(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110520413 B
(45)授权公告日 2023.02.17

(21)申请号 201880025278.0
(22)申请日 2018.02.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110520413 A
(43)申请公布日 2019.11.29
(66)本国优先权数据
PCT/CN2017/073575 2017.02.15 CN
PCT/CN2017/085075 2017.05.19 CN
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.10.15
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2018/076957 2018.02.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/149419 EN 2018.08.23
(73)专利权人 阿奇克斯制药公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 健泰科生物技术公司
(72)发明人 彼得·安德鲁·史密斯
塔克·柯伦·罗伯茨
罗伯特·I·希古奇
普拉苏纳·帕拉塞利
迈克尔·F·T·凯勒
雅各布·布拉德利·施瓦兹
詹姆斯·约翰·克劳福德
强·Q·李 艾米丽·J·哈南
胡慧勇 陈永胜 郁志勇
保罗·科林·迈克尔·温希普
卡卢姆·麦克劳德 托比·布伦奇
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 王纯婧 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 245/04(2006.01)
A61K 31/395(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)
(56)对比文件
CN 104903302 A,2015.09.09
CN 108884058 A,2018.11.23
CN 104903302 A,2015.09.09
WO 2015179441 A2,2015.11.26
WO 2013138187 A1,2013.09.19
WO 2012166665 A2,2012.12.06
CN 102939095 A,2013.02.20
CN 103209700 A,2013.07.17
CN 103788176 A,2014.05.14
王江 等.氰基在药物分子设计中的应用.《有机化学》.2012,第32卷(第9期),1643-1652.
审查员 王莉敏

权利要求书83页 说明书494页

(54)发明名称

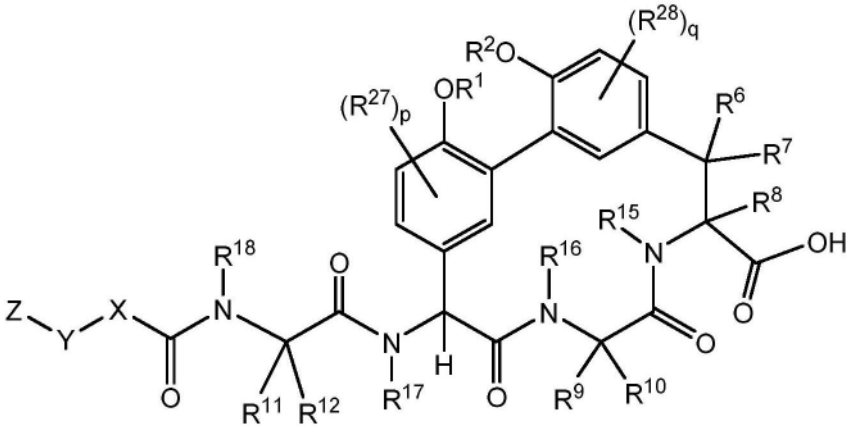
大环广谱抗生素

(57)摘要

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

CN 110520413 B

1.式(V)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(V);

其中:

R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,条件是R^1和R^2不同时为H;

R^6、R^7和R^8各自独立地为H;

R^9为H或-(C_1-C_6)烷基;

R^{10}为H;

R^{12}为H;

R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$;

R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基;

X为任选取代的杂芳基;

Y为键、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-或任选取代的芳基;

Z为H、-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_1-C_{12})烷基、-O-[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基或任选取代的芳基;

每个R^{21}和R^{22}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基;

每个R^{25}和R^{26}为H;

每个R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基;

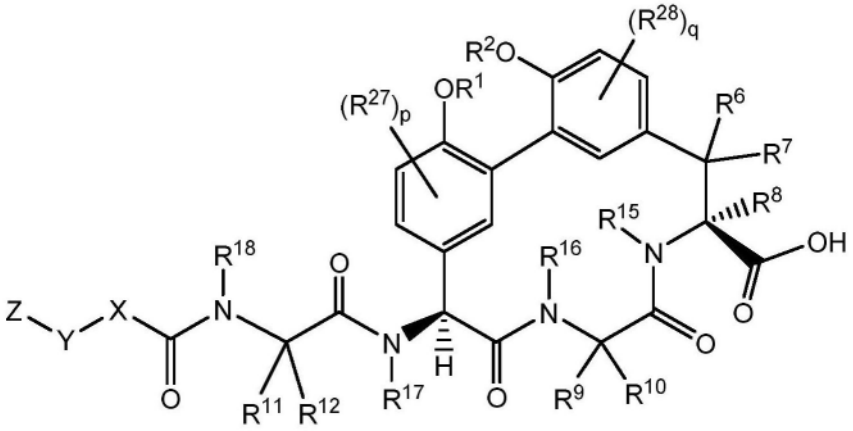
或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环;以及

每个R^{28}不存在;

p为0或1且q为0;

其中在每个杂烷基氨基、烷基、杂环烷基、芳基、环烷基和杂芳基上的任选取代基独立地选自由卤素、OH、-$NR^{25'}R^{26'}$、氧代、-(C_3-C_7)环烷基和任选地被卤素、NH_2或OH取代的-(C_1-C_6)烷基组成的组,其中$R^{25'}$和$R^{26'}$各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基。

2.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(Va):



式(Va)。

3.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{15}和R^{16}为H。

4.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{17}为$-CH_3$。

5.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{18}为H。

6.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。

7.根据权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^9为$-CH_3$。

8.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

9.根据权利要求8所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。

10.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1。

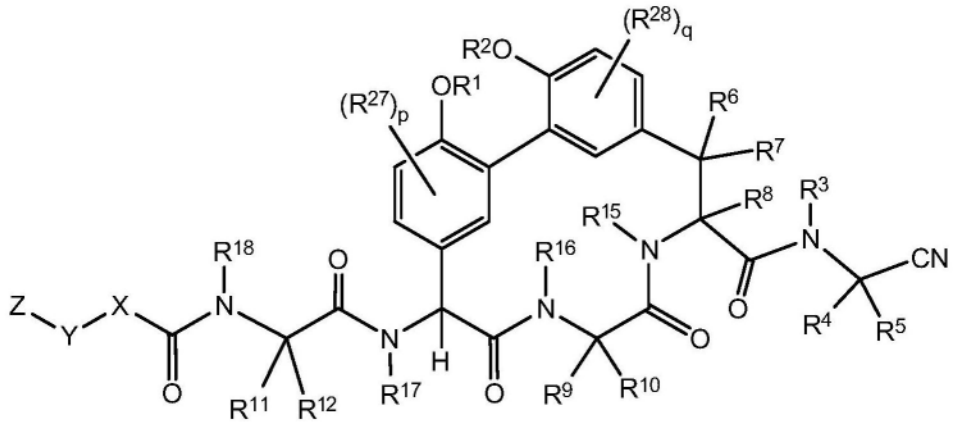
11.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基或嘧啶基,该取代基独立地选自$-NR^{25'}R^{26'}$或任选被卤素、NH_2或OH取代的-(C_1-C_6)烷基,其中$R^{25'}$和$R^{26'}$各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基。

12.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y为苯基。

13.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_1-C_{12})烷基或任选取代的-(C_3-C_7)环烷基,其中任选的取代基独立地选自由卤素、OH、$-NR^{25'}R^{26'}$、氧代、-(C_3-C_7)环烷基和任选地被卤素、NH_2或OH取代的-(C_1-C_6)烷基组成的组,其中$R^{25'}$和$R^{26'}$各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基。

14.根据权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z为任选地被-(C_1-C_6)烷基取代的-(C_3-C_7)环烷基。

15.式(I)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(I);

其中：

R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$) 杂烷基或任选取代的杂环烷基；

或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

R^3为H；

R^4为H；

R^5为H；

R^6、R^7和R^8各自独立地为H；

R^9为H、-(C_1-C_6)烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

R^{10}为H；

R^{12}为H；

R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$或-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$；

或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；

R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

Y为键、-O-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

Z为H、卤素、-CN、-CF_3、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-

(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

每个R^{21}和R^{22}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

每个R^{27}独立地为-$NR^{23}R^{24}$、-$NHC(O)R^{23}$、-$NHC(O)NR^{23}R^{24}$、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基或任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基；

或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

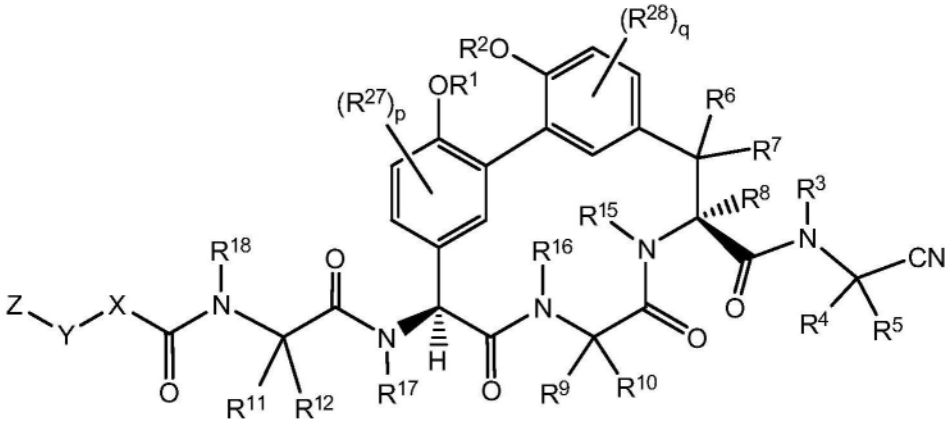
每个R^{28}独立地为卤素、-$NHC(O)R^{23}$、-$NHC(O)NR^{23}R^{24}$、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基或任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基；

p为0、1或2，且

q为0、1或2；

在每个杂烷基氧基、杂烷基、杂烷基氨基、烷基、杂环烷基、芳基、环烷基和杂芳基上的任选取代基独立地选自由卤素、任选被卤素取代-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$、-NO_2、氧代、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

16.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其具有式(Ia)的结构：



式(Ia)。

17.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{15}和R^{16}为H。

18.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{17}为-CH_3。

19.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{18}为H。

20.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。

21.根据权利要求20所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^9为-CH_3。

22.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

23.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。

24.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

25.根据权利要求24所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。

26.根据权利要求25所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-CH_2NH_2。

27.根据权利要求25所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$。

28.根据权利要求25所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。

29.根据权利要求25所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。

30.根据权利要求15所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

31.根据权利要求30所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自独立地为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

32.根据权利要求31所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自为$-CH_2CH_2NH_2$。

33.根据权利要求30所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$且R^2为H。

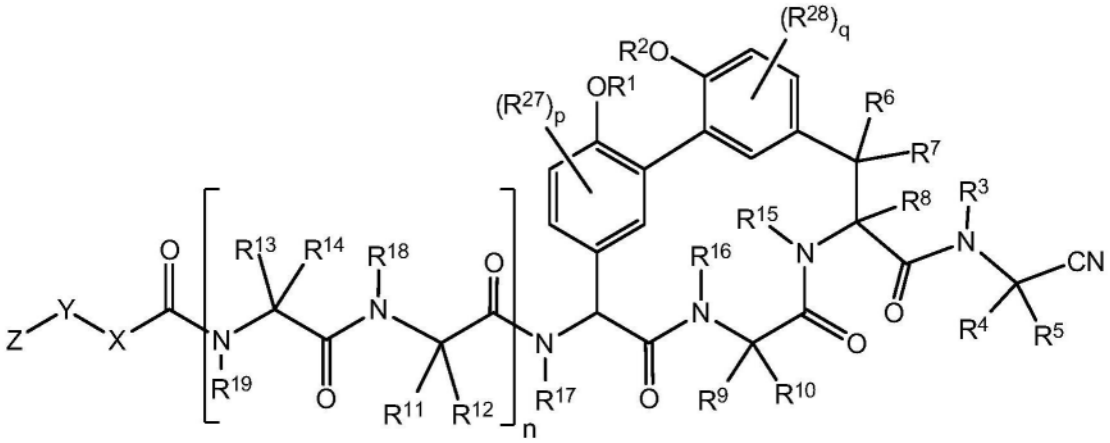
34.根据权利要求33所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为$-CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。

35.根据权利要求30所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为H且R^2为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。

36.根据权利要求35所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为H且R^2为$-CH_2CH_2NH_2$。

37.根据权利要求30所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为H且R^2为H。

38.式(II)化合物，或其药学上可接受的盐：



式(II);

其中：

R^1和R^2各自独立地为H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{23}C(=NH)R^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-[(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}]_2$、$-(C_1-C_6)$杂烷基或任选取代的杂环烷基；

或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

R^3为H；

R^4为H；

R^5为H；

R^6、R^7和R^8各自独立地为H；

R^9为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基或-$(C_3$-$C_6)$环烷基；

R^{10}为H；

R^{12}为H；

R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-NR^{23}C(O)R^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(NH_2)＝NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)C(＝NH)NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)S$(O)_2NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)S$(O)_2$$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基N(H)C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-$OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$或-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$；

R^{13}和R^{14}各自独立地为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}；

R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}各自独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

X为任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

Y为键、-O-、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

Z为H、卤素、-CN、-CF_3、-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-$(C_2$-$C_{12})$烯基、-CH＝($(C_3$-$C_7)$环烷基)、-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-S-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-O-[任选取代的$(C_3$-$C_7)$环烷基]、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$(C_3$-$C_7)$环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

每个R^{21}和R^{22}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

每个R^{23}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基；

每个R^{27}独立地为-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氧基或任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氨基；

或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

每个R^{28}独立地为卤素、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、羟基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氧基或任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氨基；

每个R^{24}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

n为1；

p为0、1或2；且

q为0，1或2；

其中在每个杂烷基氧基、杂烷基、杂烷基氨基、烷基、杂环烷基、芳基、环烷基和杂芳基上的任选取代基独立地选自由卤素、任选地被卤素取代-$(C_1$-$C_6)$烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$、-NO_2、氧代、CN和-$(C_3$-$C_7)$环烷基组成的组。

39.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{15}和R^{16}为H。

40.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{18}为H。

41.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{19}为H。

42.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{17}为$-CH_3$。

43.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。

44.根据权利要求43所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^9为$-CH_3$。

45.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

46.根据权利要求45所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2OH$。

47.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

48.根据权利要求47所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。

49.根据权利要求48所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2NH_2$。

50.根据权利要求48所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$。

51.根据权利要求48所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。

52.根据权利要求48所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。

53.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。

54.根据权利要求53所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{13}为$-CH_2OH$。

55.根据权利要求53所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^{13}为$-CH_2CH_2OH$。

56.根据权利要求38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

57.根据权利要求56所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

58.根据权利要求57所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1和R^2各自为$-CH_2CH_2NH_2$。

59.根据权利要求58所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。

60.根据权利要求59所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为$-CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。

61.根据权利要求56所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。

62.根据权利要求61所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为H且R^2为$-CH_2CH_2NH_2$。

63.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为任选取代的芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

64.根据权利要求63所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为任选取代的苯基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-

$NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

65.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为任选取代的杂芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

66.根据权利要求65所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为二取代的杂芳基。

67.根据权利要求66所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自由卤素、-CN、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$和$-NO_2$组成的组。

68.根据权利要求67所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被各自独立地选自任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基的取代基二取代的杂芳基。

69.根据权利要求68所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被甲基二取代的杂芳基。

70.根据权利要求65所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自由卤素、-CN、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$组成的组。

71.根据权利要求70所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被各自独立地选自任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基的取代基二取代的吡啶基。

72.根据权利要求71所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被甲基二取代的吡啶基。

73.根据权利要求65所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自由卤素、-CN、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$组成的组。

74.根据权利要求73所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被各自独立地选自任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基的取代基二取代的嘧啶基。

75.根据权利要求74所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。

76.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基-，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

77.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

78.根据权利要求77所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的苯基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

79.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的杂芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的$-(C_1-C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和$-(C_3-C_7)$环烷基组成的组。

80.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的-

(C_1-C_6)烷基-，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

81.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

82.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为任选取代的杂环烷基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

83.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为-O-。

84.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。

85.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为键。

86.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。

87.根据权利要求86所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。

88.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。

89.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。

90.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。

91.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为任选取代的芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

92.根据权利要求91所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为任选取代的苯基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

93.根据权利要求92所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为被独立地选自任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。

94.根据权利要求93所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。

95.根据权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为被正丁基单取代的苯基。

96.根据权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为被异丁基单取代的苯基。

97.根据权利要求94所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。

98.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为任选取代的

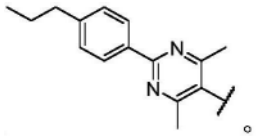
杂芳基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

99.根据权利要求15或38所述的化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

100.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为任选取代的杂环烷基，其中任选的取代基各自独立地选自由卤素、任选地被卤素取代的-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$、$-NO_2$、CN和-(C_3-C_7)环烷基组成的组。

101.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z为卤素。

102.根据权利要求15或38所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Z-Y-X-不是

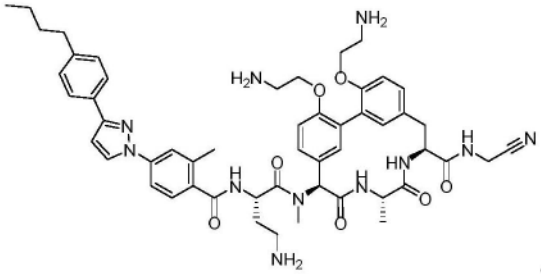


。

103.一种选自由如下组成的组的化合物，或其药学上可接受的盐：

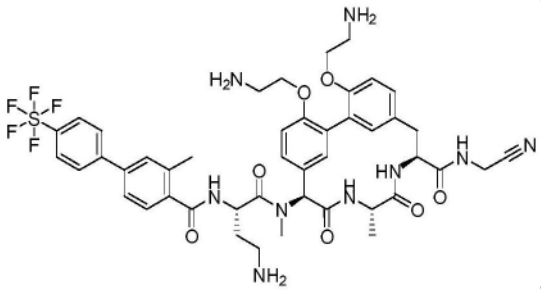
化合物编号 结构

201



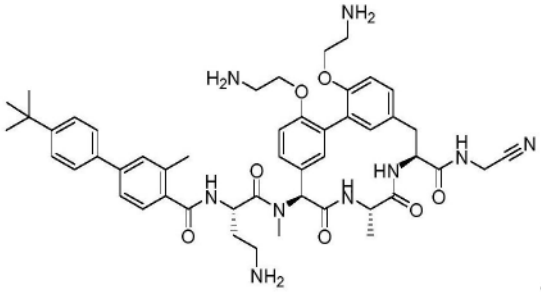
,

202



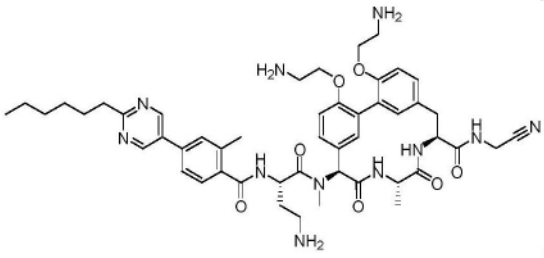
,

203



,

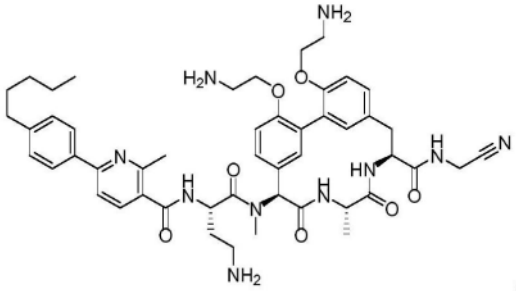
204



,

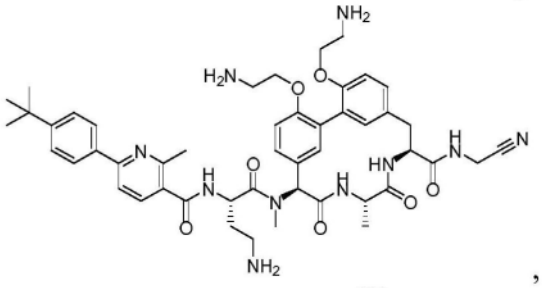
化合物编号 结构

205



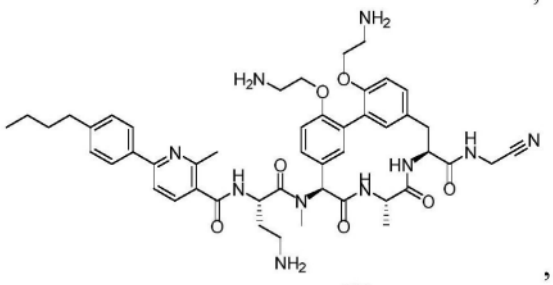
,

206



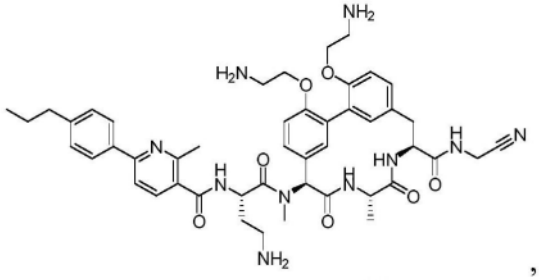
,

207



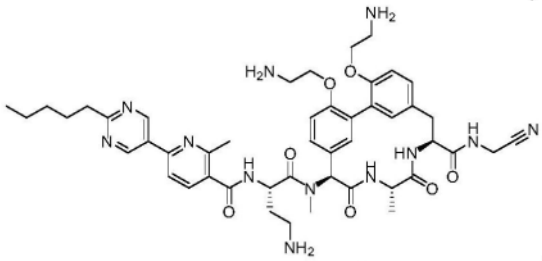
,

208



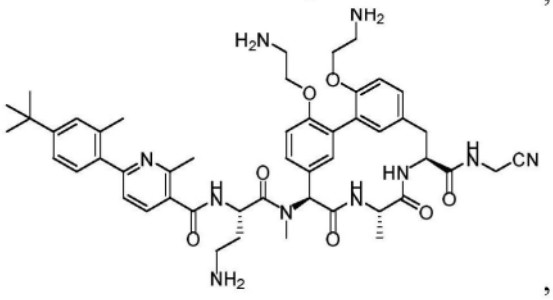
,

209



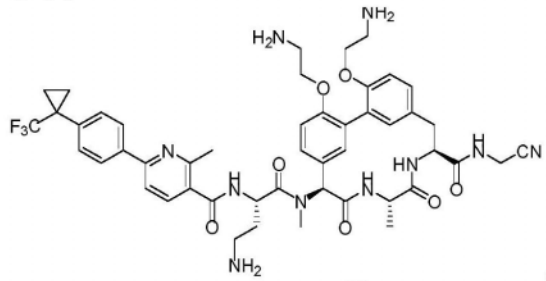
,

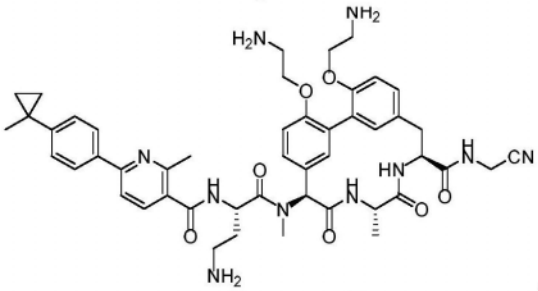
210

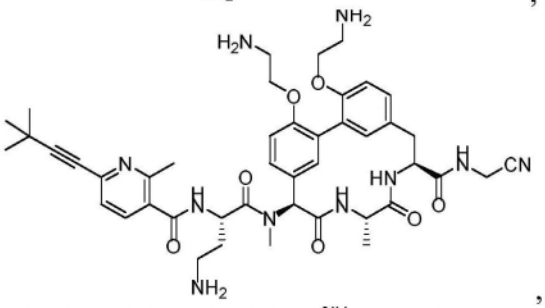


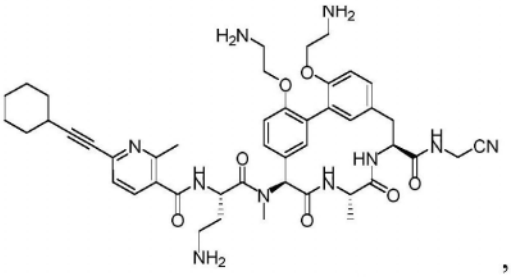
,

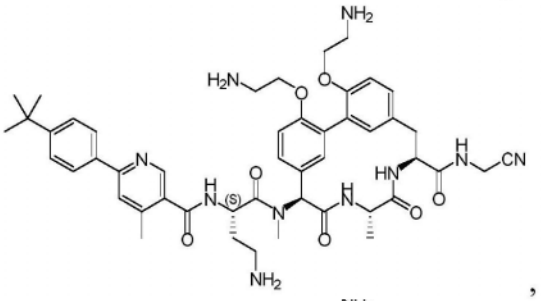
化合物编号 结构

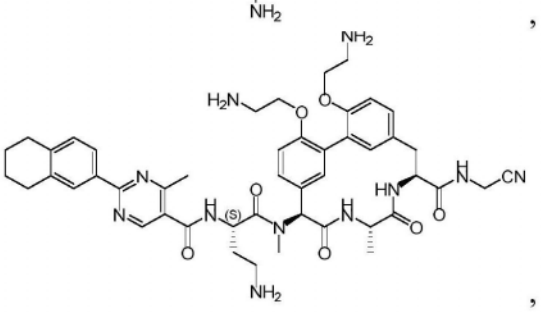
211 

212 

213 

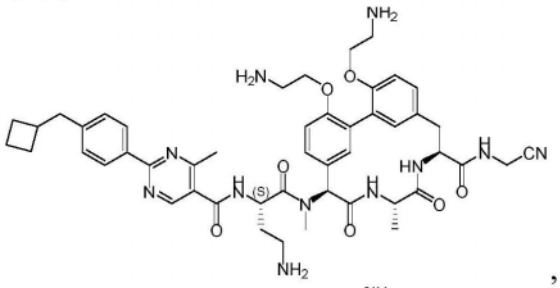
214 

215 

216 

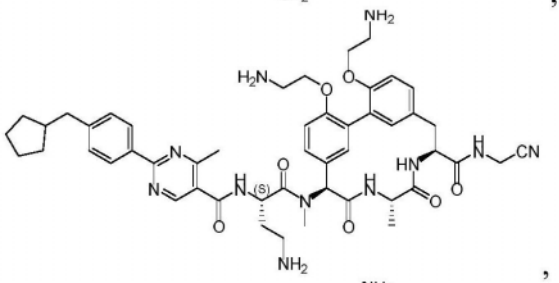
化合物编号 结构

217



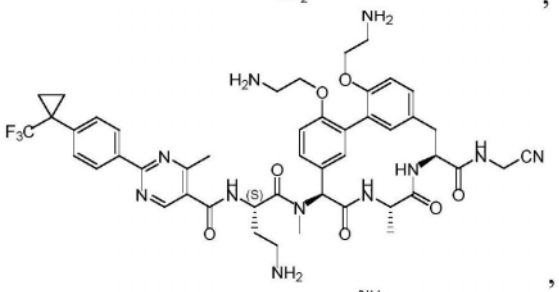
,

218



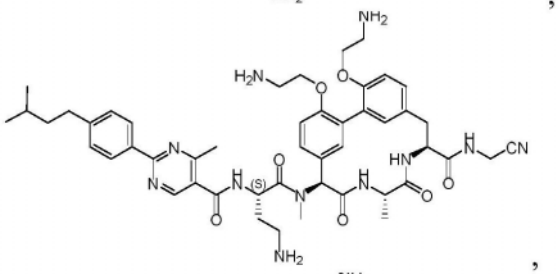
,

219



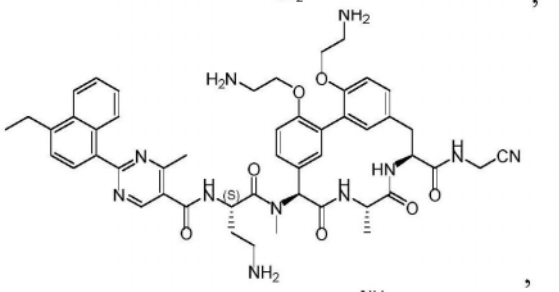
,

220



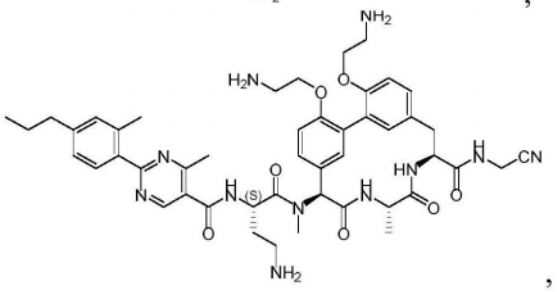
,

221



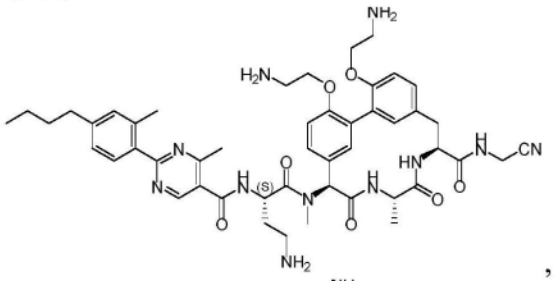
,

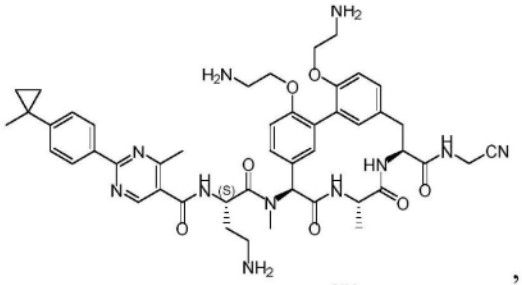
222

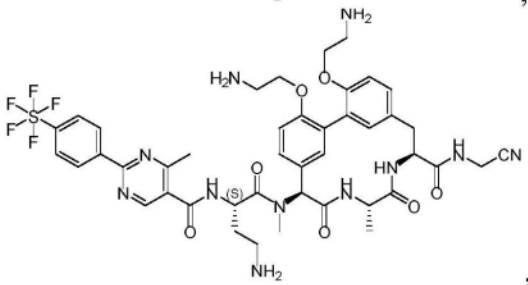


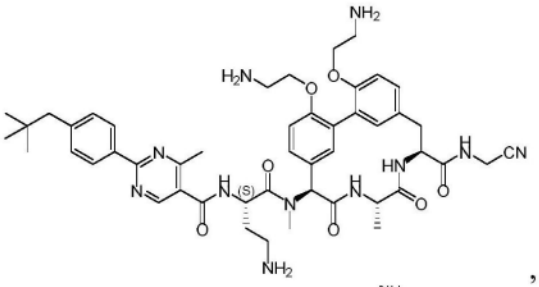
,

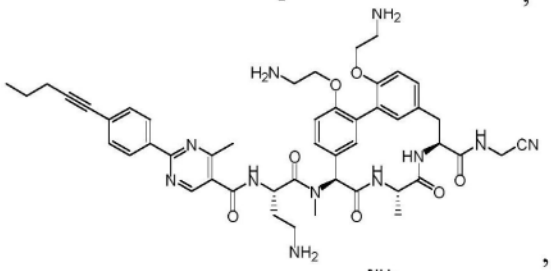
化合物编号 结构

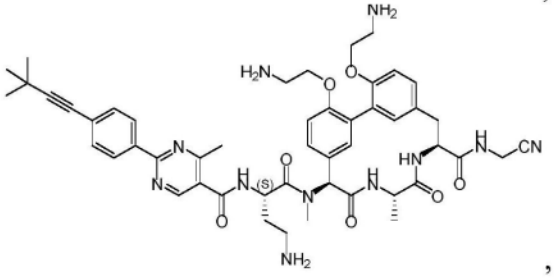
223  ,

224  ,

225  ,

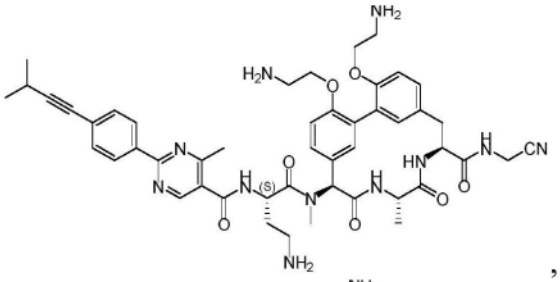
226  ,

227  ,

228  ,

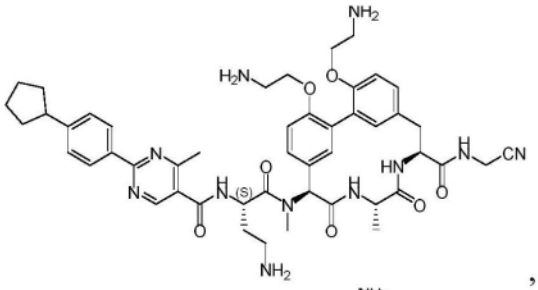
化合物编号 结构

229



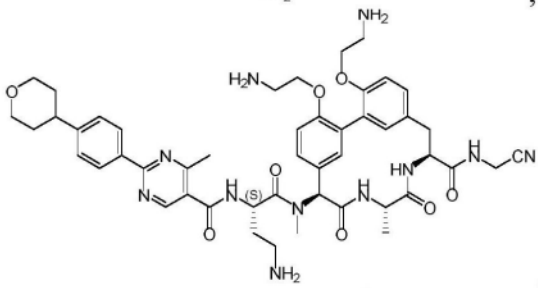
,

230



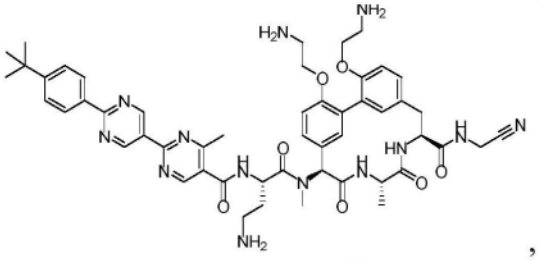
,

231



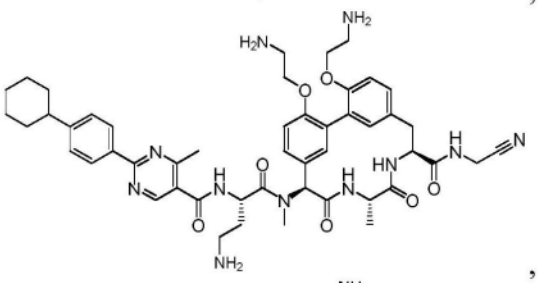
,

232



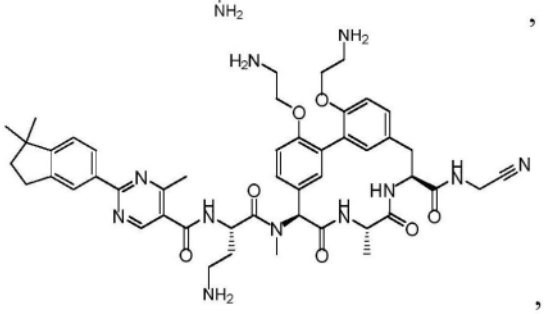
,

233



,

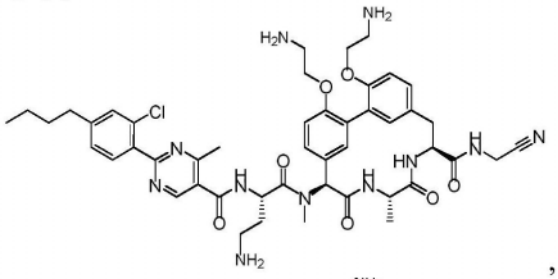
234



,

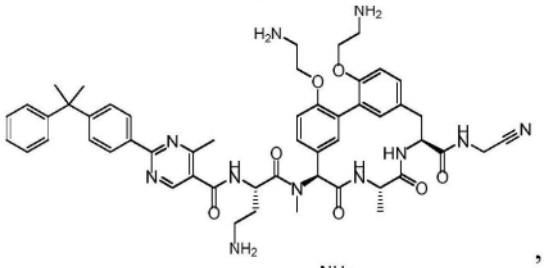
化合物编号 结构

235



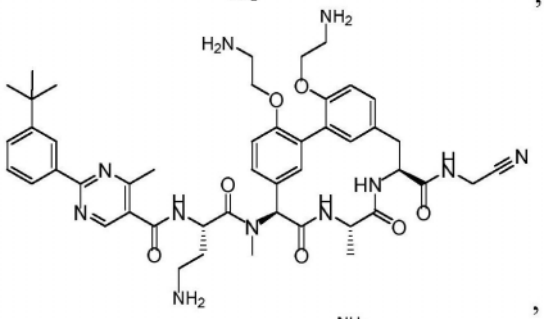
,

236



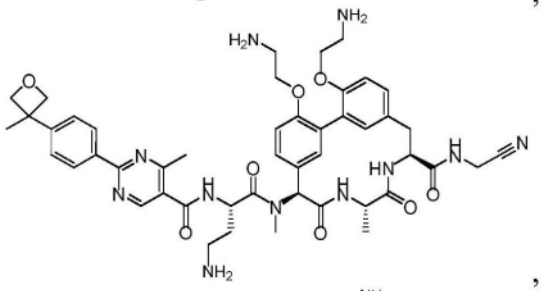
,

237



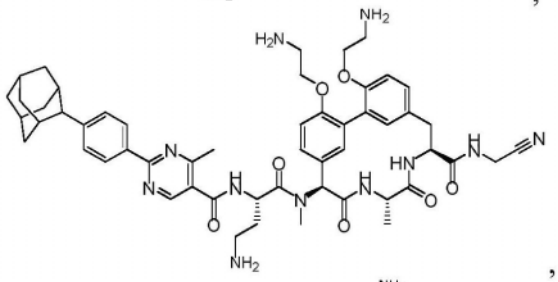
,

238



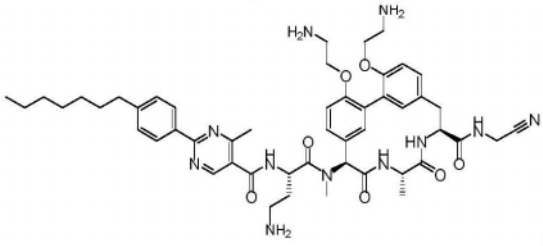
,

239



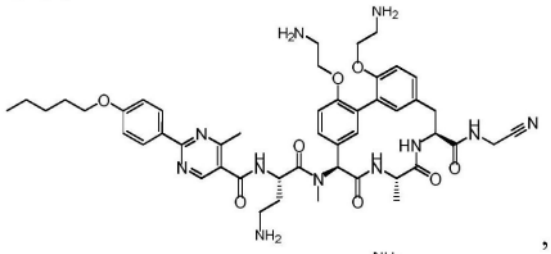
,

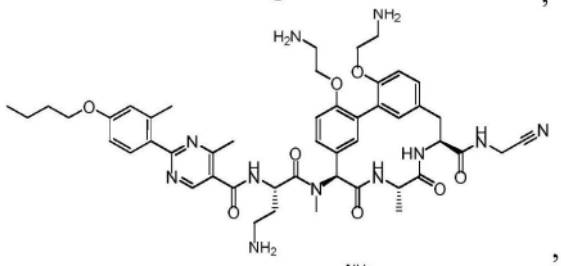
240

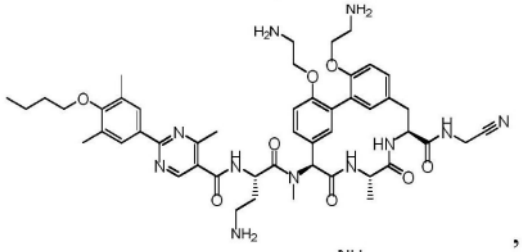


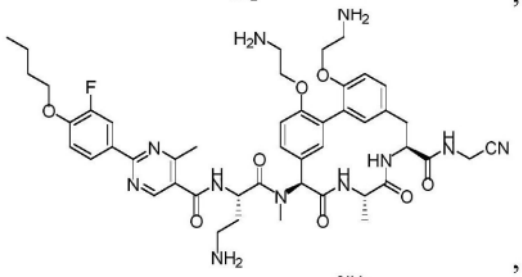
,

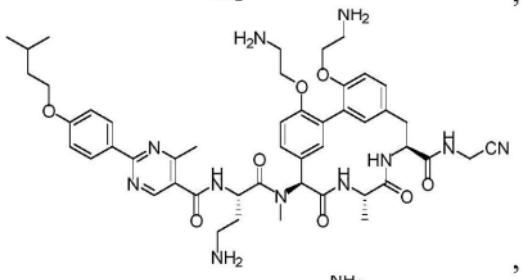
化合物编号 结构

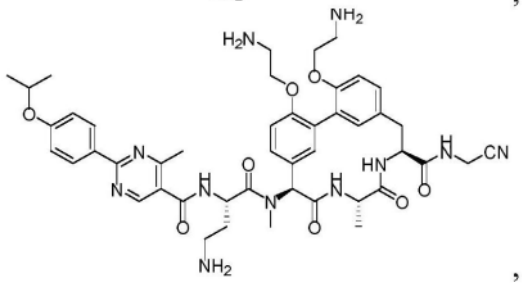
241 

242 

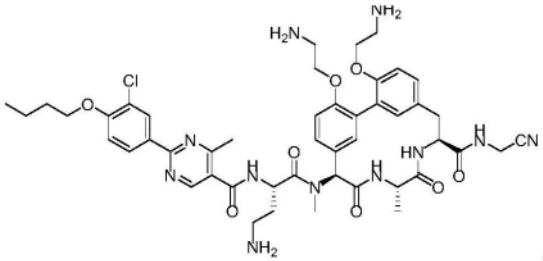
243 

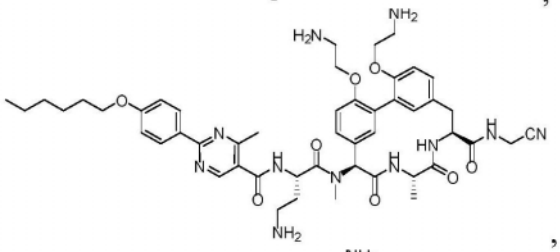
244 

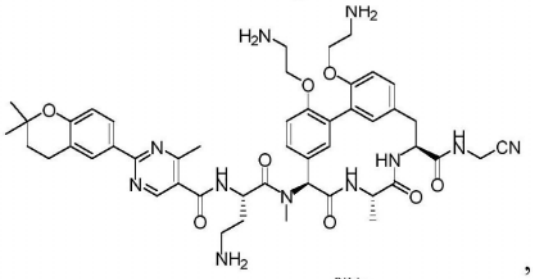
245 

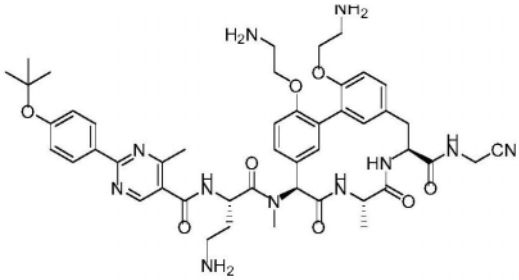
246 

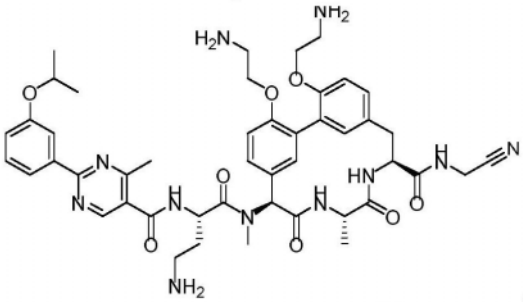
化合物编号 结构

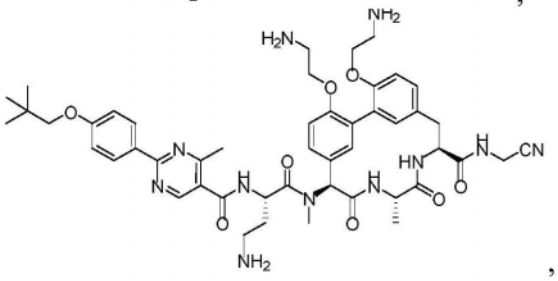
247 

248 

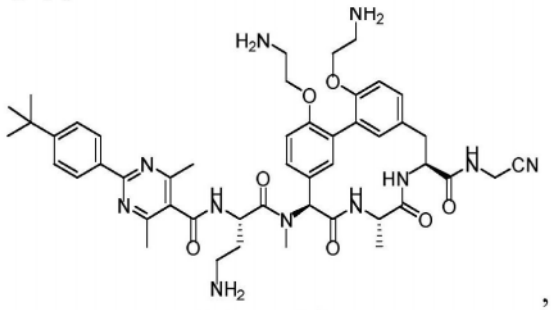
249 

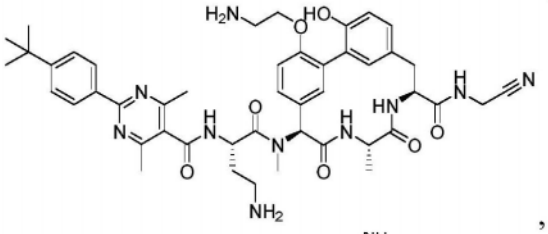
250 

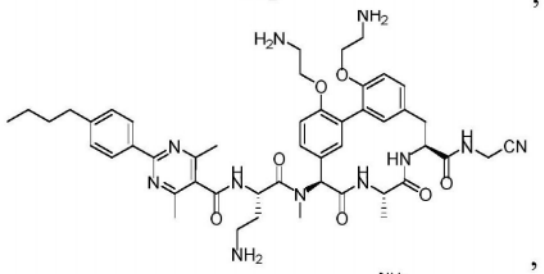
251 

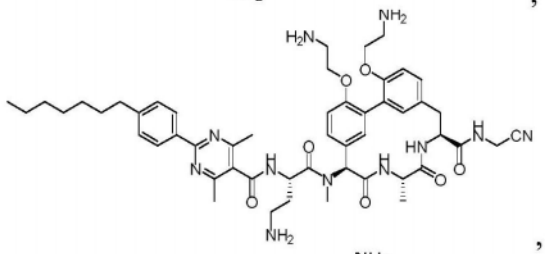
252 

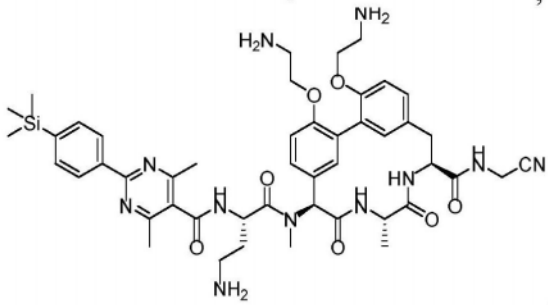
化合物编号 结构

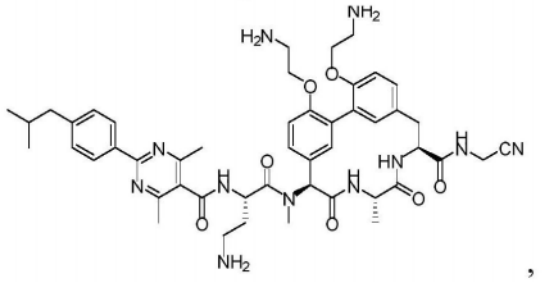
253  ,

254  ,

255  ,

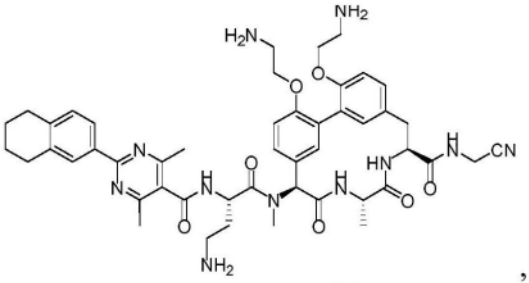
256  ,

257  ,

258  ,

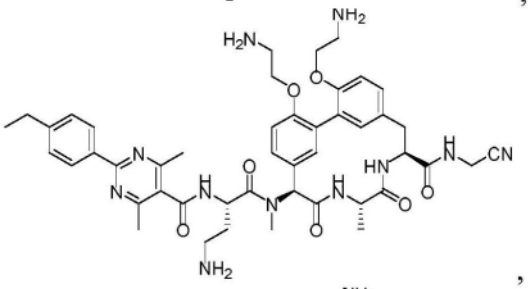
化合物编号 结构

259



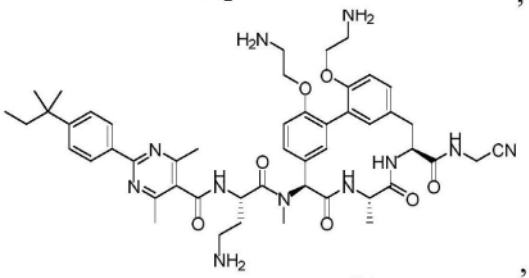
,

260



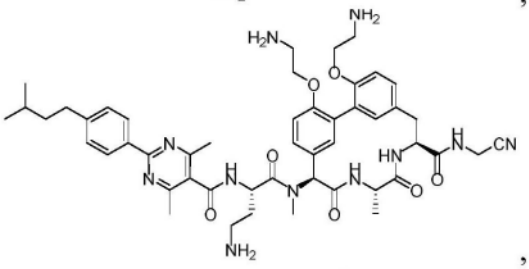
,

261



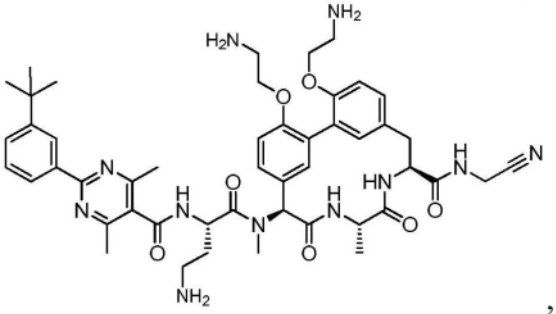
,

262



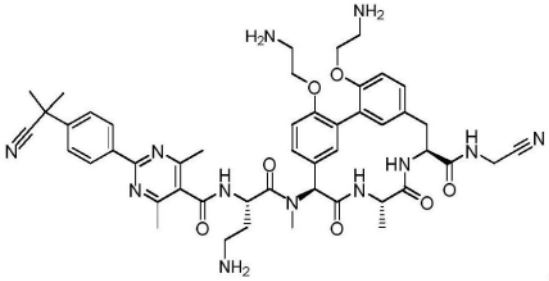
,

263



,

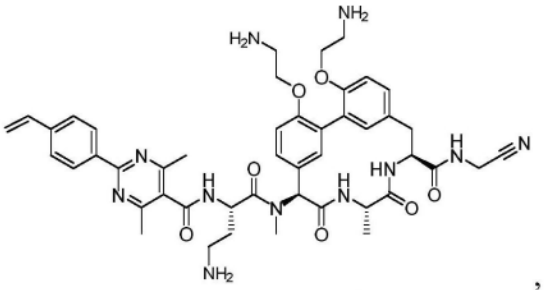
264



,

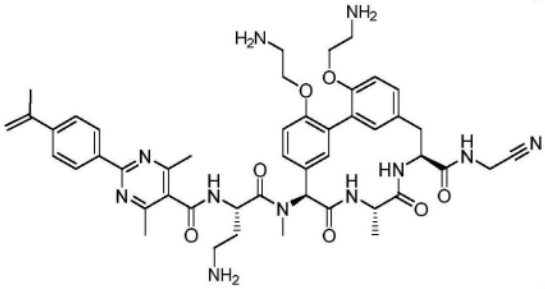
化合物编号 结构

265



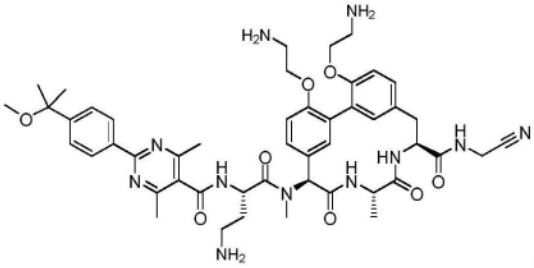
,

266



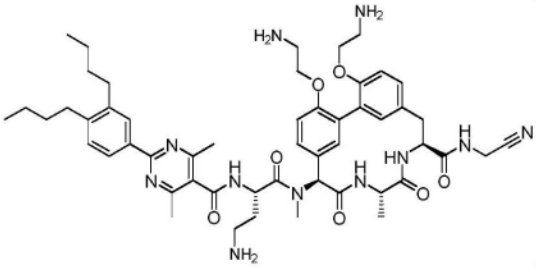
,

267



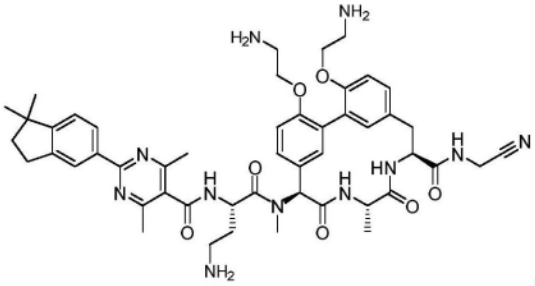
,

268



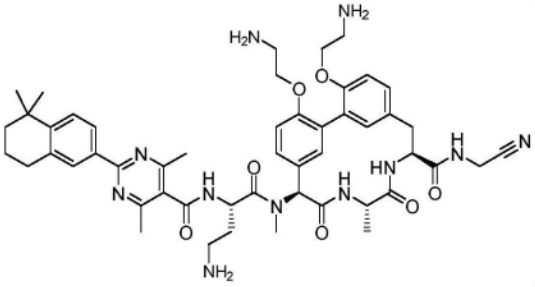
,

269



,

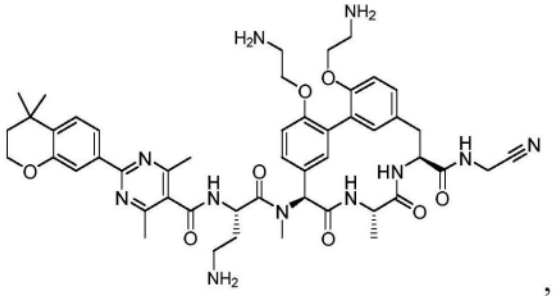
270



,

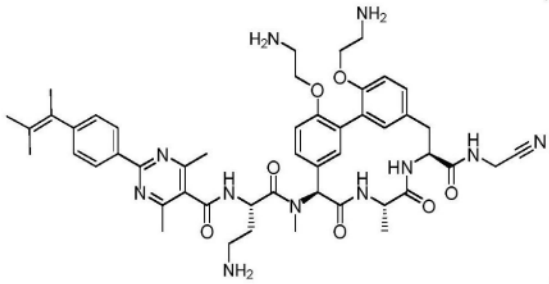
化合物编号 结构

271



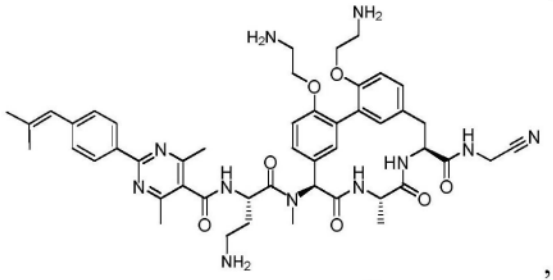
,

272



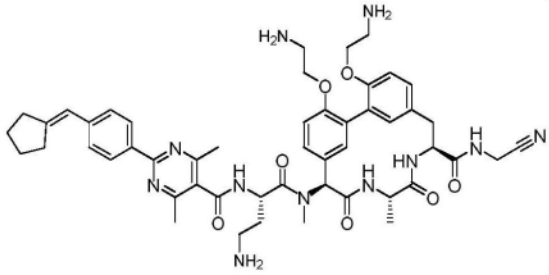
,

273



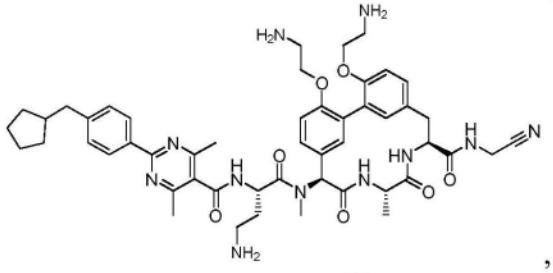
,

274



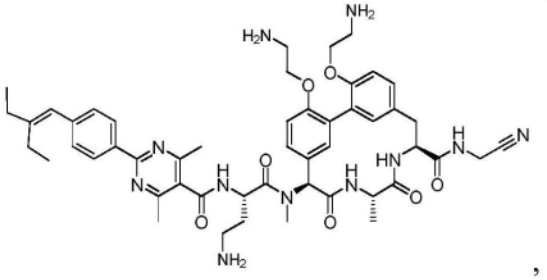
,

275



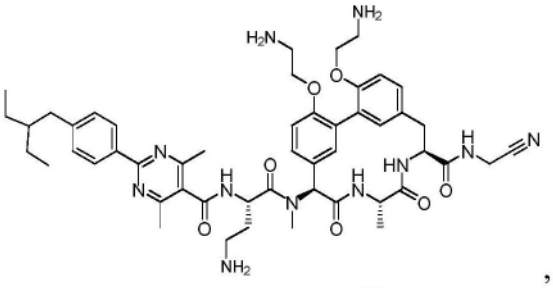
,

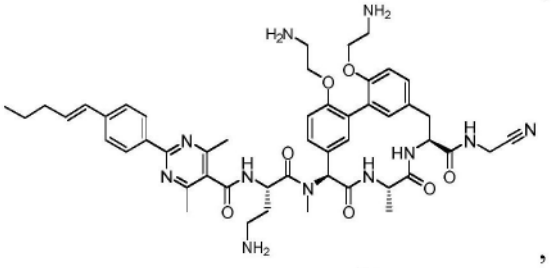
276

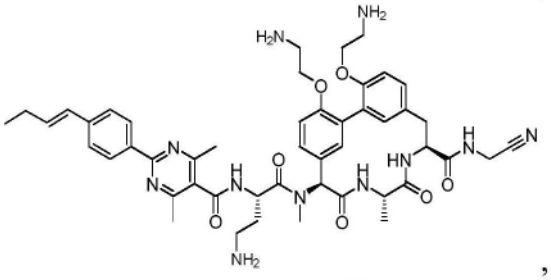


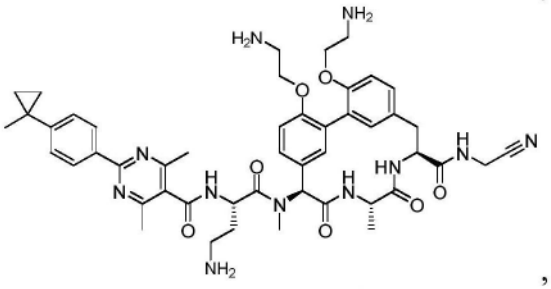
,

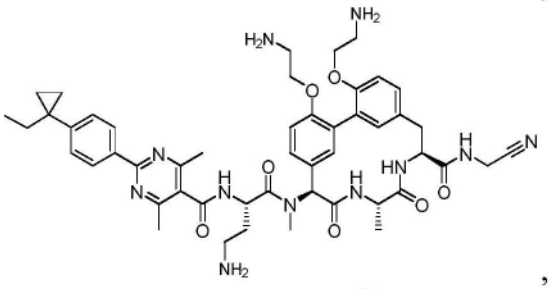
化合物编号 结构

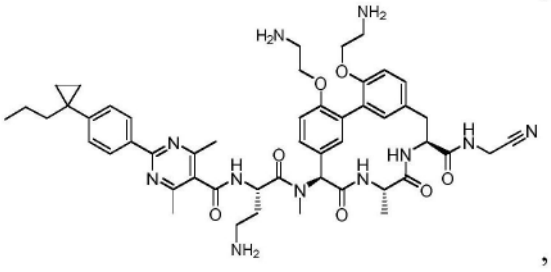
277 

278 

279 

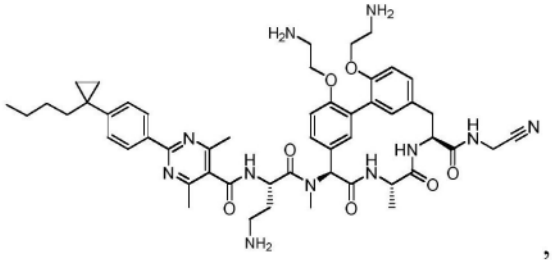
280 

281 

282 

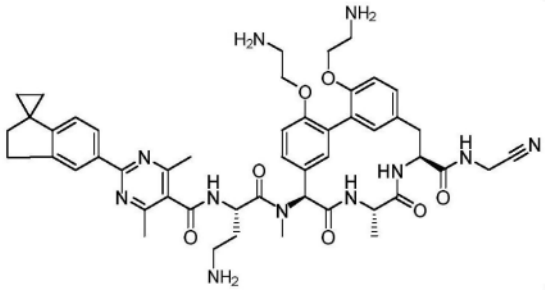
化合物编号 结构

283



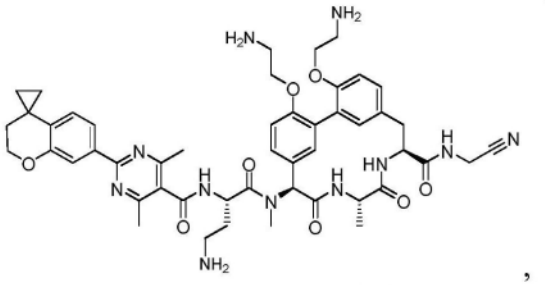
,

284



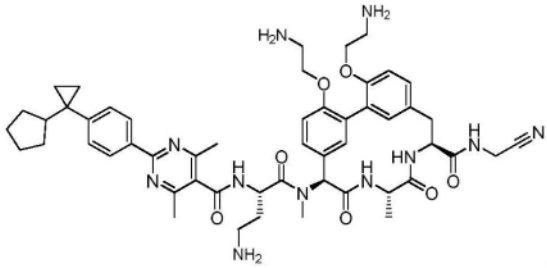
,

285



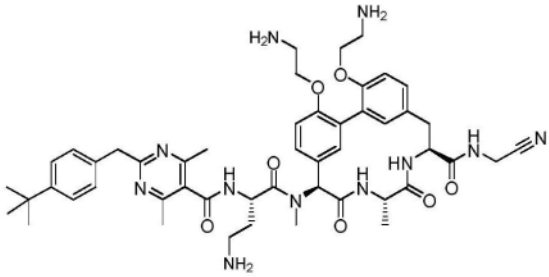
,

286



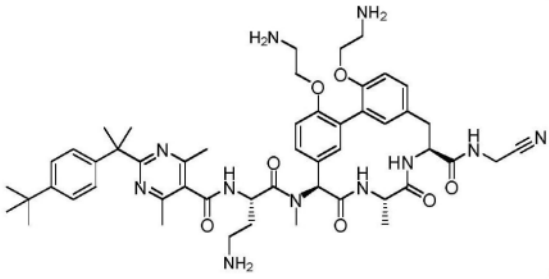
,

287



,

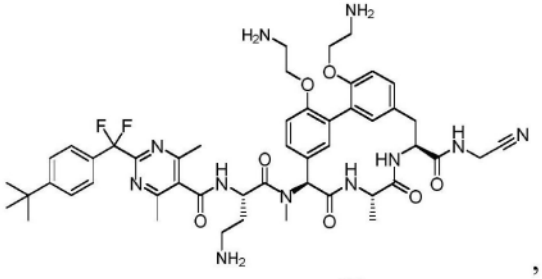
288



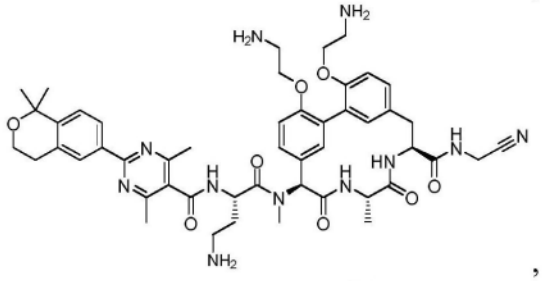
,

化合物编号 结构

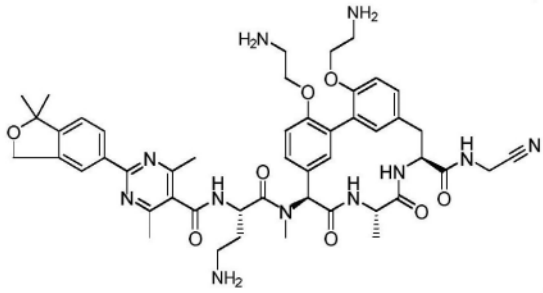
289



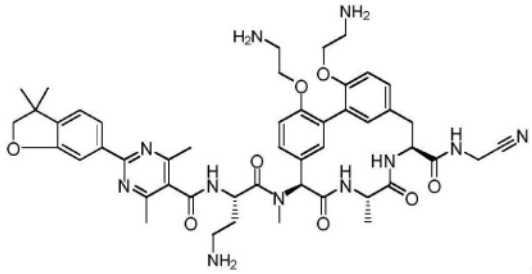
290



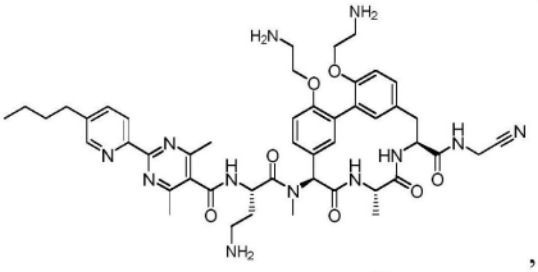
291



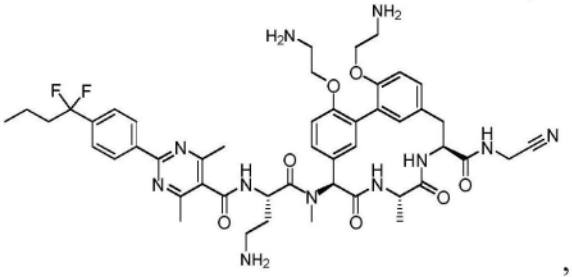
292



293

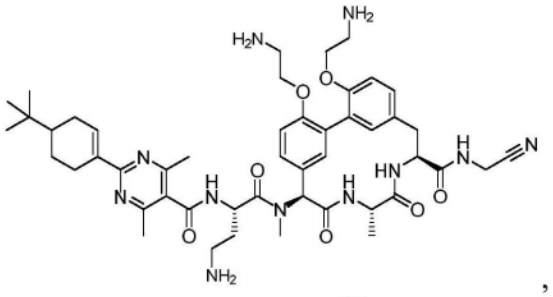


294



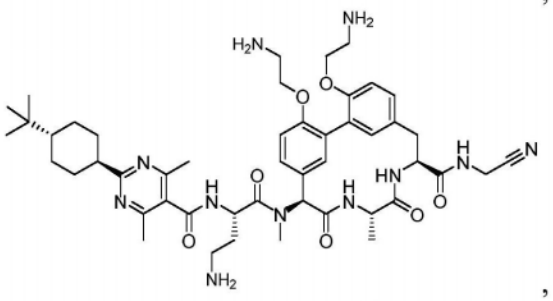
化合物编号 结构

295



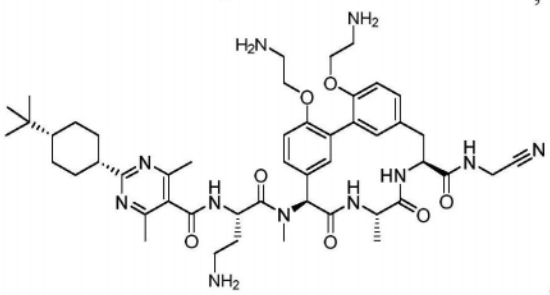
,

296



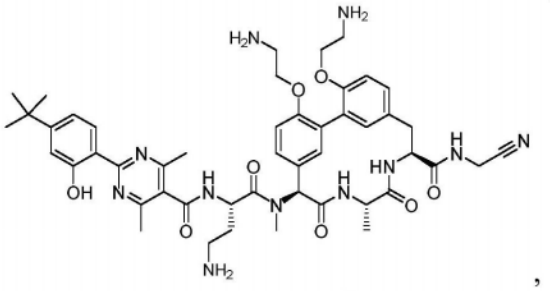
,

297



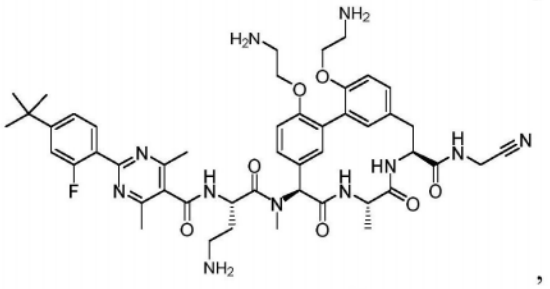
,

298



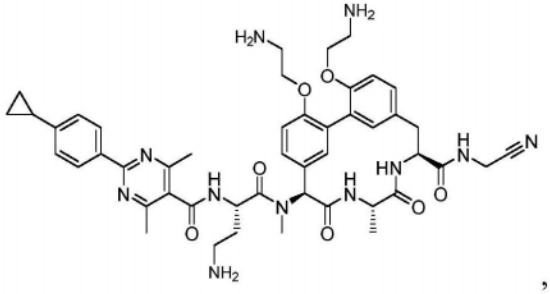
,

299



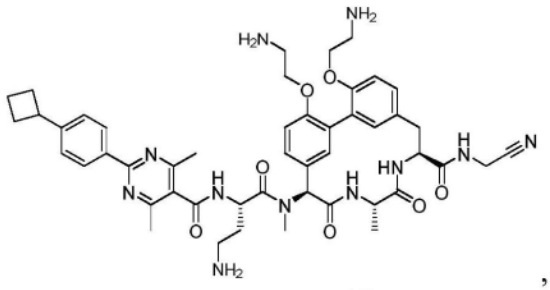
,

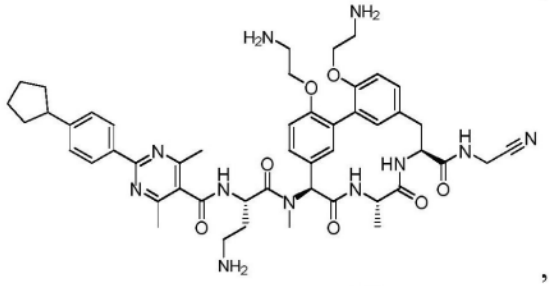
300

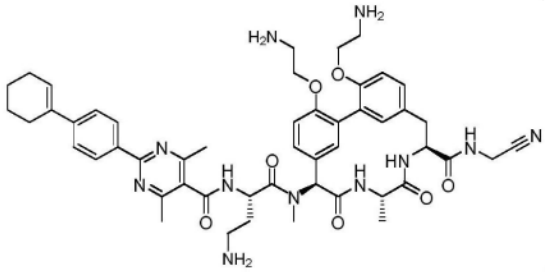


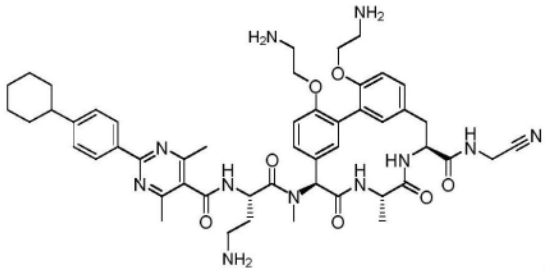
,

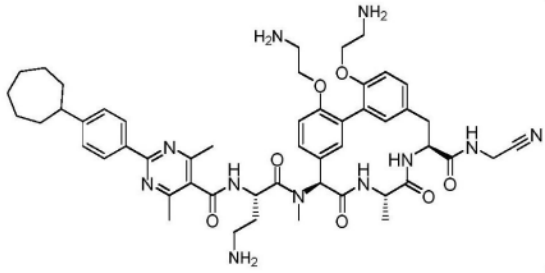
化合物编号 结构

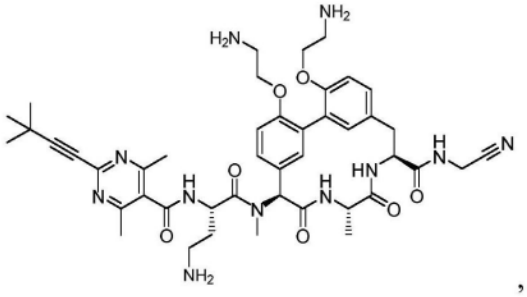
301 

302 

303 

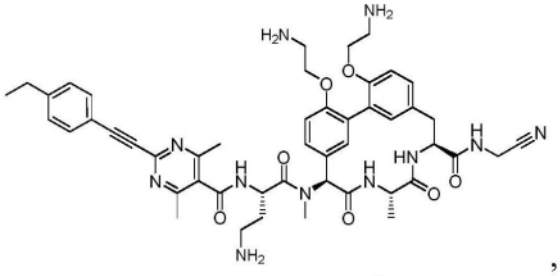
304 

305 

306 

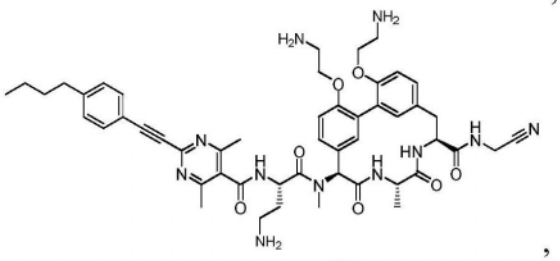
化合物编号 结构

307



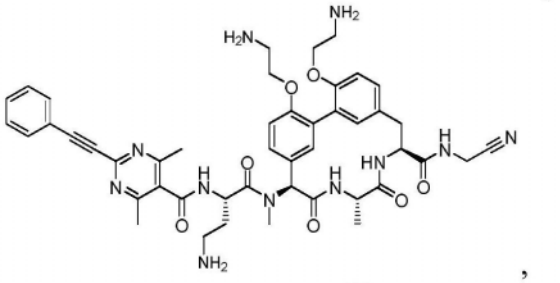
,

308



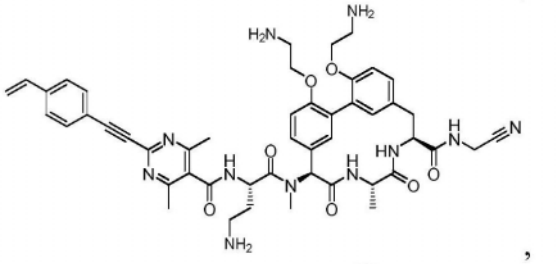
,

309



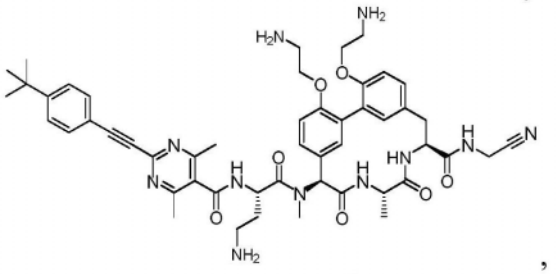
,

310



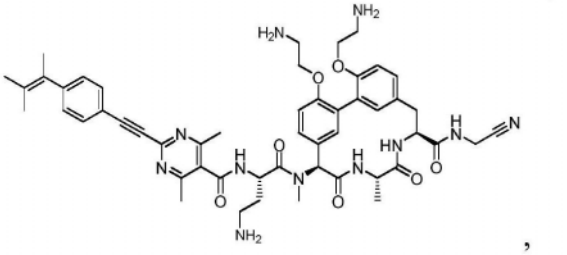
,

311



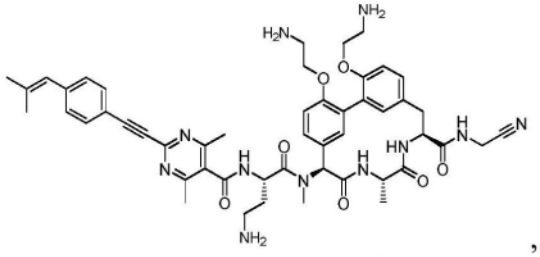
,

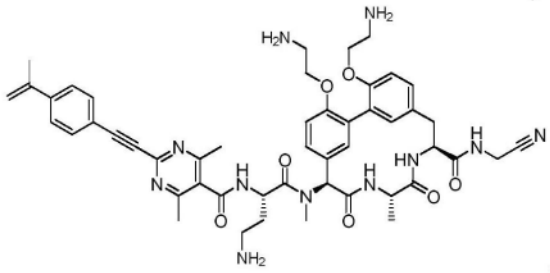
312

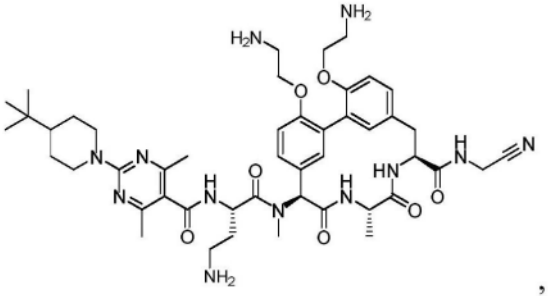


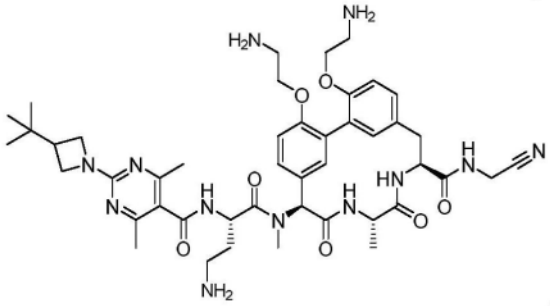
,

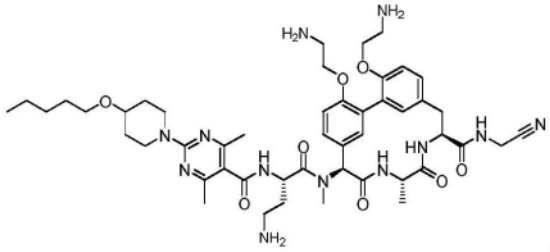
化合物编号 结构

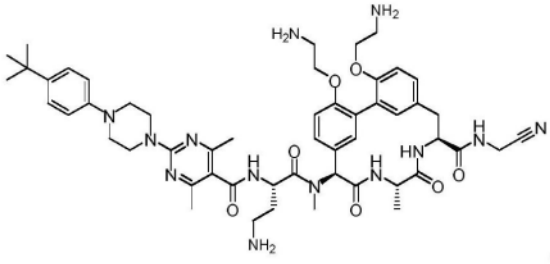
313 

314 

315 

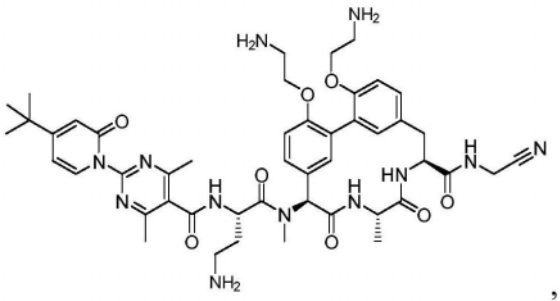
316 

317 

318 

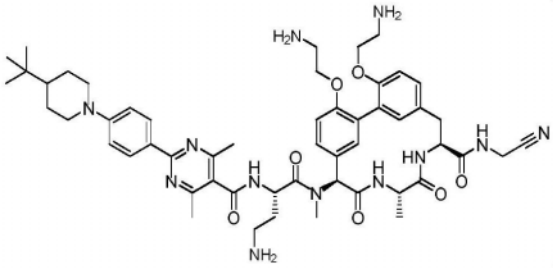
化合物编号 结构

319



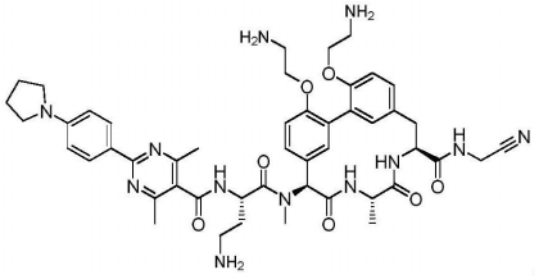
,

320



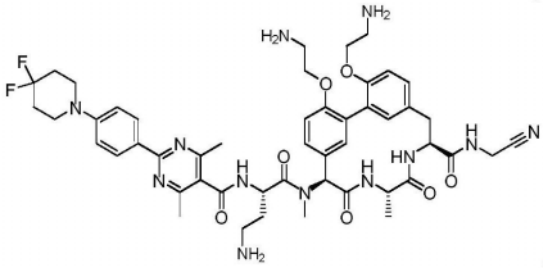
,

321



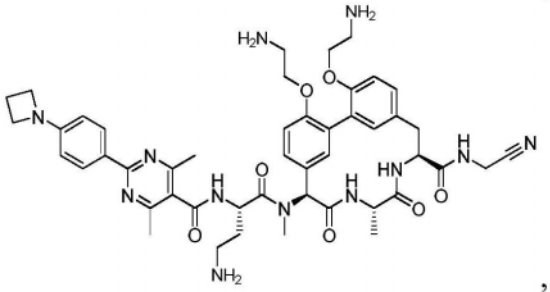
,

322



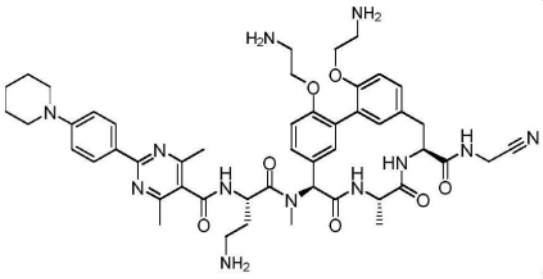
,

323



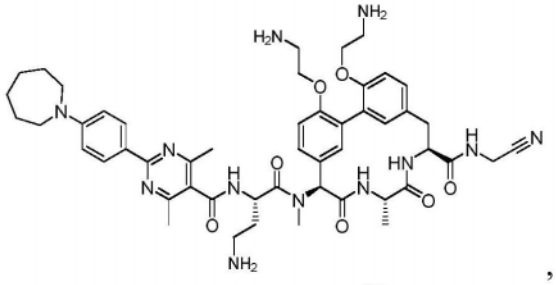
,

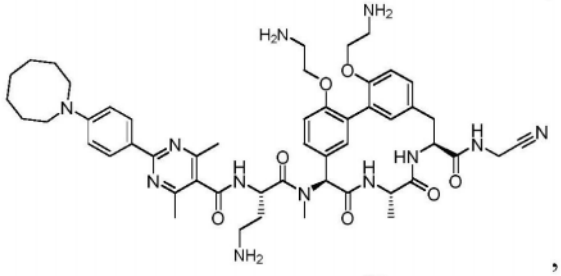
324

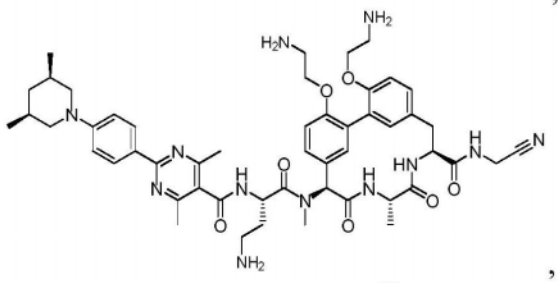


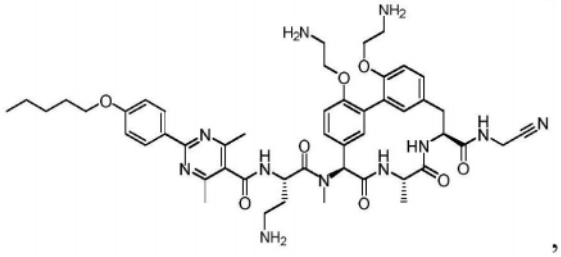
,

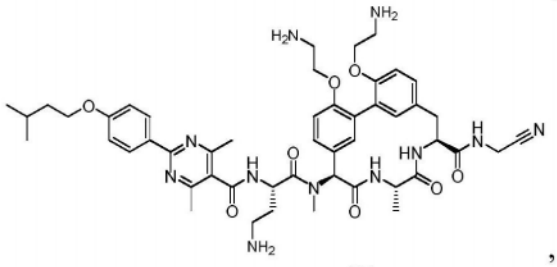
化合物编号 结构

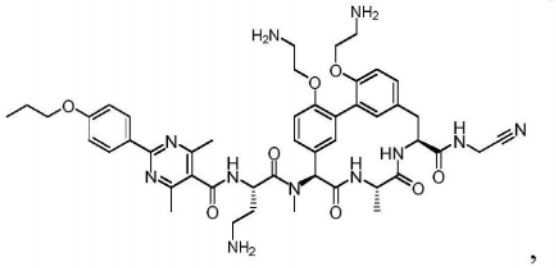
325 

326 

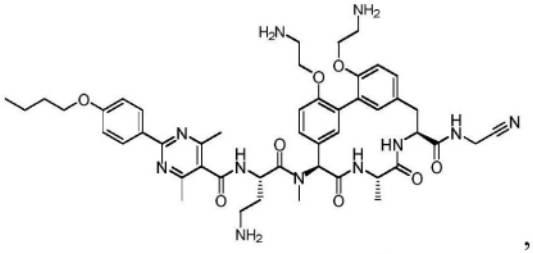
327 

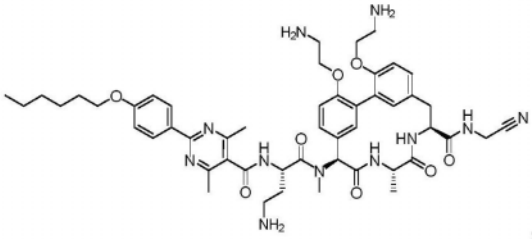
328 

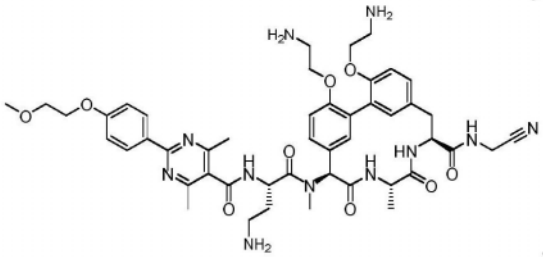
329 

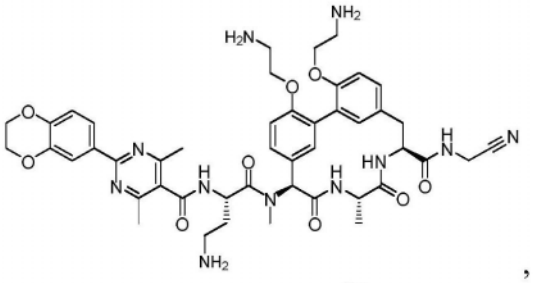
330 

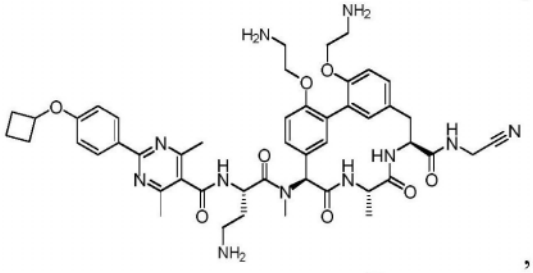
化合物编号 结构

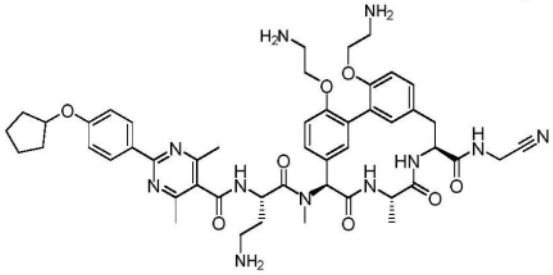
331 

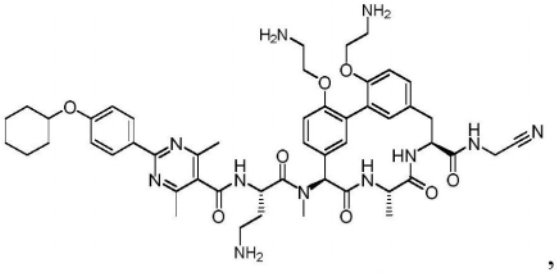
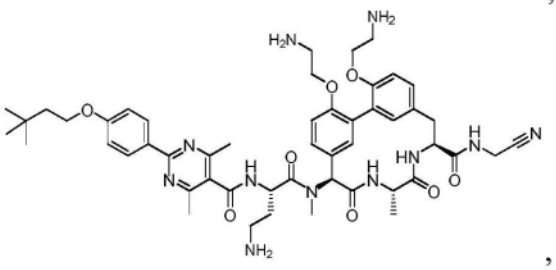
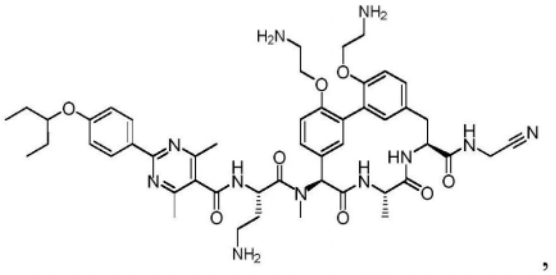
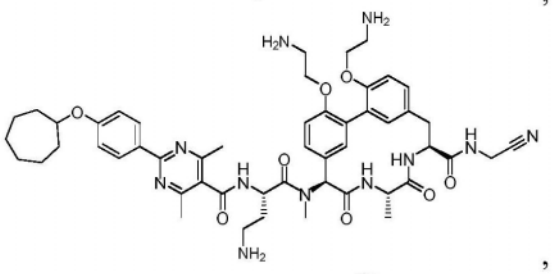
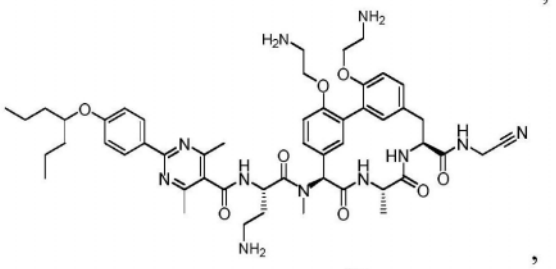
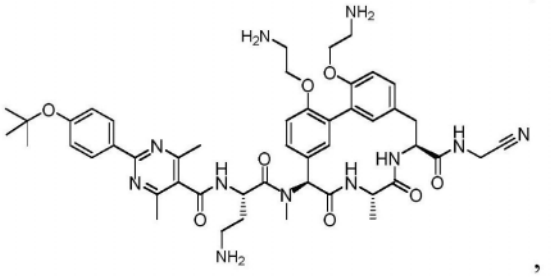
332 

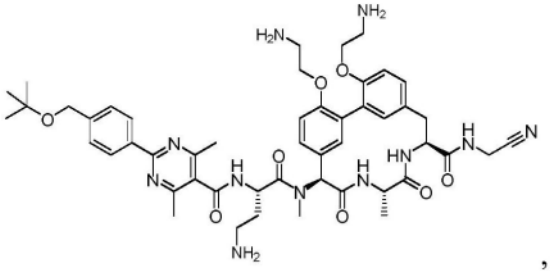
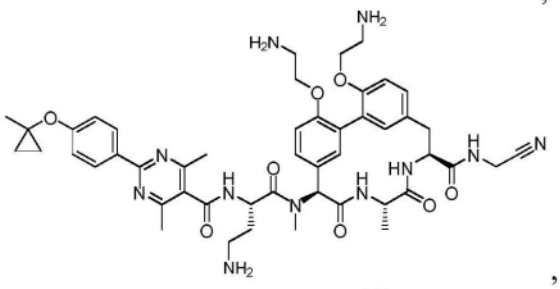
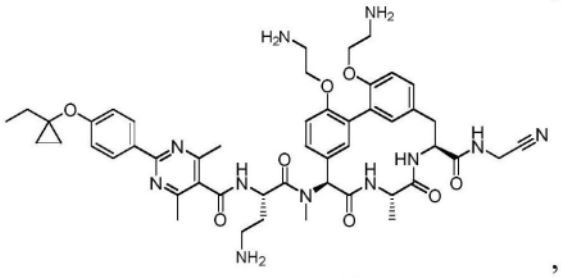
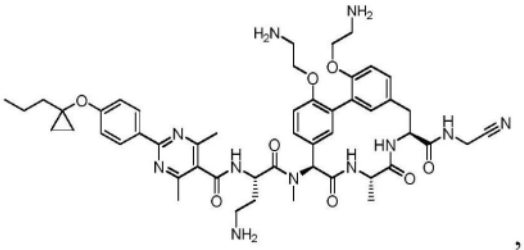
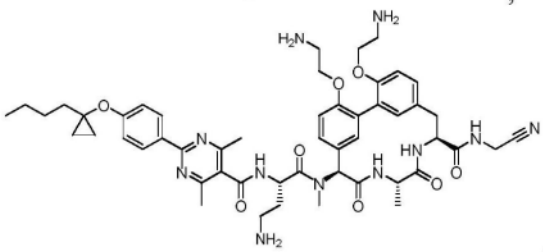
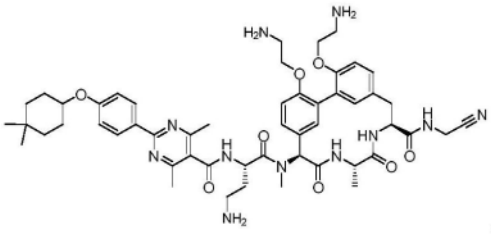
333 

