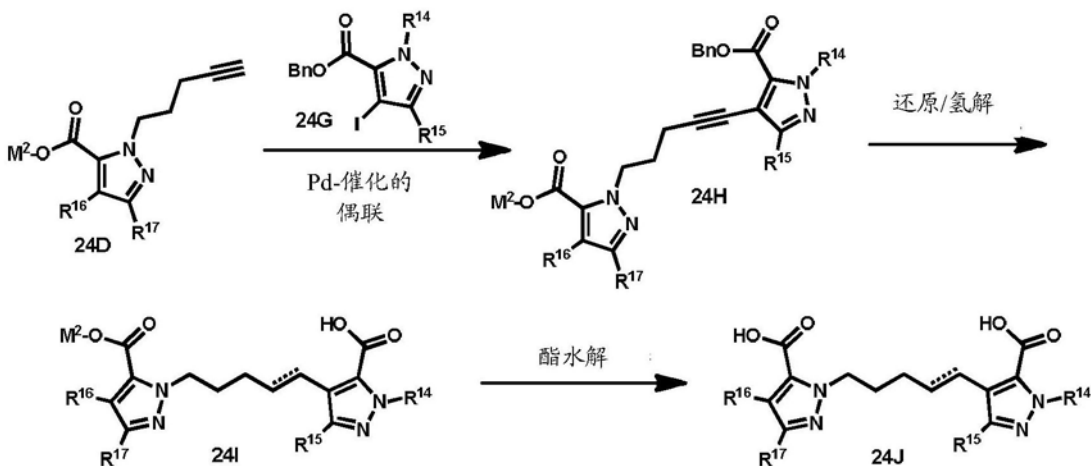


[1013] 方法24:  $M^2$  是  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $COOM^2$  可以是对苄基酯的氢解无活性的任何酯。所有其他变量如式 (I-N)、式 (I-P) 或式 (I) 中所定义。取代的吡唑酯如(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-羧酸酯(24D)可通过酯化取代的1H-吡唑-羧酸酯(24A)形成,得到酯24B,然后在合适的条件如烷基卤和碱条件下进行N-烷基化。在使用(5-氯戊-1-炔-1-基)三甲基硅烷的情况下,随后的脱硅烷基化将得到吡唑酯24D。通过相应的吡唑-羧酸(24E)的酯化,然后使用1-碘吡咯烷-2,5-二酮(NIS)进行碘化,可以形成4-碘-吡唑酯(24G)。通过钯催化使烷基化吡唑如24D与4-碘-吡唑-酯(24G)偶联形成连接的双吡唑(24H)。连接的双吡唑的还原和氢解将提供双吡唑单酸(24I),其可以进一步水解,得到双吡唑二酸24J。

[1014] 方法24:



[1015]



[1016] 应当理解,在上述任何途径中,可以改变将各种基团和部分引入分子中的合成步骤的精确顺序。在本领域技术人员的技能范围内可以确保,在该过程的一个阶段引入的基团或部分不会受到后续转化和反应的影响,并相应地选择合成步骤的顺序。

[1017] 使用Perkin Elmer E-Notebook或MarvinSketch 5.11.4\_b82 (Chemaxon) 内的软件命名程序ChemDraw Pro 12.0.2.1076 Plug-In生成本文所述的中间体和最终化合物的名称。

[1018] 本领域技术人员将理解,在某些情况下,这些程序可将结构描述的化合物命名为该化合物的互变异构体或异构体。应理解,当提及所命名的化合物或结构描述的化合物时,旨在涵盖此类化合物的所有互变异构体或异构体以及其互变异构体和/或异构体的任何混合物。

[1019] 下面列出的LCMS分析条件的定义适用于所有化合物。

[1020]

LCMS 方法	LCMS 方法 A		
波长	214 nm 和 254 nm		
仪器	Agilent 1200-6110		
柱	Halo C18 4.6 × 50 $\mu$ m		
流速	1.8 mL/min		
梯度方法			
	时间 (min)	ACN (0.05% FA)	H <sub>2</sub> O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	2	95	5
	2.5	5	95

[1021]

LCMS 方法	LCMS 方法 B		
波长	214 nm 和 254 nm		
仪器	Shimadzu 2020		
柱	Halo C18 4.6 × 50 $\mu$ m		
流速	1.5 mL/min		
梯度方法			
	时间(min)	ACN (0.05% FA)	H <sub>2</sub> O (0.05% FA)
	0	5	95
	1	95	5
	4	95	5
	4.5	5	95
	5	5	95

[1022] LCMS方法:LCMS方法C

## 仪器

LC: Shimadzu 10Avp (控制器, 泵, 和 UV 检测器)

UV: Shimadzu 10AVp (214nm)

ELS: Sedere Sedex 75C (45C)

MS: PE Sciex Single Quadrupole 150EX

极性 (正极); 模式 (profile); 扫描时间 (0.33s); 步长 (0.2 m/z)

毛细管 V (5500); 锥 V (25-45)

-----  
或 Waters ZQ Single Quadrupole

极性 (正极); 模式 (连续); 扫描时间 (0.25s)

[1023]

毛细管 V (3500); Cone V (25-35)

自动进样器: CTC 跃进; 3uL 样品环; 默认注射体积 = 2uL (默认)

柱: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 颗粒直径)

加热器: Phenomenex 50-55°C

溶剂 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA

溶剂 B: MeCN, 0.02% TFA

梯度:	时间(min)	流速(mL/min)	溶剂 B
	0.02	1.4	4.0
	1.90		95.0
	1.91		4.0
	2.00	停止	

[1024] LCMS方法:LCMS方法D

## 仪器

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C

[1025]

自动进样器: CTC Leap PAL 自动进样器

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C) 或 Sedere Sedex 75C

- (45C)
- MS: Waters Acquity SQD  
极性 (正极或负极); 模式 (连续); 扫描时间 (0.15s)  
毛细管 V (3500); 锥 V (25-35);
- 柱: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9  $\mu$  颗粒 diam.)
- [1026] 溶剂 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA  
溶剂 B: MeCN, 0.02% TFA  
梯度:
- | 时间(min) | 流速(mL/min) | Sol. B |
|---------|------------|--------|
| 0.02    | 1.6        | 2.0    |
| 1.90    |            | 95.0   |
| 1.91    | stop       | 4.0    |
- [1027] LCMS方法:LCMS方法E  
仪器
- LC: Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager ,  
Column Manager 55C  
自动进样器: CTC Leap PAL 3 自动进样器  
UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)  
ELS: Waters Acquity ELSD (50C)或 Sedere Sedex 85C (45C)  
MS: Waters Acquity QDa Mass 检测器  
极性 (正极或负极); 模式 (连续); 扫描时间 (10Hz)
- [1028] 毛细管 kV (0.8); 锥 V (12);
- 柱: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9  $\mu$  颗粒直径)
- 溶剂 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA  
溶剂 B: MeCN, 0.02% TFA  
梯度:
- | 时间(min) | 流速(mL/min) | Sol. B% |
|---------|------------|---------|
| 0.02    | 1.6        | 0.5     |
| 1.90    |            | 90 至 95 |
| 1.91    | stop       | 0.5     |
- [1029] LCMS方法:LCMS方法F

## 仪器

LC: Waters Acquity Binary Solvent Manager, Column Manager 55C

自动进样器: CTC Leap PAL 自动进样器

UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)

ELS: Waters Acquity ELSD (50C)或 Sedere Sedex 75C (45C)

MS: Waters Acquity SQD

极性 (正极或负极); 模式 (连续); 扫描时间 (0.15s)

[1030] 毛细管 V (3500); 锥 V (25-35);

柱: Waters BEH (C18, 30x2.1 mm, 1.7  $\mu$  颗粒直径)

溶剂 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA

溶剂 B: MeCN, 0.02% TFA

梯度:	时间(min)	流速(mL/min)	溶剂 B
	0.02	1.5	1.0
	4.90		85.0
	4.91		1.0
	5.00	stop	1.0

[1031] LCMS方法:LCMS方法G

[1032] UPLC分析在Acquity UPLC CSH C18柱 (50mmx2.1mm内径1.7 $\mu$ m填充直径) 上在40℃进行。

[1033] 使用的溶剂为:

[1034] A=甲酸在水中的0.1%v/v溶液。

[1035] B=甲酸在乙腈中的0.1%v/v溶液。

[1036] 使用的梯度为:

	时间(min)	流速 (mL/min)	%A	%B
	0	1	97	3
[1037]	1.5	1	5	95
	1.9	1	5	95
	2.0	1	97	3

[1038] UV检测是来自波长210nm至350nm的总信号和。

注射体积 : 0.5ul

### MS条件

[1039]

MS : Waters ZQ

电离模式 : 交替扫描正和负电喷雾扫描

[1040] LCMS方法:LCMS方法H

[1041] UPLC分析在Acquity UPLC CSH C18柱(50mmx2.1mm内径1.7μm填充直径)上在40℃进行。

[1042] 使用的溶剂为:

[1043] A=10mM碳酸氢铵水溶液,用氨溶液调节至pH 10。

[1044] B=乙腈。

[1045] 使用的梯度为:

时间(min)	流速 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1047] UV检测是来自波长210nm至350nm的总信号和。

注射体积 : 0.3ul

### MS条件

[1048]

MS : Waters ZQ

电离模式: 交替扫描正和负电喷雾

[1049] LCMS方法:LCMS方法I

[1050] UPLC分析在Acquity UPLC CSH C18柱(50mmx2.1mm内径1.7μm填充直径)上在40℃进行。

[1051] 使用的溶剂为:

[1052] A=10mM碳酸氢铵水溶液,用25%氢氧化铵溶液调节至pH 10。

[1053] B=乙腈

[1054] 使用的梯度为:

时间(min)	流速 (mL/min)	%A	%B
0	1	97	3
0.05	1	97	3
1.5	1	5	95
1.9	1	5	95
2.0	1	97	3

[1056] UV检测是来自波长210nm至350nm的总信号和。

注射体积: 0.5 uL

### MS条件

[1057]

MS : Waters Acquity SQD或QDa质量检测器

电离模式 : 交替扫描正和负

[1058] LCMS方法:LCMS方法J

[1059] UPLC分析在Acquity UPLC CSH C18柱 (50mmx2.1mm内径1.7 $\mu$ m填充直径) 上在40℃进行。

[1060] 使用的溶剂为:

[1061] A=甲酸在水中的0.1%v/v溶液。

[1062] B=甲酸在乙腈中的0.1%v/v溶液。

[1063] 使用的梯度为:

	时间(min)	流速 (mL/min)	%A	%B
	0	1	97	3
[1064]	1.5	1	5	95
	1.9	1	5	95
	2.0	1	97	3

[1065] UV检测是来自波长210nm至350nm的总和信号。

注射体积: 0.5 uL

### MS条件

[1066]

MS : Waters Acquity SQD或QDa质量检测器

电离模式 : 交替扫描正和负

[1067] LCMS方法:LCMS方法K

[1068] UPLC分析在Acquity UPLC CSH C18柱 (50mmx2.1mm内径1.7 $\mu$ m填充直径) 上在40℃进行。

[1069] 使用的溶剂为:

[1070] A=TFA在水中的0.1%v/v溶液。

[1071] B=TFA在乙腈中的0.1%v/v溶液。

[1072] 使用的梯度为:

	时间(min)	流速 (mL/min)	%A	%B
	0	1	97	3
[1073]	1.5	1	5	95
	1.9	1	5	95
	2.0	1	97	3

[1074] UV检测是来自波长210nm至350nm的总信号和。

- 注射体积: 0.5 uL
- MS条件**
- [1075] MS: Waters Acquity SQD或QDa质量检测器
- 电离模式: 交替扫描正和负电喷雾
- [1076] LCMS方法:LCMS方法L
- 仪器
- LC: Waters Acquity I-Class Binary Solvent Manager ,  
I-ClassColumn Manager 55C
- 自动进样器: CTC PAL 3 自动进样器
- UV: Waters Acquity PDA (210-360nm)
- ELS: Sedere Sedex 85C (45C)
- MS: Waters Acquity QDa 质量检测器
- [1077] 极性 (正或负); 模式 (连续); 扫描时间 (10Hz)
- 毛细管 kV (0.8); 锥 V (12);
- 柱: Thermo Hypersil Gold (C18, 20x2.1 mm, 1.9 u 颗粒  
直径)
- 溶剂 A: H<sub>2</sub>O, 0.02% TFA
- 溶剂 B: MeCN, 0.02% TFA
- 梯度:
- | 时间(min) | 流速(mL/min) | Sol. B % |
|---------|------------|----------|
| 0.02    | 1.6        | 0.5      |
| 1.90    |            | 95       |
| 1.91    |            | 0.5      |
| 2.00    | 停止         |          |
- [1078]
- [1079] LCMS方法:LCMS方法M
- [1080] LCMS分析在Waters Sunfire C18柱 (50mmx3.0mm内径5μm填充直径) 上在环境温度在Agilent 1200 HPLC上使用模型6140 Quad MS进行
- [1081] 使用的溶剂为:A=TFA在水中的0.1%v/v溶液。B=TFA在乙腈中的0.1%v/v溶液。
- [1082] 使用的梯度为:
- [1083]
- | 时间  | 流量  | %A | %B  |
|-----|-----|----|-----|
| 0   | 1mL | 90 | 10  |
| 2.5 | 1mL | 0  | 100 |
| 4.2 | 1mL | 0  | 100 |
- [1084] UV检测波长(带宽8):220nm和254nm。

- [1085] 注射体积:1ul
- [1086] MS条件
- [1087] MS:Agilent 6140 Quad MS
- [1088] 电离模式:正
- [1089] LCMS方法:LCMS方法N
- [1090] LCMS分析在Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18 (150mmx4.6mm, 内径5 $\mu$ m填充直径) 上在环境温度在Agilent 1200 HPLC上使用型号6140 Quad MS进行
- [1091] 使用的溶剂为:A=TFA在水中的0.1%v/v溶液。B=TFA在乙腈中的0.1%v/v溶液。
- [1092] 使用的梯度为:

[1093]

时间	流量	%A	%B
0	1mL	90	10
12	1mL	0	100
13	1mL	0	100

- [1094] UV检测波长(带宽8):220nm和254nm.
- [1095] 注射体积:1ul
- [1096] MS条件
- [1097] MS:Agilent 6140 Quad MS
- [1098] 电离模式:正
- [1099] 以下缩写可在本说明书使用:

[1100]

缩写	含义
AcOH	乙酸
aq.	水性
BBr <sub>3</sub>	三溴化硼
BOC, tBOC	叔丁氧基羰基
盐水	饱和氯化钠水溶液
BuOH	丁醇
CDCl <sub>3</sub>	氘代氯仿
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 或 DCM	二氯甲烷或二氯甲烷
CH <sub>3</sub> CN 或 MeCN	乙腈
CH <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	甲基胺
d	天
DAST	二乙基氨基三氟化硫
DCE	1,2-二氯乙烷
DIEA 或 DIPEA	二异丙基乙基胺
DMA	二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
equiv	当量
Et	乙基
Et <sub>3</sub> N 或 TEA	三乙胺
Et <sub>2</sub> O	乙醚
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
FCC	快速柱色谱法
h, hr	小时
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HOAt	1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[1101]

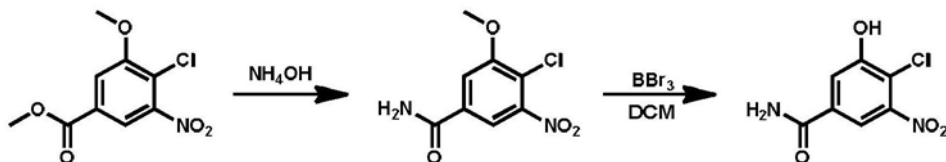
HOBt	羟基苯并三唑
HPLC	高效液相色谱法
ICl	一氯化碘
IPA	异丙醇
i-Pr <sub>2</sub> NEt	N',N'-二异丙基乙基胺
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
KHMDS	二(三甲基甲硅烷基)氨基钾
KOt-Bu	叔丁醇钾
KOH	氢氧化钾
LCMS	液相色谱法-质谱分析
LiAlH <sub>4</sub>	氢化铝锂
LiHDMS	六甲基二硅基氨基锂
LiOH	氢氧化锂
Me	甲基
MeOH 或 CH <sub>3</sub> OH	甲醇
MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
min	分钟(s)
MS	质谱
μw	微波
NaBH <sub>4</sub>	硼氢化钠
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
NaOH	氢氧化钠
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
N <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	肼
NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
NH <sub>4</sub> OH	氢氧化铵
NiCl <sub>2</sub> •6H <sub>2</sub> O	氯化镍(II)六水合物
NMP	N-甲基-2-吡咯烷酮
NMR	核磁共振
Pd/C	钯/炭
Ph	苯基
POCl <sub>3</sub>	磷酰氯
PSI	每平方英寸的磅力
RB	圆底
rm 或 rxn 混合物	反应混合物
rt/ RT	室温

[1102]

satd.	饱和
sm	起始材料
TBAF	四正丁基氟化铵
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TMEDA	四甲基乙二胺
TMSI	三甲基碘硅烷
TMSN <sub>3</sub>	三甲基甲硅烷基叠氮化物
T3P	2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物
t <sub>R</sub> 或 R <sub>f</sub> 或 R <sub>t</sub>	保留时间
TsOH	对甲苯磺酸

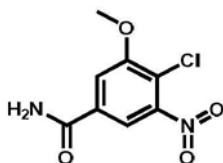
[1103] 中间体1

[1104]



[1105] 步骤1: 4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

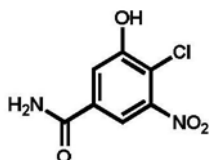
[1106]



[1107] 将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(1000mg, 4.07mmol) 在NH<sub>4</sub>OH (10mL, 77mmol) 中在室温搅拌24h。然后将反应温度增加至50℃保持2h。将额外2mL (~3.7eq) NH<sub>4</sub>OH添加至容器。在50℃再搅拌2h (总共4h) 后将反应冷却至室温。将固体过滤且用冷却水冲洗。将固体在室内真空 (house vacuum) 干燥且冻干以得到4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (710mg, 2.99mmol, 73%产率), 其为褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.31 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 4.02 (s, 3H)。LCMS (LCMS方法D): Rt=0.71分钟, [M+H]<sup>+</sup>=230.9。

[1108] 步骤2: 4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺

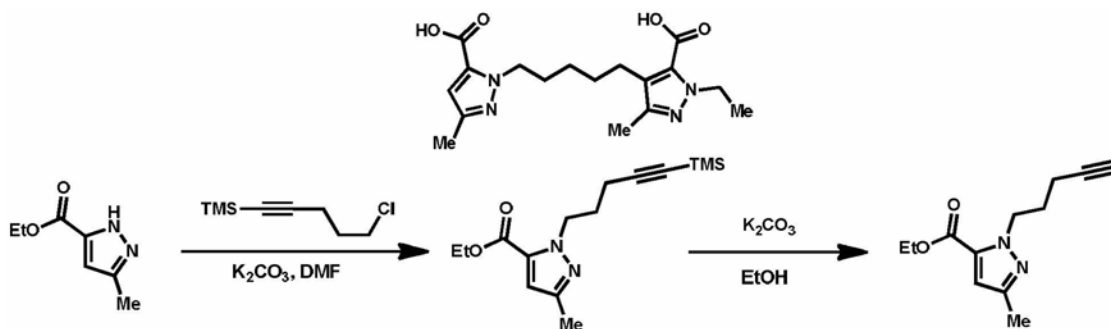
[1109]



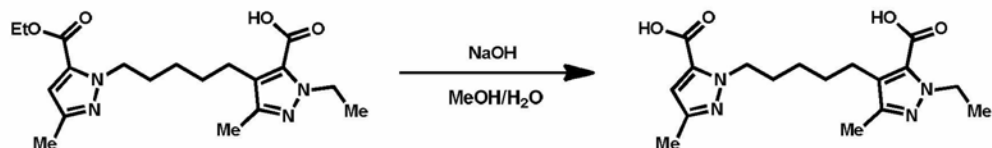
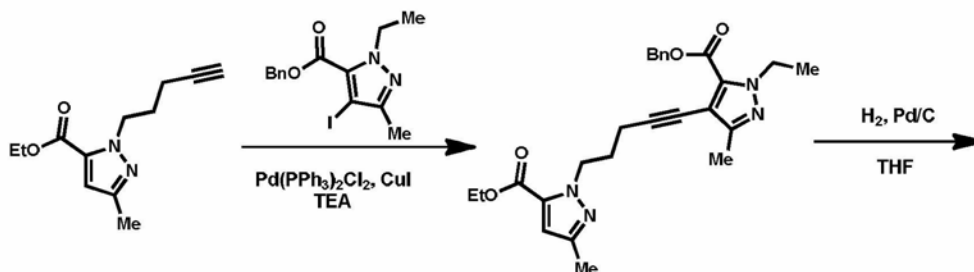
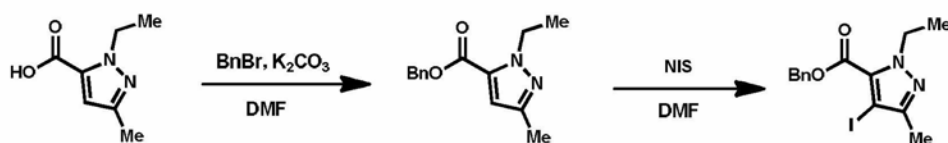
[1110] 将4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (1g, 4.34mmol) 悬浮于无水DCM (15mL) 且在室温搅拌。向该反应滴加BBr<sub>3</sub> (17.4mL, 1M在DCM)。快速形成浆液, 将其在室温在氮气下搅拌过夜。将反应物倒入冰水 (300mL) 且剧烈搅拌30min。所得悬浮液过滤且将固体干燥以得到标题化合物 (610mg, 2.82mmol, 65%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.53 (br. s., 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (br. s., 1H)。LC-MS (LCMS方法D) Rt=0.60分钟, [M+H]<sup>+</sup>=217。

[1111] 中间体2

[1112] 4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



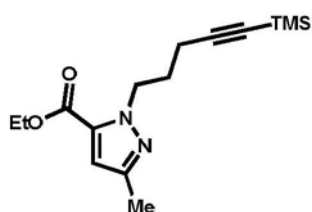
[1113]



[1114] 步骤1:

[1115] 3-甲基-1-(5-(三甲基甲硅烷基)戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1116]

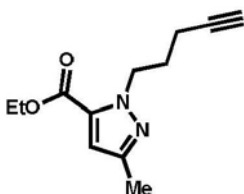


[1117] 将3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (22g, 143mmol)、(5-氯戊-1-炔-1-基) 三甲基硅烷 (24.94g, 143mmol)、 $K_2CO_3$  (39.4g, 285mmol) 和DMF (4mL) 的混合物在60℃在氮气气氛搅拌过夜。然后将混合物溶于DCM且用水洗涤。有机相用无水 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 且通过柱色谱法在硅胶上纯化 (石油醚/EtOAc=10:1) 以得到3-甲基-1-(5-(三甲基甲硅烷基)戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (12.5g, 42.7mmol, 30%产率), 其为无色油状物。LCMS (LCMS方法A):  $R_t=2.43$ 分钟,  $[M+H]^+=293$ 。

[1118] 步骤2:

[1119] 3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1120]

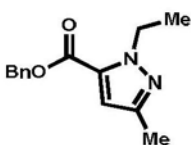


[1121] 将3-甲基-1-(5-(三甲基甲硅烷基)戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(37.7g, 129mmol)、 $K_2CO_3$ (44.5g, 322mmol)和EtOH(800mL)的混合物在室温搅拌过夜。然后将混合物过滤且滤液在减压下浓缩。将残余物溶于DCM,用水洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,且在减压下浓缩以得到3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(20g, 91mmol, 70.4%产率),其为无色油状物。LCMS(LCMS方法A): $R_t=2.08$ 分钟,  $[M+H]^+=221$ 。

[1122] 步骤3:

[1123] 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯

[1124]

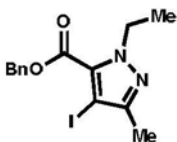


[1125] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(20g, 130mmol)、(溴甲基)苯(22.2g, 130mmol)、 $K_2CO_3$ (26.9g, 195mmol)和DMF(200mL)的混合物在60℃搅拌过夜。然后将混合物溶于DCM,用水洗涤,用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,在减压下浓缩,且通过柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚/EtOAc=10:1)以得到1-乙基-3-甲基-吡唑-5-甲酸苄酯(31.4g, 129mmol, 99%产率),其为无色油状物。LCMS(LCMS方法A): $R_t=2.09$ 分钟,  $[M+H]^+=245$ 。

[1126] 步骤4:

[1127] 1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯

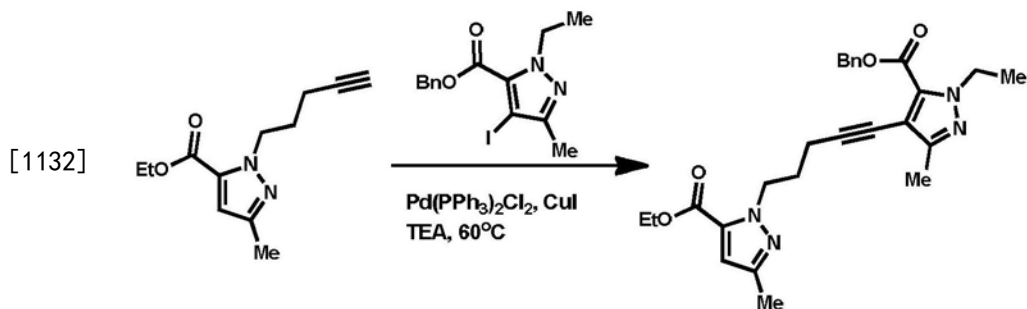
[1128]



[1129] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(31.6g, 129mmol)、1-碘代吡咯烷-2,5-二酮(34.9g, 155mmol)和DMF(400mL)的混合物在90℃搅拌2天。然后将混合物冷却至室温,溶于DCM,且用饱和硫代硫酸钠水溶液洗涤。有机层用无水 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,在减压下浓缩,且通过柱色谱法纯化(石油醚/EtOAc=10:1)以得到1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(42.6g, 115mmol, 89%产率)。LCMS(LCMS方法A): $R_t=2.31$ 分钟,  $[M+H]^+=371$ 。

[1130] 步骤5:

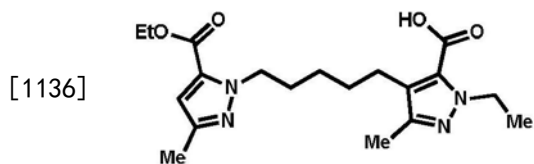
[1131] 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯



[1133] 将3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(10.0g, 45.4mmol)、1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(16.8g, 45.4mmol)、碘化亚铜(I) (0.864g, 4.54mmol)、二(三苯基膦)氯化钯(II) (0.319g, 0.454mmol) 和Et<sub>3</sub>N (200mL) 的混合物在60℃在氮气气氛搅拌过夜。然后将混合物溶于DCM且用水洗涤。有机相用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 在减压下浓缩, 且通过柱色谱法在硅胶上纯化(石油醚/EtOAc=5:1) 以得到4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(9.5g, 20.5mmol, 45.3%产率), 其为黄色固体。LCMS (LCMS方法B): Rt=2.66分钟, [M+H]<sup>+</sup>=463.

[1134] 步骤6:

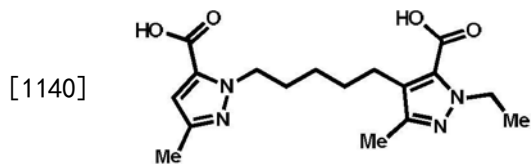
[1135] 4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



[1137] 将4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(19.0g, 41.10mmol)、10%Pd/C (0.22g, 2.05mmol) 和THF (500mL) 的混合物在室温在氢气氛(4atm) 搅拌2天。然后将反应混合物过滤且在减压下浓缩。所得残余物从EtOAc/石油醚(1:5, v/v) 重结晶以得到4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-吡唑-5-甲酸(10.5g, 27.90mmol, 67.9%产率)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δNMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, v/v) 以得到4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-吡唑-5-甲酸(10.5g, 27.90mmol, 67.9%产率)。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.63 (s, 1H), 4.57-4.48 (m, 4H), 4.38-4.32 (m, 2H), 2.74-2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 8H)。LCMS (LCMS方法A): Rt=1.59分钟, [M+H]<sup>+</sup>=377.

[1138] 步骤7:

[1139] 4-4-(7-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)庚基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



[1141] 向在室温搅拌的4-(5-(5-(乙氧基羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(9.0g, 23.9mmol) 在MeOH (120mL) 和水 (120mL) 中的悬浮液中添加2M NaOH水溶液 (60mL, 119.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。然后将混合物通过添

加6M HCl溶液酸化至pH 4,然后固体从反应混合物沉淀。通过过滤收集固体且在减压下干燥以得到4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(6.5g,18.7mmol,78.1%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.57(s,1H), 4.40-4.34(m,4H), 2.53(t, J=7.6Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.74-1.67(m, 2H), 1.44-1.37(m, 2H), 1.27-1.16(m, 5H)。LCMS(LCMS方法A): Rt=1.40分钟, [M+H]<sup>+</sup>=349。

[1142] 中间体3

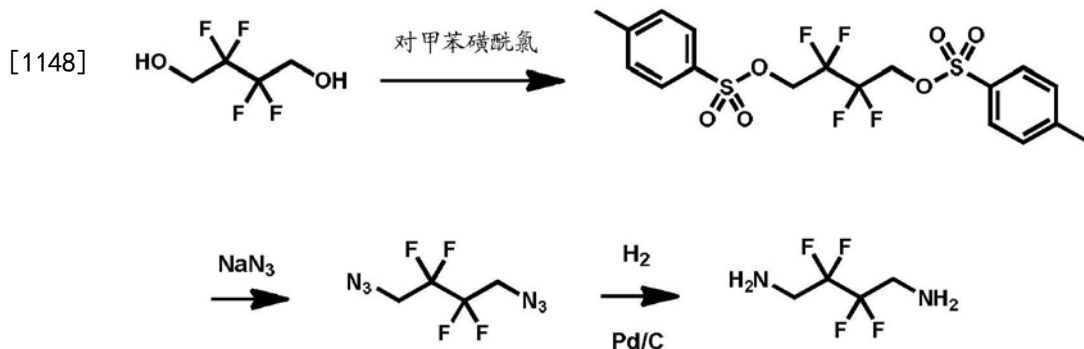
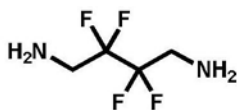
[1143] (3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷



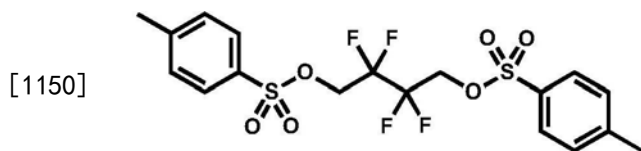
[1145] 向1H-咪唑(13.4g,197mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加3-溴丙-1-醇(13.7g,99mmol),然后缓慢添加叔丁基氯二甲基硅烷(17.8g,118mmol)在DCM(20ml)中的溶液。在室温3hr后,将反应浓缩至~100mL且倒入EtOAc(800mL)中,用5%柠檬酸水溶液(2x200mL)和盐水洗涤。有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到标题化合物(10.0g,39.5mmol,40%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 3.78(t, J=5.70Hz, 2H), 3.56(t, J=6.46Hz, 2H), 2.07(t, J=5.83Hz, 2H), 0.94(s, 9H), 0.11(s, 6H)。

[1146] 中间体4

[1147] 2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺



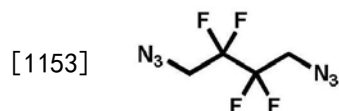
[1149] 步骤1:二(4-甲基苯磺酸)2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基酯



[1151] 在0℃向2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二醇(10.0g,61.7mmol)在吡啶(150mL)中的溶液中经5分钟添加4-甲基苯-1-磺酰氯(29.4g,154mmol),然后将反应加热至55℃。1天后,该反应用冰水淬灭,且所得固体通过过滤收集,溶于DCM(200mL)且用5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>水溶液(100mL X 3)洗涤。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到标题化合物(27.3g,58.0mmol,94%产率),其为

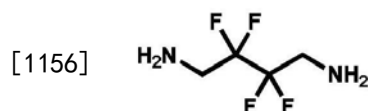
白色固体。LCMS (LCMS方法A):  $R_t = 1.750$  分钟,  $[M+H]^+ = 470.9$

[1152] 步骤2: 1,4-二叠氮基-2,2,3,3-四氟丁烷



[1154] 将二(4-甲基苯磺酸) 2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基酯 (10.0g, 21.3mmol) 和叠氮化钠 (5.53g, 85.0mmol) 在 DMF (40mL) 中的溶液在 110℃ 搅拌过夜。该反应用 NaClO (水溶液) 淬灭且用 DCM (5mL X 3) 萃取。合并的有机层用水 (10mL) 洗涤, 用  $Na_2SO_4$  干燥且浓缩以得到标题化合物 (3.5g, 16.5mmol, 78% 产率)。LCMS (LCMS方法A):  $R_t = 1.520$  分钟,  $[M+H]^+ = 213.1$

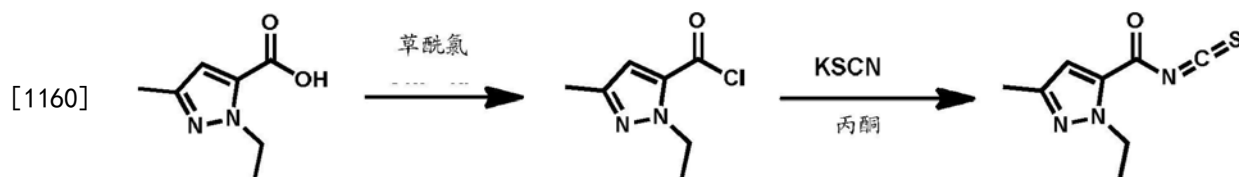
[1155] 步骤3: 2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺



[1157] 向 1,4-二叠氮基-2,2,3,3-四氟丁烷 (36.0g, 170mmol) 在 MeOH (350mL) 中的溶液中添加 10% Pd/炭 (18.1g, 17.0mmol)。将反应混合物在 40℃ 在氢气下 (4atm) 搅拌 16 小时。将混合物通过硅藻土垫过滤, 用 MeOH 洗涤且将滤液真空浓缩以得到标题化合物 (22.0g, 124mmol, 73% 产率)。 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ ppm 3.12-3.37 (m, 4H), 1.43 (br. s., 4H)。

[1158] 中间体5

[1159] 异硫氰酸 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯

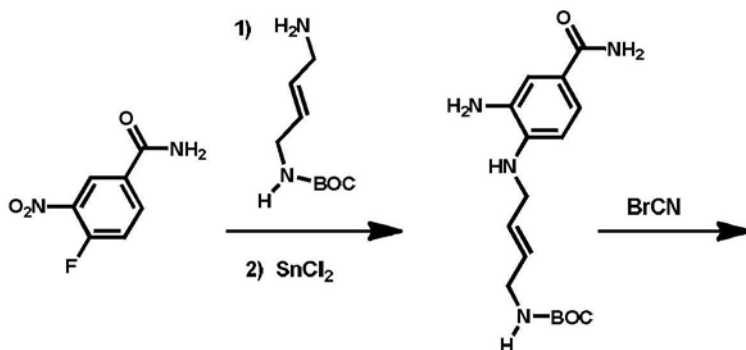


[1161] 向 1L 圆底烧瓶添加 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (25g, 162mmol) 和 DCM (500mL)。向该非均匀溶液添加 DMF (0.1mL, 1.291mmol), 然后缓慢添加草酰氯 (15.61mL, 178mmol)。在添加过程中, 观察到鼓泡。在室温搅拌 1hr 后, 将挥发物真空去除且将粗物质与二氯甲烷共蒸发两次 (每次 100mL)。假定 100% 产率并将粗物质 (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-碳酰氯 (28.0g, 162mmol, 100% 产率)) 直接原样在下一反应使用。

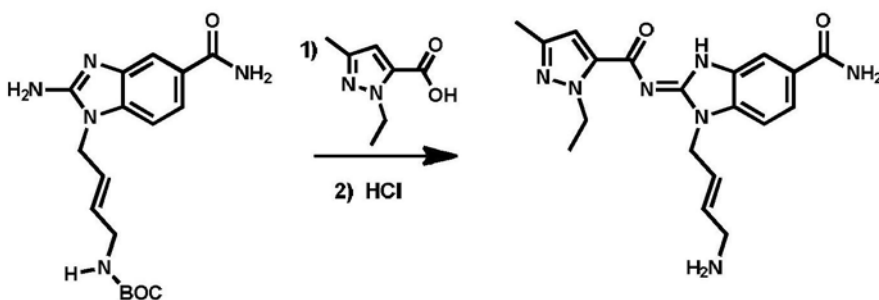
[1162] 向无水 1L 圆底烧瓶添加 KSCN (18.92g, 195mmol) 和丙酮 (463mL)。该澄清的均匀溶液冷却至 0℃。在 0℃ 搅拌 5 分钟后, 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-碳酰氯 (28g, 162mmol) 作为在丙酮 (25mL) 中的溶液添加。一旦添加完成, 将反应在 0℃ 搅拌。1min 后。添加额外 KSCN (~2g) 且将反应再搅拌 20min。此时, 将己烷 (200mL) 添加至反应混合物且粗的非均匀溶液真空浓缩至三分之一体积。将己烷添加和浓缩的过程重复两次 (每次 300mL 己烷)。最后一次浓缩后, 添加己烷 (200mL) 且固体通过过滤去除, 用己烷 (100mL) 清洗。将所得澄清的淡黄色滤液浓缩且通过色谱法纯化 (330g Gold 硅胶柱硅胶柱; 用 0-20% EtOAc/己烷洗脱)。所需产物以 ~7% EtOAc/己烷洗脱。将所需级分合并且浓缩得到异硫氰酸 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯 (27.5g, 139mmol, 86% 产率), 其为透明无色液体。 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ ppm 6.77 (s, 1H), 4.54 (q,  $J = 7.10$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.44 (t,  $J = 7.22$ Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t = 1.16$  分钟,  $[M+H]^+ = 196.1$ 。酰基异硫氰酸酯产物随时间降解, 因此制备 ~0.4M 1,4-二噁烷溶液且冷冻以避免/减慢分解。将该溶液解冻且直接用于随后的反应。

[1163] 中间体6

[1164] (E)-1-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐

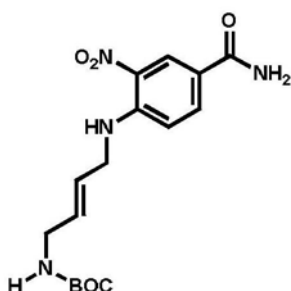


[1165]



[1166] 步骤1: (E)-4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

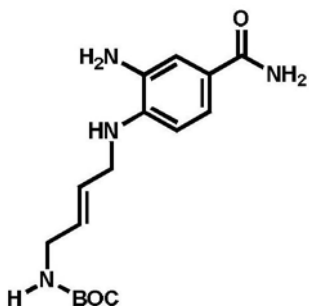
[1167]



[1168] 将4-氟-3-硝基苯甲酰胺(10.0g, 54.3mmol)、(E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)甲酸叔丁酯(10.62g, 57.0mmol)和 $K_2CO_3$ (15.01g, 109mmol)在DMSO(200mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应物倒入水(2000mL)中且搅拌30min。所得固体通过过滤收集以得到标题化合物(18.3g, 52.2mmol, 96%产率)。LCMS(LCMS方法A):  $R_t=1.38$ 分钟,  $[2M+H]^+=700.5$

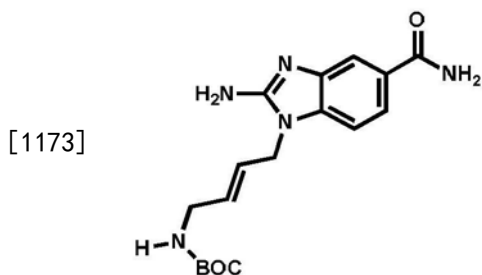
[1169] 步骤2: (E)-4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[1170]



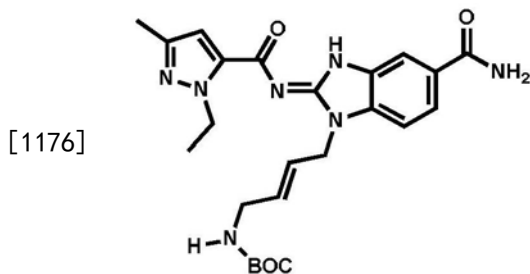
[1171] 向(E)-(4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(18.3g, 52.2mmol)在DMF(300mL)中的溶液中添加氯化亚锡二水合物(58.9g, 261mmol)。在室温搅拌过夜后,将反应滴加至饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2000mL),且用EtOAc(5X 500mL)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩以得到标题化合物(16.5g, 51.5mmol, 99%产率),其为黄色油状物。LCMS(LCMS方法A):Rt=1.275分钟, [M-BOC+H]<sup>+</sup>=221.1

[1172] 步骤3: (E)-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



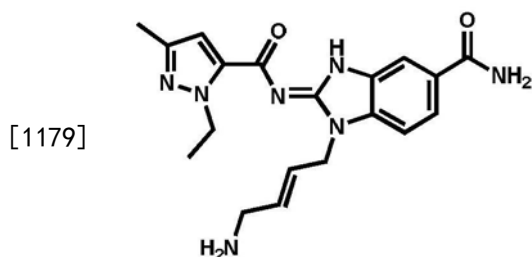
[1174] 将(E)-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(16.5g, 51.5mmol)和溴化氰(8.18g, 77mmol)在THF(200mL)中的混合物加热至回流过夜。将反应冷却至室温,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(500mL)稀释,且用EtOAc(5X 300mL)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶纯化,用MeOH中的50:1至20:1DCM(+3%NH<sub>4</sub>OH)洗脱以得到标题化合物(13.7g, 39.7mmol, 77%产率),其为灰白色固体。LCMS(LCMS方法A):Rt=1.150分钟, [M+H]<sup>+</sup>=346.1

[1175] 步骤4: (E)-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[1177] 在0℃向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(9.17g, 59.5mmol)在DCM(500mL)中的溶液中添加EDC(20.53g, 107mmol)和HOBT(18.22g, 119mmol)。15分钟后,添加(E)-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(13.7g, 39.7mmol)在DMF(50mL)中的混合物,然后添加TEA(27.6mL, 198mmol)。将反应温热至室温,搅拌过夜且浓缩。残余物用水(500mL)稀释且用乙酸乙酯(3X 300mL)萃取,且合并的有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶纯化,用50:1至20:1DCM:MeOH洗脱以得到粗产物,将其用DCM(300mL)洗涤且过滤收集以得到标题化合物(14.0g, 29.1mmol, 73%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(s, 1H), 8.00-7.97(m, 2H), 7.80-7.78(m, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 6.95(t, J=5.5Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 5.73-5.65(m, 2H), 4.83(d, J=4.3Hz, 2H), 4.62(q, J=7.0Hz, 2H), 3.52(s, 2H), 2.18(s, 3H), 1.38-1.33(m, 12H); LCMS(LCMS方法A):Rt=1.409分钟, [M+H]<sup>+</sup>=482.0

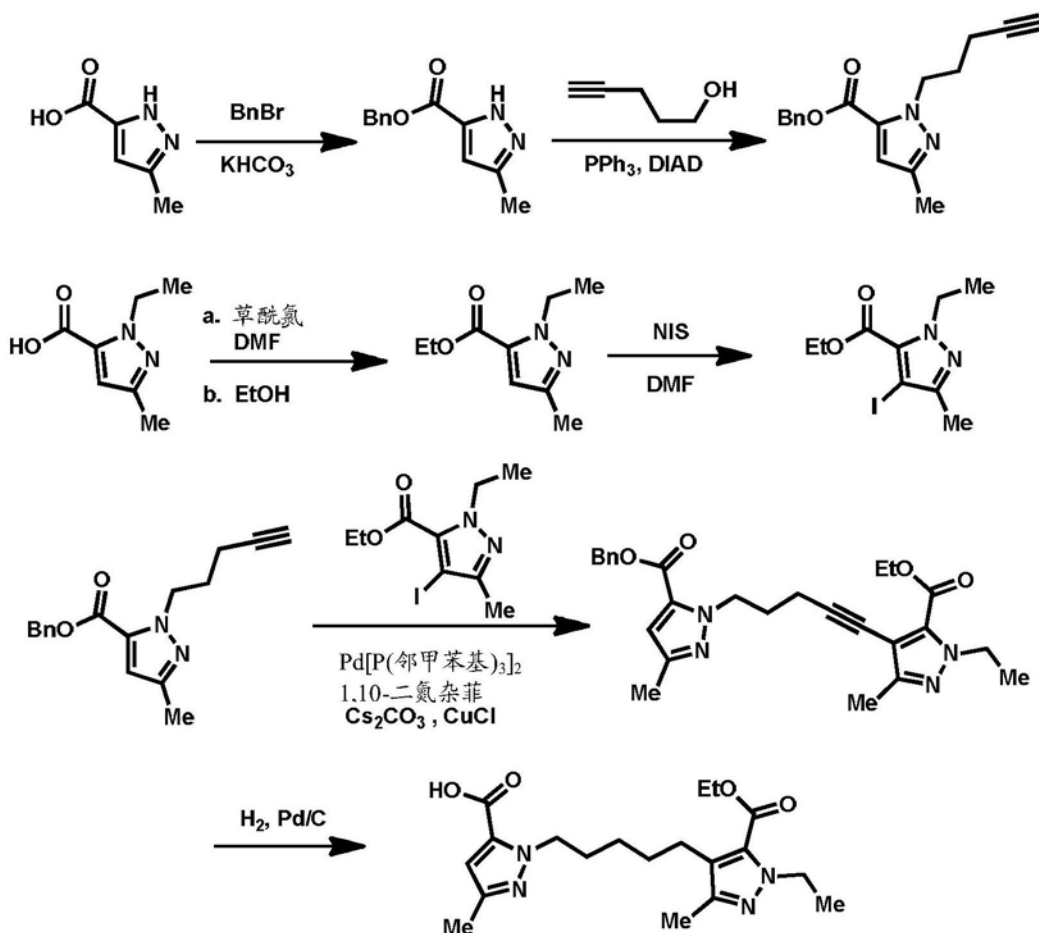
[1178] 步骤5: (E)-1-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐



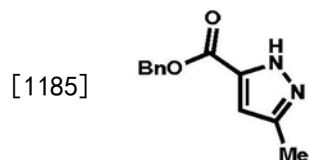
[1180] 向(E)-4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(3.00g, 6.23mmol)在二噁烷(60mL)中的悬浮液中添加4N HCl在二噁烷中的溶液(15.6mL, 62.3mmol), 然后添加MeOH(15mL)以溶解一些剩余固体。在室温30分钟后, 反应混合物变浑浊且将其搅拌约3天。所得固体通过过滤收集且用DCM洗涤以得到标题化合物(2.0g, 4.8mmol, 77%产率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.97-8.09 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=8.11Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.11Hz, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 6.70 (s, 1H), 5.97-6.08 (m, 1H), 5.68-5.80 (m, 1H), 4.91 (d, J=4.31Hz, 2H), 4.60 (q, J=6.67Hz, 2H), 3.42 (br. s., 2H), 2.18 (s, 3H), 1.36 (t, J=6.97Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.53分钟, [M+H]<sup>+</sup>=382.2

[1181] 中间体7

[1182] 1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

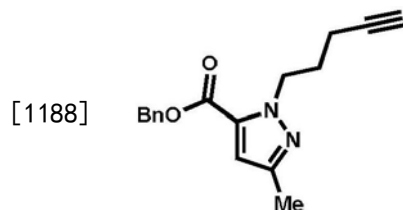


[1184] 步骤1: 3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯



[1186] 将3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (50mg, 0.396mmol) 和  $\text{KHCO}_3$  (47.6mg, 0.476mmol) 在 DMSO (2mL) 中的混合物搅拌30分钟, 且添加 (溴甲基) 苯 (0.045mL, 0.377mmol)。将混合物在室温搅拌4h, 用 EtOAc (20mL) 稀释, 用水和盐水洗涤, 且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。将混合物过滤且浓缩, 且残余物通过柱色谱纯化 (Combiflash, 0-50% EtOAc 在己烷中) 以得到标题化合物 (66mg, 0.305mmol, 77% 产率), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 13.19 (br. s., 1H) 7.34-7.48 (m, 5H) 6.52 (s, 1H) 5.29 (s, 2H) 2.27 (s, 3H)。LCMS (LCMS方法D):  $R_t=0.86$  分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=216.9$ 。

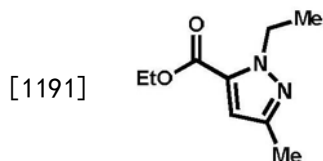
[1187] 步骤2: 3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸苄酯



[1189] 将 DIAD (25.9mL, 133mmol) 和三苯基膦 (34.9g, 133mmol) 在四氢呋喃 (THF) (600mL)

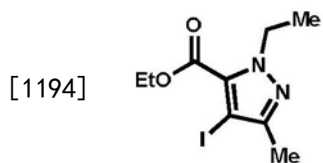
中的混合物在0℃搅拌30分钟,然后添加戊-4-炔-1-醇(11.36mL,122mmol)。将混合物搅拌30分钟,且添加3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸苄酯(24g,111mmol)。将其温热至室温且搅拌过夜。该反应用EtOAc(1000mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。油性残余物用10%EtOAc的己烷溶液(500mL)处理,形成白色沉淀。将沉淀过滤掉且用10%EtOAc的己烷溶液洗涤。合并的滤液浓缩,且残余物通过柱色谱纯化(Combiflash,0-15%EtOAc在己烷中)以得到标题化合物(27.5g,97mmol,88%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 7.34-7.47(m,5H) 6.68(s,1H) 5.33(s,2H) 4.63(t,J=7.03Hz,2H) 2.30(s,3H) 2.19-2.26(m,2H) 2.09(quin,J=7.09Hz,2H) 1.97(br.s.,1H);LCMS(LCMS方法D):Rt=1.21分钟,[M+H]<sup>+</sup>=283.0.

[1190] 步骤3:1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



[1192] 在室温在N<sub>2</sub>下将草酰氯(5.68ml,64.9mmol)添加至1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(5g,32.4mmol)在DCM(40mL)中的悬浮液中且添加两滴DMF。将混合物在室温搅拌2小时,浓缩且真空干燥。添加乙醇(50ml,856mmol),且将混合物在室温搅拌1小时。将反应浓缩且真空干燥以得到浅黄色油状物,将其溶于EtOAc(100mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>和盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩且所得残余物真空干燥以得到标题化合物(5.5g,30.2mmol,93%产率),其为浅黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 6.63(s,1H) 4.56(q,J=7.11Hz,2H) 4.35(q,J=7.11Hz,2H) 2.30(s,3H) 1.44(t,J=7.28Hz,3H) 1.39(t,J=7.28Hz,3H)。LCMS(LCMS方法E):Rt=0.81分钟,[M+H]<sup>+</sup>=183.1.

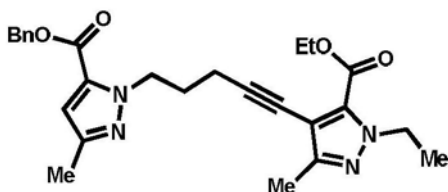
[1193] 步骤4:1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯



[1195] 在N<sub>2</sub>下将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(5.5g,30.2mmol)和NIS(8.15g,36.2mmol)在DMF(100mL)中的混合物加热至90℃且搅拌3天。将反应冷却至室温,用EtOAc(200mL)稀释,用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、5%LiCl、和盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,且所得残余物通过柱色谱纯化(Combiflash,0-7%EtOAc在己烷中)以得到标题化合物(9.1g,29.5mmol,98%产率),其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 4.57(q,J=7.03Hz,2H) 4.43(q,J=7.03Hz,2H) 2.32(s,3H) 1.45-1.50(m,3H) 1.39-1.45(m,3H)。LCMS(LCMS方法D):Rt=1.12分钟,[M+H]<sup>+</sup>=308.9.

[1196] 步骤5:1 4-(5-(5-((苄基氧基)羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

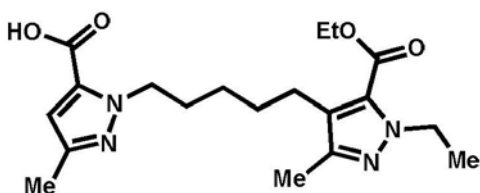
[1197]



[1198] 向之前用氮气吹洗的烧瓶中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (23.08g, 70.8mmol)、1,10-菲咯啉 (1.915g, 10.63mmol)、氯化亚铜(I) (0.175g, 1.771mmol)、3-甲基-1-(戊-4-炔-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸苄酯 (10g, 35.4mmol)、1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (13.10g, 42.5mmol)、 $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$  (0.760g, 1.063mmol) 和脱气甲苯 (100mL)。将混合物脱气15分钟, 加热至 $100^\circ\text{C}$ 且在 $\text{N}_2$ 下搅拌过夜 (18hr)。将反应冷却至室温且用EtOAc稀释。将无机固体过滤掉且用EtOAc洗涤。合并的有机物浓缩且残余物通过硅胶色谱法纯化 (EtOAc/己烷0-25%) 以得到标题化合物 (11.38g, 24.60mmol, 69.5% 产率), 其为无色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ ppm 7.34-7.47 (m, 5H) 6.68 (s, 1H) 5.31 (s, 2H) 4.67 (t,  $J=7.03\text{Hz}$ , 2H) 4.51 (q,  $J=7.19\text{Hz}$ , 2H) 4.39 (q,  $J=7.03\text{Hz}$ , 2H) 2.51 (t,  $J=7.28\text{Hz}$ , 2H) 2.31 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.17 (t,  $J=7.15\text{Hz}$ , 2H) 1.40 (t,  $J=7.03\text{Hz}$ , 6H)。LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.43$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=463.3$ 。

[1199] 步骤6: 1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸

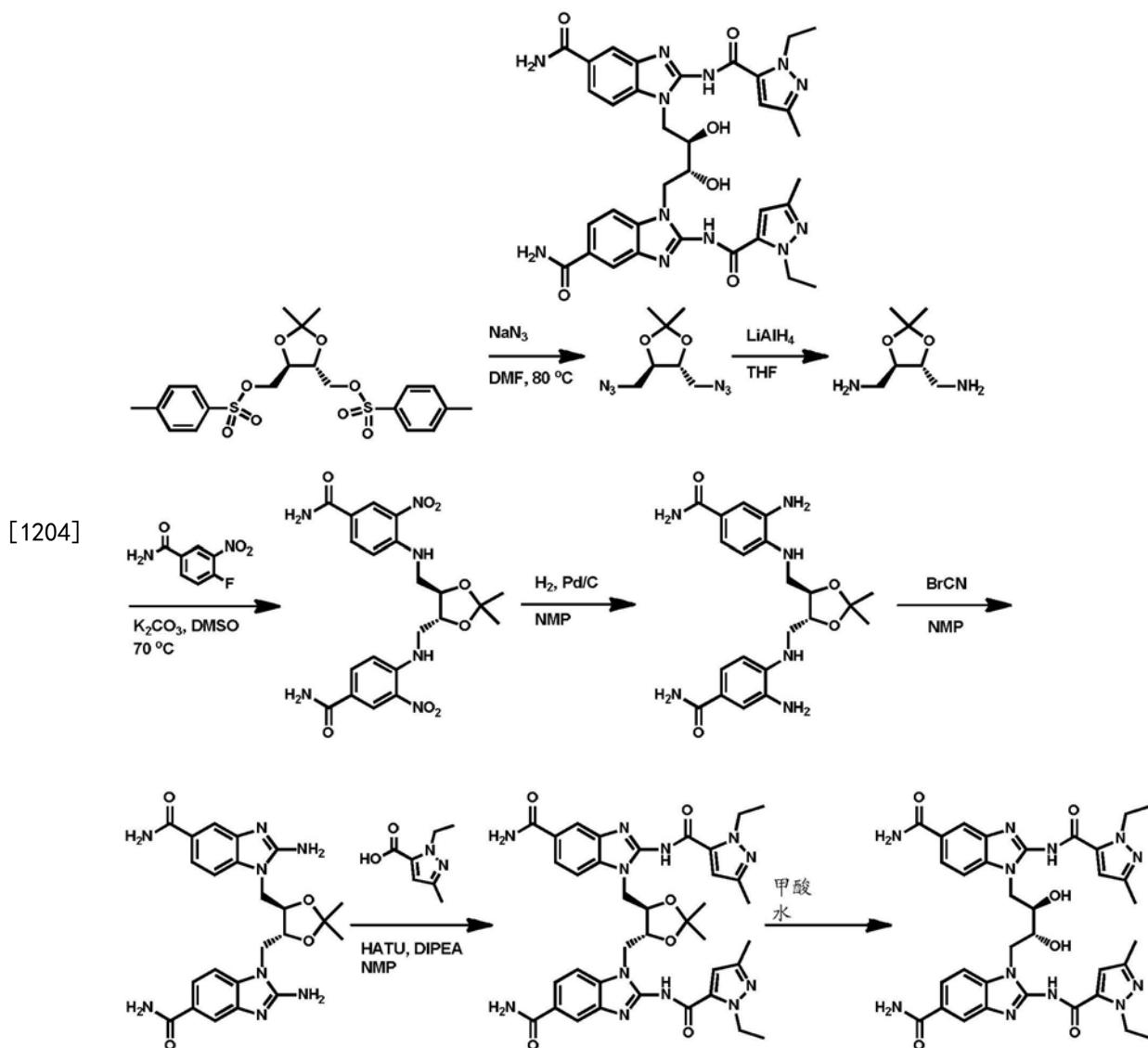
[1200]



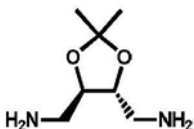
[1201] 向装有4-(5-(5-(苄基氧基)羰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-1-炔-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (11.3g, 24.43mmol) 和Pd/C (2.60g, 2.443mmol) 的烧瓶添加乙醇 (200mL)。将烧瓶用 $\text{N}_2$ 吹洗, 然后用氢气 (通过气囊) 吹洗且将混合物在 $\text{H}_2$ 气氛搅拌过夜 (18hr)。将催化剂过滤掉且将滤液真空浓缩以得到标题化合物 (8.89g, 23.62mmol, 97% 产率), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 13.14 (br. s., 1H) 6.57 (s, 1H) 4.33-4.43 (m, 4H) 4.28 (m,  $J=7.09\text{Hz}$ , 2H) 2.51-2.56 (m, 2H) 2.16 (s, 3H) 2.10 (s, 3H) 1.72 (m,  $J=7.34\text{Hz}$ , 2H) 1.41 (m,  $J=7.58\text{Hz}$ , 2H) 1.25-1.31 (m, 6H) 1.16-1.24 (m, 2H)。LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.07$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=377.2$ 。

[1202] 实施例1

[1203] 1,1'-((2R,3R)-2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐



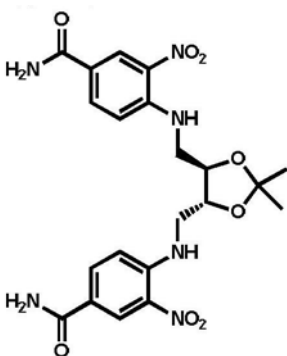
[1209]



[1210] 在室温向在开口250mL RB烧瓶中的(4R,5R)-4,5-二(叠氨基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环(1.561g,7.36mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中经10min滴加THF中的2M  $\text{LiAlH}_4$ (3.68mL,7.36mmol)。反应然后用THF(30mL)稀释且将混合物搅拌30min。通过向反应滴加1.24mL饱和 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 水溶液来淬灭反应。淬灭的黄色反应物搅拌10分钟,然后沉降。所得固体通过过滤去除且滤液用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩以得到标题化合物,其为淡黄色油状物(977mg,6.1mmol,83%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ ppm 3.72-3.91(m,2H) 2.71-3.11(m,4H) 1.18-1.65(m,6H)。LCMS(LCMS方法C):Rt.=0.11分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+=161.0$

[1211] 步骤3:4,4'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(氮烷二基))二(3-硝基苯甲酰胺)

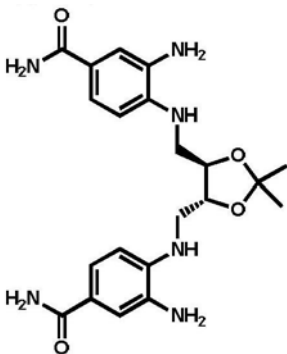
[1212]



[1213] 将4-氟-3-硝基苯甲酰胺(2.233g,12.13mmol)、((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二甲胺(0.9713g,6.06mmol)和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.843g,13.34mmol)在DMSO(20mL)中的混合物在70℃搅拌90min。将反应稍微冷却且用200mL水稀释。所得橙色悬浮液剧烈搅拌60分钟,过滤分离,过滤的固体在布氏漏斗中干燥20min。将稍微湿的固体转移至包含 $\text{Et}_2\text{O}$ 的烧杯且将固体刮匀进一步粉碎以从固体去除过量水。所得固体过滤分离,转移至250mL圆底烧瓶,且在真空烘箱中在56℃干燥3天以得到标题产物(2.31g,4.73mmol,78%产率),其为黄色粉末。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 8.66(d, $J=2.27\text{Hz}$ ,2H) 8.50(t, $J=5.56\text{Hz}$ ,2H) 7.98-8.10(m,4H) 7.34(br.s.,2H) 7.19(d, $J=9.09\text{Hz}$ ,2H) 4.22(br.s.,2H) 3.64-3.86(m,4H) 1.38(s,6H)。LCMS(LCMS方法C):Rt=0.78分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+=489.2$

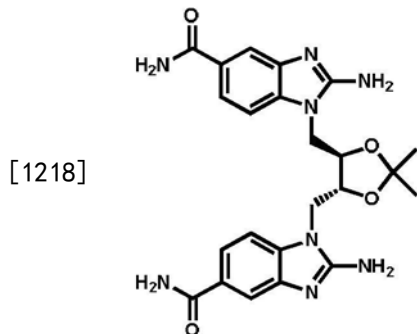
[1214] 步骤4:4,4'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(氮烷二基))二(3-氨基苯甲酰胺)

[1215]



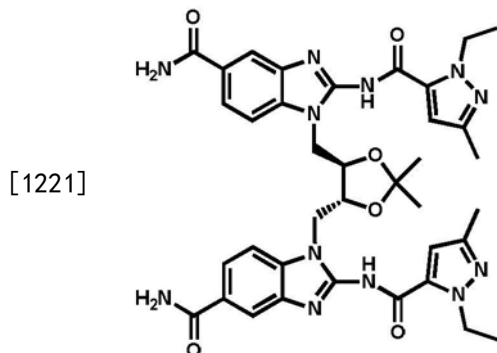
[1216] 在250mL圆底烧瓶中将4,4'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(氮烷二基))二(3-硝基苯甲酰胺) (2.293g, 4.69mmol) 和10%湿的Pd/C (230mg) 在NMP (25mL) 中的混合物抽真空且在室温置于氢气囊保持18h, 然后在80℃加热20h。反应然后冷却且通过Celite®过滤, 同时用4mL NMP洗涤。将包含产物的滤液直接作为在NMP中的溶液在下一反应使用。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.50分钟,  $[M+H]^+=429.2$

[1217] 步骤5: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)、2氢溴酸盐



[1219] 将4,4'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))-二(氮烷二基))二(3-氨基苯甲酰胺) (1.0g, 2.334mmol) 在NMP (16mL) 中的溶液用溴化氰 (0.618g, 5.83mmol) 处理且均匀的反应在室温搅拌3小时。添加额外溴化氰 (0.618g) 且将反应在室温搅拌18小时。然后添加额外溴化氰 (1.236g, 5.0eq.) 且将反应在室温搅拌5.5小时后, 反应在72℃加热55分钟, 冷却, 且用160mL EtOAc稀释。所得悬浮液搅拌20分钟且将固体过滤分离, 用EtOAc洗涤。将所得深绿色、吸湿的固体转移至小瓶且在真空烘箱中在40℃干燥3天以得到标题产物 (1.35g, 2.11mmol, 90%产率), 其为深褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.99 (br. s., 1H) 8.87 (br. s., 3H) 8.10 (br. s., 2H) 7.85-7.91 (m, 4H) 7.68 (d, J=9.09Hz, 2H) 7.49 (br. s., 2H) 4.69-4.76 (m, 2H) 4.55-4.63 (m, 2H) 4.36 (br. s., 2H) 1.25 (s, 6H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.40分钟,  $[M+H]^+=479.2$

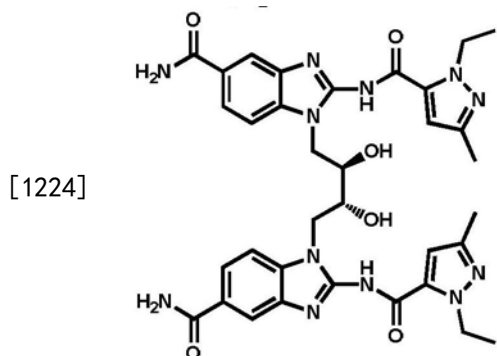
[1220] 步骤6: 1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐



[1222] 将1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2氢溴酸盐 (0.6647g, 1.038mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (0.32g, 2.076mmol)、HATU (0.868g, 2.284mmol) 和DIPEA (1.088mL, 6.23mmol) 在NMP (4mL) 中的混合物在微波反应器中在140℃加热30分钟。反应直接通过反相HPLC纯化 (

**Gilson<sup>®</sup>**, 13-43% MeCN/0.1% TFA水, 15分钟梯度, Luna柱)。将所需级分合并, 真空浓缩, 且置于高真空保持15h以得到标题产物 (140.0mg, 0.143mmol, 13.7%产率), 其为深绿色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.94 (br. s., 2H) 7.98 (s, 4H) 7.66-7.76 (m, 2H) 7.47 (d, J=8.59Hz, 2H) 7.38 (br. s., 2H) 6.86 (s, 2H) 4.75 (d, J=10.11Hz, 2H) 4.55-4.69 (m, 6H) 4.40 (br. s., 2H) 2.05 (s, 6H) 1.37 (t, J=7.20Hz, 6H) 1.14 (s, 6H)。LCMS (LCMS方法C): Rt.=0.84分钟, [M+H]<sup>+</sup>=751.6

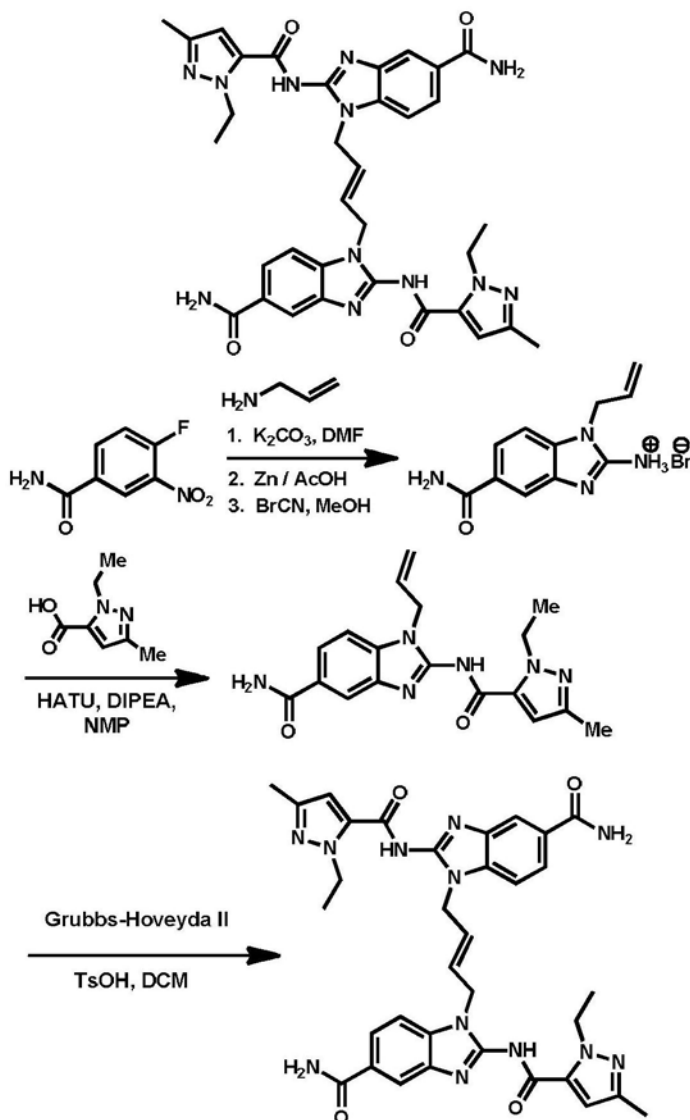
[1223] 步骤7: 1,1'-((2R,3R)-2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐



[1225] 将1,1'-(((4R,5R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4,5-二基)二(亚甲基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐 (113.8mg, 0.116mmol) 溶于甲酸 (3.0mL) 和水 (0.3mL) 中且在室温搅拌4天。将反应在室温真空浓缩以得到绿色固体。粗固体用1.4mL DMSO稀释且通过HPLC纯化 (**Gilson<sup>®</sup>** Autoprep, 酸性Luna柱, 5-35% MeCN:0.1% TFA水, 7分钟梯度)。所需级分真空浓缩且置于高真空保持3天以得到1,1'-((2R,3R)-2,3-二羟基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐 (27mg, 0.029mmol, 24.7%产率), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.89 (br. s., 2H) 8.00 (s, 4H) 7.79 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.55 (d, J=8.34Hz, 2H) 7.35 (br. s., 2H) 6.59 (s, 2H) 5.50 (br. s., 2H), 4.51-4.67 (m, 4H) 4.27-4.47 (m, 4H) 4.09 (br. s., 2H) 2.09 (s, 6H) 1.32 (t, J=7.07Hz, 6H)。LCMS (LCMS方法C): rt=0.67分钟, [M+H]<sup>+</sup>=711.6.

[1226] 实施例2

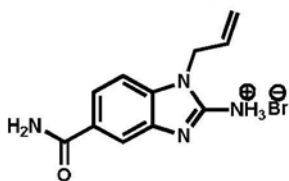
[1227] (E)-1,1'-((丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺))



[1228]

[1229] 步骤1: 1-烯丙基-2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 氢溴酸盐

[1230]



[1231] 在室温向4-氟-3-硝基苯甲酰胺(10.0g, 54.3mmol)在DMF(60mL)中的溶液中滴加烯丙基胺(36.6mL, 489mmol)且将混合物搅拌5分钟。在该期间后,一次性添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(15.01g, 109mmol)且将混合物在室温搅拌30分钟。然后真空去除DMF,将残余物悬浮于500mL水,将所得橙色沉淀过滤掉,用水洗涤,且真空干燥。

[1232] 将上述沉淀溶于AcOH(600.0mL),将烧瓶置于20℃水浴,且以小份小心添加锌(10.65g, 163mmol)。反应通过LCMS监测且按需要以小份添加额外锌(约3eq)直到还原完全。通过LCMS证实反应完成后,将固体过滤掉且滤液真空浓缩。将蒸发残余物溶于DCM(500mL)和EtOH(150mL)中且用15%K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(100mL)洗涤。分离有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且真空浓缩。

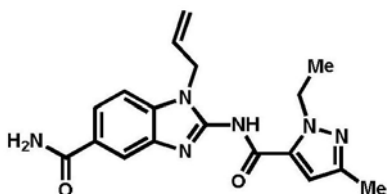
[1233] 上述蒸发残余物溶于MeOH(200.0mL),一次性快速添加5.0M溴化氰在CH<sub>3</sub>CN中的溶

液(11.95mL, 59.7mmol), 且将混合物在室温搅拌18小时。在该期间后, 反应混合物真空浓缩, 然后再次溶解于MeOH(200.0mL)。添加甲苯(100mL)和CH<sub>3</sub>CN(100mL)的混合物且所得混合物在40℃(0-1mbar)浓缩至干且真空干燥16小时。以得到1-烯丙基-2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 氢溴酸盐(11.3g, 38.0mmol, 70.0%产率), 其为深紫色粉末。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.83(s, 2H), 8.07(br.s., 1H), 7.88(d, J=1.00Hz, 1H), 7.82(dd, J=8.41, 1.38Hz, 1H), 7.52(d, J=8.53Hz, 1H), 7.43(br.s., 1H), 5.87-6.02(m, 1H), 5.25(dd, J=10.42, 0.88Hz, 1H), 5.17(dd, J=17.32, 1.00Hz, 1H), 4.84(d, J=5.02Hz, 2H); LCMS(LCMS方法C): Rt=0.38分钟, [M+H]<sup>+</sup>=216.9.