334 

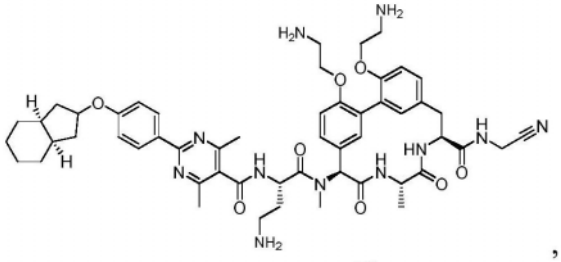
335 

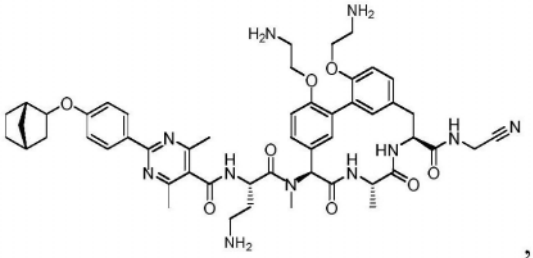
336 

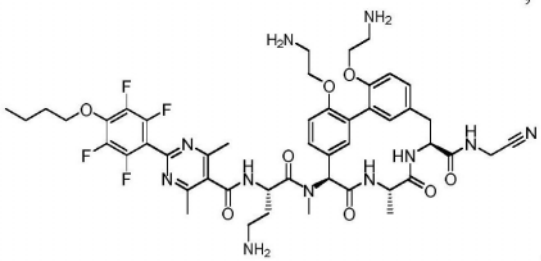
化合物编号	结构
337	
338	
339	
340	
341	
342	

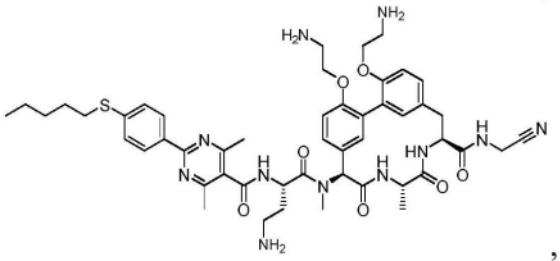
化合物编号	结构
343	
344	
345	
346	
347	
348	

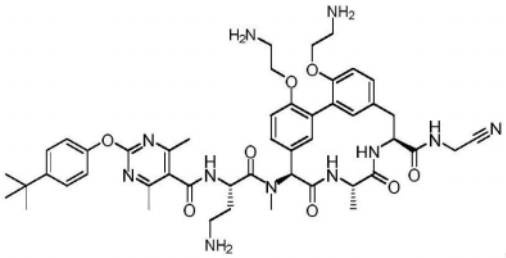
化合物编号 结构

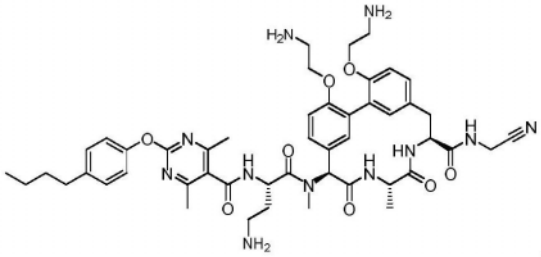
349 

350 

351 

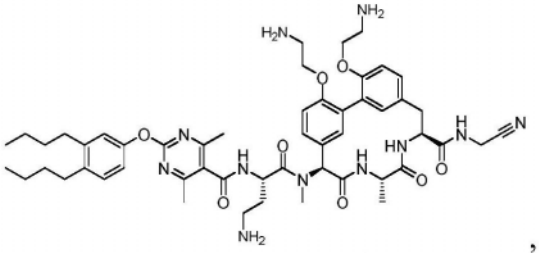
352 

353 

354 

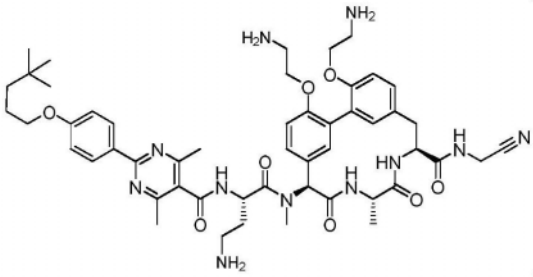
化合物编号 结构

355



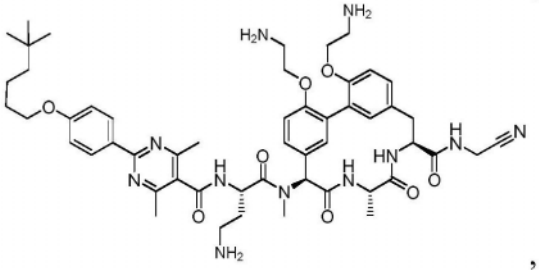
,

356



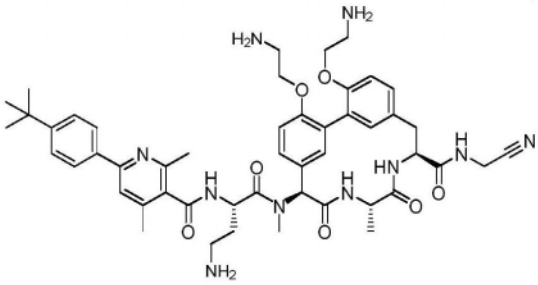
,

357



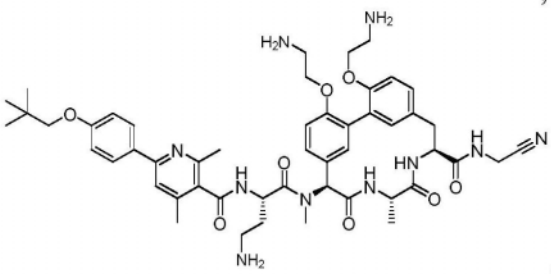
,

358



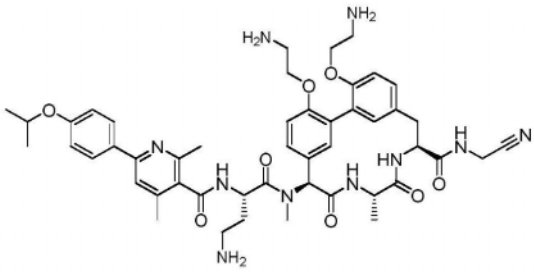
,

359



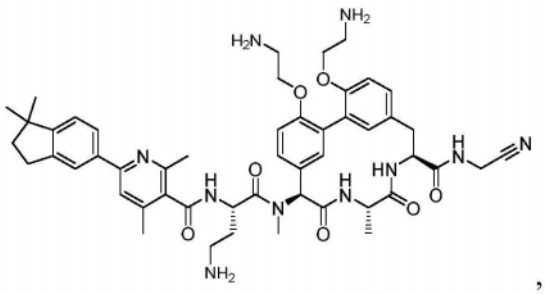
,

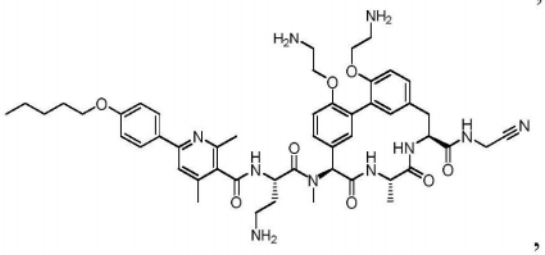
360

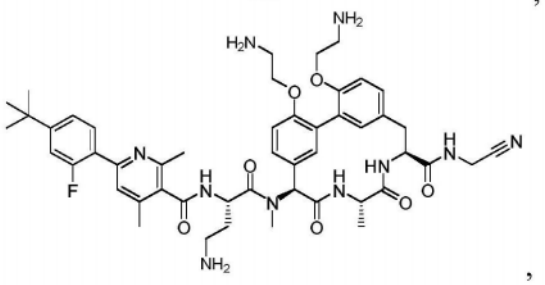


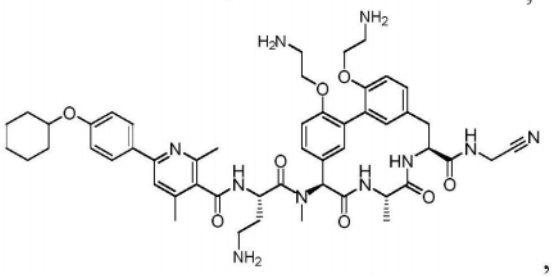
,

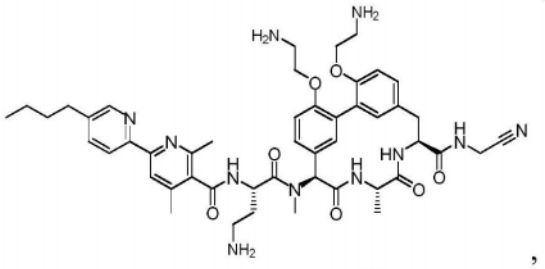
化合物编号 结构

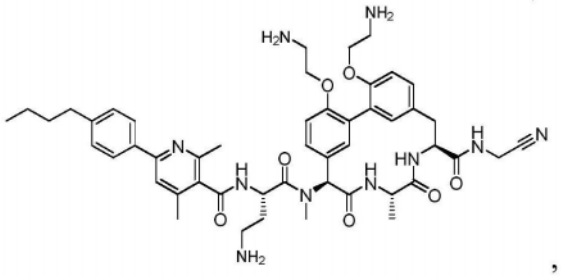
361  ,

362  ,

363  ,

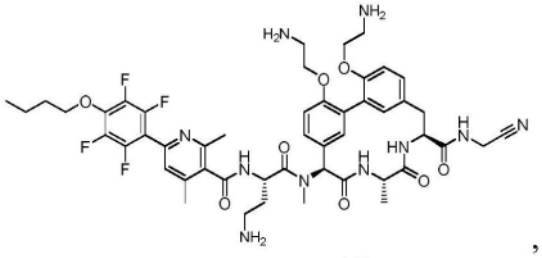
364  ,

365  ,

366  ,

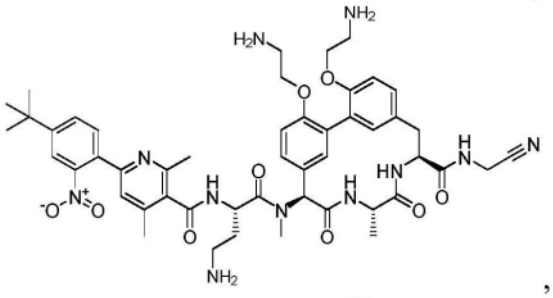
化合物编号 结构

367



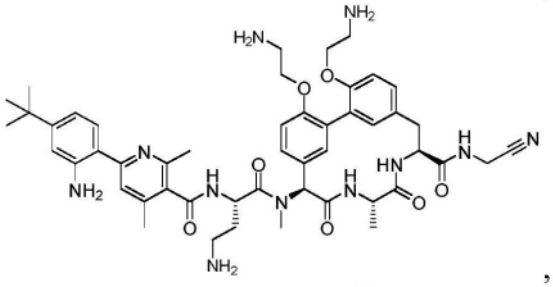
,

368



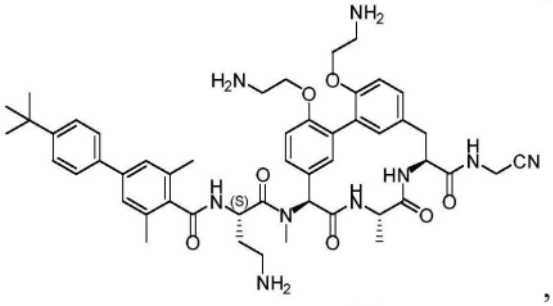
,

369



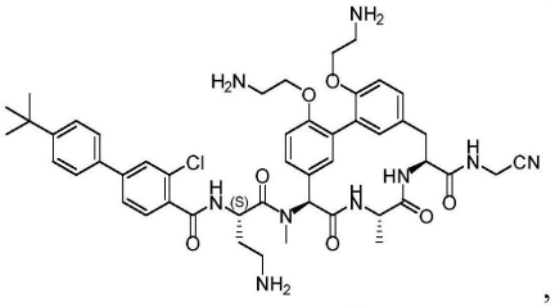
,

370



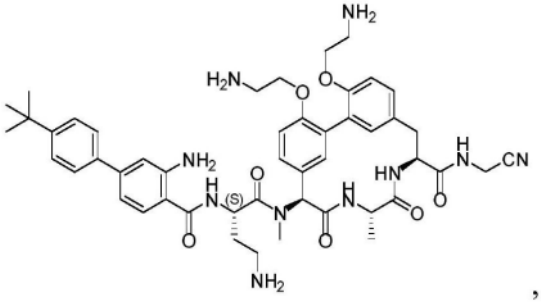
,

371



,

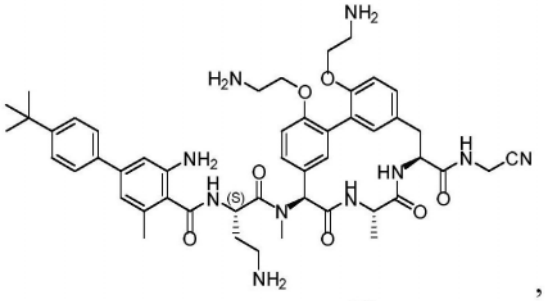
372



,

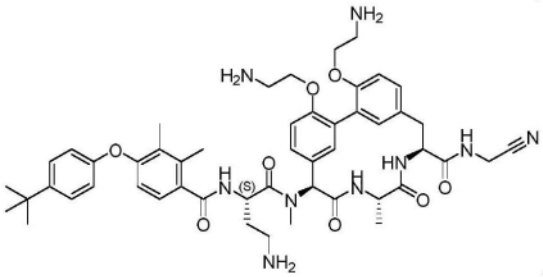
化合物编号 结构

373



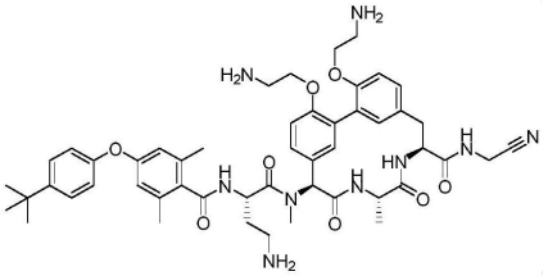
,

374



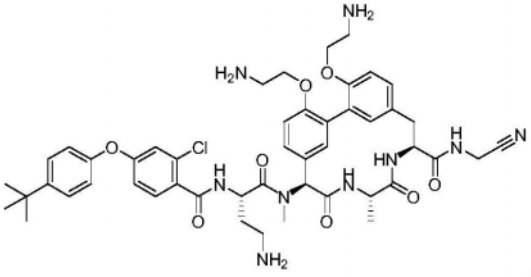
,

375



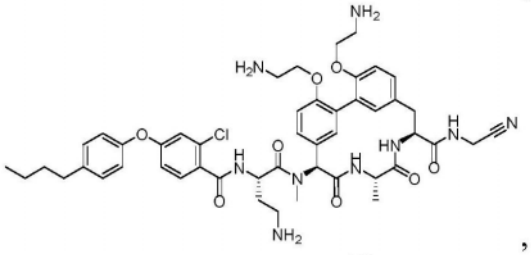
,

376



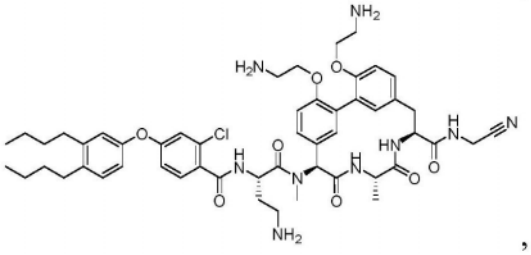
,

377



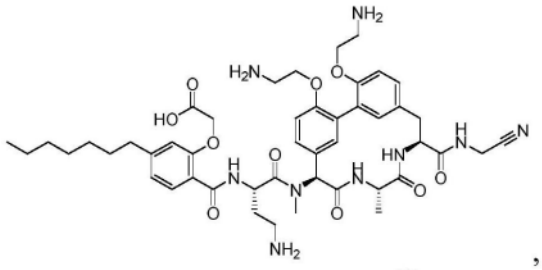
,

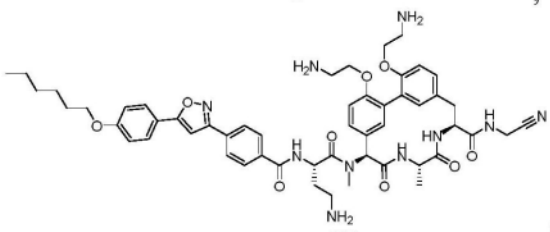
378

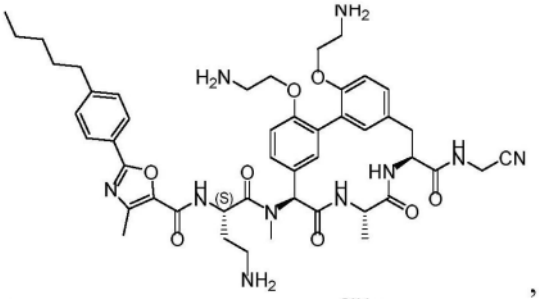


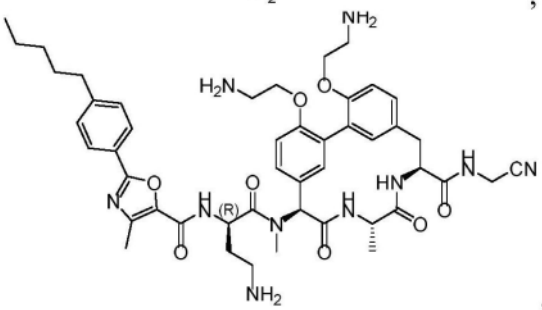
,

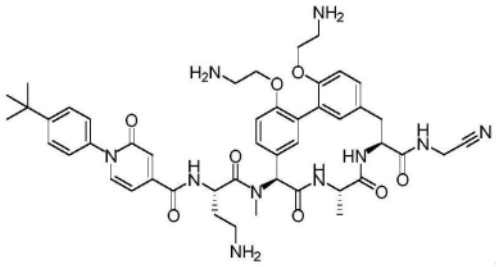
化合物编号 结构

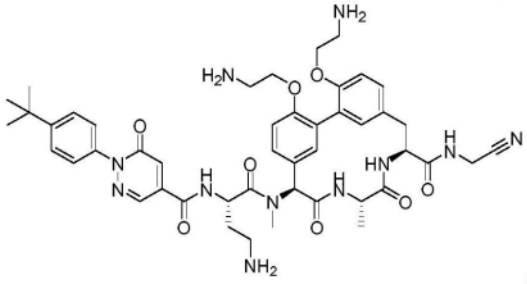
379 

380 

381 

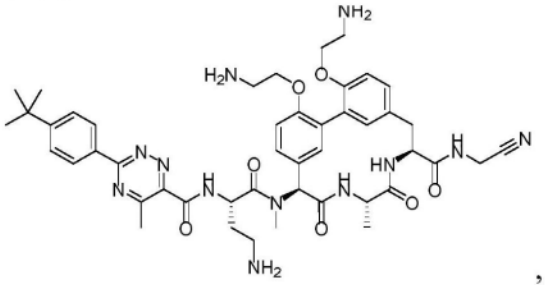
382 

383 

384 

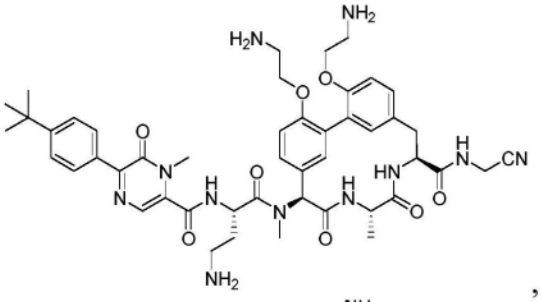
化合物编号 结构

385



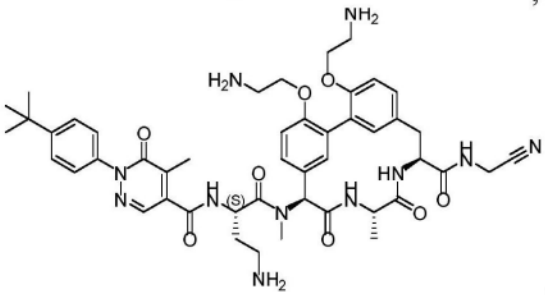
,

386



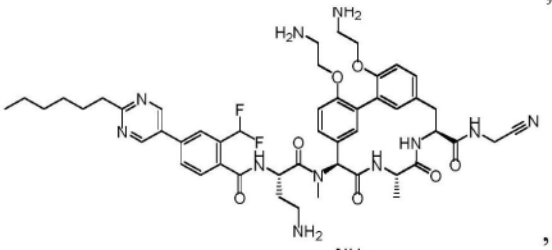
,

387



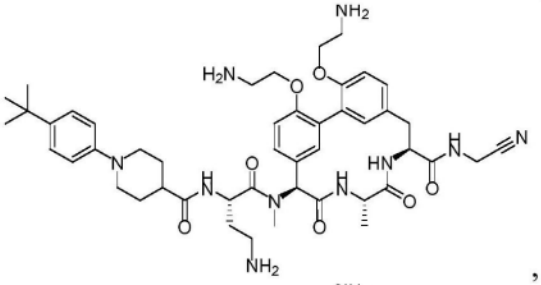
,

388



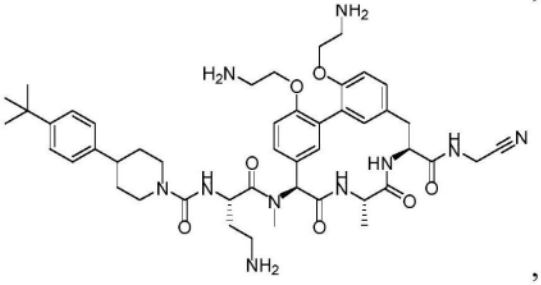
,

389



,

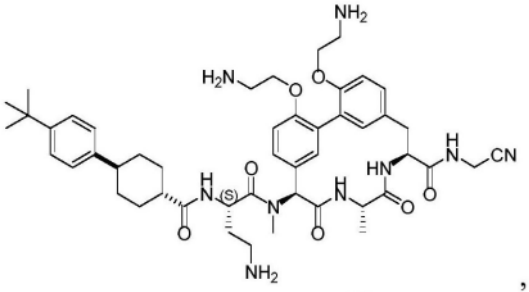
390



,

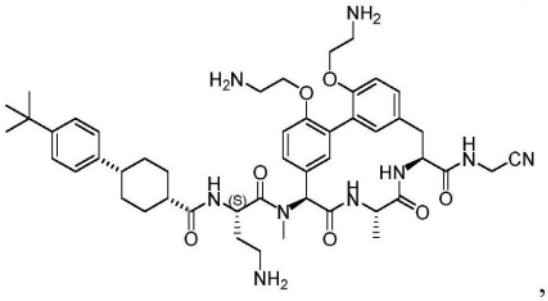
化合物编号 结构

391



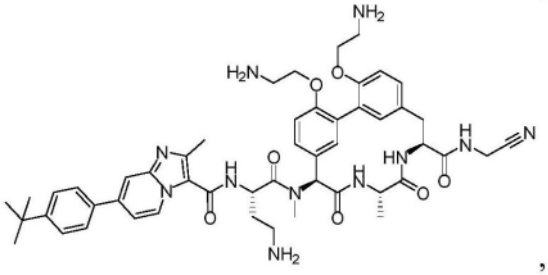
,

392



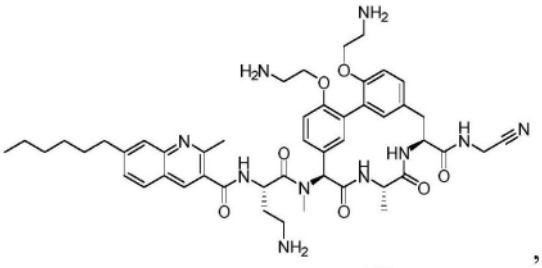
,

393



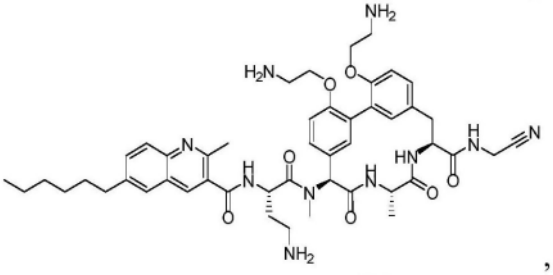
,

394



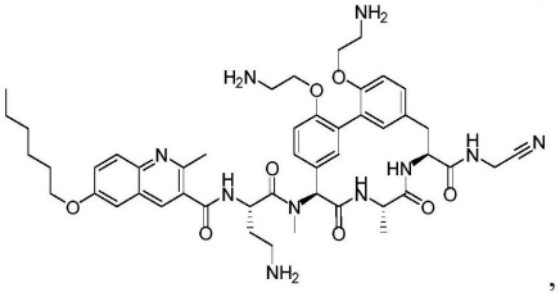
,

395



,

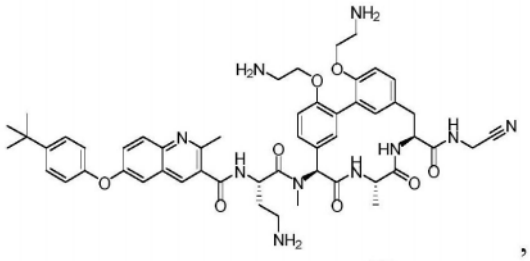
396



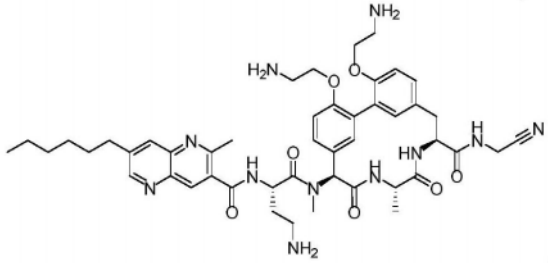
,

化合物编号 结构

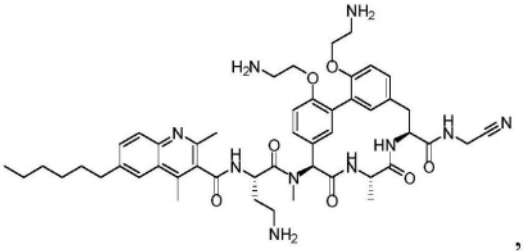
397



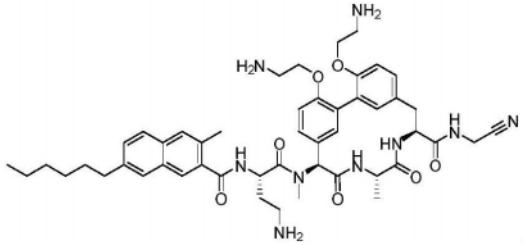
398



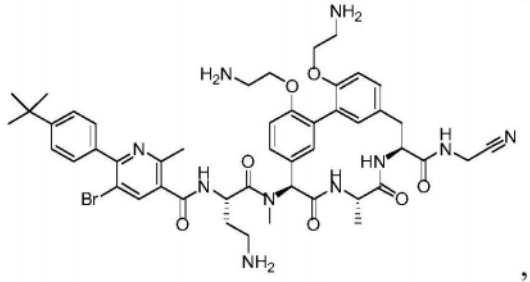
399



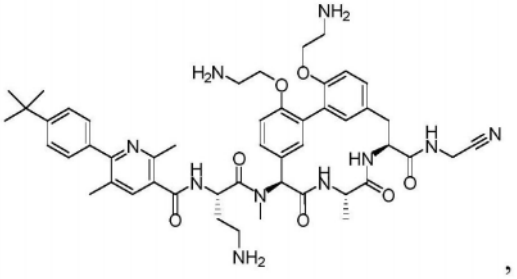
400



401

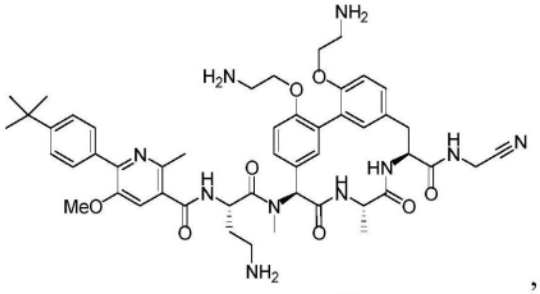


402



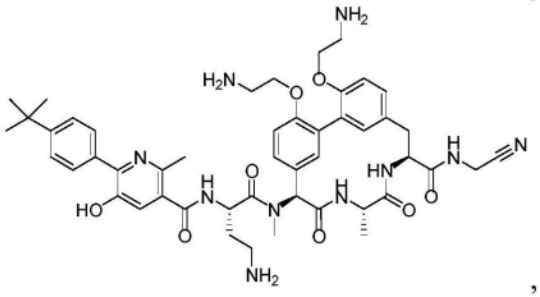
化合物编号 结构

403



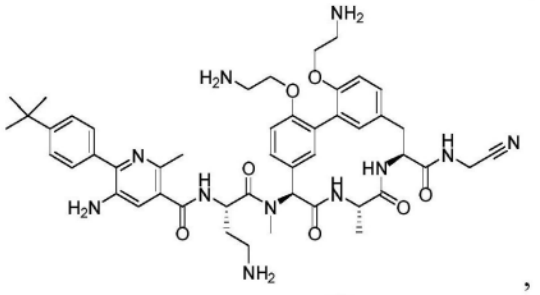
,

404



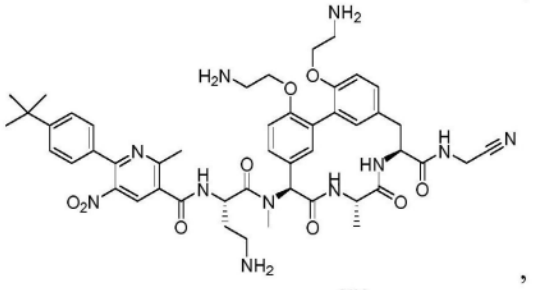
,

405



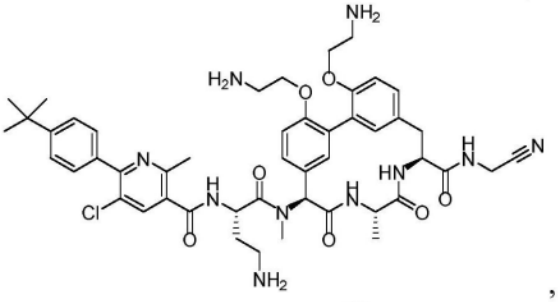
,

406



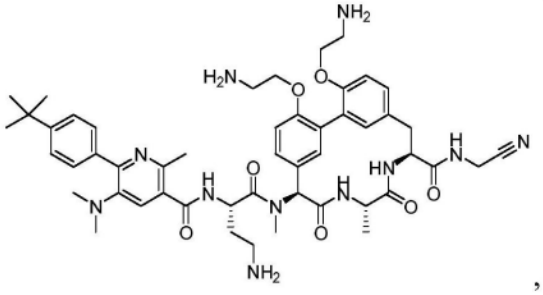
,

407



,

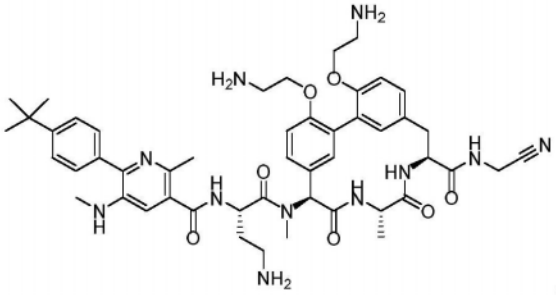
408



,

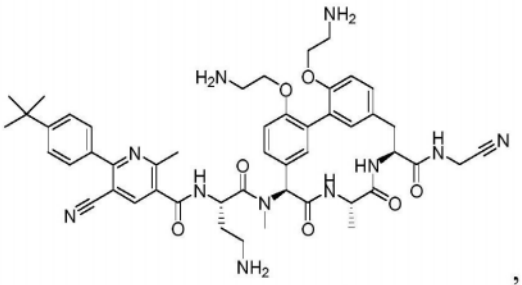
化合物编号 结构

409



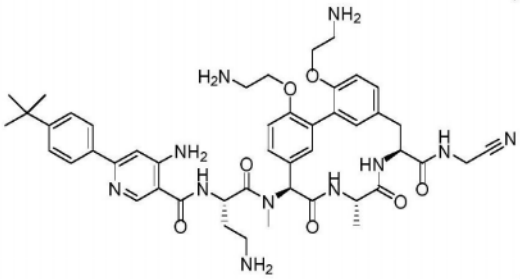
,

410



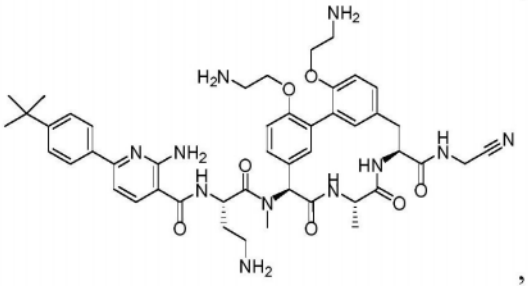
,

411



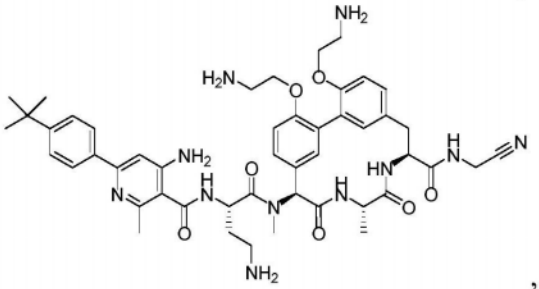
,

412



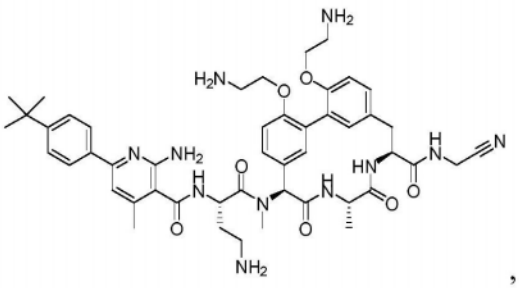
,

413



,

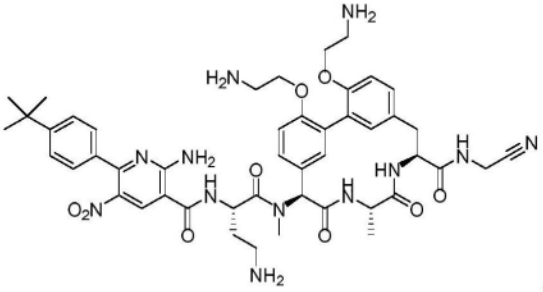
414



,

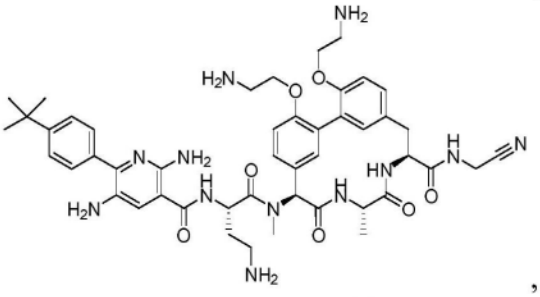
化合物编号 结构

415



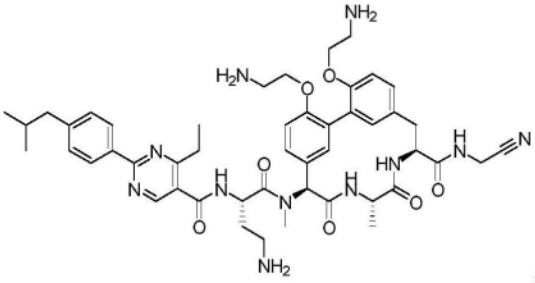
,

416



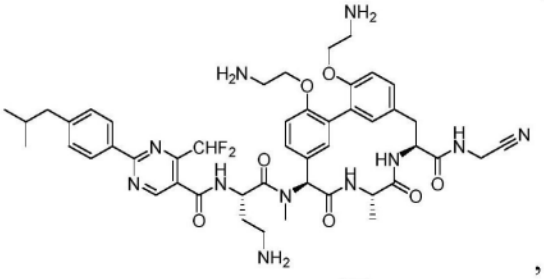
,

417



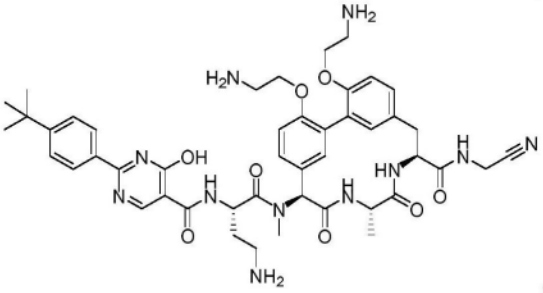
,

418



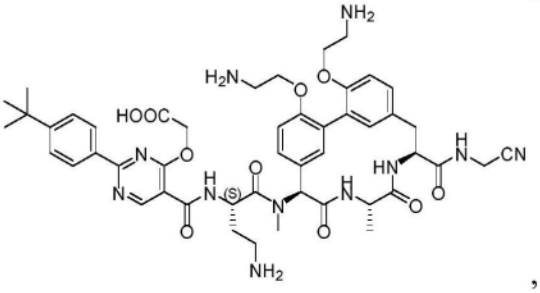
,

419



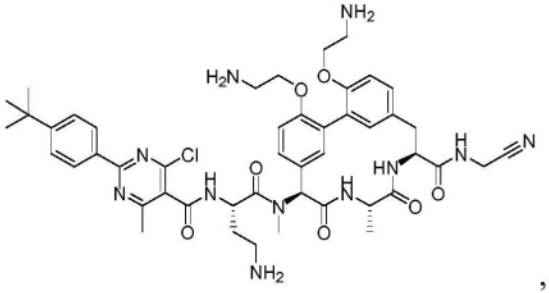
,

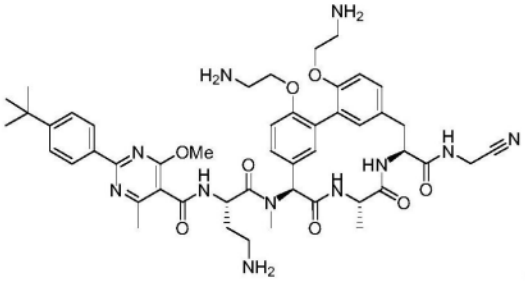
420

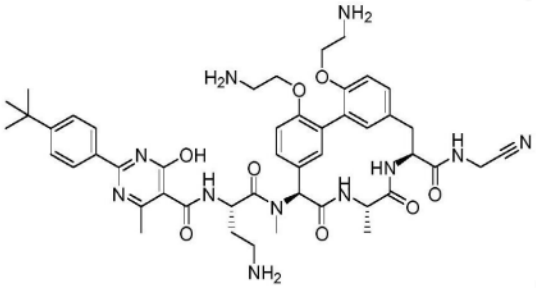


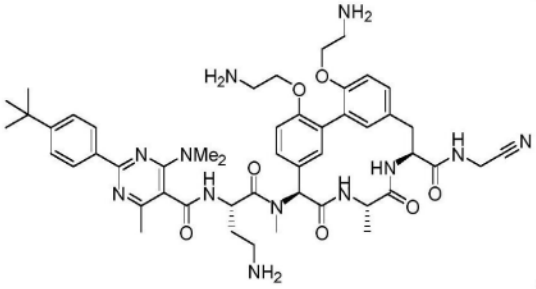
,

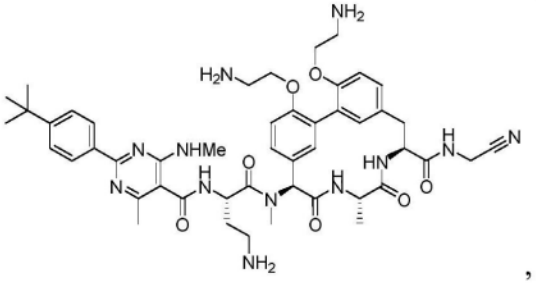
化合物编号 结构

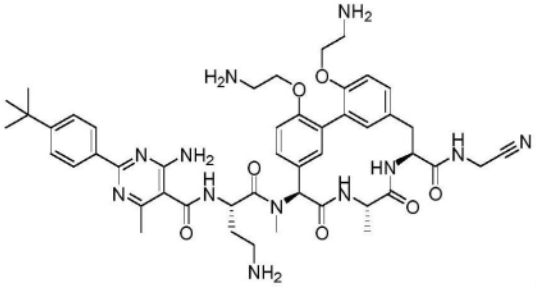
421 

422 

423 

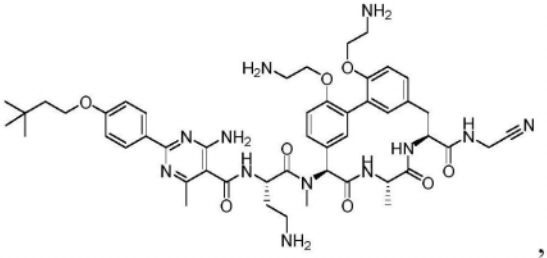
424 

425 

426 

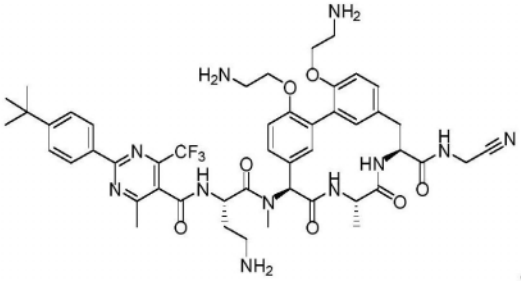
化合物编号 结构

427



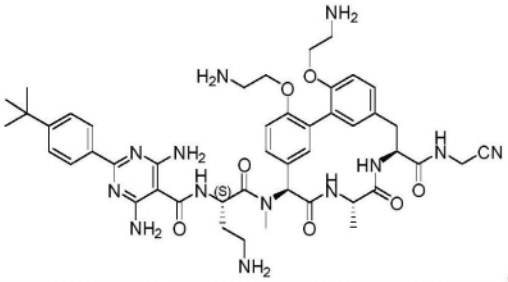
,

428



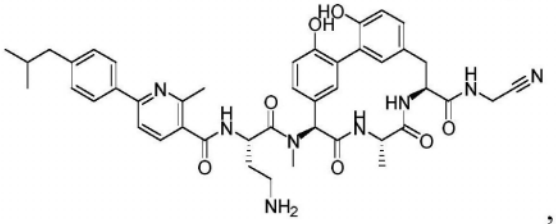
,

429



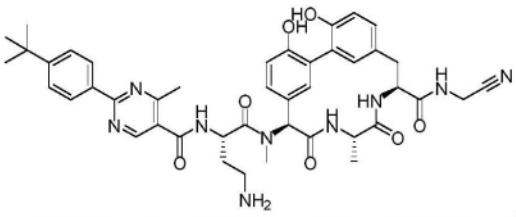
,

430



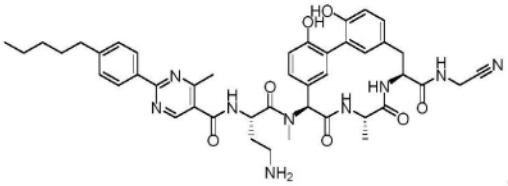
,

431



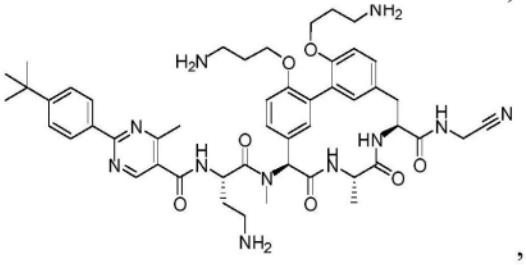
,

432



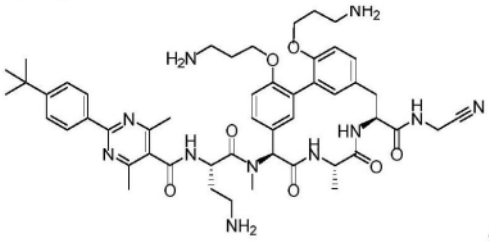
,

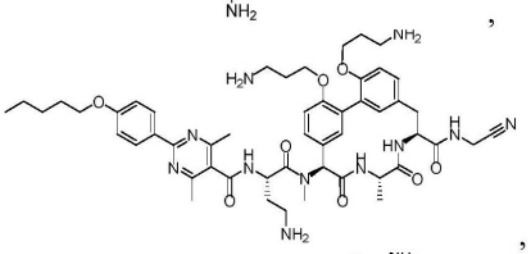
433

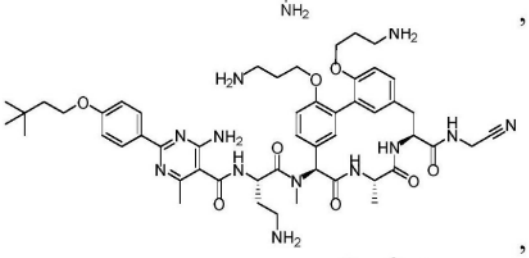


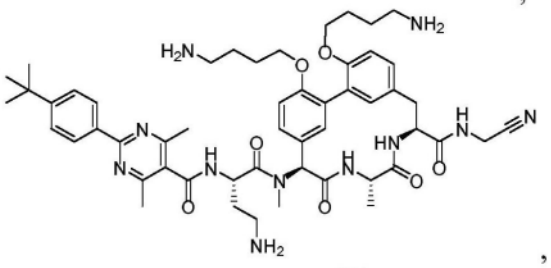
,

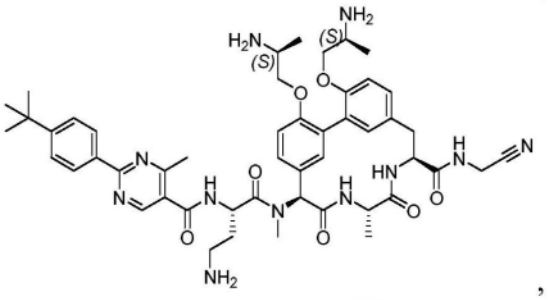
化合物编号 结构

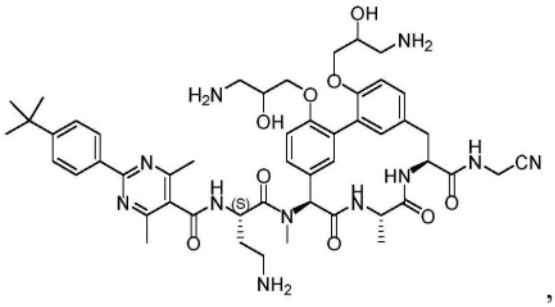
434 

435 

436 

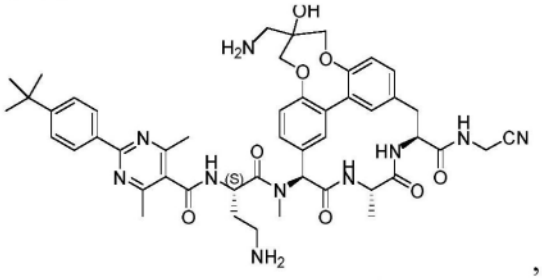
437 

438 

439 

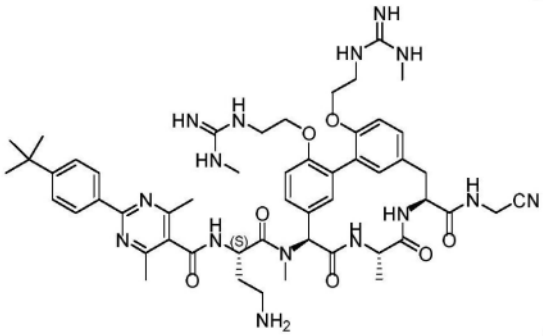
化合物编号 结构

440



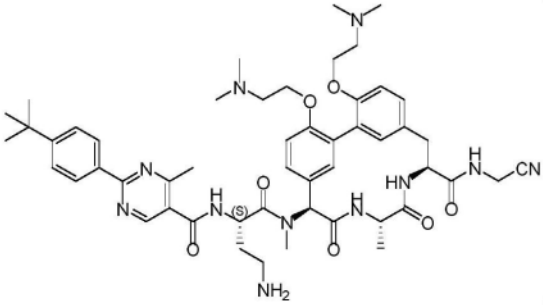
,

441



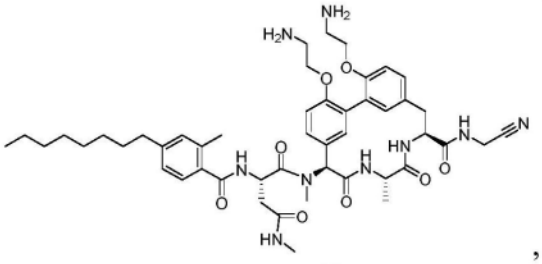
,

442



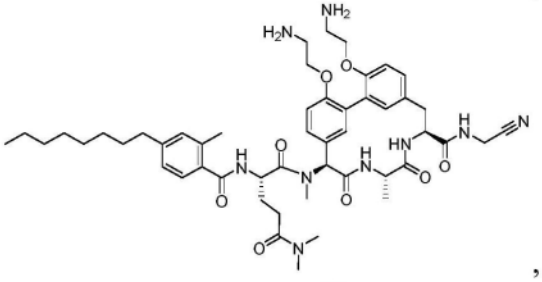
,

443



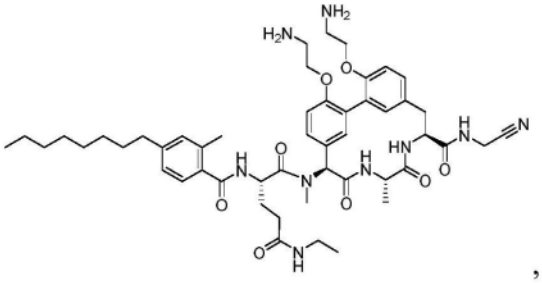
,

444



,

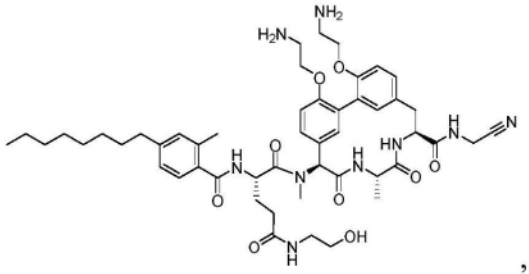
445



,

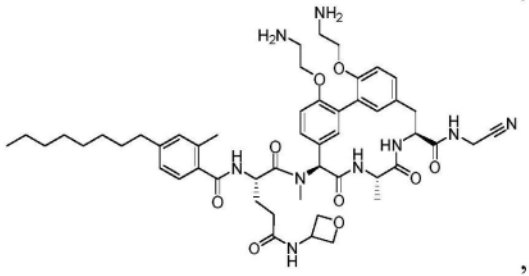
化合物编号 结构

446



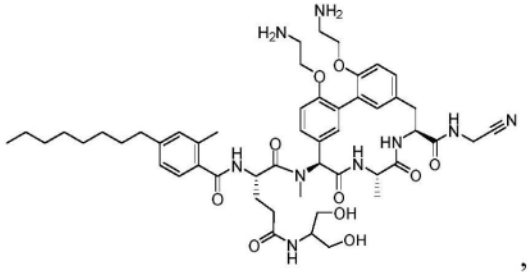
,

447



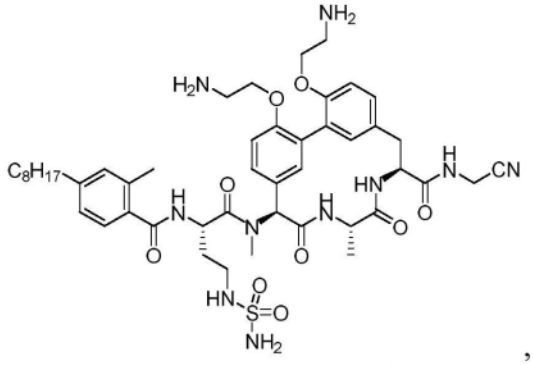
,

448



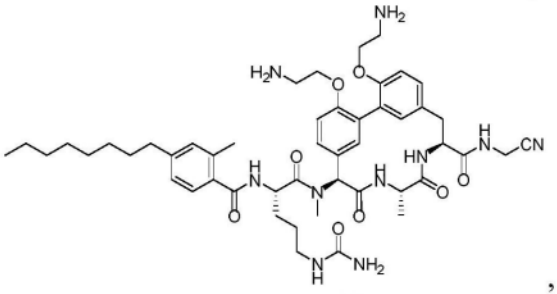
,

449



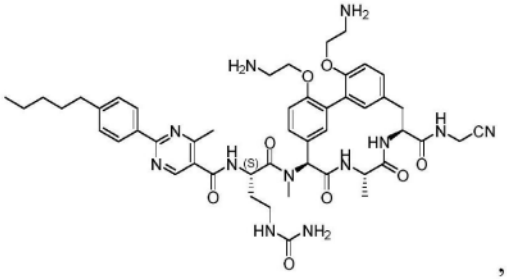
,

450



,

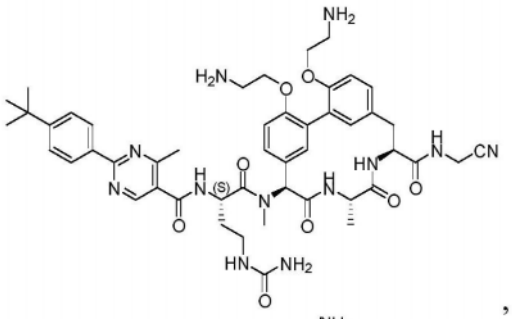
451



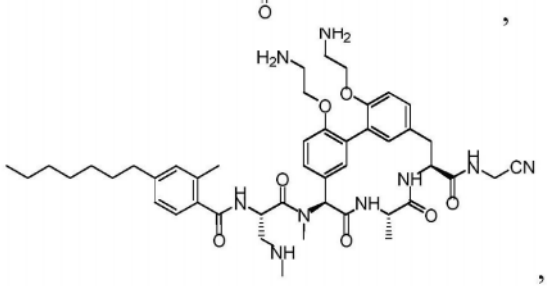
,

化合物编号 结构

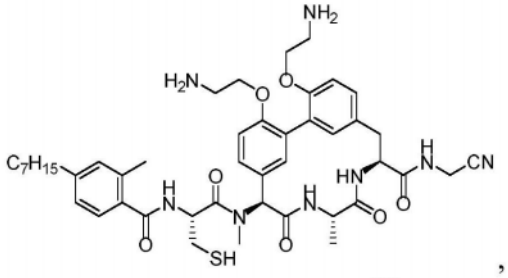
452



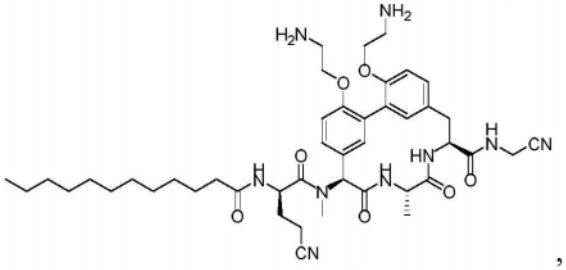
453



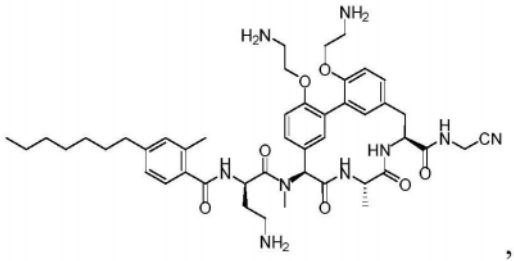
454



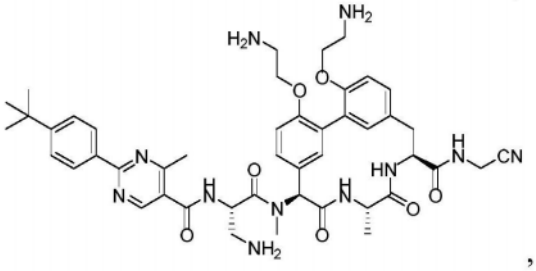
455



456

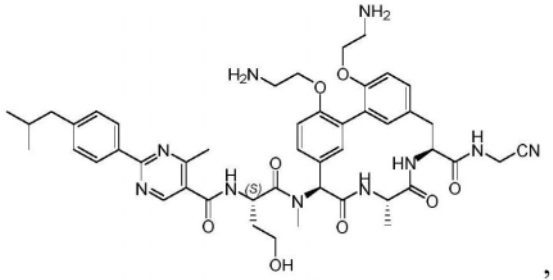


457

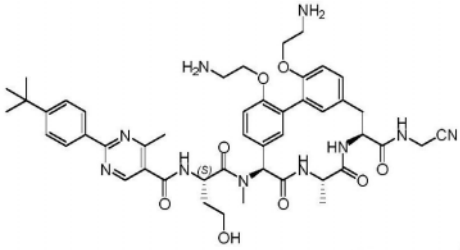


化合物编号 结构

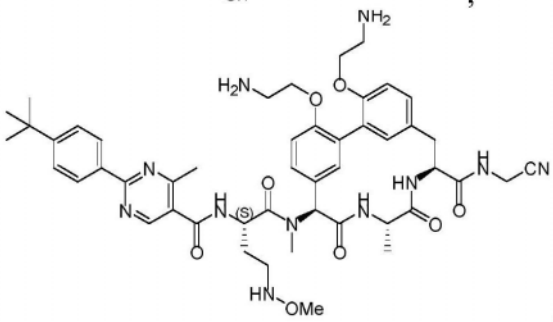
458



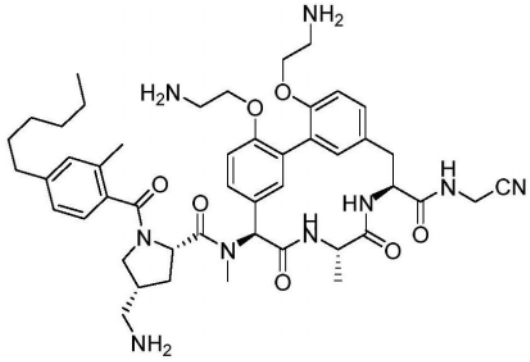
459



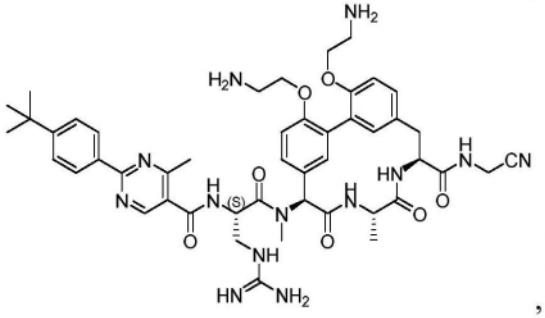
460



461

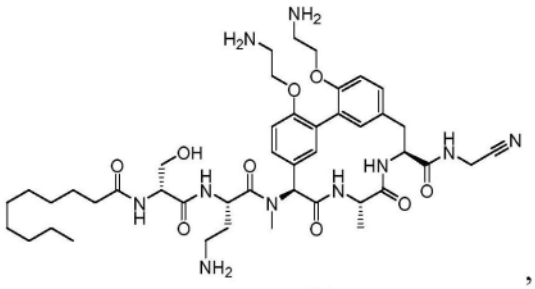


462



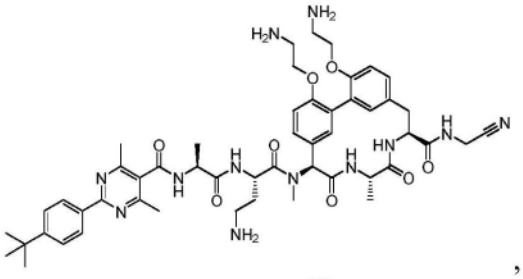
化合物编号 结构

463



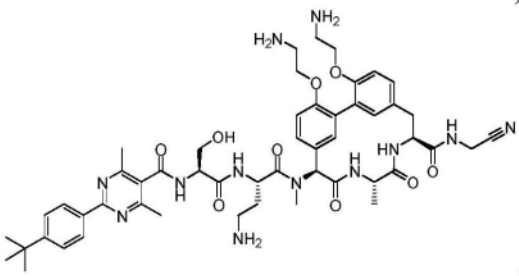
,

464



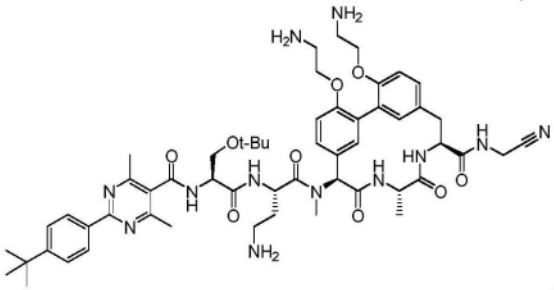
,

465



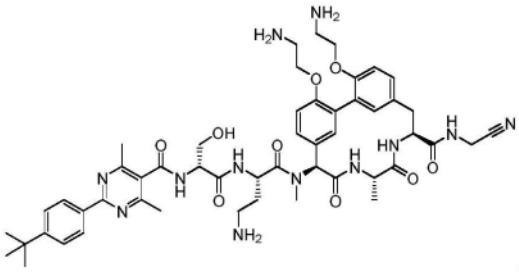
,

466



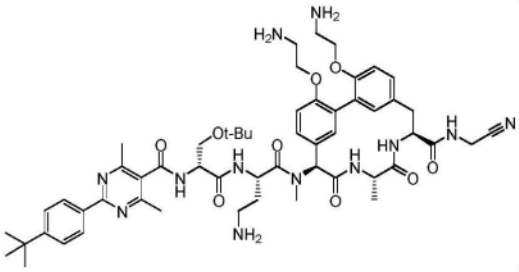
,

467



,

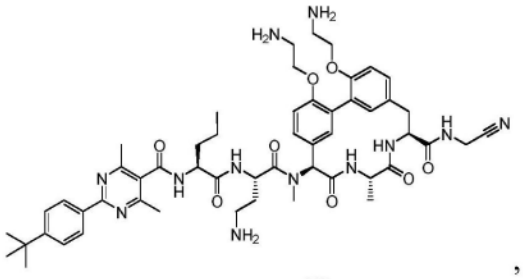
468



,

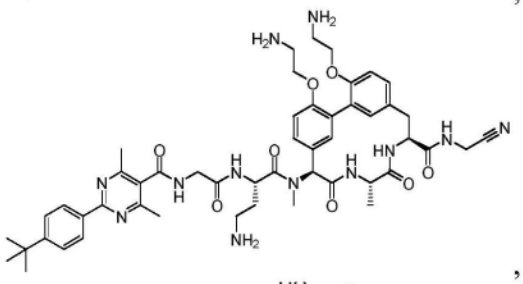
化合物编号 结构

469



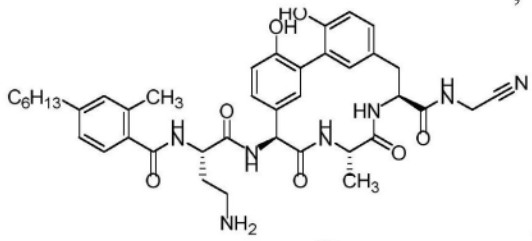
,

470



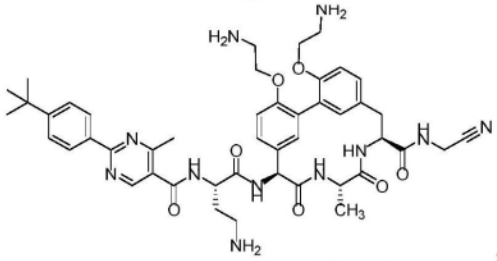
,

471



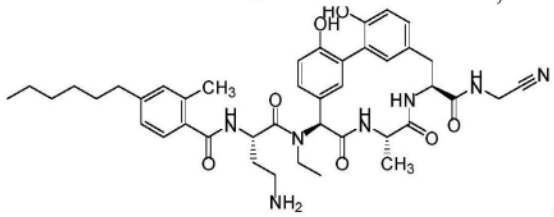
,

472



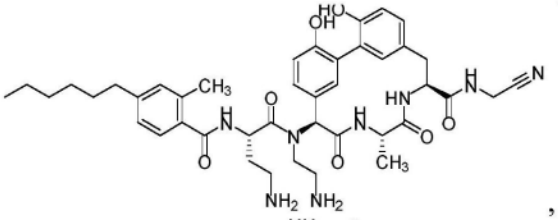
,

473



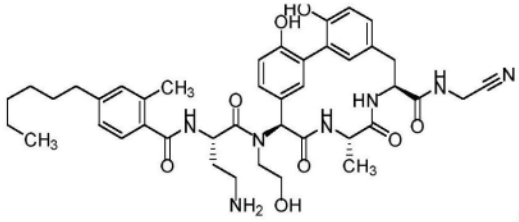
,

474



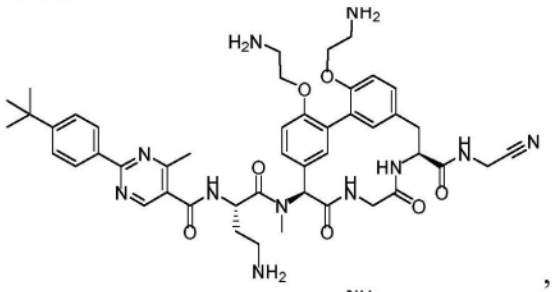
,

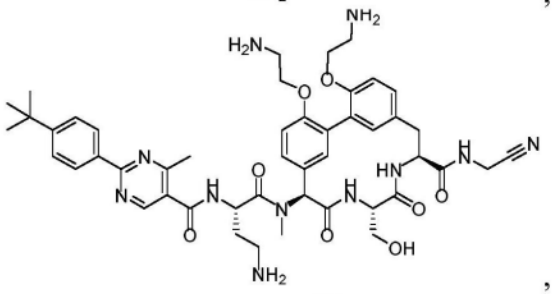
475

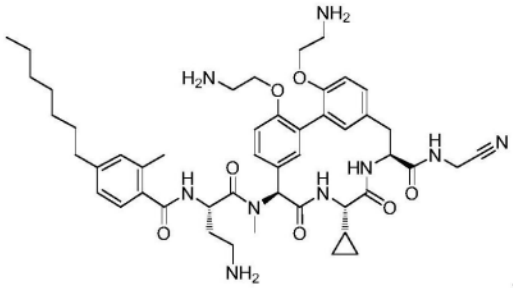


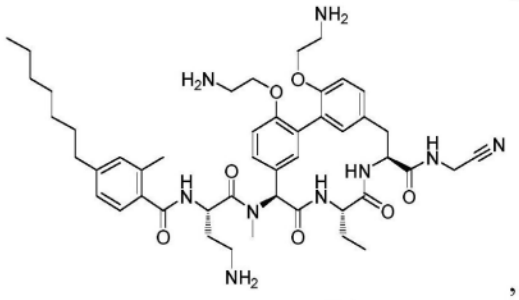
,

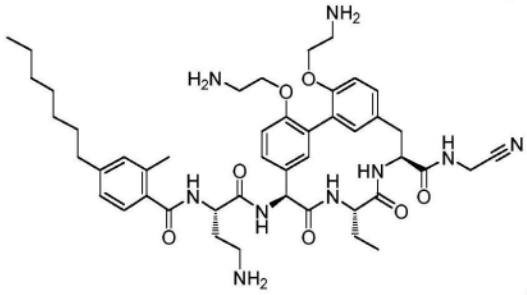
化合物编号 结构

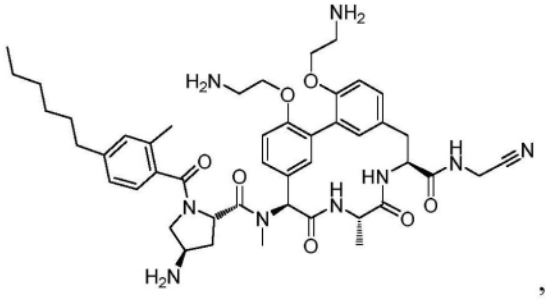
476 

477 

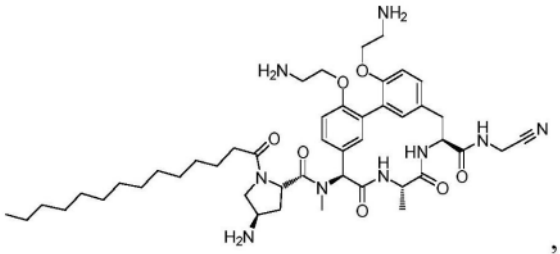
478 

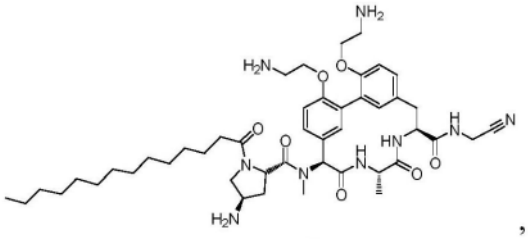
479 

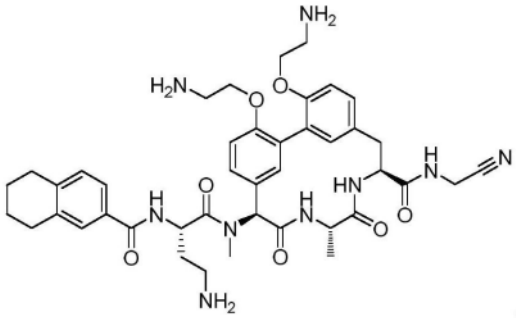
480 

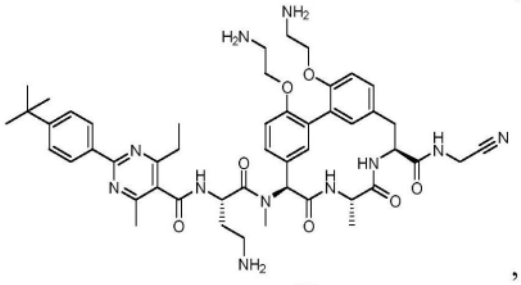
481 

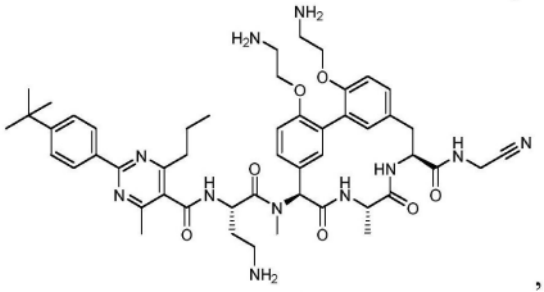
化合物编号 结构

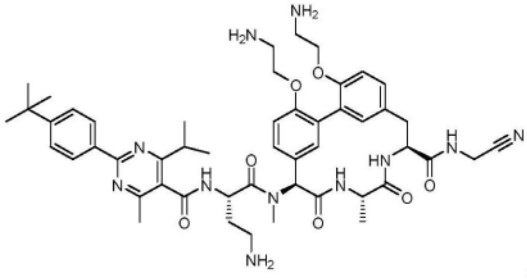
482 

483 

484 

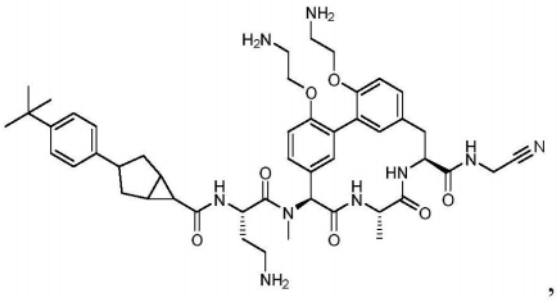
485 

486 

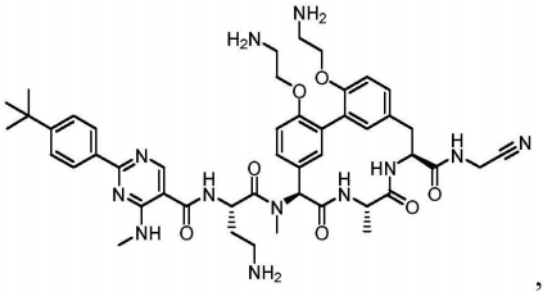
487 

化合物编号 结构

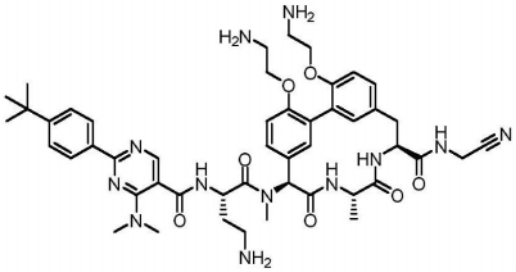
488



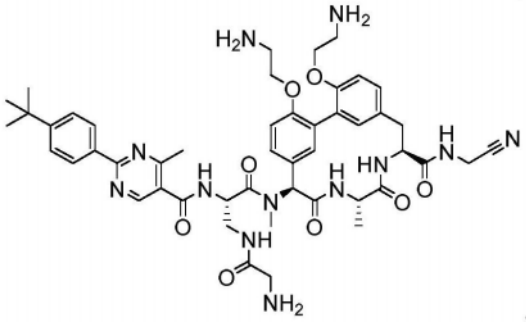
489



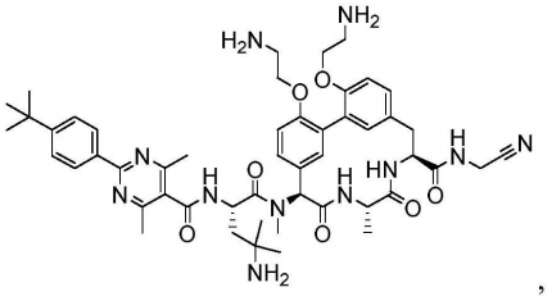
490



491

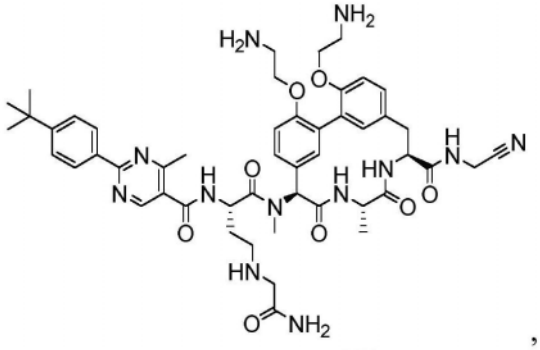


492



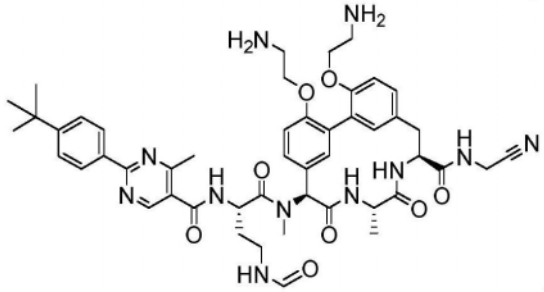
化合物编号 结构

493



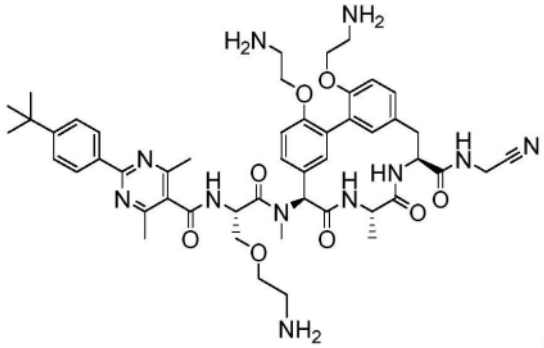
,

494



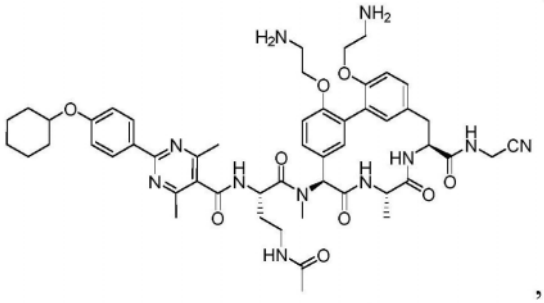
,

495



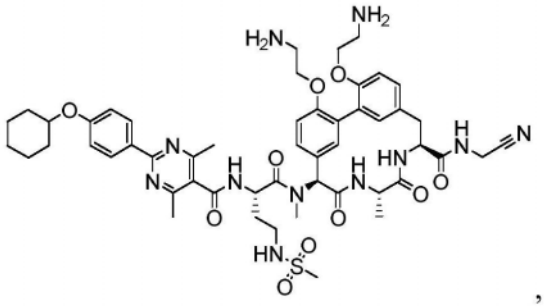
,

496

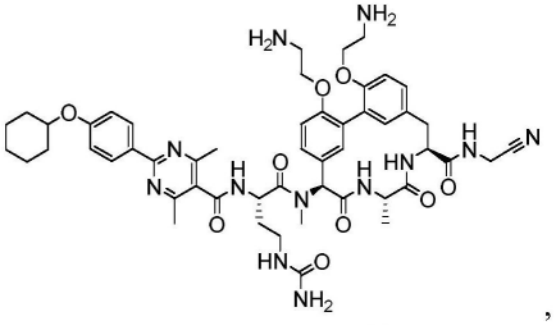
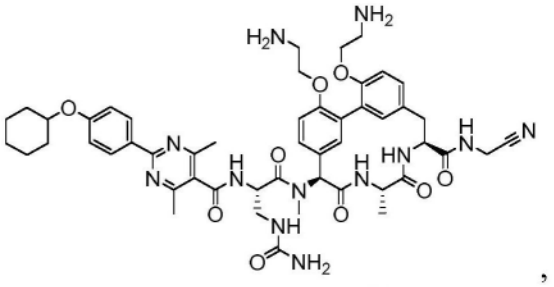
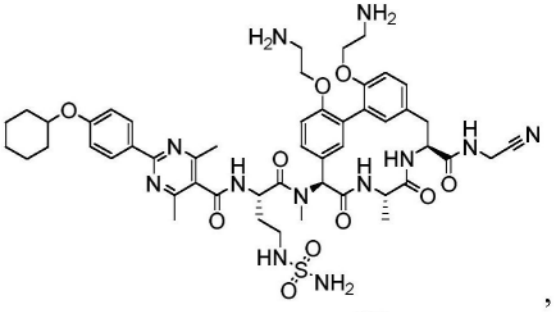
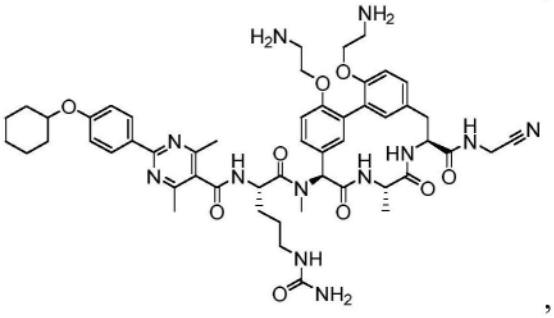
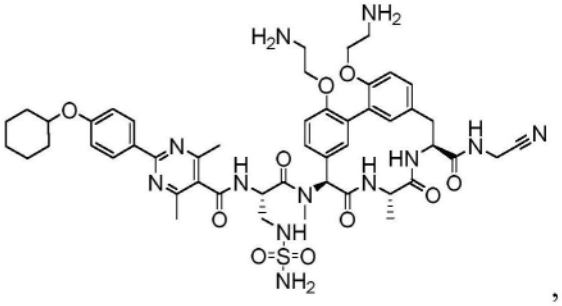


,

497

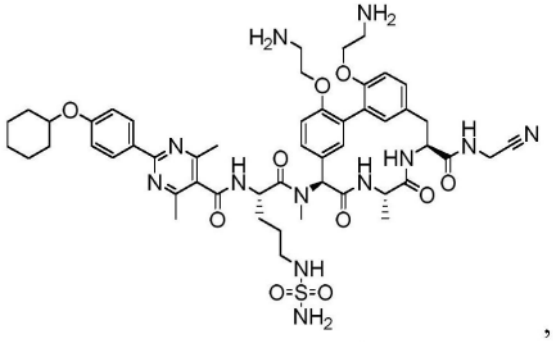


,

化合物编号	结构
498	
499	
500	
501	
502	

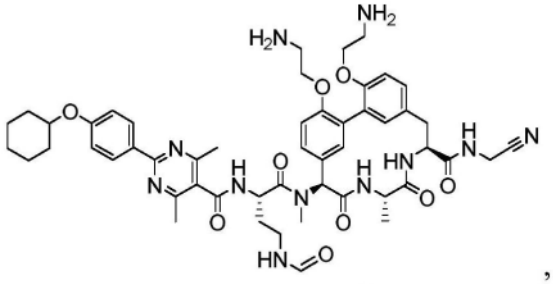
化合物编号 结构

503



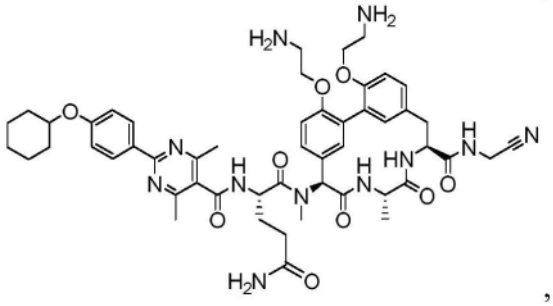
,

504



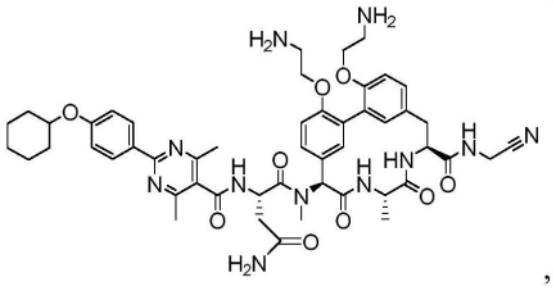
,

505



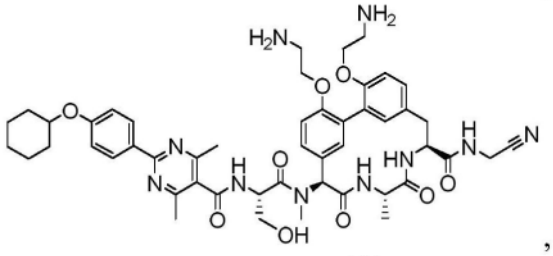
,

506



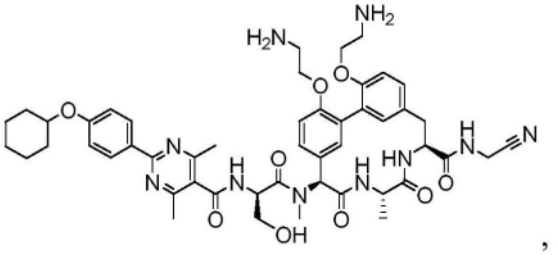
,

507



,

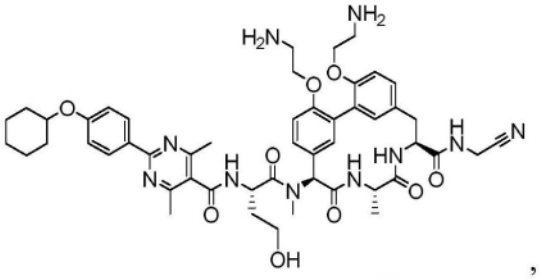
508



,

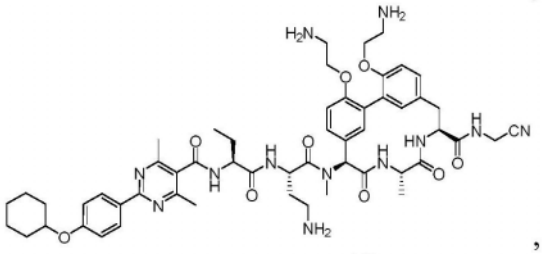
化合物编号 结构

509



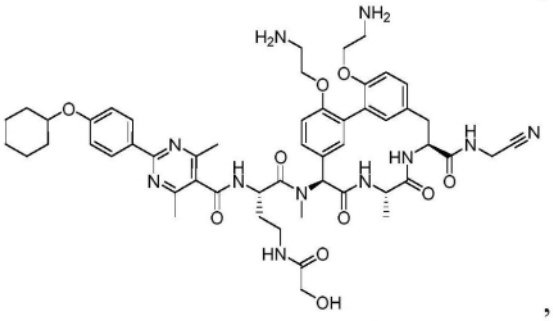
,

510



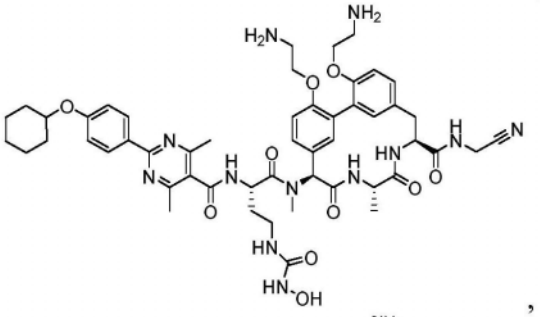
,

511



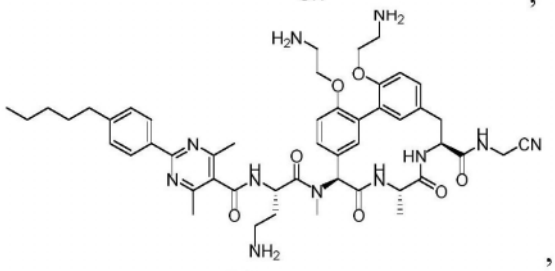
,

512



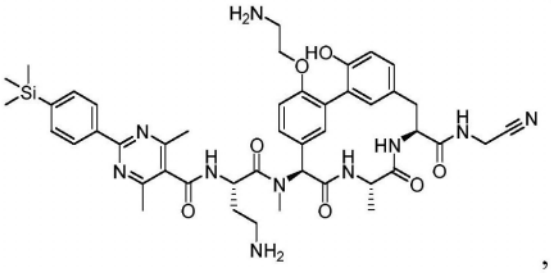
,

513



,

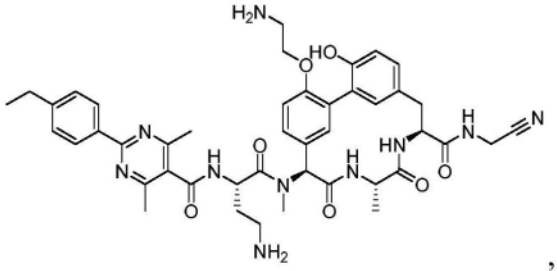
514



,

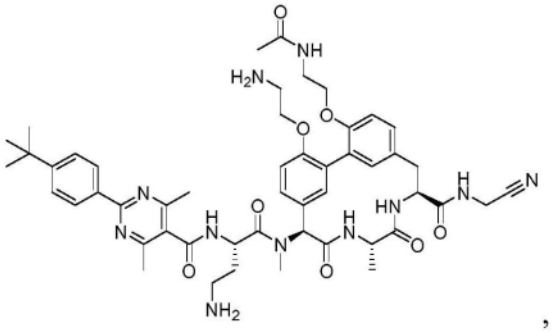
化合物编号 结构

516



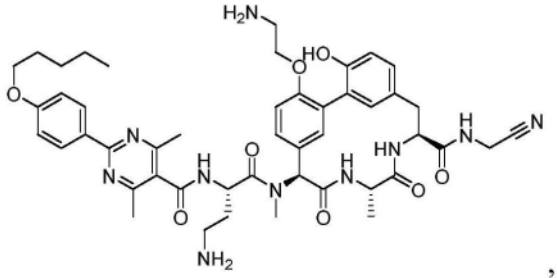
,

517



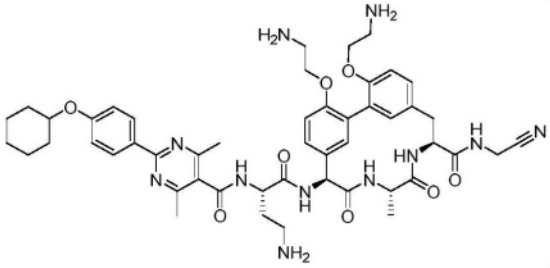
,

518



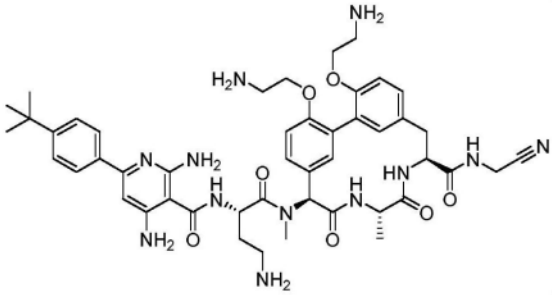
,

519



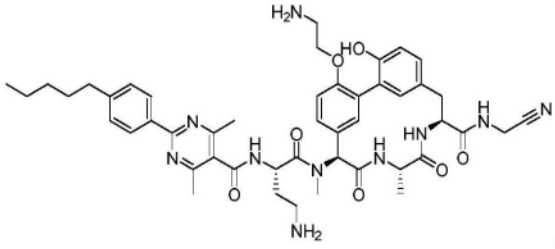
,

520



,

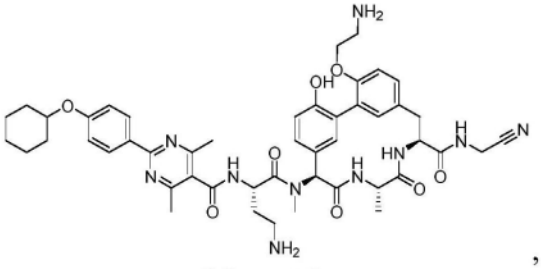
521



,

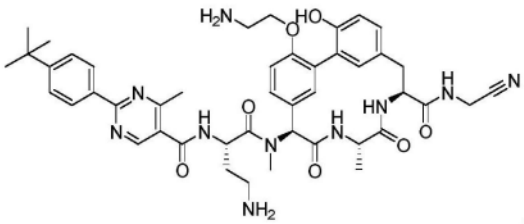
化合物编号 结构

522



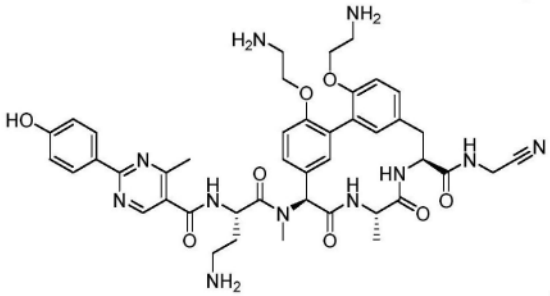
,

523



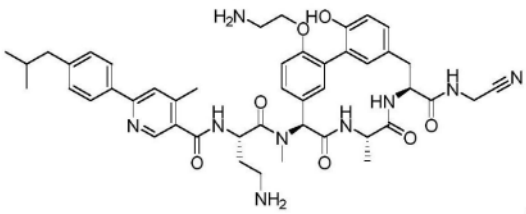
,

524



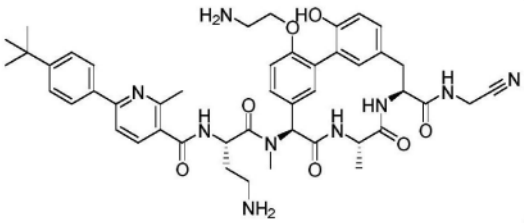
,

525



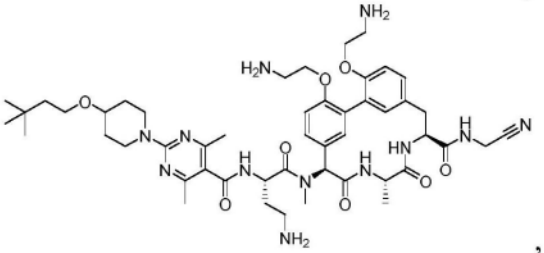
,

526



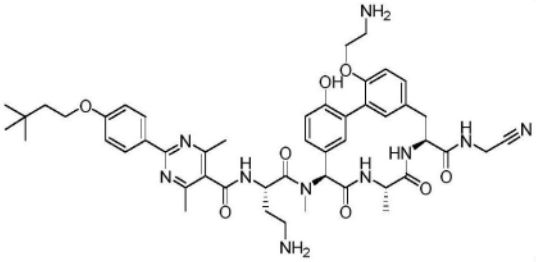
,

527

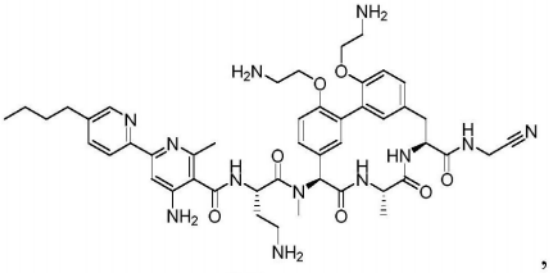
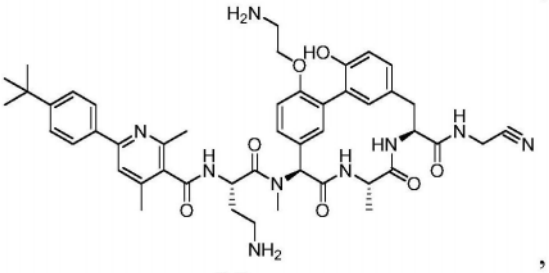
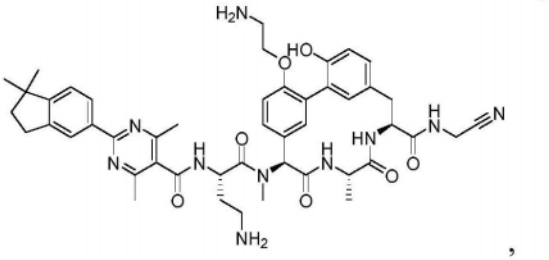
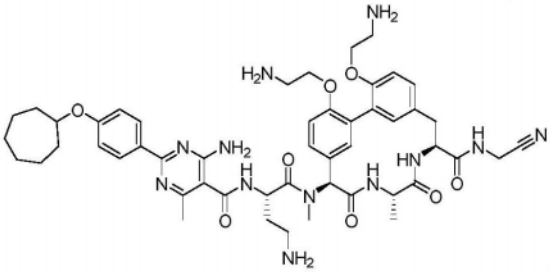
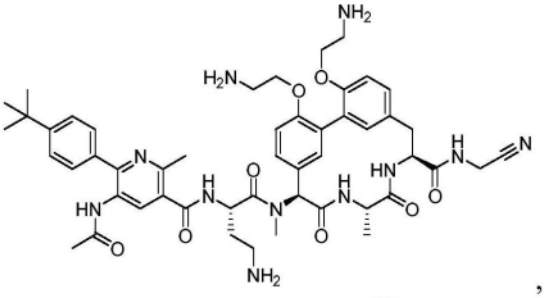
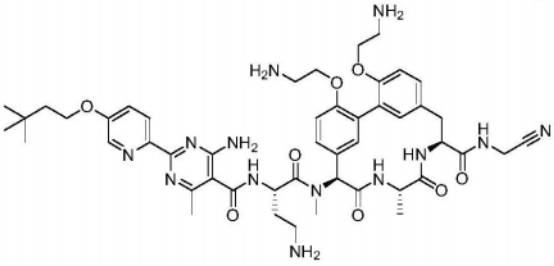


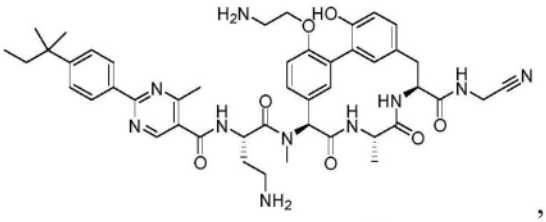
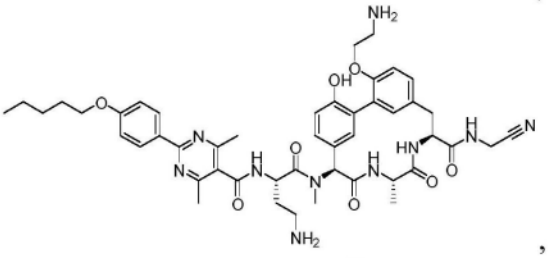
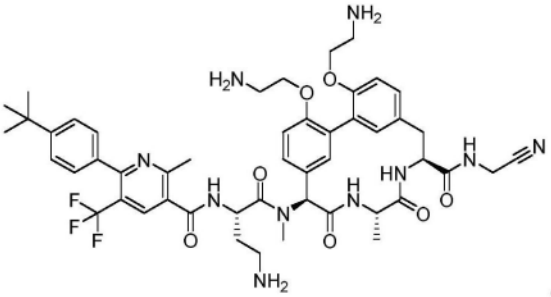
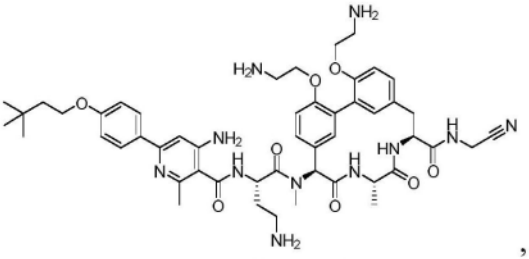
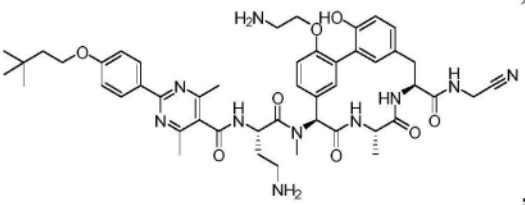
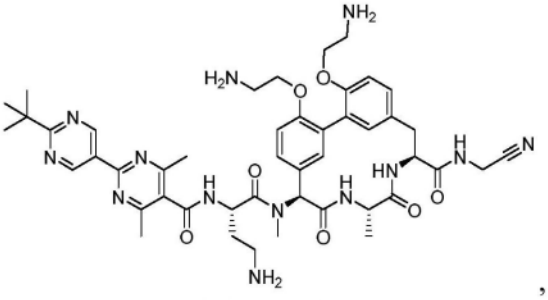
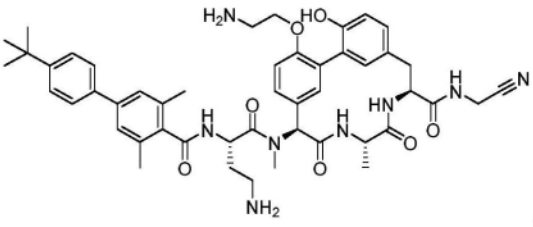
,

528



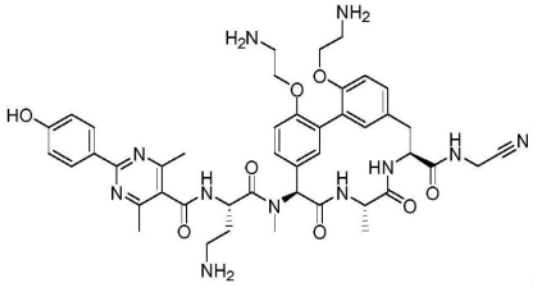
,

化合物编号	结构
529	
530	
531	
532	
533	
534	

化合物编号	结构
535	
536	
537	
538	
539	
540	
541	

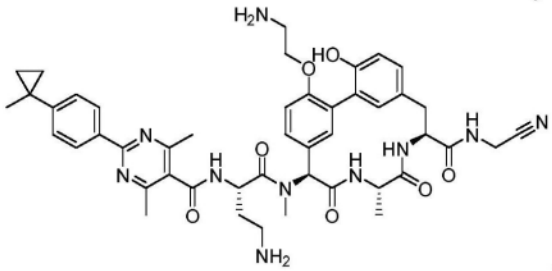
化合物编号 结构

542



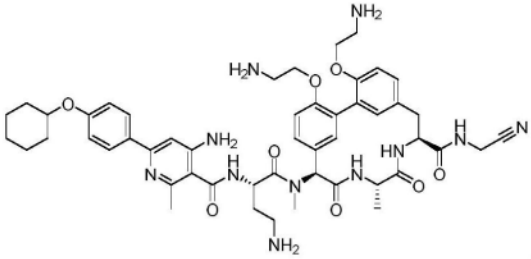
,

543



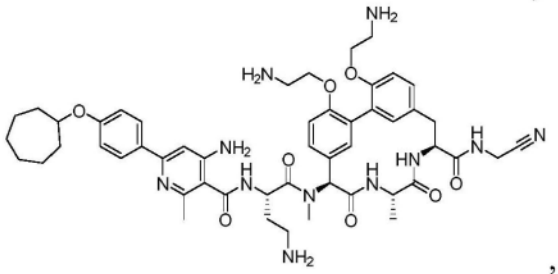
,

544



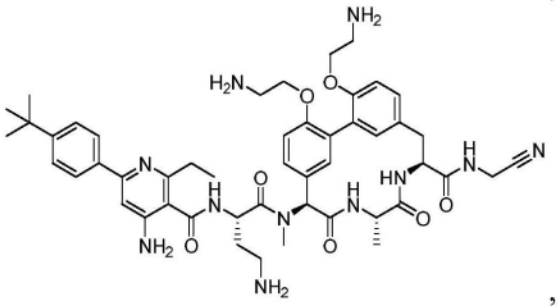
,

545



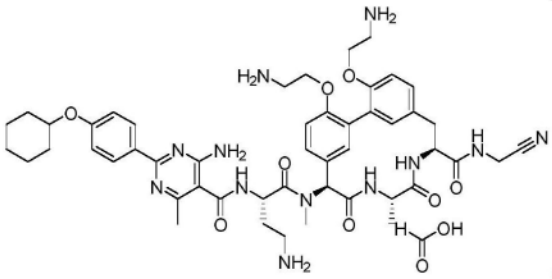
,

546

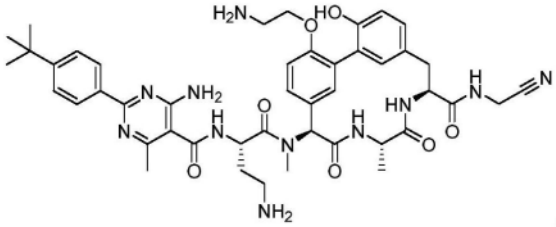
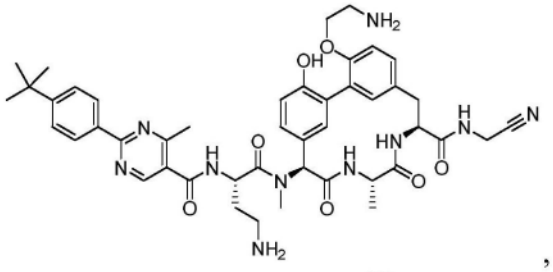
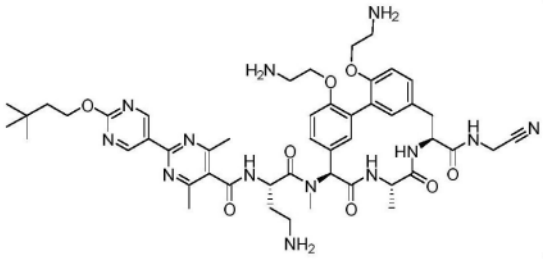
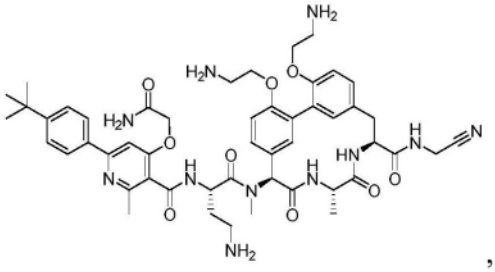
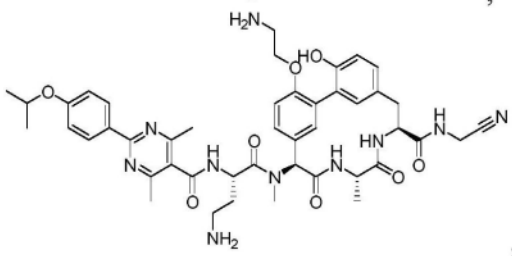
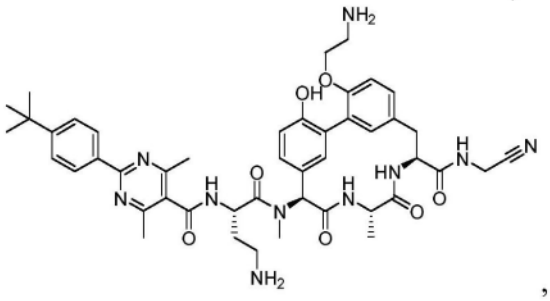


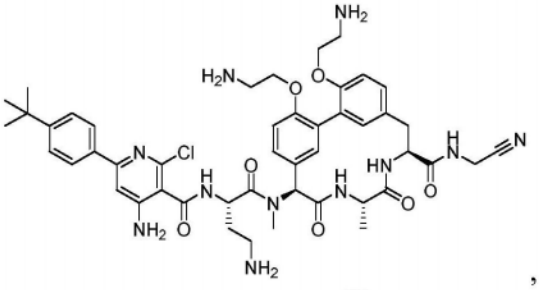
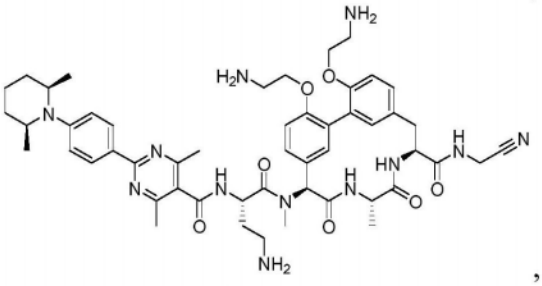
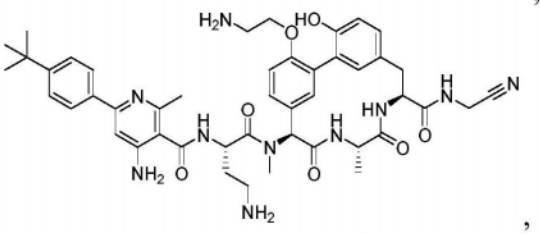
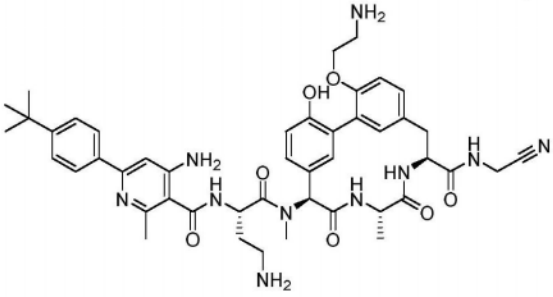
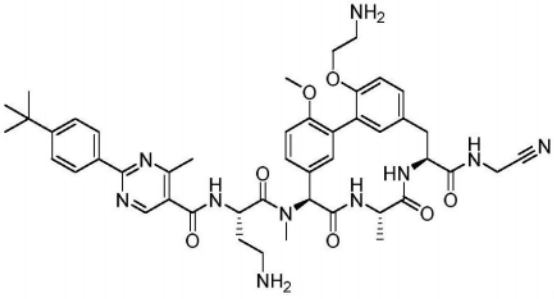
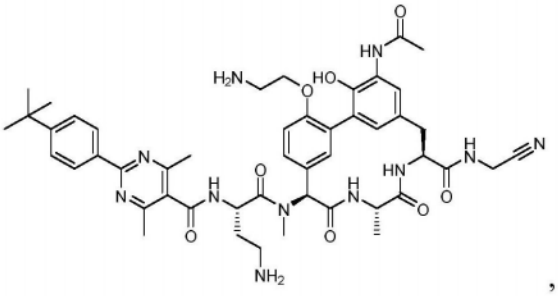
,

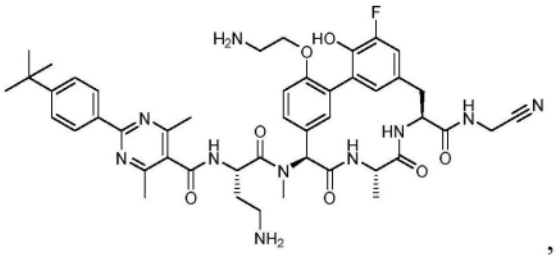
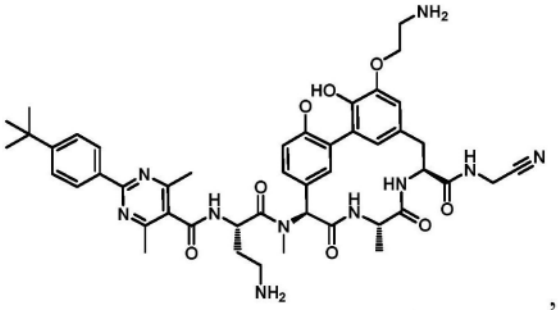
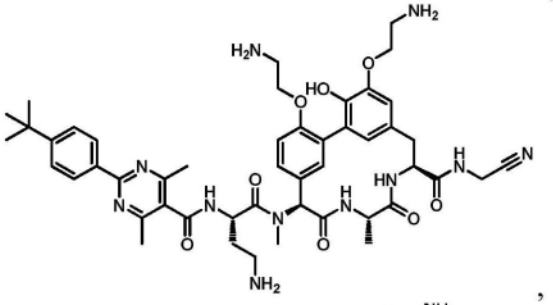
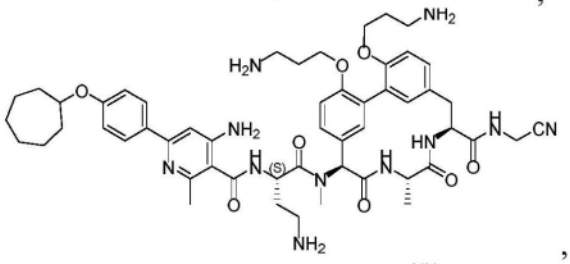
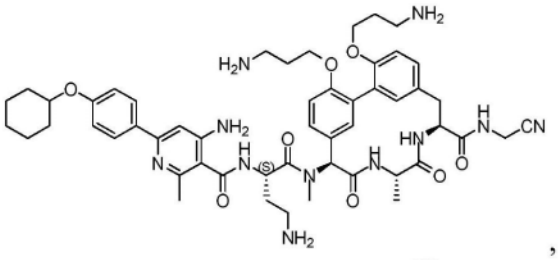
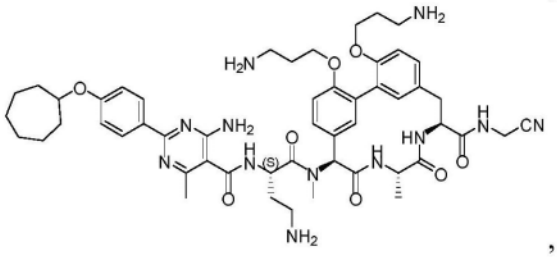
547



,

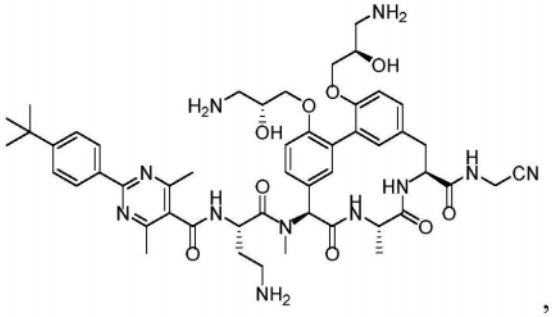
化合物编号	结构
548	
549	
550	
551	
552	
553	

化合物编号	结构
554	
555	
556	
557	
558	
559	

化合物编号	结构
560	
561	
562	
564	
565	
566	

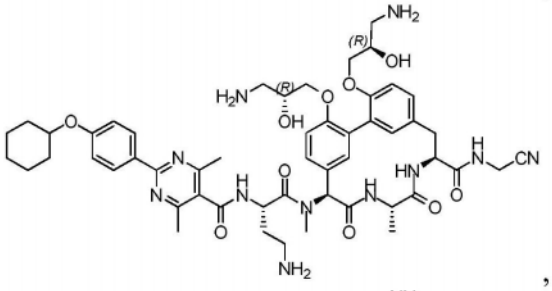
化合物编号 结构

567



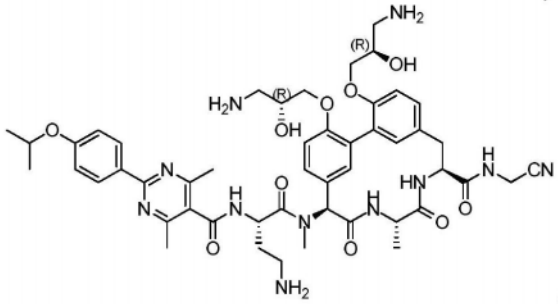
,

568



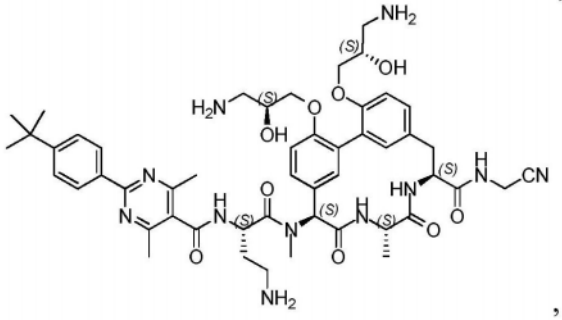
,

569



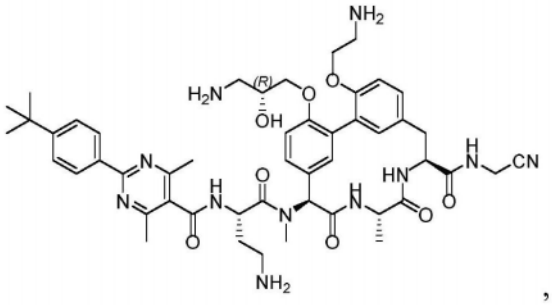
,

570



,

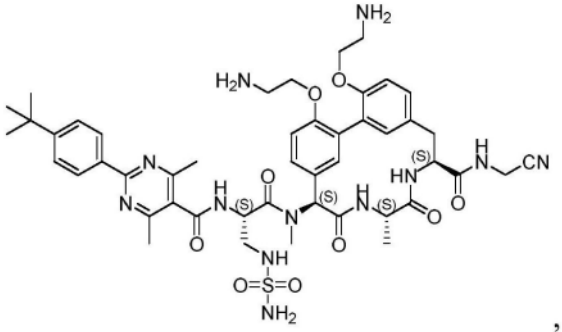
571



,

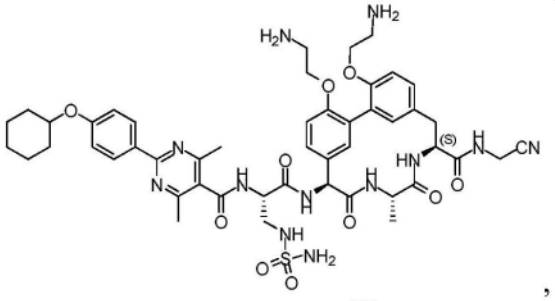
化合物编号 结构

572



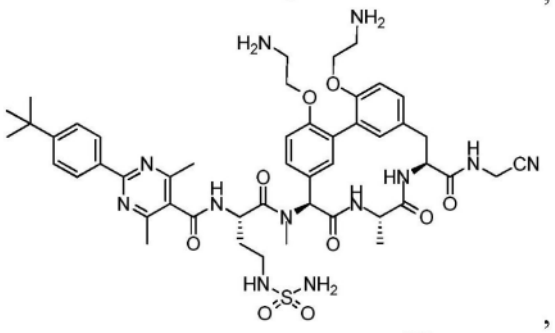
,

573



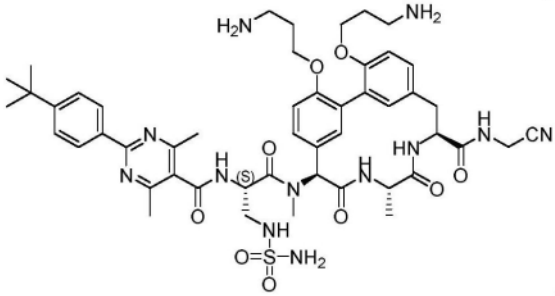
,

574



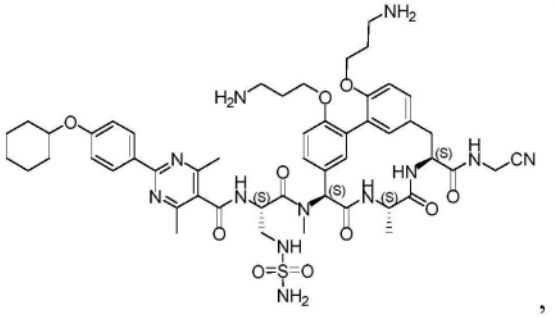
,

575



,

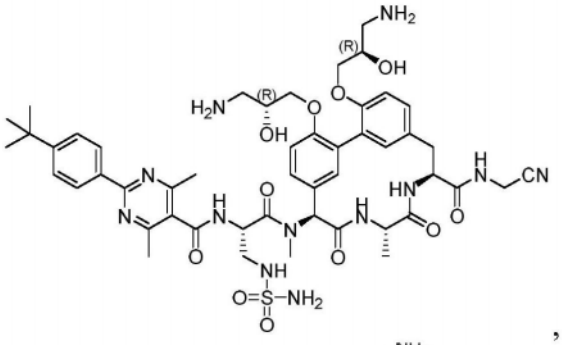
576



,

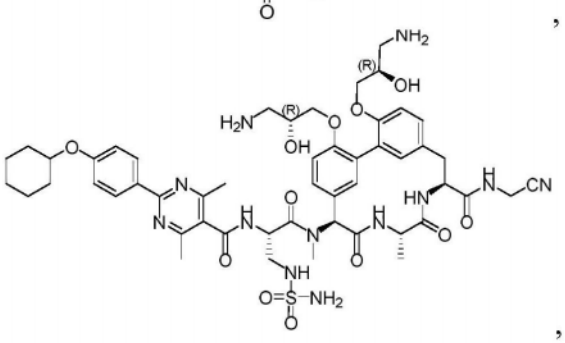
化合物编号 结构

577



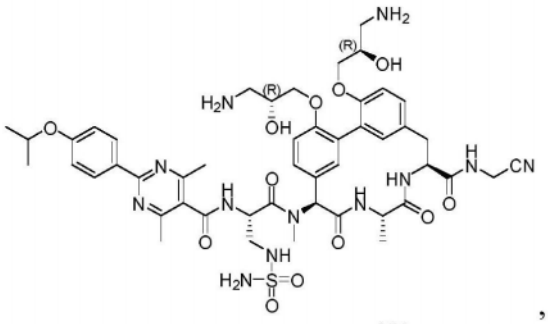
,

578



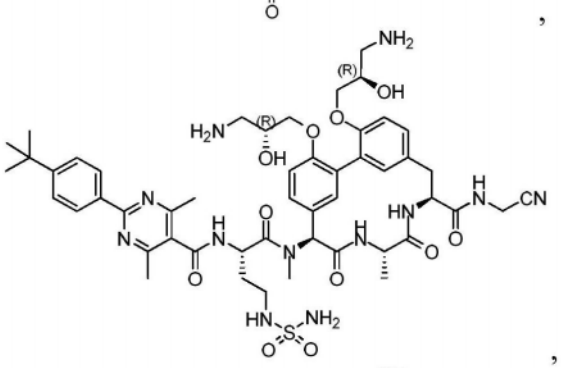
,

579



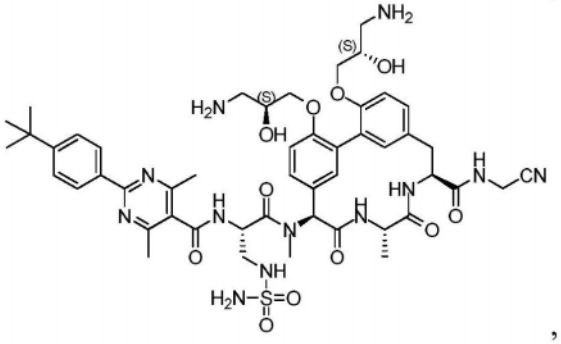
,

580



,

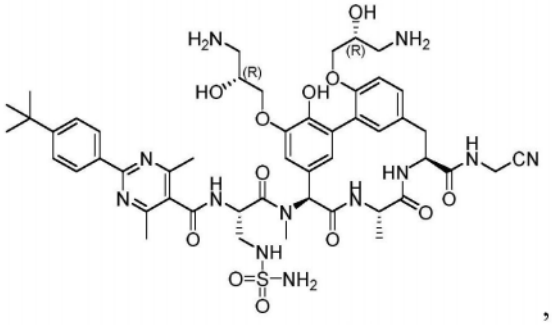
581



,

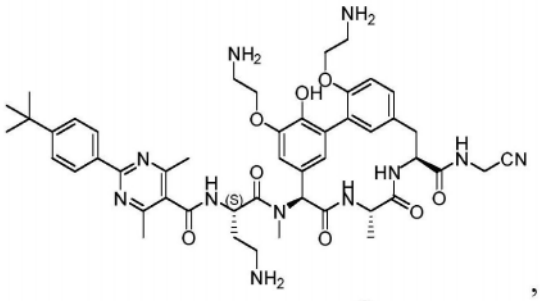
化合物编号 结构

582



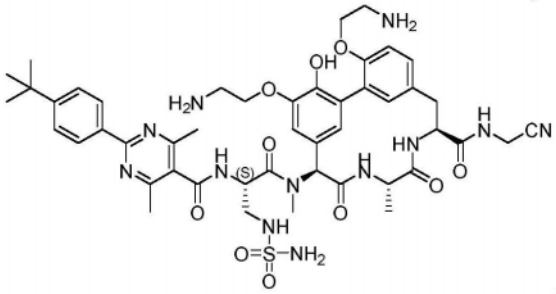
,

583



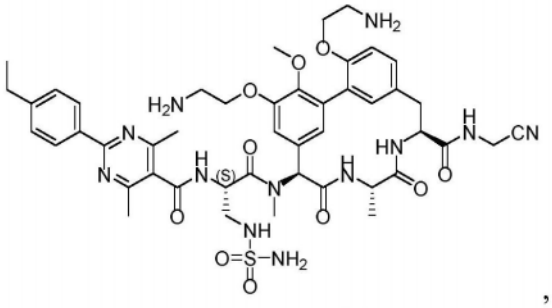
,

584



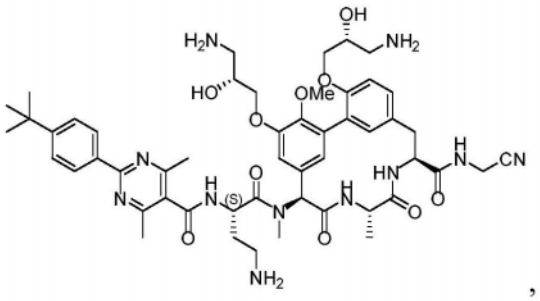
,

585



,

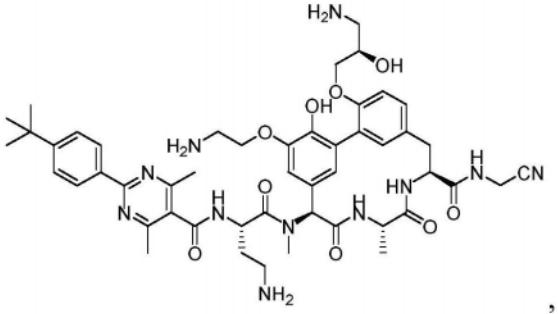
586



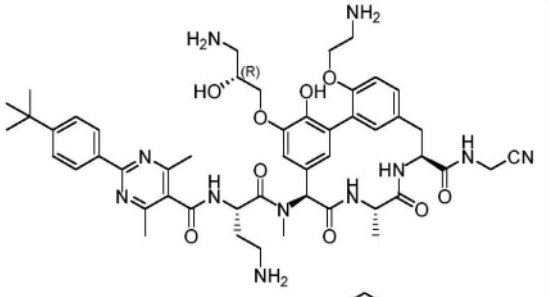
,

化合物编号 结构

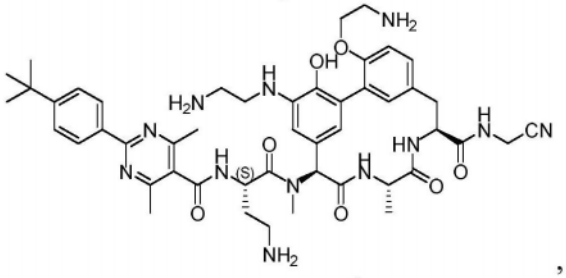
587



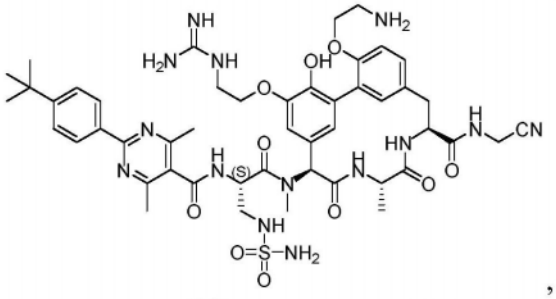
588



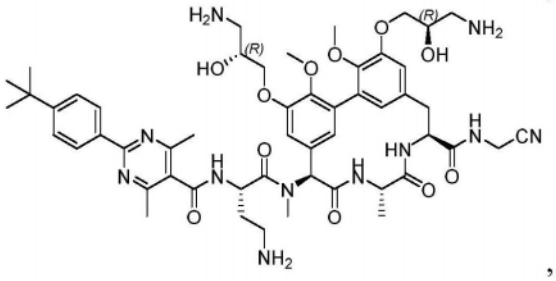
589



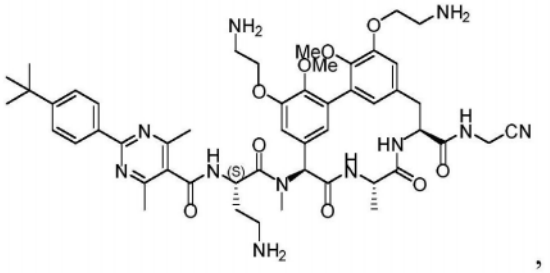
590



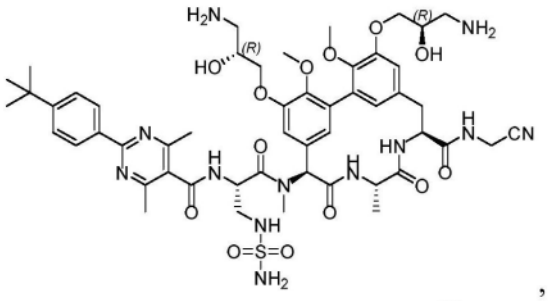
591



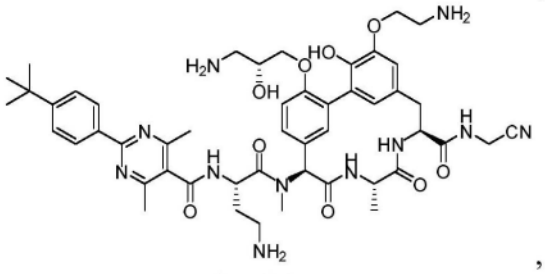
592



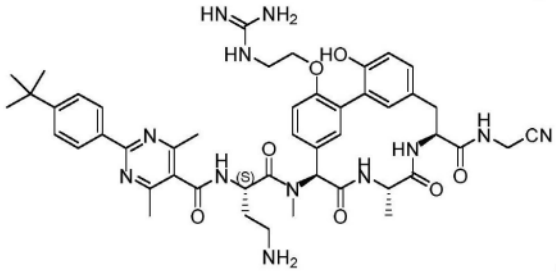
化合物编号 结构

593 

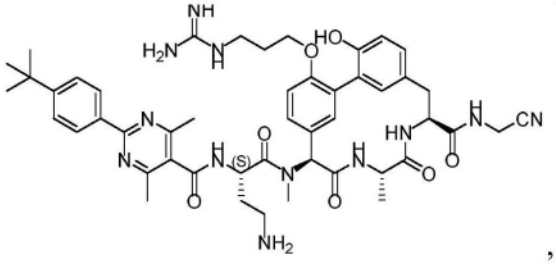
,

594 

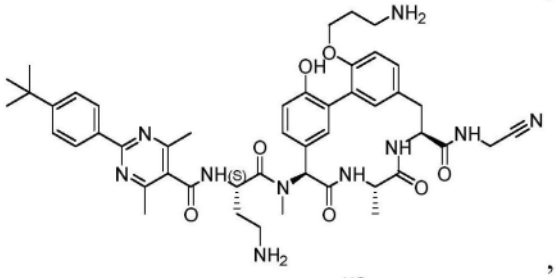
,

595 

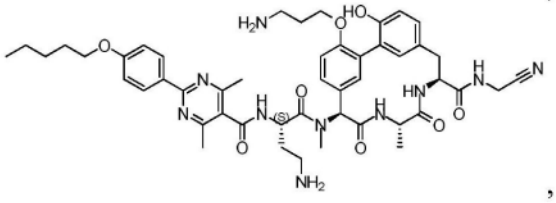
,

596 

,

597 

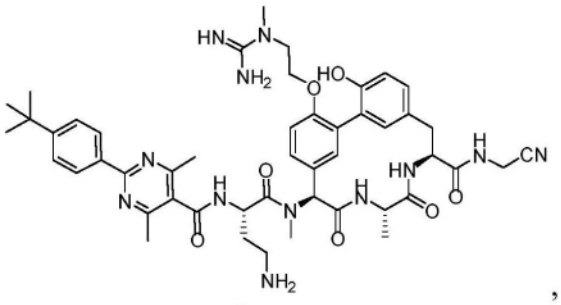
,

598 

,

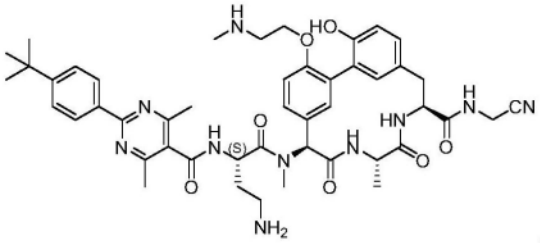
化合物编号 结构

599



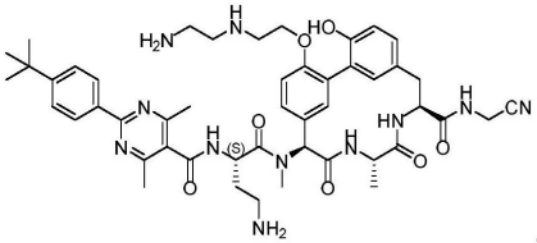
,

600



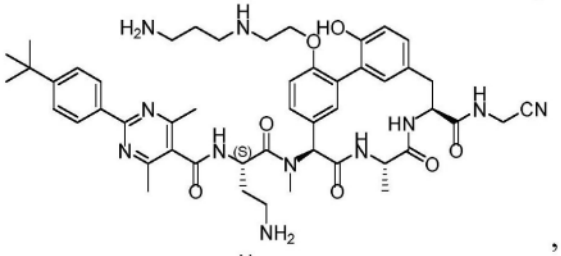
,

601



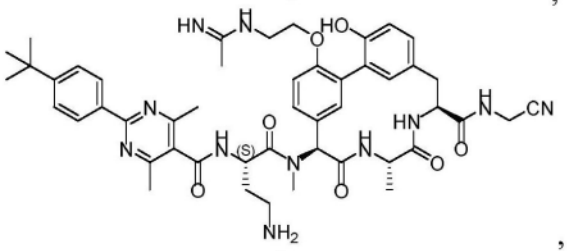
,

602



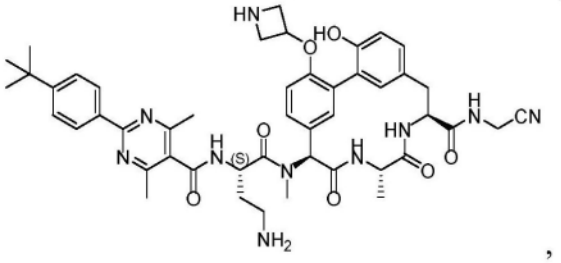
,

603



,

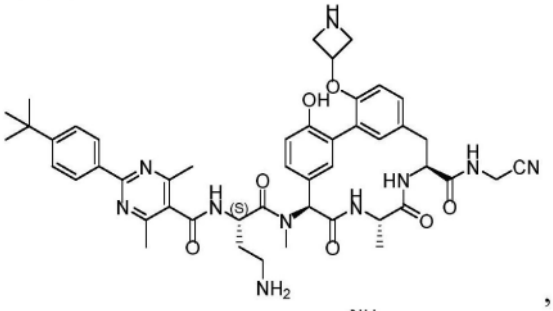
604



,

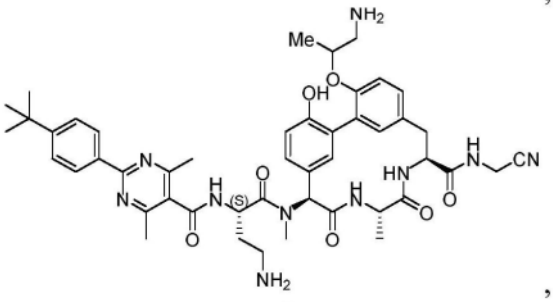
化合物编号 结构

605



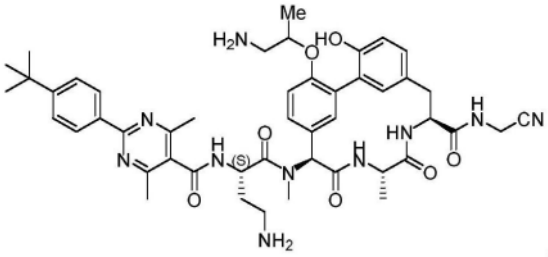
,

606



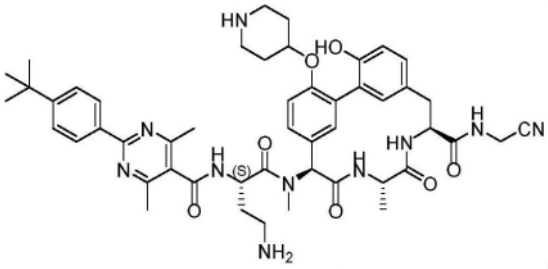
,

607



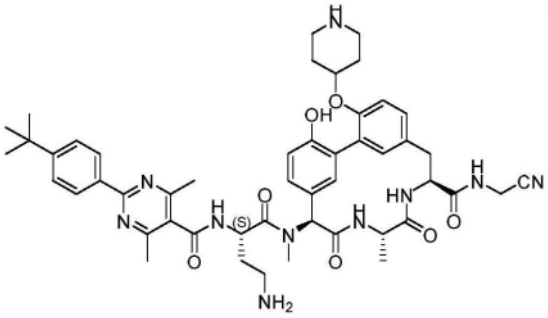
,

608



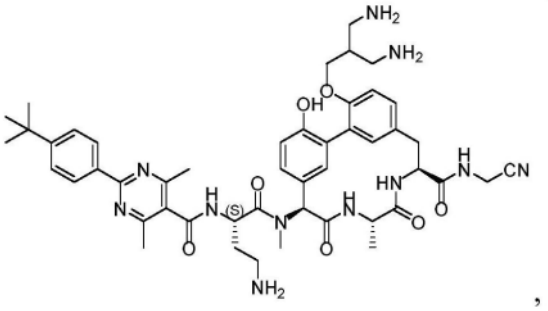
,

609



,

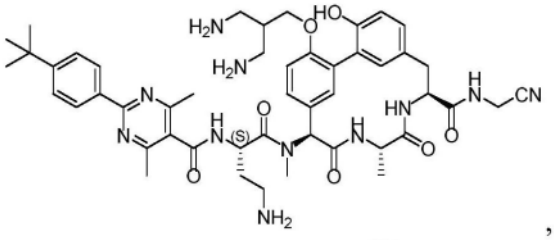
610



,

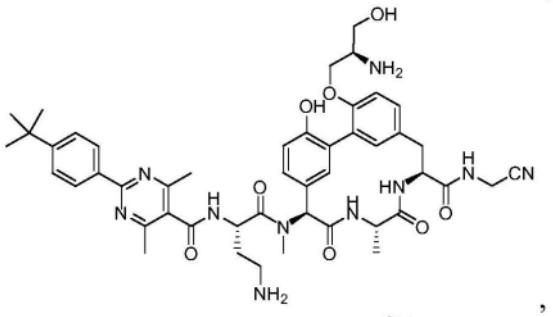
化合物编号 结构

611



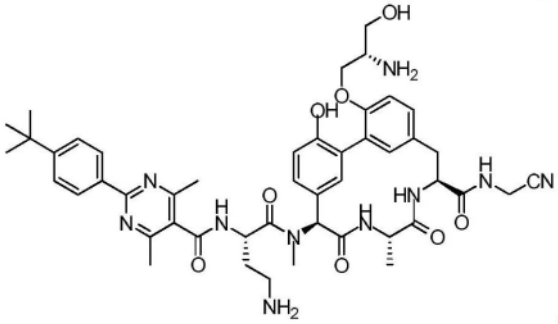
,

612



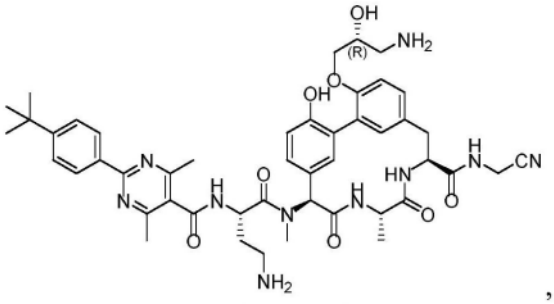
,

613



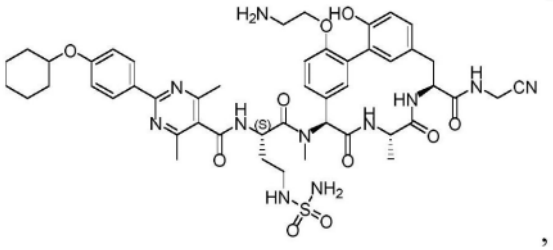
,

614



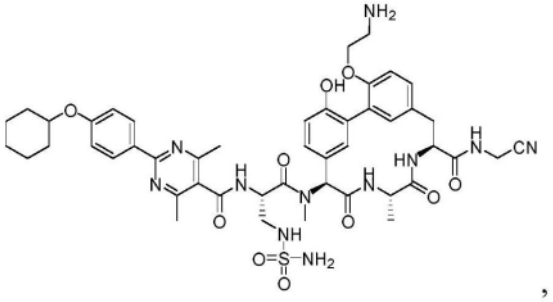
,

615

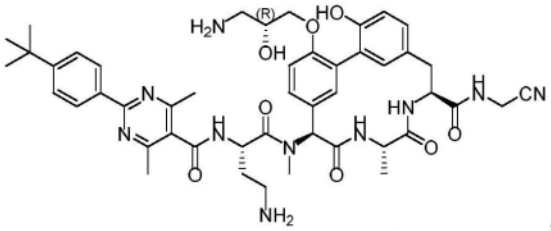
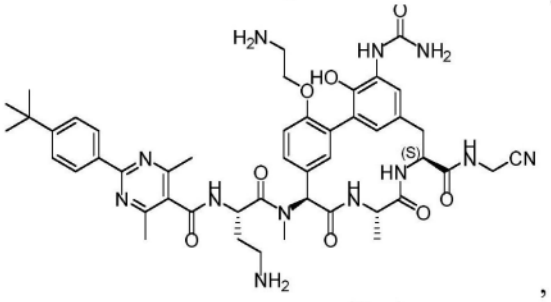
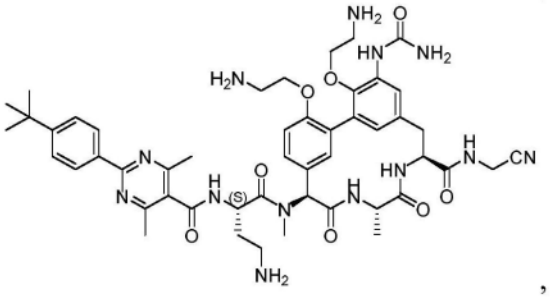
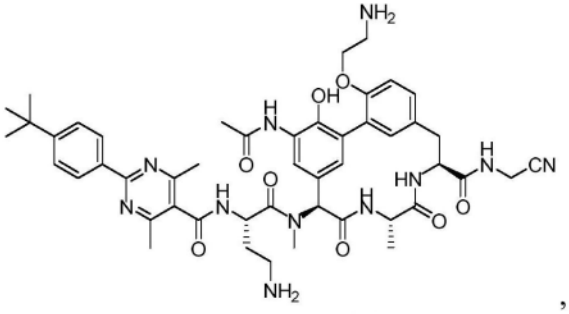
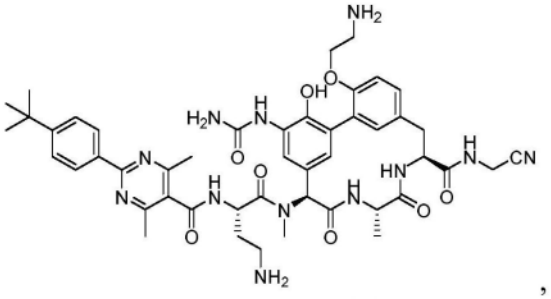
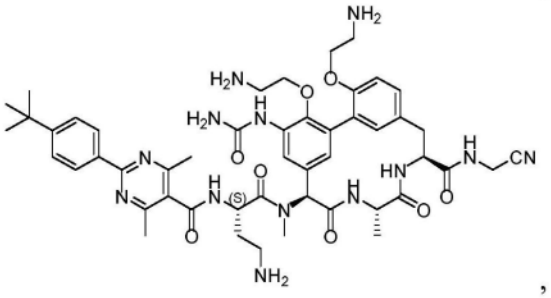


,

616

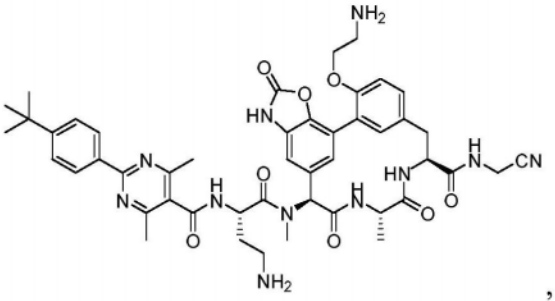


,

化合物编号	结构
617	
618	
619	
620	
621	
622	

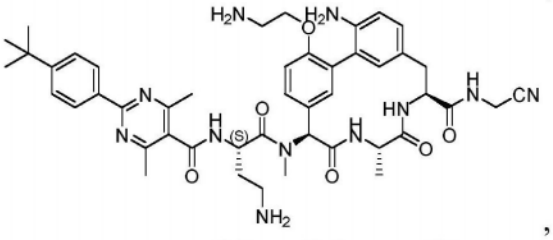
化合物编号 结构

623



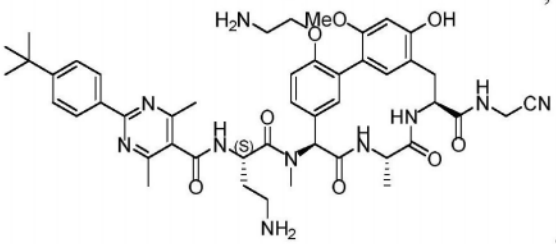
,

624



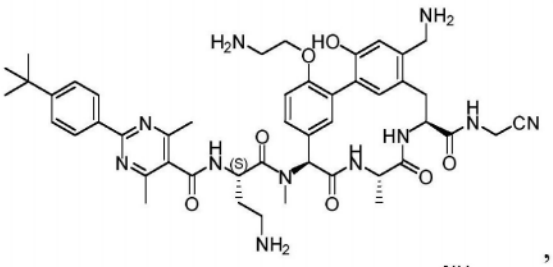
,

625



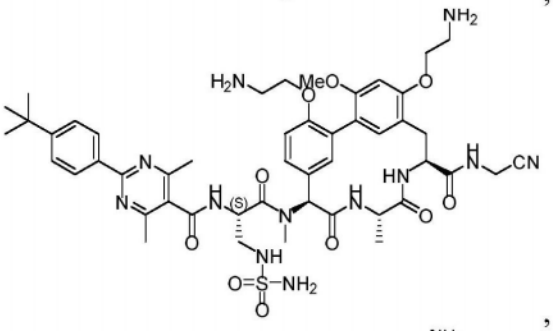
,

626



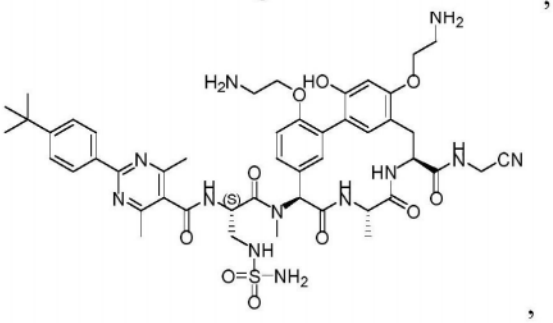
,

627



,

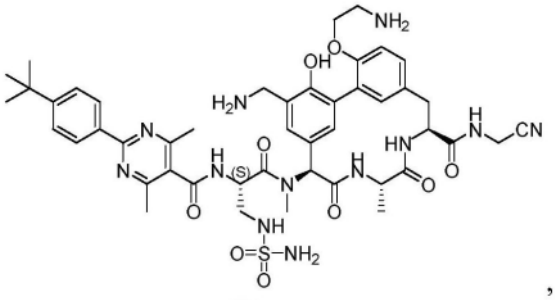
628



,

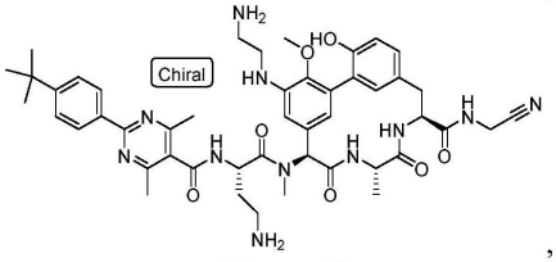
化合物编号 结构

629



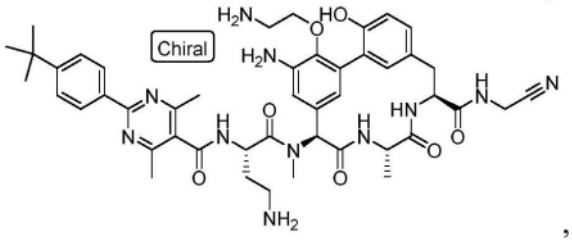
,

630



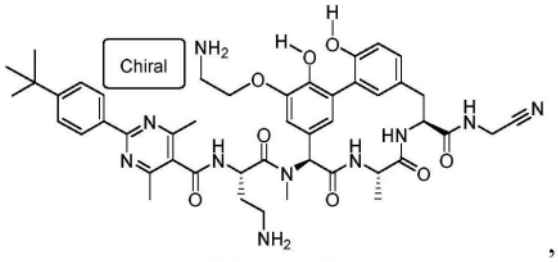
,

631



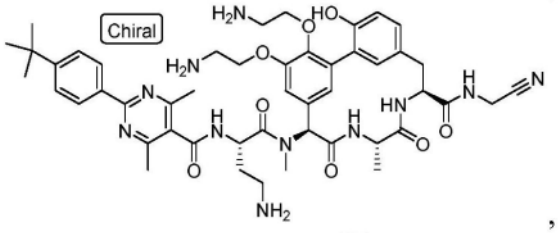
,

632



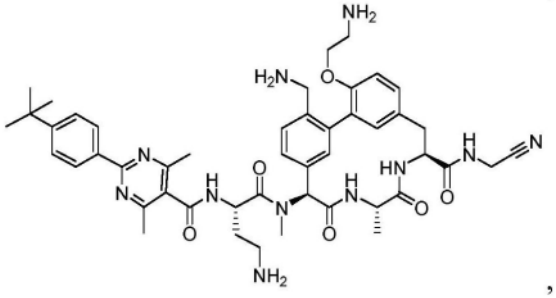
,

633



,

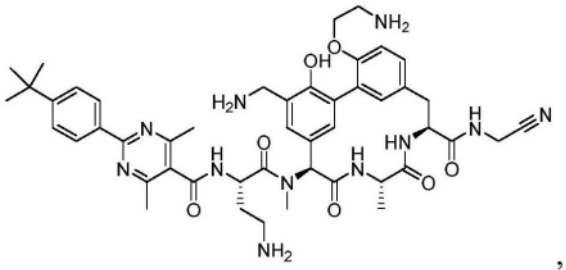
634



,

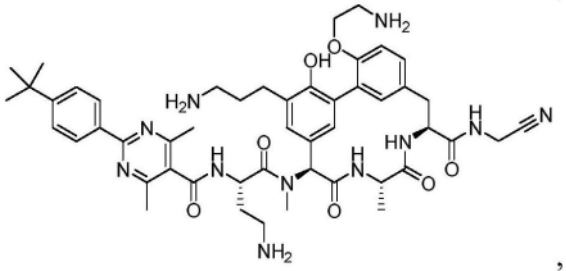
化合物编号 结构

635



,

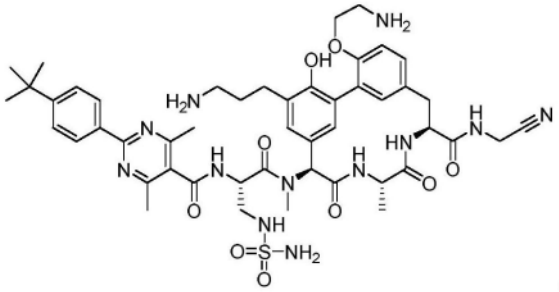
636



,

及

637



。

104.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

105.根据权利要求1-103中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求104所述的药物组合物在制备用于治疗患者细菌感染的药物中的用途。

大环广谱抗生素

[0001] 交叉引用

[0002] 本专利申请要求2017年2月15日提交的PCT申请PCT/CN2017/073575和2017年5月19日提交的PCT申请PCT/CN2017/085075的权益;其中每个申请均通过引用整体并入本文。

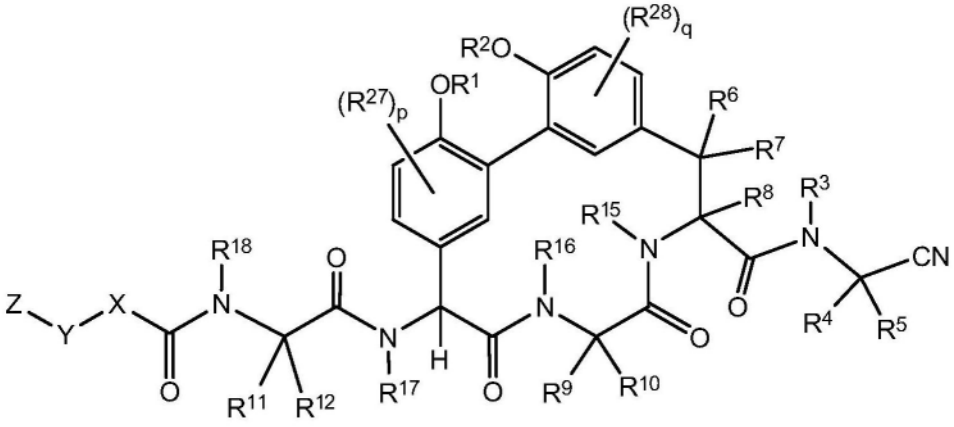
背景技术

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

发明内容

[0004] 本文描述了用于治疗微生物感染,例如用于治疗细菌感染的新型大环化合物。在多个实施方案中,本发明提供了用于治疗细菌感染的脂肽大环化合物。在多个实施方案中,本发明提供了在结构上与阿龙霉素(arylomycin)相关的、用于治疗细菌感染的化合物类别及亚类。在多个实施方案中,该大环化合物通过抑制细菌中的必需蛋白质——细菌1型信号肽酶(SpsB)而起作用。在一些实施方案中,该信号肽酶是革兰氏阴性信号肽酶。在一些实施方案中,该信号肽酶是LepB。

[0005] 在一方面,本文描述了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0006] 

式(I);

[0007] 其中:

[0008] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0009] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0010] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0011] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2;或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环;

[0012] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0013] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0014] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基,任选取代的杂烷基或-(C_1-C_6)烷基;

[0015] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基;

[0016] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基;

[0017] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0018] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-NR^{23}C(O)R^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)S(O)$_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)N(H)[任选取代的($C_2$-$C_6$)烷基]-$OR^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基N(H)C(O)($C_1$-$C_6$)烷基-$OR^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-C(O)-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-杂环烷基、任选取代的-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)杂环烷基或-($C_1$-$C_6$)烷基-杂芳基;

[0019] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环;且R^{12}为H;

[0020] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、

[0021] -(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$;

[0022] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-;

[0023] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0024] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0025] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)

$N(R^{31})_2$、$-C(O)N(R^{31})_2$或$-SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0026] 每个R^{31}独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0027] 每个R^{23}独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基；

[0028] 每个R^{24}独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基；

[0029] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基；

[0030] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0031] 每个R^{27}独立地为卤素、$-NR^{23}R^{24}$、$-NHC(O)R^{23}$、$-NHC(O)NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基氧基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基氨基、$-(C_1-C_6)$烷氧基、$-C(O)(C_1-C_6)$烷基或$-S(O)_2(C_1-C_6)$烷基；

[0032] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

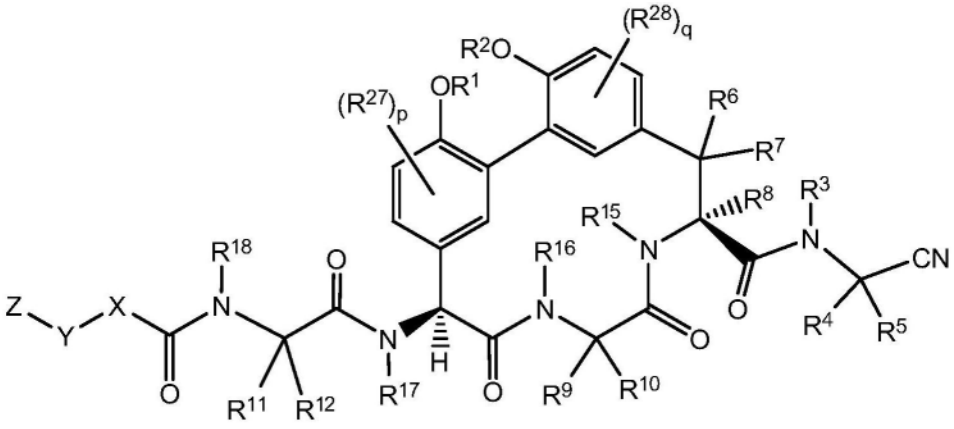
[0033] 每个R^{28}独立地为卤素、$-NR^{23}R^{24}$、$-NHC(O)R^{23}$、$-NHC(O)NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基氧基、任选取代的$-(C_1-C_6)$杂烷基氨基、$-(C_1-C_6)$烷氧基、$-C(O)(C_1-C_6)$烷基或$-S(O)_2(C_1-C_6)$烷基；

[0034] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0035] p为0、1或2；且

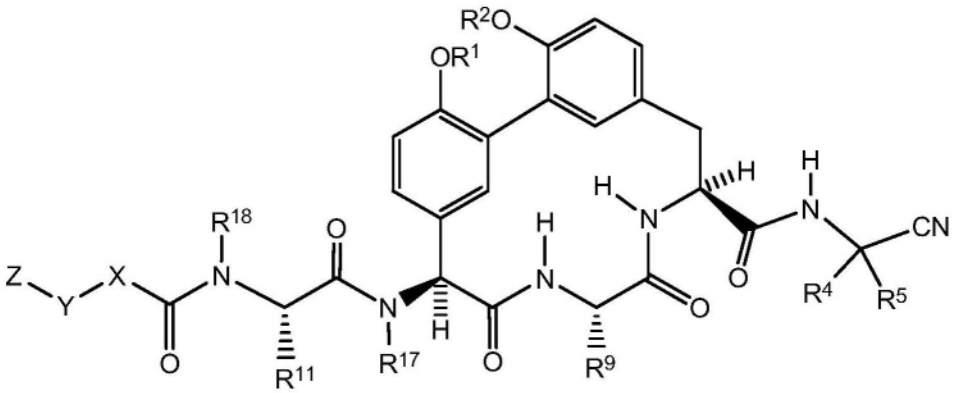
[0036] q为0、1或2。

[0037] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其具有式(Ia)的结构：

[0038] 

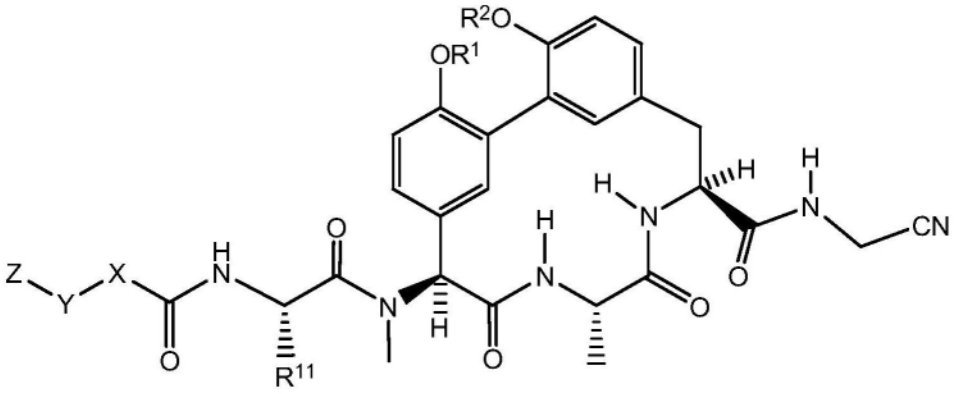
式(Ia)。

[0039] 在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)化合物，其具有式(Ib)的结构：

[0040] 

式(Ib)。

[0041] 在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^{17}为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^{18}为H。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^5为H。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^4为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^4为$-(C_3-C_6)$环烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^9为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其中R^9为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)或(Ib)化合物，其具有式(Ic)的结构：

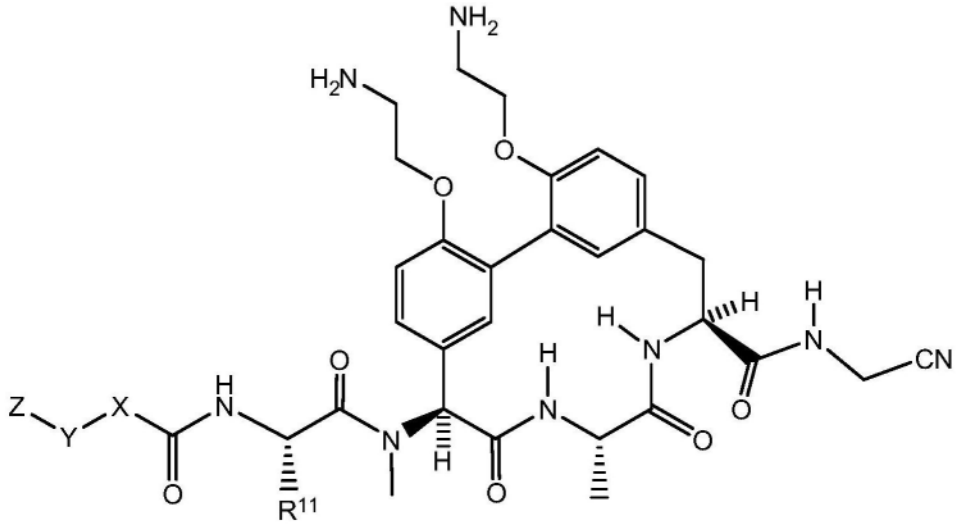
[0042] 

式(Ic)。

[0043] 在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-CH_2CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为$-(C_1-C_6)$烷基-

$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1和R^2各自为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1为$-CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1为H且R^2为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1为H且R^2为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其中R^1为H且R^2为H。在另一个实施方案中是式(I)或(Ia)-(Ic)化合物,其具有式(Id)的结构:

[0044]

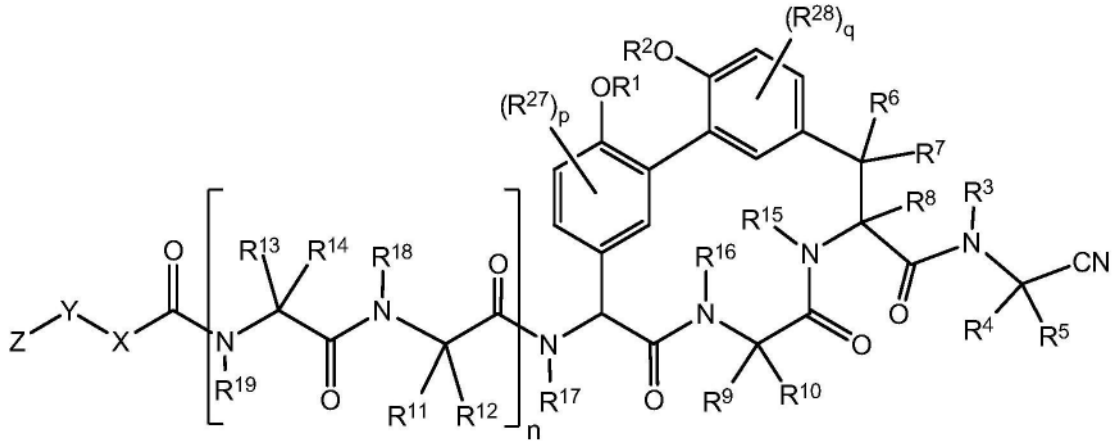


式(Id);

[0045] 其中R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$或$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。

[0046] 在一方面,本文描述了式(II)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0047]



式(II);

[0048] 其中:

[0049] R^1和R^2各自独立地为H、$-(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、$-CH_2CH$(杂环烷基)CH_2NH_2、$-CH_2C(O)NH_2$、$-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)OR^{23}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{23}C$

(=NH)R^{23}、-(C_1-C_6)烷基-[(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-(C_1-C_6)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0050] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0051] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0052] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0053] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0054] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0055] R^6、R^7和R^8各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0056] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0057] R^{10}为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0058] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-NR^{23}C(O)R^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)S(O)$_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)N(H)[任选取代的($C_2$-$C_6$)烷基]-$OR^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基N(H)C(O)($C_1$-$C_6$)烷基-$OR^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-C(O)-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-杂环烷基、任选取代的-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)杂环烷基或-($C_1$-$C_6$)烷基-杂芳基；

[0059] R^{13}和R^{14}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0060] 或者R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{14}为H；

[0061] R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0062] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0063] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0064] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷

基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0065] 每个R21和R22独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)N(R31)2或-SO2N(R31)2；或者R21和R22以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0066] 每个R31独立地为H或-(C1-C6)烷基；或者两个R31和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0067] 每个R23独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0068] 每个R24独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0069] 每个R25和R26独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基；

[0070] 或者R25和R26以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0071] 每个R27独立地为卤素、-NR23R24、-NHC(O)R23、-NHC(O)NR23R24、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)2(C1-C6)烷基；

[0072] 或者R1和R27以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0073] 每个R28独立地为卤素、-NR23R24、-NHC(O)R23、-NHC(O)NR23R24、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)2(C1-C6)烷基；

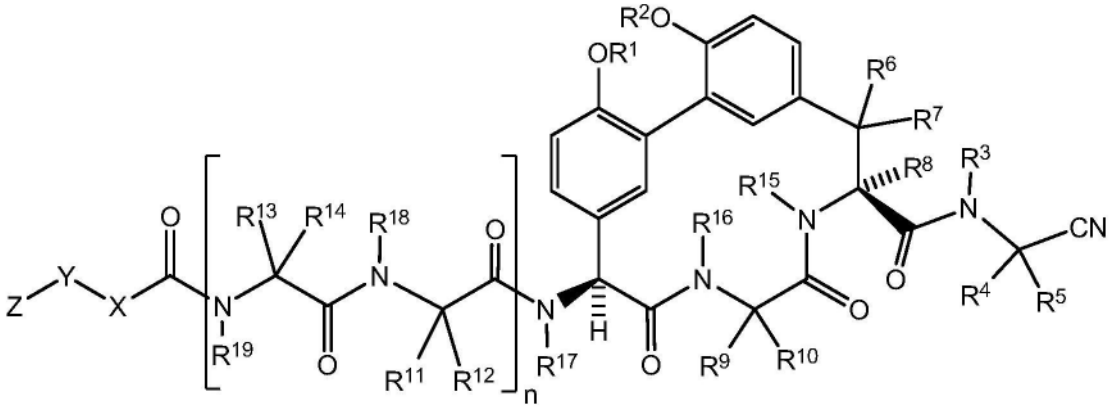
[0074] 或者R2和R28以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0075] n为0或1；

[0076] p为0、1或2；且

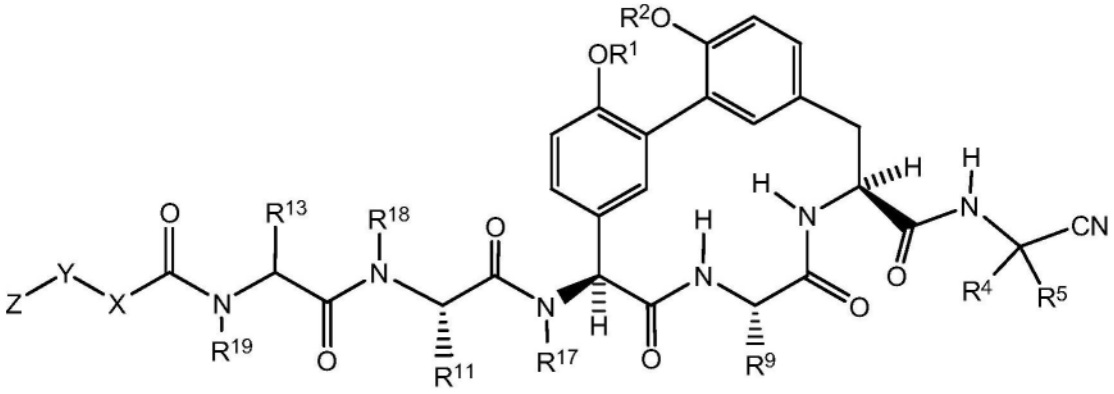
[0077] q为0、1或2。

[0078] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其具有式(IIa)的结构：

[0079] 

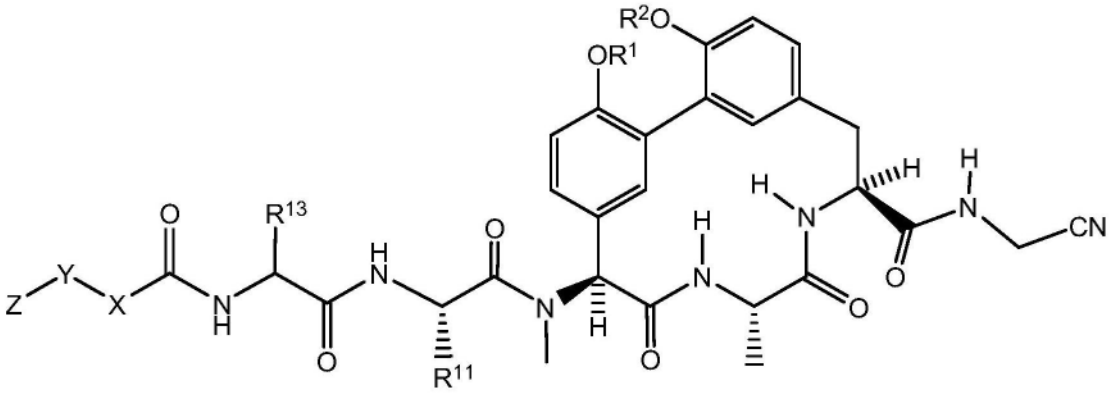
式(IIa)。

[0080] 在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)化合物，其中R6、R7和R8为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)化合物，其中R15和R16为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)化合物，其具有式(IIb)的结构：

[0081] 

式(IIb)。

[0082] 在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^{18}为H。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^{19}为H。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^5为H。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)、(IIa)或(IIb)化合物，其具有式(IIc)的结构：