[1234] 步骤2: 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪

[1235] 唑-5-甲酰胺

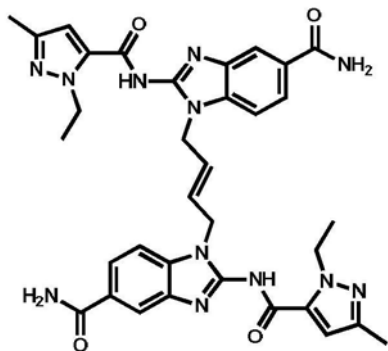
[1236]



[1237] 向100mL圆底烧瓶添加1-烯丙基-2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 氢溴酸盐(2.5g, 8.41mmol)、HATU(3.52g, 9.25mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1.427g, 9.25mmol)和NMP(25mL)。在室温搅拌1分钟后, 添加DIPEA(7.33mL, 42.1mmol)且将混合物在室温搅拌40小时。在该期间后, 添加2.0mL水且将混合物搅拌30分钟在室温。然后将其倒入500mL冰冷的水且剧烈搅拌1h。将深紫色固体过滤掉, 添加盐水(100mL), 且将下一批稍浅色的沉淀物过滤掉。将所得澄清粉色滤液在室温静置4天, 由此最浅的粉色沉淀从溶液析出。将该最终沉淀过滤掉, 用水洗涤, 且风干以得到1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(1.88g, 5.33mmol, 63.4%产率), 其为浅粉色粉末。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s., 1H), 8.01(s, 1H), 7.96(br.s., 1H), 7.78(dd, J=8.44, 1.59Hz, 1H), 7.46(d, J=8.31Hz, 1H), 7.32(br.s., 1H), 6.66(s, 1H), 5.94-6.05(m, 1H), 5.21(dd, J=10.27, 1.22Hz, 1H), 5.15(dd, J=17.12, 1.22Hz, 1H), 4.86(d, J=5.14Hz, 2H), 4.61(q, J=6.93Hz, 2H), 2.17(s, 3H), 1.35(t, J=7.09Hz, 3H) LCMS(LCMS方法E): Rt=0.75分钟, [M+H]<sup>+</sup>=353.2.

[1238] 步骤3: (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

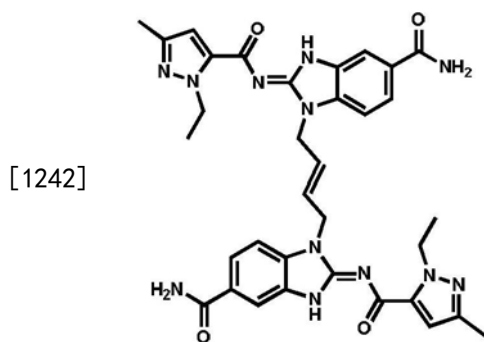
[1239]



[1240] 向1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(70mg, 0.199mmol)在DCM(1.0mL)和MeOH(1.0mL)中的溶液中滴加对甲苯磺酸一水合物

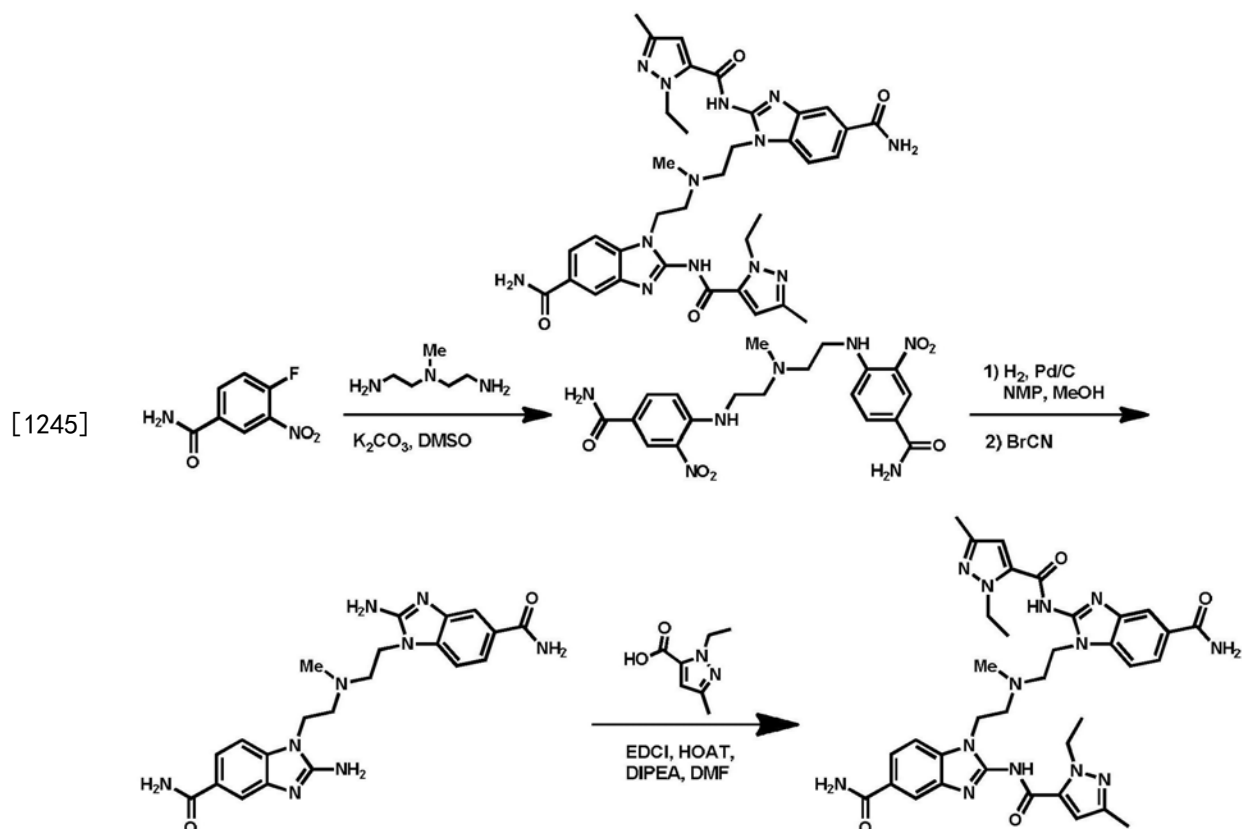
(37.8mg, 0.199mmol) 在 MeOH (1.0mL) 中的溶液且所得澄清溶液真空浓缩。将玻璃状蒸发残余物与 DCM (4.0mL) 一起搅拌直到得到乳状悬浮液。在  $N_2$  atm 将 Hoveyda-Grubbs 第二代催化剂 (18.67mg, 0.030mmol) 添加至 5mL Biotage<sup>®</sup> 封闭管。然后添加上述乳状悬浮液且混合物在微波反应器中加热至 80℃ 保持 4h。在该期间后, 添加 5.0mL MeOH, 然后添加 THF 中的 (0.25mL) 1.0M KHMDS 在 MeOH (1.0mL) 中的溶液。将混合物搅拌 5 分钟在室温, 真空浓缩, 且进行正相硅胶色谱法 (Biotage<sup>®</sup> Ultra SNAP 25g 硅胶柱; 0-40% 梯度 MeOH/DCM) 以得到浅绿色-白色固体。将固体然后用 0.2mL MeOH 洗涤以去除深绿色钨残余物以得到 (E)-1,1'-((丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)) (14mg, 0.02mmol, 19.8% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.82 (br.s., 2H), 7.97 (s, 2H), 7.94 (br.s., 2H), 7.71 (dd, J=8.34, 1.26Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.34Hz, 2H), 7.34 (br.s., 2H), 6.55 (s, 2H), 5.93 (br.s., 2H), 4.83 (br.s., 4H), 4.53 (q, J=6.82Hz, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.27 (t, J=7.07Hz, 6H); LCMS (LCMS 方法 C): Rt=0.79 分钟,  $[M+H]^+=677.5$ 。

[1241] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在, 例如, 作为 (2E, 2'E)-1,1'-((E)-丁-2-烯-1,4-二基)二(2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)



[1243] 实施例3

[1244] 1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 三氟乙酸盐

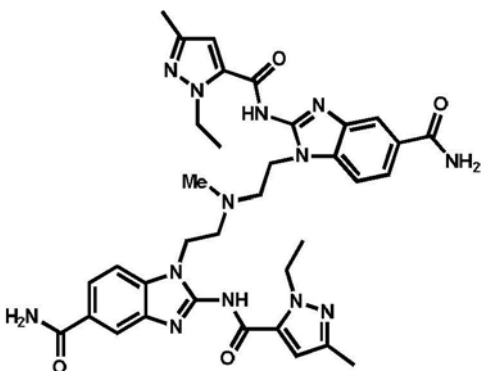


[1253] 4,4'-(((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(氮烷二基))二(3-硝基苯甲酰胺) (700mg, 1.572mmol) 和10%Pd/C (84mg, 0.079mmol) 在NMP (20mL) 和MeOH (30mL) 中的溶液在氢气气氛在室温搅拌过夜。催化剂通过过滤去除且MeOH在减压下去除。然后添加溴化氰 (416mg, 3.93mmol) 且将反应混合物在60℃搅拌4小时。添加Et<sub>2</sub>O且所得沉淀通过过滤收集且在减压下干燥以得到1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-氨基-苯并-1H-[d]咪唑-5-甲酰胺) (500mg, 1.03mmol, 65.8%产率), 其为红色固体。LCMS (LCMS方法A): Rt=0.94分钟, [M+H]<sup>+</sup>=435.8.

[1254] 步骤3:

[1255] 1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 三氟乙酸盐

[1256]

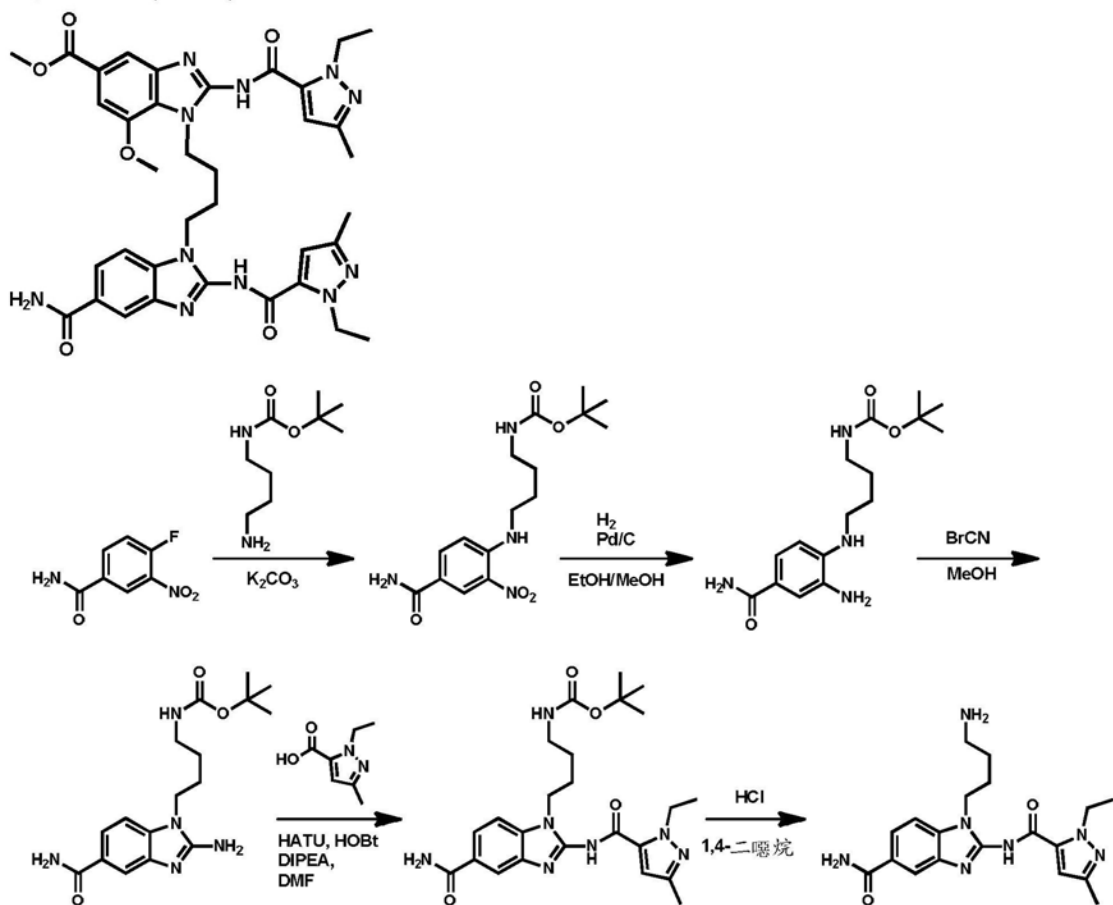


[1257] 向1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (300mg, 0.689mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (212mg, 1.378mmol)、HOAt (281mg, 2.067mmol) 和EDC盐酸盐 (396mg, 2.067mmol) 在DMF (25mL) 中的混合物中添加DIPEA (267mg, 2.067mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。该反应用水 (30mL) 淬灭且用DCM (3×50mL) 萃取。有机层用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过制备性HPLC纯化 (Gilson<sup>®</sup>, Gemini<sup>®</sup> C18柱, 梯度35-95%MeCN:H<sub>2</sub>O 0.1%TFA) 以得到1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 三氟乙酸盐 (130mg, 0.18mmol, 26%产率), 其为灰色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.82 (s, 1H), 7.98 (s, 4H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.56 (d, J=6.7Hz, 4H), 4.18 (s, 4H), 3.35 (s, 8H), 2.09 (s, 6H), 1.32-1.25 (m, 6H)。LCMS (LCMS方法A): Rt=1.14分钟, [M+H]<sup>+</sup>=708.

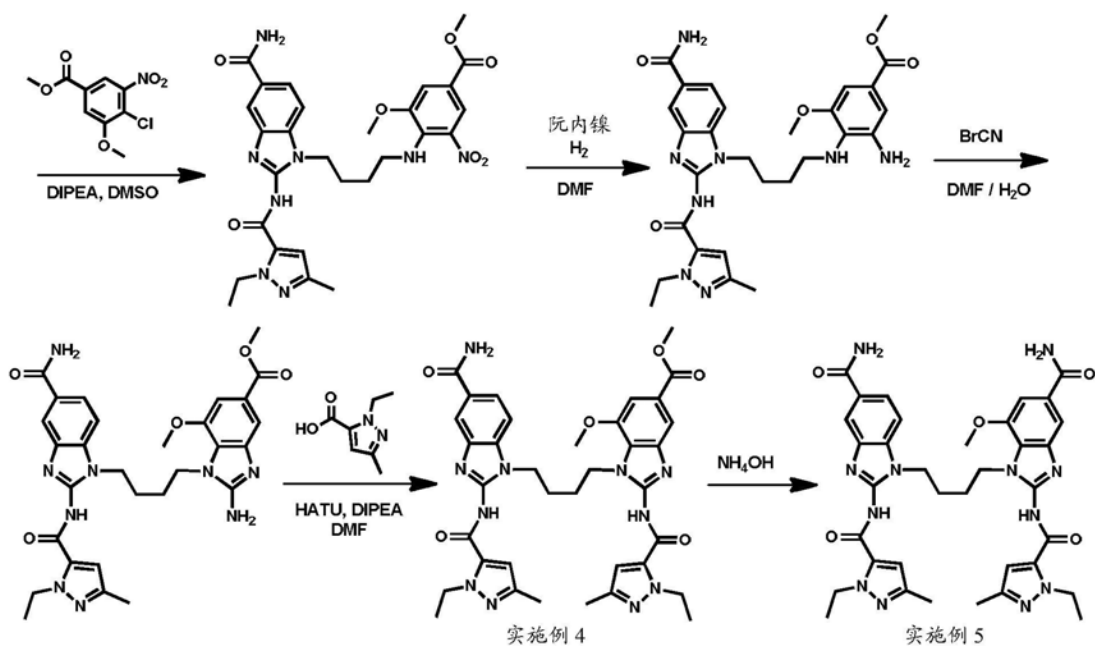
[1258] 实施例4

[1259] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1260]



[1261]

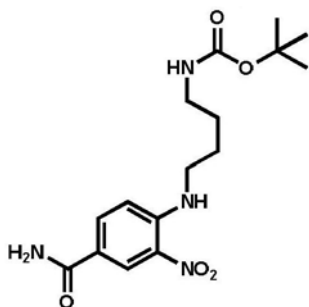


实施例 4

实施例 5

[1262] 步骤1: (4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

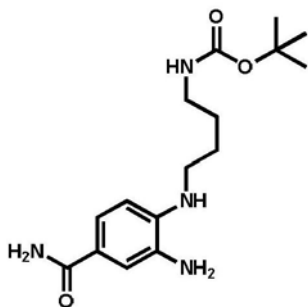
[1263]



[1264] 将(4-氨基丁基)氨基甲酸叔丁酯(5.00g, 26.6mmol)、4-氟-3-硝基苯甲酰胺(4.89g, 26.6mmol)和 $K_2CO_3$ (4.04g, 29.2mmol)在DMSO(25mL)中的混合物在70℃搅拌2h。将反应冷却至室温且通过加料漏斗缓慢用125mL水稀释。所得固体过滤分离,在布氏漏斗中干燥,且在真空烘箱中在56℃放置3天以得到标题化合物(9.2g, 26.1mmol, 98%产率),其为黄色固体。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.67(d,  $J=2.02$ Hz, 1H) 8.40(t,  $J=5.43$ Hz, 1H) 8.01(d,  $J=6.82$ Hz, 2H) 7.30(br. s., 1H) 7.12(d,  $J=9.09$ Hz, 1H) 6.87(br. s., 1H) 3.42(q,  $J=6.57$ Hz, 2H) 2.91-3.01(m, 2H) 1.60(d,  $J=6.57$ Hz, 2H) 1.43-1.54(m, 2H) 1.38(s, 9H)。LCMS(LCMS方法C): Rt.=0.86分钟,  $[M+H]^+=353$ 。

[1265] 步骤2: (4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

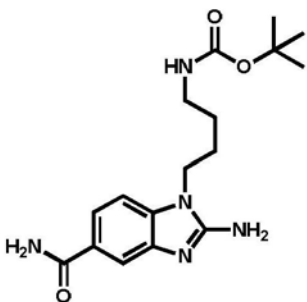
[1266]



[1267] 向500mL圆底烧瓶添加(4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(9.2g, 26.1mmol)、10%Pd/C(0.920g, 8.64mmol) (Degussa湿类型)、EtOH(100mL)和MeOH(100mL)。将烧瓶抽真空且在搅拌下置于氢气囊。将冷凝器置于烧瓶顶部,并将氢气囊置于冷凝器顶部。将混合物在室温下搅拌20小时,然后将烧瓶抽空并使用EtOH将悬浮液通过Celite<sup>®</sup>床过滤以帮助漂洗。将滤液真空浓缩并置于高真空下,得到标题化合物(8.4g, 26.1mmol, 100%产率),为黑色固体。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.44(br. s., 1H) 7.04-7.15(m, 2H) 6.85(t,  $J=5.43$ Hz, 1H) 6.74(br. s., 1H) 6.37(d,  $J=8.08$ Hz, 1H) 4.89(t,  $J=5.18$ Hz, 1H) 4.60(br. s., 2H) 3.07(q,  $J=6.48$ Hz, 2H) 2.97(q,  $J=6.40$ Hz, 2H) 1.45-1.64(m, 4H) 1.39(s, 9H)。LCMS(LCMS方法C): Rt.=0.68分钟,  $[M+H]^+=323.1$

[1268] 步骤3: (4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯, 氢溴酸盐

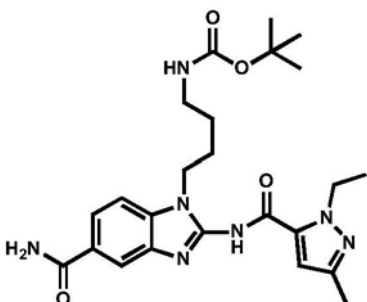
[1269]



[1270] 将(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(8.40g, 26.1mmol)溶于MeOH(110mL)且通过注射器添加5M溴化氰在CH<sub>3</sub>CN中的溶液(5.73mL, 28.7mmol)。将深色反应物加盖并在室温下搅拌15小时。将反应物真空浓缩并置于高真空下,得到标题化合物(11.17g, 26.1mmol, 100%产率),为深色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(br.s., 1H) 8.74(br.s., 2H) 8.08(br.s., 1H) 7.80-7.90(m, 2H) 7.64(d, J=8.34Hz, 1H) 7.44(br.s., 1H) 6.89(t, J=5.56Hz, 1H) 4.15(t, J=7.20Hz, 2H) 2.96(q, J=6.32Hz, 2H) 1.66(d, J=7.07Hz, 2H) 1.42-1.50(m, 2H) 1.38(s, 9H)。LCMS(LCMS方法C): Rt.=0.62分钟, [M+H]<sup>+</sup>=348.1

[1271] 步骤4: (4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯

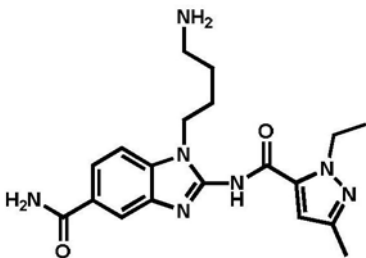
[1272]



[1273] 将(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯, 氢溴酸盐(11.17g, 26.1mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(4.82g, 31.3mmol)、HATU(11.90g, 31.3mmol)、DIPEA(18.22mL, 104mmol)和HOBt(1.997g, 13.04mmol)在DMF(100mL)中的混合物在室温搅拌21h。该反应用300mL水和300mL EtOAc稀释, 转移至分液漏斗, 且分离层且水层用EtOAc(2x 150mL)萃取。合并的EtOAc层用饱和NH<sub>4</sub>Cl(2x 200mL)、水(1x 200mL)和盐水(2x 200mL)洗涤。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 真空浓缩, 且置于高真空。固体通过色谱法在硅胶上纯化(Isco<sup>®</sup> Combiflash, 0-20% MeOH:DCM, 330gm柱, 装载在50mL DCM中)。将所需级分合并, 真空浓缩, 且置于高真空以得到标题化合物, 其为紫色固体, (9.53g, 19.71mmol, 76%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(s, 1H) 8.01(br.s., 2H) 7.81(d, J=8.34Hz, 1H) 7.59(d, J=8.34Hz, 1H) 7.36(br.s., 1H) 6.80-6.86(m, 1H) 6.68(s, 1H) 4.64(q, J=6.82Hz, 2H) 4.23(t, J=6.44Hz, 2H) 2.98(d, J=5.81Hz, 2H) 2.19(s, 3H) 1.76(d, J=6.57Hz, 2H) 1.40-1.48(m, 2H) 1.30-1.40(m, 13H)。LCMS(LCMS方法C): Rt.=0.89分钟, [M+H]<sup>+</sup>=484.3

[1274] 步骤5: 1-(4-氨基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 2盐酸盐

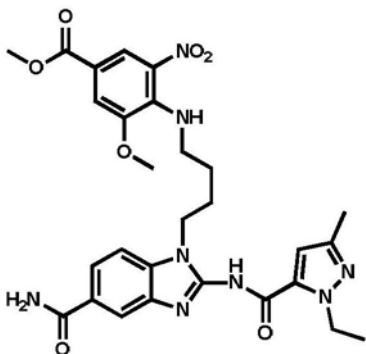
[1275]



[1276] 将包含(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(9.53g, 19.71mmol)的冰冷却的500mL圆底烧瓶用在1,4-二噁烷中的4M HCl(42.0mL, 168mmol)处理。移除冰浴且紫色浆液在室温搅拌2.5h。反应然后真空浓缩,置于高真空,将所得固体置于50℃的真空烘箱中15小时,并在高真空下冷却,得到不纯的标题化合物,为灰色固体,其中还含有1,4-二噁烷(11.89克,假设19.7毫摩尔,100%产率)。物质无需进一步纯化即可使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.91(br.s, 1H) 8.03(d, J=1.26Hz, 2H) 7.77-7.87(m, 4H) 7.62(d, J=8.34Hz, 1H) 7.38(br.s., 1H) 6.70(s, 1H) 6-5ppm(br.s, 1H), 4.63(q, J=7.07Hz, 2H) 4.28(t, J=6.57Hz, 2H) 2.77-2.87(m, 2H) 2.20(s, 3H) 1.81-1.91(m, 2H) 1.52-1.60(m, 2H) 1.38(t, J=7.07Hz, 3H)。LCMS(LCMS方法C): Rt.=0.60分钟, [M+H]<sup>+</sup>=384.2

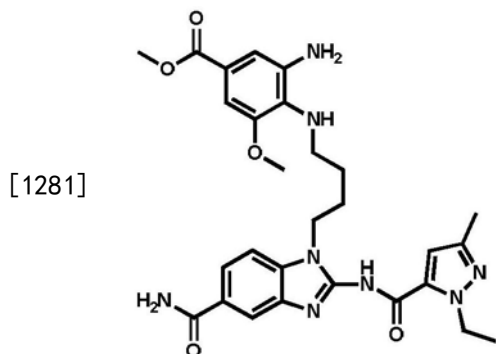
[1277] 步骤6: 4-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯

[1278]



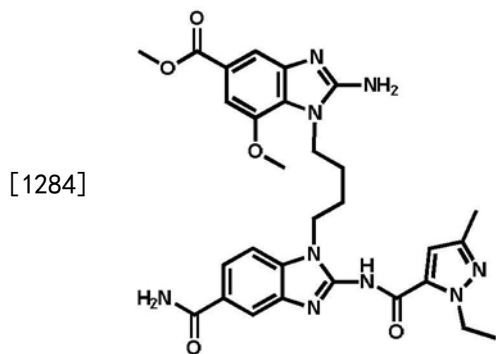
[1279] 向装配冷凝器、大搅拌子和内部温度计的250mL 3-颈圆底烧瓶添加1-(4-氨基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 2盐酸盐(9.38g, 20.55mmol)和4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(5.048g, 20.55mmol)。添加DMSO(50mL), 然后添加DIPEA(17.95mL, 103mmol)且深色悬浮液在100℃加热约24h, 冷却, 且滴加至500mL搅拌水中。添加完成后, 所得橙色悬浮液搅拌20分钟且过滤。将分离的橙红色糊状物用水和己烷洗涤, 在布氏漏斗中干燥, 然后在真空烘箱中在56℃保持20小时。微红的固体然后用Et<sub>2</sub>O(60mL)研磨且过滤分离。重复研磨和过滤。所得固体在真空烘箱中在56℃放置3天以得到标题化合物(11.17g, 18.85mmol, 92%产率), 其为微红的固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.78(br.s., 1H) 8.12(s, 1H) 7.99(s, 1H) 7.93(d, J=7.53Hz, 2H) 7.79(d, J=8.28Hz, 1H) 7.53(d, J=7.78Hz, 1H) 7.36(s, 1H) 7.31(br.s., 1H) 6.60(s, 1H) 4.60(d, J=7.03Hz, 2H) 4.23(br.s., 2H) 3.84(s, 3H) 3.80(s, 3H) 3.53(d, J=5.77Hz, 2H) 2.15(s, 3H) 1.82(br.s., 2H) 1.62(br.s., 2H) 1.35(t, J=7.03Hz, 3H)。LCMS(LCMS方法D): Rt.=0.67分钟, [M+H]<sup>+</sup>=711.6

[1280] 步骤7: 3-氨基-4-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯



[1282] 在250mL圆底烧瓶中在搅拌下在室温将4-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯(5.0g, 8.44mmol)大部分溶于DMF(50mL)。添加阮内镍(水中的阮内2800镍, 约10mL浆液, Aldrich)且冷凝器添加至烧瓶顶部。将具有附接的氢气囊的三通旋塞适配器放置在冷凝器的顶部, 并将装置抽真空, 充满氢气, 抽真空, 最后充满氢气。将反应在70℃下加热7小时。加入另外的8mL阮内镍浆液并将反应在70℃下加热14小时。将反应冷却并通过 **Celite®** 过滤, 同时用DMF洗涤。包含所需产物的滤液(其为约100mLDMF和源自阮内镍浆液的20mL水的溶液)直接用作下一反应的溶液。推定定量产量。LCMS (LCMS方法D): Rt. = 0.73分钟,  $[M+H]^+ = 563.4$

[1283] 步骤8: 2-氨基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯, 氢溴酸盐

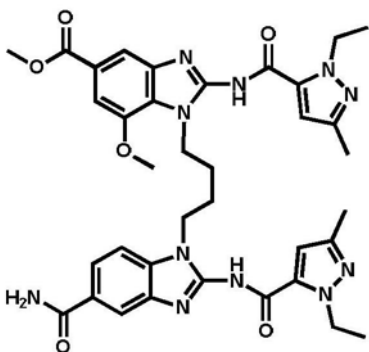


[1285] 3-氨基-4-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯(源自之前步骤的DMF/水中的溶液)用CH<sub>3</sub>CN中的5M溴化氰(1.875mL, 9.37mmol)处理且所得溶液在室温搅拌22小时。将反应真空浓缩且置于高真空以得到棕色半固体。该半固体用EtOAc研磨, 剧烈搅拌30分钟, 且所得固体过滤分离且在布氏漏斗中干燥以提供不纯的标题产物, 其为褐色固体(5.08g)。该不纯的材料不经纯化而使用。LCMS (LCMS方法D): Rt. = 0.72分钟,  $[M+H]^+ = 588.5$ .

[1286] 实施例4

[1287] 步骤9: 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯

[1288]

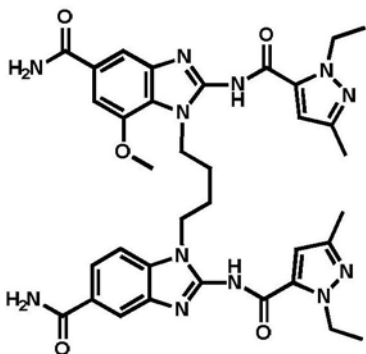


[1289] 将2-氨基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,氢溴酸盐(5.073g, 7.59mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1.287g, 8.35mmol)、HATU(3.46g, 9.11mmol)和DIPEA(3.98mL, 22.76mmol)在DMF(30mL)中的混合物在室温搅拌17小时。将反应真空浓缩然后所得残余物用水(100mL)研磨且搅拌30min。所得悬浮液过滤且在布氏漏斗中部分干燥以得到深褐色固体。将固体大部分溶于150mL 10% IPA:氯仿,用水稀释且过滤。然后分离滤液层且有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,浓缩,且置于高真空以得到褐色固体。固体用热10% IPA:氯仿(100mL)研磨且过滤。分离滤液层,有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤,添加至原始的褐色固体,真空浓缩且置于高真空。该固体通过色谱法在硅胶上纯化(Biotage® Isolera, 120gm Gold柱, 0-10% MeOH:DCM经30分钟,作为DCM/MeOH中的溶液装载)。将所需产物级分合并,浓缩,且置于高真空以得到浅褐色固体。该固体用DCM(50mL)研磨且过滤分离,且在真空烘箱中在56℃放置30h以提供1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,其为白色固体(1.0g, 1.4mmol, 18%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.89(s, 1H) 12.82(s, 1H) 7.90-8.01(m, 2H) 7.70-7.81(m, 2H) 7.53(d,  $J=8.28\text{Hz}$ , 1H) 7.30-7.40(m, 2H) 6.59(d,  $J=5.02\text{Hz}$ , 2H) 4.50-4.64(m, 4H) 4.38(br. s., 2H) 4.27(br. s., 2H) 3.87(d,  $J=3.76\text{Hz}$ , 6H) 2.10(s, 6H) 1.86(br. s., 4H) 1.23-1.39(m, 6H)。LCMS(LCMS方法D): Rt. = 1.00分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 724.5$ 。

[1290] 实施例5

[1291] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 2三氟乙酸盐

[1292]



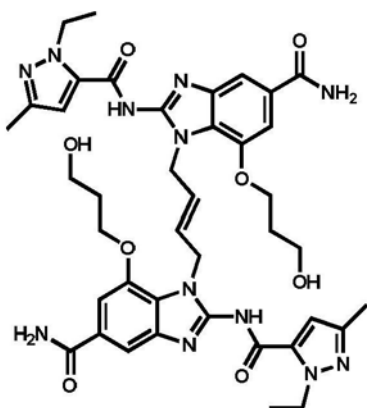
[1293] 将1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]

咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(0.1624g, 0.224mmol) 悬浮于 $\text{NH}_4\text{OH}$  (50mL, 725mmol) 且将反应在室温搅拌6天。将反应真空浓缩且残余物通过HPLC纯化(Gilson® Autoprep, 酸性Luna柱, 作为在DMSO中的溶液装载, 20%-50%MeCN: 水w/0.1%TFA)。将所需级分合并且浓缩以得到白色固体。固体再次纯化(Gilson® Autoprep, 酸性Luna柱, 作为在DMSO中的溶液装载, 20-50%MeCN: 水w/0.1%TFA) 且将所需级分合并, 浓缩, 置于高真空, 然后在56℃在真空烘箱干燥15h以得到1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 2三氟乙酸盐, 其为白色固体(76mg, 0.081mmol, 36%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 12.79 (br. s., 1H) 7.97 (d,  $J=1.47\text{Hz}$ , 3H) 7.76 (dd,  $J=8.56, 1.47\text{Hz}$ , 1H) 7.64 (d,  $J=1.22\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 1H) 7.27-7.39 (m, 3H) 6.60 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 2H) 4.57 (quin,  $J=7.09\text{Hz}$ , 4H) 4.37 (br. s., 2H) 4.28 (br. s., 2H) 3.82 (s, 3H) 2.11 (d,  $J=4.16\text{Hz}$ , 6H) 1.86 (br. s., 4H) 1.31 (td,  $J=7.03, 4.52\text{Hz}$ , 6H)。LCMS (LCMS方法E):  $R_t=0.85$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=709.5$

[1294] 实施例6

[1295] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐

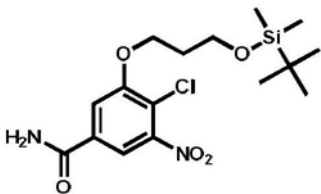
[1296]



[1297] 步骤1: 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺

[1298] 胺

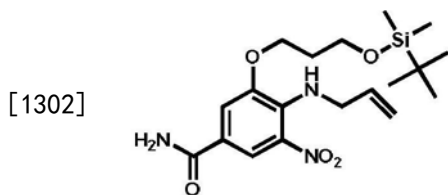
[1299]



[1300] 将(3-溴丙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(7.3g, 28.8mmol)溶于无水DMF(75mL), 添加4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(4.8g, 22.16mmol), 然后添加 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (6.13g, 44.3mmol)且在100℃在氮气下搅拌2hr。将反应冷却至室温, 倒入EtOAc(600mL), 用水(600mL)、盐水洗涤, 用 $\text{MgSO}_4$ 干燥, 过滤, 且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用20-80%己烷/EtOAc洗脱以得到标题化合物(7.43g, 19.1mmol, 86%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.29 (br. s., 1H), 8.05 (d,  $J=1.71\text{Hz}$ , 1H), 7.89 (d,  $J=1.71\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (br. s., 1H), 4.30 (t,  $J$

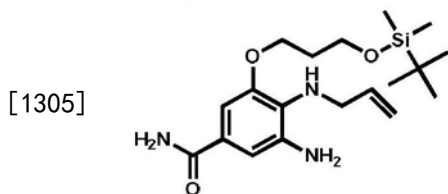
=5.99Hz, 2H), 3.80 (t, J=5.99Hz, 2H), 1.98 (quin, J=5.99Hz, 2H), 0.80-0.90 (m, 9H), 0.02 (s, 6H)。LCMS (LCMS方法E): Rt=1.40分钟,  $[M+H]^+=389$ 。

[1301] 步骤2: 4-(烯丙基氨基)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺



[1303] 将3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺 (2.05g, 5.27mmol) 溶于无水NMP (12mL), 添加烯丙基胺 (1.204g, 21.08mmol) 且将反应在微波反应器中加热至120℃保持30分钟。向该反应添加额外的烯丙基胺 (900mg, 15.8mmol) 且在120℃再加热20分钟。将反应物倒入EtOAc (150mL), 用水 (150mL)、盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化用20-80%己烷s/EtOAc洗脱以得到标题化合物 (1.99g, 4.86mmol, 92%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.19 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.74 (t, J=6.02Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 5.89 (ddt, J=16.53, 10.89, 5.36, 5.36Hz, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 4.09-4.22 (m, 4H), 3.79 (t, J=5.90Hz, 2H), 1.99 (t, J=5.77Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)。LC-MS (LCMS方法D): Rt=1.41分钟,  $[M+H]^+=410$ 。

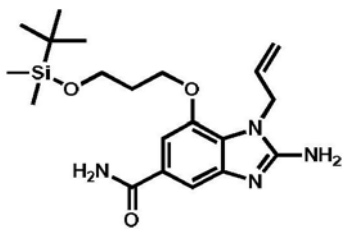
[1304] 步骤3: 4-(烯丙基氨基)-3-氨基-5-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯甲酰胺



[1306] 将4-(烯丙基氨基)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺 (1.91g, 4.66mmol) 溶于AcOH (13.3mL), 添加(一次性)锌粉 (1.220g, 18.65mmol) 且反应在室温在氮气下搅拌。45分钟后添加额外部分的锌 (610mg, 9.32mmol) 且在室温再搅拌2hr。将反应过滤, 滤液倒入EtOAc (125mL) 中, 用10%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (125mL)、盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且真空浓缩以得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.60 (br. s., 1H), 6.93 (d, J=8.80Hz, 1H), 6.85 (d, J=1.71Hz, 1H), 6.78 (d, J=1.96Hz, 1H), 5.82-5.95 (m, 1H), 5.14 (dd, J=17.12, 1.96Hz, 1H), 4.95-5.08 (m, 1H), 4.68 (br. s., 1H), 3.97-4.07 (m, 2H), 3.71-3.86 (m, 2H), 3.60 (d, J=5.87Hz, 1H), 1.84-1.96 (m, 4H), 0.75-0.92 (m, 9H), -0.02-0.08 (m, 6H)。LC-MS (LCMS方法D): Rt=1.04分钟,  $[M+H]^+=380$ 。

[1307] 步骤4: 1-烯丙基-2-氨基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 氢溴酸盐

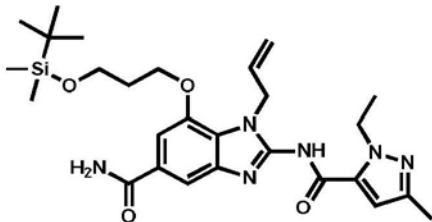
[1308]



[1309] 将4-(烯丙基氨基)-3-氨基-5-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯甲酰胺(1.769g, 4.66mmol)溶于无水MeOH(25mL), 添加溴化氰(0.543g, 5.13mmol)且反应在室温在氮气下搅拌过夜。将反应真空浓缩且残余物与EtOAc(20mL)在室温搅拌30分钟。固体通过过滤收集且干燥以得到标题化合物(1.56g, 3.21mmol, 69%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.94(br. s., 1H), 8.60(br. s., 2H), 8.08(br. s., 1H), 7.51(d, J=0.98Hz, 1H), 7.43(d, J=0.98Hz, 2H), 5.92-6.08(m, 1H), 5.21(dd, J=10.51, 0.98Hz, 1H), 4.98-5.08(m, 1H), 4.92(d, J=4.65Hz, 1H), 4.16-4.29(m, 2H), 3.74-3.81(m, 2H), 1.93-2.07(m, 2H), 0.81-0.91(m, 9H), -0.04-0.07(m, 6H)。LC-MS(LCMS方法D): Rt=1.02分钟, [M+H]<sup>+</sup>=405。

[1310] 步骤5: 1-烯丙基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

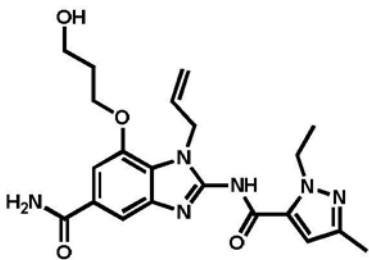
[1311]



[1312] 1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(0.579g, 3.76mmol)、HATU(1.429g, 3.76mmol)和HOBT(0.240g, 1.565mmol)与无水DMF(12mL)合并。添加Et<sub>3</sub>N(1.7mL, 12.52mmol)且反应在室温搅拌5min。向该反应添加1-烯丙基-2-氨基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺氢溴酸盐(1.52g, 3.13mmol)且在室温在氮气下搅拌过夜。将反应物倒入EtOAc(120mL), 用水(120mL), 盐水洗涤, 干燥(MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 且真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化, 用80-100% EtOAc/己烷洗脱以得到标题化合物(1.07g, 1.98mmol, 63%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(br. s., 1H), 7.91-8.05(m, 1H), 7.67(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(br. s., 1H), 6.63(s, 1H), 5.96-6.13(m, 1H), 5.14(d, J=9.29Hz, 1H), 4.91-5.03(m, 3H), 4.61(q, J=7.01Hz, 2H), 4.24(t, J=5.87Hz, 2H), 3.81(t, J=6.11Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.93-2.07(m, 2H), 1.34(t, J=7.09Hz, 3H), 0.80-0.92(m, 9H), 0.04(s, 6H)。LC-MS(LCMS方法D): Rt=1.40分钟, [M+H]<sup>+</sup>=541。

[1313] 步骤6: 1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1314]

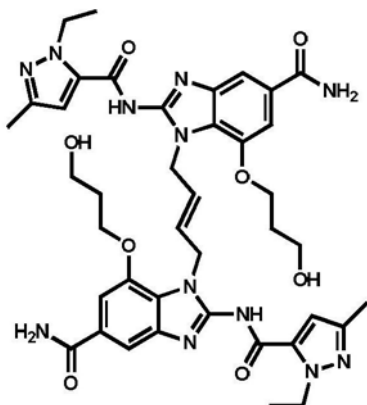


[1315] 将1-烯丙基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(700mg, 1.30mmol)溶于无水THF(6mL), 添加AcOH(0.15mL, 2.60mmol), 然后添加TBAF(2.6mL, 1M在THF中)。将反应在室温在氮气下搅拌过夜且倒入EtOAc和水(各40mL)中且剧烈摇动。将不溶物质过滤且干燥以得到1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(460mg, 1.08mmol, 83%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s., 1H), 7.99(br.s., 1H), 7.67(s, 1H), 7.38(s, 1H), 7.32(br.s., 1H), 6.62(s, 1H), 5.98-6.12(m, 1H), 5.15(d, J=9.05Hz, 1H), 4.92-5.04(m, 3H), 4.54-4.68(m, 3H), 4.24(t, J=6.24Hz, 2H), 3.63(q, J=6.11Hz, 2H), 2.18(s, 3H), 1.97(quin, J=6.17Hz, 2H), 1.35(t, J=7.09Hz, 3H)。LC-MS(LCMS方法D): Rt=0.79分钟, [M+H]<sup>+</sup>=427。

[1316] 实施例6

[1317] 步骤7: (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐

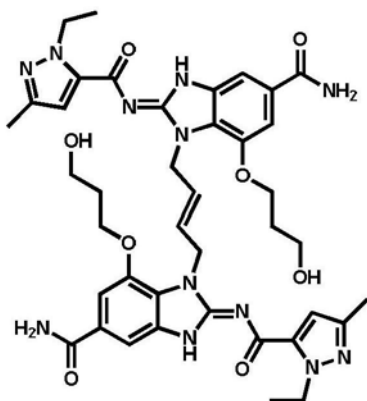
[1318]



[1319] 将1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(100mg, 0.23mmol)溶于1:1DCM:MeOH(5mL)。向溶液添加TsOH·H<sub>2</sub>O(45mg, 0.23mmol)在MeOH(1.5mL)中的溶液且将反应真空浓缩。向残余物添加DCM(5mL)且将细悬浮液转移至包含(1,3-二均三甲苯基咪唑烷-2-亚基)(2-异丙氧基亚苄基)氯化钌(VI)(22mg, 0.035mmol)的微波瓶中。将烧瓶脱气且在80℃在微波反应器中加热3h。反应用MeOH(3mL)处理且在氮气下蒸发。残余物通过HPLC纯化(Gilson<sup>®</sup>, 用10-60%ACN/水/0.1%TFA洗脱)且将包含产物的级分收集且冻干以得到(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐(57mg, 23%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s., 2H) 7.99(br.s., 2H) 7.64(s, 2H) 7.35(br.s., 2H) 7.31(s, 2H) 6.52(s, 2H) 5.81(br.s., 2H) 4.91(br.s., 4H) 4.52(q, J=6.93Hz, 5H) 4.02(t, J=6.36Hz, 5H) 3.41(t, J=5.99Hz, 4H) 2.06-2.15(m, 6H) 1.59-1.70(m, 4H) 1.27(t, J=7.09Hz, 6H)。LC-MS(LCMS方法D): Rt=0.81分钟, [M+H]<sup>+</sup>=825。

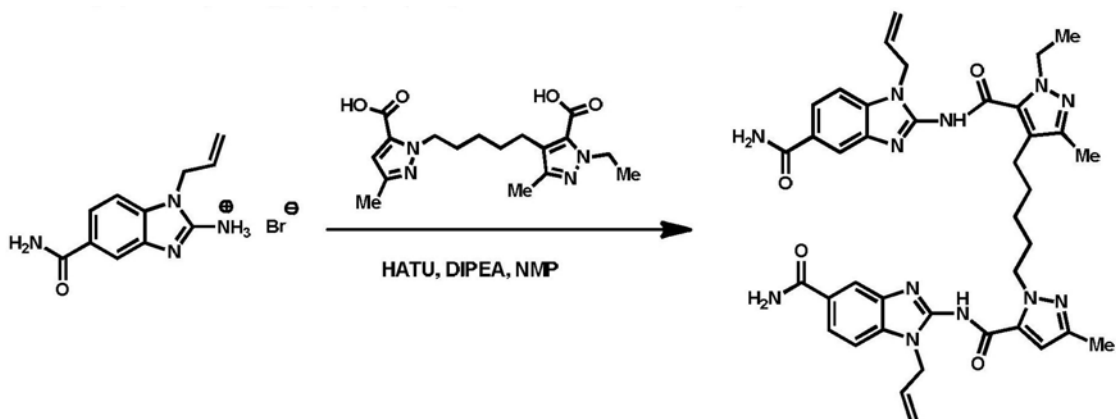
[1320] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在, 例如, 作为(2E, 2'E)-1,1'-(E)-丁-2-烯-1,4-二基)二(2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2三氟乙酸盐

[1321]

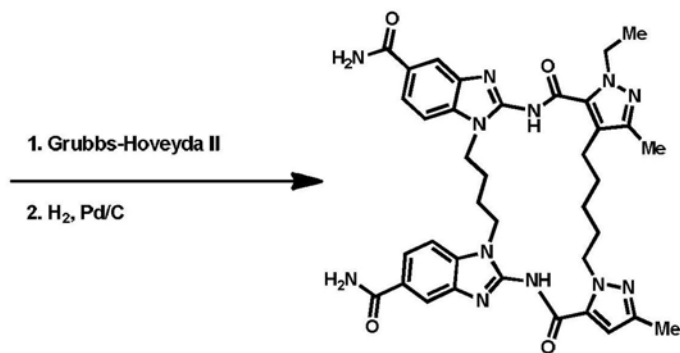


[1322] 实施例7

[1323] 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧化代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

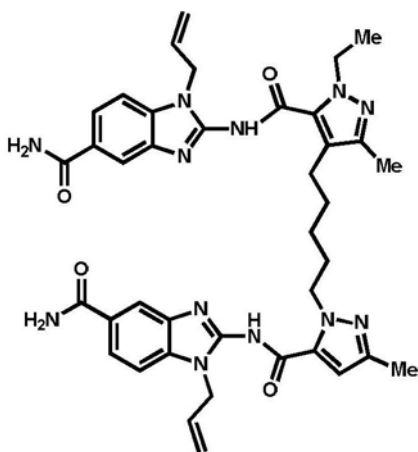


[1324]



[1325] 步骤1:1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

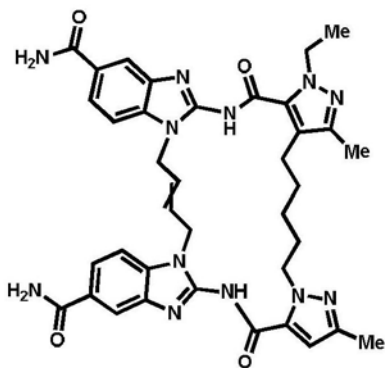
[1326]



[1327] 向5.0mL Biotage<sup>®</sup>封闭管填充4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(634mg, 1.820mmol)、1-烯丙基-2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺氢溴酸盐(1352mg, 4.55mmol)、HATU(1730mg, 4.55mmol)和NMP(13mL)。在室温搅拌1分钟后,添加DIPEA(3.17mL, 18.20mmol)且将混合物在室温搅拌5分钟,然后在微波反应器中在140℃加热1小时。在该期间后,添加5.0mL水且将混合物在室温搅拌5分钟。然后将其倒入250mL冰冷的水且剧烈搅拌1小时。过滤掉所得固体,用水洗涤,使用MeOH/DCM从滤器溶解,真空浓缩,且进行硅胶色谱法(Biotage<sup>®</sup> Ultra SNAP 100g SiO<sub>2</sub>柱:0-40%MeOH/EtOAc)以得到1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(840mg, 1.128mmol, 62%产率),其为粉色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.88(s, 1H), 12.81(s, 1H), 7.99-8.02(m, 2H), 7.97(br. s., 2H), 7.77(ddd, J=8.34, 3.66, 1.39Hz, 2H), 7.41(dd, J=16.93, 8.34Hz, 2H), 7.34(br. s., 2H), 6.65(s, 1H), 5.87-6.02(m, 2H), 4.99-5.22(m, 4H), 4.82(dd, J=11.62, 4.80Hz, 4H), 4.50-4.61(m, 4H), 2.73(t, J=7.45Hz, 2H), 2.15(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.71-1.85(m, 2H), 1.45-1.55(m, 2H), 1.27-1.34(m, 5H); LCMS(LCMS方法C): Rt=0.93分钟, [M+H]<sup>+</sup>=745.7.

[1328] 步骤2: 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

[1329]

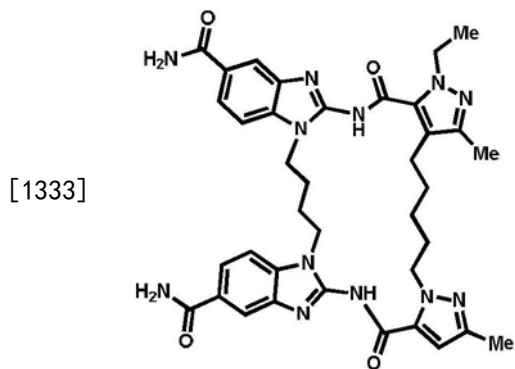


[1330] 向4个20mL Biotage<sup>®</sup>微波封闭管填充总的1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-

3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(160mg,0.215mmol)、Hoveyda-Grubbs II催化剂(26.9mg,0.043mmol)和新脱气的1,2-二氯乙烷(DCE)(80mL)。将封闭管在微波反应器中在100℃加热4hr。混合物冷却至室温后,将MeOH(1.0mL)添加至各管且所得澄清溶液在室温搅拌5分钟。将2-异氰基乙酸钠的溶液(15mg在1.5mL MeOH中)添加至各管且所得混合物在室温搅拌5分钟。将管合并,真空浓缩,然后蒸发,残余物溶于最少体积的DCM/MeOH,且通过硅胶色谱法纯化(Biotage® Ultra SNAP 100g SiO<sub>2</sub>柱;0-40%MeOH/EtOAc)以得到所需产物(61mg),其为具有烯烃异构体混合物的浅绿色固体。将产物进一步纯化(Biotage® Ultra SNAP 25g SiO<sub>2</sub>柱;0-20%MeOH/DCM梯度)以得到8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺,其为7:1反式:顺式混合物(54mg,0.075mmol,35%产率)。反式异构体的表征:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.87(s,1H),12.84(s,1H),7.98(br.s.,4H),7.77(dd,J=7.71,3.16Hz,2H),7.33-7.48(m,4H),6.55(s,1H),5.89-5.98(m,1H),5.66-5.75(m,1H),4.90(d,J=7.83Hz,4H),4.73(t,J=6.95Hz,2H),4.47(q,J=6.99Hz,2H),2.72-2.80(m,2H),2.17(s,3H),2.10(s,3H),1.72(br.s.,2H),1.44(br.s.,2H),1.30(t,J=7.07Hz,5H); LCMS(LCMS方法C):Rt=0.82分钟,[M+H]<sup>+</sup>=717.6。

#### [1331] 实施例7

[1332] 步骤3:8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

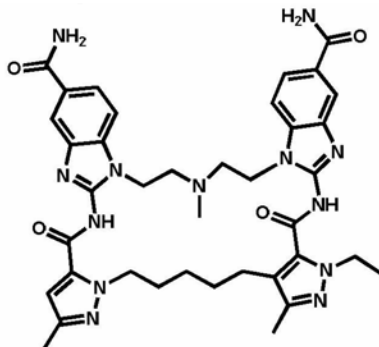


[1334] 向圆底烧瓶填充10%Pd/C(200mg,0.188mmol)且用氮气吹洗。添加8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺(100mg,0.140mmol,7:1反式:顺式混合物)在MeOH(20.0mL)和THF(20.0mL)的混合物中的溶液,将烧瓶用氢气吹洗,且将反应混合物在氢气氛(1atm)搅拌23小时。然后将烧瓶打开通大气,剧烈搅拌15分钟且过滤,Pd/C用MeOH/THF洗涤,滤液真空浓缩,且进行硅胶色谱法(Biotage® Ultra SNAP 25g SiO<sub>2</sub>柱;0-20%MeOH/DCM)以得到8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺(56mg,0.078mmol,55.8%产率),其为浅粉色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,

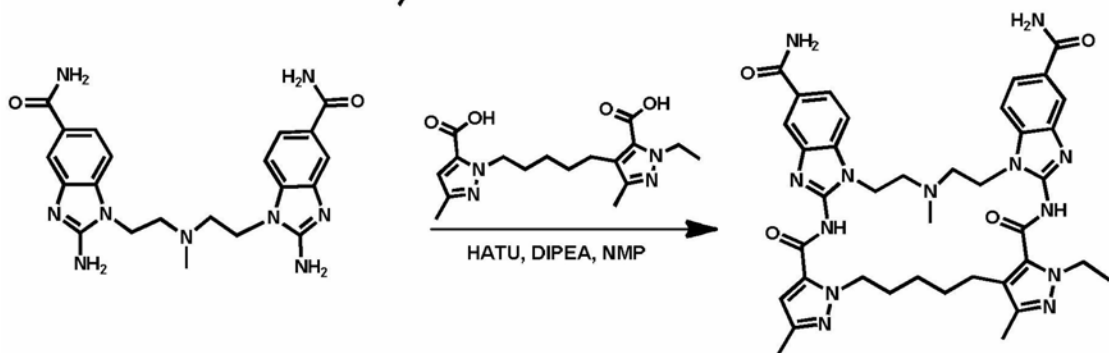
DMSO- $d_6$   $\delta$ ppm 12.88 (br.s., 2H), 8.02 (s, 4H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.67 (d,  $J=8.34$ Hz, 1H), 7.63 (d,  $J=8.34$ Hz, 1H), 7.37 (br.s., 2H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (t,  $J=6.57$ Hz, 2H), 4.48 (q,  $J=6.99$ Hz, 2H), 4.19-4.31 (m, 4H), 2.78-2.86 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (br.s., 4H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.29 (t,  $J=7.07$ Hz, 3H); LCMS (LCMS方法C):  $R_t=0.81$ 分钟,  $[M+H]^+=719.7$ .

[1335] 实施例8

[1336] 8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二氧代-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3,24-二甲酰胺



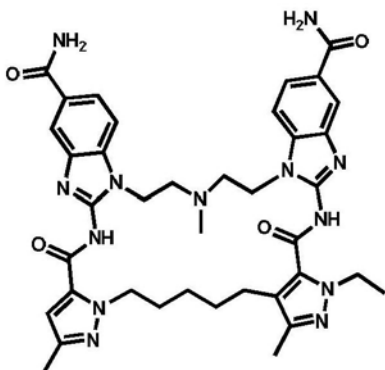
[1337]



[1338] 实施例8

[1339] 8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二氧代-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3,24-二甲酰胺

[1340]



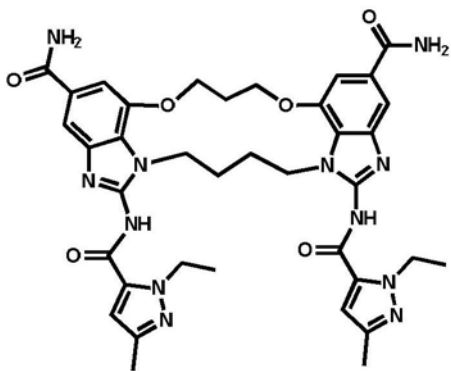
[1341] 向2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(576mg, 1.516mmol)、1,1'-((甲基氮烷二基)二(乙烷-2,1-二基))二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(300mg, 0.689mmol, 源自实施例3)和4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-

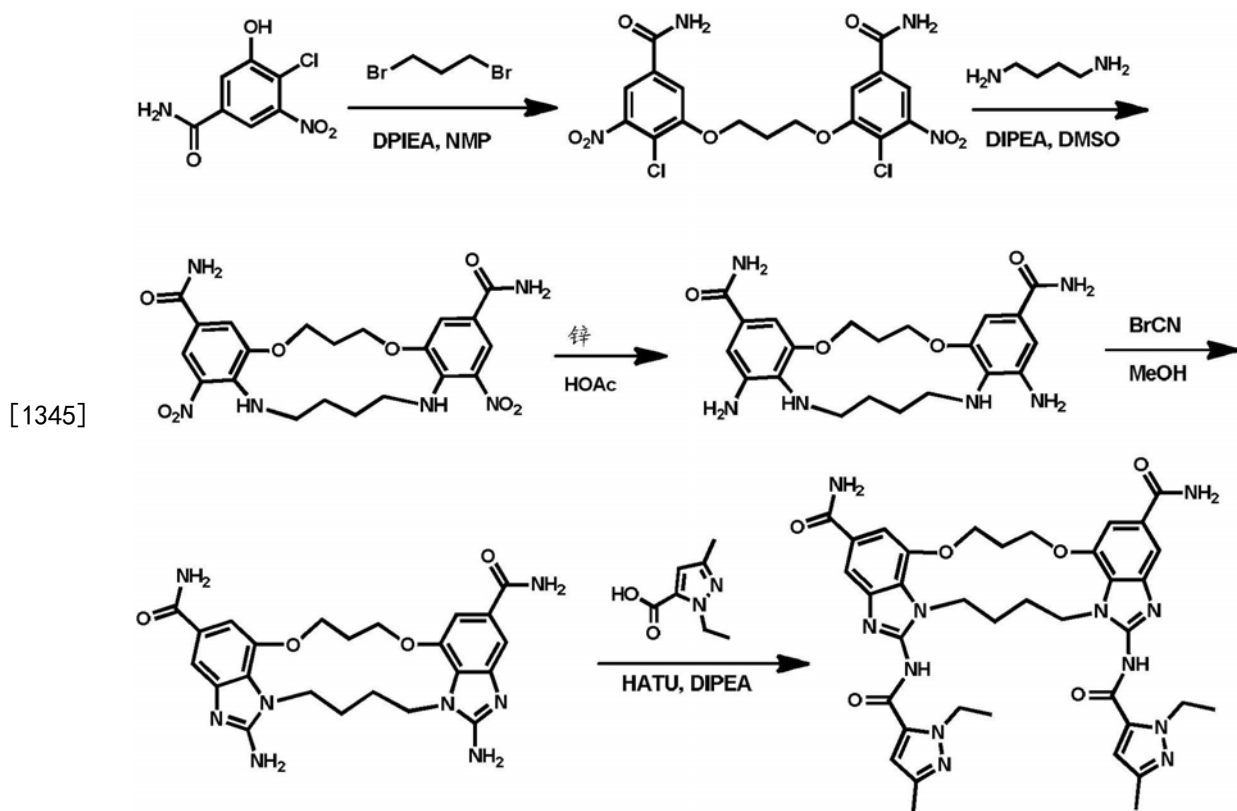
1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(240mg, 0.689mmol)在NMP(10mL)中的溶液中添加DIPEA(267mg, 2.067mmol)。将反应混合物在室温搅拌0.5h, 然后反应在微波反应器中在140℃加热1h(150W)。反应混合物冷却至室温, 添加水且将混合物用DCM萃取。有机相用水洗涤(2×20mL), 用无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 且在减压下浓缩。残余物通过制备性HPLC纯化(Gilson<sup>®</sup>, Gemini<sup>®</sup> C18柱, 梯度2-95% MeCN:H<sub>2</sub>O 0.1% TFA)以得到8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二氧化-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3,24-二甲酰胺(25mg, 0.03mmol, 4.56%产率), 其为棕色固体。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.00(d, J=12.0Hz, 2H), 7.92-7.87(m, 2H), 7.57(d, J=8.0Hz, 2H), 6.76(s, 1H), 4.79-4.77(m, 2H), 4.70-4.67(m, 2H), 4.57-4.51(m, 4H), 3.98(s, 2H), 3.78(s, 2H), 3.15(s, 3H), 2.78(t, J=8.0Hz, 2H), 2.18-2.15(m, 6H), 1.81-1.74(m, 2H), 1.39-1.33(m, 6H), 1.17-1.07(s, 2H)。LCMS(LCMS方法A): Rt=1.26分钟, [M+H]<sup>+</sup>=748。

[1342] 实施例9

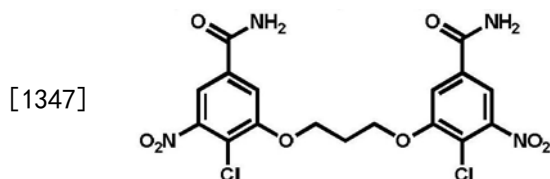
[1343] 1,15-二(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧化杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺

[1344]



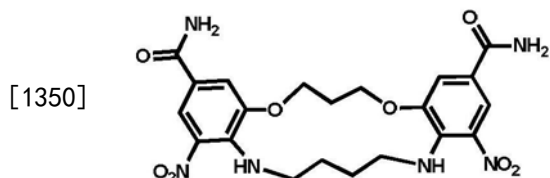


[1346] 步骤1: 5,5'-(丙烷-1,3-二基二(氧基))二(4-氯-3-硝基苯甲酰胺)



[1348] 在20mL微波瓶中将4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺 (2g, 9.23mmol)、1,3-二溴丙烷 (932mg, 4.62mmol)、DIPEA (3.23mL, 18.47mmol) 在NMP (5mL) 中搅拌。反应然后在微波反应器中在100℃加热15分钟。将水 (30mL) 添加至反应且将沉淀过滤分离且用水洗涤。将固体然后在55℃真空干燥过夜以得到标题化合物 (3g, 5.71mmol, 61.8% 产率)。LCMS (LCMS方法D)  $R_t = 0.99\text{mins}$ ,  $[M+H]^+ = 473.1$ 。

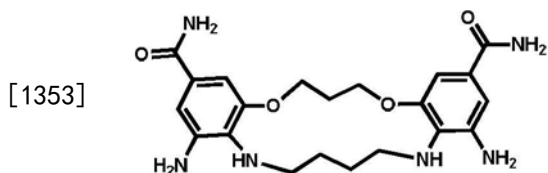
[1349] 步骤2: 1,13-二硝基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氢-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧杂二氮杂环十五-3,11-二甲酰胺



[1351] 在20mL微波瓶中将5,5'-(丙烷-1,3-二基二(氧基))二(4-氯-3-硝基苯甲酰胺) (2700mg, 5.71mmol)、丁烷-1,4-二胺 (503mg, 5.71mmol)、DIPEA (2.491mL, 14.26mmol) 在DMSO (8mL) 中搅拌。然后将其在微波中在120℃加热15分钟。该反应用水稀释且过滤以得到所需产物, 为橙色固体。将固体然后在55℃真空干燥过夜以得到橙色固体 (约2.5g, 5.12mmol, 90% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.20-8.16 (m, 2H), 8.05-7.95 (m, 4H),

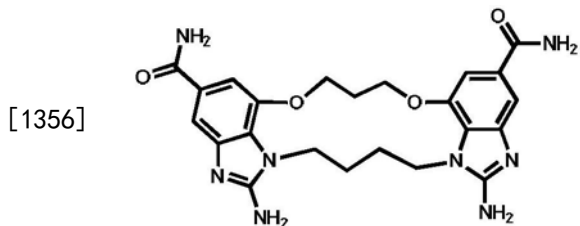
7.62 (d,  $J=1.71\text{Hz}$ , 2H), 4.32 (t,  $J=5.26\text{Hz}$ , 4H), 3.56-3.42 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.65 (br. s., 4H)。LCMS (LCMS方法D)  $R_t=0.93$ 分钟,  $[M+H]^+=489.2$ 。

[1352] 步骤3: 1,13-二氨基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氢-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧杂二氮杂环十五-3,11-二甲酰胺



[1354] 在50mL圆底烧瓶中,将1,13-二硝基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氢-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧杂二氮杂环十五-3,11-二甲酰胺(2.5g, 5.12mmol)在AcOH(14.7mL, 256mmol)中搅拌。然后分批添加锌(1.67g, 25.6mmol)且将反应在室温搅拌1小时。然后将反应混合物过滤且将滤液真空浓缩。材料通过HPLC纯化(Gilson<sup>®</sup>, Gemini<sup>®</sup>柱:CH<sub>3</sub>CN, 0.1% NH<sub>4</sub>OH/水梯度2-20%)以得到标题化合物(90mg, 0.2mmol, 3.9%产率)。LCMS (LCMS方法D)  $R_t=0.39$ mins,  $[M+H]^+=429.3$ 。

[1355] 步骤4: 1,15-二氨基-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺

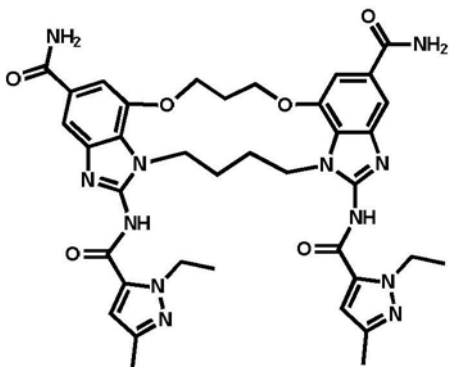


[1357] 在20mL反应瓶中,将1,13-二氨基-7,8,14,15,16,17,18,19-八氢-6H-二苯并[b,j][1,12,4,9]二氧杂二氮杂环十五-3,11-二甲酰胺(140mg, 0.327mmol)在MeOH(5mL)中搅拌且用溴化氰(69.2mg, 0.653mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后将水(10mL)添加至反应混合物,将固体过滤分离且真空干燥过夜以得到标题化合物(100mg, 0.188mmol, 57.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 7.04 (d,  $J=2.01\text{Hz}$ , 2H), 6.97 (d,  $J=1.76\text{Hz}$ , 2H), 4.30 (s, 4H), 3.04 (br. s., 4H), 2.46-2.33 (m, 2H), 1.45 (br. s., 4H)。LCMS (LCMS方法D)  $R_t=0.47$ mins,  $[M+H]^+=479.3$ 。

[1358] 实施例9

[1359] 步骤5: 1,15-二(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺

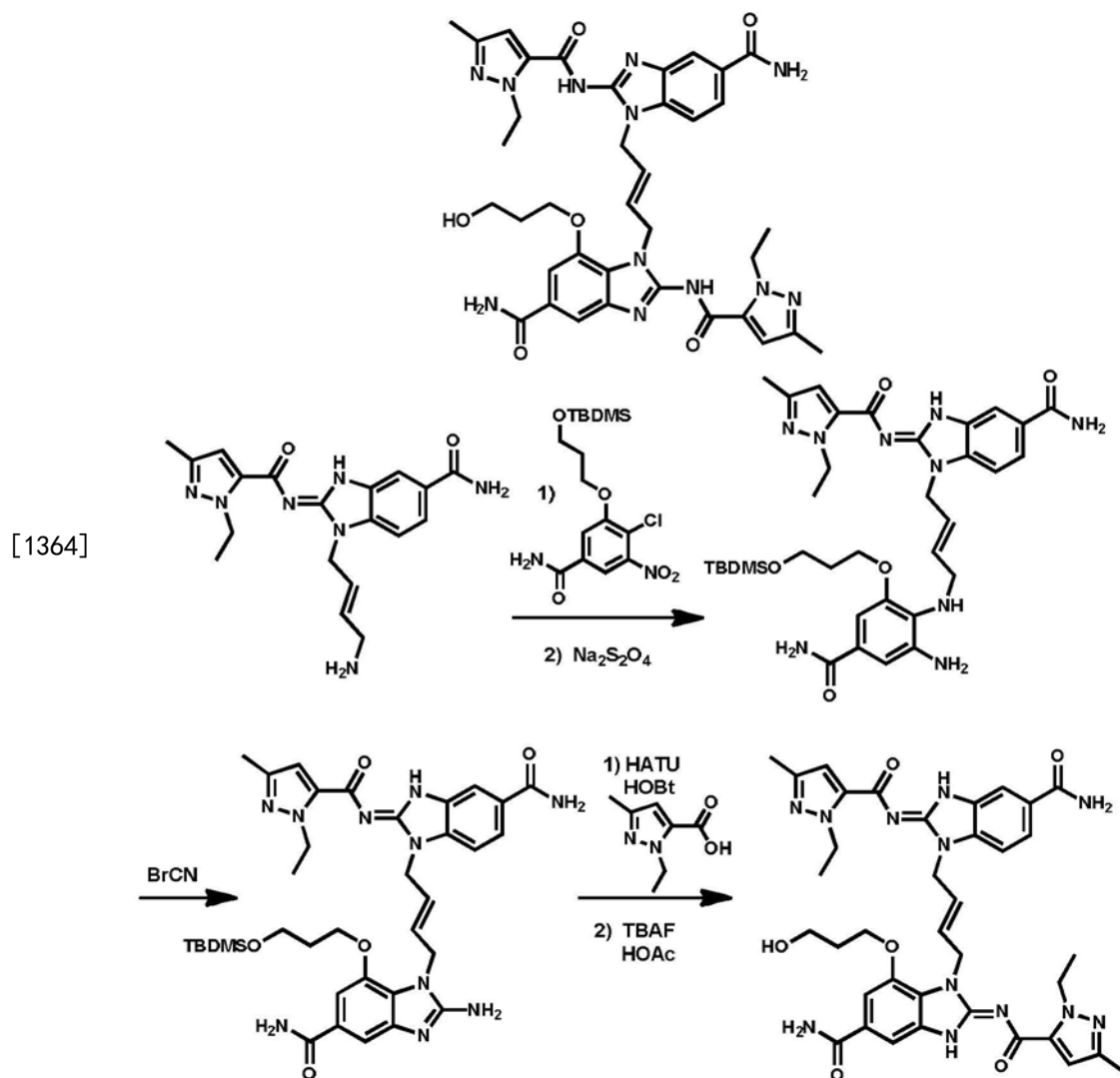
[1360]



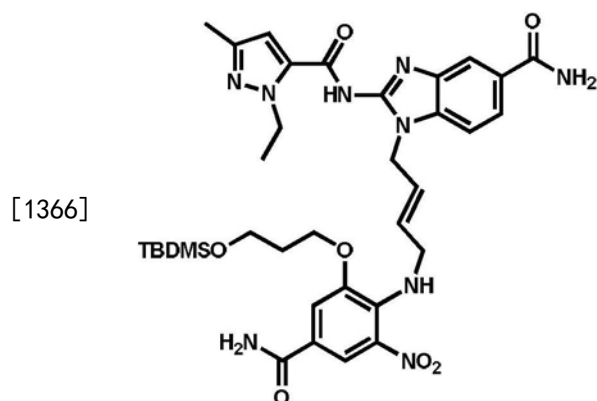
[1361] 向20mL反应瓶添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(90mg, 0.581mmol)、2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(221mg, 0.581mmol)、DIPEA(0.135mL, 0.775mmol)、DMF(5mL), 然后添加1,15-二氨基-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺(90mg, 0.194mmol)。将反应瓶密封且加热至140℃保持30分钟。将水(20mL)添加至溶液, 所得固体过滤分离且风干以得到棕色固体。粗产物然后溶于DMSO(6mL)且添加水(20mL)。所得固体过滤分离且真空干燥以得到1,15-二(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂环十五并[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-4,12-二甲酰胺(50mg, 0.063mmol, 32.7%产率), 其为浅棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s., 2H), 8.00(br.s., 2H), 7.67(s, 2H), 7.46(s, 2H), 7.37(br.s., 2H), 6.59(s, 2H), 4.60(d, J=6.78Hz, 4H), 4.48(d, J=4.52Hz, 4H), 4.38(br.s., 4H), 2.55(s, 6H), 2.12(s, 4H), 2.06(d, J=6.02Hz, 2H), 1.33(t, J=7.03Hz, 6H) LCMS(LCMS方法D) Rt=0.92mins, [M+H]<sup>+</sup>=751.5.