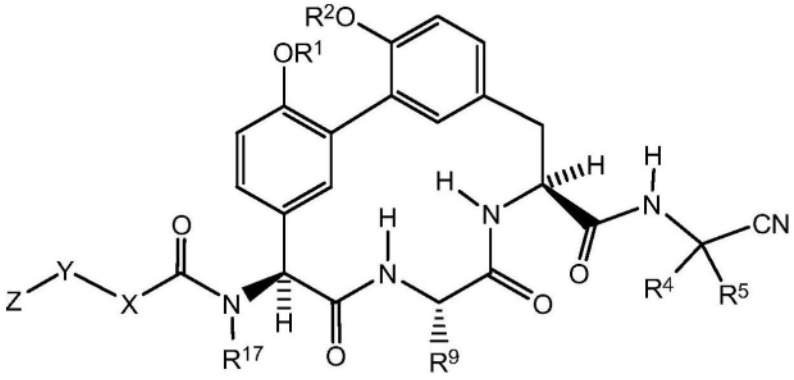
[0083] 

式(IIc)；

[0084] 其中R^1和R^2各自独立地为H或-$CH_2CH_2NH_2$。

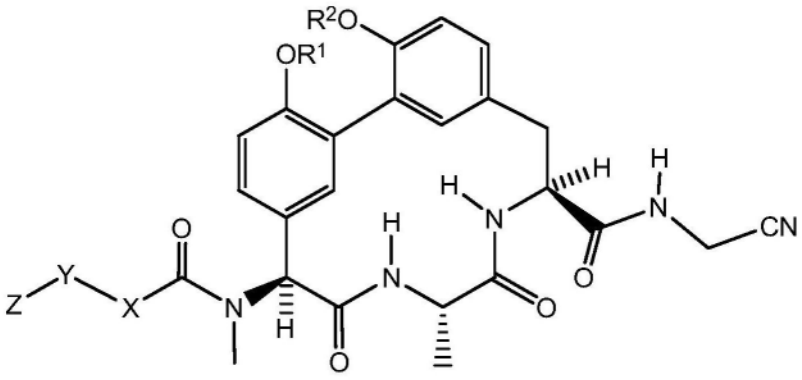
[0085] 在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{11}为-

$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{13}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其中R^{13}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IIc)化合物，其具有式(IId)的结构：

[0086] 

式(IId)。

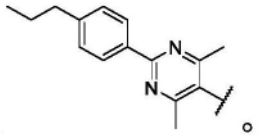
[0087] 在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^5为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)-(IId)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)或(IIa)化合物-(IId)，其具有式(IIe)的结构：

[0088] 

式(IIe)；

[0089] 其中R^1和R^2各自独立地为H或-$CH_2CH_2NH_2$。

[0090] 在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其

中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z为卤素。在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中Z-Y-X-不是  在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)-(Id)、(II)或(IIa)-(IIe)化合物，其中该化合物选自表1中的任何化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0091] 在一方面，本文描述了一种药物组合物，其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药，以及药学上可接受的赋形剂。

[0092] 在一方面，本文描述了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药在制备用于治疗患者细菌感染的药物中的用途。

[0093] 在一方面，本文描述了一种治疗哺乳动物的细菌感染的方法，其包括以足以向该哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向该哺乳动物施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药

[0094] 在一方面，本文描述了一种治疗哺乳动物中lepB介导的感染的方法，其包括以足以向该哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向该哺乳动物施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。

[0095] 援引并入

[0096] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文，其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

具体实施方式

[0097] 定义

[0098] 除非上下文中另有明确说明，如在说明书和所附权利要求中所使用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。

[0099] 如本文所使用的，术语“约”在指数值或范围时，其允许该值或范围的一定程度的可变性，例如，在规定的值或规定的限制范围的10％内或5％内。

[0100] 除非另有说明，否则所有组成百分比均以重量百分比给出。

[0101] 除非另有说明，否则所有聚合物的平均分子量均为重均分子量。

[0102] 如本文所使用的，“个体”(如在治疗的受试者中)既指哺乳动物又指非哺乳动物。哺乳动物包括，例如，人；非人灵长类动物，例如猿和猴；和非灵长类动物，例如狗、猫、牛、马、绵羊和山羊。非哺乳动物包括，例如，鱼和禽类。

[0103] 术语“疾病”或“病症”或“不良状况”可互换使用，并且用于指以下疾病或状况：其中细菌SPase在疾病或不良状况所涉及的生化机制中起作用从而使得可通过作用于酶来实现治疗上有益的效果。“作用于”SPase可包括与SPase结合和/或抑制SPase的生物活性。

[0104] 当表述“有效量”用于描述针对患有病症的个体的治疗时，是指在个体组织内有效抑制或以其它方式作用于SPase的本文所述化合物的量，其中与该病症有关的SPase是具有活性，其中这样的抑制或其它作用以足以产生有益的治疗效果的程度发生。

[0105] 如本文所用的术语“基本上”意指完全地或几乎完全地；例如，“基本上不含”某组分的组合物或者不具有该组分，或者包含痕量的该组分以至于组合物的任何相关的功能特性并不受到该痕量的存在的影响，或者化合物是“基本上纯的”是指仅存在可忽略的痕量的杂质。

[0106] 本文所指的“治疗”或“处理”是指缓解与病症或疾病相关的症状，或抑制该症状的进一步的进展或恶化，或预防或防止该疾病或病症，或治愈该疾病或病症。类似地，如本文所使用的，化合物的“有效量”或“治疗有效量”是指完全或部分缓解与病症或状况相关的症状，或停止或延缓该症状的进一步的进展或恶化，或预防病症或状况或提供病症或状况的预防的化合物的量。具体而言，“治疗有效量”是指按剂量且在必要的时间段能有效获得所期望的治疗效果的量。治疗有效量也指其中治疗上的有益效果超过本文所述化合物的任何毒性或有害作用的量。

[0107] “化学上可行的”意指不违反通常所理解的有机结构规则的键合排列或化合物；例如在权利要求的限定范围内在某些情况下包含自然界中并不存在的五价碳原子的结构将被理解为不在该权利要求的范围内。本文所公开的结构在本文所有实施方案中都旨在仅包括“化学上可行的”结构，并且任何所列举的化学上不可行的结构(例如，在以可变原子或基团显示的结构中)都不意欲在本文中公开或请求保护。

[0108] 当取代基被指定为所指定身份的一个或多个原子“或键”时，称构型为当取代基为“键”时，紧邻指定取代基的基团以化学上可行的键合构型彼此直接连接。

[0109] 除非具体指出特定的立体化学或异构体形式，否则旨在涵盖结构的所有手性、非对映异构、外消旋形式。本文所描述的化合物可包括以任何富集度富集或拆分的、在任何或所有不对称原子(从描述中明显看出)处的光学异构体。可对外消旋混合物和非对映体混合物两者以及单个光学异构体进行分离或合成，以便基本上不含与其相对应的对映体或非对映体，且这些都在本发明的范围内。

[0110] 分子内包含与自然界中原子的天然存在的同位素分布不同的一种或多种原子的同位素形式被称为该分子的“同位素标记形式”。除非指出原子的特定同位素形式，否则原子的所有同位素形式均作为选择包含在任何分子的组成中。例如，分子内的任何氢原子或其集合可为氢的任何同位素形式，即任意组合的氕(^{1}H)、氘(^{2}H)或氚(^{3}H)。类似地，分子内的任何碳原子或其集合可为碳的任何同位素形式，诸如^{11}C、^{12}C、^{13}C或^{14}C，或者分子内的任何氮原子或其集合可为氮的任何同位素形式，诸如^{13}N、^{14}N或^{15}N。分子可包括构成该分子的组成原子的同位素形式的任意组合，其中形成该分子的每个原子的同位素形式独立地进行选

择。在化合物的多分子样品中，并非每个个体分子必需具有相同的同位素组成。例如，化合物样品可包括含有各种不同同位素组成的分子，例如在氚或^{14}C放射性标记的样品中，仅构成宏观样品的分子集中的某部分包含放射性原子。也可以理解，许多并非通过人工使其同位素富集的元素为天然存在的同位素形式的混合物，诸如^{14}N和^{15}N，^{32}S和^{34}S等等。本文所述的分子被定义为包括在分子的各个位置上的所有其组成元素的同位素形式。本领域公知，除了取代同位素标记的前体分子以外，同位素标记的化合物可通过常用的化学合成方法来制备。放射性标记的或稳定的同位素可通过本领域已知的任何方法来获得，诸如通过在核反应堆中前体核素的中子吸收、通过回旋加速器反应或通过同位素分离(诸如通过质谱法)产生。根据需要将同位素形式并入前体中，以用于任何特定的合成途径。例如，^{14}C和^{3}H可使用在核反应堆中产生的中子来制备。核转变后，^{14}C和^{3}H并入前体分子中，根据需要随后作进一步的阐述。

[0111] 如本文所使用的术语“氨基保护基”或“N-保护的”是指用于在合成过程中保护氨基不受到不期望的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的氨基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis,Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.,John Wiley&Sons,New York,NY,(第三版,1999)。氨基保护基包括:酰基基团，诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、α-氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等;磺酰基基团，诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等;烷氧基-羰基或芳氧基-羰基基团(其形成具有受保护的胺的氨基甲酸酯)，诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、芴基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等;芳烷基基团，诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等;以及甲硅烷基基团，诸如三甲基甲硅烷基等。氨基保护基还包括环状氨基保护基，诸如将氨基氮并入杂环的邻苯二甲酰基和二硫琥珀酰亚胺基。通常，氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、苯基磺酰基、Alloc、Teoc、苄基、Fmoc、Boc和Cbz。为即将进行的合成任务选择和使用适当的氨基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0112] 如本文所使用的术语“羟基保护基”或“O-保护的”是指用于在合成过程中保护OH基团不受到不期望的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的羟基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis,Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.,John Wiley&Sons,New York,NY,(第三版,1999)。羟基保护基包括:酰基基团，诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、α-氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等;磺酰基基团，诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等;酰氧基基团(其形成具有受保护的胺的氨基甲酸酯)，诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲

氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、芴基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等;芳烷基基团,诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等;以及甲硅烷基基团,诸如三甲基甲硅烷基等。为即将进行的合成任务选择和使用适当的羟基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0113] 一般而言,"取代"是指在如本文所定义的有机基团中,包含在其中的一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接非氢原子的键所替代,所述非氢原子例如,但不限于:卤素(即F、Cl、Br和I);诸如羟基基团、烷氧基基团、芳氧基基团、芳烷氧基基团、氧代(羰基)基团、羧基基团(包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯)的基团中的氧原子;诸如硫醇基基团、烷基和芳基硫化物基团、亚砜基团、砜基团、磺酰基基团和磺酰胺基团的基团中的硫原子;诸如胺、羟胺、腈、硝基基团、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺的基团中的氮原子;以及在各种其它基团中的其它杂原子。可与取代的碳(或其它)原子键合的取代基的非限制性实例包括:F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')$_2$、CN、NO、NO_2、ONO_2、叠氮基、CF_3、OCF_3、R'、O(氧代)、S(硫代)、C(O)、S(O)、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、N(R')$_2$、SR'、SOR'、SO_2R'、$SO_2N(R')_2$、SO_3R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(O)CH_2C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')$_2$、OC(O)N(R')$_2$、C(S)N(R')$_2$、$(CH_2)_{0-2}$N(R')C(O)R'、$(CH_2)_{0-2}$N(R')N(R')$_2$、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')$_2$、N(R')SO_2R'、N(R')$SO_2N(R')_2$、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')$_2$、N(R')C(S)N(R')$_2$、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')$_2$、C(O)N(OR')R'或C(=NOR')R',其中R'可为氢或基于碳的部分,且其中基于碳的部分本身可进一步被取代。

[0114] 当取代基为一价,例如F或Cl时,它通过单键与它所取代的原子键合。当取代基为大于一价,诸如二价的O时,它可通过多于一个键与它所取代的原子键合,即二价取代基通过双键进行键合;例如,被O取代的C形成羰基,即C=O,也可写为"CO"、"C(O)"或"C(=O)",其中C与O进行双键键合。当碳原子被双键氧(=O)基团取代时,氧取代基被称为"氧代"基团。当二价取代基如NR与碳原子双键键合时,所得到的C(=NR)基团被称为"亚氨基"基团。当二价取代基如S与碳原子双键键合时,所得到的C(=S)基团被称为"硫代羰基"基团。

[0115] 另外,二价取代基如O、S、C(O)、S(O)或$S(O)_2$可通过两个单键连接到两个不同的碳原子。例如,二价取代基O可与两个相邻碳原子中的每一个键合以提供环氧化物基团,或者O可在相邻或不相邻的碳原子间形成桥接醚基,称为"氧代"基团,例如,桥接环己基的1,4-碳原子以形成[2.2.1]-氧杂双环体系。此外,任何取代基可通过诸如$(CH_2)_n$或$(CR'_2)_n$(其中n是1、2、3或更大的数字)的连接体与碳或其它原子键合,且各个R'独立地进行选择。

[0116] C(O)和$S(O)_2$基团可与一个或两个杂原子如氮结合,而不是与碳原子结合。例如,当C(O)基团与一个碳和一个氮原子结合时,所得到的基团被称为"酰胺"或"羧酰胺"。当C(O)基团与两个氮原子结合时,该官能团被称为脲。当$S(O)_2$基团与一个碳和一个氮原子结合时,所得到的单元被称为"磺酰胺"。当$S(O)_2$基团与两个氮原子结合时,所得到的单元被称为"氨基磺酸基团"。

[0117] 取代的烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团以及其它取代的基团还包括其中一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接碳原子或杂原子的键(包括双键或三键)所替代的基团,所述杂原子例如但不限于:羰基(氧代)、羧基、酯、酰胺、酰亚胺、氨基甲酸酯和脲基团中的氧,以及亚胺、羟基亚胺、肟、腙、脒、胍和腈中的氮。

[0118] 取代的环基团诸如取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团还包括环和稠合环系,其中结合氢原子的键被结合碳原子的键所替代。因此,取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团也可被如本文所定义的烷基、烯基和炔基基团所取代。

[0119] 本文中使用的术语“环系”意指包含一个、两个、三个或更多个环的部分,该部分可被非环基团或其它环系或这两者所取代,并且可以是完全饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳香族的,并且当环系包括超过一个环时,该环可以是稠合的、桥连的或螺环的。正如本领域所公知的,“螺环”意指这样一类结构,其中两个环在单一四面体碳原子处稠合。

[0120] 关于本文所描述的包含一个或多个取代基的任何基团,应当理解,这样的基团并不含有在空间上不能实现和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式。此外,本发明公开的主题的化合物包括由这些化合物的取代所产生的所有立体化学异构体。

[0121] 本文所描述的化合物中选定的取代基以某种递归度出现。在上下文中,“递归取代基”意指取代基可引用其本身的另一实例或可引用本身引用第一取代基的另一个取代基的另一个实例。由于此类取代基的递归性,理论上,在任何给定的权利要求中可能存在大量的取代基。药物化学和有机化学领域的普通技术人员应理解,此类取代基的总数通过目标化合物所期望的性质而进行合理地限定。举例来说,但非限制性地,这样的性质包括,物理性质如分子量、溶解度或log P,应用性质如对于预定靶标的活性,以及实际性质如合成的容易程度。

[0122] 递归取代基是所公开的主题的预期方面。药物和有机化学领域的普通技术人员理解此类取代基的多样性。就所公开的主题的权利要求中存在递归取代基而言,应如上文所述来确定总数。

[0123] 烷基基团包括直链和支链的烷基基团和环烷基基团,其具有1个至约20个碳原子,通常为1至12个碳原子,或者在一些实施方案中为1至8个碳原子。直链烷基的实例包括那些具有1至8个碳原子的直链烷基,诸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的实例包括但不限于,异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。如本文所使用的,术语“烷基”涵盖正烷基、异烷基和反异烷基以及烷基的其它支链形式。代表性的取代的烷基可一次或多次地被以上所列出的任何基团例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。

[0124] 除非另有说明,术语“亚烷基”意指一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或一至六个碳原子的支链饱和二价烃基,诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0125] 术语“羰基”是指C=O。

[0126] 术语“羧基”和“羟基羰基”是指COOH。

[0127] 环烷基是环状烷基,例如但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中,环烷基可具有3个至约8-12个环成员,而在其它实施方案中,环碳原子的数目的范围为3个至4个、5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基,例如但不限

于,降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基(camphenyl)、异莰烯基(isocamphenyl)和蒈烯基(carenyl)和稠环(例如但不限于十氢化萘基)等。环烷基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。代表性的取代的环烷基可以是单取代的或大于一次取代的,例如但不限于,2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基或单、二或三取代的降冰片基或环庚基,并可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。术语"环烯基"单独或组合地表示环状烯基。

[0128] 术语"碳环的"、"碳环基"和"碳环"表示其中环原子是碳的环结构,诸如环烷基或芳基。在一些实施方案中,碳环具有3个至8个环成员,而在其它实施方案中,环碳原子的数目为4个、5个、6个或7个。除非明确指出不是这样,碳环的环可被多达N-1个取代基所取代,其中N是碳环的环的大小,例如被烷基、烯基、炔基、氨基、芳基、羟基、氰基、羧基、杂芳基、杂环基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团或如上所列出的其它基团所取代。碳环基环可以是环烷基环、环烯基环或芳基环。碳环基可以是单环的或多环的,并且如果是多环的,则各个环可独立地为环烷基环、环烯基环或芳基环。

[0129] (环烷基)烷基,也表示为环烷基烷基,是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的环烷基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0130] 烯基包括如上文所定义的直链和支链烷基基团和环状烷基基团,只是存在至少一个在两个碳原子之间的双键。因此,烯基具有2个至约20个碳原子,通常为2个至12个碳,或在一些实施方案中为2个到8个碳原子。实例包括但不限于乙烯基、-CH=CH(CH_3)、-CH=C(CH_3)$_2$、-C(CH_3)=CH_2、-C(CH_3)=CH(CH_3)、-C(CH_2CH_3)=CH_2、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0131] 环烯基包括具有至少一个在2个碳之间的双键的环烷基。因此例如,环烯基包括但不限于环己烯基、环戊烯基和环己二烯基。环烯基可具有3个至约8-12个环成员,而在其它实施方案中,环碳原子的数目的范围为3个至5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基,例如但不限于,降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基、异莰烯基和蒈烯基和稠环(例如但不限于十氢化萘基)等,条件是它们在环内包括至少一个双键。环烯基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。

[0132] (环烯基)烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的环烯基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0133] 炔基包括直链和支链烷基,只是存在至少一个在两个碳原子之间的三键。因此,炔基具有2个至约20个碳原子,通常为2个至12个碳,或者在一些实施方案中为2个到或8个碳原子。实例包括但不限于-C≡CH、-C≡C(CH_3)、-C≡C(CH_2CH_3)、-CH_2C≡CH、-CH_2C≡C(CH_3)和-CH_2C≡C(CH_2CH_3)等。

[0134] 除非另有说明,术语"杂烷基"本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子可位于杂烷基的任何位置上,包括位于杂烷基的其余部分和与它连接的片段之间,以及连接至杂烷基的最远端碳原子。实例包括:-O-CH_2-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2CH_2-OH、-CH_2-CH_2-NH-CH_3、-CH_2-S-CH_2-CH_3、-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3和-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3。最多两个杂原子可以是连续的,例如,-CH_2-NH-OCH_3或-CH_2-CH_2-S-S-CH_3。

[0135] “环杂烷基”环是含有至少一个杂原子的环烷基环。环杂烷基环也可被称为如下所述的“杂环基”。

[0136] 除非另有说明，术语“杂烯基”本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。最多两个杂原子可以连续放置。实例包括-CH＝CH-O-CH_3、-CH＝CH-CH_2-OH、-CH_2-CH＝N-OCH_3、-CH＝CH-N(CH_3)-CH_3、-CH_2-CH＝CH-CH_2-SH和-CH＝CH-O-CH_2CH_2-O-CH_3。

[0137] 芳基是在环中不包含杂原子的环状芳香烃。因此，芳基包括但不限于：苯基、蒽基、庚搭烯基(heptalenyl)、联苯基、引达省基(indacenyl)、芴基、菲基、三亚苯基、苝基、并四苯基、䓛基、联苯烯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中，芳基在基团的环部分含有约6个至约14个碳。如上所定义的，芳基可以是未取代的或取代的。代表性的取代的芳基可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或2-8取代的萘基，其可被碳或非碳基团(诸如上文列出的那些)所取代。

[0138] 芳烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烷基。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基和稠合的(环烷基芳基)烷基，如4-乙基-茚满基。芳烯基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烯基。

[0139] 杂环基基团或术语“杂环基”包括含有3个或更多个环成员的芳香和非芳香环化合物，其中一个或多个原子是杂原子，例如但不限于N、O和S。因此，杂环基可以是环杂烷基或杂芳基，或其任何组合(如果是多环的)。在一些实施方案中，杂环基基团包括3个至约20个环成员，而其它此类基团具有3个至约15个环成员。指定为C_2-杂环基的杂环基基团可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地，C_4-杂环基可以是具有一个杂原子的5元环、具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂环基环还可包含一个或多个双键。杂芳基环是杂环基基团的具体体现。词语“杂环基基团”包括稠环种类，该稠环种类包括那些包含稠合的芳香族和非芳香族基团的种类。例如，二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系(亚甲基二氧基苯环体系)都是本文所指的范围内的杂环基基团。该词语还包括含有杂原子的多环环系，例如但不限于，奎宁环基(quinuclidyl)。如上所述，杂环基基团可以是未取代的，或可以是取代的。杂环基基团包括但不限于，吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(benzothiadiazolyl)、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基(isoxazolopyridinyl)、噻萘基(thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。代表性的取代的杂环基基团可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于哌啶基或喹啉基，其为2-、3-、4-、5-或6-取代的，或被如上文所列的那些基团二取代。

[0140] 杂芳基是含有5个或更多个环成员的芳香环化合物，其中一个或多个原子是杂原子，例如但不限于N、O和S；例如，杂芳基环可具有5个至约8-12个环成员。杂芳基是具有芳香电子结构的多种杂环基。指定为C_2-杂芳基的杂芳基可以是具有两个碳原子和三个杂原子

的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地，C_4-杂芳基可以是具有一个杂原子的5元环，具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于，诸如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基的基团。杂芳基可以是未取代的，或可被如上文所讨论的基团所取代。代表性的取代的杂芳基可一次或多次地被如上文所列出的基团所取代。

[0141] 芳基和杂芳基的另外的实例包括但不限于：苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、异噁唑基、喹唑啉基、芴基、呫吨基、异茚满基、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑基(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)等。

[0142] 杂环烷基是如上所定义的烷基，其中如上所定义的烷基的氢或碳键被如上定义的杂环基基团的键替换。代表性的杂环烷基包括但不限于，呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0143] 杂芳基烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的杂芳基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0144] 术语“烷氧基”是指与烷基(包括如上所定义的环烷基)连接的氧原子。直链烷氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。支链烷氧基的实例包括但不限于：异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烷氧基的实例包括但不限于：环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可包括与氧原子键合的1个至约12-20个碳原子，并可进一步包括双键或三键，且还可包括杂原子。例如，烯丙氧基是本文所指范围内的烷氧基。甲氧基乙氧基也是本文所指范围内的烷氧基，同样地，亚甲基二氧基也是烷氧基，在其中某一结构的两个相邻原子被其取代。

[0145] 术语“硫代烷氧基”是指通过硫原子与母体分子部分连接的前文所定义的烷基。

[0146] 术语“糖基氧基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的糖苷。

[0147] 术语“烷氧羰基”表示酯基团；即通过羰基如甲氧羰基、乙氧羰基等与母体分子部分连接的烷氧基。

[0148] 除非另有说明，术语“卤代”或“卤素”或“卤化物”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子，优选氟、氯或溴。

[0149] “卤代烷基”包括单卤代烷基、多卤代烷基(其中所有的卤原子可以是相同或不同的)和全卤代烷基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷基的实例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴-3,3-二氟丙基、全氟丁基等。

[0150] “卤代烷氧基”包括单卤代烷氧基、多卤代烷氧基(其中所有的卤原子可以是相同或不同的)和全卤代烷氧基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基、1,1-二氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、1,3-二溴-3,3-二氟丙氧基、全氟丁氧基等。

[0151] 术语“(C_x-C_y)全氟烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基，其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选-(C_1-C_6)全氟烷基，更优选-(C_1-C_3)全氟烷基，最优选-CF_3。

[0152] 术语“(C_x-C_y)全氟亚烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基，其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选-(C_1-C_6)全氟亚烷基，更优选-(C_1-C_3)全氟亚烷基，最优选-CF_2-。

[0153] 术语“芳氧基”和“芳基烷氧基”分别指与氧原子键合的芳基和与烷基部分的氧原子键合的芳烷基。实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。

[0154] 如本文所使用的术语“酰基”指含有羰基部分的基团，其中该基团通过羰基碳原子进行键合。羰基碳原子还与另一个碳原子键合，该另一个碳原子可以是烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基等的一部分。在其中羰基碳原子与氢键合的特殊情况下，该基团是“甲酰基”基团，即本文定义该术语时的一种酰基。酰基可包括与羰基键合的0至约12-20个另外的碳原子。酰基可包括本文所指范围内的双键或三键。丙烯酰基为酰基的一个实例。酰基也可包括本文所指范围内的杂原子。烟酰基(吡啶基-

3-羰基)为本文所指范围内的酰基的一个实例。其它实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当含有与羰基碳原子键合的碳原子的基团含有卤素时,该基团被称为"卤代酰基"。实例为三氟乙酰基。

[0155] 术语"胺"包括具有例如式N(基团)$_3$的伯胺、仲胺和叔胺,其中各个基团可独立地为H或非H,诸如烷基、芳基等。胺包括但不限于:R-NH$_2$,例如,烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺;R$_2$NH,其中各个R独立地选择,诸如二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、杂环基胺等;以及R$_3$N,其中各个R独立地选择,诸如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺等。术语"胺"还包括如本文所使用的铵离子。

[0156] "氨基"基团是-NH$_2$、-NHR、-NR$_2$、-NR$_3^+$形式以及除不能质子化的-NR$_3^+$以外的上述各个形式的质子化形式的取代基,其中各个R独立地选择。因此,可将任何被氨基取代的化合物视为胺。本文所指范围内的"氨基基团"可以是伯、仲、叔或季氨基基团。"烷基氨基"基团包括单烷基氨基、二烷基氨基和三烷基氨基基团。

[0157] "铵"离子包括未取代的铵离子NH$_4^+$,但除非另有说明,它也包括胺的任何质子化或季铵化形式。因此,三甲基铵盐酸盐和四甲基氯化铵都是本文所指范围内的铵离子和胺。

[0158] 术语"酰胺"(或"酰胺基")包括C-和N-酰胺基团,即分别为-C(O)NR$_2$和-NRC(O)R基团。因此,酰胺基团包括但不限于伯羧酰胺基团(-C(O)NH$_2$)和甲酰胺基团(-NHC(O)H)。"羧酰胺基"或"氨基羰基"基团是式C(O)NR$_2$的基团,其中R可以是H、烷基、芳基等。

[0159] 术语"叠氮基"是指N$_3$基。"叠氮化物"可以是有机叠氮化物或者可以是叠氮阴离子(N$_3^-$)的盐。术语"硝基"是指与有机部分键合的NO$_2$基团。术语"亚硝基"是指与有机部分键合的NO基团。术语硝酸酯(盐)是指与有机部分键合的ONO$_2$基团或硝酸根(NO$_3^-$)阴离子的盐。

[0160] 术语"氨基甲酸酯"("氨基甲酰基"或"氨甲酰基")包括N-和O-氨基甲酸酯基团,即分别为-NRC(O)OR和-OC(O)NR$_2$基团。

[0161] 术语"磺酰胺"(或"磺酰胺基")包括S-和N-磺酰胺基团,即分别为-SO$_2$NR$_2$和-NRSO$_2$R基团。因此,磺酰胺基团包括但不限于氨磺酰基团(-SO$_2$NH$_2$)。由式-S(O)(NR)-表示的有机硫结构应理解为是指亚砜亚胺,其中氧和氮原子都与硫原子键合,该硫原子还与两个碳原子键合。

[0162] 术语"脒"或"脒基"包括式-C(NR)NR$_2$的基团。通常,脒基基团是-C(NH)NH$_2$。

[0163] 术语"胍"或"胍基"包括式-NRC(NR)NR$_2$的基团。通常,胍基是-NHC(NH)NH$_2$。

[0164] 术语"由糖衍生的环"是指通过从任意糖的两个羟基去除氢原子而形成环的化合物。

[0165] 本领域公知的"盐"包括与抗衡离子组合的离子形式的有机化合物,如羧酸、磺酸或胺。例如,它们的阴离子形式的酸可与阳离子形成盐,该阳离子例如为:金属阳离子例如钠、钾等;铵盐如NH$_4^+$或各种胺的阳离子,包括四烷基季铵盐,如四甲基铵;或其它阳离子,如三甲基锍等。"药学上可接受的"或"药理学上可接受的"盐为由离子形成的并已批准用于人类食用并且一般是无毒的盐,诸如氯盐或钠盐。"两性离子"为诸如可在分子内形成的内盐,该分子具有至少两个可电离基团,一个基团形成阴离子而另一个基团形成阳离子,从而起到相互平衡的作用。例如,诸如甘氨酸的氨基酸可以以两性离子形式存在。"两性离子"为本文所指范围内的盐。本文所描述的化合物可采用盐的形式。术语"盐"涵盖游离酸或游离碱的加成盐,该游离酸或游离碱为本文所描述的化合物。盐可以是"药学上可接受的盐"。术语

“药学上可接受的盐”是指具有的毒性谱处于在药物应用中提供效用的范围内的盐。然而，药学上不可接受的盐可具有诸如高结晶度的性质，该性质在本发明的实践中具有实用性，例如在本发明的化合物的合成、纯化或配制过程中具有实用性。

[0166] 合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸，所述有机酸的实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双羟萘酸(帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、β-羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药学上不可接受的酸加成盐的实例包括，例如，高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0167] 本发明化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如，金属盐，包括碱金属、碱土金属和过渡金属的盐，例如，钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N’-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。药学上不可接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。虽然药学上不可接受的盐通常并不用作药物，但这样的盐可能是有用的，例如在式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物的合成过程中(例如在其通过重结晶而进行的纯化过程中)作为中间体。所有这些盐均可通过常规方法由根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的相应化合物通过例如将适当的酸或碱与根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的化合物反应而制备得到。术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐，参见例如，Lit等人，Salt Selection for Basic Drugs (1986)，Int J.Pharm.，33，201-217，其通过引用并入本文。

[0168] “水合物”是与水分子以组合物形式存在的化合物。该组合物可包括化学计量量的水诸如一水合物或二水合物，或可包括随机量的水。当该术语在本文中使用时，“水合物”是指固体形式，即对于在水溶液中的化合物，尽管它可被水化，但并非本文所使用的术语所指的水合物。

[0169] “溶剂化物”为相似的组合物，只是用除水之外的溶剂代替水。例如，甲醇或乙醇可形成“醇化物”，该醇化物也可以是化学计量的或非化学计量的。当该术语在本文中使用时，“溶剂化物”是指固体形式，即对于在溶剂中的溶液中的化合物，尽管它可被溶剂化，但并非本文所使用的术语所指的溶剂化物。

[0170] 本领域公知的“前药”为可向患者施用的物质，其中该物质通过患者体内的生化物质如酶的作用在体内转化成活性药物成分。前药的实例包括羧酸基团的酯，该酯可被在人类和其它哺乳动物的血流中发现的内源性酯酶水解。前药的其它实例包括硼酸酯，其可以在生理条件下水解以产生相应的硼酸。例如，在“Design of Prodrugs”，H.Bundgaard编著，Elsevier，1985中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。

[0171] 此外，当本发明的特征或方面以马库什组的形式进行描述时，本领域技术人员将认识到目前描述的化合物也由此以马库什组的任何个体成员或成员的任何子组形式来进

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

[0172] 如果将必然为整数的变量的值，例如烷基基团中的碳原子的数目或环上的取代基的数目，描述为范围例如0-4，则意味着该值可以是0至4之间(包括0和4)的任意整数，即0、1、2、3或4。

[0173] 在多个实施方案中，本发明方法中所使用的化合物或一组化合物可以是上文所列出的实施方案的任何组合和/或子组合中的任何一个。

[0174] 在多个实施方案中，提供了如在任何实施例或示例性化合物中所示的化合物。

[0175] 条件可适用于任何所公开的类别或实施方案，其中任何一个或多个其它上文所公开的实施方案或种类可从该类别或实施方案中排除。

[0176] 本发明进一步涵盖分离的根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的化合物。表述“分离的化合物”是指式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的化合物的混合物的制剂，其中所述分离的化合物已与在该化合物或多个化合物的合成中使用的试剂和/或形成的副产物分开。“分离的”并不意味着该制剂是工业纯的(均一的)，而是它对于可在治疗中使用的形式的化合物是足够纯的。优选地，“分离的化合物”是指式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的化合物的混合物的制剂，该制剂包含占总重量的至少10重量％的量的所指化合物或根据式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)的化合物的混合物。优选地，该制剂包含占该制剂总重量的至少50％(重量)，更优选总重量的至少80％(重量)，且最优选总重量的至少90％、至少95％或至少98％(重量)的量的所指化合物或化合物的混合物。

[0177] 本文所描述的化合物和中间体可从其反应混合物中分离，并通过诸如过滤、液-液萃取、固相萃取、蒸馏、重结晶或色谱法(包括急骤柱色谱法或HPLC)等标准技术来纯化。

[0178] 本文所述化合物的异构和互变异构

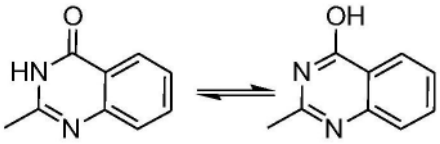
[0179] 互变异构

[0180] 在本公开内容中，应当理解，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其盐可表现出互变异构现象，由此两个化合物能够通过在两个原子(氢原子与这两个原子中的任一个形成共价键)之间交换氢原子而容易地相互转换。由于互变异构化合物以彼此处于动态平衡的形式存在，因此可将它们视为同一化合物的不同异构体形式。应当理解，本说明书中的结构式图可仅代表一种可能的互变异构形式。然而，也应理解，本发明涵盖任何互变异构形式，而不应仅限于在结构式图中所采用的任一种互变异构形式。本说明书中的结构式图可仅代表一种可

能的互变异构形式，并且应当理解，本说明书涵盖所绘制的化合物的所有可能的互变异构形式，而不只是那些便于在本文中图形显示的形式。例如，互变异构可通过由波浪线所表示的键合的吡唑基来显示。虽然两个取代基均称为4-吡唑基，但很明显地在各个结构中不同的氮原子携带氢原子。

[0181] 

[0182] 这种互变异构现象也可能发生在取代的吡唑上，如3-甲基、5-甲基或3,5-二甲基吡唑等。互变异构的另一个实例是酰胺基-酰亚胺基(当为环状时，为内酰胺-内酰亚胺)互变异构，如在具有与环氮原子相邻的环氧原子的杂环化合物中所观察到的。例如，平衡：

 为互变异构的一个实例。因此，本文描绘为一个互变异构体的结构还旨在包括另一个互变异构体。

[0183] 光学异构

[0184] 应当理解，当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时，该化合物可以以纯的对映异构体或非对映异构体形式或作为外消旋混合物存在，并可拆分为纯的对映异构体或非对映异构体形式。因此，本发明包括本文所描述的化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或其混合物。

[0185] 由于手性中心的存在而产生的异构体包括一对被称为“对映异构体”的不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映异构体是旋光性的，即它们能够使平面偏振光的平面旋转。单一对映异构体根据Cahn-Ingold-Prelog系统进行命名。基于原子量对取代基的优先级进行排列，如由系统程序所确定的，较大的原子量具有较高的优先等级。一旦确定了四个基团的优先等级，则确定分子的取向以使最低等级的基团远离观察者。然后，如果以降序等级顺序排列的其它基团为顺时针方向，则将该分子命名为(R)，并且如果以降序等级顺序排列的其它基团为逆时针方向，则将该分子命名为(S)。在以下的实例中，Cahn-Ingold-Prelog的排序为A>B>C>D。等级最低的D原子的取向远离观察者。

[0186] 

(R)构型 (S)构型

[0187] 本发明意在涵盖非对映异构体以及它们的外消旋形式和拆分的非对映异构和对映异构纯的形式及其盐。非对映异构体对可通过已知的分离技术(包括正相和反相色谱法和结晶)进行拆分。

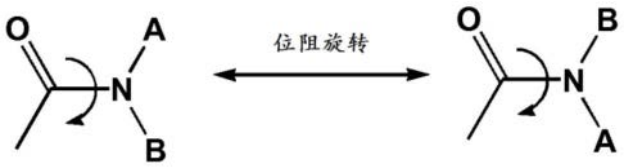
[0188] “分离的光学异构体”是指已经从相同通式的相应光学异构体中基本纯化的化合物。优选地，分离的异构体按重量计为至少约80％，更优选至少90％纯，甚至更优选至少98％纯，最优选至少约99％纯。

[0189] 分离的光学异构体可从外消旋混合物通过众所周知的手性分离技术进行纯化。按照一种这样的方法，本文所描述的化合物的外消旋混合物或其手性中间体通过HPLC使用合

适的手性柱，诸如CHIRALPAK®家族的DAICEL®系列的柱成员(Daicel Chemical Industries,Ltd.,东京,日本)分离成99重量%纯的光学异构体。根据制造商的说明书对柱进行操作。

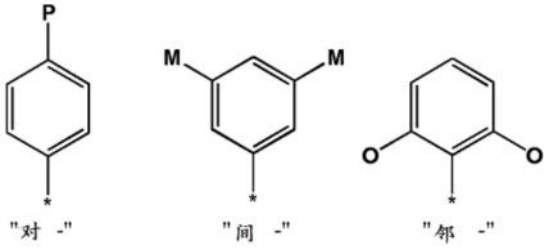
[0190] 旋转异构

[0191] 应当理解，由于绕酰胺键的受限旋转(如下所示)的化学性质(即共振赋予C-N键一些双键特性)，可观察到单独的旋转异构体种类，甚至在一些情况下可分离该种类(参见下文)。还应当理解，某些结构单元(包括酰胺基氮的空间位阻或其上的取代基)可提高旋转异构体的稳定性到化合物可分离为一个稳定的旋转异构体并无限期地存在的程度。因此，本发明包括式(I)的任何可能的稳定的旋转异构体，该旋转异构体在癌症或其它增生性疾病状态的治疗中具有生物活性。

[0192] 

[0193] 区域异构

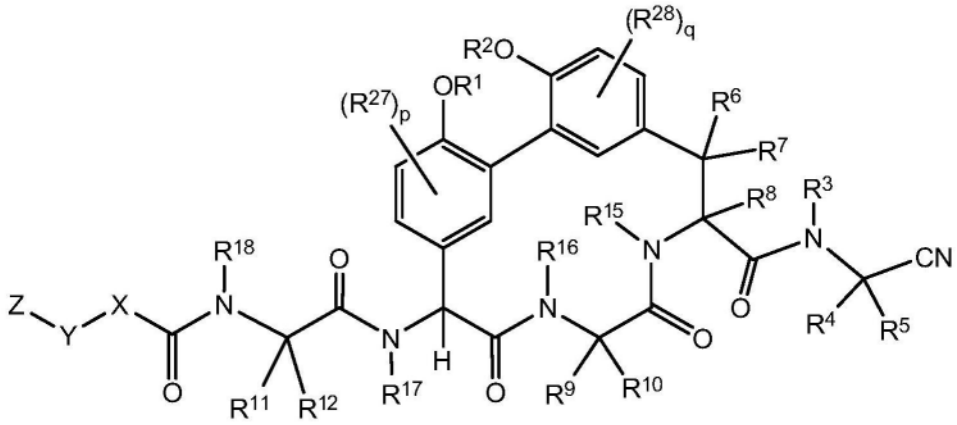
[0194] 在一些实施方案中，本文所描述的化合物在芳香环上具有取代基的特定空间布置，该空间布置与由该化合物类别所显示的结构活性关系相关。通常这种取代基布置由编号系统来表示；但编号系统在不同的环系间通常不一致。在六元芳香族系统中，空间布置由普通命名法“对”(用于1,4-取代)、“间”(用于1,3-取代)和“邻”(用于1,2-取代)来指定，如下所示。

[0195] 

[0196] 在多个实施方案中，化合物或一组化合物(如在本发明化合物中或在本发明方法中使用的)可以是上文所列出的实施方案的任意组合和/或子组合中的任何一个。

[0197] 化合物

[0198] 在一方面，本文描述了式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：

[0199] 

式(I)；

[0200] 其中：

[0201] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0202] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0203] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0204] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0205] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0206] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0207] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[0208] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0209] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0210] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0211] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH{=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2){=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)$(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)-$(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-$(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-$N(H)$杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0212] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0213] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、

[0214] -(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0215] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0216] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0217] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0218] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0219] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0220] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0221] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0222] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0223] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0224] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

[0225] 或者R^{1}和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0226] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

[0227] 或者R^{2}和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0228] p为0、1或2；且

[0229] q为0、1或2。

[0230] 在一个实施方案中是式(I)化合物，其中R^{6}、R^{7}和R^{8}为H。

[0231] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{15}和R^{16}为H。

[0232] 在一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{17}为H。

[0233] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{18}为H。

[0234] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^3为H。

[0235] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^5为H。

[0236] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0237] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^3、R^4和R^5为H。

[0238] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0239] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H。

[0240] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{10}为H且R^9为H。

[0241] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H。

[0242] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H

且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0243] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0244] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0245] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,且q为0。

[0246] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。

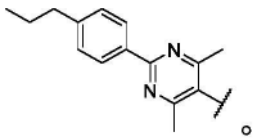
[0247] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被甲基二

取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基、任选取代的-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被各自独立地选自-$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基、任选取代的-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被各自独立地选自-$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-。

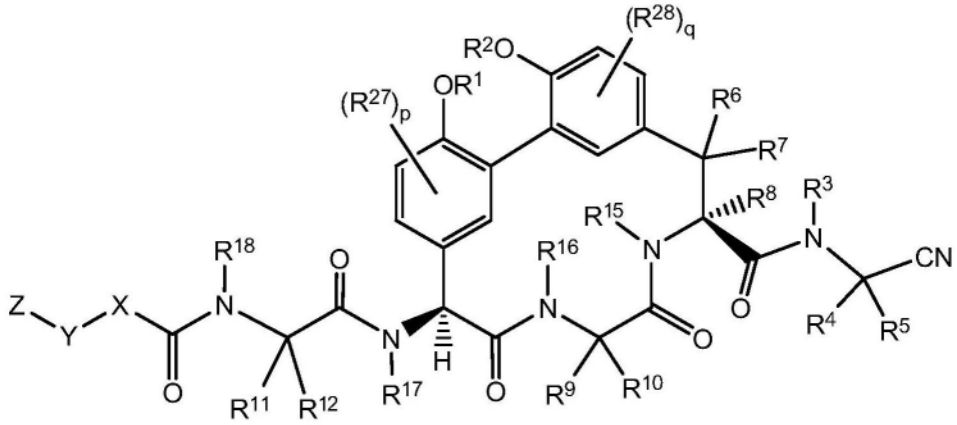
[0248] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的$(C_3$-$C_7)$环烷基-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为-$(C_2$-$C_6)$炔基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Y为键。

[0249] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-$(C_1$-$C_{12})$烷基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-O-$(C_3$-$C_7)$环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-$(C_2$-$C_{12})$烯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为被独立地选自-$(C_1$-$C_8)$烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为卤素。

[0250] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z-Y-X-不是

[0251]  。

[0252] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其具有式(Ia)的结构:

[0253] 

式(Ia)；

[0254] 其中：

[0255] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0256] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0257] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0258] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0259] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0260] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0261] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[0262] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0263] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0264] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0265] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH{=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2){=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)$(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)-$(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-$(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-$N(H)$杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0266] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0267] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C3-C6)环烷基、

[0268] -(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0269] X为任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})(C6-C10)芳基-或-SO_2(C1-C6)烷基-；

[0270] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、-(C1-C6)烷基-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-O-(C1-C6)烷基-、-O(C6-C10)芳基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C1-C6)烷基-、-C(O)(C1-C6)烷基-、-S(C1-C6)烷基-、-SO_2(C1-C6)烷基-、-C(O)NH(C1-C6)烷基-、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0271] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C1-C12)烷基、-(C2-C12)烯基、-CH＝((C3-C7)环烷基)、-(C2-C12)炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C1-C12)烷基、-S-(C1-C12)烷基、-O-(C3-C10)[任选取代的(C3-C7)环烷基]、-O-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-CN、-S-(C1-C12)烷基、-N(R^{24})(C1-C12)烷基、-N(R^{24})C(O)(C1-C12)烷基、任选取代的-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0272] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO_2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)卤代烷基、-C(＝NH)(C1-C6)烷基、-C(＝NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0273] 每个R^{31}独立地为H或-(C1-C6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0274] 每个R^{23}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0275] 每个R^{24}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0276] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基；

[0277] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0278] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0279] 或者R^{1}和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0280] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0281] 或者R^{2}和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0282] p为0、1或2；且

[0283] q为0、1或2；

[0284] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Ia)化合物，其

中R^6、R^7和R^8为H。

[0285] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[0286] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{17}为H。

[0287] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{18}为H。

[0288] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^3为H。

[0289] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^5为H。

[0290] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0291] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0292] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^3、R^4和R^5为H。

[0293] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H。

[0294] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[0295] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H。

[0296] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中

是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0297] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0298] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0299] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，且q为0。

[0300] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。

[0301] 在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

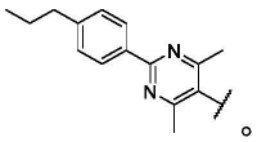
[0302] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代

基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26和-NO2。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的-(C1-C6)烷基-。

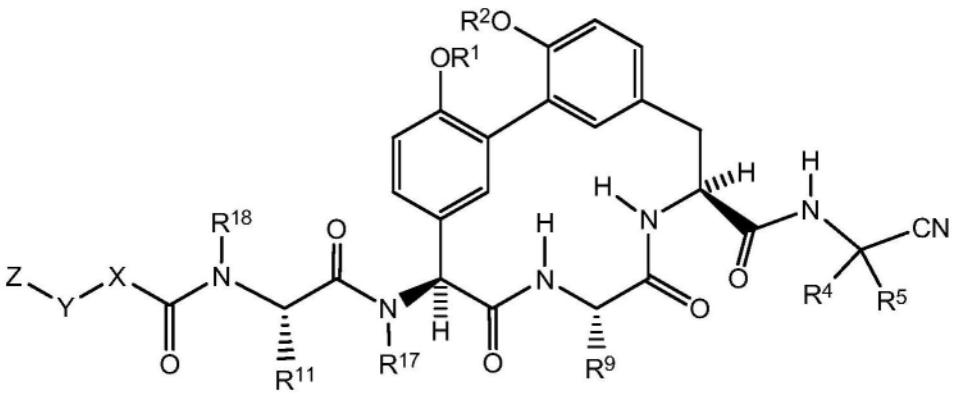
[0303] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的(C3-C7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为-(C2-C6)炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为-O-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为键。

[0304] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为-(C1-C12)烷基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为-O-(C1-C12)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为-O-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为-(C2-C12)烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被独立地选自-(C1-C8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为卤素。

[0305] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z-Y-X-不是

[0306]  。

[0307] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其具有式(Ib)的结构：

[0308] 

式(Ib)；

[0309] 其中：

[0310] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0311] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0312] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；

[0313] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0314] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0315] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0316] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0317] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0318] R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0319] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0320] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-

C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0321] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=(((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0322] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0323] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0324] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0325] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0326] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0327] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0328] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{17}为H。

[0329] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{18}为H。

[0330] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^5为H。

[0331] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0332] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0333] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^9为H。

[0334] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}为H。

[0335] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环。

[0336] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。

[0337] 在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成

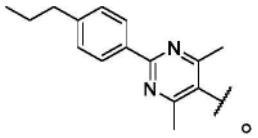
任选取代的杂环烷基环。

[0338] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

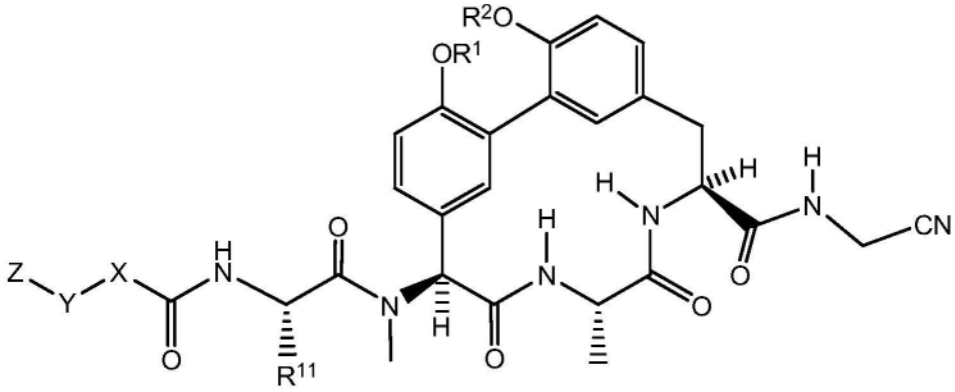
[0339] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为键。

[0340] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为卤素。

[0341] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z-Y-X-不是

[0342]  。

[0343] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其具有式(Ic)的结构:

[0344] 

式(Ic);

[0345] 其中:

[0346] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0347] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0348] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基;

[0349] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-;

[0350] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2

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

[0351] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N$(R^{24})$$(C_1-C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0352] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(＝NH)(C_1-C_6)烷基、-C(＝NH)N$(R^{31})_2$、-C(O)N$(R^{31})_2$或-SO_2N$(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0353] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0354] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0355] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0356] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0357] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0358] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)N$R^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2C(O)NH_2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2C(O)NH_2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$N$R^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为-CH_2N(H)S(O)$_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^{11}为H。

[0359] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合

物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。

[0360] 在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

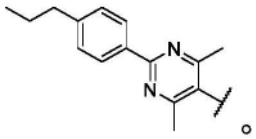
[0361] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0362] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为键。

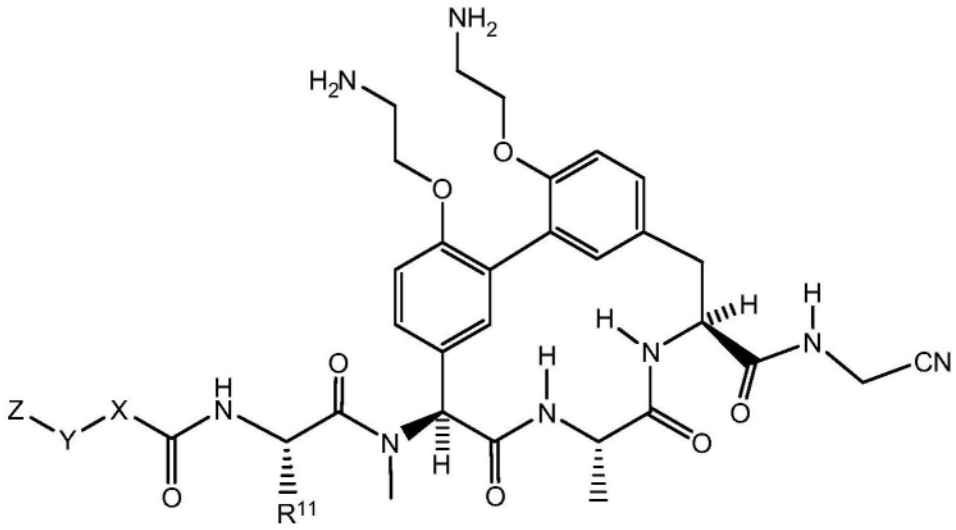
[0363] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Ic)化

合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为卤素。

[0364] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z-Y-X-不是

[0365]  。

[0366] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其具有式(Id)的结构：

[0367] 

式(Id)；

[0368] 其中：

[0369] R^{11}为-CH_2NH_2、-$CH_2CH_2NH_2$或-$CH_2CH_2CH_2NH_2$；

[0370] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0371] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、

任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0372] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0373] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0374] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0375] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0376] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

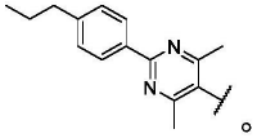
[0377] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。

[0378] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

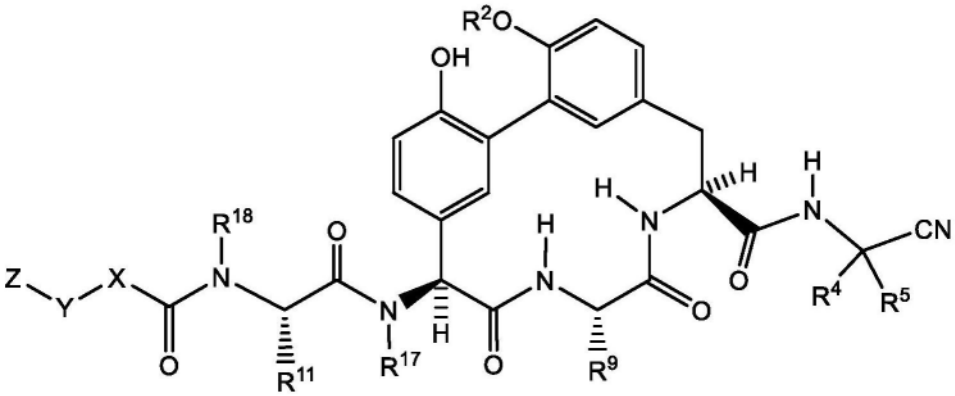
[0379] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为键。

[0380] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为卤素。

[0381] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z-Y-X-不是

[0382]  。

[0383] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其具有式(Ie)的结构：

[0384] 

[0385] 式(Ie)；

[0386] 其中：

[0387] R^2为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、(C_1-C_6)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0388] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；

[0389] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0390] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0391] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0392] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-

C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0393] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0394] R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0395] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0396] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0397] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=(((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0398] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0399] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0400] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0401] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0402] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0403] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0404] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施

方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{17}为H。

[0405] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{18}为H。

[0406] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^5为H。

[0407] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0408] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0409] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^9为H。

[0410] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}为H。

[0411] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷

基环。

[0412] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为H。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。

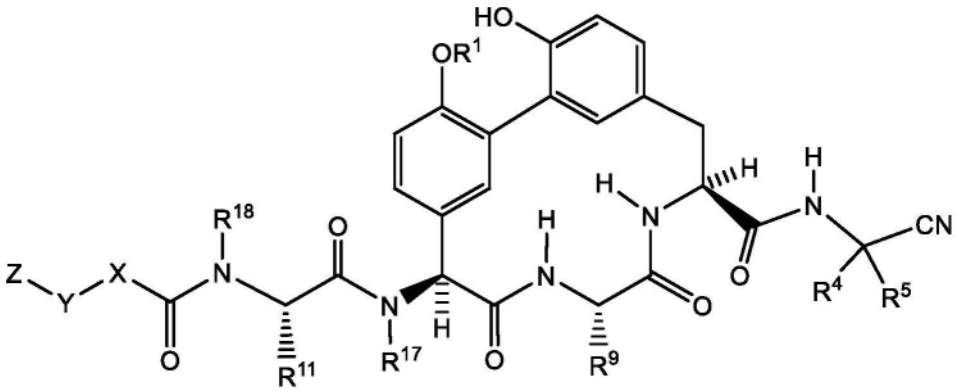
[0413] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0414] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Y为键。

[0415] 在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案

中是式(Ie)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Ie)化合物，其中Z为卤素。

[0416] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其具有式(If)的结构：

[0417] 

式(If)；

[0418] 其中：

[0419] R^1为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、(C_1-C_6)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0420] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；

[0421] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0422] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0423] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0424] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH{=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2){=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)(C_1-C_6)$烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)-(C_1-C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-(C_1-C_6)$烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷

基、任选取代的-(C1-C6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C1-C6)烷基-杂芳基；

[0425] 或者R11和R18组合形成任选取代的杂环烷基环；且R12为H；

[0426] R17和R18各自独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C3-C6)环烷基、-(C1-C6)烷基-OR23、-(C1-C6)烷基-C(O)OR23或-(C1-C6)烷基-NR21R22；

[0427] X为任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C1-C6)烷基-、-N(R24)(C1-C6)烷基-、-N(R24)(C6-C10)芳基-或-SO2(C1-C6)烷基-；

[0428] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、-(C1-C6)烷基-N(R24)(C1-C6)烷基-、-O-(C1-C6)烷基-、-O(C6-C10)芳基-、-N(R24)(C1-C6)烷基-、-N(R24)SO2(C1-C6)烷基-、-N(R24)C(O)(C1-C6)烷基-、-C(O)(C1-C6)烷基-、-S(C1-C6)烷基-、-SO2(C1-C6)烷基-、-C(O)NH(C1-C6)烷基-、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R24)芳基-、任选取代的-N(R24)C(O)芳基-、任选取代的-N(R24)SO2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0429] Z为H、卤素、-NH2、-CN、-CF3、-CO2H、-(C1-C12)烷基、-(C2-C12)烯基、-CH＝((C3-C7)环烷基)、-(C2-C12)炔基、-C(O)NR25R26、-O-(C1-C12)烷基、-S-(C1-C12)烷基、-O-(C3-C10)[任选取代的(C3-C7)环烷基]、-O-(C1-C6)烷基-OR23、-(C1-C12)烷基-OR23、-(C1-C12)烷基-CN、-S-(C1-C12)烷基、-N(R24)(C1-C12)烷基、-N(R24)C(O)(C1-C12)烷基、任选取代的-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0430] 每个R21和R22独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)卤代烷基、-C(＝NH)(C1-C6)烷基、-C(＝NH)N(R31)2、-C(O)N(R31)2或-SO2N(R31)2；或者R21和R22以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0431] 每个R31独立地为H或-(C1-C6)烷基；或者两个R31和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0432] 每个R23独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0433] 每个R24独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0434] 每个R25和R26独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基；

[0435] 或者R25和R26以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0436] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-(C1-C6)烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-CH3。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-CH2CH3。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-(C3-C6)环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为环丙基。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-(C1-C6)烷基-C(O)OR23。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-CH2CH2OH。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-(C1-C6)烷基-NR21R22。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为-CH2CH2NH2。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R17为H。

[0437] 在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R18为H。

[0438] 在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中R5为H。

[0439] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0440] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0441] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^9为H。

[0442] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}为H。

[0443] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环。

[0444] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为H。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。

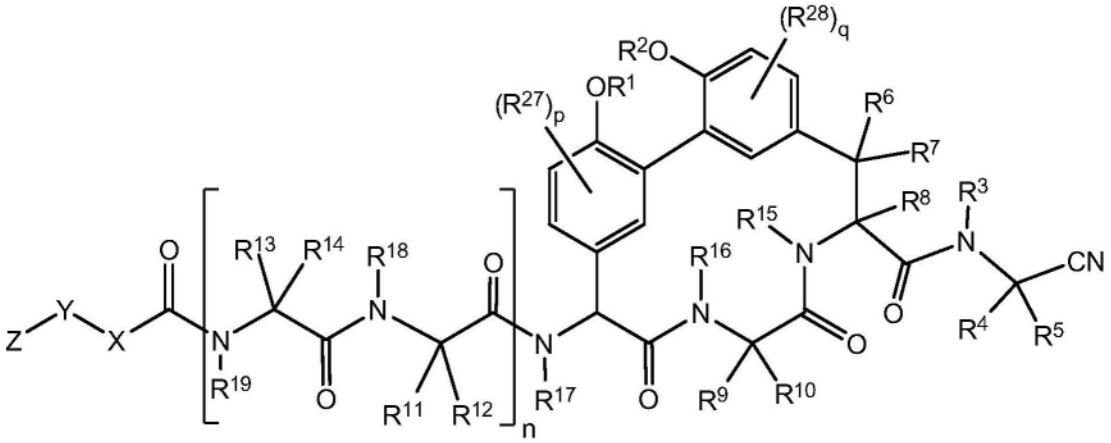
[0445] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0446] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Y为键。

[0447] 在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(If)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(If)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化

合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(If)化合物，其中Z为卤素。

[0448] 在另一方面，本文描述了式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：

[0449] 

式(II)；

[0450] 其中：

[0451] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0452] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0453] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0454] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；

[0455] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0456] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0457] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0458] R^6、R^7和R^8各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0459] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0460] R^{10}为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0461] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)

烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0462] R^{13}和R^{14}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0463] 或者R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{14}为H；

[0464] R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0465] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-；

[0466] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-N($R^{24}$)C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-S$(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N($R^{24}$)芳基-、任选取代的-N($R^{24}$)C(O)芳基-、任选取代的-N($R^{24}$)$SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0467] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0468] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0469] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0470] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0471] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0472] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0473] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0474] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$$(C_1-C_6)$烷基；

[0475] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0476] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$$(C_1-C_6)$烷基；

[0477] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0478] n为0或1；

[0479] p为0、1或2；且

[0480] q为0、1或2。

[0481] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中n为0。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中n为1。

[0482] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[0483] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[0484] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{17}为H。

[0485] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{18}为H。

[0486] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{19}为H。

[0487] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^3为H。

[0488] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^5为H。

[0489] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0490] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^3、R^4和R^5为H。

[0491] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0492] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H。

[0493] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[0494] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{12}为H。

[0495] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R^{11}

为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0496] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0497] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H。

[0498] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为H。

[0499] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{14}为H。

[0500] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中q为0,

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

[0501] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中p为0,且q为0。

[0502] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

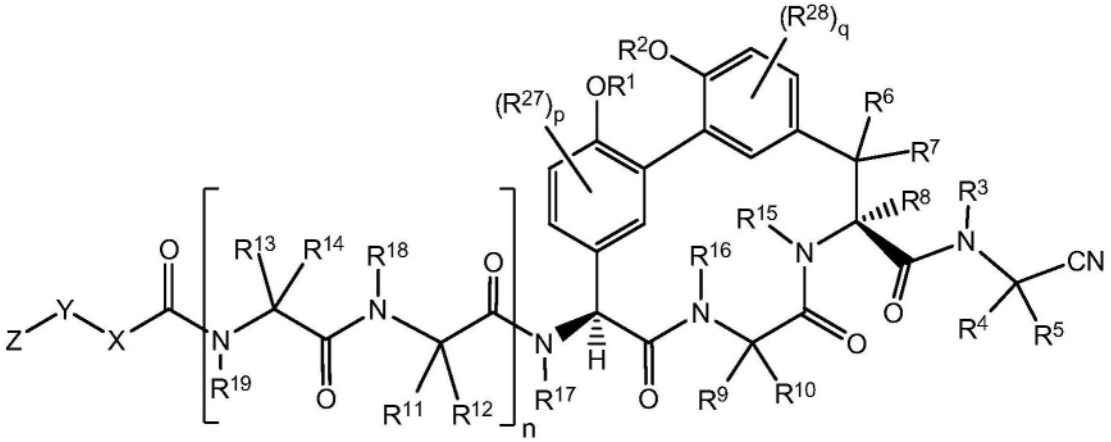
[0503] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0504] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中

是式(II)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Y为键。

[0505] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中Z为卤素。

[0506] 在另一个实施方案中本文描述了式(II)化合物,其具有式(IIa)的结构:

[0507] 

式(IIa);

[0508] 其中:

[0509] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0510] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0511] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0512] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2;

[0513] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环;

[0514] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0515] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0516] R^6、R^7和R^8各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0517] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0518] R^{10}为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0519] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、$-NH_2$、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)$_2$-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)$=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$$(C_1-C_6)$烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1-C_6)$烷基C(O)N(H)[任选取代的$(C_2-C_6)$烷基]-$OR^{23}$、-$(C_1-C_6)$烷基N(H)C(O)$(C_1-C_6)$烷基-$OR^{23}$、-$(C_1-C_6)$烷基C(O)N(H)杂环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1-C_6)$烷基-N(H)-C(O)-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1-C_6)$烷基-N(H)-$(C_1-C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的-$(C_1-C_6)$烷基-N(H)杂环烷基或-$(C_1-C_6)$烷基-杂芳基；

[0520] R^{13}和R^{14}各自独立地为H、$-NH_2$、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0521] 或者R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{14}为H；

[0522] R^{15}、R^{16}、R^{17}、R^{18}和R^{19}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0523] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_6-C_{10})$芳基-或-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-；

[0524] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-O-$(C_1-C_6)$烷基-、-O$(C_6-C_{10})$芳基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-S$(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N$(R^{24})$芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$C(O)芳基-、任选取代的-N$(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0525] Z为H、卤素、$-NH_2$、-CN、$-CF_3$、$-CO_2H$、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N$(R^{24})$$(C_1-C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0526] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N$(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0527] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基;或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0528] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0529] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0530] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基;

[0531] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0532] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-$S(O)_2$(C_1-C_6)烷基;

[0533] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环;

[0534] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-$S(O)_2$(C_1-C_6)烷基;

[0535] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环;

[0536] n为0或1;

[0537] p为0、1或2;且

[0538] q为0、1或2;

[0539] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中n为0。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中n为1。

[0540] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^6、R^7和R^8为H。

[0541] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{15}和R^{16}为H。

[0542] 在一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{17}为H。

[0543] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{18}为H。

[0544] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{19}为H。

[0545] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^3为H。

[0546] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^5为H。

[0547] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4

为-C(O)NH_2。

[0548] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^3、R^4和R^5为H。

[0549] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0550] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H。

[0551] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为H。

[0552] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H。

[0553] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0554] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0555] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H。

[0556] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方

案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{14}为H且R^{13}为H。

[0557] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{14}为H。

[0558] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0559] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为0，且q为0。

[0560] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

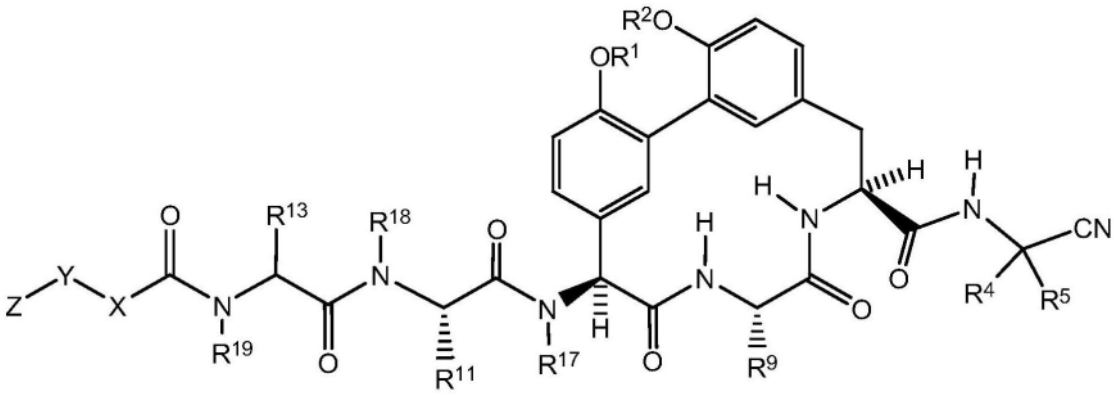
[0561] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物，其中X为被各自独立地选

自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0562] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Y为键。

[0563] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中Z为卤素。

[0564] 在另一个实施方案中本文描述了式(II)化合物,其具有式(IIb)的结构:

[0565] 

式(IIb)；

[0566] 其中：

[0567] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0568] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0569] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；

[0570] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0571] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0572] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0573] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0574] R^{13}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0575] 或者R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{14}为H；

[0576] R^{17}、R^{18}和R^{19}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0577] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)

环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0578] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基，任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0579] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0580] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0581] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0582] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0583] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0584] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；且

[0585] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0586] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{17}为H。

[0587] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{18}为H。

[0588] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{19}为H。

[0589] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^5为H。

[0590] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施

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

[0591] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^4和R^5为H。

[0592] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0593] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^9为H。

[0594] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}为H。

[0595] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0596] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)

化合物，其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}为H。

[0597] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^{13}和R^{19}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{14}为H。

[0598] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

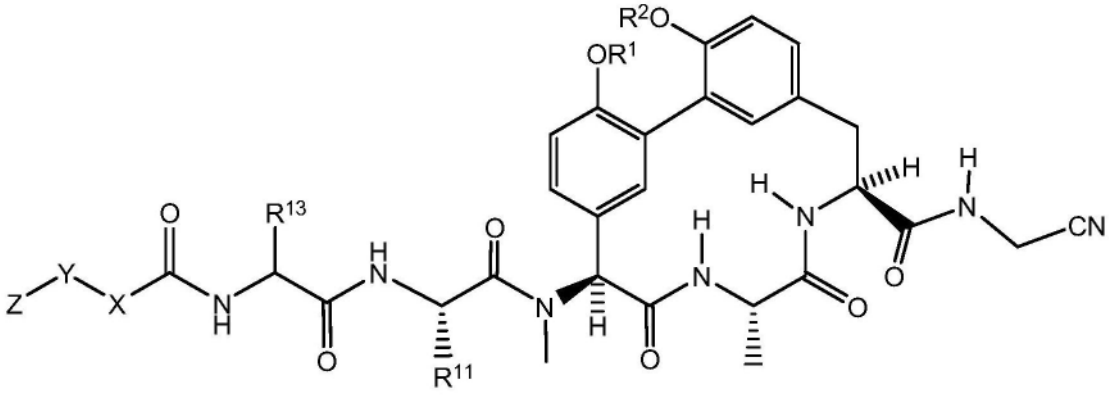
[0599] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0600] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代

的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Y为键。

[0601] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中Z为卤素。

[0602] 在另一个实施方案中本文描述了式(II)化合物,其具有式(IIc)的结构:

[0603] 

式(IIc);

[0604] 其中:

[0605] R^1和R^2各自独立地为H或-$CH_2CH_2NH_2$;

[0606] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)S(O)$_2$($C_1$-$C_6$)烷基、-($C_1$-$C_6$)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-($C_1$-$C_6$)烷基C(O)N(H)[任选取代的($C_2$-$C_6$)烷基]-$OR^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基N(H)C(O)($C_1$-$C_6$)烷基-

OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)N(H)杂环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)杂环烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂芳基1；

[0607] R^{13}为H、-NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-SR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)C(NH)NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂芳基；

[0608] X为任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_6$-$C_{10})$芳基-或-$SO_2$$(C_1$-$C_6)$烷基-；

[0609] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-O$(C_6$-$C_{10})$芳基-、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$SO_2$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-、-S$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1$-$C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N$(R^{24})$芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$C(O)芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$$SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0610] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-$(C_2$-$C_{12})$烯基、-CH=($(C_3$-$C_7)$环烷基)、-$(C_2$-$C_{12})$炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-S-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-O-$(C_3$-$C_{10})$[任选取代的$(C_3$-$C_7)$环烷基]、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_{12})$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_{12})$烷基-CN、-S-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1$-$C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$(C_3$-$C_7)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0611] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$杂烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CO_2H、-C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(O)N$(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0612] 每个R^{31}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0613] 每个R^{23}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

[0614] 每个R^{24}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

[0615] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基；且

[0616] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0617] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1$-$C_6)$烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R^{11}

为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{11}为H。

[0618] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^{13}为H。

[0619] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

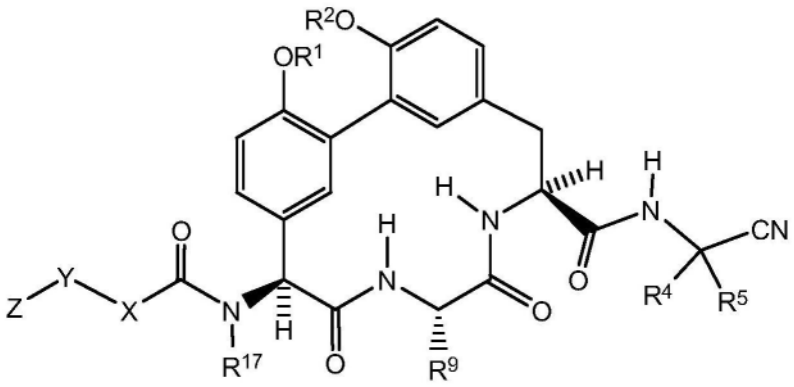
[0620] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷

基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0621] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Y为键。

[0622] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物,其中Z为卤素。

[0623] 在另一个实施方案中,本文描述了式(II)化合物,其具有式(IId)的结构:

[0624] 

式(IId);

[0625] 其中:

[0626] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-

CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0627] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0628] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；

[0629] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0630] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0631] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0632] R^{17}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0633] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})$(C_6-C_{10})芳基-或-SO_2(C_1-C_6)烷基-；

[0634] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})SO_2$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)$N(R^{24})$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})C(O)$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0635] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})$(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0636] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)$N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0637] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0638] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0639] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0640] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；且

[0641] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0642] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IId)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，

其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^{17}为H。

[0643] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^5为H。

[0644] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0645] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4和R^5为H。

[0646] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0647] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^9为H。

[0648] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

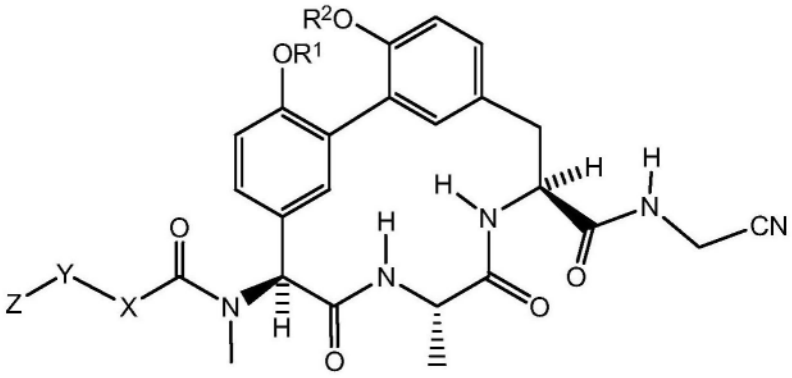
[0649] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该

取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26和-NO2。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中X为任选取代的-(C1-C6)烷基-。

[0650] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的(C3-C7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为-(C2-C6)炔基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为-O-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Y为键。

[0651] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为-(C1-C12)烷基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为-O-(C1-C12)烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为-O-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为-(C2-C12)烯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为被独立地选自-(C1-C8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物，其中Z为卤素。

[0652] 在另一个实施方案中，本文描述了式(II)化合物，其具有式(IIe)的结构：

[0653] 

式(IIe)；

[0654] 其中：

[0655] R^1和R^2各自独立地为H或$-CH_2CH_2NH_2$；

[0656] X为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基-、$-(C_2-C_6)$烯基-、$-(C_2-C_6)$炔基、任选取代的$-(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、$-O-(C_1-C_6)$烷基-、$-N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、$-N(R^{24})(C_6-C_{10})$芳基-或$-SO_2(C_1-C_6)$烷基-；

[0657] Y为键、-O-、-S-、任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基-、$-(C_2-C_6)$烯基-、$-(C_2-C_6)$炔基-、$-(C_1-C_6)$烷基$-N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、$-O-(C_1-C_6)$烷基-、$-O(C_6-C_{10})$芳基-、$-N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、$-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$烷基-、$-C(O)(C_1-C_6)$烷基-、$-S(C_1-C_6)$烷基-、$-SO_2(C_1-C_6)$烷基-、$-C(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的$-(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的$-C(O)N(R^{24})$芳基-、任选取代的$-N(R^{24})C(O)$芳基-、任选取代的$-N(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0658] Z为H、卤素、$-NH_2$、-CN、$-CF_3$、$-CO_2H$、$-(C_1-C_{12})$烷基、$-(C_2-C_{12})$烯基、$-CH=((C_3-C_7)$环烷基)、$-(C_2-C_{12})$炔基、$-C(O)NR^{25}R^{26}$、$-O-(C_1-C_{12})$烷基、$-S-(C_1-C_{12})$烷基、$-O-(C_3-C_{10})$[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、$-O-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$、$-(C_1-C_{12})$烷基$-OR^{23}$、$-(C_1-C_{12})$烷基-CN、$-S-(C_1-C_{12})$烷基、$-N(R^{24})(C_1-C_{12})$烷基、$-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的$-(C_3-C_7)$环烷基、$-(C_1-C_6)$烷基$-(C_3-C_7)$环烷基、$-(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0659] 每个R^{23}独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基；

[0660] 每个R^{24}独立地为H或$-(C_1-C_6)$烷基；

[0661] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基；且

[0662] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0663] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0664] 在一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中R^1为H，且R^2为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中R^1为$-CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中R^1和R^2各自为$-CH_2CH_2NH_2$。

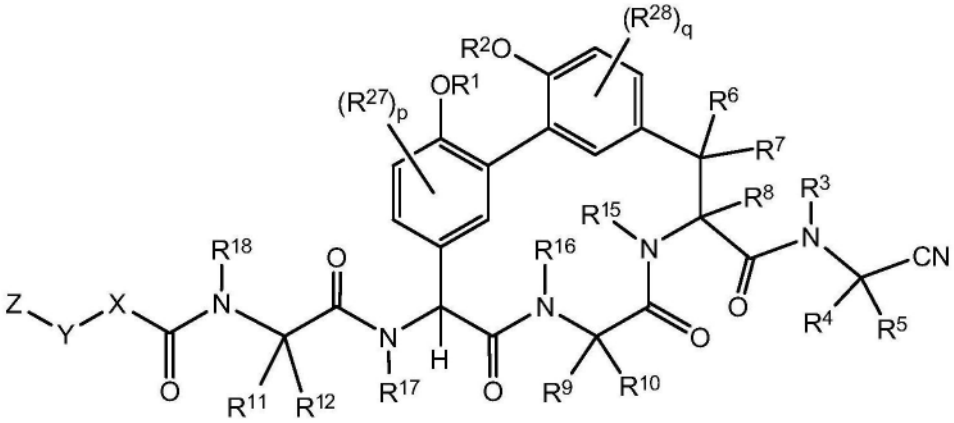
[0665] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为二取代

的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26和-NO2。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中X为任选取代的-(C1-C6)烷基-。

[0666] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的(C3-C7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为-(C2-C6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为-O-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Y为键。

[0667] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-(C1-C12)烷基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-O-(C1-C12)烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-O-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-(C2-C12)烯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为被独立地选自-(C1-C8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为卤素。

[0668] 在一方面,本文描述了式(III)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0669] 

[0670] 式(III)；

[0671] 其中：

[0672] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0673] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0674] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0675] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；

[0676] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0677] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0678] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0679] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[0680] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0681] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0682] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0683] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH{=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2){=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)$(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)-$(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-$(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-$N(H)$杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0684] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0685] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C3-C6)环烷基、

[0686] -(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0687] X为二取代的杂芳基；

[0688] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、-(C1-C6)烷基-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-O-(C1-C6)烷基-、-O(C6-C10)芳基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C1-C6)烷基-、-C(O)(C1-C6)烷基-、-S(C1-C6)烷基-、-SO_2(C1-C6)烷基-、-C(O)NH(C1-C6)烷基-、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0689] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C1-C12)烷基、-(C2-C12)烯基、-CH＝((C3-C7)环烷基)、-(C2-C12)炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C1-C12)烷基、-S-(C1-C12)烷基、-O-(C3-C10)[任选取代的(C3-C7)环烷基]、-O-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-CN、-S-(C1-C12)烷基、-N(R^{24})(C1-C12)烷基、-N(R^{24})C(O)(C1-C12)烷基、任选取代的-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0690] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO_2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)卤代烷基、-C(＝NH)(C1-C6)烷基、-C(＝NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0691] 每个R^{31}独立地为H或-(C1-C6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0692] 每个R^{23}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0693] 每个R^{24}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0694] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基；

[0695] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0696] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0697] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0698] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0699] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0700] p为0、1或2；且

[0701] q为0、1或2。

[0702] 在一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[0703] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[0704] 在一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为-(C1-C6)烷基。在另一个实施方案

中是式(III)化合物，其中R^{17}为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为$-CH_2CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为$-CH_2CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{17}为H。

[0705] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{18}为H。

[0706] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^3为H。

[0707] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^5为H。

[0708] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为$-CH_2CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为$-CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4为$-C(O)NH_2$。

[0709] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^3、R^4和R^5为H。

[0710] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0711] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H。

[0712] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_2CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_2F$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CHF_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[0713] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H。

[0714] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中

是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0715] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0716] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0717] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中p为0,且q为0。

[0718] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

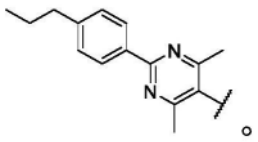
[0719] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物,其中X为被取代基二

取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基、任选取代的-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中X为被各自独立地选自-$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基、任选取代的-O-$(C_1$-$C_6)$烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中X为被各自独立地选自-$(C_1$-$C_6)$烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。

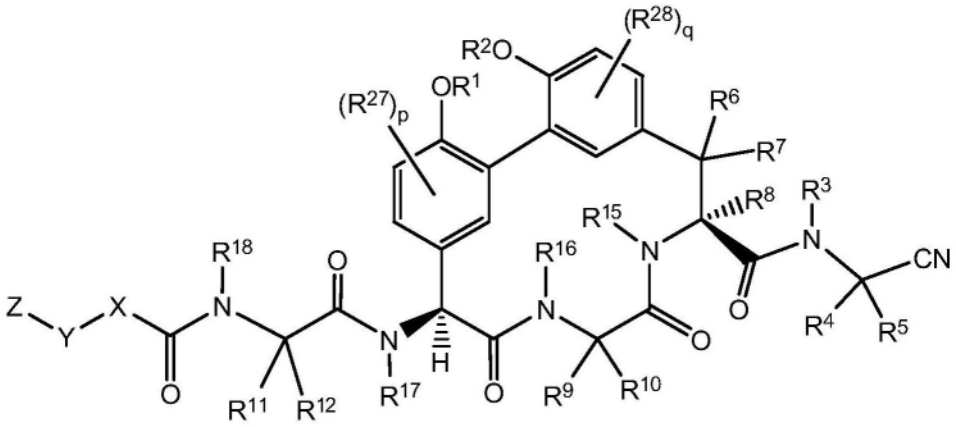
[0720] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的$(C_3$-$C_7)$环烷基-。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为-$(C_2$-$C_6)$炔基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Y为键。

[0721] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为-$(C_1$-$C_{12})$烷基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为-O-$(C_3$-$C_7)$环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为-$(C_2$-$C_{12})$烯基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为被独立地选自-$(C_1$-$C_8)$烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(III)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z为卤素。

[0722] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其中Z-Y-X-不是

[0723]  。

[0724] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其具有式(IIIa)的结构：

[0725] 

式(IIIa)；

[0726] 其中：

[0727] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0728] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0729] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0730] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；

[0731] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环；

[0732] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0733] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0734] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[0735] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0736] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0737] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0738] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0739] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0740] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C3-C6)环烷基、-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0741] X为二取代的杂芳基；

[0742] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、-(C1-C6)烷基-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-O-(C1-C6)烷基-、-O(C6-C10)芳基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C1-C6)烷基-、-C(O)(C1-C6)烷基-、-S(C1-C6)烷基-、-SO_2(C1-C6)烷基-、-C(O)NH(C1-C6)烷基-、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0743] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C1-C12)烷基、-(C2-C12)烯基、-CH＝((C3-C7)环烷基)、-(C2-C12)炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C1-C12)烷基、-S-(C1-C12)烷基、-O-(C3-C10)[任选取代的(C3-C7)环烷基]、-O-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-CN、-S-(C1-C12)烷基、-N(R^{24})(C1-C12)烷基、-N(R^{24})C(O)(C1-C12)烷基、任选取代的-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0744] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO_2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)卤代烷基、-C(＝NH)(C1-C6)烷基、-C(＝NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0745] 每个R^{31}独立地为H或-(C1-C6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0746] 每个R^{23}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0747] 每个R^{24}独立地为H或-(C1-C6)烷基；

[0748] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基；

[0749] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0750] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0751] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0752] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氧基、任选取代的-(C1-C6)杂烷基氨基、-(C1-C6)烷氧基、-C(O)(C1-C6)烷基或-S(O)$_2$(C1-C6)烷基；

[0753] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0754] p为0、1或2；且

[0755] q为0、1或2；

[0756] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[0757] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[0758] 在一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{17}为H。

[0759] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{18}为H。

[0760] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^3为H。

[0761] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^5为H。

[0762] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0763] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0764] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^3、R^4和R^5为H。

[0765] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H。

[0766] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{10}为H且R^9为H。

[0767] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H。

[0768] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-

$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[0769] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[0770] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0771] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中p为0，且q为0。

[0772] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

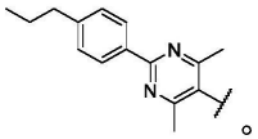
[0773] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中

X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR23、-NR25R26或-NO2。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。

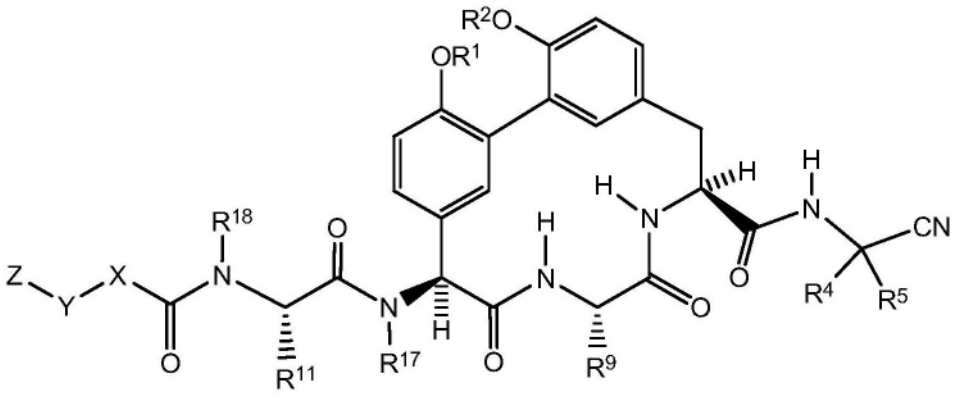
[0774] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的(C3-C7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为-(C2-C6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为-O-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Y为键。

[0775] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为-(C1-C12)烷基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为-O-(C1-C12)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为-O-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为-(C2-C12)烯基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为被独立地选自-(C1-C8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z为卤素。

[0776] 在另一个实施方案中是式(IIIa)化合物，其中Z-Y-X-不是

[0777]  。

[0778] 在另一个实施方案中是式(III)化合物，其具有式(IIIb)的结构：

[0779] 

式(IIIb)；

[0780] 其中：

[0781] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0782] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0783] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-C(O)NH_2；

[0784] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0785] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0786] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0787] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-C(NH_2)=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[0788] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[0789] R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0790] X为二取代的杂芳基；

[0791] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2

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

[0792] Z为H、卤素、$-NH_2$、-CN、$-CF_3$、$-CO_2H$、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N$(R^{24})$$(C_1-C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0793] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(＝NH)(C_1-C_6)烷基、-C(＝NH)N$(R^{31})_2$、-C(O)N$(R^{31})_2$或-SO_2N$(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0794] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0795] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0796] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0797] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0798] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0799] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{17}为H。

[0800] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^{18}为H。

[0801] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^5为H。

[0802] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0803] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0804] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方

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

[0805] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}为H。

[0806] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环。

[0807] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中R^1

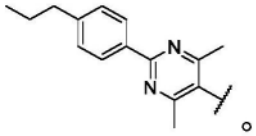
和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

[0808] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。

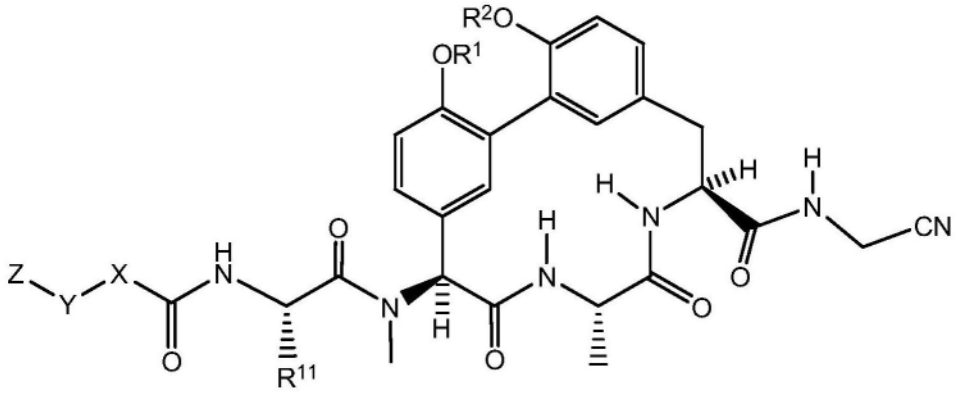
[0809] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Y为键。

[0810] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z为卤素。

[0811] 在另一个实施方案中是式(IIIb)化合物,其中Z-Y-X-不是

[0812] 

[0813] 在另一个实施方案中是式(III)化合物,其具有式(IIIc)的结构:

[0814] 

式(IIIc);

[0815] 其中:

[0816] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0817] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0818] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-S(O)(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)$=NH、-(C_1-C_6)烷基-N(H)$C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)$S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基;

[0819] X为二取代的杂芳基;

[0820] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-$N(R^{24})$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})SO_2$(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})C(O)$(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)$N(R^{24})$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})C(O)$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0821] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0822] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)$N(R^{31})_2$、-C(O)$N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0823] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0824] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0825] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0826] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0827] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0828] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)$S(O)_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^{11}为H。

[0829] 在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为-

$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自为$-CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基$-NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为$-CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基$-NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为H且R^2为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基$-NR^{21}R^{22}$或$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为H，且R^2为$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1为$-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

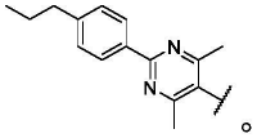
[0830] 在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$和$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。

[0831] 在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Y为键。

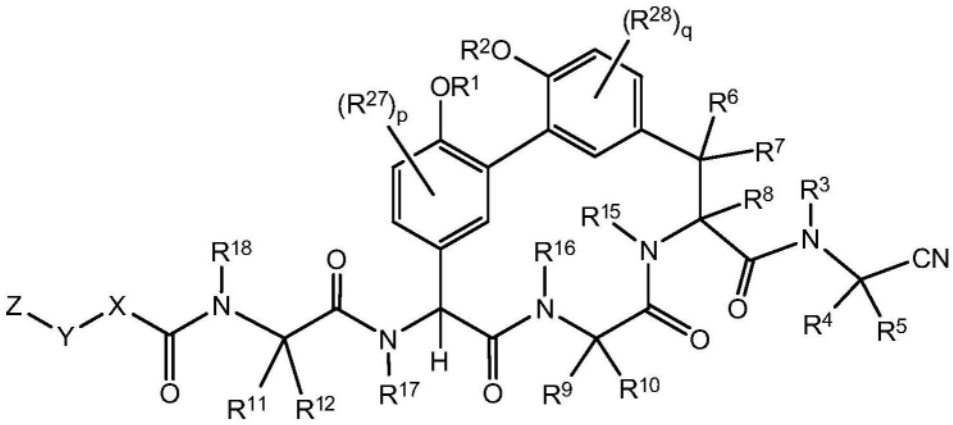
[0832] 在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案

中是式(IIIc)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z为卤素。

[0833] 在另一个实施方案中是式(IIIc)化合物,其中Z-Y-X-不是

[0834]  。

[0835] 在一方面,本文描述了式(IV)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:

[0836] 

式(IV);

[0837] 其中:

[0838] R^1和R^2各自独立地为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-$C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$[(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}]_2$、-$(C_1$-$C_6)$杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0839] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0840] R^3为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基;

[0841] R^4为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OH、-$(C_3$-$C_6)$环烷基或-$C(O)NH_2$;

[0842] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环;

[0843] R^5为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基;

[0844] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0845] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基;

[0846] R^9为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$卤代烷基或-$(C_3$-$C_6)$环烷基;

[0847] R^{10}为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$卤代烷基或-$(C_3$-$C_6)$环烷基;

[0848] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0849] R^{11}和R^{12}各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$；

[0850] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0851] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_6-C_{10})$芳基-或-$SO_2(C_1-C_6)$烷基-；

[0852] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-O-$(C_1-C_6)$烷基-、-O$(C_6-C_{10})$芳基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-S$(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N$(R^{24})$芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$C(O)芳基-、任选取代的-N$(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0853] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N$(R^{24})$$(C_1-C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0854] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(＝NH)(C_1-C_6)烷基、-C(＝NH)$N(R^{31})_2$、-C(O)N$(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0855] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0856] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0857] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0858] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0859] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0860] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2(C_1-C_6)$烷基；

[0861] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0862] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2(C_1-C_6)$烷基；

[0863] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0864] p为0、1或2；且

[0865] q为0、1或2。

[0866] 在一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^6、R^7和R^8为H。

[0867] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{15}和R^{16}为H。

[0868] 在一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{17}为H。

[0869] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{18}为H。

[0870] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^3为H。

[0871] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^5为H。

[0872] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0873] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^3、R^4和R^5为H。

[0874] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0875] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H。

[0876] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{10}为H且R^9为H。

[0877] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{12}为H。

[0878] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2N(H)S(O)$_2NH_2$。

[0879] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[0880] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中p为0,且q为0。

[0881] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

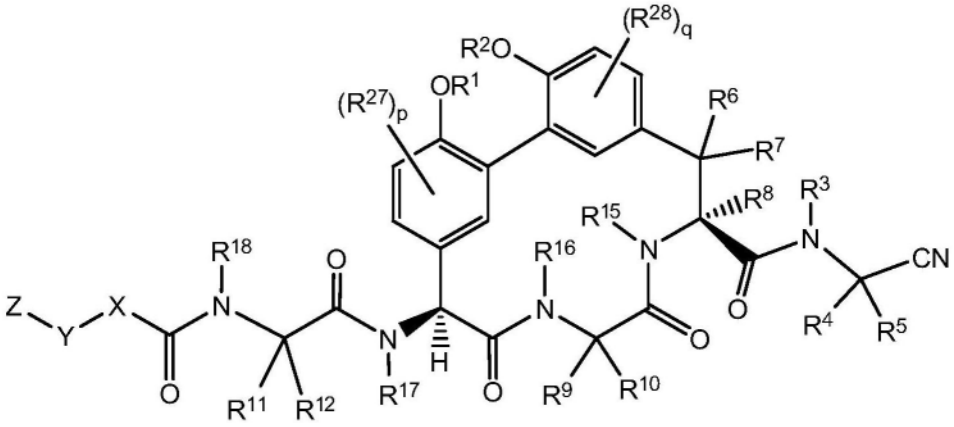
[0882] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0883] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中

是式(IV)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Y为键。

[0884] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其中Z为卤素。

[0885] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其具有式(IVa)的结构:

[0886] 

式(IVa);

[0887] 其中:

[0888] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0889] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[0890] R^3为H或-(C_1-C_6)烷基;

[0891] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或$-C(O)NH_2$;

[0892] 或者R^3和R^4组合形成杂环烷基环;

[0893] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0894] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0895] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[0896] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0897] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0898] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[0899] R^{11}和R^{12}各自独立地为H且-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$$NR^{25}R^{26}$；

[0900] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0901] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$(C_6-C_{10})$芳基-或-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-；

[0902] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-O-$(C_1-C_6)$烷基-、-O$(C_6-C_{10})$芳基-、-N$(R^{24})$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-S$(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N$(R^{24})$芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$C(O)芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$$SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0903] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N$(R^{24})$$(C_1-C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0904] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(＝NH)(C_1-C_6)烷基、-C(＝NH)N$(R^{31})_2$、-C(O)N$(R^{31})_2$或-SO_2N$(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0905] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0906] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0907] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0908] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0909] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0910] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$$(C_1-C_6)$烷基；

[0911] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0912] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-$S(O)_2$(C_1-C_6)烷基；

[0913] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[0914] p为0、1或2；且

[0915] q为0、1或2；

[0916] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[0917] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[0918] 在一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{17}为H。

[0919] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{18}为H。

[0920] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^3为H。

[0921] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^5为H。

[0922] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4为-C(O)NH_2。

[0923] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0924] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^3、R^4和R^5为H。

[0925] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H。

[0926] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[0927] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{12}为H。

[0928] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C1-C6)烷基-N(H)S(O)2NR25R26。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH2N(H)S(O)2NH2。

[0929] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C1-C6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为任选取代的-(C1-C6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C1-C6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为任选取代的-(C1-C6)烷基。

[0930] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中p为0，且q为0。

[0931] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

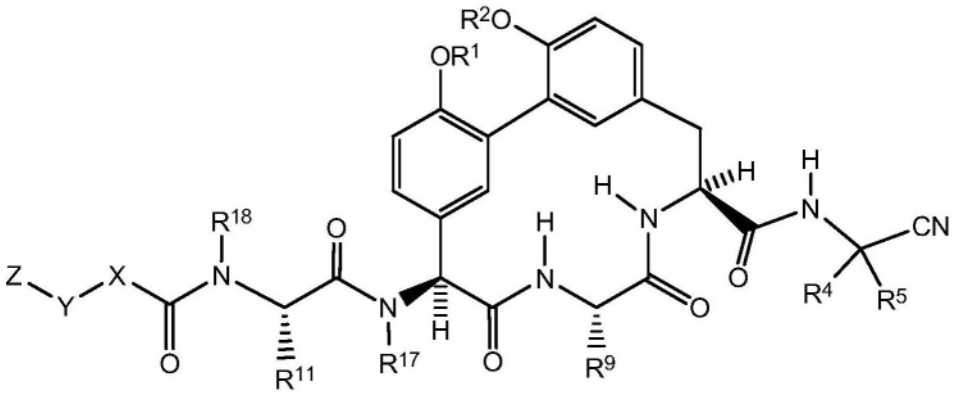
[0932] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷

基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0933] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Y为键。

[0934] 在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVa)化合物,其中Z为卤素。

[0935] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物,其具有式(IVb)的结构:

[0936] 

[0937] 式(IVb);

[0938] 其中:

[0939] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-

CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-$(C_1-C_6)$烷基-$[(C_1-C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}]_2$、-$(C_1-C_6)$杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0940] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0941] R^4为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OH、-(C_3-C_6)环烷基或-$C(O)NH_2$；

[0942] R^5为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0943] 或者R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0944] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[0945] R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$；

[0946] R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[0947] X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、-$N(R^{24})(C_6-C_{10})$芳基-或-$SO_2(C_1-C_6)$烷基-；

[0948] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$O(C_6-C_{10})$芳基-、-$N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、-$N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-$N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$烷基-、-$C(O)(C_1-C_6)$烷基-、-$S(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-$C(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-$C(O)N(R^{24})$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})C(O)$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0949] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH＝((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})(C_1-C_{12})$烷基、-$N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0950] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-$C(O)(C_1-C_6)$烷基、-$C(O)O(C_1-C_6)$烷基、-$C(O)O(C_1-C_6)$卤代烷基、-$C(=NH)(C_1-C_6)$烷基、-$C(=NH)N(R^{31})_2$、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0951] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0952] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0953] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[0954] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[0955] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[0956] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(IVb)化合物，

其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{17}为H。

[0957] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{18}为H。

[0958] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^5为H。

[0959] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为H。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-(C_1-C_6)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4为-C(O)NH_2。

[0960] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^4和R^5以及它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0961] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^9为H。

[0962] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^{11}为-CH_2N(H)S(O)$_2NH_2$。

[0963] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-CH_2CH(OH)CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物,其中R^1和

R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

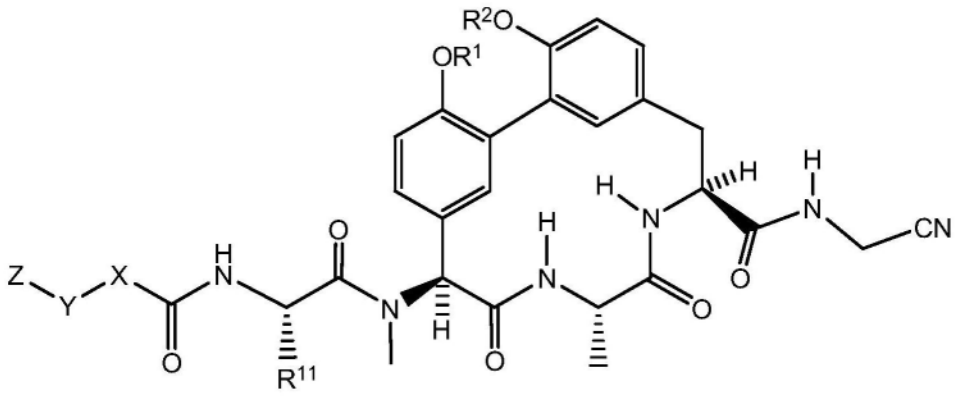
[0964] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被取代基二取代的杂芳基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被取代基二取代的吡啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被取代基二取代的嘧啶基，该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被各自独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中X为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。

[0965] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Y为键。

[0966] 在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为被叔丁

基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVb)化合物，其中Z为卤素。

[0967] 在另一个实施方案中是式(IV)化合物，其具有式(IVc)的结构：

[0968] 

式(IVc)；

[0969] 其中：

[0970] R^1和R^2各自独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C1-C6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C1-C6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C1-C6)烷基-N(R^{23})C(O)(C1-C6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C1-C6)烷基-N(R^{23})C(O)(C1-C6)烷基、-(C1-C6)烷基-C(O)N(R^{23})(C1-C6)烷基、-(C1-C6)烷基-C(O)N(R^{23})(C1-C6)烷基-杂环烷基、-(C1-C6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-(C1-C6)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-(C1-C6)烷基-[(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$]2、-(C1-C6)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0971] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[0972] R^{11}为-(C1-C6)烷基-N(H)S(O)2$NR^{25}R^{26}$；

[0973] X为任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})(C6-C10)芳基-或-SO_2(C1-C6)烷基-；

[0974] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C1-C6)烷基-、-(C2-C6)烯基-、-(C2-C6)炔基、-(C1-C6)烷基-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-O-(C1-C6)烷基-、-O(C6-C10)芳基-、-N(R^{24})(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C1-C6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C1-C6)烷基-、-C(O)(C1-C6)烷基-、-S(C1-C6)烷基-、-SO_2(C1-C6)烷基-、-C(O)NH(C1-C6)烷基-、任选取代的-(C3-C7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0975] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C1-C12)烷基、-(C2-C12)烯基、-CH＝((C3-C7)环烷基)、-(C2-C12)炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C1-C12)烷基、-S-(C1-C12)烷基、-O-(C3-C10)[任选取代的(C3-C7)环烷基]、-O-(C1-C6)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-OR^{23}、-(C1-C12)烷基-CN、-S-(C1-C12)烷基、-N(R^{24})(C1-C12)烷基、-N(R^{24})C(O)(C1-C12)烷基、任选取代的-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-(C3-C7)环烷基、-(C1-C6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0976] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C1-C6)烷基、-(C1-C6)杂烷基、-(C1-C6)烷基-CO_2H、-C(O)(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)烷基、-C(O)O(C1-C6)卤代烷基、-C(=NH)(C1-C6)烷基、-C(=NH)$N(R^{31})_2$、-C(O)$N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$;或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0977] 每个R^{31}独立地为H或-(C1-C6)烷基;或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0978] 每个R^{23}独立地为H或-(C1-C6)烷基;

[0979] 每个R^{24}独立地为H或-(C1-C6)烷基;

[0980] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C1-C6)烷基;

[0981] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;以及

[0982] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0983] 在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^{11}为-(C1-C6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。

[0984] 在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C1-C6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

[0985] 在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被取代基二取代的杂芳基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被甲基二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被取代基二取代的吡啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被

各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被甲基二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被取代基二取代的嘧啶基,该取代基各自独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C1-C6)烷基、任选取代的-O-(C1-C6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被各自独立地选自-(C1-C6)烷基的取代基二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为被甲基二取代的嘧啶基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中X为任选取代的-(C1-C6)烷基-。

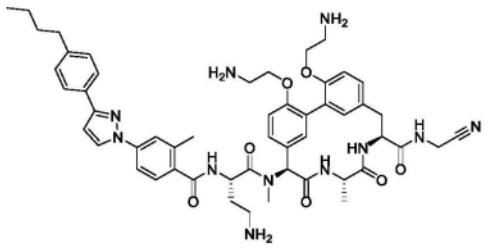
[0986] 在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的(C3-C7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为-(C2-C6)炔基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为-O-(C1-C6)烷基-。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Y为键。

[0987] 在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为-(C1-C12)烷基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为-O-(C1-C12)烷基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为-O-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为-(C2-C12)烯基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为被独立地选自-(C1-C8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为任选取代的-(C3-C7)环烷基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(IVc)化合物,其中Z为卤素。

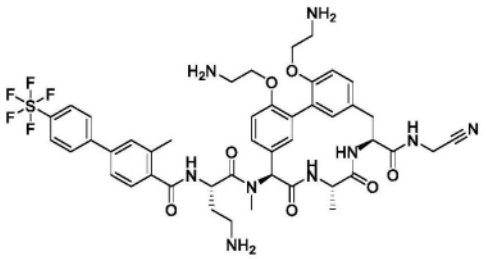
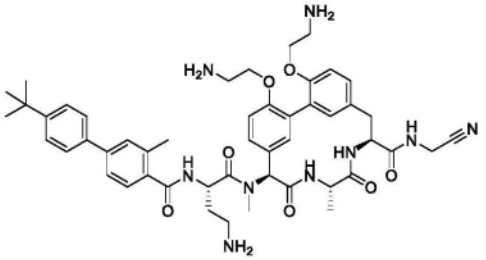
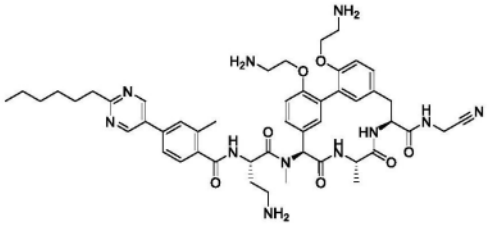
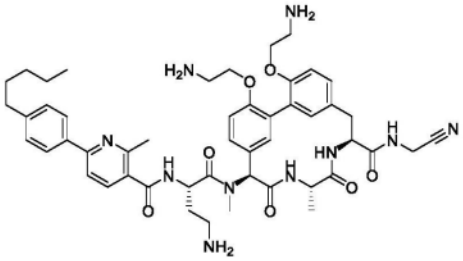
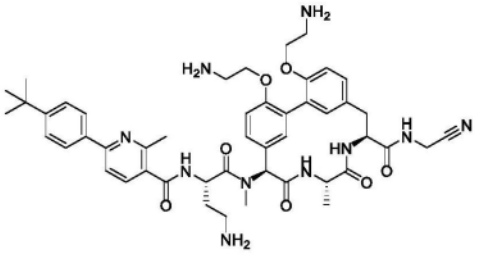
[0988] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(IIe)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)、(IV)、(IVa)、(IVb)和(IVc)化合物选自表1中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0989] 表1

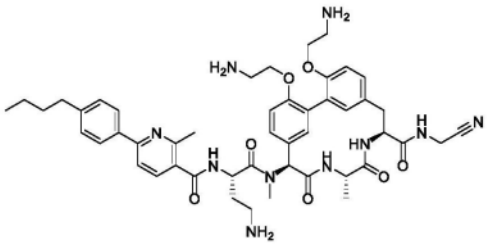
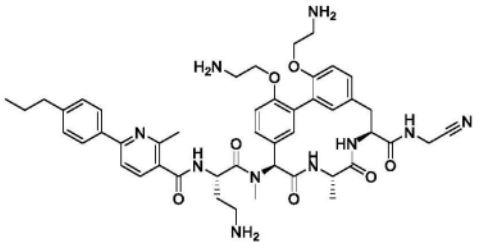
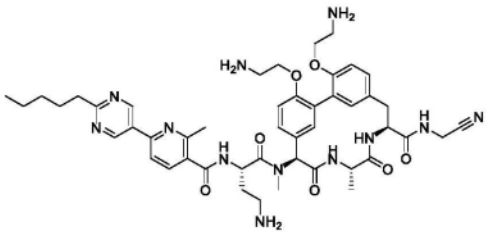
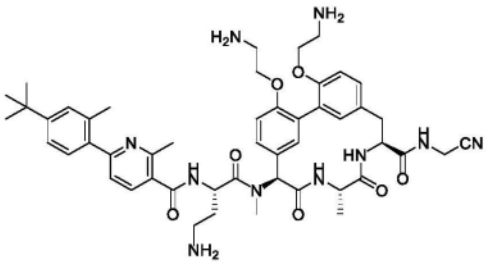
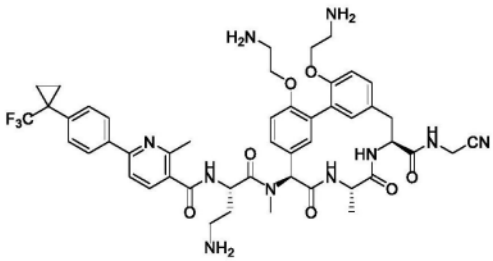
[0990]

化合物编号	名称	结构
201	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-[3-(4-丁基苯基)吡唑-1-基]-2-甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

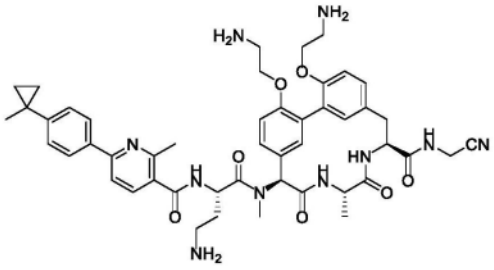
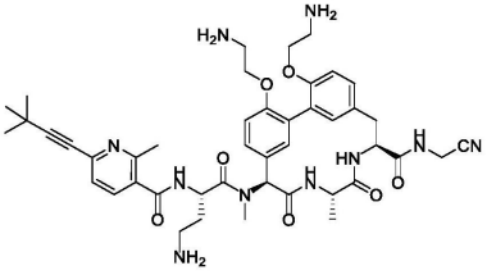
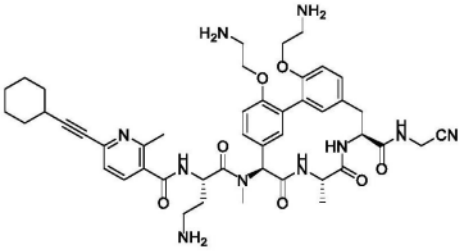
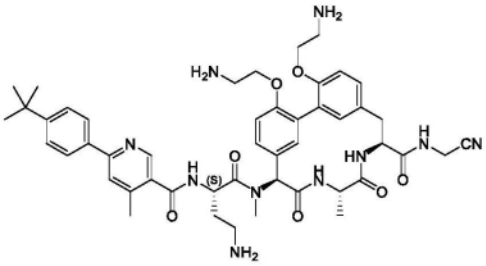
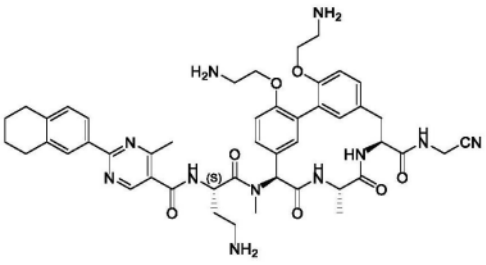
[0991]

化合物编号	名称	结构
202	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-4-[4-(五氟-lambda6-硫基)苯基]苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
203	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
204	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(2-己基嘧啶-5-基)-2-甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
205	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-6-(4-戊基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
206	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

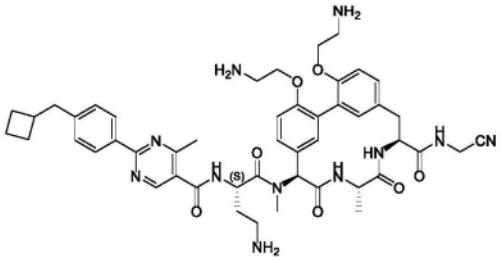
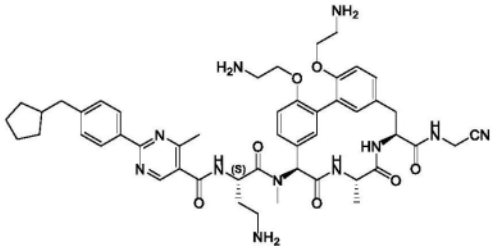
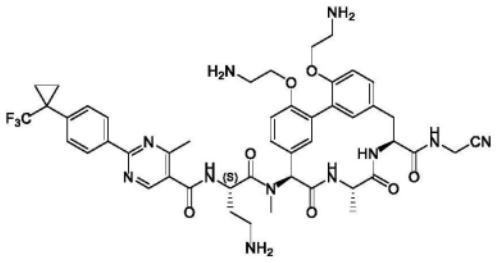
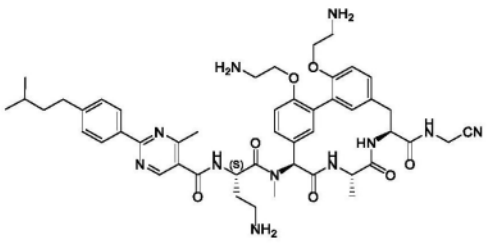
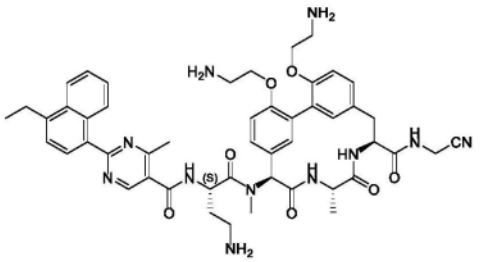
[0992]

化合物编号	名称	结构
207	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
208	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-6-(4-丙基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
209	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-6-(2-戊基嘧啶-5-基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
210	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基-2-甲基-苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
211	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-6-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

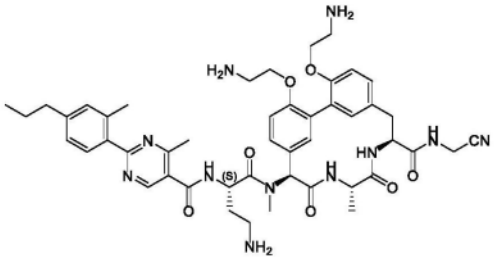
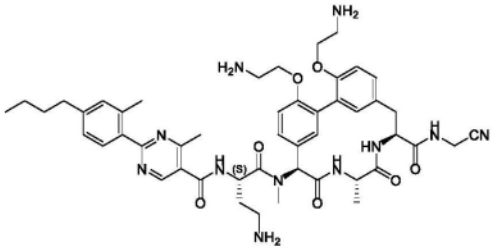
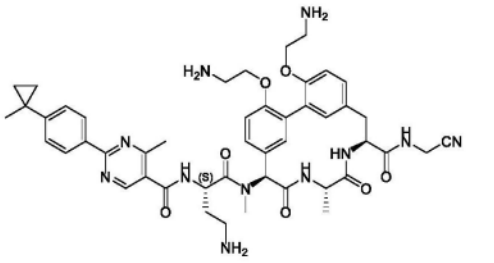
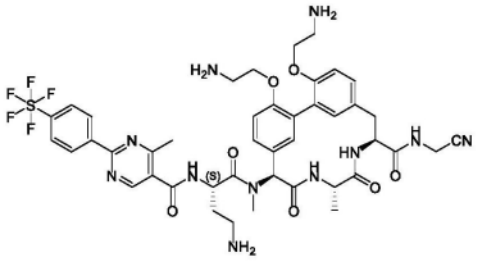
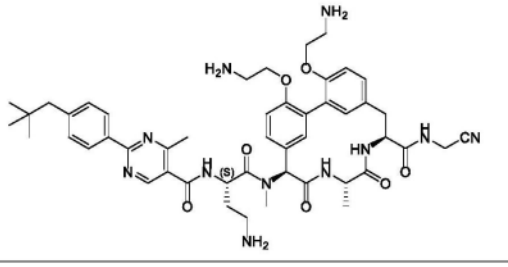
[0993]

化合物编号	名称	结构
212	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-甲基-6-[4-(1-甲基环丙基)苯基]吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
213	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
214	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(2-环己基乙炔基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
215	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
216	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-甲基-2-四氢萘-6-基-嘧啶-5-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

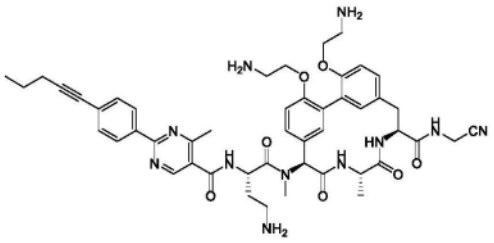
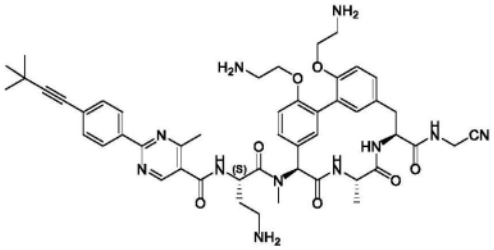
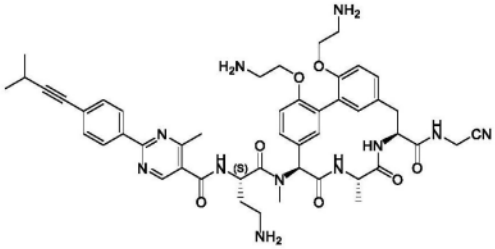
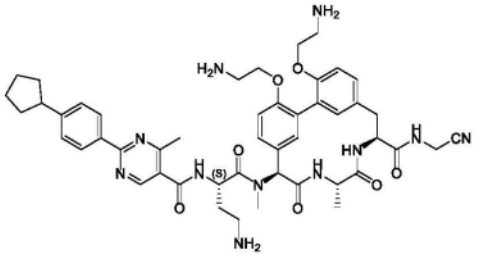
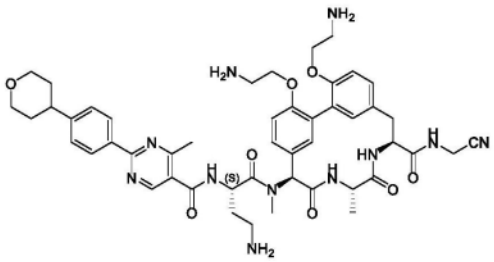
[0994]

化合物编号	名称	结构
217	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环丁基甲基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
218	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环戊基甲基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
219	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
220	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异戊基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
221	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-乙基-1-萘基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

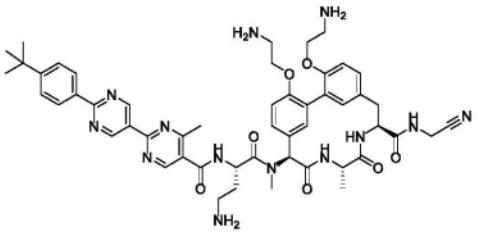
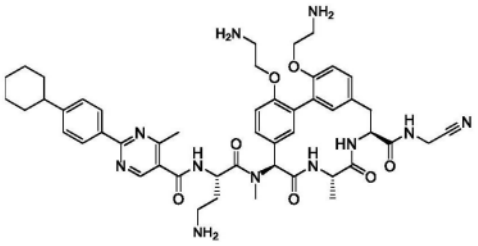
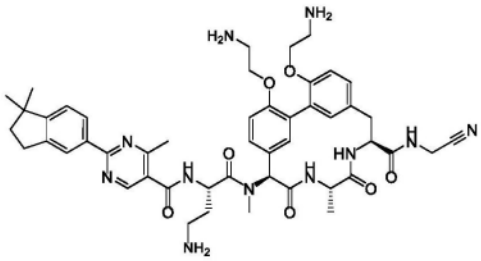
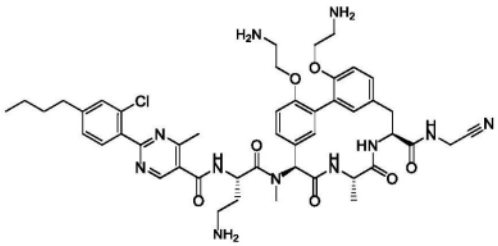
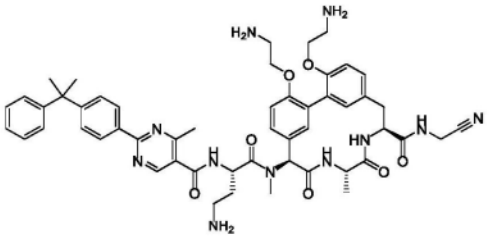
[0995]

化合物编号	名称	结构
222	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(2-甲基-4-丙基-苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
223	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁基-2-甲基-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
224	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-[4-(1-甲基环丙基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
225	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-[4-(五氟-lambda6-硫基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
226	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(2,2-二甲基丙基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

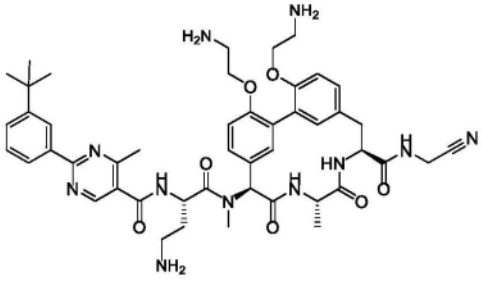
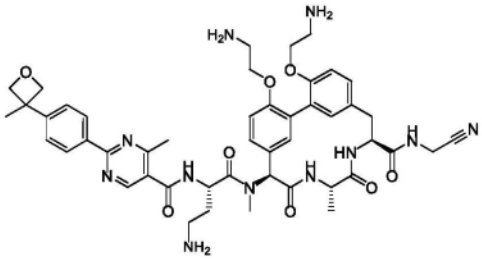
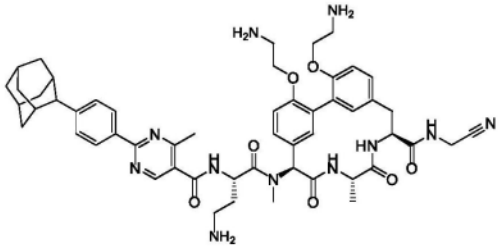
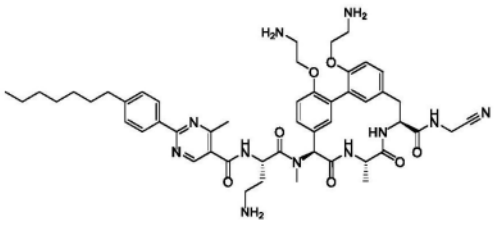
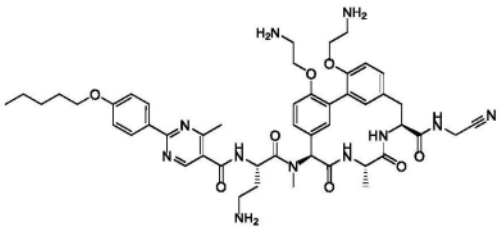
[0996]

化合物编号	名称	结构
227	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(4-戊-1-炔基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
228	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
229	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(3-甲基丁-1-炔基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
230	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环戊基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
231	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(4-四氢吡喃-4-基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

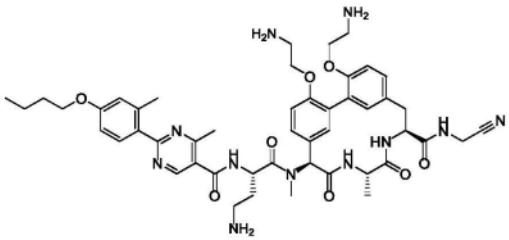
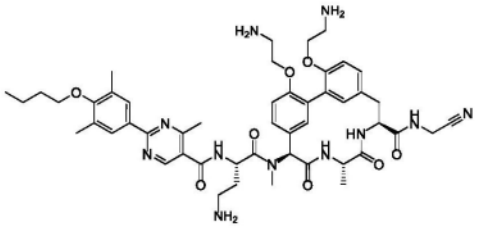
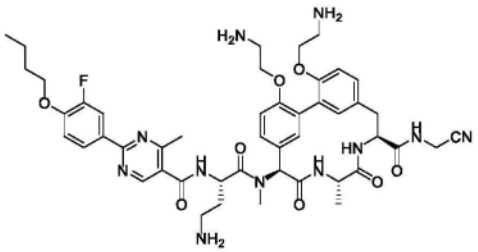
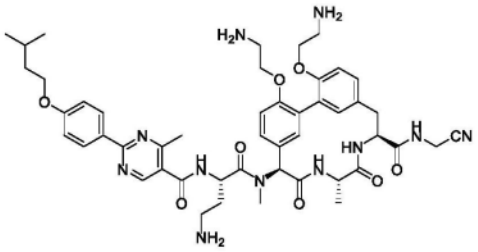
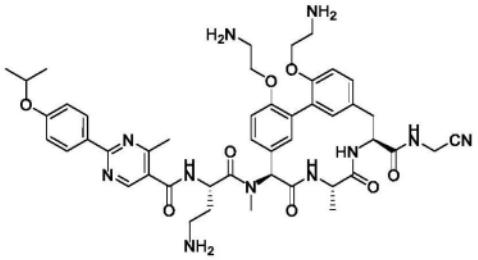
[0997]

化合物编号	名称	结构
232	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(4-叔丁基苯基)嘧啶-5-基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
233	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环己基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
234	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基茚满-5-基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
235	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁基-2-氯-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
236	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-[4-(1-甲基-1-苯基-乙基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

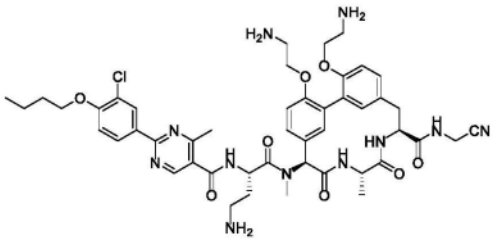
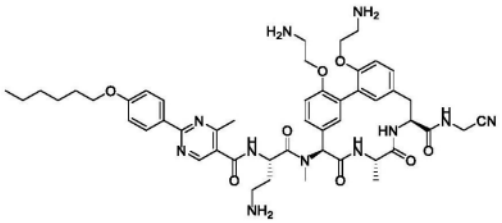
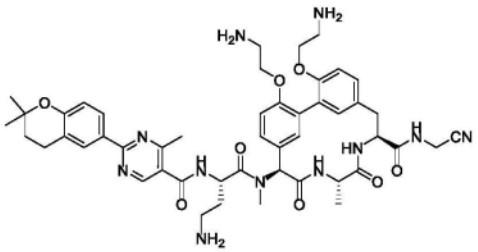
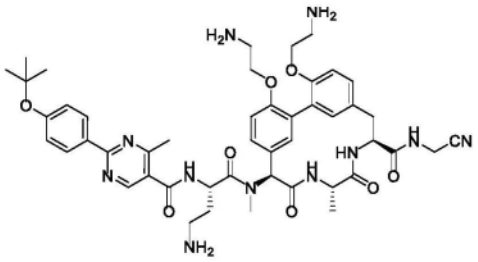
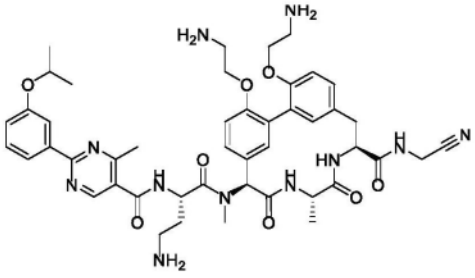
[0998]

化合物编号	名称	结构
237	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
238	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-[4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
239	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(2-金刚烷基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-氨基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
240	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-庚基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
241	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

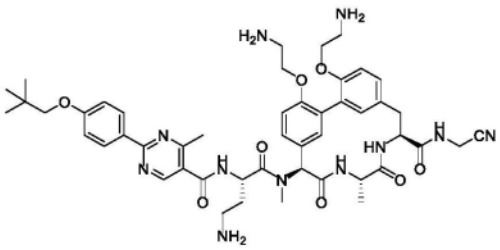
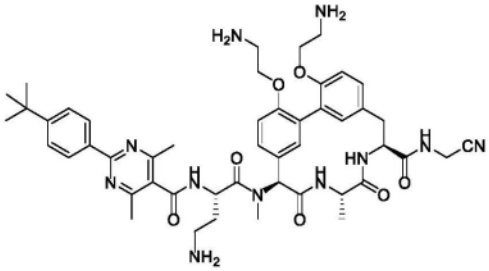
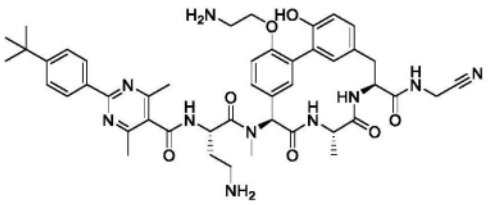
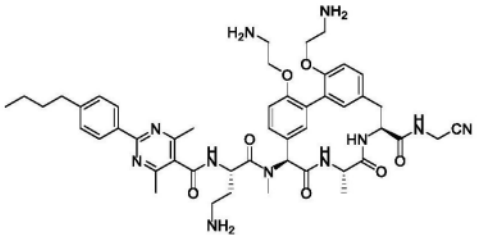
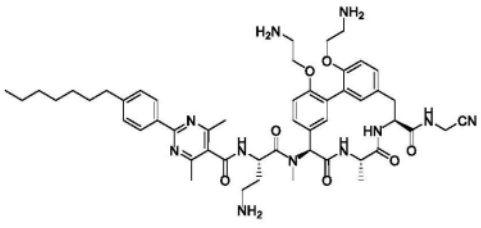
[0999]

化合物编号	名称	结构
242	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基-2-甲基-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
243	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基-3,5-二甲基-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
244	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基-3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
245	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异戊基氧基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
246	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丙氧基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

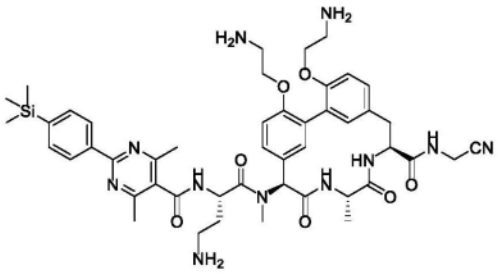
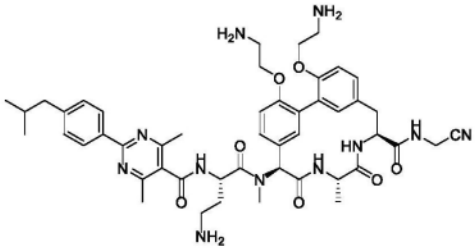
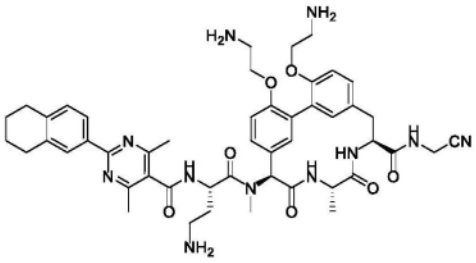
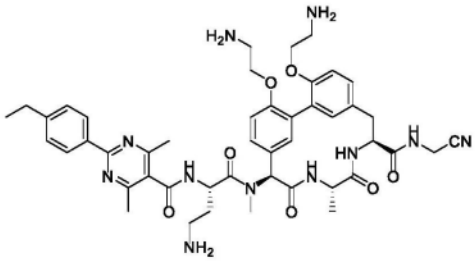
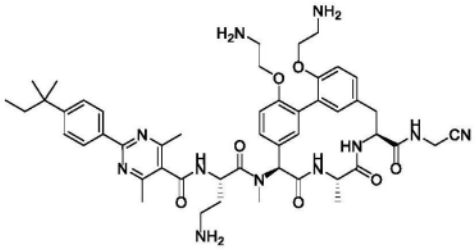
[1000]