[1362] 实施例10

[1363] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



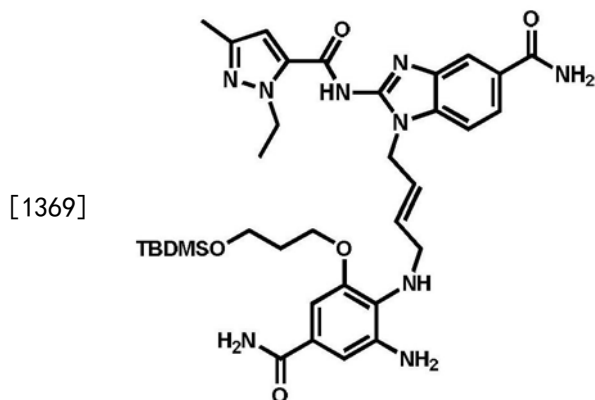
[1365] 步骤1: (E)-1-(4-((2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1367] 将包含 (E)-1-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐 (517mg, 1.24mmol, 在 DMSO (10mL) 中) 的微波管用 TEA (0.28mL, 2.0mmol) 处理, 然后用  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (274mg, 1.98mmol) 和 3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺 (385mg, 0.990mmol) 处理。将反应加热至  $75^\circ\text{C}$ 。7 小时

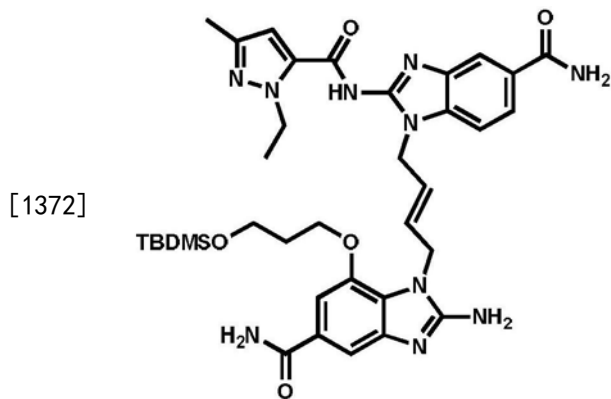
后,将混合物浓缩,且残余物通过硅胶纯化,用10-90%EtOAc洗脱以去除杂质,然后用DCM中的0-10%MeOH洗脱以得到标题化合物(200mg,0.273mmol,28%产率),其为橙色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.16 (d, *J*=1.52Hz, 1H), 7.94-8.08 (m, 3H), 7.74 (d, *J*=8.11Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.31-7.43 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.74-5.81 (m, 2H), 4.80 (br. s., 2H), 4.59 (d, *J*=6.84Hz, 2H), 4.13 (br. s., 2H), 4.01 (t, *J*=6.08Hz, 2H), 3.63 (t, *J*=5.96Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.33 (t, *J*=7.10Hz, 3H), 0.74-0.82 (m, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS (LCMS方法D): *R*<sub>t</sub>=1.23分钟,  $[M+H]^+$ =734.6

[1368] 步骤2: (E)-1-(4-((2-氨基-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



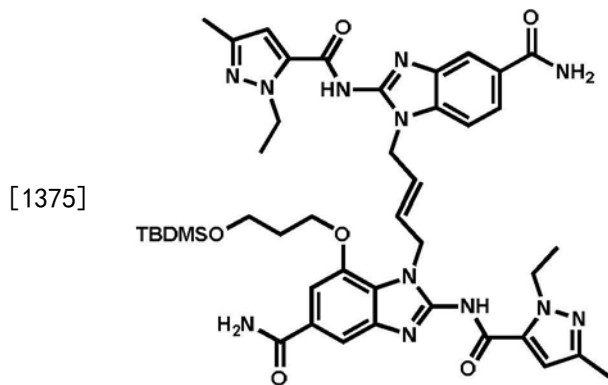
[1370] 将(E)-1-(4-((2-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(1g,1.363mmol)悬浮于MeOH(20mL),添加氢氧化铵(4.62mL,34.1mmol)且在室温搅拌5mins。然后添加亚硫酸氢钠(1.675g,8.18mmol)在水(5mL)中的溶液。60mins后,添加EtOAc(300ml)且将混合物用水(50mlx3)萃取。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且真空浓缩以得到标题化合物(710mg,1.009mmol,74.0%产率),为淡黄色固体,将其使用而不用进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.80 (br. s., 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97 (br. s., 1H), 7.75 (dd, *J*=8.49, 1.14Hz, 1H), 7.63 (br. s., 1H), 7.28-7.41 (m, 2H), 7.00 (br. s., 1H), 6.84 (d, *J*=1.52Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=1.52Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.79-5.96 (m, 1H), 5.64-5.78 (m, 1H), 4.81 (d, *J*=4.82Hz, 2H), 4.68 (br. s., 2H), 4.61 (d, *J*=7.10Hz, 2H), 3.92 (t, *J*=5.83Hz, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 3.63 (t, *J*=6.08Hz, 2H), 3.57 (br. s., 2H), 2.17 (s, 3H), 1.70-1.82 (m, 2H), 1.34 (t, *J*=7.10Hz, 3H), 0.68-0.83 (m, 9H), -0.06 (s, 6H); LCMS (LCMS方法J): *R*<sub>t</sub>=1.05分钟,  $[M+H]^+$ =704.3

[1371] 步骤3: (E)-2-氨基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1373] 在室温向(E)-1-(4-((2-氨基-6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(120mg, 0.170mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加溴化氰(36mg, 0.34mmol)。2小时后,将反应浓缩,且添加EtOAc(10mL)。搅拌30分钟后,将固体过滤分离,且用EtOAc洗涤以得到标题化合物(120mg, 0.165mmol, 97%产率),其为浅棕色固体,将其使用而不用进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.00(d, J=1.27Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.36, 1.77Hz, 1H), 7.49(d, J=1.27Hz, 1H), 7.39-7.45(m, 1H), 7.36(d, J=1.27Hz, 1H), 6.61(s, 1H), 5.82-5.99(m, 2H), 4.96-5.01(m, 2H), 4.56-4.65(m, 2H), 4.12(t, J=6.21Hz, 2H), 3.62-3.75(m, 2H), 2.18-2.29(m, 3H), 1.79(t, J=6.21Hz, 2H), 1.24-1.54(m, 5H), 0.84-0.98(m, 9H)、-0.01-0.11(m, 6H); LCMS(LCMS方法D): Rt=0.97分钟, [M+H]<sup>+</sup>=729.5

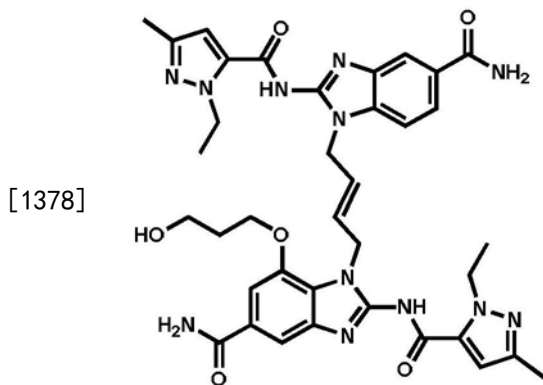
[1374] 步骤4: (E)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1376] 向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(33mg, 0.21mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加HATU(75mg, 0.20mmol)和HOBT(12.6mg, 0.082mmol)。在室温搅拌10分钟后,添加三乙胺(0.09mL, 0.66mmol),然后添加(E)-2-氨基-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(120mg, 0.165mmol)且在室温继续反应。3天后,通过滴加水使固体从反应析出。将固体过滤分离且用水洗涤。将固体然后通过硅胶纯化(12g HP Gold柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱。将所需级分合并且浓缩以得到标题化合物(29mg, 0.034mmol, 20%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, THF-d<sub>4</sub>) δppm 12.53(br. s., 2H), 8.00(d, J=1.01Hz, 1H), 7.61(d, J=1.01Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.36, 1.52Hz,

1H), 7.36 (d, J=6.84Hz, 2H), 7.29 (d, J=1.01Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.36Hz, 1H), 6.83 (br.s., 2H), 6.66 (d, J=2.28Hz, 2H), 6.06 (dt, J=15.46, 5.58Hz, 1H), 5.87 (dt, J=15.46, 5.83Hz, 1H), 5.09 (d, J=5.32Hz, 2H), 4.89 (d, J=5.58Hz, 2H), 4.59-4.72 (m, 4H), 3.97 (t, J=6.21Hz, 2H), 3.69 (t, J=5.96Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.40 (td, J=7.03, 1.14Hz, 6H), 0.82-0.94 (m, 9H), -0.03-0.09 (m, 6H); LCMS (LCMS方法D): Rt=1.21分钟,  $[M/2+H]^+=433.6$

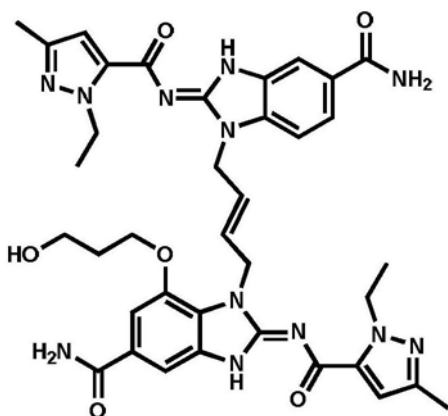
[1377] 步骤5: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1379] 在室温向 (E)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (25mg, 0.029mmol) 和 THF 中的 1M TBAF (0.058mL, 0.058mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液中添加乙酸 (3.3μL, 0.058mmol)。将反应浓缩 12hr 后, 用乙醚和 EtOAc 研磨, 且进一步通过硅胶纯化 (12g Gold 柱), 用 DCM 中的 0-25% 甲醇洗脱。所需级分浓缩以得到标题化合物 (7mg, 9μmol, 32% 产率), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, THF-d<sub>4</sub>) δppm 12.51 (br.s., 2H), 8.01 (d, J=1.01Hz, 2H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.33 (d, J=1.01Hz, 2H), 7.14-7.20 (m, 2H), 6.00-6.15 (m, 2H), 5.82-5.96 (m, 2H), 5.05-5.13 (m, 4H), 4.04 (t, J=6.59Hz, 4H), 3.78-3.90 (m, 5H), 2.19 (d, J=2.03Hz, 6H), 1.87-2.00 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 6H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.79分钟,  $[M+H]^+=751.4$ 。

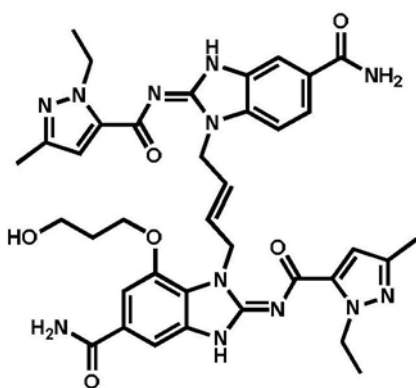
[1380] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在, 例如, 作为 (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1381]



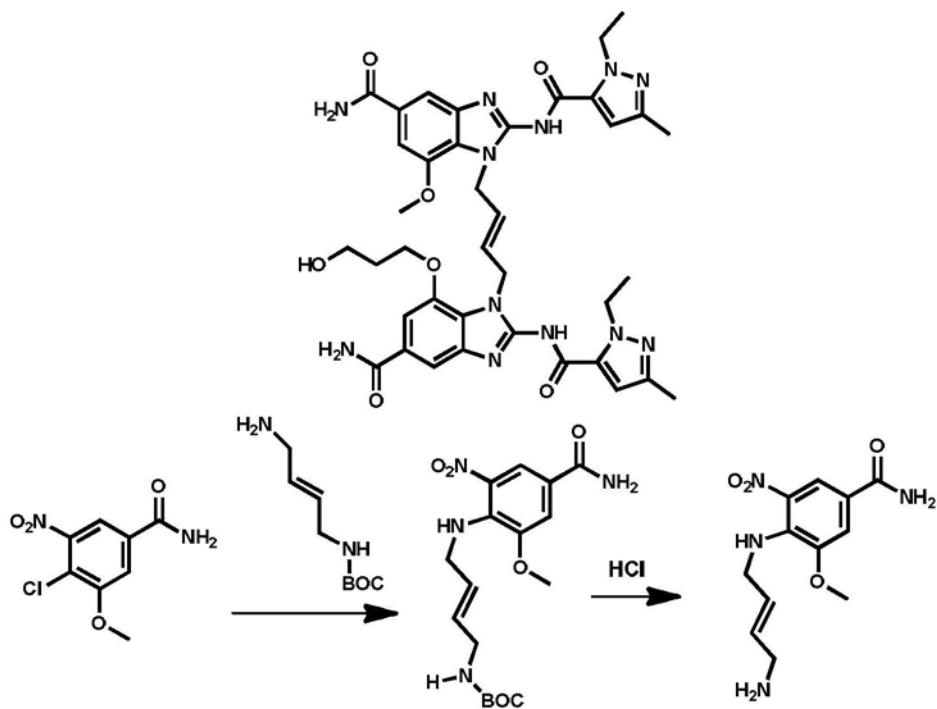
[1382] 或 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1383]

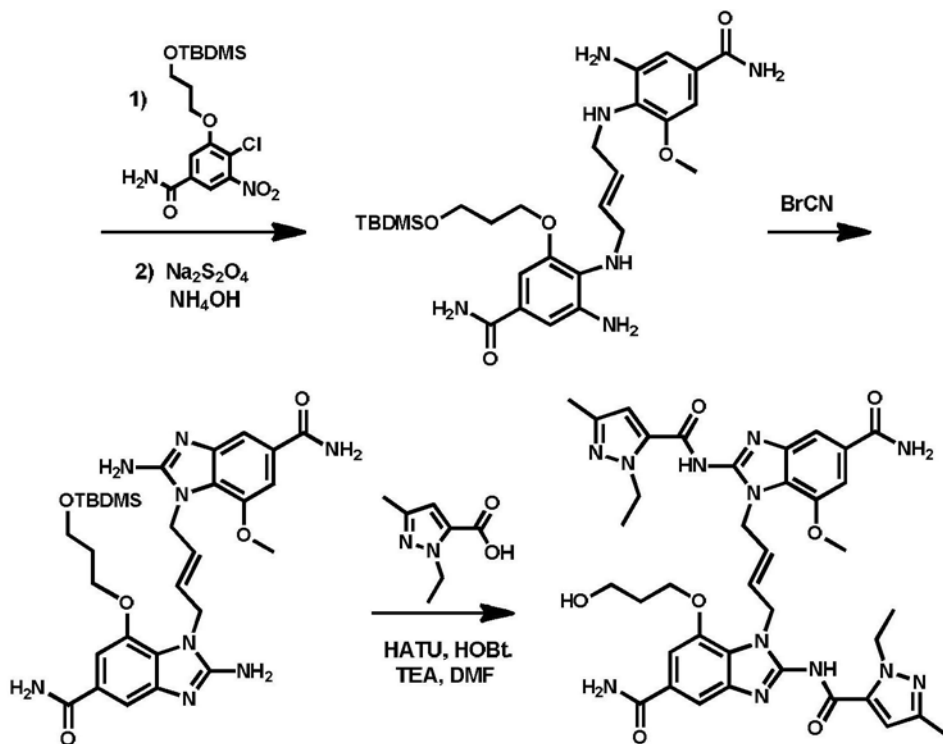


[1384] 实施例11

[1385] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

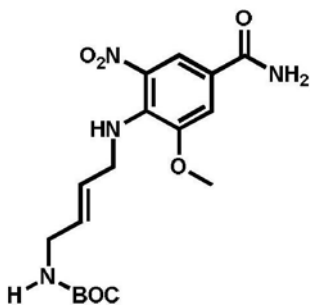


[1386]



[1387] 步骤1: (E) - (4 - ((4 - 氨基甲酰基 - 2 - 甲氧基 - 6 - 硝基苯基) 氨基) 丁 - 2 - 烯 - 1 - 基) 氨基甲酸叔丁酯

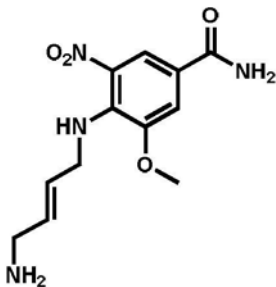
[1388]



[1389] 向4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺(1.50g,6.50mmol)在EtOH(25mL)中的悬浮液中添加(E)-(4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.454g,7.81mmol)和DIEA(3.4mL,20mmol)。将反应在120℃在封闭管中搅拌过夜且冷却至室温。所得橙色固体通过过滤收集且用EtOH洗涤以得到标题化合物(2.10g,5.52mmol,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.19(d,J=1.77Hz,1H)8.03(br.s.,1H)7.76(t,J=6.08Hz,1H)7.55(d,J=1.52Hz,1H)7.34(br.s.,1H)6.95(t,J=5.45Hz,1H)5.53(br.s.,2H)4.09(br.s.,2H)3.88(s,3H)3.48(br.s.,2H)1.35(s,9H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.89分钟,[M-t-Bu+H]<sup>+</sup>=325.1

[1390] 步骤2:(E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐

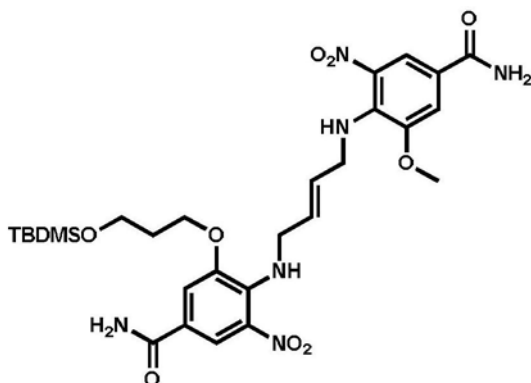
[1391]



[1392] 向(E)-(4-((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,47.3mmol)在甲醇(50mL)中的悬浮液中缓慢添加4M HCl在二噁烷中的溶液(100mL,400mmol)。将反应混合物在室温搅拌1hr,然后所得固体过滤分离,用Et<sub>2</sub>O(100mL X3)洗涤3次,且在高真空进行柱干燥以提供标题化合物(13.90g,43.9mmol,93%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.22(d,J=2.03Hz,1H),7.76-8.16(br.m.,5H),7.60(d,J=2.03Hz,1H),7.37(br.s.,1H),5.87(dt,J=15.52,5.80Hz,1H),5.62(dt,J=15.65,6.37Hz,1H),4.18(d,J=5.32Hz,2H),3.90(s,3H),3.40(t,J=5.70Hz,2H);LCMS(LCMS方法K):Rt=0.41分钟,[M+H]<sup>+</sup>=281.1

[1393] 步骤3:(E)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺

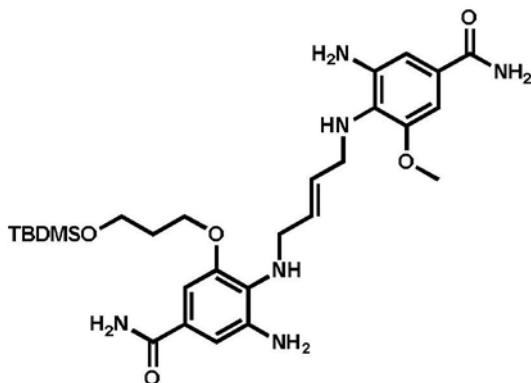
[1394]



[1395] 向(E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐(9.77g, 30.9mmol)在1-丁醇(90mL)中的悬浮液中添加碳酸氢钠(5.18g, 61.7mmol)和DIEA(22.45mL, 129mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,然后添加3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺(10g, 25.7mmol)且将反应混合物在120℃搅拌过夜。溶液冷却至室温且所得深橙色固体过滤分离且用EtOH(15mL)洗涤。粗物质然后在水(100mL)中搅拌10分钟,过滤且用水(100mL)、EtOAc(50mL)和EtOH(20mL)再次洗涤。将材料在真空烘箱中干燥以提供标题化合物(10g, 14.54mmol, 56.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.16(t, J=1.77Hz, 2H), 8.04(br. s., 2H), 7.72(d, J=5.83Hz, 2H), 7.53(s, 2H), 7.35(br. s., 2H), 5.53-5.68(m, 2H), 3.99-4.16(m, 6H), 3.74(t, J=6.08Hz, 2H), 3.43(br. s., 3H), 1.92(t, J=6.08Hz, 2H), 0.74-0.88(m, 9H), 0.00(s, 6H); LCMS(LCMS方法K): Rt=1.32分钟, [M+H]<sup>+</sup>=633.4

[1396] 步骤4: (E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯甲酰胺

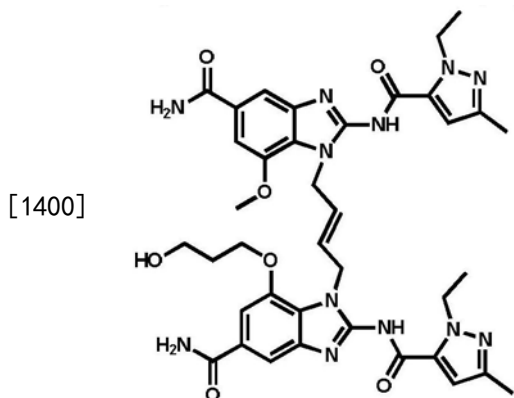
[1397]



[1398] 在0℃向(E)-3-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺(5g, 7.90mmol)在甲醇(120mL)中的溶液中添加亚硫酸氢钠(16.19g, 79mmol)在水(50mL)中的溶液和氢氧化铵(25.6mL, 198mmol)。反应混合物温热至室温。在室温10分钟后,将混合物用EtOAc(100x3)萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且真空浓缩。粗物质通过硅胶色谱法纯化(Isco柱),用具有2%NH<sub>4</sub>OH添加剂的己烷:(EtOH:EtOAc 3:1)(0-100%梯度)洗脱以得到标题化合物(2.1g, 3.34mmol, 42.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.63(br. s., 2H), 6.99(d, J=5.58Hz, 2H), 6.72-6.91(m, 6H), 5.62-5.73(m, 2H), 4.66(d, J=8.36Hz, 4H), 4.00(t, J=5.96Hz, 2H), 3.69-3.84(m, 4H), 3.40-3.49(m, 2H), 3.35(s, 3H), 1.90(t, J=6.08Hz, 2H), 0.79-0.91(m,

9H)、-0.03-0.07 (m, 6H); LCMS (LCMS方法K):  $R_t = 0.46$  分钟,  $[M+H]^+ = 573.3$

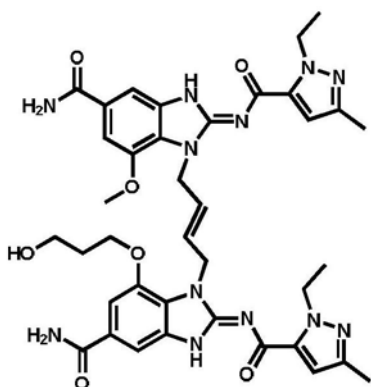
[1399] 步骤5: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1401] 向(E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)苯甲酰胺(1.02g, 1.78mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中添加溴化氰(943mg, 8.90mmol)。在室温搅拌20分钟后,淡黄色固体沉淀,其通过过滤收集,用EtOAc洗涤且通过LCMS测定为~2/3的TBDMS-保护的化合物(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺和~1/3的脱保护的醇(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺的混合物。先后将该混合物(约900mg)和TEA(1.07mL, 7.7mmol)添加至1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(0.89g, 5.78mmol)、HATU(2.2g, 5.78mmol)和HOBT(443mg, 2.89mmol)在DMF(10mL)中的溶液中,该溶液已在室温搅拌15分钟。20小时后,添加5N NaOH水溶液水溶液(3mL)。在室温30分钟后,添加水(30mL),所得白色沉淀通过过滤收集且通过硅胶纯化(40g Isco柱),用DCM中的0-30% MeOH洗脱以得到标题化合物(545mg, 0.684mmol, 经2步的产率为38%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.83 (br. s., 2H), 7.99 (br. s., 2H), 7.64 (d,  $J = 3.04$ Hz, 2H), 7.28-7.42 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 5.84 (br. s., 2H), 4.91 (br. s., 4H), 4.53 (d,  $J = 6.34$ Hz, 4H), 4.06 (t,  $J = 6.34$ Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (t,  $J = 5.96$ Hz, 2H), 2.10 (d,  $J = 2.53$ Hz, 6H), 1.71 (t,  $J = 6.08$ Hz, 2H), 1.27 (td,  $J = 7.03, 1.90$ Hz, 6H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t = 0.85$  分钟,  $[M/2+H]^+ = 391.3833$

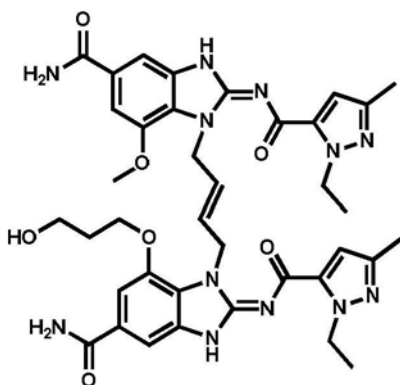
[1402] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在,例如,作为(E)-1-(E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1403]



[1404] 或 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

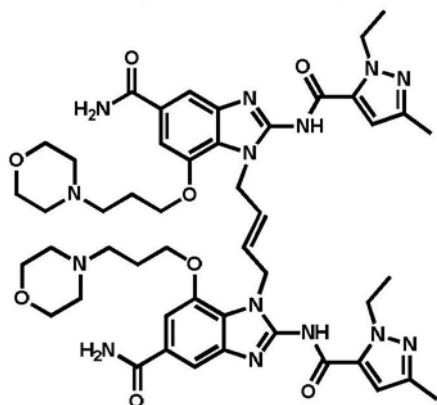
[1405]

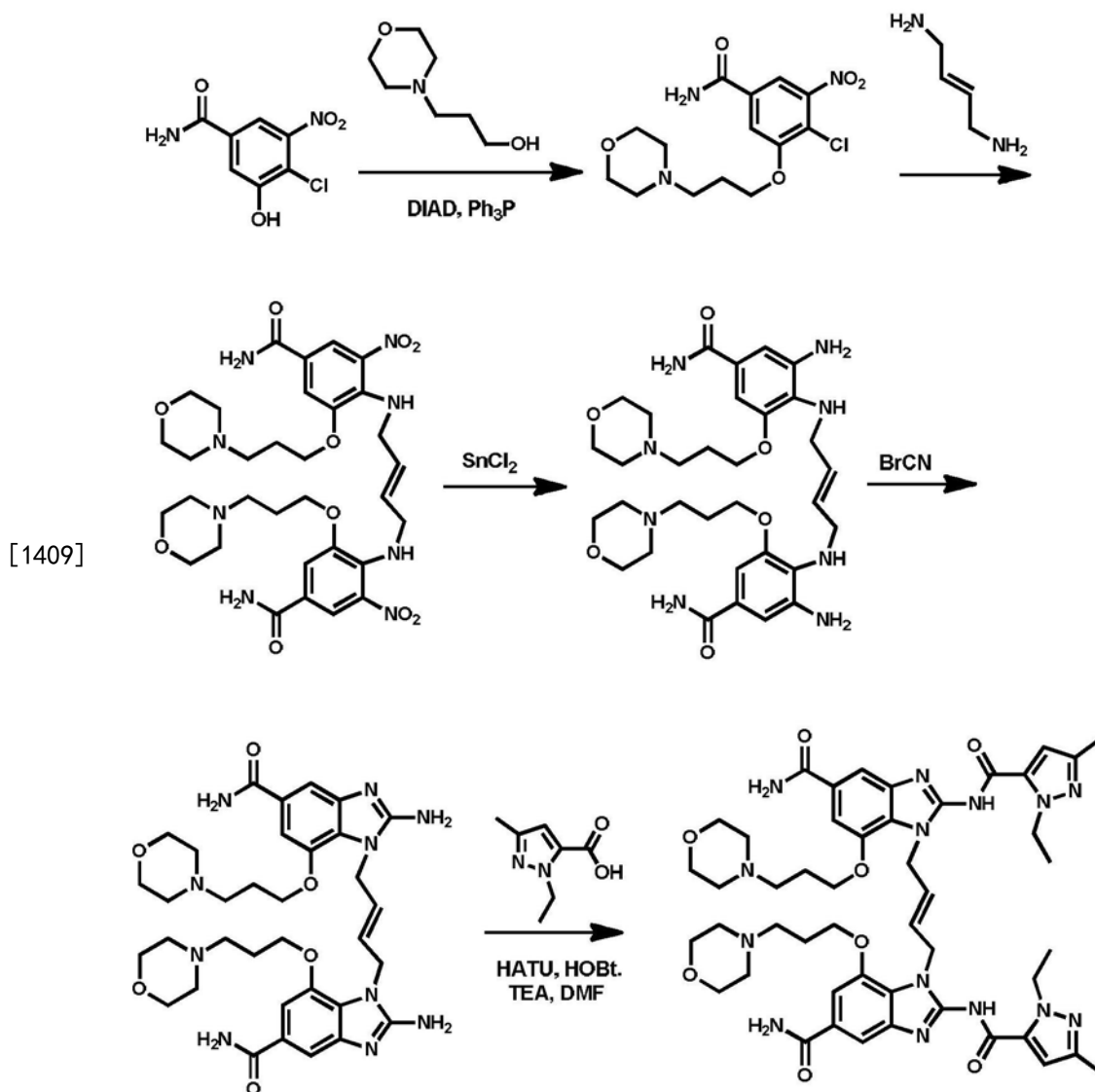


[1406] 实施例12

[1407] (E)-1,1'-((丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

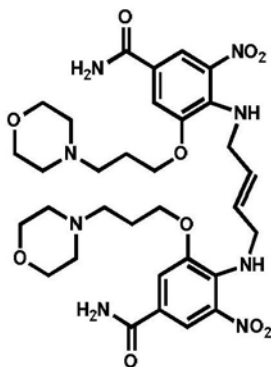
[1408]





硝基苯甲酰胺)

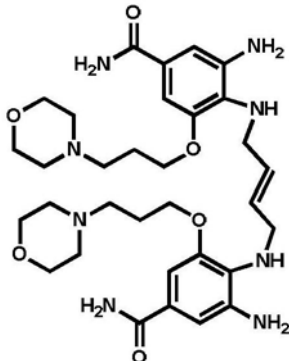
[1414]



[1415] 向(E)-丁-2-烯-1,4-二胺二盐酸盐(171mg,1.07mmol)和4-氯-3-(3-吗啉代丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺(630mg,1.65mmol)在EtOH(4mL)中的悬浮液中添加DIEA(1.0mL,5.8mmol)。反应在120℃在加热块中加热,47小时后,添加额外(E)-丁-2-烯-1,4-二胺二盐酸盐(30mg,0.19mmol)。加热在120℃持续约3天,然后将反应干法装载且在硅胶上纯化(ISCO-Rf 120g柱),用DCM中的0-40%MeOH洗脱以得到标题化合物(130mg,0.186mmol,11%产率),其为亮橙色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.18(d,J=1.77Hz,2H),8.04(br.s.,2H),7.76-7.85(m,2H),7.51(d,J=1.52Hz,2H),7.35(br.s.,2H),5.63(br.s.,2H),4.13(br.s.,4H),4.01(t,J=6.34Hz,4H),3.55(t,J=4.56Hz,8H),2.27-2.42(m,12H),1.86(t,J=6.72Hz,4H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.53分钟,[M+H]<sup>+</sup>=701.4623

[1416] 步骤3: (E)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基二(氮烷二基))二(3-氨基-5-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酰胺)二盐酸盐

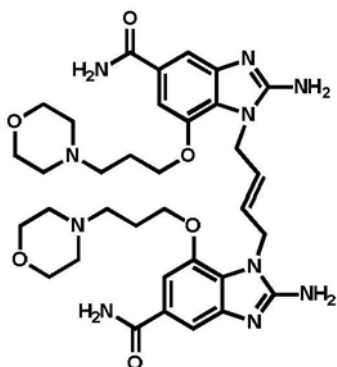
[1417]



[1418] 向在浓HCl水溶液(892μL,10.7mmol)中的氯化锡(II)(40.6mg,0.214mmol)中添加(E)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基二(氮烷二基))二(3-(3-吗啉代丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺)(15mg,0.021mmol)。20分钟后,将反应在冰箱中冷却且15分钟后所得固体通过过滤收集以得到标题化合物(12mg,0.017mmol,79%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.07(br.s.,2H),7.99(br.s.,2H),7.41(br.s.,2H),7.05(s,2H),6.91(br.s.,2H),5.94(br.s.,2H),3.97-4.08(m,8H),3.78-3.88(m,8H),3.48(d,J=12.17Hz,4H),3.35-3.43(m,4H),3.05-3.19(m,4H),2.21(br.s.,4H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.34分钟,[M/2+H]<sup>+</sup>=321.3990

[1419] 步骤4: (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二氢溴酸盐

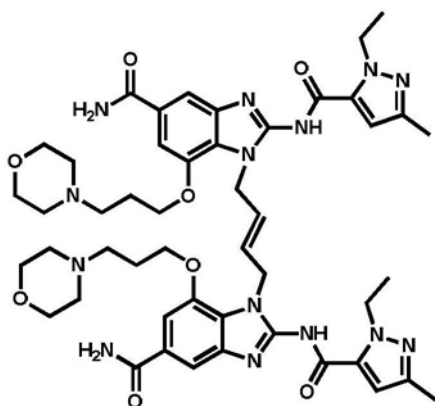
[1420]



[1421] 向(E)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基二(氮烷二基))二(3-氨基-5-(3-吗啉代丙氧基)苯甲酰胺)二盐酸盐(102mg,0.143mmol)在水(1.4mL)中的溶液中添加溴化氰(136mg,1.29mmol)。在室温2天后,将反应滴加至乙腈(~100mL)中,且所得白色固体通过过滤收集以得到标题化合物(76mg,0.09mmol,62%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.21(br.s.,2H),11.16(br.s.,2H),8.88(br.s.,2H),8.13(br.s.,2H),7.55(s,2H),7.50(br.s.,2H),7.42(s,2H),5.71(br.s.,2H),4.91(br.s.,4H),4.13(br.s.,4H),3.97(br.s.,4H),3.82(br.s.,4H),3.29-3.40(m,4H),3.17(br.s.,4H),2.99-3.09(m,4H)2.08(br.s.,4H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.28分钟,[M+H]<sup>+</sup>=691.6058

[1422] 步骤5:(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1423]



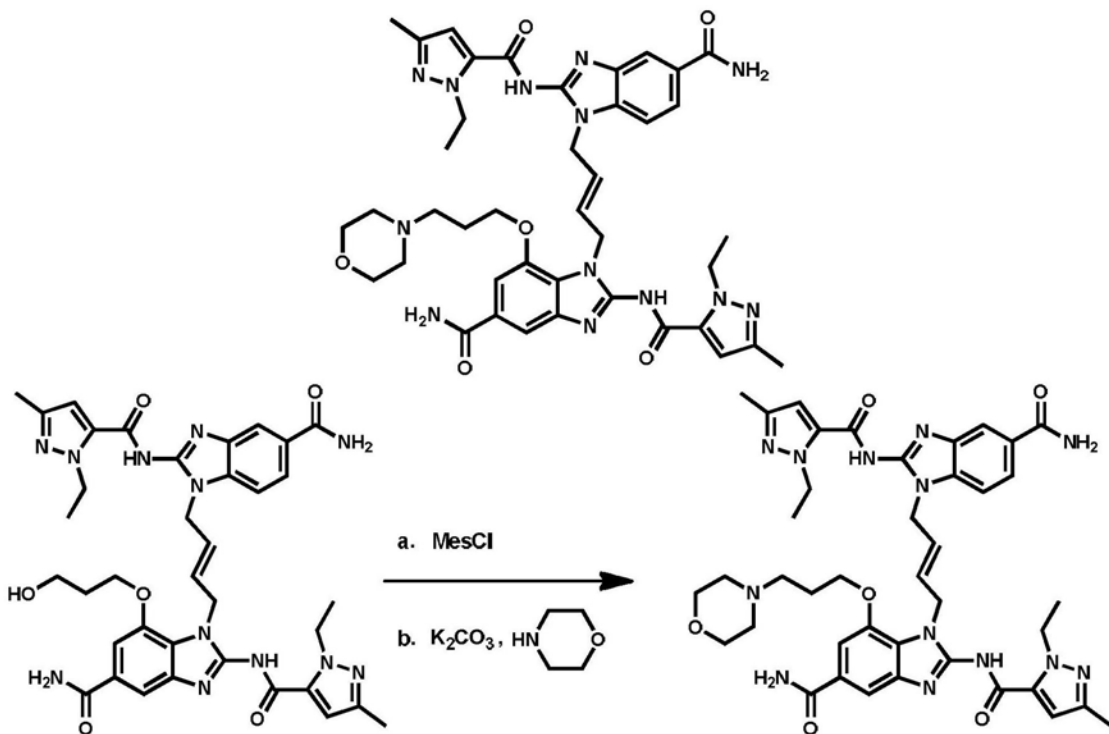
[1424] 向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(133mg,0.862mmol)、HATU(328mg,0.862mmol)和HOBt(66.0mg,0.431mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(1150μL)中的溶液中添加(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二氢溴酸盐(209mg,0.245mmol)和TEA(240μL,1.724mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(4598μL)中的悬浮液。将反应在室温搅拌过夜。将反应在氮气流下浓缩至干。将所得残余物溶于甲醇且干法装载至硅胶用于通过ISCO-Rf纯化,40g,0%-50%甲醇,DCM。所需级分浓缩至干以得到(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(112mg,0.115mmol,47%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s.,2H),7.98(br.s.,2H),7.66(d,J=1.01Hz,2H),7.36(br.s.,2H),7.25(s,2H),6.58(s,2H),5.82(br.s.,2H),4.92(br.s.,4H),4.57(q,J=7.10Hz,4H),3.85(t,J=5.96Hz,4H),3.45(t,J=4.18Hz,8H),2.09-2.24(m,18H),1.54(t,J=6.72Hz,4H),1.32(t,J=7.10Hz,6H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.65分钟,[M+H]<sup>+</sup>

=963.938

[1425] 实施例13

[1426] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1427]



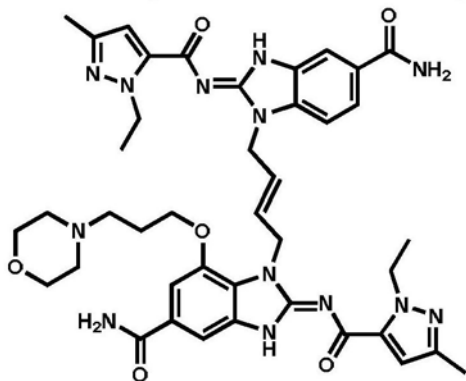
[1428] 步骤1:向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(17mg,0.023mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加三乙胺(9.5μL,0.068mmol)。在室温10分钟后,添加甲磺酰氯(2.1μL,0.027mmol)。2小时后,LCMS指示存在甲磺酸(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯,且反应混合物直接用于下一反应。LCMS(LCMS方法D):Rt=0.80分钟,[M+H]<sup>+</sup>=751.6010。

[1429] 步骤2:向甲磺酸(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯(18mg,0.022mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加吗啉(9.5μL,0.11mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(9.0mg,0.065mmol)。在室温5hr后,将反应加热至45℃保持2hr,然后浓缩。残余物通过硅胶纯化用DCM中的0-20%MeOH洗脱以得到标题化合物(7mg,9μmol,39%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 7.99(d,J=1.27Hz,1H),7.73(dd,J=8.36,1.52Hz,1H),7.59(d,J=1.27Hz,1H),7.36(d,J=8.62Hz,1H),7.28(d,J=1.27Hz,1H),6.64(s,1H),6.57(s,1H),5.92-6.05(m,1H),5.73-5.88(m,1H),4.51-4.71(m,4H),4.00(t,J=6.21Hz,2H),3.56-3.67(m,8H),2.27-2.46(m,6H),2.22(d,J=10.39Hz,6H),1.83(dt,J=14.19,6.84Hz,2H),1.26-1.44(m,6H);LCMS(LCMS方法D):Rt=

0.73分钟,  $[M/2+H]^+ = 410.9876$

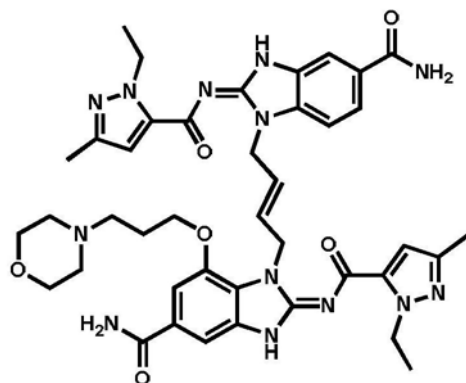
[1430] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在, 例如, 作为 (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1431]



[1432] 或 (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

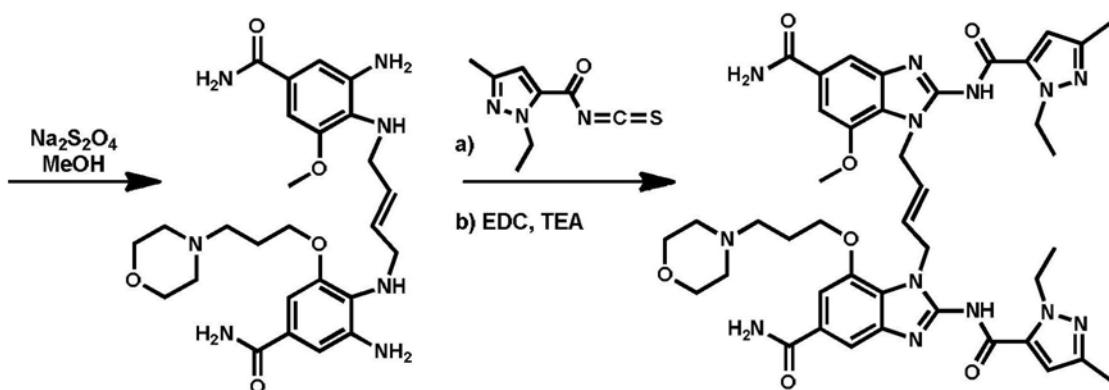
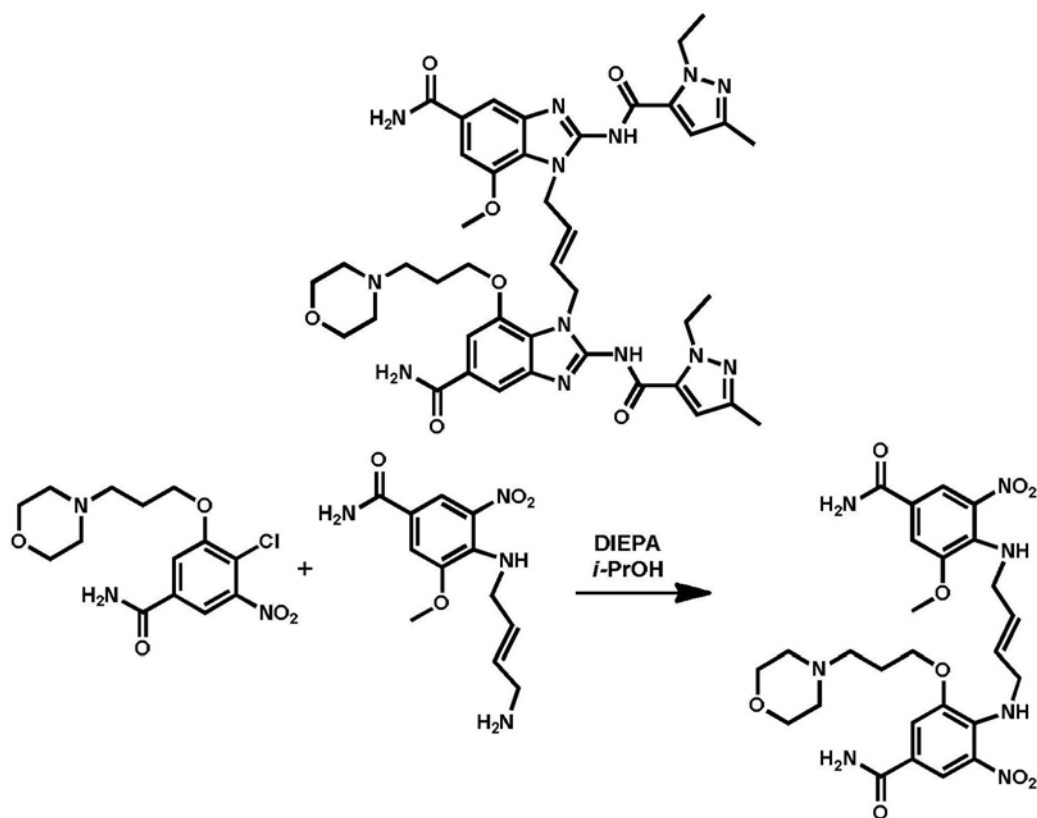
[1433]



[1434] 实施例14

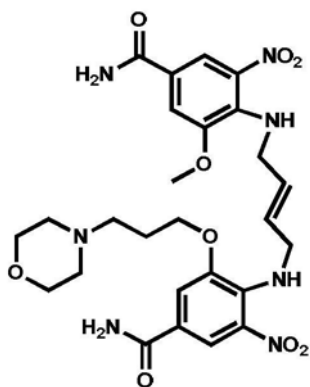
[1435] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三盐酸盐

[1436]



[1437] 步骤1: (E)-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-(3-吗啉代丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺

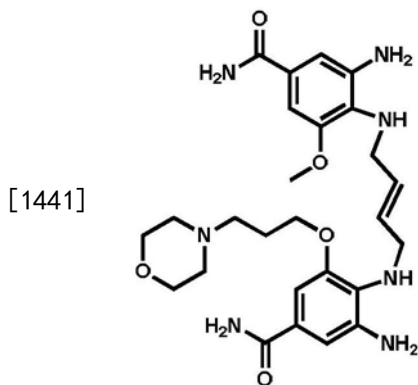
[1438]



[1439] (E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺盐酸盐 (1.7g, 5.37mmol)、4-氯-3-(3-吗啉代丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺 (1.655g, 4.81mmol)、*i*-PrOH

(15ml) 和DIPEA (2.94ml, 16.85mmol) 分配在两个24mL小瓶中, 然后将小瓶加盖, 加热至120℃保持42小时。将固体过滤分离, 用i-PrOH (2x 3mL) 冲洗以得到(E)-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-(3-吗啉代丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (1.95g, 2.79mmol, 51.9%产率), 其为砖红色固体。LCMS (LCMS方法K): Rt=0.60分钟,  $[M+H]^+=588.2$

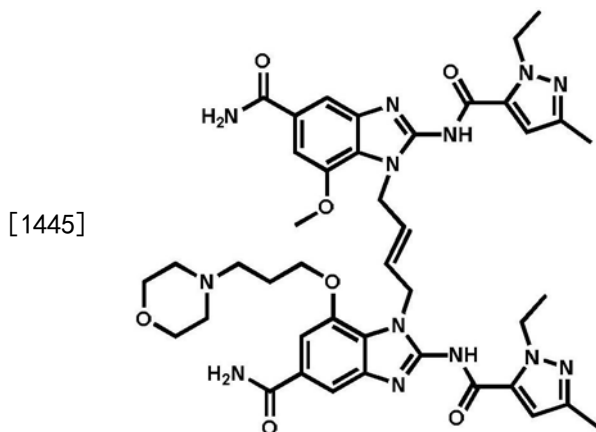
[1440] 步骤2: (E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-(3-吗啉代丙氧基)苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺



[1442] 在室温, 向(E)-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-(3-吗啉代丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺 (4.6g, 6.65mmol) 在MeOH (83.0mL) 的溶液中添加亚硫酸氢钠 (19.08g, 93.0mmol) 在水 (70mL) 中的溶液。15分钟后, 添加固体碳酸氢钠 (24克)。10分钟后, 将反应过滤, 且固体用MeOH (4x 20mL) 冲洗。合并的滤液在硅藻土上浓缩, 且通过干法装载至硅胶 (80g Gold柱) 纯化, 用DCM中的2-40% (10:1MeOH:NH<sub>4</sub>OH水溶液) 洗脱以得到标题化合物 (1.81g, 3.26mmol, 49%产率), 其为深黄色膜。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.64 (br. s., 2H), 6.99 (br. s., 2H), 6.85 (dd, J=5.07, 1.77Hz, 2H), 6.78 (dd, J=4.31, 1.77Hz, 2H), 5.63-5.72 (m, 2H), 4.66 (d, J=8.11Hz, 4H), 3.96 (t, J=6.21Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.51-3.60 (m, 6H), 3.17 (br. s., 4H), 2.43 (t, J=7.10Hz, 2H), 2.35 (br. s., 4H), 1.87 (t, J=6.72Hz, 2H); LCMS (LCMS方法K): Rt=0.37分钟,  $[M+H]^+=528.4$

[1443] 步骤3: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基

[1444] -1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三盐酸盐

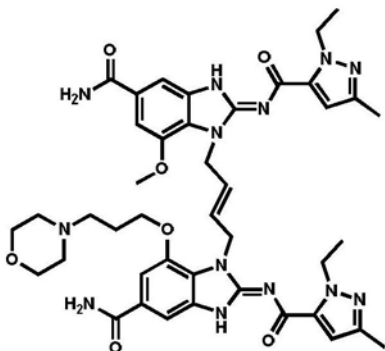


[1446] 在0℃, 向(E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-(3-吗啉代丙氧基)苯

基)氨基)-丁-2-烯-1-基)氨基)-5-甲氧基苯甲酰胺 (368mg, 0.697mmol) 在DMF (6.97mL) 中的溶液中添加0.4M异硫氰酸1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯在二噁烷中的溶液 (2.0mL, 0.80mmol)。~10分钟后, 添加额外部分的0.4M异硫氰酸1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯在二噁烷中的溶液 (0.5mL, 0.20mmol), ~15分钟后, 添加最终部分 (0.5mL, 0.20mmol)。35分钟总反应时间后, 添加EDC (334mg, 1.74mmol), 然后添加三乙胺 (0.486mL, 3.49mmol)。混合物温热至室温且搅拌过夜 (~14小时)。该反应用3:1水:饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液 (40mL) 淬灭且用3:1氯仿:乙醇 (2X 40mL) 萃取。合并的有机相用水 (20mL) 洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩。所得残余物通过硅胶纯化 (40g Gold柱), 用DCM中的2-40% (10:1MeOH:aq NH<sub>4</sub>OH) 洗脱以得到纯的物质, 其为游离碱。该产物部分溶于MeOH且用4M HCl在二噁烷中的溶液 (0.35mL, 1.40mmol) 处理, 然后浓缩。残余物溶于MeCN-水且冻干以得到标题化合物 (403.6mg, 0.421mmol, 60%产率), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.70 (dd, J=2.66, 1.14Hz, 2H), 7.42 (d, J=1.27Hz, 2H), 6.72 (d, J=3.04Hz, 2H), 5.79-6.12 (m, 2H), 5.19 (dd, J=11.03, 5.45Hz, 4H), 4.61-4.81 (m, 4H), 4.00-4.25 (m, 4H), 3.79-3.96 (m, 5H), 3.45 (d, J=12.42Hz, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 3.14 (td, J=12.23, 3.68Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.07-2.25 (m, 2H), 1.46 (td, J=7.10, 3.80Hz, 6H); LCMS (LCMS方法K): Rt=0.68分钟, [M+H]<sup>+</sup>=850.6。上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在, 例如, 作为

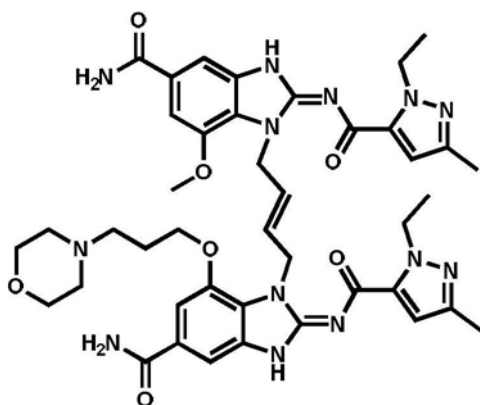
[1447] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三盐酸盐

[1448]



[1449] 或(Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三盐酸盐

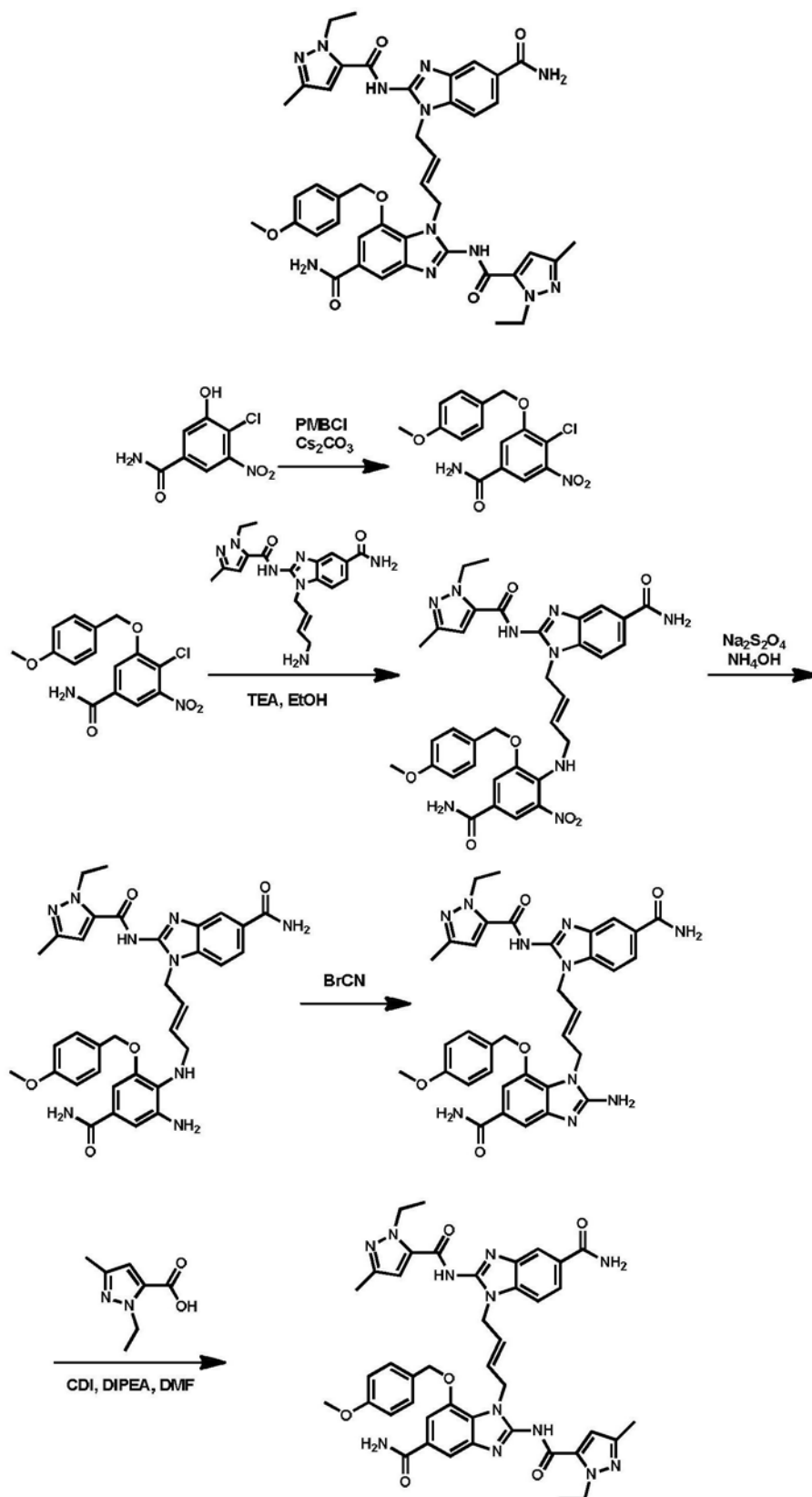
[1450]



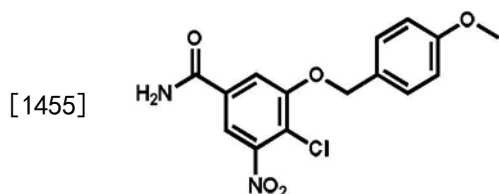
[1451] 实施例15

[1452] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1453]

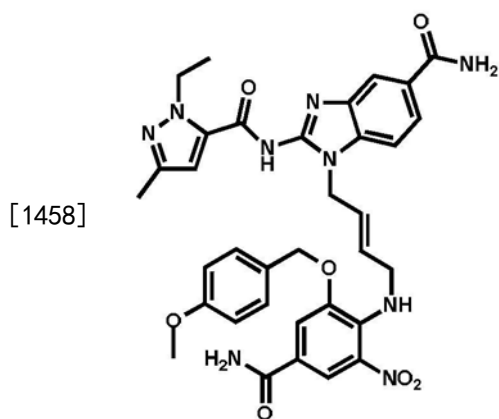


[1454] 步骤1: 4-氯-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-5-硝基苯甲酰胺



[1456] 将4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(942mg, 4.35mmol)溶于DMF(7mL), 添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.559g, 4.78mmol), 然后添加4-甲氧基苄基氯(0.622mL, 4.57mmol)且将反应混合物在室温搅拌24小时。在剧烈搅拌下, 滴加水(15mL)且所得固体搅拌5分钟, 过滤收集且用水冲洗以得到标题化合物(1.26g, 3.74mmol, 82%产率), 其为浅橙色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.80 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.98 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.13 (br. s., 1H), 5.82 (br. s., 1H), 5.25 (s, 2H), 3.87 (s, 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.03$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=337.1$ .

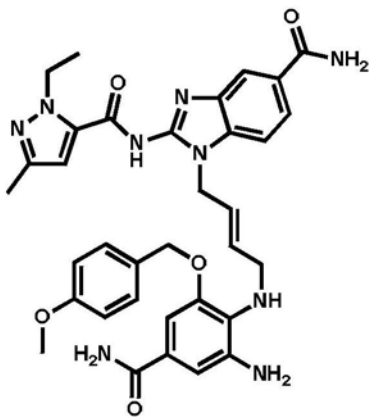
[1457] 步骤2: (E)-1-(4-((4-氨基甲酰基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1459] 向在EtOH(7mL)中搅拌5分钟的(E)-1-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐(1.543g, 3.69mmol, 中间体6)和TEA(1.871mL, 13.42mmol)的混合物中添加4-氯-3-((4-甲氧基苄基)氧基)-5-硝基苯甲酰胺(1.13g, 3.36mmol)且将混合物在密封微波瓶中在120℃加热18小时。冷却至室温后, 将混合物用DCM(50mL)和水(50mL)稀释且出现深色残余物。分离层, 将残余物与有机物合并且浓缩。向粗混合物添加10%MeOH在DCM中的溶液, 所得固体通过过滤收集且用DCM冲洗。向该浓缩滤液再次添加10%MeOH在DCM中的溶液且所得固体通过过滤收集并用DCM冲洗。将两批固体合并以得到标题化合物(559mg, 0.82mmol, 22%产率), 其为橙色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 12.86 (br. s., 1H), 8.19 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.93-8.05 (m, 3H), 7.86 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (dd,  $J=8.4, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29-7.40 (m, 3H), 7.25 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.83 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 6.62 (s, 1H), 5.65-5.75 (m, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.75 (d,  $J=5.1\text{Hz}$ , 2H), 4.58 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.69 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.31 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=0.98$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+=682.5$ .

[1460] 步骤3: (E)-1-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-((4-甲氧基苄基)氧基)苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

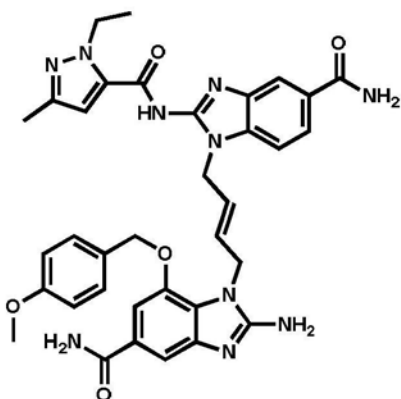
[1461]



[1462] 向(E)-1-(4-((4-氨基甲酰基-2-((4-甲氧基苄基)氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(557mg, 0.817mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加氢氧化铵(1.136mL, 8.17mmol), 然后滴加亚硫酸氢钠(837mg, 4.09mmol)在水(5mL)中的溶液。在室温1小时后, 该反应用EtOAc和水稀释。水溶液用EtOAc萃取, 合并的有机物用饱和NH<sub>4</sub>Cl和盐水洗涤且浓缩以得到标题化合物(335mg, 0.51mmol, 57%产率), 其为橙色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 12.85(br.s., 1H), 8.00(s, 2H), 7.75(dd, J=8.4, 1.5Hz, 1H), 7.66(br.s., 1H), 7.36(br.s., 2H), 7.25-7.31(m, 4H), 7.03(br.s., 1H), 6.83-6.91(m, 4H), 6.64(s, 1H), 5.75-5.84(m, 1H), 5.64-5.73(m, 1H), 4.89(s, 2H), 4.78(d, J=5.1Hz, 2H), 4.69(br.s., 2H), 4.59(q, J=7.0Hz, 2H), 3.91(t, J=7.0Hz, 1H), 3.71(s, 3H), 3.56(br.m., 2H), 2.17(s, 3H), 1.32(t, J=7.1Hz, 3H); LCMS(LCMS方法D): Rt=0.76, [M+H]<sup>+</sup>=652.5.

[1463] 步骤4: (E)-2-氨基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐

[1464]

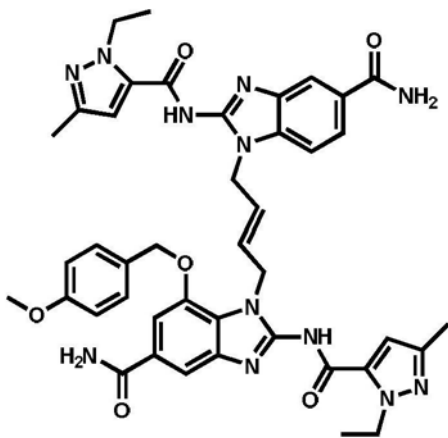


[1465] 向(E)-1-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-((4-甲氧基-苄基)氧基)苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(333mg, 0.460mmol)在MeOH(3mL)中的悬浮液中添加溴化氰(97mg, 0.920mmol)且将反应在室温搅拌2小时。所得固体通过过滤收集且用MeOH冲洗以得到标题化合物(235mg, 0.28mmol, 58%产率), 其为浅橙色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 13.07(br.s., 1H), 12.90(s, 1H), 8.70(br.s., 1H), 8.09(br.s., 1H), 7.98-8.04(m, 2H), 7.73(d, J=8.6Hz, 1H), 7.51(s, 2H), 7.46(br.s., 1H), 7.32-7.40(m, 2H), 7.21(d, J=8.6Hz, 2H), 6.77(d, J=

8.4Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.83-5.92 (m, 1H), 5.53-5.62 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.53 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.72, [M+H]<sup>+</sup>=677.5.

[1466] 步骤5: (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1467]

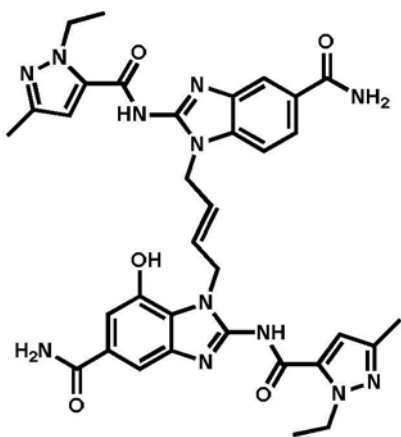


[1468] 在60℃将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(51.4mg, 0.333mmol)和CDI(63.1mg, 0.389mmol)在DMF(3mL)中的溶液搅拌10分钟,然后添加(E)-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-((4-甲氧基苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐(233mg, 0.278mmol)和DIPEA(0.194mL, 1.111mmol)。在90℃加热4小时后,添加额外CDI(20mg)和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(20mg)且加热持续1.5小时。冷却至室温且添加小冰块同时搅拌后,滴加水(5mL)。所得固体通过过滤收集且用水冲洗以得到标题化合物(225mg, 0.27mmol, 95%产率),其为浅棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 12.88 (br. s., 2H), 8.00 (m, 2H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.75 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 5.94 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.85 (br. s., 2H), 4.78 (br. s., 2H), 4.53 (br. m., 4H), 3.65 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.33 (m, 6H); LCMS (LCMS方法F): Rt=2.27分钟, [M+H]<sup>+</sup>=813.9.

[1469] 实施例16

[1470] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二盐酸盐

[1471]

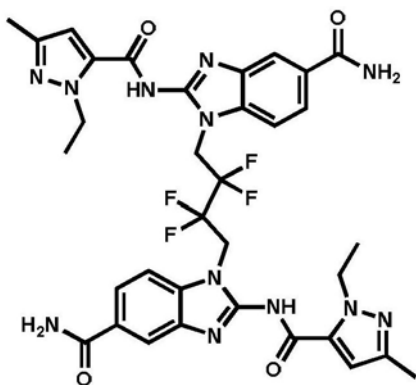


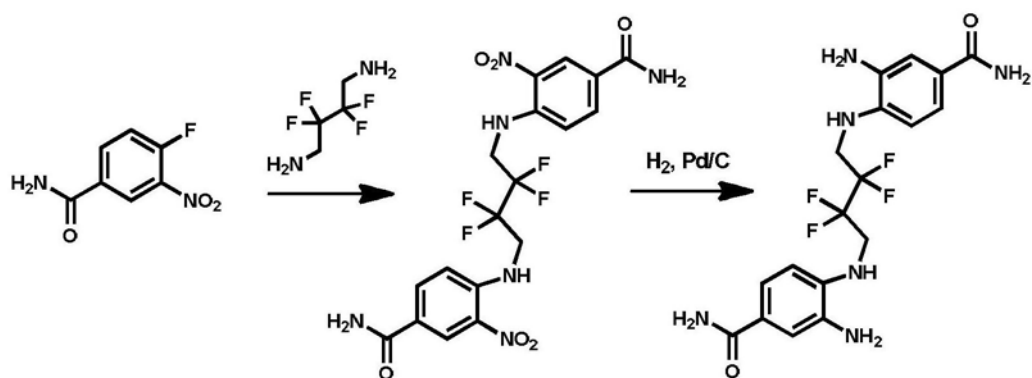
[1472] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]-咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-((4-甲氧基-苄基)氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(210mg, 0.258mmol)在二噁烷(2mL)中的溶液中添加4N HCl在二噁烷中的溶液(0.258mL, 1.03mmol)。在室温30分钟后,将反应加热至50℃保持18小时。添加额外4N HCl在二噁烷中的溶液(0.2mL),再加热5小时后,将反应冷却,所得固体通过过滤收集且用DCM冲洗以得到标题化合物(168mg, 0.219mmol, 81%产率),其为浅褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.01 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.5, 1.6Hz, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.29 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.08-6.18 (m, 1H), 5.89-5.99 (m, 1H), 5.30 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.98-5.04 (m, 2H), 4.65 (dq, J=14.6, 7.2Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.37-1.46 (m, 6H); LCMS (LCMS方法F): Rt=1.73分钟, [M+H]<sup>+</sup>=693.4.

[1473] 实施例17

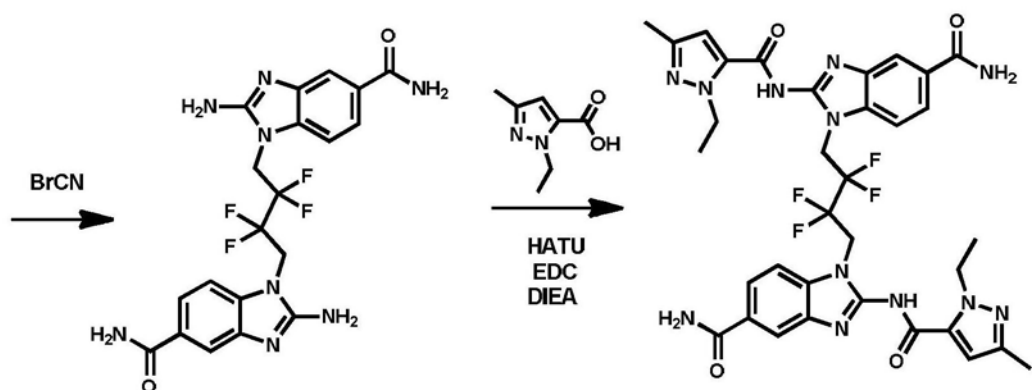
[1474] 1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1475]



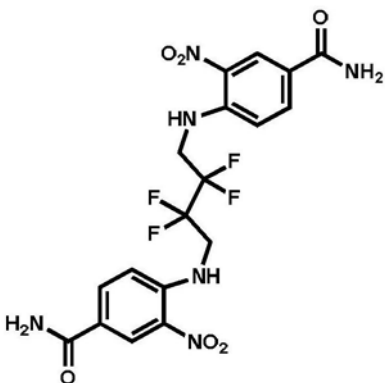


[1476]



[1477] 步骤1: 4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(氮烷二基))二(3-硝基苯甲酰胺)

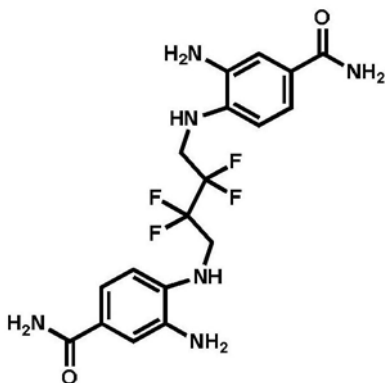
[1478]



[1479] 在室温经5分钟向2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二胺(中间体4)(1.25g, 7.81mmol)和碳酸钾(3.24g, 23.4mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加4-氟-3-硝基苯甲酰胺(3.59g, 19.5mmol), 且反应搅拌过夜。将混合物用水淬灭, 所得固体通过过滤收集且用MeOH研磨以得到标题化合物(600mg, 1.23mmol, 16%产率), 其为黄色固体。LCMS(LCMS方法A): Rt=1.367分钟,  $[M+H]^+=489.0$

[1480] 步骤2: 4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(氮烷二基))二(3-氨基苯甲酰胺)

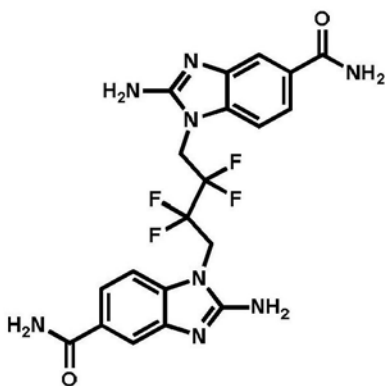
[1481]



[1482] 将4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(氮烷二基))二(3-氨基苯甲酰胺) (1.15g, 2.36mmol) 和Pd/炭 (0.251g, 2.36mmol) 在MeOH (100mL) 中的溶液在H<sub>2</sub>下在30℃搅拌过夜。将反应过滤, 且将滤液浓缩以得到标题化合物 (250mg, 0.584mmol, 25% 产率)。LCMS (LCMS方法A): Rt=1.165分钟, [M+H]<sup>+</sup>=429.1

[1483] 步骤3: 1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

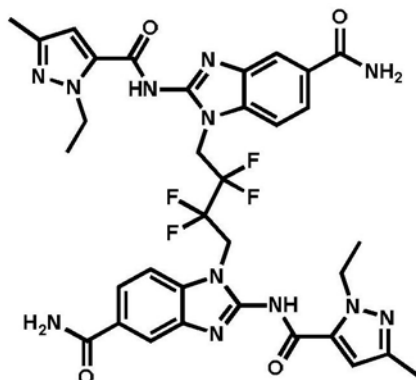
[1484]



[1485] 向4,4'-((2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(氮烷二基))二(3-氨基苯甲酰胺) (20mg, 0.047mmol) 在MeOH (1mL) 和水 (2mL) 中的溶液中添加溴化氰 (29.7mg, 0.280mmol), 且将反应在30℃搅拌过夜。真空去除MeOH且所得固体通过过滤收集以得到标题化合物 (15mg, 0.031mmol, 67% 产率)。LCMS (LCMS方法A): Rt=0.629分钟, [M+H]<sup>+</sup>=479.0

[1486] 步骤4: 1,1'-(2,2,3,3-四氟丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1487]

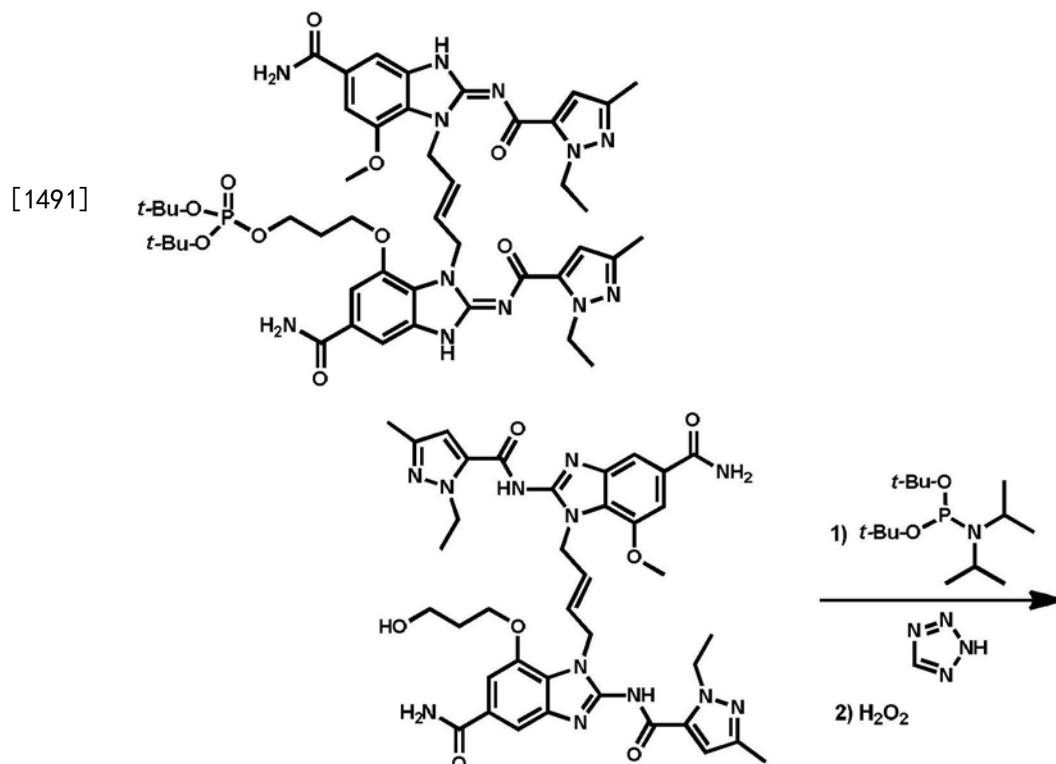


[1488] 在室温向HATU (763mg, 2.01mmol) 和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (227mg, 1.47mmol) 在DMF (20mL) 中的溶液中一次性添加EDC (385mg, 2.01mmol)、1,1'-(2,2,3,3-四

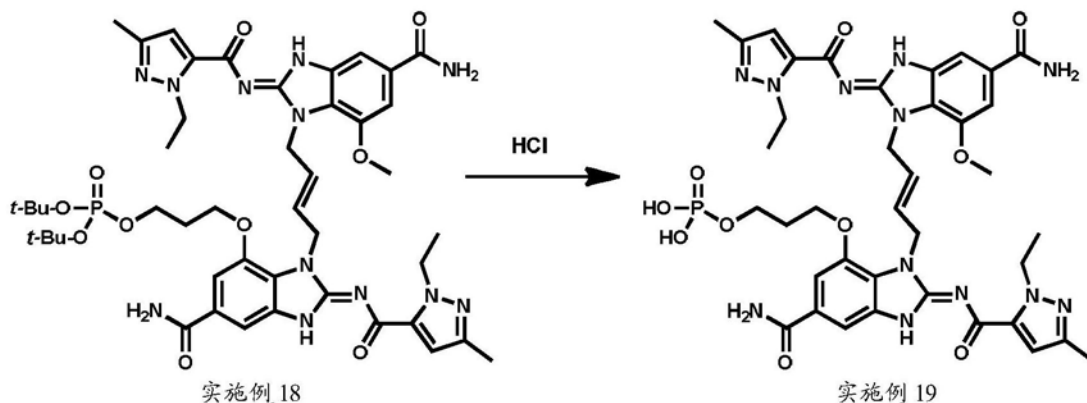
氟丁烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(320mg,0.667mmol)和DIEA(0.467mL,2.68mmol)。将反应加热至70℃保持12小时,浓缩且纯化以得到标题化合物(8mg,0.01mmol,2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.05(s,2H),8.01(d,J=8.6Hz,4H),7.81(d,J=8.2Hz,2H),7.53(d,J=8.3Hz,2H),7.38(s,2H),6.73(s,2H),5.32(t,J=16.0Hz,4H),4.59(dd,J=14.0,6.9Hz,4H),2.06(s,6H),1.33(t,J=7.1Hz,6H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.367分钟,[M+H]<sup>+</sup>=751.1

[1489] 实施例18

[1490] 磷酸二叔丁基·(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯

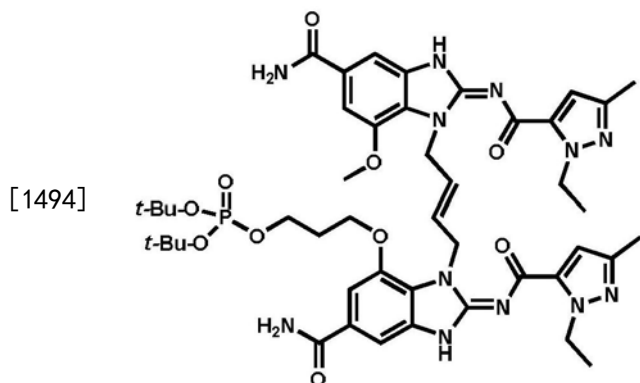


[1492]



[1493] 磷酸二叔丁基·(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯

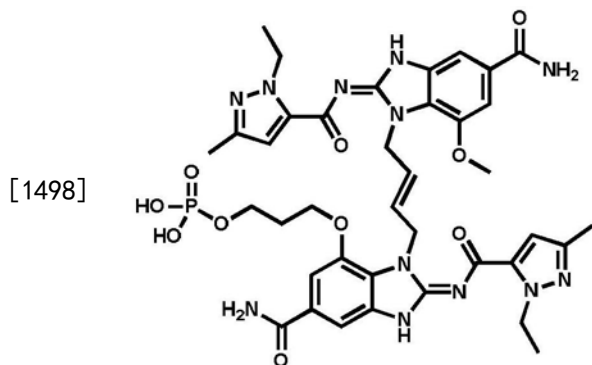
2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯



[1495] 将(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(1.00g, 1.28mmol)和0.45M 2H-四唑的乙腈溶液(14.2mL, 6.40mmol)在DMF(5mL)中的悬浮液在旋转式蒸发器上浓缩以去除乙腈。将所得的于DMF中的不均匀混合物冷却至0℃然后添加二异丙基氨基二-叔丁氧基亚磷酸胺(1.617mL, 5.12mmol)在5mLDMF中的溶液。添加不久后,溶液变得均匀,但在将反应在室温再搅拌2小时后再次变得不均匀。温度降低至0℃且添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(水中30%Wt, 2.62mL, 25.6mmol)。搅拌20分钟后,添加额外10当量H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>且搅拌反应直到均匀(30min)。将2mL部分的NaHCO<sub>3</sub>和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(0.4MNaHCO<sub>3</sub>, 2M Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)添加至200mL水。当将反应混合物倒入该溶液时,形成沉淀。然后在滤器上收集沉淀,溶于200mL THF,用MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩以提供标题化合物,为灰白色固体(1.1g, 1.13mmol, 88%产率。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.8(s, 2H), 10.2(s, 1H), 7.98(m, 2H), 7.65(d, J=2.5Hz, 2H), 7.34(m, 4H), 6.51(d, J=2.5Hz, 2H), 5.83(m, 2H), 4.91(m, 4H), 4.52(m, 4H), 4.09(m, 2H), 3.93(m, 2H), 3.74(s, 3H), 3.60(m, 2H), 2.11(s, 6H), 1.90(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.4-1.3(m, 18H), 1.27(m, 6H); LCMS(LCMS方法I): Rt=1.09分钟, [M+H]<sup>+</sup>=973.3。

[1496] 实施例19

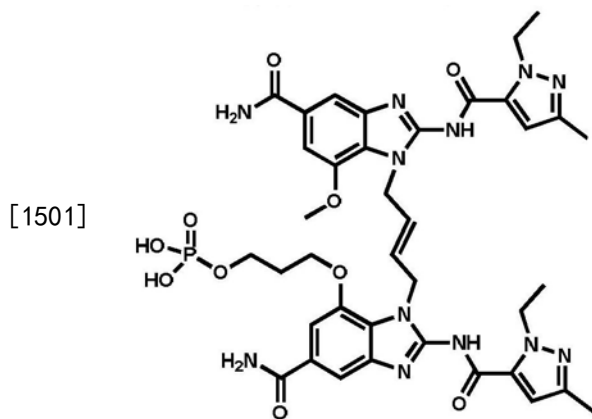
[1497] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯



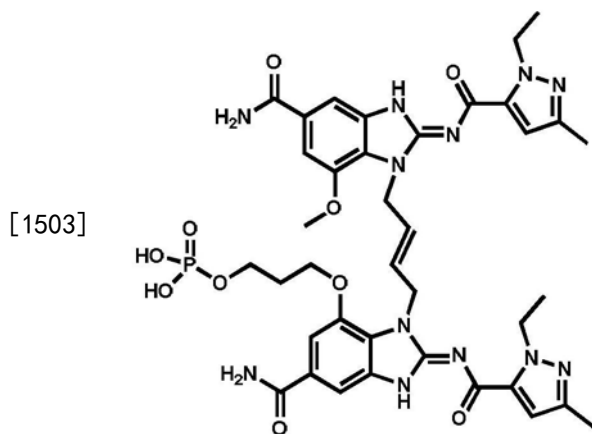
[1499] 在室温向悬浮在二噁烷(1mL)中的磷酸二叔丁基·(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-

((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)-丙基)酯(18mg,0.018mmol)中添加4N HCl在二噁烷中的溶液(0.028mL,0.11mmol)。立即形成一些沉淀。将反应搅拌2hr且添加额外4N HCl在二噁烷中的溶液(0.028mL,0.11mmol)。2小时后,将反应置于冷冻机,且16小时后,该反应用乙醚稀释。混合物用浓氢氧化铵调节至pH为2~3。沉淀通过过滤收集且用醚洗涤以得到标题化合物(15mg,0.017mmol,92%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.85(br s,1H),8.02(br,d,J=6.6Hz,2H),7.65(d,J=5.7Hz,2H),7.35-7.41(m,2H),7.34(br.d,J=10.6Hz,2H),6.51(d,J=12.8Hz,2H),5.74-5.89(m,2H),4.92(br.dd,J=12.0,4.9Hz,4H),4.50(quin,J=7.0Hz,4H),4.10(br.t,J=6.1Hz,2H),3.91-3.94(m,2H),3.75(s,3H),2.10(d,J=3.1Hz,6H),1.84-1.93(m,2H),1.22-1.28(m,6H);LCMS(LCMS方法I):Rt=0.68分钟,[M+H]<sup>+</sup>=861.2

[1500] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在,例如,作为磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯

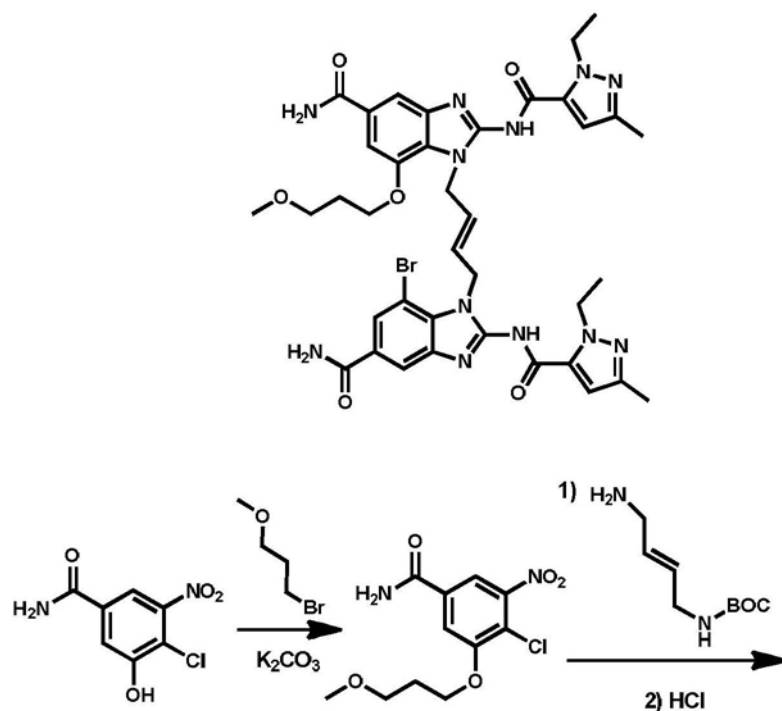


[1502] 或磷酸二氢3-(((E)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯

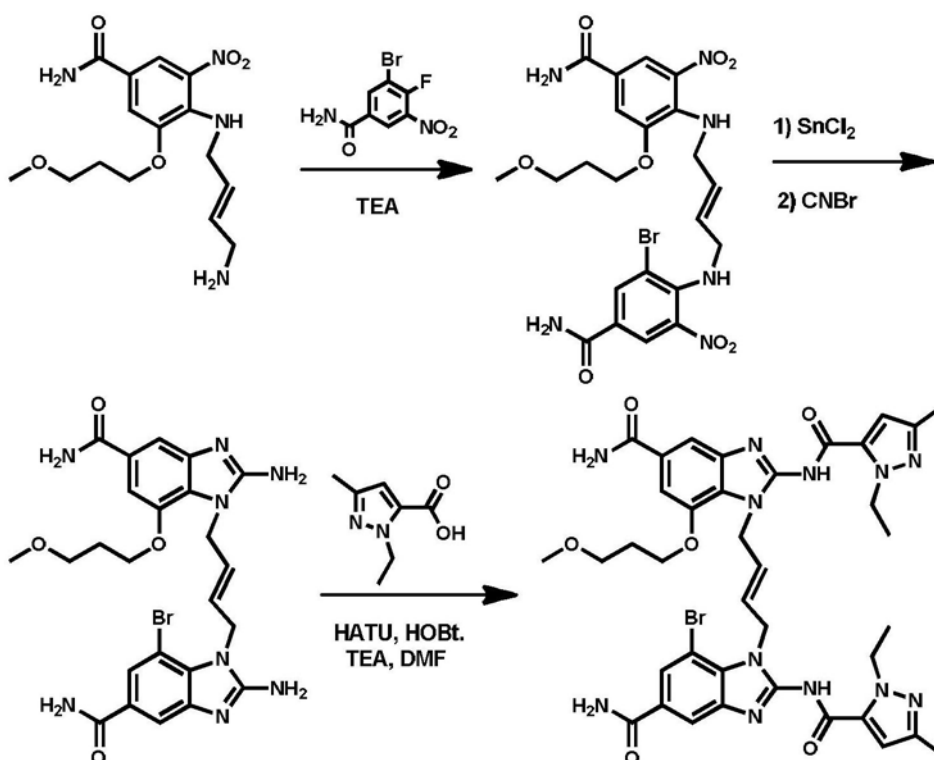


[1504] 实施例20

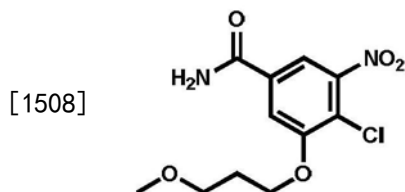
[1505] 步骤8: (E)-7-溴-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1506]

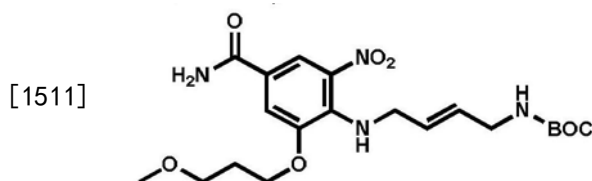


[1507] 步骤1: 4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺



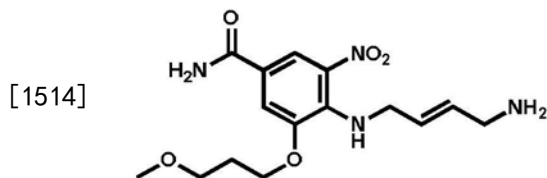
[1509] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(1.00g, 4.62mmol)在DMF(15mL)中的悬浮液中添加1-溴-3-甲氧基丙烷(1.06g, 6.93mmol)和 $K_2CO_3$ (1.91mg, 13.9mmol)。将反应混合物在60℃在封闭管中搅拌。3小时后,将反应冷却至室温且倒入水中。所得淡黄色沉淀通过过滤收集且用乙醚洗涤以提供标题化合物(1.1g, 3.8mmol, 83%产率)。LCMS(LCMS方法D):  $R_t=0.84$ 分钟,  $[M+H]^+=289.0$

[1510] 步骤2: (E)-(4-((4-氨基甲酰基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯



[1512] 向4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺(1.50g, 6.50mmol)在EtOH(25mL)中的悬浮液中添加(E)-(4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g, 7.81mmol)和DIEA(3.41mL, 19.5mmol)。将反应在封闭管中加热至120℃过夜且冷却至室温。所得橙色沉淀通过过滤收集且用EtOH洗涤以提供标题化合物(2.1g, 5.5mmol, 85%产率)。LCMS(LCMS方法D):  $R_t=0.96$ 分钟,  $[M+H]^+=439.2$

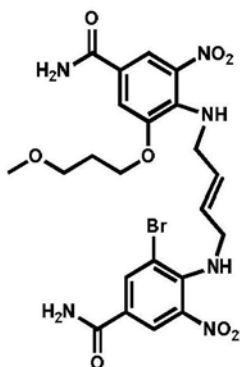
[1513] 步骤3: (E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺二盐酸盐



[1515] 向(E)-(4-((4-氨基甲酰基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.43g, 3.26mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加4N HCl在二噁烷中的溶液(12.2mL, 48.9mmol)。在室温1hr后,将反应浓缩,且残余物用乙醚研磨以提供标题化合物(1.3g, 3.1mmol, 96%产率)。LCMS(LCMS方法D):  $R_t=0.52$ 分钟,  $[M+H]^+=339.2$

[1516] 步骤4: (E)-3-溴-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺

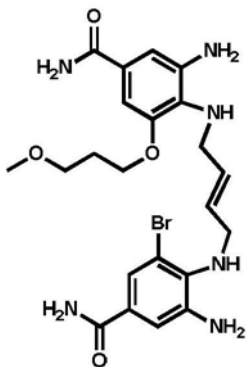
[1517]



[1518] 向(E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺二盐酸盐(361mg, 0.878mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加3-溴-4-氟-5-硝基苯甲酰胺(220mg, 0.836mmol)和TEA(0.47mL, 3.4mmol)。在室温搅拌过夜后,添加水(20mL),且所得浅棕色固体通过过滤收集以提供标题化合物(475mg, 0.719mmol, 86%产率)。LCMS(LCMS方法D):Rt=0.91分钟,  $[M+H]^+=583.2$

[1519] 步骤5: (E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-溴苯甲酰胺

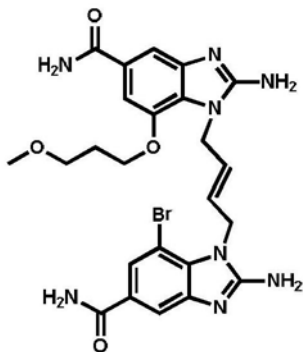
[1520]



[1521] 向(E)-3-溴-4-((4-((4-氨基甲酰基-2-(3-甲氧基丙氧基)-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-硝基苯甲酰胺(400mg, 0.585mmol)在浓12M HCl水溶液(5mL, 60mmol)中的溶液中添加氯化锡(II)(665mg, 3.51mmol)。在室温5分钟后,添加6N NaOH水溶液以中和反应,且所得固体通过过滤收集以提供标题化合物(150mg, 0.288mmol, 49%产率)。LCMS(LCMS方法D):Rt=0.55分钟,  $[M+H]^+=521.2$

[1522] 步骤6: (E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

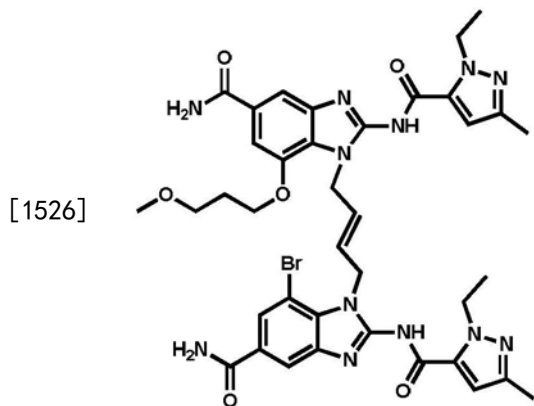
[1523]



[1524] 向(E)-3-氨基-4-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-(3-甲氧基丙氧基)苯基)氨基)

丁-2-烯-1-基)氨基)-5-溴苯甲酰胺(150mg,0.288mmol)在MeOH(3mL)和DMSO(1mL)中的溶液中添加溴化氰(183mg,1.73mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,此时固体沉淀出。该固体通过过滤收集以提供粗标题化合物(120mg,0.210mmol,73%产率)。LCMS(LCMS方法D): $R_t=0.47$ 分钟, $[M+H]^+=573.2$ 。

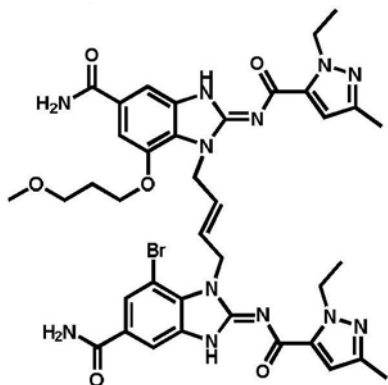
[1525] 步骤8: (E)-7-溴-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1527] 向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(97mg,0.63mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加HATU(240mg,0.630mmol)和HOBT(48mg,0.32mmol)。在室温15分钟后,添加TEA(0.18mL,1.3mmol),然后添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(120mg,0.210mmol)。搅拌过夜后,添加水(5mL),且所得淡黄色沉淀通过过滤收集。该粗物质通过硅胶纯化(Isco Rf 25g柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱以提供标题化合物(45mg,0.050mmol,24%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 13.06(br.s.,1H),12.83(br.s.,1H),8.07(br.s.,1H),8.00(d, $J=8.62$ Hz,2H),7.88-7.96(m,1H),7.64(s,1H),7.47(br.s.,1H),7.28-7.39(m,2H),6.49-6.59(m,2H),5.70-5.92(m,2H),5.09(br.s.,2H),4.93(br.s.,2H),4.44-4.60(m,4H),4.03(t, $J=6.46$ Hz,2H),3.23-3.30(m,2H),3.14(s,3H),2.11(d, $J=12.17$ Hz,6H),1.71-1.83(m,2H),1.27(q, $J=7.10$ Hz,6H);LCMS(LCMS方法D): $R_t=0.96$ 分钟, $[M/2+H]^+=422.1$ 。

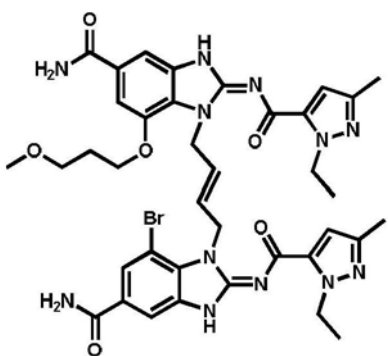
[1528] 上述方法制备的化合物可以互变异构体或异构体形式存在,例如,作为(E)-7-溴-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1529]



[1530] 或 (Z)-7-溴-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1531]

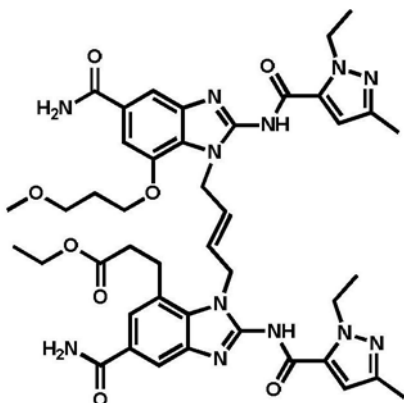


[1532] 实施例21

[1533] 步骤9: (E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-

[1534] 吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙酯

[1535]

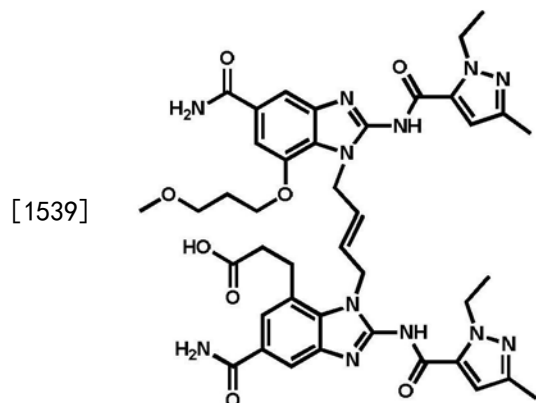


[1536] 将(E)-7-溴-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(50mg, 0.059mmol)、Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>(20mg, 0.028mmol)和(3-乙氧基-3-氧代丙基)溴化锌(II)(1.5ml, 0.750mmol)的混合物在微波中在100℃加热。15分钟后,将反应冷却,浓缩且粗物质通过反相HPLC纯化(Gilson HPLC (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 10至60%))以提供标题化合物(20mg, 0.023mmol, 38.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 7.85(d, J=1.52Hz, 1H), 7.59(d, J=1.01Hz, 1H), 7.54(d, J=1.52Hz, 1H),

7.32 (d,  $J=1.01\text{Hz}$ , 1H), 6.61 (d,  $J=7.10\text{Hz}$ , 2H), 5.92 (d,  $J=15.72\text{Hz}$ , 1H), 5.61-5.77 (m, 1H), 4.99-5.23 (m, 4H), 4.50-4.69 (m, 4H), 4.08 (t,  $J=6.34\text{Hz}$ , 2H), 4.00 (q,  $J=7.18\text{Hz}$ , 2H), 3.41 (t,  $J=6.21\text{Hz}$ , 2H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (t,  $J=7.86\text{Hz}$ , 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.85 (quin,  $J=6.27\text{Hz}$ , 2H), 1.24-1.47 (m, 9H), 1.15 (t,  $J=7.10\text{Hz}$ , 3H); LCMS (LCMS方法K):  $R_t=0.87$ 分钟,  $[M+H]^+=865.2$

[1537] 实施例22

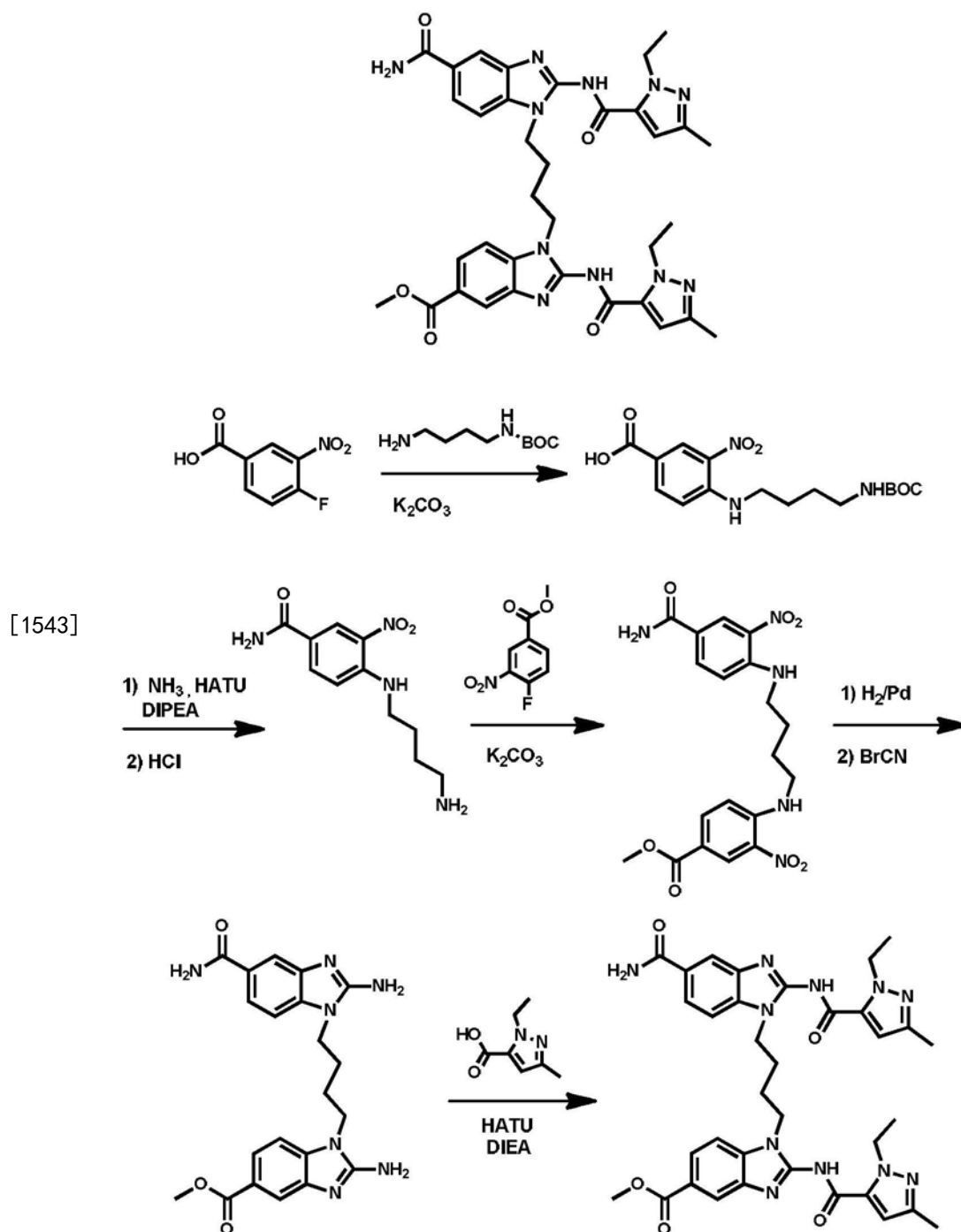
[1538] 步骤10: 乙基(E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸



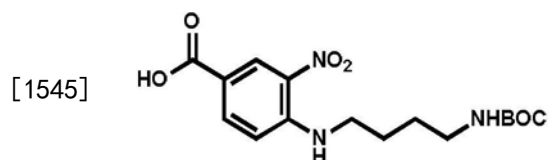
[1540] 向(E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙酯(15mg, 0.014mmol, 实施例21)在THF(0.3mL)中的溶液中添加1M LiOH水溶液(0.042mL, 0.042mmol)在水(0.3mL)中的溶液。在室温1hr后, 将THF真空去除, 且添加5N HCl水溶液以中和反应。所得白色固体通过过滤收集, 且该粗物质通过HPLC纯化(Gilson, Sunfire C18 OBD 30x 100mm柱, 使用10-60%乙腈(0.1%TFA)/水(0.1%TFA)的梯度且流速为30mL/min., 梯度时间: 15分钟)以提供标题化合物(2.4mg, 3 $\mu$ mol, 20%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.86 (d,  $J=1.52\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=3.55, 1.27\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (d,  $J=1.01\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J=5.83\text{Hz}$ , 2H), 5.92 (d,  $J=15.46\text{Hz}$ , 1H), 5.69 (d,  $J=15.46\text{Hz}$ , 1H), 5.12 (br. s., 2H), 5.06 (d,  $J=4.82\text{Hz}$ , 2H), 4.60 (dq,  $J=14.61, 7.21\text{Hz}$ , 4H), 4.09 (t,  $J=6.46\text{Hz}$ , 2H), 3.42 (t,  $J=6.08\text{Hz}$ , 2H), 3.28 (s, 3H), 3.09-3.18 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 2.21 (d,  $J=4.82\text{Hz}$ , 6H), 1.86 (t,  $J=6.21\text{Hz}$ , 2H), 1.35 (dt,  $J=12.42, 7.10\text{Hz}$ , 6H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.90$ 分钟,  $[M+H]^+=838.0$

[1541] 实施例23

[1542] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯, 双三氟乙酸盐



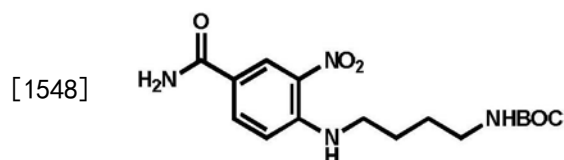
[1544] 步骤1: 4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)氨基)-3-硝基苯甲酸盐盐酸盐



[1546] 在室温向 (4-氨基丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (4.00g, 21.3mmol) 和碳酸钾 (8.81g, 63.7mmol) 在 DMSO (70.8ml) 中的溶液中添加 4-氟-3-硝基苯甲酸 (3.93g, 21.3mmol)。将反应加热至 80℃ 保持 18 小时, 冷却至室温且用 EtOAc 和水稀释。将混合物剧烈搅拌且用 HCl 小心调节至 pH 5。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤且浓缩以得到粗标题化合物

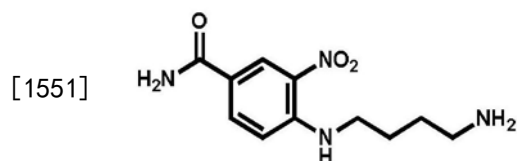
物(11.86g, 21.3mmol, 定量产量), 其为黄色无定形固体, 将其使用而不用进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.89 (br.s., 1H), 8.63 (d, J=2.02Hz, 1H), 8.50-8.60 (m, 1H), 7.97 (d, J=9.09Hz, 1H), 7.16 (d, J=9.35Hz, 1H), 6.88 (br.s., 1H), 3.44 (q, J=6.57Hz, 2H), 3.38 (br.s., 1H), 2.98 (d, J=6.06Hz, 2H), 1.61 (d, J=6.57Hz, 2H), 1.43-1.54 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); LCMS (LCMS方法C): Rt=0.91分钟, [M+H]<sup>+</sup>=354.1

[1547] 步骤2: 4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1549] 在室温向4-((4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)氨基)-3-硝基苯甲酸盐(10.7g, 27.4mmol)和HATU(12.5g, 32.9mmol)在DCM(91ml)中的溶液中添加DIEA(10.5ml, 60.3mmol), 然后添加7M氨的MeOH溶液(7.83ml, 54.8mmol)。3小时后, 所得黄色固体通过过滤收集且用DCM洗涤以得到标题化合物(8.52g, 21.8mmol, 79%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.41 (t, J=5.68Hz, 1H), 8.34 (dd, J=4.04, 1.26Hz, 1H), 8.13 (dd, J=8.34, 1.26Hz, 1H), 7.31 (br.s., 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 2H), 3.36 (br.s., 1H), 2.97 (q, J=6.57Hz, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.42-1.53 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS (LCMS方法C): Rt=0.84分钟, [M+H]<sup>+</sup>=353.1

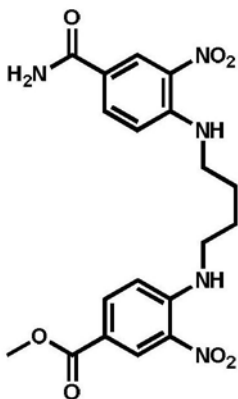
[1550] 步骤3: 4-((4-氨基丁基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺二盐酸盐



[1552] 在室温向4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(4.42g, 12.6mmol)在二噁烷(126ml)中的溶液中添加4M HCl在二噁烷中的溶液(62.8ml, 251mmol)。24小时后, 将反应浓缩以得到标题化合物(4.08g, 11.9mmol, 95%产率), 其为黄-橙色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.78 (dd, J=4.42, 1.39Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.02Hz, 1H), 8.55 (dd, J=8.34, 1.52Hz, 1H), 8.03 (dd, J=9.09, 2.02Hz, 2H), 7.90 (br.s., 3H), 7.09-7.17 (m, 2H), 3.46 (d, J=6.06Hz, 2H), 2.78-2.91 (m, 2H), 1.67 (br.s., 4H); LCMS (LCMS方法C): Rt=0.40分钟, [M+H]<sup>+</sup>=253.0

[1553] 步骤4: 4-((4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯

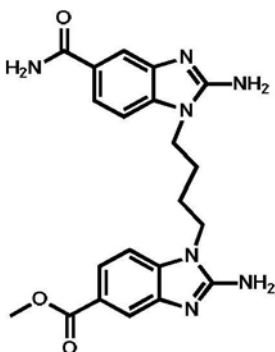
[1554]



[1555] 在23℃向4-((4-氨基丁基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺二盐酸盐(1.84g,5.66mmol)和 $K_2CO_3$ (2.346g,16.97mmol)在DMSO(11.32ml)中的悬浮液中添加4-氟-3-硝基苯甲酸甲酯(1.13g,5.66mmol)。30分钟后,形成亮黄色沉淀。该反应用水(25mL)稀释,通过过滤收集固体且真空干燥以得到标题化合物(4.1g,5.6mmol,99%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 8.64(d,J=2.28Hz,1H),8.61(d,J=2.28Hz,2H),8.42(t,J=5.70Hz,1H),7.93-8.03(m,3H),7.30(br.s.,1H),7.17(d,J=9.38Hz,1H),7.12(d,J=9.12Hz,1H),3.83(s,3H),3.48(d,J=6.08Hz,4H),1.73(br.s.,4H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.97分钟,[M+H] $^+$ =432.2

[1556] 步骤5:2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯二氢溴酸盐

[1557]

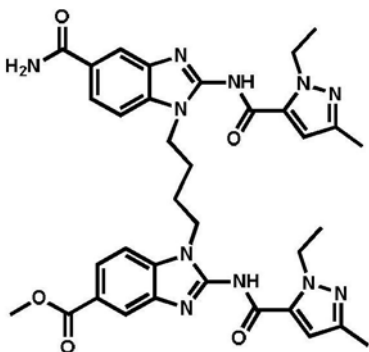


[1558] 在室温向4-((4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯(3.18g,7.37mmol)和10%Pd/C(1.2g,1.128mmol)添加NMP(35ml)。将烧瓶抽真空且填充氮气,然后再一次抽真空且通过气囊递送填充1atm  $H_2$ 。将混合物在70℃搅拌18小时,然后通过硅藻土温热过滤。滤液冷却至室温且用溴化氰(2.95ml,14.7mmol)处理。2小时后,将反应加热至70℃保持2小时,冷却至室温,用EtOAc(120mL)稀释且剧烈搅拌。所得灰色固体通过过滤收集以得到标题化合物(4.91g,5.90mmol,80%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12.85(br.s.,2H),8.91(br.s.,2H),8.78(s,2H),8.08(br.s.,1H),7.82-7.99(m,4H),7.60-7.75(m,2H),7.47(br.s.,1H),4.13-4.28(m,4H),3.89(s,3H),1.74-1.84(m,4H);LCMS(LCMS方法C):Rt=0.49分钟,[M+H] $^+$ =422.2

[1559] 实施例23

[1560] 步骤6:1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,双三氟乙酸盐

[1561]

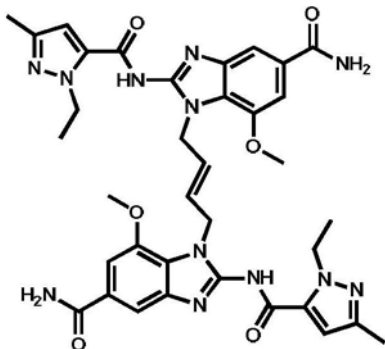


[1562] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(0.502g,3.26mmol)、HATU(1.27g,3.34mmol)和DIEA(1.497ml,8.57mmol)在NMP(5.71ml)中的溶液的微波瓶在室温搅拌10min。添加溶于最少量的NMP中的2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯二氢溴酸盐(1.0g,1.7mmol)的单独溶液,且将小瓶密封且微波至140℃。30分钟后,将反应冷却至室温且用水(~50mL)稀释。所得灰色固体通过过滤收集,溶于最少量的DMSO且通过反相HPLC纯化(C18 50x30mm Luna柱,47mL/min),用水中的10-40%乙腈(0.1%TFA)洗脱以得到标题化合物(400mg,0.412mmol,24%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.89(s,1H),12.83(s,1H),8.09(s,1H),7.93-8.01(m,2H),7.84(d,J=8.59Hz,1H),7.77(d,J=8.08Hz,1H),7.58(dd,J=17.68,8.34Hz,2H),7.35(br.s.,1H),6.60(d,J=7.83Hz,2H),4.58(q,J=6.74Hz,4H),4.22-4.34(m,4H),3.88(s,3H),2.11(s,6H),1.82-1.94(m,4H),1.31(t,J=6.82Hz,6H);LCMS(LCMS方法C):R<sub>t</sub>=0.86分钟,[M+H]<sup>+</sup>=694.6

[1563] 实施例24

[1564] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1565]



[1566] 实施例24可根据方法1制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

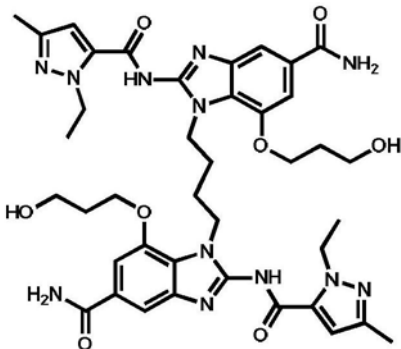
[1567] 将1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(20mg,0.052mmol)在1,2-二氯乙烷(2.1ml)中的溶液用N<sub>2</sub>在90℃脱气(溶解需要加热)5分钟,然后添加Zhan催化剂1B(CAS 918870-76-5,5.76mg,7.84μmol)。加热18小时后,将反应在室温搅拌2天。添加额外10mg Zhan催化剂1B,且反应再加热至90℃。1小时后,将混合物冷却且所得固体通过过滤收集以得到标题化合物(4mg,5μmol,10%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(s,2H),7.91-8.24(m,2H),7.64(s,2H),7.33(s,4H),

6.53 (s, 2H), 5.70-6.16 (m, 2H), 4.91 (br. s., 4H), 4.29-4.64 (m, 4H), 3.77 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.27 (s, 6H); LCMS (LCMS方法L): Rt=0.85分钟,  $[M+H]^+ = 737.5$ .

[1568] 实施例25

[1569] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 二盐酸盐

[1570]



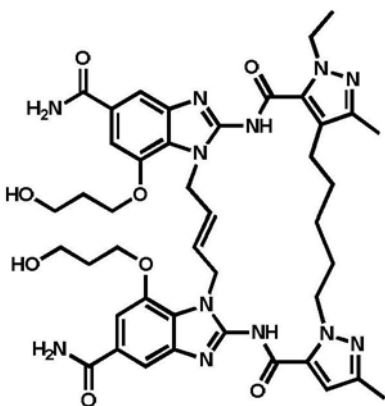
[1571] 实施例25可根据方法2制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

[1572] 向1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(7-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (12mg, 0.011mmol) 在1,4-二噁烷 (1.5mL) 中的溶液中添加4N HCl的二噁烷溶液 (0.011mL, 0.045mmol)。60分钟后, 将反应浓缩且用EtOAc研磨, 然后将固体过滤分离且干燥以得到标题化合物 (10mg, 0.011mmol, 98%产率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.77 (br. s., 2H), 8.02 (br. s., 2H), 7.57 (s, 2H), 7.29-7.39 (m, 4H), 6.58 (s, 2H), 4.56 (d, J=7.10Hz, 4H), 4.36 (br. s., 4H), 4.15 (t, J=6.21Hz, 4H), 3.48-3.54 (m, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.86 (br. s., 4H), 1.74-1.83 (m, 4H), 1.30 (t, J=7.10Hz, 6H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.78分钟,  $[M+H]^+ = 827.4$ .

[1573] 实施例26

[1574] (E)-8-乙基-1,26-二(3-羟基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并-[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺, 二盐酸盐

[1575]

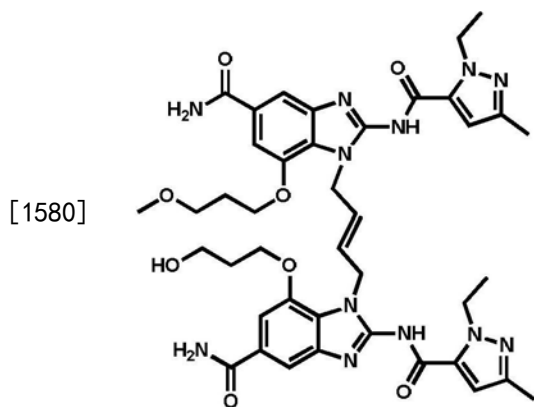


[1576] 实施例26可根据方法6制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

[1577] 在0℃向(E)-4,26-二(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧化代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-2,24-二甲酰胺(269mg,0.246mmol)在THF(20mL)中的溶液中滴加4N HCl在二噁烷中的溶液(0.31mL,1.23mmol)。2小时后,所得白色固体通过过滤收集且用Et<sub>2</sub>O洗涤以得到标题化合物(226mg,0.241mmol,98%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 7.71-7.74(m,2H), 7.38-7.41(m,2H), 6.82(s,1H), 5.72(s,2H), 5.00-5.07(m,4H), 4.77-4.83(m,2H), 4.67(q, J=7.2Hz,2H), 3.88-3.98(m,4H), 3.39-3.44(m,4H), 2.85-2.92(m,2H), 2.41(s,3H), 2.38(s,3H), 1.93-2.02(m,2H), 1.67(br. t., J=7.6Hz,2H), 1.49(t, J=7.2Hz,5H), 1.34-1.44(m,4H); LCMS(LCMS方法L): Rt=0.73分钟, [M+H]<sup>+</sup>=865.7017.

[1578] 实施例27

[1579] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺,二盐酸盐



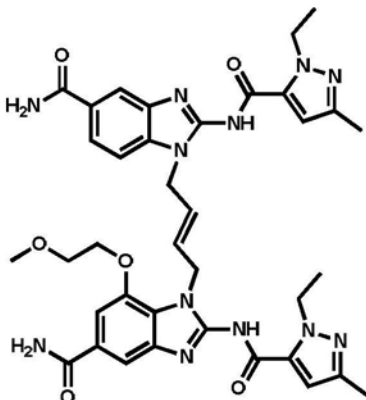
[1581] 实施例27可根据方法2、3和4的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

[1582] 在100℃将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(216mg,1.40mmol)和CDI(227mg,1.40mmol)在DMF(0.7mL)中搅拌。10分钟后,添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐(255mg,0.350mmol),且反应在110℃加热。18小时后,添加10M NaOH的溶液(350μl,3.50mmol)且反应混合物在75℃加热1h以水解少量酯副产物(~15%)。然后将混合物倒入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)中且所得固体通过过滤收集。将固体悬浮于热MeOH且过滤以得到白色粉末。该固体悬浮于二噁烷(10mL)中,且添加4N HCl在二噁烷中的溶液(74μL,0.30mmol)。10分钟后,通过过滤收集固体且用乙醚洗涤以得到标题化合物(110mg,0.121mmol,35%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 7.66(dd, J=5.32, 1.01Hz,2H), 7.39(dd, J=13.18, 1.27Hz,2H), 6.68(d, J=17.24Hz,2H), 5.93(br. s.,2H), 5.17(br. s.,4H), 4.61-4.75(m,4H), 4.06-4.22(m,4H), 3.61-3.72(m,2H), 3.45(t, J=6.08Hz,2H), 3.31(s,3H), 2.28(d, J=4.06Hz,6H), 1.88(td, J=6.21, 2.28Hz,4H), 1.35-1.50(m,6H); LCMS(LCMS方法L): Rt=0.78分钟, [M+H]<sup>+</sup>=839.6204.

[1583] 实施例28

[1584] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1585]



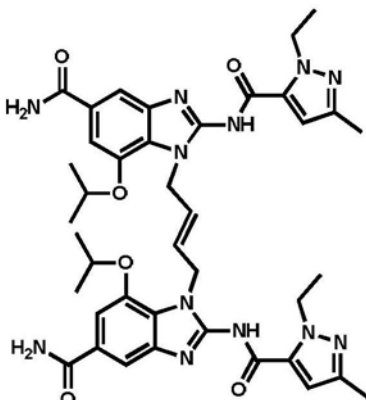
[1586] 实施例28可根据方法2和3的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：

[1587] 将HATU(894mg, 2.35mmol)、DIEA(425mg, 3.29mmol)、(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(450mg, 0.940mmol)和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(362mg, 2.35mmol)在DMF(8mL)中的混合物在65℃搅拌。12小时后,将反应冷却且用水处理。所得固体通过过滤收集且进一步通过HPLC纯化以得到标题化合物(350mg, 0.466mmol, 50%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(s, 2H), 7.95-7.99(m, 4H), 7.65-7.67(m, 1H), 7.60(s, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.28-7.35(m, 2H), 6.55(d, J=4.0Hz, 2H), 5.99(dd, J=13.2, 7.7Hz, 1H), 5.85(dd, J=13.3, 7.5Hz, 1H), 4.94(d, J=5.3Hz, 2H), 4.83(d, J=4.9Hz, 2H), 4.58-4.49(m, 4H), 4.15-4.12(m, 2H), 3.58-3.49(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.12(s, 6H), 1.26-1.35(m, 6H); LCMS(LCMS方法A): Rt=1.353分钟, [M+H]<sup>+</sup>=751.1。

[1588] 实施例29

[1589] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1590]



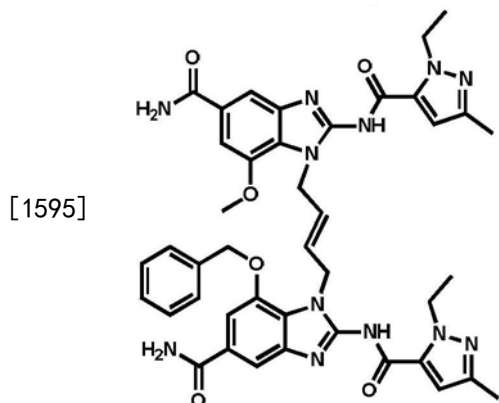
[1591] 实施例29可根据方法2来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：

[1592] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(89mg, 0.58mmol)和CDI(107mg, 0.659mmol)在

DMF (2mL) 中的溶液搅拌10分钟。添加(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二氢溴酸盐(180mg, 0.264mmol)和DIEA (0.18mL, 1.1mmol), 且反应在90℃加热。3小时后, 添加冰, 且所得固体通过过滤收集, 在EtOAc中剧烈搅拌3hr且分离。通过LC/MS发现固体包含~5%单-酰胺且用CDI (14mg, 0.086mmol)、1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (12mg, 0.078mmol) 和DIEA (0.1mL, 0.6mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液处理。将反应加热至90℃保持2小时, 且添加额外部分的试剂。再过4小时后, 将反应冷却至室温, 添加冰, 且所得固体通过过滤收集以得到标题化合物 (122mg, 0.154mmol, 58% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.80 (s, 2H), 7.94 (br. s., 2H), 7.59 (s, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.28 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 5.85 (br. s., 2H), 4.94 (br. s., 4H), 4.74 (dt, J=12.0, 5.8Hz, 2H), 4.55 (q, J=7.0Hz, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 6H), 1.10 (d, J=6.1Hz, 12H); LCMS (LCMS方法D): Rt=1.03分钟, [M/2+H]<sup>+</sup>=397.4557.

### [1593] 实施例30

[1594] (E)-7-(苄基氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1596] 实施例30可根据方法2、3和4的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

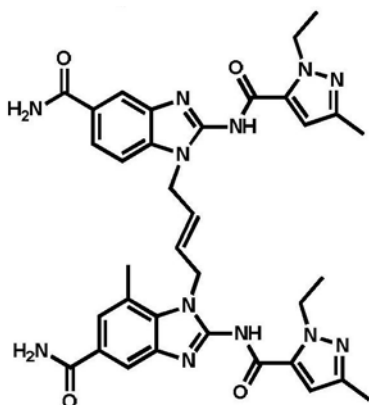
[1597] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (20.2mg, 0.131mmol) 和CDI (23.1mg, 0.142mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液搅拌10分钟。添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(苄基氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐 (40mg, 0.057mmol) 和DIEA (0.07mL, 0.4mmol), 且反应在90℃加热。22小时后, 添加冰且剧烈搅拌, 且所得固体通过过滤收集, 用水冲洗且相继用乙酸乙酯和甲醇研磨以得到标题化合物 (10mg, 0.012mmol, 21% 产率), 其为褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.86 (d, J=5.8Hz, 2H), 7.99 (br. s., 2H), 7.67 (d, J=2.3Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (br. s., 2H), 7.19-7.30 (m, 6H), 6.53 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.74-5.84 (m, 1H), 5.53-5.62 (m, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.86 (dd, J=11.8, 4.9Hz, 4H), 4.44-4.58 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.19-1.31 (m, 6H); LCMS (LCMS方法D): Rt=1.02分钟, [M/2+H]<sup>+</sup>=407.4811.

### [1598] 实施例31

[1599] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并

[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1600]



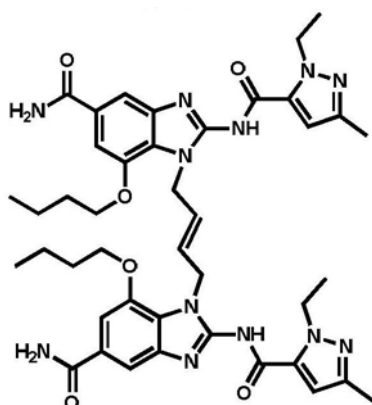
[1601] 实施例31可根据方法2和4的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

[1602] 将HATU (568mg, 1.49mmol)、DIEA (0.31mL, 1.8mmol) 和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (203mg, 1.31mmol) 在NMP (5mL) 中的混合物在室温搅拌。1小时后, 添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (250mg, 0.597mmol), 且将混合物在60°C搅拌过夜。反应用水处理, 且所得固体通过过滤收集且进一步通过HPLC纯化 (Gemini-C18, 150x21.2mm, 5um, 20-50%CH<sub>3</sub>CN于H<sub>2</sub>O中, 0.1%TFA) 以得到标题化合物 (3mg, 4μmol, 0.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.08-12.70 (m, 2H), 7.97 (d, J=10.4Hz, 2H), 7.87 (d, J=13.0Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=17.7Hz, 2H), 6.54 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.96 (d, J=15.3Hz, 1H), 5.52 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.53 (d, J=4.7Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.12 (d, J=2.8Hz, 6H), 1.27 (t, J=7.1Hz, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.321分钟, [M+H]<sup>+</sup>=691.3.

[1603] 实施例32

[1604] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(7-丁氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)

[1605]



[1606] 实施例32可根据方法2来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

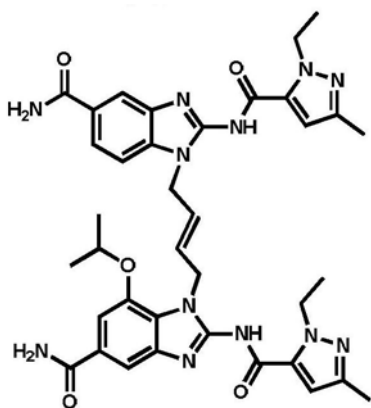
[1607] 在60°C向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (17.4mg, 0.113mmol) 和CDI (18.3mg,

0.113mmol) 在DMF (650uL) 中的溶液中添加 (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) (25mg, 0.045mmol) 和TEA (38uL, 0.27mmol), 且将反应加热至120℃。18小时后, 然后将额外CDI (30mg, 0.19mmol) 和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸的溶液 (30mg, 0.19mmol) (在DMF中在60℃加热10分钟) 添加至反应。将反应冷却, 添加水, 且所得沉淀通过过滤收集且用热MeOH (1mL) 研磨以得到标题化合物 (6.9mg, 8.4 μmol, 13%产率), 其为褐色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.87 (s, 2H), 7.96 (br. s., 2H), 7.65 (s, 2H), 7.35 (br. s., 2H), 7.26 (s, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.81 (br. s., 2H), 4.91 (br. s., 4H), 4.49-4.62 (m, 4H), 3.84 (t, J=6.46Hz, 4H), 2.14 (s, 6H), 1.37-1.48 (m, 5H), 1.30 (t, J=6.97Hz, 6H), 1.20 (dd, J=14.95, 7.60Hz, 4H), 0.74 (t, J=7.48Hz, 6H); LCMS (LCMS方法L): Rt=1.06分钟, [M+H]<sup>+</sup>=821.7039.

#### [1608] 实施例33

[1609] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1610]



[1611] 实施例33可根据方法2和4的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

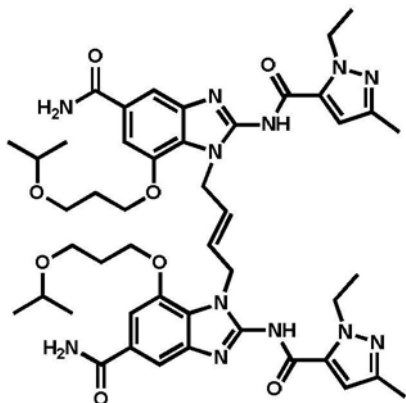
[1612] 将HATU (190mg, 0.500mmol)、DIEA (0.16mL, 0.93mmol) 和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (70mg, 0.45mmol) 在NMP (3mL) 中的混合物在室温搅拌。15分钟后, 添加 (E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (86mg, 0.19mmol), 且将混合物在60℃搅拌16小时。反应用水处理, 所得固体通过过滤收集且进一步通过HPLC纯化 (Gemini-C18, 150x21.2mm, 5μm, H<sub>2</sub>O中的30-50%CH<sub>3</sub>CN, 0.1%TFA, 运行15分钟) 以得到标题化合物 (23mg, 0.031mmol, 17%产率), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.82 (s, 2H), 7.96 (d, J=14.3Hz, 3H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.31 (d, J=11.6Hz, 3H), 6.55 (s, 2H), 5.96 (dd, J=13.5, 7.7Hz, 1H), 5.80 (d, J=15.7Hz, 1H), 4.94 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.84 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.73-4.79 (m, 1H), 4.54 (td, J=14.3, 7.1Hz, 4H), 2.13 (d, J=5.8Hz, 6H), 1.28 (dt, J=12.1, 7.1Hz, 6H), 1.14 (d, J=6.0Hz, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.413分钟, [M+H]<sup>+</sup>=735.2.

#### [1613] 实施例34

[1614] (E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-

(3-异丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)二盐酸盐

[1615]



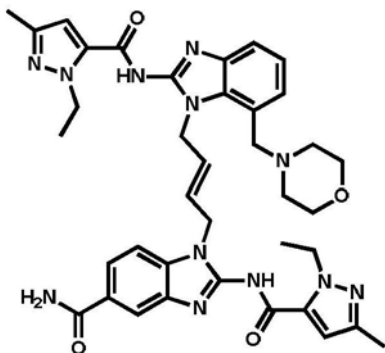
[1616] 实施例34可根据方法2来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

[1617] 向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(110mg, 0.711mmol)、HATU(271mg, 0.711mmol)和HOBT(54.5mg, 0.356mmol)在DMF(0.9mL)中的溶液中添加(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-(3-异丙氧基丙氧基)-1H-苯并[d]-咪唑-5-甲酰胺)(151mg, 0.237mmol)和TEA(0.20mL, 1.4mmol)在DMF(3.8mL)中的悬浮液。在室温搅拌过夜后,该反应用水稀释,用EtOAc(2X)萃取,合并的有机萃取物用盐水洗涤且浓缩。所得残余物通过硅胶纯化(Isco Rf 40g柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱以得到标题化合物的游离碱(105mg, 0.116mmol, 49%产率),其为淡黄色固体。将一部分该物质(80mg, 0.088mmol)溶于MeOH(2mL)和DCM(2mL)且用4N HCl在二噁烷中的溶液(0.044mL, 0.18mmol)处理。5分钟后,将反应添加至MeCN(非常少量的固体沉淀),且将混合物浓缩。所得残余物用EtOAc研磨以得到标题化合物(68mg, 0.069mmol, 79%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.00(br.s., 2H), 7.65(d, J=1.01Hz, 2H), 7.35(br.s., 2H), 7.30(d, J=1.01Hz, 2H), 6.55(s, 2H), 5.83(br.s., 2H), 4.94(br.s., 4H), 4.54(q, J=7.10Hz, 4H), 4.00(t, J=6.21Hz, 4H), 3.32-3.41(m, 2H), 3.21-3.31(m, 4H), 2.13(s, 6H), 1.69(t, J=6.21Hz, 4H), 1.29(t, J=7.10Hz, 6H), 0.98(d, J=6.08Hz, 12H); LCMS(LCMS方法D): Rt=1.10分钟, [M/2+H]<sup>+</sup>=455.5857.

[1618] 实施例35

[1619] (E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐

[1620]



[1621] 实施例35可根据方法2和3的组合来制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供

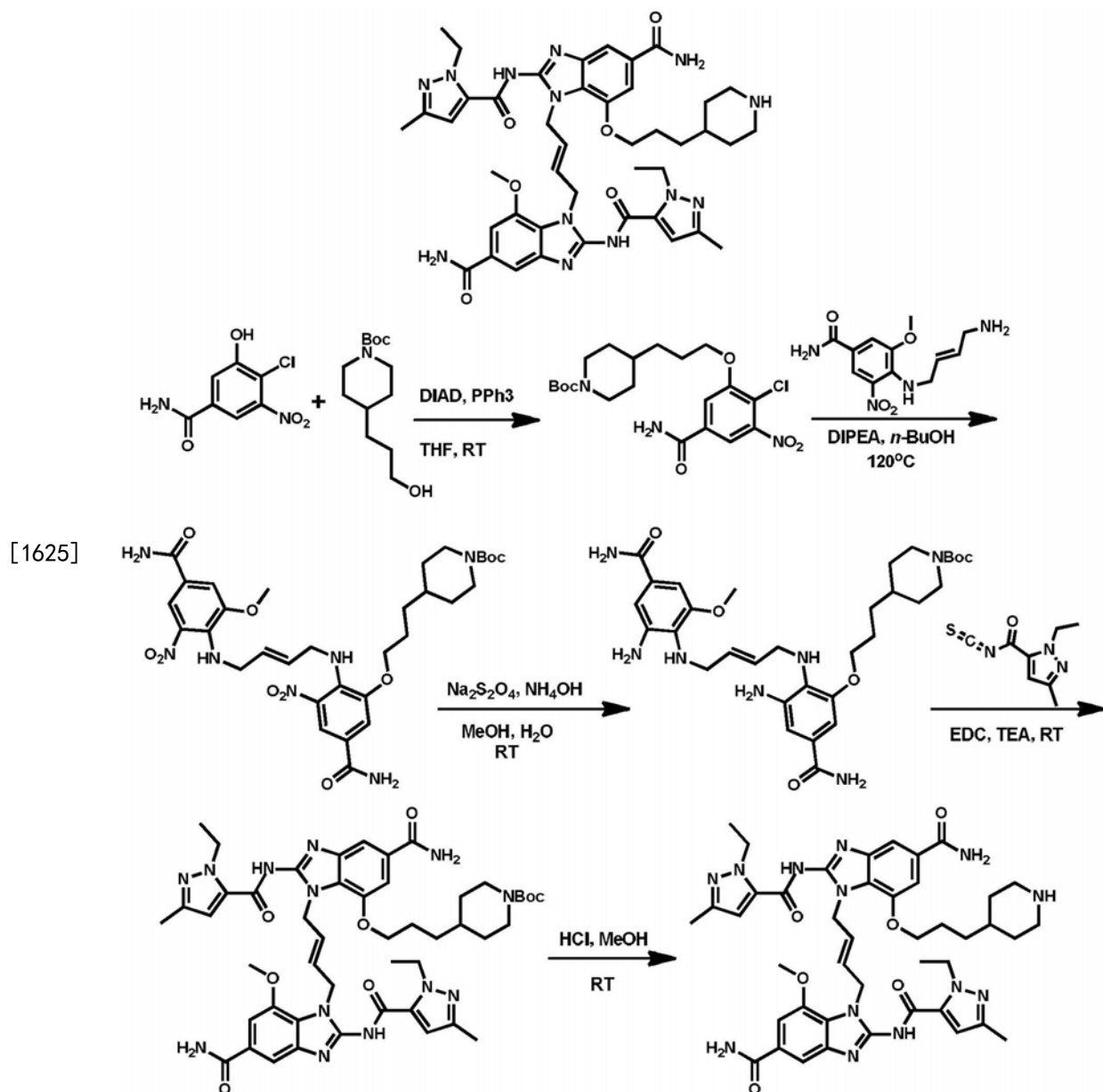
制备的最后一步:

[1622] 将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(117mg,0.760mmol)、HATU(347mg,0.912mmol)和DIEA(0.319mL,1.824mmol)在DMF(6mL)中的混合物在室温搅拌。30分钟后,添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(140mg,0.304mmol),且将反应在50℃搅拌过夜。添加水,所得固体通过过滤收集且通过制备性HPLC纯化以得到标题化合物(10mg,12μmole,3.9%产率),其为灰色固体。

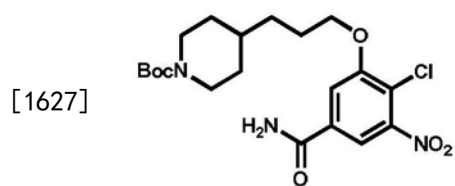
$^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.98(br.s.,2H),10.59(br.s.,1H),7.91-8.01(m,2H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.64(d,J=7.6Hz,1H),7.42(d,J=8.4Hz,1H),7.24-7.39(m,3H),6.56(d,J=5.6Hz,2H),5.93(d,J=16Hz,2H),5.38-5.50(m,2H),5.10(br.s.,2H),4.79(br.s.,2H),4.48-4.55(m,4H),3.69-3.85(m,4H),3.03-3.32(m,4H),2.13(s,6H),1.21-1.40(m,6H);LCMS(LCMS方法A): $R_t$ =1.328分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+=733.2$

[1623] 实施例36

[1624] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐



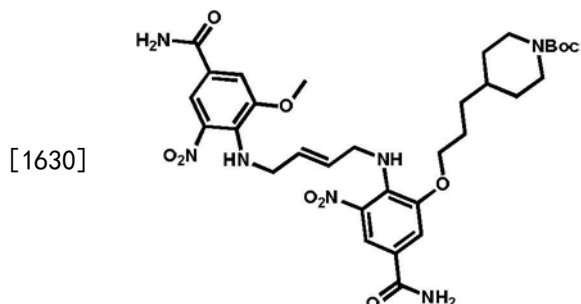
[1626] 步骤1: 4-(3-(5-氨基甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1628] 将4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(1g, 4.62mmol)、4-(3-羟丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.348g, 5.54mmol)和三苯基膦(2.059g, 7.85mmol)在THF(20mL)中在0℃混合, 然后添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙基酯(1.545ml, 7.85mmol)。反应在室温保持16小时, 然后浓缩黄色溶液且残余物在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和EtOAc之间分配。有机层通过盐水洗涤, 用MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩至黄色残余物。该残余物通过Isco Combiflash纯化(10%-50% (3:1EtOAc/EtOH)/己烷, 具有2%NH<sub>4</sub>OH; 40g RediSep柱)。将收集的包含产物的级分合并并且浓缩以得到标题化合物, 其为黄色固体(2.83g, 61%纯, 3.91mmol, 85%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.29(s, 1H), 8.04(d, J=1.77Hz, 1H), 7.87(d, J=1.52Hz, 1H),

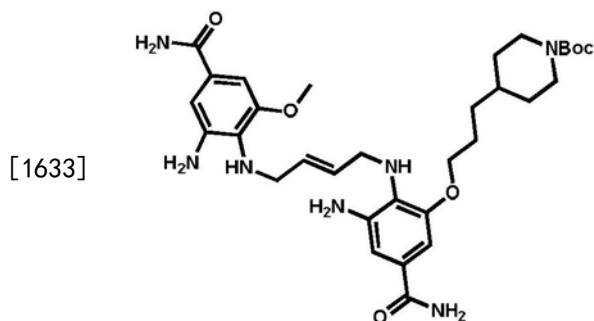
7.80 (s, 1H), 4.22 (t,  $J=6.34\text{Hz}$ , 2H), 3.93 (d,  $J=10.90\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (br. s., 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.67 (d,  $J=11.41\text{Hz}$ , 2H), 1.47 (br. s., 1H), 1.34-1.42 (m, 11H), 0.89-1.05 (m, 2H); LCMS (LCMS方法K):  $R_t=1.25$ 分钟,  $[M-100]^+=342.0$ .

[1629] 步骤2: (E)-4-(3-(5-氨基甲酰基-2-((4-(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1631] 在室温将(E)-4-((4-氨基丁-2-烯-1-基)氨基)-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺三氟乙酸盐(1g, 2.54mmol)悬浮于正丁醇(10mL)中,然后添加DIPEA(2.66mL, 15.22mmol)和4-(3-(5-氨基甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.021g, 2.79mmol)。然后将反应混合物在120℃保持48小时,然后将反应混合物冷却至室温。棕色固体通过过滤收集,且通过Isco Combiflash纯化(20%-80%(3:1EtOAc/EtOH)/己烷,具有2% $\text{NH}_4\text{OH}$ ; 40g RediSep柱)。将收集的包含产物的级分合并并且浓缩以得到标题化合物,其为红色固体(204mg, 12%产率)。LCMS (LCMS方法K):  $R_t=1.25$ 分钟,  $[M-100]^+=586.2$ .