化合物编号	名称	结构
247	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基-3-氯-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
248	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-己氧基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
249	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(2,2-二甲基色满-6-基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
250	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁氧基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
251	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3-异丙氧基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

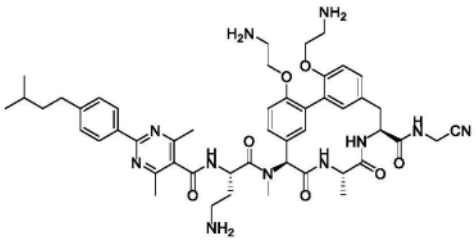
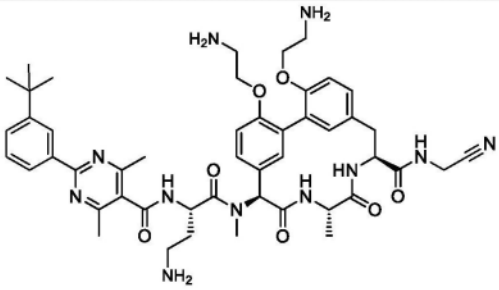
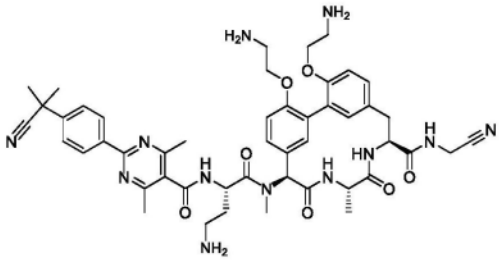
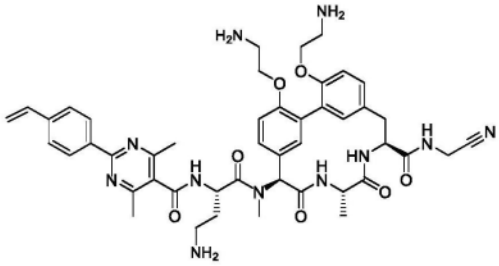
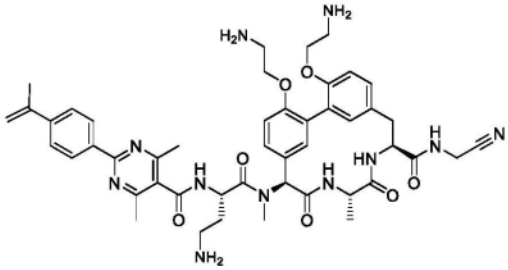
[1001]

化合物编号	名称	结构
252	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
253	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
254	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
255	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
256	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-庚基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

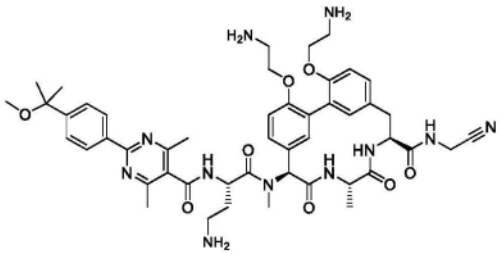
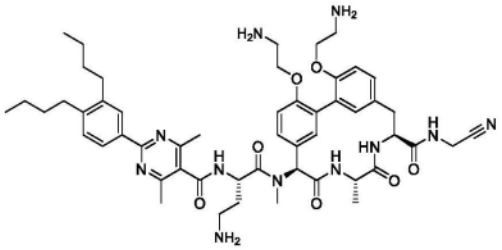
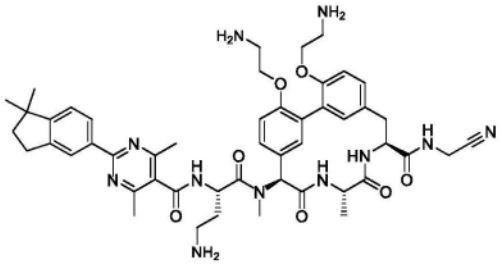
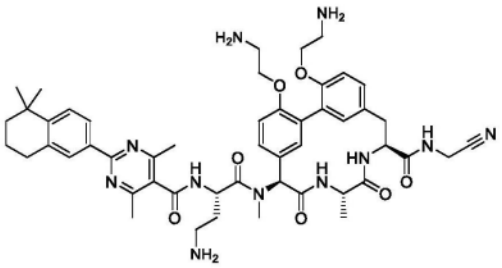
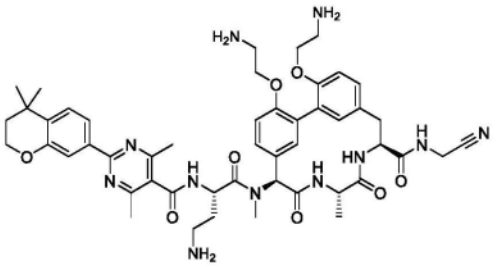
[1002]

化合物编号	名称	结构
257	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-三甲基甲硅烷基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
258	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
259	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4,6-二甲基-2-四氢萘-6-基-嘧啶-5-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
260	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-乙基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
261	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

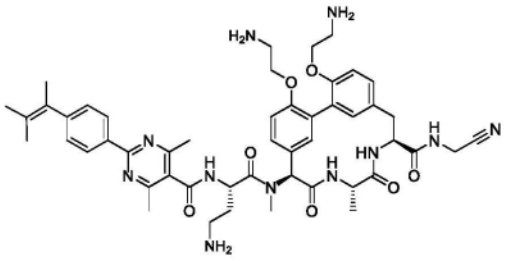
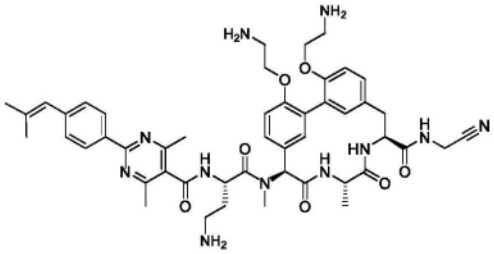
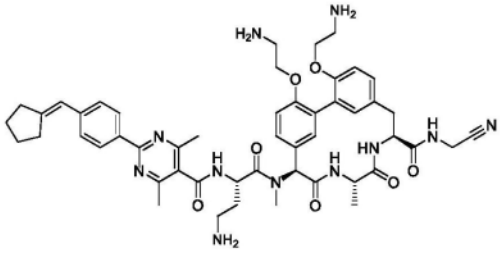
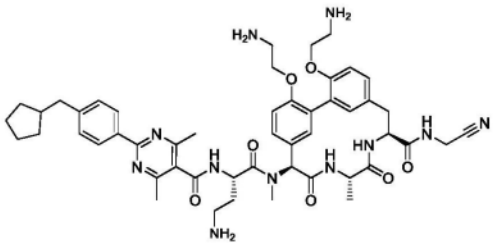
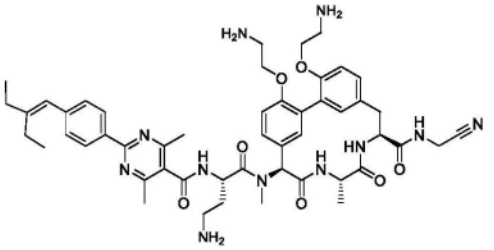
[1003]

化合物编号	名称	结构
262	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异戊基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
263	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
264	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-氰基-1-甲基-乙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
265	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-乙烯基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
266	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丙烯基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

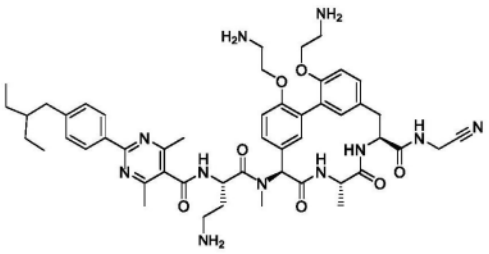
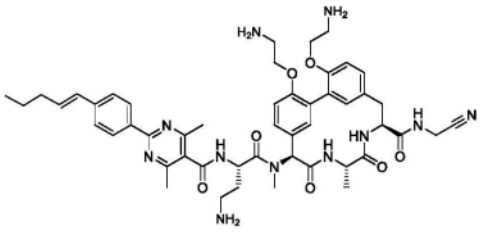
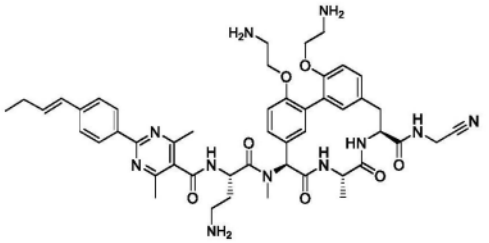
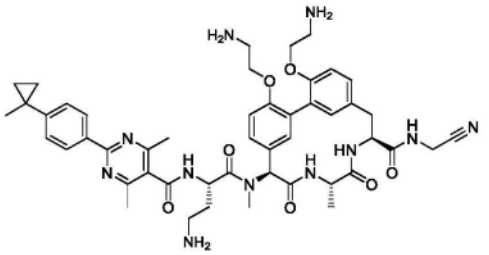
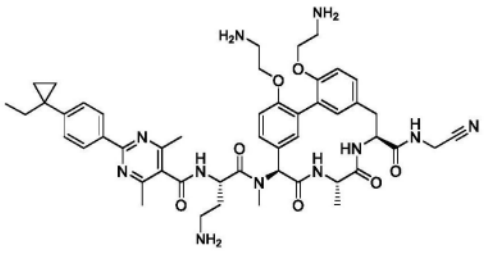
[1004]

化合物编号	名称	结构
267	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
268	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3,4-二丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
269	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基茚满-5-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
270	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基四氢萘-6-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
271	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4,4-二甲基色满-7-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

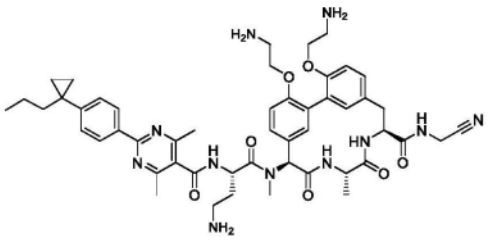
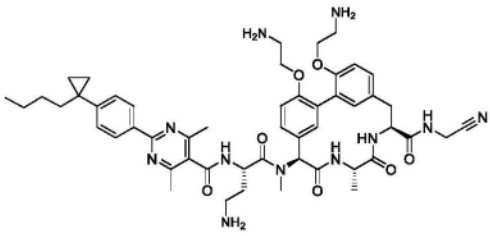
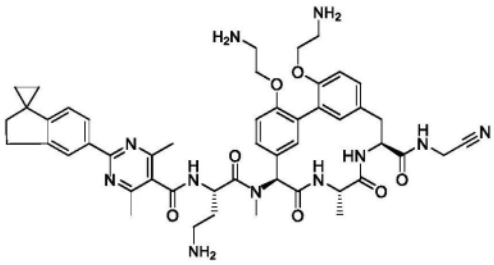
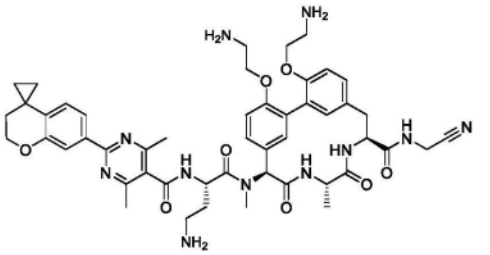
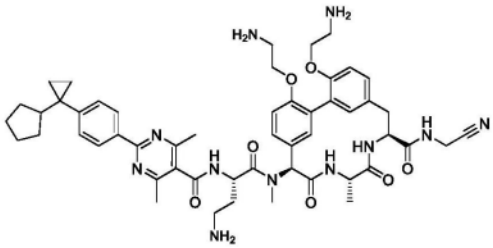
[1005]

化合物编号	名称	结构
272	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1,2-二甲基丙-1-烯基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
273	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
274	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环戊基亚基甲基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
275	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环戊基甲基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
276	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(2-乙基丁-1-烯基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

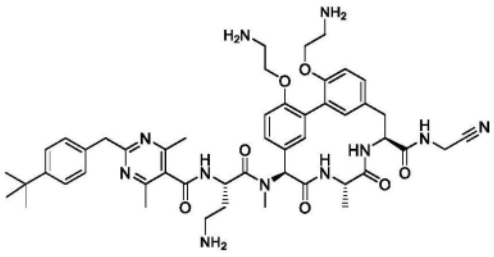
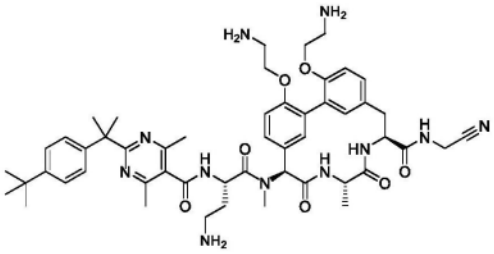
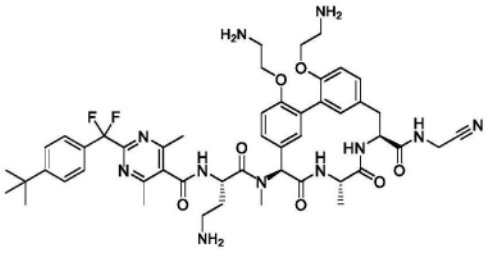
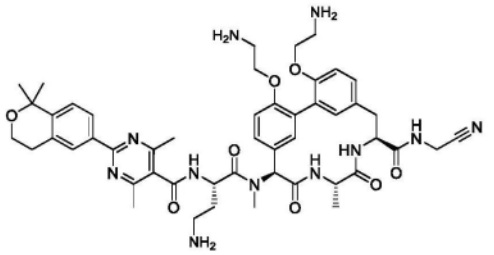
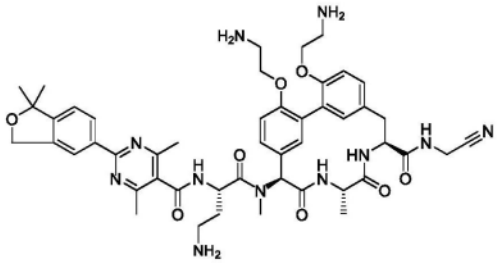
[1006]

化合物编号	名称	结构
277	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(2-乙基丁基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
278	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[rac-(E)-戊-1-烯基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
279	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[rac-(E)-丁-1-烯基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
280	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-甲基环丙基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
281	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-乙基环丙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

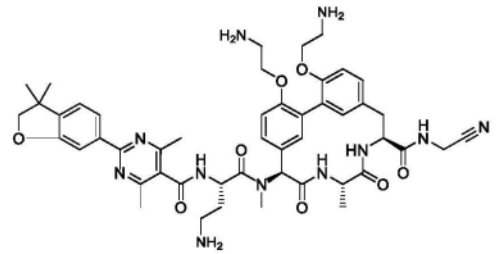
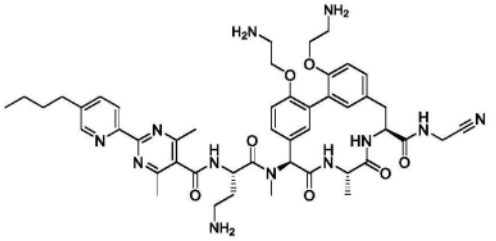
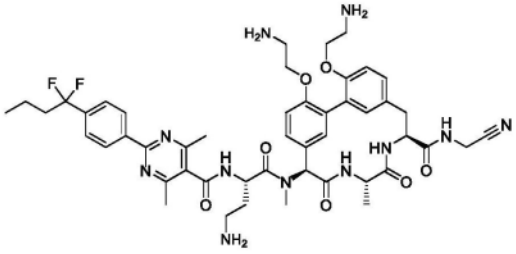
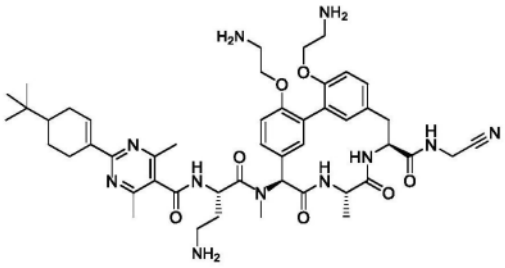
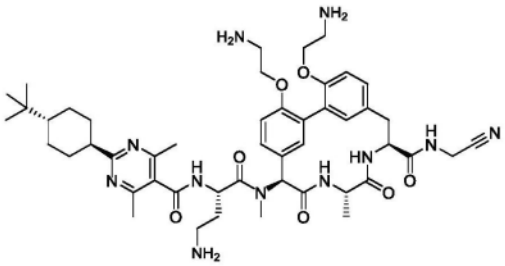
[1007]

化合物编号	名称	结构
282	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-丙基环丙基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
283	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-丁基环丙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
284	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4,6-二甲基-2-螺[环丙烷-1,1'-茚满]-5'-基-嘧啶-5-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
285	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4,6-二甲基-2-螺[色满-4,1'-环丙烷]-7-基-嘧啶-5-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
286	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-环戊基环丙基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

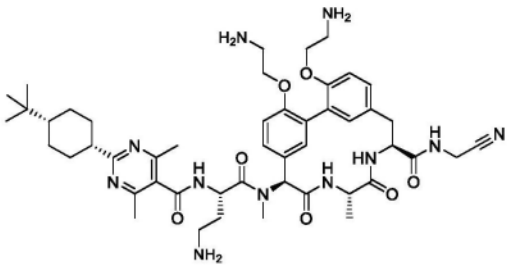
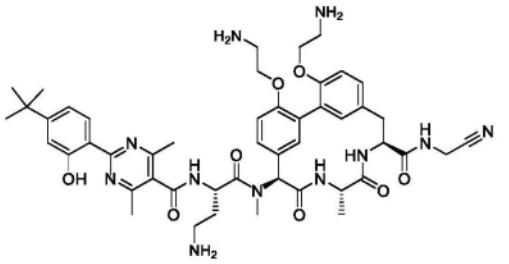
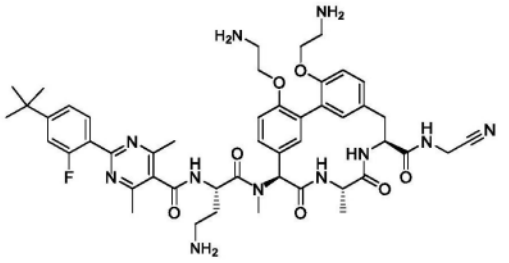
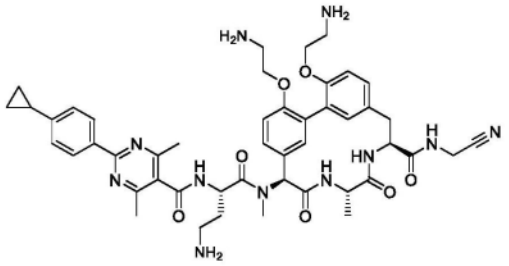
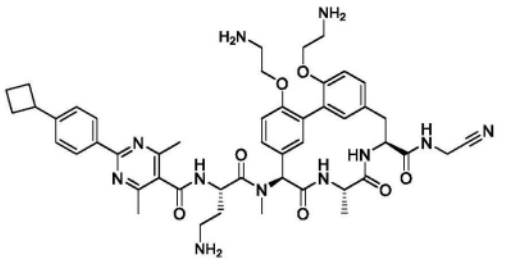
[1008]

化合物编号	名称	结构
287	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
288	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[1-(4-叔丁基苯基)-1-甲基-乙基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
289	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[(4-叔丁基苯基)-二氟-甲基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
290	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基异色满-6-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
291	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

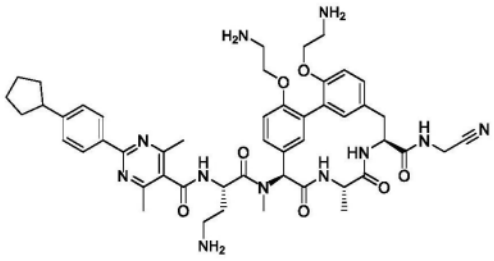
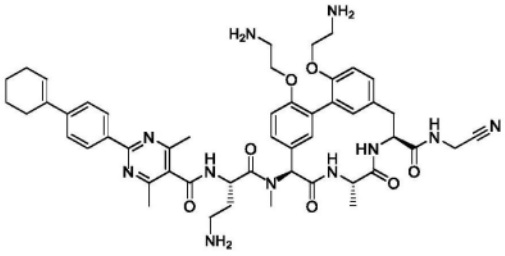
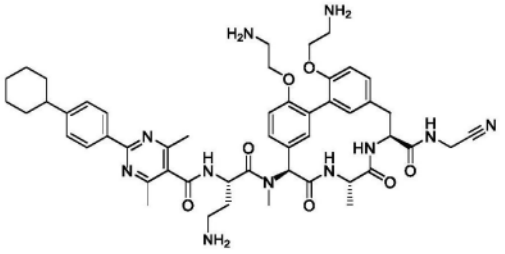
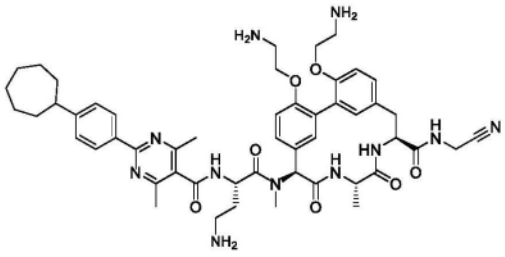
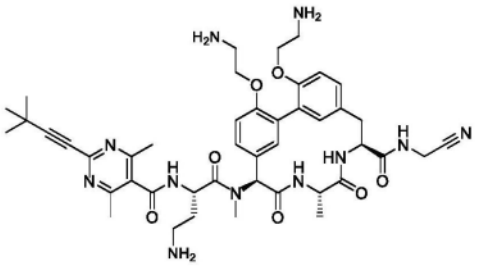
[1009]

化合物编号	名称	结构
292	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3,3-二甲基-2H-苯并呋喃-6-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
293	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(5-丁基-2-吡啶基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
294	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1,1-二氟丁基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
295	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基环己烯-1-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
296	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

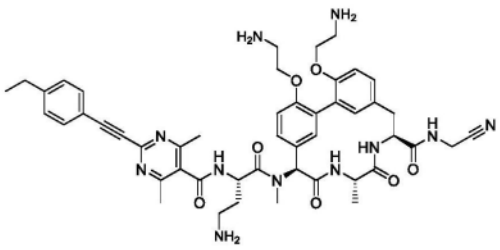
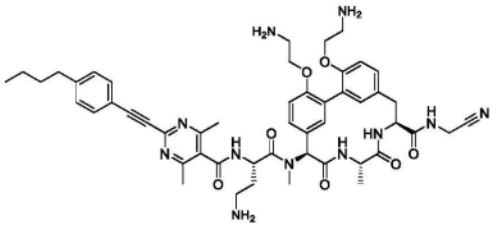
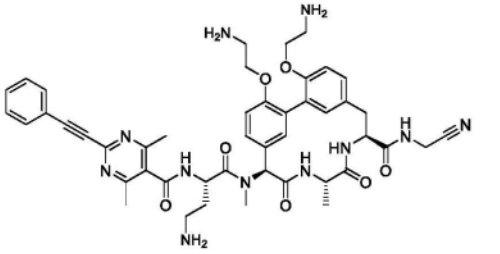
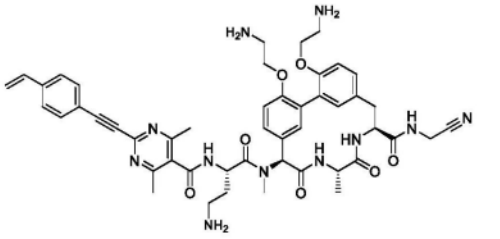
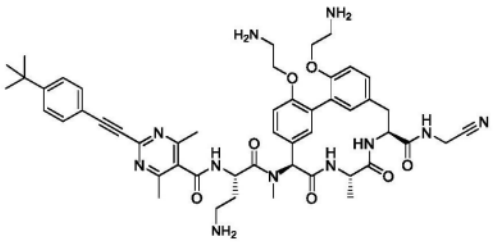
[1010]

化合物编号	名称	结构
297	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
298	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基-2-羟基-苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
299	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基-2-氟-苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
300	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环丙基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
301	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

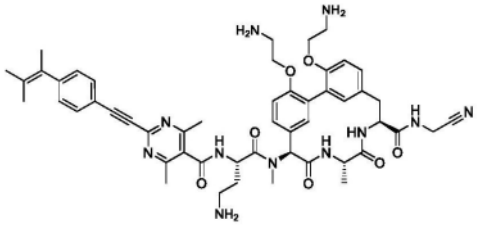
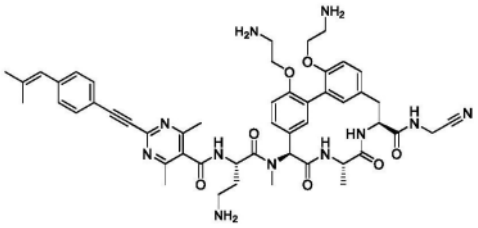
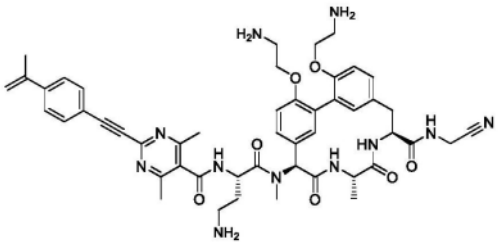
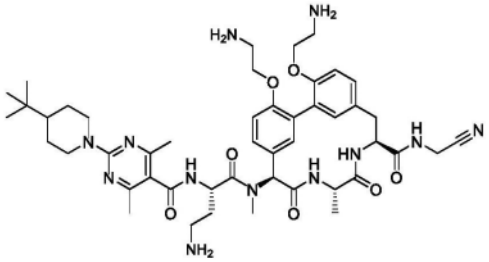
[1011]

化合物编号	名称	结构
302	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环戊基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
303	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环己烯-1-基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
304	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环己基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
305	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-环庚基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
306	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

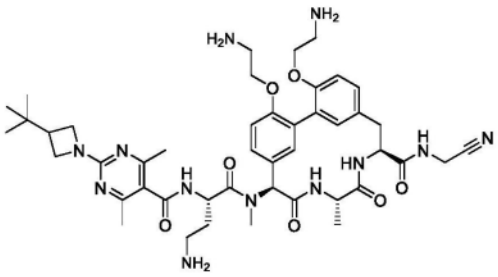
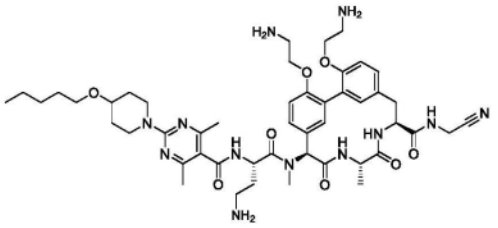
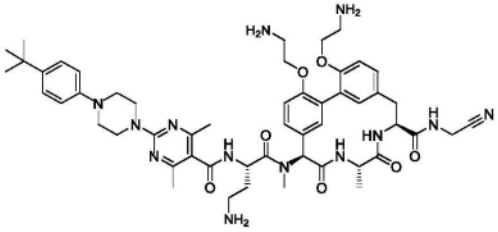
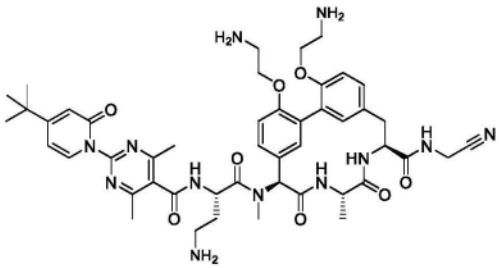
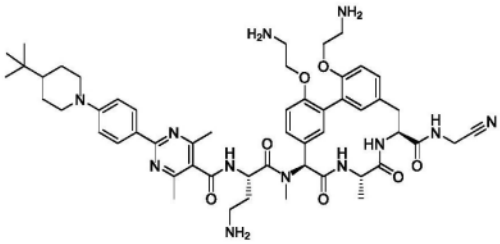
[1012]

化合物编号	名称	结构
307	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(4-乙基苯基)乙炔基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
308	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(4-丁基苯基)乙炔基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
309	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(2-苯基乙炔基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
310	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[2-(4-乙烯基苯基)乙炔基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
311	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(4-叔丁基苯基)乙炔基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

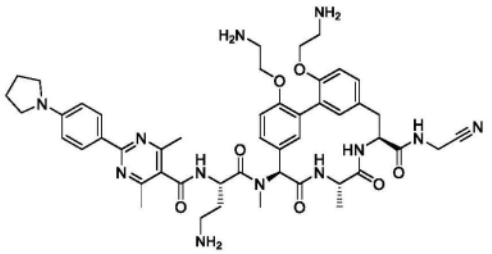
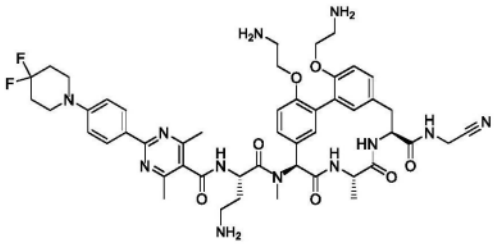
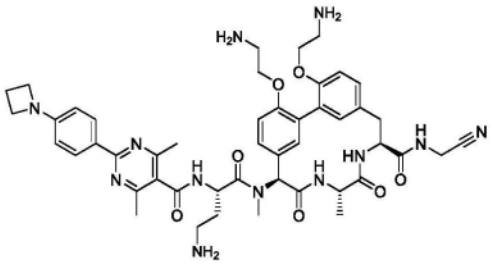
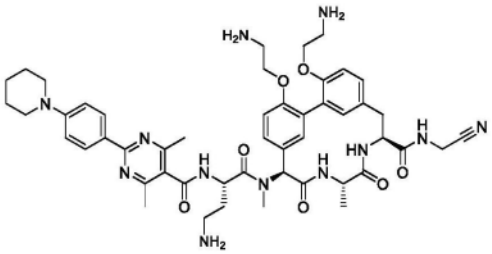
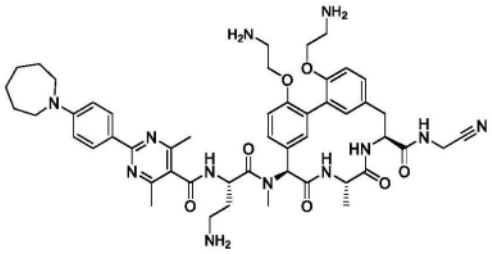
[1013]

化合物编号	名称	结构
312	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-[4-(1,2-二甲基丙-1-烯基)苯基]乙炔基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
313	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[2-[4-(2-甲基丙-1-烯基)苯基]乙炔基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
314	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(4-异丙烯基苯基)乙炔基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
315	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基-1-哌啶基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

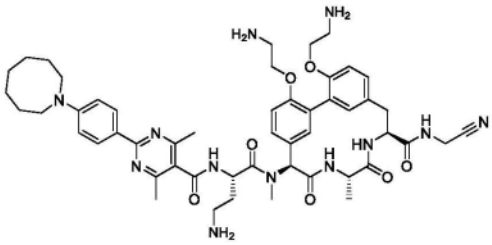
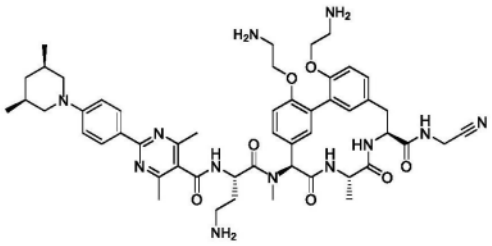
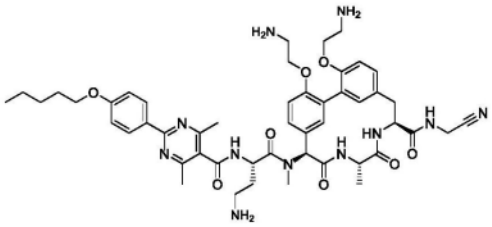
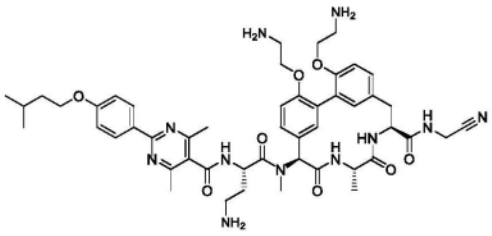
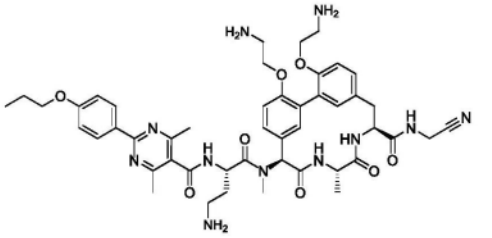
[1014]

化合物编号	名称	结构
316	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3-叔丁基杂氮环丁烷-1-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
317	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基-1-哌啶基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
318	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(4-叔丁基苯基)哌嗪-1-基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
319	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基-2-氧代-1-吡啶基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
320	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(4-叔丁基-1-哌啶基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

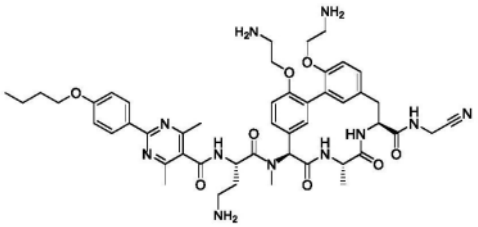
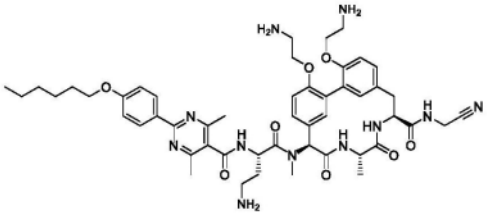
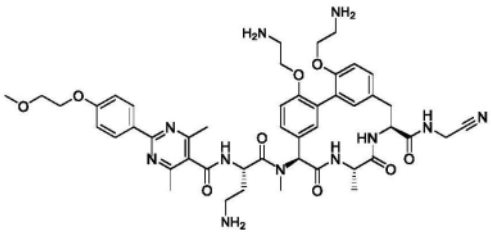
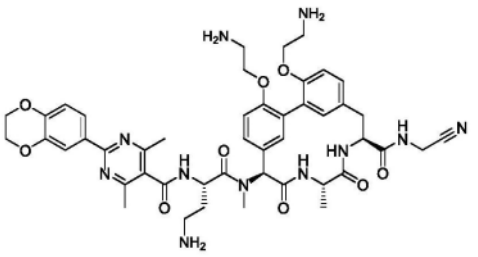
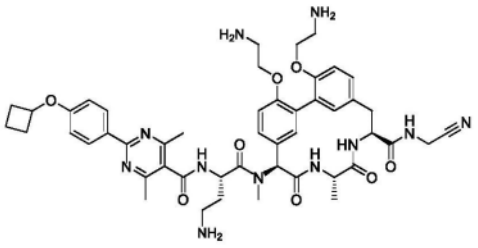
[1015]

化合物编号	名称	结构
321	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-吡咯烷-1-基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
322	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(4,4-二氟-1-哌啶基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
323	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(杂氮环丁烷-1-基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
324	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-哌啶基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
325	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(氮杂环庚烷-1-基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

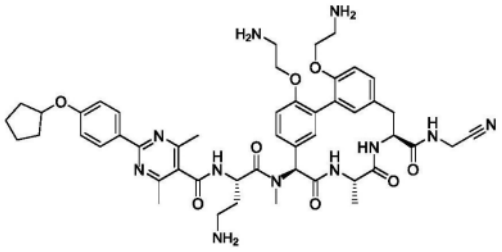
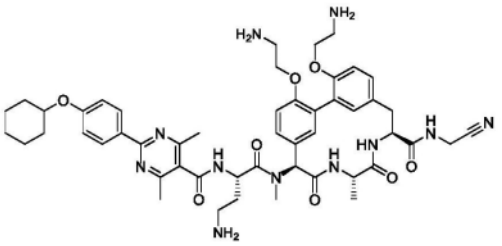
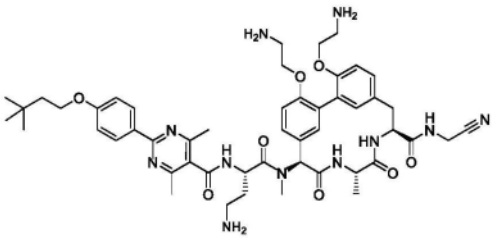
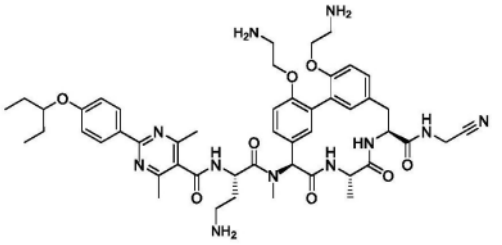
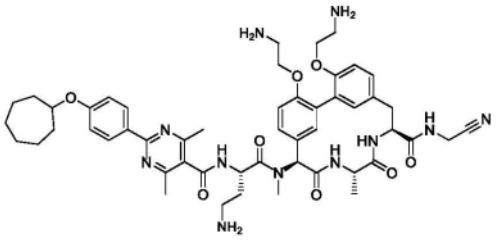
[1016]

化合物编号	名称	结构
326	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(氮杂环辛烷-1-基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
327	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[rac-(3S,5R)-3,5-二甲基-1-哌啶基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
328	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
329	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异戊基氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
330	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-丙氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

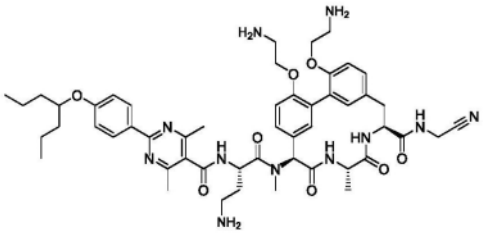
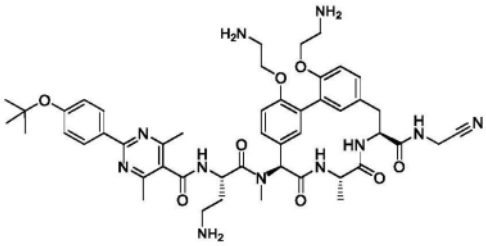
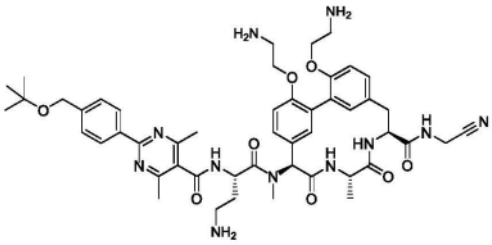
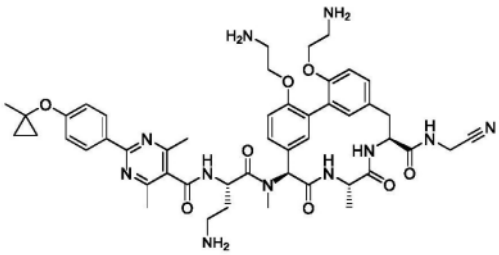
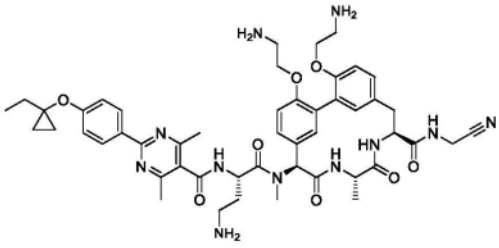
[1017]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
331	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
332	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-己氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
333	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
334	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己-6-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
335	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环丁氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

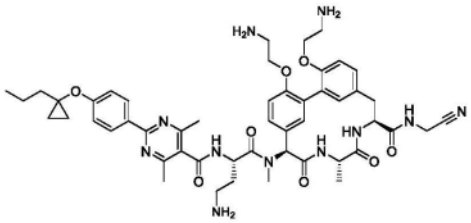
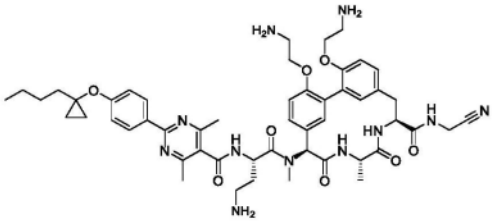
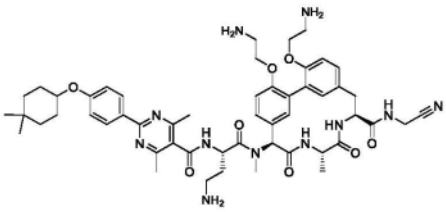
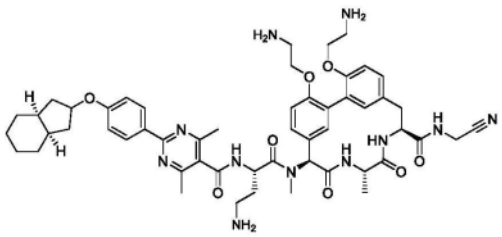
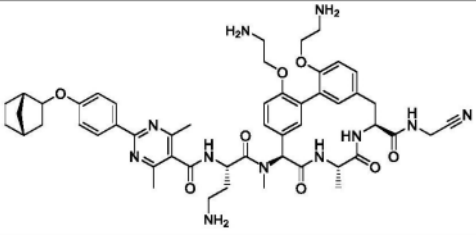
[1018]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
336	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环戊氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
337	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
338	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
339	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-乙基丙氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
340	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环庚氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

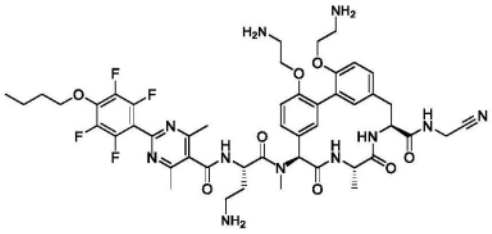
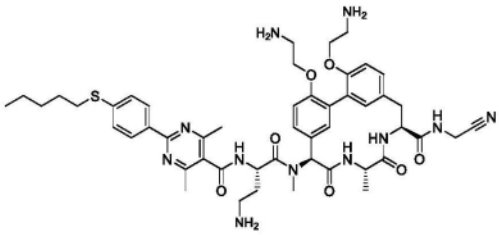
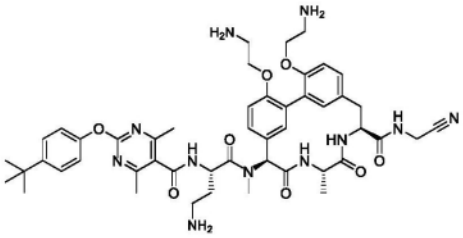
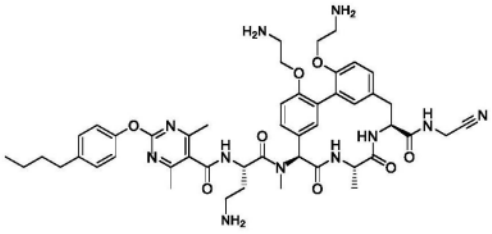
[1019]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
341	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-丙基丁氧基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
342	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
343	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(叔丁氧基甲基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
344	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-甲基环丙氧基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
345	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-乙基环丙氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

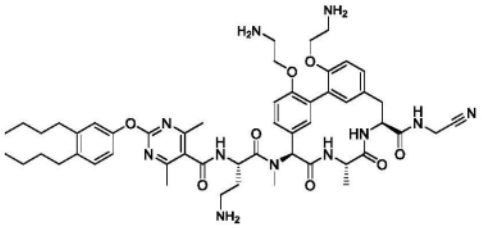
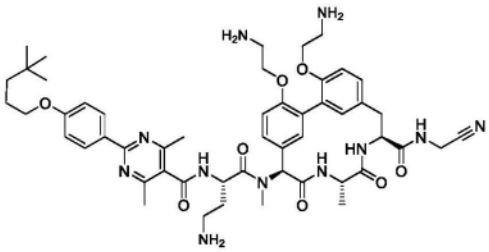
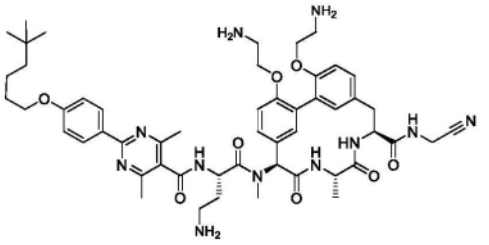
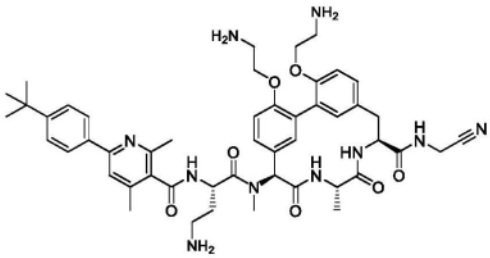
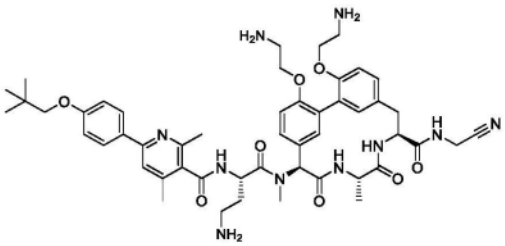
[1020]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
346	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-丙基环丙氧基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
347	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-丁基环丙氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
348	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(4,4-二甲基环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
349	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[[rac-(3aR,7aS)-2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-1H-茚-2-基]氧基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
350	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[rac-(1S,4R)-降冰片烷-2-基]氧基苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环	

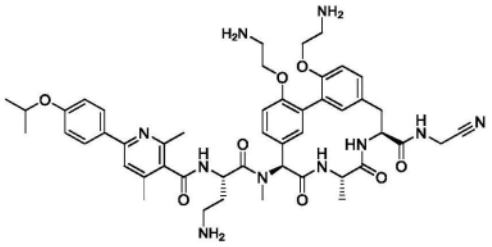
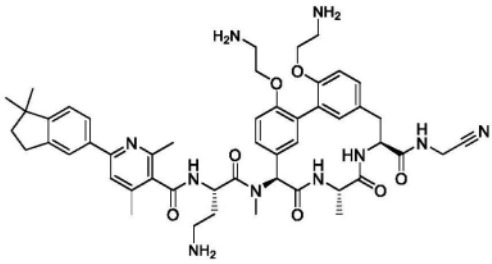
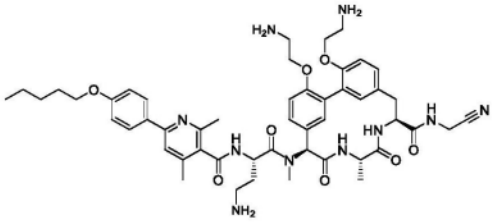
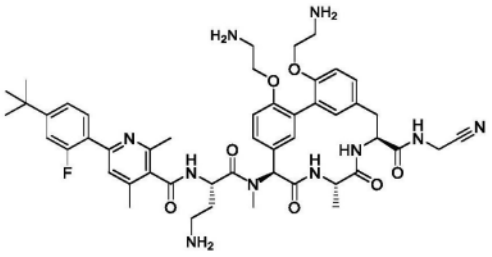
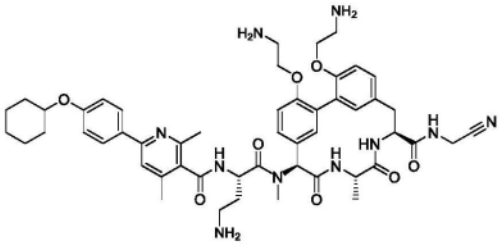
[1021]

化合物编号	名称	结构
	[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
351	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟-苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
352	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊基硫基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
353	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯氧基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
354	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-丁基苯氧基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

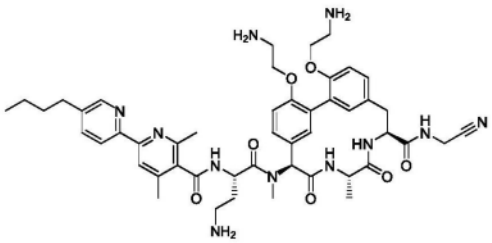
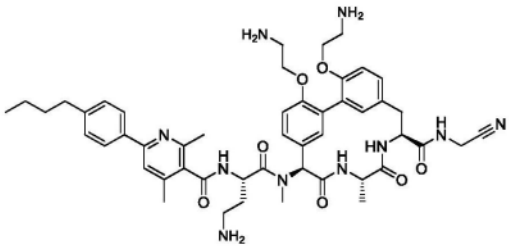
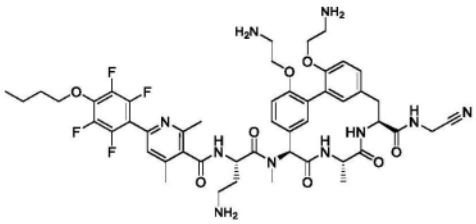
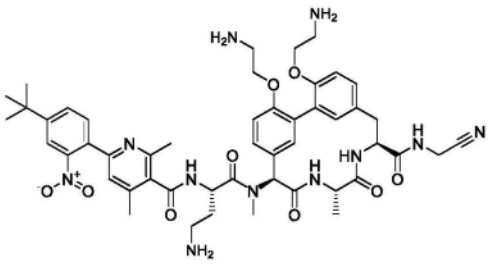
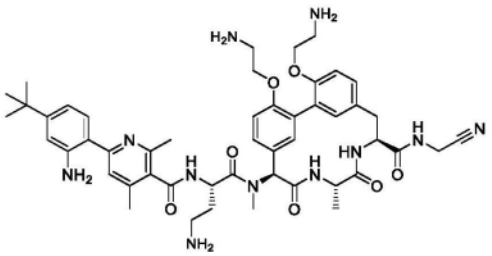
[1022]

化合物编号	名称	结构
355	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(3,4-二丁基苯氧基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
356	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(4,4-二甲基戊氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
357	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(5,5-二甲基己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
358	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
359	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-[4-(2,2-二甲基丙氧基)苯基]-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

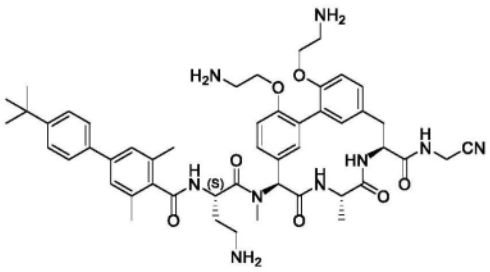
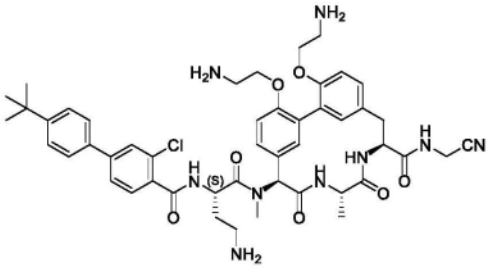
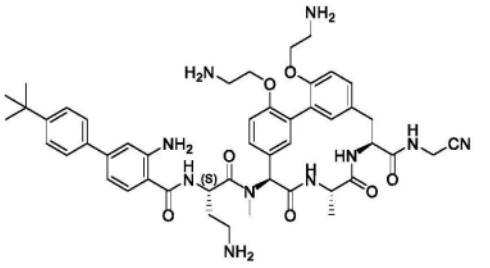
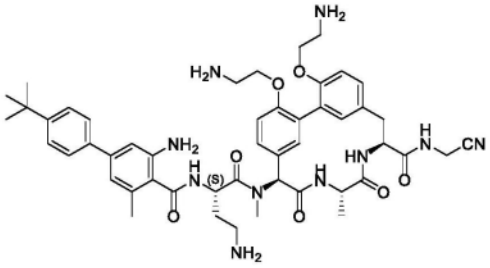
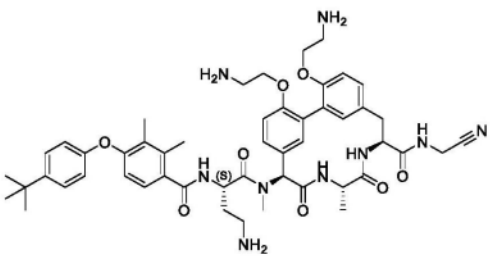
[1023]

化合物编号	名称	结构
360	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-异丙氧基苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
361	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(1,1-二甲基茚满-5-基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
362	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2,4-二甲基-6-(4-戊氧基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
363	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基-2-氟-苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
364	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-[4-(环己氧基)苯基]-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

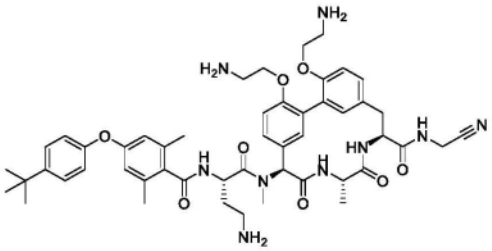
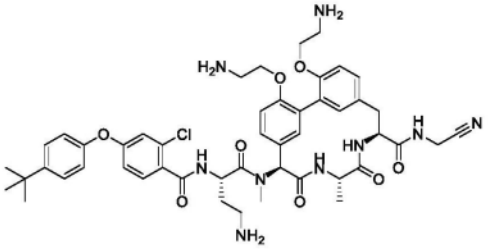
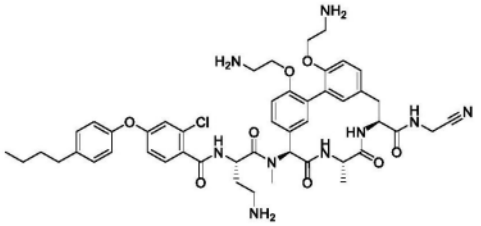
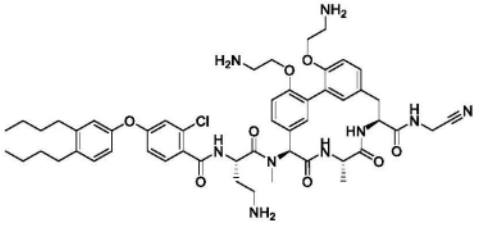
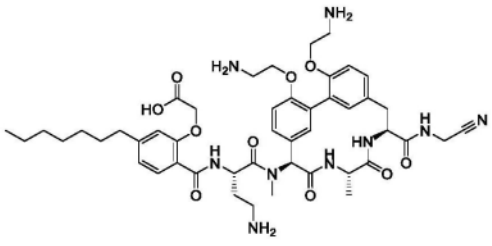
[1024]

化合物编号	名称	结构
365	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(5-丁基-2-吡啶基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
366	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-丁基苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
367	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟-苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
368	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基-2-硝基-苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
369	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(2-氨基-4-叔丁基-苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

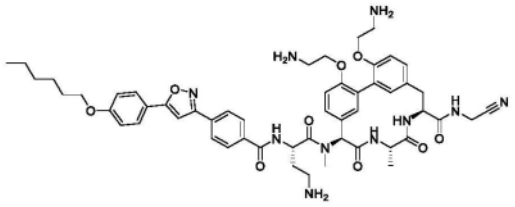
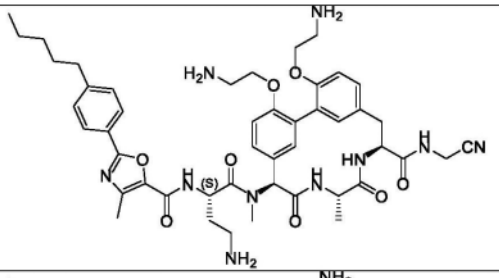
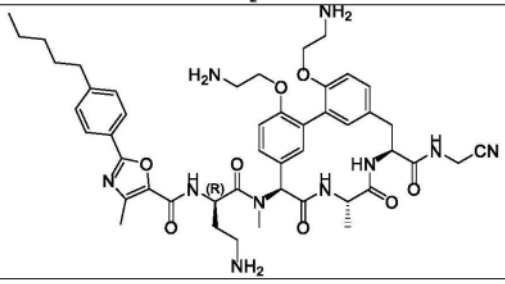
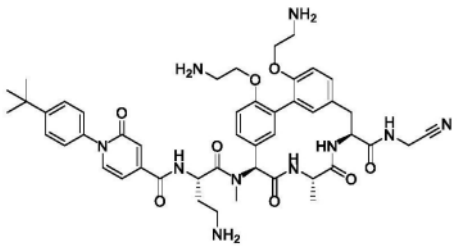
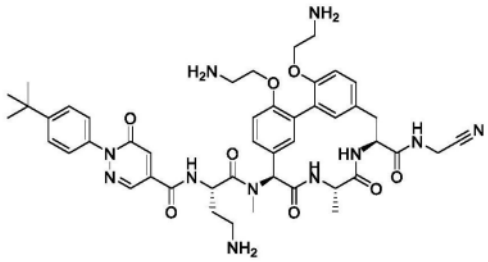
[1025]

化合物编号	名称	结构
370	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)-2,6-二甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
371	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)-2-氯-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
372	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氨基-4-(4-叔丁基苯基)苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
373	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氨基-4-(4-叔丁基苯基)-6-甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
374	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯氧基)-2,3-二甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

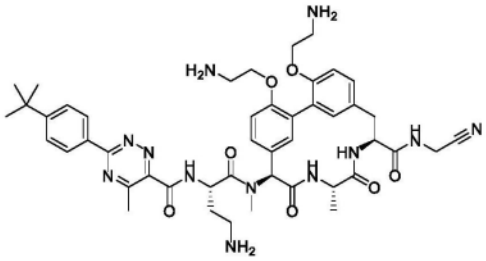
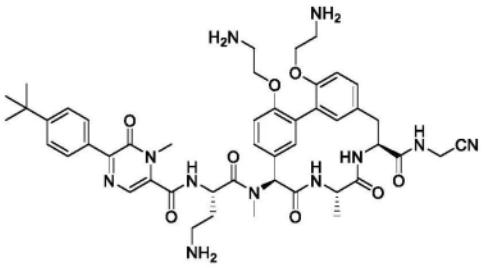
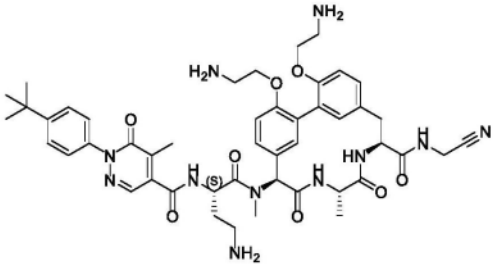
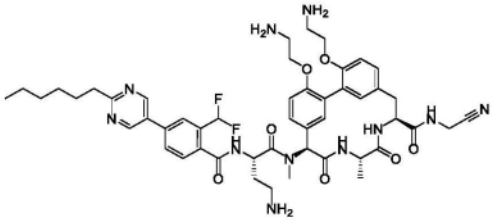
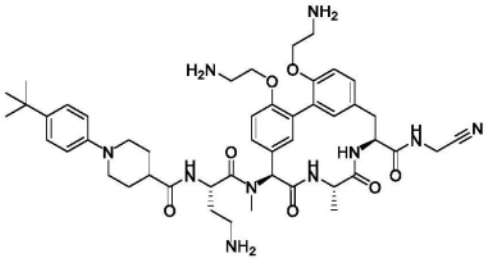
[1026]

化合物编号	名称	结构
375	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯氧基)-2,6-二甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
376	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯氧基)-2-氯-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
377	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-丁基苯氧基)-2-氯-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
378	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氯-4-(3,4-二丁基苯氧基)苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
379	2-[5-庚基-2-[[rac-(1S)-3-氨基-1-[甲基-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氨基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]氨基甲酰基]丙基]氨基甲酰基]苯氧基]乙酸	

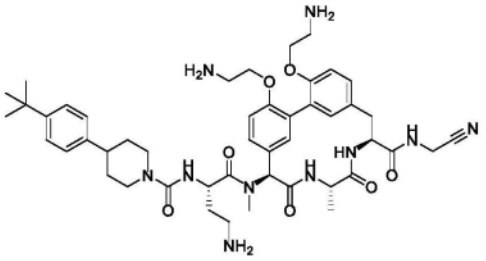
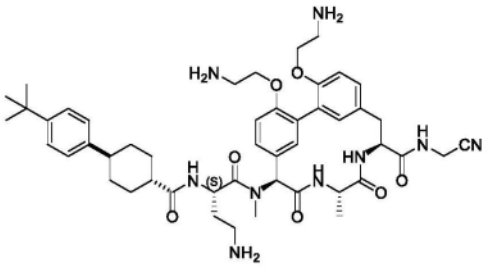
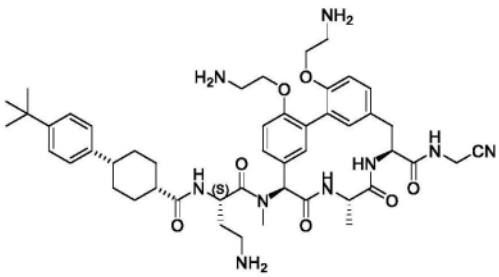
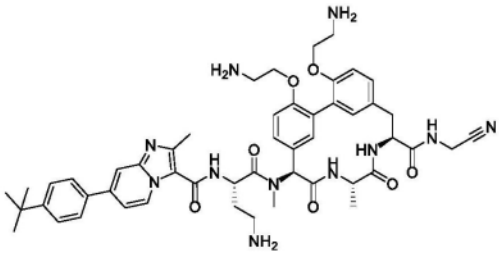
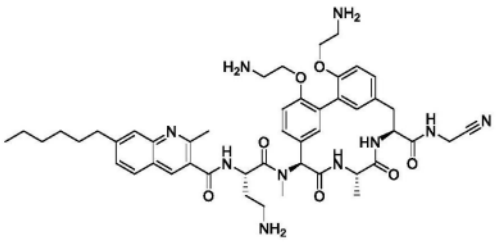
[1027]

化合物编号	名称	结构
380	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-[5-(4-己氧基苯基)异噁唑-3-基]苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
381	4-甲基-2-(4-戊基苯基)-N-[rac-(1S)-3-氨基-1-[甲基-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氰基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]氨基甲酰基]丙基]噁唑-5-甲酰胺	
382	4-甲基-2-(4-戊基苯基)-N-[rac-(1R)-3-氨基-1-[甲基-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氰基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]氨基甲酰基]丙基]噁唑-5-甲酰胺	
383	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[1-(4-叔丁基苯基)-2-氧代-吡啶-4-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
384	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[1-(4-叔丁基苯基)-6-氧代-哒嗪-4-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

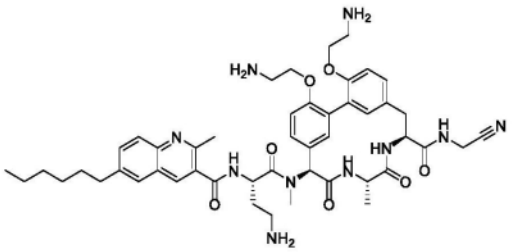
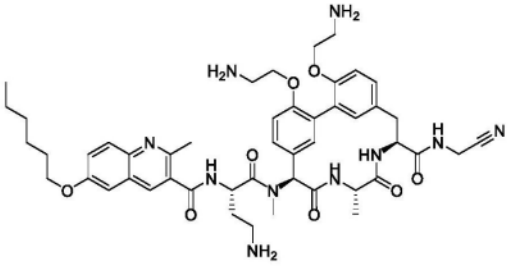
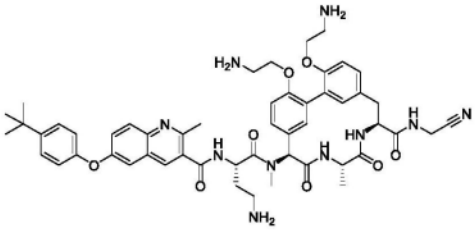
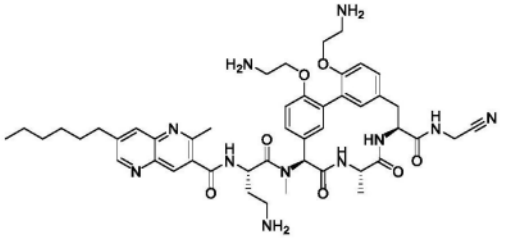
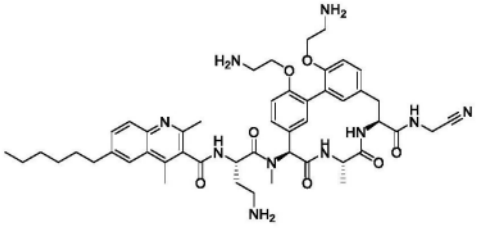
[1028]

化合物编号	名称	结构
385	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[3-(4-叔丁基苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
386	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[5-(4-叔丁基苯基)-1-甲基-6-氧代-吡嗪-2-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
387	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[1-(4-叔丁基苯基)-5-甲基-6-氧代-哒嗪-4-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
388	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(二氟甲基)-4-(2-己基嘧啶-5-基)苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
389	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[1-(4-叔丁基苯基)哌啶-4-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

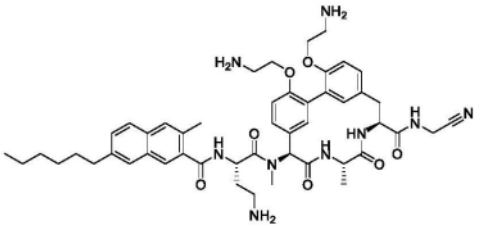
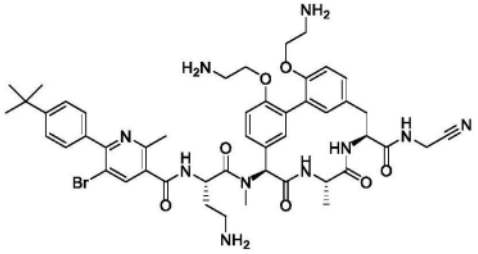
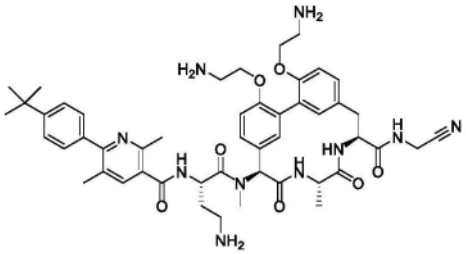
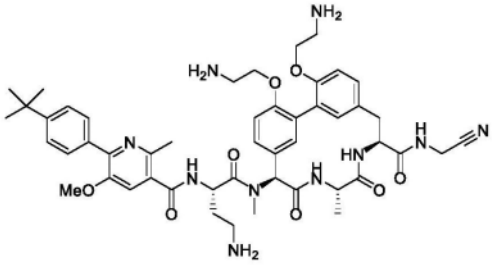
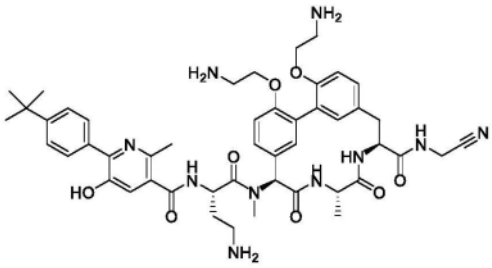
[1029]

化合物编号	名称	结构
390	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)哌啶-1-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
391	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
392	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)环己烷羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
393	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[7-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
394	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(7-己基-2-甲基-喹啉-3-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

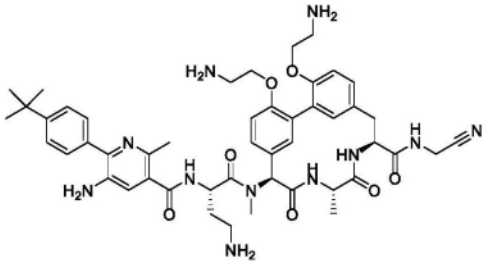
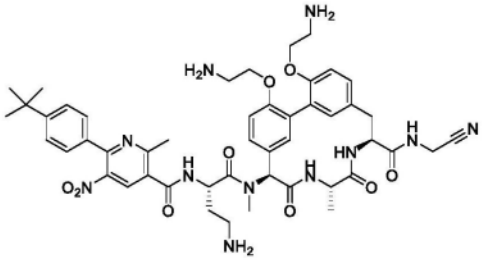
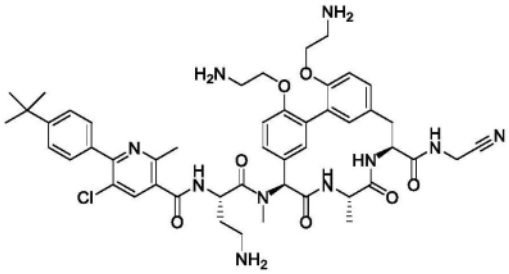
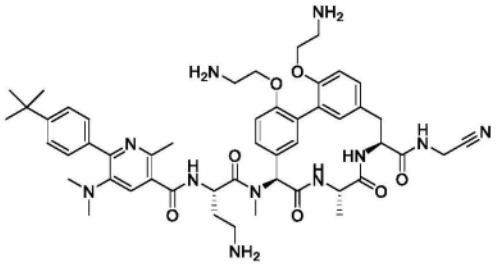
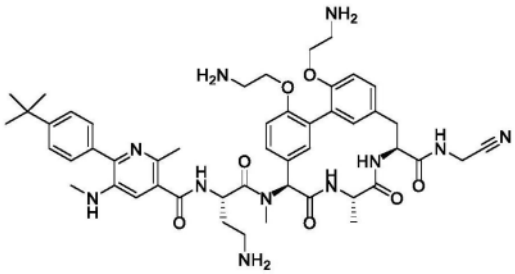
[1030]

化合物编号	名称	结构
395	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(6-己基-2-甲基-喹啉-3-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
396	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(6-己氧基-2-甲基-喹啉-3-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
397	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯氧基)-2-甲基-喹啉-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
398	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(7-己基-2-甲基-1,5-萘啶-3-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
399	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(6-己基-2,4-二甲基-喹啉-3-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

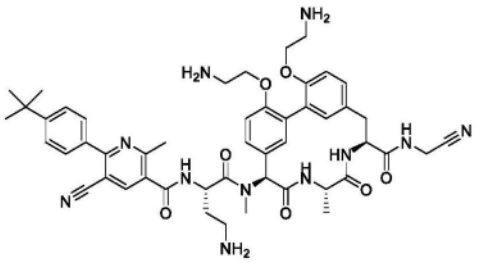
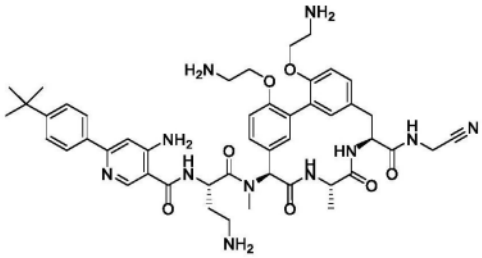
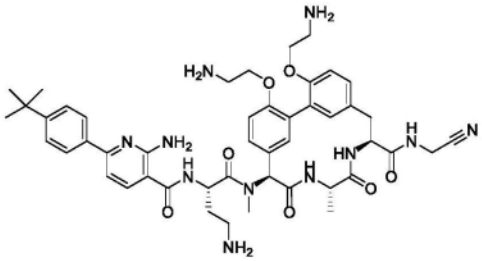
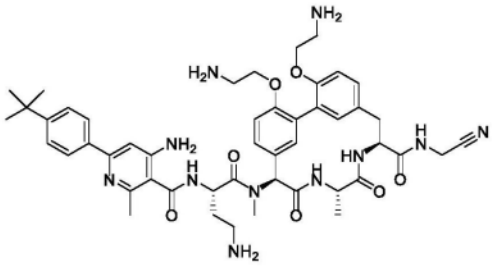
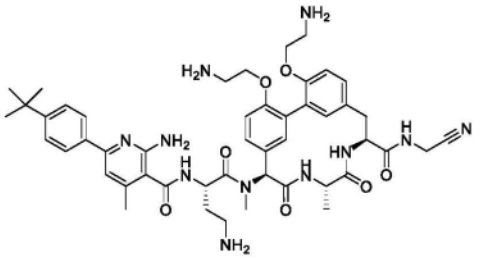
[1031]

化合物编号	名称	结构
400	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(7-己基-3-甲基-萘-2-羰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
401	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[5-溴-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
402	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2,5-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
403	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-5-甲氧基-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
404	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-5-羟基-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

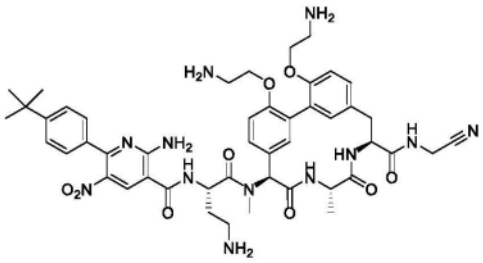
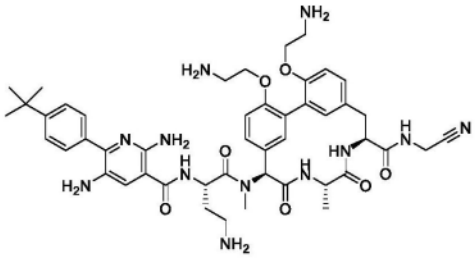
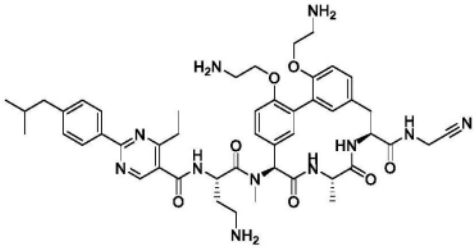
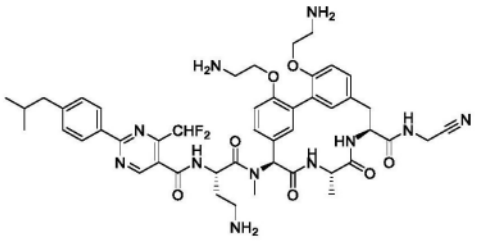
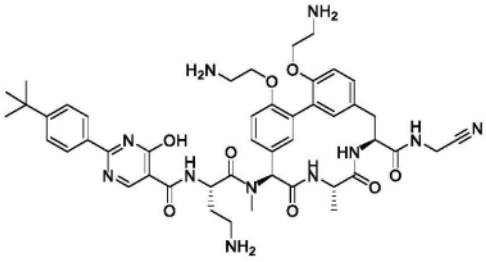
[1032]

化合物编号	名称	结构
405	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[5-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
406	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-5-硝基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
407	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-5-氯-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
408	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-5-(二甲基氨基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
409	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-5-(甲基氨基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

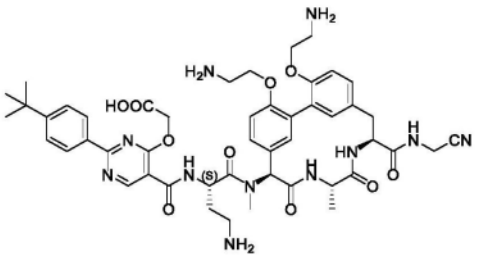
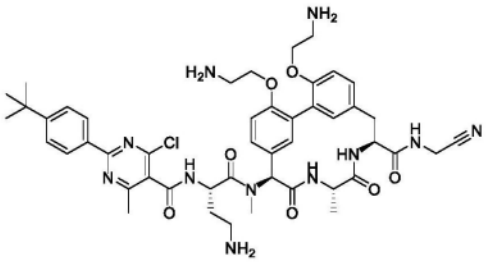
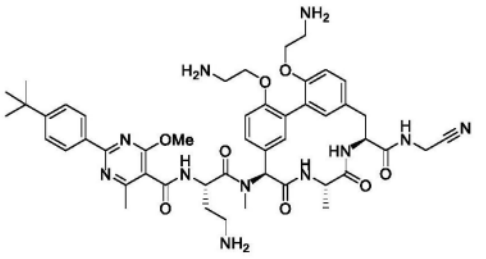
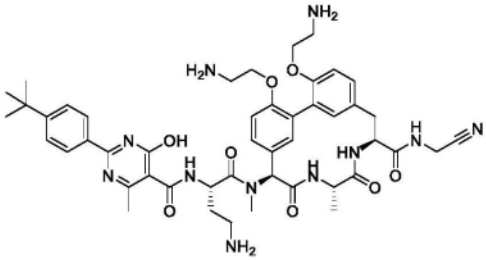
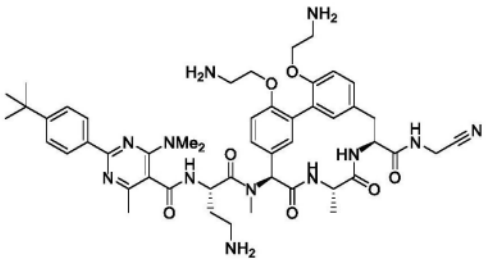
[1033]

化合物编号	名称	结构
410	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-5-氰基-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
411	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
412	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氨基-6-(4-叔丁基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
413	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
414	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

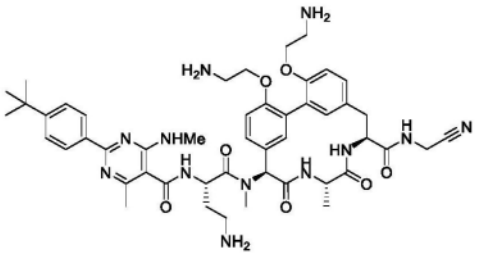
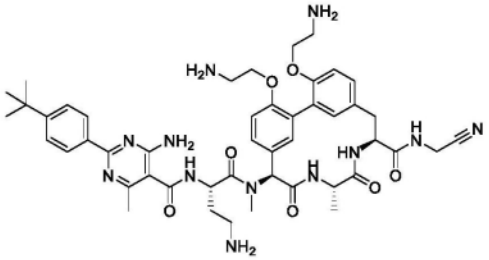
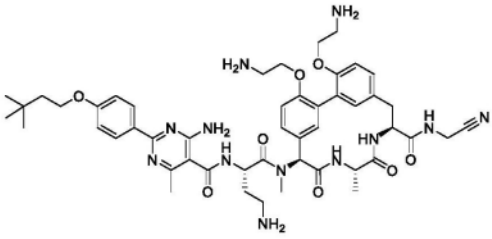
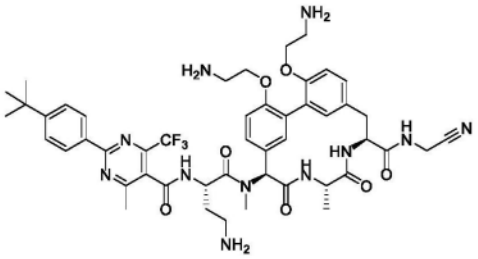
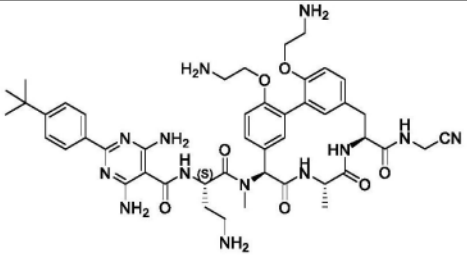
[1034]

化合物编号	名称	结构
415	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-5-硝基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
416	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2,5-二氨基-6-(4-叔丁基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
417	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-乙基-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
418	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(二氟甲基)-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
419	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-羟基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

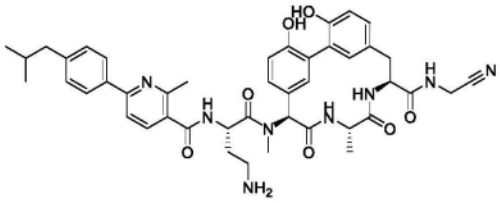
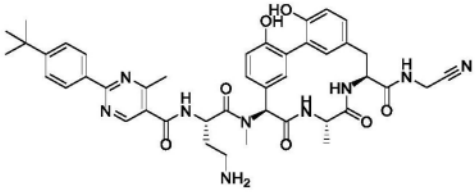
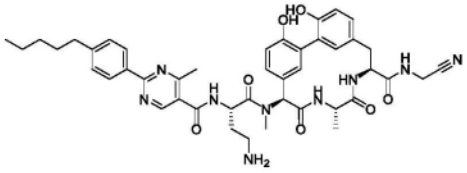
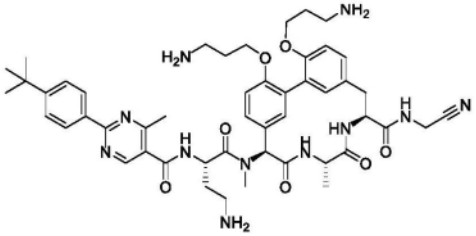
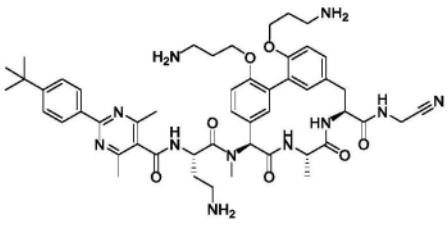
[1035]

化合物编号	名称	结构
420	2-[2-(4-叔丁基苯基)-5-[[rac-(1S)-3-氨基-1-[甲基-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氰基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]氨基甲酰基]丙基]氨基甲酰基]嘧啶-4-基]氧基乙酸	
421	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-氯-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
422	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲氧基-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
423	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-羟基-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
424	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

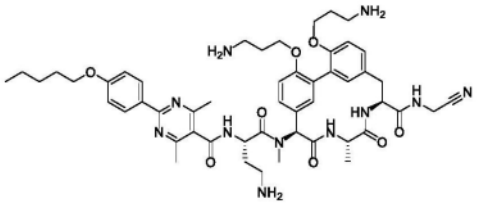
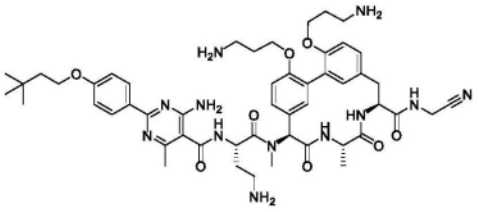
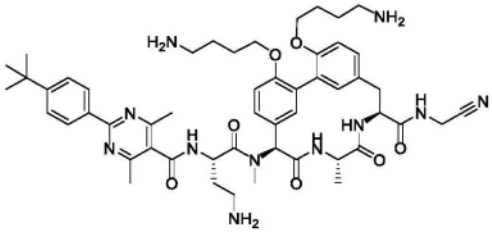
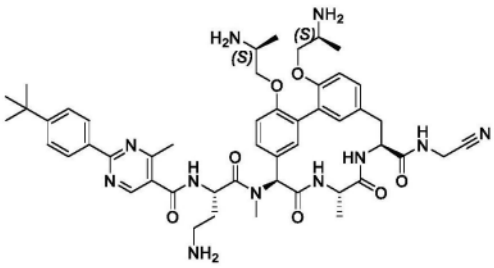
[1036]

化合物编号	名称	结构
425	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-6-(甲基氨基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
426	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-(4-叔丁基苯基)-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
427	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
428	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
429	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二氨基-2-(4-叔丁基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

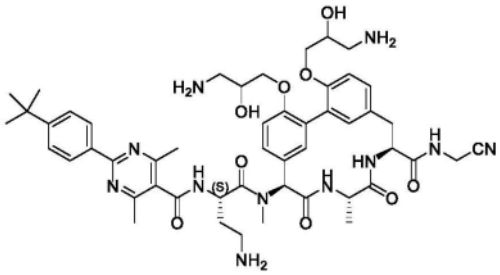
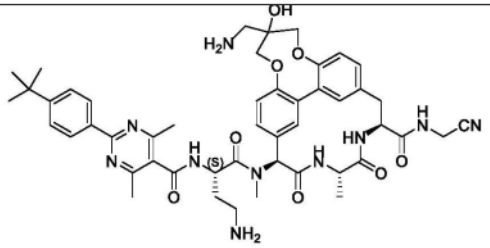
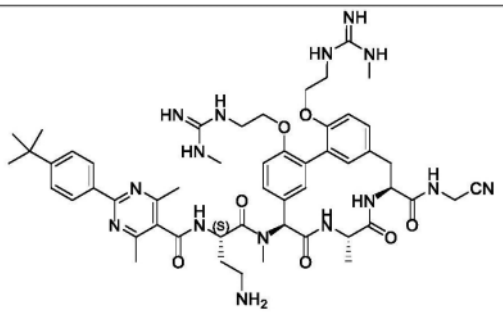
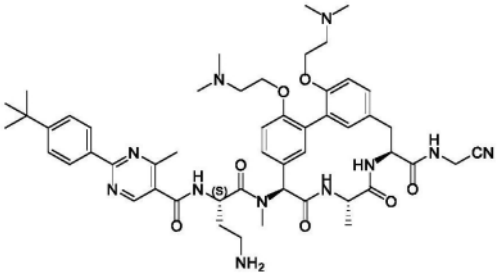
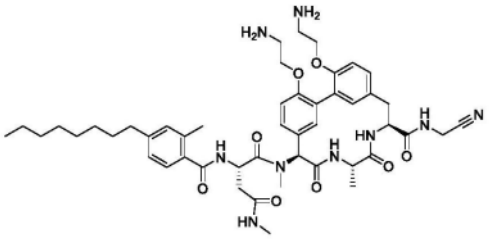
[1037]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
430	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-异丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
431	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
432	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-甲基-2-(4-戊基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
433	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
434	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

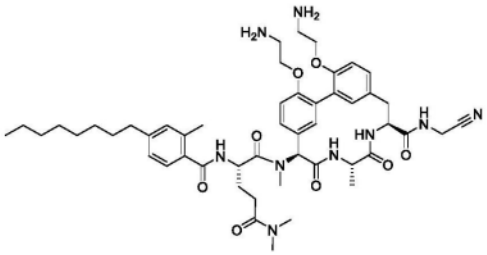
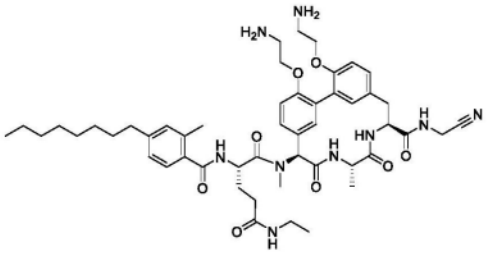
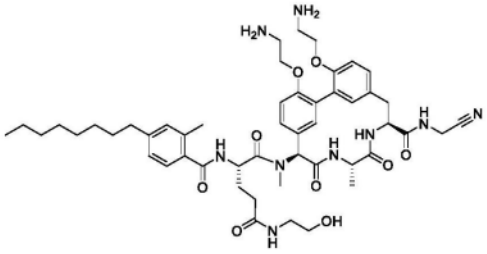
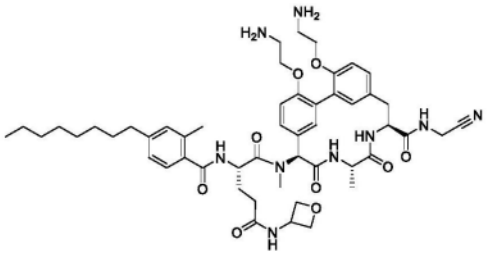
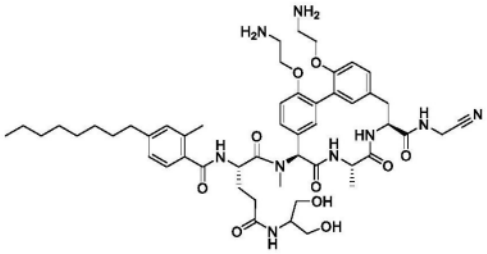
[1038]

化合物编号	名称	结构
435	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
436	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
437	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(4-氨基丁氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
438	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2S)-2-氨基丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

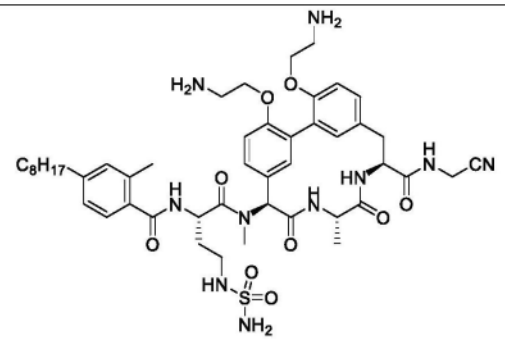
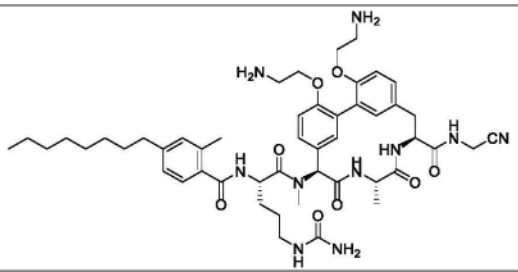
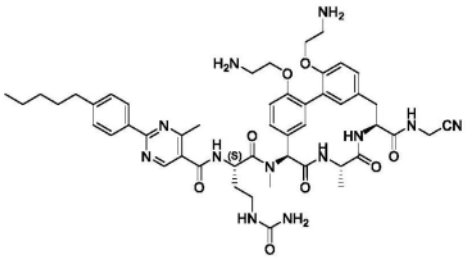
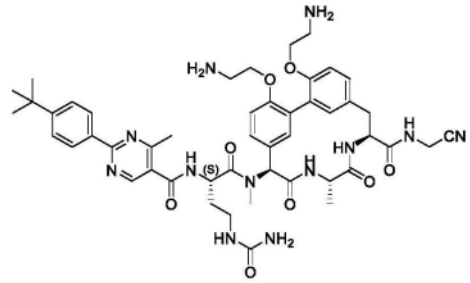
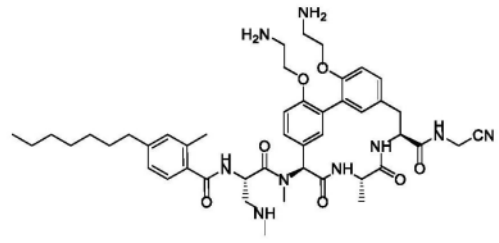
[1039]

化合物编号	名称	结构
439	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基-2-羟基-丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
440		
441	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-3,18-双[2-[(N-甲基甲脒基)氨基]乙氧基]-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
442	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-双[2-(二甲基氨基)乙氧基]-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
443	rac-(2S)-N,N'-二甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氰基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]丁二酰胺	

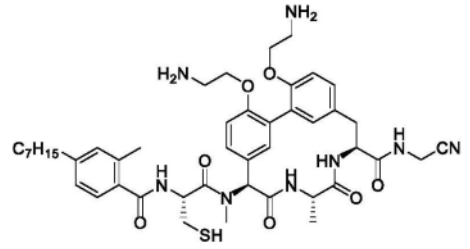
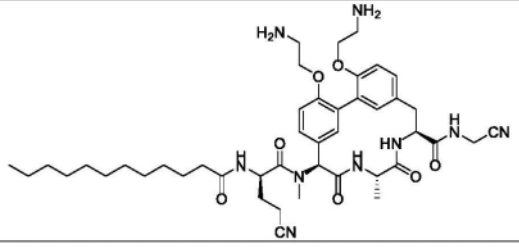
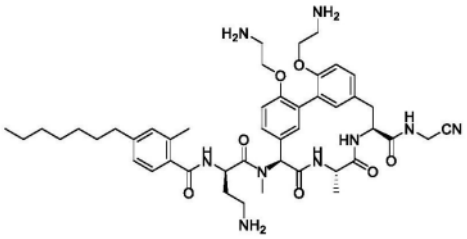
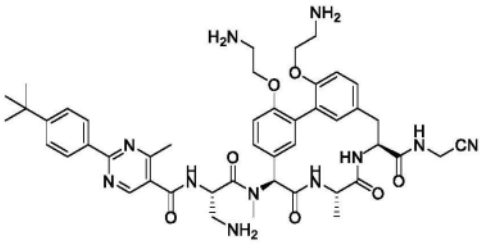
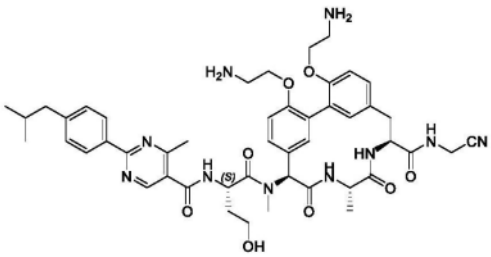
[1040]

化合物编号	名称	结构
444	rac-(2S)-N,N',N'-三甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	
445	rac-(2S)-N'-乙基-N-甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	
446	rac-(2S)-N'-(2-羟基乙基)-N-甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	
447	rac-(2S)-N-甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N'-(氧杂环丁烷-3-基)-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	
448	rac-(2S)-N'-[2-羟基-1-(羟基甲基)乙基]-N-甲基-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	

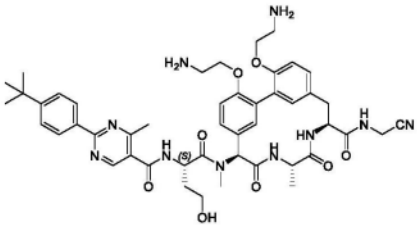
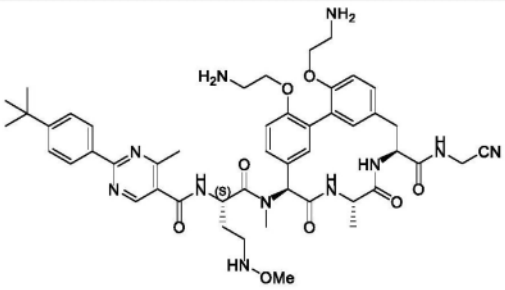
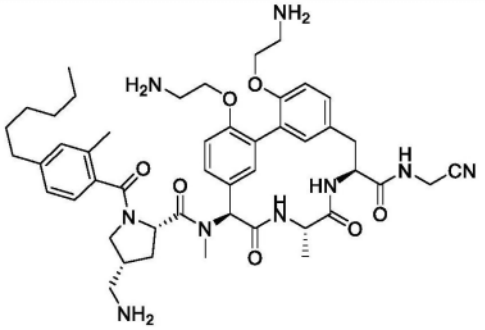
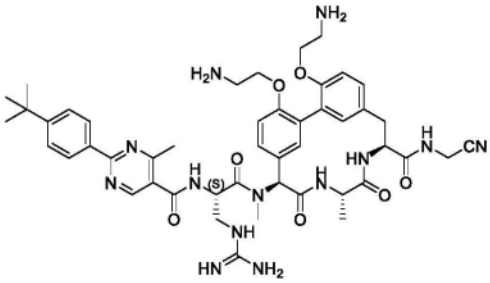
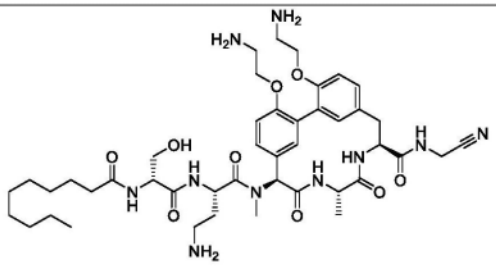
[1041]

化合物编号	名称	结构
449	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-4-(氨磺酰基氨基)丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
450	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[(2-甲基-4-辛基-苯甲酰基)氨基]-5-脲基-戊酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
451	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[4-甲基-2-(4-戊基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]-4-脲基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
452	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-脲基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
453	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]-3-(甲基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

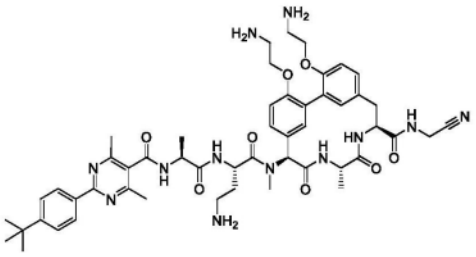
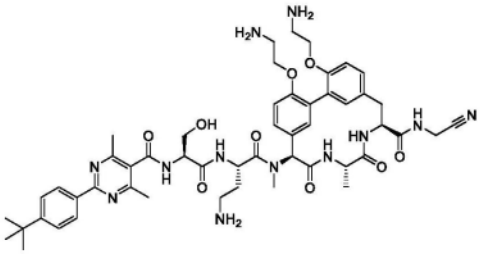
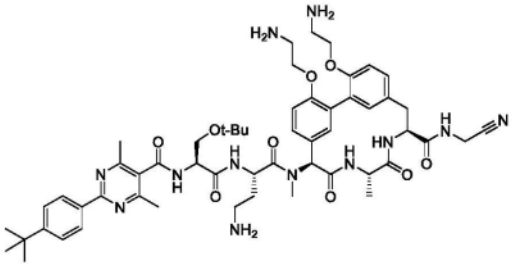
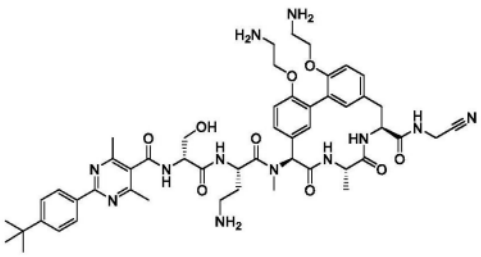
[1042]

化合物编号	名称	结构
454	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2R)-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]-3-硫基-丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
455		
456	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2R)-4-氨基-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
457	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-3-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
458	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-羟基-2-[[2-(4-异丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

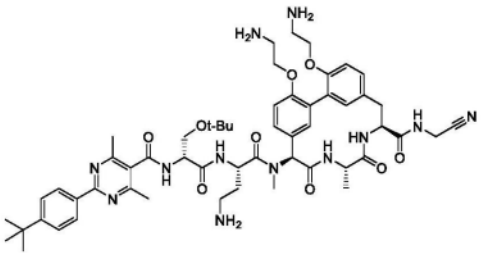
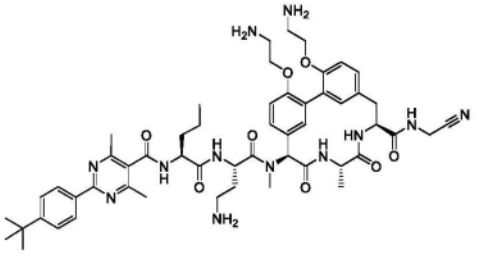
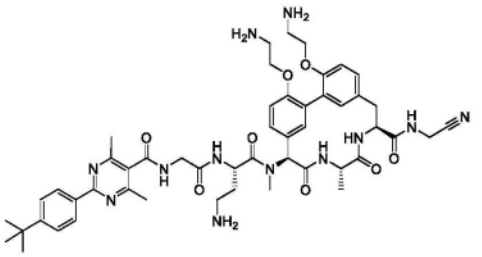
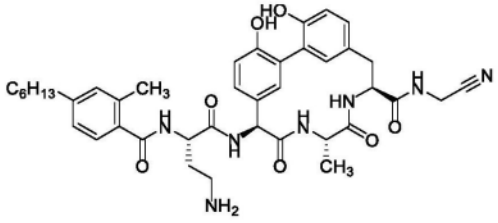
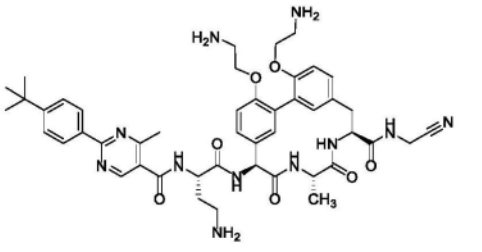
[1043]

化合物编号	名称	结构
459	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-羟基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
460	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(甲氧基氨基)丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
461	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S,4R)-4-(氨基甲基)-1-(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)吡咯烷-2-羰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
462	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-胍基-丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
463		

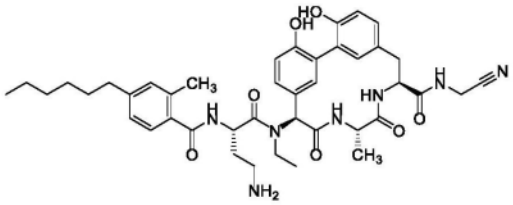
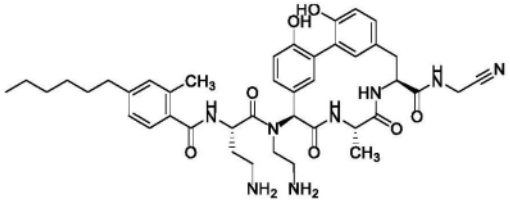
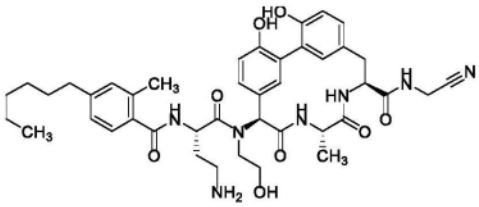
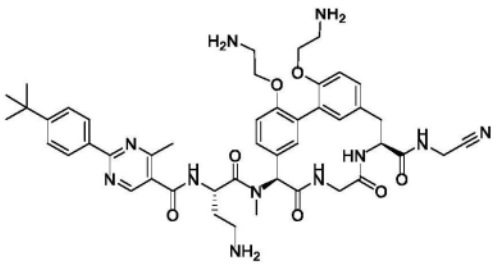
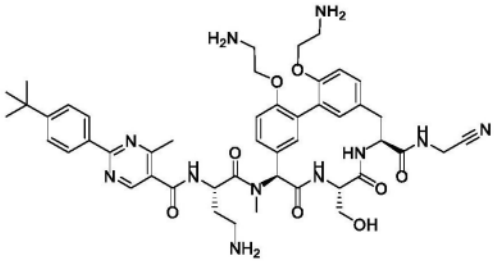
[1044]

化合物编号	名称	结构
464	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
465	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-羟基-丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
466	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2S)-3-叔丁氧基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
467	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2R)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-羟基-丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

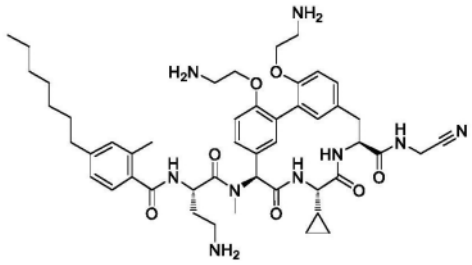
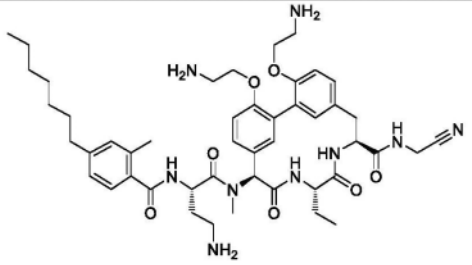
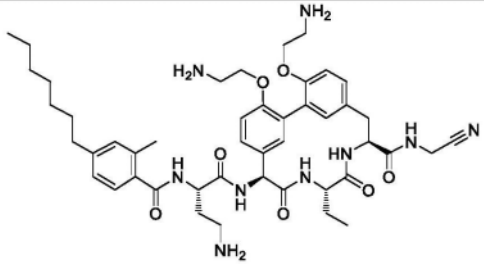
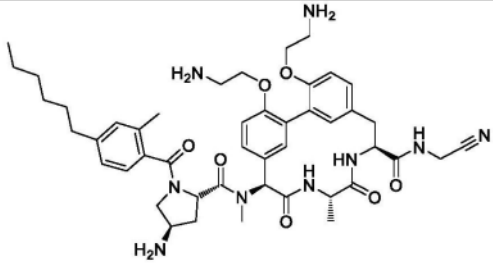
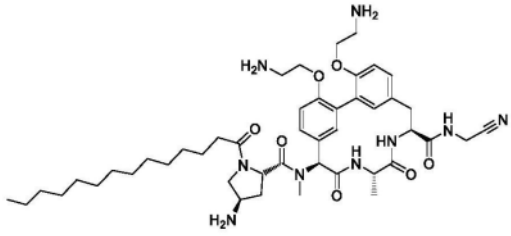
[1045]

化合物编号	名称	结构
468	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2R)-3-叔丁氧基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
469	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]戊酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
470	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]乙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
471	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-10,13-二氧代-14-[[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
472	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-14-[[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

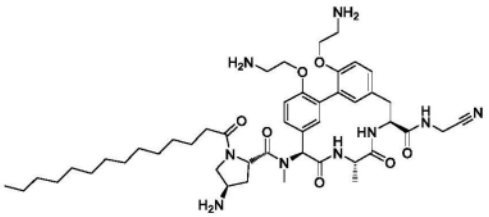
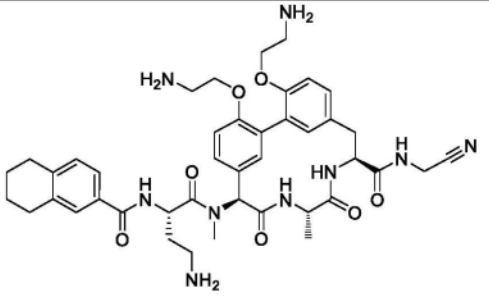
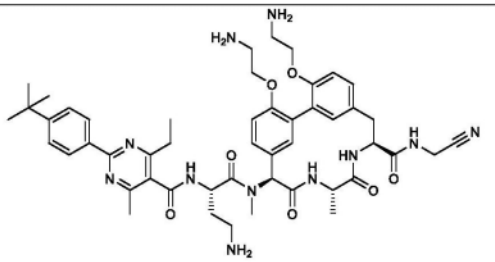
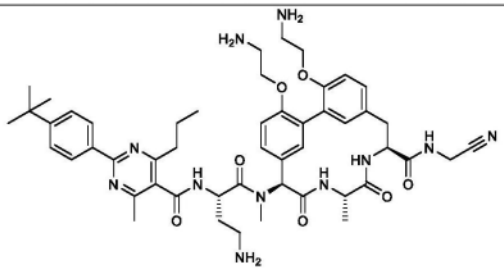
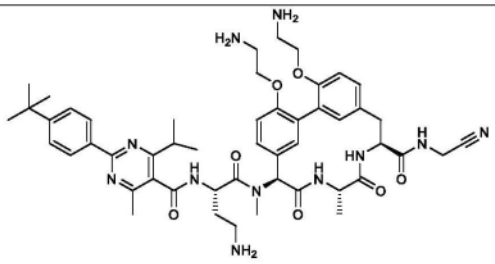
[1046]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
473	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-14-[乙基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-3,18-二羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
474	rac-(8S,11S,14S)-14-[2-氨基乙基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
475	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-14-[2-羟基乙基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
476	rac-(8S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
477	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-(羟基甲基)-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

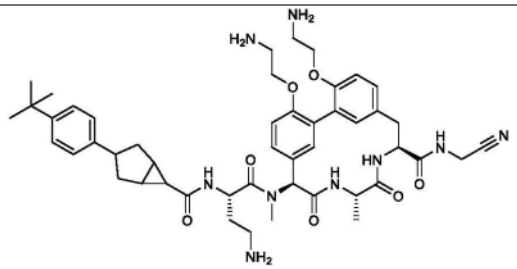
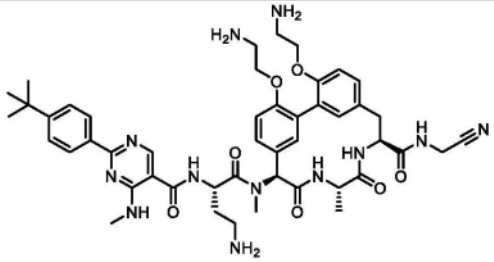
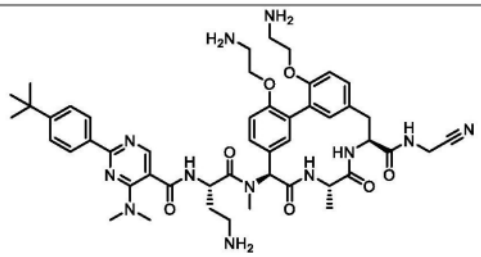
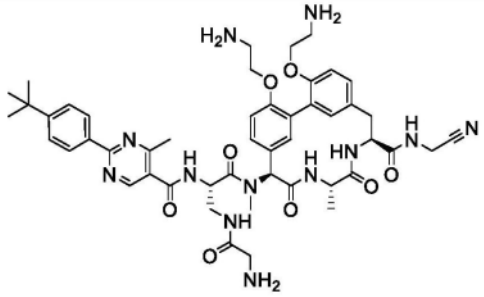
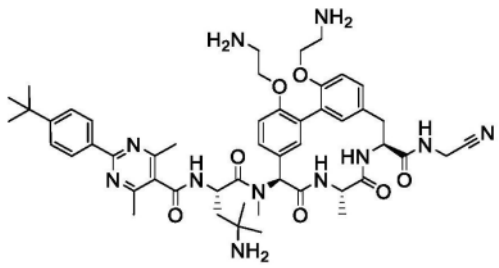
[1047]

化合物编号	名称	结构
478	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-环丙基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
479	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-乙基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
480	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-乙基-10,13-二氧代-14-[[rac-(2S)-4-氨基-2-[(4-庚基-2-甲基-苯甲酰基)氨基]丁酰基]氨基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
481	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-14-[[4-氨基-1-(4-己基-2-甲基-苯甲酰基)吡咯烷-2-羰基]-甲基-氨基]-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
482	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-14-[(4-氨基-1-十四碳酰基-吡咯烷-2-羰基)-甲基-氨基]-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

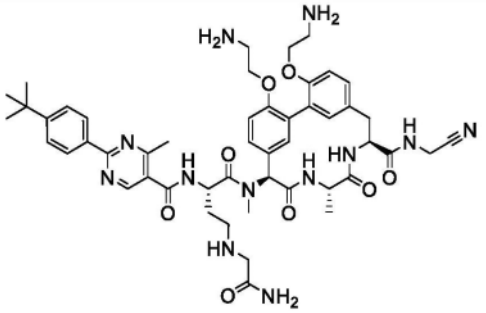
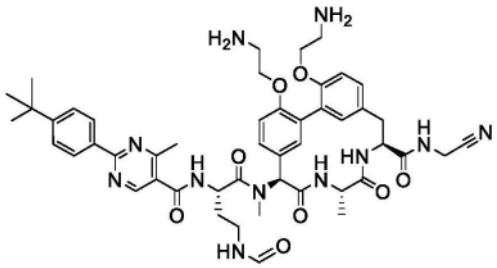
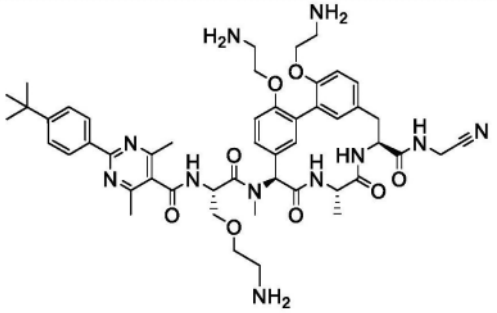
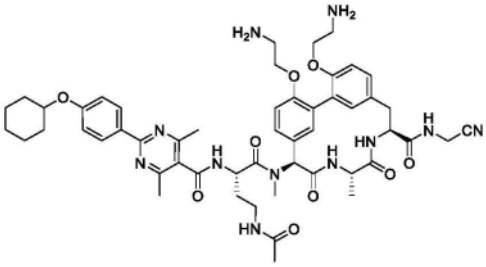
[1048]

化合物编号	名称	结构
483	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-14-[(4-氨基-1-十四碳酰基-吡咯烷-2-羰基)-甲基-氨基]-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
484		
485		
486		
487		

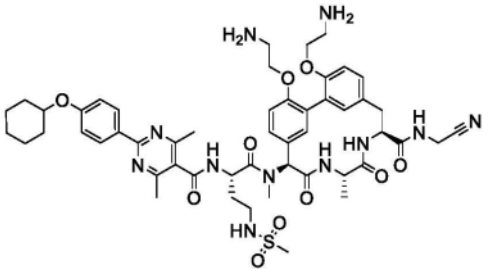
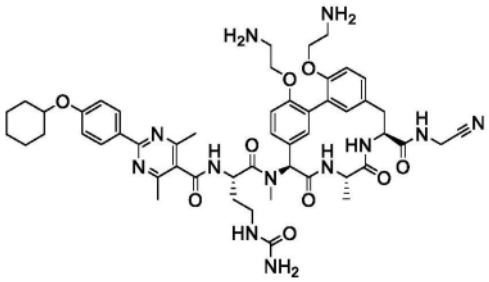
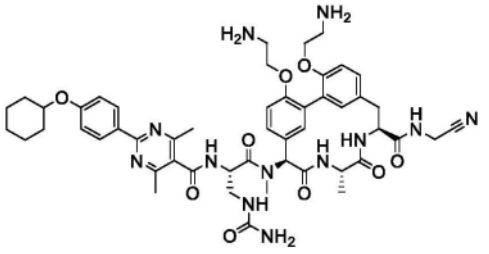
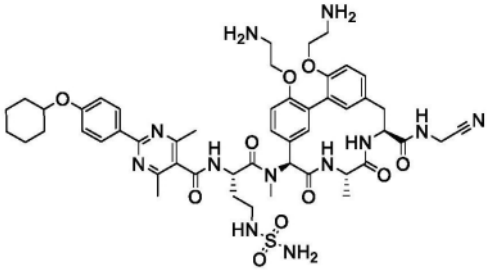
[1049]

化合物编号	名称	结构
488		
489		
490		
491	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-3-[(2-氨基乙酰基)氨基]-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
492	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

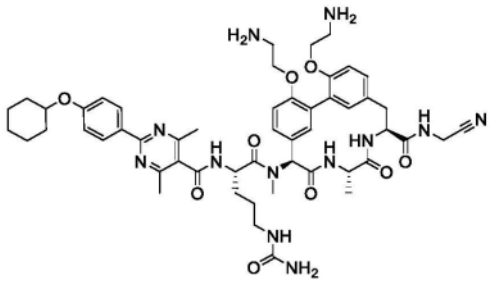
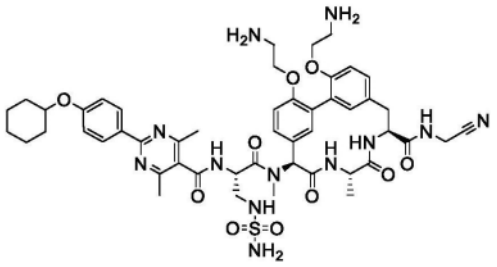
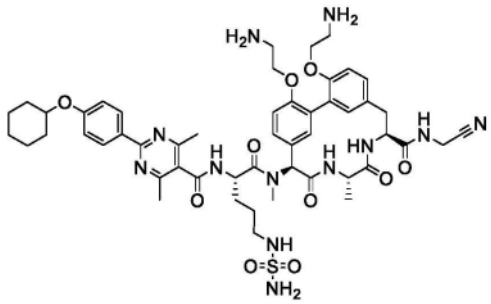
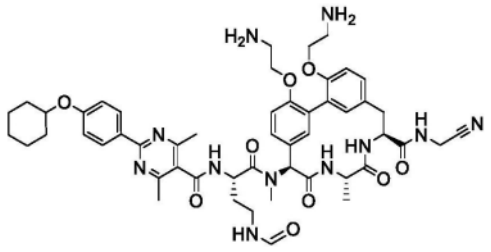
[1050]

化合物编号	名称	结构
493	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-[(2-氨基-2-氧代-乙基)氨基]-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
494	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-甲酰胺基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
495	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-3-(2-氨基乙氧基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
496	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-乙酰胺基-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

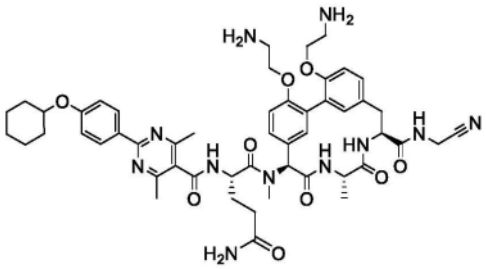
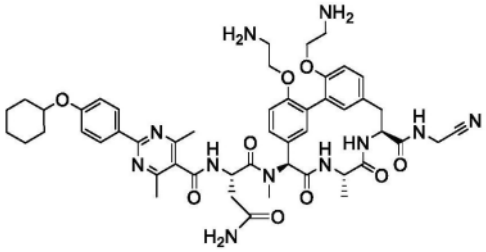
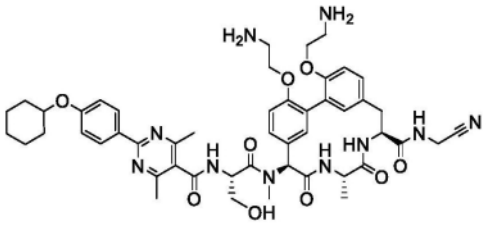
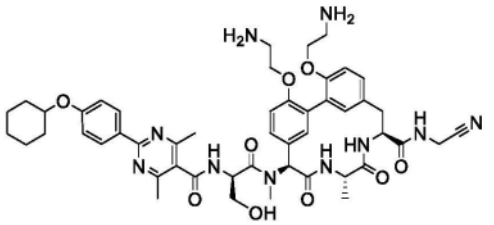
[1051]

化合物编号	名称	结构
497	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(甲烷磺酰胺基)丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
498	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-脲基-丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
499	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-脲基-丙酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
500	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(氨磺酰基氨基)丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

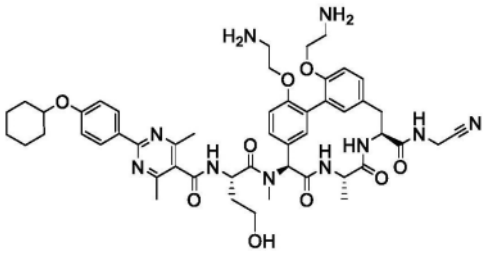
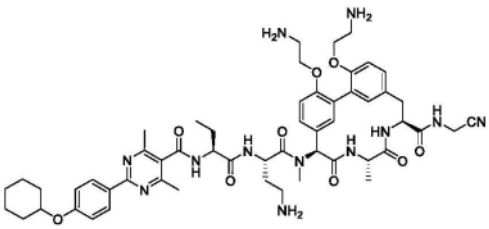
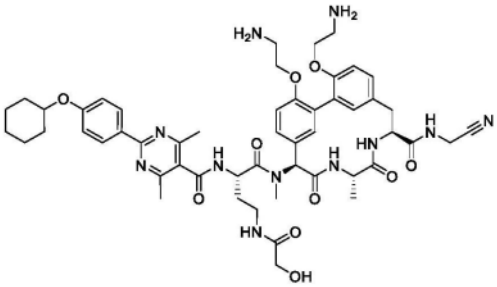
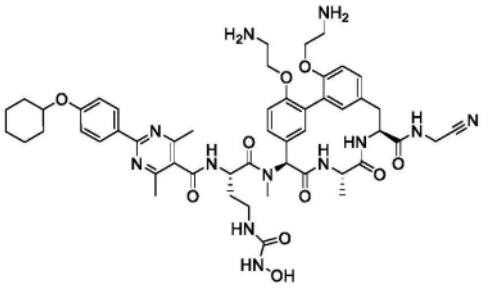
[1052]

化合物编号	名称	结构
501	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-5-脲基-戊酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
502	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
503	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-5-(氨磺酰基氨基)戊酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
504	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-甲酰胺基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

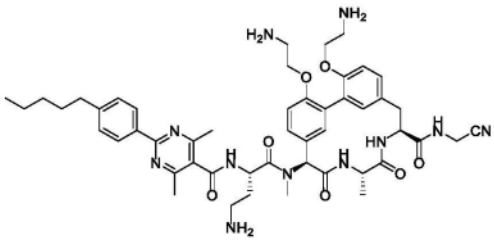
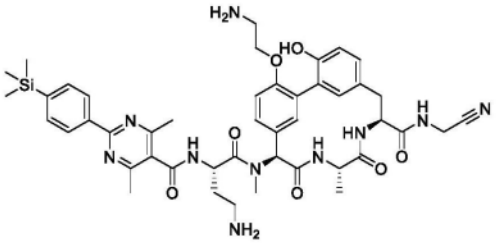
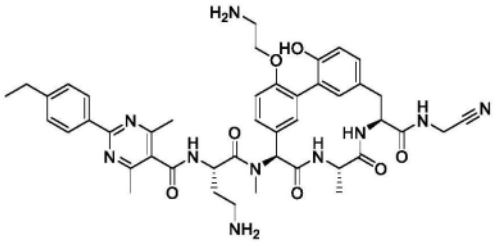
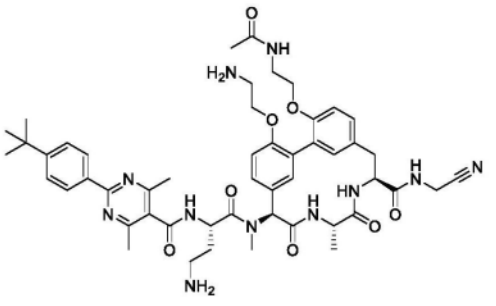
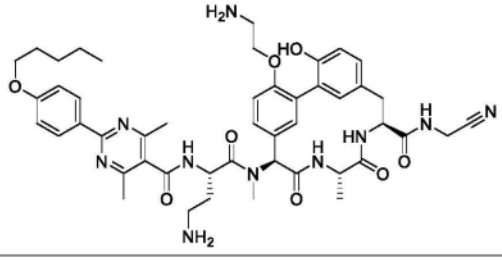
[1053]

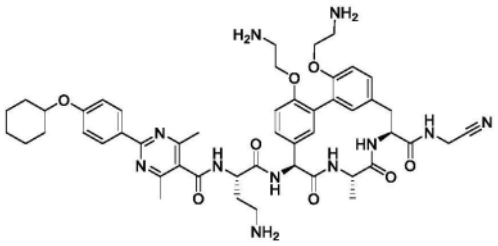
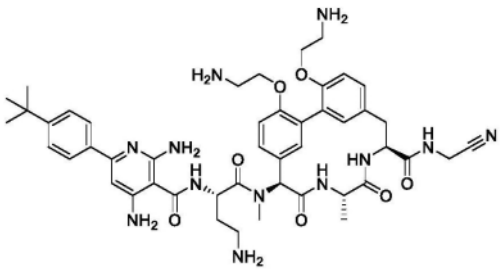
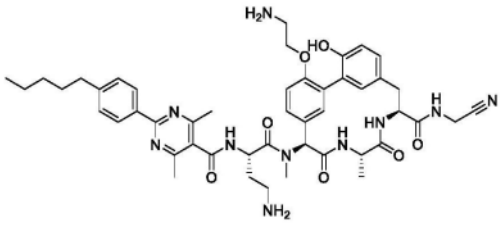
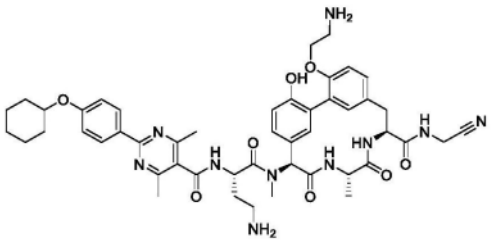
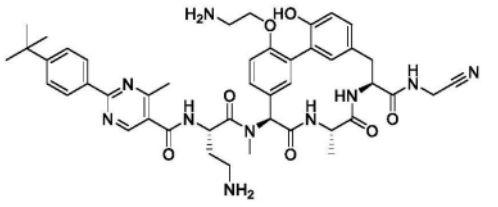
化合物编号	名称	结构
505	rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-N-甲基-N-[rac-(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]戊二酰胺	
506	(2S)-N-[(7S,10S,13S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-13-(氘基甲基氨基甲酰基)-10-甲基-8,11-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(19),2,4,6(20),15,17-六烯-7-基]-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-N-甲基-丁二酰胺	
507	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氘基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-羟基-丙酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
508	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氘基甲基)-14-[[(2R)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-羟基-丙酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

[1054]

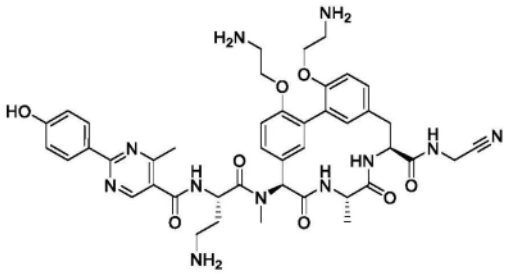
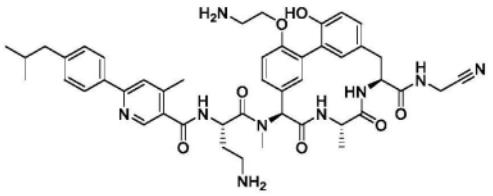
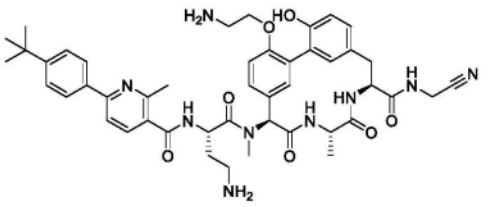
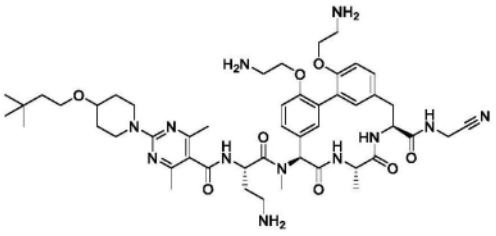
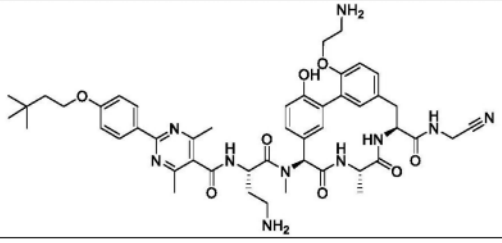
化合物编号	名称	结构
509	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-羟基-丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
510	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
511	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-[(2-羟基乙酰基)氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
512	(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-14-[[(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(羟基氨基甲酰基氨基)丁酰基]-甲基-氨基]-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

[1055]

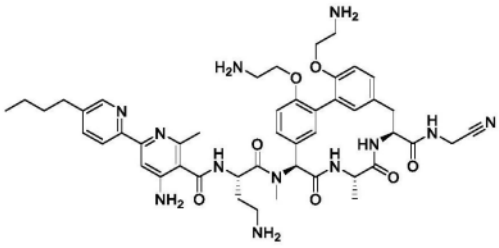
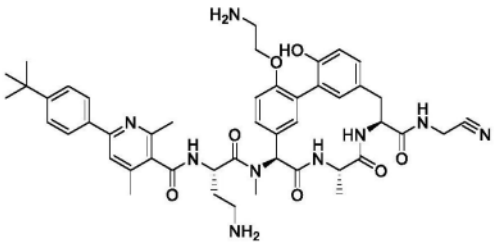
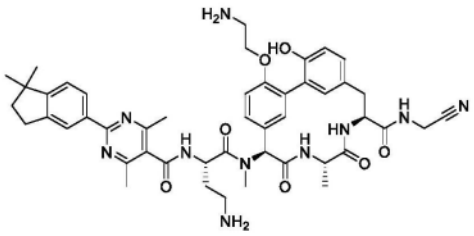
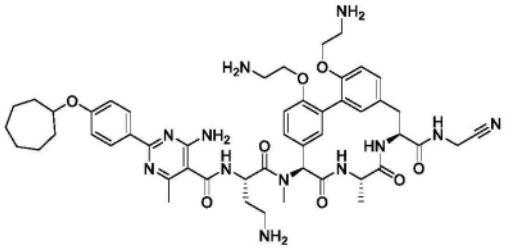
化合物编号	名称	结构
513	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
514	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-三甲基甲硅烷基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
516	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-乙基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
517	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-乙酰胺基乙氧基)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
518	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
519	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-14-[[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
520	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2,4-二氨基-6-(4-叔丁基苯基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
[1056] 521	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
522	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
523	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳	

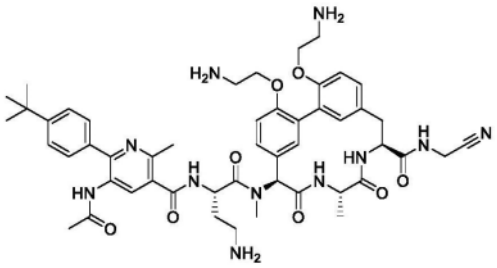
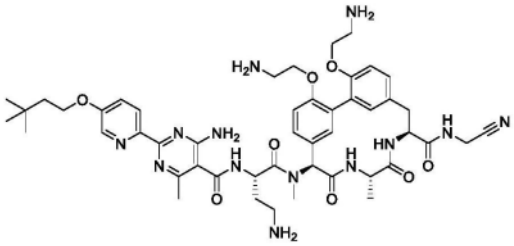
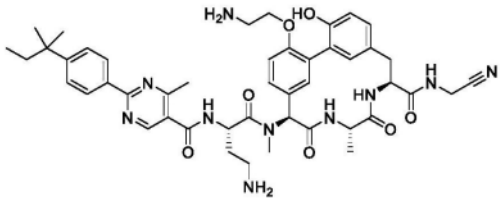
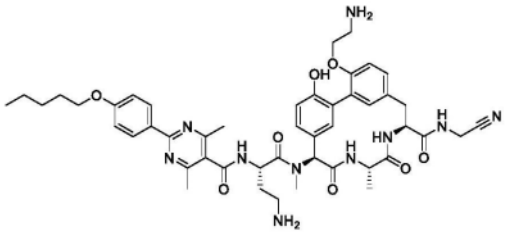
[1057]

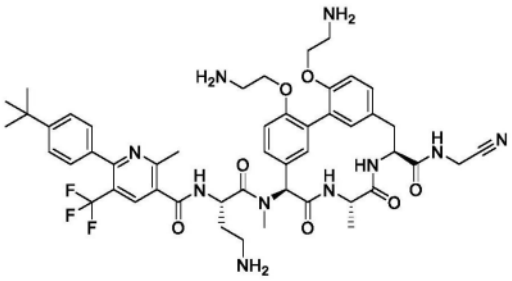
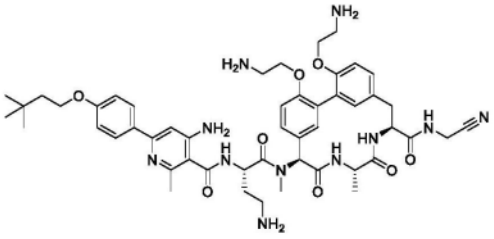
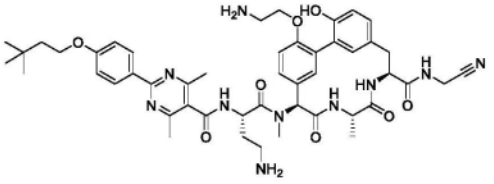
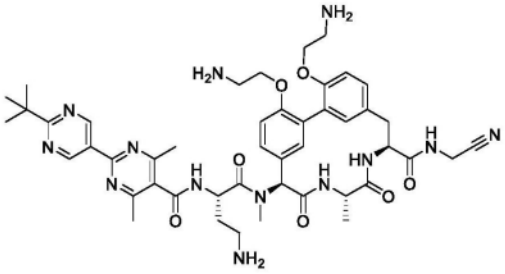
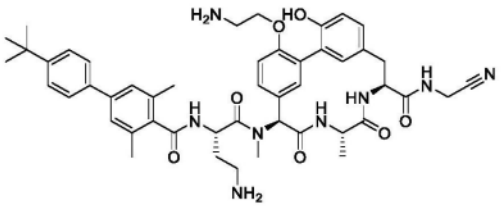
化合物编号	名称	结构
	-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
524	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-羟基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
525	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-异丁基苯基)-4-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
526	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
527	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)-1-哌啶基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
528	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮	

[1058]

化合物编号	名称	结构
	杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
529	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(5-丁基-2-吡啶基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
530	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
531	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基茚满-5-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
532	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[4-(环庚氧基)苯基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