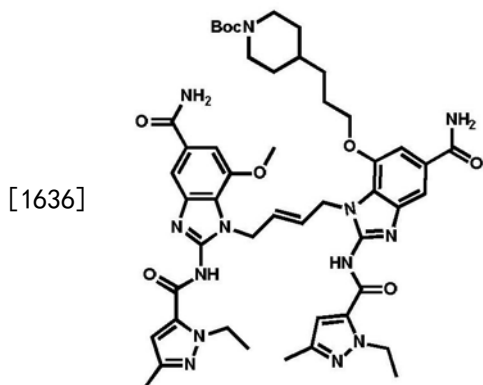
[1632] 步骤3: (E)-4-(3-(3-氨基-2-((4-(2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-氨基甲酰基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1634] 在室温将亚硫酸氢钠(609mg, 2.97mmol)溶于 $\text{H}_2\text{O}$ (5mL),然后将该溶液添加至(E)-4-(3-(5-氨基甲酰基-2-((4-(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(204mg, 0.297mmol)和氢氧化铵(0.799mL, 5.95mmol)在20mL MeOH中的搅拌溶液中。然后将反应混合物在室温保持2小时,然后将混合物过滤且滤液部分浓缩以去除MeOH。所得黄色水性混合物在饱和 $\text{NaHCO}_3$ (水溶液)和EtOAc之间分配。有机层通过盐水洗涤,用 $\text{MgSO}_4$ 干燥,浓缩且通过Isco Combiflash纯化(2%-20%MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH中的10%TEA; 40g RediSep柱)。将收集的包含产物的级分合并并且浓缩以得到标题化合物,其为无色油状物(77mg, 42%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $\text{d}_4$ )  $\delta$  ppm 6.94 (t,  $J=2.15\text{Hz}$ , 2H), 6.89 (dd,  $J=4.56, 1.77\text{Hz}$ , 2H), 5.74 (d,  $J=4.56\text{Hz}$ , 2H), 4.05 (d,  $J=13.43\text{Hz}$ , 2H), 3.96 (t,  $J=6.34\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.62 (m, 4H), 2.62-2.83 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.71 (d,  $J=11.91\text{Hz}$ , 2H), 1.35-1.52 (m, 12H), 0.99-1.16 (m,

2H)。LCMS (LCMS方法K):  $R_t=0.64$ 分钟,  $[M+H]^+=626.3$ 。

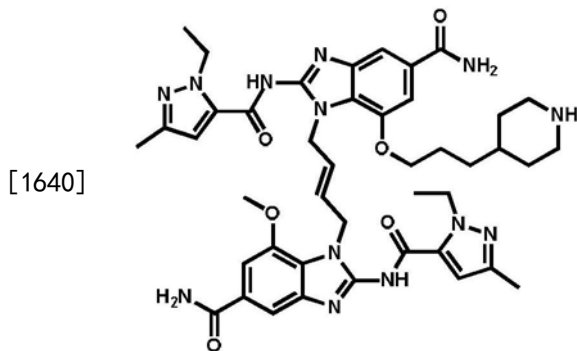
[1635] 步骤4: (E)-4-(3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[1637] 在0℃将(E)-4-(3-(3-氨基-2-((4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)氨基)-5-氨基甲酰基苯氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(77mg, 0.123mmol)溶于DMF(3mL),然后添加异硫氰酸1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯(0.308ml, 0.123mmol)。然后将反应混合物在0℃保持15分钟。然后将EDC(28.3mg, 0.148mmol)和TEA(0.043ml, 0.308mmol)添加至反应混合物。然后将反应混合物在室温保持16小时。将反应混合物浓缩且将黄色残余物在硅胶上纯化(20%-50%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH中的10%TEA; 40g RediSep柱)。将收集的包含产物的级分合并且浓缩以得到标题化合物,其为白色固体(87mg, 52%产率)。LCMS (LCMS方法K):  $R_t=1.11$ 分钟,  $[M+H]^+=948.3$ 。

[1638] 实施例36

[1639] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(哌啶-4-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐

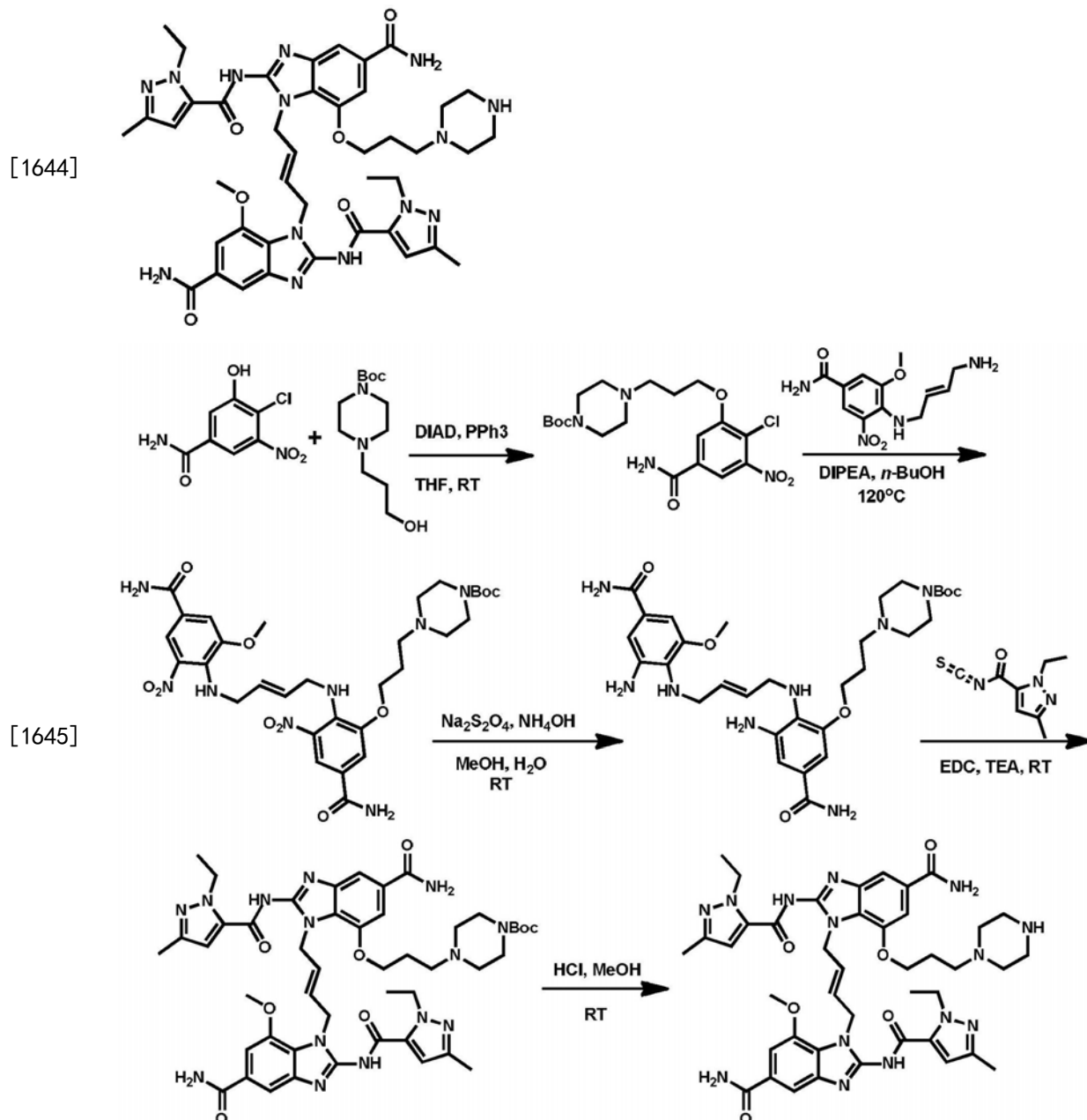


[1641] 步骤5: 将(E)-4-(3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(87mg, 0.092mmol)悬浮于MeOH(40ml),且添加HCl(4N于1,4-二噁烷中)(0.575ml, 2.30mmol)。反应混合物在室温保持48小时,然后将混合物浓缩且残余物通过HPLC纯化(XSELECT CSH C18柱, 150mm X 30mm, i.d. 5μm填充直径, 具有乙腈的15%-85%10mM碳酸氢铵水溶液)。将所需级分合并且部分浓缩且收集白色沉淀以得到标题化合物,其为白色固体(30mg, 37%产率)

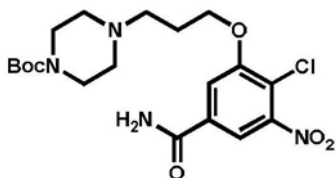
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 8.57 (s, 1H), 7.63 (d,  $J=1.01\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.85 (br. s., 2H), 5.03 (br. s., 4H), 4.54-4.73 (m, 4H), 3.81 (t,  $J=6.46\text{Hz}$ , 2H), 3.71 (s, 3H), 3.23 (d,  $J=12.93\text{Hz}$ , 2H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.24 (d,  $J=12.17\text{Hz}$ , 6H), 1.74 (d,  $J=13.69\text{Hz}$ , 2H), 1.12-1.54 (m, 13H)。LCMS (LCMS方法K):  $R_t=0.72$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=848.6$ 。

[1642] 实施例37

[1643] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



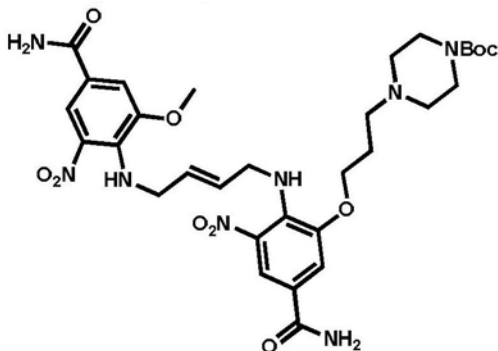
[1647]



[1648] 在0℃将三苯基膦(2.059g, 7.85mmol)、4-(3-羟丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.692g, 6.93mmol)和(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙基酯(1.587g, 7.85mmol)在THF(20mL)中混合,然后添加4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(1g, 4.62mmol)。反应溶液在室温保持16小时,然后棕色反应溶液在饱和NaHCO<sub>3</sub>(水溶液)和EtOAc之间分配。有机层用盐水洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩且在硅胶上纯化(20%-80% (3:1EtOAc/EtOH)/己烷,具有2%NH<sub>4</sub>OH; 330g RediSep柱)。将所需级分合并且浓缩以得到标题化合物,其为白色固体(970mg, 47%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.30 (s, 1H), 8.05 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.88 (d, J=1.77Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.28 (t, J=6.21Hz, 2H), 3.31 (br. s., 4H), 2.48 (t, J=7.10Hz, 2H), 2.33 (t, J=4.94Hz, 4H), 1.96 (t, J=6.59Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。LCMS (LCMS方法K): Rt=0.69分钟, [M+H]<sup>+</sup>=443.4。

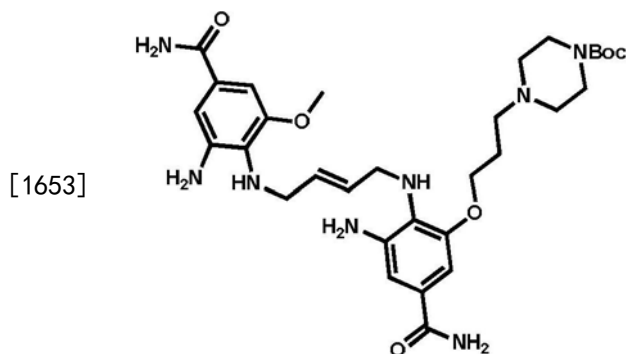
[1649] 步骤2: (E)-4-(3-(5-氨基甲酰基-2-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1650]



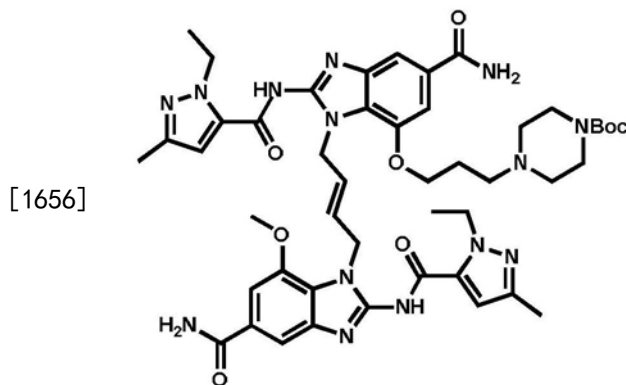
[1651] 在室温将(E)-1-(4-氨基丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二盐酸盐(242mg, 0.499mmol)溶于正丁醇(10mL),然后添加DIPEA(0.476mL, 2.72mmol),然后添加4-(3-(5-氨基甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(201mg, 0.454mmol)。反应混合物在120℃保持16小时。将反应混合物冷却至室温且红色固体通过过滤收集(296mg, 73%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.14 (d, J=1.77Hz, 1H), 8.00 (br. s., 2H), 7.84 (t, J=6.46Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 5.61-5.87 (m, 2H), 4.89 (d, J=5.58Hz, 2H), 4.58 (q, J=7.35Hz, 2H), 4.14 (br. s., 2H), 3.89 (t, J=6.34Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (br. s., 4H), 2.27 (t, J=6.72Hz, 2H), 2.21 (br. s., 4H), 2.16 (s, 3H), 1.75 (d, J=6.08Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.23-1.35 (m, 3H)。LCMS (LCMS方法K): Rt=0.78分钟, [M+H]<sup>+</sup>=818.4。

[1652] 步骤3: (E)-4-(3-(3-氨基-5-氨基甲酰基-2-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基)苯氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯



[1654] 在室温将亚硫酸氢钠(371mg, 1.81mmol)溶于H<sub>2</sub>O(2mL), 然后添加(E)-4-(3-(5-氨基甲酰基-2-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基)-3-硝基苯氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(296mg, 0.362mmol)和氢氧化铵(0.486mL, 3.62mmol)在5mL MeOH中的溶液。反应混合物在室温保持2小时, 然后将反应混合物过滤且滤液部分浓缩以去除MeOH。然后将所得黄色水性混合物用EtOAc萃取3次, 将有机萃取物合并且浓缩以提供标题化合物, 其为黄色固体(114mg, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.60(d, J=1.27Hz, 1H), 7.31(d, J=1.27Hz, 1H), 6.81(d, J=1.77Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.59(d, J=1.77Hz, 1H), 5.74-5.84(m, 1H), 5.53-5.65(m, 1H), 4.12(q, J=7.18Hz, 2H), 3.84-3.91(m, 3H), 3.61-3.71(m, 4H), 3.38(br.s., 4H), 2.31-2.36(m, 6H), 2.26(s, 3H), 2.03(s, 2H), 1.68-1.78(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.42(t, J=7.10Hz, 3H)。LCMS(LCMS方法K): Rt=0.65分钟, [M+H]<sup>+</sup>=788.5。

[1655] 步骤4: (E)-4-(3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

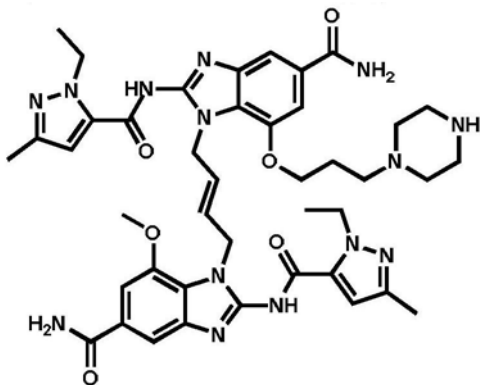


[1657] 在0℃将(E)-4-(3-(3-氨基-5-氨基甲酰基-2-((4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)氨基)苯氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(114mg, 0.145mmol)溶于DMF(10mL), 然后添加异硫氰酸1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯(0.362mL, 0.145mmol)。反应混合物在0℃保持15分钟。然后将TEA(0.050mL, 0.362mmol)和EDC(33.3mg, 0.174mmol)添加至反应混合物。反应混合物在室温保持16小时。然后将反应混合物添加至搅拌的饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(水溶液)。所得白色沉淀通过过滤收集以提供标题化合物(103mg, 75%产率)。LCMS(LCMS方法K): Rt=0.82分钟, [M+H]<sup>+</sup>=950.5。

[1658] 实施例37

[1659] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(哌嗪-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1660]

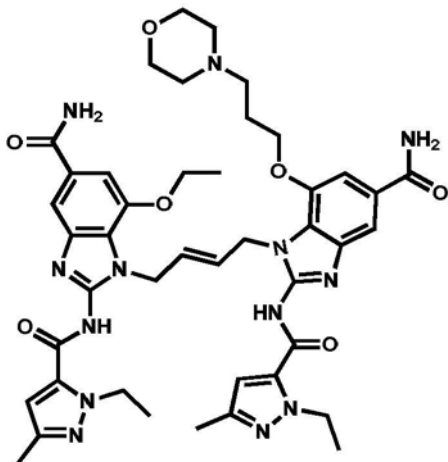


[1661] 步骤5:将(E)-4-(3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(103mg, 0.109mmol)溶于MeOH(2mL)和DCM(2mL),然后添加HCl(4N in 1,4-二噁烷)(0.271mL, 1.085mmol)。反应混合物在室温保持16小时。然后将DMSO(2mL)添加至反应混合物,将该混合物过滤且将滤液浓缩且通过HPLC纯化(XSELECT CSH C18柱,150mm X 30mm,i.d.5um填充直径,具有乙腈的30%-85%10mM碳酸氢铵水溶液)。将HPLC后的纯级分合并且部分浓缩以得到标题化合物,其为白色沉淀(25mg,27%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.57(d,J=16.48Hz,2H),7.14-7.30(m,2H),6.50-6.70(m,2H),5.81(d,J=3.04Hz,2H),4.99(br.s.,4H)4.50-4.69(m,4H)3.86(t,J=5.70Hz,2H)3.69(s,3H)2.81(t,J=4.69Hz,4H)2.32-2.36(m,6H)2.20(d,J=12.93Hz,6H),1.70(br.s.,2H),1.25-1.45(m,6H)。LCMS(LCMS方法K):R<sub>t</sub>=0.67分钟,[M+H]<sup>+</sup>=849.8。

[1662] 实施例38

[1663] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1664]



[1665] 实施例38可根据方法20制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后

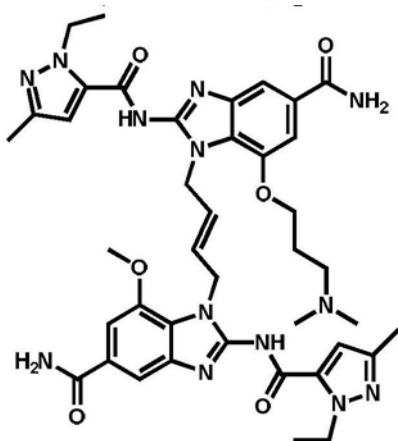
一步:在0℃将(E)-1-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基-6-(3-吗啉代丙氧基)苯基)氨基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[1666] 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(46mg,0.065mmol)溶于DMF(655uL),然后添加异硫氰酸1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基酯(196uL,0.079mmol)。反应溶液在0℃保持15分钟,然后添加EDC(15.06mg,0.079mmol)和TEA(22.81uL,0.164mmol)且反应溶液在室温保持。16小时后,将反应浓缩且黄色残余物通过HPLC纯化(XSELECT CSH C18柱,150mm X 30mm,i.d.5um填充直径,具有乙腈的15%-55%10mM碳酸氢铵水溶液)。将所需级分合并且浓缩以提供标题化合物,其为白色固体(19.2mg,34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.62(d,J=1.27Hz,1H),7.58(d,J=1.27Hz,1H),7.24(d,J=1.27Hz,1H),7.20(d,J=1.27Hz,1H),6.64(s,1H),6.62(s,1H),5.78(d,J=3.30Hz,2H),5.01(d,J=2.79Hz,4H),4.63(q,J=7.10Hz,4H),3.86-4.08(m,6H),3.69-3.81(m,2H),3.37(br.s.,2H),3.16-3.23(m,2H),2.97-3.13(m,2H),2.23(s,6H),1.96-2.04(m,2H),1.39(t,J=7.10Hz,6H),1.15(t,J=6.97Hz,3H)。LCMS(LCMS方法K):R<sub>t</sub>=0.76分钟,[M+H]<sup>+</sup>=864.5。

[1667] 实施例39

[1668] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺2盐酸盐

[1669]



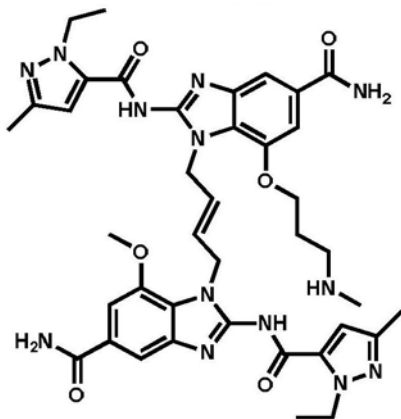
[1670] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐(150mg,0.184mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.20mL,1.435mmol)。将溶液冷却至0℃。在该温度添加甲磺酰氯(42.0mg,0.367mmol)。将反应混合物在该温度搅拌1hr,然后添加额外1当量的甲磺酰氯(21.0mg,0.183mmol),且反应在0℃持续1小时。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(127mg,0.918mmol)添加至反应混合物,然后添加1mL二甲基胺(2M于THF中,2.0mmol)。将反应混合物在80℃在封闭管中搅拌2小时,然后冷却至室温,且粗物质通过质量定向的HPLC纯化。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=用氨调节至pH 10的H<sub>2</sub>O中的10mM碳酸氢铵,B=MeCN B%:15-55。收集所需的MW峰。去除溶剂且将残余物溶于1mL MeOH。添加4N HCl在二噁烷中的溶液(1mL)。溶液在室温搅拌10分钟。去除溶剂且固体用乙醚(5mL X2)洗涤以提供标题化合物(76mg,0.082mmol,44.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>,600MHz):δ(ppm)12.89(br s,2H),10.18-10.41

(m, 1H), 7.96-8.04 (m, 2H), 7.66 (d, J=10.0Hz, 2H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.28-7.35 (m, 2H), 6.53 (d, J=2.8Hz, 2H), 5.82 (dt, J=15.5, 5.3Hz, 1H), 5.71 (dt, J=15.4, 5.6Hz, 1H), 4.85-4.98 (m, 4H), 4.52 (quin, J=6.5Hz, 4H), 3.96-4.04 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00-3.09 (m, 2H), 2.66 (d, J=4.8Hz, 6H), 2.11 (d, J=4.4Hz, 6H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.20-1.32 (m, 6H); LCMS 方法K: Rt=0.67分钟,  $[M+H]^+=808.5$

[1671] 实施例40

[1672] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(甲基氨基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二盐酸盐

[1673]

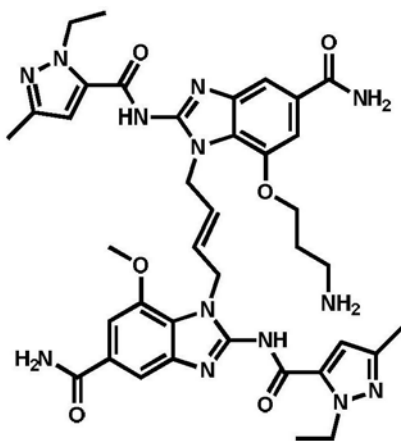


[1674] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二盐酸盐(100mg, 0.122mmol)的溶液添加TEA(0.102mL, 0.734mmol)。将溶液冷却至0℃。添加甲磺酰氯(28.0mg, 0.245mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1hr, 然后添加额外1当量的MsCl, 且反应在0℃持续2小时。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(85mg, 0.612mmol)添加至反应混合物, 然后添加1mL甲胺(2M于THF中, 2.0mmol)。将反应混合物在80℃在封闭管中搅拌2h, 然后反应混合物冷却至室温且过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=用氨调节至pH 10的H<sub>2</sub>O中的10mM碳酸氢铵, B=MeCN B%:15-55。收集所需的MW峰且去除溶剂。将材料溶于2mL MeOH, 且添加1mL 4N HCl在二噁烷中的溶液。将混合物在室温搅拌15min, 然后浓缩以得到标题化合物(33mg, 0.037mmol, 30.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.90(br, s, 1H), 8.79(br. s., 2H) 8.03(br. s., 2H) 7.66(d, J=7.10Hz, 2H) 7.26-7.48(m, 4H) 6.52(s, 2H) 5.68-5.90(m, 2H) 4.92(dd, J=17.24, 4.06Hz, 4H) 4.52(q, J=6.76Hz, 4H) 4.09(t, J=5.58Hz, 2H) 3.73(s, 3H) 2.90(d, J=5.58Hz, 2H) 2.46(t, J=5.32Hz, 3H) 2.11(s, 6H) 1.88-2.01(m, 2H) 1.27(t, J=6.97Hz, 6H); LCMS方法K: Rt=0.66分钟,  $[M+H]^+=794.4$ 。

[1675] 实施例41

[1676] (E)-7-(3-氨基丙氧基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐

[1677]

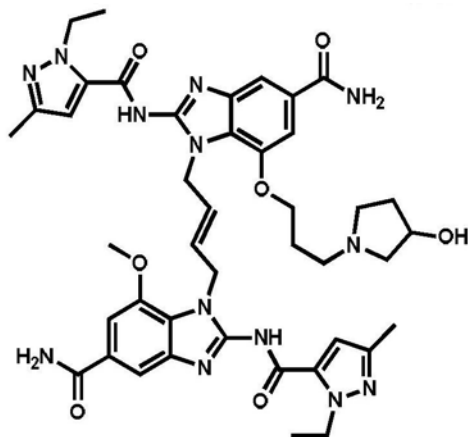


[1678] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺2盐酸盐(100mg, 0.117mmol)的溶液添加TEA(0.049mL, 0.351mmol)。将溶液冷却至0℃。添加甲磺酰氯(0.014mL, 0.176mmol), 将反应混合物温热至室温且在室温搅拌1h。然后添加额外0.5当量的MsCl且在室温搅拌2小时, 然后添加额外0.5当量的MsCl且反应再搅拌1小时。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(81mg, 0.586mmol)添加至反应混合物, 然后添加MeOH中的7M氨(0.167mL, 1.171mmol)。将反应混合物在50℃在封闭管中搅拌过夜。然后过滤反应且粗滤液通过质量定向的HPLC纯化以得到标题化合物(15.6mg, 13.2%)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=H<sub>2</sub>O(0.1%TFA), B=MeCN(0.1%TFA)B%:15-55。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.86(br.s., 1H), 7.99(br.s., 2H), 7.76(br.s., 2H), 7.65(dd, J=6.21, 0.89Hz, 2H), 7.40(br.s., 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 6.51(d, J=8.87Hz, 2H), 5.72-5.88(m, 4H), 4.91(dd, J=9.50, 4.44Hz, 4H), 4.43-4.59(m, 4H), 4.10(t, J=5.96Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 2.83-2.97(m, 2H), 2.11(d, J=5.07Hz, 6H), 1.90(quin, J=6.40Hz, 2H), 1.26(td, J=7.10, 4.82Hz, 6H); LCMS方法K: Rt=0.65分钟, [M+H]<sup>+</sup>=780.5

[1679] 实施例42

[1680] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1681]



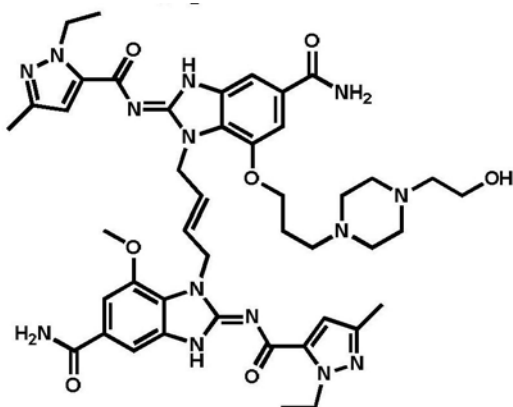
[1682] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基

基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺2盐酸盐(100mg,0.117mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(71.1mg,0.703mmol)。将溶液冷却至0℃。在该温度添加甲磺酰氯(26.8mg,0.234mmol)。将反应混合物在该温度搅拌45min。然后添加额外1当量的MsCl(13.5mg),在0℃持续搅拌2小时。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97mg,0.703mmol)添加至反应混合物,然后添加吡咯烷-3-醇(102mg,1.17mmol)。将反应混合物在80℃在封闭管中搅拌1hr,然后将反应混合物冷却至室温且将反应混合物过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化以提供标题化合物(56.6mg,0.063mmol,54.0%产率)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=用氨调节至pH 10的H<sub>2</sub>O中的10mM碳酸氢铵,B=MeCN B%:15-55。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.84(br.s.,2H) 7.92-8.06(m,2H) 7.61-7.69(m,2H) 7.23-7.44(m,4H) 6.46-6.61(m,2H) 5.72-5.96(m,2H) 4.91(dd,J=13.05,4.18Hz,4H) 4.67(br.s.,1H) 4.52(q,J=7.18Hz,4H) 4.12(br.s.,1H) 3.97(t,J=5.96Hz,2H) 3.35(br.s.,2H) 2.54-2.65(m,1H) 2.33-2.47(m,4H) 2.26(br.s.,2H) 2.12(d,J=8.36Hz,6H) 1.81-1.96(m,1H) 1.60-1.76(m,2H) 1.46(dd,J=8.24,4.69Hz,1H) 1.19-1.37(m,6H);LCMS方法K:Rt=0.72分钟,[M+H]<sup>+</sup>=850.9

#### [1683] 实施例43

[1684] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1685]



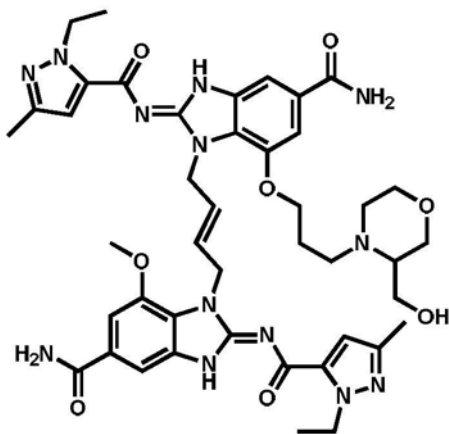
[1686] 在室温向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐(80mg,0.098mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.136mL,0.979mmol)。溶液在室温搅拌15分钟。然后在该温度添加甲磺酸酐(51.1mg,0.294mmol)。将反应混合物在该温度搅拌45分钟。然后将K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(200mg,1.447mmol)添加至反应混合物,然后添加2-(哌嗪-1-基)乙-1-醇(127mg,0.979mmol)。将反应混合物在80℃在封闭管中搅拌1h且在0℃过夜,然后反应混合物冷却至室温且过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化。收集所需的MW峰。去除溶剂以提供标题化合物(45.1mg,0.051mmol,51.6%产率)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=用氨调节至pH 10的H<sub>2</sub>O中的10mM碳酸氢铵,B=MeCN B%:15-55。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(br.s.,2H) 7.98(br.s.,2H) 7.61-7.71(m,2H) 7.21-7.45(m,4H) 6.47-6.65(m,2H)

5.75-5.92 (m, 2H) 4.85-5.01 (m, 4H) 4.48-4.65 (m, 4H) 4.34 (br. s., 1H) 3.91 (t,  $J=5.96\text{Hz}$ , 2H) 3.70 (s, 3H) 3.44 (q,  $J=6.08\text{Hz}$ , 2H) 2.18-2.39 (m, 10H) 2.14 (s, 3H) 2.11 (s, 3H) 1.57-1.70 (m, 2H) 1.29 (q,  $J=7.10\text{Hz}$ , 6H); LCMS方法K:  $R_t=0.66$ 分钟,  $[M+H]^+=893.4$

[1687] 实施例44

[1688] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-(3-(羟基甲基)吗啉代)丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氟乙酸盐

[1689]

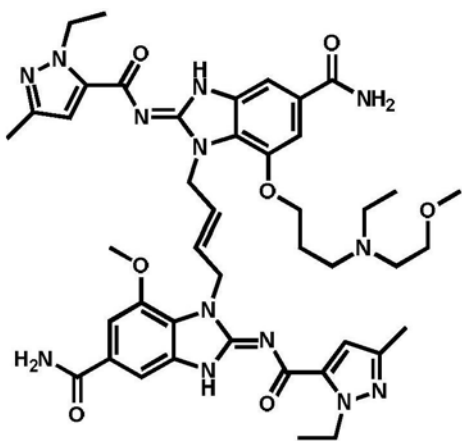


[1690] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氟乙酸盐(100mg, 0.122mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.20mL, 1.435mmol)。将溶液冷却至0℃且在该温度添加甲磺酰氯(28.0mg, 0.245mmol)。将反应混合物在该温度搅拌1小时。然后添加额外1当量的MsCl, 在0℃持续再搅拌3小时。然后将 $K_2CO_3$ (85mg, 0.612mmol)添加至反应混合物, 然后添加吗啉-3-基甲醇(86mg, 0.734mmol)。将反应混合物在50℃在封闭管中搅拌过夜, 然后反应混合物冷却至室温且过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化以提供标题化合物(13.1mg, 9.66%)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件: A= $H_2O$ (0.1% TFA), B=MeCN(0.1% TFA) B%: 15-55.  $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ ppm 12.49-13.47 (m, 1H) 9.64 (br. s., 1H) 7.99 (d,  $J=9.89\text{Hz}$ , 2H) 7.67 (d,  $J=7.60\text{Hz}$ , 2H) 7.40 (br. s., 2H) 7.31 (d,  $J=8.11\text{Hz}$ , 2H) 6.54 (d,  $J=1.77\text{Hz}$ , 2H) 5.70-5.85 (m, 2H) 4.80-5.01 (m, 6H) 4.54 (dd,  $J=6.72, 3.68\text{Hz}$ , 4H) 3.84-4.13 (m, 5H) 3.73-3.81 (m, 1H) 3.54-3.66 (m, 2H) 3.43 (d,  $J=11.91\text{Hz}$ , 2H) 2.91-3.32 (m, 5H) 2.12 (d,  $J=4.82\text{Hz}$ , 6H) 1.89 (br. s., 2H) 1.21-1.33 (m, 6H); LCMS方法K:  $R_t=0.72$ 分钟,  $[M+H]^+=880.5$ .

[1691] 实施例45

[1692] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-(乙基(2-甲氧基乙基)氨基)丙氧基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1693]

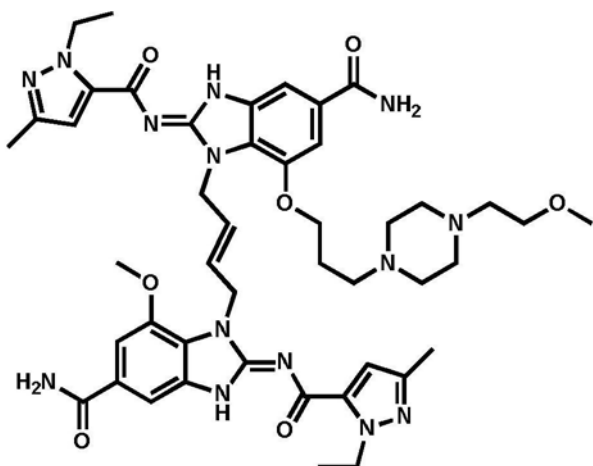


[1694] 在室温向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐(100mg, 0.122mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.171mL, 1.224mmol)。在该温度添加甲磺酸酐(42.6mg, 0.245mmol)。将反应混合物在该温度搅拌1小时。然后添加额外1当量的甲磺酸酐,在室温持续搅拌30分钟。然后将 $K_2CO_3$ (169mg, 1.224mmol)添加至反应混合物,然后添加N-乙基-2-甲氧基乙-1-胺(126mg, 1.224mmol)。将反应混合物在80℃在封闭管中搅拌2小时,然后反应混合物冷却至室温且过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化(注射2次)。收集所需的MW峰且去除溶剂以提供标题化合物(21.1mg, 0.024mmol, 19.52%产率)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=用氨调节至pH 10的H<sub>2</sub>O中的10mM碳酸氢铵,B=MeCN B%:15-55。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm 12.81(br.s., 2H) 7.98(br.s., 2H) 7.59-7.71(m, 2H) 7.24-7.42(m, 4H) 6.46-6.61(m, 2H) 5.75-5.94(m, 2H) 4.92(dd, J=16.73, 4.06Hz, 4H) 4.47-4.62(m, 4H) 3.96(t, J=5.83Hz, 2H) 3.72(s, 3H) 3.24(t, J=6.08Hz, 2H) 3.11(s, 3H) 2.41(t, J=5.96Hz, 4H) 2.34(q, J=7.10Hz, 2H) 2.12(d, J=10.39Hz, 6H) 1.55-1.66(m, 2H) 1.29(q, J=7.10Hz, 6H) 0.82(t, J=6.97Hz, 3H); LCMS方法K: Rt=0.69分钟, [M+H]<sup>+</sup>=866.4.

[1695] 实施例46

[1696] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 3三氟乙酸盐

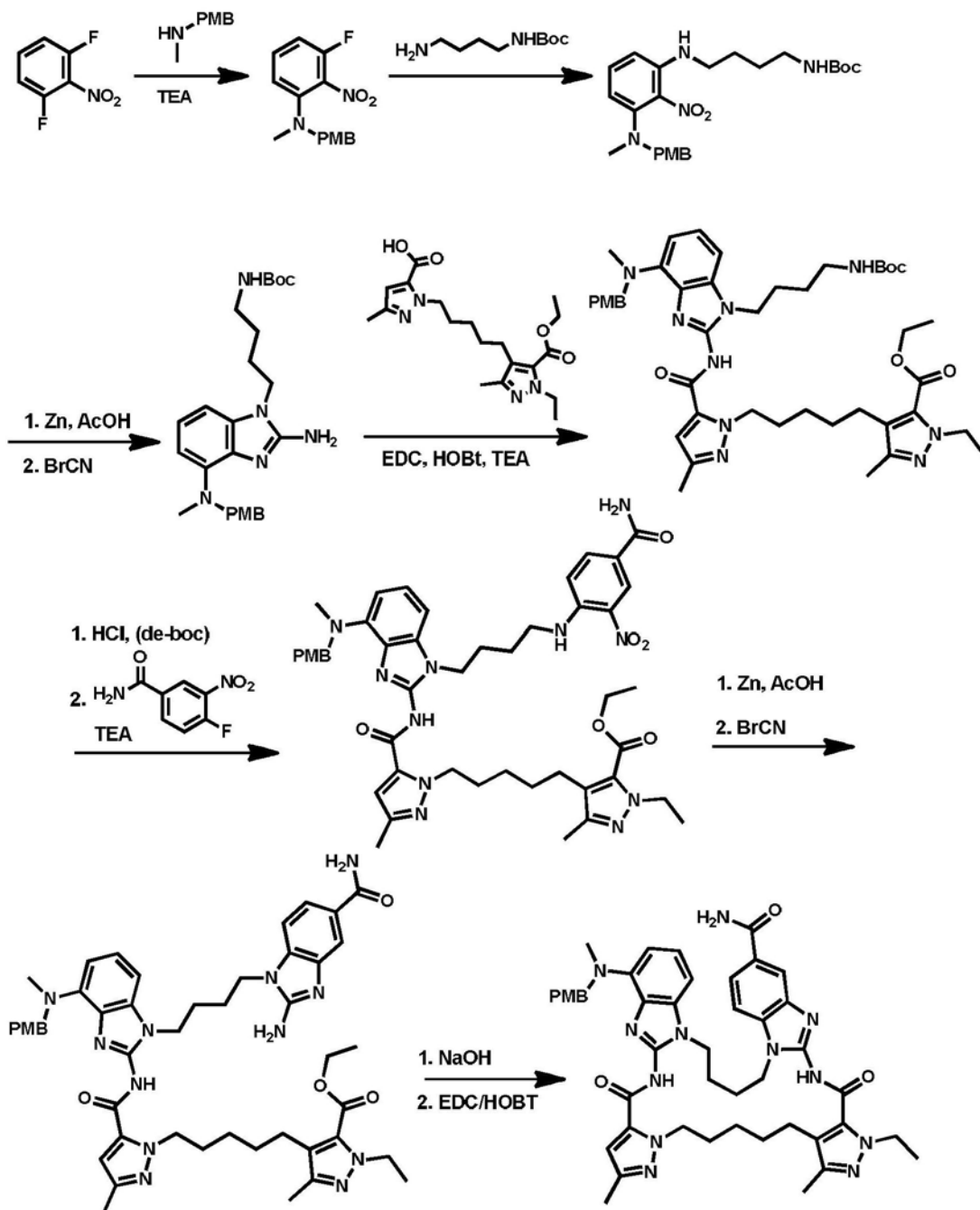
[1697]



[1698] 向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺盐酸盐(100mg, 0.122mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加TEA(0.171mL, 1.224mmol)。将溶液冷却至0℃。在该温度添加甲磺酸酐(42.6mg, 0.245mmol)。将反应混合物在该温度搅拌1小时。然后添加额外1当量的MsCl, 在0℃持续搅拌2小时。然后添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(85mg, 0.612mmol), 然后添加1-(2-甲氧基乙基)哌嗪(176mg, 1.224mmol)且将反应混合物在50℃在封闭管中搅拌过夜。然后将反应冷却至室温且过滤。粗滤液通过质量定向的HPLC纯化。收集所需的MW峰且去除溶剂以提供标题化合物(39.6mg, 0.032mmol, 25.9%产率)。HPLC分析在XSELECT SCH C18柱上进行。溶剂条件:A=H<sub>2</sub>O(0.1% TFA), B=MeCN(0.1% TFA) B%: 15-55。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.90(br, s, 2H) 8.00(d, J=9.89Hz, 2H) 7.66(s, 2H) 7.40(d, J=4.06Hz, 2H) 7.22-7.35(m, 2H) 6.53(d, J=4.06Hz, 2H) 5.70-5.89(m, 2H) 4.91(dd, J=9.63, 4.56Hz, 4H) 4.53(dd, J=7.10, 3.55Hz, 6H) 3.94-4.04(m, 3H) 3.70(s, 3H) 3.60(d, J=4.06Hz, 2H) 3.31(s, 3H) 3.09-3.25(m, 5H) 2.86(br. s., 4H) 2.12(d, J=5.07Hz, 6H) 1.74-1.88(m, 2H) 1.28(td, J=7.10, 3.30Hz, 6H); LCMS 方法K: Rt=0.66分钟, [M+H]<sup>+</sup>=907.4

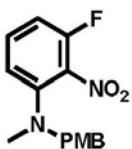
[1699] 实施例47

[1700] 8-乙基-23-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺



[1702] 步骤1: 3-氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-硝基苯胺

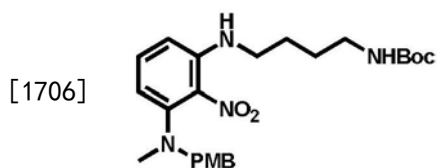
[1703]



[1704] 在室温在N<sub>2</sub>下将1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基甲胺(5.23g, 34.6mmol)在CHCl<sub>3</sub>(20ml)中的溶液添加至1,3-二氟-2-硝基苯(5.5g, 34.6mmol)和TEA(5.78mL, 41.5mmol)在CHCl<sub>3</sub>(250mL)中的搅拌溶液中。将混合物在室温搅拌30分钟,然后加热至50℃过夜。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>,分离有机层,水层用DCM萃取,且合并的萃取物用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-12% EtOAc在己烷中)以得到标题化合物(8.5g, 29.3mmol, 85%产率),其为橙色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δppm 7.29-7.34

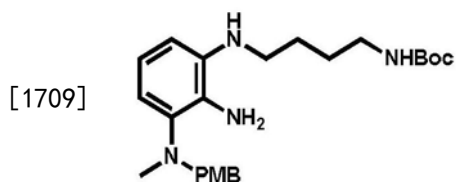
(m, 1H) 7.20 (d,  $J=8.28\text{Hz}$ , 2H) 6.86-6.93 (m, 3H) 6.78 (t,  $J=8.78\text{Hz}$ , 1H) 4.29 (s, 2H) 3.82 (s, 3H) 2.80 (s, 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.28$ ,  $[M+H]^+=120.5$

[1705] 步骤2: (4-((3-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-2-硝基苯基)氨基)-丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1707] 在室温向3-氟-N-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-2-硝基苯胺(8.5g, 29.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(60mL)中的溶液中添加(4-氨基丁基)氨基甲酸叔丁酯(8.27g, 43.9mmol)且将混合物搅拌10min;然后添加 $K_2CO_3$ (8.09g, 58.6mmol)且将混合物搅拌80℃过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc(200mL)稀释且连续用水(300mL)、5%LiCl和盐水洗涤。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,浓缩且所得残余物通过硅胶柱硅胶柱色谱法纯化(0-30%EtOAc在己烷中)以得到标题化合物(10.68g, 23.29mmol, 80%产率),其为红色油状物 $^1H$  NMR(400MHz, 氯仿-d  $\delta$ ppm 7.09-7.28 (m, 3H) 6.87 (d,  $J=7.53\text{Hz}$ , 2H) 6.40 (br. s., 1H) 6.29 (d,  $J=7.03\text{Hz}$ , 1H) 4.57 (br. s., 1H) 4.32 (br. s., 2H) 3.81 (s, 3H) 3.11-3.30 (m, 4H) 2.77 (br. s., 3H) 1.67-1.79 (m, 2H) 1.55-1.67 (m, 2H) 1.47 (s, 9H)。LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.37$ ,  $[M+H]^+=459.2$ 。

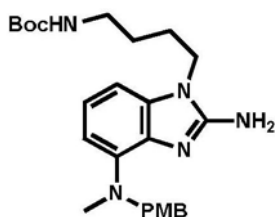
[1708] 步骤3: (4-((2-氨基-3-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯



[1710] 将锌(4.66g, 71.3mmol)分批添加至(4-((3-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-2-硝基苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(10.9g, 23.77mmol)在乙酸(200mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌3h且添加另一部分锌(4.66g, 71.3mmol)。将混合物再搅拌30min。将固体过滤掉且将滤液真空浓缩。残余物溶于DCM(200mL),用15% $K_2CO_3$ 和盐水洗涤。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,然后真空浓缩以得到标题化合物(9.95g, 23.22mmol, 98%产率),为棕色泡沫,将其用于下一步而不用纯化。 $^1H$  NMR(400MHz, 甲醇-d4)  $\delta$ ppm 7.24 (d,  $J=8.53\text{Hz}$ , 2H) 6.85 (d,  $J=8.28\text{Hz}$ , 2H) 6.66-6.73 (m, 1H) 6.57-6.63 (m, 1H) 6.47 (d,  $J=7.78\text{Hz}$ , 1H) 3.90 (s, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.13 (dt,  $J=13.30, 6.65\text{Hz}$ , 4H) 2.53 (s, 3H) 1.58-1.76 (m, 4H) 1.45 (s, 9H)。LCMS (LCMS方法D):  $R_t=1.00$ ,  $[M+H]^+=429.2$

[1711] 步骤4: (4-(2-氨基-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯, 氢溴酸盐

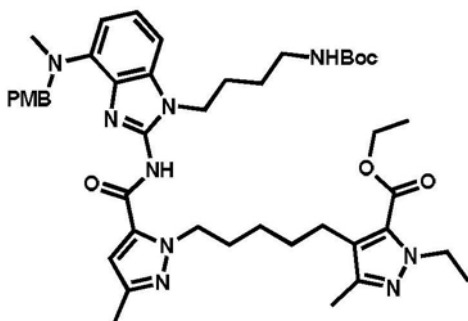
[1712]



[1713] 将(4-((2-氨基-3-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)苯基)氨基)丁基)氨基甲酸叔丁酯(9.95g, 23.22mmol)溶于甲醇(80mL), 添加溴化氰(4.64mL, 23.22mmol)。将混合物在室温搅拌18小时, 真空浓缩至原始体积的 $\sim 1/4$ 且添加MeCN(50mL)和甲苯(50mL)。将混合物浓缩至干且真空干燥16hr以得到标题化合物(12.54g, 定量产量), 其为深褐色固体。LCMS (LCMS方法D):  $R_t = 1.04$ ,  $[M+H]^+ = 454.2$ 。

[1714] 步骤5: 4-(5-(5-((1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

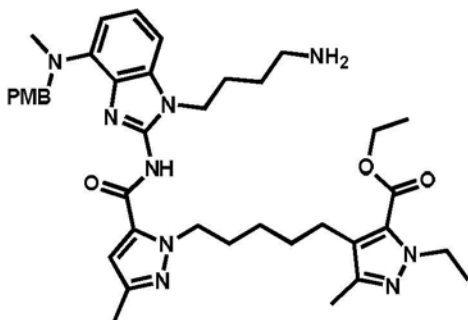
[1715]



[1716] 将1-(5-(5-(乙氧基羰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1g, 2.66mmol)、4-(2-氨基-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)氨基甲酸叔丁酯氢溴酸盐(1.704g, 3.19mmol)、TEA(1.111mL, 7.97mmol)、EDC(0.662g, 3.45mmol)和HOBt(0.610g, 3.98mmol)在NMP(25mL)中的混合物在室温在氮气下搅拌过夜。该反应用EtOAc(100mL)稀释, 用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 、5%LiCl和盐水洗涤。有机层用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 且残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-45%EtOAc在DCM)以得到标题化合物(1.3g, 1.601mmol, 60.3%产率), 其为粉色固体。LCMS (LCMS方法E):  $R_t = 1.56$ ,  $[M+H]^+ = 812.6$ 。

[1717] 步骤6: 4-(5-(5-((1-(4-氨基丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯, 2盐酸盐

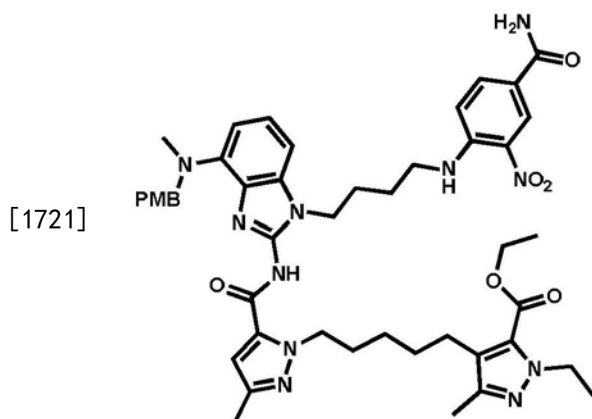
[1718]



[1719] 将4N HCl(2.232mL, 8.93mmol)添加至4-(5-(5-((1-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯, 2盐酸盐

基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-yl)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.45g, 1.786mmol)在甲醇(15mL)中的搅拌溶液中。混合物在室温在氮气下搅拌过夜。将反应真空浓缩至原始体积的~1/5且添加MeCN(10mL)和甲苯(10mL)。将混合物浓缩至干且真空干燥以得到标题化合物(1.45g, 1.792mmol, 100%产率), 其为橙红色固体, 将其用于下一步而不用纯化。假定定量产量。LCMS (LCMS方法E):  $R_t=1.19$ ,  $[M+H]^+=712.6$

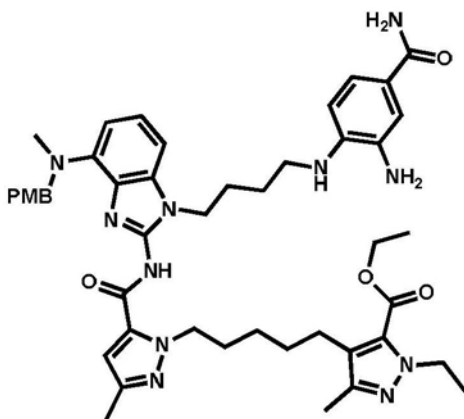
[1720] 步骤7: 4-(5-(5-((1-(4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苄基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯。



[1722] 向4-(5-(5-((1-(4-氨基丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯2盐酸盐(100mg, 0.124mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加TEA(0.086mL, 0.618mmol), 然后添加4-氟-3-硝基苯甲酰胺(22.76mg, 0.124mmol)且将混合物在70℃搅拌过夜。该反应用水稀释, 用EtOAc萃取三次, 用盐水洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(EtOH/EtOAc 0-5%)以得到标题化合物(74mg, 0.084mmol, 68.3%产率), 其为黄色固体。 $^1H$  NMR(400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 8.69(s, 1H) 7.91(d,  $J=9.03$ Hz, 1H) 7.18-7.31(m, 3H) 7.09(d,  $J=8.03$ Hz, 1H) 6.96(d,  $J=9.04$ Hz, 1H) 6.82-6.92(m, 3H) 6.66(s, 1H) 4.65(t,  $J=6.53$ Hz, 2H) 4.20-4.43(m, 8H) 3.76(s, 3H) 3.48(t,  $J=6.27$ Hz, 2H) 2.88(s, 3H) 2.59(t,  $J=7.40$ Hz, 2H) 2.21(s, 3H) 2.11(s, 3H) 2.03-2.08(m, 2H) 1.72-1.90(m, 4H) 1.41-1.55(m, 2H) 1.22-1.35(m, 9H)。LCMS (LCMS方法E):  $R_t=1.41$ ,  $[M+H]^+=877.5$

[1723] 步骤8: 4-(5-(5-((1-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苄基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

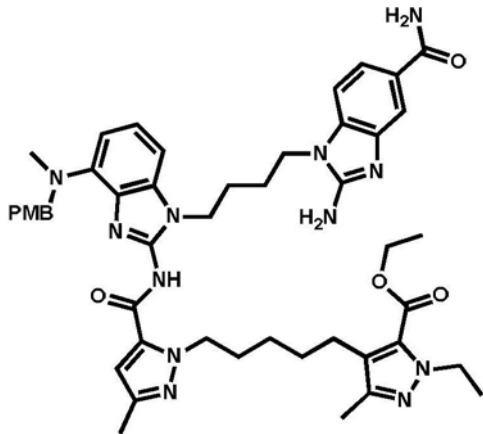
[1724]



[1725] 将锌(0.240g, 3.66mmol)分批添加至4-(5-(5-((1-(4-((4-氨基甲酰基-2-硝基苯基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.07g, 1.221mmol)在乙酸(10mL)中的搅拌溶液中。将混合物搅拌30分钟且添加额外部分的锌(0.240g, 3.66mmol)。将混合物再搅拌30分钟,将固体过滤掉且将滤液真空浓缩。残余物溶于DCM(50mL)且用15%  $K_2CO_3$  洗涤,然后盐水洗涤。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,然后真空浓缩以得到标题化合物(1.16g, 1.234mmol),为棕色泡沫,将其用于下一步而不用纯化。假定定量产量。LCMS (LCMS 方法E):  $R_t=1.29$ ,  $[M+H]^+=847.6$

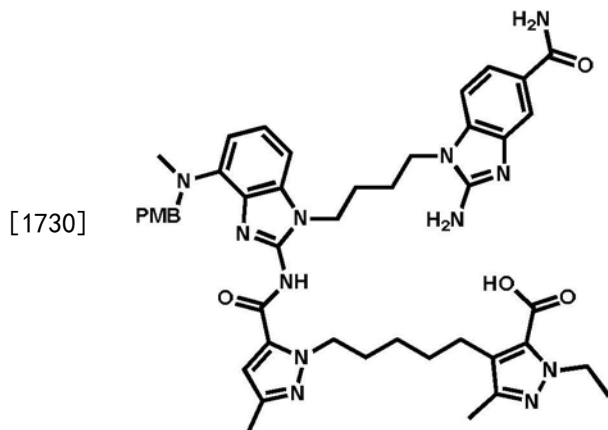
[1726] 步骤9: 4-(5-(5-((1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[1727]



[1728] 将4-(5-(5-((1-(4-((2-氨基-4-氨基甲酰基苯基)氨基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(1.03g, 1.217mmol)溶于甲醇(5mL)且添加溴化氰(0.243mL, 1.217mmol)。将混合物在室温搅拌18小时。将反应浓缩,残余物溶于10% MeOH的DCM溶液(100mL)中且用10%  $K_2CO_3$  和盐水洗涤。有机层用 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(MeOH/DCM中的2M  $NH_3$ , 0-10%)以得到标题化合物(870mg, 0.999mmol, 82%产率),其为浅紫色泡沫。 $^1H$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 7.75 (s, 1H) 7.55 (d,  $J=8.28$ Hz, 1H) 7.18-7.29 (m, 3H) 7.15 (d,  $J=8.28$ Hz, 1H) 7.00 (d,  $J=8.28$ Hz, 1H) 6.81-6.93 (m, 3H) 6.65 (s, 1H) 4.62 (t,  $J=6.65$ Hz, 2H) 4.19-4.41 (m, 8H) 4.03-4.13 (m, 2H) 3.75 (s,

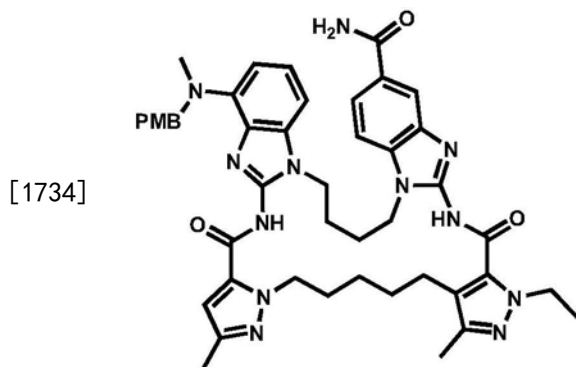
3H) 3.37 (s, 1H) 2.88 (s, 3H) 2.58 (t,  $J=7.40\text{Hz}$ , 2H) 2.24 (s, 3H) 2.10 (s, 3H) 1.77-2.00 (m, 6H) 1.42-1.54 (m, 2H) 1.27 (t,  $J=7.03\text{Hz}$ , 9H)。LCMS (LCMS方法E):  $R_t=1.20$ ,  $[M+H]^+=872.5$   
 [1729] 步骤10: 4-(5-(5-((1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸



[1731] 向4-(5-(5-((1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(870mg, 0.999mmol)在甲醇(8mL)中的悬浮液中添加NaOH(4.99mL, 4.99mmol)且所得澄清均匀溶液在室温搅拌过夜。添加甲醇(8mL), 然后滴加1M HCl(5mL)。将混合物浓缩以去除大多数甲醇, 添加水。过滤沉淀, 用水洗涤, 风干, 然后真空干燥以得到标题化合物(782mg, 0.928mmol, 93%产率), 其为浅粉色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.83 (br. s., 1H) 7.71 (s, 1H) 7.53 (d,  $J=8.07\text{Hz}$ , 1H) 7.01-7.22 (m, 7H) 6.84 (d,  $J=8.31\text{Hz}$ , 2H) 6.67 (br. s., 1H) 4.42 (br. s., 2H) 4.34 (q,  $J=7.09\text{Hz}$ , 2H) 4.12 (br. s., 2H) 3.97-4.06 (m, 2H) 2.85 (s, 3H) 2.52-2.56 (m, 2H) 2.15 (s, 3H) 2.04 (s, 3H) 1.81 (br. s., 2H) 1.70 (d,  $J=6.36\text{Hz}$ , 4H) 1.34-1.46 (m, 2H) 1.14-1.27 (m, 6H)。LCMS (LCMS方法E):  $R_t=1.02$ ,  $[M+H]^+=843.5$

[1732] 实施例47

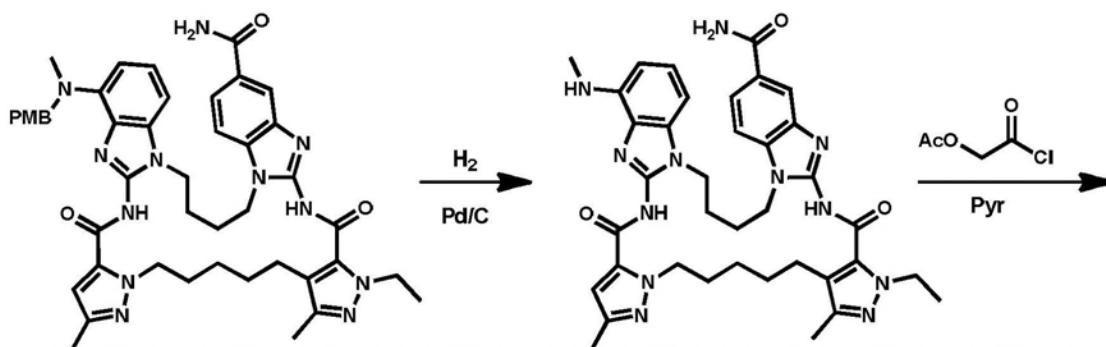
[1733] 8-乙基-23-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺



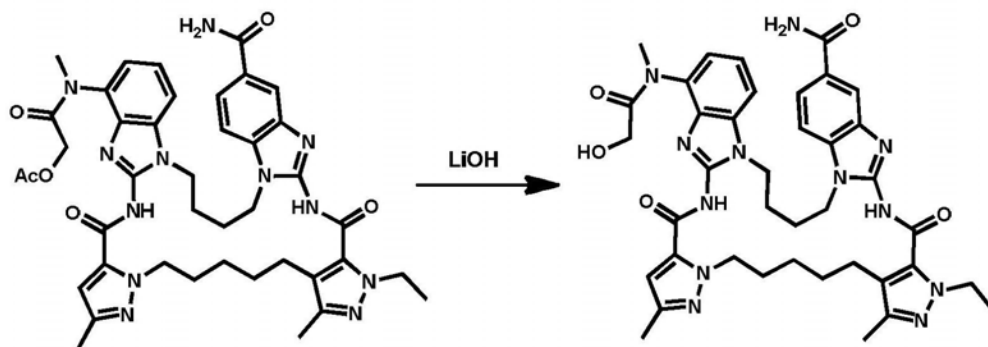
[1735] 在60℃在氮气下将4-(5-(5-((1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-

基)丁基)-4-((4-甲氧基苄基)(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(200mg,0.237mmol)在DMF(5mL)中的溶液通过注射器泵缓慢添加(8小时)至1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(64.1mg,0.475mmol)、DMAP(2.90mg,0.024mmol)和EDC(68.2mg,0.356mmol)在DMF(5mL)中的混合物中。将反应再搅拌24小时,真空浓缩,且将残余物溶于10%MeOH的DCM的溶液中。添加饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液且将混合物用10%MeOH的DCM的溶液萃取。合并的萃取物用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,浓缩,且残余物通过快速硅胶色谱法纯化(2M NH<sub>3</sub>于MeOH/DCM中,0-10%)以得到标题化合物(40mg,0.048mmol,20.44%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.88(s,2H) 8.02(d,J=1.47Hz,2H) 7.82(d,J=8.56Hz,1H) 7.49-7.65(m,1H) 7.38(br.s.,1H) 7.20(br.s.,3H) 6.85(br.s.,3H) 6.50-6.64(m,1H) 4.54-5.18(m,3H) 4.48(d,J=7.09Hz,2H) 4.20(br.s.,5H) 3.71(s,3H) 2.72-2.91(m,5H) 2.18(br.s.,3H) 2.09(s,3H) 1.77-1.97(m,6H) 1.49(br.s.,2H) 1.30(t,J=7.09Hz,5H)。LCMS(LCMS方法D):Rt=1.18, [M+H]<sup>+</sup>=825.8。

[1736] 实施例48-50



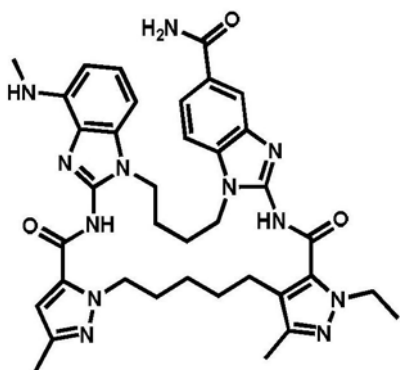
[1737]



[1738] 实施例48

[1739] 8-乙基-10,18-二甲基-23-(甲基氨基)-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺

[1740]

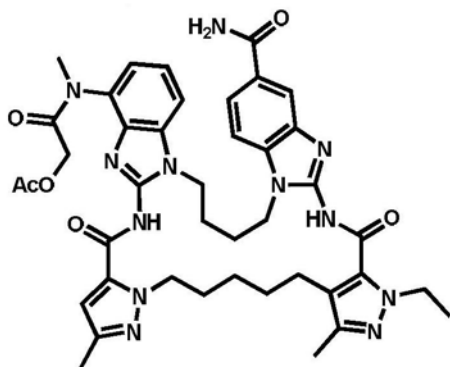


[1741] 将Pd-C (0.258g, 0.242mmol) 添加至8-乙基-23-((4-甲氧基苄基)(甲基)氨基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3-甲酰胺(2.0g, 2.424mmol) 在MeOH (20mL) 和DCM (20mL) 中的溶液中。烧瓶用氮气吹洗,然后氢气吹洗且将混合物在H<sub>2</sub>搅拌。8小时后过滤掉Pd/C且将滤液真空浓缩以得到白色固体,其用MeOH洗涤以得到标题化合物(1.25g, 1.773mmol, 73.2%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.86 (br. s., 1H) 12.53 (br. s., 1H) 8.02 (br. s., 1H) 7.99 (br. s., 1H) 7.81 (d, J=8.07Hz, 1H) 7.58 (d, J=8.07Hz, 1H) 7.34 (br. s., 1H) 7.13 (t, J=7.70Hz, 1H) 6.83 (d, J=7.82Hz, 1H) 6.72 (d, J=4.16Hz, 1H) 6.55 (s, 1H) 6.41 (d, J=7.83Hz, 1H) 4.75 (br. s., 2H) 4.48 (d, J=6.85Hz, 2H) 4.22 (br. s., 4H) 2.82 (d, J=3.91Hz, 5H) 2.16 (br. s., 3H) 2.09 (br. s., 3H) 1.90 (br. s., 4H) 1.81 (br. s., 2H) 1.49 (br. s., 2H) 1.38 (br. s., 2H) 1.30 (t, J=6.85Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt=1.01, [M+H]<sup>+</sup>=705.5

[1742] 实施例49

[1743] 乙酸2-((3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-23-基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酯

[1744]

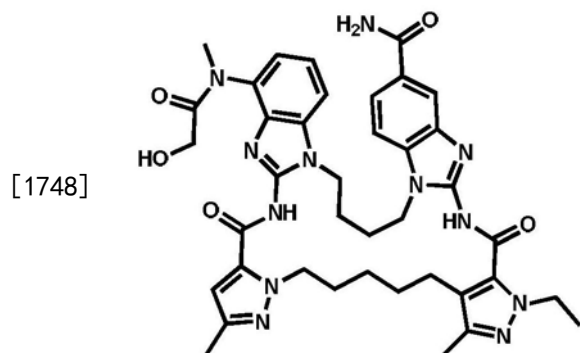


[1745] 在室温将乙酸2-氯-2-氧代乙酯(0.069mL, 0.638mmol) 添加至8-乙基-10,18-二甲基-23-(甲基氨基)-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺(300mg, 0.426mmol) 在吡啶(5mL) 中的悬浮液中。混合物搅拌过夜,然后浓缩,且残余物溶于10%MeOH的DCM溶液(100mL) 中且用水和盐水洗涤。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。残余物通过快速硅胶色谱法纯化(2M NH<sub>3</sub>在MeOH/DCM中, 0-10%) 以得到标题化合物(198mg, 0.246mmol, 57.8%产率),其为浅粉色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 甲

醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 7.97 (s, 1H) 7.86 (d,  $J=8.28$ Hz, 1H) 7.59 (d,  $J=6.78$ Hz, 1H) 7.38-7.53 (m, 2H) 7.34 (d,  $J=7.78$ Hz, 1H) 6.60-6.75 (m, 1H) 4.76 (br. s., 2H) 4.48-4.60 (m, 3H) 4.31 (br. s., 5H) 3.54 (br. s., 1H) 3.36 (s, 2H) 2.89 (br. s., 2H) 2.26 (br. s., 3H) 2.18 (s, 3H) 2.04 (br. s., 6H) 1.96 (s, 1H) 1.88 (d,  $J=6.53$ Hz, 2H) 1.60 (br. s., 2H) 1.33-1.49 (m, 5H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=0.94$ ,  $[M+H]^+=805.6$

[1746] 实施例50

[1747] 8-乙基-23-(2-羟基-N-甲基乙酰氨基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺

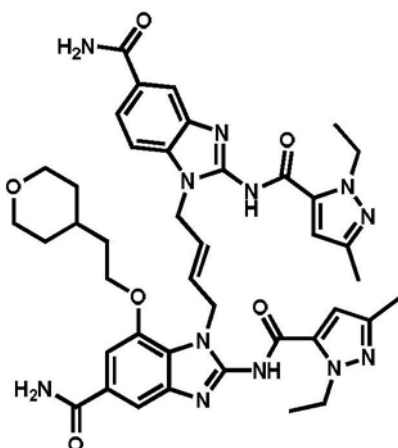


[1749] 向乙酸2-((3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-23-基)(甲基)氨基)-2-氧代乙酯(132mg, 0.164mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中添加氢氧化锂(1.640mL, 1.640mmol)且将混合物在室温搅拌。3小时后将1.64mL 1M HCl添加至悬浮液以得到澄清溶液。真空去除大多数MeOH,添加水,且将固体过滤分离,用水洗涤,风干,然后真空干燥以得到标题化合物(119mg, 0.156mmol, 95%产率),为白色固体。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.87 (s, 2H) 7.93-8.06 (m, 2H) 7.83 (d,  $J=7.58$ Hz, 1H) 7.50-7.71 (m, 2H) 7.35 (br. s., 2H) 7.25 (d,  $J=7.09$ Hz, 1H) 6.56 (br. s., 1H) 4.54-4.88 (m, 3H) 4.49 (q,  $J=7.01$ Hz, 2H) 4.24 (br. s., 5H) 3.49-3.88 (m, 2H) 3.22 (br. s., 2H) 2.82 (br. s., 2H) 2.16 (br. s., 3H) 2.10 (s, 3H) 1.69-2.02 (m, 6H) 1.50 (br. s., 2H) 1.31 (t,  $J=7.09$ Hz, 5H); LCMS方法D:  $R_t=0.88$ 分钟,  $[M+H]^+=763.6$ .

[1750] 实施例51

[1751] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1752]

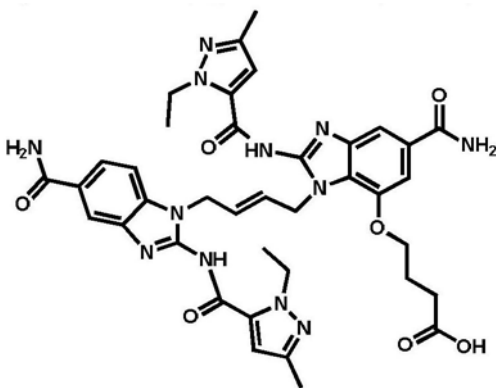


[1753] 实施例51可根据方法1制备4并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：将4-(2-溴乙基)四氢-2H-吡喃(12.54mg, 0.065mmol)、(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(45mg, 0.065mmol)和碳酸钾(22.44mg, 0.162mmol)的混合物在DMSO(650 $\mu$ l)和NMP(650 $\mu$ l)中在85 $^{\circ}$ C加热3hr, 然后冷却。残余物通过酸性反相色谱法纯化(5%至50%, 在MeCN中的0.1%TFA中至在水中的0.1%TFA; 50x30mm Phenomenex Eclipse, 5 $\mu$ M C18柱, 20分钟梯度)。纯的级分在EtOAc和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配, 分离有机层, 用硫酸钠干燥且真空蒸发以提供标题化合物(8mg, 15.3%产率), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ , 600MHz):  $\delta$  (ppm) 12.83 (br s, 2H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.69 (dd,  $J$ =8.4, 1.5Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d,  $J$ =8.3Hz, 1H), 7.33 (br d,  $J$ =11.4Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.96-6.02 (m, 1H), 5.70-5.79 (m, 1H), 4.93 (br d,  $J$ =5.0Hz, 2H), 4.82 (br d,  $J$ =5.3Hz, 2H), 4.49-4.58 (m, 4H), 3.96 (br t,  $J$ =6.7Hz, 2H), 3.75 (br dd,  $J$ =11.2, 2.9Hz, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.12 (d,  $J$ =12.7Hz, 6H), 1.50-1.53 (m, 1H), 1.45-1.49 (m, 2H), 1.43 (br d,  $J$ =11.9Hz, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.08 (br dd,  $J$ =12.0, 3.6Hz, 2H); LCMS (LCMS方法K):  $R_t$ =0.90分钟,  $[M+H]^+$ =805.5.

[1754] 实施例52

[1755] (E)-4-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丁酸

[1756]



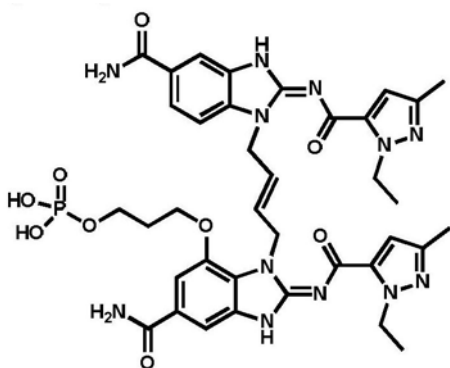
[1757] 实施例52可根据方法14和16的组合制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供

制备的最后一步:将(E)-4-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丁酸甲酯(40mg,0.050mmol)溶于MeOH和THF(各1mL)且添加氢氧化钠(101 $\mu$ l,0.505mmol,5N),且将混合物在25℃搅拌18hr。反应然后在EtOAc和10%硫酸氢钾水溶液之间分配。将所得胶状凝胶混合物蒸发至接近干燥,溶于具有氢氧化钠水溶液(5N)的2mL MeOH。残余物通过碱性反相色谱法纯化(10%至55%,在水中的0.1%NH<sub>4</sub>OH至MeCN中;50x30mm Phenomenex Gemini,5 $\mu$ M C18 110A柱,10min梯度)。将纯的级分收集且产物通过真空浓缩分离,然后在高真空干燥以得到标题化合物,其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ ppm 8.45-8.76(m,1H),7.85-8.12(m,1H),7.49-7.78(m,2H),6.92-7.30(m,2H),6.31-6.58(m,2H),5.83-6.02(m,1H),5.56-5.75(m,1H),4.45-4.66(m,5H),3.91-4.16(m,4H),3.6(q,J=6.3Hz,4H),2.31(m,2H),2.18(s,6H),1.29(q,J=6.1Hz,4H),1.13(t,J=6.1Hz,6H);LCMS方法K:Rt=0.75分钟,[M+H]<sup>+</sup>=779.4。

[1758] 实施例53

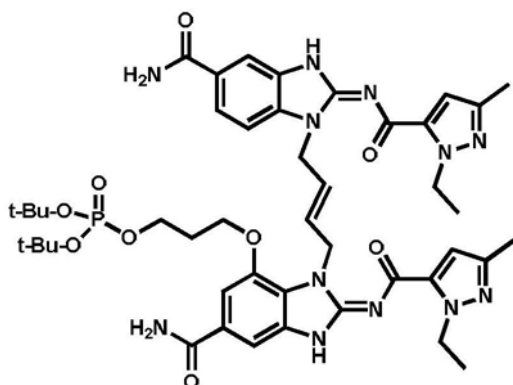
[1759] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯,2盐酸盐

[1760]



[1761] 步骤1:磷酸二叔丁基酯(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯

[1762]



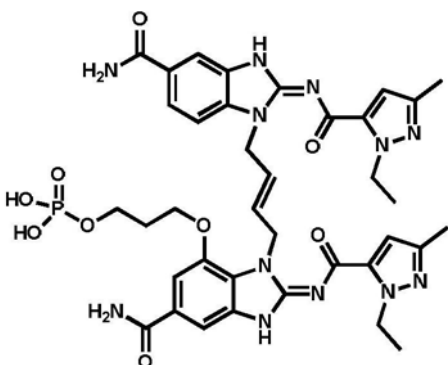
[1763] 将(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并

[d]-咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基-丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(100mg, 0.133mmol) 悬浮于DMF(1mL), 添加2H-四唑在MeCN(1.480mL, 0.666mmol), 且将混合物在旋转蒸发器浓缩以去除MeCN。反应混合物在冰-水浴冷却, 然后添加二异丙基氨基二-叔丁氧基亚磷酰胺(148mg, 0.533mmol) 在DMF(1mL) 中的溶液。将混合物搅拌1小时, 缓慢温热至室温且静置过夜16小时, 然后用冰-水浴冷却, 且添加额外2当量的2H-四唑在MeCN和2当量的二异丙基氨基二-叔丁氧基亚磷酰胺, 将反应搅拌2小时。然后添加额外2当量的2H-四唑在MeCN中的溶液和2当量的二异丙基氨基二-叔丁氧基亚磷酰胺且将反应搅拌2小时。然后将反应在冰-水浴冷却, 添加H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.272mL, 2.66mmol, 30%), 且搅拌持续30分钟。将反应混合物倒入包含NaHCO<sub>3</sub>和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(1:1, 2M, 1ml) 的混合物的水(50ml) 中。将粘性糊状物过滤, 用水洗涤, 且在滤器上干燥2天。将残余物溶于THF, 与源自使用3:1CHCl<sub>3</sub>:EtOH获得的滤液的萃取物合并, 有机物用MgSO<sub>4</sub>干燥, 浓缩, 干法装载至硅胶(12g柱) 上, 且通过硅胶色谱法纯化, 使用1-10%MeOH在DCM中(+1%NH<sub>4</sub>OH) 保持5min, 然后10%保持15分钟, 得到标题化合物(23mg, 0.024mmol, 18.31%产率), 其为白色固体。化合物直接用于下一步而不用纯化。LCMS(LCMS方法I): Rt=1.03分钟, [M+H]<sup>+</sup>=943.3

#### [1764] 实施例53

[1765] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯, 2盐酸盐

[1766]



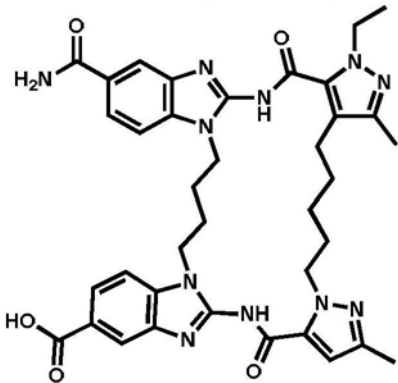
[1767] 将磷酸二叔丁基·(3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基)酯(22mg, 0.023mmol) 悬浮于二噁烷(1mL), 在室温添加在CPME中的3M HCl(0.156mL, 0.467mmol)。2小时后, 添加乙醚(50ml), 在N<sub>2</sub>下过滤沉淀, 用醚洗涤, 在真空烘箱在40℃干燥2小时以得到标题化合物(18mg, 0.020mmol, 85%产率), 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(700MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 12.83(br s, 2H), 7.92-8.05(m, 4H), 7.73(dd, J=8.4, 1.4Hz, 1H), 7.64-7.67(m, 1H), 7.43(d, J=8.3Hz, 2H), 7.30-7.39(m, 4H), 6.55(s, 1H), 6.49(s, 1H), 6.02(dt, J=15.4, 5.5Hz, 1H), 5.62-5.77(m, 1H), 4.95(br d, J=4.8Hz, 3H), 4.83(br d, J=5.4Hz, 3H), 4.44-4.59(m, 9H), 4.15(br t, J=6.1Hz, 5H), 3.94-3.99(m, 4H), 2.11(s, 4H), 2.09(s, 3H), 1.96(quin, J=6.0Hz, 3H), 1.25(q, J=7.3Hz, 8H); LCMS(LCMS方法I): Rt

=0.64分钟,  $[M+H]^+ = 831.2$ .

[1768] 实施例54

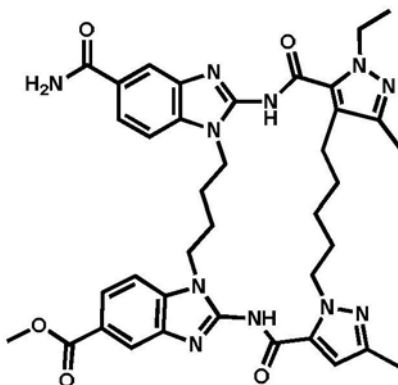
[1769] 3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酸

[1770]



[1771] 步骤1:3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酸甲酯

[1772]



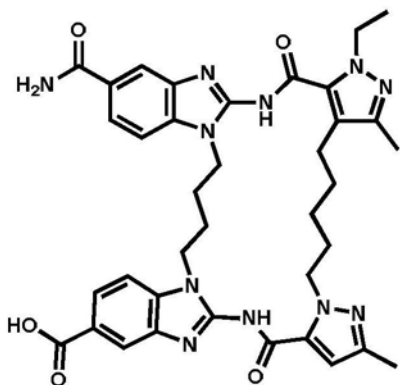
[1773] 实施例55可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后两步:

[1774] 向24-氨基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺(900mg,1.284mmol)在MeOH(40mL)中的悬浮液中添加三氟化硼醚合物(0.814mL,6.42mmol)。将反应混合物在80℃搅拌48小时,然后真空浓缩且倒入冰水中。沉淀通过过滤收集,用水洗涤且干燥以得到标题化合物(600mg,0.818mmol,63.7%产率),其为灰色固体。LCMS(LCMS方法A): $R_t = 1.406$ 分钟,  $[M+H]^+ = 733.7$

[1775] 实施例54

[1776] 3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酸

[1777]

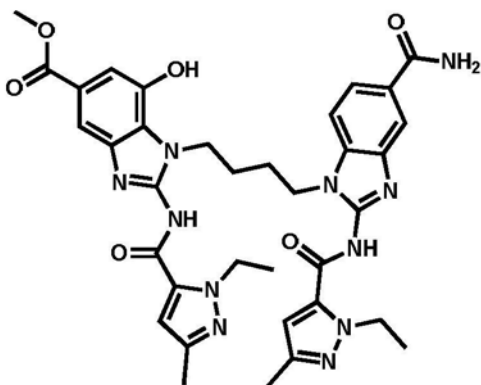


[1778] 向3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酸甲酯(420mg,0.572mmol)在MeOH(15mL)和水(15mL)中的悬浮液中添加NaOH(229mg,5.72mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释,用2N HCl酸化至pH=3且沉淀通过过滤收集以得到粗产物。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gemini Prep C18 OBD柱,5 $\mu$ 二氧化硅,21.2mm直径,150mm长度),使用降低极性的水(包含0.1%TFA)和MeCN的混合物作为洗脱液。将包含所需化合物的级分蒸发至干以得到标题化合物(190mg,0.264mmol,46.1%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ (ppm)12.89(s,1H),8.13(d,J=9.5Hz,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.71-7.52(m,3H),7.45(d,J=4.7Hz,1H),6.55(s,1H),4.51(q,J=6.8Hz,2H),4.36(t,J=7.0Hz,2H),4.17(s,2H),4.10(d,J=6.8Hz,2H),2.65(t,J=7.3Hz,2H),2.10(t,J=9.2Hz,6H),1.87-1.61(m,6H),1.46(s,2H),1.28(t,J=7.0Hz,3H),1.19(s,2H);LCMS方法A:Rt=1.295分钟,[M+H]<sup>+</sup>=720.2

[1779] 实施例55

[1780] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯,2三氟乙酸盐

[1781]

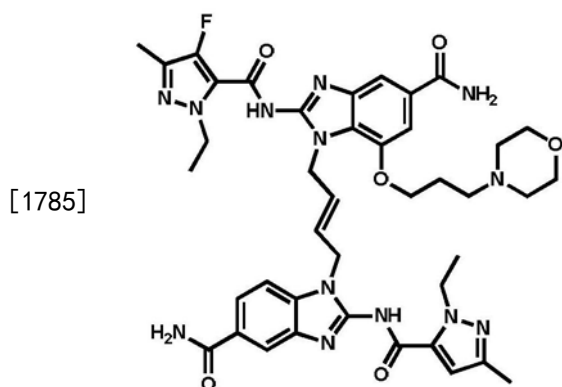


[1782] 实施例55可根据方法11制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在50mL圆底烧瓶中,将1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(35mg,0.048mmol)在DCM中搅拌。然后分批添加三溴化硼(58.0 $\mu$ l,0.058mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜(约18小时),然后该反应用MeOH淬灭

且真空浓缩。将包含甲氧基和酚化合物的粗物质在反相HPLC上纯化(Gilson 115液体处理器,Gilson 333 Aquious泵,Gilson 334有机泵,Gilson UV/VIS-155检测器,运行Trilution v1.4软件。Lunar柱:乙腈,0.1%TFA/水洗脱液,0-20%梯度。将所需级分合并并且真空干燥以得到标题化合物(5mg,5.07 $\mu$ mol,10.47%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.62-13.04(m,2H) 10.69(s,1H) 7.99(s,2H) 7.72-7.82(m,1H) 7.65(s,1H) 7.54(d,J=8.34Hz,1H) 7.34(d,J=2.27Hz,2H) 6.59(s,2H) 4.57(dd,J=6.82,4.04Hz,5H) 4.44(br.s.,3H) 3.80-3.90(m,3H) 2.10(d,J=4.55Hz,6H) 1.89(br.s.,4H) 1.31(t,J=7.07Hz,6H);LCMS(LCMS方法C): $R_t$ =0.87分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+=710.6$

[1783] 实施例56

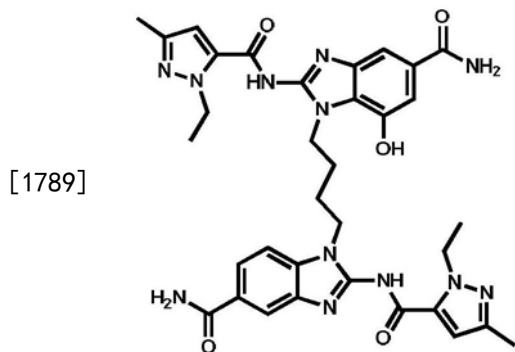
[1784] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-4-氟-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



[1786] 实施例56可根据方法20制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向(E)-2-氨基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(50mg,0.073mmol)在DMF(2mL)中的悬浮液中添加1-乙基-3-氟-4-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(31.5mg,0.183mmol)、HOBt(16.8mg,0.110mmol)、HATU(69.5mg,0.183mmol)和三乙胺(0.04mL,0.3mmol)在DMF(2mL)中的溶液。将混合物搅拌过夜,然后加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 保持30min。添加水,且混浊溶液在冰箱中冷却直到形成沉淀。通过过滤收集固体且通过硅胶纯化(Isco 4g硅胶柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱以得到标题化合物(4mg,4.77 $\mu$ mol,6.5%产率),其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 12.81(br.s.,2H),7.99-8.03(m,2H),7.92-7.97(m,1H),7.67-7.73(m,1H),7.64(s,1H),7.30-7.44(m,4H),6.53(br.s.,1H),5.93-6.04(m,1H),5.68-5.82(m,1H),4.90-4.97(m,2H),4.76-4.84(m,2H),4.45-4.57(m,4H),3.98(br.s.,2H),3.44-3.49(m,4H),2.21-2.29(m,2H),2.17-2.21(m,4H),2.07-2.15(m,6H),1.63-1.74(m,2H),1.13-1.21(m,6H);LCMS(LCMS方法J): $R_t$ =0.65分钟, $[\text{M}+\text{H}]^+=838.3$

[1787] 实施例57

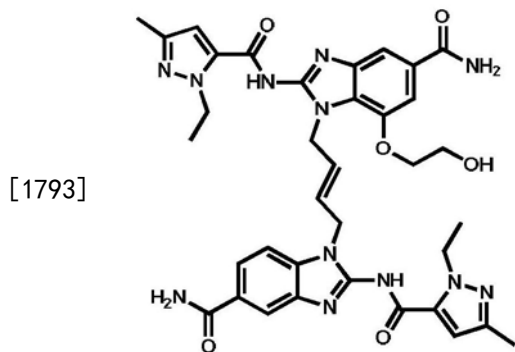
[1788] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐



[1790] 实施例57可根据方法20制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在-78℃向1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺双三氟乙酸盐(17mg,0.018mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加1M BBr<sub>3</sub>在DCM中的溶液(50μL,0.050mmol)。1小时后,将反应温热至室温,且LC/MS分析显示无反应进展。将反应冷却至0℃,且添加额外100μL 1M BBr<sub>3</sub>在DCM中的溶液。反应经72小时缓慢温热至室温,且恢复至0℃,然后添加额外100μL 1M BBr<sub>3</sub>在DCM中的溶液。额外24小时后,添加MeOH(~2mL),且将反应浓缩。残余物通过反相HPLC纯化,用H<sub>2</sub>O(具有0.1%TFA)中的20-45%MeCN洗脱以得到标题化合物(8mg,0.01mmol,55%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.80(br.s,1H),10.48(s,1H),7.98(d,J=1.27Hz,2H),7.83(br.s.,1H),7.75(dd,J=8.36,1.52Hz,1H),7.53(d,J=8.36Hz,1H),7.43(d,J=1.27Hz,1H),7.22(s,1H),7.34(br.s.,1H),7.14(d,J=1.52Hz,1H),7.10(s,1H),6.97(s,1H),6.58(d,J=9.63Hz,2H),4.49-4.65(m,4H),4.43(t,J=6.40Hz,2H),4.27(t,J=7.00Hz,2H),2.10(d,J=6.34Hz,6H),1.82-1.95(m,4H),1.30(td,J=7.03,3.68Hz,6H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.78分钟,[M+H]<sup>+</sup>=695.4

[1791] 实施例58

[1792] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺



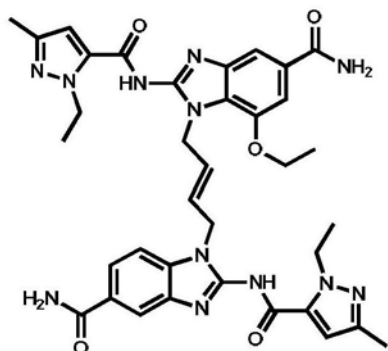
[1794] 实施例58可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在0℃向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(300mg,0.400mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加BBr<sub>3</sub>。

(501mg, 2.00mmol)。3小时后, 该反应用水 (5mL) 淬灭, 且所得固体通过过滤收集。该固体通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物 (21mg, 0.029mmol, 7%产率), 其为灰色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.83 (s, 2H), 7.97 (d, *J*=12.2Hz, 3H), 7.62-7.78 (m, 2H), 7.29-7.50 (m, 4H), 6.54 (d, *J*=14.1Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.99 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 4.53 (d, *J*=6.8Hz, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.27 (s, 6H); LCMS (LCMS方法A): *R*<sub>t</sub>=1.333分钟,  $[M+H]^+=737.1$

[1795] 实施例59

[1796] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1797]

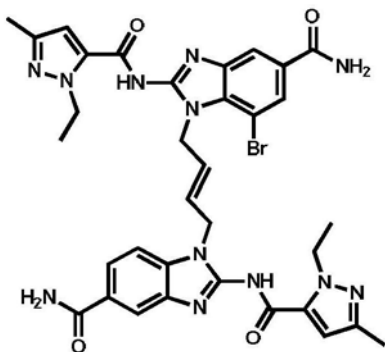


[1798] 实施例59可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步: 在室温向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸 (58mg, 0.38mmol) 在NMP (3ml) 中的溶液中添加HATU (171mg, 0.450mmol) 和DIEA (0.14mL, 0.77mmol)。15分钟后, 添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (65mg, 0.15mmol), 且混合物加热至60℃。16小时后, 添加水, 且所得固体通过过滤收集。该物质通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物 (35mg, 0.047mmol, 33%产率), 其为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.85 (s, 2H), 7.97 (d, *J*=11.7Hz, 3H), 7.72 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, *J*=12.3Hz, 3H), 6.55 (s, 2H), 5.91-6.02 (m, 1H), 5.78 (dd, *J*=13.3, 7.7Hz, 1H), 4.94 (d, *J*=4.7Hz, 2H), 4.83 (d, *J*=4.9Hz, 2H), 4.50-4.57 (m, 4H), 3.99-4.06 (s, 2H), 2.12 (d, *J*=3.8Hz, 6H), 1.28 (dd, *J*=12.7, 6.9Hz, 6H), 1.18 (t, *J*=6.9Hz, 3H); LCMS (LCMS方法A): *R*<sub>t</sub>=1.382分钟,  $[M+H]^+=721.2$

[1799] 实施例60

[1800] (E)-7-溴-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1801]

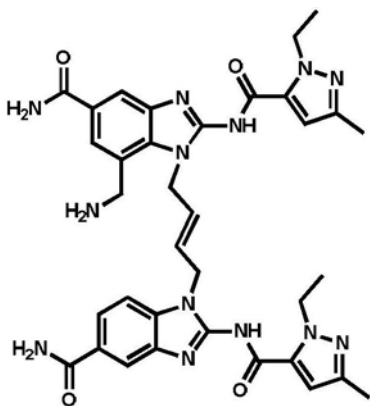


[1802] 实施例60可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：将1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1.12g, 7.28mmol)、(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(1.6g, 3.3mmol)、HATU(3.14g, 8.28mmol)和三乙胺(1.01g, 9.93mmol)在DMF(30mL)中加热至60℃。12小时后,添加水(5mL),且所得固体通过过滤收集。该物质通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(700mg, 0.926mmol, 28%产率),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.05(br. s., 1H), 12.80(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.91-8.00(m, 4H), 7.72(d, J=8Hz, 1H), 7.43-7.47(m, 2H), 7.33(s, 1H), 6.54(d, J=4Hz, 2H), 5.95-6.05(m, 1H), 5.60-5.70(m, 1H), 5.06-5.13(m, 2H), 4.75-4.81(m, 2H), 4.45-4.61(m, 4H), 2.12(d, J=4Hz, 6H), 1.18-1.35(m, 6H); LCMS(LCMS方法A): Rt=1.367分钟, [M+H]<sup>+</sup>=755.1

[1803] 实施例61

[1804] (E)-7-(氨基甲基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐

[1805]



[1806] 实施例61可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:

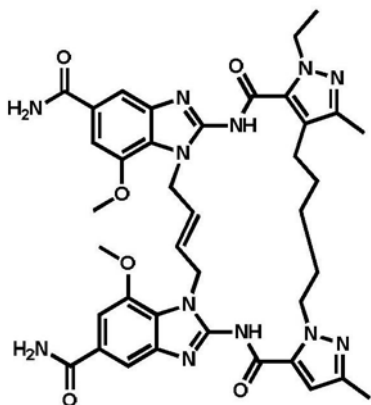
[1807] 在室温向(E)-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(410mg, 0.509mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加36.5% HCl(0.5mL, 0.51mmol)。将反应加热至40℃且在3小时后浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(9mg, 11μmol, 2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 13.07-12.88(m, 1H), 8.34(s, 3H), 8.00(d, J=7.3Hz, 2H), 7.95(s,

1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.56 (d, J=15.5Hz, 2H), 5.92 (d, J=15.9Hz, 1H), 5.58 (d, J=16.0Hz, 1H), 5.23-5.29 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.53 (dd, J=13.6, 6.6Hz, 4H), 4.15 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.12 (d, J=3.9Hz, 6H), 1.28 (d, J=4.2Hz, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.183分钟,  $[M+H]^+=706.3$

[1808] 实施例62

[1809] (E)-8-乙基-1,26-二甲氧基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺,双三氟乙酸盐

[1810]

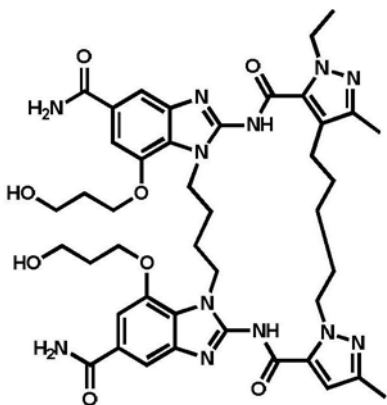


[1811] 实施例62可根据方法6制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(37.5mg, 0.108mmol)、HATU(101mg, 0.267mmol)和TEA(86μL, 0.62mmol)在DMF(4.1ml)中的溶液中添加(E)-4,4'-(丁-2-烯-1,4-二基二(氮烷二基))二(3-氨基-5-甲氧基苯甲酰胺)二盐酸盐(50mg, 0.10mmol)。将反应加热至100℃,且3小时后,添加水。所得固体通过过滤收集且通过HPLC纯化以得到标题化合物(1mg, 1μmol, 1%产率;低产率部分是由于HPLC纯化过程中注入口故障)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.37 (d, J=4.56Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.76 (d, J=12.67Hz, 2H), 5.05 (d, J=12.93Hz, 4H), 4.70 (br. s., 2H), 4.46-4.57 (m, 2H), 3.72 (d, J=8.36Hz, 6H), 2.81 (d, J=6.59Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (br. s., 2H), 1.58 (br. s., 2H), 0.89-0.96 (m, 5H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.91分钟,  $[M/2+H]^+=389.5$

[1812] 实施例63

[1813] 8-乙基-1,26-二(3-羟基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺二盐酸盐

[1814]

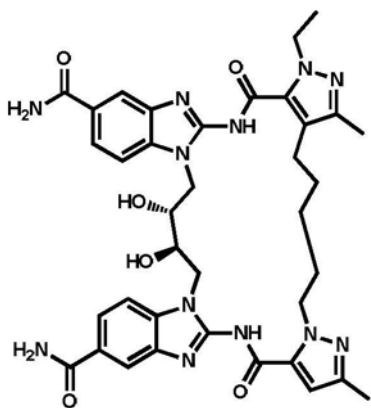


[1815] 实施例63可根据方法6制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在0℃向1,26-二(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺(18mg,0.016mmol)在THF(0.5ml)中的溶液中添加4N HCl(0.025mL,0.099mmol)。60分钟后,所得沉淀通过过滤收集且用EtOAc洗涤以得到标题化合物(15mg,0.016mmol,97%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.95-8.08(m,2H),7.64-7.70(m,2H),7.29-7.42(m,4H),6.51-6.58(m,1H),4.63-4.72(m,2H),4.31-4.50(m,6H),4.11-4.20(m,4H),3.42-3.48(m,4H),2.74-2.85(m,2H),2.15(s,3H),2.10(s,3H),1.78-1.91(m,6H),1.64-1.74(m,4H),1.48-1.58(m,2H),1.37-1.47(m,2H),1.26-1.32(m,3H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.82分钟,[M+H]<sup>+</sup>=867.5

[1816] 实施例64

[1817] (29R,30R)-8-乙基-29,30-二羟基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,-13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

[1818]



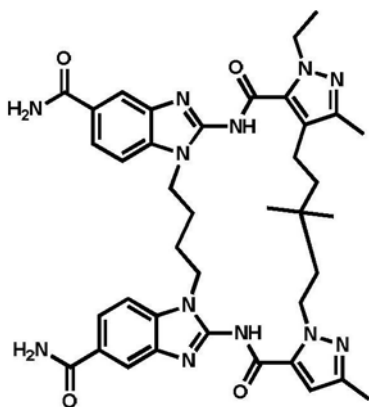
[1819] 实施例64可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:将(28aR,31aR)-8-乙基-10,18,30,30-四甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,-20,21,28,28a,31a,32-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p][1,3]二氧杂环戊烯并[4,5-s]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺(500mg,0.632mmol)、甲酸(15mL,391mmol)和水(1.5mL)在25℃搅拌。48小时后,将混合物浓缩且残余物通过制备型HPLC纯化(Gemini-C18柱,5μ二氧化硅,21mm直径,

150mm长度),用MeCN(具有0.1%甲酸)中的10-30%水洗脱以得到标题化合物(7.5mg,9.5 $\mu$ mol,1.5%产率),其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ )  $\delta$ ppm 8.01(d,J=13.1Hz,2H),7.81-7.93(m,2H),7.63-7.76(m,2H),6.66(s,1H),4.83(s,1H),4.62-4.74(m,1H),4.42-4.63(m,6H),4.12-4.33(m,2H),2.90-3.00(m,1H),2.71-2.82(m,1H),2.23(d,J=18.2Hz,6H),1.84-2.00(m,2H),1.61-1.73(m,2H),1.37-1.47(m,2H),1.38(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.295分钟,[M+H] $^+$ =751.2

[1820] 实施例65

[1821] 8-乙基-10,13,13,18-四甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

[1822]

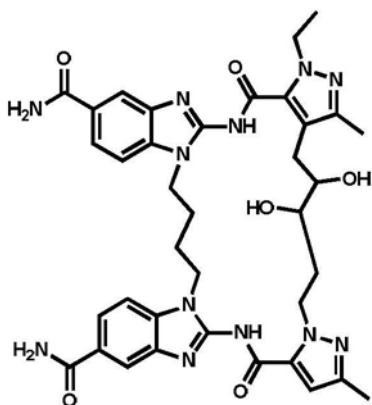


[1823] 实施例65可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-3,3-二甲基戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(192mg,0.510mmol)在NMP(10mL)中的溶液中添加HATU(194mg,0.510mmol)。将反应加热至40 $^{\circ}\text{C}$ ,且添加1,1'-(丙烷-1,3-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(200mg,0.510mmol)。加热过夜后,反应通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(13mg,0.017mmol,3.4%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,MeOH- $d_4$ )  $\delta$ ppm 8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.85(d,J=8.4Hz),7.51(t,J=8.4Hz,2H),6.65(s,1H),4.73-4.77(m,2H),4.45-4.53(m,2H),4.28-4.33(m,4H),2.78-2.87(m,2H),2.29(d,J=11.6Hz,6H),1.98(br.s.,4H),1.88(t,J=7.6Hz,2H),1.45-1.54(m,2H),1.27-1.39(m,5H),1.07(s,6H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.397分钟,[M+H] $^+$ =747.3

[1824] 实施例66

[1825] 8-乙基-12,13-二羟基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

[1826]

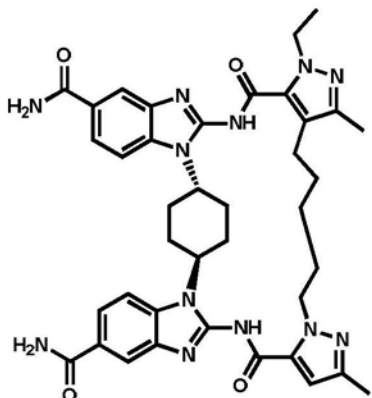


[1827] 实施例66可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：向8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺(350mg,0.488mmol)和NMO(114mg,0.977mmol)在叔-BuOH(9mL)和水(3mL)中的溶液中添加四氧化锇(7.7μL,0.024mmol)。在25℃4hr后,该反应应用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>淬灭且用DCM(50mL)稀释。将混合物用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,且有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(Gemini-C18柱,5μ二氧化硅,21mm直径,150mm长度),用水(具有0.1%TFA)中的20-40%MeCN洗脱以得到标题化合物(11mg,0.015mmol,3.0%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.14(s,1H),8.04(s,1H),7.94(dd,J=27.0,8.4Hz,2H),7.68(dd,J=37.9,8.5Hz,2H),6.68(s,1H),5.29-5.41(m,1H),4.38-4.61(m,6H),4.20-4.29(m,1H),3.74(t,J=12.4Hz,2H),3.16(dd,J=14.1,10.2Hz,1H),2.95(d,J=11.2Hz,1H),2.38-2.49(m,1H),2.29(s,1H),2.29(s,3H),2.27(s,3H),2.04-2.15(m,3H),1.92-1.99(m,1H),1.45(t,J=8Hz,3H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.270分钟,[M+H]<sup>+</sup>=750.9

[1828] 实施例67

[1829] (1r,39r)-14-乙基-16,25-二甲基-12,28-二氧代-2,9,11,14,15,23,24,29,31,38-十氮杂八环并(decaazaocyclo)[37.2.2.0<sup>2,10</sup>.0<sup>3,8</sup>.0<sup>13,17</sup>.0<sup>23,27</sup>.0<sup>30,38</sup>.0<sup>32,37</sup>]四十三-3,5,7,9,13(17),15,24,26,30,32,34,36-十二烯-6,34-二甲酰胺

[1830]

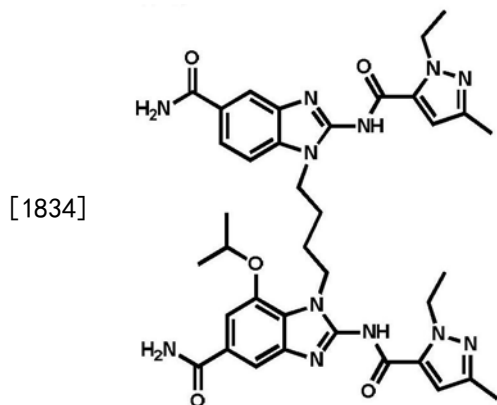


[1831] 实施例67可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：在25℃向4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酸(483mg,1.39mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加HATU(1.10g,2.89mmol)和DIEA(1.01mL,

5.78mmol)。4小时后,添加1,1'-((1R,4R)-环己烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(500mg,1.16mmol),且将反应在80℃搅拌16小时。添加水,出现棕色固体且收集。将固体进行纯化两次以得到产物(3mg,4μmol,0.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.04(s,2H),8.07(d,J=8.2Hz,6H),7.88(d,J=8.2Hz,2H),7.39(s,2H),6.58(s,1H),4.95(br.s.,2H),4.69(br.s.,2H),4.48(br.s.,2H),2.60-2.85(m,6H),1.99-2.24(m,10H),1.80-2.01(m,3H),1.49-1.65(m,4H),1.34(br.s.,4H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.413分钟,[M+H]<sup>+</sup>=745.3

[1832] 实施例68

[1833] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

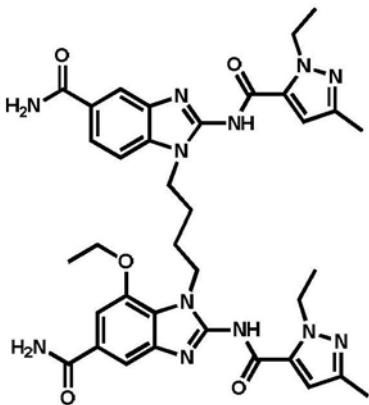


[1835] 实施例68可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在25℃向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(215mg,1.40mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加DIEA(0.489mL,2.80mmol)和HATU(638mg,1.68mmol)。30分钟后,添加2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(260mg,0.560mmol)。16小时后,添加水,且所得沉淀通过过滤收集且用MeOH洗涤以得到标题化合物(55mg,0.075mmol,13%产率),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.80(d,J=12.5Hz,2H),7.88-8.01(m,3H),7.75(d,J=7.8Hz,1H),7.55-7.60(m,2H),7.30(br.s.,3H),6.59(s,2H),4.74-4.84(m,1H),4.52-4.63(m,4H),4.29-4.36(m,4H),2.11(d,J=6.5Hz,6H),1.77-1.94(m,4H),0.98-1.44(m,12H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.428分钟,[M+H]<sup>+</sup>=737.2

[1836] 实施例69

[1837] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-乙氧基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1838]

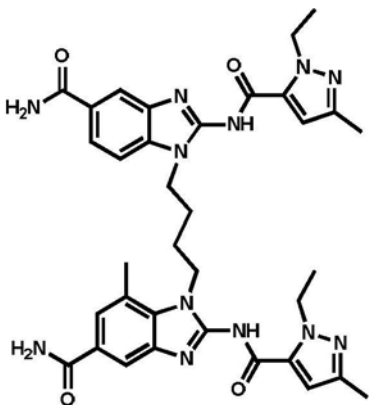


[1839] 实施例69可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在25℃向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(191mg,1.24mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.550mL,3.15mmol)和HATU(600mg,1.58mmol)。30分钟后,添加2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-乙氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(270mg,0.599mmol)。16小时后,添加水,且所得沉淀通过过滤收集且用MeOH洗涤以得到标题化合物(28mg,0.039mmol,6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.00(s,2H),7.94(s,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.59(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.35(s,2H),7.30(s,1H),6.59(s,2H),4.50-4.64(m,4H),4.31(d,J=36.9Hz,4H),4.12(d,J=7.0Hz,2H),2.10(d,J=1.7Hz,6H),1.86(s,4H),1.29(dd,J=7.7,6.6Hz,6H),1.24(d,J=7.0Hz,3H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.426分钟,[M+H]<sup>+</sup>=723.2

[1840] 实施例70

[1841] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1842]



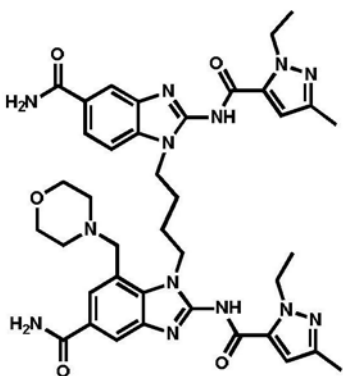
[1843] 实施例70可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(331mg,2.15mmol)在NMP(10mL)中的溶液中添加DIEA(0.900mL,5.15mmol)和HATU(979mg,2.58mmol)。30分钟后,添加2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐(500mg,0.859mmol),且将反应加热至60℃过夜。添加水,且所得沉淀通过过滤收集且通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(45mg,0.065mmol,7.6%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(s,2H),7.98(s,2H),7.91(s,1H),7.85(s,1H),

7.77 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.32 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 2H), 6.60 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 2H), 4.56 (dd,  $J=10.8, 7.1\text{Hz}$ , 4H), 4.39 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.09 (d,  $J=13.4\text{Hz}$ , 6H), 1.89 (d,  $J=22.1\text{Hz}$ , 4H), 1.30 (q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 6H); LCMS (LCMS方法A):  $R_t=1.341$ 分钟,  $[M+H]^+=693.3$

[1844] 实施例71

[1845] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1846]

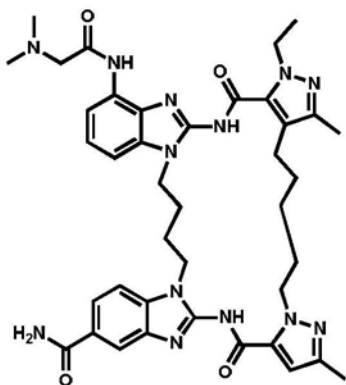


[1847] 实施例71可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(302mg, 1.96mmol)在NMP(3mL)中的溶液中添加DIEA(0.777mL, 4.45mmol)和HATU(846mg, 2.23mmol)。1小时后,添加2-氨基-1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(450mg, 0.890mmol), 且将反应加热至60℃过夜。添加水, 且所得沉淀通过过滤收集以得到标题化合物(70mg, 0.090mmol, 10%产率), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 12.99 (br. s., 2H), 9.89 (br. s., 2H), 7.99-8.11 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.35 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.53-4.61 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (br. s., 2H), 3.60 (br. s., 2H), 3.36 (br. s., 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.83 (d,  $J=22.7\text{Hz}$ , 4H), 1.23-1.45 (m, 6H); LCMS (LCMS方法A):  $R_t=1.255$ 分钟,  $[M+H]^+=778.3$

[1848] 实施例72

[1849] 4-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺

[1850]

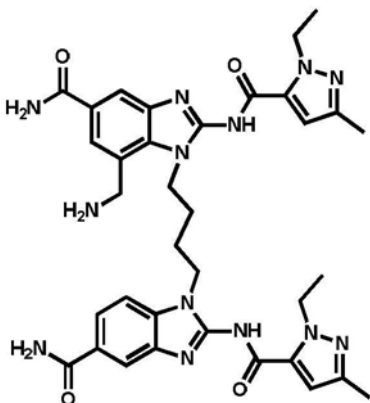


[1851] 实施例72可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在60℃向4-氨基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧化-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1]-[1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺(200mg,0.290mmol)、2-(二甲基氨基)乙酸(119mg,1.158mmol)、HOBt(44.3mg,0.290mmol)、DIEA(0.405mL,2.32mmol)和DMAP(17.7mg,0.145mmol)在DMF(5mL)中的溶液中以30分钟间隔分10份添加HATU(661mg,1.74mmol)。将反应冷却至室温,用水稀释,且所得固体通过过滤收集,用水洗涤且风干。将固体然后通过硅胶纯化(Combiflash Rf 120g柱,85mL/min),用0-20%MeOH在DCM中的溶液洗脱以得到标题化合物(205mg,0.251mmol,87%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.90(br.s.,1H),12.55(br.s.,1H),10.37(br.s.,1H),8.02(s,1H),7.99(br.s.,1H),7.83(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.66(d,J=8.6Hz,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.35(d,J=7.6Hz,2H),7.22-7.29(m,1H),6.57(s,1H),4.69-4.80(m,2H),4.47(d,J=7.1Hz,2H),4.14-4.34(m,4H),3.25(s,2H),2.81(br.s.,2H),2.33(s,6H),2.16(s,3H),2.08(s,3H),1.91(br.s.,4H),1.76-1.86(m,2H),1.48(d,J=5.9Hz,2H),1.38(d,J=5.1Hz,2H),1.29(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.82分钟,[M+H]<sup>+</sup>=776.7

[1852] 实施例73

[1853] 7-(氨基甲基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1854]

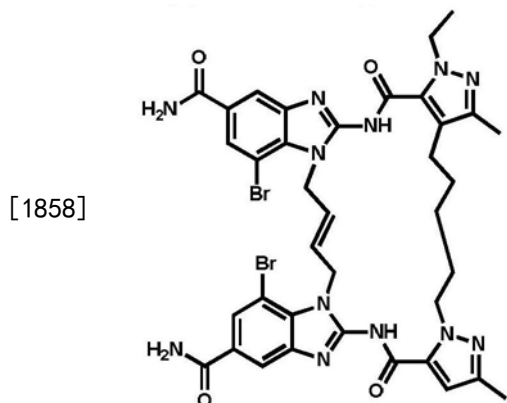


[1855] 实施例73可根据方法9制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯

并[d]咪唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.248mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加12M HCl(0.5ml,16.5mmol)。搅拌过夜后,将混合物浓缩且通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(50mg,0.071mmol,29%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.21(s,1H),7.89-8.01(m,5H),7.76(d,J=6.5Hz,2H),7.56(d,J=8.4Hz,1H),7.33(s,2H),6.59(d,J=12.7Hz,2H),4.47-4.62(m,6H),4.28(s,2H),4.07(s,2H),2.08(d,J=10.8Hz,6H),1.89(d,J=17.6Hz,4H),1.29(q,J=6.9Hz,6H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.176分钟,[M+H]<sup>+</sup>=708.3

[1856] 实施例74

[1857] (E)-1,26-二溴-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺



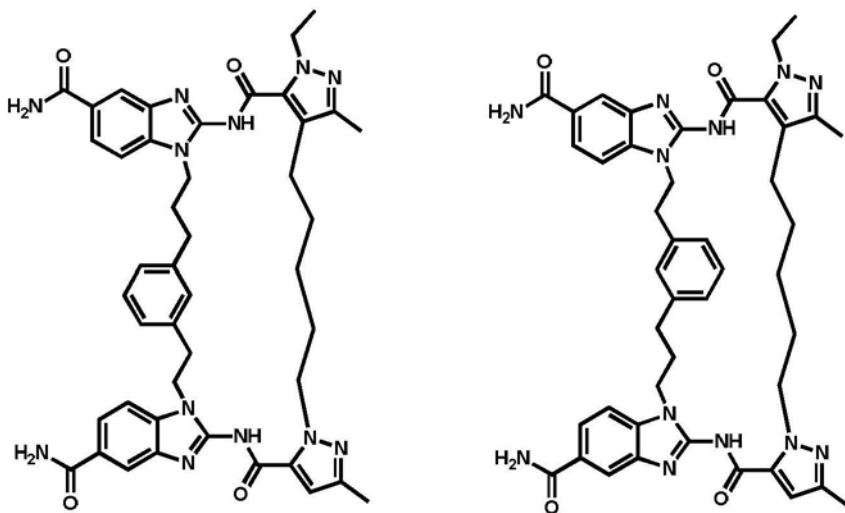
[1859] 实施例74可根据方法6制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-氨基-7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(500mg,0.889mmol)、4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(310mg,0.889mmol)和HATU(1.01g,2.67mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加DIEA(0.466mL,2.67mmol),且将反应加热至90℃。1.5小时后,将混合物倒入水中,且所得固体通过过滤收集。粗物质通过硅胶纯化,用具有0.1%NH<sub>3</sub>水溶液的5:1DCM:MeOH洗脱以得到标题化合物(250mg,0.215mmol,24%产率),其为棕色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 13.04(br.s.,2H),8.02-8.10(m,4H),7.92(s,2H),7.47(s,2H),6.51(s,1H),5.72-5.78(m,2H),5.01-5.25(m,4H),4.52-4.66(m,2H),4.39-4.50(m,2H),2.71-2.76(m,2H),2.17(s,3H),2.10(s,3H),1.62-1.76(m,2H),1.45-1.54(m,2H),1.24-1.40(m,5H);LCMS(LCMS方法A):Rt=1.448分钟,[M+H]<sup>+</sup>=873.2

[1860] 实施例75

[1861] 实施例75为以下两种异构体的混合物

[1862] 28-乙基-17,26-二甲基-14,30-二氧代-4,11,13,18,19,27,28,31,33,40-十氮杂八环并[42.3.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,19</sup>.0<sup>25,29</sup>.0<sup>32,40</sup>.0<sup>34,39</sup>]四十八-1(48),5,7,9,11,15,17,25(29),26,32,34,36,38,44,46-十五烯-8,36-二甲酰胺和16-乙基-18,27-二甲基-14,30-二氧代-4,11,13,16,17,25,26,31,33,40-十氮杂八环并[42.3.1.0<sup>4,12</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,19</sup>.0<sup>25,29</sup>.0<sup>32,40</sup>.0<sup>34,39</sup>]四十八-1(48),5,7,9,11,15(19),17,26,28,32,34,36,38,44,46-十五烯-8,36-二甲酰胺

[1863]

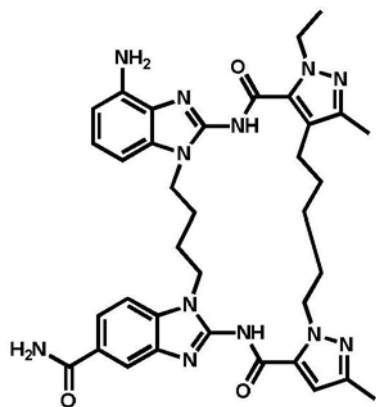


[1864] 实施例75可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：在40℃向4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(140mg, 0.403mmol)在NMP(10mL)中的溶液中添加HATU(153mg, 0.403mmol)和2-氨基-1-(3-(3-(2-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)苯基)-丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(200mg, 0.403mmol)。搅拌过夜后,反应通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物,其为混合物(2mg, 2 $\mu$ mol, 0.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 7.97(s, 1H), 7.84-7.91(m, 2H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 6.93-6.98(m, 2H), 6.81-6.89(m, 2H), 6.64(s, 1H), 4.66-4.72(m, 2H), 4.49-4.57(m, 2H), 4.40-4.47(m, 2H), 4.25-4.31(m, 2H), 2.96-3.02(m, 2H), 2.78-2.84(m, 2H), 2.60-2.66(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.18(s, 3H), 1.83-1.92(m, 2H), 1.56-1.64(m, 2H), 1.29-1.39(m, 7H); LCMS(LCMS方法A): Rt=1.428分钟, [M+H]<sup>+</sup>=809.3

[1865] 实施例76

[1866] 4-氨基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺

[1867]

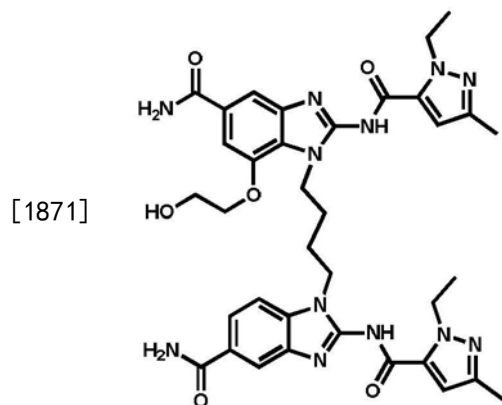


[1868] 实施例76可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：向纯的(24-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-4-基)氨基甲酸叔丁酯(2.85g,

3.60mmol) 缓慢添加TFA (10mL, 130mmol)。30分钟后, 将反应浓缩。将残余物悬浮于水, 用 $\text{NaHCO}_3$ 处理直到碱性, 过滤且用水洗涤。该物质通过硅胶纯化 (120g柱), 用0-20% MeOH在DCM中的溶液洗脱以得到标题化合物 (2.35g, 3.23mmol, 90%产率), 其为灰白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  12.90 (s, 1H), 12.36 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.83 (dd,  $J=8.4, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.64 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (br. s., 1H), 6.91-7.03 (m, 1H), 6.70 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.92 (s, 2H), 4.74 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.48 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.26 (br. s., 2H), 4.14 (br. s., 2H), 2.74-2.88 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.72-1.96 (m, 6H), 1.48 (d,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 1.38 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=0.91$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=691.5$

#### [1869] 实施例77

[1870] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

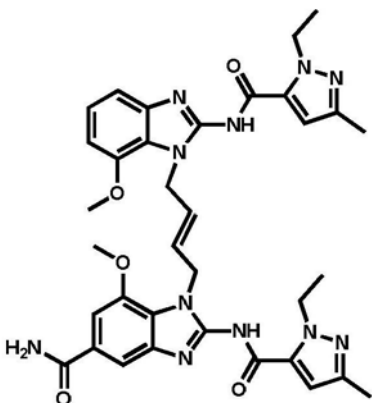


[1872] 实施例77可根据方法4制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步: 在室温向1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-甲氧基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 (100mg, 0.133mmol) 在DCM (5mL) 中的悬浮液中滴加 $\text{BBr}_3$  (0.126mL, 1.33mmol)。2hr后该反应用MeOH淬灭, 浓缩, 且残余物通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物 (15mg, 0.020mmol, 15%产率), 其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  12.81 (br. s., 2H), 7.93-8.01 (m, 3H), 7.75 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 6.59 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 4.94 (br. s., 1H), 4.54-4.61 (m, 4H), 4.40-4.49 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 2H), 4.12-4.20 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 2.08 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 6H), 1.77-1.91 (m, 4H), 1.22-1.35 (m, 6H); LCMS (LCMS方法A):  $R_t=1.290$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=739.2$

#### [1873] 实施例78

[1874] (E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺双三氟乙酸盐

[1875]

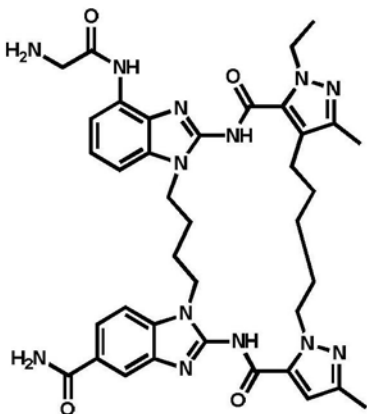


[1876] 实施例78可根据方法11制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(250mg,0.178mmol)、HATU(203mg,0.534mmol)、HOBt(40.9mg,0.267mmol)和1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(82mg,0.53mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加TEA(0.149mL,1.07mmol)。搅拌整个周末后,将反应物通过注射器滤器且通过反相HPLC纯化(Gilson,Sunfire Prep C18 OBD 5 $\mu$ m 30x100mm柱),用水(0.1%TFA)中的20-90%MeCN洗脱以得到标题化合物(18mg,0.020mmol,11%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) $\delta$  ppm 7.60(d,J=1.27Hz,1H),7.33(d,J=1.27Hz,1H),7.26(s,1H),7.13(d,J=8.11Hz,1H),6.87(d,J=8.11Hz,1H),6.58(s,1H),6.54-6.57(m,1H),5.85-5.93(m,2H),5.14(br.s.,2H),5.06(d,J=3.80Hz,2H),4.59(dd,J=13.81,6.97Hz,4H),3.79(s,6H),2.20(d,J=1.77Hz,6H),1.36(td,J=7.16,2.91Hz,6H);LCMS(LCMS方法D):R<sub>t</sub>=1.02分钟,[M+H]<sup>+</sup>=694.5

[1877] 实施例79

[1878] 8-4-(2-氨基乙酰氨基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺

[1879]



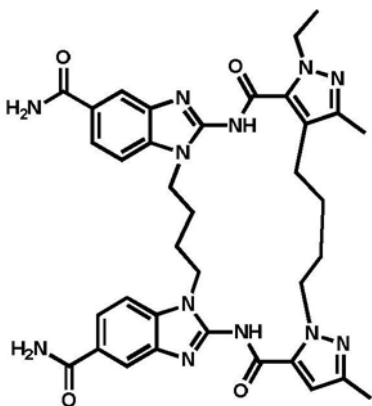
[1880] 实施例79可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向(2-((24-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-4-基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(350mg,0.413mmol)缓慢添加TFA(3.00mL,38.9mmol)。30分钟后将反应浓缩。所得残余

物悬浮于水且用 $\text{NaHCO}_3$ 处理直到碱性。通过过滤收集固体且用水洗涤。该物质通过硅胶纯化(80g柱),用DCM中的0-20% (2N  $\text{NH}_3$ 在MeOH中)洗脱以得到标题化合物(270mg, 0.343mmol, 83%产率),其为灰白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 8.03 (d,  $J=1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (br. s., 1H), 7.83 (dd,  $J=8.3, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.34 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.20-7.31 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.47 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.14-4.34 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.76-2.85 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (br. s., 4H), 1.82 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.48 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 1.38 (d,  $J=4.9\text{Hz}$ , 2H), 1.29 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H); LCMS (LCMS方法D):  $R_t=0.78$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=748.6$

[1881] 实施例80

[1882] 8-乙基-10,17-二甲基-7,19-二氧代-7,8,11,12,13,14,19,20,27,28,29,30-十二氢-6H-苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-o]二吡唑并[5,1-e:4',3'-k][1,3,6,14,16]五氮杂环二十一-3,23-二甲酰胺

[1883]

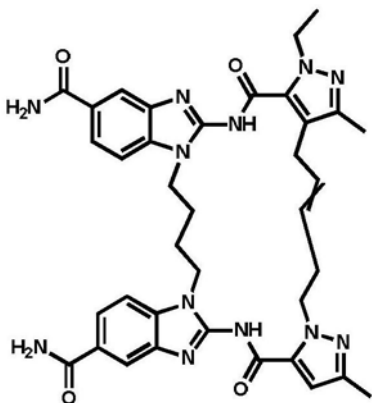


[1884] 实施例80可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:将4-(4-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)丁基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(165mg, 0.492mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(200mg, 0.492mmol)、HATU(561mg, 1.48mmol)和DIEA(382mg, 2.95mmol)在NMP(8mL)中的混合物在120℃搅拌18小时。将混合物浓缩,且残余物通过硅胶纯化,用80:20:1DCM:MeOH: $\text{NH}_4\text{OH}$ (水溶液)洗脱。部分纯的产物进一步通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(7mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 2%产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ ppm 12.83 (br. s., 2H), 7.90-8.01 (m, 4H), 7.79 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 2H), 7.52-7.62 (m, 2H), 7.35 (br. s., 2H), 6.56 (s, 1H), 4.80 (br. s., 2H), 4.46-4.54 (m, 2H), 4.25 (br. s., 4H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.78-1.89 (br. m., 6H), 1.53-1.57 (m, 2H), 1.30 (t,  $J=6\text{Hz}$ , 3H); LCMS (LCMS方法A):  $R_t=1.316$ 分钟,  $[\text{M}+\text{H}]^+=704.7$

[1885] 实施例81

[1886] 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,14,15,20,21,28,29,30,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺

[1887]

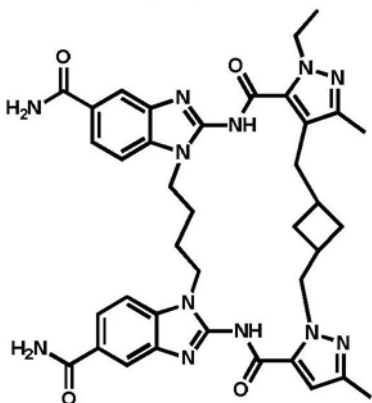


[1888] 实施例81可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向4-(5-(5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊-2-烯-1-基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(320mg,0.924mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(488mg,1.20mmol)和DIEA(0.484mL,2.77mmol)在NMP(10mL)中的溶液中添加HATU(878mg,2.31mmol)。将反应在80℃搅拌16小时,然后倒入Et<sub>2</sub>O(50mL)。所得沉淀通过过滤收集且用Et<sub>2</sub>O和水洗涤。粗产物通过制备型HPLC纯化(Gemini-C18柱,5μ二氧化硅,21mm直径,150mm长度),用水(包含0.1%TFA)中的20-40%MeCN洗脱以得到标题化合物(11mg,15μmol,1.7%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOH-d<sub>4</sub>) δppm 8.00(s,1H),7.93(s,1H),7.81(t,J=9.7Hz,2H),7.56-7.40(m,2H),6.66(s,1H),5.77(d,J=15.2Hz,1H),5.42(d,J=15.5Hz,1H),4.78-4.85(m,1H),4.68-4.52(m,2H),4.37-4.22(m,4H),3.62(d,J=5.8Hz,2H),2.82-2.49(m,2H),2.23(s,3H),2.13(s,3H),2.09-1.93(m,5H),1.41(t,J=8.0Hz,3H);LCMS(LCMS方法A):R<sub>t</sub>=1.376分钟,[M+H]<sup>+</sup>=716.9

[1889] 实施例82

[1890] 35-乙基-5,37-二甲基-8,33-二氧化代-3,4,9,11,18,23,30,32,35,36-十氮杂八环并[38.1.1.0<sup>3,7</sup>.0<sup>10,18</sup>.0<sup>12,17</sup>.0<sup>23,31</sup>.0<sup>24,29</sup>.0<sup>34,38</sup>]四十二烷-4,6,10,12,14,16,24,26,28,30,34(38),36-十二烯-14,27-二甲酰胺

[1891]

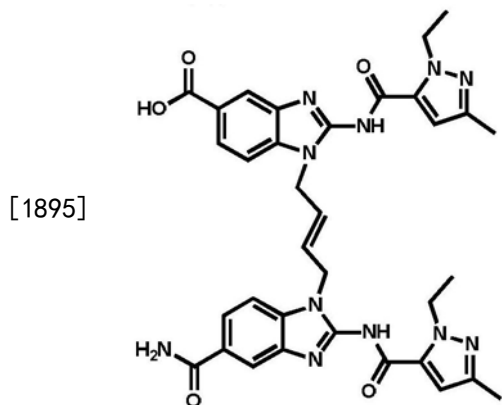


[1892] 实施例82可根据方法19制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向4-((3-((5-羧基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)甲基)环丁基)甲基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(175mg,0.486mmol)、1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)(220mg,0.541mmol)和HATU(559mg,1.47mmol)在NMP(2mL)中的溶液中,缓慢添加DIEA(0.514mL,2.94mmol)。将混合物加热至70℃保持4hr且倒入水中。粗产物通过过滤

收集,且将滤液浓缩以得到第二批粗产物,将其用水洗涤。合并的粗产物通过制备型HPLC纯化(Gemini-C18柱,5 $\mu$ 二氧化硅,21mm直径,150mm长度),用水(包含0.1%TFA)中的30-60% MeCN洗脱以得到标题化合物,其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOH-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 12.87 (s, 2H), 8.02 (t, J=9.0Hz, 4H), 7.83 (dd, J=19.9, 8.4Hz, 2H), 7.65 (dd, J=23.0, 8.2Hz, 2H), 7.37 (d, J=2.1Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.64 (d, J=5.3Hz, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.28 (s, 4H), 2.91 (d, J=7.3Hz, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.53 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.351分钟, [M+H]<sup>+</sup>=731.3

[1893] 实施例83

[1894] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸

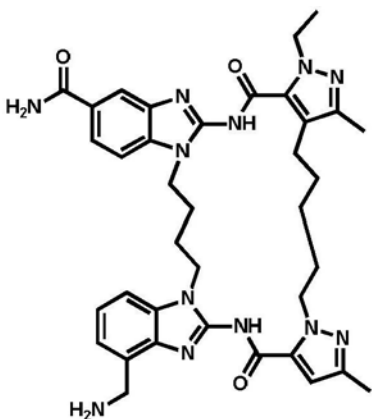


[1896] 实施例83可根据方法11制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:在室温向(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(1.26g, 1.82mmol)在MeOH(10mL)、DMF(10mL)和水(10mL)中的溶液中添加NaOH(0.729g, 18.2mmol)。3小时后,添加额外部分的NaOH(0.729g, 18.2mmol),且将反应搅拌过夜。将混合物浓缩,且残余物用水(100mL)稀释且用3N HCl酸化至pH=3。所得沉淀通过过滤收集以得到标题化合物(1.06g, 1.56mmol, 86%产率),其为黄色-白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 12.80-12.87 (m, 2H), 7.93-7.98 (m, 3H), 7.85 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.54 (d, J=6.6Hz, 2H), 5.90-5.98 (m, 2H), 4.86 (d, J=20.0Hz, 4H), 4.52 (d, J=6.7Hz, 4H), 2.12 (s, 6H), 1.27 (m, J=6.8, 4.6Hz, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.376分钟, [M+H]<sup>+</sup>=677.9

[1897] 实施例84

[1898] 23-(氨基甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺

[1899]

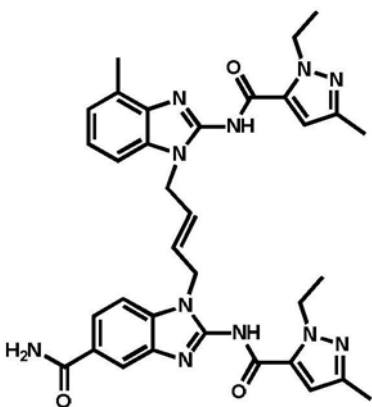


[1900] 实施例84可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：向((3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,-28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-23-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(410mg, 0.509mmol)缓慢添加TFA(3mL, 38.9mmol)。30分钟后将反应浓缩。所得残余物悬浮于水中且用NaHCO<sub>3</sub>处理直到碱性。通过过滤收集固体且用水洗涤。该物质通过硅胶纯化(80g柱),用DCM中的0-20% (MeOH中的2N NH<sub>3</sub>)洗脱以得到标题化合物(340mg, 0.458mmol, 90%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.02 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.82 (dd, J=8.3, 1.5Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.34 (br. s., 1H), 7.24 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.74 (t, J=7.1Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 4.18-4.32 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 2.77-2.88 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.05-2.11 (m, 3H), 1.91 (br. s., 4H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.1Hz, 3H); LCMS (LCMS方法D): Rt=0.77分钟, [M+H]<sup>+</sup>=705.6

[1901] 实施例85

[1902] (E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1903]



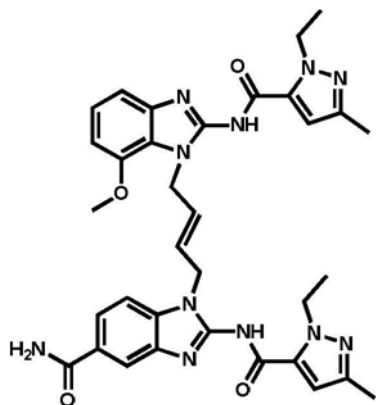
[1904] 实施例85可根据方法11制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步：向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(208mg, 1.35mmol)在NMP(8mL)中的溶液中添加HATU(616mg, 1.62mmol)和DIEA(0.57mL, 3.2mmol)。30分钟后,添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺二氢溴酸盐

(290mg, 0.540mmol), 且将反应加热至60℃。搅拌过夜后, 添加水, 且将混合物用EtOAc萃取。将有机层浓缩且通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(45mg, 0.069mmol, 13%产率), 其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.79 (br. s., 1H), 12.19 (br. s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.75 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.00-7.12 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 5.78-5.89 (m, 2H), 4.75-4.85 (m, 4H), 4.49-4.56 (m, 4H), 2.48-2.52 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.21-1.29 (m, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.507分钟, [M+H]<sup>+</sup>=648.2

[1905] 实施例86

[1906] (E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺

[1907]

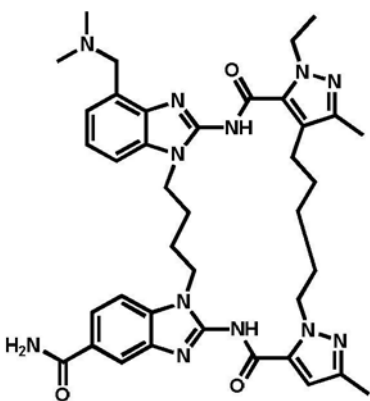


[1908] 实施例86可根据方法11制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步: 在室温向1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(295mg, 1.92mmol)在NMP(8mL)中的溶液中添加HATU(874mg, 2.30mmol)和DIPEA(0.803mL, 4.60mmol)。30分钟后添加(E)-2-氨基-1-(4-(2-氨基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺(300mg, 0.766mmol), 且将反应加热至60℃过夜。添加水, 所得固体通过过滤收集且通过制备型HPLC纯化以得到标题化合物(78mg, 0.12mmol, 15%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.75 (s, 2H), 7.95 (d, J=12.1Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.80 (dd, J=6.8, 2.4Hz, 1H), 6.53 (d, J=17.1Hz, 2H), 5.92-5.96 (m, 1H), 5.71-5.75 (m, 1H), 4.91 (d, J=4.9Hz, 2H), 4.81 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.52 (q, J=7.1Hz, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.11 (d, J=4.0Hz, 6H), 1.26 (td, J=7.1, 2.0Hz, 6H); LCMS (LCMS方法A): Rt=1.494分钟, [M+H]<sup>+</sup>=664.2

[1909] 实施例87

[1910] 4-((二甲基氨基)甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺

[1911]

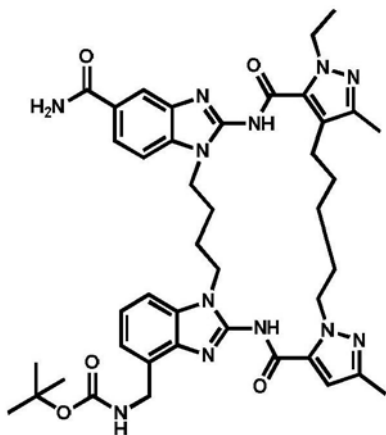


[1912] 实施例87可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:将4-(氨基甲基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并-[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺(100mg,0.142mmol)和甲醛(37%于水中)(0.106mL,1.42mmol)在乙酸(5mL)中的混合物在室温搅拌20分钟,然后冷却至0℃。添加三乙酰氧基硼氢化钠(301mg,1.42mmol),将反应在0℃搅拌1hr,然后在室温过夜。去除溶剂,且将残余物悬浮于水且用NaHCO<sub>3</sub>处理直到碱性。将混合物用EtOAc(3X)萃取,且合并的有机层用盐水(2X)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩,残余物通过硅胶纯化(40g柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱以得到标题化合物(30mg,0.039mmol,27%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.89(br.s.,1H),12.24(br.s.,1H),7.96-8.09(m,2H),7.84(dd,J=8.44,1.59Hz,1H),7.65(d,J=8.31Hz,1H),7.51(d,J=7.82Hz,1H),7.35(br.s.,1H),7.26(t,J=7.83Hz,1H),7.14(d,J=7.58Hz,1H),6.58(s,1H),4.74(t,J=7.09Hz,2H),4.47(q,J=7.01Hz,2H),4.13-4.34(m,4H),3.73(s,2H),2.74-2.88(m,2H),2.23(s,6H),2.16(s,3H),2.09(s,3H),1.92(br.s.,4H),1.81(m,2H),1.49(m,2H),1.39(m,2H),1.29(t,J=7.09Hz,3H);LCMS(LCMS方法D):Rt=0.80分钟,[M+H]<sup>+</sup>=733.6

[1913] 实施例88

[1914] ((3-氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-23-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1915]



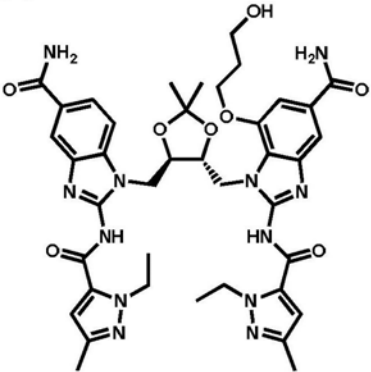
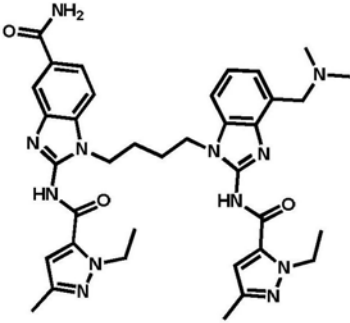
[1916] 实施例88可根据方法13制备并进行本领域技术人员已知的调整。提供制备的最后一步:向4-(5-(5-((1-(4-(2-氨基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-4-((叔

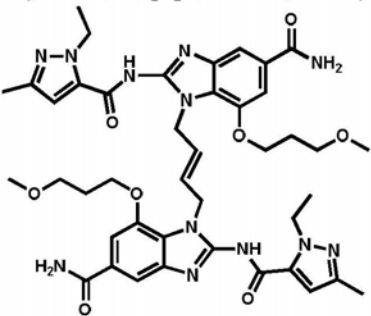
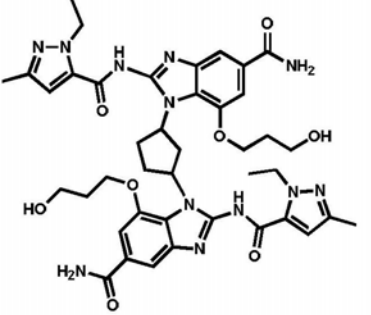
丁氧基羰基)氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)戊基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(1.50g,1.82mmol)、HOBt(0.335g,2.19mmol)和EDC(0.524g,2.73mmol)在DMF(100mL)中的溶液中添加DIEA(1.27mL,7.29mmol)和DMAP(22mg,0.18mmol)。将反应加热至60℃。6小时后,将混合物冷却至室温,用水稀释且用EtOAc(3X)萃取。合并的有机物用饱和NH<sub>4</sub>Cl(2X)和盐水(2X)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤且浓缩。该残余物通过硅胶纯化(120g柱),用DCM中的0-20%MeOH洗脱以得到标题化合物(860mg,1.0mmol,56%产率),其为灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.85(s,1H),12.41(s,1H),8.02(d,J=1.5Hz,1H),7.98(br.s.,1H),7.82(dd,J=8.6,1.5Hz,1H),7.60(d,J=8.6Hz,1H),7.57(br.s.,1H),7.54(d,J=8.1Hz,1H),7.34(br.s.,1H),7.27(t,J=7.8Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),6.55(s,1H),4.74(t,J=7.1Hz,2H),4.48(q,J=7.1Hz,2H),4.37(d,J=5.9Hz,2H),4.25(m,4H),2.75-2.87(m,2H),2.15(s,3H),2.08(s,3H),1.91(br.s.,4H),1.75-1.86(m,2H),1.49(br.s.,2H),1.39(m,11H),1.30(t,J=7.1Hz,3H);LCMS(LCMS方法D):Rt=1.11分钟,[M+H]<sup>+</sup>=805.7

[1917] 表1提供实施例89至实施例197。该化合物可根据上述合成方法制备。

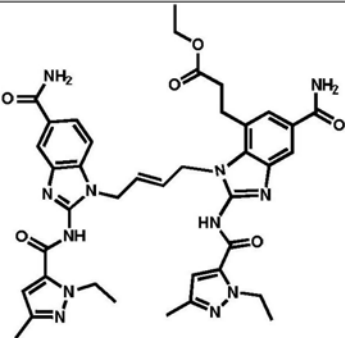
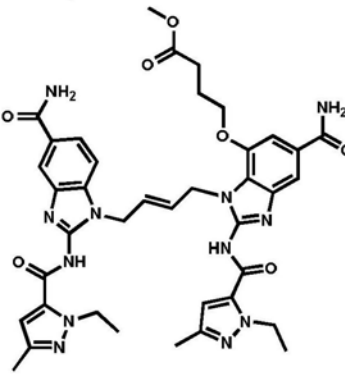
实施例	结构/名称	合成方法	NMR	LCMS
[1918] 实施例 89	1-(((4R,5R)-5-((5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-	方法 9	<sup>1</sup> H NMR(400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.58(s, 1H), 7.48	LCMS 方法 A: Rt = 1.338 分

[1919]

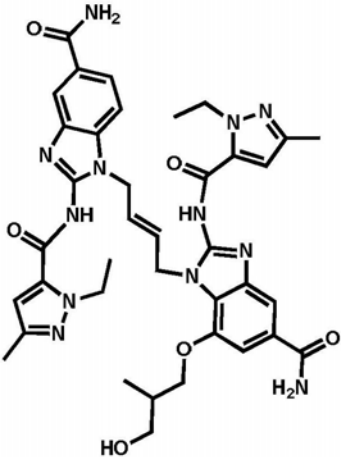
	<p>基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基)甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 		<p>(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.61 (m, 5H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.31 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 14.0, 3.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 15.1, 6.4 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 14.9, 6.4 Hz, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 11.5, 5.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 10.3 Hz, 6H), 1.50 – 1.28 (m, 6H)</p>	<p>钟, <math>[M+H]^+ = 824.8</math></p>
实施例 90	<p>1-(4-(4-((二甲基氨基)甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.86 (s, 2H), 9.55 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 6.61 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 13.9, 6.8 Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 2.77 (d, J = 4.5 Hz, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.30 (t, J = 7.0</p>	<p>LCMS 方法 A: <math>R_t = 1.275\text{min}</math>, <math>[M+H]^+ = 693.3</math></p>

实施例 91	<p>(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p> 	方法 2	<p>Hz, 6H)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.52 - 7.65 (m, 2 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 6.55 - 6.69 (m, 2 H), 5.78 - 5.93 (m, 2 H), 5.03 - 5.10 (m, 4 H), 4.49 - 4.70 (m, 4 H), 3.98 - 4.10 (m, 4 H), 3.36 - 3.46 (m, 6 H), 2.24 (s, 6 H), 1.71 - 1.90 (m, 4 H), 1.35 - 1.47 (m, 6 H)。</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.87min, [M+H]<sup>+</sup> = 853.7</p>
<p>实施例 92</p> <p>[1920]</p>	<p>1,1'-(环戊烷-1,3-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p> 	15	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.59 - 7.78 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 6.57 - 6.72 (m, 2 H), 5.78 - 6.04 (m, 2 H), 4.48 - 4.71 (m, 4 H), 4.32 - 4.45 (m, 4 H), 3.74 - 3.89 (m, 4 H), 2.92 - 3.02 (m, 2 H), 2.29 - 2.44 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 4 H), 2.09 (s, 6 H), 1.32 (m, 6 H), 0.84 - 0.99 (m, 2 H)</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.80min, [M+H]<sup>+</sup> = 839.7</p>
实施例 93	<p>(E)-3-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)丙酸乙酯</p>	方法 10	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.66 - 13.00 (m, 2 H), 7.89 - 8.05 (m, 2 H), 7.88 (s, 1 H), 7.71 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.42 (d,</p>	<p>LCMS 方法 F: Rt = 0.86min, [M+H]<sup>+</sup> = 777.5</p>

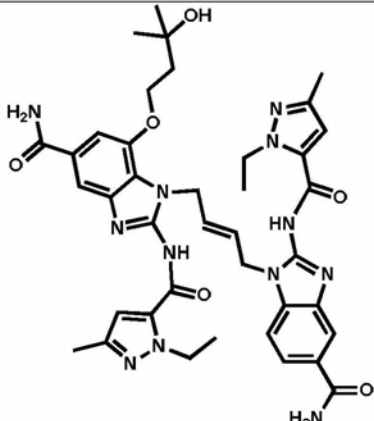
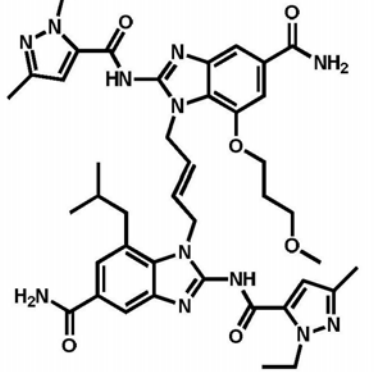
[1921]

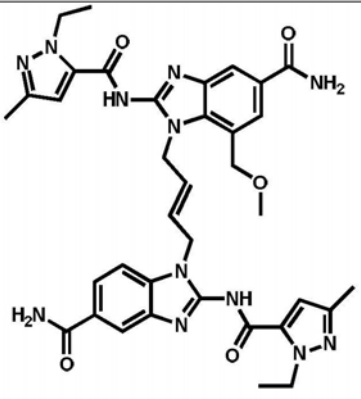
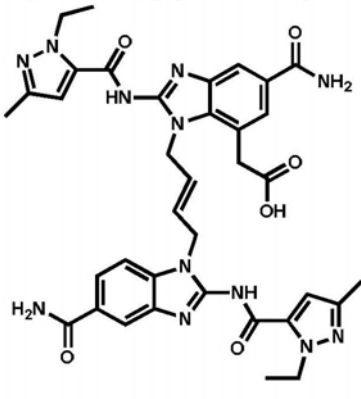
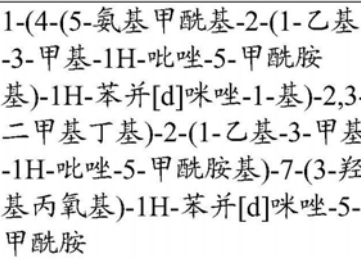
			<p>J=8.36 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=9.38 Hz, 2 H), 6.53 (d, J=3.55 Hz, 2 H), 5.95 - 6.07 (m, 1 H), 5.49 - 5.65 (m, 1 H), 4.96 - 5.08 (m, 2 H), 4.79 - 4.88 (m, 2 H), 4.37 - 4.63 (m, 4 H), 3.97 (q, J=7.10 Hz, 2 H), 3.03 - 3.15 (m, 2 H), 2.63 (t, J=7.73 Hz, 3 H), 2.12 (d, J=6.08 Hz, 6 H), 1.28 (d, J=3.80 Hz, 6 H), 1.09 (t, J=7.10 Hz, 3 H)</p>	
实施例 94	<p>(E)-4-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丁酸甲酯</p> 	方法 10	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.71 - 12.97 (m, 2 H), 7.98 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.91 - 7.96 (m, 1 H), 7.67 - 7.76 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.42 (d, J=7.60 Hz, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 2 H), 7.28 - 7.32 (m, 1 H), 6.47 - 6.58 (m, 2 H), 5.92 - 6.05 (m, 1 H), 5.67 - 5.80 (m, 1 H), 4.91 - 4.99 (m, 2 H), 4.78 - 4.87 (m, 2 H), 4.46 - 4.58 (m, 4 H), 4.03 (s, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 2.29 - 2.39 (m, 2 H), 2.12 (d, J=3.80 Hz, 6 H), 1.71 - 1.93 (m, 2</p>	<p>LCMS 方法 K: Rt = 0.85 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 793.5</p>

[1922]

实施例 95	<p>(E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基-2-甲基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 14	<p>H), 1.22 - 1.32 (m, 6 H)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.62 - 12.93 (m, 1 H), 7.91 - 8.05 (m, 3 H), 7.71 (d, J=8.11 Hz, 1 H), 7.58 - 7.68 (m, 1 H), 7.41 (d, J=7.86 Hz, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 3 H), 6.47 - 6.55 (m, 2 H), 5.93 - 6.08 (m, 1 H), 5.70 - 5.84 (m, 1 H), 4.90 - 5.00 (m, 2 H), 4.77 - 4.87 (m, 2 H), 4.62 (t, J=5.80 Hz, 1 H), 4.45 - 4.58 (m, 4 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 3.84 - 3.93 (m, 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.84 Hz, 6 H), 0.80 - 0.89 (m, 3 H)</p>	<p>LCMS 方法 K: Rt = 0.81 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 765.5</p>
实施例 96	<p>(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 14	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.64 - 13.10 (m, 2 H), 7.97 - 8.13 (m, 1 H), 7.86 - 7.97 (m, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 1 H), 7.58 - 7.66 (m, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 1 H), 7.21 - 7.37 (m, 3 H), 6.53 (s, 2 H), 5.87 - 6.09 (m, 1 H), 5.60 - 5.87 (m, 1 H),</p>	<p>LCMS 方法 K: Rt = 0.85 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 779.5</p>

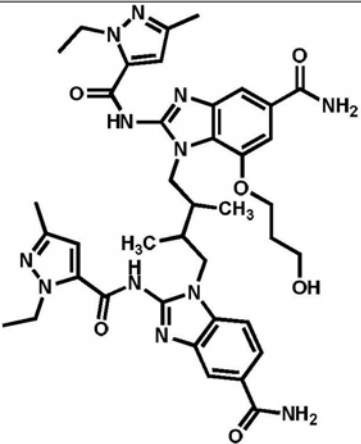
[1923]