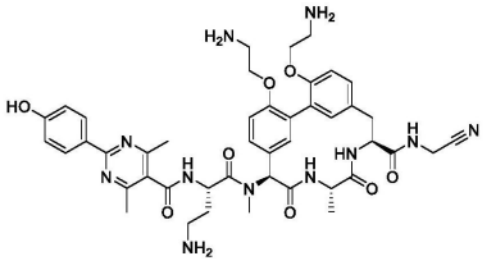
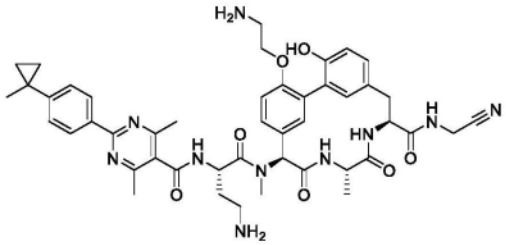
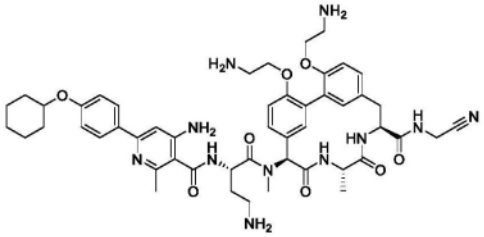
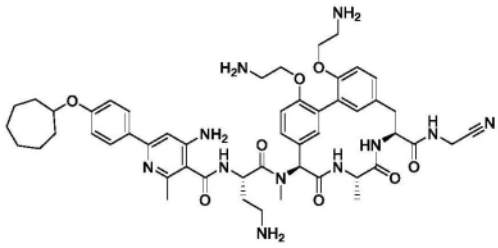
[1059]

化合物编号	名称	结构
533	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[5-乙酰胺基-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]-4-氨基-丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
534	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[5-(3,3-二甲基丁氧基)-2-吡啶基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
535	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1,1-二甲基丙基)苯基]-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
536	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

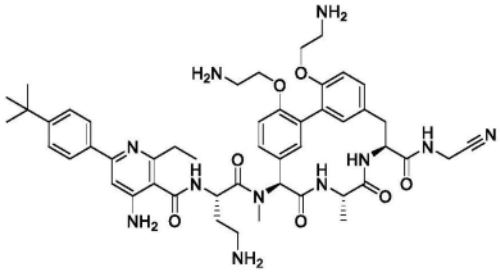
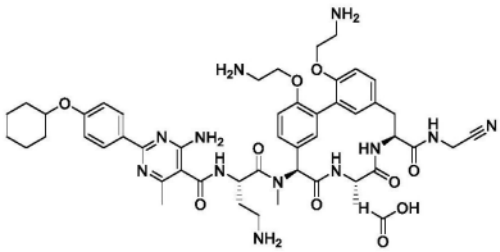
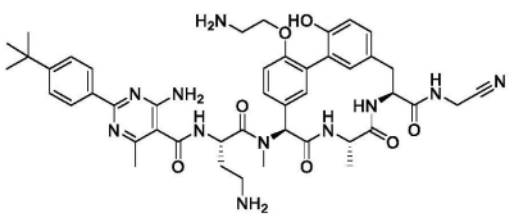
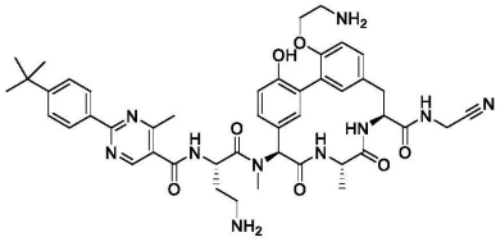
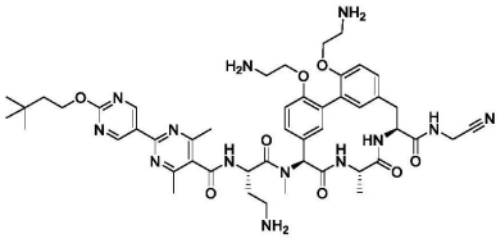
化合物编号	名称	结构
537	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-5-(三氟甲基)吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
538	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
539	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(3,3-二甲基丁氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
540	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(2-叔丁基嘧啶-5-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
541	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(4-叔丁基苯基)-2,6-二甲基-苯甲酰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳	

[1060]

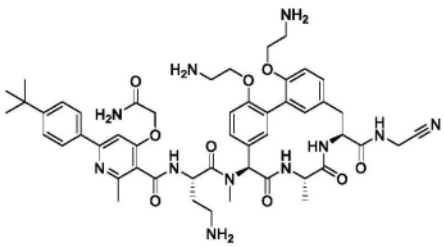
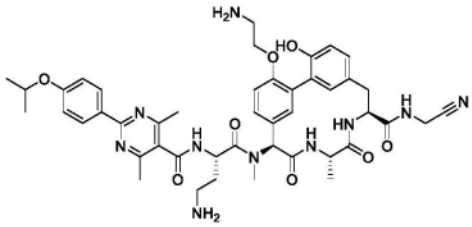
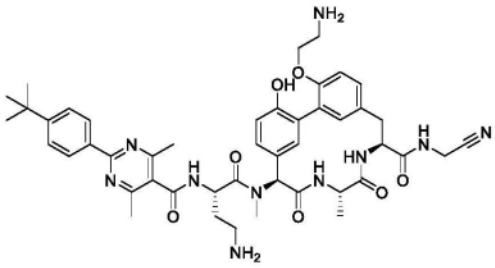
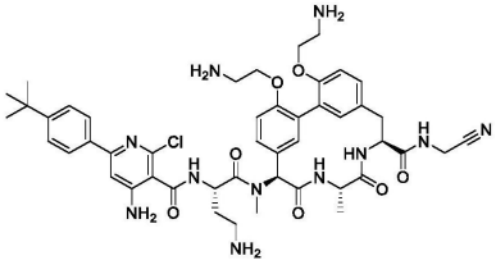
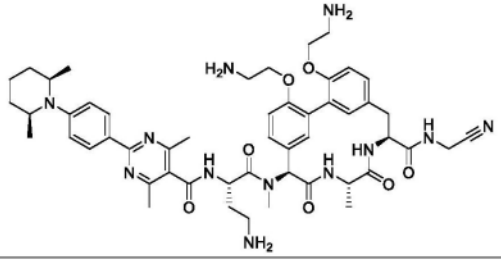
[1061]

化合物编号	名称	结构
	-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
542	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-羟基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
543	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-(1-甲基环丙基)苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
544	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-[4-(环己氧基)苯基]-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
545	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-[4-(环庚氧基)苯基]-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

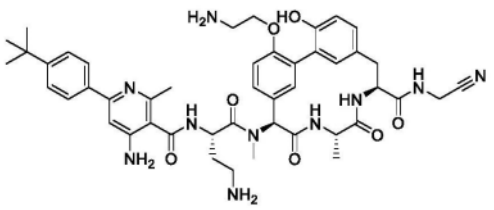
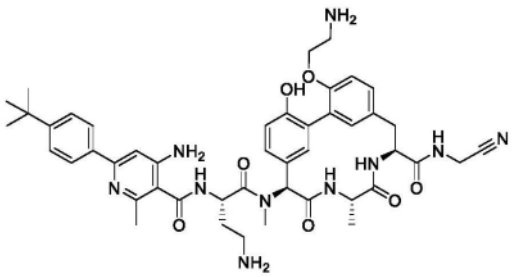
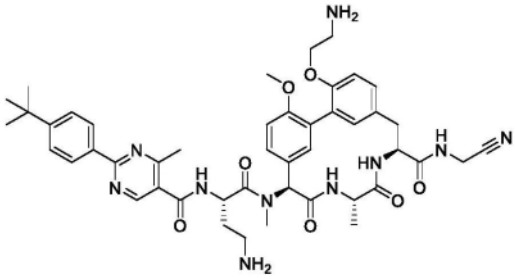
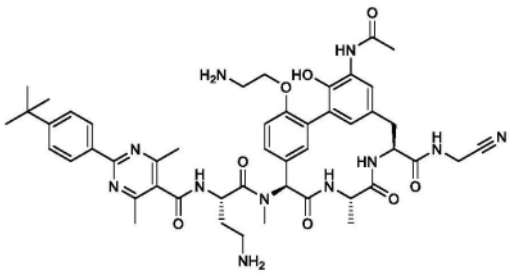
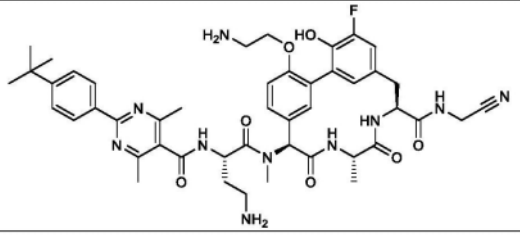
[1062]

化合物编号	名称	结构
546	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-乙基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
547	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[4-(环己氧基)苯基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
548	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-(4-叔丁基苯基)-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
549	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
550	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[2-(3,3-二甲基丁氧基)嘧啶-5-基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

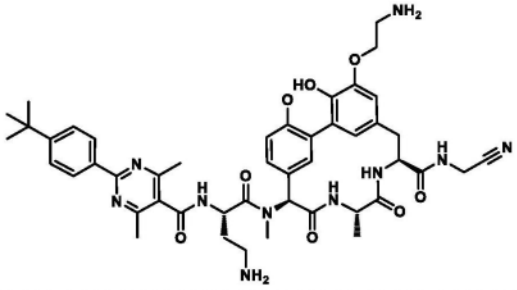
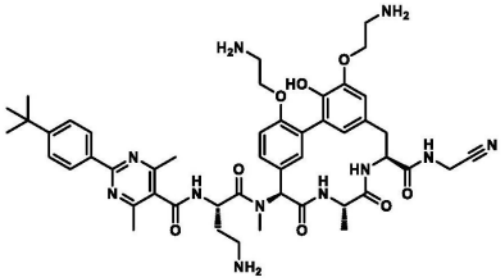
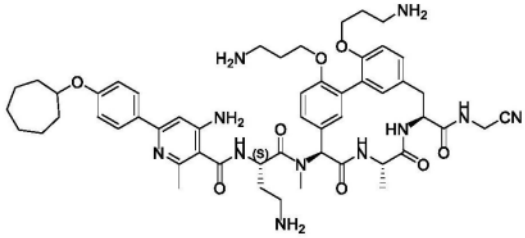
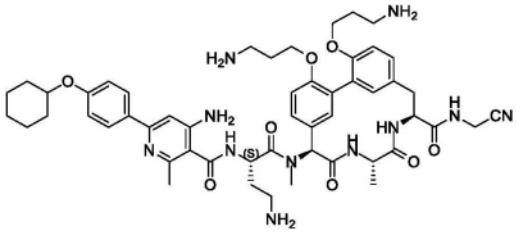
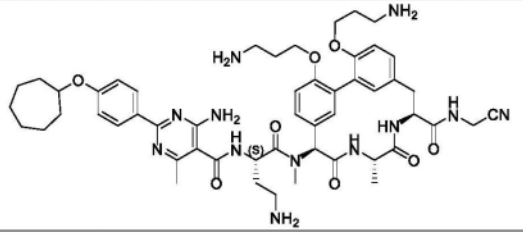
[1063]

化合物编号	名称	结构
551	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-(2-氨基-2-氧代-乙氧基)-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
552	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
553	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
554	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-氯-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
555	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-[4-[rac-(2R,6S)-2,6-二甲基-1-哌啶基]苯基]嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳	

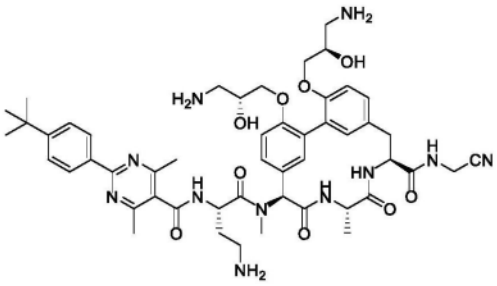
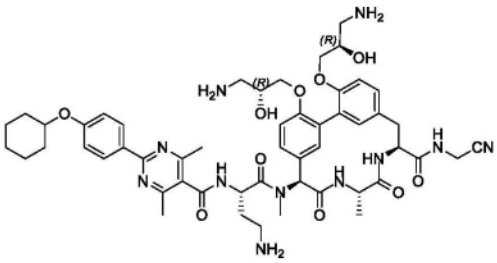
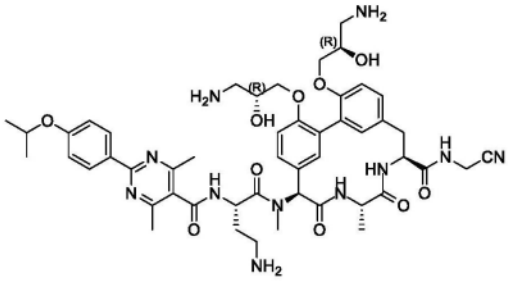
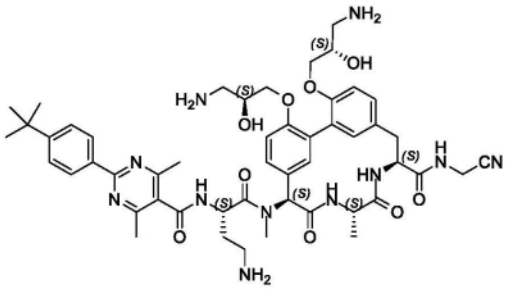
[1064]

化合物编号	名称	结构
	-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
556	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
557	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
558	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
559	rac-(8S,11S,14S)-4-乙酰胺基-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
560	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-4-氟-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]	

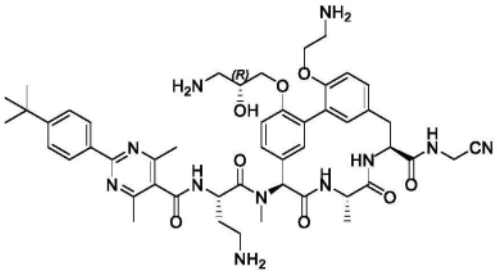
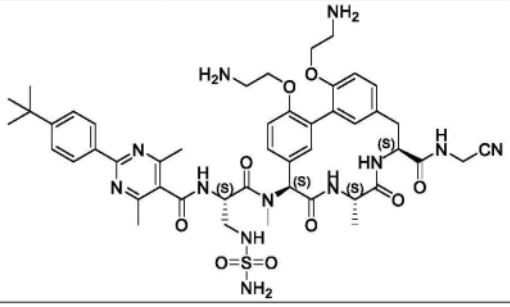
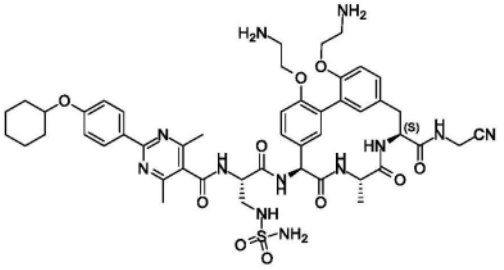
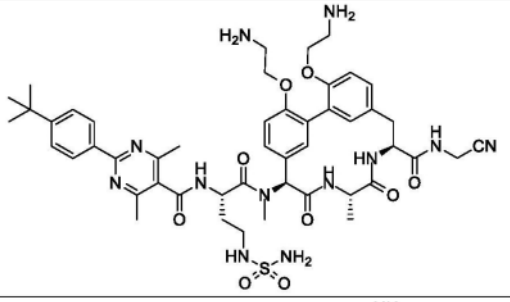
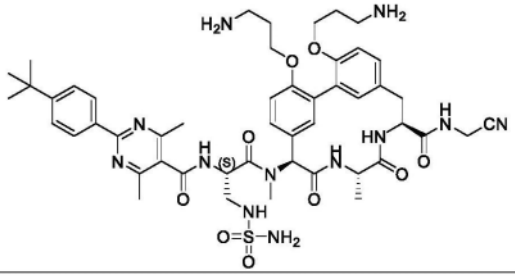
[1065]

化合物编号	名称	结构
	二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
561	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2,4,6(20),15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
562	rac-(8S,11S,14S)-4,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2,4,6(20),15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
564	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-[4-(环庚氧基)苯基]-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
565	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-6-[4-(环己氧基)苯基]-2-甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
566	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4-氨基-2-[4-(环庚氧基)苯基]-6-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳	

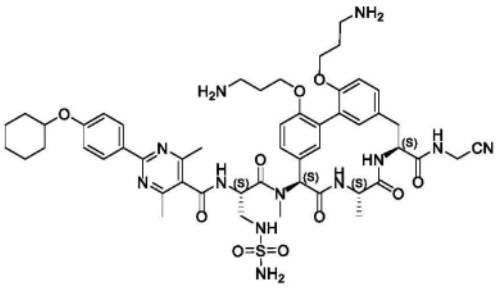
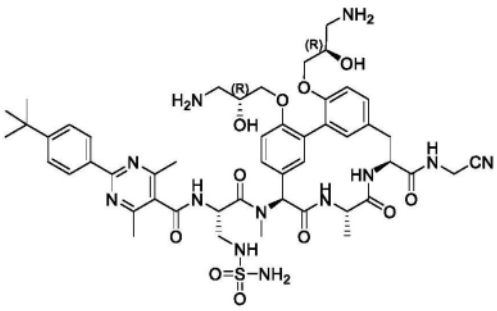
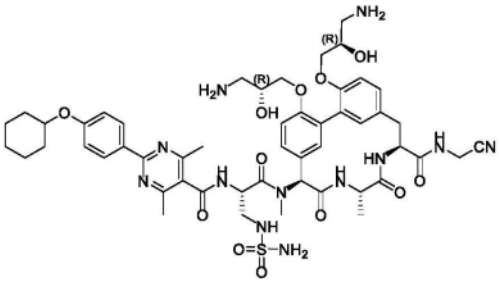
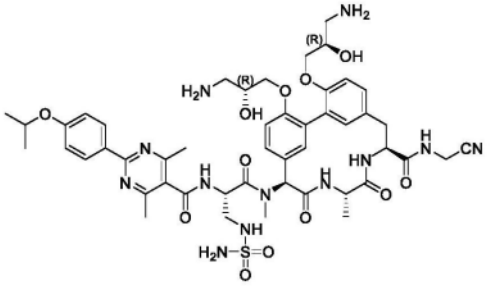
[1066]

化合物编号	名称	结构
	-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
567	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
568	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
569	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
570	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2S)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

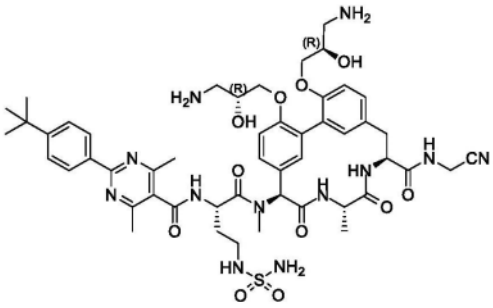
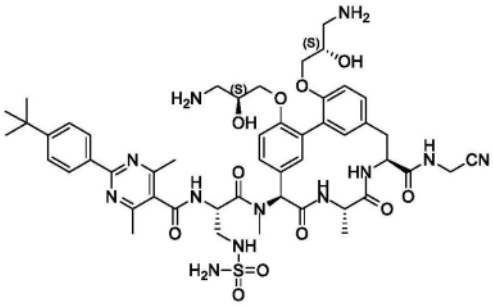
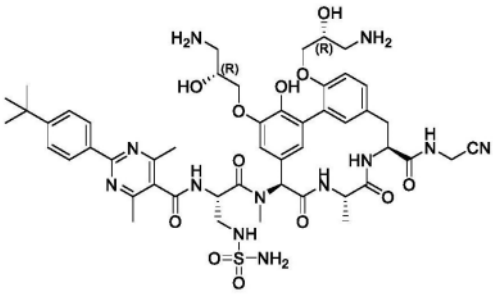
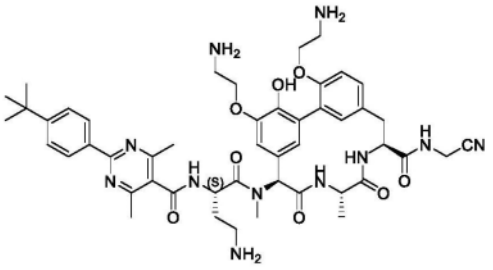
[1067]

化合物编号	名称	结构
571	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-18-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
572	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
573	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-10,13-二氧代-14-[[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
574	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(氨磺酰基氨基)丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
575	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

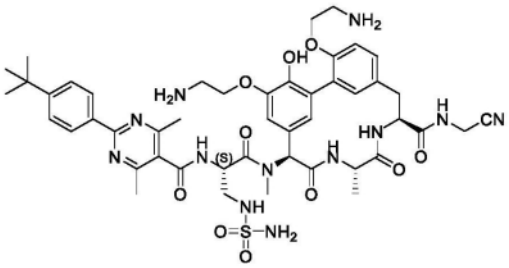
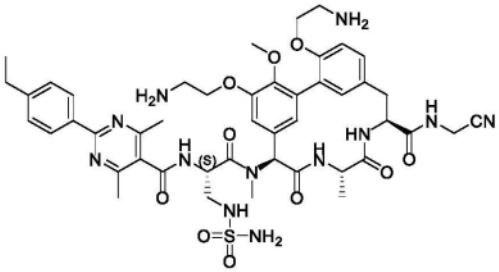
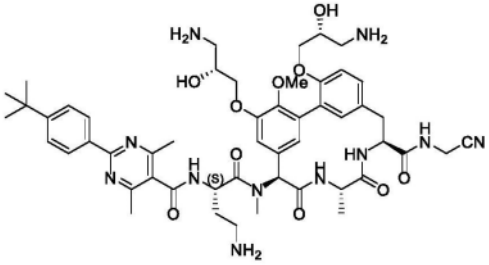
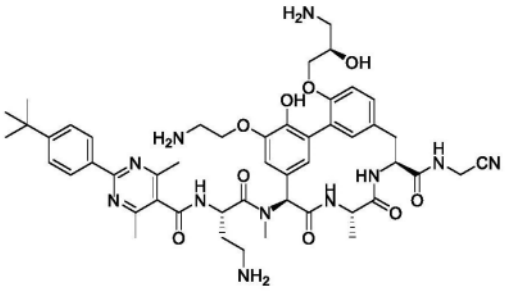
[1068]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
576	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
577	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
578	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
579	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

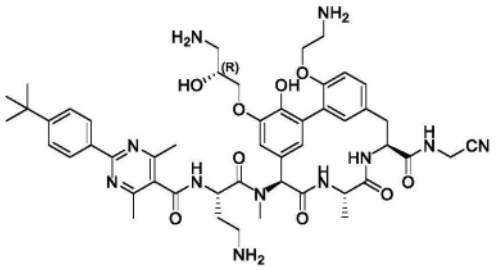
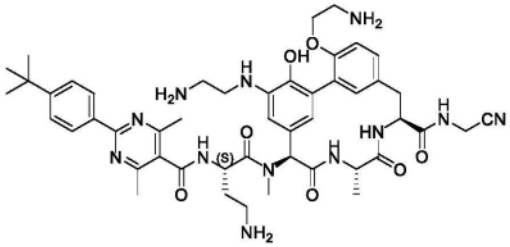
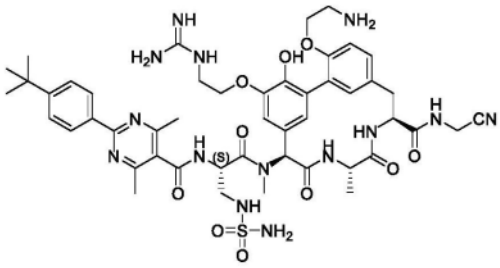
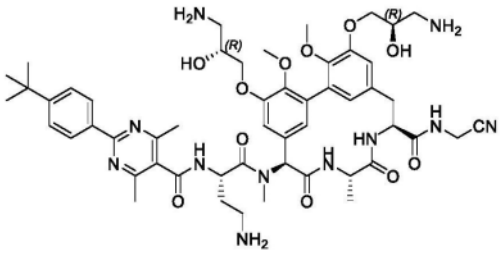
[1069]

化合物编号	名称	结构
580	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(氨磺酰基氨基)丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
581	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,18-双[rac-(2S)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
582	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,17-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
583	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-3,17-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

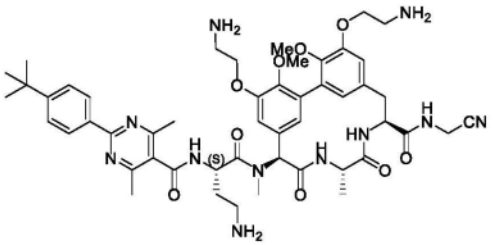
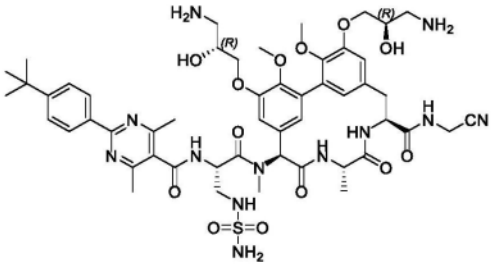
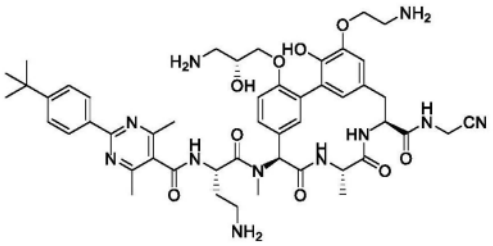
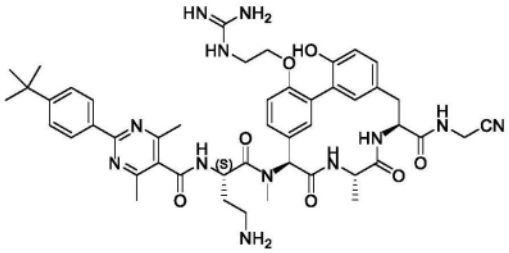
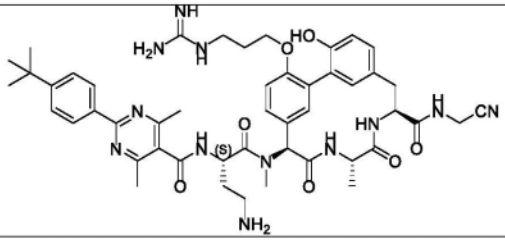
[1070]

化合物编号	名称	结构
584	rac-(8S,11S,14S)-3,17-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
585	rac-(8S,11S,14S)-3,17-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-18-甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
586	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3,17-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
587	rac-(8S,11S,14S)-17-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

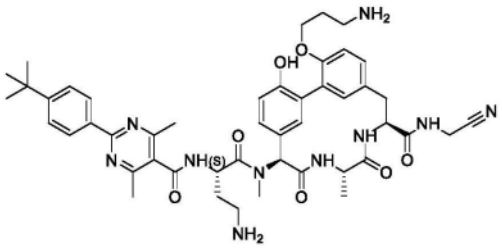
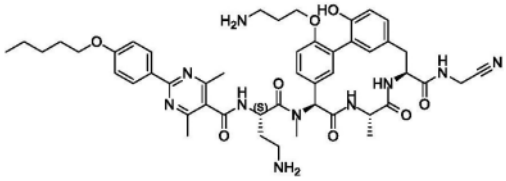
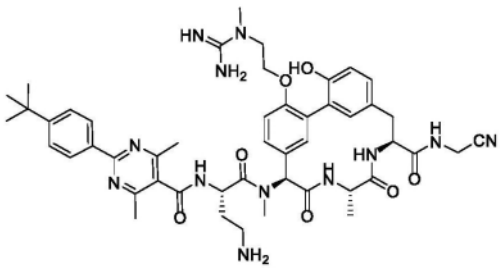
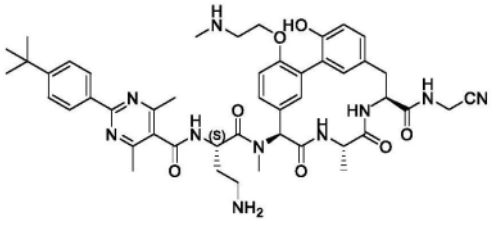
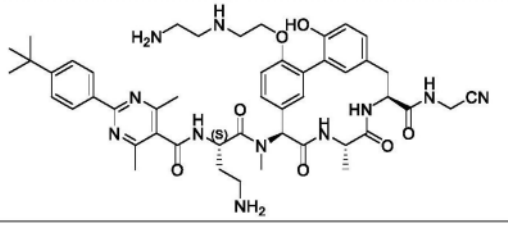
[1071]

化合物编号	名称	结构
588	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-17-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
589	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-17-(2-氨基乙基氨基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
590	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-17-(2-胍基乙氧基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
591	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3,18-二甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-4,17-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

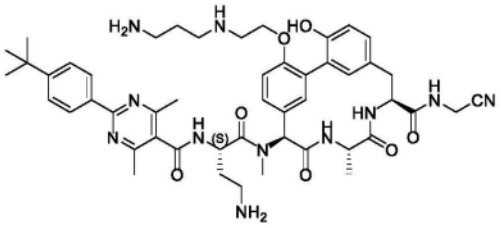
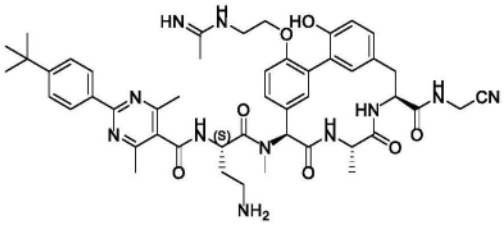
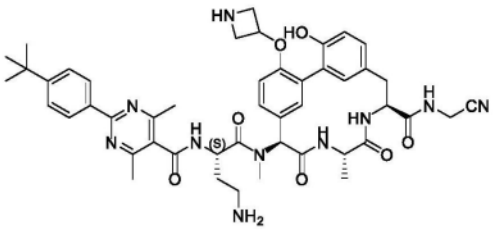
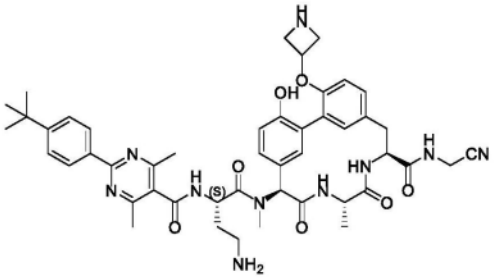
[1072]

化合物编号	名称	结构
592	rac-(8S,11S,14S)-4,17-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-3,18-二甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
593	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-3,18-二甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-4,17-双[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
594	rac-(8S,11S,14S)-4-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-18-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
595	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-(2-胍基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
596	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-(3-胍基丙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳	

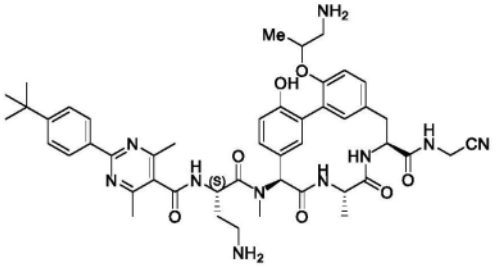
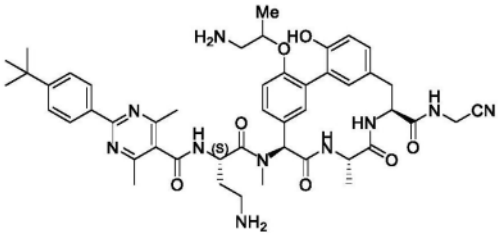
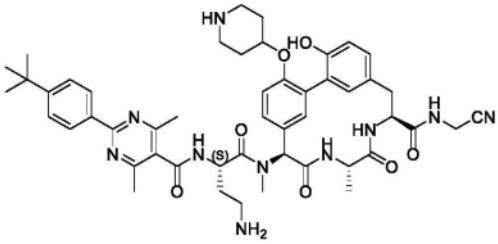
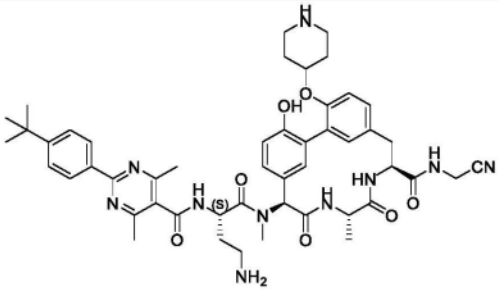
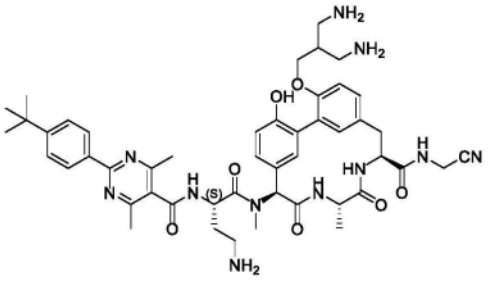
[1073]

化合物编号	名称	结构
	-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
597	rac-(8S,11S,14S)-3-(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
598	rac-(8S,11S,14S)-18-(3-氨基丙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
599	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-[甲脒基(甲基)氨基]乙氧基]-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
600	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-18-[2-(甲基氨基)乙氧基]-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
601	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(2-氨基乙基氨基)乙氧基]-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]	

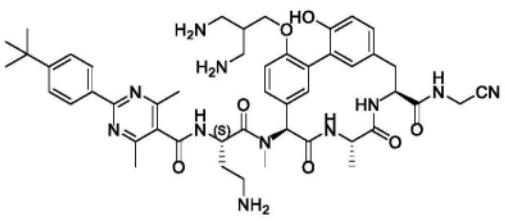
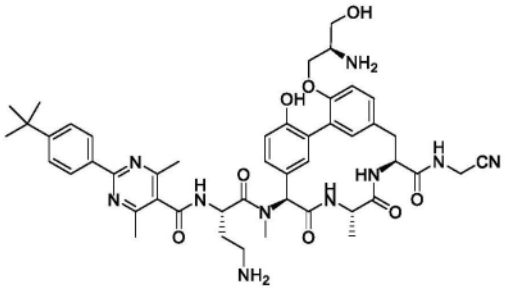
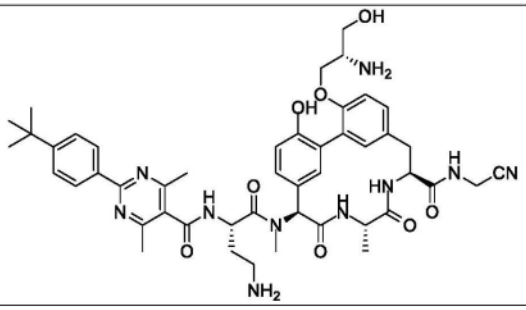
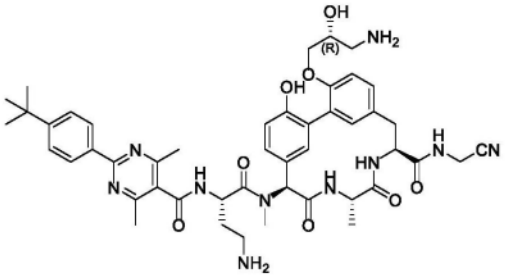
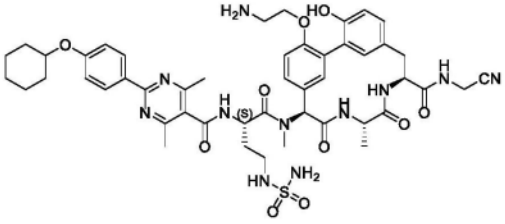
[1074]

化合物编号	名称	结构
	二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
602	rac-(8S,11S,14S)-18-[2-(3-氨基丙基氨基)乙氧基]-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
603	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-18-[2-(亚氨代乙酰基氨基)乙氧基]-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
604	rac-(8S,11S,14S)-18-(杂氮环丁烷-3-基氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
605	rac-(8S,11S,14S)-3-(杂氮环丁烷-3-基氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

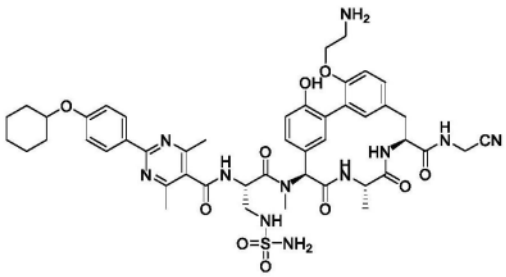
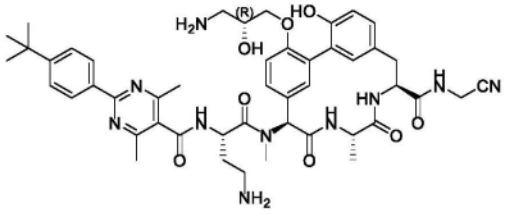
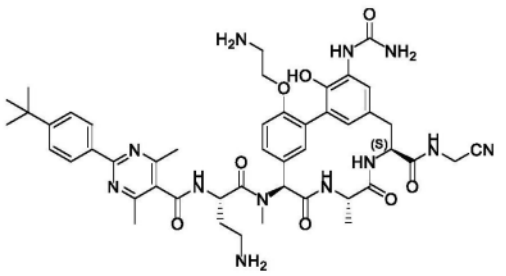
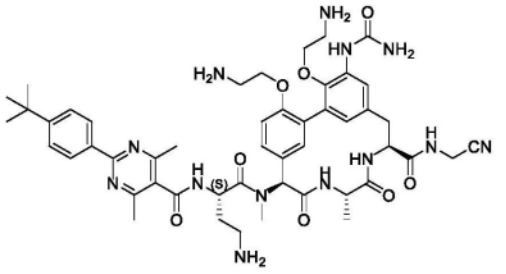
[1075]

化合物编号	名称	结构
606	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基-1-甲基-乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
607	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基-1-甲基-乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
608	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-18-(4-哌啶基氧基)-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
609	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3-(4-哌啶基氧基)-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
610	rac-(8S,11S,14S)-3-[3-氨基-2-(氨基甲基)丙氧基]-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

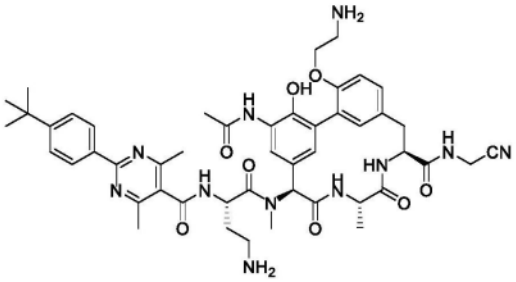
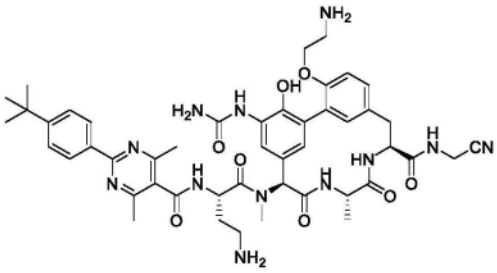
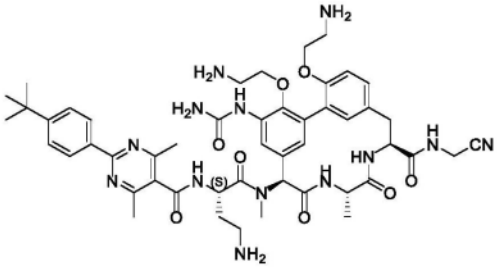
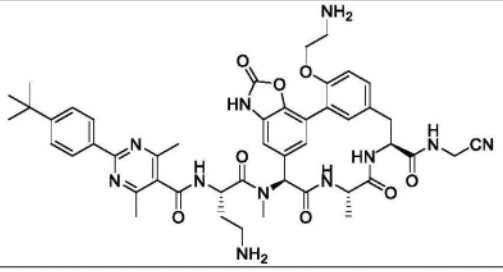
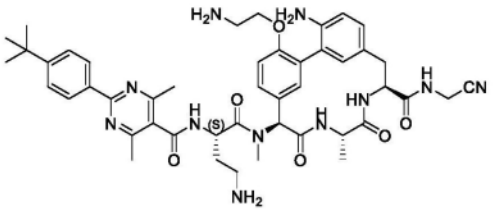
[1076]

化合物编号	名称	结构
611	rac-(8S,11S,14S)-18-[3-氨基-2-(氨基甲基)丙氧基]-N-(氨基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
612	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3-[rac-(2R)-2-氨基-3-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
613	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3-[rac-(2S)-2-氨基-3-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
614	rac-(8S,11S,14S)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-3-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
615	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-4-(氨磺酰基氨基)丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

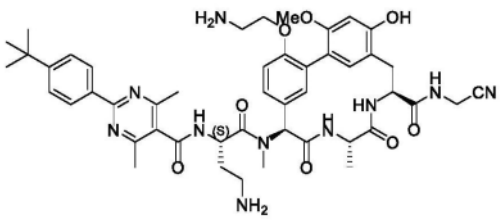
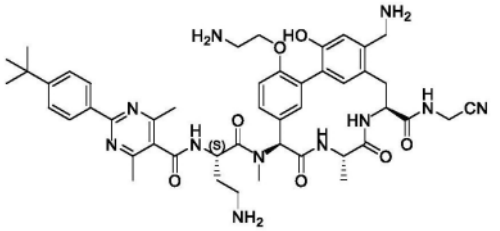
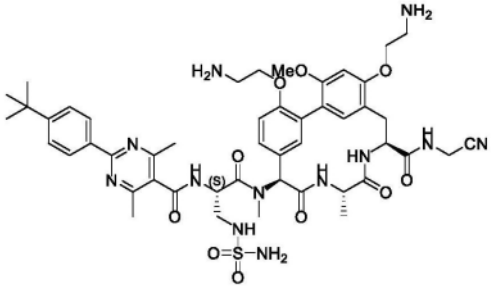
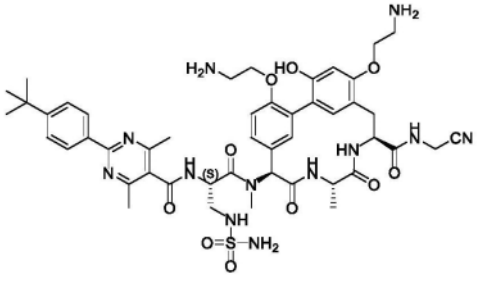
[1077]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
616	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
617	rac-(8S,11S,14S)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-18-[rac-(2R)-3-氨基-2-羟基-丙氧基]-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
618	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-4-脲基-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
619	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-4-脲基-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

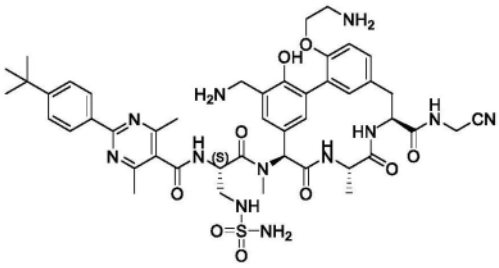
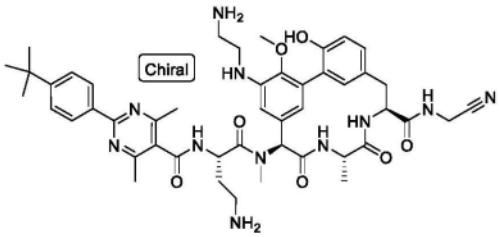
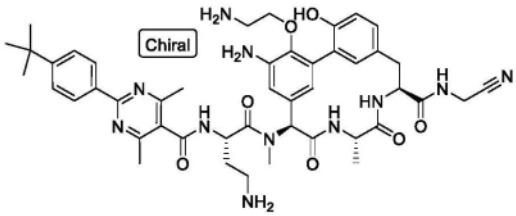
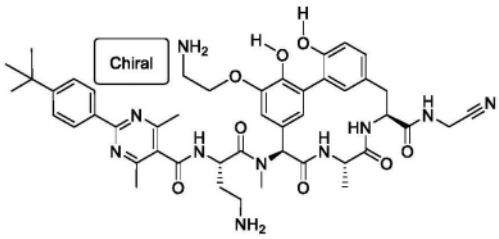
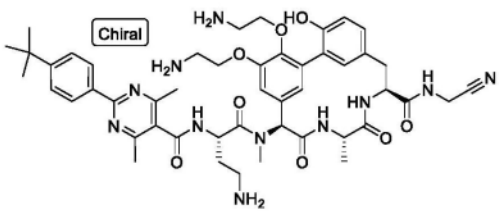
[1078]

化合物编号	名称	结构
620	rac-(8S,11S,14S)-17-乙酰胺基-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
621	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-17-脲基-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
622	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-17-脲基-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
623		
624	rac-(8S,11S,14S)-3-氨基-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氨基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

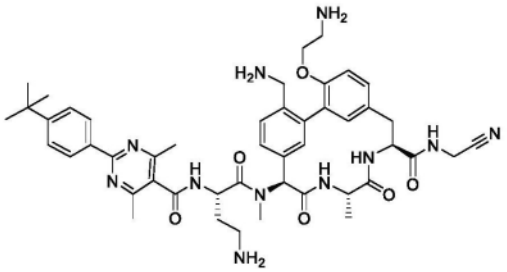
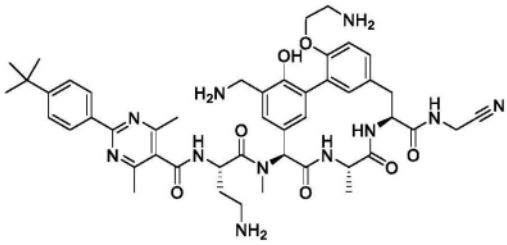
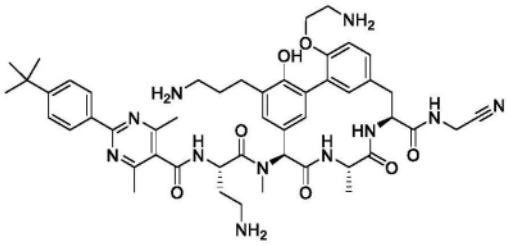
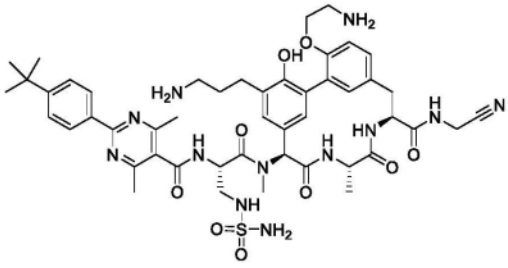
[1079]

化合物编号	名称	结构
625	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-5-羟基-3-甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
626	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-5-(氨基甲基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
627	rac-(8S,11S,14S)-5,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-甲氧基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
628	rac-(8S,11S,14S)-5,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

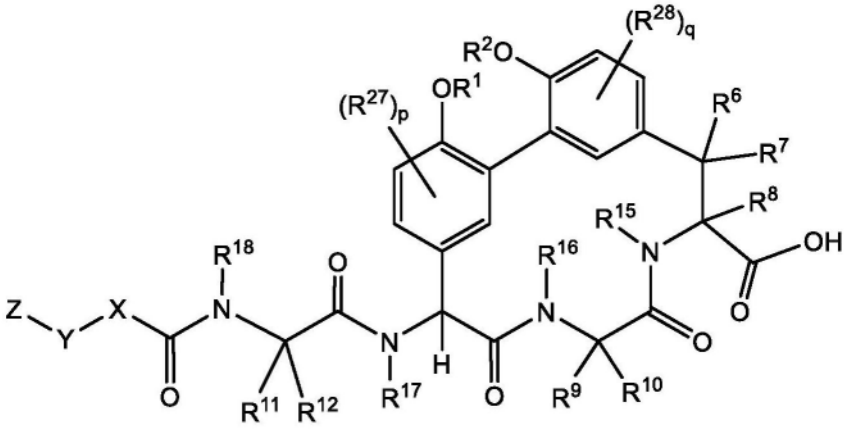
[1080]

化合物编号	名称	结构
629	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-17-(氨基甲基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
630	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-17-(2-氨基乙基氨基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-18-甲氧基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
631	(8S,11S,14S)-17-氨基-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-18-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
632	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-17-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3,18-二羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
633	(8S,11S,14S)-14-[[(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]-甲基-氨基]-17,18-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-3-羟基-11-甲基-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲	

[1081]

化合物编号	名称	结构
	酰胺	
634	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-18-(氨基甲基)-N-(氰基甲基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2,4,6(20),15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
635	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-17-(氨基甲基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
636	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-17-(3-氨基丙基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	
637	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-17-(3-氨基丙基)-N-(氰基甲基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-(氨磺酰基氨基)丙酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酰胺	

[1082] 在一方面，本文描述了式(V)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：

[1083] 

式(V)；

[1084] 其中：

[1085] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[1086] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[1087] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基，杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[1088] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[1089] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[1090] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[1091] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH{=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2){=}NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)$-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基N(H)C(O)(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基C(O)N(H)杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-C(O)-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[1092] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[1093] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[1094] X为任选取代的杂芳基；

[1095] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-

C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)烷基-、-C(O)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO_2(C_1-C_6)烷基-、-C(O)NH(C_1-C_6)烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(O)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO_2芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1096] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)N$R^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1097] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1098] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1099] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1100] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1101] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[1102] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1103] 每个R^{27}独立地为卤素、-N$R^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)N$R^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

[1104] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[1105] 每个R^{28}独立地为卤素、-N$R^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)N$R^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

[1106] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[1107] p为0、1或2；且

[1108] q为0、1或2。

[1109] 在一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[1110] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[1111] 在一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-N$R^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其

中R^{17}为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{17}为H。

[1112] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{18}为H。

[1113] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H。

[1114] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_2CH_3$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-(C_1-C_6)$卤代烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CH_2F$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-CHF_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为$-(C_3-C_6)$环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[1115] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H。

[1116] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_3$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-OR^{23}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2OH$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-CN$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CN$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-C(O)NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基$-N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为$-(C_1-C_6)$烷基-杂芳基。

[1117] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[1118] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[1119] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中p为1且R^{27}为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中q为0，p为1且R^{27}为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中q为1且R^{28}为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中p为0，q为1且R^{28}为任选取代的$-(C_1-C_6)$烷基。

[1120] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中p为0，且q为0。

[1121] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为H，且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$，且R^2为H。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为H，且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$，且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

[1122] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基，该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基，该取代基独立地选自-(C_1-C_6)烷基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基，该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基，该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基，该取代基独立地选自-(C_1-C_6)烷基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。

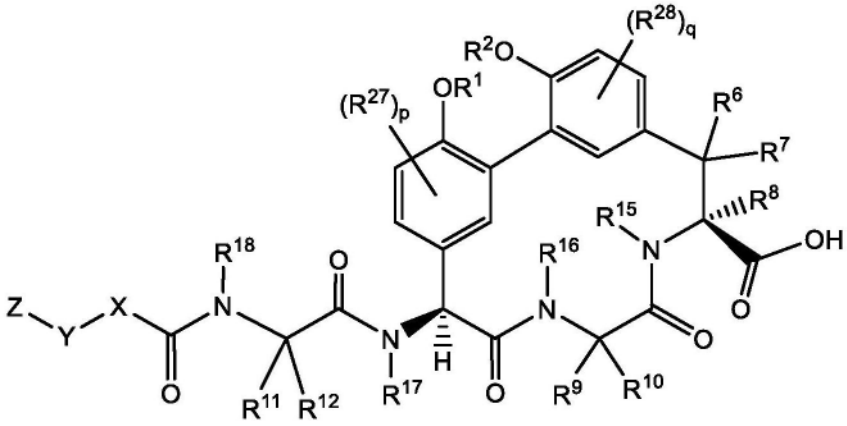
[1123] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Y为键。

[1124] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方

案中是式(V)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(V)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(V)化合物，其中Z为卤素。

[1125] 在另一个实施方案中是式(V)化合物，其具有式(Va)的结构：

[1126]



式(Va)；

[1127] 其中：

[1128] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[1129] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[1130] R^6、R^7和R^8各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基或-(C_1-C_6)烷基；

[1131] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[1132] R^{10}为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[1133] 或者R^9和R^{10}组合形成杂环烷基或环烷基环

[1134] R^{11}和R^{12}各自独立地为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-

NHC(O)$NR^{23}OR^{23}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CN、-$(C_1$-$C_6)$烷基-NR^{23}C(O)R^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$杂烷基-CO_2H、-$(C_1$-$C_6)$烷基-S(O)$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)CH=NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(NH_2)=NH、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)C(=NH)NH_2、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)S(O)$_2(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)N(H)[任选取代的$(C_2$-$C_6)$烷基]-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基N(H)C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)N(H)杂环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-C(O)-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)-$(C_1$-$C_6)$烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-N(H)杂环烷基或-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂芳基；

[1135] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[1136] R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_3$-$C_6)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_6)$烷基-C(O)OR^{23}或-$(C_1$-$C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[1137] X为任选取代的杂芳基；

[1138] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$(C_2$-$C_6)$烯基-、-$(C_2$-$C_6)$炔基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-、-O$(C_6$-$C_{10})$芳基-、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基-、-S$(C_1$-$C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1$-$C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1$-$C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N$(R^{24})$芳基-、任选取代的-N$(R^{24})$C(O)芳基-、任选取代的-N$(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1139] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-$(C_2$-$C_{12})$烯基、-CH=($(C_3$-$C_7)$环烷基)、-$(C_2$-$C_{12})$炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-S-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-O-$(C_3$-$C_{10})$[任选取代的$(C_3$-$C_7)$环烷基]、-O-$(C_1$-$C_6)$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_{12})$烷基-OR^{23}、-$(C_1$-$C_{12})$烷基-CN、-S-$(C_1$-$C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$$(C_1$-$C_{12})$烷基、-N$(R^{24})$C(O)$(C_1$-$C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3$-$C_7)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-$(C_3$-$C_7)$环烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1140] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-$(C_1$-$C_6)$烷基、-$(C_1$-$C_6)$杂烷基、-$(C_1$-$C_6)$烷基-CO_2H、-C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(O)O$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(O)O$(C_1$-$C_6)$卤代烷基、-C(=NH)$(C_1$-$C_6)$烷基、-C(=NH)N$(R^{31})_2$、-C(O)N$(R^{31})_2$或-SO_2N$(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1141] 每个R^{31}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1142] 每个R^{23}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

[1143] 每个R^{24}独立地为H或-$(C_1$-$C_6)$烷基；

[1144] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基；

[1145] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1146] 每个R^{27}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$烷基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氧基、任选取代的-$(C_1$-$C_6)$杂烷基氨基、-$(C_1$-$C_6)$烷氧基、-C(O)$(C_1$-$C_6)$烷基或-S(O)$_2(C_1$-$C_6)$烷基；

[1147] 或者R^1和R^{27}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[1148] 每个R^{28}独立地为卤素、-$NR^{23}R^{24}$、-NHC(O)R^{23}、-NHC(O)$NR^{23}R^{24}$、硝基、羟基、任选取代

的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氧基、任选取代的-(C_1-C_6)杂烷基氨基、-(C_1-C_6)烷氧基、-C(O)(C_1-C_6)烷基或-S(O)$_2$(C_1-C_6)烷基；

[1149] 或者R^2和R^{28}以及它们所附接的原子形成任选取代的5元或6元杂环烷基环；

[1150] p为0、1或2；且

[1151] q为0、1或2；

[1152] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^6、R^7和R^8为H。

[1153] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{15}和R^{16}为H。

[1154] 在一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{17}为H。

[1155] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{18}为H。

[1156] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H。

[1157] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{10}为H且R^9为H。

[1158] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H。

[1159] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物，其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是

式(Va)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^{12}为H且R^{11}为H。

[1160] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环且R^{12}为H。

[1161] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为卤素。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中q为0,p为1且R^{27}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为卤素。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中p为0,q为1且R^{28}为任选取代的-(C_1-C_6)烷基。

[1162] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中p为0,且q为0。

[1163] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

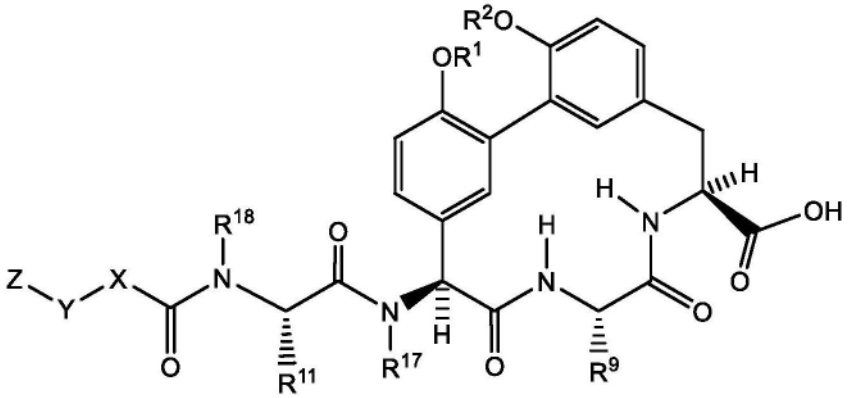
[1164] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被独立地选自-$(C_1-$

C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、$-NR^{25}R^{26}$或$-NO_2$。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。

[1165] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Y为键。

[1166] 在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Va)化合物,其中Z为卤素。

[1167] 在另一个实施方案中是式(V)化合物,其具有式(Vb)的结构:

[1168] 

式(Vb);

[1169] 其中:

[1170] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-$(C_1-C_6)$烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-$(C_1-C_6)$烷基-$[(C_1-C_6)$烷基-$NR^{21}R^{22}]_2$、-$(C_1-C_6)$杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[1171] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环；

[1172] R^9为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)卤代烷基或-(C_3-C_6)环烷基；

[1173] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)CH=NH$、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)=NH$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2(C_1-C_6)$烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)(C_1-C_6)$烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)-(C_1-C_6)$烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-(C_1-C_6)$烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[1174] 或者R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环；且R^{12}为H；

[1175] R^{17}和R^{18}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_3-C_6)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$或-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$；

[1176] X为任选取代的杂芳基；

[1177] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-$O(C_6-C_{10})$芳基-、-$N(R^{24})(C_1-C_6)$烷基-、-$N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-$N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$烷基-、-$C(O)(C_1-C_6)$烷基-、-$S(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2(C_1-C_6)$烷基-、-$C(O)NH(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基-、任选取代的-$C(O)N(R^{24})$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})C(O)$芳基-、任选取代的-$N(R^{24})SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1178] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-$N(R^{24})(C_1-C_{12})$烷基、-$N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$烷基、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-$(C_3-C_7)$环烷基、-$(C_1-C_6)$烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1179] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-$C(O)(C_1-C_6)$烷基、-$C(O)O(C_1-C_6)$烷基、-$C(O)O(C_1-C_6)$卤代烷基、-$C(=NH)(C_1-C_6)$烷基、-$C(=NH)N(R^{31})_2$、-$C(O)N(R^{31})_2$或-$SO_2N(R^{31})_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1180] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环

烷基环；

[1181] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1182] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1183] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[1184] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[1185] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为环丙基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{17}为H。

[1186] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{18}为H。

[1187] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-CH_2CH_3。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-(C_1-C_6)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-CH_2F。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-CHF_2。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为-(C_3-C_6)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为环丙基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^9为H。

[1188] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-N(H)S(O)$_2NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为-$CH_2N(H)S(O)_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}为H。

[1189] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^{11}和R^{18}组合形成任选取代的杂环烷基环。

[1190] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物，其中R^1和R^2各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷

基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2各自为H。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$,且R^2为H。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2各自为-$CH_2CH_2NH_2$。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH_2NH_2$且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为H且R^2为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为H且R^2为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$或-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2各自独立地为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为H,且R^2为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1为-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$,且R^2为H。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

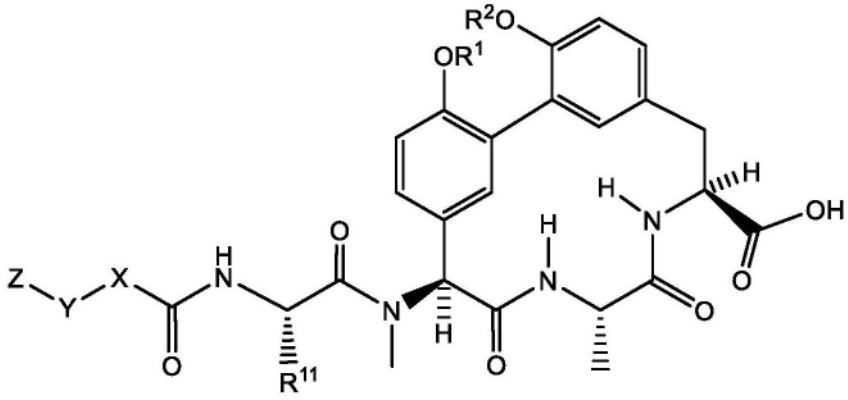
[1191] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$和-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-$NR^{25}R^{26}$或-NO_2。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。

[1192] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Y为键。

[1193] 在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方

案中是式(Vb)化合物,其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Vb)化合物,其中Z为卤素。

[1194] 在另一个实施方案中是式(V)化合物,其具有式(Vc)的结构:

[1195] 

式(Vc);

[1196] 其中:

[1197] R^1和R^2各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-$CH_2CH(OH)CH_2NH_2$、-CH_2CH(杂环烷基)CH_2NH_2、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)N(H)CH_2CN$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(R^{23})C(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)N(R^{23})$(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(=NH)NR^{21}R^{22}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{23}C(=NH)R^{23}$、-($C_1$-$C_6$)烷基-[($C_1$-$C_6$)烷基-$NR^{21}R^{22}$]$_2$、-($C_1$-$C_6$)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[1198] 或者R^1和R^2以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环;

[1199] R^{11}为H、-NH_2、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-SR^{23}、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$NHC(O)NR^{23}OR^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-O-(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-CN、-(C_1-C_6)烷基-$NR^{23}C(O)R^{23}$、-(C_1-C_6)烷基-$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)杂烷基-CO_2H、-(C_1-C_6)烷基-$S(O)$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-N(H)CH=NH、-(C_1-C_6)烷基-$C(NH_2)$=NH、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)C(=NH)NH_2$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)S(O)_2$(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$[任选取代的(C_2-C_6)烷基]-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$N(H)C(O)$(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_6)烷基$C(O)N(H)$杂环烷基、-(C_1-C_6)烷基$C(O)NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-$N(H)-C(O)$-

(C_1-C_6)烷基-$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-N(H)-(C_1-C_6)烷基C(O)$NR^{25}R^{26}$、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-N(H)杂环烷基或-(C_1-C_6)烷基-杂芳基；

[1200] X为任选取代的杂芳基；

[1201] Y为键、-O-、-S-、任选取代的-(C_1-C_6)烷基-、-(C_2-C_6)烯基-、-(C_2-C_6)炔基、-(C_1-C_6)烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O-(C_1-C_6)烷基-、-O(C_6-C_{10})芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-N($R^{24}$)C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)$(C_1-C_6)$烷基-、-S$(C_1-C_6)$烷基-、-$SO_2$$(C_1-C_6)$烷基-、-C(O)NH$(C_1-C_6)$烷基-、任选取代的-$(C_3-C_7)$环烷基-、任选取代的-C(O)N($R^{24}$)芳基-、任选取代的-N($R^{24}$)C(O)芳基-、任选取代的-N($R^{24}$)$SO_2$芳基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1202] Z为H、卤素、-NH_2、-CN、-CF_3、-CO_2H、-(C_1-C_{12})烷基、-(C_2-C_{12})烯基、-CH=((C_3-C_7)环烷基)、-(C_2-C_{12})炔基、-C(O)$NR^{25}R^{26}$、-O-(C_1-C_{12})烷基、-S-(C_1-C_{12})烷基、-O-(C_3-C_{10})[任选取代的(C_3-C_7)环烷基]、-O-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-OR^{23}、-(C_1-C_{12})烷基-CN、-S-(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})(C_1-C_{12})烷基、-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})烷基、任选取代的-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-(C_3-C_7)环烷基、-(C_1-C_6)烷基-杂环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[1203] 每个R^{21}和R^{22}独立地为H、-(C_1-C_6)烷基、-(C_1-C_6)杂烷基、-(C_1-C_6)烷基-CO_2H、-C(O)(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)烷基、-C(O)O(C_1-C_6)卤代烷基、-C(=NH)(C_1-C_6)烷基、-C(=NH)N(R^{31})$_2$、-C(O)N(R^{31})$_2$或-SO_2N(R^{31})$_2$；或者R^{21}和R^{22}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1204] 每个R^{31}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；或者两个R^{31}和它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[1205] 每个R^{23}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1206] 每个R^{24}独立地为H或-(C_1-C_6)烷基；

[1207] 每个R^{25}和R^{26}独立地为H或任选取代的-(C_1-C_6)烷基；

[1208] 或者R^{25}和R^{26}以及它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；以及

[1209] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-CH_3。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-OR^{23}。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CH_2OH。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-$NR^{21}R^{22}$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-NH_2。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-CH_2NH_2。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-CH_2CN。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-C(O)$NR^{25}R^{26}$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$CH_2CH_2C(O)NH_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-(C_1-C_6)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中R^{11}为-$(C_1-$

C_6)烷基-N(H)S(O)$_2$NR^{25}R^{26}。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{11}为-CH$_2$N(H)S(O)$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{11}为H。

[1210] 在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自独立地为H或-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自为H。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自独立地为-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为H,且R^{2}为-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22},且R^{2}为H。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为H,且R^{2}为-CH$_2$CH$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为-CH$_2$CH$_2$NH$_2$,且R^{2}为H。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自为-CH$_2$CH$_2$NH$_2$。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}且R^{2}为H。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为-CH$_2$CH$_2$NH$_2$且R^{2}为H。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为H且R^{2}为-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为H且R^{2}为-CH$_2$CH$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自独立地为H、-(C_1-C_6)烷基-NR^{21}R^{22}或-CH$_2$CH(OH)CH$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}各自独立地为-CH$_2$CH(OH)CH$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为H,且R^{2}为-CH$_2$CH(OH)CH$_2$NH$_2$。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}为-CH$_2$CH(OH)CH$_2$NH$_2$,且R^{2}为H。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中R^{1}和R^{2}以及它们所附接的原子形成任选取代的杂环烷基环。

[1211] 在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的杂芳基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-NR^{25}R^{26}和-NO$_2$。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为被取代基单取代或二取代的吡啶基,该取代基吡啶基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-NR^{25}R^{26}或-NO$_2$。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中X为被甲基单取代或二取代的吡啶基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,X为被取代基单取代或二取代的嘧啶基,该取代基独立地选自卤素、-CN、任选取代的-(C_1-C_6)烷基、任选取代的-O-(C_1-C_6)烷基、OR^{23}、-NR^{25}R^{26}或-NO$_2$。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,X为被独立地选自-(C_1-C_6)烷基的取代基单取代或二取代的嘧啶基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,X为被甲基单取代或二取代的嘧啶基。

[1212] 在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的(C_3-C_7)环烷基-。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为-O-。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物,其中Y为-(C_2-C_6)炔

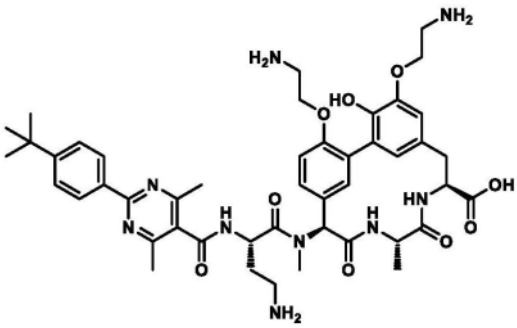
基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Y为-O-(C_1-C_6)烷基-。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Y为键。

[1213] 在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为-(C_1-C_{12})烷基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为正丁基、异丁基或叔丁基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为-O-(C_1-C_{12})烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为-O-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为-(C_2-C_{12})烯基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为被独立地选自-(C_1-C_8)烷基的取代基单取代或二取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为被正丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为被异丁基单取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为被叔丁基单取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为任选取代的-(C_3-C_7)环烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为任选取代的杂环烷基。在另一个实施方案中是式(Vc)化合物，其中Z为卤素。

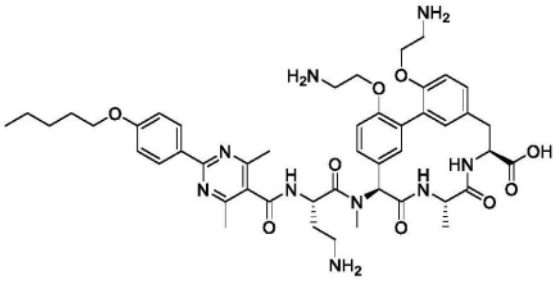
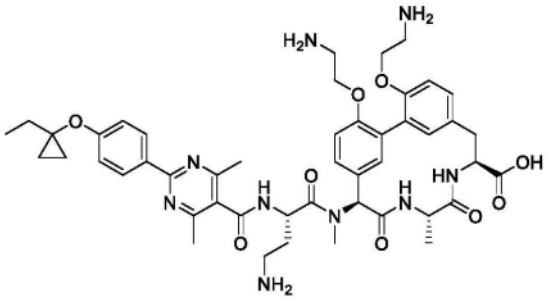
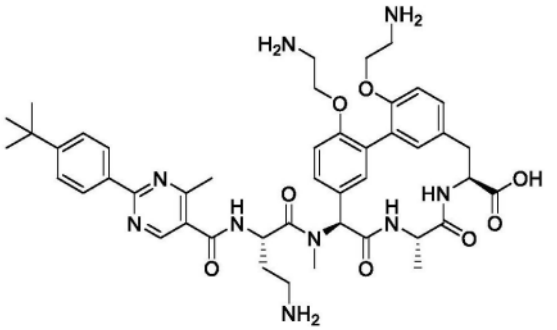
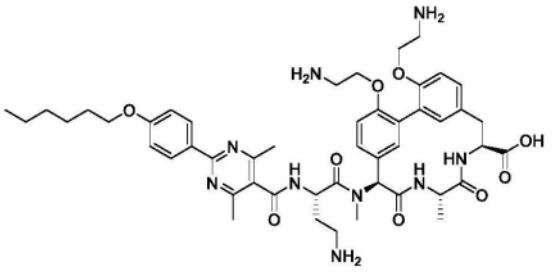
[1214] 在一些实施方案中，式(V)、(Va)、(Vb)和(Vc)化合物选自表2中的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[1215] 表2

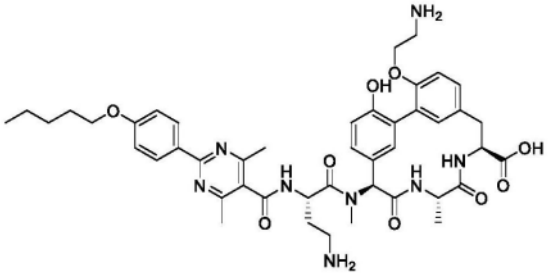
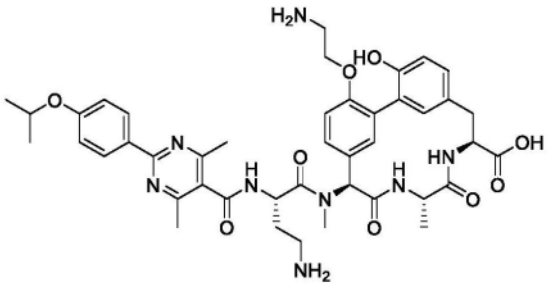
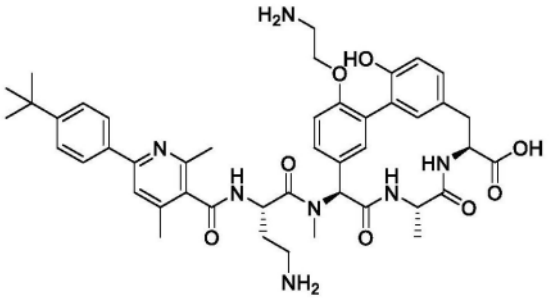
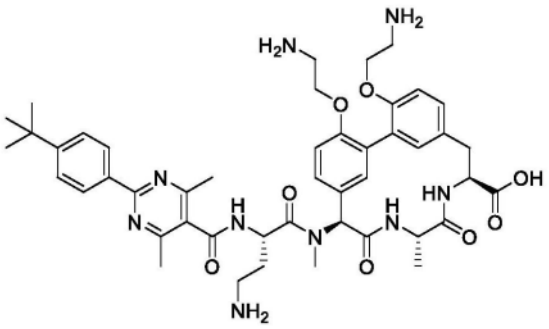
[1216]

化合物编号	名称	结构
563	rac-(8S,11S,14S)-4,18-双(2-氨基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2,4,6(20),15(19),16-六烯-8-甲酸	

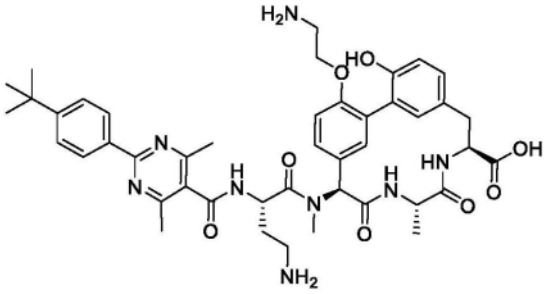
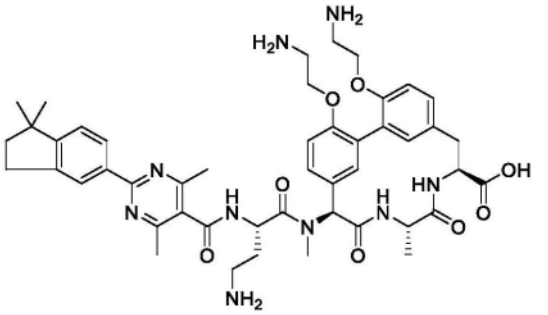
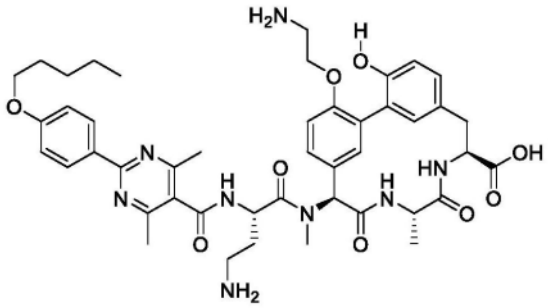
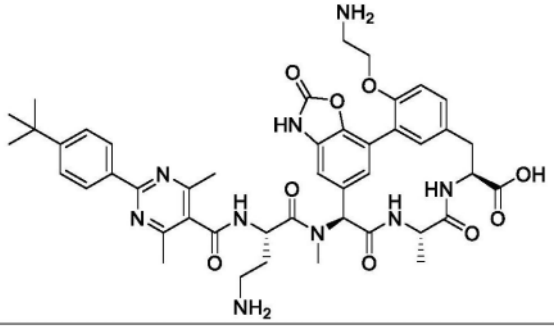
[1217]

化合物编号	名称	结构
638	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
639	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-[4-(1-乙基环丙氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
640	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
641	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-己氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	

[1218]

化合物编号	名称	结构
642	rac-(8S,11S,14S)-3-(2-氨基乙氧基)-18-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
643	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
644	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[6-(4-叔丁基苯基)-2,4-二甲基-吡啶-3-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
645	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	

[1219]

化合物编号	名称	结构
646	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
647	rac-(8S,11S,14S)-3,18-双(2-氨基乙氧基)-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[2-(1,1-二甲基茚满-5-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
648	rac-(8S,11S,14S)-18-(2-氨基乙氧基)-3-羟基-11-甲基-14-[甲基-[rac-(2S)-4-氨基-2-[[4,6-二甲基-2-(4-戊氧基苯基)嘧啶-5-羰基]氨基]丁酰基]氨基]-10,13-二氧代-9,12-二氮杂三环[13.3.1.12,6]二十碳-1(18),2(20),3,5,15(19),16-六烯-8-甲酸	
649		

[1220] 在另一方面是任何上述化合物的水合物或代谢物。

[1221] 在另一方面是包含任何上述化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[1222] 在本文所述的另一个方面是本文所述化合物在制备用于治疗患者中的细菌感染的药物中的用途。

[1223] 在另一方面是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法，该方法包括以足以对哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向哺乳动物施用抗细菌有效量的任何上述化合物。在一个实施方案中，该哺乳动物具有对arylomycin A2治疗具有抗性的与细菌相关的感染。在另一个实施方案中，该细菌感染的病原菌的种是涉及铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa)、荧光假单胞菌(Pseudomonas fluorescens)、食酸假单胞菌(Pseudomonas acidovorans)、产碱假单胞菌(Pseudomonas alcaligenes)、恶臭假单胞菌(Pseudomonas putida)、嗜麦芽糖寡养单胞菌(Stenotrophomonas maltophilia)、洋葱伯克霍尔德氏菌(Burkholderia cepacia)、嗜水气单胞菌(Aeromonas hydrophilia)、大肠杆菌(Escherichia coli)、氟氏柠檬酸杆菌(Citrobacter freundii)、鼠伤寒沙门氏菌(Salmonella typhimurium)、伤寒沙门氏菌(Salmonella typhi)、副伤寒沙门氏菌(Salmonella paratyphi)、肠炎沙门氏菌(Salmonella enteritidis)、痢疾志贺氏菌(Shigella dysenteriae)、弗氏志贺氏菌(Shigella flexneri)、索氏志贺氏菌(Shigella sonnei)、阴沟肠杆菌(Enterobacter cloacae)、产气肠杆菌(Enterobacter aerogenes)、肺炎克雷伯氏菌(Klebsiella pneumoniae)、产酸克雷伯氏菌(Klebsiella oxytoca)、粘质沙雷氏菌(Serratia marcescens)、土拉热弗朗西斯氏菌(Francisella tularensis)、摩氏摩根氏菌(Morganella morganii)、奇异变形菌(Proteus mirabilis)、普通变形菌(Proteus vulgaris)、产碱普罗威登斯菌(Providencia alcalifaciens)、雷氏普罗威登斯菌(Providencia rettgeri)、斯氏普罗威登斯菌(Providencia stuartii)、鲍氏不动杆菌(Acinetobacter baumannii)、乙酸钙不动杆菌(Acinetobacter calcoaceticus)、溶血不动杆菌(Acinetobacter haemolyticus)、小肠结肠炎耶尔森氏菌(Yersinia enterocolitica)、鼠疫耶尔森氏菌(Yersinia pestis)、假结核耶尔森氏菌(Yersinia pseudotuberculosis)、中间耶尔森氏菌(Yersinia intermedia)、百日咳博德特氏菌(Bordetella pertussis)、副百日咳博德特氏菌(Bordetella parapertussis)、支气管炎博德特氏菌(Bordetella bronchiseptica)、流感嗜血菌(Haemophilus influenzae)、副流感嗜血菌(Haemophilus parainfluenzae)、溶血嗜血菌(Haemophilus haemolyticus)、副溶血嗜血菌(Haemophilus parahaemolyticus)、杜氏嗜血菌(Haemophilus ducreyi)、多杀巴斯德氏菌(Pasteurella multocida)、溶血巴斯德氏菌(Pasteurella haemolytica)、卡他布兰汉氏球菌(Branhamella catarrhalis)、幽门螺杆菌(Helicobacter pylori)、胚胎弯曲杆菌(Campylobacter fetus)、空肠弯曲杆菌(Campylobacter jejuni)、大肠弯曲杆菌(Campylobacter coli)、布氏疏螺旋体(Borrelia burgdorferi)、霍乱弧菌(Vibrio cholerae)、副溶血弧菌(Vibrio parahaemolyticus)、侵肺军团菌(Legionella pneumophila)、单核细胞增生利斯特氏菌(Listeria monocytogenes)、淋病奈瑟氏球菌(Neisseria gonorrhoeae)、脑膜炎奈瑟氏球菌(Neisseria meningitidis)、金氏菌属(Kingella)、米勒氏菌属(Moraxella)、阴道加德纳氏菌(Gardnerella vaginalis)、脆弱拟杆菌(Bacteroides fragilis)、吉氏拟杆菌(Bacteroides distasonis)、拟杆菌3452A同源组(Bacteroides 3452A homology group)、普通拟杆菌(Bacteroides vulgatus)、卵形拟杆菌(Bacteroides ovalus)、多形拟杆菌(Bacteroides thetaiotaomicron)、单行拟杆菌(Bacteroides uniformis)、埃氏拟杆菌(Bacteroides eggerthii)、内脏拟杆菌(Bacteroides splanchnicus)、艰难梭菌(Clostridium difficile)、结核分枝杆菌

(Mycobacterium tuberculosis)、鸟分枝杆菌(Mycobacterium avium)、胞内分枝杆菌(Mycobacterium intracellulare)、麻风分枝杆菌(Mycobacterium leprae)、白喉棒杆菌(Corynebacterium diphtheriae)、溃疡棒杆菌(Corynebacterium ulcerans)、肺炎链球菌(Streptococcus pneumoniae)、无乳链球菌(Streptococcus agalactiae)、酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)、粪肠球菌(Enterococcus faecalis)、屎肠球菌(Enterococcus faecium)、金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus)、表皮葡萄球菌(Staphylococcus epidermidis)、腐生葡萄球菌(Staphylococcus saprophyticus)、中间葡萄球菌(Staphylococcus intermedius)、猪葡萄球菌猪亚种(Staphylococcus hyicus subsp.Hyicus)、溶血葡萄球菌(Staphylococcus haemolyticus)、人葡萄球菌(Staphylococcus hominis)或解糖葡萄球菌(Staphylococcus saccharolyticus)的感染。在另一个实施方案中,该细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。在另一个实施方案中,该细胞感染是lepB介导的感染。在进一步的实施方案中,该细菌感染是涉及革兰氏阳性菌的感染。

[1224] 在进一步的实施方案中是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法,该方法包括向哺乳动物施用对于任何前述治疗方法的第二治疗剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂不是SpsB抑制剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、β-内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素、粘杆菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。

[1225] 在一些实施方案中是一种治疗患者、优选人类中的细菌感染的方法,其中该治疗包括施用治疗或药理学有效量的以下组合:1)β-内酰胺抗生素;和2)式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐;和3)药学上可接受的载体。在β-内酰胺抗生素与式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物联用的实施方案中,该β-内酰胺抗生素可以是碳青霉烯、头孢菌素、头霉素、单酰胺菌素或青霉素。在本发明方法中有用的示例性碳青霉烯抗生素包括厄他培南、亚胺培南、比阿培南和美罗培南。在本发明方法中有用的示例性头孢菌素抗生素包括头孢比普、头孢洛林、头孢匹罗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻肟和头孢曲松(ceftriazone)。在本发明方法中有用的示例性青霉素抗生素包括氨苄西林、阿莫西林(amoxacillin)、哌拉西林、苯唑西林、氯唑西林、甲氧西林和萘夫西林。在本发明的一些实施方案中,该β-内酰胺可与β-内酰胺酶抑制剂一起施用。在本发明的一些实施方案中,该碳青霉烯可以与DHP抑制剂如西司他丁一起施用。

[1226] 在式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与β-内酰胺抗生素联用的本发明各个实施方案中,该β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可以依次或同时施用。优选地,该β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物一起施用。当同时施用时,该β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可以在同一制剂中或在不同的制剂中施用。当依次施用时,该β-内酰胺或式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物中的任一种可以

先施用。在施用第一化合物后，例如在1-60分钟内，例如，在1、2、3、4、5、10、15、30或60分钟内，施用另一化合物。在本发明的一个方面，当使用β-内酰胺酶抑制剂时，它可以单独施用，或在含有式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物和/或β-内酰胺抗生素制剂中施用。在本发明的一个方面，当使用DHP抑制剂提高碳青霉烯的稳定性时，它可以单独施用，或在含有式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物和/或碳青霉烯制剂中施用。

[1227] 本文进一步描述了药物组合物，其包含式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物、药学上可接受的载体和任选的β-内酰胺抗生素。在使用组合的实施方案中，β-内酰胺抗生素和式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物的存在量使得它们的组合构成治疗有效量。由于式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物的增强效应，组合中存在的β-内酰胺抗生素的量可以小于β-内酰胺抗生素的单独使用量。在某些实施方案中，该组合物进一步包含β-内酰胺酶抗生素。

[1228] 在β-内酰胺抗生素为碳青霉烯的其它实施方案，提供了一种药物组合物，其包含碳青霉烯抗生素，DHP抑制剂，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物，和药学上可接受的载体。在β-内酰胺抗生素为碳青霉烯的一些实施方案中，该碳青霉烯抗生素优选选自厄他培南、亚胺培南和美罗培南。

[1229] 在一些实施方案中是用于治疗细菌感染的式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物，其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合，用于治疗细菌感染。在一些实施方案中是用作治疗细菌感染的药物的式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物，其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合，用作治疗细菌感染的药物。在一些实施方案中是用于制备治疗细菌感染的药物的式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物，其与包括β-内酰胺抗生素在内的一种或多种额外的治疗剂联合，用于制备治疗细菌感染的药物。

[1230] 在本文描述的一些实施方案中，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可通过诱导抗药菌株如MRSA对抗细菌剂的敏感性而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。在一些实施方案中，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可通过减少对抗药菌株的治疗效果所需的抗细菌剂剂量而增强β-内酰胺抗细菌剂的活性。例如，如果式(I)、(I')、(I(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、

(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物降低抗细菌剂在敏感株中的最小抑制浓度(MIC)(其中MIC是抗细菌剂完全抑制生长的最低浓度),则这样的治疗可有利于实现抗细菌剂给药量的减少(可减轻抗生素的副作用),或降低给药频率。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可增强诸如碳青霉烯等抗细菌剂的活性,以防止具有抗性亚群的异质细菌群体中抗性亚群的出现。

[1231] 可使用增效剂来增强其临床效力受到抗性菌株越来越普遍的限制的抗细菌剂的活性。在本文描述的一些实施方案中,使用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物作为增效剂,其中式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物可以与β-内酰胺抗生素一起(同时或依次)施用,以允许有效治疗涉及抗性菌的感染,或减少治疗感染所需的抗细菌剂的量。

[1232] 在一个实施方案中是表现出抗生素活性的本文所述的化合物,该抗生素活性可用于治疗细菌感染,例如,仅举例而言,金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的各种菌株,包括对许多已知的抗生素具有抗性的种,诸如抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、抗万古霉素肠球菌(VRE)、多药耐药性屎肠球菌、抗大环内酯类金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌以及抗利奈唑胺金黄色葡萄球菌和屎肠球菌。

[1233] 抗甲氧西林金黄色葡萄球菌

[1234] 金黄色葡萄球菌,一种球形细菌,是葡萄球菌感染的最常见原因。已知金黄色葡萄球菌引起从轻微的皮肤感染(诸如丘疹、脓疱病、疖肿(boil)、蜂窝织炎、毛囊炎、疖、痈、烫伤样皮肤综合征、脓肿)到危及生命的疾病(诸如肺炎、脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎、中毒性休克综合征和败血症)的一系列疾病。此外,金黄色葡萄球菌是院内感染的最常见原因之一,常常引起术后伤口感染。

[1235] 甲氧西林在20世纪50年代后期引进,用于治疗由抗青霉素金黄色葡萄球菌引起的感染。先前已经报道:金黄色葡萄球菌分离株已经获得了对甲氧西林的抗性(抗甲氧西林金黄色葡萄球菌,MRSA)。甲氧西林抗性基因(mecA)编码在易感染菌株中不存在的甲氧西林抗性青霉素结合蛋白。mecA携带于可动遗传因子——葡萄球菌盒式染色体mec(SCCmec)上,其中的四种形式已描述为在大小和遗传组成上不同。甲氧西林抗性青霉素结合蛋白引起对β-内酰胺抗生素的抗性,并排除了它们在MRSA感染期间的临床使用。

[1236] 在一个方面中是用于治疗具有抗性细菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一个实施方案中,所述细菌是革兰氏阳性细菌。在另一个实施方案中,该革兰氏阳性细菌是金黄色葡萄球菌。在进一步的实施方案中,该金黄色葡萄球菌是β-内酰胺抗生素抗性或难治性的。在再进一步的实施方案中,该β-内酰胺抗生素属于青霉素类。在进一步的实施方案中,该β-内酰胺抗生素是甲氧西林。在再一个实施方案中,受试者具有抗甲氧西林金黄色葡萄球菌的细菌。在一个实施方案中,该β-内酰胺抗生素是氟氯西林。在另一个实施方案中是用于治疗具有抗双氯西林细菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的

盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是双氯西林难治性的。本文还公开了用于治疗具有抗甲氧西林细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者已确定为具有抗甲氧西林细菌。在一个实施方案中，针对抗甲氧西林细菌筛查受试者。在另一个实施方案中，通过鼻培养进行受试者的筛查。在进一步的实施方案中，抗甲氧西林细菌通过擦拭受试者的鼻孔并分离该细菌来进行检测。在另一个实施方案中，采用实时PCR和/或定量PCR来确定受试者是否具有抗甲氧西林细菌。

[1237] 在一个实施方案中是用于治疗具有第一代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是第一代头孢菌素难治性的。在一个实施方案中，该细菌对第一代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢乙腈(cefacetrile)具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢羟氨苄具有抗性。在又一个实施方案中，该细菌对头孢氨苄具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢来星具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢洛宁具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢噻啶具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢噻吩具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢匹林具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢曲嗪具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢氮氟(cefazaflur)具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢西酮具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢唑啉具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢拉定具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢沙定具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢替唑具有抗性。

[1238] 在一个实施方案中是用于治疗具有第二代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是第二代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第二代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢克洛具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢尼西具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢罗齐具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢呋辛具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢唑喃具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢美唑具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢替坦具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢西丁具有抗性。

[1239] 在一个实施方案中是用于治疗具有第三代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是第三代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第三代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢卡品具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢达肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢地尼具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢托仑具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢克肟具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢甲肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢地嗪具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻肟具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢咪唑具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢泊肟具有抗性。在另一个实施方案中，

该细菌对头孢特仑具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢布烯具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻呋具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻林具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢唑肟具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢曲松具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢哌酮具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢他啶具有抗性。

[1240] 在一个实施方案中是用于治疗具有第四代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是第四代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第四代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢克定具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢吡肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢瑞南具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢噻利具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢唑兰具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢匹罗具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌是头孢喹肟难治性的。

[1241] 在一个实施方案中是用于治疗具有碳青霉烯抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该受试者是碳青霉烯难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对碳青霉烯具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对亚胺培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对美罗培南具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对厄他培南具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对法罗培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对多立培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对帕尼培南具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对比阿培南具有抗性。

[1242] 万古霉素中介和抗万古霉素金黄色葡萄球菌

[1243] 万古霉素中介金黄色葡萄球菌和抗万古霉素金黄色葡萄球菌是万古霉素治疗难治性抗微生物剂抗性葡萄球菌的特定类型。将万古霉素MIC为4-8μg/mL的金黄色葡萄球菌分离株归类为万古霉素中介的，而将万古霉素MIC≥16μg/mL的分离株归类为抗万古霉素的(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS.Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.第十六版信息增刊(Sixteenth informational supplement).M100-S16.Wayne,PA:CLSI,2006)。

[1244] 如本文所使用的，术语“最小抑制浓度”(MIC)是指抑制细菌分离株在体外生长所需要的抗生素的最低浓度。用于确定抗生素的MIC的常用方法是制备几个含有抗生素的系列稀释液的试管，然后接种所关注的细菌分离株。抗生素的MIC由显示无浊度(无生长)的最低浓度的试管来确定。

[1245] 在一个方面中是治疗具有细菌感染的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该细菌感染包括万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约4至约8μg/mL的MIC。在另一个实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约4μg/mL的MIC。在再一个实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约5μg/mL的MIC。在进一步的实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约6μg/mL的MIC。在

再进一步的实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约7μg/mL的MIC。在一个实施方案中，该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约8μg/mL的MIC。

[1246] 在另一个方面是治疗具有细菌感染的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该细菌感染包括抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中，该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约16μg/mL的MIC。在另一个实施方案中，该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约≥16μg/mL的MIC。在再一个实施方案中，该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约20μg/mL的MIC。在进一步的实施方案中，该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约25μg/mL的MIC。

[1247] 在一个实施方案中，用本文所描述的化合物治疗的状况包括但不限于：心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎(neningitis)、皮肤和皮肤组织感染、泌尿生殖道感染、脓肿和坏死性感染。在另一个实施方案中，本文公开的化合物用于治疗诸如但不限于以下的状况：糖尿病足感染、褥疮、烧伤感染、动物或人咬伤伤口感染、协同坏死性坏疽(synergistic-necrotizing gangrene)、坏死性筋膜炎、与肠屏障损伤(breeching)相关的腹腔内感染、与肠屏障损伤(breeching)相关的盆腔感染、吸入性肺炎和手术后伤口感染。在另一个实施方案中，本文所列出的状况归因于、包含或导致VISA和/或VRSA的存在。

[1248] 抗万古霉素肠球菌

[1249] 肠球菌是正常存在于人肠内和女性生殖道内并通常在环境中发现的细菌。这些细菌有时会引起感染。在一些情况下，肠球菌已变为万古霉素抗性的(也称为抗万古霉素肠球菌或VRE)。万古霉素抗性的常见形式发生在涉及获得一组基因的肠球菌菌株中，该基因编码的蛋白质指引肽聚糖前体合并D-Ala-D-Lac而不是D-Ala-D-Ala。肠球菌显示的万古霉素抗性的六种不同类型是：Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E和Van-F。在一些情况下，Van-A VRE对万古霉素和替考拉宁均具有抗性，而在其它情况下，Van-B VRE对万古霉素具有抗性但对替考拉宁敏感；在其它情况下，Van-C对万古霉素具有部分抗性并对替考拉宁敏感。

[1250] 在一个方面中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该肠球菌已发展出万古霉素抗性。在一个实施方案中，该受试者先前已采用万古霉素治疗了持续的一段时间。在另一个实施方案中，该受试者已入院治疗。在又一个实施方案中，该受试者具有减弱的免疫系统，诸如在重症监护室或在癌症或移植病房的患者。在进一步的实施方案中，该受试者已经受外科手术，例如，腹部或胸部手术。在再进一步的实施方案中，该受试者已有VRE定植(colonized)。在一个实施方案中，该受试者使用医疗器材使得感染已经发生。在另一个实施方案中，该医疗器材是导尿管或中央静脉内(IV)导管。

[1251] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该肠球菌具有Van-A抗性。

[1252] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-

(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该肠球菌具有Van-B抗性。

[1253] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法，该方法包括向受试者施用式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，其中该肠球菌具有Van-C抗性。

[1254] 给药和药物组合物

[1255] 本文所描述的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本文所述化合物(即，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)中任一个的化合物)。如本文所使用的，术语“药学上可接受的载体”意指任何类型的无毒的、惰性固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包封材料或调配助剂。可作为药学上可接受的载体的物质的一些实例是糖，诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，诸如可可脂和栓剂蜡；油，诸如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和大豆油；二醇类，诸如丙二醇；酯类，诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，诸如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液；其它无毒的相容性润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，并且根据配制者的判断，组合物中也可存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。本文所描述的药物组合物可经口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、药膏或滴剂)、颊部，或作为用于吸入的口或鼻喷雾剂或液体气雾剂或干粉制剂施用于人和其它动物。

[1256] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除了活性化合物外，液体剂型任选地含有在本领域中常用的惰性稀释剂，例如，水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外，口服组合物还可包括佐剂，诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[1257] 可注射的制剂(例如无菌可注射的水性或油性悬浮液)任选地根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射制剂任选地为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如，作为在1,3-丁二醇中的溶液。任选使用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。为达到这个目的，可采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外，在制备可注射制剂过程中使用脂肪酸诸如油酸。

[1258] 可注射制剂可以进行灭菌，例如通过细菌截留过滤器进行过滤或通过以无菌固体组合物的形式与消毒剂混合，该无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中。

[1259] 为了延长药物的效果，通常期望从皮下或肌肉内注射来减慢药物的吸收。这任选

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

[1260] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂，该栓剂可通过将本文所描述的化合物(即式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)中任一个的化合物)与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，所述非刺激性赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体，并因此在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[1261] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质相混合：a)填充剂或增量剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸，b)粘合剂例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶，c)保湿剂诸如甘油，d)崩解剂诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠，e)溶解迟延剂诸如石蜡，f)吸收促进剂诸如季铵化合物，g)湿润剂例如乙酰基醇和单硬脂酸甘油酯，h)吸附剂诸如高岭土和膨润土，和i)润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型任选地包含缓冲剂。

[1262] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[1263] 片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(诸如肠溶衣和药物配制领域已知的其它包衣)来制备。它们任选地包含遮光剂，并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分，任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物质和蜡。

[1264] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[1265] 活性化合物还可与如上所述的一种或多种赋形剂处于微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(例如肠溶衣、控释包衣和药物制剂领域已知的其它包衣)进行制备。在此类固体剂型中，活性化合物任选地与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常情况下，此类剂型任选地包括除惰性稀释剂以外的另外的物质，例如制片润滑剂和其它制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，该剂型任选地包含缓冲剂。它们任选地包含遮光剂，并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分，任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物质和蜡。

[1266] 用于本文所述化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载

体和任选需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。还考虑眼科制剂、滴耳剂等。

[1267] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂除本文所述的活性化合物以外还可以含有赋形剂，诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[1268] 本文所述的组合物任选地被配制成用于作为液体气雾剂或可吸入干粉递送。液体气雾剂制剂任选地主要雾化成能够被递送到末端和呼吸性细支气管的颗粒大小，细菌驻留在具有支气管感染如慢性支气管炎和肺炎的患者的该部位。病原菌通常存在于整个气道至支气管、细支气管和肺实质，尤其是在末端和呼吸性细支气管中。在感染恶化过程中，细菌也可存在于肺泡中。液体气雾剂和可吸入干粉制剂优选经整个支气管树递送至末端细支气管，最终至实质组织。

[1269] 本文所述的雾化制剂任选地使用诸如喷射、振动多孔板或超声雾化器的气雾剂形成装置来递送，优选选择该装置以允许形成质量中间平均直径主要在1至5μ之间的气雾剂颗粒。此外，所述制剂优选具有平衡的摩尔渗透压离子强度和氯化物浓度以及最小的可雾化体积，该可雾化体积能够将有效剂量的本文所述化合物(即，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)中任一个的化合物)递送至感染部位。此外，雾化的制剂优选地不会负面地损害气道的功能并且不会引起不期望的副作用。

[1270] 适合于本文所述气雾制剂的给药的雾化装置包括，例如喷射、振动多孔板、超声雾化器和激发干粉吸入器，该装置能够将制剂雾化成颗粒大小主要在1-5μ的大小范围内的气雾剂颗粒。本申请中的“主要地”意指所有生成的气雾剂颗粒中的至少70％，但优选超过90％是在1-5μ范围内。喷射雾化器通过用气压将液体溶液破碎成气雾剂小液滴而工作。震动多孔板雾化器通过使用由快速振动多孔板产生的声波真空将溶剂小液滴挤出通过多孔板而工作。超声雾化器通过将液体剪切成小气雾剂液滴的压电晶体而工作。各种合适的设备是可以获得的，包括，例如，AeroNeb™和AeroDose™振动多孔板雾化器(AeroGen,Inc.,Sunnyvale,California)、Sidestream®雾化器(Medic-Aid Ltd.,West Sussex,England)、Pari LC®和Pari LCStar®喷射雾化器(Pari Respiratory Equipment,Inc.,Richmond,Virginia)和Aerosonic™(DeVilbiss Medizinische Produkte(Deutschland)GmbH,Heiden,Germany)和UltraAire®(Omron Healthcare,Inc.,Vernon Hills,Illinois)超声雾化器。

[1271] 在一些实施方案中，本文所述的化合物(即式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)中任一个的化合物)被配制成作为局部粉剂和喷雾剂使用，该局部粉剂和喷雾剂除本文所述的化合物外还含有赋形剂，如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂任选地含有常规推进剂如氯氟烃。

[1272] 透皮贴剂具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过在恰当的介质中溶解或分散化合物而制成。吸收增强剂也可以用于增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过在聚合物基质或凝胶中分散化合物来控制速率。

[1273] 根据本文所述的治疗方法，通过以实现所期望的结果所需要的量和时间向患者施

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

[1274] 以单剂量或分剂量向人或其它哺乳动物施用的本文所述化合物(即，式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)中任一个的化合物)的日总剂量可以是，例如，从0.01到50mg/kg体重的量，或者更通常的是从0.1到25mg/kg体重的量。单剂量组合物可含有这样的量或其因数以构成日剂量。通常，本文所述的治疗方案包括每天以单剂量或多剂量向需要此类治疗的患者施用约10mg至约2000mg本文所述的化合物。

[1275] 实施例

[1276] 本文公开的化合物是通过在以下所示的反应方案中描述的方法制备的。本文提供的程序与具有本领域普通技术的有机合成化学家的知识相结合，在一些实施方案中用于制备如本文所公开和请求保护的全范围的化合物。

[1277] 在制备这些化合物中所用的起始材料和试剂可由商业供应商如Aldrich Chemical Co.(Milwaukee,Wis.)、Bachem(Torrance,Calif.)或Sigma(St.Louis,Mo.)获得，或通过本领域技术人员已知的方法按照在诸如以下的参考文献中阐述的程序制得：Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991)；Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增补(Elsevier Science Publishers,1989)；Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991)，March的Advanced Organic Chemistry(John Wiley and Sons,第4版)和Larock的Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。这些方案仅仅说明一些方法，通过所述方法在一些实施方案中合成本文公开的化合物，并且可以对这些方案进行多种修改，且将向参考本公开内容的本领域技术人员建议所述修改。如果需要，可以使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等常规技术分离并纯化起始材料和中间体以及反应的最终产物。这类材料可以使用包括物理常数和光谱数据在内的常规手段来表征。通常以甲酸作为添加剂使用AcCN/H_2O通过反相HPLC将化合物分离为甲酸盐。在一些情况下，在没有甲酸的情况下进行纯化，并将该化合物分离为游离碱。

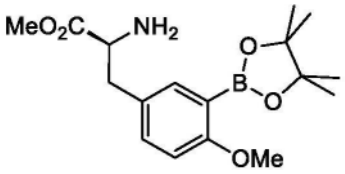
[1278] LCMS分析方法如下：

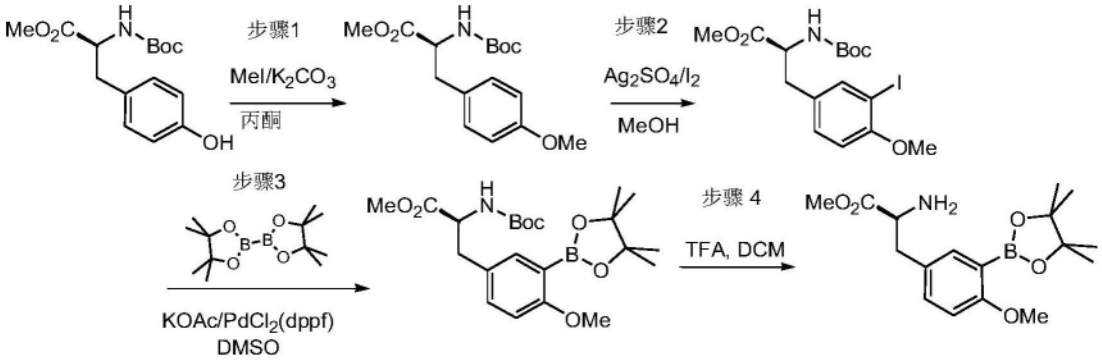
[1279] LCMS(方法5-95AB,ESI)：ESI，5％AcCN/H_2O，0.7min；至95％AcCN/H_2O，0.4min；1.5mL/min,Merck RP-18e,2x 25mm。

[1280] LCMS(方法10-80AB,2min,ESI)：ESI，10％AcCN/H_2O(0.04％TFA)，0.9min至80％AcCN/H_2O(0.04％TFA)，然后保持0.6min；1.2mL/min,Xtimate C18,3μm,2.1x 30mm)。

[1281] LCMS(方法10-80AB,7min,ESI)：ESI，10％AcCN/H_2O(0.04％TFA)，6min至80％AcCN/H_2O(0.04％TFA)，然后保持0.9min；0.8mL/min,Xtimate C18,3μm,2.1x 30mm)。

[1282] 实施例A:(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯的合成

[1283] 

[1284] 

[1285] 步骤1:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(100g,0.323mol)在丙酮(2.0L)中的溶液中添加K_2CO_3(37g,0.34mol)。在添加后,逐滴添加MeI(32mL,0.97mol),在室温下搅拌反应混合物72小时并通过TLC监测。该反应还未进行完全,因此向反应混合物中添加NaOH(0.1当量)。在2小时后,反应完成。过滤固体并去除溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中,并用H_2O洗涤,用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(100g,95.4%)。

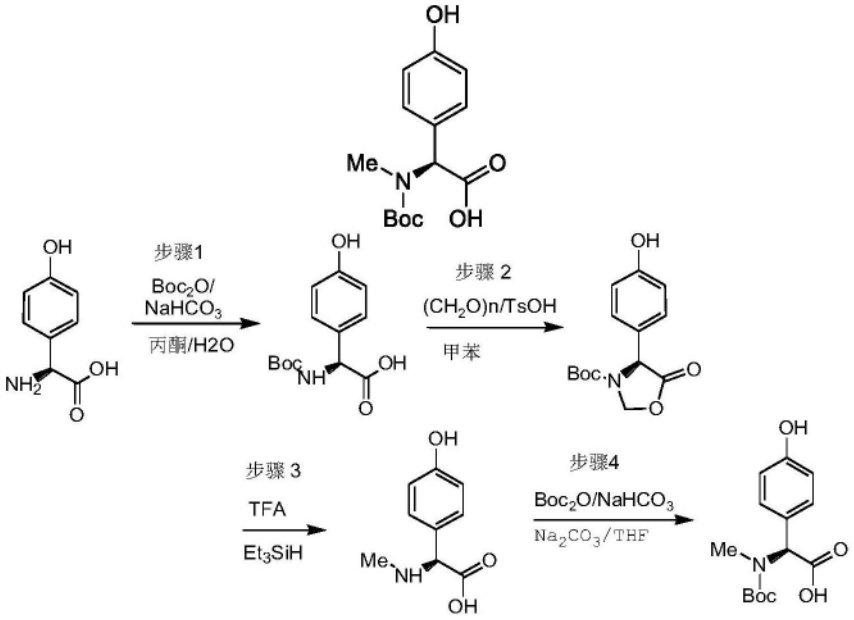
[1286] 步骤2:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(80g,各40g x 2,以单独的两批运行,总计259mmol)的甲醇(1.5L,在两个烧瓶的每一个中)溶液中顺序添加Ag_2SO_4(85g,272mmol,1/2添加到各烧瓶中)和I_2(72g,283mmol,1/2添加到各烧瓶中)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过LCMS监测反应。当所有(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯耗尽时,添加10%(w/w)硫代硫酸钠溶液直到反应变为浅黄色。过滤固体并通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇。向各批中添加水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。针对所述两批合并粗物质,并且通过急骤硅胶柱色谱法(25%然后35%然后40%在己烷中的乙酸乙酯)将它们一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(97g,89%)。

[1287] 步骤3:在氩气下将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(92g,在单独的两批中各运行46g,211mmol)溶解于无水DMSO(1.5L,每批添加1/2)中,并向溶液中添加双(频哪醇合)二硼(80.5g,317mmol,每批添加1/2)和KOAc(103g,1.05mol,每批添加1/2)。将此混合物用氩气脱气20分钟,然后添加Pd(dppf)Cl_2(4.6g,6mmol,每批添加1/2)。将该混合物用氩气脱气5次,然后将其保持在氩气下并加热至80℃持续3小时。TLC显示反应完成,将反应混合物冷却至室温并过滤。将反应混合物溶解在EA中,并用H_2O洗涤。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。然后合并各批次并通过急骤硅胶柱色谱法(3%在己烷中的乙酸乙酯,然后20%至25%在己烷中的乙酸乙酯)一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(70g,76%)。

[1288] 步骤4:将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(22g,50.6mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)中,并用三氟乙酸(50mL)处理。在室温下搅拌该反应混合物并通过HPLC监测该反应。当所有起始材料已经耗尽时,蒸发溶剂,添加DCM,并添加Na_2CO_3以中和TFA。过滤混合物,浓缩溶液。将DCM添加至浓缩的油中,将混合物在0℃下冷却1小时,此时过滤形成的固体沉淀物。浓缩滤液,得到(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯。该材料无需进一步纯化而使用。

[1289] 实施例B:(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸的合成

[1290] 

[1291] 步骤1:向(S)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸(100g,0.6mol,1当量)在丙酮(400mL)和水(400mL)的混合物中的搅拌混合物中加入二碳酸二叔丁酯(130.5g,0.6mol,1当量)和$NaHCO_3$(75.4g,0.9mol,1.5当量)。使该混合物在25℃下搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后,用5%柠檬酸(pH-3)将该混合物酸化。过滤该混合物,并将滤饼用水洗涤,然后干燥,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(140g,87.5%)。该粗产物无需进一步纯化而直接使用。

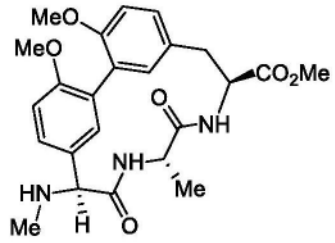
[1292] 步骤2:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(45g,0.17mol)在无水苯(500mL)中的溶液中添加低聚甲醛(75.6g,0.84mol,5当量)和对甲苯磺酸(1.6g,8.5mmol,0.05当量)。然后将附接有冷凝器的Dean-Stark仪器装配至烧瓶的顶部,并在大约120℃下加热该混合物直至LC-MS显示反应完成,然后冷却该反应并蒸发苯。残余物在乙酸乙酯中溶解,用饱和$NaHCO_3$(2x 150mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,并过滤。去除溶剂,得到(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,76.5%)。

[1293] 步骤3:将(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,0.13mol,1当量)在0℃下溶解在三氟乙酸(75mL)中,然后用三乙基硅烷(80mL,4当量)处理。在室温下搅拌该混合物过夜。在LC-MS显示该反应完成后,蒸发TFA,得到(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸,其无需进一步纯化而使用。

[1294] 步骤4:将所得到的(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸溶解于水(85mL)中,

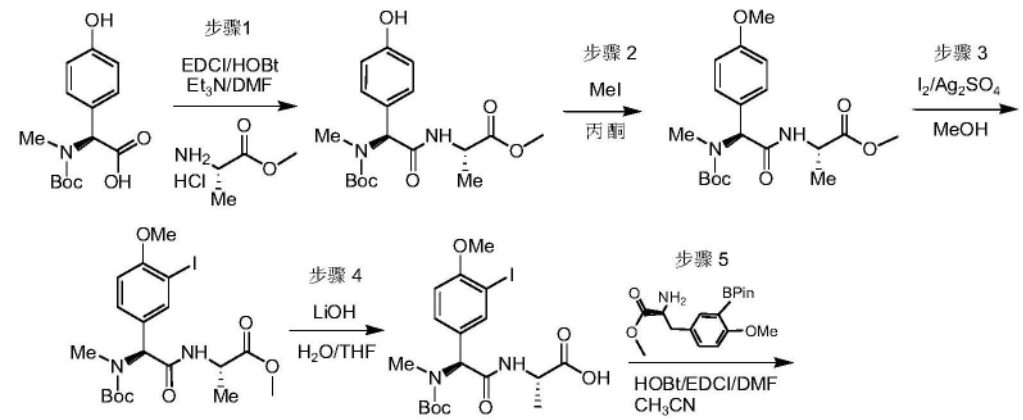
向该溶液中添加固体$NaHCO_3$直至pH达到7。将溶液冷却至0℃，然后添加Na_2CO_3直至pH达到9。将二碳酸二叔丁酯(28.3g，1.0当量)的THF(75mL)溶液添加到混合物中。使该混合物升温至室温并搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后，蒸发THF。该水性溶液用己烷萃取2次，然后用柠檬酸酸化至pH＝3～4。然后用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取酸化的溶液。将合并的有机层用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g，经2步97％)。

[1295] 实施例C:化合物101-B的合成



101-B

[1296]



[1297] 步骤1:向(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g，0.12mol)的DMF(300mL)溶液中添加三乙胺(18.4mL，0.14mol，1.1当量)、HOBt(16.2g，0.12mol，1当量)、Ala-OMe HCl(19.5g，0.14mol，1.1当量)和EDC(26.7g，0.14mol，1.1当量)，并且将该反应搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后，添加水和EtOAc。用EtOAc(3×150mL)萃取水层，并用5％柠檬酸(pH-3)、饱和$NaHCO_3$(水溶液)、水和盐水洗涤合并的有机层。然后该合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩，得到呈白色泡沫的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(30g，65.8％)。粗产物无需进一步纯化而直接用于下一步。

[1298] 步骤2:向(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(30g,82mmol)的丙酮(400mL)溶液中添加K_2CO_3(56.6g,0.41mol,5当量)和碘甲烷(20.8mL,0.41mol,5当量),该反应在回流下搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后,将该反应冷却至室温并过滤该混合物。浓缩滤液并在水和乙酸乙酯中溶解残余物。用EtOAc(3x 150mL)萃取水相。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色泡沫的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(28g,90%)。

[1299] 步骤3:向(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(85g,0.22mol,1当量)的甲醇(1000mL)溶液中顺序添加Ag_2SO_4(72.6g,0.23mol,1.05当量)和I_2(59.6g,1.05当量)。在LC-MS显示反应完成后,添加10%(w/w)硫代硫酸钠的溶液直至反应变为浅黄色。通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇,然后加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3x 300mL)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(100g,88.5%)。

[1300] 步骤4:向在THF(300mL)中的(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯(25g,49.4mmol,1当量)中添加0.2M LiOH(500mL,98.8mmol,2当量)。搅拌该溶液直到TLC显示所有起始材料已经耗尽。添加5%柠檬酸(pH-3)至pH-3,然后通过旋转蒸发来蒸发THF。用EtOAc(3x 100mL)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸(23g,94.6%),其无需进一步纯化而直接使用。

[1301] 步骤5:向(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(6.5g,19.4mmol,1当量)和(S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸(10g,20.3mmol,1.05当量)在乙腈:DMF(2.2:1,168mL)中的溶液中添加HOBt(6.5g,48.5mmol,2.5当量)和EDC(8.1g,42.7mmol,2.2当量)。在室温下搅拌反应过夜。在LC-MS显示反应完成后,添加稀柠檬酸(pH-3)并用EtOAc(3x 150mL)萃取水层。然后将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$溶液、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。过滤该混合物,并浓缩滤液,得到粗产物(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯,其无需进一步纯化而直接使用。

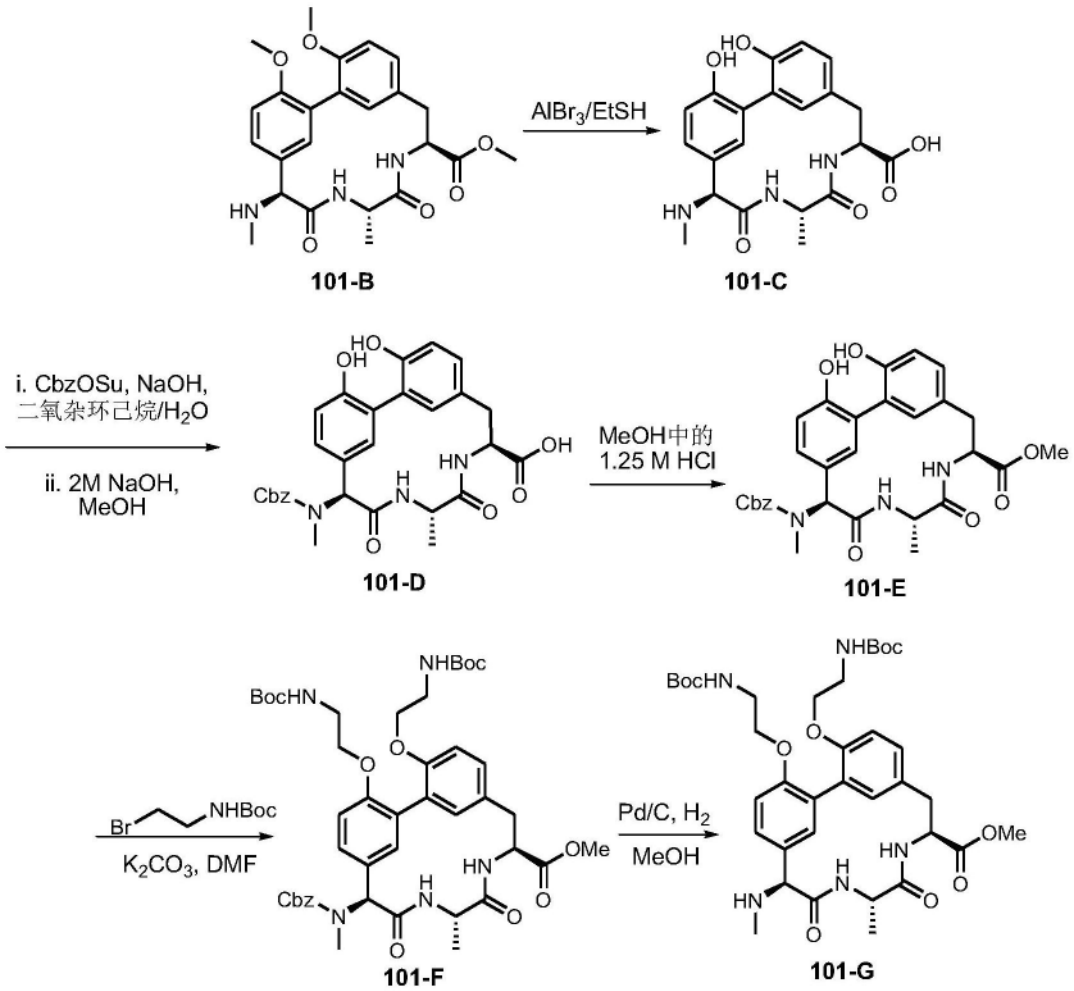
[1302] 步骤6:将(6S,9S,12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯(16g,19.4mmol,1当量)和$NaHCO_3$(16.3g,0.19mol)密封于具有冷凝器的烧瓶中并置于氩气氛下。然后,通过用真空和Ar的循环吹扫在圆烧瓶中的DMF(600mL)若干次,然后向DMF中加入$PdCl_2$(dppf)(3.3g,4.5mmol)。该反应溶液然后用Ar脱气15分钟。然后,将溶解在DMF中的$PdCl_2$(dppf)的溶液经由注射器转移至包含底物和$NaHCO_3$的烧瓶中。所得混合物经历真空和Ar的若干循环,然后加热至120℃过夜。在LCMS显示反应完成后,在真空下蒸发DMF。对粗物质进行简短的柱色谱法(在PE中的40%EA)以去除大部分Pd种类(species),然后通过制备型HPLC纯化,得到化合物101-A(2.1g,19.5%,经2步)。

[1303] 步骤7:向化合物101-A(2.1g,3.78mmol)在DCM(25mL)中的搅拌溶液中添加TFA(2mL)。通过TLC监测该反应,当起始材料耗尽时,在真空下蒸发溶剂。然后将残余物溶解于

EtOAc中，将有机层用饱和$NaHCO_3$(10mL)洗涤，经硫酸钠干燥并浓缩，得到化合物101-B(1.7g，98.8%)。MS(ESI)m/z 456.2$(M+H)^+$。

[1304] 实施例D:化合物101-G的合成

[1305]



[1306] 步骤1:在N_2、0℃下，向化合物101-B(5.0g，11.0mmol)在EtSH(116mL，1.61mol)中的溶液中缓慢添加$AlBr_3$(165mL，165mmol)。将混合物搅拌18h。减压去除挥发物，并将残余物用水(50mL)猝灭，将其进一步用DCM(20mL x 3)洗涤。通过制备型HPLC纯化(乙腈1-20%/0.1%TFA水溶液)水层，得到呈白色固体的化合物101-C(4.5g，99.2%产率)。

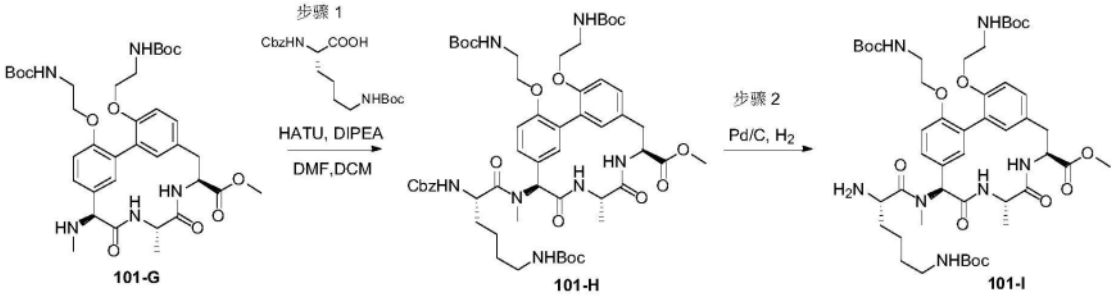
[1307] 步骤2:向化合物101-C(4.7g，8.9mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H_2O(9:1，165mL)中的溶液中滴加1N NaOH直至pH约为11。然后添加溶解于1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的Cbz-OSu(6.66g，26.7mmol)的溶液。搅拌1h后，向反应中添加NaOH(1.07g，26.7mmol)，随后添加MeOH(60mL)。将所得混合物搅拌20分钟。然后向反应中添加稀柠檬酸(10%v/v，50mL)，用EtOAc(3x 150mL)萃取水层，将合并的有机层用盐水(3x 100mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到粗产物。将残余物用DCM(50mL)稀释，并过滤悬浮液，得到所需化合物(3.2g)。将DCM相浓缩，并将残余物用硅胶柱纯化(用EtOAc中的10～20%甲醇洗脱)，得到所需化合物(1.0g)。合并各批，得到呈白色固体的化合物101-D(4.2g，86.1%产率)。

[1308] 步骤3:向化合物101-D(4.3g，7.85mmol)中添加1.25M HCl在MeOH(128mL)中的溶液，并将反应在0℃下搅拌。去除挥发物，得到呈白色固体的化合物101-E(4.15g，94.1%产率)，其直接用于下一步。

[1309] 步骤4:在0℃下,向化合物101-E(3.9g,6.94mmol)和K_2CO_3(14.4g,104mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(15.6g,69.5mmol)。将混合物在室温下搅拌48h。过滤该混合物,并用EtOAc(500mL)稀释滤液。将EtOAc层用盐水(2x 400mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc),得到呈白色固体的化合物101-F(4.8g,81.5%产率)。

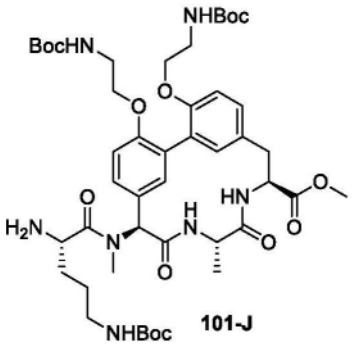
[1310] 步骤5:在室温下,向化合物101-F(4.8g,5.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加碳负载的10%Pd/C(1.26g,1.18mmol)。在氢气氛(15psi)、相同温度下将反应混合物搅拌1h。然后浓缩滤液,得到呈白色固体的化合物101-G(4.0g,99%产率)。

[1311] 实施例E:化合物101-I、101-J、101-K和101-L的合成

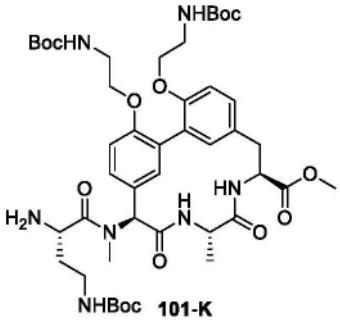
[1312] 

[1313] 步骤1:向化合物101-G(3.5g,4.9mmol)和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸(2.4g,6.4mmol)在DCM(30mL)中的0℃溶液中添加HATU(3.7g,9.8mmol)和DIPEA(1.9g,14.7mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温,并搅拌2h。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,将其用盐水(100mL x 3)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的化合物101-H(5.3g,99%产率)。

[1314] 步骤2:使用化合物101-H(1.5g,1.4mmol),使用实施例D进行氢化步骤,得到呈白色固体的化合物101-I(1.2g,93%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711,$[M+H]^+$=942.6。

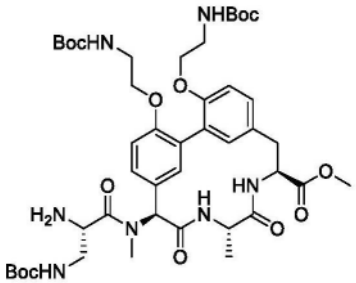
[1315] 

[1316] 如上所述,由化合物101-G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物101-J。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.841,$[M+H]^+$=928.4。

[1317] 

101-K

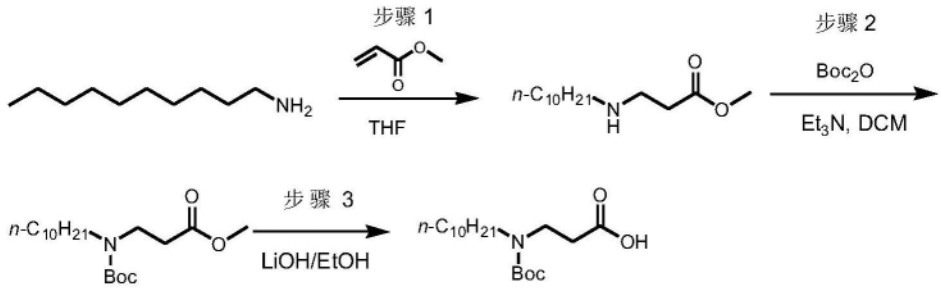
[1318] 如上所述，由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸制备化合物101-K。LCMS(方法5-95AB,ESI)：t_R＝0.838,$[M+H]^+$＝914.5。

[1319] 

101-L

[1320] 如上所述，由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸制备化合物101-L。LCMS(方法5-95AB,ESI)：t_R＝0.833,$[M+H]^+$＝900.5。

[1321] 实施例F:3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸的合成

[1322] 

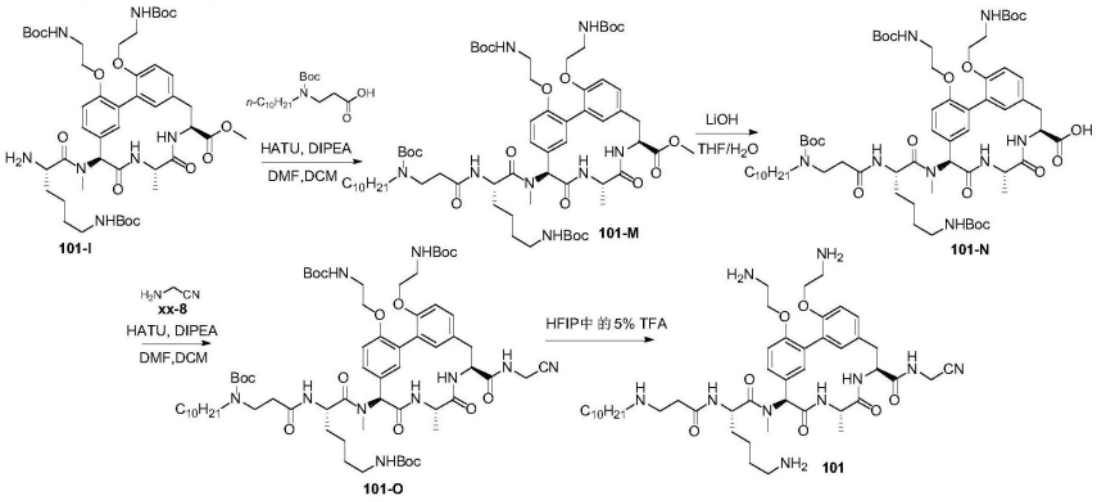
[1323] 在0℃下，向丙烯酸甲酯(2.2g,26mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加癸-1-胺(6g,38mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在30℃下搅拌48h。浓缩所得溶液，得到3-(癸基氨基)丙酸甲酯(6.4g)。

[1324] 步骤2：在0℃下，向3-(癸基氨基)丙酸甲酯粗品(6.4g,15mmol)和Et_3N(4g,40mmol)在DCM(30mL)中的溶液中滴加Boc_2O(5.7g,26mmol)在DCM(20mL)中的溶液。然后使反应混合物逐渐升温至30℃，并搅拌18h。反应完成后，添加H_2O(50mL)，并将所得水层进一步用DCM(50mL×2)萃取。浓缩合并的有机层，并将残余物用硅胶柱纯化(PE/EtOAc＝50/1～20/1)，得到呈无色油状物的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(6.5g,73%)。

[1325] 步骤3：在0℃下，向3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(8.2g,23.9mmol,粗品)在EtOH(40mL)中的溶液中添加LiOH(1.15g,48mmol)在H_2O(20mL)中的溶液。然后使反应混合物逐渐升温至30℃，并搅拌18h。反应完成后，减压去除EtOH。然后将剩余的水溶液用6N HCl调节至pH＝2～3,随后用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的EtOAc层经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到呈无色油状物的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸(7g,88.6%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.47-3.43(t,J＝6.8Hz,2H),3.19-3.15(t,J＝7.2Hz,2H),2.61(brs,2H),1.51-

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

[1326] 实施例G:化合物101的合成

[1327] 

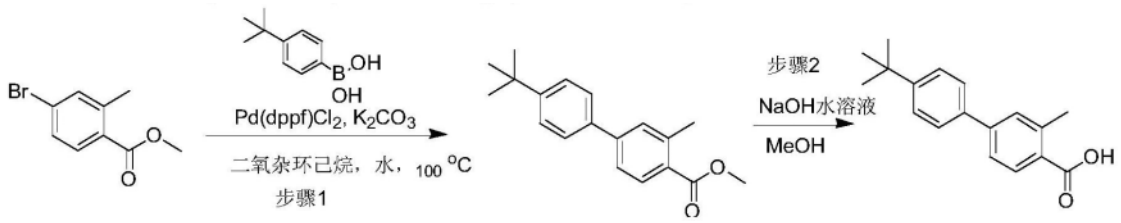
[1328] 步骤1:对化合物101-I(1.0g,1.27mmol)和3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸(504mg,1.53mmol)施加实施例E,得到呈白色固体的化合物101-M(1.3g,82％产率)。

[1329] 步骤2:在0℃下,向化合物101-M(1.3g,1.04mmol)在THF/H_2O(40mL,1:1)中的溶液中添加LiOH一水合物(87mg,2.07mmol)。使混合物逐渐升温至室温,并搅拌1h。减压去除大部分THF,并将所得混合物用饱和柠檬酸调节为pH＝5,将其进一步用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到呈白色固体的化合物101-N(1.1g,86％产率)。

[1330] 步骤3和4:在搅拌的同时,向化合物101-N(180mg,0.15mmol)、氨基乙腈盐酸盐(31mg,0.33mmol)和DIPEA(38mg,0.29mmol)在DCM/DMF(3mL,2:1)中的0℃溶液中添加HATU(56mg,0.15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。减压去除大部分DCM,并将残余物倾入水(10mL)中,将其用EtOAc(20mLx 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩成残渣,将其用急骤色谱柱纯化,得到呈白色固体的化合物101-O(140mg,76％)。

[1331] 将化合物101-O(130mg,0.10mmol)添加至含5％TFA的HFIP(6.5mL)中,并将该混合物在室温下搅拌2h。减压去除挥发物,并将所得粗品用DMF(5mL)重新溶解,将其用固体$NaHCO_3$中和。然后将滤液通过HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物101(54mg,60％产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.710,M+H^+＝877.6;^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.51(brs,2H,HCOOH),7.28-7.25(m,2H),7.20(d,J＝8Hz,1H),7.18(d,J＝8Hz,1H),6.90(brs,1H),6.84(brs,1H),6.37(s,1H),4.82-4.79(m,3H),4.28-4.20(m,4H),4.21(s,2H),3.33-3.26(m,2H),3.26-3.16(m,5H),3.16-3.12(m,1H),3.11-2.95(m,2H),2.95-2.91(m,2H),2.90(s,3H),2.73-2.66(m,2H),1.75-1.65(m,6H),1.64-1.51(m,1H),1.50-1.16(m,18H),0.92(t,J＝6.8Hz,3H)。