			<p>4.98 (d, J=4.82 Hz, 2 H), 4.81 (d, J=4.80 Hz, 2 H), 4.44 - 4.67 (m, 5 H), 4.40 (s, 1 H), 3.98 - 4.19 (m, 2 H), 2.11 (s, 6 H), 1.70 (t, J=7.10 Hz, 2 H), 1.28 (m, 6 H), 1.07 (s, 6 H)</p>	
实施例 97	<p>(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丁基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐</p> 	方法 9	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.91 (br, 1H), 7.89 - 8.16 (m, 4 H) 7.64 (s, 1 H) 7.47 (br. s., 1 H) 7.25 - 7.40 (m, 2 H) 6.47 - 6.60 (m, 2 H) 5.82 (d, J=15.72 Hz, 1 H) 5.54 (d, J=15.72 Hz, 1 H), 4.91 (br. s., 4 H) 4.41 - 4.65 (m, 4 H) 4.03 (t, J=6.46 Hz, 2 H) 3.29 (t, J=6.08 Hz, 2 H) 3.14 (s, 3 H), 2.55 (br, 2H), 2.11 (d, J=12.17 Hz, 6 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H), 1.36 (m, 1H), 1.27 (q, J=7.10 Hz, 6 H), 0.69 (s, J=6.3 Hz, 6 H)</p>	LCMS 方法 F: Rt = 2.33 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 822.1
实施例 98	<p>(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(甲氧基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 9	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 7.98 (m, 4H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 2H), 6.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H),</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.30 min, [M+H] <sup>+</sup> = 721.4

			5.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.52 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.26 (td, J = 7.1, 3.7 Hz, 6H)	
实施例 99	(E)-2-(5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)乙酸 	方法 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.87 (s, 3H), 8.02 – 7.87 (m, 4H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 2H), 6.52 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 5.95 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.59 – 4.46 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 2.08 (t, J = 12.1 Hz, 6H), 1.25 (td, J = 7.1, 2.6 Hz, 6H)	方法 A: Rt = 1.30 min, [M+H] <sup>+</sup> = 735.4
实施例 100	1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)-2,3-二甲基丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> + D <sub>2</sub> O) δ ppm 7.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 4H), 4.35 – 4.17 (m, 3H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 3.78 –	LCMS 方法 A: Rt = 1.335 & 1.362 分钟, [M] <sup>+</sup> = 780.7

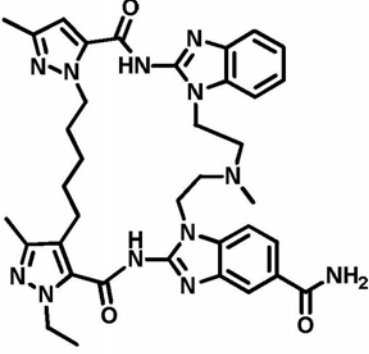
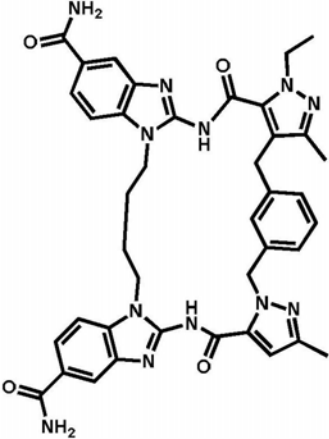
[1924]

[1925]

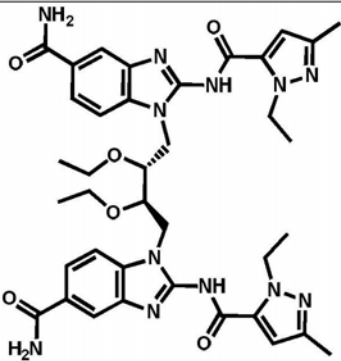
			3.70 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.66 - 1.48 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.04 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.91 - 0.80 (m, 2H) (NMR 分 析基于源自主要 非对映异构体的 主要峰)	
实施例 101	(E)-7-(2-氨基乙基)-1-(4-(5-氨基 甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡 唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪 唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙 基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 甲酸盐	类似于方 法 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.41 (br s, 3H), 8.00 (br d, J = 14.1 Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 6.53 (br s, 2H), 5.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.99 (br s, 2H), 4.81 (br s, 2H), 4.51 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.05 (br t, 2H), 1.32 - 1.13 (m, 6H)	LCMS 方 法 A: Rt = 1.168 分钟, [M] <sup>+</sup> = 719.9
实施例 102	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧 代 -7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29, 30,31,32-十四氢-6H-苯并[4,5] 咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并 [1,2-i]二吡唑并	方法 13	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.97 - 7.93 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5	LCMS 方 法 A: Rt = 1.274 分 钟, [M+H] <sup>+</sup> = 691.3

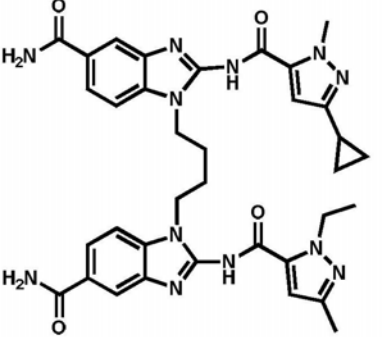
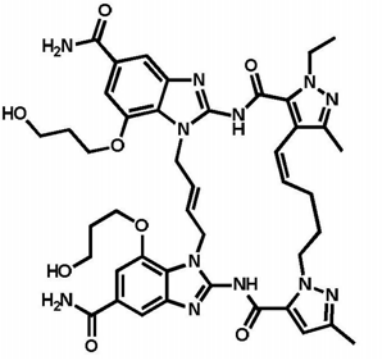
	<p>[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3-甲酰胺</p>	<p>Hz, 1H), 7.56 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.73 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.76 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.84 - 2.78 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.42 (dd, J = 13.9, 6.4 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)</p>	
<p>实施例 103</p> <p>[1926]</p>	<p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-6H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-24-甲酰胺</p>	<p>方法 13</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) 8.08 - 8.06 (m, 1H), 7.94 - 7.90 (m, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 4H), 4.53 - 4.46 (m, 3H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.82 - 3.77 (m, 2H), 3.69 - 3.65 (m, 2H), 2.83 - 2.76 (m, 2H), 2.25 - 2.21 (m, 3H), 2.19 - 2.17 (m, 3H), 1.87 (s, 2H), 1.46 - 1.41 (m, 2H), 1.33 - 1.32 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m,</p>	<p>LCMS 方法 A : Rt = 1.297 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 691.3</p>

[1927]

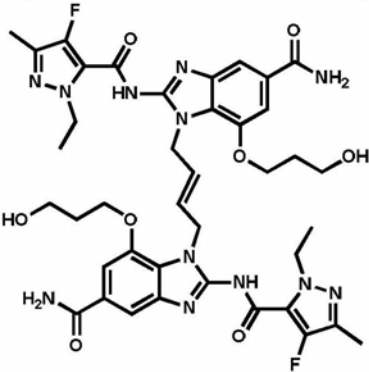
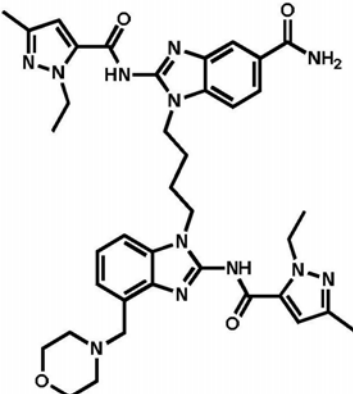
实施例 104	<p>8-乙基-10,18,30-三甲基-7,20-二氧代-7,8,11,12,13,-14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-6H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3-甲酰胺</p> 	方法 19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.00 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 15.9, 7.1 Hz, 3H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 14.3, 7.2 Hz, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 1.77 (s, 2H), 1.36 (dd, J = 15.7, 8.6 Hz, 6H), 1.14 (s, 2H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.32 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 705.3
实施例 105	<p>35-乙基-5,37-二甲基-8,33-二氧代-3,4,9,11,18,23,-30,32,35,36-十氮杂-八环并[38.3.1.0<sup>3</sup>,<sup>7</sup>.0<sup>10</sup>,<sup>18</sup>.0<sup>12</sup>,<sup>17</sup>.0<sup>23</sup>,<sup>31</sup>.0<sup>24</sup>,<sup>29</sup>.0<sup>34</sup>,<sup>38</sup>]四十四-1(44),4,6,10,-12(17),13,15,24(29),25,27,30,34(38),36,40,42-十五烯-14,27-二甲酰胺</p> 	方法 19	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.86 (br. s., 2H) 8.00-8.01 (m, 4H) 7.77-7.81 (m, 2H) 7.52-7.58 (m, 2H) 7.36 (s, 2H) 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 2H) 6.98-7.00 (m, 1H) 6.61-6.65 (m, 2H) 5.99 (s, 2H) 4.56 (q, J = 6.7 Hz, 2H) 4.28 (s, 2H) 3.85-3.96 (m, 4H) 2.15 (s, 3H) 1.93 (m, 3H) 1.40-1.56 (m, 4H) 1.35 (t, J = 6.0 Hz, 3H)	LCMS 方法 A : Rt = 1.386 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 753.2
实施例 106	<p>1,1'-((2R,3R)-2,3-二乙氧基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p>	方法 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.93 (br. s., 2H) 8.02 (s, 4H) 7.81 (dd, J =	LCMS 方法 A : Rt = 1.372 分钟, [M+H] <sup>+</sup> =

[1928]

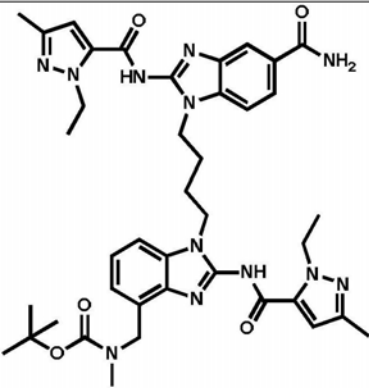
			8.0, 1.2 Hz, 2H) 7.56 (d, J= 8.4 Hz, 2H) 7.35 (s, 2H) 6.68 (s, 2H) 4.55-4.69 (m, 6H) 4.43-4.48 (m, 2 H) 4.05-4.07 (m, 2H) 3.49-3.57 (m, 2H) 3.13-3.20 (m, 2H) 2.11 (s, 6H) 1.36 (t, J=7.2 Hz, 6H) 0.77 (t, J=7.0 Hz, 6H)	766.8
实施例 107	1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙 基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2 三氟乙酸盐	方法 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.85 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.77 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.56 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.36 (br. s., 2 H) 6.61 (s, 2 H) 4.51 - 4.69 (m, 4 H) 4.28 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.21 (m, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (t, J=7.07 Hz, 6 H)	LCMS 方 法 C: Rt = 0.76 分 钟。 , [M+H] <sup>+</sup> = 679.6
实施例 108	1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1,3-二甲 基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯 并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基 -3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐	方法 20	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.82 (br. s., 2 H) 7.98 (s, 4 H) 7.76 (dd, J=8.31, 1.47 Hz, 2 H) 7.55 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.60 (s, 2 H) 4.57 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 4.28 (d, J=5.87 Hz, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.10 (d, J=4.65 Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (t, J=7.09	LCMS 方 法 D: Rt = 0.77 分 钟。 , [M+H] <sup>+</sup> = 665.6

<p>实施例 109</p>	<p>1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(3-环丙基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 	<p>方法 20</p>	<p>Hz, 3 H) <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.84 (br. s., 2 H) 7.99 (s, 4 H) 7.76 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 2 H) 7.54 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 7.35 (br. s., 2 H) 6.66 (s, 1 H) 6.60 (s, 1 H) 4.57 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 4.26 - 4.39 (m, 4 H) 4.09 (s, 3 H) 2.09 (s, 3 H) 1.70 - 1.90 (m, 5 H) 1.31 (t, J=7.09 Hz, 3 H) 0.72 - 0.83 (m, 2 H) 0.46 - 0.57 (m, 2 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.84 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 691.6</p>
<p>[1929] 实施例 110</p>	<p>(11Z,29E)-8-乙基-1,26-二(3-羟基丙氧基)-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,13,14,15,20,21,28,31-十氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺 2 盐酸盐</p> 	<p>方法 19</p>	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.71 (dd, J=5.32, 1.01 Hz, 2 H), 7.44 (dd, J=8.74, 1.14 Hz, 2 H), 6.82 (s, 1 H), 6.46 (d, J=11.15 Hz, 1 H), 5.84 - 5.96 (m, 1 H), 5.58 (s, 2 H), 5.09 (br. s., 4 H), 4.62 - 4.75 (m, 2 H), 4.07 - 4.23 (m, 4 H), 3.72 - 3.79 (m, 4 H), 3.53 - 3.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 4 H), 1.54 - 1.71 (m, 4 H), 1.49 (t, J=7.10 Hz, 3 H);</p>	<p>LCMS 方法 L: Rt = 0.75 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 863.7</p>

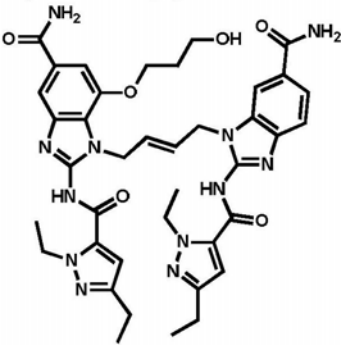
[1930]

实施例 111	<p>(E)-1,1'-(丁-2-烯-1,4-二基)二(2-(1-乙基-4-氟-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺),</p> 	方法 2	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.90 (s, 2H), 7.99 (br. s., 2 H), 7.64 (d, J=1.27 Hz, 2 H), 7.29 - 7.38 (m, 4 H), 5.87 (br. s., 2 H), 4.91 (br. s., 4 H), 4.40 - 4.62 (m, 6 H), 4.04 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 3.43 (d, J=5.07 Hz, 4 H), 2.10 (s, 6H), 1.67 (t, J=6.08 Hz, 4 H), 1.24 (t, J=7.10 Hz, 6H);	LCMS 方法 D: Rt = 0.89 分钟, [M+2] <sup>+</sup> /2 = 431.5
实施例 112	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.80 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.48 (m, 2H), 7.14 (d, J = 27.8 Hz, 2H), 6.59 (s, 2H), 4.48 - 4.67 (m, 4H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 2.42 (s, 4H), 2.11 (s, 6H), 1.88 (s, 4H), 1.30 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.275 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 735.3
实施例 113	<p>((1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)-(甲基)氨基甲酸叔丁酯</p>	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (s, 2H), 7.99 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48	LCMS 方法 A: Rt = 1.646 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 779.3

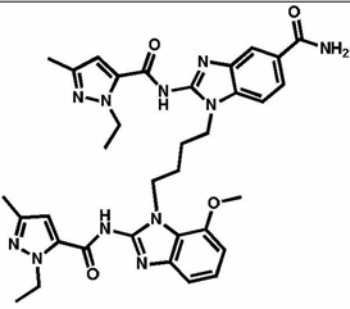
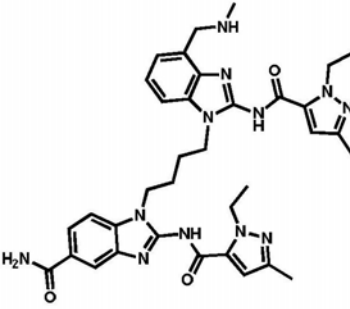
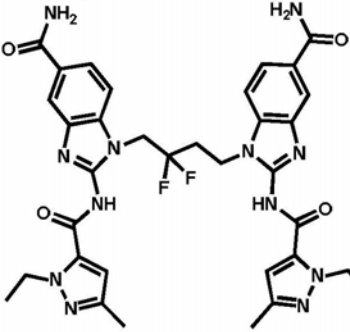
[1931]

			(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.48 – 4.77 (m, 6H), 4.27 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.09 (t, J = 4.3 Hz, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (td, J = 7.0, 2.4 Hz, 6H)	
实施例 114	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (s, 1H), 12.21 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.41 (m, 2H), 7.07 – 7.28 (m, 2H), 6.60 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.40 – 3.54 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.87 (s, 4H), 1.05 – 1.47 (m, 12H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.601 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 678.5
实施例 115	1,1'-((2R,3R)-2,3-二甲氧基丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)	方法 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ (ppm) 12.99 (br. s, 2 H) 8.01 (s, 4 H), 7.81 (d, J=8.56 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=8.80 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 4.53 - 4.70 (m, 6 H), 4.46 (dd, J=14.06,	LCMS 方法 A: Rt = 1.29 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 739.8

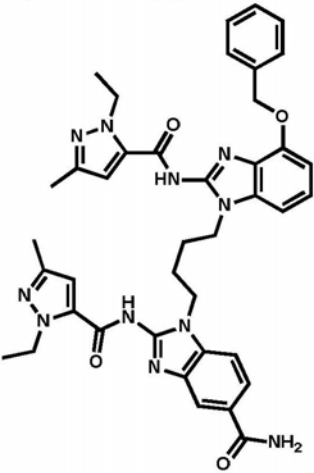
[1932]

			8.68 Hz, 2 H), 4.04 (br. s., 2 H), 3.21 (s, 6 H), 2.11 (s, 6 H), 1.35 (t, J=7.09 Hz, 6H)。	
实施例 116	<p>(E)-1-(4-(6-氨基甲酰基-2-(1,3-二乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1,3-二乙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.56 - 13.10 (m, 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.94 (br. s., 1 H), 7.71 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.41 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 3 H), 6.57 (d, J=13.20 Hz, 2 H), 5.98 (s, 1 H), 5.71 - 5.82 (m, 1 H), 4.95 (d, J=4.65 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=4.89 Hz, 2 H), 4.49 - 4.62 (m, 5 H), 4.11 (t, J=6.36 Hz, 2 H), 3.48 (q, J=5.71 Hz, 2 H), 2.43 - 2.49 (m, 2 H), 1.75 (t, J=6.24 Hz, 2 H), 1.28 (t, J=7.09 Hz, 6 H), 1.13 (td, J=7.64, 3.06 Hz, 6 H)	<p>方法 A: Rt = 1.339 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 779.8</p>
实施例 117	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H 吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.82 (s, 2H), 7.98 (t, J=4.5 Hz, 2H), 7.73 - 7.81 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 2H), 6.86 (dd, J=6.0, 3.2 Hz, 1H), 6.59 (d,	<p>方法 A: Rt = 1.468 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 666.3</p>

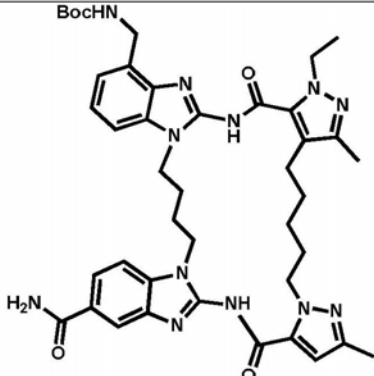
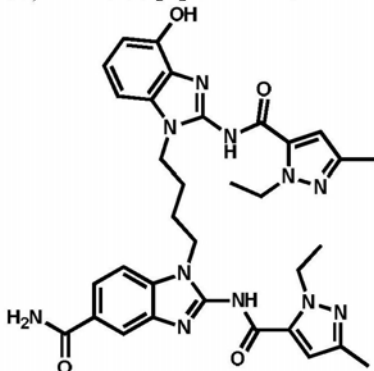
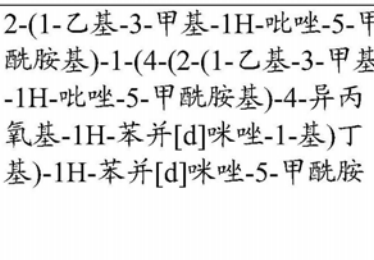
[1933]

			J = 14.3 Hz, 2H), 4.57 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.11 (d, J = 5.9 Hz, 6H), 1.85 (s, 4H), 1.30 (q, J = 7.0 Hz, 6H)	
实施例 118	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-((甲基氨基)甲基)-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H 苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (s, 2H), 8.67 (s, 2H), 7.98 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dt, J = 15.2, 6.7 Hz, 3H), 6.62 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.54 (ddd, J = 30.5, 10.8, 6.4 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 2.62 (t, J = 5.3 Hz, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.86 (s, 4H), 1.30 (td, J = 7.1, 3.6 Hz, 6H)。	方法 A: Rt = 1.259 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 679.3
实施例 119	1,1'-(2,2-二氟丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺) 	方法 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.91 (d, J = 31.5 Hz, 2H), 7.99 (s, 3H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.67 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 4.89 (t, J = 14.3 Hz, 2H), 4.35 –	方法 A: Rt = 1.298 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 715.7

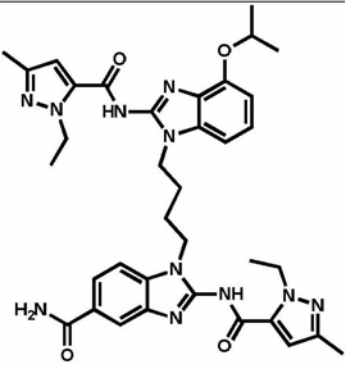
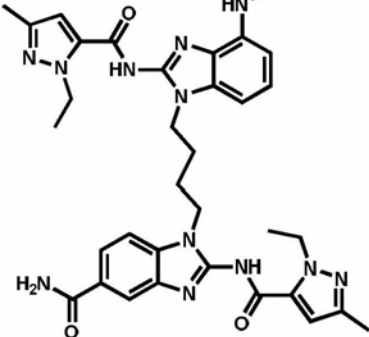
[1934]

			4.68 (m, 6H), 2.61 – 2.82 (m, 2H), 1.92 – 2.14 (m, 6H), 1.16 – 1.39 (m, 6H)	
实施例 120	1-(4-(4-(苄基氧基)-2-(1-乙基-3- 甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H- 苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙 基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺  	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.47-7.59 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.14 (br s, 2H), 6.92-7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.43-4.62 (m, 4H), 4.15-4.31 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.85 (br s, 4H), 1.28 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 6H)	LCMS 方 法 D: Rt = 1.18 分 钟, [M+H] <sup>+</sup> = 742.5
实施例 121	((24-氨基甲酰基-8-乙基-10,18- 二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,2 9,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并 [1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二 吡唑并[5,1-c:4',3'1][1,3,6,15,17] 五氮杂环二十一-4-基)甲基)氨基 甲酸叔丁酯	13	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (br. s., 1H), 12.36 (br. s., 1H), 8.02 (br. s., 2H), 7.84 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.74	LCMS 方 法 D: Rt = 1.10 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 805.6

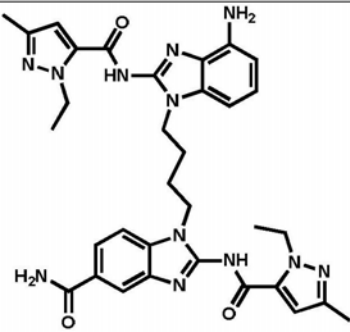
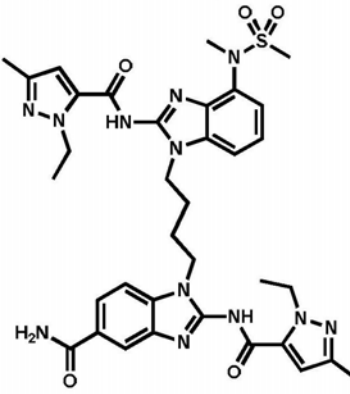
[1935]

			(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.38 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.15-4.33 (m, 4H), 2.74-2.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.90 (br. s., 4H), 1.80 (br. s., 2H), 1.32-1.54 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H)	
实施例 122	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.73 (br. s, 1H), 7.99 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.81-7.92 (m, 1H), 7.61-7.74 (m, 1H), 7.36-7.50 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.95-7.06 (m, 1H), 6.79-6.90 (m, 1H), 6.58-6.64 (m, 1H), 6.49-6.58 (m, 2H), 4.49-4.64 (m, 4H), 4.13-4.30 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.18-1.37 (m, 6H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.91 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 652.2
实施例 123	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-异丙氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.96 (br. s., 1 H), 7.98 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.53	LCMS 方法 C: Rt = 1.05 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 694.7

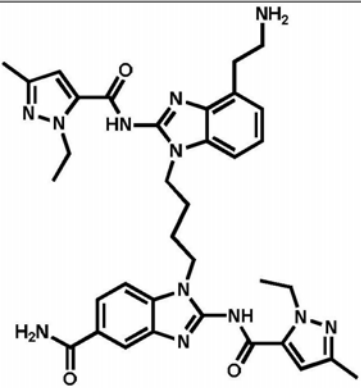
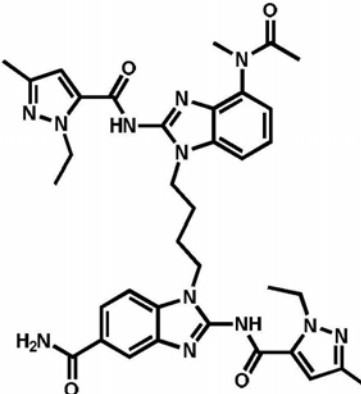
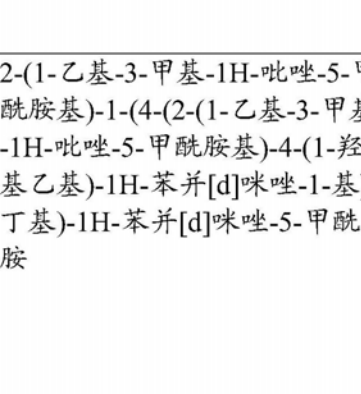
[1936]

			(d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.08 - 7.21 (m, 2 H), 6.91 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 6.51 - 6.63 (m, 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.45 - 4.62 (m, 4 H), 4.24 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.41 (m, 12H)	
实施例 124	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(甲基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (s, 1 H), 12.38 (s, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.75 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.04 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.60 (s, 1 H), 6.55 (s, 1 H), 6.35 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 4.57 (q, J=6.9 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.19 (br. s., 2 H), 2.79 (d, J=4.5 Hz, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.29 (q, J=6.8 Hz, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.92 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 665.6
实施例 125	<p>1-(4-(4-氨基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p>	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.90 (br s, 1H), 12.30 (br s, 1H), 7.98 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, J=8.4,	LCMS 方法 D: Rt = 0.88 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 651.6

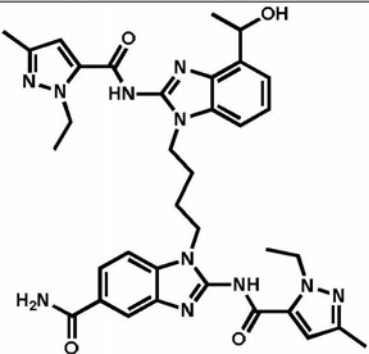
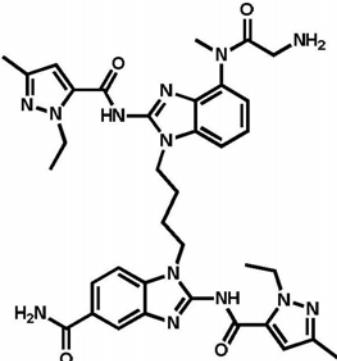
[1937]

			1.6 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 6.95 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 6.49 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.56 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 2 H), 4.14 - 4.23 (m, 2 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)	
实施例 126	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(N-甲基甲基磺酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 双三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.05 (br. s., 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=7.5 Hz, 2 H), 7.41 (br. s., 1 H), 7.27 - 7.37 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.46 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.31 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.20 - 1.34 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.98 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 743.7
实施例 127	<p>1-(4-(4-(2-氨基乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p>	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7.98 (d, J=1.3 Hz, 2 H), 7.73 - 7.85 (m, 4 H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H),	LCMS 方法 D: Rt = 0.78 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 679.6

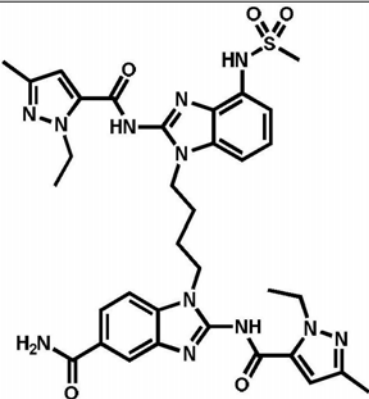
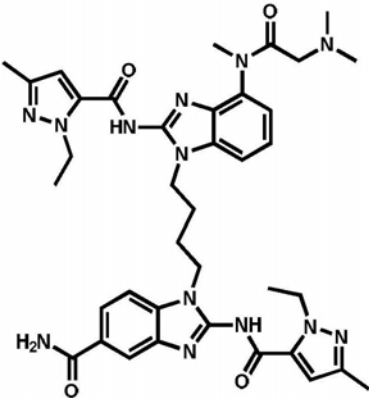
[1938]

			<p>7.17 - 7.24 (m, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 1 H), 6.62 (s, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.20 - 4.31 (m, 4 H), 3.05 - 3.19 (m, 4 H), 2.11 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3 H)</p>	
实施例 128	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(N-甲基乙酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.24 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.43 - 4.59 (m, 4 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.14 (s, 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.85 (br. s., 4 H), 1.66 (s, 3 H), 1.27 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 N: Rt = 6.584 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 707.2</p>
实施例 129	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(1-羟基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (s, 1 H), 12.23 (s, 1 H), 7.92 - 8.02 (m, 2 H), 7.76 (dd, J=8.3, 1.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.17 (t,</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.95 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 680.6</p>

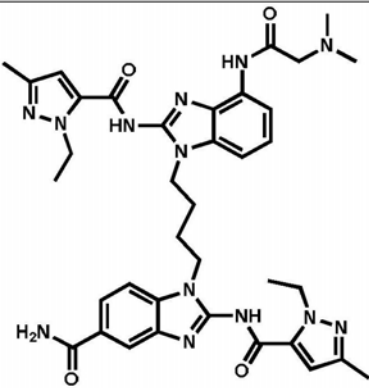
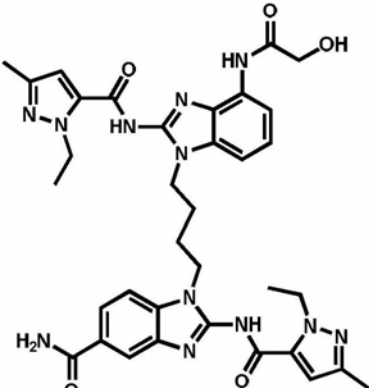
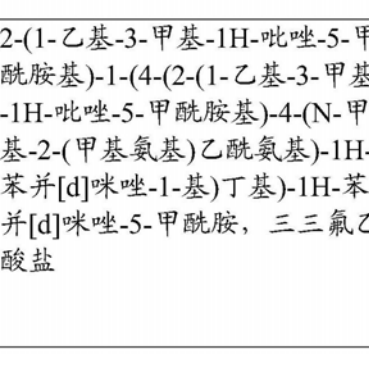
[1939]

			<p>J=7.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 5.88 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 5.11 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 4.56 (m, 4 H), 4.27 (m, 4 H), 2.10 (d, J=1.3 Hz, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.42 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.29 (q, J=7.3 Hz, 6 H)</p>	
实施例 130	<p>1-(4-(4-(2-氨基-N-甲基乙酰氨基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.92 (br. s., 2 H), 7.77 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.35 (m, 1 H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.23 - 7.29 (m, 1 H), 6.68 (br. s., 1 H), 6.61 (s, 1 H), 4.56 (q, J=6.9 Hz, 4 H), 4.46 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.24 (s, 3 H), 2.08 - 2.15 (m, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.19 - 1.35 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.78 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 722.6</p>
实施例 131	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(甲基磺酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 双三氟乙酸盐</p>	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.37 (s, 1 H), 7.98 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd,</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.90 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 729.6</p>

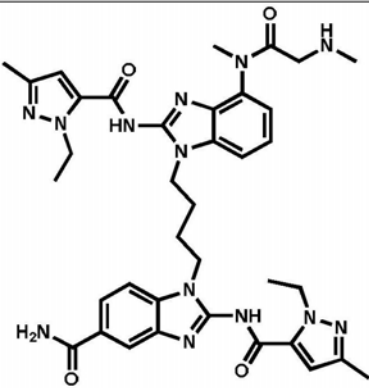
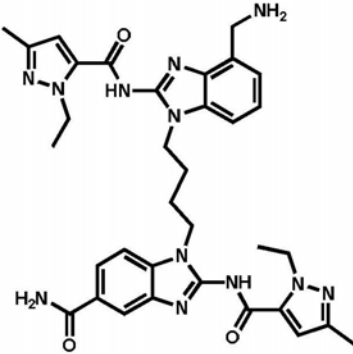
[1940]

			<p>J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.31 (dd, J=7.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.17 - 7.27 (m, 2 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.51 - 4.61 (m, 4 H), 4.16 - 4.34 (m, 4 H), 3.04 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.30 (td, J=7.2, 2.8 Hz, 6 H)</p>	
实施例 132	<p>1-(4-(4-(2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰氨基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.8 (br. s, 1H), 9.50 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 2 H), 7.78 (dd, J=8.4, 1.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 6.62 (s, 2 H), 4.52 - 4.63 (m, 6 H), 4.28 (m, 4 H), 3.23 (s, 3 H), 2.70 (d, J=4.0 Hz, 6 H), 2.11 (d, J=1.5 Hz, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.28 (dt, J=14.1, 7.0 Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 750.7</p>
实施例 133	<p>1-(4-(4-(2-(二甲基氨基)乙酰氨基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p>	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.7 (br. s, 1H), 10.91 (s, 1 H), 9.94 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.80 分钟, [M+2H]<sup>+</sup>/2 = 369.0</p>

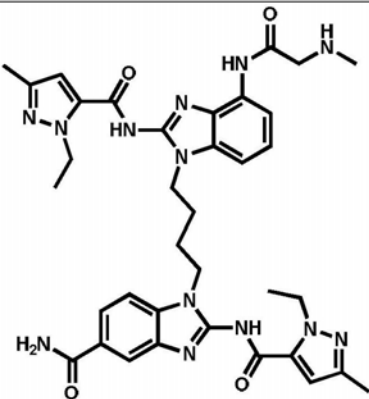
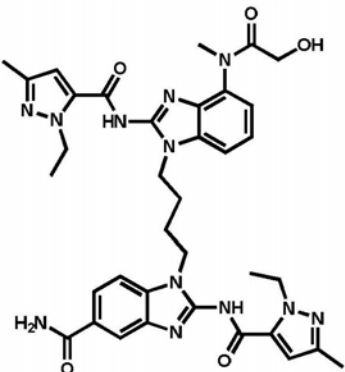
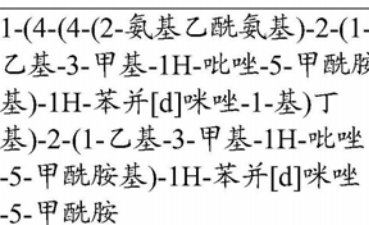
[1941]

			<p>H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.18 - 7.28 (m, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.55 (q, J=6.8 Hz, 4 H), 4.27 (br. s., 6 H), 2.92 (s, 6 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 6 H)</p>	
实施例 134	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-羟基乙酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 双三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 12.52 (br. s., 1 H), 10.32 (br. s., 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.97 (br. s., 1 H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.16 - 7.23 (m, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 4.50 - 4.62 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.68 (br. s., 1 H), 2.11 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.30 (q, J=7.0 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.86 分钟, [M+2H]<sup>+</sup>/2 = 355.4</p>
实施例 135	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(N-甲基-2-(甲基氨基)乙酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.83 (br. s., 1 H), 8.61 (br. s., 1 H), 7.91 - 8.04 (m, 2 H), 7.77 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.63 (br. s., 1 H), 7.44 -</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分钟, [M+2H]<sup>+</sup>/2 = 369.0</p>

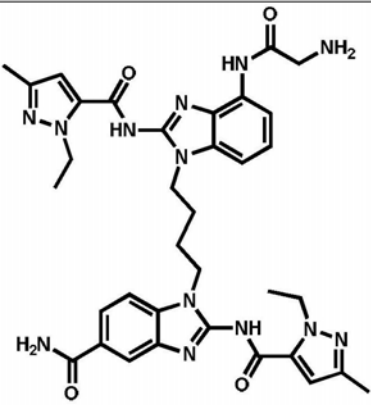
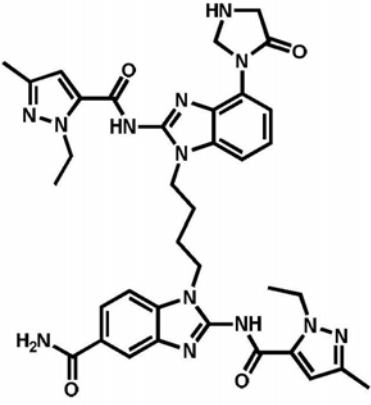
[1942]

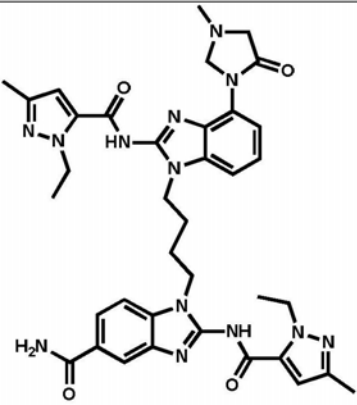
			<p>7.59 (m, 2 H), 7.19 - 7.40 (m, 3 H), 6.55 - 6.64 (m, 2 H), 4.48 - 4.63 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 6 H), 3.33 (s, 1 H), 3.24 (s, 2 H), 2.63 - 2.71 (m, 1 H), 2.44 (t, J=5.1 Hz, 2 H), 2.05 - 2.19 (m, 6 H), 1.76 - 1.95 (m, 4 H), 1.28 (q, J=6.7 Hz, 6 H)</p>	
实施例 136	<p>1-(4-(4-(氨基甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (br. s., 1 H), 8.05 (br. s., 3 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.55 (t, J=8.5 Hz, 2 H), 7.25 - 7.39 (m, 3 H), 6.61 (s, 2 H), 4.56 (d, J=7.0 Hz, 4 H), 4.38 (m, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.84 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.36 (m, 6 H)</p>	LCMS 方 法 D: Rt = 0.76 分 钟, [M+2H] <sup>+</sup> / 2= 333.4
实施例 137	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-(甲基氨基)乙酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三三氟乙酸盐</p>	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 12.54 (br. s., 1 H), 10.86 (br. s., 1 H), 8.88 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=7.8</p>	LCMS 方 法 D: Rt = 0.79 分 钟, [M+2H] <sup>+</sup> / 2= 362.0

[1943]

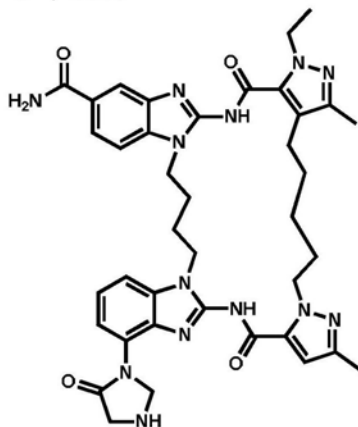
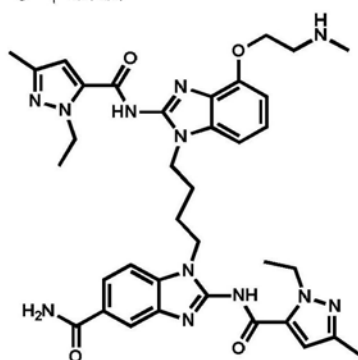
			Hz, 2 H), 7.19 - 7.27 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 4.26 (m, 4 H), 4.08 (t, J=5.5 Hz, 2 H), 2.63 - 2.72 (m, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 6 H)	
实施例 138	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-羟基-N-甲基乙酰氨基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 双三氟乙酸盐 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.83 (br. s., 2 H), 7.99 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.96 (br. s., 1 H), 7.76 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.54 (br. s., 2 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.26 (t, J=7.9 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 6.61 (br. s., 2 H), 4.45 - 4.63 (m, 4 H), 4.25 (br. s., 4 H), 3.44 - 3.86 (br. s., 2 H), 3.29 (br. s., 1 H), 3.18 (br. s., 3 H), 2.11 (br. s., 3 H), 2.10 (br. s., 3 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.35 (m, 6 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.86 分钟, [M+2H] <sup>+</sup> /2 = 362.4
实施例 139	1-(4-(4-(2-氨基乙酰氨基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.82 (br. s, 1H), 12.6 (br. s, 1H), 10.81 (s, 1 H), 8.20 (br. s., 3 H), 7.97 (d, J=1.3 Hz, 2 H), 7.76 (dd, J=8.5, 1.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1	LCMS 方法 D: Rt = 0.79 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 708.6

[1944]

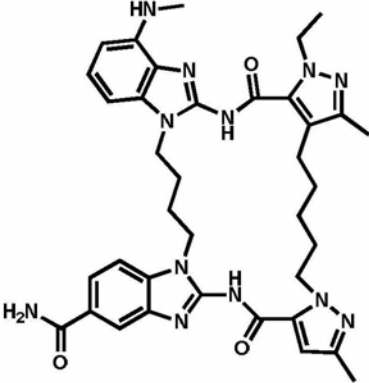
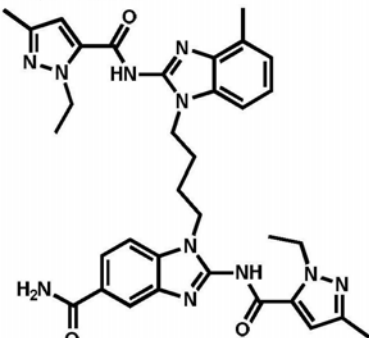
			<p>H), 7.53 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.19 - 7.28 (m, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 4.26 (d, J=6.3 Hz, 4 H), 3.85 - 4.02 (m, 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 6 H)</p>	
实施例 140	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(5-氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.7 (br. s, 1H), 12.4 (br. s, 1H), 7.96 (s, 2 H), 7.74 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.23 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 4.86 (br. s., 2 H), 4.46 - 4.64 (m, 4 H), 4.26 (br. s., 4 H), 3.73 (br. s., 1 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.10 (s, 6 H), 1.87 (br. s., 4 H), 1.21 - 1.38 (m, 6 H)</p>	LCMS 方法 E: Rt = 0.73 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 720.9
实施例 141	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(3-甲基-5-氧代咪唑烷-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 12.24 (br. s., 1 H), 7.97 (s, 2 H), 7.75 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.41 (d,</p>	LCMS 方法 D: Rt = 0.82 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 734.6

			J=8.1 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.25 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 6.61 (s, 1 H), 6.59 (br. s., 1 H), 4.66 (br. s., 2 H), 4.48 - 4.61 (m, 4 H), 4.27 (br. s., 4 H), 3.51 (br. s., 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.80 - 1.93 (m, 4 H), 1.22 - 1.36 (m, 6 H)	
实施例 142	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(3-甲基丁酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.82 (br. s., 1 H), 12.53 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 2 H), 7.76 (dd, J=8.4, 1.3 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.12 - 7.21 (m, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.58 (s, 1 H), 4.56 (q, J=7.0 Hz, 4 H), 4.18 - 4.32 (m, 4 H), 2.33 (d, J=7.1 Hz, 2 H), 2.15 (m, 1 H), 2.09 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H), 1.29 (td, J=7.0, 4.6 Hz, 6 H), 0.98 (d, J=6.6 Hz, 6 H)	LCMS 方法 E: Rt = 0.99 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 736.1
实施例 143	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-23-(5-氧代咪唑烷-1-基)-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,2	方法 13.	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.02 (s, 1	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 分

[1945]

	8,29,30,31-十四氢苯并[4,5]-咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并-[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂-环二十一-3-甲酰胺		H), 7.98 (br. s., 1 H), 7.82 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.06 (br. s., 1 H), 6.55 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.74 (br. s., 2 H), 4.47 (q, J=7.3 Hz, 2 H), 4.24 (br. s., 4 H), 3.55 (br. s., 2 H), 2.82 (br. s., 2 H), 2.16 (s, 3 H), 2.09 (s, 3 H), 1.92 (br. s., 4 H), 1.81 (br. s., 2 H), 1.49 (br. s., 2 H), 1.38 (br. s., 2 H), 1.30 (t, J=6.9 Hz, 3 H)	钟, [M+H] <sup>+</sup> = 760.4	
[1946]	实施例 144	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-(甲基氨基)乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲酰胺	方法 11 	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (br. s., 1 H), 11.98 (br. s., 1 H), 8.90 (br. s., 2 H), 7.97 (s, 2 H), 7.76 (dd, J=8.3, 1.5 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H), 6.91 (dd, J=6.1, 2.9 Hz, 1 H), 6.59 (s, 2 H), 4.55 (q, J=6.7 Hz, 4 H), 4.37 (t, J=4.4 Hz, 2 H), 4.25 (d, J=7.6 Hz, 4 H), 3.39 (s, 3 H), 2.71 (t, J=5.1 Hz, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 1.85 (br. s., 4 H),	LCMS 方法 C: Rt = 0.79 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 709.4

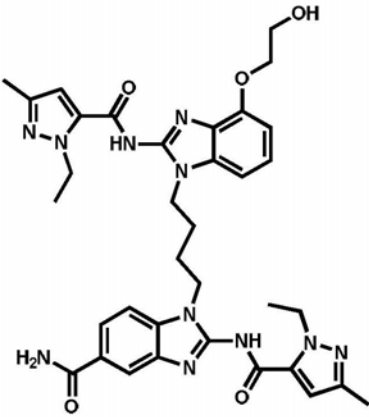
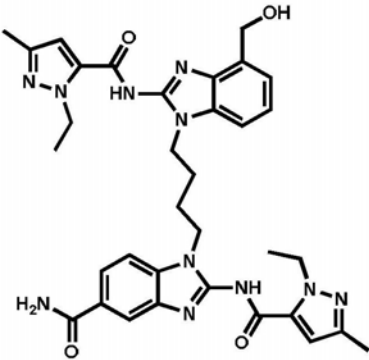
[1947]

实施例 145	<p>8-乙基-10,18-二甲基-4-(甲基氨基)-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并-[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺</p> 	方法 13	<p>1.28 (td, J=7.1, 5.1 Hz, 6 H)</p> <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.92 (br. s., 1 H) 12.45 (s, 1 H) 8.02 (br. s., 2 H) 7.84 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.39 (br. s., 1 H) 7.12 (t, J=8.07 Hz, 1 H) 6.72 - 6.86 (m, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 6.39 (d, J=8.07 Hz, 1 H) 4.75 (br. s., 2 H) 4.48 (q, J=7.01 Hz, 2 H) 4.27 (br. s., 2 H) 4.16 (br. s., 2 H) 2.82 (d, J=4.65 Hz, 4 H) 2.74 - 2.79 (m, 1 H) 2.16 (s, 3 H) 2.08 (s, 3 H) 1.89 (br. s., 4 H) 1.80 (br. s., 2 H) 1.48 (br. s., 2 H) 1.37 (br. s., 2 H) 1.30 (t, J=6.97 Hz, 3 H)</p>	LCMS 方法 D: Rt = 1.01 01 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 705.4
实施例 146	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 6 H) 4.25 (d, J=7.83 Hz, 4 H) 4.55 (quin, J=6.69 Hz, 4 H) 6.59 (s, 2 H) 7.01 - 7.19 (m, 2 H) 7.30 - 7.41 (m, 2 H) 7.53 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.46, 1.39</p>	LCMS 方法 C: Rt = 0.98 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 650.5

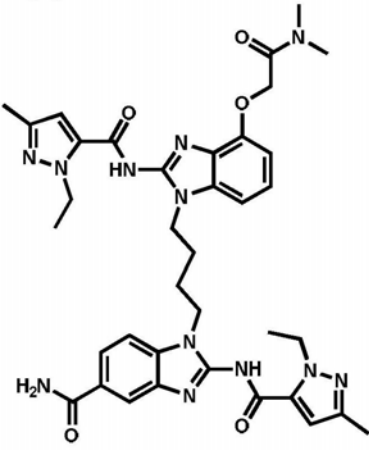
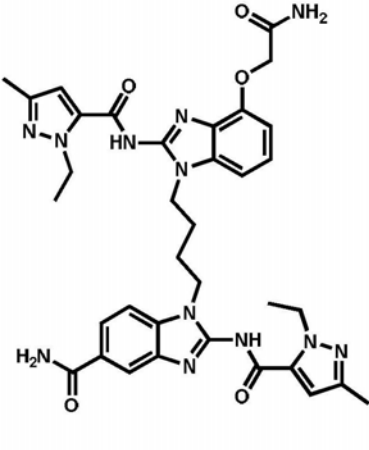
[1948]

			Hz, 1 H) 7.92 - 8.05 (m, 2 H) 12.83 (br. s., 2 H)	
实施例 147	2-((1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)乙酸甲酯, 2 三氟乙酸盐	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.22 - 1.34 (m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.11 (d, J=1.00 Hz, 6 H) 3.94 (s, 3 H) 4.24 (d, J=9.29 Hz, 4 H) 4.45 - 4.60 (m, 4 H) 6.56 - 6.64 (m, 2 H) 6.90 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.12 - 7.23 (m, 2 H) 7.33 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.53, 1.51 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.51 Hz, 2 H) 12.80 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 1.03 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 666.5
实施例 148	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.29 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.11 (s, 6 H) 3.71 (s, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.56 (q, J=7.01 Hz, 4 H) 6.58 - 6.65 (m, 2 H) 5.00 (s, 2 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.12 - 7.22 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.51 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.44, 1.59 Hz, 1 H) 7.90 - 8.00 (m, 2 H) 12.79 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 D: Rt = 0.97 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 724.5
实施例 149	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.20 - 1.39	LCMS 方法 D: Rt =

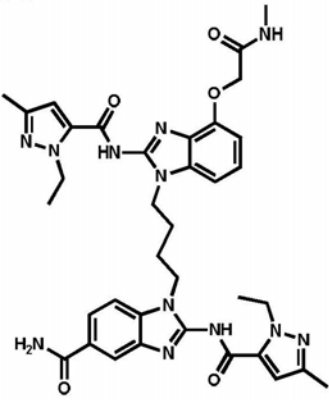
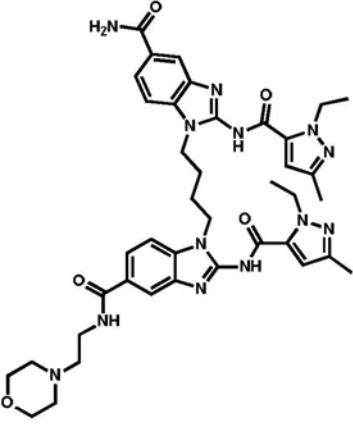
[1949]

	<p>-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-羟基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 		<p>(m, 6 H) 1.85 (br. s., 4 H) 2.10 (d, J=1.96 Hz, 6 H) 3.74 - 3.82 (m, 3 H) 4.13 (t, J=4.52 Hz, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 4 H) 4.48 - 4.61 (m, 4 H) 6.60 (s, 2 H) 6.87 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.53 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=1.47 Hz, 2 H) 12.11 (br. s., 1 H) 12.83 (br. s., 2 H)</p>	<p>0.90 分钟, <math>[M+H]^+ = 696.4</math></p>
<p>实施例 150</p>	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1.24 - 1.35 (m, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 2.00 - 2.14 (m, 6 H) 4.27 (d, J=4.65 Hz, 4 H) 4.56 (quin, J=7.21 Hz, 4 H) 4.83 (s, 2 H) 6.60 (d, J=8.56 Hz, 2 H) 7.06 - 7.12 (m, 1 H) 7.14 - 7.23 (m, 1 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.41 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 12.17 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 2 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: <math>R_t = 0.89</math> 分钟, <math>[M+H]^+ = 666.5</math></p>
<p>实施例 151</p>	<p>1-(4-(4-(2-(二甲基氨基)-2-氧代乙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-</p>	方法 16	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>)</p>	<p>LCMS 方法 E: <math>R_t =</math></p>

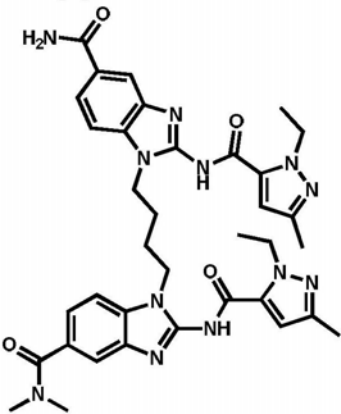
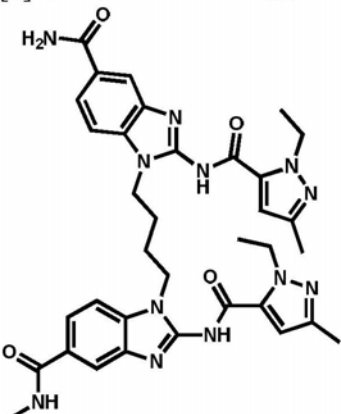
[1950]

	<p>吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 		<p><math>\delta</math> ppm 1.18 - 1.38 (m, 6 H) 1.80 - 1.94 (m, 4 H) 2.11 (s, 6 H) 2.85 (s, 3 H) 3.00 (s, 3 H) 4.26 (d, J=10.27 Hz, 4 H) 4.49 - 4.64 (m, 4 H) 5.02 (s, 2 H) 6.60 (d, J=9.29 Hz, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 1 H) 7.10 - 7.20 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.52 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.75 (dd, J=8.44, 1.35 Hz, 1 H) 7.87 - 8.03 (m, 2 H) 12.09 (br. s., 1 H) 12.80 (s, 1 H)</p>	<p>0.88 分钟, <math>[M+H]^+ = 737.5</math></p>
实施例 152	<p>1-(4-(4-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 	方法 16	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1.26 - 1.33 (m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 6 H) 4.25 (d, J=9.54 Hz, 6 H) 4.51 - 4.60 (m, 4 H) 6.59 (d, J=7.09 Hz, 1 H) 6.86 (dd, J=5.62, 3.42 Hz, 1 H) 7.13 - 7.16 (m, 2 H) 7.30 (br. s., 1 H) 7.50 - 7.59 (m, 2 H) 7.76 (dd, J=8.31, 1.47 Hz, 1 H) 7.89 - 8.01 (m, 2 H) 8.44 (br. s., 1 H) 12.77 (br. s., 2 H)</p>	<p>LCMS 方法 D: <math>R_t = 0.86</math> 分钟, <math>[M+H]^+ = 709.4</math></p>
实施例 153	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(2-(甲</p>	方法 16	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 1.25 - 1.35</p>	<p>LCMS 方法 D: <math>R_t = 0.89</math> 分</p>

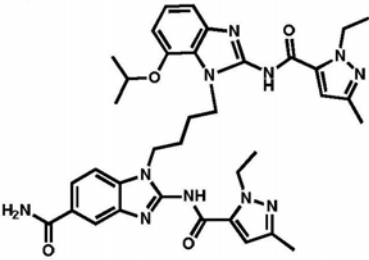
[1951]

	<p>基氨基)-2-氧代乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 		<p>(m, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 2.04 - 2.18 (m, 6 H) 2.75 (d, J=4.40 Hz, 3 H) 4.25 (br. s., 4 H) 4.52 - 4.63 (m, 7 H) 6.54 - 6.63 (m, 2 H) 6.84 - 6.90 (m, 1 H) 7.16 (d, J=4.65 Hz, 2 H) 7.31 (br. s., 1 H) 7.53 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.90 - 8.01 (m, 2 H) 8.64 (d, J=4.40 Hz, 1 H) 12.31 (br. s., 1 H) 12.80 (br. s., 1 H)</p>	<p>钟, <math>[M+H]^+ = 723.5</math></p>
<p>实施例 154</p>	<p>1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-(2-吗啉代乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 3 三氟乙酸盐</p> 	<p>方法 11</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 9.66 (br. s., 1 H) 8.70 - 8.77 (m, 1 H) 7.98 (s, 3 H) 7.68 - 7.81 (m, 2 H) 7.57 (dd, J = 19.20, 8.34 Hz, 2 H) 7.38 (br. s., 1 H) 6.61 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 4.51 - 4.66 (m, 4 H) 4.29 (br. s., 4 H) 4.03 (d, J=11.87 Hz, 2 H) 3.54 - 3.75 (m, 6 H) 3.35 (br. s., 2 H) 3.16 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 2.07 - 2.13 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 1.88 (br. s., 4 H) 1.31 (m, J=7.07 Hz, 6 H)。</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.75 分钟, <math>[M+H]^+ = 792.7</math></p>
<p>实施例</p>	<p>1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基</p>	<p>方法 11</p>	<p><math>^1H</math> NMR (400</p>	<p>LCMS 方</p>

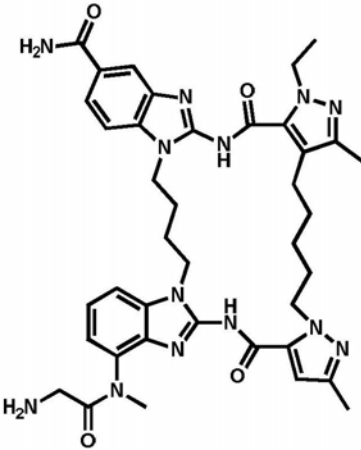
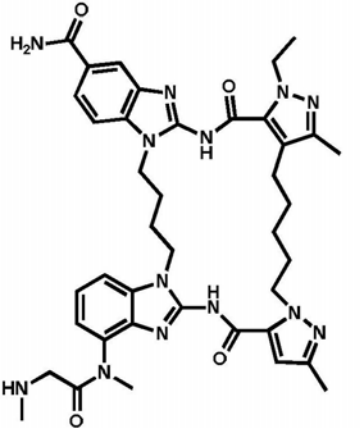
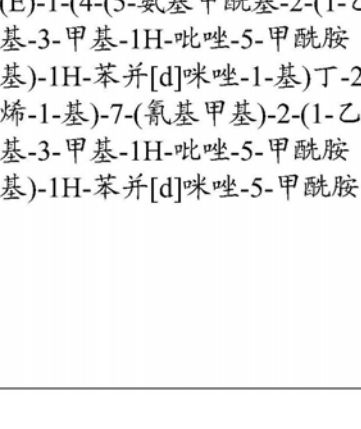
[1952]

155	<p>-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N,N-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 		<p>MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  <math>\delta</math> ppm 12.73 - 12.87 (m, 2 H)            7.97 (s, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 3 H) 7.34 (br. s., 1 H) 7.24 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=9.60 Hz, 2 H) 4.56 (d, J=7.07 Hz, 4 H) 4.27 (d, J=6.32 Hz, 4 H) 2.95 (br. s., J=15.66 Hz, 6 H) 2.09 (d, J=1.77 Hz, 6 H) 1.87 (br. s., 4 H) 1.30 (m, J=7.07 Hz, 6 H) 1.23 (s, 1 H)</p>	<p>法 C: Rt = 0.86 分钟,  <math>[M+H]^+ = 707.7</math></p>
实施例 156	<p>1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-N-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2 三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  <math>\delta</math> ppm 12.84 (br. s., 2 H) 8.41 (d, J=4.55 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=14.15 Hz, 3 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.69 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.54 (dd, J=8.46, 2.65 Hz, 2 H) 7.34 (br. s., 1 H) 6.59 (s, 2 H) 4.56 (q, J=6.99 Hz, 4 H) 4.27 (br. s., 4 H) 2.79 (d, J=4.29 Hz, 3 H) 2.09 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.29 (t, J=6.95 Hz, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.80 分钟,  <math>[M+H]^+ = 693.6</math></p>
实施例 157	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-异丙氧基-1H 苯并[d]咪唑-1-基)丁</p>	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  <math>\delta</math> 12.78 (br s, 2H), 8.02 - 7.92</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.518 分钟,</p>

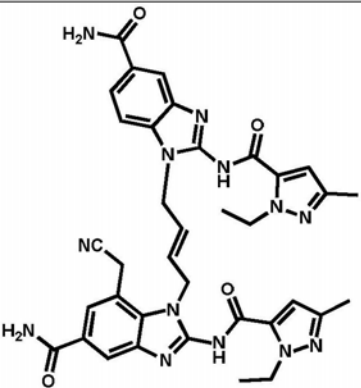
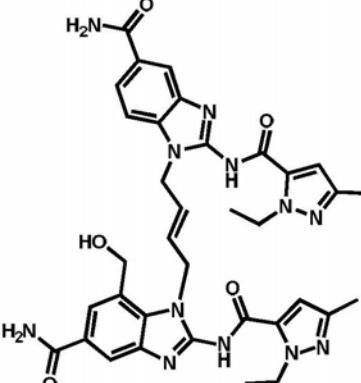
[1953]

	基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 		(m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 6.59 (s, 2H), 4.74 – 4.63 (m, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 4H), 4.43 – 4.22 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.97 – 1.69 (m, 4H), 1.35 – 1.23 (m, 6H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 6H)	$[M+H]^+ = 694.5$
实施例 158	23-(2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰氨基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3-甲酰胺三氟乙酸盐	方法 13	<sup>1</sup> H NMR (甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 8.35 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 6H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 4H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 0.82 分钟, $[M+H]^+ = 790.6$
实施例 159	23-(2-氨基-N-甲基乙酰氨基)-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3-甲酰胺三氟乙酸盐	方法 13	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 7.95-8.07 (m, 2H), 7.88 – 7.15 (m, 5H), 6.75 (br s, 1H), 4.69 (br. s, 2H), 4.35 (br.	LCMS 方法 A: Rt = 0.81 分钟, $[M+H]^+ = 762.7$

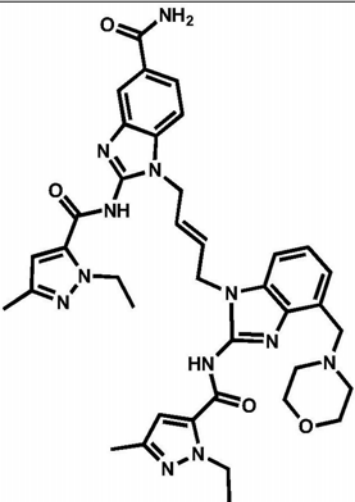
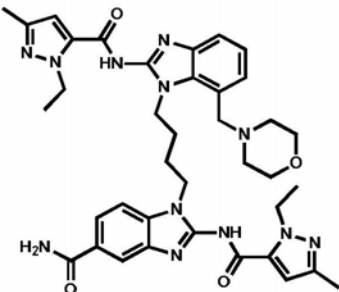
[1954]

	杂环二十一-3-甲酰胺 		s, 6H), 4.49 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.22 (br. s, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.75-2.89 (m, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.17 (s, 2H), 1.91 (br. s, 3H), 1.72-1.85 (m, 3H), 1.50 (br. s, 2H), 1.24-1.41 (m, 6H)	
实施例 160	8-乙基-10,18-二甲基-23-(N-甲基-2-(甲基氨基)乙酰氨基)-7,20-二氧化-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,15,17]-五氮杂环二十一-3-甲酰胺三氟乙酸盐 	方法 13	<sup>1</sup> H NMR (甲醇-d <sub>4</sub> ) δ 7.99 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.46 (br. s., 2H), 7.35 (br. s., 2H), 7.35 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.47-4.62 (m, 3H), 4.35 (br. s., 6H), 3.71 (br. s., 2H), 3.43 (s, 2H), 3.12 (s, 1H), 2.79-2.92 (m, 3H), 2.29 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.20 (br. s., 4H), 2.05 (br. s., 6H), 1.90 (br. s., 6H), 1.62 (br. s., 2H), 1.32-1.45 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 0.80 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 776.6
实施例 161	(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-7-(氰基甲基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (br s, 2H), 8.12 – 7.80 (m, 4H), 7.73 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.30 (m, 3H), 6.55 (s, 2H), 6.01 – 5.94 (m, 1H), 5.62 – 5.54 (m, 1H), 5.01 (s,	LCMS 方法 A: Rt = 1.29 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 716.4

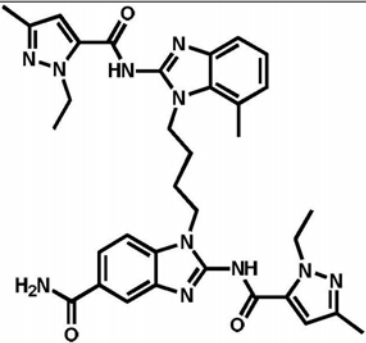
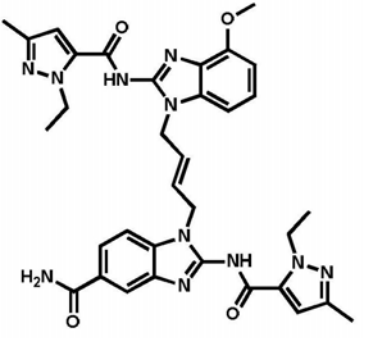
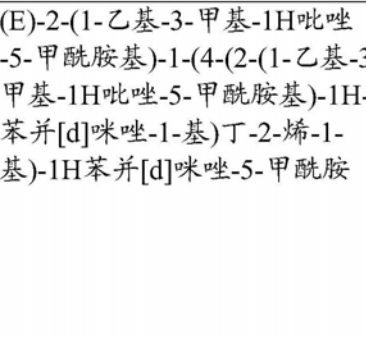
[1955]

			2H), 4.82 (s, 2H), 4.56 - 4.46 (m, 4H), 4.34 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.29 - 1.23 (m, 6H)	
实施例 162	<p>(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.92 (br s, 2H), 8.02 - 7.91 (m, 4H), 7.72 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H) 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (br s, 2H), 6.52 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 5.51 (dd, J = 13.2, 8.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.81 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.55 - 4.48 (m, 4H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.29 - 1.25 (m, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.234 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 707.9
实施例 163	<p>(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.90 (br s, 2H), 9.81 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.72 - 7.23 (m, 6H), 6.56 (d, J = 15.7 Hz, 2H), 5.93 - 5.85 (m, 2H), 4.85 (br s, 4H), 4.72 (br s, 2H), 4.54 - 4.50 (m, 4H), 3.8 (br s, 2H), 3.5 (br s,	LCMS 方法 A: Rt = 1.308 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 733

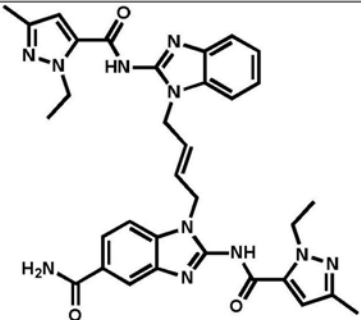
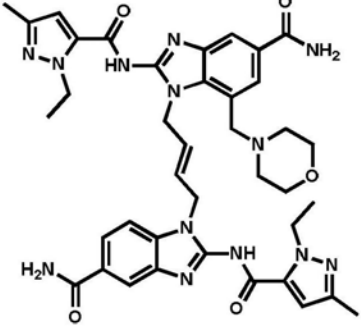
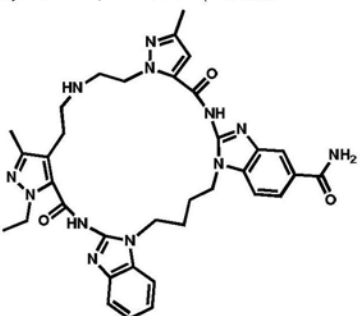
[1956]

			2H), 3.26 (br s, 4H), 2.13 (s, 6H), 1.30 – 1.22 (m, 6H)	
实施例 164	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(吗啉代甲基)-1H苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H苯并[d]咪唑-5-甲酰胺, 三氟乙酸盐</p> 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.84 (s, 2), 10.03 (s, 1), 7.97 (t, J = 4.4 Hz, 2), 7.75 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 1), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1), 7.32 (d, J = 12.3 Hz, 3), 6.60 (t, J = 11.2 Hz, 2), 4.52 (dd, J = 18.6, 13.6 Hz, 8H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 2), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 4H), 2.08 (d, J = 15.6 Hz, 6H), 1.81 (d, J = 22.1 Hz, 4H), 1.30 (t, J = 7.0 Hz, 6H)	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.329 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 735.3</p>
实施例 165	<p>2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.77 (s, 2H), 7.97 (t, J = 4.1 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H),	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.470 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 650.3</p>

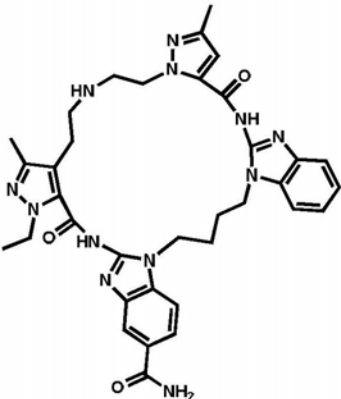
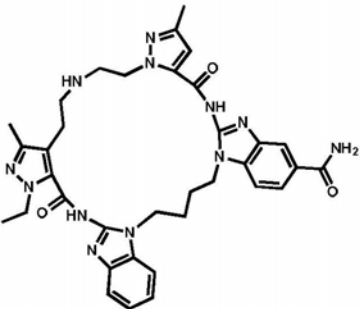
[1957]

			<p>7.37 (m, 2H), 7.09 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 4.56 (dq, J = 14.2, 7.0 Hz, 4H), 4.39 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 14.8 Hz, 6H), 1.88 (dd, J = 29.7, 5.6 Hz, 4H), 1.29 (dt, J = 9.8, 7.1 Hz, 6H)</p>	
实施例 166	<p>(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-4-甲氧基-1H苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.97 (m, 2 H), 7.72 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.14 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 6.58 (m, 2 H), 5.90 (s, 2 H), 4.82 (m, 4H), 4.52 (m, 4 H), 3.94 (s, 3 H), 2.14 (s, 6 H), 1.30 - 1.24 (m, 6 H)</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.496 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 664.2
实施例 167	<p>(E)-2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-1H苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 11	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.76 (br. m., 2 H), 7.96 (m, 2 H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.16 (m, 2H),</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.447 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 634.2

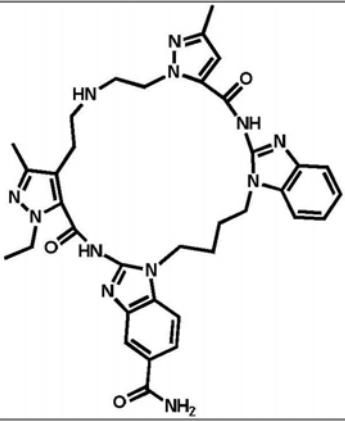
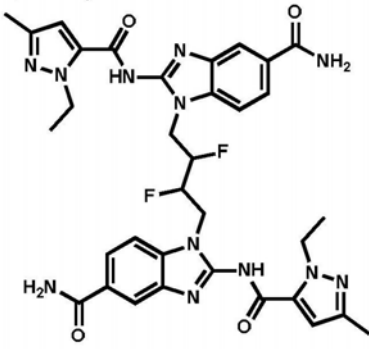
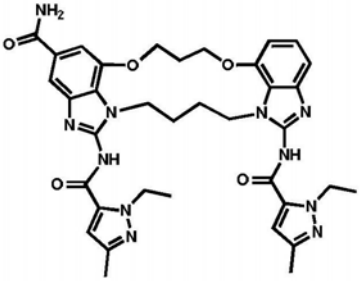
[1958]

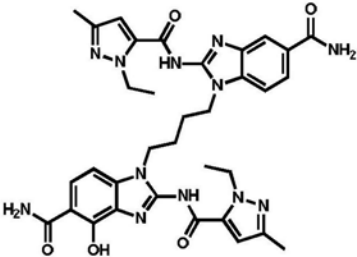
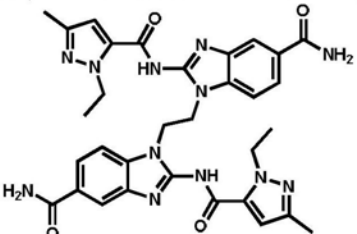
			6.55 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 4.83 (s, 4 H), 4.53 (q, J=7.1 Hz, 4 H), 2.13 (s, 6 H), 1.28 (m, 6 H)	
实施例 168	<p>(E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(吗啉代甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 16	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 13.10 (br. s., 2 H), 8.01 (m, 4 H), 7.75 (m, 2 H), 7.43 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 6.58 (s, 2 H), 5.92 (d, J=16.3 Hz, 1 H), 5.46 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.80 (s, 2 H), 4.54 (br. s., 6 H), 2.14 (s, 6 H), 1.31–1.26 (m, 6 H)	LCMS 方法 A: Rt =1.255 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 776.8
实施例 169	<p>结构未确定 两种可能结构之一 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并 [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮杂环二十一-24-甲酰胺</p>  <p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并 [5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮杂环二十一-24-甲酰胺</p>	方法 13	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ ppm 8.07 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.89 (dd, J=8.6, 1.4 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.52 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.31-7.44 (m, 3 H), 6.06 (s, 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 4.26 (br. s., 2 H), 4.20 (br. s., 2 H), 4.08-4.16 (m, 2 H), 3.59 (t, J=4.9 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.08-3.14 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H),	LCMS 方法 A: Rt =1.270 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 677.3

[1959]