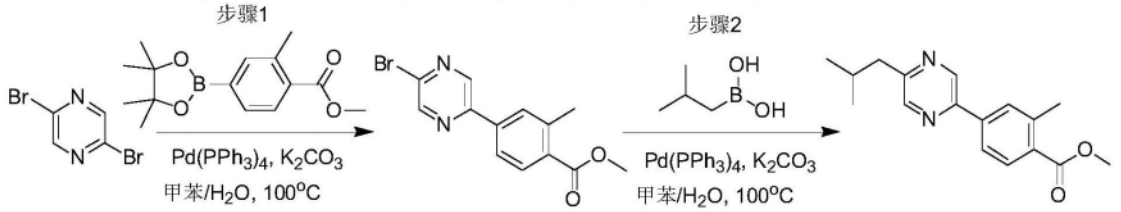
[1332] 实施例H:4'-(叔丁基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸的合成

[1333] 

[1334] 步骤1:向4-叔丁基苯硼酸(151.6mg,0.85mmol)在1,4-二氧杂环已烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(181.0mg,1.31mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(47.9mg,0.07mmol)和4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0mg,0.65mmol)。将反应混合物在N_2、100℃下搅拌2h,并浓缩。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收,并用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法纯化(在石油醚中的5%EtOAc,Rf=0.7),得到呈无色油状物的4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120mg,64.9%产率)。LCMS(5-95AB_1.5min);t_R=0.972min,$[M+H]^+$=281.9。

[1335] 步骤2:使4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120.0mg,0.430mmol)水解,得到呈白色固体的4'-(叔丁基)-3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸(100mg,0.3726mmol,87.7%产率)。

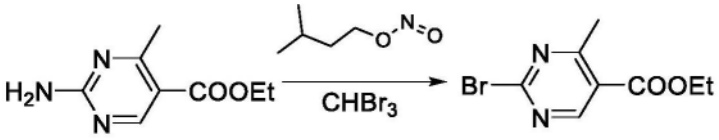
[1336] 实施例I:4-(5-异丁基吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯的合成

[1337] 

[1338] 向2,5-二溴吡嗪(200.0mg,0.84mmol)在甲苯(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(348.6mg,2.52mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(232.2mg,0.84mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(97.2mg,0.08mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h,并过滤。将滤液用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(80mL x 3)和盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的7.5%EtOAc),得到呈白色固体的4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150mg,58.1%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.81(s,1H),8.75(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),3.93(s,3H),2.70(s,3H)。

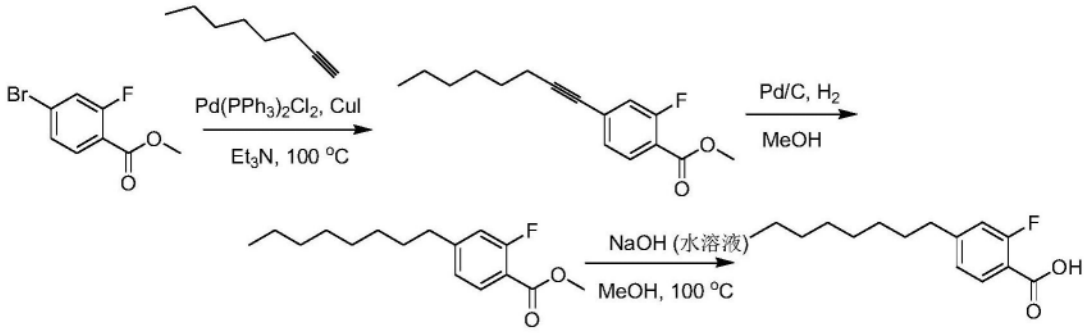
[1339] 向异丁基硼酸(99.6mg,0.98mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(56.4mg,0.05mmol)、碳酸钾(202.5mg,1.47mmol)和4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0mg,0.49mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h,并过滤。将滤液用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(80mL x 3)和盐水(80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的9.5%EtOAc,Rf=0.4),得到呈黄色油状物的4-(5-异丁基吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(52mg,37.4%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.956min,$[M+H]^+$=284.9。

[1340] 实施例J:2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯的合成

[1341] 

[1342] 向2-氨基-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(4.0g,22mmol)的$CHBr_3$(66mL)溶液中添加亚硝酸异戊酯(44mL),并将混合物在85℃下搅拌4h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其用盐水(100mL x 2)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶急骤柱纯化,得到呈白色固体的2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(3.0g,55.5%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.93(s,1H),4.41(q,J=7.2Hz,2H),2.82(s,3H),1.41(t,J=7.0Hz,3H)。

[1343] 实施例K:2-氟-4-辛基苯甲酸的合成

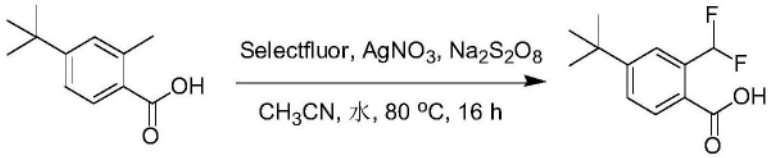
[1344] 

[1345] 将4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500.0mg,2.15mmol)、辛-1-炔(702.9mg,6.44mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(75.3mg,0.11mmol)和碘化铜(I)(20.4mg,0.11mmol)在三乙胺(9.83mL,70.9mmol)中的混合物在氮气氛、100℃下搅拌2h。LCMS(5-95AB/1.5min):tR=1.006min,$[M+H]^+$262.9显示60%的DP。将反应用水(15mL)猝灭,并用二氯甲烷(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×25mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,并过滤。浓缩滤液,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱,Rf=0.5),得到呈棕色固体的2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550mg,97.7%产率)。LCMS(5-95AB_1.5min):t_R=1.006min,$[M+H]^+$262.9。

[1346] 向2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550.0mg,2.1mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中添加10%碳载钯(111.56mg,0.10mmol)。将混合物在氢气(40psi)、30℃下搅拌16h。将反应通过Celite垫过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(用石油醚/乙酸乙酯100:1至10:1洗脱),得到呈黄色固体的2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500mg,89.5%产率)。LCMS(5-95AB_1.5min):t_R=1.033min,$[M+H]^+$266。

[1347] 向2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500.0mg,1.88mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加在水(5mL)中的NaOH(1000.0mg,25mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h,冷却至室温,并添加盐酸(1.0M)直至pH=3-4。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,得到呈黄色固体的2-氟-4-辛基苯甲酸(450mg,95%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.94(t,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=12.0Hz,1H),2.66(t,J=7.4Hz,2H),1.65-1.62(m,2H),1.31-1.28(m,10H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

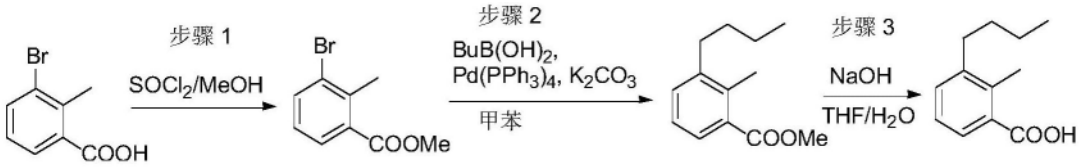
[1348] 实施例L:4-(叔丁基)-2-(二氟甲基)苯甲酸的合成

[1349] 

[1350] 向干冰丙酮浴中4-叔丁基-2-甲基-苯甲酸(192.0mg,1mmol)、过硫酸钠(1.19g,4.99mmol)和Selectfluor(1.77g,4.99mmol)在乙腈(4

[1351] mL)和水(4mL)中的脱气混合物中添加硝酸银(17.0mg,0.10mmol)。将混合物通过三次冷冻泵-解冻循环脱气,并在80℃下加热16h。添加水(10mL),并将混合物用EtOAc(15mL x 2)萃取。浓缩合并的有机层,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚/EtOAc/HOAc 2/1/0.01,Rf=0.3),得到呈白色固体的4-(叔丁基)-2-(二氟甲基)苯甲酸(75mg,32.9%产率)。

实施例M:3-丁基-2-甲基苯甲酸的合成

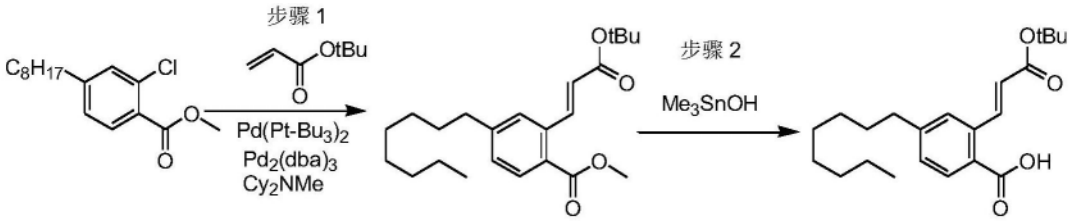
[1352] 

[1353] 步骤1:在20℃下向3-溴-2-甲基苯甲酸(5.0g,23mmol)在MeOH(80mL)中的混合物中添加$SOCl_2$(11.0g,93mmol)。将混合物在70℃下搅拌1.5h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其依次用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤(各100mL)。EtOAc层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化,得到呈红色固体的3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.3g,99%产率)。

[1354] 步骤2:将3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500mg,2.2mmol)、正丁基硼酸(890mg,8.7mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(252mg,0.22mmol)和K_2CO_3(905mg,6.6mmol)在甲苯(20mL)中的溶液在100℃下搅拌4h。过滤后,将滤液用盐水(20mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过HPLC纯化,得到呈无色油状物的3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120mg,27%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.871,$[M+H]^+$=206.9。

[1355] 步骤3:对3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120mg,0.58mmol)施加如前(实施例H)所述采用NaOH的酯水解方法,得到呈白色固体的3-丁基-2-甲基苯甲酸(110mg,98%产率)。

[1356] 实施例N:2-[(E)-3-叔丁氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯的合成

[1357] 

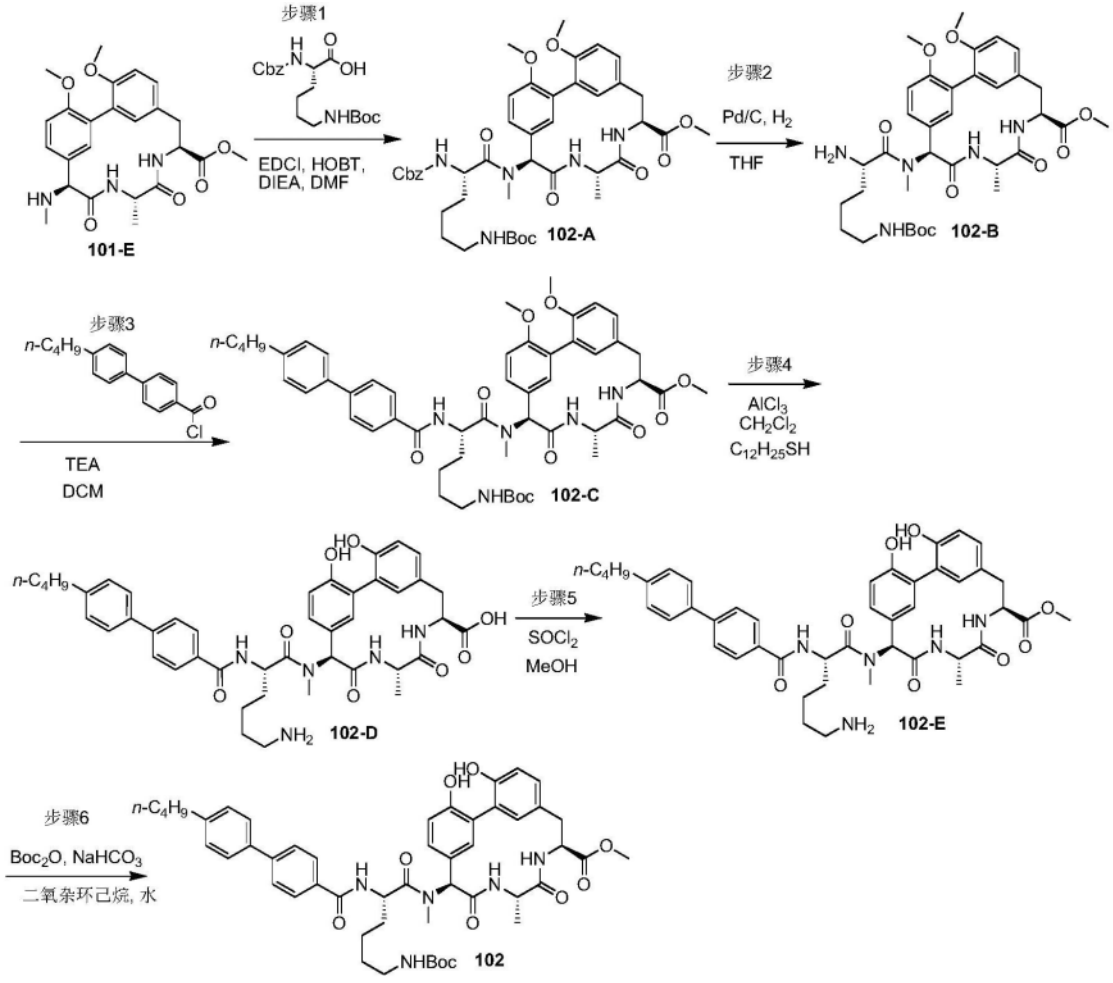
[1358] 步骤1:向2-氯-4-辛基-苯甲酸甲酯(350.0mg,1.24mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加丙烯酸叔丁酯(174.5mg,1.36mmol)、双(三叔丁基膦)钯(0)(9.5mg,0.02mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(34.0mg,0.04mmol)和N,N-二环己基甲胺(265.9mg,1.36mmol)。将混合物在N_2、25℃下搅拌16h,并过滤。将滤液用水(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.7),得到呈黄色油状物的2-[(E)-3-叔丁氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290mg,62.6%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ8.35(d,J=

16.0Hz,1H),7.86(d,J＝8.0Hz,1H),7.39(s,1H),7.22(d,J＝8.0Hz,1H),6.23(d,J＝15.9Hz,1H),3.91(s,3H),2.64(t,J＝7.8Hz,2H),1.65-1.55(m,2H),1.54(s,9H),1.33-1.22(m,10H),0.88(t,J＝6.6Hz,3H)。

[1359] 步骤2:向2-[(E)-3-叔丁氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290.0mg,0.77mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液中添加三甲基氢氧化锡(1400.2mg,7.74mmol),并将混合物在80℃下搅拌16h。LCMS(5-95AB/1.5min):t_R＝1.158min,[M+Na]+383.1显示36%的DP和51%的SM。将混合物用0.1N $KHSO_4$(5mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的50%EtOAc,Rf＝0.2),得到呈黄色固体的2-[(E)-3-叔丁氧基-3-氧代-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸(80mg,28.7%产率)。

[1360] 实施例0:化合物102的合成

[1361]



[1362] 步骤1:向化合物101-E(800mg,1.76mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸(735mg,1.93mmol)、3-[(E)-乙基偶氮]-N,N-二甲基-丙烷-1-胺盐酸盐(946.77mg,5.27mmol)、1-羟基苯并三唑(711.94mg,5.27mmol)和N,N-二异丙基乙胺(681mg,5.27mmol)。将混合物在30℃下搅拌16h。TLC显示起始材料耗尽(石油醚中的50%乙酸乙酯,Rf＝0.5)。将混合物倒入水(30mL)中。将沉淀物过滤,用水洗涤,重新溶解于甲醇中,并浓缩,得到呈黄色固体的化合物102-A(1200mg,1.45mmol,83.5%产率)。

[1363] 步骤2:向化合物102-A(1200mg,1.47mmol)在甲醇(15mL)中的溶液中添加Pd/C(200.0mg,1.47mmol),并将混合物在氢气(50psi)、30℃下搅拌16h。将催化剂滤出,并浓缩滤液,得到呈白色固体的化合物102-B(900mg,1.12mmol,81.6%产率)。LCMS(5-95AB_1.5min_1500):t_R=0.782min,$[M+H]^+$684.4。

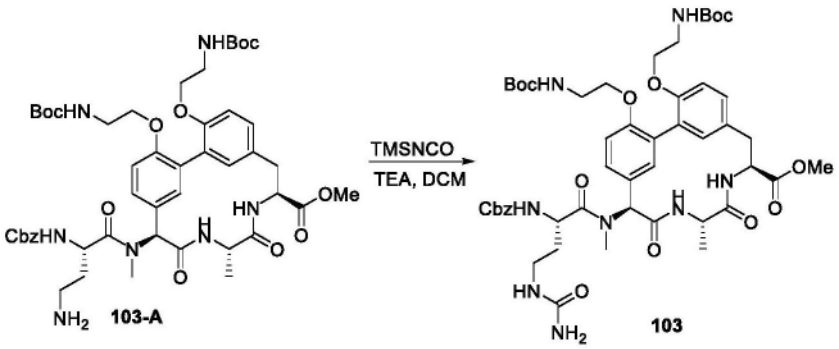
[1364] 步骤3:将4-(4-丁基苯基)苯甲酸(200mg,0.79mmol)在亚硫酰氯(5.0mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将溶液浓缩,并溶解于二氯甲烷(2mL)中。向化合物102-B(500mg,0.73mmol)和三乙胺(74mg,0.73mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中添加上述4-(4-丁基苯基)苯甲酰氯在二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在25℃下搅拌3h。LCMS显示所有起始材料完全耗尽。TLC(甲醇中的10%二氯甲烷,Rf=0.4)。将反应浓缩至干,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化(用甲醇中的5%二氯甲烷洗脱)。浓缩所需级分,得到呈白色固体的化合物102-C(650mg,0.71mmol,96.6%产率)。LCMS(5-95AB/1.5min):t_R=0.951min,$[M+H]^+$921.4。或者,可以使用实施例4中的条件,使用4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸来进行该偶合反应。

[1365] 步骤4:将氯化铝(2.8g,21.19mmol)和1-十二烷硫醇(4.3g,21.19mmol)在二氯甲烷(12mL)中的混合物在26℃下搅拌5min,然后冷却至0℃。然后缓慢添加化合物102-C(650mg,0.71mmol)。将溶液在26℃下搅拌2h。LCMS显示所有的起始材料完全耗尽。将溶液用1N盐酸猝灭,并过滤。干燥滤饼,得到呈白色固体的粗品化合物102-D。LCMS(5-95AB/1.5min):t_R=0.828min,$[M+H]^+$=778.4。

[1366] 步骤5:将化合物331-D(500mg,0.64mmol)和亚硫酰氯(229mg,1.93mmol)在甲醇(10mL)中的溶液在60℃下搅拌1h。LCMS显示所有的起始材料完全耗尽。浓缩溶液,得到呈黄色固体的化合物102-E(500mg,0.63mmol,98.2%产率)。LCMS(5-95AB/1.5min):t_R=0.856min,$[M+H]^+$=792.8。

[1367] 步骤6:向化合物102-E(500mg,0.63mmol)和碳酸氢钠(10.6mg,0.13mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(2mL)中的溶液中添加二碳酸二叔丁酯(138mg,0.63mmol)。LCMS显示所有的起始材料完全耗尽。TLC(甲醇中的5%二氯甲烷,Rf=0.2)。将反应浓缩至干,并将残余物在乙酸乙酯(50mL)中吸收。将其用水(20mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,干燥(硫酸钠),并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法纯化(用甲醇中的5%二氯甲烷洗脱)。真空浓缩所需级分,得到呈白色固体的化合物102-F(500mg,0.56mmol,88.8%产率)。LCMS(5-95AB/1.5min):t_R=1.048min,$[M+H]^+$=892.4。

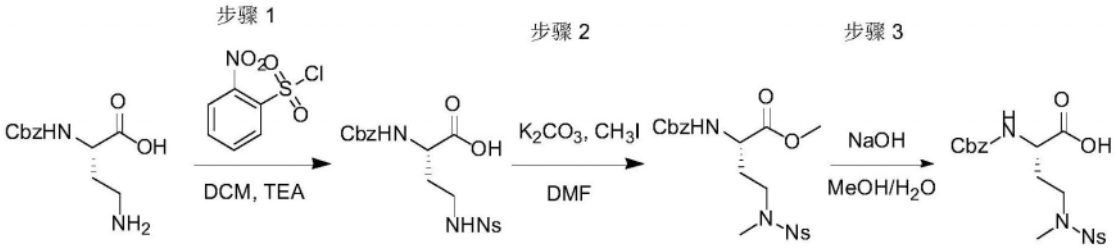
[1368] 实施例P:化合物103的合成

[1369] 

[1370] 在0℃下向化合物103-A(120mg,0.13mmol)和Et_3N(53μL,0.38mmol)在DCM(5mL)中

的溶液中添加三甲基甲硅烷基异氰酸酯(44mg,0.38mmol)。使所得混合物在搅拌的同时升温至室温,并在相同温度下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物103(90mg,72%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.759,$[M+H]^+$=991.7。

[1371] 实施例Q:(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸的合成

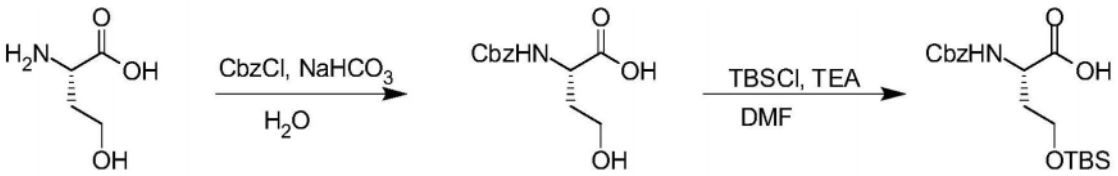
[1372] 

[1373] 步骤1:向(S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸(2000.0mg,7.93mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中逐滴添加2-硝基苯磺酰氯(0.46mL,23.78mmol)和三乙胺(4.42mL,31.71mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12h,并过滤。向滤液中添加水(50mL),并收集所得沉淀物,获得呈白色固体的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸(2000mg,4.5723mmol,57.7%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.790min,$[M+H]^+$=437.0。

[1374] 步骤2:向(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸(800.0mg,1.83mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中逐滴添加碘甲烷(4.59mL,73.43mmol)和碳酸钾(758.3mg,5.49mmol)。将混合物在25℃下搅拌14h,用H_2O(20mL)稀释,并用EtOAc(35mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(30mL x 4)和盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法纯化(石油醚中的30%EtOAc,Rf=0.3),得到呈黄色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(610mg,71.7%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.813min,$[M+H]^+$=466.1。

[1375] 步骤3:所述酯的NaOH水解得到(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸。

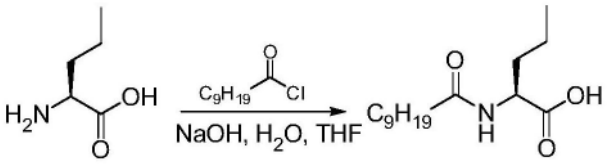
[1376] 实施例R:(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸的合成

[1377] 

[1378] 向氯甲酸苄酯(930.84mg,5.46mmol)和碳酸氢钠(705.25mg,8.39mmol)在水(10mL)中的混合物中添加(2S)-2-氨基-4-羟基-丁酸(500.0mg,4.2mmol),并在氮气、15℃下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)洗涤,使用2N HCl(约20mL)在0℃下酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈无色油状物的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-羟基-丁酸(450mg,1.7769mmol,42.3%产率)。其无需进一步纯化而用于下一步。

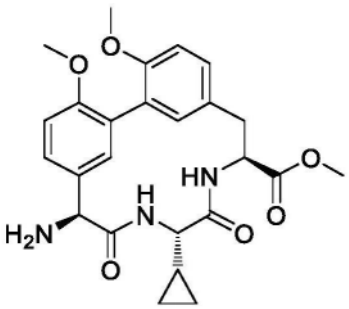
[1379] 在0℃下向(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-羟基-丁酸(450.0mg,1.78mmol)和三乙胺(395.57mg,3.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中添加叔丁基二甲基氯硅烷(401.72mg,2.67mmol),并在15℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)稀释,并添加碳酸钠(5g)。将所得混合物用乙酸乙酯(15mL x 3)洗涤。使用2N HCl(约20mL)在0℃下将水相酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸(450mg,1.2245mmol,68.9%产率)。其无需进一步纯化而用于下一步。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.833min,$[M+Na]^+$=389.9。

[1380] 实施例S:(S)-2-癸酰胺基戊酸的合成

[1381] 

[1382] 在0℃下向癸酰氯(500mg,2.6mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-氨基戊酸(461mg,3.9mmol)和2N NaOH(5.0mL),并将所得混合物在0℃下搅拌1h。使用1N HCl将混合物的pH调节至pH=2,将其用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到呈白色固体的(S)-2-癸酰胺基戊酸(630mg,88.5%产率),其直接用于下一步。LCMS(5-95AB,ESI):t_R=0.904,$[M+H]^+$=272.0。

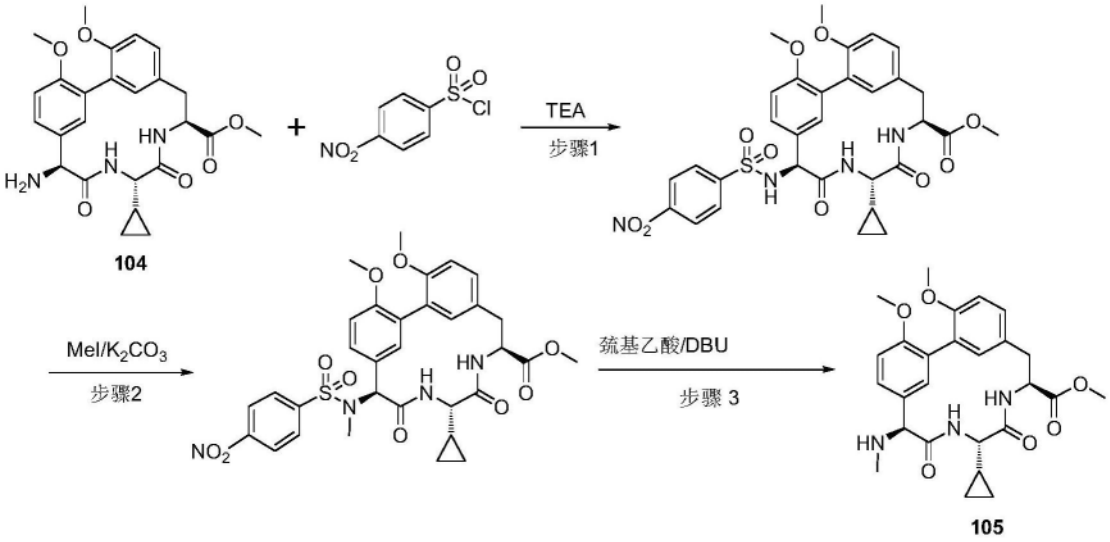
[1383] 实施例T:化合物104的合成

[1384] 

[1385] 按照与针对实施例C(化合物101-B)所述类似的程序合成化合物104,其中在步骤1中使用(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸和(S)-2-氨基-2-环丙基乙酸甲酯,得到呈棕色固体的标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=354。

[1386] 实施例U:化合物105的合成

[1387]



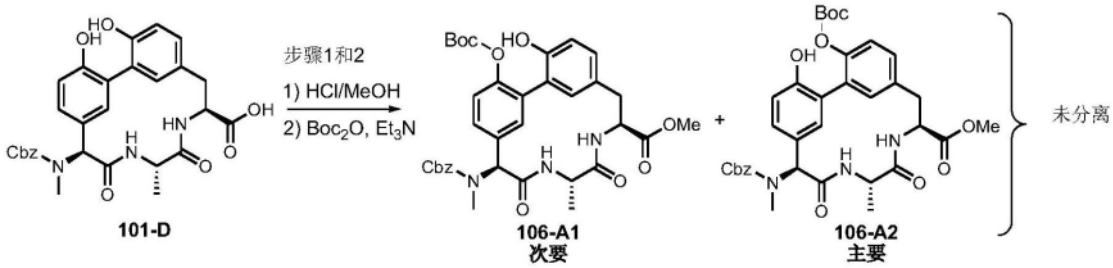
104 105

[1388] 步骤1:向化合物104(1.16g,2.48mmol)和三乙胺(0.86mL,6.20mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中分批添加4-硝基苯磺酰氯(660mg,2.98mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌4h。通过过滤收集沉淀物,用少量乙腈洗涤,并在真空下干燥过夜,得到1.14g(70%)呈灰白色固体的(4S,7S,10S)-7-环丙基-1^6,2^6-二甲氧基-10-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯,其无需进一步纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=653。

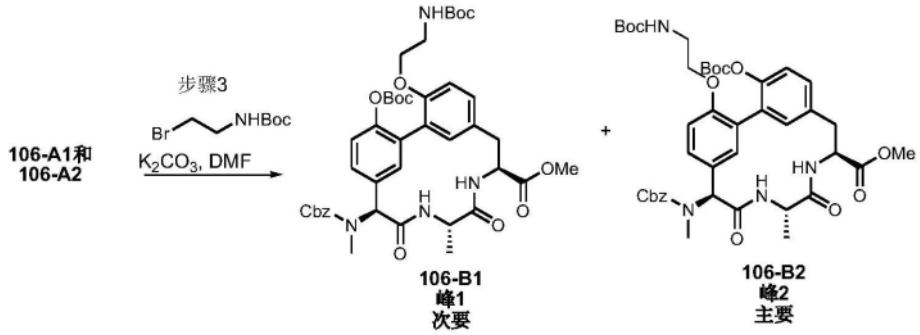
[1389] 步骤2:向(4S,7S,10S)-7-环丙基-1^6,2^6-二甲氧基-10-((4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸酯(1.14g,1.75mmol)和K_2CO_3(1.93g,14.0mmol)在丙酮(20mL)中的混合物中添加碘甲烷(0.870mL,14.0mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并真空蒸发。残余物用水稀释,用乙酸异丙酯(2x 100ml)萃取,经Mg_2SO_4干燥,过滤,真空蒸发,并在真空下干燥,得到1.21g(100%)呈灰白色固体的(4S,7S,10S)-7-环丙基-1^6,2^6-二甲氧基-10-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯,其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=667。

[1390] 步骤3:向(4S,7S,10S)-7-环丙基-1^6,2^6-二甲氧基-10-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(1.11g,1.66mmol)在乙腈(22mL)中的溶液中添加巯基乙酸(6.6当量,1.01g,11.0mmol)和DBU(2.50mL,16.6mmol),并将所得混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物真空蒸发,用乙酸异丙酯(50mL)稀释,并用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)洗涤。水层再次用iPrOAc(50mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,经Mg_2SO_4干燥,过滤,真空蒸发,并在真空下干燥,得到776mg(96.8%)呈灰白色固体的化合物105。LCMS(ESI)$[M+H]^+$=482。

[1391] 实施例V:化合物106-B1和106-B2的合成



[1392]

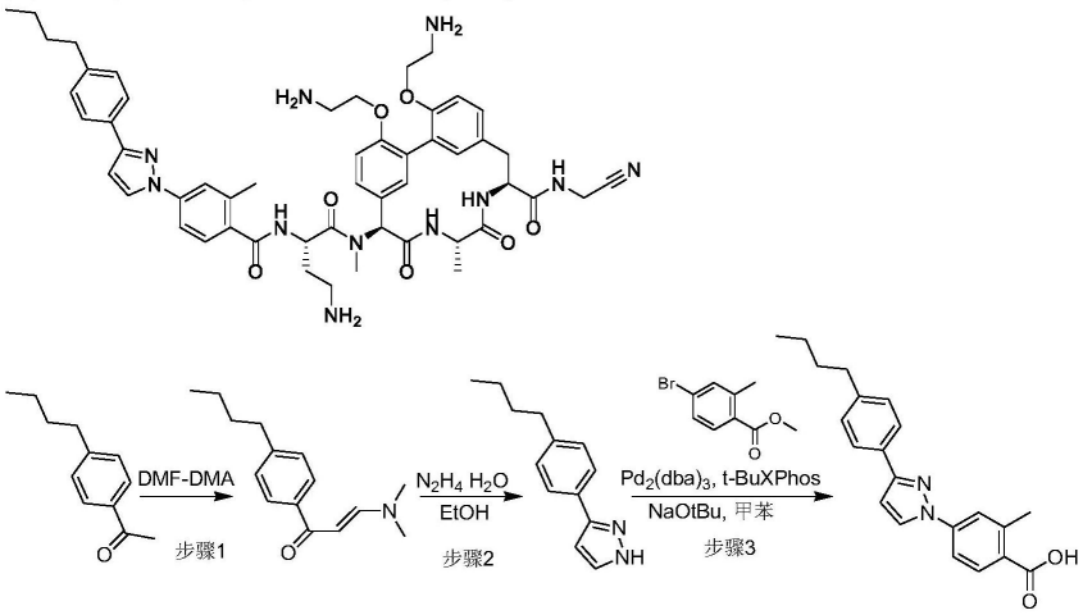


[1393] 步骤1:将化合物101-D(2.0g,3.65mmol)添加至1.25N HCl/MeOH的溶液(150mL)中,并将混合物在0℃下搅拌4h。去除挥发物,得到呈白色固体的粗品。

[1394] 步骤2:将上述粗品溶解于DCM(5mL)中,并向该混合物中添加Boc_2O(0.93g,4.27mmol)和TEA(1.08g,10.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈白色固体的化合物106-A1和106-A2,其作为区域异构体的混合物(1.8g,76.4%产率)。LCMS(5-95AB,ESI):t_R=0.880,$[M+H]^+$=684.6。向化合物106-A1和106-A2(1.8g,2.72mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,13.6mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加K_2CO_3(3.8g,27.2mmol),并将反应混合物在室温下搅拌3h。向反应混合物添加DCM(50mL),将其用2N HCl、饱和$NaHCO_3$和盐水(各20mL)洗涤。然后将有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到区域异构体的混合物,将其进一步通过SFC纯化(OD,250mm x 30mm,5um),得到呈白色固体的化合物106-B1(80mg,3.6%产率)和化合物106-B2(1.6g,73.2%产率)。

[1395] 实施例1:化合物201的合成

[1396]



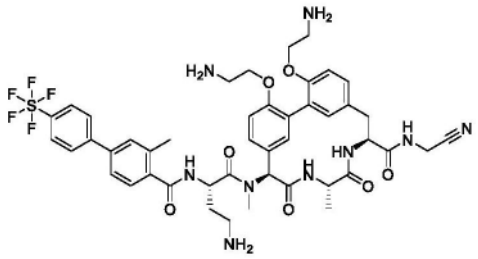
[1397] 步骤1:将1-(4-丁基苯基)乙-1-酮(500mg,2.8mmol)、DMF-DMA(406mg,3.4mmol)和脯氨酸(32.66mg,0.2800mmol)的溶液在80℃下搅拌3h。用水(15mL)猝灭反应,其用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将粗品通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈黄色固体的1-(4-丁基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(550mg,84%产率)。

[1398] 步骤2:将1-(4-丁基苯基)-3-(二甲基氨基)丙-2-烯-1-酮(400mg,1.73mmol)和一水合肼(90μL,8.65mmol)在EtOH(5mL)中的溶液在90℃下搅拌2h。使反应在水与EtOAc(各50mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色油状物3-(4-丁基苯基)-1H-吡唑(300mg,87%产率),其直接用于下一步。

[1399] 步骤3:将3-(4-丁基苯基)-1H-吡唑(240mg,1.2mmol)、4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(412mg,1.8mmol)、$Pd_2(dba)_3$(27mg,0.03mmol)、t-BuXPhos(51mg,0.12mmol)和NaOt-Bu(173mg,1.8mmol)在甲苯(3mL)中的溶液在N_2、80℃下搅拌7hr。将反应用水和EtOAc(各50mL)分配。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的4-(3-(4-丁基苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯甲酸(90mg,22.5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6):δ8.65(d,J=5.6Hz,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.89-7.80(m,4H),7.28(d,J=8.0Hz,2H),7.05(d,J=5.6Hz,1H),2.63(s,3H),2.60(t,J=7.2Hz,2H),1.62-1.55(m,2H),1.37-1.28(m,2H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。

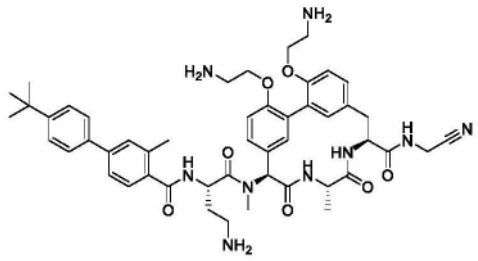
[1400] 化合物201(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4-(3-(4-丁基苯基)-1H-吡唑-1-基)-2-甲基苯甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.656min,$[M+H]^+$=954.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.28(br s,1H),7.82-7.74(m,4H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.27(d,J=8Hz,2H),7.24-7.16(m,2H),7.10-7.05(m,1H),6.93-6.85(m,2H),6.77(s,1H),6.42(s,1H),5.21-5.14(m,1H),4.82-4.77(m,2H),4.28-4.10(m,4H),4.20(s,2H),3.30-3.07(m,8H),2.95(s,3H),2.67(t,J=8Hz,2H),2.51(s,3H),2.36-2.24(m,1H),2.23-2.10(m,1H),1.70-1.60(m,2H),1.46-1.33(m,5H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)。

[1401] 实施例2:化合物202的合成

[1402] 

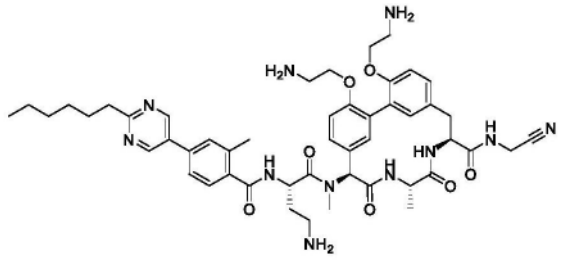
[1403] 化合物202(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.608min,$[M+H]^+$=958.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.48(br s,2H),7.94(d,J=8.4Hz,2H),7.86(d,J=8.0Hz,2H),7.66-7.57(m,3H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.85(s,1H),6.38(s,1H),5.21-5.18(m,1H),4.95-4.78(m,2H),4.30-4.10(m,4H),4.20(s,2H),3.50-3.18(m,8H),2.98(s,3H),2.55(s,3H),2.33-2.25(m,1H),2.25-2.16(m,1H),1.38(d,J=6.8,3H)。

[1404] 实施例3:化合物203的合成

[1405] 

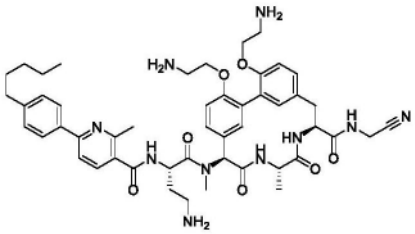
[1406] 化合物203(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.735min,$[M+H]^+$=888.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.51(br s,2H),7.58-7.35(m,7H),7.35-7.33(m,1H),7.23-7.18(m,2H),7.11-7.08(m,2H),6.88(br s,1H),6.38(s,1H),5.17-5.10(m,1H),4.85-4.80(m,2H),4.25-4.20(m,4H),4.22(s,2H),3.27-3.00(m,8H),2.95(s,3H),2.52(s,3H),2.29-2.16(m,2H),1.42(t,J=7.2Hz,3H),1.39(s,9H)。

[1407] 实施例4:化合物204的合成

[1408] 

[1409] 化合物204(甲酸盐)通过利用与实施例I所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.710min,$[M+H]^+$=918.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.95(s,2H),8.50(br s,1H),7.65-7.58(m,2H),7.50(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.16(m,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.69(s,1H),6.45(s,1H),5.22-5.16(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.30-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.27-3.06(m,8H),3.00(t,J=7.6Hz,2H),2.98(s,3H),2.48(s,3H),2.35-2.24(m,1H),2.22-2.11(m,1H),1.91-1.81(m,2H),1.42-1.33(m,9H),0.93(t,J=6.8Hz,3H)。

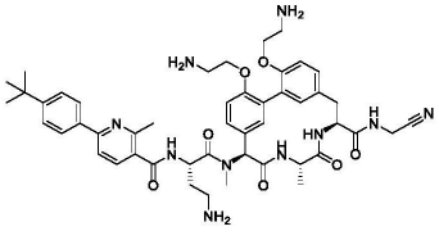
[1410] 实施例5:化合物205的合成

[1411] 

[1412] 步骤1:将6-溴-2-甲基烟酸(140mg,0.65mmol)、4-正戊基-苯硼酸(187mg,0.97mmol)、Pd(dppf)Cl_2(95mg,0.13mmol)和Cs_2CO_3(634mg,1.94mmol)在甲苯/H_2O(11mL,v/v=10/1)中的溶液在N_2、110℃下搅拌16h。过滤后,滤液用EtOAc和H_2O(各50mL)分配。有机层用盐水(2x30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,获得呈无色油状物的2-甲基-6-(4-戊基苯基)烟酸(120mg,65%产率)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ8.36(d,J=8.4Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),2.96(s,3H),2.68(t,J=8.0Hz,2H),1.66-1.34(m,6H),0.91(t,J=6.0Hz,3H)。

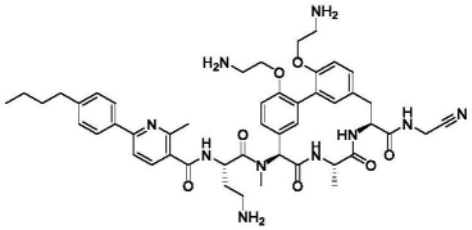
[1413] 化合物205(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-甲基-6-(4-戊基苯基)烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.643min,$[M+H]^+$=903.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(s,1H),7.80-7.65(m,3H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.21(m,2H),7.19-7.12(m,2H),6.92(s,1H),6.82(s,1H),6.39(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.90-4.79(m,2H),4.30-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.30-3.15(m,8H),2.96(s,3H),2.68(t,J=7.6Hz,2H),2.65(s,3H),2.32-2.27(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.38-1.25(m,6H),0.93(t,J=6.4Hz,3H)。

[1414] 实施例6:化合物206的合成

[1415] 

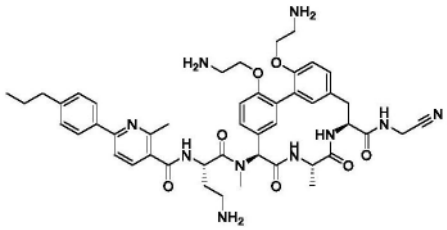
[1416] 化合物206(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.706min,$[M+H]^+$=889.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(s,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.73(d,J=8.0Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.36-7.28(m,1H),7.25-7.16(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.77(s,1H),6.41(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.85-4.79(m,2H),4.24-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.17-3.08(m,8H),2.96(s,3H),2.68(s,3H),2.30-2.26(m,1H),2.18-2.12(m,1H),1.37(s,9H),1.36(t,J=6.4Hz,3H)。

[1417] 实施例7:化合物207的合成

[1418] 

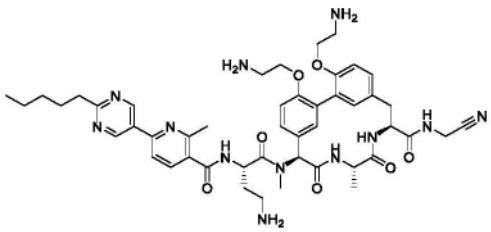
[1419] 化合物207(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.707min,$[M+H]^+$=889.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,3H),7.88-7.82(m,3H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.31-7.29(m,3H),7.20-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.74(s,1H),6.43(s,1H),5.17-5.15(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.30-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.34-3.10(m,8H),2.96(s,3H),2.69(t,J=8.0Hz,2H),2.66(s,3H),2.40-2.25(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.55-1.50(m,2H),1.42-1.34(m,4H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。

[1420] 实施例8:化合物208的合成

[1421] 

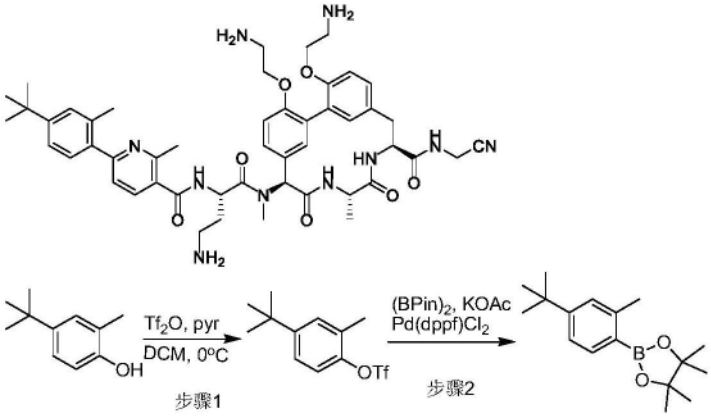
[1422] 化合物208(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=875.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.42(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,2H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),6.37(s,1H),5.19-5.17(m,1H),4.98-4.78(m,2H),4.23-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.55-3.13(m,8H),2.95(s,3H),2.69(s,3H),2.67(t,J=8.0Hz,2H),2.33-2.24(m,1H),2.24-2.08(m,1H),1.72-1.67(m,2H),1.39-1.33(m,2H),0.97(t,J=7.6Hz,3H)。

[1423] 实施例9:化合物209的合成

[1424] 

[1425] 化合物209(甲酸盐)通过利用与实施例5和实施例I所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.679min,$[M+H]^+$=905.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.29(s,2H),7.89(s,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.25-7.11(m,2H),7.10-7.00(m,1H),6.88(s,1H),6.67(br s,1H),6.44(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.76-4.64(m,2H),4.40-4.11(m,6H),3.29-2.89(m,13H),2.64(s,3H),2.36-2.09(m,2H),1.90-1.84(m,2H),1.43-1.32(m,6H),0.93(t,J=6.4Hz,3H)。

[1426] 实施例10:化合物210的合成

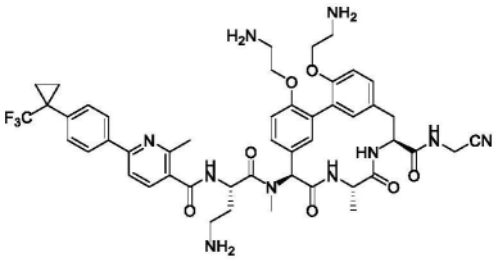
[1427] 

[1428] 步骤1:将4-(叔丁基)-2-甲基苯酚(1.0g,6.1mmol)、吡啶(0.96g,12.2mmol)和三氟甲烷磺酸酐(2.1g,12.2mmol)在DCM(10mL)中的混合物在20℃下搅拌2h。反应混合物用水(30mL)稀释,其用EtOAc(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩,得到呈无色油状物的4-(叔丁基)-2-甲基苯基三氟甲磺酸酯(1.5g,83%产率)。

[1429] 步骤2:将4-(叔丁基)-2-甲基苯基三氟甲磺酸酯(1.0g,3.4mmol)、双(频哪醇)二硼(2.6g,10.2mmol)、Pd(dppf)Cl_2(247mg,0.34mmol)和乙酸钾(1.7g,17.0mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的混合物在氮气、80℃下搅拌12h。反应混合物用水(30mL)稀释,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的5%EtOAc),得到呈无色油状物的2-(4-(叔丁基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(700mg,76%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.18(m,2H),2.50(s,3H),1.32(s,12H),1.30(s,9H)。

[1430] 化合物210(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.706min,$[M+H]^+$=904.2;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,4H),7.91(d,J=8.0Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.36-7.10(m,7H),6.90(s,1H),6.82(s,1H),6.37(s,1H),5.19-5.15(m,1H),4.90-4.78(m,2H),4.24-4.17(m,4H),4.19(s,2H),3.34-3.05(m,8H),2.96(s,3H),2.40-2.20(m,1H),2.32(s,3H),2.20-2.05(m,1H),1.36(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

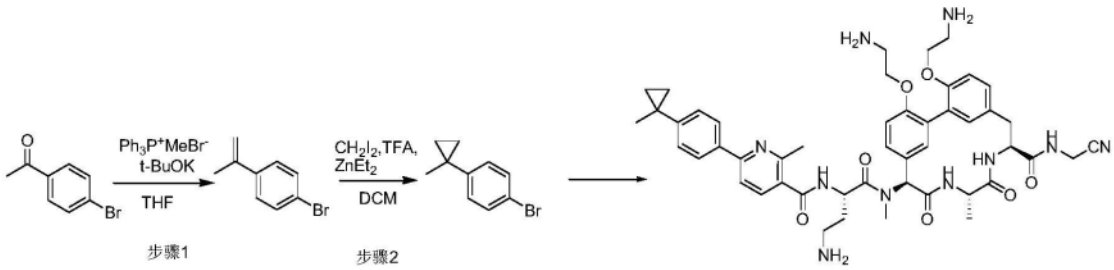
[1431] 实施例11:化合物211的合成

[1432] 

[1433] 化合物211(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.705min,$[M+H]^+$=941.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.04(d,J=8.0Hz,2H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.37-7.28(m,1H),7.26-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.81(s,1H),6.39(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.28-4.17(m,4H),4.20(s,2H),

3.37-3.08(m,8H),2.96(s,3H),2.70(s,3H),2.34-2.25(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.43(br s,2H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H),1.17-1.11(br s,2H)。

[1434] 实施例12:化合物212的合成

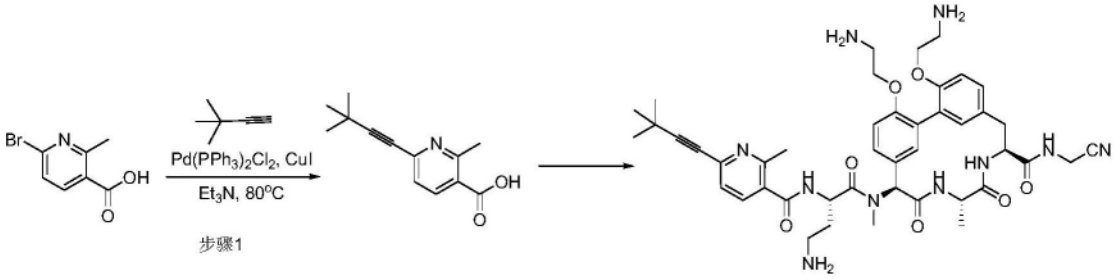
[1435] 

[1436] 步骤1:将1-(4-溴苯基)乙-1-酮(1.0g,5.0mmol)、甲基(三苯基)氯化鏻(4.1g,13mmol)和t-BuOK(1.5g,13mmol)在THF(50mL)中的混合物在20℃下搅拌3h。除去挥发物,并将残余物重新溶解于EtOAc(50mL),其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯(800mg,81%产率)。

[1437] 步骤2:在N_2、0℃下经由注射器向Et_2Zn(在甲苯中1N,3.5mL)的DCM(10mL)溶液中逐滴添加三氟乙酸(1.54mL,20.0mmol)的DCM(10mL)溶液,并将混合物在相同温度下搅拌20min,随后添加1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯(346mg,1.76mmol)的DCM(10mL)溶液。额外搅拌20min后,添加CH_2I_2(0.28mL,3.5mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌16h。该反应用石油醚(30mL)稀释,其用1N HCl水溶液、饱和$NaHCO_3$和盐水(各20mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈无色油状物的1-溴-4-(1-甲基环丙基)苯(150mg,40%产率)。

[1438] 化合物212(甲酸盐)通过利用与实施例10所述类似的方法由101-K和1-溴-4-(1-甲基环丙基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.689min,$[M+H]^+$＝887.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(br s,3H),7.92(d,J＝8.4Hz,2H),7.85(d,J＝8.4Hz,1H),7.73(d,J＝8.0Hz,1H),7.37(d,J＝8.0Hz,2H),7.31(d,J＝8.0Hz,1H),7.23(d,J＝8.0Hz,1H),7.18(d,J＝8.4Hz,1H),7.09(d,J＝8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.80(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.13(m,1H),4.85-4.79(m,2H),4.26-4.16(m,4H),4.19(s,2H),3.28-3.07(m,8H),2.95(s,3H),2.68(s,3H),2.33-2.23(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.45(s,3H),1.35(d,J＝7.2Hz,3H),0.92(s,2H),0.83(s,2H)。

[1439] 实施例13:化合物213的合成

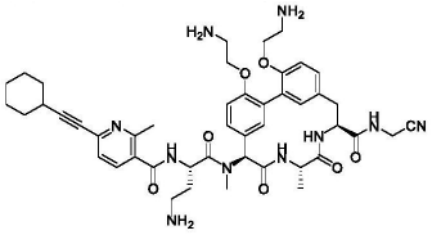
[1440] 

[1441] 步骤1:将化合物6-溴-2-甲基烟酸(100mg,0.46mmol)、3,3-二甲基-1-丁炔(380mg,4.6mmol)、CuI(17.6mg,0.09mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(32.5mg,0.05mmol)在Et_3N(10mL)中的混合物在N_2、60℃下搅拌16h。该混合物用水(20mL)稀释,其用EtOAc(2x 20mL)萃取。合

并的有机层用盐水(2x 40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,R_f=0.4),得到呈黄色固体的6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-甲基烟酸(60mg,60%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.642min,$[M+H]^+$=217.8。

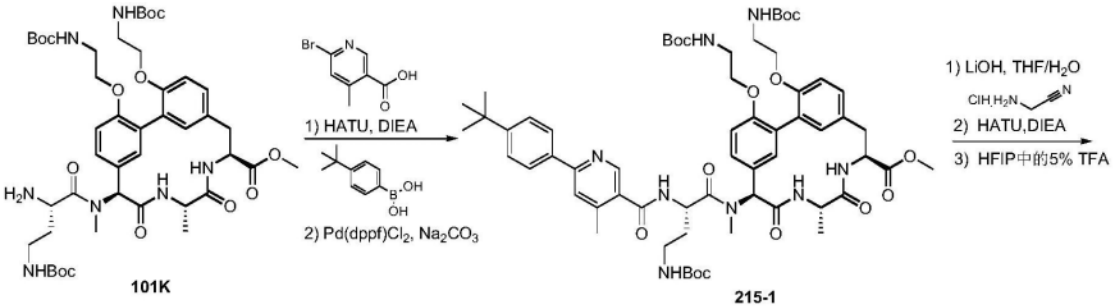
[1442] 化合物213(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.616min,$[M+H]^+$=837.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.78(s,1H),6.40(s,1H),5.15-5.13(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.28-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.24-3.10(m,8H),2.94(s,3H),2.57(s,3H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

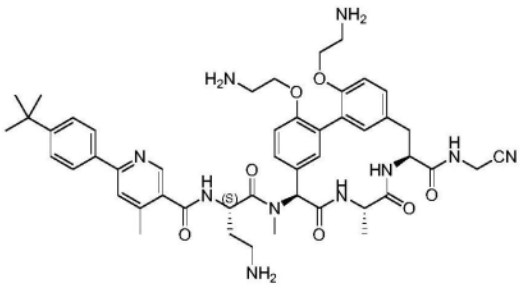
[1443] 实施例14:化合物214的合成

[1444] 

[1445] 化合物214(甲酸盐)通过利用与实施例13所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.689min,$[M+H]^+$=863.9;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(br s,2H),7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.37(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.24(d,J=4.8Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=2.2Hz,1H),6.81(s,1H),6.36(s,1H),5.16-5.09(m,1H),4.80-4.71(m,2H),4.25-4.16(m,4H),4.19(s,2H),3.34-3.08(m,8H),2.93(s,3H),2.74-2.66(m,1H),2.57(s,3H),2.33-2.20(m,1H),2.18-2.06(m,1H),1.95-1.89(m,2H),1.79-1.76(m,2H),1.59-1.55(m,3H),1.45-1.37(m,3H),1.34(d,J=7.2Hz,3H).

[1446] 实施例15:化合物215的合成

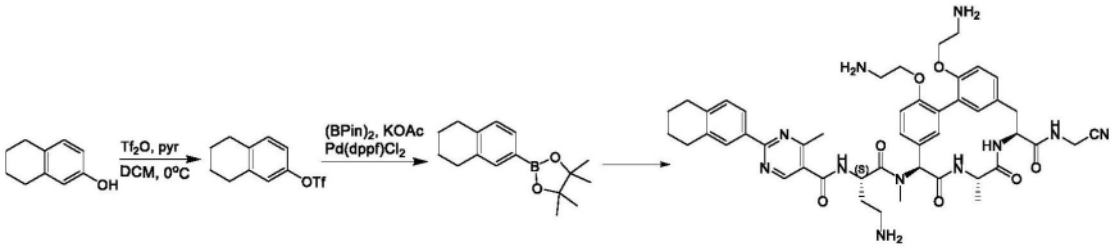
[1447] 



[1448] 从化合物101-K开始,施加与实施例G和H所述类似的典型酰胺偶合(HATU/DIEA)、

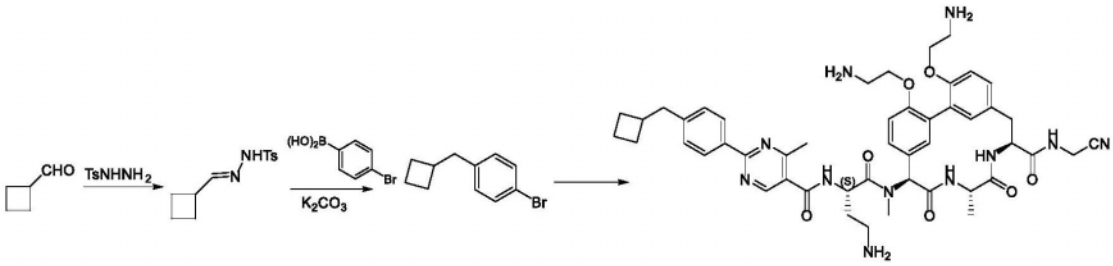
Suzuki偶合酯水解(LiOH,THF/H_2O)、酰胺偶合(HATU/DIEA)和Boc去除(TFA/HFIP)条件,得到呈白色固体的化合物215(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.702min,$[M+H]^+$=889.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.58(s,1H),8.49(br s,3H),7.92-7.87(m,2H),7.78(s,1H),7.57-7.51(m,3H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.43(s,1H),5.20-5.17(m,1H),4.82-4.79(m,2H),4.24-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.16-3.12(m,8H),2.95(s,3H),2.52(s,3H),2.29-2.17(m,2H),1.38(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1449] 实施例16:化合物216的合成

[1450] 

[1451] 化合物216(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由5,6,7,8-四氢萘-2-醇和化合物101-K开始制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.709min,$[M+H]^+$=888.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.77(s,1H),8.48(br s,2H),8.20-8.05(m,2H),7.40-7.30(m,1H),7.30-7.15(m,3H),7.15-7.05(m,1H),6.91(s,1H),6.80(s,1H),6.40(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.75-4.70(m,2H),4.25-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.25-3.05(m,8H),2.96(s,3H),2.87(br s,4H),2.75(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.86(br s,4H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[1452] 实施例17:化合物217的合成

[1453] 

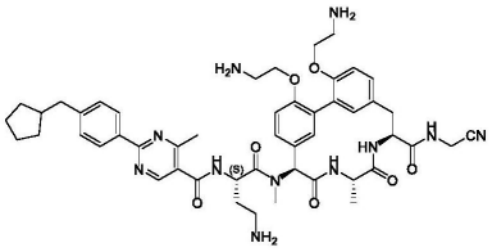
[1454] 步骤1:将环丁烷甲醛(202mg,2.4mmol)和4-甲基苯磺酰肼(448mg,2.4mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1mL)中的混合物在50℃下搅拌1h。减压除去挥发物,得到N'-(环丁基亚甲基)-4-甲基苯磺酰肼(607mg),其直接用于下一步。

[1455] 步骤2:将N'-(环丁基亚甲基)-4-甲基苯磺酰肼(600mg,2.4mmol)、4-溴苯基硼酸(716mg,3.6mmol)和K_2CO_3(657mg,4.8mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。将反应用水(10mL)稀释,其用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用石油醚洗脱,得到呈无色油状物的1-溴-4-(环丁基甲基)苯(378mg,71%产率)。

[1456] 化合物217(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由1-溴-4-(环丁基甲基)苯和化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.640min,$[M+H]^+$=902.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.77(s,2H),8.55(br s,2H),8.31(d,J=8.4Hz,1H),7.32-7.28(m,3H),7.20-7.17(m,2H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.76(s,

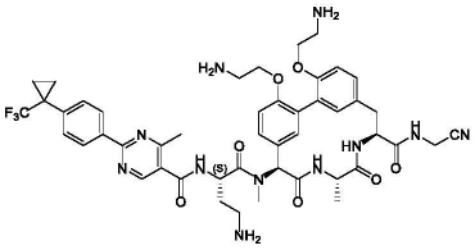
1H),6.74(s,1H),5.18(t,J=5.2Hz,1H),4.85-4.78(m,2H),4.21-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.14-3.00(m,8H),2.95(s,3H),2.78(d,J=7.6Hz,2H),2.66(s,3H),2.20-2.10(m,1H),2.07-2.00(m,3H),1.95-1.78(m,4H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1457] 实施例18:化合物218的合成

[1458] 

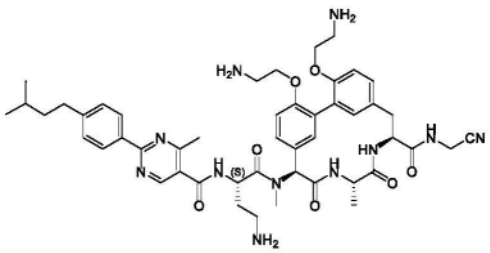
[1459] 化合物218(甲酸盐)通过利用与实施例17所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.757min,$[M+H]^+$=916.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.79(s,1H),8.48(br s,2H),8.36(d,J=8.4Hz,2H),7.34-7.30(m,3H),7.25-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=2.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.39(s,1H),5.21-5.16(m,1H),4.72-4.68(m,2H),4.26-4.16(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.04(m,8H),2.96(s,3H),2.70-2.50(m,2H),2.40(s,6H),2.33-2.27(m,1H),2.20-2.12(m,2H),1.80-1.65(m,4H),1.61-1.53(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.30-1.22(m,2H)。

[1460] 实施例19:化合物219的合成

[1461] 

[1462] 化合物219(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.714min,$[M+H]^+$=942.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.82(s,1H),8.46(d,J=8.0Hz,2H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.22(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=1.6Hz,1H),6.81(s,1H),6.40(s,1H),5.22-5.17(m,1H),4.75-4.71(m,2H),4.28-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.35-3.07(m,8H),2.96(s,3H),2.72(s,3H),2.33-2.27(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.43(br s,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.16(br s,2H)。

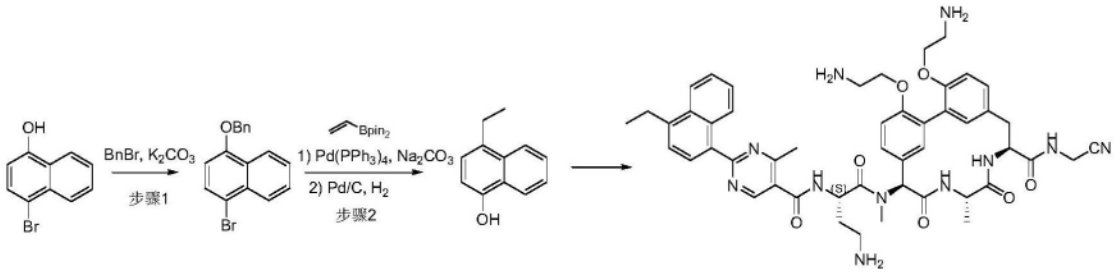
[1463] 实施例20:化合物220的合成

[1464] 

[1465] 化合物220(甲酸盐)通过利用与实施例17所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.632min,$[M+H]^+$=904.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-

d_4)δ8.77(s,1H),8.48(br s,2H),8.32(d,J=8.0Hz,2H),7.40-7.30(m,3H),7.21(d,J=8.0Hz,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.75(s,1H),6.44(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.05(m,8H),2.96(s,3H),2.72(t,J=7.6Hz,2H),2.69(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.70-1.50(m,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),0.98(d,J=6.0Hz,6H)。

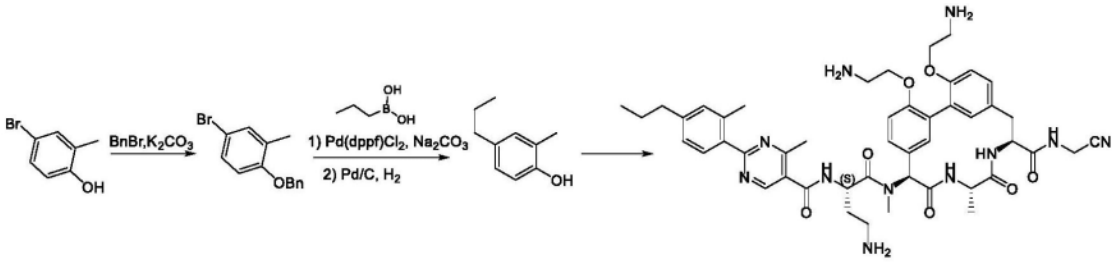
[1466] 实施例21:化合物221的合成

[1467] 

[1468] 步骤1:将4-溴萘-1-醇(2.0g,9.0mmol)、苄基溴(2.3g,13.5mmol)和K_2CO_3(3.7g,27mmol)在DMF(1mL)中的混合物在20℃下搅拌16h。将反应倒入水(50mL)中,其用EtOAc(3x 50mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到呈黄色油状物的1-(苄氧基)-4-溴萘(2.0g,71.2%产率)。步骤2:对1-(苄氧基)-4-溴萘施加典型的Suzuki(实施例H)和氢化条件(实施例D),得到呈白色固体的4-乙基萘-1-醇。

[1469] 化合物221(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K和4-乙基萘-1-醇制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.701min,$[M+H]^+$=912.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.93(s,1H),8.50(d,J=8.4Hz,1H),8.23(d,J=8.4Hz,1H),7.89(d,J=8.0Hz,1H),7.63-7.53(m,3H),7.37-7.32(m,1H),7.25-7.16(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.84(s,1H),6.42(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.83-4.80(m,2H),4.27-4.13(m,4H),4.19(s,2H),3.50-3.46(m,1H),3.29-3.07(m,9H),2.98(s,3H),2.77(s,3H),2.35-2.29(m,1H),2.21-2.16(m,1H),1.43(t,J=7.2Hz,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[1470] 实施例22:化合物222的合成

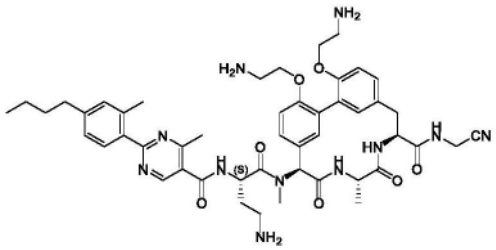
[1471] 

[1472] 对4-溴-2-甲基苯酚施加烷基化(实施例21)、Suzuki(实施例H)和氢化(Pd/C,H_2,实施例D)条件,得到呈无色油状物的2-甲基-4-丙基苯酚。

[1473] 化合物222(甲酸盐)通过利用与实施例21和实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.680min,$[M+H]^+$=890.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.82(s,1H),8.45(br s,3H),7.64(d,J=7.2Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),7.20-7.09(m,5H),6.89(s,1H),6.77(s,1H),6.42(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-

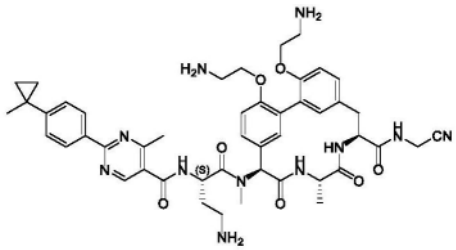
4.78(m,2H),4.27-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.30-3.13(m,8H),2.96(s,3H),2.63(s,3H),2.62(t,J＝7.2Hz,2H),2.49(s,3H),2.40-2.25(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.71-1.66(m,2H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H),0.97(t,J＝6.8Hz,3H)。

[1474] 实施例23:化合物223的合成

[1475] 

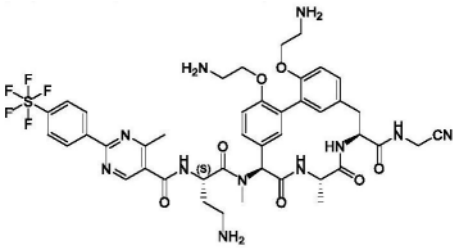
[1476] 化合物223(甲酸盐)通过利用与实施例22所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.714min,$[M+H]^+$＝904.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.82(s,1H),8.46(br s,2H),7.68(d,J＝7.6Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),7.22-7.10(m,5H),6.90(s,1H),6.80(s,1H),6.39(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.27-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.30-3.13(m,8H),2.95(s,3H),2.75-2.61(m,2H),2.69(s,3H),2.50(s,3H),2.40-2.25(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.66-1.62(m,2H),1.39-1.34(m,5H),0.96(t,J＝7.6Hz,3H)。

[1477] 实施例24:化合物224的合成

[1478] 

[1479] 化合物224(甲酸盐)通过利用与实施例12和实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.599min,$[M+H]^+$＝888.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.75(s,1H),8.50(br s,2H),8.28(d,J＝8.0Hz,2H),7.37-7.30(m,3H),7.21-7.19(m,2H),7.07(d,J＝8.0Hz,1H),6.88(s,1H),6.70(s,1H),6.48(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.28-4.21(m,6H),3.31-3.13(m,8H),2.96(s,3H),2.67(s,3H),2.31-2.27(m,1H),2.19-2.16(m,1H),1.47(s,3H),1.35(d,J＝7.2Hz,1H),0.97-0.94(m,2H),0.86-0.83(m,2H)。

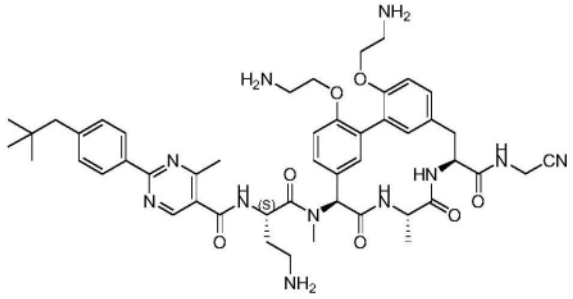
[1480] 实施例25:化合物225的合成

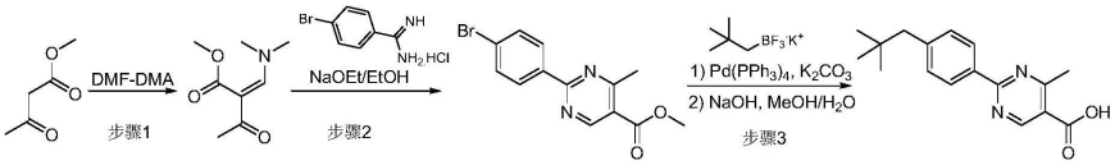
[1481] 

[1482] 化合物225(甲酸盐)通过利用与实施例2和实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.607min,$[M+H]^+$＝960.5;^{1}H NMR(400MHz,

MeOH-d_4)δ8.87(s,1H),8.65(d,J＝8.4Hz,2H),8.50(br s,2H),7.98(d,J＝8.4Hz,2H),7.33-7.31(m,1H),7.24-7.18(m,2H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.79(s,1H),6.41(s,1H),5.20-5.18(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.25-4.20(m,6H),3.48-3.44(m,1H),3.17-3.07(m,7H),2.97(s,3H),2.73(s,3H),2.30-2.28(m,1H),2.18-2.17(m,1H),1.36(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1483] 实施例26:化合物226的合成

[1484] 



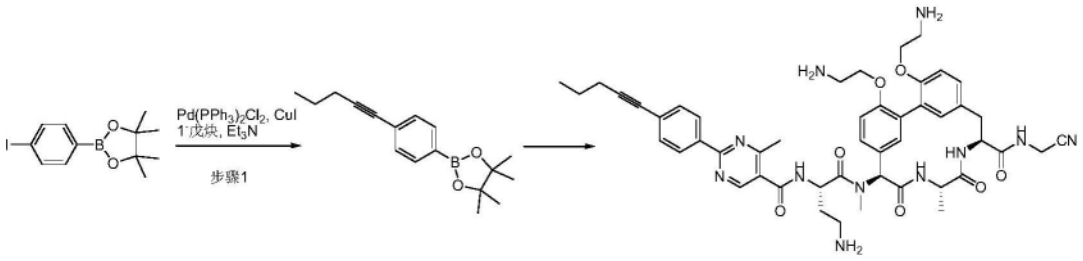
[1485] 步骤1:将DMF-DMA(2.5g,21mmol)和乙酰乙酸甲酯(2.0g,17mmol)的混合物在100℃下搅拌2h。将反应浓缩,得到2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯(2.8g),其直接用于下一步。

[1486] 步骤2:将2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯(800mg,4.7mmol)、4-溴苯甲脒盐酸盐(1.0g,4.3mmol)和乙醇钠(293mg,4.3mmol)在乙醇(15mL)中的混合物在70℃下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)萃取,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物在硅胶柱上纯化,用石油醚中的0-2%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的2-(4-溴苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(700mg,47%产率)。

[1487] 步骤3:从2-(4-溴苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸甲酯开始,施加典型的Suzuki和酯水解(NaOH,MeOH)条件,得到呈白色固体的4-甲基-2-(4-新戊基苯基)嘧啶-5-甲酸。

[1488] 化合物226(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4-甲基-2-(4-新戊基苯基)嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.617min,$[M+H]^+$＝904.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.77(s,1H),8.47(br s,1H),8.30(d,J＝8.0Hz,2H),7.35-7.27(m,3H),7.24-7.17(m,2H),7.09(d,J＝8.4Hz,1H),6.89(d,J＝1.6Hz,1H),6.72(s,1H),6.47(s,1H),5.22-5.16(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.32-4.17(m,4H),4.19(s,2H),3.29-3.06(m,8H),2.97(s,3H),2.69(s,3H),2.61(s,2H),2.36-2.27(m,1H),2.23-2.14(m,1H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),0.97(s,9H)。

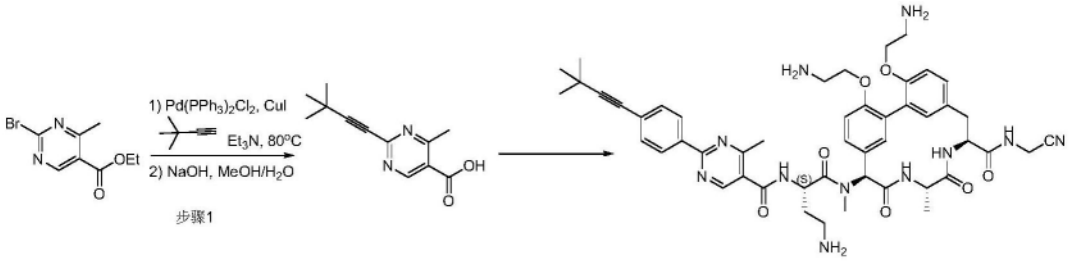
[1489] 实施例27:化合物227的合成

[1490] 

[1491] 步骤1:对2-(4-碘苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷施加典型的Sonogashira条件(实施例K),得到呈黄色油状物的4,4,5,5-四甲基-2-(4-(戊-1-炔-1-基)苯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[1492] 化合物227(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K和4,4,5,5-四甲基-2-(4-(戊-1-炔-1-基)苯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.613min,$[M+H]^+$=900.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.48(br s,2H),8.36(d,J=8.0Hz,2H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.74(s,1H),6.45(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.80-4.75(m,2H),4.30-4.15(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.30-3.10(m,7H),2.96(s,3H),2.69(s,3H),2.44(t,J=7.2Hz,2H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.66(q,J=6.8Hz,2H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.09(t,J=7.6Hz,3H)。

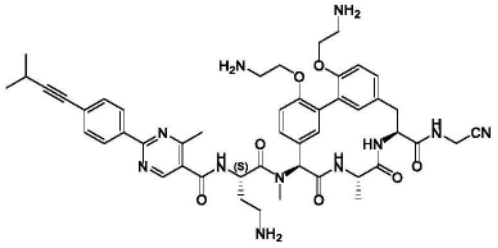
[1493] 实施例28:化合物228的合成

[1494] 

[1495] 步骤1:从2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例26中描述)开始,施加典型的Sonogashira(实施例K)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述)条件,得到呈黄色固体的2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸。

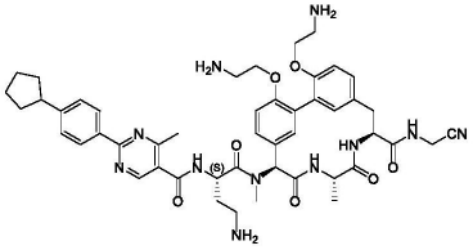
[1496] 化合物228(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(3,3-二甲基丁-1-炔-1-基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.542min,$[M+H]^+$=838.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.68(s,1H),8.47(br s,3H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.81(s,1H),6.37(s,1H),5.16-5.12(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.26-4.16(m,4H),4.19(s,2H),3.48(br s,1H),3.21-3.09(m,7H),2.93(s,3H),2.61(s,3H),2.29-2.24(m,1H),2.16-2.11(m,1H),1.38(s,9H),1.36(t,J=6.4Hz,3H)。

[1497] 实施例29:化合物229的合成

[1498] 

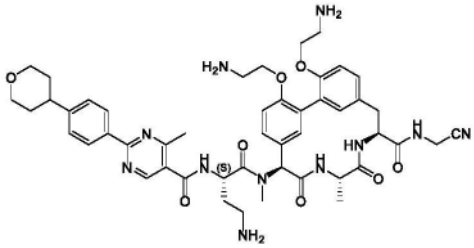
[1499] 化合物229(甲酸盐)通过利用与实施例28所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法0-30AB,ESI):t_R=0.999min,$[M+H]^+$=824.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.68(s,1H),8.49(br.s.,1H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.80(s,1H),6.37(s,1H),5.14(t,J=6.8Hz,1H),4.87-4.76(m,2H),4.25-4.16(m,4H),4.19(s,2H),3.40-3.30(m,1H),3.20-3.08(m,7H),2.93(s,3H),2.90-2.83(m,1H),2.60(s,3H),2.32-2.21(m,1H),2.18-2.08(m,1H),1.34(d,J=6.8Hz,3H),1.31(d,J=7.2Hz,6H)。

[1500] 实施例30:化合物230的合成

[1501] 

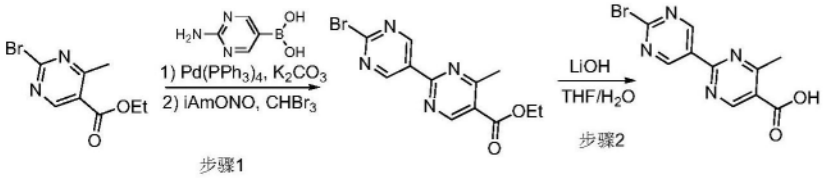
[1502] 化合物230(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.727min,$[M+H]^+$=902.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.40-8.33(m,2H),7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.37-7.31(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.14-7.08(m,2H),6.93(s,1H),6.84(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.38-4.16(m,6H),3.48-3.18(m,8H),2.96(s,3H),2.71(s,3H),2.40-2.30(m,1H),2.25-2.07(m,4H),1.94-1.61(m,8H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[1503] 实施例31:化合物231的合成

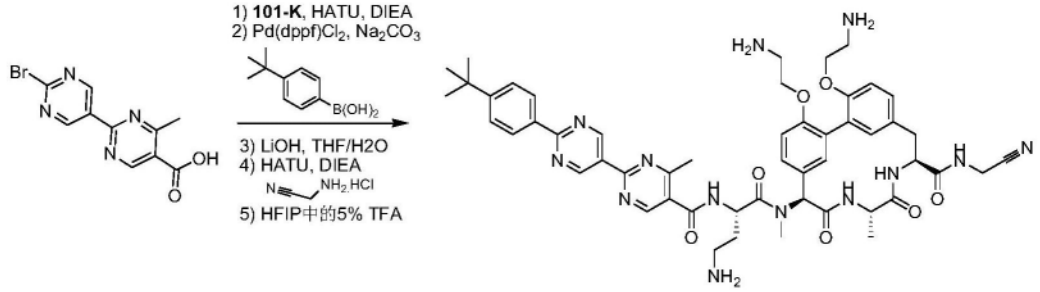
[1504] 

[1505] 化合物231(甲酸盐)通过利用与实施例17所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.649min,$[M+H]^+$=918.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.81(s,1H),8.45(br s,1H),8.42(d,J=8.0Hz,2H),7.43(d,J=8.0Hz,2H),7.38-7.32(m,1H),7.28-7.19(m,2H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.93(s,1H),6.83(s,1H),6.41(s,1H),5.22-5.20(m,1H),4.84-4.80(m,2H),4.30-4.21(m,6H),4.11-4.08(m,2H),3.65-3.58(m,2H),3.25-3.11(m,8H),2.97(s,3H),2.73(s,3H),2.34-2.28(m,1H),2.23-2.14(m,1H),1.88-1.81(m,5H),1.39(t,J=6.4Hz,3H)。

[1506] 实施例32:化合物232的合成



[1507]



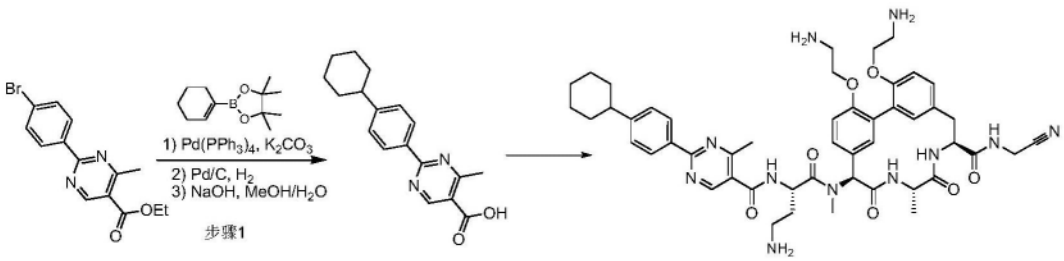
[1508] 步骤1:从2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例26中描述)开始,应用典型的Suzuki(实施例H)和Sandmeyer条件(实施例J),得到呈白色固体的2'-溴-4-甲基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯。

[1509] 步骤2:对2'-溴-4-甲基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(LiOH,THF/H_2O,实施例G),得到呈白色固体的2'-溴-4-甲基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.671,$[M+H]^+$=295.0。

[1510] 步骤3:从化合物101-K和2'-溴-4-甲基-[2,5'-联嘧啶]-5-甲酸开始,应用与实施例G和H所述类似的典型酰胺偶合(HATU/DIEA)、Suzuki、酯水解(LiOH,THF/H_2O)、酰胺偶合(HATU/DIEA)和Boc去除(TFA/HFIP)条件,得到呈白色固体的化合物232(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.753min,$[M+H]^+$=968.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.66(s,2H),8.80(s,1H),8.54-8.36(m,5H),7.60(d,J=7.6Hz,2H),7.33-7.22(m,2H),7.09-6.97(m,2H),6.85(s,1H),6.61(s,1H),6.48(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.85-4.74(m,2H),4.39-4.16(m,6H),3.28-3.05(m,8H),2.97(s,3H),2.68(s,3H),2.33-2.15(m,2H),1.39(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[1511] 实施例33:化合物233的合成

[1512]

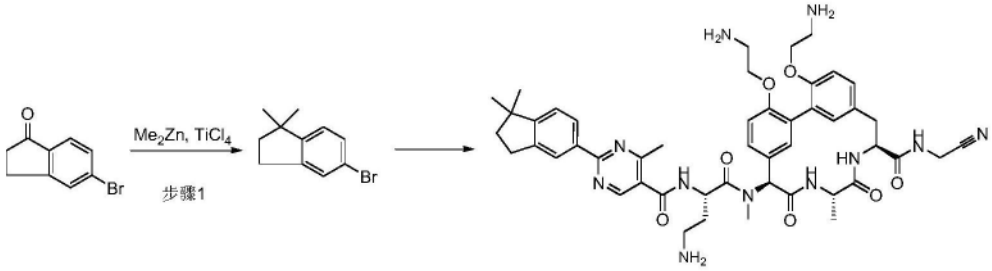


[1513] 步骤1:从2-(4-溴苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(在实施例26中描述)开始,施加与实施例G和H所述类似的典型Suzuki、氢化(Pd/C,H_2)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O)条件,得到呈白色固体的2-(4-环己基苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.901min,$[M+H]^+$=296.9。

[1514] 化合物233(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-环己基苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=

0.746min,$[M+H]^+$=916.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.37-8.30(m,3H),7.40-7.31(m,2H),7.25-7.20(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.21-5.16(m,1H),4.84-4.80(m,2H),4.33-4.17(m,4H),4.20(s,2H),3.50-3.46(m,1H),3.27-3.10(m,7H),2.95(s,3H),2.71(s,3H),2.60-2.50(m,1H),2.34-2.29(m,1H),2.19-2.15(m,1H),1.92-1.87(m,4H),1.82-1.77(m,2H),1.55-1.45(m,4H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

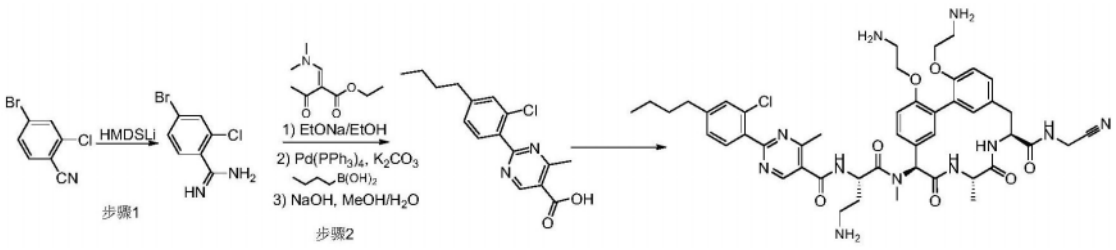
[1515] 实施例34:化合物234的合成

[1516] 

[1517] 步骤1:在-78℃下向$TiCl_4$(3.2mL,28.4mmol)的DCM(10mL)溶液中添加Me_2Zn(甲苯中1N,28.4mL),并在相同温度下剧烈搅拌所得橙棕色溶液1h,随后逐滴添加5-溴-2,3-二氢-1-茚-1-酮(1.0g,4.74mmol)的DCM(20mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌2h;然后使之达到-10℃,之后用冰冷的饱和NH_4Cl水溶液猝灭。分离有机层,并用DCM(2x 40mL)萃取水层。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚洗脱,得到呈黄色油状物的5-溴-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-茚(450mg,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35(s,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),2.90(t,J=7.2Hz,2H),1.95(t,J=7.2Hz,2H),1.27(s,6H)。

[1518] 化合物234(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K和5-溴-1,1-二甲基-2,3-二氢-1H-茚制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.725min,$[M+H]^+$=902.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.74(s,1H),8.52(br s,1H),8.18(d,J=8.0Hz,1H),8.13(s,1H),7.31-7.21(m,3H),7.12-7.05(m,2H),6.85(s,1H),6.60(s,1H),6.54(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.82-4.69(m,2H),4.34-4.18(m,6H),3.23-3.12(m,8H),2.95(br s,5H),2.65(s,3H),2.20-2.17(m,2H),2.01(t,J=6.8Hz,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.32(s,6H)。

[1519] 实施例35:化合物235的合成

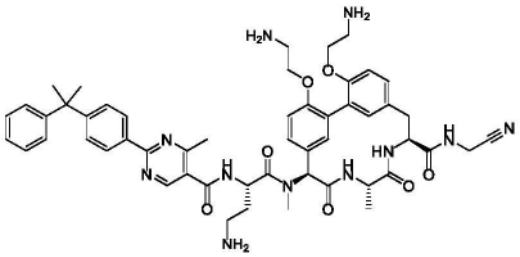
[1520] 

[1521] 步骤1:向4-溴-2-氯苄腈(2.0g,9.2mmol)在THF(20mL)中的0℃溶液中逐滴添加HMDSLi(THF中的1N溶液,13.9mL),并将反应在0℃下搅拌16h,随后添加HCl水溶液(1N,10mL)。收集所得沉淀物,用EtOAc洗涤,并在真空下干燥,得到4-溴-2-氯苯甲脒(4.0g,93%产率)。

[1522] 步骤2:2-(4-丁基-2-氯苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸通过利用与实施例26所述类似的方法由4-溴-2-氯苯甲脒制备为白色固体。

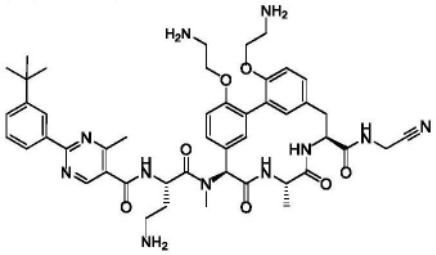
[1523] 化合物235(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-丁基-2-氯苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.713min,$[M+H]^+$=924.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.86(s,1H),8.50(br s,1H),7.62(d,J=8.4Hz,1H),7.40(s,1H),7.35-7.28(m,2H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),6.92(s,1H),6.82(s,1H),6.40(s,1H),5.23-5.16(m,1H),4.81-4.78(m,2H),4.27-4.17(m,4H),4.20(s,2H),3.36-3.13(m,8H),2.96(s,3H),2.74-2.69(m,2H),2.71(s,3H),2.34-2.27(m,1H),2.21-2.15(m,1H),1.71-1.62(m,2H),1.46-1.35(m,5H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[1524] 实施例36:化合物236的合成

[1525] 

[1526] 化合物236(甲酸盐)通过利用与实施例34所述类似的方法由(4-溴苯基)(苯基)甲酮和化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.632min,$[M+H]^+$=952.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.74(s,1H),8.49(br s,2H),8.27(d,J=7.6Hz,2H),7.36(d,J=8.4Hz,2H),7.32-7.10(m,8H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.86(s,1H),6.67(s,1H),6.47(s,1H),5.21-5.14(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.32-4.13(m,6H),3.25-3.07(m,8H),2.95(s,3H),2.66(s,3H),2.37-2.23(m,1H),2.21-2.08(m,1H),1.73(s,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

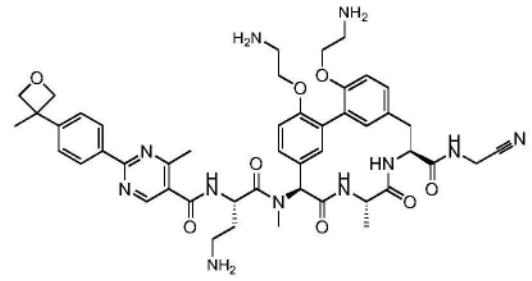
[1527] 实施例37:化合物237的合成

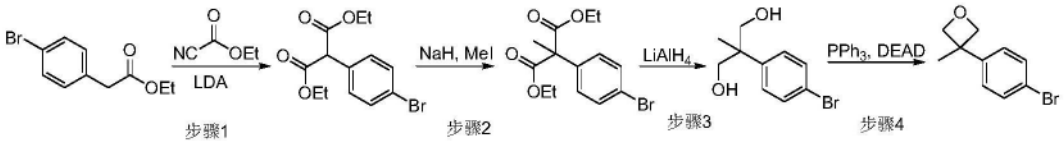
[1528] 

[1529] 化合物237(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.706min,$[M+H]^+$=890.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.81(s,1H),8.50(s,1H),8.45(br s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,1H),7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.44(t,J=8.0Hz,1H),7.37-7.30(m,1H),7.26-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.91(d,J=2.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.39(s,1H),5.23-5.16(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.29-4.15(m,6H),3.27-3.09(m,8H),2.96(s,3H),2.72(s,3H),2.35-2.26(m,1H),2.22-2.13(m,1H),1.40(s,9H),1.36(d,J=6.5Hz,3H)。

[1530] 实施例38:化合物238的合成

[1531]





[1532] 步骤1:将2-(4-溴苯基)乙酸乙酯(10.0g,41mmol)和二异丙基氨基锂(THF中2N,41mL)在无水THF(60mL)中的混合物在-78℃下搅拌0.5h,随后添加氰基-甲酸乙酯(4.14mL,45mmol)。将所得混合物在搅拌的同时逐渐升温至20℃,并在相同温度下搅拌18h。用水(30mL)猝灭反应,使其在1N HCl水溶液(150mL)与DCM(150mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-(4-溴苯基)丙二酸二乙酯(8.5g,66%产率)。

[1533] 步骤2:将2-(4-溴苯基)丙二酸二乙酯(10.0g,32mmol)和NaH(在油中的60%分散体,2.5g,64mmol)在无水THF(80mL)中的混合物在0℃下搅拌0.5h,随后添加碘甲烷(6.0mL,96mmol)。将所得混合物在搅拌的同时逐渐升温至20℃,并在相同温度下搅拌16h。使反应在1N HCl水溶液(150mL)与DCM(150mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-(4-溴苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯(5.2g,50%产率)。

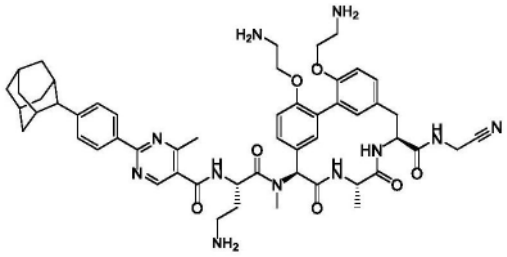
[1534] 步骤3:将2-(4-溴苯基)-2-甲基丙二酸二乙酯(5.2g,15.8mmol)和$LiAlH_4$(3.0g,79mmol)的混合物在0℃下搅拌5h。该混合物用水(20mL)猝灭,使其在1N HCl水溶液(100mL)与DCM(150mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc/石油醚(1:1)洗脱,得到呈白色固体的2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(2.3g,59%产率)。

[1535] 步骤4:将2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷-1,3-二醇(2.0g,8.2mmol)、三苯基膦(4.3g,16.4mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(3.2mL,16.4mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在微波辐射下140℃加热1h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶柱纯化,用10%EtOAc/石油醚洗脱,得到呈无色油状物的3-(4-溴苯基)-3-甲基氧杂环丁烷(0.58g,31%产率)。^1H NMR(400MHz,CD_3Cl)δ7.48(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,2H),4.92(d,J=5.2Hz,2H),4.63(d,J=5.2Hz,2H),1.71(s,3H)。

[1536] 化合物238(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K和3-(4-溴苯基)-3-甲基氧杂环丁烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.618min,$[M+H]^+$=904.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.80(s,1H),8.46(br s,3H),8.43(s,1H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.19(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz),6.91(s,1H),6.77(s,1H),6.42(s,1H),5.20-5.16(m,1H),5.03-5.00(m,2H),4.83-4.80(m,2H),4.73-4.70(m,2H),4.30-4.20(m,6H),3.25-3.12(m,8H),2.96(s,3H),2.71(s,3H),

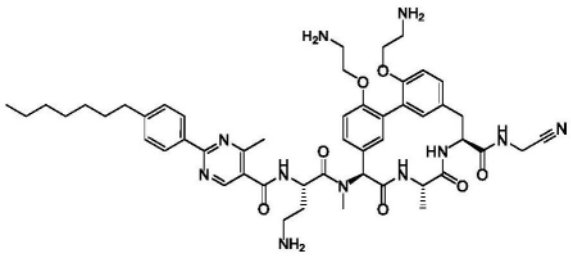
2.30-2.16(m,2H),1.76(s,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[1537] 实施例39:化合物239的合成

[1538] 

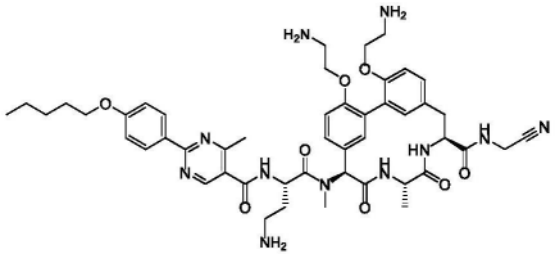
[1539] 化合物239(甲酸盐)通过利用与实施例17所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.790min,$[M+H]^+$=968.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.51(br s,3H),8.36(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.23-7.17(m,2H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.73(s,1H),6.46(s,1H),5.17-5.21(m,1H),4.81-4.79(m,2H),4.31-4.19(m,6H),3.10-3.22(m,8H),2.97(s,3H),2.69(s,3H),2.56(br s,2H),2.27-2.32(m,1H),2.19-2.16(m,1H),2.00-2.10(m,6H),1.78-1.94(m,6H),1.70-1.62(m,2H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1540] 实施例40:化合物240的合成

[1541] 

[1542] 化合物240(甲酸盐)通过利用与实施例26所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.774min,$[M+H]^+$=932.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.75(s,1H),8.48(br s,2H),8.29(d,J=8.0Hz,2H),8.31(d,J=8.0Hz,2H),7.24-7.13(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,2H),6.88(s,1H),6.71(s,1H),6.47(s,1H),5.21-5.16(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.35-4.16(m,4H),4.21(s,2H),3.27-3.05(m,8H),2.96(s,3H),2.76-2.64(m,2H),2.67(s,3H),2.32-2.27(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.71-1.64(m,2H),1.45-1.25(m,11H),0.90(t,J=6.8Hz 3H)。

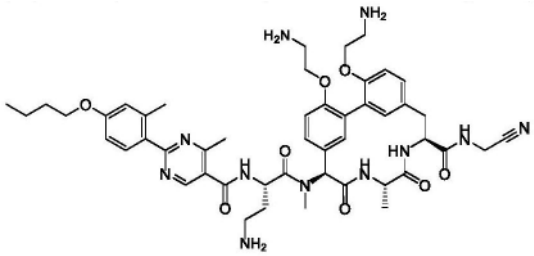
[1543] 实施例41:化合物241的合成

[1544] 

[1545] 化合物241(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.731min,$[M+H]^+$=920.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.72(s,1H),8.51(br s,2H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),6.88(s,1H),6.71(s,1H),6.48(s,1H),

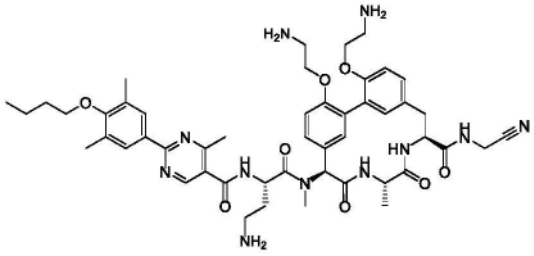
5.22-5.15(m,1H),4.85-4.79(m,2H),4.35-4.13(m,6H),4.07(t,J=6.4Hz,2H),3.29-3.01(m,8H),2.96(s,3H),2.66(s,3H),2.35-2.24(m,1H),2.22-2.15(m,1H),1.88-1.78(m,2H),1.50-1.38(m,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[1546] 实施例42:化合物242的合成

[1547] 

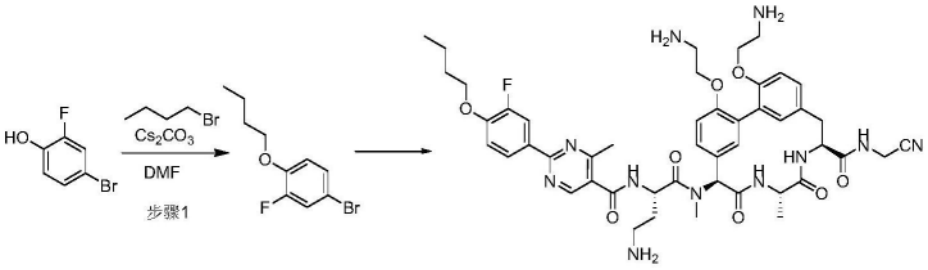
[1548] 化合物242(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.713min,$[M+H]^+$=920.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.80(s,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.8Hz,1H),7.11(d,J=8.8Hz,1H),6.92(s,1H),6.89-6.85(m,2H),6.83(s,1H),6.39(s,1H),5.21-5.16(m,1H),4.84-4.79(m,2H),4.34-4.18(m,6H),4.05(t,J=6.4Hz,2H),3.37-3.11(m,8H),2.96(s,3H),2.70(s,3H),2.56(s,3H),2.32-2.27(m,1H),2.21-2.15(m,1H),1.82-1.75(m,2H),1.61-1.48(m,4H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),1.01(t,J=7.6Hz,3H)。

[1549] 实施例43:化合物243的合成

[1550] 

[1551] 化合物243(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.731min,$[M+H]^+$=934.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.75(s,1H),8.08(s,2H),7.33-7.28(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.11-7.05(m,1H),6.88(s,1H),6.73(s,1H),6.45(s,1H),5.20-5.14(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.29-4.17(m,6H),3.89-3.83(m,2H),3.25-3.10(m,8H),2.96(s,3H),2.67(s,3H),2.43(s,6H),2.33-2.10(m,2H),1.89-1.77(m,2H),1.66-1.54(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。

[1552] 实施例44:化合物244的合成

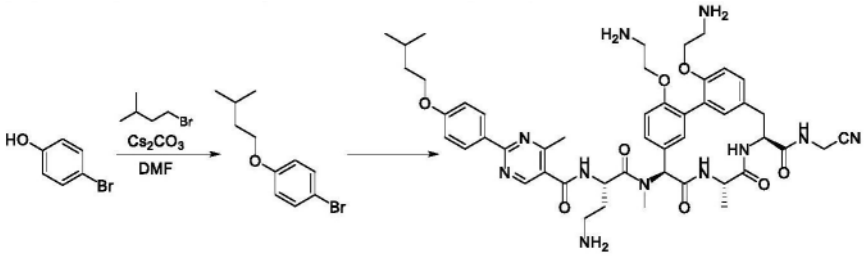
[1553] 

[1554] 步骤1:将4-溴-2-氟苯酚(1.0g,5.2mmol)、1-溴丁烷(1.1g,7.8mmol)和Cs_2CO_3(5.1g,15.7mmol)在DMF(20mL)中的混合物在N_2、20℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物

用EtOAc(100mL)重新溶解,其用盐水(2x 100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚洗脱,得到呈黄色油状物的4-溴-1-丁氧基-2-氟苯(1.1g,85%产率)。

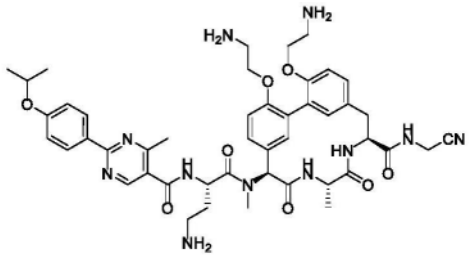
[1555] 化合物244(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K和4-溴-1-丁氧基-2-氟苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.720min,$[M+H]^+$=924.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.72(s,1H),8.50(br s,1H),8.22(d,J=8.4Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.25-7.15(m,3H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.69(s,1H),6.47(s,1H),5.22-5.15(m,1H),4.82-4.77(m,2H),4.39-4.19(m,6H),4.16(t,J=6.0Hz,2H),3.29-3.03(m,8H),2.96(s,3H),2.66(s,3H),2.31-2.28(m,1H),2.19-2.16(m,1H),1.90-1.79(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[1556] 实施例45:化合物245的合成

[1557] 

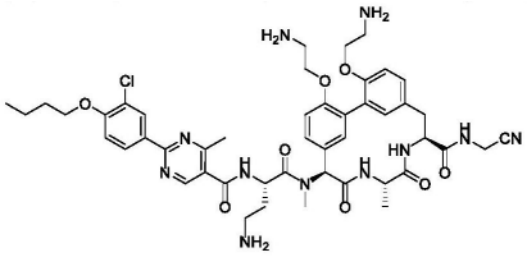
[1558] 化合物245(甲酸盐)通过利用与实施例244所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(异戊基氧基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.623min,$[M+H]^+$=920.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.71(s,1H),8.51(br s,1H),8.28(br s,2H),7.32-7.30(m,1H),7.22-7.15(m,2H),7.09-7.07(m,1H),7.05-7.01(m,2H),6.87(s,1H),6.66(br s,1H),6.48(br s,1H),5.19-5.18(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.29-4.18(m,6H),4.11(t,J=6.4Hz,2H),3.31-3.13(m,8H),2.96(s,3H),2.65(s,3H),2.28-2.17(m,1H),2.17-2.15(m,1H),1.90-1.86(m,1H),1.74-1.69(m,2H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.01(t,J=6.4Hz,6H)。

[1559] 实施例46:化合物246的合成

[1560] 

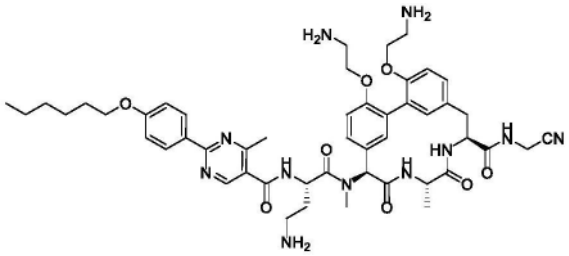
[1561] 化合物246(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.556min,$[M+H]^+$=892.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.70(s,1H),8.49(br s,1H),8.29(d,J=8.8Hz,2H),7.35-7.28(m,1H),7.24-7.13(m,2H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),6.87(d,J=2.2Hz,1H),6.68(s,1H),6.48(s,1H),5.22-5.13(m,1H),4.80-4.71(m,2H),4.36-4.12(m,7H),3.26-3.07(m,8H),2.96(s,3H),2.65(s,3H),2.32-2.24(m,1H),2.22-2.13(m,1H),1.38-1.3(m,9H)。

[1562] 实施例47:化合物247的合成

[1563] 

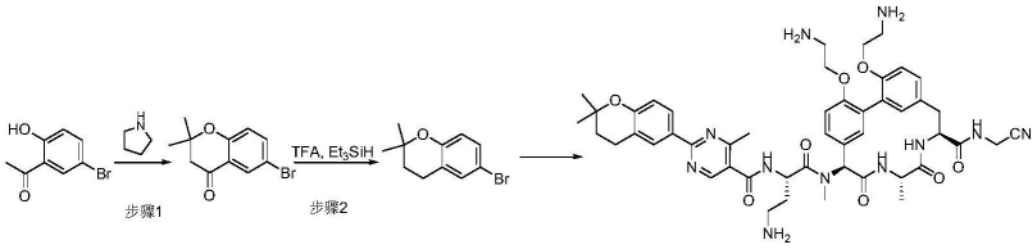
[1564] 化合物247(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.632min,$[M+H]^+$=940.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.72(s,1H),8.50(br s,2H),8.40-8.30(m,2H),7.31(d,J=8.8Hz,1H),7.25-7.10(m,3H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.86(s,1H),6.63(s,1H),6.51(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.80-4.75(m,2H),4.40-4.20(m,6H),4.17(t,J=6.4Hz,2Hz),3.40-3.05(m,8H),2.96(s,3H),2.66(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.15(m,1H),1.90-1.80(m,2H),1.62-1.55(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.04(t,J=7.6Hz,3H)。

[1565] 实施例48:化合物248的合成

[1566] 

[1567] 化合物248(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.634min,$[M+H]^+$=934.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.74(s,1H),8.49(br s,2H),8.38(br s,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),7.05-6.99(m,2H),6.91(s,1H),6.78(br s,1H),6.42(br s,1H),5.20-5.14(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.25-4.16(m,6H),4.07(t,J=6.4Hz,2H),3.48(br s,1H),3.27-3.07(m,7H),2.95(s,3H),2.68(s,3H),2.37-2.20(m,1H),2.20-2.07(m,1H),1.88-1.75(m,3H),1.51-1.49(m,2H),1.44-1.29(m,6H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

[1568] 实施例49:化合物249的合成

[1569] 

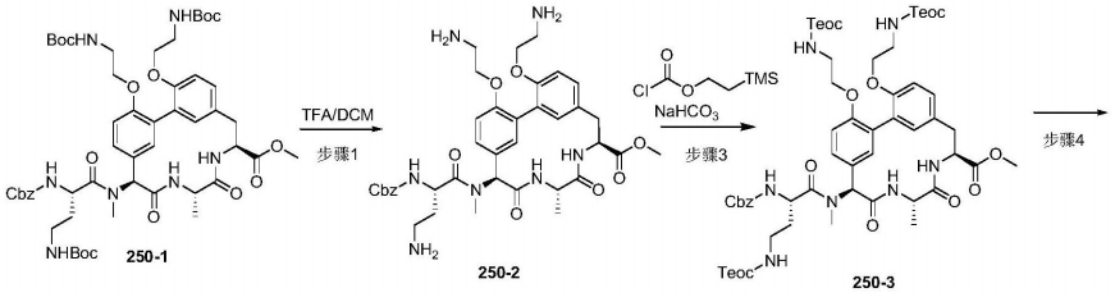
[1570] 步骤1:将1-(5-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(1.0g,4.65mmol)和吡咯烷(0.78mL,9.3mmol)在甲苯(8mL)中的混合物在25℃下搅拌10min,随后添加丙酮(3mL)。将所得混合物在相同温度下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈黄色油状物的6-溴-2,2-二甲基色满-4-酮(850mg,72%产率)。

[1571] 步骤2:将6-溴-2,2-二甲基色满-4-酮(650mg,2.55mmol)和三乙基硅烷(1.45g,

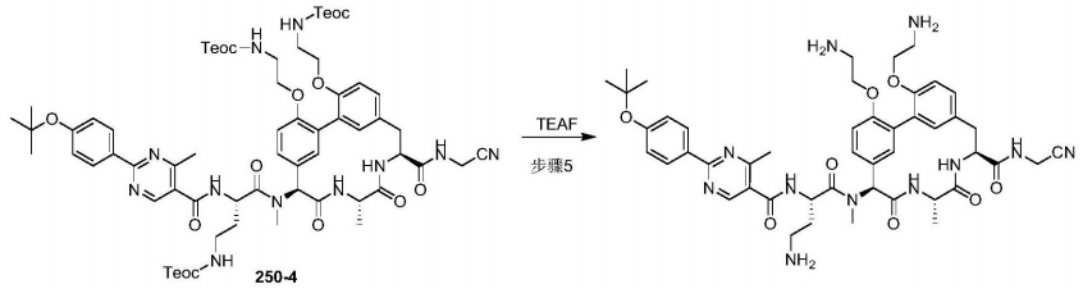
12.8mmol)在TFA(6mL)中的混合物在0℃下搅拌12h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用1-石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的6-溴-2,2-二甲基色满(490mg,80%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.19-7.16(m,2H),6.66(d,J=8.4Hz,1H),2.76(t,J=6.8Hz,1H),1.79(t,J=6.8Hz,1H),1.33(s,6H)。

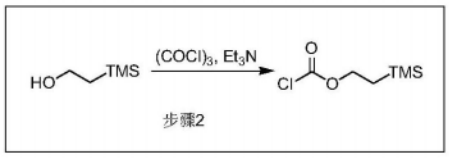
[1572] 化合物249(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K和6-溴-2,2-二甲基色满制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.709min,$[M+H]^+$=918.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.68(s,1H),8.46(br s,1H),8.12-8.06(m,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.86(s,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),6.63(s,1H),6.52(s,1H),5.21-5.15(m,1H),4.81-4.70(m,2H),4.36-4.21(m,6H),3.29-3.15(m,8H),2.97(s,3H),2.88(d,J=6.4Hz,2H),2.64(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.22-2.12(m,1H),1.89(t,J=6.4Hz,2H),1.38(s,6H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1573] 实施例50:化合物250的合成



[1574]





[1575] 步骤1:对化合物250-1(按照与针对化合物101-H所述类似的程序制备)施加典型的Boc去除(TFA/DCM)条件,得到化合物250-2。

[1576] 步骤2:向$(COCl)_3$(916mg,2.85mmol)的无水二乙醚(6mL)溶液中添加2-(三乙基甲硅烷基)-乙醇(1.0g,8.46mmol)和吡啶(535mg,6.77mmol),并将混合物在-30℃下搅拌4h。过滤后,减压蒸发滤液,并蒸馏残余物,得到2-(三甲基甲硅烷基)乙基氯甲酸酯(1.0g,65%产率)。

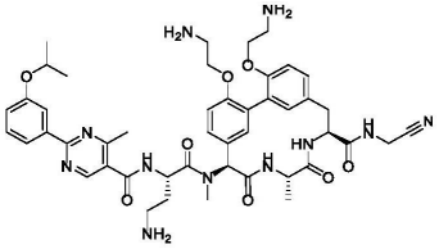
[1577] 步骤3:将2-(三甲基甲硅烷基)乙基氯甲酸酯(580mg,3.21mmol)的1,4-二氧杂环己烷(10mL)溶液用饱和$NaHCO_3$水溶液处理,直到pH～7-8,随后添加化合物250-2(400mg,

0.53mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(30mL)吸收,其用饱和盐水(30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10:1,Rf=0.4),得到呈黄色固体的化合物250-3(500mg,79%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.007min,$[M+H]^+$=1180.7。

[1578] 步骤4:化合物250-4化合物250-3通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.048min,$[M+H]^+$=1339.7。

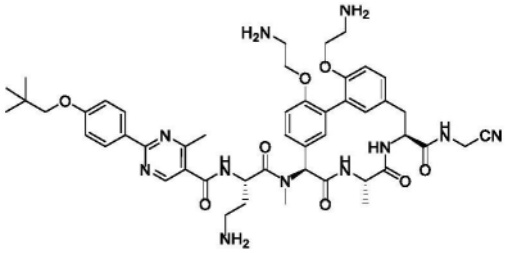
[1579] 步骤5:将化合物250-4(70mg,0.05mmol)和四乙基氟化铵(THF中1N,0.26mL)在THF(3mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物通过HPLC纯化,用14-45%乙腈(0.225%甲酸)水溶液洗脱,得到呈白色固体的化合物250(甲酸盐)(31.7mg,67%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.694min,$[M+Na]^+$=928.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.76(s,1H),8.43(br s,3H),8.35(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.17(m,2H),7.13-7.07(m,3H),6.89(s,1H),6.76(s,1H),6.42(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.18(m,6H),3.28-3.11(m,8H),2.95(s,3H),2.68(s,3H),2.40-2.30(m,1H),2.20-2.14(m,1H),1.43(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1580] 实施例51:化合物251的合成

[1581] 

[1582] 化合物251(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.663min,$[M+H]^+$=892.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.48(br s,1H),7.97-7.93(m,2H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),7.08(d,J=8.4Hz,2H),6.89(s,1H),6.72(s,1H),6.46(s,1H),5.21-5.17(m,1H),4.83-4.80(m,2H),4.72-4.68(m,1H),4.31-4.20(m,6H),3.25-3.13(m,8H),2.96(s,3H),2.69(s,3H),2.21-2.18(m,1H),2.17-2.13(m,1H),1.38-1.35(m,9H)。

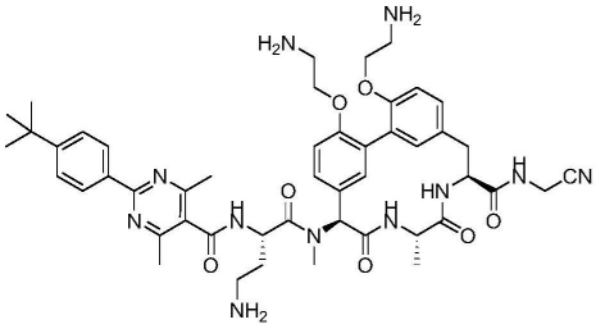
[1583] 实施例52:化合物252的合成

[1584] 

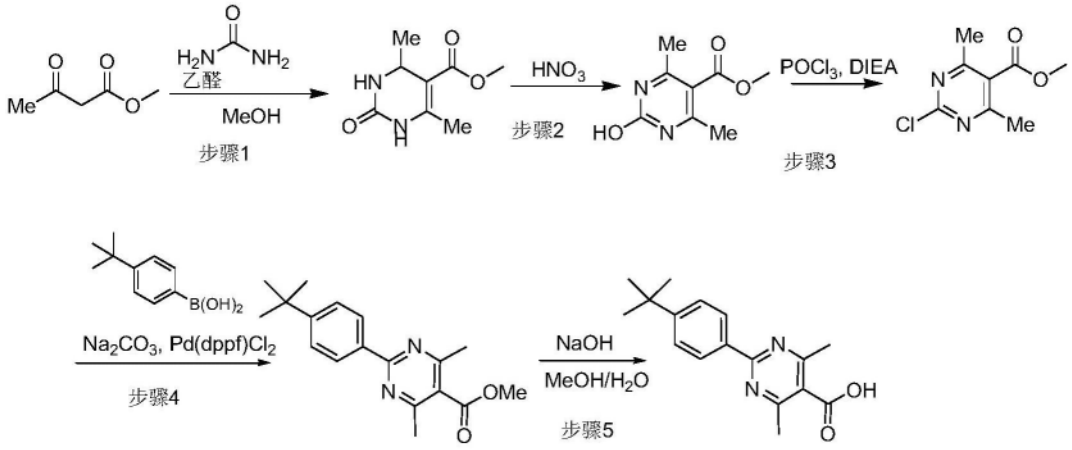
[1585] 化合物252(甲酸盐)通过利用与实施例10和实施例J所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.619min,$[M+H]^+$=920.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.75(s,1H),8.52(br s,2H),8.37(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,2H),6.91(d,J=1.8Hz,1H),6.76(s,1H),6.46(s,1H),5.23-5.16(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.32-4.19(m,6H),3.75(s,2H),3.28-3.12(m,8H),2.97(s,3H),2.69(s,3H),2.36-2.27(m,1H),2.23-

2.11(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.10(s,9H)。

[1586] 实施例53:化合物253的合成



[1587]



[1588] 步骤1:将脲(0.52g,8.6mmol)、乙醛(0.49mL,8.6mmol)、3-氧代丁酸甲酯(1.0g,8.6mmol)和冰醋酸(1滴)在甲醇(2mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。向反应混合物中添加水(10mL),随后过滤;然后将滤饼用水洗涤并风干,获得呈淡黄色固体的4,6-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(900mg,56.7%产率)。

[1589] 步骤2:在3min内将4,6-二甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲酸甲酯(900mg,4.9mmol)分批添加至冰冷的50%HNO_3溶液(4.0mL)中。将反应混合物在0℃下搅拌10min。将混合物倒入冰水(20mL)中,用固体K_2CO_3中和,并将所得混合物用乙酸乙酯(10mL)萃取。水层再次用$CHCl_3$(40mL x 2)萃取。合并有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩,获得呈淡黄色固体的2-羟基-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(500mg,2.7mmol,56.1%产率)。

[1590] 步骤3:将2-羟基-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯、$POCl_3$(6.2mL,66.5mmol)和DIPEA(1.28g,9.9mmol)的混合物在110℃下搅拌3h。将混合物真空蒸发,用乙酸乙酯(40mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(25mL)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发。残余物通过硅胶色谱法纯化(石油醚中的0-30%乙酸乙酯),得到呈白色固体的2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(350mg,1.7mmol,63.6%产率)。^1H NMR(400MHz,CDCl3)δ3.98(s,3H),2.55(s,6H)。

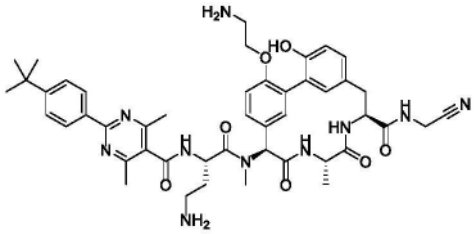
[1591] 步骤4:将2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(4.5g,22.4mmol)、4-叔丁基苯硼酸(4.8g,26.9mmol)、Pd(dppf)Cl_2(1.6g,2.24mmol)和Na_2CO_3(4.8g,44.9mmol)在二氧杂环己烷/水(110mL,v/v=10/1)中的混合物在N_2、100℃下搅拌16h。混合物用水(150mL)稀释,并用EtOAc(200mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(300mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯

基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(6.2g,93%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.075min,$[M+H]^+$=299.1。

[1592] 步骤5:将2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(6.2g,20.8mmol)和NaOH(1.7g,41.6mmol)在MeOH/水(80mL,v/v=1:1)中的混合物在90℃下搅拌4h。减压除去挥发物,并用1N HCl将残余物酸化至pH=4~5,随后用EtOAc(100mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(5.8g,98%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.936min,$[M+H]^+$=285.0;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.39(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),2.75(s,6H),1.37(s,9H)。

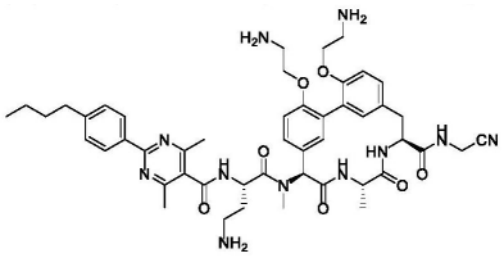
[1593] 化合物253(甲酸盐)通过利用与实施例J所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.715min,$[M+H]^+$=904.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(br s,1H),8.34(d,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),7.24-7.15(m,2H),7.04(d,J=8.0Hz,1H),6.95-6.90(m,1H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),6.47(s,1H),5.28-5.23(m,1H),4.83-4.80(m,2H),4.54-4.45(m,2H),4.32-4.23(m,4H),3.42-3.38(m,1H),3.27-3.12(m,7H),3.05(s,3H),2.57(s,6H),2.38-2.26(m,1H),2.25-2.13(m,1H),1.39(s,3H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[1594] 实施例54:化合物254的合成

[1595] 

[1596] 化合物254(甲酸盐)通过利用与实施例53和V所述类似的方法由化合物106-B2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.776min,$[M+H]^+$=861.5;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.17(d,J=7.3Hz,1H),8.98(d,J=7.7Hz,1H),8.71(t,J=5.5Hz,1H),8.44(d,J=9.0Hz,1H),8.36-8.29(m,2H),7.59-7.52(m,2H),7.19-7.04(m,3H),6.90-6.80(m,2H),6.71(s,1H),6.42(s,1H),5.09-5.01(m,1H),4.80-4.66(m,2H),4.29-4.15(m,4H),3.19-3.09(m,3H),3.02-2.88(m,6H),2.50(s,6H),2.14-2.03(m,1H),2.02-1.91(m,1H),1.35(s,9H),1.21(d,J=6.6Hz,3H)。

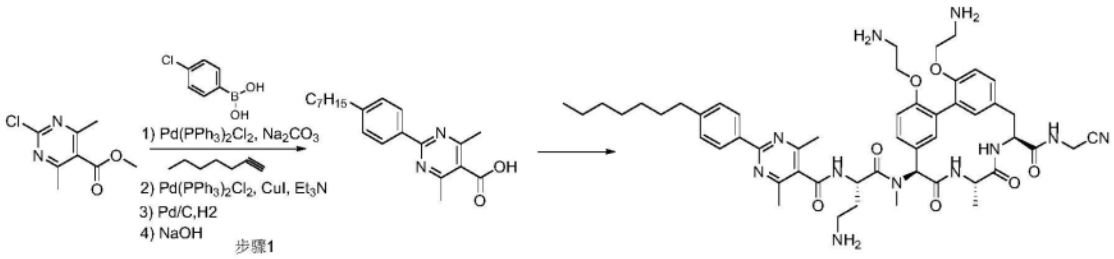
[1597] 实施例55:化合物255的合成

[1598] 

[1599] 化合物255(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.715min,$[M+H]^+$=904.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.44(br s,2H),8.33(d,J=7.6Hz,2H),7.35-7.27(m,3H),7.26-7.18(m,2H),7.10(d,

J＝8.4Hz,1H),6.92(s,1H),6.83(s,1H),6.42(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.16(m,6H),3.49-3.47(m,1H),3.26-3.10(m,6H),3.01(s,3H),2.69(t,J＝7.6Hz,2H),2.57(s,6H),2.32-2.24(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.69-1.63(m,2H),1.43-1.38(m,2H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H),0.97(t,J＝7.6Hz,3H)。

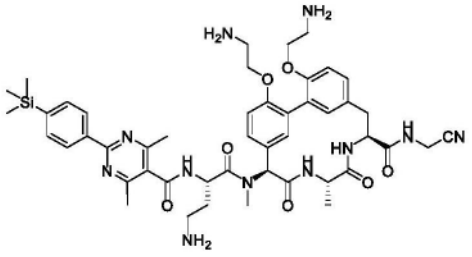
[1600] 实施例56:化合物256的合成

[1601] 

[1602] 步骤1:从2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)开始,施加与实施例D、H和K所述类似的典型Suzuki、Sonogashira、氢化(Pd/C,H_2)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O)条件,得到呈白色固体的2-(4-庚基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

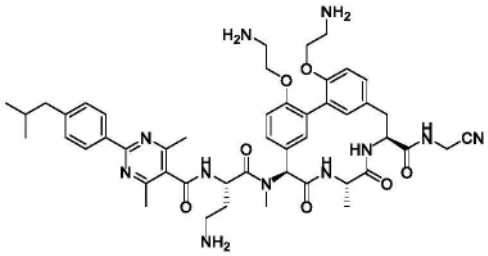
[1603] 化合物256(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-庚基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.652min,$[M+H]^+$＝946.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(br s,2H),8.24-8.18(m,2H),7.31-7.22(m,4H),7.12-7.06(m,2H),6.88(s,1H),6.66(s,1H),6.53(s,1H),5.25-5.21(m,1H),4.85-4.77(m,2H),4.34(s,2H),4.30-4.22(m,4H),3.27-3.16(m,4H),3.18-3.05(m,4H),3.02(s,3H),2.69(t,J＝7.6Hz,2H),2.50(s,6H),2.32-2.26(m,1H),2.20-2.14(m,1H),1.70-1.61(m,2H),1.42-1.28(m,11H),0.91(t,J＝6.8Hz,3H)。

[1604] 实施例57:化合物257的合成

[1605] 

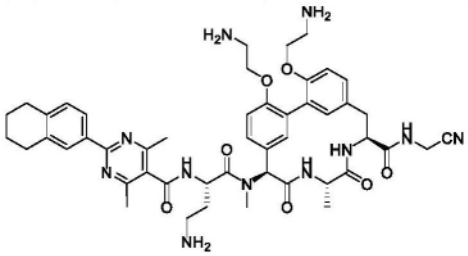
[1606] 化合物257(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.737min,$[M+Na]^+$＝942.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),8.40(d,J＝8.0Hz,2H),7.68(d,J＝8.0Hz,2H),7.31(d,J＝8.0Hz,1H),7.30-7.15(m,2H),7.11(d,J＝8.0Hz,1H),6.94(d,J＝2.0Hz,1H),6.83(s,1H),6.45(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.30-4.10(m,6H),3.25-3.10(m,8H),3.03(s,3H),2.59(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.38(d,J＝7.2Hz,3H),0.33(s,9H)。

[1607] 实施例58:化合物258的合成

[1608] 

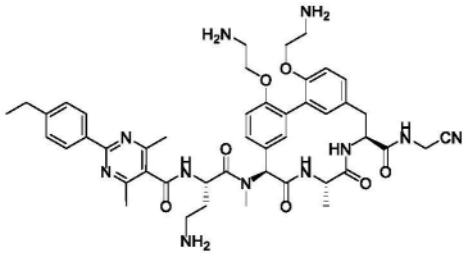
[1609] 化合物258(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.733min,$[M+H]^+$=905.0;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),8.28(d,J=8.0Hz,2H),7.35-7.25(m,3H),7.25-7.15(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.75(brs,1H),6.48(s,1H),5.35-5.20(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.40-4.10(m,6H),3.30-3.05(m,8H),3.01(s,3H),2.60-2.45(m,8H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.10(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),0.96(t,J=6.8Hz,6H)。

[1610] 实施例59:化合物259的合成

[1611] 

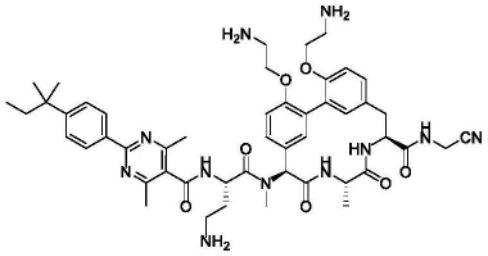
[1612] 化合物259(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.621min,$[M+H]^+$=902.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,2H),8.04(brs,2H),7.45-7.35(m,1H),7.30-7.05(m,5H),6.89(s,1H),6.72(s,1H),6.49(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.10(m,6H),3.35-3.05(m,8H),3.01(s,3H),2.84(brs,4H),2.52(s,6H),2.30-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.86(brs,4H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

[1613] 实施例60:化合物260的合成

[1614] 

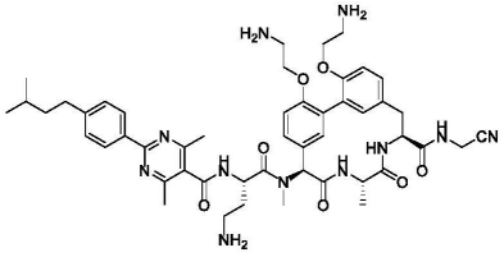
[1615] 化合物260(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.682min,$[M+H]^+$=876.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,2H),8.35-8.15(m,2H),7.40-7.30(m,3H),7.30-7.15(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.73(s,1H),6.48(s,1H),5.35-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.10(m,6H),3.30-3.05(m,8H),3.01(s,3H),2.74(q,J=7.2Hz,2H),2.53(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.05(m,1H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),1.30(t,J=7.2Hz,3H)。

[1616] 实施例61:化合物261的合成

[1617] 

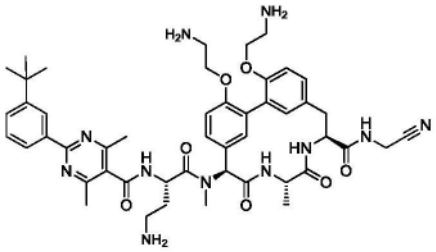
[1618] 化合物261(甲酸盐)通过利用与实施例53和10所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.735min,$[M+H]^+$=918.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.42(br s,2H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.79(s,1H),6.44(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.15(m,6H),3.30-3.05(m,8H),3.01(s,3H),2.56(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.78(q,J=7.2Hz,2H),1.40-1.35(m,9H),0.72(t,J=6.8Hz,3H)。

[1619] 实施例62:化合物262的合成

[1620] 

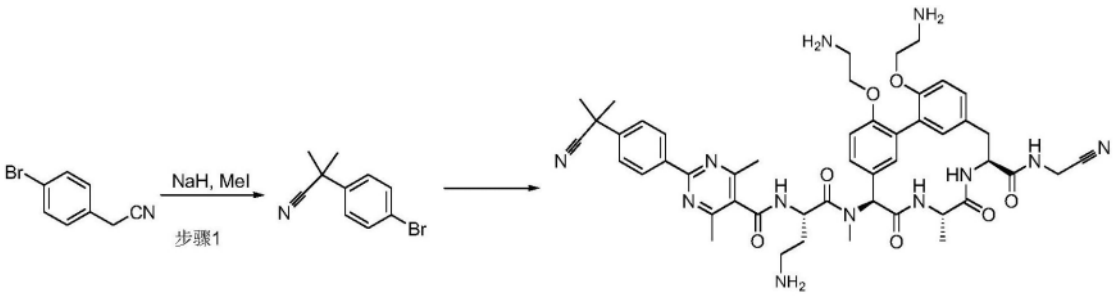
[1621] 化合物262(甲酸盐)通过利用与实施例53和17所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.775min,$[M+H]^+$=918.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(br s,1H),8.22(d,J=8.0Hz,2H),7.35-7.15(m,4H),7.15-7.05(m,2H),6.88(s,1H),6.66(s,1H),6.52(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.85-4.70(m,2H),4.40-4.15(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.30-3.20(m,3H),3.15-2.95(m,7H),2.71(t,J=8.0Hz,2H),2.50(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.65-1.50(m,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=5.6Hz,6H)。