	<p>9,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮杂环二十一-3-甲酰胺</p> 		<p>2.04 (br. s., 4 H), 1.09 (t, J=7.1 Hz, 3 H)</p>	
<p>实施例 170</p>	<p>结构未确定 两种可能结构之一 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮杂环二十一-24-甲酰胺</p>  <p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-l][1,3,6,9,15,17]-六氮杂环二十一-3-甲酰胺</p>	方法 13	<p><sup>1</sup>H NMR (MeOD-d<sub>4</sub>) δ ppm 7.89-7.96 (m, 2 H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.34-7.43 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.85-4.94 (br. m., 2H), 4.19-4.26 (m, 1H), 4.13 (d, J=7.3 Hz, 1H), 3.57 (t, J=4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (br. s., 4H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt =1.289 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 677.2</p>

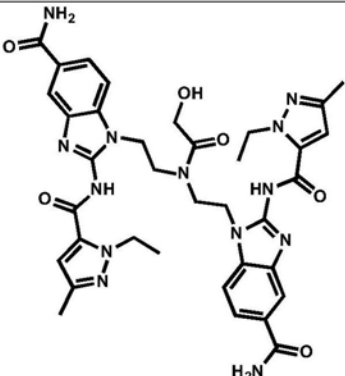
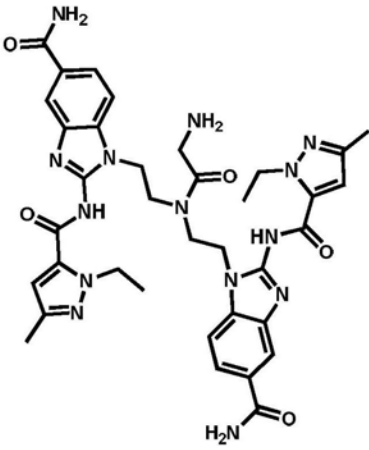
[1960]

				
实施例 171	<p>1,1'-(2,3-二氟丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p> 	方法 15	<sup>1</sup> H NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.95 (s, 2 H), 8.03 (s, 2 H), 8.00 (br. s., 2 H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.36 (br. s., 2 H), 6.67 (s, 2 H), 4.80 - 4.92 (m, 2 H), 4.59 (q, J=7.2 Hz, 4 H), 2.06 (s, 6 H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 6 H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.268 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 715.2
实施例 172	<p>N,N'-(4-氨基甲酰基-8,9,16,17,18,19-六氢-7H-6,10-二氧杂-2,14,15a,19a-四氮杂-环十五[1,2,3-cd:11,10,9-c'd']二茛-1,15-二基)二(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺), 2 三氟乙酸盐</p> 	方法 21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.62 - 13.07 (m, 1 H), 8.02 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.38 (br. s., 1 H), 7.13 - 7.21 (m, 2 H), 6.96 (dd, J=6.24, 3.06 Hz, 1 H), 6.59 (d, J=10.51 Hz, 2 H), 4.54 - 4.67 (m, 6 H), 4.32 - 4.53 (m, 10 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 2.08 - 2.14 (m, 6 H), 2.05 (br. s., 3	LCMS 方法 D: Rt = 1.05 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 708.9

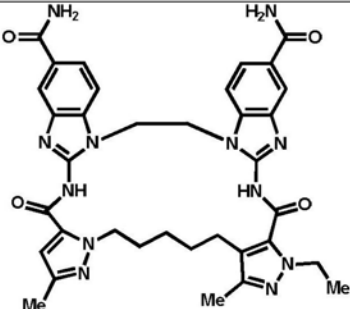
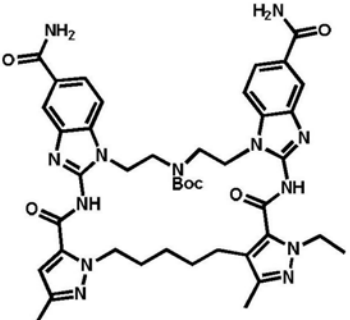
			H), 1.26 - 1.39 (m, 6 H)	
实施例 173	<p>1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-4-羟基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 2,2,2-三氟乙酸盐</p> 	方法 9	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 4.68-4.59 (m, 4H), 4.29-4.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 1.42-1.38 (m, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.362 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 695.6</p>
实施例 174	<p>1,1'-(乙烷-1,2-二基)二(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p> 	方法 15	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.53 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.9 (s, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.43 (q, J = 6.7 Hz, 4H), 1.95 (s, 6H), 1.24 (t, J = 8.0 Hz, 6H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.25 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 651.2</p>
实施例 175	<p>1-(2-(N-(2-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)-2-羟基乙酰氨基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p>	方法 16	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.86 (s, 1H), 12.77 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.517.54-7.48 (m, 2H), 7.35-7.32 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.59</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.23 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 751.9</p>

[1961]

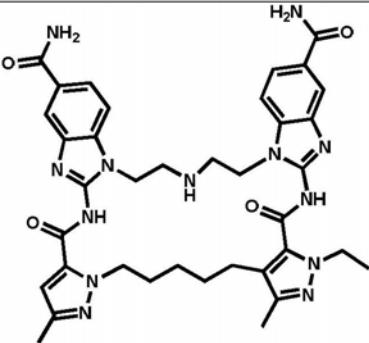
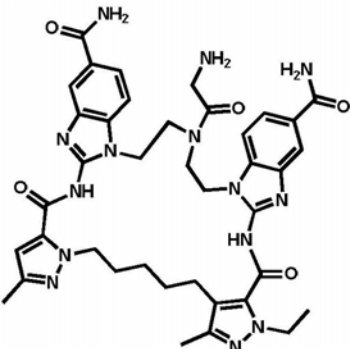
[1962]

			(s, 1H), 4.59-4.51 (m, 4H), 4.41-4.38 (m, 4H), 3.85-4.82 (m, 2H), 3.70-3.64 (m, 4H), 2.09-2.08 (m, 5H), 1.33-1.30 (m, 5H)	
实施例 176	<p>1-(2-(2-氨基-N-(2-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)乙酰胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 15	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.91 (s, 2H), 8.03-7.99 (m, 6H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 6H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 8.0 Hz, 5H), 1.34-1.30 (m, 5H)</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.16 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 750.7
实施例 177	<p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29-十二氢苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-f]二吡唑并[5,1-j:4',3'-q][1,3,6,8,11]五氮杂环十九烯-3,24-二甲酰胺</p>	方法 19	<p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12.74 (s, 2H), 8.06-7.90 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.34 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.69 (s, 4H), 4.56 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 2.69 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 22.2 Hz, 6H), 1.87 (s, 2H), 1.58</p>	LCMS 方法 A: Rt = 1.299 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 691.2

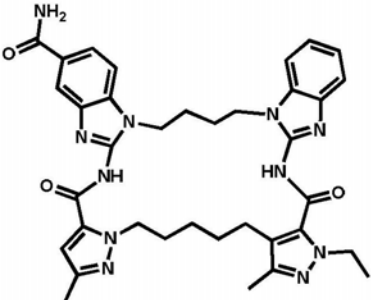
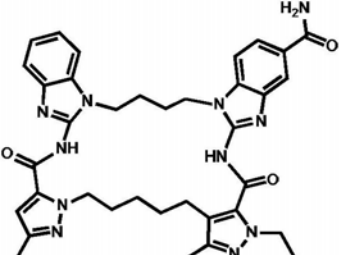
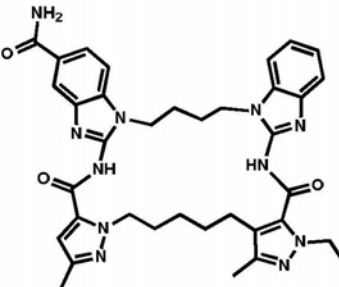
[1963]

			(s, 2H), 1.34 (s, 2H), 1.21 (dd, J = 15.2, 8.2 Hz, 3H)	
实施例 178	<p>3,24-二氨基甲酰基-8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,31,32-十二氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-30-甲酸酯</p> 	方法 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.01-7.95 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.50-7.36 (m, 2H), 6.72-6.59 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6Hz, 1H), 4.45-4.42 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.78-3.65 (m, 4H), 2.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 8Hz, 2H), 2.27 (s, 1H), 2.72-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.80 (s, 4H), 0.72 (s, 3H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.356 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 834.7</p>
实施例 179	<p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31,32-十四氢-1H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3,24-二甲酰胺三氟乙酸盐</p>	方法 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.06-8.06 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 12 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 3H), 4.51 (q, J =</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.23 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 734.0</p>

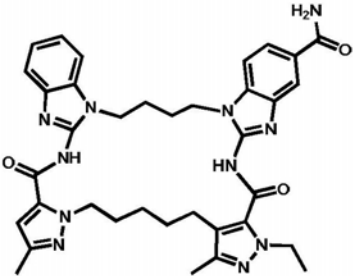
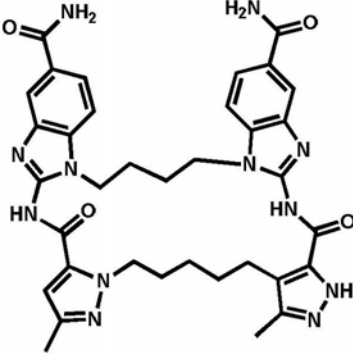
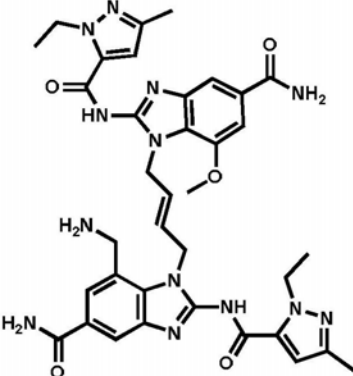
[1964]

			6.7 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.67 (t, J = 4 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H), 1.33 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.26-1.18 (s, 2H)	
实施例 180	8-乙基-30-氨基乙酰基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,29,30,31,32-十四氢-28H-苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]苯并[4,5]咪唑并[1,2-i]二吡唑并[5,1-m:4',3'-t][1,3,6,9,11,14]六氮杂环二十二-3,24-二甲酰胺 三氟乙酸盐 	方法 19	1H NMR (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ 8.01-7.98 (m, 2H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 6.67-6.53 (m, 1H), 4.76 (t, J = 6 Hz, 3H), 4.65 – 4.60 (m, 1H), 4.54-4.50 (m, 2H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.45-3.45 (m, 3H), 3.40-3.37 (m, 3H), 2.19 (t, J = 14 Hz, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.36 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.19-1.12 (m, 2H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.21 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 791.6
实施例 181	未确定的结构, 是以下化合物之一: 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并	方法 19	1H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.03 (s, 3H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz,	LCMS 方法 A: Rt = 1.489 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 676.9

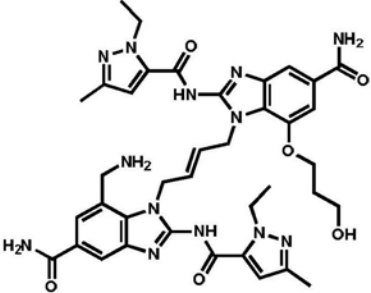
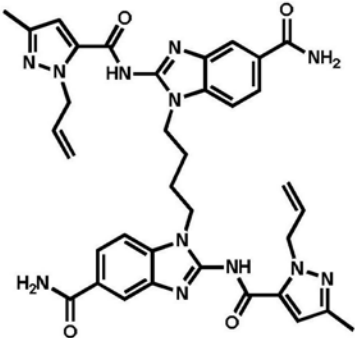
[1965]

	<p>[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺</p>  <p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺</p> 		<p>1H), 7.57-7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.75 (t, 2H), 4.47 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28-4.22 (m, 4H), 2.82 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.51-1.47 (m, 4H), 1.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.23 (s, 2H)</p>	
实施例 182	<p>未确定的结构，是以下化合物之一： 8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-24-甲酰胺</p>  <p>8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代 -6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并</p>	方法 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.03-7.99 (m, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.57-6.55 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 2H), 4.27-4.22 (m, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.34-2.32 (m,</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.489 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 677.0</p>

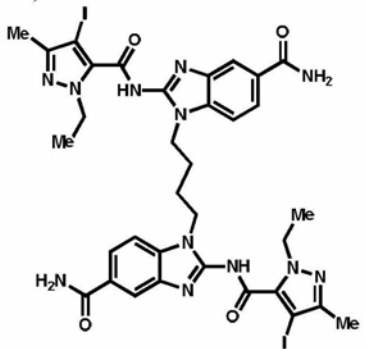
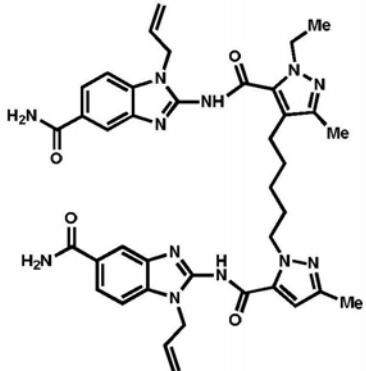
[1966]

	<p>[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3-甲酰胺</p> 		<p>1H), 2.17-2.13 (m, 3H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.93-1.89 (m, 3H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 1.29 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.24-1.22 (m, 1H)</p>	
实施例 183	<p>10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,-15,20,21,28,29,30,31-十四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-c:4',3'-l][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺</p> 	方法 19	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.91 (s, 1H), 12.76 (s, 1H), 8.03 (s, 4H), 7.83 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.37 (br. s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.75 (br. s, 2H), 4.26 (br. s, 4H), 2.87 (br. S, 2H), 2.16- 1.24 (m, 17H)</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.283 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 691.2</p>
实施例 184	<p>(E)-7-(氨基甲基)-1-(4-(5-氨基甲酰胺基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 9	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 7.68 (d, J = 25.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 18.5 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.51 (d, J = 6.7 Hz, 4H), 3.95 (s, 2H), 3.76 (s, 3H),</p>	<p>LCMS 方法 A: Rt = 1.205 分钟, [M+H]<sup>+</sup> = 735.8</p>

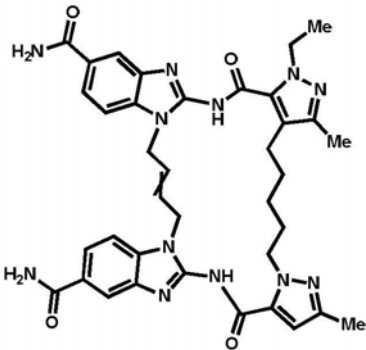
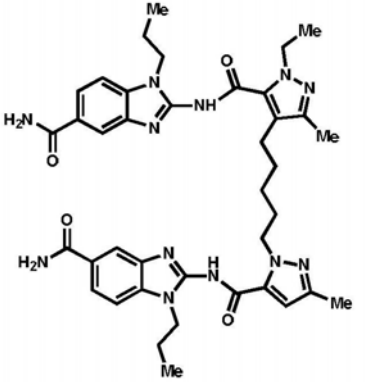
[1967]

			2.10 (d, J = 1.8 Hz, 6H), 1.26 (td, J = 7.1, 4.5 Hz, 6H)	
实施例 185	<p>(E)-7-(氨基甲基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 9	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.95 (t, J = 17.8 Hz, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.52 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 5.78 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.52 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 6H)	LCMS 方法 A: Rt = 1.186min, [M+H] <sup>+</sup> = 779.8
实施例 186	<p>1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-(1-烯丙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺)</p> 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.81 (s, 2 H), 7.97 (s, 4 H), 7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.53 (d, J=8.34 Hz, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.64 (s, 2 H), 5.93 - 6.05 (m, 2 H), 5.21 (d, J=4.80 Hz, 4 H), 5.02 (dd, J=10.36, 1.01 Hz, 2 H), 4.89 (dd, J=17.18, 1.01 Hz, 2 H), 4.27 (br. s., 4 H), 2.10 (s, 6 H), 1.86 (br. s., 4 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 703.6
实施例 187	1,1'-(丁烷-1,4-二基)二(2-(1-乙基-4-碘-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )	LCMS 方法 C: Rt =

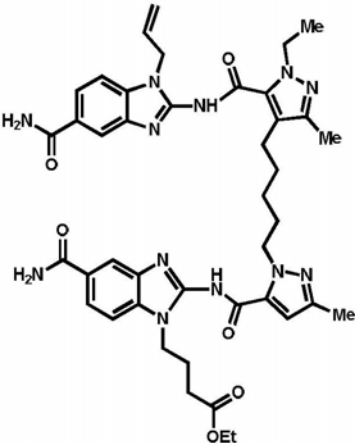
[1968]

	胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 		$\delta$ ppm 12.92 (s, 2 H), 8.00 (d, J=1.01 Hz, 2 H), 7.98 (br. s., 2 H), 7.78 (dd, J=8.46, 1.39 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.34 Hz, 2 H), 7.35 (br. s., 2 H), 4.52 (q, J=7.07 Hz, 4 H), 4.35 (br. s., 4 H), 2.14 (s, 6 H), 1.91 (br. s., 4 H), 1.28 (t, J=7.07 Hz, 6 H)	1.01 分钟, $[M+H]^+ = 931.5$ .
实施例 188	1-烯丙基-2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 7	$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ ppm 12.88 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H), 7.99 - 8.02 (m, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.77 (ddd, J=8.34, 3.66, 1.39 Hz, 2 H), 7.41 (dd, J=16.93, 8.34 Hz, 2 H), 7.34 (br. s., 2 H), 6.65 (s, 1 H), 5.87 - 6.02 (m, 2 H), 4.99 - 5.22 (m, 4 H), 4.82 (dd, J=11.62, 4.80 Hz, 4 H), 4.50 - 4.61 (m, 4 H), 2.73 (t, J=7.45 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 1.45 - 1.55 (m, 2 H), 1.27 - 1.34 (m, 5 H)	LCMS 方法 C: $R_t = 0.93$ 分钟, $[M+H]^+ = 745.7$
实施例 189	8-乙基-10,18-二甲基-7,20-二氧代-6,7,8,11,12,13,14,15,20,21,28,31-十二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]	方法 7	反-异构体提供的数据 $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )	为反-异构体提供的数据 LCMS 方

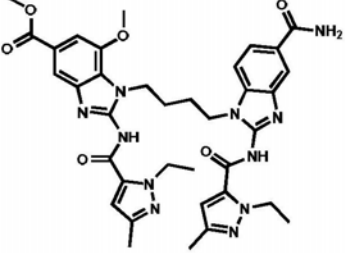
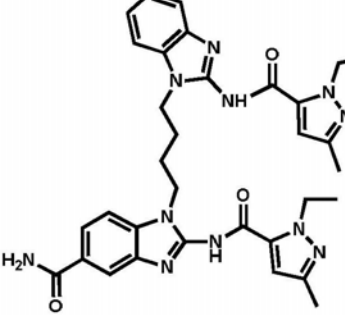
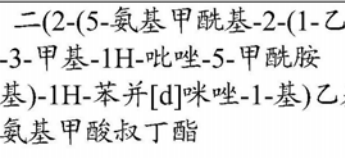
[1969]

	<p>苯并[4,5]咪唑并[2,1-p]二吡唑并[5,1-e:4',3'-1][1,3,6,15,17]五氮杂环二十一-3,24-二甲酰胺 7:1反式:顺式混合物</p> 		<p><math>\delta</math> ppm 12.87 (s, 1 H), 12.84 (s, 1 H), 7.98 (br. s., 4 H), 7.77 (dd, J=7.71, 3.16 Hz, 2 H), 7.33 - 7.48 (m, 4 H), 6.55 (s, 1 H), 5.89 - 5.98 (m, 1 H), 5.66 - 5.75 (m, 1 H), 4.90 (d, J=7.83 Hz, 4 H), 4.73 (t, J=6.95 Hz, 2 H), 4.47 (q, J=6.99 Hz, 2 H), 2.72 - 2.80 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.10 (s, 3 H), 1.72 (br. s., 2 H), 1.44 (br. s., 2 H), 1.30 (t, J=7.07 Hz, 5 H)</p>	<p>法 C: Rt = 0.82 分钟, <math>[M+H]^+ = 717.6</math>.</p>
实施例 190	<p>2-(1-(5-(5-((5-氨基甲酰基-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺</p> 	方法 22	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, DMSO-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> ppm 12.84 (s, 1 H), 12.78 (s, 1 H), 8.00 (d, J=2.27 Hz, 2 H), 7.97 (br. s., 2 H), 7.78 (d, J=7.07 Hz, 2 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.33 (br. s., 2 H), 6.63 (s, 1 H), 4.51 - 4.65 (m, 4 H), 4.07 - 4.20 (m, 4 H), 2.76 (t, J=7.07 Hz, 2 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 (s, 3 H), 1.69 - 1.83 (m, 6 H), 1.48 - 1.59 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 5 H), 0.83 - 0.91 (m, 6 H)</p>	<p>LCMS 方法 C: Rt = 0.97 分钟, <math>[M+H]^+ = 749.7</math></p>
实施例 191	<p>4-(2-(1-(5-(5-((1-烯丙基-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)</p>	方法 23	<p><math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>:甲</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt =</p>

[1970]

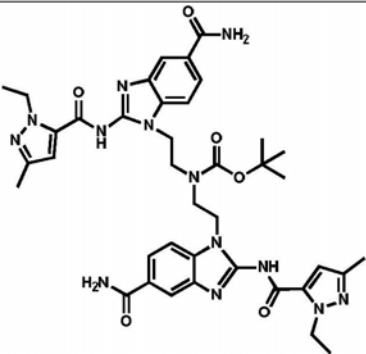
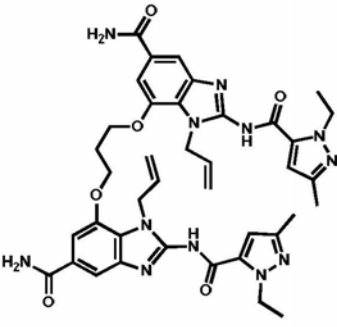
	<p>氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸乙酯</p> 		<p>醇-d<sub>4</sub>, 1:1) δ ppm 7.89 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=8.53 Hz, 1 H), 6.68 (s, 1 H), 5.83 - 5.95 (m, 1 H), 5.20 (d, J=10.29 Hz, 1 H), 5.07 (d, J=17.32 Hz, 1 H), 4.77 (d, J=4.27 Hz, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 2 H), 4.54 (q, J=6.94 Hz, 2 H), 4.23 (t, J=6.65 Hz, 2 H), 4.03 (q, J=7.19 Hz, 2 H), 2.79 (t, J=7.40 Hz, 2 H), 2.38 (t, J=6.90 Hz, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 2.08 - 2.14 (m, 2 H), 1.80 - 1.92 (m, 2 H), 1.51 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, J=7.03 Hz, 5 H), 1.15 (t, J=7.03 Hz, 3 H)</p>	<p>1.01 分钟, <math>[M+H]^+ = 819.7</math></p>
实施例 192	<p>4-(5-氨基甲酰基-2-(1-(5-(5-((5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸乙酯</p>	方法 23	<p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.11 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.99 (dd, J=8.44, 1.34 Hz, 1 H), 6.91 (dd, J=8.31, 1.47 Hz, 1 H), 6.58 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 6.54 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 4.04</p>	<p>LCMS 方法 D: Rt = 0.88 分钟, <math>[M+H]^+ = 779.6</math></p>

			(br. s., 5 H), 3.75 (t, J=6.85 Hz, 2 H), 3.54 (q, J=6.85 Hz, 2 H), 3.37 (t, J=6.72 Hz, 2 H), 3.14 (q, J=7.09 Hz, 2 H), 1.84 (t, J=7.09 Hz, 2 H), 1.50 - 1.57 (m, 2 H), 1.33 (s, 3 H), 1.32 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 2 H), 0.92 - 1.02 (m, 2 H), 0.64 - 0.73 (m, 2 H), 0.52 (t, J=7.09 Hz, 3 H), 0.40 - 0.49 (m, 2 H), 0.28 (t, J=7.21 Hz, 3 H)	
[1971] 实施例 193	3-(2-(1-(5-(5-((1-(2-((苄基氧基)羰基)氨基)乙基)-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酰基)-1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)戊基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-5-氨基甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸 	方法 23	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.70 (dd, J=8.56, 1.47 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.31 Hz, 1 H), 7.33 (d, J=8.56 Hz, 1 H), 7.12 - 7.30 (m, 5 H), 6.69 (s, 1 H), 4.93 (s, 2 H), 4.49 - 4.65 (m, 4 H), 4.41 (t, J=6.85 Hz, 2 H), 4.30 (t, J=5.75 Hz, 2 H), 3.55 (t, J=5.75 Hz, 2 H), 2.88 (t, J=6.72 Hz, 2 H), 2.75 - 2.82 (m, 2 H), 2.21 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.81 - 1.91 (m, 2 H), 1.53 - 1.63 (m, 2 H), 1.36 (t, J=7.09	LCMS方法E: Rt = 0.81分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 914.5

实施例 194	1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯 	方法11	Hz, 5 H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 12.66 - 13.03 (m, 2 H) 7.97 (s, 2 H) 7.78 (s, 2 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.37 (d, J=1.01 Hz, 2 H) 6.59 (s, 2 H) 4.57 (br. s., 4 H) 4.34 - 4.44 (m, 2 H) 4.20 - 4.31 (m, 2 H) 3.88 (d, J=3.79 Hz, 6 H) 2.11 (s, 6 H) 1.86 (br. s., 4 H) 1.27 - 1.37 (m, 6 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.93 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 724.6
实施例 195	2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1-(4-(2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺 	方法 11	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 1.25 (t, J=6.95 Hz, 6 H) 1.76 (br. s., 4 H) 2.10 (s, 6 H) 4.11 (br. s., 4 H) 4.50 - 4.68 (m, 4 H) 6.35 (s, 2 H) 6.84 - 7.03 (m, 4 H) 7.12 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.36 - 7.52 (m, 2 H) 7.68 (br. s., 1 H) 8.00 (s, 1 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.88 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 636.5
实施例 196	二(2-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 	方法 15	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, 甲醇-d <sub>4</sub> ) δ ppm 0.96 - 1.17 (m, 9 H) 1.25 - 1.49 (m, 6 H) 2.08 - 2.37 (m, 6 H) 3.58 (br. s., 4 H) 4.05 - 4.39 (m, 4 H) 4.62 (br. s., 4 H) 6.38 - 6.63 (m, 2 H) 7.06 - 7.30 (m, 2	LCMS 方法 C: Rt = 0.83 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 794.7

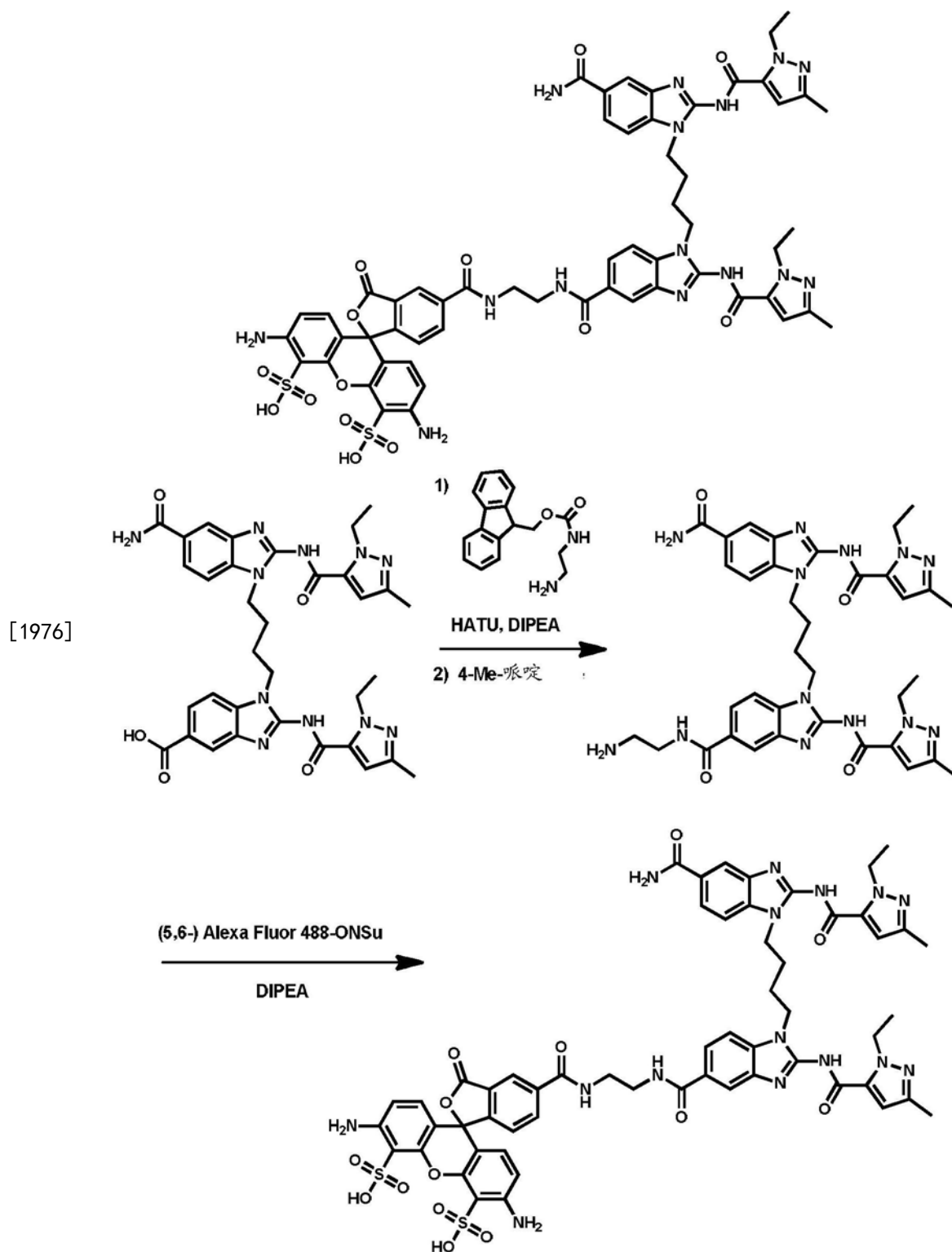
[1972]

[1973]

			H) 7.63 (br. s., 2 H) H) 7.96 (br. s., 2 H)	
实施例 197	7,7'-(丙烷-1,3-二基二(氧基))二(1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺), 2 三氟乙酸盐 	方法 21	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ ppm 1.34 (t, J=7.07 Hz, 6 H) 2.18 (s, 6 H) 2.33 - 2.46 (m, 2 H) 4.41 (t, J=5.81 Hz, 4 H) 4.60 (q, J=7.07 Hz, 4 H) 4.85 - 5.11 (m, 8 H) 5.97 - 6.11 (m, 2 H) 6.64 (s, 2 H) 7.39 (br. s., 2 H) 7.45 (s, 2 H) 7.69 (s, 2 H) 8.02 (br. s., 2 H)	LCMS 方法 C: Rt = 0.94 分钟, [M+H] <sup>+</sup> = 777.7

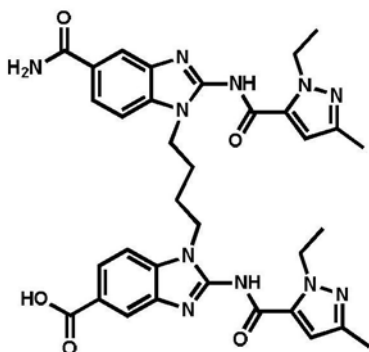
[1974] AlexaFluor-488 FRET测试配体

[1975] 3',6'-二氨基-5-((2-(1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)乙基)氨基甲酰基)-3-氧代-3H-螺[异苯并呋喃-1,9'-咕吨]-4',5'-二磺酸



[1977] 1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸二盐酸盐

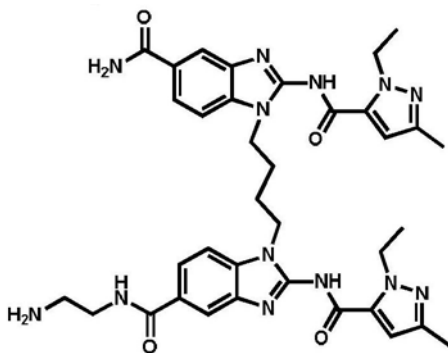
[1978]



[1979] 在室温向1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯双三氟乙酸盐(400mg, 0.434mmol, 实施例23)在THF(3.47mL)、MeOH(3.47mL)和水(1.74mL)中的溶液中添加8M氢氧化钾溶液(1.09mL, 8.68mmol)。搅拌过夜后,将反应浓缩,且添加水。将混合物用7N HCl水溶液酸化至pH 4-5,且所得灰色固体通过过滤收集以得到标题化合物(335mg, 0.423mmol, 97%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 12.82-12.95(m, 3H), 8.08(s, 1H), 7.99(br. s., 2H), 7.83(d, J=8.34Hz, 1H), 7.78(d, J=8.34Hz, 1H), 7.58(t, J=7.33Hz, 2H), 7.36(br. s., 1H), 6.60(d, J=4.80Hz, 2H), 4.58(d, J=6.57Hz, 4H), 4.29(br. s., 4H), 2.10(s, 6H), 1.88(br. s., 4H), 1.31(t, J=6.95Hz, 6H); LCMS(LCMS方法C): Rt=0.83分钟, [M+H]<sup>+</sup>=680.5

[1980] 步骤1:N-(2-氨基乙基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐

[1981]

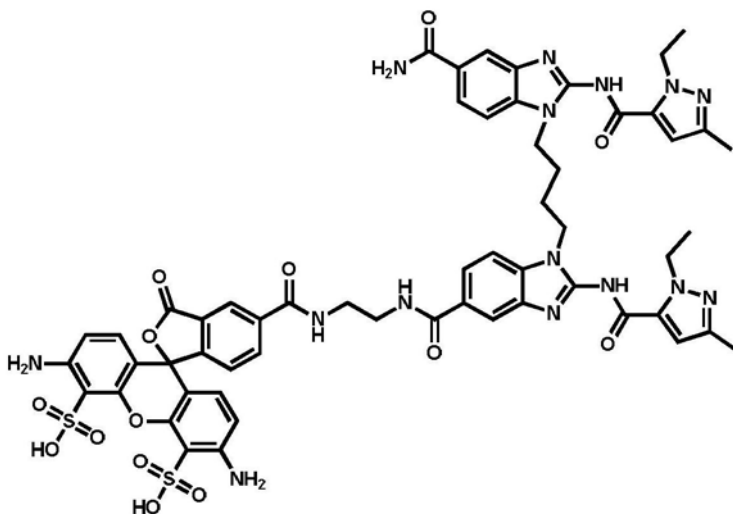


[1982] 在37℃将1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(10mg, 0.015mmol)溶解(具有超声处理)在DMSO(300μL)中。向其添加(2-氨基乙基)氨基甲酸(9H-芴-9-基)甲基酯盐酸盐(6.9mg, 0.022mmol)和HATU(7.6mg, 0.020mmol)在DMSO(100μL)中的溶液,然后添加DIEA(10μL, 0.057mmol)。搅拌过夜后,该反应用DMF(600μL)稀释,添加4-甲基哌啶(400μL)且将反应在室温搅拌1小时。将混合物浓缩,且所得残余物用1:1DMSO:MeOH(<1mL)稀释且通过反相色谱法纯化(Jupiter C18制备型柱, 10mL/min),用水(0.1%TFA添加剂)中的30-100%(9:1ACN:水)洗脱以得到标题化合物(8.45mg, 10.1μmol, 69%产率)。LCMS(LCMS方法G): Rt=0.62分钟, [M+H]<sup>+</sup>=722.4

[1983] 步骤2:3',6'-二氨基-5-((2-(1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡

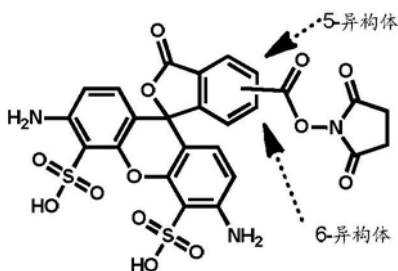
唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)乙基)氨基甲酰基)-3-氧代-3H-螺[异苯并呋喃-1,9'-咕吨]-4',5'-二磺酸

[1984]



[1985] 将N-(2-氨基乙基)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺三氟乙酸盐(8.45mg, 10.1 $\mu$ mol)溶于DMF(200 $\mu$ l)且添加至固体(5,6-)Alexa Fluor 488-ONSu(5.00mg, 7.92 $\mu$ mol)。商业Alexa Fluor 488-ONSu试剂是5-和6-位置异构体的混合物。

[1986]



[1987] 当形成溶液时,加入DIPEA(2 $\mu$ l, 0.01mmol),并在没有光的情况下搅拌混合物(通过涡旋作用)过夜。LCMS显示形成了具有预期的分子量([M+H]<sup>+</sup> 1238.6)的先和后洗脱的产物峰。浓缩反应物,将残余物溶于1:1DMSO:MeOH(<1mL)中,并通过反相色谱法(Jupiter C18制备柱, 10mL/min)纯化,用15-100% (9:1ACN:水)在水中的溶液(0.1%TFA添加剂)洗脱。先洗脱的位置异构体以高纯度获得。相反,后洗脱的异构体的级分也含有未反应的原料。将含有不纯物的后洗脱异构体的这些级分合并并浓缩。将该残余物溶于1:1DMSO:MeOH(<1mL)中,并通过反相色谱法(Waters SymmetryPrep制备柱, 10mL/min)纯化,用水(0.1%TFA添加剂)中的15-100% (9:1ACN:水)洗脱以得到标题化合物(后洗脱的异构体, 1.94mg, 1.49 $\mu$ mol, 19%收率)。LCMS(LCMS方法H):Rt=0.69min, [M+H]<sup>+</sup>=1238.6。注意,标题化合物(5-异构体)的推定结构不是基于严格的结构测定,而是基于先前的观察,即通过反相HPLC方法5-位异构体通常是后洗脱的异构体。

[1988] 生物测试和数据

[1989] 如上所述,本发明化合物是STING的调节剂,可用于治疗由STING介导的疾病。本发明化合物的生物活性可以使用任何合适的用于测定作为STING调节剂的化合物的活性的测

试以及组织和体内模型来确定。

[1990] 以至少一个实验或多次实验的平均值报告每种化合物的 $pIC_{50}$ 值。应当理解,本文描述的数据可以具有合理的变化,这取决于进行实验的人使用的具体条件和程序。

[1991] 结合测试

[1992] (1) SPA

[1993] 开发放射性配体结合试验以通过与3H-cGAMP (氚标记的环鸟嘌呤(2',5')单磷酸-腺嘌呤(3',5')单磷酸)竞争来测量式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物与STING的羧基末端结构域(CTD)的定量相互作用。也参见Li等人(Nature Chemical Biology,10,1043-1048,(2014))。编码跨越残基149至379(基因ID 340061)的人STING序列的蛋白质在细菌中表达,其具有与AviTag<sup>TM</sup>融合的羧基末端Flag<sup>®</sup>肽用于生物素化和用于亲和纯化的六组氨酸标签。使用酶BirA(Beckett D.等,Protein Science,1999,8:921-929)将纯化的STING-Flag-AviTag-6Xhis蛋白质生物素化至完成。式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物的相对效力通过在平衡结合反应中的竞争来确定,该平衡结合反应在磷酸盐缓冲盐水缓冲液中含有50nM生物素化-STING、50nM 3H-cGAMP和1.25mg/mL链霉亲和素包被的闪烁亲近测定珠(Perkin Elmer)。将结合反应在室温下温育30分钟并使用发光板读数器读数。将剂量响应曲线归一化至对照,该对照反映10 $\mu$ M未标记的cGAMP和无化合物对照对3H-cGAMP结合的完全抑制。使用常规的双态结合模型测定表观 $pIC_{50}$ 。在这些条件下,阳性对照化合物cGAMP的表观抑制常数为40-50nM,其相比于4-5nM的实际亲和力,为大约10倍(Zhang X.等,Molecular Cell,2013,51:1-10)。

[1994] (2) FRET测试

[1995] 使用竞争结合测定法测定分子与人STING的C末端结构域(CTD)的结合效力。在该测定中,使用具有C末端生物素化Avi标签的STING(149-379)重组蛋白。当与STING结合时,Alexa488标记的活性位点探针(参见用于FRET测定配体的合成的第226-229页)接受来自Tb-链霉亲和素-Avi-STING的490nm发射,并且在520nm处测量荧光的增加。竞争探针结合位点的分子将导致低的520nm信号。该测定在含有于纯DMSO中的100nL化合物的Greiner black 384孔板(目录号784076)中进行。使用Combi液体处理器(ThermoFisher)将500pM STING、500pM链霉亲和素-Lumi4-Tb和100nM Alexa488探针在含有0.02% (w/v) 普朗尼克F127和0.02% (w/v) 牛血清白蛋白的磷酸盐缓冲盐水中的溶液加入到板中。将板以500rpm离心1分钟,在室温下温育15分钟,然后测量Envision平板读数器(Perkin-Elmer)上337nm激光激发后的520nm处的荧光发射。使用ABASE XE中的标准四参数曲线拟合测定 $pIC_{50}$ 值。

[1996] 使用上述SPA测试,实施例1-9、11、13、15、16、23、25-30、33-35、47、49、50、54、55、57-61、63-66、68-74、76-79、81-83、85-88、90、92、102、104、105、107-110、112-114、117、118、120、122-144、146-149、151-160、163-167、169、170、172-183和186-197的化合物显示 $pIC_{50}$ 值在3.6至7.7的范围。例如,上述实施例1和实施例5的化合物,在上述方法中抑制3H-cGAMP与STING的结合的平均 $pIC_{50}$ 为7.5(#1,n=4;#5,n=2)。

[1997] 使用上述FRET测试,实施例1-106、110、112-125、129、131、133、134、138、142-144、146-153、155-186、188-193和196显示 $pIC_{50}$ 值在4.1至9.9(超过测试上限)的范围。例如,以下实施例的FRET测试的 $pIC_{50}$ 为:

[1998]	实施例编号	FRET测试 (pIC <sub>50</sub> )
	10	9.5
	11	9.8
	13	9.7
	14	9.6
	16	9.3
	18	9.6
	19	9.1
	21	9.4
	27	9.9
	31	9.5

[1999] 细胞功能测试

[2000] 式(I)化合物的功能可以在检测STING特异性激活和/或IFN $\beta$ 蛋白分泌的抑制的细胞试验中测定。

[2001] (1) 功能测定I (PBMC拮抗剂测定): 式(I-N)、(I-P)或(I)化合物对STING的抑制可以通过以下测定,在用不同剂量的式(I-N)、(I-P)或(I)化合物处理后测量用Bacmam病毒(一种双链DNA病毒)刺激的PBMC分泌的干扰素 $\beta$ 的损失。将冷冻的PBMC细胞解冻并在培养基(RPMI-1640,含有1.5g/L NaHCO<sub>3</sub>,4.5g/L葡萄糖,10mM Hepes和1mM丙酮酸钠,10%FBS)中稀释至终浓度为 $5 \times 10^5$ 细胞/mL,然后用Bacmam病毒感染,最终MOI为43。将PBMC-Bacmam病毒悬浮液以每孔25,000个细胞的密度分配到384孔组织培养板(Griener 781073)中,每孔含有250nL稀释于DMSO中的化合物。按照制造商的说明,使用人IFN $\beta$ 电化学发光试剂盒(Meso Scale Diagnostics)在37℃温育24小时后测量分泌到生长培养基中的IFN $\beta$ 蛋白水平。相对于缺乏化合物处理或Bacmam病毒感染的对照确定抑制百分比,并绘制为化合物浓度的函数,以使用受体-配体抑制的标准双态模型确定pIC<sub>50</sub>。

[2002] (2) 功能测定II (PBMC激动剂测定): 通过测量用不同剂量的式I化合物处理的人外周血单核细胞(PBMC)分泌的IFN $\beta$ 的水平来确定式I化合物对STING的活化。将冷冻的PBMC细胞解冻,重悬于培养基(RPMI-1640,含1.5g/L NaHCO<sub>3</sub>,4.5g/L葡萄糖,10mM Hepes和1mM丙酮酸钠,10%FBS,10ng/mL脂多糖)至终浓度为 $5 \times 10^5$ 细胞/mL且以每孔15,000个细胞的密度分配到含有250nL于DMSO中稀释的化合物的384孔组织培养板(Griener 781073)中。按照制造商的说明,使用人IFN $\beta$ 电化学发光试剂盒(Meso Scale Diagnostics)在37℃温育3小时后测量分泌到生长培养基中的IFN $\beta$ 蛋白的水平。相对于对照DMSO处理确定活化百分比,并以化合物浓度为函数作图,以使用受体活化的标准模型确定pEC<sub>50</sub>。

[2003] (3) 功能测定III (HEK WT激动剂测定): 细胞中STING的激活可以使用荧光素酶报告基因测定法在人胚胎肾细胞(HEK293T)中测定,该人胚胎肾细胞与表达STING的质粒和由干扰素刺激的响应元件启动子(pISRE-Luc)(Agilent Technologies)驱动的萤火虫荧光素酶共转染。将全长人STING(基因ID 340061)和全长人环鸟嘌呤腺嘌呤合酶(cGAS)(参考序列NM\_138441.2)克隆到含有巨细胞病毒启动子的哺乳动物细胞表达载体中。按照制造商的说明,使用具有Fugene<sup>®</sup> 6的细胞悬浮液(3:1Fugene<sup>®</sup>:DNA)制备转染。将50微升转染悬浮

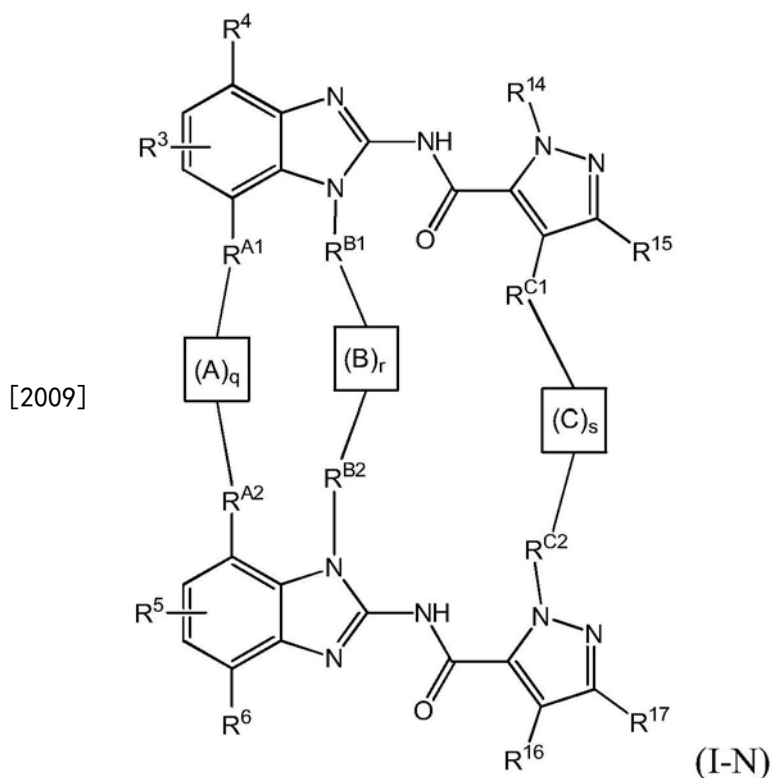
液分配到含有250nL式(I-N)、(I-P)或(I)的化合物的384孔板的孔中。最终的孔组合物含有20,000个细胞/孔、1ng STING、20ng pISRE-Luc和空载体pcDNA3.1 (Invitrogen),以使总DNA浓度达到125ng。预期产生STING最大活化的对照孔用cGAS表达质粒共转染。将板密封并在37℃下温育24小时。使用Steady-Glo<sup>®</sup> 荧光素酶测定系统(Promega)处理萤火虫荧光素酶的表达,并使用标准实验室发光板读数器进行分析。将数据归一化为在cGAS存在下的发光响应,作为化合物浓度的函数作图,并使用受体活化的标准模型拟合以得到pEC<sub>50</sub>。

[2004] 使用上述功能测定III (HEK WT激动剂测定),实施例1-23、25-42、44、47-55、57-61、63-94和97-197显示pEC<sub>50</sub>值在4.4至9.1(超过测定上限)。实施例1、3、8、100、116和194表现出pEC<sub>50</sub>低于4.3。例如,以下实施例的pEC<sub>50</sub>为:

[2005]	实施例编号	HEK WT 激动剂测试 (pEC <sub>50</sub> )
	10	7.5
[2006]	11	7.8
	13	7.4
	14	7.5
	16	7.6
	18	7.5
	19	7.5
	21	7.3
	27	7.6
	31	7.8

[2007] 综上所述,本发明涉及如下方面:

[2008] 1.根据式(I-N)的化合物:



[2010] 其中：

[2011] q为0或1；

[2012] r为0或1；

[2013] s为0或1；

[2014] 其中 $q+r+s=1$ 或 $2$ ；

[2015] 当q为0时， $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-N(R<sup>f</sup>)COR<sup>b</sup>、-N(R<sup>e</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-，

[2016] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-CO<sub>2</sub>(R<sup>f</sup>)、-CON(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基，其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)-NH<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-；

[2017] 当r为0时， $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为H、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、任选取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基，

[2018] 其中所述任选取代的 $C_1-C_6$ 烷基、任选取代的 $C_2-C_6$ 烯基、任选取代的 $C_2-C_6$ 炔基、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ；

[2019] 当s为0时， $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4$ 烷基且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基，其中所述任选取代的 $C_1-C_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基： $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 和 $-OCONR^cR^d$ ；

[2020] 当q为1时， $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 或 $-O-$ ，且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团，其中A为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-，

[2021] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)-、 $-OH$ 、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{II})_2$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ，

[2022] 且

[2023] 所述任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^{II})_2$ 、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^{II})_2$ 和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-；

[2024] 当r为1时， $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ ，且B与 $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 一起形成连接基团，其中B为键或B为-卤代( $C_1-C_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的 $-C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基-，

[2025] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-C_2-C_{10}$

炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[2026] 且

[2027] 所述任选取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基-苯基- $C_1-C_4$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_4$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_4$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_4$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[2028] 当s为1时, R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为-CH<sub>2</sub>-, 且C与R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>一起形成连接基团, 其中C为-卤代( $C_1-C_{12}$ 烷基)-、任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-;

[2029] 其中所述任选取代的- $C_1-C_{12}$ 烷基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 烯基-、任选取代的- $C_2-C_{12}$ 炔基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- $NR^a-C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基: 卤素、卤代 ( $C_1-C_4$ 烷基)、-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>,

[2030] 且

[2031] 所述任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- ( $C_3-C_6$ 环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基-苯基- $C_1-C_6$ 烷基-、任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (4-6元杂环烷基)- $C_1-C_6$ 烷基-或任选取代的- $C_1-C_6$ 烷基- (5-6元杂芳基)- $C_1-C_6$ 烷基-的 $C_3-C_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基: 卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>、氨基、( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、( $C_1-C_4$ 烷基)( $C_1-C_4$ 烷基)氨基-、 $C_1-C_4$ 烷基、卤代( $C_1-C_4$ 烷基)、卤代( $C_1-C_4$ 烷氧基)-、 $C_1-C_4$ 烷氧基-、羟基- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、- ( $C_2-C_4$ 烷氧基)-O-P(O)(R<sup>I</sup>R<sup>II</sup>)<sub>2</sub>和 $C_1-C_4$ 烷氧基- ( $C_1-C_4$ 烷氧基)-;

[2032] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>), 且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个

为H、COOH或 $-\text{CO}_2(\text{R}^c)$ ;

[2033]  $\text{R}^4$ 和 $\text{R}^6$ 各自独立地选自H、卤素、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基)-、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-;

[2034] 其中所述任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-和任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、氨基、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、羟基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[2035]  $\text{R}^{14}$ 为任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基,其中所述任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基任取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[2036]  $\text{R}^{16}$ 为H、卤素或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

[2037]  $\text{R}^{15}$ 和 $\text{R}^{17}$ 各自独立地为H、环丙基或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

[2038]  $\text{R}^a$ 为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[2039] 各个 $\text{R}^b$ 独立地为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-OH、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、或-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-CO-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基);

[2040] 各个 $\text{R}^c$ 独立地为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-OH、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-P(O)( $\text{R}^{\text{IR}^{\text{II}}}$ )<sub>2</sub>、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-O-CO( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-CO-O-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、任选取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基- $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-9-10元杂芳基,

[2041] 其中所述取代的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基- $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-苯基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-9-10元杂芳基的 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或任选取代的9-10元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取

代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、 $-(C_1-C_4\text{烷基})NH_2$ 、 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基、 $-(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤代 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤代 $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、羟基、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 和 $-CO_2R^d$ ；

[2042] 各个 $R^d$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；

[2043] 各个 $R^e$ 独立地为H、 $C_1-C_4$ 烷基、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-OCO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-CO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})NH_2$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷基})C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $-CO-$ (任选取代的5-6元杂环烷基)、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(任选取代的5-6元杂环烷基)$ 、 $-CO$ (任选取代的5-6元杂芳基)、 $-CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-(任选取代的5-6元杂芳基)$ ，

[2044] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基、 $-(C_1-C_4\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基、 $-(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤代 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、卤代 $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、羟基、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-(C_2-C_4\text{烷氧基})-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-(C_1-C_4\text{烷氧基})$ 、 $-COR^d$ 、 $-CON(R^d)(R^f)$ 和 $-CO_2R^d$ ；

[2045] 各个 $R^f$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基；

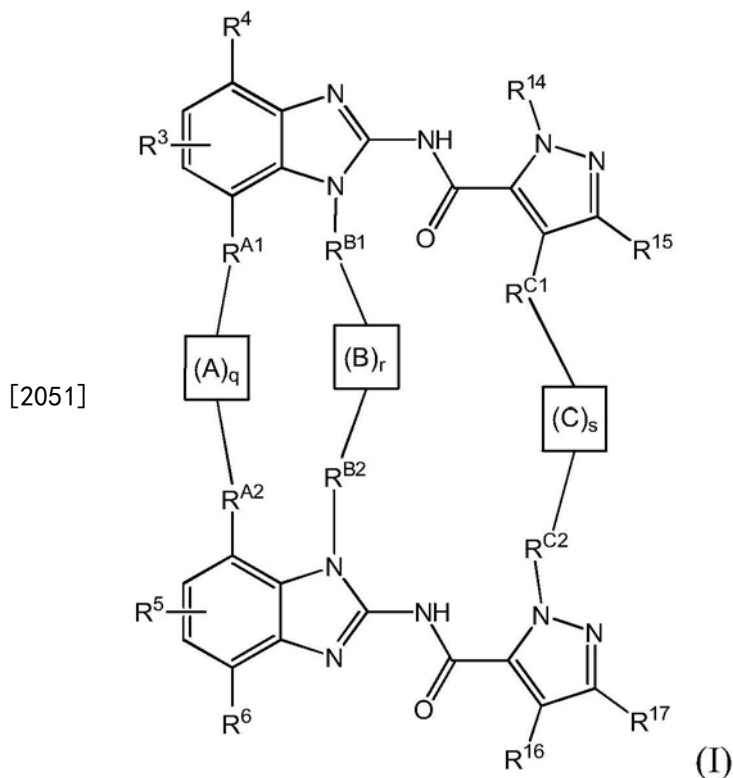
[2046]  $R^g$ 和 $R^h$ 各自独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基，或 $R^g$ 和 $R^h$ 与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环；

[2047] 且 $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氧基；

[2048] 或其互变异构体；

[2049] 或其盐。

[2050] 2. 根据1的化合物或盐，其具有式(I)的结构



[2052] 其中：

[2053] q为0或1;

[2054] r为0或1;

[2055] s为0或1;

[2056] 其中 $q+r+s=1$ 或 $2$ ;

[2057] 当q为0时,  $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2R^f$ 、 $-N(R^f)COR^b$ 、 $-N(R^g)SO_2(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-N(R^g)CO(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-N(R^h)(R^f)$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氧基-、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-和任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基-;

[2058] 其中所述任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氧基-、任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-和任选取代的 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_4\text{烷基})$ 氨基-的 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ 、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、 $-CON(R^e)(R^f)$ 、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-、 $(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$ 氨基-、卤代 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、羟基- $(C_1-C_4\text{烷基})$ -、卤代 $(C_1-C_4\text{烷氧基})$ -、 $C_1-C_4\text{烷氧基}$ -、羟基- $(C_2-C_4\text{烷氧基})$ -和 $C_1-C_4\text{烷氧基}(C_1-C_4\text{烷氧基})$ -;

[2059] 当r为0时,  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为H、任选取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、卤代 $(C_1-C_6\text{烷基})$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、任选取代的 $C_3-C_6\text{环烷基}$ 、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基;

[2060] 其中所述任选取代的 $C_1-C_6\text{烷基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{烯基}$ 、任选取代的 $C_2-C_6\text{炔基}$ 、任选取代的 $C_3-C_6\text{环烷基}$ 、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、硝基、 $-R^c$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 、 $-OCONH_2$ 、 $-OCONR^cR^d$ 、 $-NR^dCOR^c$ 、 $-NR^dSOR^c$ 、 $-NR^dCO_2R^c$ 和 $-NR^dSO_2R^c$ ;

[2061] 当s为0时,  $R^{C1}$ 为H、卤素或 $C_1-C_4\text{烷基}$ 且 $R^{C2}$ 为任选取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ ,其中所述任选取代的 $C_1-C_4\text{烷基}$ 任取代有选自以下的取代基: $-OR^c$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-CONR^cR^d$ 、 $-SO_2NR^cR^d$ 和 $-OCONR^cR^d$ ;

[2062] 当q为1时,  $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 各自独立地为 $-CH_2-$ 、 $-NR^e-$ 或 $-O-$ ,且A与 $R^{A1}$ 和 $R^{A2}$ 一起形成连接基团,其中A为卤代 $(C_1-C_{12}\text{烷基})$ -、任选取代的 $-C_1-C_{12}\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{烯基}$ -、任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{炔基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-NR^a-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-C_3-C_6\text{环烷基}-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-\text{苯基}-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(4-6\text{元杂环烷基})-C_1-C_6\text{烷基}$ -或任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(5-6\text{元杂芳基})-C_1-C_6\text{烷基}$ -;

[2063] 其中所述任选取代的 $-C_1-C_{12}\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{烯基}$ -、任选取代的 $-C_2-C_{12}\text{炔基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-O-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-NR^a-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-C_3-C_6\text{环烷基}-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-\text{苯基}-C_1-C_6\text{烷基}$ -、任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(4-6\text{元杂环烷基})-C_1-C_6\text{烷基}$ -或任选取代的 $-C_1-C_6\text{烷基}-(5-6\text{元杂芳基})-C_1-C_6\text{烷基}$ -的烷基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代 $(C_1-C_4\text{烷基})$ 、 $-OH$ 、 $-OR^c$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-OCOR^c$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^c$ 、 $-SOR^c$ 、 $-SO_2R^c$ 、 $-CONH_2$ 、-

$\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 、 $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ ，  
[2064] 且

[2065] 所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、苯基、 $4-6$ 元杂环烷基或 $5-6$ 元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基) ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基- ( $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷氧基)-和 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基- ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-；

[2066] 当 $r$ 为1时， $\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ，且 $B$ 与 $\text{R}^{\text{B}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ 一起形成连接基团，其中 $B$ 为键或 $B$ 为-卤代( $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基)-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 $4-6$ 元杂环烷基、任选取代的 $5-6$ 元杂芳基、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-，

[2067] 其中所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{10}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)-的烷基部分任选取代有1或2个各自独立选自以下的取代基：卤素、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)-、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^c$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCOR}^c$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{SOR}^c$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^c$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OCONH}_2$ 、 $-\text{OCONR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^d\text{COR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{SOR}^c$ 、 $-\text{NR}^d\text{CO}_2\text{R}^c$ 和 $-\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^c$ ，  
[2068] 且

[2069] 所述任选取代的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的 $4-6$ 元杂环烷基、任选取代的 $5-6$ 元杂芳基、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)-的 $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、苯基、 $4-6$ 元杂环烷基或 $5-6$ 元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基) ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)氨基-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基)、卤代( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基- ( $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烷氧基)-和 $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基- ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷氧基)-；

[2070] 当 $s$ 为1时， $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ，且 $C$ 与 $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 一起形成连接基团，其中 $C$ 为-卤代( $\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基)-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $4-6$ 元杂环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-或任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $5-6$ 元杂芳基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-，

[2071] 其中所述任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 烯基-、任选取代的 $-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ 炔基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- $\text{NR}^a-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基- ( $\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基)- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、任选取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-苯基- $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基-、

任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的烷基部分任取代有1或2个各自独立选自以下的取代基:卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>和-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>, [2072] 且

[2073] 所述任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-苯基-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(4-6元杂环烷基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-(5-6元杂芳基)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基-的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基部分任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-和C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-;

[2074] R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),或R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>之一为-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>),且R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>另一个为H或-CO<sub>2</sub>(R<sup>c</sup>);

[2075] R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地选自H、卤素、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷氧基)-、羟基、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)COR<sup>c</sup>、-N(R<sup>d</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-N(R<sup>g</sup>)SO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、-N(R<sup>g</sup>)CO(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基)-N(R<sup>h</sup>)(R<sup>f</sup>)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-;

[2076] 其中所述任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氧基-、任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)氨基-和任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-OH、-OR<sup>c</sup>、-NH<sub>2</sub>、-NR<sup>c</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-OCONH<sub>2</sub>、-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-NR<sup>d</sup>COR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SOR<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、任选取代的苯基、任选取代的5-6元杂环烷基和任选取代的5-6元杂芳基,其中所述任选取代的苯基、5-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、羟基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>;

[2077] R<sup>14</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基,其中所述任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基任取代有选自以下的取代基:-OR<sup>c</sup>、-NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>和-OCONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[2078] R<sup>16</sup>为H、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[2079] R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为H、环丙基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

[2080] R<sup>a</sup>为H、-R<sup>c</sup>、-COR<sup>c</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-SOR<sup>c</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、-CONH<sub>2</sub>、-CONR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、或-SO<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>;

[2081] 各个R<sup>b</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、或-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基);

[2082] 各个R<sup>c</sup>独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-OH、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-N(R<sup>e</sup>)(R<sup>f</sup>)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-O-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)-CO-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任

选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-9-10元杂芳基，

[2083] 其中所述取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-6元杂环烷基、任选取代的5-6元杂芳基、任选取代的9-10元杂芳基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-苯基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-4-6元杂环烷基、任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-5-6元杂芳基、或任选取代的-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基-9-10元杂芳基的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、苯基、4-6元杂环烷基、5-6元杂芳基或任选取代的9-10元杂芳基部分任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[2084] 各个R<sup>d</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[2085] 各个R<sup>e</sup>独立地为H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-OCO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-CO- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂环烷基)、-CO (任选取代的5-6元杂芳基)、-CO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)- (任选取代的5-6元杂芳基)，

[2086] 其中所述任选取代的5-6元杂环烷基或任选取代的5-6元杂芳基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、氨基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)氨基-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、卤代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-、羟基-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基)-、-COR<sup>d</sup>、-CON(R<sup>d</sup>)(R<sup>f</sup>)和-CO<sub>2</sub>R<sup>d</sup>；

[2087] 各个R<sup>f</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基；

[2088] R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基，或R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与它们连接的一个或多个原子一起形成5-6元环；

[2089] 或其互变异构体；

[2090] 或其盐。

[2091] 3. 根据1或2的化合物或盐，其中当s为0时，R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

[2092] 4. 根据1至3任一项的化合物或盐，其中当s为0时，R<sup>C1</sup>和R<sup>C2</sup>各自独立地为乙基。

[2093] 5. 根据1至4任一项的化合物或盐，其中r为1，B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(OH)CH(OH)CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-基团。

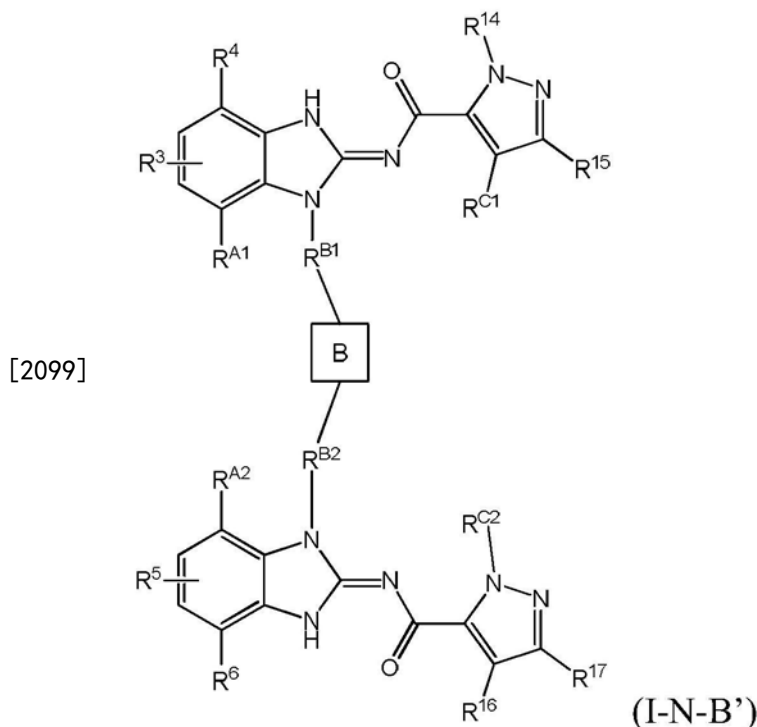
[2094] 6. 根据1至4任一项的化合物或盐，其中r为1，B与R<sup>B1</sup>和R<sup>B2</sup>一起形成-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-。

[2095] 7. 根据1至6任一项的化合物或盐，其中R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自为H。

[2096] 8. 根据1至7任一项的化合物或盐，其中R<sup>16</sup>为H。

[2097] 9. 根据1至8任一项的化合物或盐，其中R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>和R<sup>17</sup>各自独立地为C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[2098] 10. 根据1的化合物或盐，其具有式(I-N-B')的结构



[2100] 其中

[2101]  $R^3$ 和 $R^5$ 各自独立地为 $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ ,或 $R^3$ 和 $R^5$ 之一为 $-\text{CON}(R^d)(R^f)$ ,且 $R^3$ 和 $R^5$ 另一个为H、 $\text{COOH}$ 或 $-\text{CO}_2(R^c)$ ;

[2102]  $R^c$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

[2103]  $R^{B1}$ 和 $R^{B2}$ 各自独立地为 $-\text{CH}_2-$ ;

[2104] B为-卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基)、未取代的 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基、或未取代的 $-\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 烯基-;

[2105]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ 、任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-,

[2106] 其中所述任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、或任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氧基-的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、 $-\text{N}(R^e)(R^f)$ 、 $-\text{CO}_2(R^f)$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基;其中所述任选取代的苯基、或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:卤素、羟基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ 、氨基、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)氨基-、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)、羟基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)-、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ 、卤代( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-、羟基-( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-、( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、( $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)- $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(R^I R^{II})_2$ 、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)

[2107] 和 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基-( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基)-;

[2108] 各个 $R^d$ 独立地为H或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

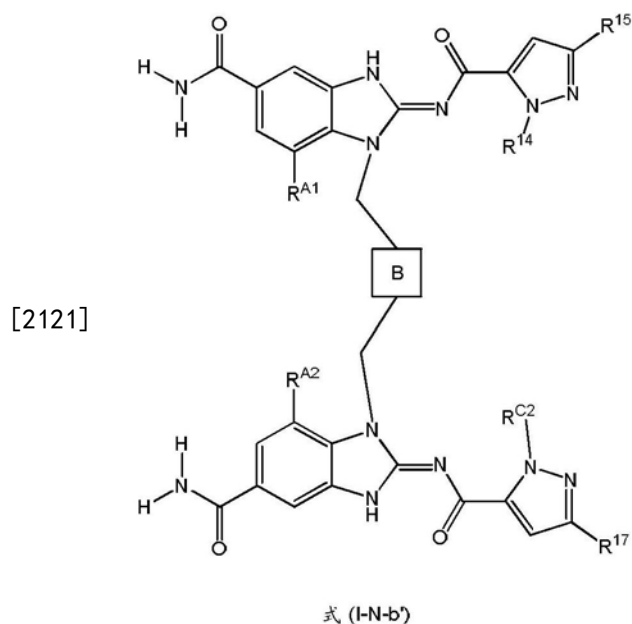
[2109]  $R^e$ 选自H、( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{OCO}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)- $\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基) $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷氧基、或 $-\text{CO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基),

[2110]  $R^f$ 的每次出现为H或( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基);

[2111]  $R^4$ 和 $R^6$ 为H;

[2112]  $R^{14}$ 为 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;

- [2113]  $R^{C1}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2114]  $R^{C2}$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2115]  $R^{15}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2116]  $R^{16}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2117]  $R^{17}$ 为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；且  
 [2118]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-，  
 [2119] 或其互变异构体。  
 [2120] 11. 根据10的化合物或盐，其具有式(I-N-b')的结构，



- [2122] 其中  
 [2123] B为-卤代 $(C_1$ - $C_5$ 烷基)、未取代的 $-C_1$ - $C_5$ 烷基、或未取代的 $-C_2$ - $C_5$ 烯基-；  
 [2124]  $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、任选取代的 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)、或任选取代的 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-，  
 [2125] 其中所述任选取代的 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)、或任选取代的 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1$ - $C_6$ 烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $-N(R^e)(R^f)$ 、 $-CO_2(R^f)$ 、任选取代的苯基、和任选取代的5-6元杂环烷基，且其中所述任选取代的苯基或5-6元杂环烷基任选取代有1-4个各自独立选自以下的取代基：卤素、羟基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、 $-O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、氨基、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基-、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基) $(C_1$ - $C_6$ 烷基)氨基-、卤代 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)、羟基- $(C_1$ - $C_4$ 烷基)-、 $(C_1$ - $C_4$ 烷基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $(C_1$ - $C_4$ 烷基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、卤代 $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基-、羟基- $(C_2$ - $C_4$ 烷氧基)-、 $(C_2$ - $C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(OH)_2$ 、 $(C_2$ - $C_4$ 烷氧基)- $O-P(O)(R^I R^{II})_2$ 、 $(C_1$ - $C_6$ 烷基)- $NH_2$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基- $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)和 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基- $(C_1$ - $C_4$ 烷氧基)-；  
 [2126]  $R^e$ 选自H、 $(C_1$ - $C_4$ 烷基)、 $-CO(C_1$ - $C_4$ 烷基)、 $-OCO(C_1$ - $C_4$ 烷基)、 $(C_1$ - $C_4$ 烷基)- $NH_2$ 、 $(C_1$ - $C_4$ 烷基) $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、或 $-CO_2(C_1$ - $C_4$ 烷基)，  
 [2127] 各个 $R^f$ 为H或 $(C_1$ - $C_4$ 烷基)；  
 [2128]  $R^{14}$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2129]  $R^{C2}$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；  
 [2130]  $R^{15}$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基；且

[2131]  $R^{17}$ 为 $C_1-C_4$ 烷基;

[2132]  $R^I$ 和 $R^{II}$ 的每次出现独立地为( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,

[2133] 或其互变异构体。

[2134] 12. 根据10或11的化合物或盐,其中 $R^{A2}$ 和 $R^{A1}$ 各自独立地为H、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-,所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:羟基、-N( $R^e$ )( $R^f$ )、 $C_1-C_4$ 烷氧基、苯基、包含至少一个氮或氧作为环成员的任选取代的5-6元杂环烷基,且 $R^e$ 和 $R^f$ 各自独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[2135] 13. 根据10或11的化合物或盐,其中 $R^{A2}$ 或 $R^{A1}$ 至少之一各自独立地为H、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、或任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基,所述任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)、任选取代的( $C_1-C_6$ 烷基)氧基-的 $C_1-C_6$ 烷基任取代有1-4个各自独立选自以下的取代基:-N( $R^e$ )( $R^f$ )、四氢吡喃、吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基和吗啉基,且 $R^e$ 和 $R^f$ 各自独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷基。

[2136] 14. 根据10或11的化合物或盐,其为

[2137] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2138] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2139] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2140] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2141] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2142] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-羟基丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2143] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2144] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2145] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

基)亚氨基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2146] (E)-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2147] (E)-1-((E)-4-((E)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2148] (Z)-1-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-7-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基)-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺;

[2149] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[2150] 磷酸二氢(E)-3-((5-氨基甲酰基-1-(4-(5-氨基甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基))-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基酯;

[2151] 磷酸二氢3-(((Z)-6-氨基甲酰基-3-((E)-4-((Z)-5-氨基甲酰基-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-7-甲氧基-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-((1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-羰基)亚氨基))-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-4-基)氧基)丙基酯;

[2152] 或其互变异构体,

[2153] 或其盐。

[2154] 15. 根据1至14任一项的化合物或盐,其中所述盐为所述化合物的药学上可接受的盐。

[2155] 16. 药物组合物,其包含根据15的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种药物可接受的赋形剂。

[2156] 17. 根据15的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[2157] 18. 根据15的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗STING-介导的疾病或障碍的药物中的用途。

[2158] 19. 治疗STING-介导的疾病或障碍的方法,包括向需要的人给药治疗有效量的根据15的化合物或其药学上可接受的盐。

[2159] 20. 根据19的方法,其中所述疾病或障碍为癌症或癌前综合征。

[2160] 21. 根据20的方法,其中所述疾病或障碍为癌症。

[2161] 22. 根据19的方法,其中所述疾病或障碍为传染病。

[2162] 23. 根据22的方法,其中所述疾病或障碍选自流感、HIV、HCV、HPV或HBV感染。

[2163] 24. 根据15的化合物或其药学上可接受的盐,其用作疫苗佐剂。

[2164] 25. 根据15的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病的包含抗原或抗原组合物的疫苗组合物中的用途。