[1622] 实施例63:化合物263的合成

[1623] 

[1624] 化合物263(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711min,$[M+H]^+$=904.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(br s,1H),8.14(d,J=7.6Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.28(m,3H),7.25-7.16(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.73(s,1H),6.48(s,1H),5.27-5.23(m,1H),4.82-4.76(m,2H),4.36-4.17(m,6H),3.29-3.09(m,8H),3.02(s,3H),2.55(s,6H),2.34-2.26(m,1H),2.22-2.14(m,1H),1.40(s,9H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

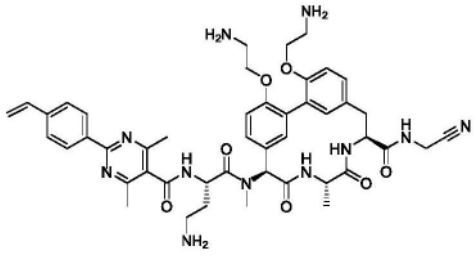
[1625] 实施例64:化合物264的合成

[1626] 

[1627] 步骤1:将2-(4-溴苯基)乙腈(3.0g,15.3mmol)和NaH(在油中60%,1.84g,45.9mmol)在THF(100mL)中的混合物在0℃下搅拌1h,随后逐滴添加碘甲烷(9.5g,67.2mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(50mL)猝灭,其用EtOAc(3x 50ml)萃取。合并的有机层用盐水(2x 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈淡黄色固体的2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷腈(3.3g,96%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(d,J=8.0Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),1.72(s,6H)。

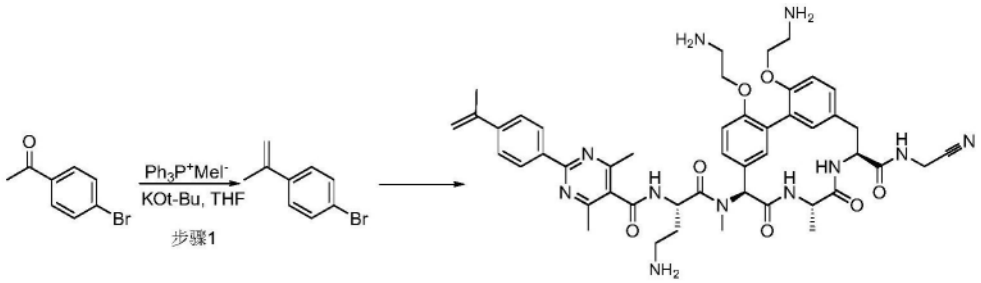
[1628] 化合物264(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-溴苯基)-2-甲基丙烷腈制备为白色固体。LCMS(方法0-30AB,ESI):t_R=1.153min,$[M+H]^+$=915.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.32(d,J=8.0Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.27(brs,2H),7.10-7.01(m,2H),6.84(s,1H),6.60(brs,1H),6.49(brs,1H),5.35-5.29(m,1H),4.82-4.72(m,2H),4.40(s,2H),4.30-4.22(m,4H),3.29-3.21(m,4H),3.14(t,J=7.7Hz,2H),3.02(s,3H),3.01-2.90(m,2H),2.46(s,6H),2.32-2.26(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.79(s,6H),1.35(d,J=6.6Hz,3H)。

[1629] 实施例65:化合物265的合成

[1630] 

[1631] 化合物265(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.671min,$[M+Na]^+$=896.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.58(br s,2H),8.31(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.21(m,2H),7.16-7.08(m,2H),6.90-6.78(m,2H),6.67(s,1H),6.51(s,1H),5.92(d,J=17.6Hz,1H),5.36(d,J=10.6Hz,1H),5.00-4.70(m,3H),4.34-4.26(m,4H),4.22(s,2H),3.27-3.23(m,4H),3.18-3.05(m,4H),3.02(s,3H),2.52(s,6H),2.30-2.28(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

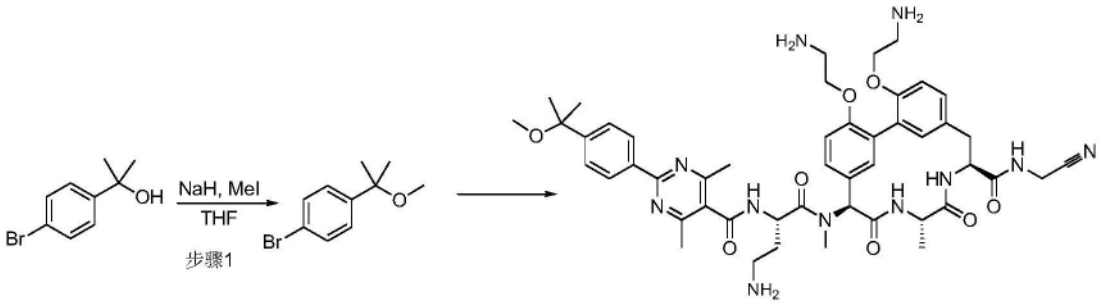
[1632] 实施例66:化合物266的合成

[1633] 

[1634] 步骤1:对1-(4-溴苯基)乙-1-酮施加与实施例12所述类似的条件,得到呈无色油状物的1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),5.38(s,1H),5.12(s,1H),2.14(s,3H)。

[1635] 化合物266(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.704min,$[M+H]^+$=888.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(br s,1H),8.37(d,J=8.0Hz,2H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.27(m,1H),7.23-7.16(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.90(brs,1H),6.76(brs,1H),6.44(s,1H),5.51(s,1H),5.25-5.20(m,1H),4.95-4.76(m,3H),4.30-4.16(m,6H),3.27-3.05(m,8H),3.00(s,3H),2.55(s,6H),2.29-2.24(m,1H),2.20(s,3H),2.18-2.12(m,1H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

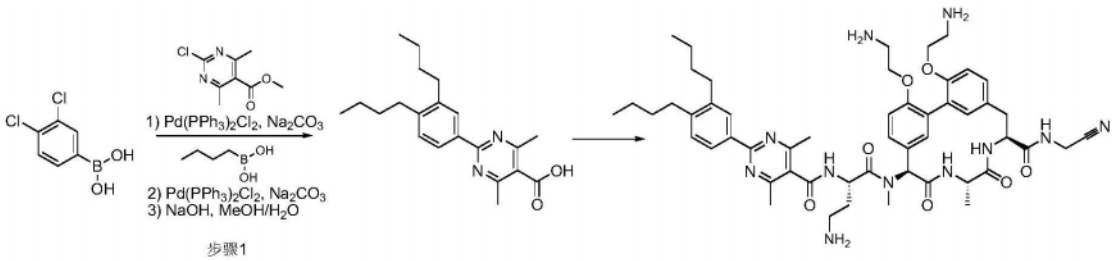
[1636] 实施例67:化合物267的合成

[1637] 

[1638] 步骤1:将2-(4-溴苯基)丙-2-醇(300mg,1.39mmol)和NaH(在油中60%,62mg,1.53mmol)在THF(5mL)中的混合物在0℃下搅拌1h,随后添加碘甲烷(3.8g,27mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌5h。将反应用水(30mL)稀释,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈无色油状物的1-溴-4-(2-甲氧基丙-2-基)苯(300mg),其直接用于下一步而无需进一步纯化。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47(d,J=8.4Hz,2H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),3.05(s,3H),1.50(s,6H)。

[1639] 化合物267(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(2-甲氧基丙-2-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.664min,$[M+H]^+$=920.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(br s,2H),8.37(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.74(s,1H),6.46(s,1H),5.25-5.23(m,1H),4.80-4.76(m,1H),4.45-4.15(m,7H),3.26-3.05(m,11H),3.01(s,3H),2.54(s,6H),2.40-2.20(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.56(s,6H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。

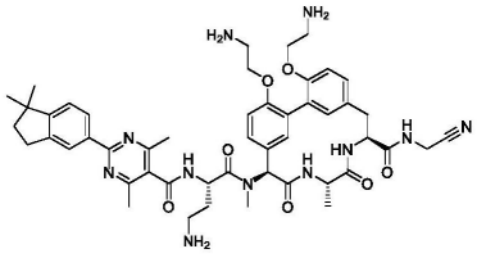
[1640] 实施例68:化合物268的合成

[1641] 

[1642] 步骤1:从(3,4-二氯苯基)硼酸开始,依次应用与实施例H所述类似的Suzuki偶合和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O)条件,得到呈白色固体的2-(3,4-二丁基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

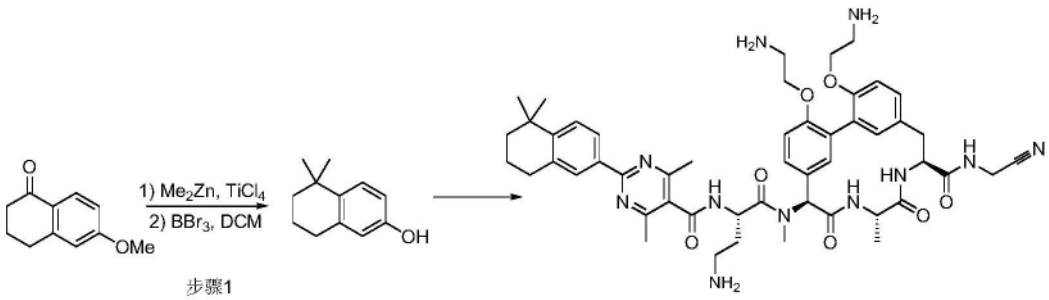
[1643] 化合物268(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(3,4-二丁基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.687min,$[M+H]^+$=960.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(br s,3H),8.19(s,1H),8.09(d,J=8.4Hz,1H),7.32-7.16(m,4H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.77(s,1H),6.45(s,1H),5.26-5.20(m,1H),4.83-4.77(m,2H),4.33-4.15(m,6H),3.27-3.06(m,8H),3.00(s,3H),2.78-2.66(m,4H),2.54(s,6H),2.31-2.25(m,1H),2.19-2.13(m,1H),1.68-1.56(m,4H),1.52-1.41(m,4H),1.35(d,J=7.2Hz,3H),0.99(t,J=7.6Hz,6H)。

[1644] 实施例69:化合物269的合成

[1645] 

[1646] 化合物269(甲酸盐)通过利用与实施例53和34所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.723min,$[M+H]^+$=916.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.44(br s,3H),8.13-8.02(m,2H),7.27-7.18(m,4H),7.08(b rs,2H),6.85(s,1H),6.60(br s,1H),5.32-5.28(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.40(s,2H),4.35-4.24(m,4H),3.40-3.33(m,1H),3.28-3.23(m,2H),3.14(t,J=7.6Hz,3H),3.06-2.89(m,8H),2.46(s,6H),2.34-2.24(m,1H),2.21-2.11(m,1H),2.00(t,J=7.6Hz,3H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.31(s,6H)。

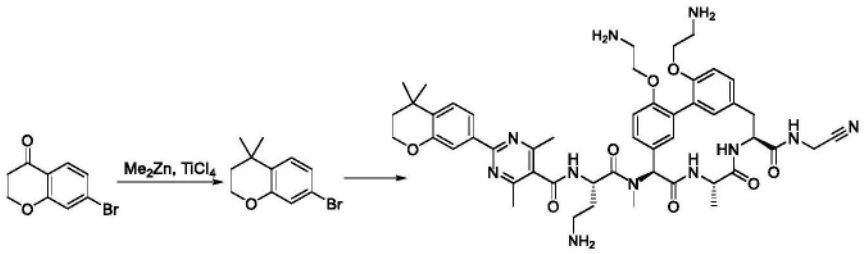
[1647] 实施例70:化合物270的合成

[1648] 

[1649] 步骤1:从6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮开始,应用二甲基化和脱甲基化条件(如实施例34和98所述),得到呈黄色油状物的5,5-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇。

[1650] 化合物270(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和5,5-二甲基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.741min,$[M+H]^+$=930.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,3H),8.03-7.95(m,2H),7.42(d,J=8.0Hz,1H),7.28(br s,2H),7.10-7.02(m,2H),6.86(s,1H),6.63(br s,1H),5.31(br s,1H),4.80-4.78(m,2H),4.39(br s,2H),4.27(br s,4H),3.25-3.14(m,6H),3.10-2.95(m,2H),3.04(s,3H),2.87-2.79(m,2H),2.47(s,6H),2.32-2.17(m,2H),2.31-2.17(m,2H),1.89-1.88(m,2H),1.77-1.76(m,2H),1.40-1.35(m,9H)。

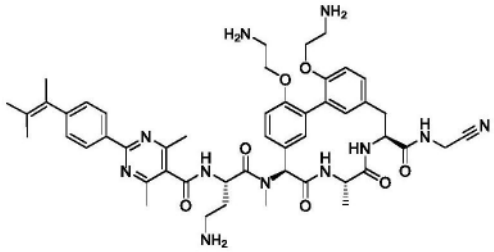
[1651] 实施例71:化合物271的合成

[1652] 

[1653] 步骤1:与实施例34所述类似的二甲基化条件后,7-溴色满-4-酮转化为7-溴-4,4-二甲基色满。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.11(d,J=8.0Hz,1H),7.00-6.95(m,2H),4.18(t,J=5.2Hz,2H),1.82(t,J=5.2Hz,2H),1.31(s,6H)。

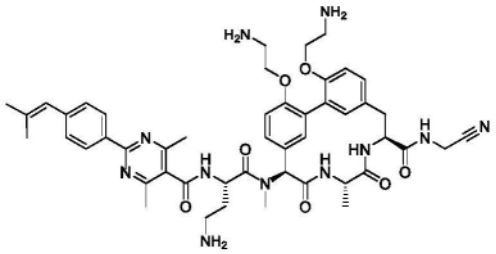
[1654] 化合物271(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和7-溴-4,4-二甲基色满制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=932.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),7.84(d,J=8.0Hz,1H),7.40-7.22(m,4H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.86-6.70(m,3H),5.37-5.33(m,1H),4.85-4.72(m,2H),4.54-4.45(m,2H),4.25-4.15(m,6H),3.45-3.41(m,3H),3.28-3.24(m,3H),3.16-3.12(m,2H),3.02(s,3H),2.85-2.77(m,1H),2.37-2.31(m,5H),2.17-2.12(m,2H),1.93-1.89(m,2H),1.43-1.34(m,9H)。

[1655] 实施例72:化合物272的合成

[1656] 

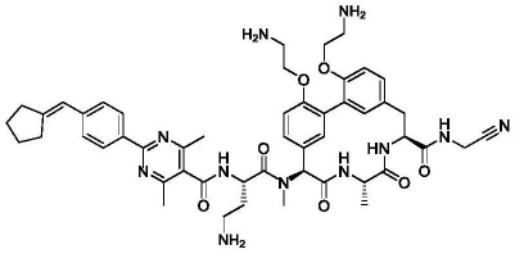
[1657] 化合物272(甲酸盐)通过利用与实施例66所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.739min,$[M+H]^+$=916.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(br s,2H),8.28(d,J=8.0Hz,2H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.15(m,4H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.69(s,1H),6.50(s,1H),5.26-5.23(m,1H),4.81-4.76(m,2H),4.32-4.17(m,6H),3.31-3.12(m,8H),3.01(s,3H),2.52(s,6H),2.32-2.13(m,2H),2.00(s,3H),1.86(s,3H),1.63(s,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[1658] 实施例73:化合物273的合成

[1659] 

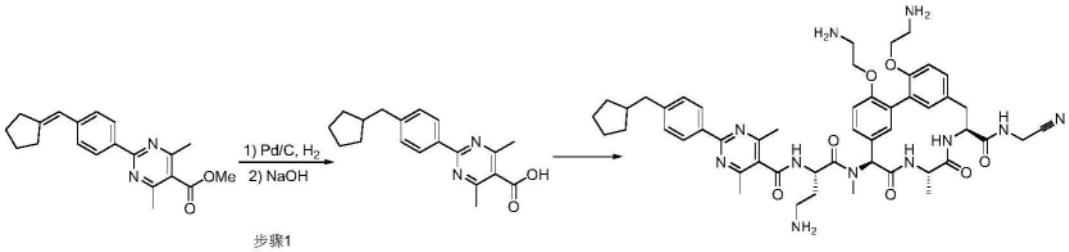
[1660] 化合物273(甲酸盐)通过利用与实施例66所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.724min,$[M+H]^+$=902.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,3H),8.19(d,J=7.2Hz,2H),7.30-7.20(m,4H),7.08(brs,2H),6.86(s,1H),6.61(s,1H),6.55(s,1H),6.35(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.40-4.20(m,8H),3.28-3.24(m,2H),3.17-3.13(m,2H),3.05-2.95(m,2H),3.01(s,3H),2.46(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.96(s,3H),1.94(s,3H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1661] 实施例74:化合物274的合成

[1662] 

[1663] 化合物274(甲酸盐)通过利用与实施例66所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.682min,$[M+H]^+$=928.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,3H),8.26(d,J=8.0Hz,2H),7.39(d,J=8.0Hz,2H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.14-7.09(m,2H),6.89(s,1H),6.66(s,1H),6.54(s,1H),6.45(s,1H),5.29-5.26(m,1H),4.79-4.60(m,2H),4.34-4.23(m,6H),3.27-3.00(m,8H),3.02(s,3H),2.67-2.61(m,2H),2.56-2.49(m,6H),2.52(s,2H),2.33-2.28(m,1H),2.20-2.16(m,1H),1.90-1.83(m,2H),1.75-1.71(m,2H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1664] 实施例75:化合物275的合成

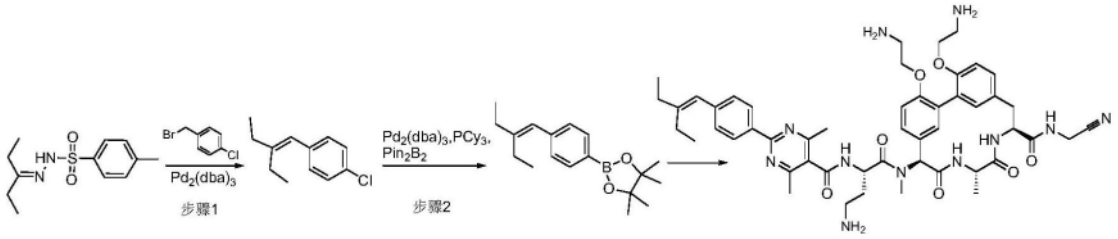
[1665] 

[1666] 步骤1:从2-(4-(环戊基亚基甲基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(如实施例74所述)开始,施加典型的氢化(Pd/C,H_2,实施例D)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H)条件,得到呈白色固体的2-(4-(环戊基甲基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.015min,$[M+H]^+$=311.0。

[1667] 化合物275(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(环戊基甲基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R

=0.747min,[M+H]$^+$=930.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,3H),8.17(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.22(m,4H),7.13-7.07(m,2H),6.87(s,1H),6.64(s,1H),6.55(br s,1H),5.34-5.30(m,1H),4.82-4.77(m,2H),4.38-4.26(m,6H),3.29-3.14(m,8H),3.04(s,3H),2.71(d,J=7.6Hz,2H),2.47(s,6H),2.34-2.29(m,1H),2.19-2.18(m,1H),1.76-1.60(m,7H),1.37(d,J=7.2Hz,3H),1.33-1.26(m,2H)。

[1668] 实施例76:化合物276的合成

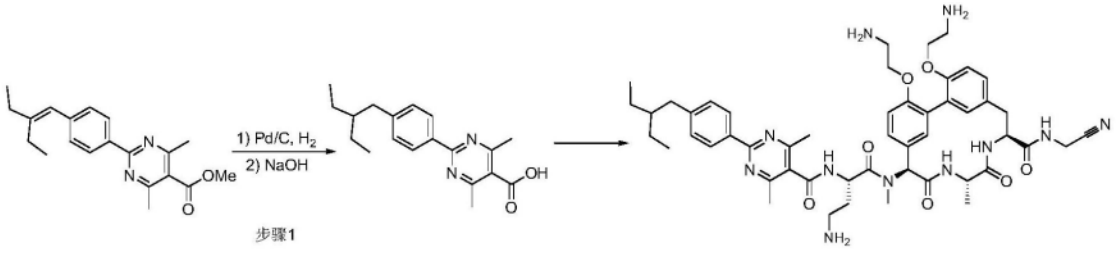
[1669] 

[1670] 步骤1:将4-甲基-N'-(戊-3-基亚基)苯磺酰肼(1.0g,3.9mmol)、1-(溴甲基)-4-氯苯(88mg,4.3mmol)、$Pd_2(dba)_3$(90mg,0.10mmol)、三(2-呋喃基)膦(183mg,0.79mmol)和t-BuOLi(944mg,11.8mmol)在甲苯(40mL)中的混合物在氮气、80℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,其用盐水(100mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的1-氯-4-(2-乙基丁-1-烯-1-基)苯(200mg,26%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),6.18(s,1H),2.24-2.14(m,4H),1.14-1.05(m,6H)。

[1671] 步骤2:将1-氯-4-(2-乙基丁-1-烯-1-基)苯(500mg,2.6mmol)、双(频哪醇)二硼(783mg,3.1mmol)、$Pd_2(dba)_3$(118mg,0.13mmol)、三环己基膦(86mg,0.31mmol)和乙酸钾(755mg,7.7mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在氮气、100℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-1%EtOAc洗脱,得到呈绿色油状物的2-(4-(2-乙基丁-1-烯-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(400mg,54%产率)。

[1672] 化合物276(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(2-乙基丁-1-烯-1-基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.641min,[M+H]$^+$=930.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(s,2H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.22(m,4H),7.08(br s,2H),6.86(s,1H),6.66-6.51(m,2H),6.32(s,1H),5.33-5.26(m,1H),4.87-4.72(m,2H),4.32(s,2H),4.29-4.20(m,4H),3.29-3.20(m,4H),3.18-3.12(s,2H),3.08-2.98(m,5H),2.47(s,6H),2.40-2.24(m,5H),2.22-2.12(m,1H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),1.20-1.10(m,6H)。

[1673] 实施例77:化合物277的合成

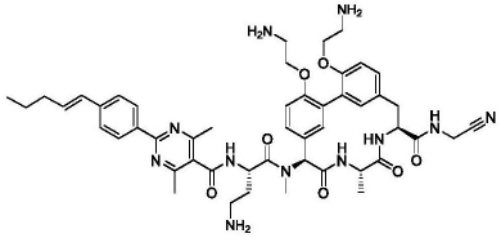
[1674] 

[1675] 步骤1:从2-(4-(2-乙基丁-1-烯-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(如实

施例76所述制备)开始,施加典型的氢化(Pd/C,H_2,实施例D)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H)条件,得到呈白色固体的2-(4-(2-乙基丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

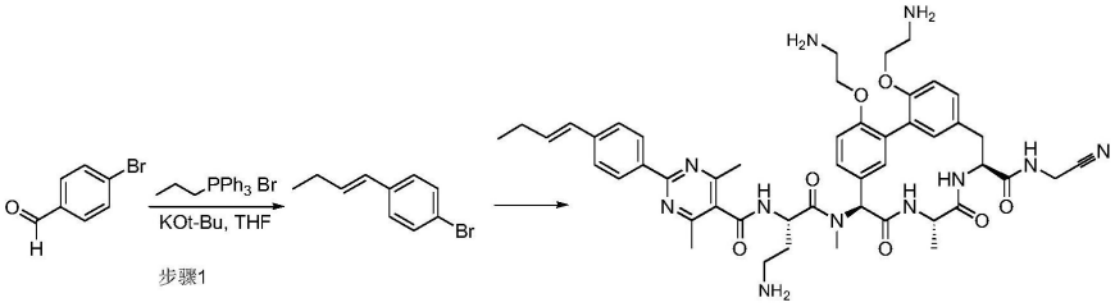
[1676] 化合物277(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(2-乙基丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.767min,$[M+H]^+$=932.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,2H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.18(m,4H),7.15-7.04(m,2H),6.86(s,1H),6.62(s,1H),6.53(s,1H),5.30-5.23(m,1H),4.78-4.55(m,2H),4.34(s,2H),4.27-4.16(m,4H),3.28-3.19(m,4H),3.13-3.05(m,4H),3.01(s,3H),2.62(d,J=7.2Hz,2H),2.49(s,6H),2.35-2.23(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.64-1.53(m,1H),1.39-1.31(m,7H),0.93(t,J=7.2Hz,6H)。

[1677] 实施例78:化合物278的合成

[1678] 

[1679] 化合物278(甲酸盐)通过利用与实施例5所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体6。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.631min,$[M+H]^+$=916.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.14-8.10(m,2H),7.48-7.40(m,2H),7.26(br s,2H),7.07-7.00(m,2H),6.83(s,1H),6.66(s,1H),6.50-6.38(m,3H),5.34-5.30(m,1H),4.79-4.74(m,2H),4.30-4.20(m,6H),3.31-3.14(m,6H),2.91(s,3H),2.90-2.80(m,2H),2.45(s,6H),2.28-2.21(m,4H),1.60-1.51(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.01(t,J=7.6Hz,3H)。

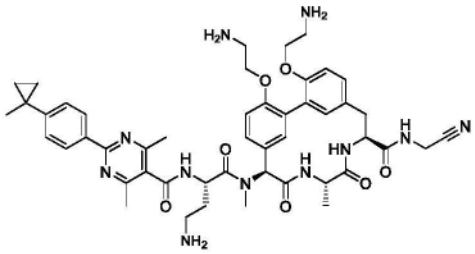
[1680] 实施例79:化合物279的合成

[1681] 

[1682] 步骤1:对4-溴苯甲醛施加典型的Wittig反应条件(如实施例12所述),得到呈无色油状物的(E)-1-溴-4-(丁-1-烯-1-基)苯。

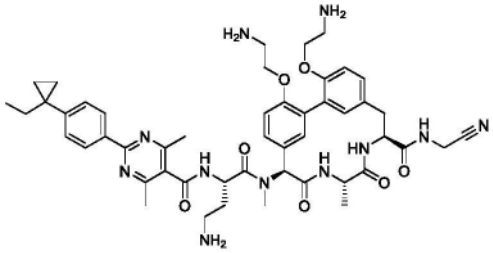
[1683] 化合物279(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和(E)-1-溴-4-(丁-1-烯-1-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.714min,$[M+H]^+$=902.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(br s,1H),8.25-8.21(m,2H),7.45-7.05(m,7H),6.88(brs,1H),6.50-6.40(m,3H),5.79-5.73(m,1H),5.27-5.22(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.32-4.20(m,6H),3.24-3.11(m,6H),3.05-2.96(m,5H),2.52(s,6H),2.41-2.27(m,3H),2.20-2.13(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.10(t,J=7.6Hz,3H)

[1684] 实施例80:化合物280的合成

[1685] 

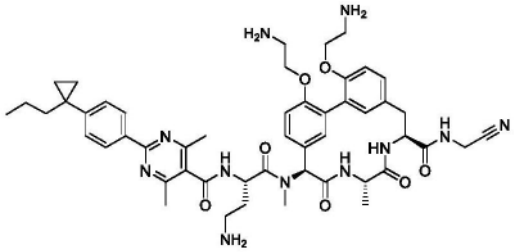
[1686] 化合物280(甲酸盐)通过利用与实施例12和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.586min,$[M+H]^+$=902.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),8.35-8.20(m,2H),7.36-7.28(m,3H),7.21(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(br s,1H),6.76(br s,1H),6.46(s,1H),5.26-5.20(m,1H),4.79-4.70(m,2H),4.35-4.19(m,4H),4.21(s,2H),3.26-3.18(m,4H),3.16-3.09(m,4H),3.01(s,3H),2.54(s,6H),2.32-2.25(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.47(s,3H),1.36(d,J=6.6Hz,3H),0.94(br s,2H),0.84(br s,2H)。

[1687] 实施例81:化合物281的合成

[1688] 

[1689] 化合物281(甲酸盐)通过利用与实施例12和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.721min,$[M+H]^+$=916.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.35(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.20(m,2H),7.08(br s,2H),6.86(s,1H),6.57(br s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.40-4.20(m,6H),3.30-3.20(m,4H),3.16-3.12(m,2H),3.05-2.95(m,5H),2.48(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.68(q,J=7.2Hz,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),0.92(t,J=6.8Hz,3H),0.84(br s,2H),0.78(br s,2H)。

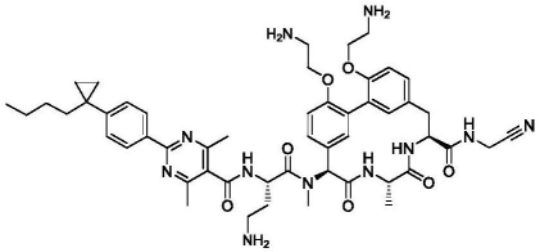
[1690] 实施例82:化合物282的合成

[1691] 

[1692] 化合物282(甲酸盐)通过利用与实施例12和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.753min,$[M+H]^+$=930.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,2H),8.22(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.25(m,2H),7.10(br s,2H),6.88(s,1H),6.62(s,1H),6.58(s,1H),5.32-5.28(m,1H),4.82-4.77(m,3H),4.36(s,2H),4.30-4.21(m,4H),3.32-3.10(m,8H),3.04(s,3H),2.50(s,6H),2.35-2.15(m,2H),1.67-1.63(m,2H),1.41-1.31(m,5H),0.92(t,J=6.8Hz,3H),0.88-0.84(m,

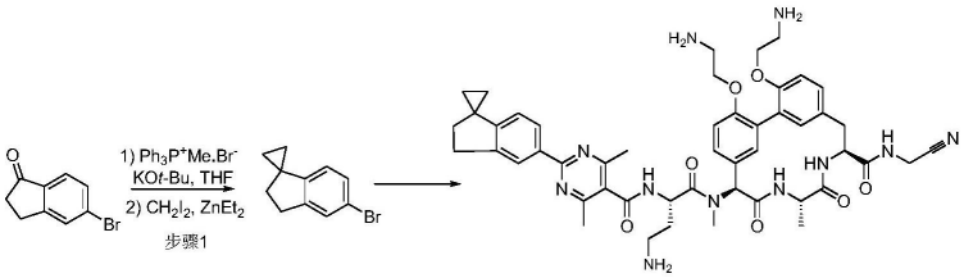
2H),0.80-0.76(m,2H)。

[1693] 实施例83:化合物283的合成

[1694] 

[1695] 化合物283(甲酸盐)通过利用与实施例12和53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.775min,$[M+H]^+$=944.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,3H),8.31(d,J=8.0Hz,2H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.80(brs,1H),6.44(s,1H),5.25-5.21(m,1H),4.89-4.80(m,2H),4.30-4.18(m,6H),3.25-3.09(m,8H),3.01(s,3H),2.56(s,6H),2.31-2.26(m,1H),2.19-2.14(m,1H),1.65(brs,3H),1.39-1.26(m,7H),0.91-0.80(m,5H),0.79-0.72(m.,2H)。

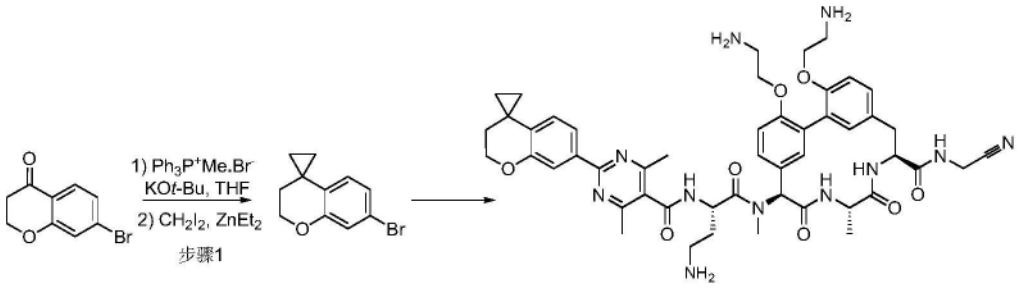
[1696] 实施例84:化合物284的合成

[1697] 

[1698] 步骤1:从5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮开始,应用Wittig和环丙烷化(cyclo-proponation)条件(如实施例12所述),得到呈黄色油状物的5'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(d,J=1.6Hz,1H),7.23(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),6.53(d,J=8.0Hz,1H),3.03(t,J=7.2Hz,2H),2.13(t,J=7.2Hz,2H),0.97-0.93(m,2H),0.89-0.87(m,2H)。

[1699] 化合物284(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和5'-溴-2',3'-二氢螺[环丙烷-1,1'-茚]制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711min,$[M+Na]^+$=936.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.15-8.02(m,2H),7.31-7.21(m,2H),7.16-7.07(m,2H),6.90-6.81(m,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.70-6.47(m,2H),5.28-5.25(m,1H),4.84-4.75(m,2H),4.35(s,2H),4.29-4.19(m,4H),3.29-3.19(m,4H),3.18-2.97(m,9H),2.48(s,6H),2.34-2.25(m,1H),2.28-2.11(m,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.04-0.95(m,4H)。

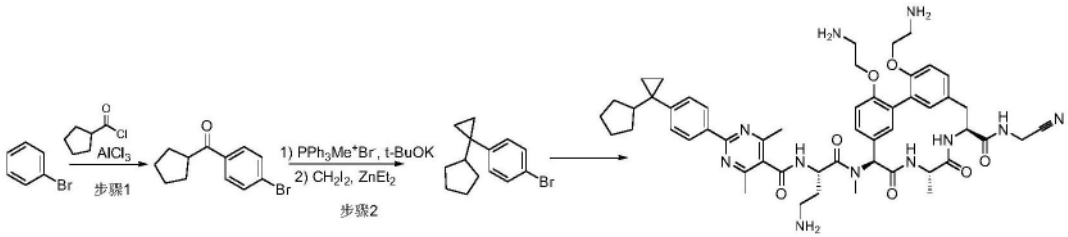
[1700] 实施例85:化合物285的合成

[1701] 

[1702] 步骤1:从7-溴色满-4-酮开始,应用Wittig和环丙烷化条件(如实施例12所述),得到呈黄色油状物的7-溴螺[色满-4,1'-环丙烷]。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.96(d,J=8.0Hz,1H),6.95(s,1H),6.51(d,J=8.0Hz,2H),4.28(t,J=5.2Hz,2H),1.85(t,J=5.2Hz,2H),1.03(t,J=4.4Hz,2H),0.86(t,J=4.4Hz,2H)。

[1703] 化合物285(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和7-溴螺[色满-4,1'-环丙烷]制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.683min,$[M+H]^+$=930.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,2H),7.80(br s,1H),7.53-7.41(m,1H),7.31-7.20(m,2H),7.15-6.89(m,3H),6.85-6.72(m,2H),6.67(s,1H),5.32-5.21(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.37-4.25(m,8H),3.46-3.35(m,2H),3.27-3.20(m,4H),3.18-3.10(m,2H),3.02(s,3H),2.96-2.85(m,2H),2.38(s,6H),2.30-2.25(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.96-1.87(m,2H),1.35(d,J=6.2Hz,3H),1.20-1.12(m,2H),1.00-0.91(m,2H)。

[1704] 实施例86:化合物286的合成

[1705] 

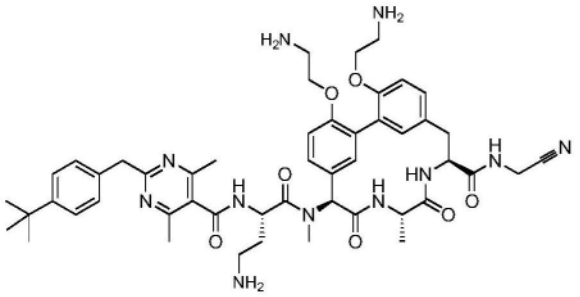
[1706] 步骤1:在0℃下向环戊烷羰基氯(2.0g,15mmol)和溴-苯(7.1g,45mmol)的混合物中缓慢添加$AlCl_3$(3.0g,22.5mmol),并将混合物在20℃下搅拌3h。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈黄色油状物的(4-溴苯基)(环戊基)甲酮(1.56g,41%产率)。

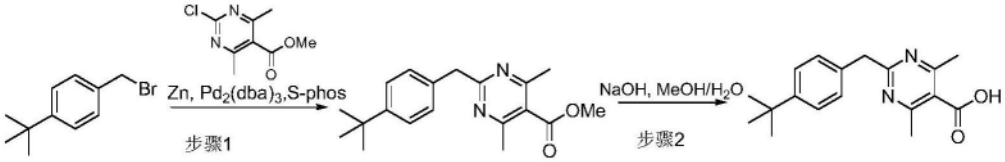
[1707] 步骤2:从(4-溴苯基)(环戊基)甲酮开始,应用Wittig和环丙烷化条件(如实施例12所述),得到呈黄色油状物的1-溴-4-(1-环戊基环丙基)苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39(d,J=8.0Hz,2H),7.19(d,J=8.0Hz,2H),1.80-1.75(m,1H),1.63-1.60(m,2H),1.50-1.45(m,4H),1.12-1.07(m,2H),0.71(br s,2H),0.67(br s,2H)。

[1708] 化合物286(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(1-环戊基环丙基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.769min,$[M+H]^+$=956.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(br s,2H),8.20(br s,2H),7.39(d,J=7.6Hz,2H),7.26(brs,2H),7.09(brs,2H),6.87(s,1H),6.64(s,1H),6.50(s,1H),5.32-5.24(m,1H),4.80-4.72(m,2H),4.36(s,2H),4.29-4.17(m,4H),3.29-3.08(m,8H),3.02(s,3H),2.49(s,6H),2.33-2.22(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.97-1.88(m,1H),1.74-1.62(m,2H),1.51(brs,

4H),1.36(d,J＝6Hz,3H),1.22(br s,2H),0.81(br s,2H),0.75(br s,2H)。

[1709] 实施例87:化合物287的合成

[1710] 



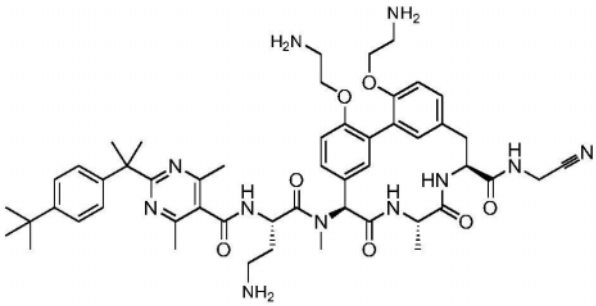
[1711] 步骤1:将Zn(684mg,10.5mmol)、1-(溴甲基)-4-(叔丁基)苯(792mg,3.5mmol)和碘(100mg)在DMF(3mL)中的混合物在氮气、25℃下搅拌1h,随后添加2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)(350mg,1.75mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(36mg,0.09mmol)和$Pd_2(dba)_3$(40mg,0.04mmol)。将所得混合物在氮气、60℃下再搅拌3h。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释,其用盐水(50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的20%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-(4-(叔丁基)苄基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(350mg,51%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.32(br s,4H),4.18(s,2H),3.94(s,3H),2.51(s,6H),1.30(s,9H)。

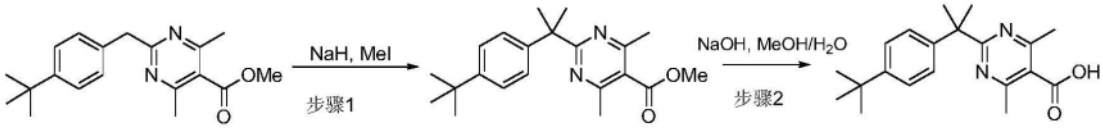
[1712] 步骤2:对2-(4-(叔丁基)苄基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加如实施例H所述的典型酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苄基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

[1713] 化合物287(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苄基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.694min,$[M+H]^+$＝918.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,3H),7.31-7.18(m,7H),7.11(d,J＝8.8Hz,1H),6.90(d,J＝2.0Hz,1H),6.80(s,1H),6.38(s,1H),5.17-5.15(m,1H),4.83-4.77(m,2H),4.26-4.13(m,8H),3.34-3.05(m,8H),2.97(s,3H),2.49(s,6H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.01(m,1H),1.34(d,J＝6.4Hz,3H),1.29

[1714] (s,9H)。

[1715] 实施例88:化合物288的合成

[1716] 

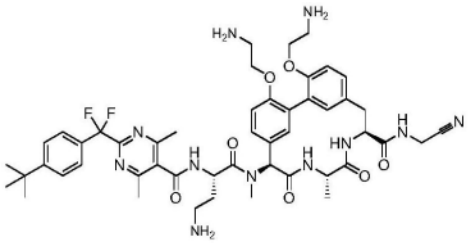


[1717] 步骤1:将2-[(4-叔丁基苯基)甲基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例87中描述)(150.0mg,0.4800mmol)和NaH(28.8mg,1.2mmol)在DMF(5mL)中的混合物在0℃下搅拌2h,随后添加碘甲烷(2.6g,18.3mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌5h。将反应用水(30mL)稀释,其用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(洗脱液:石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.5),得到呈无色油状物的2-[1-(4-叔丁基苯基)-1-甲基-乙基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(40mg,24.5%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.050min,$[M+H]^+$=341.3。

[1718] 步骤2:从2-[1-(4-叔丁基苯基)-1-甲基-乙基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(40mg,0.12mmol)开始,应用酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的2-(2-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(38mg,99%产率)。

[1719] 化合物288(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(2-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.755min,$[M+H]^+$=946.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,4H),7.40-7.20(m,6H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.37(s,1H),5.17-5.15(m,1H),4.80-4.77(m,1H),4.40-4.10(m,7H),3.34-3.00(m,8H),2.97(s,3H),2.80-2.70(m,3H),2.48(s,3H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.70(d,J=7.2Hz,3H),1.34-1.25(m,15H)。

[1720] 实施例89:化合物289的合成

[1721] 



[1722] 步骤1:将2-(4-(叔丁基)苄基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(如实施例88所述制备)(250mg,0.80mmol)和CrO_3(240mg,2.4mmol)在乙酸(5mL)中的混合物在30℃下搅拌6h。

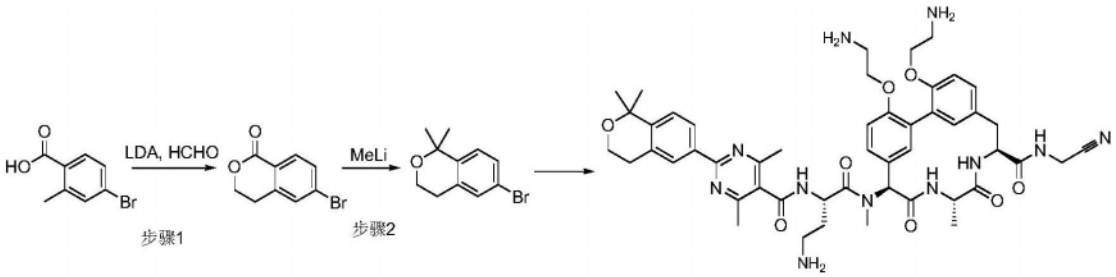
将反应混合物用水(30mL)稀释,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的20%EtOAc洗脱),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(150mg,57%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.932min,$[M+H]^+$=326.9。

[1723] 步骤2:将2-(4-(叔丁基)苯甲酰基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(120mg,0.37mmol)和二乙基氨基三氟化硫(2mL)的混合物在50℃下搅拌2h。将反应用水(30mL)稀释,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的20%EtOAc洗脱),得到呈白色固体的2-((4-(叔丁基)苯基)二氟甲基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(80mg,62%产率)。

[1724] 步骤3:对2-((4-(叔丁基)苯基)二氟甲基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的2-((4-(叔丁基)苯基)二氟甲基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.899min,$[M+H]^+$=334.9。

[1725] 化合物289(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-((4-(叔丁基)苯基)二氟甲基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.748min,$[M+H]^+$=954.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.20(m,2H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.90(s,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.25-4.15(m,7H),3.35-3.32(m,1H),3.20-3.05(m,7H),2.97(s,3H),2.56(s,6H),2.30-2.20(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),1.32(s,9H)。

[1726] 实施例90:化合物290的合成

[1727] 

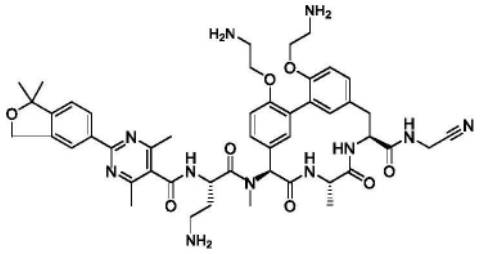
[1728] 步骤1:在15min内向LDA溶液(THF中2N,35mL)中添加4-溴-2-甲基苯甲酸(5.0g,23.2mmol),并将反应在-40℃下搅拌30min。升温至15℃后,在保持内部温度(冰水浴)低于18℃的同时添加HCHO(2.7g,93mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌2h,然后冷却至0℃,随后添加3N HCl水溶液直到pH<3。然后用EtOAc(2x 100mL)萃取上述混合物,然后将合并的有机层浓缩至大致50mL,向其添加Amberlyst®15离子交换树脂(1.5g),并将混合物在48℃下搅拌14h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的20-30%EtOAc洗脱,得到呈浅黄色固体的6-溴异色满-1-酮(1.5g,28%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97(d,J=8.5Hz,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.46(s,1H),4.55(t,J=6.0Hz,2H),3.06(t,J=6.0Hz,2H)。

[1729] 步骤2:在-78℃下向6-溴异色满-1-酮(800mg,3.5mmol)的THF(10mL)溶液中添加MeMgBr(Et_2O中的3N溶液,8.2mL)。将混合物在相同温度下搅拌0.5h;然后在搅拌的同时升温至20℃,再搅拌1h。将反应倒入冷饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中,其用EtOAc(2x 50mL)萃取。

合并的有机层经Na_2SO_4干燥,真空蒸发,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的50-60%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的6-溴-1,1-二甲基异色满(600mg,71%产率)。

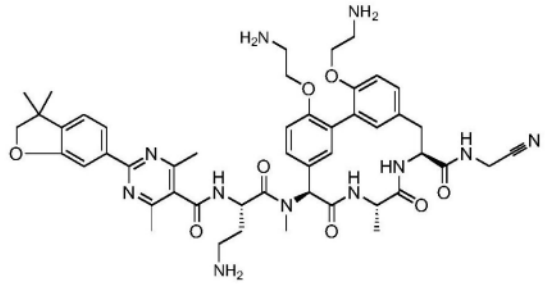
[1730] 化合物290(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和6-溴-1,1-二甲基异色满制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.532min,$[M+H]^+$=932.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),8.10-7.95(m,2H),7.33-7.18(m,3H),7.13-6.95(m,2H),6.83(s,1H),6.63(s,1H),6.48(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.82-4.70(m,2H),4.48-4.30(m,4H),4.25(s,2H),3.98(t,J=5.6Hz,2H),3.30-3.28(m,2H),3.24(brs,2H),3.14(t,J=8.0Hz,2H),3.02(s,3H),2.97-2.62(m,4H),2.44(s,6H),2.33-2.16(m,2H),1.57(s,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1731] 实施例91:化合物291的合成

[1732] 

[1733] 化合物291(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.674min,$[M+H]^+$=918.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(brs,2H),8.10-8.04(m,3H),7.25-7.21(m,2H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.82(s,1H),6.68(brs,2H),5.31-5.27(m,2H),4.80-4.75(m,3H),4.26-4.17(m,6H),3.31-3.25(m,1H),3.17-3.13(m,7H),3.09(s,3H),2.39(s,6H),2.23-2.15(m,1H),2.12-2.05(m,1H),1.51(s,6H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[1734] 实施例92:化合物292的合成

[1735] 



[1736] 步骤1:对1-溴-4-(异氰基甲基)苯施加典型的烷基化(NaH,MeI)条件(如实施例88所述),得到呈黄色油状物的1-溴-4-(2-异氰基丙-2-基)苯。

[1737] 步骤2:将1-溴-4-(2-异氰基丙-2-基)苯(1.77g,7.9mmol)和NaOH(948mg,23.7mmol)在EtOH/H_2O(40mL,v/v=1/1)中的混合物在100℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物用1N HCl水溶液处理直到pH=4,然后将其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 80mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并真空蒸发,得到呈黄色固体的2-(4-溴苯基)-2-甲基丙

酸(1.9g,99%产率)。

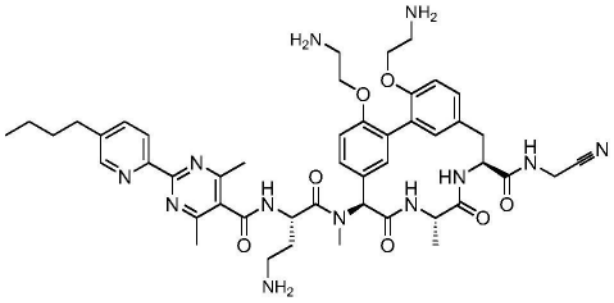
[1738] 步骤3:将2-(4-溴苯基)-2-甲基丙酸(1.0g,4.1mmol)、$PhI(OAc)_2$(2.0g,6.2mmol)、$Pd(OAc)_2$(46mg,0.21mmol)、2-乙酰胺基乙酸(144mg,1.2mmol)和K_2CO_3(807mg,8.2mmol)在叔丁醇(10mL)中的混合物在氮气、100℃下搅拌20h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-10%EtOAc洗脱,得到呈灰白色固体的6-溴-3,3-二甲基苯并呋喃-2(3H)-酮(260mg,26%产率)。^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ7.37(s,1H),7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),1.47(s,6H)。

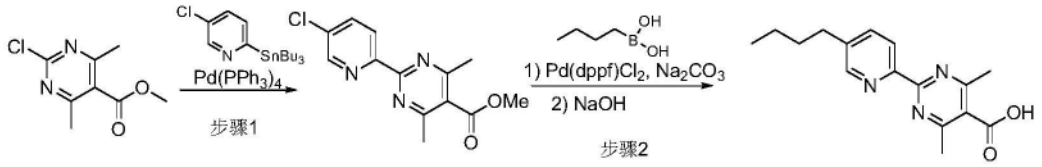
[1739] 步骤4:在0℃下向氢化铝锂(49mg,1.29mmol)的THF(10mL)溶液中添加6-溴-3,3-二甲基苯并呋喃-2(3H)-酮(260mg,1.1mmol),并将混合物在25℃下搅拌2h。用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭反应,其用EtOAc(2x 25mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的30%乙酸乙酯洗脱,R_f=0.5),得到呈灰白色固体的6-溴-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃(180mg,74%产率)。

[1740] 化合物292(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和6-溴-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.688min,$[M+H]^+$=918.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,2H),7.92(d,J=8.0Hz,1H),7.49-7.38(m,1H),7.32-7.26(m,1H),7.24-7.19(m,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.00-6.93(m,1H),6.89-6.66(m,3H),6.13(brs,1H),5.39-5.31(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.51-4.33(m,2H),4.33-4.16(m,6H),3.40-3.33(m,2H),3.20-3.05(m,4H),3.02(s,3H),2.88-2.67(m,2H),2.31(s,6H),2.23-1.98(m,2H),1.43-1.30(m,9H)。

[1741] 实施例93:化合物293的合成

[1742]





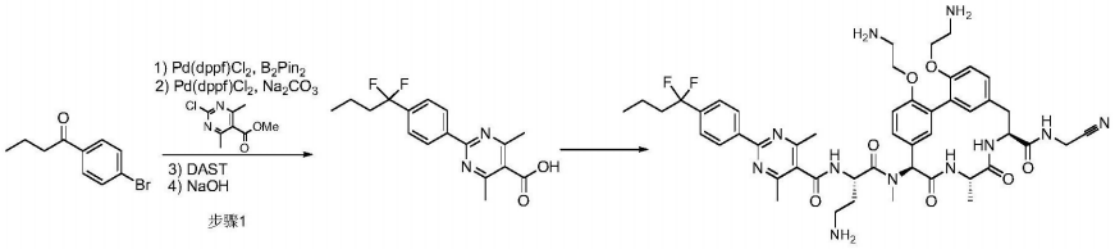
[1743] 步骤1:将2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)(200mg,1.00mmol)、5-氯-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(400mg,0.99mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(115mg,0.10mmol)在甲苯(6mL)中的混合物在氮气、110℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-50%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的2-(5-氯吡啶-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(140mg,51%产率)。

[1744] 步骤2:从2-(5-氯吡啶-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯开始,应用如实施例H所述的典型Suzuki偶合和酯水解条件,得到呈白色固体的2-(5-丁基吡啶-2-基)-4,6-二甲

基嘧啶-5-甲酸。

[1745] 化合物293(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(5-丁基吡啶-2-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.636min,$[M+H]^+$=905.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.85(br s,1H),8.42(d,J=8.0Hz,2H),7.76-7.72(m,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.24-7.20(m,1H),6.86-6.59(m,4H),5.45-5.36(m,1H),4.79-4.70(m,2H),4.67-4.41(m,2H),4.31-4.15(m,4H),3.59-3.34(m,4H),3.30-3.03(m,4H),3.01(s,3H),2.76(t,J=7.6Hz,2H),2.37(s,6H),2.27-2.00(m,2H),1.79-1.67(m,2H),1.55-1.44(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。

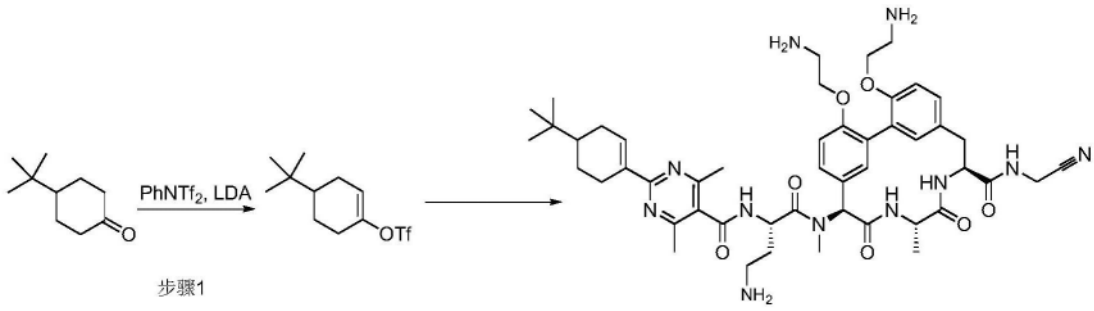
[1746] 实施例94:化合物294的合成

[1747] 

[1748] 步骤1:从1-(4-溴苯基)丁-1-酮开始,施加典型的Suzuki硼化(borylation)、Suzuki、二氟化(di-fluoronation)(实施例89中描述)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O)条件,得到呈白色固体的2-(4-(1,1-二氟丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.844min,$[M+H]^+$=320.9。

[1749] 化合物294(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(1,1-二氟丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.725min,$[M+H]^+$=940.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.37(d,J=8.0Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.22(m,2H),7.08(brs,2H),6.86(s,1H),6.56(brs,2H),5.31-5.25(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.44-4.20(m,6H),3.38-3.32(m,3H),3.18-3.13(m,3H),3.07-2.96(m,5H),2.49(s,6H),2.35-2.09(m,4H),1.52-1.42(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[1750] 实施例95:化合物295的合成

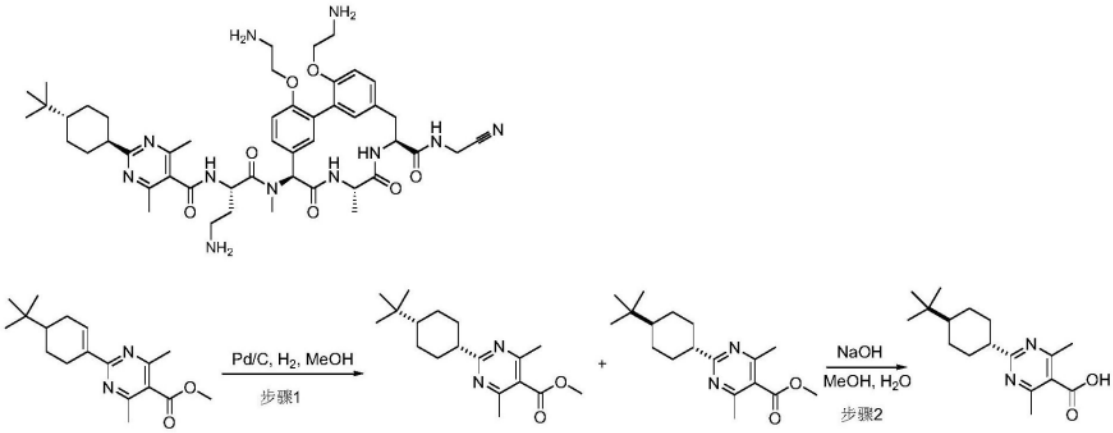
[1751] 

[1752] 步骤1:在-78℃下向4-(叔丁基)环己-1-酮(1.54g,10mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加LDA(THF中2N,5.5mL),并将混合物在相同温度下搅拌2h,随后添加$PhNTf_2$(3.9g,11mmol)。将所得混合物在20℃下搅拌12h。将反应用EtOAc(60mL)稀释,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的4-(叔丁基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯(800mg,28%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4):δ5.74(t,J=2.8Hz,1H),2.40-2.10(m,3H),2.00-1.85(m,2H),

1.40-1.20(m,2H),0.87(s,9H)。

[1753] 化合物295(甲酸盐)通过利用与实施例53和10所述类似的方法由化合物101-K和4-(叔丁基)环己-1-烯-1-基三氟甲磺酸酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=908.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.56(br s,3H),7.30-7.15(m,4H),7.12-7.05(m,1H),6.85(brs,1H),6.68(brs,1H),6.45(brs,1H),5.20-5.10(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.40-4.10(m,6H),3.33-3.05(m,8H),2.98(s,3H),2.90-2.60(m,1H),2.44(s,6H),2.40-1.90(m,7H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.23-1.05(m,1H),0.98(s,9H)。

[1754] 实施例96:化合物296的合成

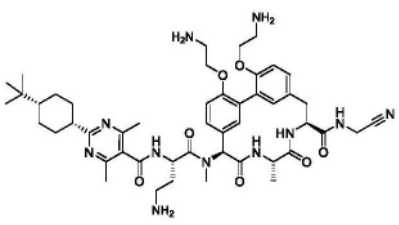
[1755] 

[1756] 步骤1:将2-(4-叔丁基环己烯-1-基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸酯(如实施例95所述)(250mg,0.83mmol)和10%Pd/C(88mg,0.08mmol)在MeOH(100mL)中的混合物在H_2、15℃下搅拌5h。除去挥发物,并纯化残余物,通过制备型TLC分离顺式和反式立体异构体(石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.7),得到呈白色固体的(顺式)-2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(70mg,28%产率)和(反式)-2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(100mg,40%产率)。

[1757] 步骤2:从(反式)-2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯(70mg,0.23mmol)开始,应用典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O),得到呈白色固体的(反式)-4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(65mg,97%产率)。

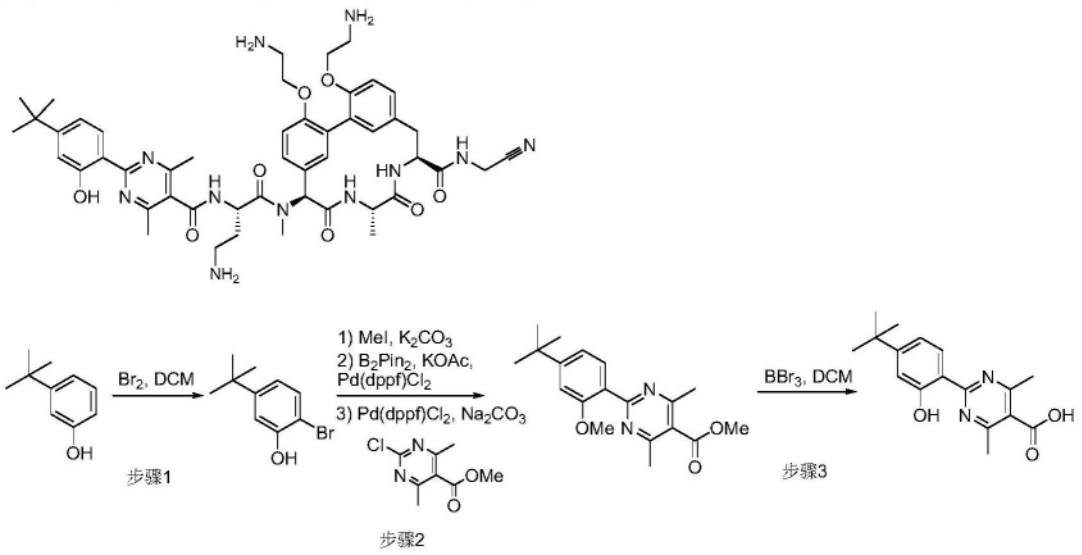
[1758] 化合物296(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和(反式)-4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=910.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.56(br s,3H),7.29-7.26(m,2H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.40-4.10(m,6H),3.33-3.05(m,8H),2.97(s,3H),2.75-2.65(m,1H),2.49(s,6H),2.30-2.05(m,2H),2.00-1.85(m,4H),1.70-1.55(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.25-1.05(m,3H),0.91(s,9H)。

[1759] 实施例97:化合物297的合成

[1760] 

[1761] 化合物297(甲酸盐)通过利用与实施例96所述类似的方法由化合物101-K和(顺式)-2-(4-叔丁基环己基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸甲酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=910.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),7.28-7.26(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.8Hz,1H),,6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.39(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.40-4.10(m,6H),3.25-3.05(m,8H),2.98(s,3H),2.55(s,6H),2.55-2.40(m,2H),2.30-2.00(m,2H),1.75-1.60(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.40-1.20(m,3H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.20-1.05(m,1H),0.81(s,9H)。

[1762] 实施例98:化合物298的合成

[1763] 

[1764] 步骤1:在保持反应温度低于35℃的同时,在15min内向3-(叔丁基)苯酚(1.5g,10mmol)的DCM(20mL)溶液中添加溴(0.51mL,10mmol)的DCM(5mL)溶液。之后,在搅拌的同时用5%$Na_2S_2SO_3$水溶液(15mL)猝灭反应。分离有机层,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶上的急骤色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-溴-5-(叔丁基)苯酚(1.6g,70%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.07(s,1H),6.85(d,J=8.0Hz,1H),5.44(s,1H),1.30(s,9H)。

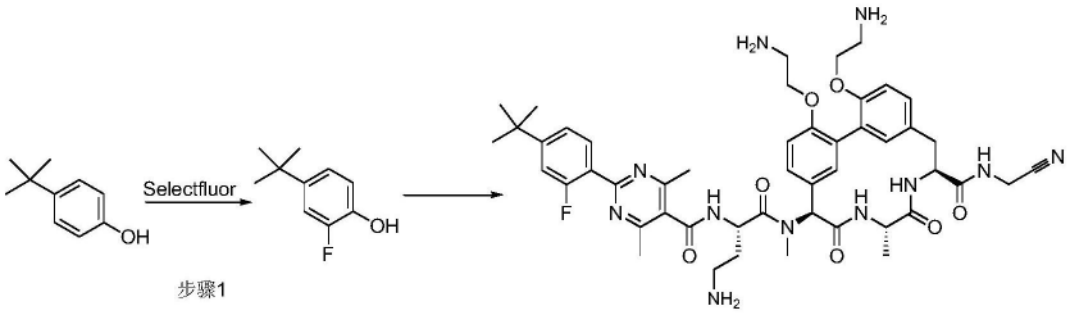
[1765] 步骤2:从2-溴-5-(叔丁基)苯酚开始,施加典型的烷基化(如实施例21所述)、Suzuki硼化和Suzuki偶合条件(如实施例10所述),得到呈黄色油状物的2-(4-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=329.0。

[1766] 步骤3:向2-(4-(叔丁基)-2-甲氧基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸酯(150mg,0.46mmol)的DCM(10mL)溶液中添加BBr_3(87μL,0.91mmol),并将混合物在0℃下搅拌12h。用5%$Na_2S_2SO_3$水溶液(10mL)猝灭反应,分离有机层,用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈黄色固体的2-(4-(叔丁基)-2-羟基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(50mg,36.4%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=300.9。

[1767] 化合物298(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)-2-羟基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=920.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,3H),8.34(d,J=8.4Hz,2H),7.30-7.25(m,2H),7.02-6.98(m,2H),6.82(s,1H),6.69(brs,1H),5.35-5.31

(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.32-4.12(m,6H),3.38-3.34(m,2H),3.16-3.12(m,4H),3.02(s,3H),3.00-2.90(m,2H),2.43(s,6H),2.31-2.10(m,2H),1.40-1.35(m,12H)。

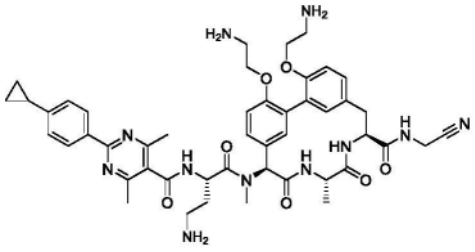
[1768] 实施例99:化合物299的合成

[1769] 

[1770] 步骤1:将4-(叔丁基)苯酚(2.0g,13mmol)和Selectfluor(5.2g,14.6mmol)在MeOH(25mL)中的混合物在85℃下搅拌4h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-10%EtOAc洗脱,得到4-(叔丁基)-2-氟苯酚(900mg,40%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12-7.00(m,2H),6.96-6.89(m,1H),5.04(s,1H),1.29(s,9H)。

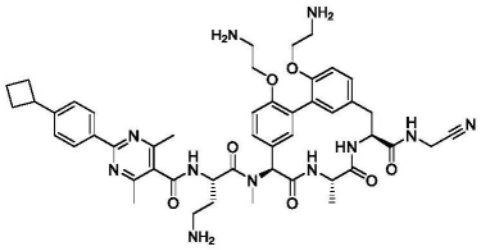
[1771] 化合物299(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和4-(叔丁基)-2-氟苯酚制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711min,$[M+H]^+$=922.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,3H),7.85-7.82(m,1H),7.36-7.05(m,6H),6.88(s,1H),6.68(s,1H),6.51(s,1H),5.30-5.24(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.30-4.20(m,6H),3.32-3.00(m,8H),2.95(s,3H),2.56(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[1772] 实施例100:化合物300的合成

[1773] 

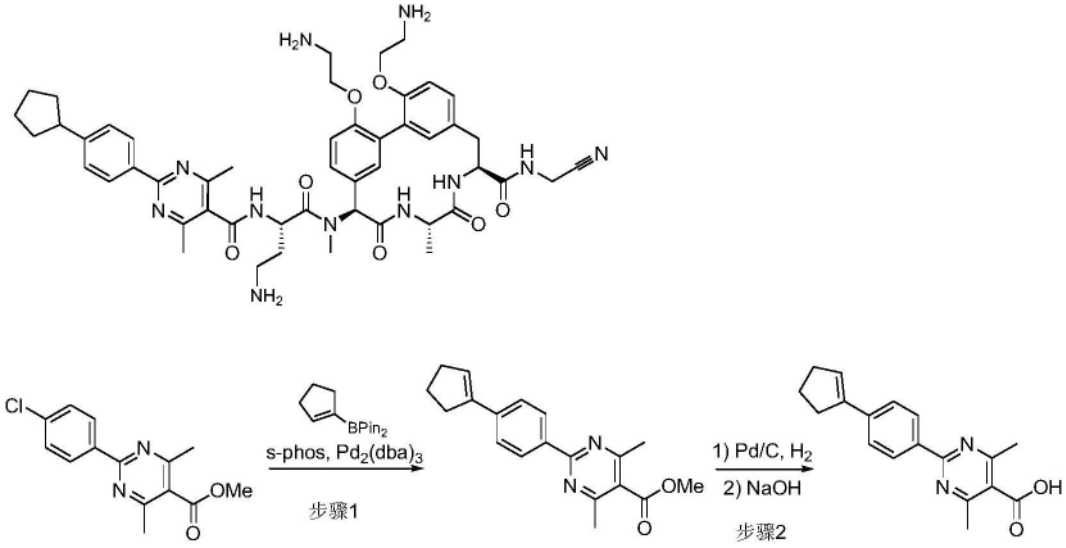
[1774] 化合物300(甲酸盐)通过利用与实施例56所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.683min,$[M+H]^+$=888.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(br s,1H),8.10(d,J=7.6Hz,2H),7.26(brs,2H),7.15-7.01(m,4H),6.84(s,1H),6.62(s,1H),6.51(s,1H),5.33-5.27(m,1H),4.80-4.72(m,1H),4.36(brs,3H),4.27-4.23(m,4H),3.29-3.26(m,2H),3.22-3.06(m,6H),3.02(s,3H),2.99-2.90(m,2H),2.43(s,6H),2.33-2.23(m,1H),2.21-2.10(m,1H),2.03-1.93(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.10-1.03(m,2H),0.81-0.75(m,2H)。

[1775] 实施例101:化合物301的合成

[1776] 

[1777] 化合物301(甲酸盐)通过利用与实施例56所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.709min,$[M+H]^+$=902.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,1H),8.15(d,J=7.8Hz,2H),7.28-7.23(m,4H),7.07-6.95(m,2H),6.83(s,1H),6.67(s,1H),6.46(s,1H),5.33-5.29(m,1H),4.79-4.74(m,2H),4.32-4.19(m,6H),3.68-3.58(m,1H),3.22-3.06(m,7H),3.02(s,3H),2.47-2.38(m,2H),2.42(s,6H),2.32-2.04(m,6H),1.97-1.88(m,1H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[1778] 实施例102:化合物302的合成

[1779] 

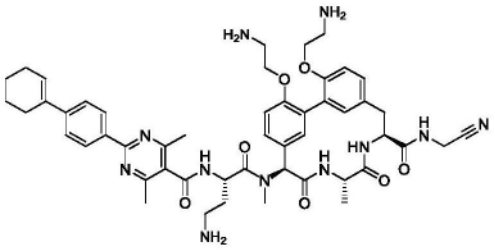
[1780] 步骤1:将2-(4-氯苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(100mg,0.36mmol,实施例56中描述)、2-(环戊-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(91mg,0.47mmol)、$Pd_2(dba)_3$(8.3mg,0.01mmol)、S-phos(7.4mg,0.02mmol)和K_3PO_4(230mg,1.1mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H_2O(6mL,v/v=5/1)中的溶液在N_2、110℃下搅拌16h。过滤后,减压除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(洗脱液:EtOAc:石油醚=1:10),获得呈白色固体的2-(4-(环戊-1-烯-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(110mg,99%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.969min,$[M+H]^+$=309.3。

[1781] 步骤2:从2-(4-(环戊-1-烯-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯开始,应用氢化(如实施例D所述)和酯水解(如实施例H所述)条件,得到呈白色固体的2-(4-环戊基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.986min,$[M+H]^+$=297.0

[1782] 化合物302(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-环戊基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.727min,$[M+H]^+$=916.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.34-8.30(m,2H),7.40(d,J=8.8Hz,2H),7.37-7.29(m,2H),7.22(d,J=8.8Hz,2H),7.13-7.08(m,2H),6.51(brs,1H),5.28-5.22(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.23(m,6H),3.26-3.00(m,8H),3.01

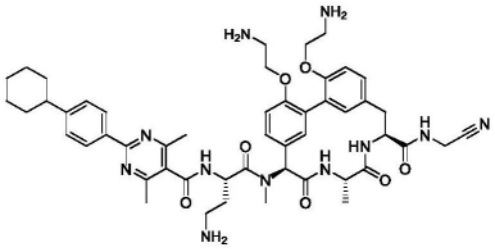
(s,3H),2.57(s,6H),2.33-2.13(m,4H),1.95-1.62(m,7H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1783] 实施例103:化合物303的合成

[1784] 

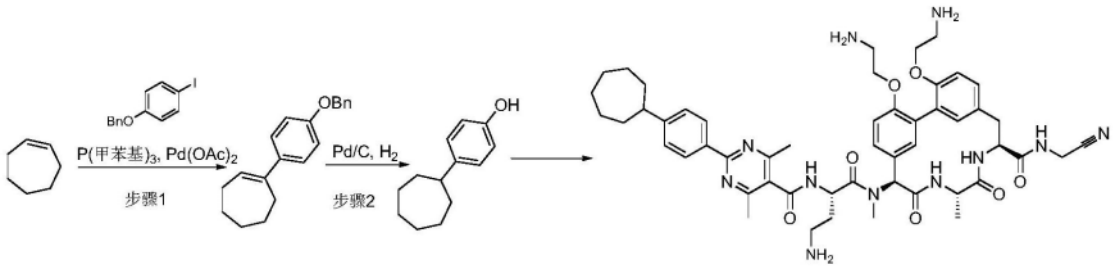
[1785] 化合物303(甲酸盐)通过利用与实施例302所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.610min,$[M+H]^+$＝928.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(b rs,2H),8.37-8.31(m,2H),7.52(d,J＝8.0Hz,2H),7.33-7.17(m,3H),7.16-7.01(m,2H),6.79(s,1H),6.50(s,1H),6.29(s,1H),5.29-5.18(m,1H),4.83-4.75(m,2H),4.25-4.10(m,4H),4.20(s,2H),3.56-3.36(m,1H),3.29-2.99(m,10H),2.55(s,6H),2.51-2.45(m,2H),2.36-2.24(m,3H),2.22-2.11(m,1H),1.90-1.80(m,2H),1.75-1.65(m,2H),1.44-1.35(m,3H)。

[1786] 实施例104:化合物304的合成

[1787] 

[1788] 化合物304(甲酸盐)通过利用与实施例302所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.610min,$[M+H]^+$＝928.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),8.34-8.30(m,2H),7.38-7.15(m,5H),7.14-7.03(m,2H),6.92(s,0.5H),6.79(s,0.5H),6.50(s,0.5H),6.41(s,0.5H),5.26-5.19(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.25-4.17(m,4H),4.20(s,2H),3.30-2.97(m,11H),2.66-2.60(m,1H),2.57(s,6H),2.36-2.24(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.96-1.77(m,5H),1.55-1.42(m,5H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1789] 实施例105:化合物305的合成

[1790] 

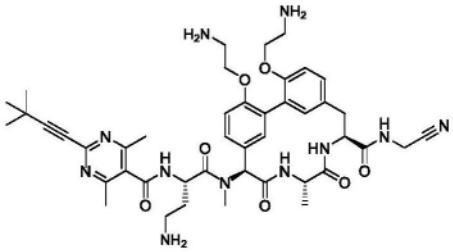
[1791] 步骤1:将环庚烯(155mg,1.6mmol)、1-(苄氧基)-4-碘苯(200mg,0.64mmol)、Pd(OAc)$_2$(3.6mg,0.02mmol)、P(甲苯基)$_3$(9.8mg,0.03mmol)、(t-Bu)$_4$NBr(208mg,0.64mmol)和K_2CO_3(224mg,1.6mmol)在DMF(10mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通

过制备型TLC纯化(用石油醚中的1％EtOAc洗脱),得到呈无色油状物的1-(4-(苄氧基)苯基)环庚-1-烯(100mg,56％产率)。

[1792] 步骤2:对1-(4-(苄氧基)苯基)环庚-1-烯施加典型的氢化条件(Pd/C,H_2,如实施例D所述),得到呈白色固体的4-环庚基苯酚。

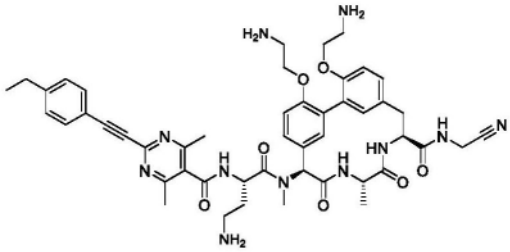
[1793] 化合物305(甲酸盐)通过利用与实施例53和10所述类似的方法由化合物101-K和4-环庚基苯酚制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.765min,$[M+H]^+$=944.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(brs,2H),8.21-8.17(m,2H),7.30-7.18(m,4H),7.05(brs,2H),6.84(s,1H),6.65-6.55(m,2H),5.30-5.22(m,1H),4.83-4.79(m,2H),4.33-4.11(m,6H),3.17-3.04(m,6H),3.04-2.85(m,5H),2.80-2.70(m,1H),2.46(s,6H),2.30-2.20(m,1H),2.16-2.03(m,1H),1.98-1.82(m,4H),1.80-1.60(m,8H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1794] 实施例106:化合物306的合成

[1795] 

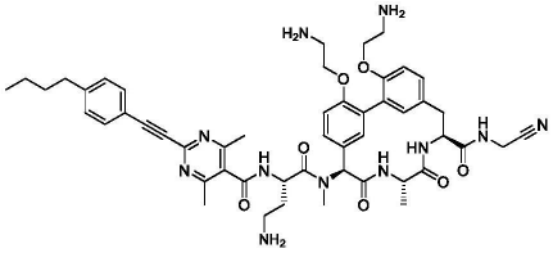
[1796] 化合物306(甲酸盐)通过利用与实施例53和27所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.535min,$[M+H]^+$=852.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,1H),7.30-7.22(m,2H),7.20(d,J=8.0Hz,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=1.6Hz,1H),6.76(s,1H),6.44(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.85-4.70(m,2H),4.35-4.15(m,6H),3.40-3.12(m,8H),2.99(s,3H),2.47(s,6H),2.35-2.15(m,2H),1.41(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1797] 实施例107:化合物307的合成

[1798] 

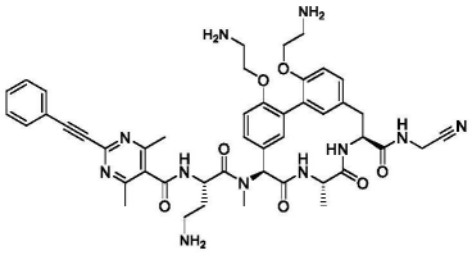
[1799] 化合物307(甲酸盐)通过利用与实施例53和27所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.701min,$[M+H]^+$=900.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.19(m,5H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=2.4Hz,1H),6.75(s,1H),6.45(s,1H),5.23-5.20(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.29(s,2H),4.24-4.20(brs,4H),3.36-3.34(m,1H),3.25-3.09(m,7H),2.99(s,3H),2.70(q,J=7.6Hz,2H),2.50(s,6H),2.29-2.14(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.26(t,J=7.6Hz,3H)。

[1800] 实施例108:化合物308的合成

[1801] 

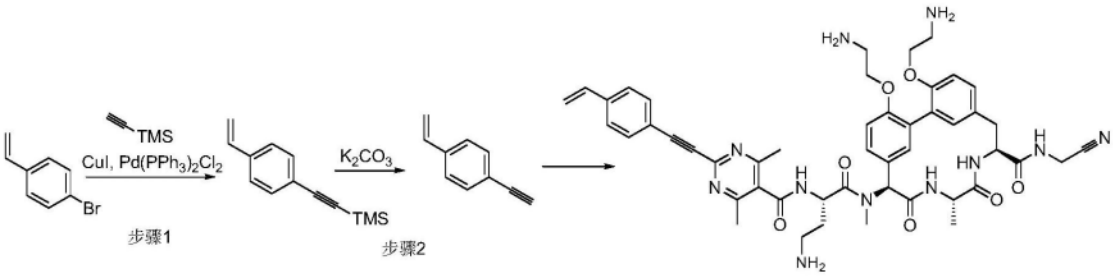
[1802] 化合物308(甲酸盐)通过利用与实施例53和27所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.747min,$[M+H]^+$=928.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,3H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.27(m,3H),7.24-7.19(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.75(s,1H),6.46(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.30(s,2H),4.21(brs,4H),3.36-3.21(m,8H),3.13(s,3H),2.69(t,J=7.2Hz,2H),2.50(s,6H),2.31-2.11(m,2H),1.68-1.60(m,2H),1.43-1.35(m,5H),0.97(t,J=7.2Hz,3H)。

[1803] 实施例109:化合物309的合成

[1804] 

[1805] 化合物309(甲酸盐)通过利用与实施例53和27所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.638min,$[M+H]^+$=872.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,2H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.53-7.45(m,3H),7.28-7.18(m,3H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.86(s,1H),6.64(s,1H),6.51(s,1H),5.26-5.23(m,1H),4.81-4.76(m,2H),4.35(s,2H),4.22(brs,4H),3.38-3.22(m,5H),3.14-3.07(m,3H),2.99(s,3H),2.47(s,6H),2.31-2.12(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1806] 实施例110:化合物310的合成

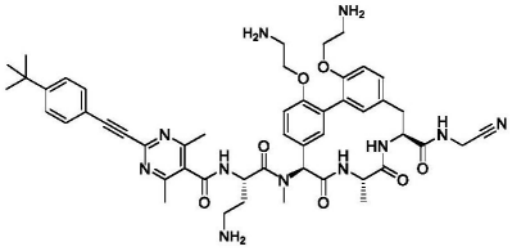
[1807] 

[1808] 步骤1:对1-溴-4-乙烯基苯施加典型的Sonogoshira条件(如实施例13所述),得到呈黄色油状物的三甲基((4-乙烯基苯基)乙炔基)硅烷。步骤2:将三甲基((4-乙烯基苯基)乙炔基)硅烷(200mg,1.0mmol)和K_2CO_3(345mg,2.5mmol)在MeOH(10mL)中的混合物在25℃下搅拌3h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-1%EtOAc洗脱,得到呈黄色油状物的1-乙炔基-4-乙烯基苯(60mg,47%产率)。

[1809] 化合物310(甲酸盐)通过利用与实施例53和27所述类似的方法由化合物101-K和1-乙炔基-4-乙烯基苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.692min,$[M+H]^+$=

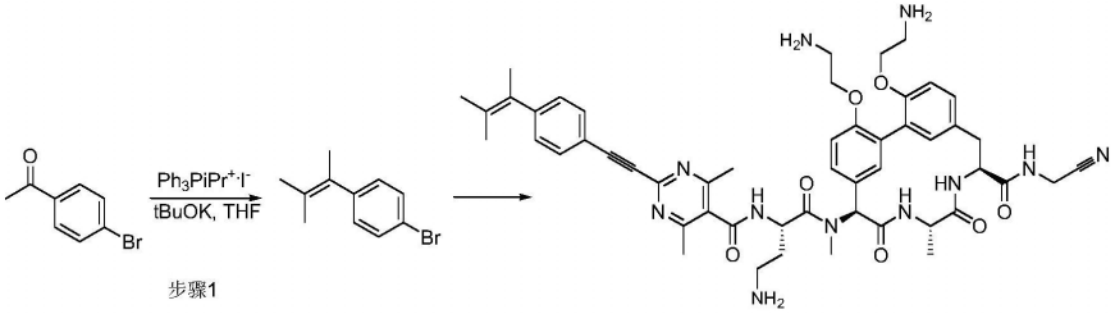
898.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.14(brs,3H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.30-7.09(m,4H),6.93(s,1H),6.84-6.75(m,2H),6.42(s,1H),5.93(d,J=17.6Hz,1H),5.38(d,J=11.2Hz,1H),5.23-5.19(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.34-4.22(m,4H),4.20(s,2H),3.49-3.46(m,1H),3.20-3.09(m,7H),3.01(s,3H),2.54(s,6H),2.30-2.24(m,1H),2.22-2.13(m,1H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[1810] 实施例111:化合物311的合成

[1811] 

[1812] 化合物311(甲酸盐)通过利用与实施例110所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.741min,$[M+H]^+$=928.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.17(m,3H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(brs,1H),6.84-6.80(m,1H),6.24(s,1H),5.38-5.34(m,1H),4.83-4.76(m,2H),4.28-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.38-3.08(m,8H),3.01(s,3H),2.52(s,6H),2.28-2.23(s,1H),2.20-2.16(m,2H),1.35(s,9H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

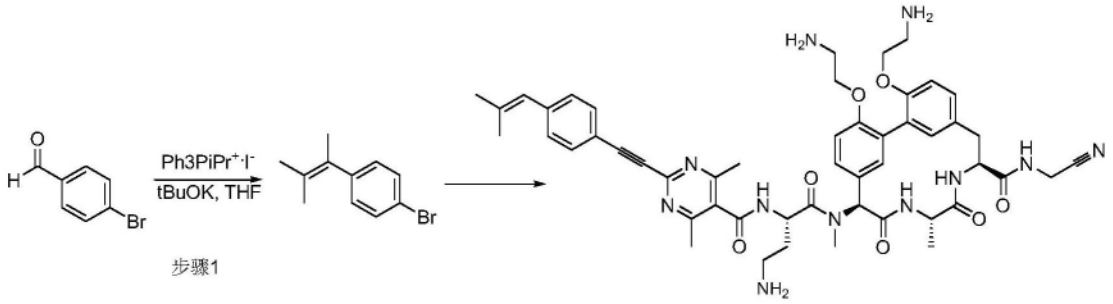
[1813] 实施例112:化合物312的合成

[1814] 

[1815] 步骤1:对1-(4-溴苯基)乙-1-酮施加典型的Wittig条件(如实施例12所述),得到呈无色油状物的1-溴-4-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯。

[1816] 化合物312(甲酸盐)通过利用与实施例110所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.752min,$[M+H]^+$=940.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),7.61(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.18(m,5H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.83(s,1H),6.42(s,1H),5.23-5.19(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.25-4.19(m,4H),4.20(s,2H),3.48-3.45(m,1H),3.20-3.08(m,7H),3.00(s,3H),2.54(s,6H),2.29-2.24(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.98(s,3H),1.85(s,3H),1.61(s,3H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

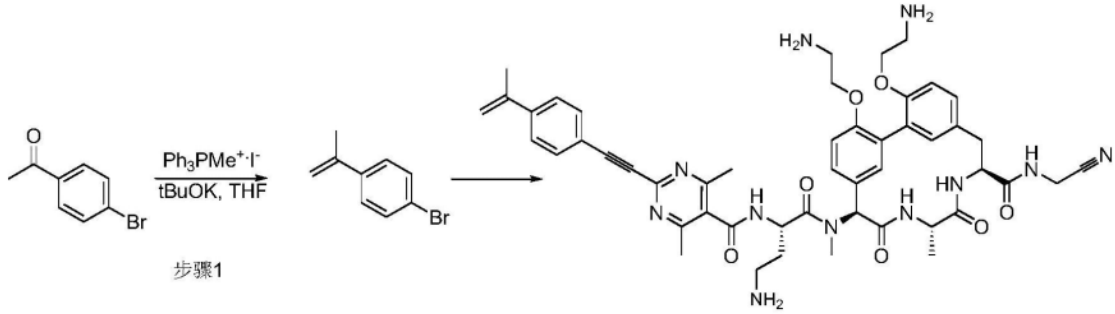
[1817] 实施例113:化合物313的合成

[1818] 

[1819] 步骤1:对4-溴苯甲醛施加典型的Wittig条件(如实施例12所述),得到呈无色油状物的1-溴-4-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=8.0Hz,2H),7.10(d,J=8.0Hz,2H),1.90(s,3H),1.85(s,3H)。

[1820] 化合物313(甲酸盐)通过利用与实施例110所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(3-甲基丁-2-烯-2-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.728min,$[M+H]^+$=926.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,1H),7.60(d,J=8.0Hz,2H),7.36-7.17(m,5H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(brs,1H),6.79(brs,1H),6.43(s,1H),6.32(s,1H),5.24-5.18(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.34-4.17(m,6H),3.49-3.46(m,1H),3.26-3.07(m,7H),3.00(s,3H),2.52(s,6H),2.32-2.24(m,1H),2.19-2.14(m,1H),1.95(s,3H),1.91(s,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

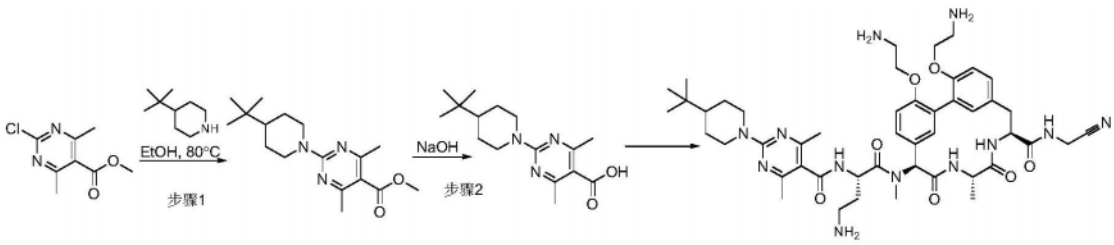
[1821] 实施例114:化合物314的合成

[1822] 

[1823] 步骤1:对1-(4-溴苯基)乙-1-酮施加典型的Wittig条件(如实施例12所述),得到呈无色油状物的1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,2H),5.36(s,1H),5.11(s,1H),2.13(s,3H)。

[1824] 化合物314(甲酸盐)通过利用与实施例110所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(丙-1-烯-2-基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=912.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.65-7.57(m,3H),7.39-7.05(m,5H),6.93(brs,1H),6.84(brs,1H),6.42(brs,1H),5.51(s,1H),5.23-5.19(m,1H),4.82-4.77(m,2H),4.35-4.18(s,6H),3.48-3.35(m,3H),3.28-3.07(m,5H),3.00(s,3H),2.54(s,3H),2.23-2.12(m,9H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[1825] 实施例115:化合物315的合成

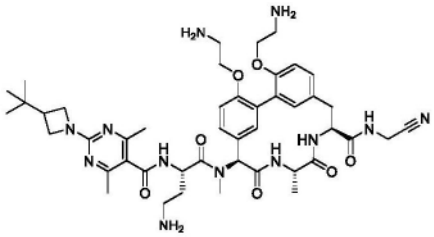
[1826] 

[1827] 步骤1:将2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)(150mg,0.75mmol)和4-(叔丁基)哌啶(158mg,1.1mmol)在EtOH(10mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的20%EtOAc,R_f=0.6),得到呈黄色油状物的2-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(140mg,61%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.987min,$[M+H]^+$=306.0。

[1828] 步骤2:对2-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

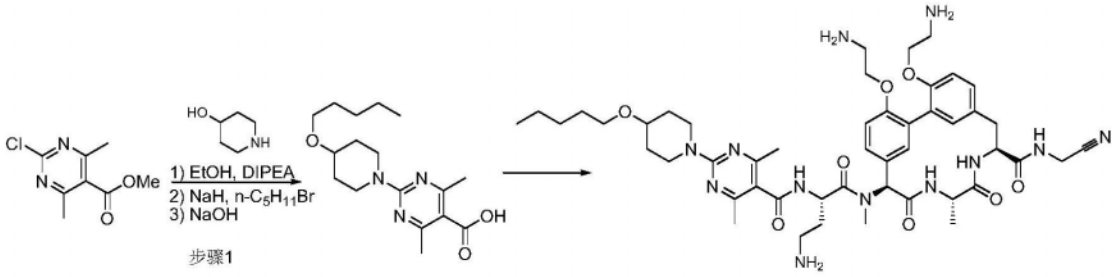
[1829] 化合物315(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.713min,$[M+H]^+$=911.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,4H),7.25(d,J=8.4Hz,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.72(s,1H),6.49(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.20(m,6H),3.30-3.26(m,1H),3.26-3.20(m,4H),3.18-3.08(m,3H),2.98(s,3H),2.80-2.60(m,4H),2.27(s,6H),2.26-2.20(m,1H),2.18-2.10(m,1H),1.64-1.56(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.32-1.05(m,3H),0.89(s,9H)。

[1830] 实施例116:化合物316的合成

[1831] 

[1832] 化合物316(甲酸盐)通过利用与实施例315所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.532min,$[M+H]^+$=883.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,2H),7.26(d,J=8.4Hz,2H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.77(s,1H),6.43(s,1H),5.17-5.10(m,1H),4.80-5.75(m,2H),4.30-4.19(m,4H),4.21(s,2H),4.07-4.04(m,2H),3.90-3.88(m,2H),3.25-3.20(m,4H),3.19-3.07(m,4H),2.97(s,3H),2.62-2.60(m,1H),2.31(s,6H),2.27-2.22(m,1H),2.16-2.10(m,1H),1.35(d,J=7.2Hz,3H),0.94(s,9H)。

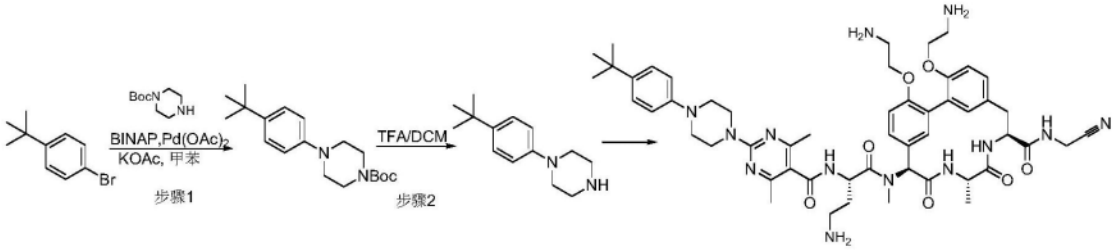
[1833] 实施例117:化合物317的合成

[1834] 

[1835] 步骤1:从实施例53所述的2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯开始,应用典型的S_NAr(如实施例315所述)、烷基化(如实施例38所述)和酯水解(如实施例H所述)条件,得到呈白色固体的4,6-二甲基-2-(4-(戊基氧基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸。

[1836] 化合物317(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4,6-二甲基-2-(4-(戊基氧基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.592min,$[M+H]^+$=941.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.36(brs,4H),7.26-7.20(m,3H),7.11(d,J=8.0,1H),6.88(brs,1H),6.73(s,1H),6.47(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.31-4.21(m,8H),3.55-3.50(m,3H),3.25-3.09(m,8H),2.97(s,3H),2.26(s,6H),2.24-2.11(m,3H),1.88-1.85(m,2H),1.58-1.56(m,2H),1.43-1.34(m,11H),0.93(s,3H)。

[1837] 实施例118:化合物318的合成

[1838] 

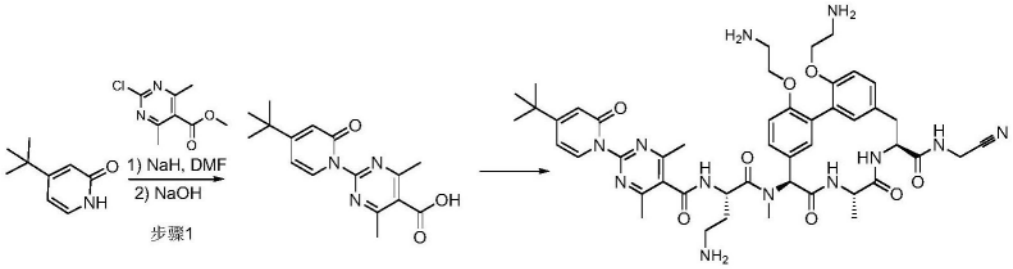
[1839] 步骤1:将1-溴-4-(叔丁基)苯(550mg,2.6mmol)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(577mg,3.1mmol)、$Pd(OAc)_2$(23mg,0.10mmol)、BINAP(1.6g,2.6mmol)和Cs_2CO_3(1.23g,3.9mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在90℃下搅拌16h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)重新溶解,其用盐水(50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈黄色固体的4-(4-(叔丁基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,37%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.872min,$[M+H]^+$=318.9。

[1840] 步骤2:将4-(4-叔丁基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(300mg,0.94mmol)在含20%TFA的DCM(15mL)中的溶液在20℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理直到pH>7,然后将其用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈黄色固体的1-(4-叔丁基苯基)哌嗪(200mg,97%产率)。

[1841] 化合物318(甲酸盐)通过利用与实施例315所述类似的方法由化合物101-K和1-(4-(叔丁基)苯基)哌嗪制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.724min,$[M+H]^+$=988.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,2H),7.31(d,J=8.4Hz,2H),7.28-7.18(m,3H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.88(s,1H),6.71(s,1H),6.48(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.30(s,2H),4.22(brs,4H),3.93(brs,4H),3.28-3.05(m,8H),2.98(s,3H),2.29(s,6H),2.20-2.12(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.36(d,J=

6.8Hz,3H),1.30(s,9H)。

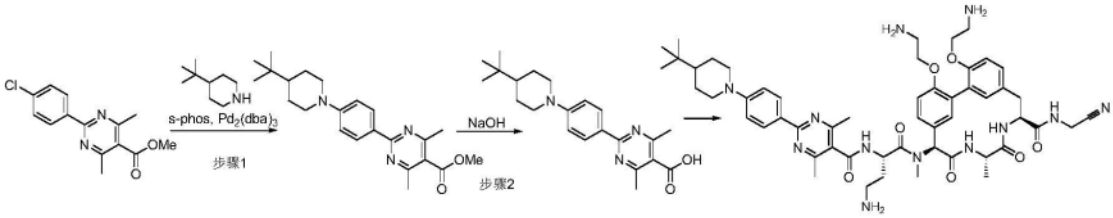
[1842] 实施例119:化合物319的合成

[1843] 

[1844] 步骤1:从4-(叔丁基)吡啶-2(1H)-酮和2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)开始,施加典型的烷基化(如实施例315所述)和酯水解(实施例H中描述)条件,得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.378min,$[M+H]^+$=302.1。

[1845] 化合物319(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)-2-氧代吡啶-1(2H)-基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.644min,$[M+H]^+$=921.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,3H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.26-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.92(s,1H),6.78(s,1H),6.63(d,J=8.0Hz,1H),6.57(s,1H),6.45(s,1H),5.26-5.23(m,1H),4.81-4.74(m,2H),4.30-4.19(m,6H),3.22-3.10(m,8H),3.01(s,3H),2.55(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.22-2.12(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.33(s,9H)。

[1846] 实施例120:化合物320的合成

[1847] 

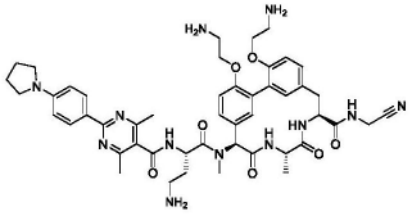
[1848] 步骤1:将2-(4-氯苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(120mg,0.43mmol)和4-(叔丁基)哌啶(780mg,0.56mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(18mg,0.04mmol)和t-BuONa(62.5mg,0.65mmol)在甲苯(8mL)中的混合物在N_2、100℃下搅拌24h。减压除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的20%EtOAc洗脱),得到呈黄色固体的2-(4-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(80mg,48%产率)。

[1849] 步骤2:对2-(4-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加如实施例H所述的典型酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O),得到呈白色固体的2-(4-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

[1850] 化合物320(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(4-(叔丁基)哌啶-1-基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.924min,$[M+H]^+$=987.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),8.18-8.14(m,2H),7.31-7.26(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.18-7.07(m,2H),6.98(d,J=8.4Hz,2H),6.88(brs,1H),6.66(brs,1H),6.54(s,1H),5.28-5.21(m,1H),4.83-4.75(m,2H),

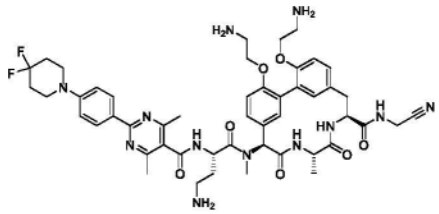
4.35-4.19(m,4H),4.23(s,2H),4.03-3.93(m,2H),3.29-3.07(m,8H),3.01(s,3H),2.80-2.69(m,2H),2.47(s,6H),2.32-2.21(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.89-1.81(m,,2H),1.50-1.40(m,2H),1.35(d,J＝6.8Hz,3H),1.30-1.25(m,1H),0.93(s,9H)。

[1851] 实施例121:化合物321的合成

[1852] 

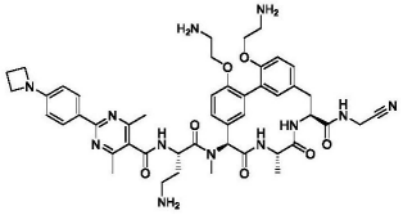
[1853] 化合物321(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.690min,$[M+H]^+$＝917.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,3H),8.20-8.10(m,2H),7.30-7.15(m,3H),7.09(d,J＝8.4Hz,1H),6.88(s,1H),6.69(s,1H),6.60(d,J＝8.4Hz,2H),6.52(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.15(m,6H),3.45-3.35(m,5H),3.26-3.05(m,7H),3.01(s,3H),2.46(s,6H),2.30-2.25(m,1H),2.20-2.05(m,5H),1.35(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1854] 实施例122:化合物322的合成

[1855] 

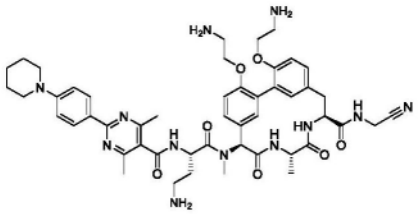
[1856] 化合物322(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.693min,$[M+H]^+$＝967.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,1H),8.24(d,J＝8.4Hz,2H),7.31-7.25(m,1H),7.24-7.13(m,2H),7.11-7.02(m,3H),6.88(s,1H),6.70(brs,1H),6.49(s,1H),5.26-5.21(m,1H),4.80-4.77(m,2H),4.32-4.16(m,4H),4.22(s,2H),3.56-3.51(m,4H),3.30-3.04(m,8H),3.00(s,3H),2.48(s,6H),2.35-2.02(m,6H),1.35(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1857] 实施例123:化合物323的合成

[1858] 

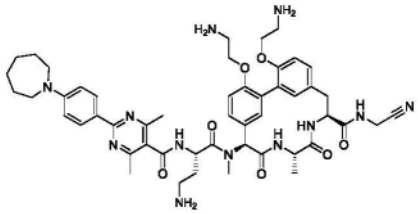
[1859] 化合物323(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.651min,$[M+H]^+$＝903.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.09(brs,2H),7.34-7.06(m,5H),6.87(s,1H),6.65-6.38(m,5H),5.30-5.24(m,1H),4.84-4.81(m,2H),4.43-4.23(m,6H),4.04-3.94(m,4H),3.33-3.10(m,5H),3.02(brs,6H),2.43(s,6H),2.40-2.35(m,2H),2.32-2.11(m,2H),1.35(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1860] 实施例124:化合物324的合成

[1861] 

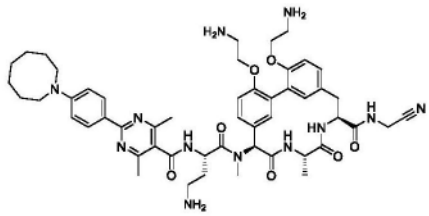
[1862] 化合物324(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.950min,$[M+H]^+$=931.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,2H),8.10(d,J=8.4Hz,2H),7.26(brs,2H),7.09(brs,2H),6.94(d,J=8.4Hz,2H),6.86(s,1H),6.61(brs,1H),6.57(brs,1H),5.31-5.27(m,1H)4.85-4.78(m,2H),4.35(s,2H),4.25(brs,4H),3.37-3.34(m,4H),3.28-3.10(m,6H),3.05-2.93(m,2H),3.02(s,3H),2.42(s,6H),2.34-2.23(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.76-1.66(m,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1863] 实施例125:化合物325的合成

[1864] 

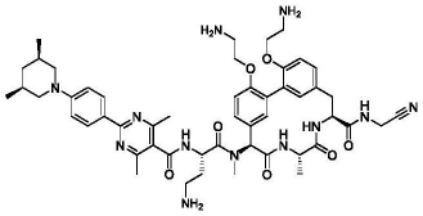
[1865] 化合物325(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.719min,$[M+H]^+$=945.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,1H),8.02-7.98(m,2H),7.28-7.24(m,2H),7.13-6.99(m,2H),6.83(brs,1H),6.75-6.60(m,3H),6.50(brs,1H),5.35-5.25(m,1H),4.78-4.75(m,2H),4.27(s,2H),4.25-4.18(m,4H),3.62-3.58(m,4H),3.31-3.26(m,4H),3.25-3.21(m,2H),3.15-3.11(m,2H),3.02(s,3H),2.37(s,6H),2.30-2.25(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.86(brs,4H),1.61(brs,4H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[1866] 实施例126:化合物326的合成

[1867] 

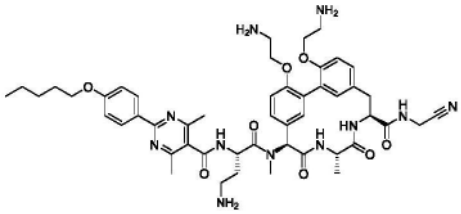
[1868] 化合物326(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.615min,$[M+H]^+$=959.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.23(brs,2H),8.22-8.18(m,2H),7.39-6.86(m,6H),6.79-6.59(m,2H),6.49(s,1H),5.29-5.11(m,1H),4.75-4.67(m,2H),4.39-4.04(m,6H),3.64-3.55(m,4H),3.30-2.83(m,11H),2.50(s,6H),2.35-2.06(m,2H),1.81(brs,4H),1.55(brs,4H),1.45-1.39(m,2H),1.36(t,J=7.2Hz,3H)。

[1869] 实施例127:化合物327的合成

[1870] 

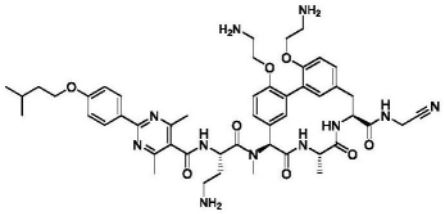
[1871] 化合物327(甲酸盐)通过利用与实施例120所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.681min,$[M+H]^+$=959.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.41(brs,2H),8.25(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.10(m,4H),7.00(d,J=8.4Hz,2H),6.91(s,1H),6.79(s,1H),6.44(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.36-4.18(m,8H),3.90-3.82(m,2H),3.29-3.22(m,6H),3.16-3.11(m,2H),3.01(s,3H),2.52(s,6H),2.40-2.25(m,3H),2.20-2.10(m,1H),1.90-1.83(m,1H),1.80-1.72(m,2H),1.36(d,J=6.4Hz,3H),0.98(d,J=6.4Hz,6H),0.87-0.74(m,1H)。

[1872] 实施例128:化合物328的合成

[1873] 

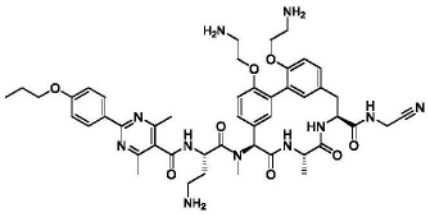
[1874] 化合物328(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.667min,$[M+H]^+$=934.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.15(d,J=8.0Hz,2H),7.26(brs,2H),7.15-7.05(m,2H),6.94(d,J=8.4Hz,2H),6.85(s,1H),6.62(s,1H),6.51(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.27(s,2H),4.25-4.15(m,4H),4.06(t,J=6.8Hz,2H),3.40-3.35(m,1H),3.30-2.85(m,10H),2.42(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.85-1.75(m,2H),1.55-1.40(m,4H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[1875] 实施例129:化合物329的合成

[1876] 

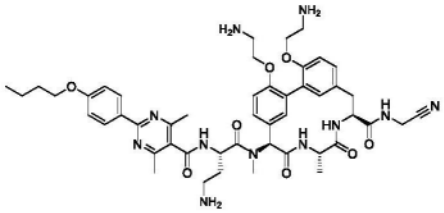
[1877] 化合物329(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=934.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,1H),8.25-8.18(m,2H),7.28-7.22(m,2H),7.10(brs,2H),6.95(d,J=8.4Hz,2H),6.86(brs,1H),6.57(brs,1H),5.29-5.25(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.38-4.22(m,6H),4.10(t,J=6.8Hz,2H),3.27-3.05(m,8H),3.01(s,3H),2.48(s,6H),2.34-2.24(m,1H),2.21-2.10(m,1H),1.95-1.82(m,1H),1.75-1.63(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.00(d,J=6.4Hz,6H)。

[1878] 实施例130:化合物330的合成

[1879] 

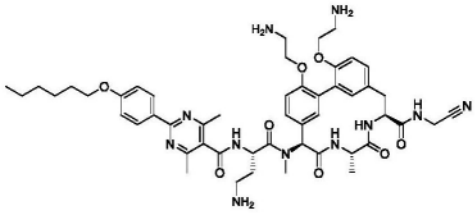
[1880] 化合物330(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.698min,$[M+H]^+$=906.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.18(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.22(m,2H),7.09(brs,2H),6.95(d,J=8.4Hz,2H),6.86(s,1H),6.60(brs,1H),6.56(brs,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.70(m,2H),4.37(s,2H),4.30-4.15(m,4H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.25-2.90(m,8H),3.02(s,3H),2.44(s,6H),2.35-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.90-1.80(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.09(t,J=7.6Hz,3H)。

[1881] 实施例131:化合物331的合成

[1882] 

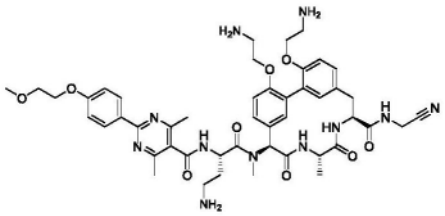
[1883] 化合物331(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.724min,$[M+H]^+$=920.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),8.13(d,J=7.6Hz,2H),7.26(brs,2H),7.15-7.00(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.84(s,1H),6.65(s,1H),6.48(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.70(m,2H),4.28(s,3H),4.30-4.15(m,4H),4.07(t,J=6.4Hz,2H),3.40-2.90(m,8H),3.02(s,3H),2.41(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.85-1.75(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.03(t,J=6.8Hz,3H)。

[1884] 实施例132:化合物332的合成

[1885] 

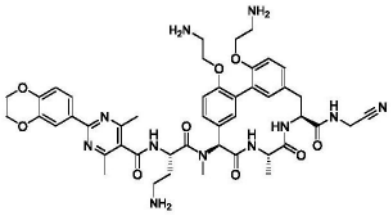
[1886] 化合物332(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.780min,$[M+H]^+$=948.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),8.19(d,J=8.0Hz,2H),7.26(brs,2H),7.09(brs,2H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),6.86(s,1H),6.60(brs,1H),6.56(brs,1H),5.32-5.25(m,1H),4.81-4.71(m,2H),4.37(s,2H),4.30-4.21(m,4H),4.06(t,J=6.4Hz,2H),3.25-2.95(m,8H),3.02(s,3H),2.44(s,6H),2.30-2.15(m,2H),1.87-1.79(m,2H),1.57-1.48(m,2H),1.47-1.24(m,7H),0.95(t,J=6.4Hz,3H)。

[1887] 实施例133:化合物333的合成

[1888] 

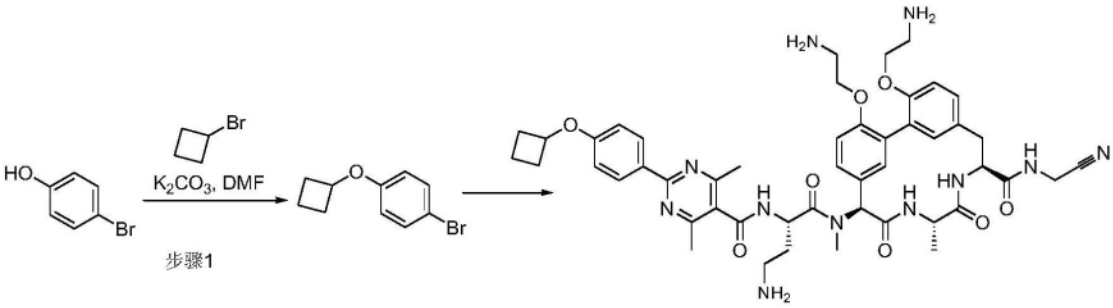
[1889] 化合物333(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.502min,$[M+H]^+$=922.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.24(d,J=8.0Hz,2H),7.29-7.20(m,2H),7.16-7.05(m,2H),6.99(d,J=8.0Hz,2H),6.87(s,1H),6.62(s,1H),6.55(s,1H),5.31-5.24(m,1H),4.85-4.76(m,2H),4.40-4.17(m,8H),3.79(t,J=4.0Hz,2H),3.46(s,3H),3.28-2.95(m,8H),3.01(s,3H),2.47(s,6H),2.34-2.25(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.35(t,J=6.8Hz,2H)。

[1890] 实施例134:化合物334的合成

[1891] 

[1892] 化合物334(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.640min,$[M+H]^+$=906.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),7.90-7.75(m,2H),7.40-7.02(m,4H),6.95-6.80(m,2H),6.67(brs,1H),6.49(brs,1H),5.30-5.20(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.40-4.10(m,11H),3.25-3.10(m,8H),3.00(s,3H),2.47(s,6H),2.35-2.15(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1893] 实施例135:化合物335的合成

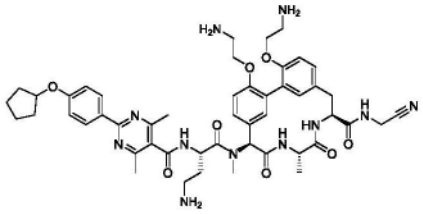
[1894] 

[1895] 步骤1:将4-溴苯酚(500mg,2.9mmol)、溴环丁烷(585mg,4.4mmol)和K_2CO_3(800mg,5.8mmol)在DMF(2mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(50mL)中,其用盐水(50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的5%EtOAc洗脱,R_f=0.3),得到呈无色油状物的1-溴-4-环丁氧基苯(400mg,61%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.35(d,J=8.0Hz,2H),6.70(d,J=8.0Hz,2H),4.65-4.55(m,1H),2.47-2.43(m,2H),2.19-2.13(m,2H),1.85-1.75(m,1H),1.70-1.60(m,1H)。

[1896] 化合物335(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-

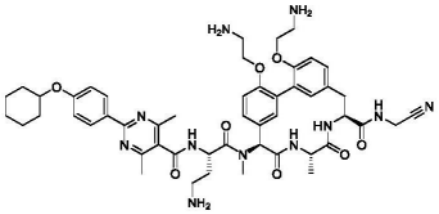
4-环丁氧基苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.687min,$[M+H]^+$=918.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.25(brs,2H),7.30-7.20(m,2H),7.17-7.06(m.,2H),6.88(brs,3H),6.67(brs,1H),6.52(s,1H),5.27-5.23(m,1H),4.84-4.73(m,3H),4.35-4.19(m,6H),3.25-3.00(m,11H),2.58-2.45(m,2H),2.49(s,6H),2.36-2.09(m,5H),1.96-1.86(m,1H),1.82-1.73(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1897] 实施例136:化合物336的合成

[1898] 

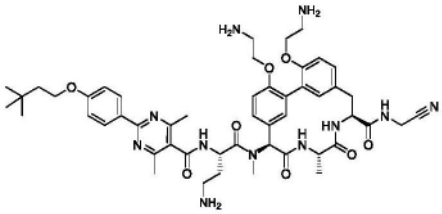
[1899] 化合物336(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.714min,$[M+H]^+$=932.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),7.26(brs,2H),7.15-7.00(m,2H),6.90(d,J=8.4Hz,2H),6.84(s,1H),6.63(s,1H),6.51(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.70(m,3H),4.39(s,2H),4.25-4.15(m,4H),3.40-3.10(m,5H),3.02(s,3H),3.00-2.85(m,2H),2.42(s,6H),2.35-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.10-1.95(m,2H),1.95-1.80(m,4H),1.80-1.65(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[1900] 实施例137:化合物337的合成

[1901] 

[1902] 化合物337(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=946.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),7.26(brs,2H),7.10-7.00(m,2H),6.93(d,J=8.4Hz,2H),6.84(s,1H),6.62(s,1H),6.52(s,1H),5.35-5.25(m,1H),4.85-4.70(m,2H),4.50-4.30(m,3H),4.25(brs,4H),3.40-3.10(m,5H),3.02(s,3H),3.00-2.85(m,2H),2.42(s,6H),2.35-2.20(m,1H),2.20-2.10(m,1H),2.10-2.00(m,2H),1.90-1.80(m,2H),1.70-1.40(m,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

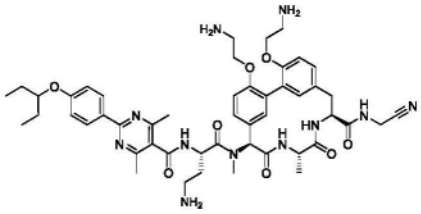
[1903] 实施例138:化合物338的合成

[1904] 

[1905] 化合物338(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.767min,$[M+H]^+$=948.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-

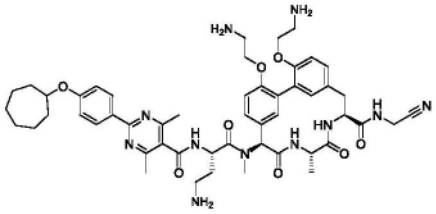
d_4)δ8.49(brs,2H),8.29(d,J＝8.0Hz,2H),7.29(d,J＝8.0Hz,1H),7.24-7.13(m,2H),7.09(d,J＝8.0Hz,1H),6.99(d,J＝8.0Hz,2H),6.89(s,1H),6.70(s,1H),6.50(s,1H),5.27-5.23(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.29(s,2H),4.25-4.20(m,4H),4.14(t,J＝7.2Hz,2H),3.24-3.11(m,8H),3.01(s,3H),2.50(s,6H),2.34-2.22(m,1H),2.21-2.09(m,1H),1.77(t,J＝7.2Hz,2H),1.35(d,J＝6.4Hz,3H),1.04(s,9H)。

[1906] 实施例139:化合物339的合成

[1907] 

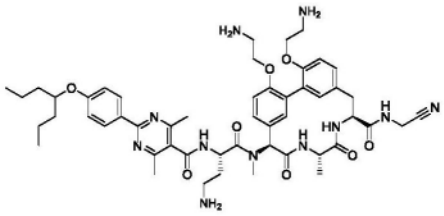
[1908] 化合物339(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.612min,$[M+H]^+$＝934.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,3H),8.24(d,J＝8.0Hz,1H),8.14(d,J＝8.0Hz,1H),7.28-7.24(m,2H),7.11-6.88(m,6H),6.67(s,0.5H),6.61(0.5H),5.34-5.29(m,1H),4.80-4.77(m,2H),4.37-4.22(m,7H),3.36-3.00(m,11H),2.50(s,3H),2.43(s,3H),2.34-2.18(m,2H),1.77-1.72(m,4H)1.45-1.35(m,3H),1.04-1.00(m,6H)。

[1909] 实施例140:化合物340的合成

[1910] 

[1911] 化合物340(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.618min,$[M+H]^+$＝960.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,2H),8.11(d,J＝8.0Hz,2H),7.26(brs,2H),7.07(d,J＝8.0Hz,1H),7.02-6.96(m,1H),6.86(d,J＝8.4Hz,2H),6.82(s,1H),6.67(s,1H),6.44(s,1H),5.33-5.30(m,1H),4.79-4.74(m,2H),4.63-4.56(m,1H),4.37(s,2H),4.26-4.23(m,4H),3.27-3.00(m,8H),3.02(s,3H),2.38(s,6H),2.32-2.26(m,1H),2.11-2.03(m,3H),1.88-1.77(m,5H),1.68-1.65(m,5H),1.57-1.53(m,2H),1.34(d,J＝6.4Hz,3H)。

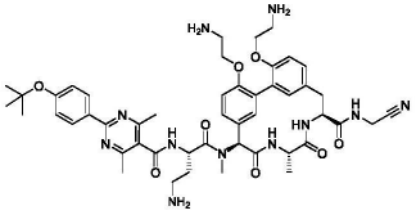
[1912] 实施例141:化合物341的合成

[1913] 

[1914] 化合物341(甲酸盐)通过利用与实施例135所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.789min,$[M+H]^+$＝962.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,2H),8.22(d,J＝8.0Hz,1H),7.30-7.20(m,2H),7.13-7.04(m,2H),6.94(d,J＝8.4Hz,2H),6.87(s,1H),6.61(brs,1H),6.56(brs,1H),5.30-5.24(m,1H),4.85-4.73(m,

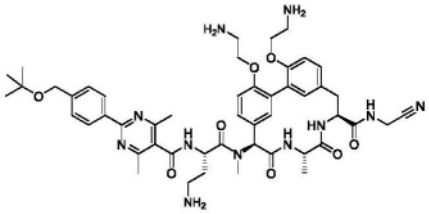
2H),4.49-4.44(m,1H),4.31(s,2H),4.26-4.21(m,4H),3.31-2.95(m,8H),3.01(s,3H),2.46(s,6H),2.31-2.26(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.77-1.64(m,4H),1.56-1.40(m,4H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.96(t,J=7.6Hz,6H)。

[1915] 实施例142:化合物342的合成

[1916] 

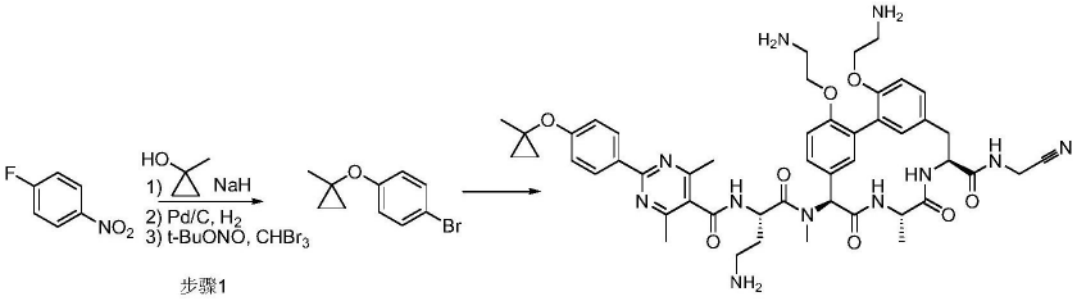
[1917] 化合物342(甲酸盐)通过利用与实施例50所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.707min,$[M+H]^+$=920.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.17(d,J=8.0Hz,2H),7.25(brs,2H),7.11-6.99(m,4H),6.84(s,1H),6.64(s,1H),6.52(s,1H),5.36-5.23(m,1H),4.84-4.74(m,2H),4.36(s,2H),4.28-4.15(m,4H),3.26-3.10(m,6H),3.10-2.89(m,2H),3.02(s,3H),2.44(s,6H),2.34-2.22(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.43(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

[1918] 实施例143:化合物343的合成

[1919] 

[1920] 化合物343(甲酸盐)通过利用与实施例50所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.706min,$[M+H]^+$=934.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,3H),8.35-8.29(m,3H),7.49-7.43(m,4H),7.30-7.27(m,1H),7.11(brs,1H),6.91(s,1H),6.54(s,1H),4.82-4.80(m,2H),4.58(brs,4H),4.24(brs,5H),3.21-3.13(m,8H),3.04(s,3H),2.54(s,6H),2.30-2.10(m,2H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.35(s,9H)。

[1921] 实施例144:化合物344的合成

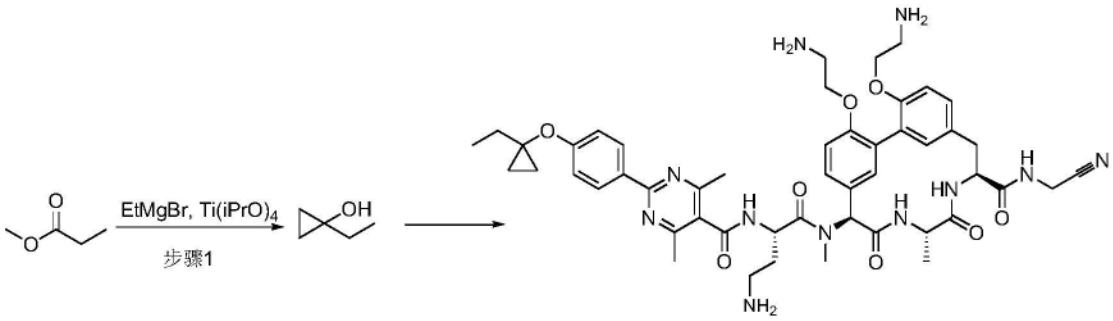
[1922] 

[1923] 步骤1:从1-氟-4-硝基苯开始,应用典型的烷基化(如实施例38所述使用NaH)、氢化(如实施例E所述使用Pd/C和H_2)和Sandmyer(如实施例J所述)条件,得到呈黄色固体的1-溴-4-(1-甲基环丙氧基)苯。

[1924] 化合物344(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(1-甲基环丙氧基)苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.709min,$[M+H]^+$=918.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,2H),8.27(d,J=7.6Hz,2H),7.31-7.21(m,2H),

7.20-7.12(m,1H),7.11-7.04(m,3H),6.88(s,1H),6.68(s,1H),6.52(s,1H),5.30-6.22(m,1H),4.81-4.74(m,2H),4.37-4.17(m,6H),3.29-3.20(m,5H),3.17-3.08(m,3H),3.02(s,3H),2.49(s,6H),2.34-2.24(m,1H),2.21-2.11(m,1H),1.59(s,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.02-0.95(m,2H),0.84-0.76(m,2H)。

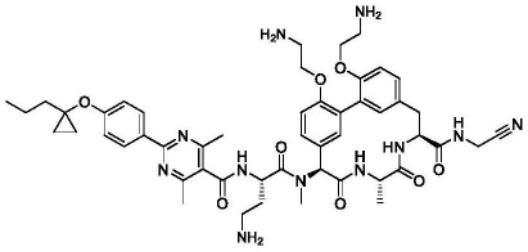
[1925] 实施例145:化合物345的合成

[1926] 

[1927] 步骤1:在1h的一段时间内,向搅拌的丙酸甲酯(5.0g,56.8mmol)和$Ti(i\text{-}PrO)_4$(1.6g,5.7mmol)在Et_2O(80mL)中的溶液中添加EtMgBr(Et_2O中3N,41.6mL),并将混合物再搅拌10min。然后在保持温度低于5℃的同时将混合物倒入冷10%H_2SO_4水溶液(100mL)中。用Et_2O(3x 100mL)萃取所得混合物。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到呈黄色油状物的1-乙基环丙-1-醇(4.5g,92%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.56(q,J=7.2Hz,2H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),0.70(t,J=5.6Hz,2H),0.42(t,J=5.6Hz 2H)。

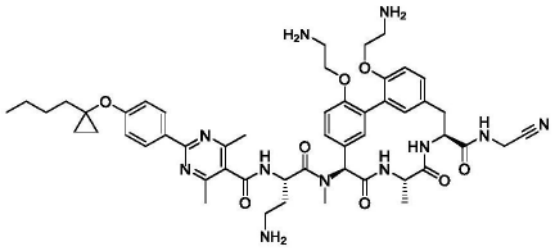
[1928] 化合物345(甲酸盐)通过利用与实施例144所述类似的方法由化合物101-K和1-乙基环丙-1-醇制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.602min,$[M+H]^+$=932.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,2H),8.23(d,J=8.0Hz,2H),7.28(brs,2H),7.16-7.03(m,4H),6.89(s,1H),6.62(brs,1H),6.58(brs,1H),5.30-5.28(m,1H),4.84-4.79(m,2H),4.40(s,2H),4.35-4.23(m,4H),3.32-3.28(m,4H),3.04(brs,7H),2.49(s,6H),2.34-2.25(m,1H),2.24-2.13(m,1H),1.87(q,J=6.8Hz,2H),1.37(d,J=6.4Hz,3H),1.07(t,J=6.8Hz,3H),1.01-0.95(m,2H),0.86-0.81(m,2H)。

[1929] 实施例146:化合物346的合成

[1930] 

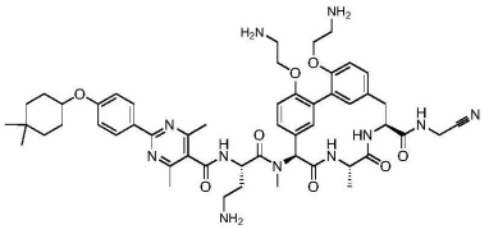
[1931] 化合物346(甲酸盐)通过利用与实施例145所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.731min,$[M+H]^+$=946.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,2H),8.17(d,J=7.6Hz,2H),7.25(brs,2H),7.12-6.97(m,4H),6.83(s,1H),6.64(s,1H),6.50(s,1H),5.29-5.26(m,1H),4.84-4.75(m,2H),4.37-4.17(m,6H),3.25-2.95(m,8H),3.02(s,3H),2.42(s,6H),2.30-2.23(m,1H),2.14-2.11(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.03-0.88(m,5H),0.84-0.80(m,2H)。

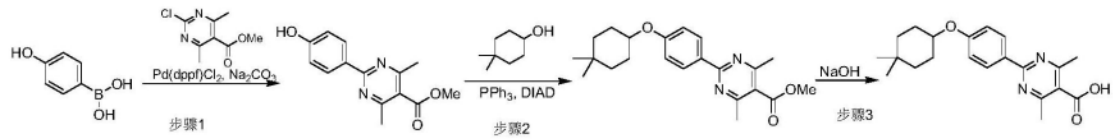
[1932] 实施例147:化合物347的合成

[1933] 

[1934] 化合物347(甲酸盐)通过利用与实施例145所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.745min,$[M+H]^+$=960.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,1H),8.19(d,J=7.6Hz,2H),7.23(d,J=8.0Hz,2H),7.11-6.97(m,4H),6.85(s,1H),6.58(brs,2H),5.30-5.26(m,1H),4.83-4.72(m,2H),4.24(s,2H),4.20-4.10(m,4H),3.30-3.08(m,8H),3.01(s,3H),2.43(s,6H),2.32-2.22(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.89-1.76(m,2H),1.51-1.45(m,2H),1.43-1.30(m,5H),1.00-0.85(m,5H),0.85-0.78(m,2H)。

[1935] 实施例148:化合物348的合成

[1936] 



[1937] 步骤1:对(4-羟基苯基)硼酸和2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)施加如实施例H所述的典型Suzuki条件,得到呈白色固体的2-(4-羟基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(d,J=8.8Hz,2H),6.91(d,J=8.8Hz,2H),5.11(s,1H),3.95(s,3H),2.58(s,6H)。

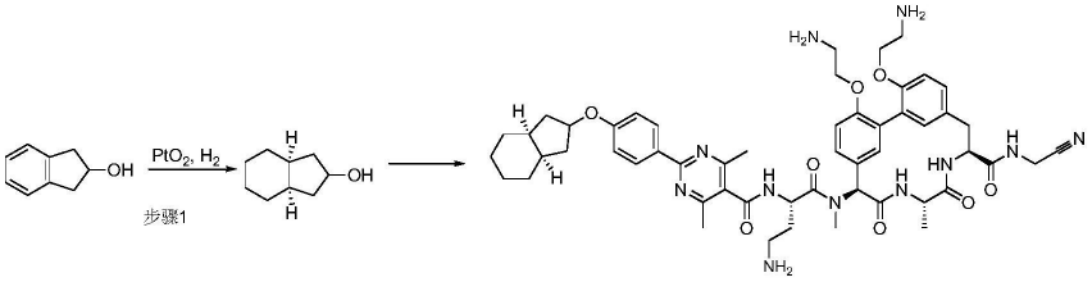
[1938] 步骤2:在0℃下向2-(4-羟基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(50mg,0.19mmol)、4,4-二甲基环己-1-醇(62mg,0.48mmol)和PPh_3(127mg,0.48mmol)在甲苯(5mL)中的溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二异丙酯(98mg,0.48mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌2h。减压除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的30%EtOAc洗脱),得到呈白色固体的2-(4-((4,4-二甲基环己基)氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(50mg,70%产率)。

[1939] 步骤3:对2-(4-((4,4-二甲基环己基)氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的2-(4-((4,4-二甲基环己基)氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.022min,$[M+H]^+$=355.0。

[1940] 化合物348(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-((4,4-二甲基环己基)氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=974.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,1H),8.25

(d,J＝8.0Hz,2H),7.30-7.15(m,2H),7.14-7.05(m,2H),6.96(d,J＝8.4Hz,2H),6.87(s,1H),6.64(s,1H),6.52(s,1H),5.26-5.23(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.45-4.40(m,1H),4.30-4.10(m,6H),3.30-2.95(m,8H),3.00(s,3H),2.47(s,6H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.95-1.85(m,2H),1.75-1.60(m,2H),1.59-1.45(m,2H),1.40-1.25(m,5H),1.01(s,3H),0.99(s,3H)。

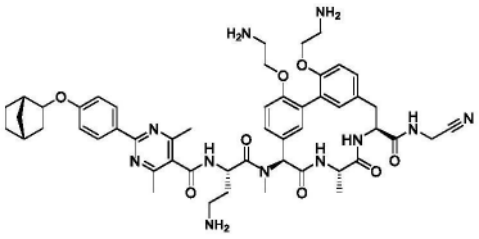
[1941] 实施例149:化合物349的合成

[1942] 

[1943] 步骤1:将2,3-二氢-1H-茚-2-醇(100mg,0.75mmol)和PtO_2(30.0mg,0.75mmol)的混合物在MeOH/AcOH(11mL,v/v＝10/1)中在H_2(15psi)下搅拌16h。过滤后,减压除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的15%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的(顺式)-八氢-1H-茚-2-醇(20mg,19%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.41-4.35(m,1H),2.10-1.98(m,2H),1.95-1.80(m,2H),1.55-1.45(m,6H),1.38-1.22(m,3H),0.90-0.80(m,1H)。

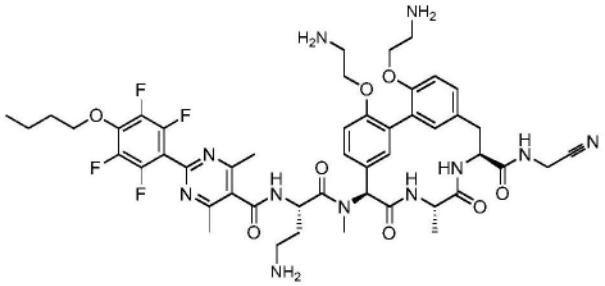
[1944] 化合物349(甲酸盐,非对映异构体的混合物)通过利用与实施例148所述类似的方法使用101-K和(顺式)-八氢-1H-茚-2-醇制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.750min,$[M+H]^+$＝986.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,3H),8.30(d,J＝8.4Hz,2H),7.27(d,J＝8.4Hz,1H),7.19(d,J＝8.4Hz,2H),7.08(d,J＝8.4Hz,1H),7.00-6.80(m,3H),6.74(s,1H),6.46(s,1H),5.26-5.20(m,1H),5.00-4.75(m,3H),4.21(s,2H),4.20-4.16(m,4H),3.34-3.05(m,8H),3.00(s,3H),2.51(s,6H),2.40-2.05(m,7H),1.85-1.75(m,2H),1.70-1.45(m,4H),1.40-1.30(m,6H)。

[1945] 实施例150:化合物350的合成

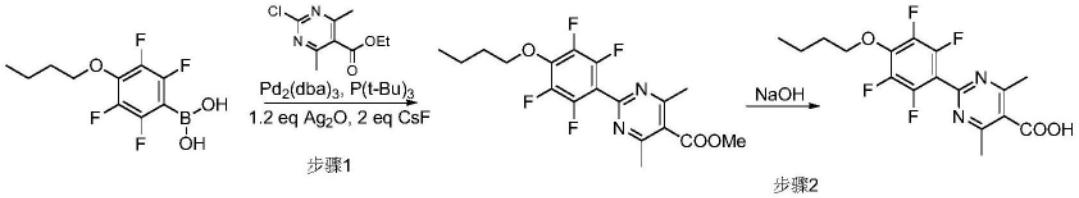
[1946] 

[1947] 化合物350(甲酸盐)通过利用与实施例148所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.750min,$[M+H]^+$＝958.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,3H),8.20(d,J＝8.0Hz,2H),7.28-7.22(m,2H),7.09-7.07(m,2H),6.90-6.86(m,3H),6.60(brs,1H),6.55(brs,1H),5.28-5.25(m,1H),4.85-4.77(m,2H),4.32-4.30(m,3H),4.25-4.19(m,4H),3.25-3.05(m,8H),3.01(s,1H),2.45(s,6H),2.31-2.12(m,2H),1.89-1.84(m,1H),1.70-1.57(m,5H),1.35(d,J＝6.4Hz,3H),1.26-1.22(m,4H)。

[1948] 实施例151:化合物351的合成



[1949]

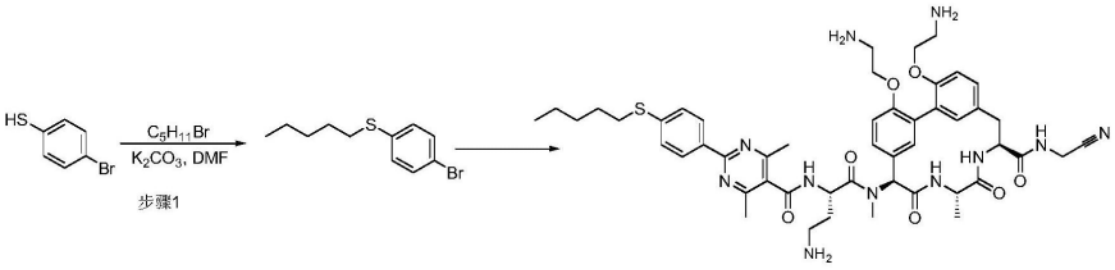


[1950] 步骤1:将(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟苯基)硼酸(146mg,0.55mmol)、2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(100mg,0.50mmol)、$Pd_2(dba)_3$(23mg,0.02mmol)、$P(t-Bu)_3$(15mg,0.07mmol)、Ag_2O(139mg,0.6mmol)和CsF(189mg,1.25mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在N_2、100℃下搅拌20h。减压除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的10%EtOAc洗脱,R_f=0.4),得到呈无色油状物的2-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(50mg,26%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=387.1。

[1951] 步骤2:对2-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H),得到呈白色固体的2-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

[1952] 化合物351(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-丁氧基-2,3,5,6-四氟苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.619min,$[M+H]^+$=992.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,1H),7.34-7.28(m,1H),7.27-7.22(m,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.4Hz,1H),6.84(d,J=2.4Hz,1H),6.41(s,1H),5.24-5.18(m,1H),4.82-4.80(m,2H),4.36(t,J=6.4Hz,2H),4.26-4.17(m,6H),3.36-3.37(m,1H),3.21-3.10(m,7H),3.01(s,3H),2.61(s,6H),2.34-2.24(m,1H),2.21-2.11(m,1H),1.85-1.76(m,2H),1.61-1.51(m,2H),1.36(d,J=7.0Hz,3H),1.02(t,J=7.4Hz,3H)。

[1953] 实施例152:化合物352的合成

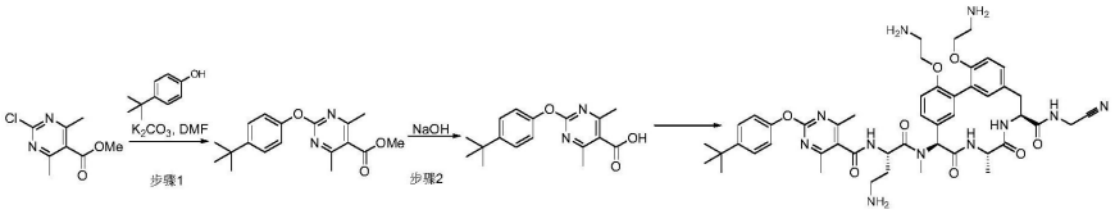
[1954] 

[1955] 步骤1:将4-溴苯硫醇(300mg,1.6mmol)、1-溴戊烷(1.2g,8.0mmol)和K_2CO_3(658mg,4.8mmol)在DMF(7mL)中的混合物在80℃下搅拌16h。将反应倒入水(20mL)中,其用EtOAc(3x

30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的(4-溴苯基)(戊基)硫烷(300mg,73%产率)。

[1956] 化合物352(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和(4-溴苯基)(戊基)硫烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.760min,$[M+H]^+$=950.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),8.31(d,J=8.0Hz,2H),7.38(d,J=8.4Hz,2H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.89(s,1H),6.45(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.86-4.75(m,1H),4.24-4.15(m,7H),3.20-2.95(m,13H),2.53(s,6H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.75-1.60(m,2H),1.50-1.25(m,7H),0.93(t,J=7.2Hz,3H)。

[1957] 实施例153:化合物353的合成

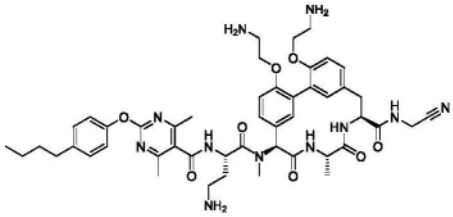
[1958] 

[1959] 步骤1:将2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)(100mg,0.50mmol)、4-叔丁基苯酚(97mg,0.65mmol)和K_2CO_3(207mg,1.5mmol)在DMF(3mL)中的混合物在100℃下搅拌4h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(30mL)吸收,其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯氧基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(73mg,47%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.953min,$[M+H]^+$=314.9。

[1960] 步骤2:对2-(4-(叔丁基)苯氧基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯氧基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸。

[1961] 化合物353(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯氧基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.721min,$[M+H]^+$=920.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,2H),7.46(d,J=8.8Hz,2H),7.26-7.14(m,3H),7.11-7.03(m,3H),6.89(s,1H),6.79(s,1H),6.40(s,1H),5.20-5.14(m,1H),4.79-4.62(m,2H),4.29-4.18(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.21-3.08(m,7H),2.97(s,3H),2.41(s,6H),2.30-2.10(m,2H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

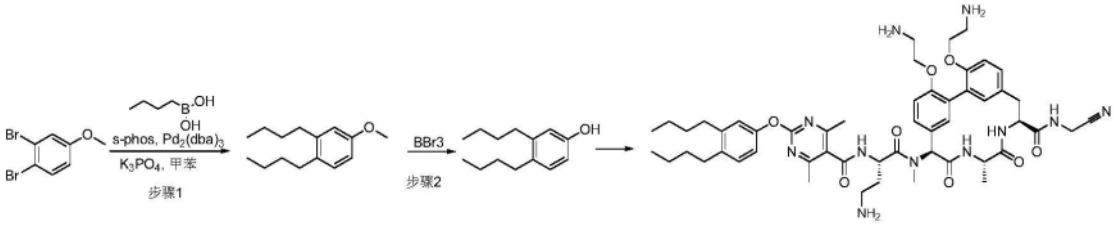
[1962] 实施例154:化合物354的合成

[1963] 

[1964] 化合物354(甲酸盐)通过利用与实施例153所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.738min,$[M+H]^+$=920.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-

d_4)δ8.51(brs,2H),7.26-7.21(m,4H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),6.75(s,1H),6.44(s,1H),5.20-5.17(m,1H),4.82-4.77(m,2H),4.25-4.18(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.18-3.00(m,7H),2.98(s,3H),2.66(t,J=8.4Hz,2H),2.40(s,6H),2.30-2.21(m,1H),2.18-2.08(m,1H),1.67-1.61(m,2H),1.49-1.30(m,5H),0.97(t,J=7.5Hz,3H)。

[1965] 实施例155:化合物355的合成

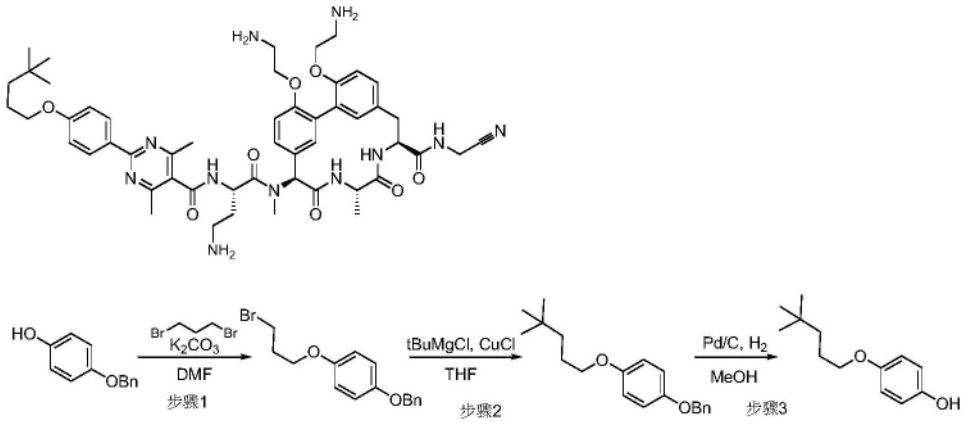
[1966] 

[1967] 步骤1:对1,2-二溴-4-甲氧基苯施加如实施例H所述的典型Suzuki条件,得到呈无色油状物的1,2-二丁基-4-甲氧基苯。

[1968] 步骤2:在0℃下向1,2-二丁基-4-甲氧基苯(410mg,1.9mmol)的DCM(20mL)溶液中添加BBr_3(0.54mL,5.6mmol),并将混合物在15℃下搅拌16h。用MeOH(20mL)猝灭反应,减压除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈棕色油状物的3,4-二丁基苯酚(370mg,96%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4):δ6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.56(d,J=2.8Hz,1H),6.55-6.50(m,1H),2.60-2.45(m,4H),1.60-1.45(m,4H),1.45-1.30(m,4H),1.00-0.92(m,6H)。

[1969] 化合物355(甲酸盐)通过利用与实施例153所述类似的方法由化合物101-K和3,4-二丁基苯酚制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.791min,$[M+H]^+$=976.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,1H),7.32-7.26(m,2H),7.21-7.15(m,2H),7.11-7.04(m,3H),6.93-6.88(m,2H),6.46(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.23-4.12(m,6H),3.18-2.99(m,11H),2.66(t,J=7.6Hz,4H),2.44(s,6H),2.30-2.23(m,1H),2.16-2.10(m,1H),1.65-1.55(m,4H),1.49-1.38(m,7H),0.97(t,J=7.6Hz,6H)。

[1970] 实施例156:化合物356的合成

[1971] 

[1972] 步骤1:对4-(苄氧基)苯酚施加典型的烷基化条件(如实施例21所述),得到呈无色油状物的1-(苄氧基)-4-(3-溴丙氧基)苯。

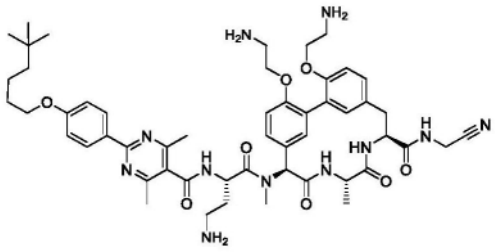
[1973] 步骤2:向1-(苄氧基)-4-(3-溴丙氧基)苯(1.5g,4.67mmol)和CuI(231mg,2.33mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加t-BuMgCl(Et_2O中2N,23.4mL),并将混合物在25℃

下搅拌4h。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)猝灭反应,并将所得混合物用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过反相HPLC纯化(乙腈60-98%/0.225%甲酸水溶液),得到呈白色固体的1-(苄氧基)-4-((4,4-二甲基戊基)氧基)苯。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.21(m,5H),6.90(d,J=8.8Hz,2H),6.83(d,J=8.8Hz,2H),5.01(s,2H),3.88(t,J=6.4Hz,2H),1.76-1.70(m,2H),1.30-1.20(m,2H),0.91(s,9H)。

[1974] 步骤3:对1-(苄氧基)-4-((4,4-二甲基戊基)氧基)苯施加如实施例D所述的典型氢化条件,得到呈无色油状物的4-((4,4-二甲基戊基)氧基)苯酚。

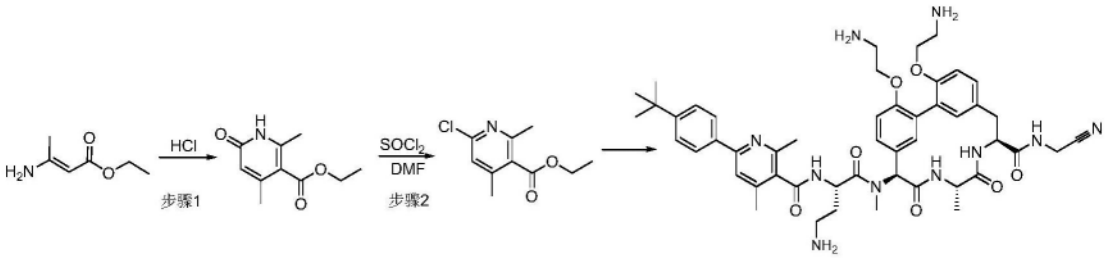
[1975] 化合物356(甲酸盐)通过利用与实施例10和53所述类似的方法由化合物101-K和4-((4,4-二甲基戊基)氧基)苯酚制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.766min,$[M+H]^+$=962.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,1H),8.23(d,J=7.6Hz,2H),7.26-7.21(m,2H),7.12-7.08(m,2H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),6.62(brs,1H),6.54(brs,1H),5.28-5.25(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.60-4.45(m,1H),4.40-4.10(m,6H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.33-3.15(m,4H),3.15-2.90(m,7H),2.46(s,6H),2.40-2.20(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.84-1.76(m,2H),1.42-1.33(m,5H),0.96(s,9H)。

[1976] 实施例157:化合物357的合成

[1977] 

[1978] 化合物357(甲酸盐)通过利用与实施例156所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.780min,$[M+H]^+$=976.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,1H),8.27-8.22(m,2H),7.25-7.18(m,2H),7.14-7.05(m,2H),7.04-6.95(m,2H),6.86(s,1H),6.65(brs,1H),6.53(brs,1H),5.27-5.24(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.35-4.20(m,6H),4.07(t,J=7.2Hz,2H),3.20-2.90(m,11H),2.47(s,6H),2.25-2.15(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.81-1.70(m,2H),1.50-1.40(m,2H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),1.30-1.20(m,2H),0.94(s,9H)。

[1979] 实施例158:化合物358的合成

[1980] 

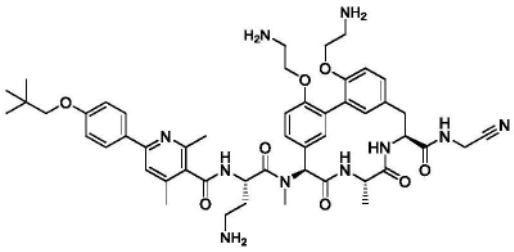
[1981] 步骤1:向(E)-3-氨基丁-2-烯酸乙酯(17.0g,132mmol)的甲苯(100mL)溶液中添加HCl(二氧杂环己烷中4N,66mL),并将混合物在回流下搅拌16h。过滤后,浓缩滤液,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用5%MeOH/EtOAc洗脱,得到呈白色固体的2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(5.0g,20%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.25(s,1H),4.33(q,J

＝7.2Hz,2H),2.52(s,3H),2.29(s,3H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。

[1982] 步骤2:向2,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(2.0g,10.2mmol)的甲苯(100mL)溶液中添加$SOCl_2$(3.66g,30.7mmol)和DMF(1.12g,15.4mmol),并将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物用水(50mL)稀释,其用EtOAc(3x 50mL)萃取。合并的有机部分用盐水(2x 100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的10％EtOAc洗脱,得到呈棕色油状物的6-氯-2,4-二甲基烟酸乙酯(2.0g,91％产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.816min,$[M+H]^+$＝213.8。

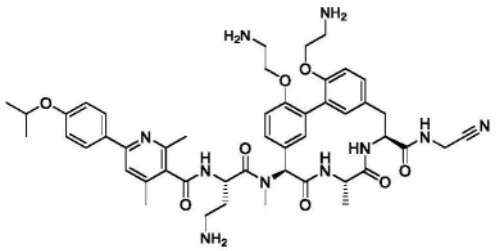
[1983] 化合物358(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K和6-氯-2,4-二甲基烟酸乙酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.670min,$[M+H]^+$＝903.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,3H),7.80-7.74(m,2H),7.51-7.47(m,3H),7.29-7.22(m,2H),7.20-7.05(m,2H),6.87(s,1H),6.56(brs,2H),5.30-5.26(m,1H),4.86-4.77(m,1H),4.45-4.15(m,7H),3.34-3.10(m,8H),3.03(s,3H),2.50(s,3H),2.40-2.10(m,5H),1.37(s,9H),1.35(d,J＝6.8Hz,3H)。

[1984] 实施例159:化合物359的合成

[1985] 

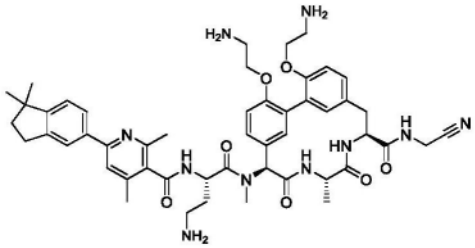
[1986] 化合物359(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.705min,$[M+H]^+$＝933.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,2H),7.60(brs,2H),7.41(brs,1H),7.29-7.20(m,2H),7.15-7.01(m,2H),6.94(d,J＝8.4Hz,2H),6.81(s,1H),6.75(s,1H),6.37(s,1H),5.34(brs,1H),4.79-4.74(m,1H),4.55-4.30(m,2H),4.30-4.10(m,5H),3.68(s,2H),3.44-3.34(m,1H),3.31-3.05(m,5H),3.04(s,3H),3.00-2.85(m,2H),2.50-2.00(m,8H),1.37(d,J＝6.8Hz,3H),1.07(s,9H)。

[1987] 实施例160:化合物360的合成

[1988] 

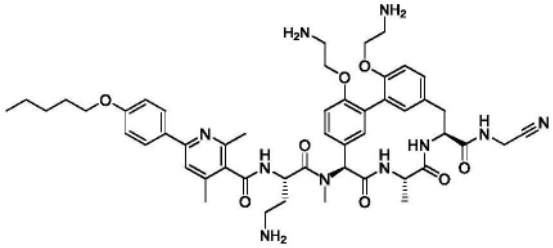
[1989] 化合物360(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.515min,$[M+H]^+$＝905.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,3H),7.61(brs,2H),7.38(brs,1H),7.27-7.23(m,2H),7.11-7.05(m,2H),6.91(d,J＝8.4Hz,2H),6.82(s,1H),6.69(s,1H),6.37(s,1H),5.40-5.30(m,1H),4.76-4.65(m,2H),4.55-4.31(m,2H),4.30-4.10(m,5H),3.34-3.11(m,6H),3.03(s,3H),3.01-2.85(m,2H),2.50-2.00(m,8H),1.35(d,J＝6.0Hz,6H),1.34(d,J＝6.4Hz,3H)。

[1990] 实施例161:化合物361的合成

[1991] 

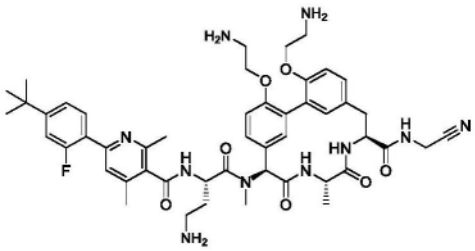
[1992] 化合物361(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.688min,$[M+H]^+$=915.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.43(brs,2H),7.63-7.15(m,6H),7.12(brs,2H),6.86(s,1H),6.59(brs,1H),5.33-5.27(m,1H),4.79-4.76(m,2H),4.44-4.20(m,6H),3.31-3.12(m,8H),3.04(s,3H),2.95(t,J=6.8Hz,2H),2.48(s,3H),2.30(s,3H),2.28-2.14(m,2H),1.99(t,J=6.8Hz,2H),1.37(d,J=6.4Hz,3H),1.36(s,6H)。

[1993] 实施例162:化合物362的合成

[1994] 

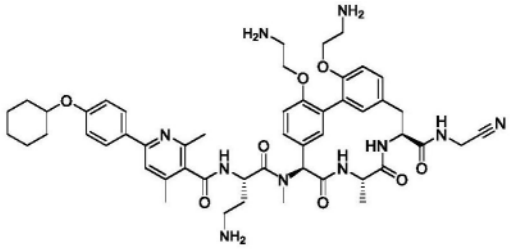
[1995] 化合物362(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.700min,$[M+H]^+$=933.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),7.94-7.86(m,2H),7.50(brs,1H),7.32-7.15(m,3H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.04-6.98(m,2H),6.92(d,J=2.0Hz,1H),6.86-6.81(m,1H),6.57(s,1H),5.37-5.30(m,1H),4.82-4.73(m,2H),4.26-4.17(m,6H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.22-3.09(m,8H),3.02(s,3H),2.56(s,3H),2.43(s,3H),2.31-2.25(m,1H),2.17-2.11(m,1H),1.84-1.78(m,2H),1.54-1.38(m,4H),1.32(d,J=6.8Hz,3H),0.97(t,J=6.8Hz,3H)。

[1996] 实施例163:化合物363的合成

[1997] 

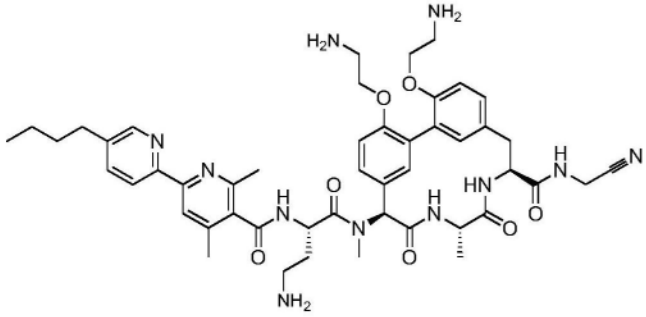
[1998] 化合物363(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.700min,$[M+H]^+$=921.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(s,1H),7.75-7.64(m,1H),7.50(s,1H),7.36-7.05(m,5H),6.88(s,1H),6.64(brs,1H),6.54(brs,1H),5.30-5.25(m,1H),4.80-4.72(m,2H),4.39-4.16(m,6H),3.28-3.06(m,8H),3.03(s,3H),2.52(s,3H),2.34(s,3H),2.31-2.12(m,2H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

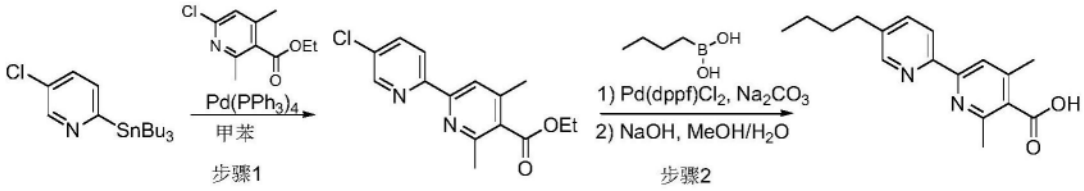
[1999] 实施例164:化合物364的合成

[2000] 

[2001] 化合物364(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=945.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,3H),7.78(brs,2H),7.45(brs,1H),7.27-7.08(m,4H),6.98(d,J=8.4Hz,2H),6.87(s,1H),6.65(brs,1H),6.52(brs,1H),5.30-5.20(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.50-4.15(m,7H),3.25-3.10(m,8H),3.02(s,3H),2.51(s,3H),2.40-2.05(m,7H),2.05-1.95(m,2H),1.90-1.75(m,2H),1.70-1.40(m,6H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[2002] 实施例165:化合物365的合成

[2003] 



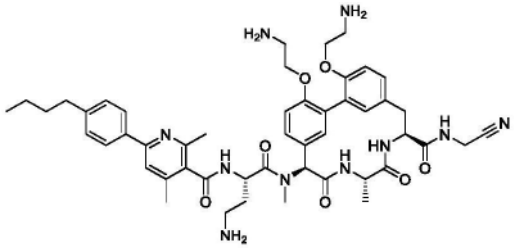
[2004] 步骤1:将5-氯-2-(三丁基甲锡烷基)吡啶(400mg,0.99mmol)、6-氯-2,4-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(234mg,1.09mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(115mg,0.10mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在110℃下搅拌8h。过滤后,减压除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的6-(5-氯-2-吡啶基)-2,4-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯(120mg,42%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(s,1H),8.42(d,J=8.6Hz,1H),8.08(s,1H),7.81-7.75(m,1H),4.42(q,J=7.2Hz,2H),2.63(s,3H),2.43(s,3H),1.43(t,J=7.2Hz,3H)。

[2005] 步骤2:从6-(5-氯-2-吡啶基)-2,4-二甲基-吡啶-3-甲酸乙酯开始,应用典型的Suzuki和酯水解条件(如实施例10所述),得到呈无色油状物的5'-丁基-4,6-二甲基-[2,2'-联吡啶]-5-甲酸。

[2006] 化合物365(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和5'-丁基-4,6-二甲基-[2,2'-联吡啶]-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.536min,$[M+H]^+$=904.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.60(brs,1H),8.38(brs,1H),8.12(brs,1H),7.85-7.61(m,2H),7.32-7.21(m,2H),6.92(brs,1H),6.80(brs,1H),6.66(brs,

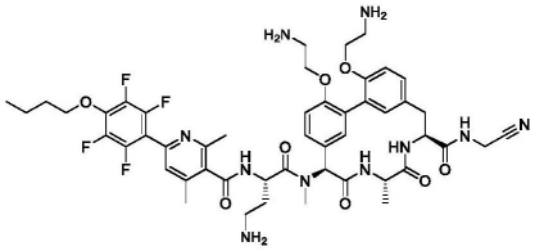
1H),6.25(brs,1H),5.40-5.29(m,1H),4.90-4.83(m,1H),4.79-4.71(m,1H),4.46(brs,2H),4.29-4.20(m,4H),3.48-3.39(m,1H),3.33--3.10(m,7H),3.03(s,3H),2.74(t,J=7.6Hz,2H),2.51-2.38(m,2H),2.34-2.09(m,4H),1.75-1.67(m,2H),1.49-1.42(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)。

[2007] 实施例166:化合物366的合成

[2008] 

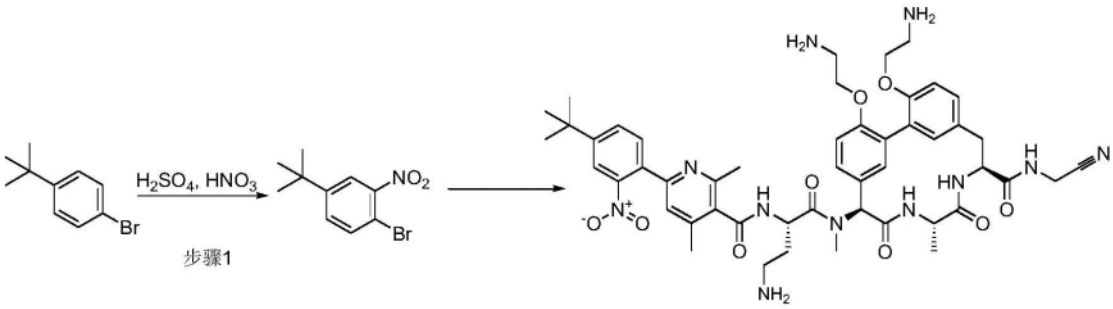
[2009] 化合物366(三氟乙酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.704min,$[M+H]^+$=903.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.70-7.64(m,2H),7.46-7.42(m,1H),7.30-7.22(m,4H),7.20-7.01(m,2H),6.86(s,1H),6.70(brs,1H),6.48(brs,1H),5.38-5.32(m,1H),4.80-4.74(m,1H),4.49-4.15(m,7H),3.26-2.87(m,8H),3.05(s,3H),2.70(t,J=7.6Hz,2H),2.51(s,3H),2.36-2.12(m,5H),1.71-1.63(m,2H),1.45-1.36(m,2H),1.38(d,J=6.8Hz,3H),1.00(t,J=7.2Hz,3H)。

[2010] 实施例167:化合物367的合成

[2011] 

[2012] 化合物367(甲酸盐)通过利用与实施例151所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=991.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,1H),7.41(s,1H),7.34-7.22(m,2H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.0Hz,1H),6.83(d,J=2.0Hz,1H),6.41(s,1H),5.23-5.20(m,1H),4.85-4.77(m,2H),4.34(t,J=6.4Hz,2H),4.28-4.16(m,6H),3.23-3.09(m,8H),3.01(s,3H),2.60(s,3H),2.45(s,3H),2.33-2.23(m,1H),2.21-2.11(m,1H),1.84-1.76(m,2H),1.61-1.51(m,2H),1.36(d,J=6.6Hz,3H),1.02(t,J=7.4Hz,3H)。

[2013] 实施例168:化合物368的合成

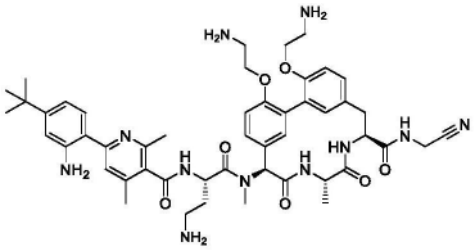
[2014] 

[2015] 步骤1:在0℃下向1-溴-4-(叔丁基)苯(3.0g,14mmol)在浓硫酸(12mL)中的搅拌溶

液中逐滴添加HNO_3(0.69mL,15.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用饱和Na_2CO_3水溶液和盐水(各50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚洗脱,得到呈无色油状物的1-溴-4-(叔丁基)-2-硝基苯(1.7g,47%产率)。

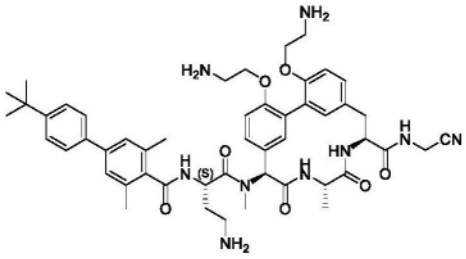
[2016] 化合物368(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K和1-溴-4-(叔丁基)-2-硝基苯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.712min,$[M+H]^+$=948.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,1H),7.97(d,J=2.0Hz,1H),7.81(d,J=8.0Hz,1H),7.54(d,J=8.0Hz,1H),7.34(s,1H),7.31-7.15(m,3H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.79(s,1H),6.42(s,1H),5.24-5.20(m,1H),4.79-4.73(m,2H),4.29-4.15(m,6H),3.29-3.03(m,8H),3.00(s,3H),2.49(s,3H),2.41(s,3H),2.33-2.22(m,1H),2.21-2.10(m,1H),1.41(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2017] 实施例169:化合物369的合成

[2018] 

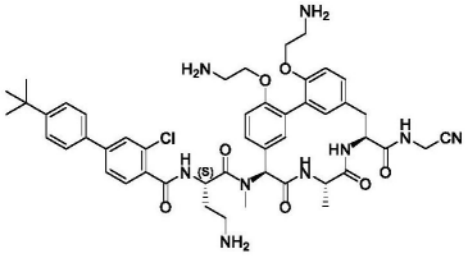
[2019] 化合物369(甲酸盐)通过利用与实施例168所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.664min,$[M+H]^+$=918.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,1H),7.41-7.15(m,5H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(brs,2H),6.80(brs,1H),6.78(brs,1H),6.49(s,1H),5.29-5.24(m,1H),4.84-4.75(m,2H),4.37-4.17(m,6H),3.31-3.11(m,8H),3.01(s,3H),2.54(s,3H),2.31-2.23(m,4H),2.18-2.13(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),1.33(s,9H)。

[2020] 实施例170:化合物370的合成

[2021] 

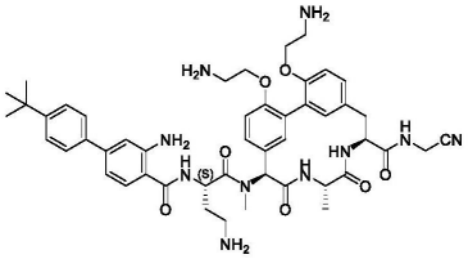
[2022] 化合物370(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.747min,$[M+H]^+$=902.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(brs,2H),7.50-7.40(m,4H),7.31-7.15(m,5H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.67(s,1H),6.51(s,1H),5.28-5.25(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.26-4.17(m,6H),3.22-3.07(m,8H),3.02(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.31(s,6H),2.20-2.11(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.36(s,9H)。

[2023] 实施例171:化合物371的合成

[2024] 

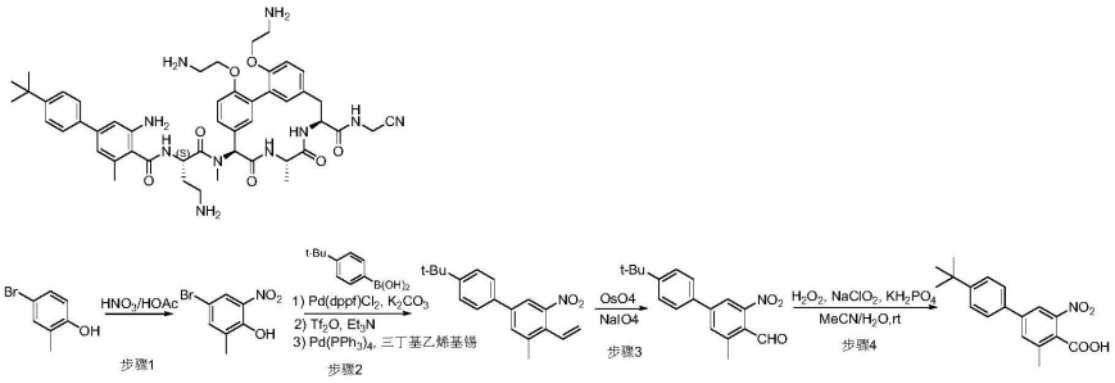
[2025] 化合物371(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.747min,$[M+H]^+$=908.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.50(brs,2H),7.75(s,1H),7.66-7.52(m,6H),7.34-7.22(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.82(s,1H),6.34(s,1H),5.23-5.19(m,1H),4.79-4.73(m,2H),4.29-4.16(m,6H),3.23-3.07(m,8H),2.95(s,3H),2.34-2.29(m,1H),2.19-2.14(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.36(s,9H)。

[2026] 实施例172:化合物372的合成

[2027] 

[2028] 化合物372(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.726min,$[M+H]^+$=889.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.50(brs,3H),7.59-7.54(m,3H),7.50-7.47(m,2H),7.36-7.33(m,1H),7.26-7.22(m,1H),7.16(d,J=8.6Hz,1H),7.09(d,J=8.6Hz,1H),7.04(d,J=2.0Hz,1H),6.94-6.89(m,2H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.34(s,1H),5.16-5.12(m,1H),4.83-4.80(m,2H),4.22-4.17(m,6H),3.18-3.09(m,8H),2.87(s,3H),2.35-2.26(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2029] 实施例173:化合物373的合成

[2030] 

[2031] 步骤1:在30min内向搅拌的4-溴-2-甲基苯酚(4.0g,21.4mmol)在乙酸(22mL)中的0℃混合物中添加发烟HNO_3(1.25mL,27.8mmol),并将混合物在0℃下再搅拌15min。将反应倒入冰水(80mL)中,并通过过滤收集所得沉淀物,用DCM(100mL)重新溶解,其经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-1%EtOAc洗脱,得到呈黄色固体的

4-溴-2-甲基-6-硝基苯酚(2.9g,58%产率)。

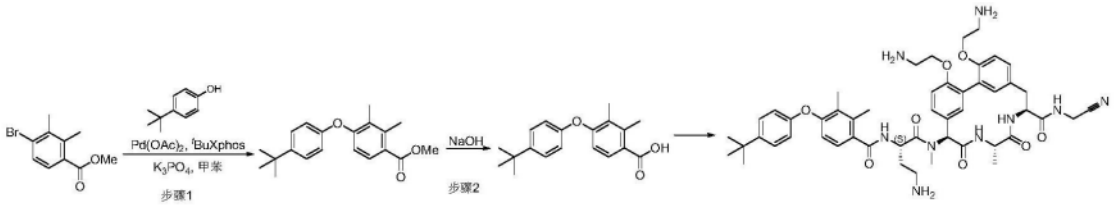
[2032] 步骤2:从4-溴-2-甲基-6-硝基苯酚开始,应用典型的Suzuki和三氟甲磺酸酯化(triflation)(如实施例10所述)和Stille(如实施例165所述)条件,得到呈黄色油状物的4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-4-乙烯基-1,1'-联苯。

[2033] 步骤3:将4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-4-乙烯基-1,1'-联苯(100mg,0.34mmol)、OsO_4(t-BuOH中2.5wt%,500mg)、$NaIO_4$(362mg,1.7mmol)和0.2M磷酸缓冲液(pH 7.2,0.2mL)在乙腈/H_2O(7.5mL,v/v=2/1)中的混合物在25℃下搅拌24h。将反应用水(20mL)稀释,其用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-[1,1'-联苯基]-4-甲醛(40mg,40%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.36(s,1H),8.14(s,1H),7.77(s,1H),7.60-7.50(m,4H),2.60(s,3H),1.38(s,9H)。

[2034] 步骤4:将4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-[1,1'-联苯基]-4-甲醛(40mg,0.14mmol)、H_2O_2(35%水溶液,75μL)、$NaClO_2$(25mg,0.27mmol)和KH_2PO_4(3mg,0.02mmol)在乙腈/H_2O(6mL,v/v=5/1)中的混合物在25℃下搅拌24h。然后添加$Na_2S_2O_3$(50mg)以猝灭过量的H_2O_2。使混合物在盐水与EtOAc(各20mL)之间分配,并使有机层经Na_2SO_4干燥,并浓缩,得到呈白色固体的4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸(35mg,83%产率)。

[2035] 化合物373(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4'-(叔丁基)-3-甲基-5-硝基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.742min,$[M+H]^+$=903.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,1H),7.41(brs,4H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.24-7.12(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.89(d,J=7.6Hz,2H),6.73(brs,1H),6.70(brs,1H),6.53(s,1H),5.20-5.17(m,1H),4.80-4.78(m,1H),4.67-4.61(m,1H),4.30-4.15(m,6H),3.23-3.11(m,8H),3.00(s,3H),2.33-2.05(m,2H),2.21(s,3H),1.36(brs,12H)。

[2036] 实施例174:化合物374的合成

[2037] 

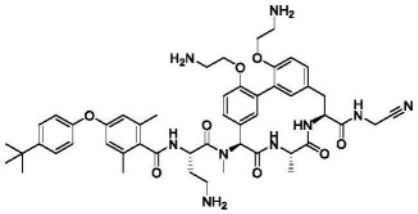
[2038] 步骤1:将4-溴-2,3-二甲基苯甲酸甲酯(150mg,0.62mmol)、4-(叔丁基)苯酚(139mg,0.93mmol)、$Pd(OAc)_2$(7.0mg,0.03mmol)、2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(26mg,0.06mmol)和K_3PO_4(330mg,1.85mmol)在甲苯(8mL)中的混合物在N_2、100℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-30%EtOAc洗脱,得到呈淡黄色油状物的4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2,3-二甲基苯甲酸甲酯(180mg,93%产率)。

[2039] 步骤2:对4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2,3-二甲基苯甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2,3-二甲基苯甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.990min,$[M+H]^+$=299.0。

[2040] 化合物374(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4-(4-

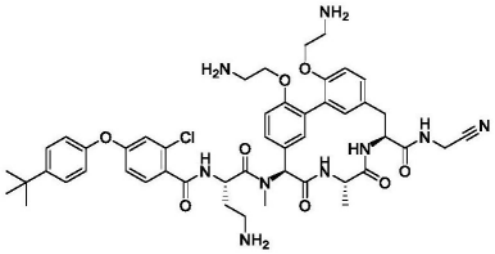
(叔丁基)苯氧基)-2,3-二甲基苯甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.765min,$[M+H]^+$=918.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.35-7.16(m,4H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),6.85-6.81(m,3H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),6.35(s,1H),5.15-5.12(m,1H),4.83-4.78(m,2H),4.26-4.18(m,6H),3.27-3.03(m,8H),2.94(s,3H),2.38(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.24(s,3H),2.18-2.09(m,1H),1.35(d,J=7.2Hz,3H),1.32(s,9H)。

[2041] 实施例175:化合物375的合成

[2042] 

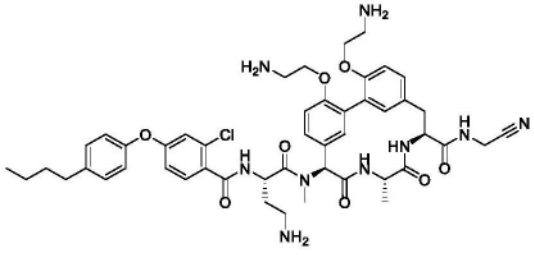
[2043] 化合物375(甲酸盐)通过利用与实施例174所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.621min,$[M+H]^+$=918.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,1H),7.43(d,J=8.8Hz,2H),7.31-7.25(m,2H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.96-6.91(m,3H),6.84(s,1H),6.70(brs,2H),6.39(s,1H),5.20-5.18(m,1H),4.83-4.75(m,2H),4.29-4.18(m,6H),3.39-3.35(m,1H),3.26-3.10(m,7H),3.01(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.31(s,6H),2.19-2.10(m,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.36(s,9H)。

[2044] 实施例176:化合物376的合成

[2045] 

[2046] 化合物376(甲酸盐)通过利用与实施例174所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.621min,$[M+H]^+$=924.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),7.50-7.46(m,3H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),7.02-6.95(m,4H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.31(s,1H),5.19-5.13(m,1H),4.80-4.73(m,2H),4.25-4.15(m,6H),3.36-3.32(m,1H),3.21-3.07(m,7H),2.91(s,3H),2.34-2.23(m,1H),2.17-2.08(m,1H),1.35(brs,12H)。

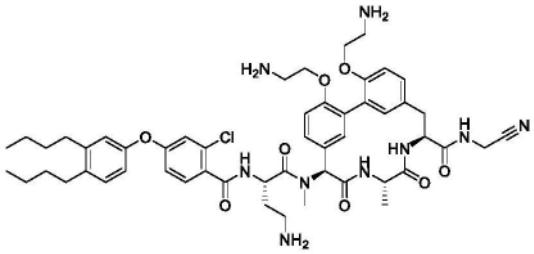
[2047] 实施例177:化合物377的合成

[2048] 

[2049] 化合物377(甲酸盐)通过利用与实施例174所述类似的方法由化合物101-K制备为

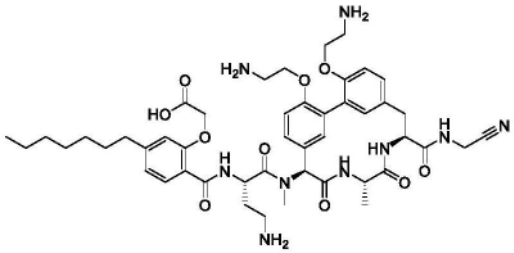
白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.760min,$[M+H]^+$=924.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,1H),7.48(d,J=8.4Hz,1H),7.30-7.22(m,3H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.10-6.94(m,6H),6.81(s,1H),6.38(s,1H),6.31(s,1H),5.18-5.13(m,1H),4.79-4.73(m,2H),4.24-4.16(m,6H),3.45-3.40(m,1H),3.18-3.06(m,7H),2.93-2.88(m,3H),2.62(t,J=6.8Hz,2H),2.33-2.22(m,1H),2.17-2.07(m,1H),1.61-1.58(m,2H),1.43-1.33(m,5H),0.96(t,J=7.6Hz,3H)。

[2050] 实施例178:化合物378的合成

[2051] 

[2052] 化合物378(甲酸盐)通过利用与实施例174所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.825min,$[M+H]^+$=979.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,3H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.30-6.80(m,11H),6.32(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.25-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.26-3.00(m,8H),2.92(s,3H),2.65-2.55(m,4H),2.32-2.20(m,1H),2.20-2.09(m,1H),1.60-1.50(m,4H),1.50-1.25(m,7H),1.00-0.90(m,6H)。

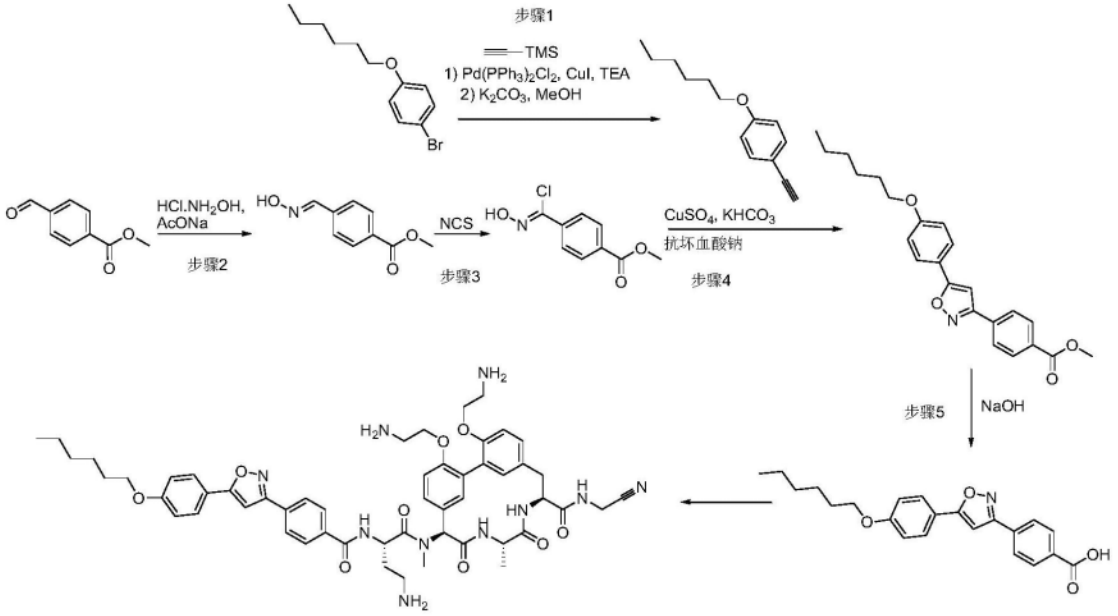
[2053] 实施例179:化合物379的合成

[2054] 

[2055] 化合物379(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=914.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),7.78(d,J=8.0Hz,1H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.90-6.80(m,4H),6.38(s,1H),5.11-5.09(m,2H),4.51-4.47(m,2H),4.38-4.34(m,1H),4.28-4.24(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.35(m,1H),3.22-3.09(m,7H),2.87(s,3H),2.67(t,J=6.4Hz,2H),2.32-2.26(m,2H),1.68-1.58(m,3H),1.39-1.26(m,10H),0.90(t,J=6.6Hz,3H)。

[2056] 实施例180:化合物380的合成

[2057]



[2058] 步骤1:从1-溴-4-(己基氧基)苯开始,应用典型的Sonogoshira和三甲基甲硅烷基去除条件(如实施例110所述),得到呈黄色油状物的1-乙炔基-4-(己基氧基)苯。

[2059] 步骤2:将4-甲酰基苯甲酸甲酯(4.0g,24.4mmol)、羟基氨基盐酸盐(3.4g,48.8mmol)和乙酸钠(4.0g,48.8mmol)在MeOH/H_2O(21mL,v/v=20/1)中的混合物在25℃下搅拌3h。减压除去挥发物,并使残余物在H_2O(100mL)与EtOAc(100mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-30%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的(E)-4-((羟基亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯(2g,46%产率)。

[2060] 步骤3:将(E)-4-((羟基亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯(1.0g,5.6mmol)和N-氯琥珀酰亚胺(1.1g,8.4mmol)在DMF(10mL)中的混合物在25℃下搅拌4h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的(Z)-4-(氯(羟基亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯(966mg,81%产率)。

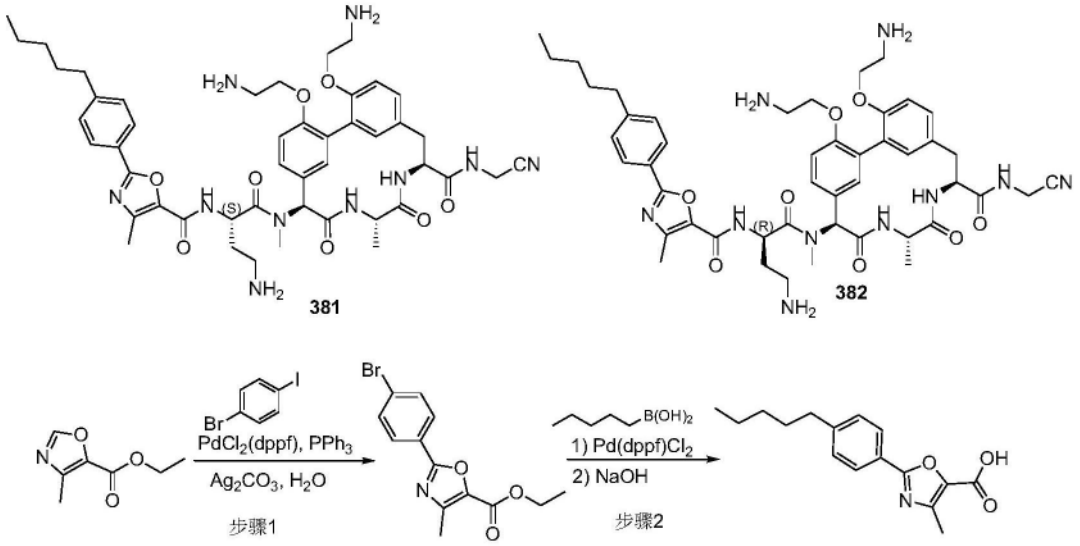
[2061] 步骤4:将1-乙炔基-4-(己基氧基)苯(来自步骤1)(320mg,1.6mmol)、(Z)-4-(氯(羟基亚氨基)甲基)苯甲酸甲酯(405mg,1.9mmol)、$KHCO_3$(681mg,6.8mmol)、$CuSO_4$(8mg,0.03mmol)和抗坏血酸钠(3.1mg,0.02mmol)在2-甲基-2-丙醇(8mL)的混合物在45℃下搅拌1h。将反应混合物用H_2O(20mL)稀释,其用EtOAc(2x 30mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-60%DCM洗脱,得到呈白色固体的4-(5-(4-(己基氧基)苯基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯(120mg,20%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.16(d,J=8.4Hz,2H),7.95(d,J=8.4Hz,2H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.01(d,J=8.4Hz,2H),6.75(s,1H),4.03(t,J=6.4Hz,2H),3.97(s,3H),1.86-1.79(m,2H),1.49-1.26(m,6H),0.93(t,J=6.4Hz,3H)。

[2062] 步骤5:对4-(5-(4-(己基氧基)苯基)异噁唑-3-基)苯甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的4-(5-(4-(己基氧基)苯基)异噁唑-3-基)苯甲酸。

[2063] 化合物380(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4-(5-(4-(己基氧基)苯基)异噁唑-3-基)苯甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.793min,$[M+H]^+$=985.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.10-7.98(m,4H),

7.85(d,J＝8.4Hz,2H),7.33(d,J＝8.4Hz,1H),7.23(d,J＝8.4Hz,1H),7.16(d,J＝8.4Hz,2H),7.10-7.07(m,3H),6.89(brs,1H),6.80(s,1H),6.37(s,1H),5.21-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.33-4.15(m,6H),4.07(t,J＝6.0Hz,2H),3.29-2.97(m,8H),2.89(s,3H),2.38-2.29(m,1H),2.24-2.17(m,1H),1.86-1.78(m,2H),1.56-1.32(m,9H),0.94(t,J＝6.4Hz,3H)。

[2064] 实施例181和182:化合物381和382的合成

[2065] 

[2066] 步骤1:将4-甲基噁唑-5-甲酸乙酯(600mg,4.25mmol)、1-溴-4-碘苯(1.44g,5.10mmol)、Pd(dppf)Cl_2(158mg,0.21mmol)、PPh_3(112mg,0.43mmol)和Ag_2CO_3(2.34g,8.50mmol)在H_2O(20mL)中的混合物在N_2、70℃下搅拌16h。反应混合物用DCM(3x 20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-10%EtOA洗脱,得到呈白色固体的2-(4-溴苯基)-4-甲基噁唑-5-甲酸乙酯(1.0g,80%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.99(d,J＝8.4Hz,2H),7.62(d,J＝8.4Hz,2H),4.42(q,J＝7.2Hz,2H),2.54(s,3H),1.42(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2067] 步骤2:从2-(4-溴苯基)-4-甲基噁唑-5-甲酸乙酯开始,应用如实施例H所述的典型Suzuki和酯水解条件,得到呈白色固体的4-甲基-2-(4-戊基苯基)噁唑-5-甲酸。

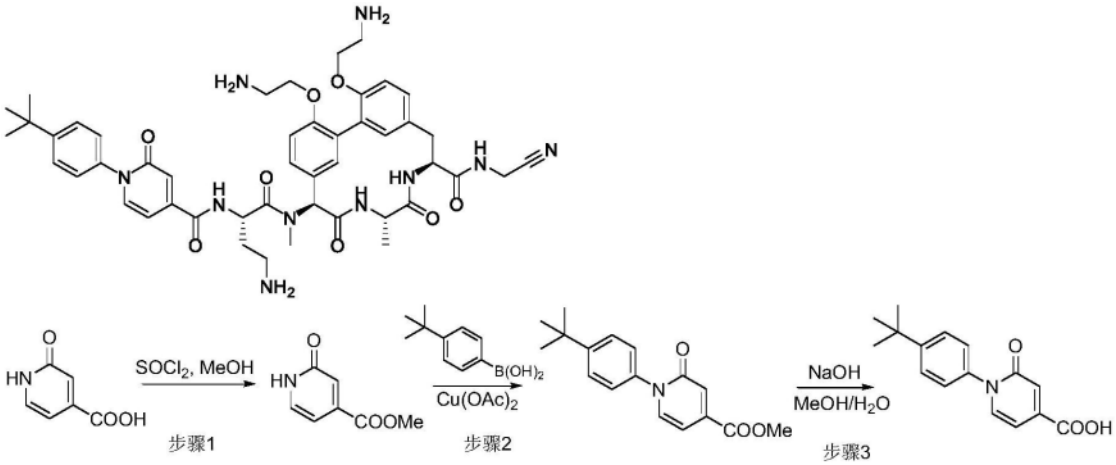
[2068] 标题化合物(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法使用101-K和4-甲基-2-(4-戊基苯基)噁唑-5-甲酸制备为白色固体,两种差向异构体在手性HPLC条件下分离。

[2069] 化合物381:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.738min,$[M+H]^+$＝893.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,3H),8.09(d,J＝8.4Hz,2H),7.40(d,J＝8.4Hz,2H),7.31(d,J＝8.4Hz,1H),7.24(d,J＝8.4Hz,1H),7.13-7.07(m,2H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.31(s,1H),5.17-5.11(m,2H),4.54-4.50(m,1H),4.28-4.14(m,4H),4.19(s,2H),3.26-3.04(m,8H),2.88(s,3H),2.71(t,J＝8.0Hz,2H),2.54(s,3H),2.37-2.31(m,1H),2.21-2.16(m,1H),1.73-1.63(m,3H),1.40-1.29(m,6H),0.92(t,J＝6.8Hz,3H)。

[2070] 化合物382:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.747min,$[M+H]^+$＝893.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.08(d,J＝8.4Hz,2H),7.37(d,J＝8.4Hz,2H),7.30(d,J＝8.4Hz,1H),7.23(d,J＝8.4Hz,1H),7.18(d,J＝8.4Hz,1H),7.08(d,J＝8.4Hz,1H),6.89(s,1H),6.80(s,1H),6.30(s,1H),5.28-5.22(m,2H),4.59-4.57(m,1H),4.28-4.15(m,4H),

4.18(s,2H),3.27-3.05(m,8H),2.88(s,3H),2.74-2.69(m,2H),2.51(s,3H),2.30-2.28(m,1H),2.18-2.17(m,1H),1.71-1.63(m,3H),1.43-1.34(m,6H),0.91(t,J=6.6Hz,3H)。

[2071] 实施例183:化合物383的合成

[2072] 

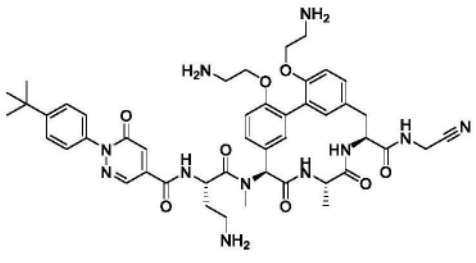
[2073] 步骤1:将2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸(1.5g,10.8mmol)和$SOCl_2$(3.1mL,43.2mmol)在MeOH(30mL)中的混合物在80℃下搅拌3h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用饱和Na_2CO_3水溶液(2x 30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈白色固体的2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸甲酯(540mg,33%产率)。

[2074] 步骤2:将2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸甲酯(540mg,3.5mmol)、Cu(OAc)2(128mg,0.71mmol)和(4-(叔丁基)苯基)硼酸(816mg,4.6mmol)在DCM(20mL)和吡啶(2mL)中的混合物在25℃下搅拌24h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用DCM中的0-5%MeOH洗脱,得到呈棕色固体的1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸甲酯(440mg,44%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.863min,$[M+H]^+$=285.9。

[2075] 步骤3:对1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈黄色固体的1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸。

[2076] 化合物383(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和1-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.676min,$[M+H]^+$=891.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,1H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.30-7.19(m,3H),7.18-7.10(m,3H),6.99(brs,1H),6.85(brs,2H),6.68(brs,1H),5.11-5.02(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.37-4.18(m,6H),3.29-3.08(m,8H),2.92(s,3H),2.34-2.19(m,2H),1.38(brs,12H)。

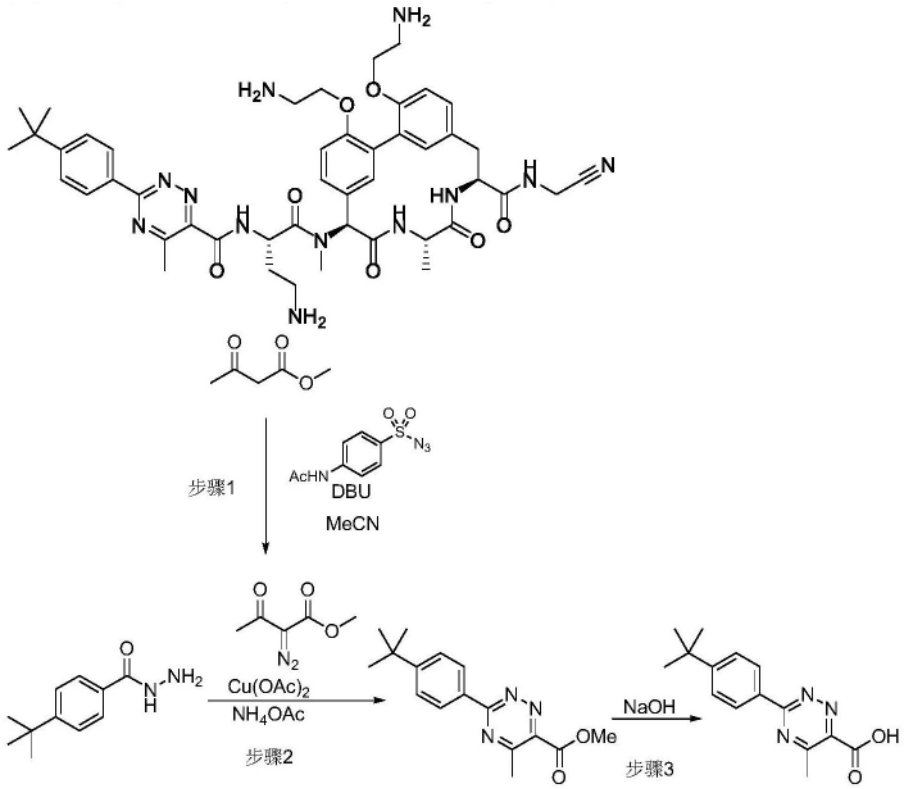
[2077] 实施例184:化合物384的合成

[2078] 

[2079] 化合物384(甲酸盐)通过利用与实施例183所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.698min,$[M+H]^+$=892.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(brs,2H),8.27(s,1H),7.55-7.48(m,3H),7.35-7.19(m,5H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.86(d,J=2.0Hz,1H),6.72(s,1H),6.62(brs,1H),5.17-5.07(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.40-4.20(m,4H),4.23(s,2H),3.25-3.09(m,8H),2.95(s,3H),2.37-2.18(m,2H),1.40(brs,12H)。

[2080] 实施例185:化合物385的合成

[2081]



[2082] 步骤1:在0℃下向3-氧代丁酸甲酯(5.0g,43mmol)和DBU(9.8g,65mmol)在乙腈(40mL)中的溶液中添加4-乙酰胺基苯磺酰基叠氮化物(15.5g,65mmol),并将混合物在20℃下搅拌1h。过滤后,浓缩滤液,并使残余物在饱和$NaHCO_3$水溶液与EtOAc(各50mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的4%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-重氮-3-氧代丁酸甲酯(2.4g,39%产率)。

[2083] 步骤2:将含有1,2-二氯乙烷(2mL)中的4-(叔丁基)苯甲酰肼(425mg,2.2mmol)、$Cu(OAc)_2$(128mg,0.70mmol)和NH_4OAc(542mg,7.0mmol)的密封管在微波辐射下80℃加热10min。混合物通过硅胶过滤,用石油醚中的50%EtOAc洗涤,并浓缩。将2-重氮-3-氧代丁酸甲酯(200mg,1.4mmol)和AcOH(2mL)添加至残余物,并将所得混合物在微波辐射下110℃加热5min。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)重新溶解,其用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的5-20%EtOAc洗脱,得到呈黄色固体的3-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-甲酸甲酯(20mg,5%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),4.08(s,3H),2.88(s,3H),1.38(s,9H)。

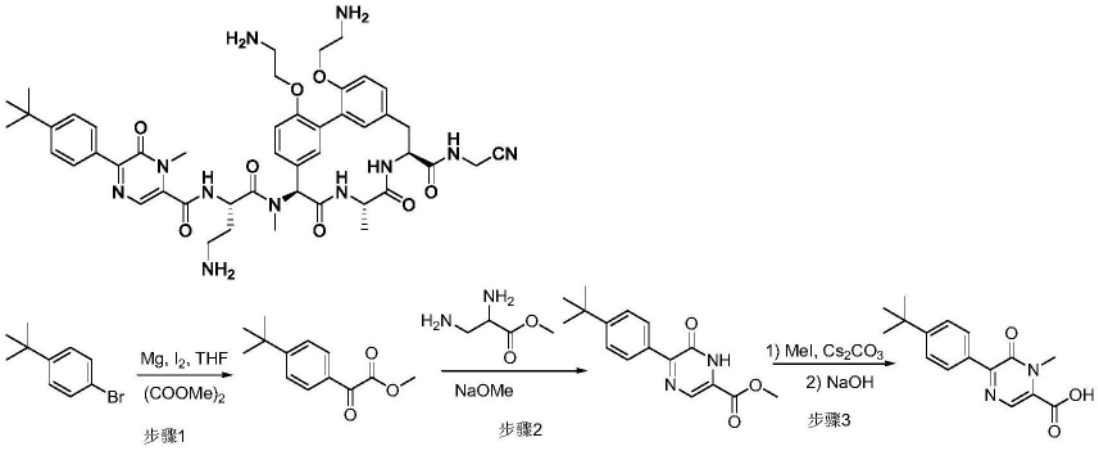
[2084] 步骤3:对3-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-甲酸甲酯施加典型的酯水

解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈黄色固体的3-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.875min,$[M+H]^+$=271.9。

[2085] 化合物385(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和3-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-1,2,4-三嗪-6-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.720min,$[M+H]^+$=891.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52-8.44(m,4H),7.63(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.89(s,1H),6.79(s,1H),6.37(s,1H),5.25-5.21(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.22-4.15(m,6H),3.20-3.09(m,7H),2.95(s,3H),2.89(s,3H),2.37-2.17(m,2H),1.39(s,9H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[2086] 实施例186:化合物386的合成

[2087]



[2088] 步骤1:向0℃的1-溴-4-(叔丁基)苯(3.0g,14.1mmol)的THF(20mL)溶液中添加Mg(741mg,28.2mmol)和I_2(357mg,1.41mmol)。使混合物在搅拌的同时逐渐升温至75℃,然后在该温度下搅拌3h。然后将上述混合物逐滴添加至-78℃的草酸二甲酯的THF(20mL)溶液中,并将所得混合物在相同温度下搅拌1h,然后在搅拌的同时逐渐升温至20℃,并再搅拌12h。用饱和NH_4Cl水溶液(20mL)猝灭反应,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到2-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯(900mg,48%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),3.98(s,3H),1.36(s,9H)。

[2089] 步骤2:将2-(4-(叔丁基)苯基)-2-氧代乙酸甲酯(900mg,4.1mmol)、2,3-二氨基丙酸甲酯(1.45g,12.3mmol)和NaOMe(1.1g,20.5mmol)在MeOH(30mL)中的混合物在70℃下搅拌12h。除去挥发物,并将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈黄色固体的5-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲酸甲酯(80mg,6.8%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.28(d,J=8.4Hz,2H),8.13(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),3.97(s,3H),1.36(s,9H)。

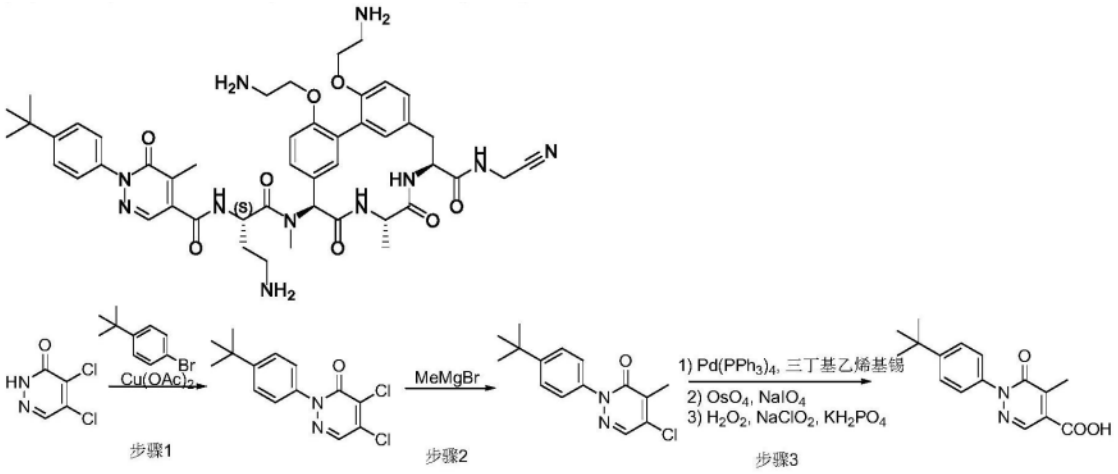
[2090] 步骤3:从5-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲酸甲酯开始,应用典型的烷基化(如实施例21所述)和酯水解条件(如实施例H所述),得到呈黄色固体的5-(4-(叔丁基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲酸。

[2091] 化合物386(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和5-(4-(叔丁基)苯基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-2-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.716min,$[M+H]^+$=906.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.38-

8.34(m,3H),7.56-7.52(m,2H),7.30-7.22(m,2H),7.09-7.04(m,2H),6.88(s,1H),6.81(s,1H),6.33(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.22-4.16(m,6H),3.69(s,3H),3.40-3.35(m,1H),3.18-3.06(m,7H),2.88(s,3H),2.36-2.33(m,1H),2.14-2.10(m,1H),1.39(s,9H),1.36(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2092] 实施例187:化合物387的合成

[2093]



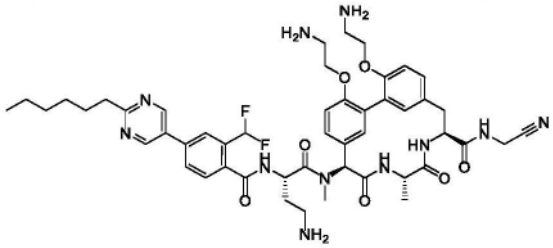
[2094] 步骤1:对4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮施加典型的Chan-Lam条件(如实施例183所述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮。

[2095] 步骤2:在0℃下向2-(4-(叔丁基)苯基)-4,5-二氯哒嗪-3(2H)-酮(1.0g,3.4mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加MeMgBr(在Et_2O中3N,9.0mL),并将反应在相同温度下搅拌2h。用饱和NH_4Cl水溶液(40mL)猝灭反应,其用EtOAc(3x 40mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的25%EtOAc洗脱,得到呈灰白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮(350mg,38%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.01(s,1H),7.56(d,J＝7.6Hz,2H),7.25(d,J＝7.6Hz,2H),2.39(s,3H),1.38(s,9H)。

[2096] 步骤3:1-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-甲酸通过利用与实施例173所述类似的方法由2-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-4-甲基哒嗪-3(2H)-酮制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.886,$[M+H]^+$＝286.9

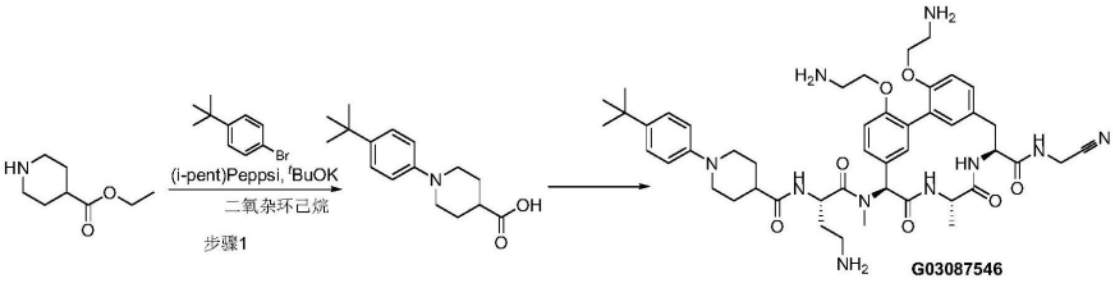
[2097] 化合物387(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和1-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-4-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.695min,$[M+H]^+$＝906.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,2H),8.08(s,1H),7.64(d,J＝8.4Hz,2H),7.36(d,J＝8.4Hz,2H),7.30-7.21(m,2H),7.15-7.04(m,2H),6.88(s,1H),6.80(s,1H),6.30(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.78-4.74(m,2H),4.24-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.35(m,1H),3.20-3.11(m,7H),2.90(s,3H),2.44(s,3H),2.31-2.26(m,1H),2.15-2.08(m,1H),1.40(s,9H),1.36(d,J＝6.4Hz,3H)。

[2098] 实施例188:化合物388的合成

[2099] 

[2100] 化合物388(甲酸盐)通过利用与实施例L和实施例4所述类似的方法由101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.788min,$[M+H]^+$=955.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.04(s,2H),8.50(brs,3H),8.07(s,1H),7.98(d,J=8.0Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.33-7.07(m,5H),6.90(s,1H),6.80(s,1H),6.36(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.23-4.19(m,7H),3.47-3.40(m,1H),3.25-3.05(m,7H),3.01(t,J=7.6Hz,2H),2.93(s,3H),2.40-2.25(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.88-1.84(m,2H),1.50-1.25(m,9H),0.92(t,J=6.4Hz,3H)。

[2101] 实施例189:化合物389的合成

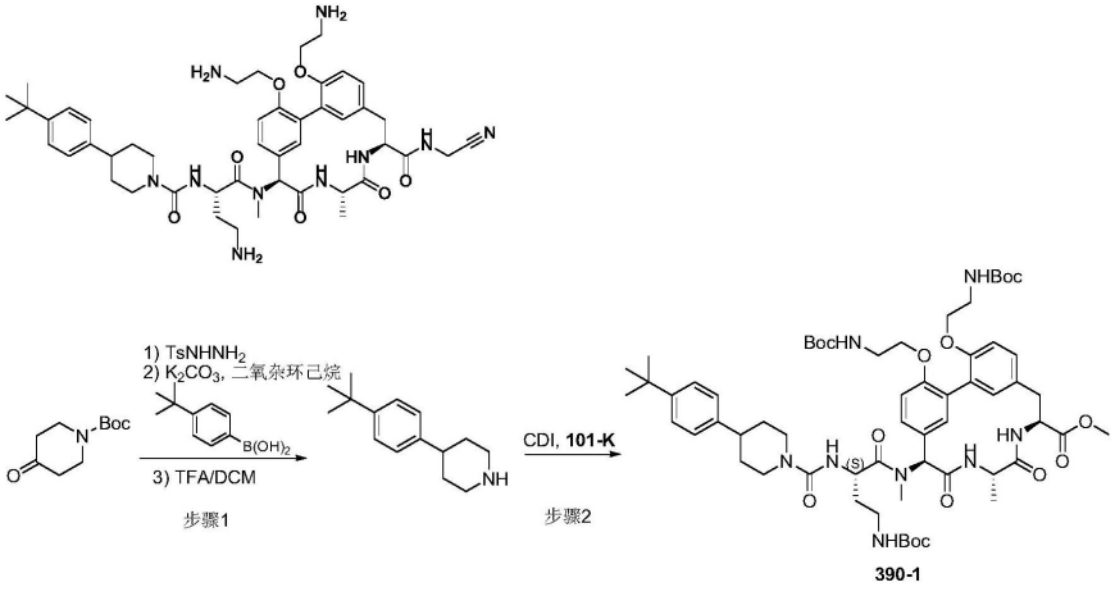
[2102] 

[2103] 步骤1:将哌啶-4-甲酸乙酯(200mg,1.27mmol)、1-溴-4-(叔丁基)苯(407mg,1.91mmol)、二氯[1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-基亚基](3-氯吡啶基)钯(II)(50mg,0.06mmol)和t-BuOK(357mg,3.18mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的混合物在N_2、110℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并将残余物通过反相HPLC纯化,用乙腈17-47%/0.225%甲酸水溶液洗脱,得到呈白色固体的1-(4-(叔丁基)苯基)哌啶-4-甲酸(15mg,4.5%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.723min,$[M+H]^+$=262.2。

[2104] 化合物389(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和1-(4-(叔丁基)苯基)哌啶-4-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.643min,$[M+H]^+$=881.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.37(brs,3H),7.29-7.22(m,4H),7.15-6.99(m,3H),6.95-6.92(m,2H),6.86-6.77(m,1H),6.36-6.29(m,1H),4.96-4.95(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.26-4.08(m,6H),3.70-3.64(m,2H),3.33-3.32(m,1H),3.21-3.04(m,7H),2.86-2.83(m,3H),2.73-2.69(m,2H),2.47-2.43(m,1H),2.21-2.17(m,1H),2.05-2.02(m,1H),2.00-1.82(m,4H),1.44-1.35(m,3H),1.28(s,9H)。

[2105] 实施例190:化合物390的合成

[2106]



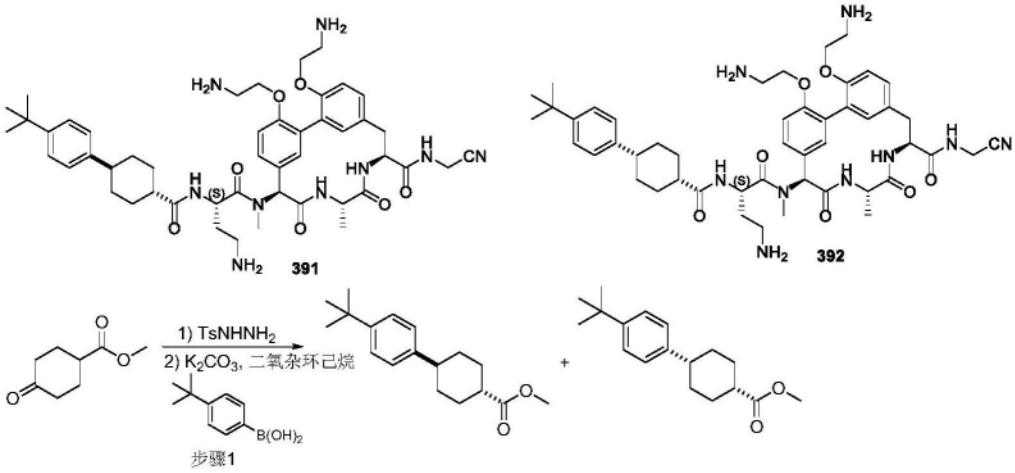
[2107] 步骤1:4-(4-(叔丁基)苯基)哌啶通过利用与实施例17所述类似的方法由4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.731,$[M+H]^+$=218.2。

[2108] 步骤2:将化合物101-K(100mg,0.11mmol)和CDI(19mg,0.11mmol)在DCM(2mL)中的混合物在20℃下搅拌16h,随后添加4-(4-(叔丁基)苯基)哌啶(47mg,0.22mmol)。将所得混合物再搅拌24h。将反应混合物用DCM(30mL)稀释,其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物390-1(50mg,40%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.061,$[M+H]^+$=1157.9

[2109] 化合物390(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物390-1制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.725min,$[M+H]^+$=881.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 7.37-7.33(m,3H),7.19-7.15(m,3H),7.11-7.06(m,2H),6.89(s,1H),6.82(s,1H),6.31(s,1H),4.82-4.75(m,1H),4.23-4.19(m,8H),3.26-3.17(m,4H),3.14-3.05(m,4H),2.98-2.91(m,4H),2.88(s,3H),2.77-2.71(m,2H),2.18-2.16(m,1H),1.89-1.86(m,2H),1.66-1.60(m,2H),1.43-1.34(m,3H),1.30(s,9H)。

[2110] 实施例191和192:化合物391和392的合成

[2111]



[2112] 步骤1:从4-氧代环己烷-1-甲酸甲酯开始,应用与实施例17所述类似的方法,在制备型TLC分离后得到(反式)-4-(4-(叔丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯和(顺式)-4-(4-(叔

丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯。

[2113] (反式)-4-(4-(叔丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33(d,J=8.2Hz,2H),7.15(d,J=8.2Hz,2H),3.70(s,3H),2.54-2.48(m,1H),2.40-2.34(m,1H),2.14-2.08(m,2H),2.03-1.96(m,2H),1.66-1.57(m,2H),1.54-1.43(m,2H),1.32(s,9H)。

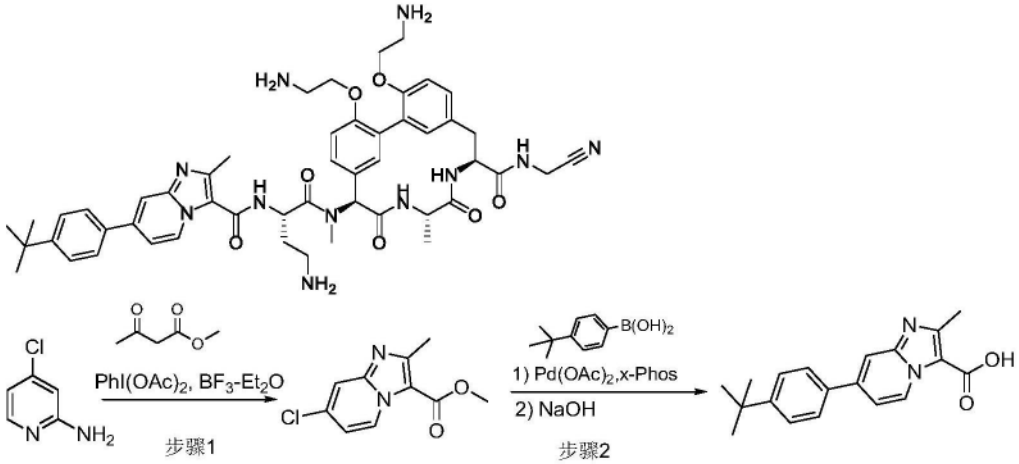
[2114] (顺式)-4-(4-(叔丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯:^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.31(d,J=8.4Hz,2H),7.14(d,J=8.4Hz,2H),3.73(s,3H),2.72(brs,1H),2.58-2.49(m,1H),2.29-2.22(m,2H),1.84-1.76(m,2H),1.70-1.62(m,4H),1.32(s,9H)。

[2115] 化合物391(甲酸盐)和化合物392(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法各自分别由101-K和(反式)-4-(4-(叔丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯或(顺式)-4-(4-(叔丁基)苯基)环己烷-1-甲酸甲酯制备为白色固体。

[2116] 化合物391:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=880.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.32-7.28(m,3H),7.27-7.22(m,1H),7.21-7.16(m,1H),7.16-7.10(m,3H),6.90(brs,1H),6.82(brs,1H),6.32(s,1H),4.85-4.75(m,3H),4.33-4.12(m,6H),3.26-2.96(m,8H),2.83(s,3H),2.54-2.35(m,3H),2.22-2.16(m,1H),2.08-2.01(m,1H),1.98-1.90(m,4H),1.73-1.49(m,5H),1.36(t,J=6.8Hz,2H),1.30(s,9H)。

[2117] 化合物392:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.738min,$[M+H]^+$=880.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),7.34-7.28(m,3H),7.27-7.21(m,1H),7.19-7.13(m,3H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(d,J=2.0Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),6.29(s,1H),4.98-4.95(m,1H),4.81-4.76(m,2H),4.28-4.16(m,6H),3.30-3.09(m,6H),3.07-2.98(m,2H),2.85(s,3H),2.67-2.61(m,2H),2.29-2.13(m,1H),2.10-1.88(m,5H),1.76-1.73(m,4H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.29(s,9H)。

[2118] 实施例193:化合物393的合成

[2119] 

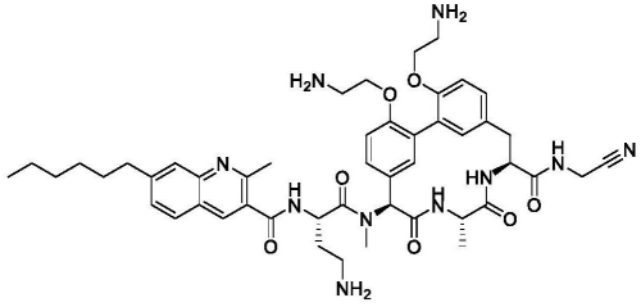
[2120] 步骤1:将4-氯吡啶-2-胺(500mg,3.9mmol)、3-氧代丁酸甲酯(542mg,4.7mmol)、$PhI(OAc)_2$(1.5g,4.7mmol)和$BF_3\cdot Et_2O$(0.1mL,0.78mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在110℃下搅拌24h。减压除去挥发物,并使残余物在EtOAc与H_2O(各50mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的20%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的7-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯(280mg,32%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.22(d,J=8.8Hz,1H),7.59(d,J=2.4Hz,1H),6.95(dd,J=8.8,2.4Hz,

1H),3.95(s,1H),2.69(s,1H)。

[2121] 步骤2:从7-氯-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸甲酯开始,应用与实施例H所述类似的典型Suzuki和酯水解条件,得到呈白色固体的7-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.786,$[M+H]^+$=308.9

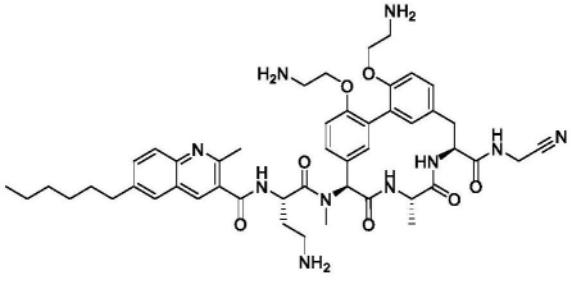
[2122] 化合物393(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和7-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.704min,$[M+H]^+$=928.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.19(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.81(brs,1H),6.37(s,1H),5.28-5.25(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.22-4.15(m,6H),3.34-3.10(m,8H),2.93(s,3H),2.70(s,3H),2.38-2.30(m,1H),2.19-2.13(m,1H),1.36(brs,12H)。

[2123] 实施例194:化合物394的合成

[2124] 

[2125] 化合物394(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.692min,$[M+H]^+$=891.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,2H),8.39(s,1H),7.91(d,J=8.4Hz,1H),7.79(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.2Hz,1H),6.81(s,1H),6.40(s,1H),5.24-5.17(m,1H),4.84-4.77(m,2H),4.31-4.14(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.27-3.08(m,7H),2.99(s,3H),2.87(t,J=7.5Hz,3H),2.78(s,3H),2.34-2.29(m,1H),2.23-2.14(m,1H),1.81-1.71(m,2H),1.51-1.26(m,9H),0.91(t,J=6.8Hz,3H)。

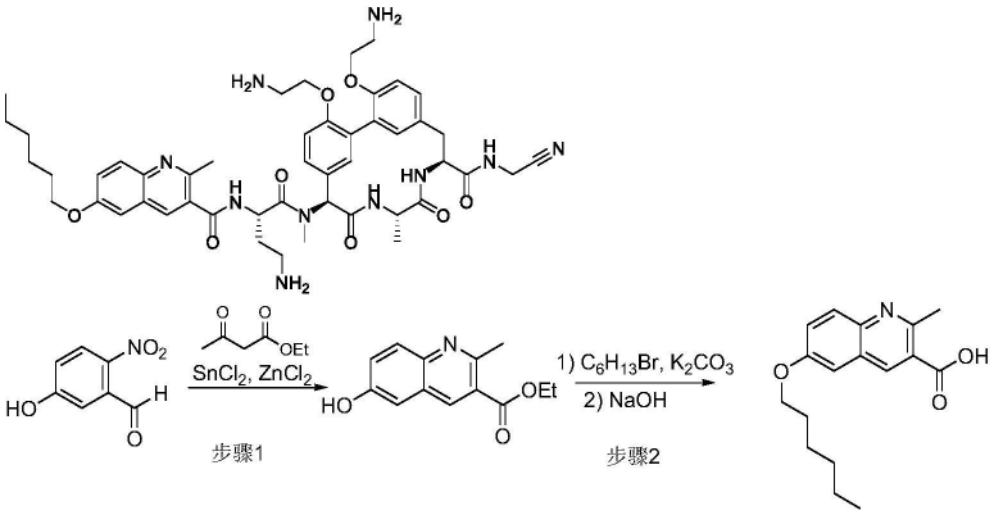
[2126] 实施例195:化合物395的合成

[2127] 

[2128] 化合物395(甲酸盐)通过利用与实施例H所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.693min,$[M+H]^+$=891.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,2H),8.38(s,1H),7.92(d,J=8.4Hz,1H),7.77(s,1H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,

1H),6.92(d,J＝2.0Hz,1H),6.81(s,1H),6.41(s,1H),5.23-5.17(m,1H),4.84-4.77(m,2H),4.35-4.21(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.35(m,1H),3.27-3.12(m,7H),2.99(s,3H),2.85(t,J＝7.5Hz,3H),2.77(s,3H),2.35-2.27(m,1H),2.24-2.16(m,1H),1.79-1.71(m,2H),1.45-1.30(m,9H),0.91(t,J＝6.8Hz,3H)。

[2129] 实施例196:化合物396的合成

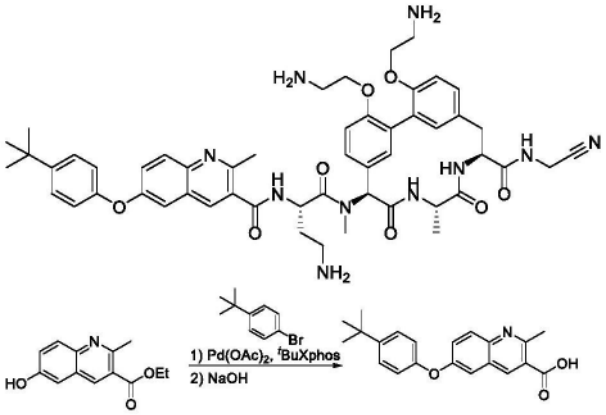
[2130] 

[2131] 步骤1:将5-羟基-2-硝基苯甲醛(1.5g,9.0mmol)、乙酰乙酸乙酯(1.17g,9.0mmol)、$ZnCl_2$(6.1g,45mmol)和$SnCl_2$(8.5g,45mmol)在EtOH(30mL)中的混合物在N_2、70℃下搅拌3h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)吸收,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到呈棕色固体的6-羟基-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(500mg,24%产率)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)9.44(s,1H),8.12(d,J＝9.2Hz,1H),7.80(dd,J＝9.2,2.4Hz,1H),7.60(d,J＝2.4Hz,1H),4.53(q,J＝7.2Hz,2H),3.19(s,3H),1.50(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2132] 步骤2:从6-羟基-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯开始,应用典型的烷基化(如实施例21所述)和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述)条件,得到呈白色固体的6-(己基氧基)-2-甲基喹啉-3-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.798min,$[M+H]^+$＝287.9。

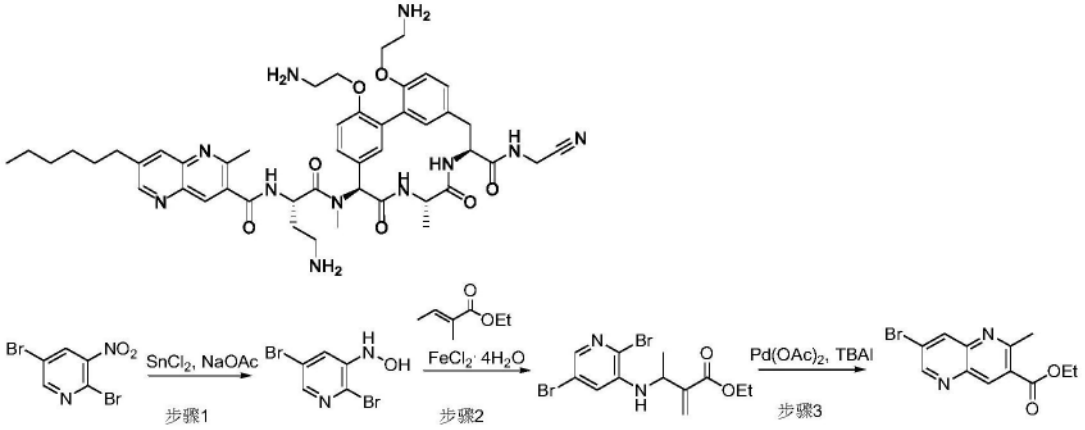
[2133] 化合物396(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(己基氧基)-2-甲基喹啉-3-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.706min,$[M+H]^+$＝907.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,1H),8.32(s,1H),7.90(d,J＝8.4Hz,1H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.34-7.30(m,2H),7.23(d,J＝8.0Hz,1H),7.17(d,J＝8.0Hz,1H),7.09(d,J＝8.0Hz,1H),6.91(s,1H),6.81(s,1H),6.39(s,1H),5.21-5.18(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.24-4.16(m,6H),4.12(t,J＝6.4Hz,2H),3.40-3.35(m,1H),3.20-3.10(m,7H),2.98(s,3H),2.73(s,3H),2.22-2.19(m,1H),2.18-2.10(m,1H),1.88-1.84(m,2H),1.55-1.53(m,2H),1.42-1.35(m,7H),0.94(t,J＝6.8Hz,3H)。

[2134] 实施例197:化合物397的合成

[2135] 

[2136] 化合物397(甲酸盐)通过利用与实施例174所述类似的方法由化合物101-K和6-羟基-2-甲基喹啉-3-甲酸乙酯(实施例396中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.733min,$[M+H]^+$=955.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(brs,2H),8.29(s,1H),7.99(d,J=8.4Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=2.4Hz,2H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.12-7.04(m,3H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.80(s,1H),6.38(s,1H),5.21-5.15(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.28-4.16(m,6H),3.29-3.10(m,8H),2.97(s,3H),2.76(s,3H),2.34-2.10(m,2H),1.36(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2137] 实施例198:化合物398的合成

[2138] 

[2139] 步骤1:将2,5-二溴-3-硝基吡啶(3.0g,10.6mmol)、$SnCl_2$(10.1g,53.2mmol)和乙酸钠(8.7g,106mmol)在MeOH/THF(130mL,v/v=2/1)中的混合物在0℃下搅拌5h。过滤后,浓缩滤液,并使残余物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$水溶液(各100mL)之间分配。有机层用盐水(2x100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈黄色固体的N-(2,5-二溴吡啶-3-基)羟胺(2.7g),其直接用于下一步。

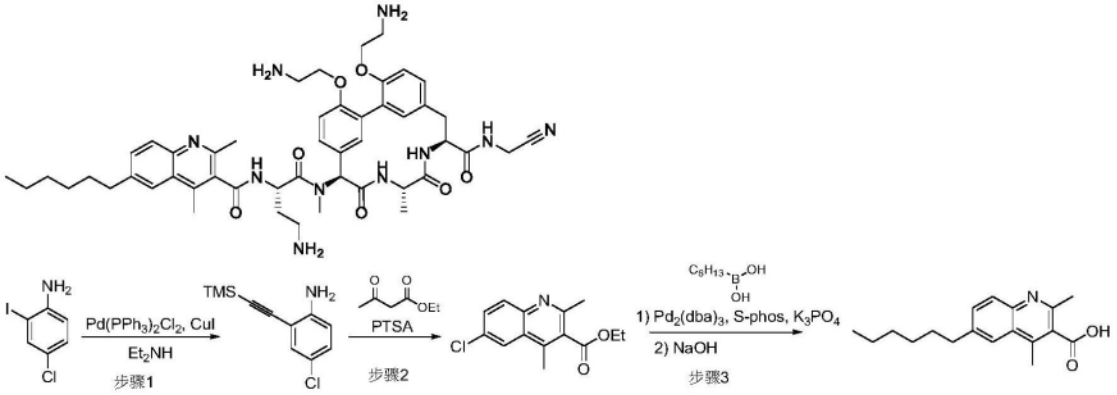
[2140] 步骤2:将N-(2,5-二溴吡啶-3-基)羟胺(3.6g,13.4mmol)、(E)-2-甲基丁-2-烯酸乙酯(5.2g,40.2mmol)和$FeCl_2 \cdot 4H_2O$(0.27g,1.34mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在70℃下搅拌6h。过滤后,将滤液浓缩至干,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-10%EtOAc洗脱,得到呈淡黄色油状物的3-((2,5-二溴吡啶-3-基)氨基)-2-亚甲基丁酸乙酯(800mg,16%产率)。

[2141] 步骤3:将3-((2,5-二溴吡啶-3-基)氨基)-2-亚甲基丁酸乙酯(800mg,2.1mmol)、四丁基碘化铵(782mg,2.1mmol)和$Pd(OAc)_2$(48mg,0.21mmol)在DMF(10mL)中的混合物在N_2、

90℃下搅拌72h。过滤后，浓缩滤液，并将残余物通过硅胶色谱法纯化，用石油醚中的0-5% EtOAc洗脱，得到呈白色固体的7-溴-2-甲基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯(100mg,16%产率)。

[2142] 化合物398(甲酸盐)通过利用与实施例194所述类似的方法由化合物101-K和7-溴-2-甲基-1,5-萘啶-3-甲酸乙酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.710min,$[M+H]^+$=892.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.85(s,1H),8.50(brs,3H),8.39(s,1H),8.11(s,1H),7.32-7.01(m,4H),6.81(brs,1H),6.53(brs,2H),5.25-5.19(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.39-4.20(m,6H),3.30-3.06(m,8H),3.00(s,3H),2.90-2.87(m,2H),2.78(s,3H),2.34-2.22(m,2H),1.77-1.75(m,2H),1.50-1.31(m,9H),0.93(t,J=6.8Hz,3H).

[2143] 实施例199:化合物399的合成

[2144] 

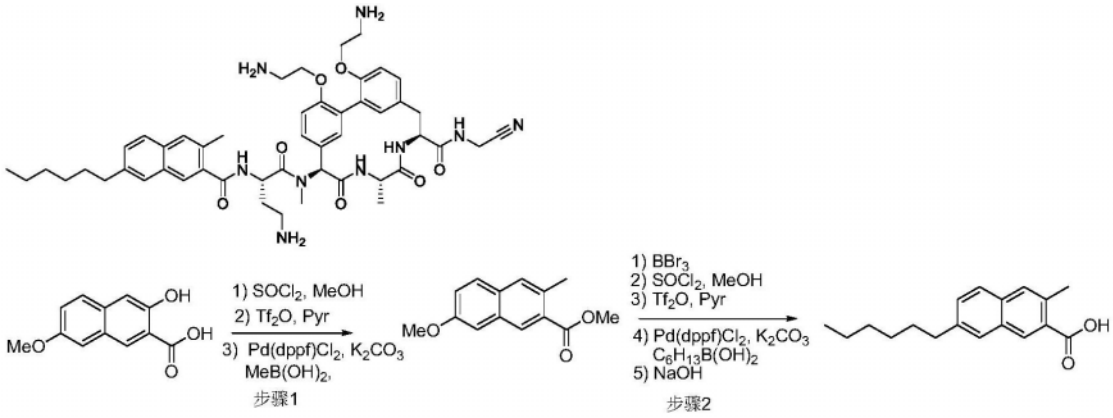
[2145] 步骤1:对4-氯-2-碘苯胺施加如实施例K所述的典型Sonogoshira条件，得到呈棕色油状物的4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺。

[2146] 步骤2:将4-氯-2-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)苯胺(420mg,1.9mmol)、乙酰乙酸乙酯(0.36mL,2.8mmol)和对甲苯磺酸(357mg,1.9mmol)在EtOH(16mL)中的混合物在85℃下搅拌16h。减压除去挥发物，并将残余物用EtOAc(20mL)重新溶解，其用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各20mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将残余物通过硅胶色谱法纯化，用石油醚中的5%EtOAc洗脱，得到呈白色固体的6-氯-2,4-二甲基喹啉-3-甲酸乙酯(90mg,18%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.98(d,J=2.0Hz,1H),7.96(d,J=9.2Hz,1H),7.67(dd,J=9.2,2.0Hz,1H),4.50(q,J=7.2Hz,2H),2.70(s,3H),2.63(s,3H),1.46(t,J=7.2Hz,3H)。

[2147] 步骤3:从6-氯-2,4-二甲基喹啉-3-甲酸乙酯开始，应用典型的Suzuki($Pd_2(dba)_3$/S-phos偶合和酯水解(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述)条件，得到呈黄色固体的6-己基-2,4-二甲基喹啉-3-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.659min,$[M+H]^+$=285.9

[2148] 化合物399(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-己基-2,4-二甲基喹啉-3-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.707min,$[M+H]^+$=905.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),7.88-7.85(m,2H),7.64(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.22-7.18(m,2H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.89(brs,1H),6.74(brs,1H),6.44(s,1H),5.27-5.23(m,1H),4.78-4.77(m,2H),4.25-4.18(m,6H),3.19-3.11(m,8H),3.02(s,3H),2.83(t,J=7.6Hz,2H),2.69(s,3H),2.64(s,3H),2.27-2.17(m,2H),1.72-1.70(m,2H),1.40-1.20(m,9H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[2149] 实施例200:化合物400的合成

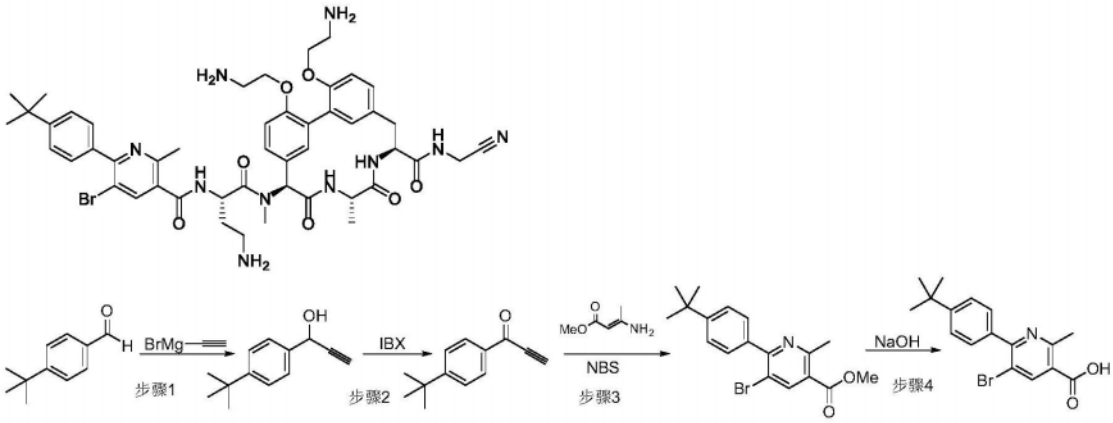
[2150] 

[2151] 步骤1:从3-羟基-7-甲氧基-2-萘甲酸开始,应用典型的甲酯形成(实施例M中描述)、三氟甲磺酸酯化、Suzuki条件(实施例10中描述),得到呈白色固体的7-甲氧基-3-甲基-2-萘甲酸甲酯。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.813min,$[M+H]^+$=230.9。

[2152] 步骤2:从7-甲氧基-3-甲基-2-萘甲酸甲酯开始,应用脱甲基化、甲酯形成(如实施例M所述)、三氟甲磺酸酯化和Suzuki偶合(如实施例10所述)和酯水解条件(如实施例H所述),得到呈白色固体的7-己基-3-甲基-2-萘甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.944min,$[M+H]^+$=270.9。

[2153] 化合物400(三氟乙酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和7-己基-3-甲基-2-萘甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.693min,$[M+H]^+$=890.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.94(s,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.75-7.65(m,2H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.94(d,J=2.0Hz,1H),6.85(s,1H),6.39(s,1H),5.25-5.18(m,1H),4.83-4.75(m,2H),4.28-4.21(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.26-3.12(m,7H),3.00(s,3H),2.81(t,J=8.0Hz,2H),2.57(s,3H),2.37-2.27(m,1H),2.25-2.14(m,1H),1.75-1.71(m,2H),1.45-1.20(m,11H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。

[2154] 实施例201:化合物401的合成

[2155] 

[2156] 步骤1:在0℃下向4-(叔丁基)苯甲醛(5.0g,30.8mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴添加乙炔基溴化镁(在THF中0.5N,92.5mL),并将混合物在20℃下搅拌4h。用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)猝灭反应,其用EtOAc(3x 30mL)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的1-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-炔-1-醇(4.5g,78%产率)。

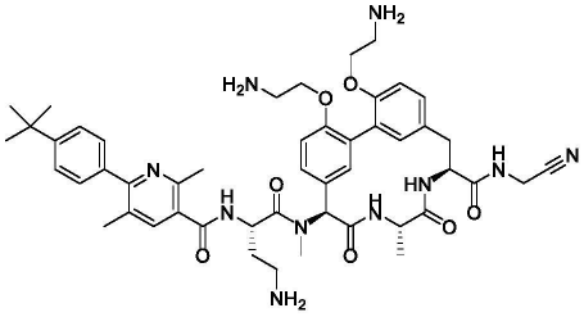
[2157] 步骤2:将1-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-炔-1-醇(4.5g,24mmol)、2-碘氧基苯甲酸(20g,72mmol)在EtOAc(50mL)中的混合物在80℃下搅拌4h。过滤后,将滤液真空蒸发,得到呈黄色油状物的1-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-炔-1-酮(4.2g),其直接用于下一步。

[2158] 步骤3:将1-(4-(叔丁基)苯基)丙-2-炔-1-酮(3.9g,20.8mmol)和(E)-3-氨基丁-2-烯酸甲酯(2.0g,17.4mmol)在EtOH(30mL)中的混合物在50℃下搅拌0.5h。冷却至0℃后,将N-溴琥珀酰亚胺(3.7g,20.8mmol)添加至上述溶液中,并将所得混合物在0℃下搅拌0.5h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(50mL)重新溶解,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过反相HPLC纯化(溶剂梯度:乙腈45-95%/(0.225%甲酸)-水),得到呈黄色油状物的5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(3.2g,51%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.945min,$[M+H]^+$=361.9。

[2159] 步骤4:对5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯施加如实施例H所述的典型酯水解条件,得到呈黄色固体的5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸。

[2160] 化合物401(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.743min,$[M+H]^+$=967.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,3H),8.16(s,1H),7.65-7.50(m,4H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.83(s,1H),6.39(s,1H),5.20-5.10(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.25-4.15(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.20-3.10(m,7H),2.95(s,3H),2.62(s,3H),2.33-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.39(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[2161] 实施例202:化合物402的合成

[2162] 

[2163] 步骤1:从5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例201中描述)开始,应用典型的Suzuki和酯水解条件(如实施例H所述),得到呈黄色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2,5-二甲基烟酸。

[2164] 化合物402(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-2,5-二甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.688min,$[M+H]^+$=903.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,2H),7.77(s,1H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.8Hz,1H),6.92(brs,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.25-4.15(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.25-3.10(m,7H),2.96(s,3H),2.60(s,3H),2.35(s,3H),2.33-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.40(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

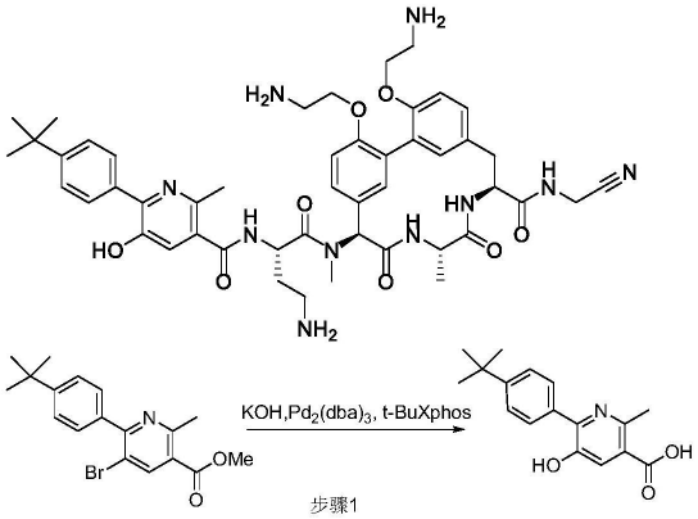
[2165] 实施例203:化合物403的合成

[2166] 

[2167] 步骤1:将5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例402中描述)(400mg,1.1mmol)、NaOMe(90mg,1.7mmol)和CuBr(16mg,0.11mmol)在NMP/MeOH(9mL,v/v=8/1)中的混合物在N_2、110℃下搅拌20h。减压除去挥发物,并将残余物通过反相HPLC纯化(乙腈50-75%/0.2%甲酸水溶液),得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲氧基-2-甲基烟酸(22mg,6%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.833min,$[M+H]^+$=300.2。

[2168] 化合物403(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-5-甲氧基-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.710min,$[M+H]^+$=919.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,2H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.54(s,1H),7.48(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.38(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.81-4.78(m,2H),4.24-4.19(m,6H),3.92(s,3H),3.40-3.35(m,1H),3.20-3.10(m,7H),2.96(s,3H),2.58(s,3H),2.35-2.14(m,2H),1.37(s,9H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

[2169] 实施例204:化合物404的合成

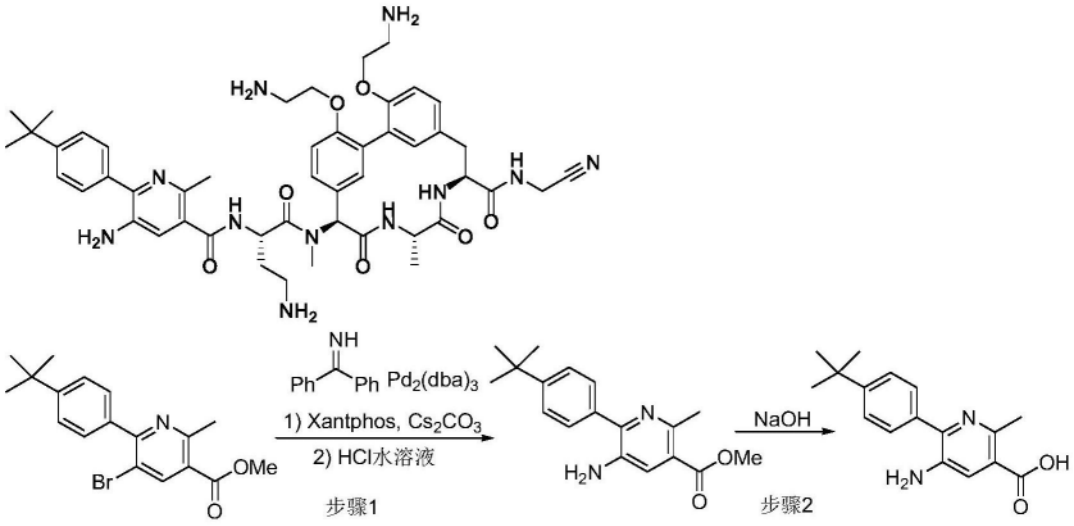
[2170] 

[2171] 步骤1:将5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例402中描述)(120mg,0.33mmol)、$Pd_2(dba)_3$(6.1mg,0.99mmol)、t-BuXphos(11mg,0.03mmol)和KOH(56mg,0.99mmol)在1,4-二氧杂环己烷/H_2O(8mL,v/v=4/1)中的混合物在N_2、100℃下搅拌12h。减压除去挥发物,并将残余物通过反相HPLC纯化(乙腈25-55%/0.2%甲酸水溶液),得到呈白

色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-羟基-2-甲基烟酸(10mg,11%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.634min,$[M+H]^+$=286.4。

[2172] 化合物404(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-5-羟基-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.692min,$[M+H]^+$=905.9;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(brs,3H),7.84(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.29(m,2H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=2.8Hz,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.16-5.14(m,1H),4.62-4.54(m,2H),4.25-4.14(m,6H),3.50-3.47(m,1H),3.20-3.07(m,5H),2.96(s,3H),2.82-2.65(m,2H),2.56(s,3H),2.34-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

[2173] 实施例205:化合物405的合成

[2174] 

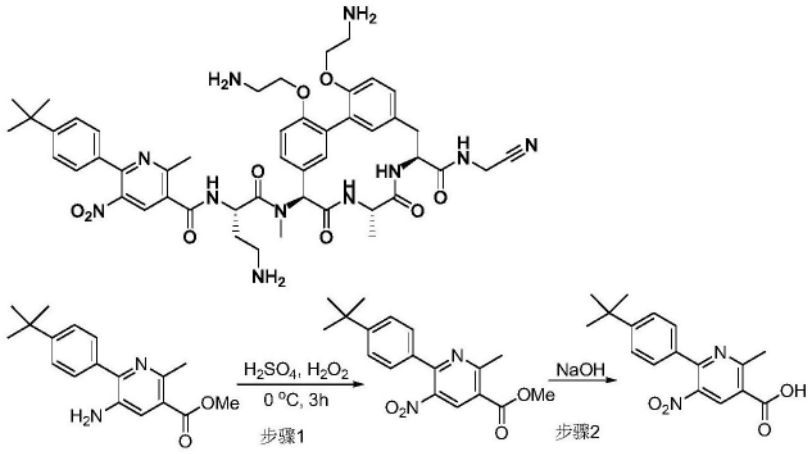
[2175] 步骤1:将5-溴-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例402中描述)(200mg,0.53mmol)、二苯甲酮亚胺(145mg,0.80mmol)、$Pd_2(dba)_3$(49mg,0.05mmol)、Xantphos(62mg,0.11mmol)和Cs_2CO_3(346mg,1.06mmol)在甲苯(2mL)中的混合物在N_2、90℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释,其用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的20%EtOAc,R_f=0.5)。向上述分离的材料中添加HCl溶液(2N,3mL),并将混合物在20℃下搅拌3h。除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(100mg,78%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.757min,$[M+H]^+$=298.9。

[2176] 步骤2:对5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸。

[2177] 化合物405(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.650min,$[M+H]^+$=904.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,2H),7.60-7.40(m,4H),7.35-7.15(m,4H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.87(s,1H),6.72(s,1H),6.45(s,1H),5.16-5.13(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.40-4.05(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.25-3.05(m,7H),

2.97(s,3H),2.43(s,3H),2.35-2.10(m,2H),1.37(s,9H),1.36(d,J＝6.4Hz,3H)。

[2178] 实施例206:化合物406的合成

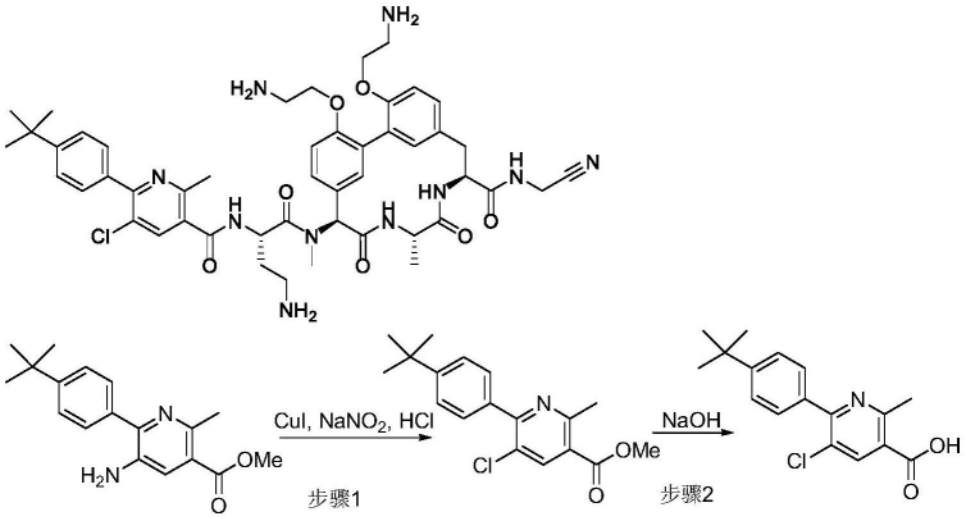
[2179] 

[2180] 步骤1:将5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例205中描述,200mg,0.67mmol)在98%H_2SO_4水溶液和50%H_2O_2水溶液(4mL,v/v＝1/1)中的混合物在0℃下搅拌16h。该混合物用饱和Na_2CO_3溶液猝灭,直到pH＝7,然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的10%EtOAc,R_f＝0.5),得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-硝基烟酸甲酯(60mg,27%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝1.010min,$[M+H]^+$＝329.1。

[2181] 步骤2:对6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-硝基烟酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-硝基烟酸。

[2182] 化合物406(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-硝基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.730min,$[M+H]^+$＝934.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.32(s,1H),7.60-7.40(m,4H),7.24(d,J＝8.0Hz,1H),7.20(d,J＝8.0Hz,1H),7.17(d,J＝8.0Hz,1H),7.11(d,J＝8.4Hz,1H),6.92(d,J＝2.0Hz,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.19-5.17(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.40-4.05(m,6H),3.30-3.05(m,8H),2.95(s,3H),2.75(s,3H),2.40-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.37(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2183] 实施例207:化合物407的合成

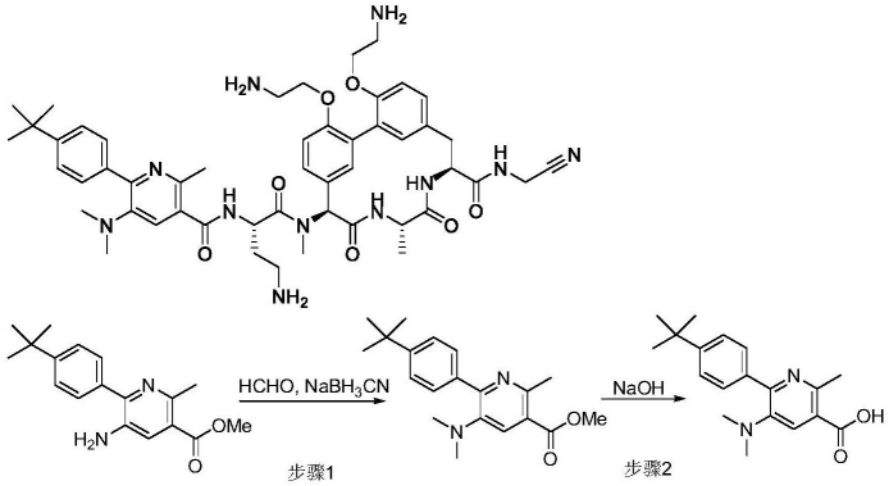
[2184] 

[2185] 步骤1:在0℃下向5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例205中描述,200mg,0.67mmol)在6M HCl水溶液(6mL)中的溶液中逐滴添加$NaNO_2$(139mg,2.0mmol)的H_2O(2mL)溶液,并将混合物在15℃下搅拌3h,随后添加CuCl(398mg,4.0mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌16h。将反应用H_2O(20mL)稀释,其用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x 50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的30%EtOAc),得到呈无色油状物的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-2-甲基烟酸甲酯(50mg,24%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.060min,$[M+H]^+$=317.9。

[2186] 步骤2:对6-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-2-甲基烟酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-2-甲基烟酸。

[2187] 化合物407(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-5-氯-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=923.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.44(brs,1H),7.98(s,1H),7.64(d,J=8.4Hz,2H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.10(m,2H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),6.83(s,1H),6.38(s,1H),5.17-5.15(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.40-4.10(m,7H),3.30-3.05(m,8H),2.95(s,3H),2.63(s,3H),2.35-2.05(m,2H),1.38(s,9H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。

[2188] 实施例208:化合物408的合成

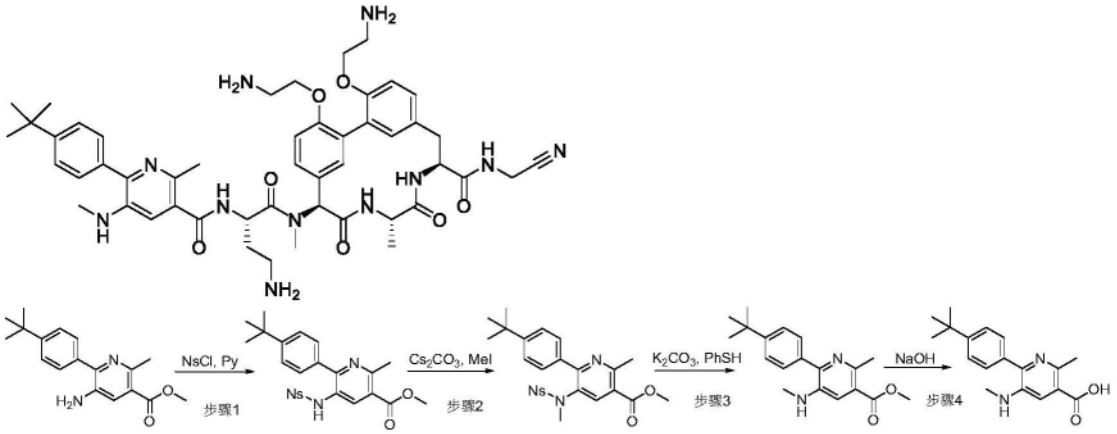
[2189] 

[2190] 步骤1:将5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例205中描述,50mg,0.17mmol)、$NaBH_3CN$(53mg,0.84mmol)和低聚甲醛(50mg,1.7mmol)在乙酸(3mL)中的混合物在20℃下搅拌10h。用饱和Na_2CO_3水溶液将pH调节至8以猝灭反应,然后用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的20%EtOAc,R_f=0.5),得到呈黄色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-(二甲基氨基)-2-甲基烟酸甲酯(50mg,91%产率)。

[2191] 步骤2:对6-(4-(叔丁基)苯基)-5-(二甲基氨基)-2-甲基烟酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-5-(二甲基氨基)-2-甲基烟酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.787min,$[M+H]^+$=313.4。

[2192] 化合物408(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-5-(二甲基氨基)-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711min,$[M+H]^+$=932.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,3H),7.71(d,J=8.4Hz,2H),7.54-7.48(m,3H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.26-7.15(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.4Hz,1H),6.83(s,1H),6.34(s,1H),5.20-5.14(m,1H),4.82-4.78(m,2H),4.30-4.15(m,6H),3.36-3.10(m,8H),2.96(s,3H),2.60(s,6H),2.55(s,3H),2.32-2.27(m,1H),2.20-2.15(m,1H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

[2193] 实施例209:化合物409的合成

[2194] 

[2195] 步骤1:向5-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基烟酸甲酯(实施例205中描述,50mg,0.17mmol)在DCM(2mL)和吡啶(0.5mL)中的溶液中添加2-硝基苯磺酰氯(111mg,

0.50mmol)，并将混合物在15℃下搅拌16h。将反应混合物用水(20mL)稀释，其用EtOAc(2x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经$MgSO_4$干燥，浓缩，并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的20％EtOAc，R_f＝0.5)，得到呈黄色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-((4-硝基苯基)磺酰胺基)烟酸甲酯(50mg，62％产率)。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.963min，$[M+H]^+$＝484.1。

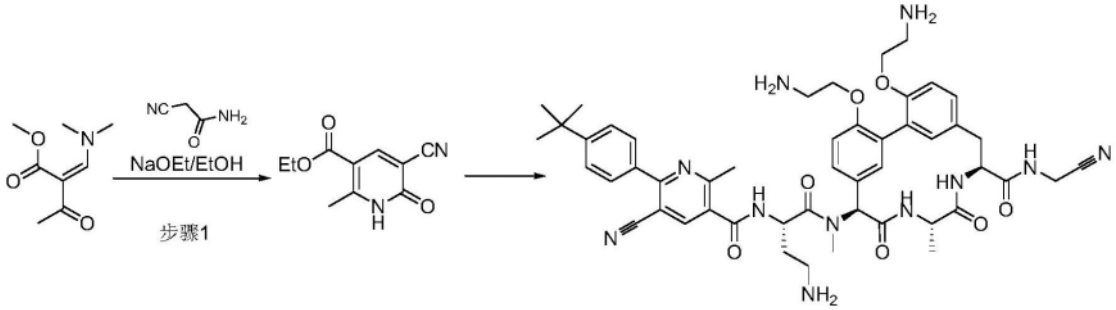
[2196] 步骤2：对6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-((4-硝基苯基)磺酰胺基)烟酸甲酯施加典型的烷基化条件(如实施例21所述)，得到呈黄色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)烟酸甲酯。

[2197] 步骤3：将6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-((N-甲基-4-硝基苯基)磺酰胺基)烟酸甲酯(50mg，0.10mmol)和K_2CO_3(70mg，0.50mmol)在DMF(3mL)和苯硫酚(4.2mL)中的混合物在20℃下搅拌2h。使反应在EtOAc与盐水(各30mL)之间分配；有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将残余物通过硅胶色谱法纯化，用石油醚中的30％EtOAc洗脱，得到呈无色油状物的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-(甲基氨基)烟酸甲酯(25mg，80％产率)。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.688min，$[M+H]^+$＝313.4。

[2198] 步骤4：对6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-(甲基氨基)烟酸甲酯施加典型的酯水解条件(NaOH，MeOH/H_2O，如实施例H所述)，得到呈白色固体的6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-(甲基氨基)烟酸。

[2199] 化合物409(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和6-(4-(叔丁基)苯基)-2-甲基-5-(甲基氨基)烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.650min，$[M+H]^+$＝918.5；^1H NMR(400MHz，MeOH-d_4)δ8.52(brs，1H)，7.58(d，J＝8.4Hz，2H)，7.48(d，J＝8.0Hz，2H)，7.35-7.16(m，3H)，7.13-7.05(m，2H)，6.91(s，1H)，6.82(s，1H)，6.36(s，1H)，5.20-5.10(m，1H)，4.79-4.75(m，1H)，4.40-4.10(m，7H)，3.40-3.35(m，1H)，3.25-3.05(m，7H)，2.95(s，3H)，2.80(s，3H)，2.47(s，3H)，2.35-2.10(m，2H)，1.42(s，9H)，1.36(d，J＝7.2Hz，3H)。

[2200] 实施例210：化合物410的合成

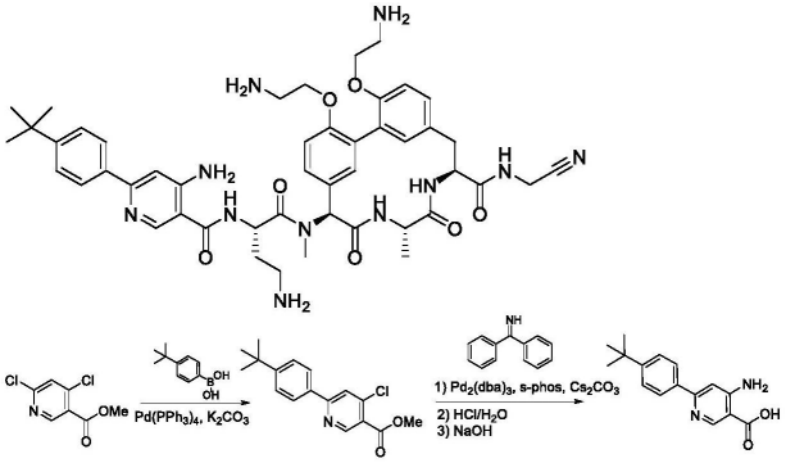
[2201] 

[2202] 步骤1：将(Z)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-3-氧代丁酸甲酯(6.7g，36mmol)、2-氰基乙酰胺(2.98g，35mmol)、乙酸(5.3g，88mmol)和乙醇钠(1.24g，3.8mmol)在EtOH(60mL)中的混合物在15℃下搅拌1h。除去挥发物，并添加1N HCl水溶液(50mL)。将沉淀物过滤，用H_2O和饱和$NaHCO_3$溶液洗涤，并在烘箱中干燥，得到呈黄色固体的5-氰基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯(4.5g，62％产率)。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.614min，$[M+H]^+$＝206.8。

[2203] 化合物410(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K和5-氰

基-2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酸乙酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.605min,$[M+H]^+$=914.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,3H),8.23(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.24-7.20(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.41(s,1H),5.20-5.16(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.25-4.18(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.18-3.12(m,7H),2.96(s,3H),2.75(s,3H),2.31-2.28(m,1H),2.18-2.15(m,1H),1.40(s,9H),1.36(t,J=6.8Hz,3H)。

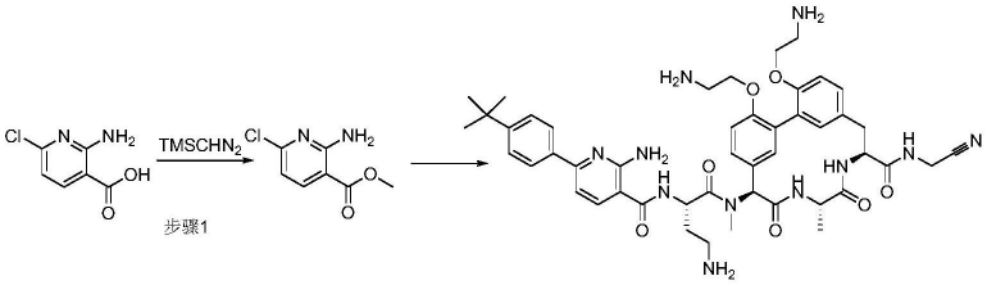
[2204] 实施例211:化合物411的合成

[2205] 

[2206] 4-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)烟酸通过利用典型的Suzuki程序(如实施例H所述)和实施例205所述的方法由4,6-二氯烟酸甲酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.744min,$[M+H]^+$=270.9。

[2207] 化合物411(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K和4-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.570min,$[M+H]^+$=890.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.58(brs,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.34(d,J=8.0Hz,1H),7.30-7.05(m,5H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.34(s,1H),5.20-5.10(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.40-4.10(m,7H),3.25-3.05(m,8H),2.87(s,3H),2.35-2.20(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.37(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[2208] 实施例212:化合物412的合成

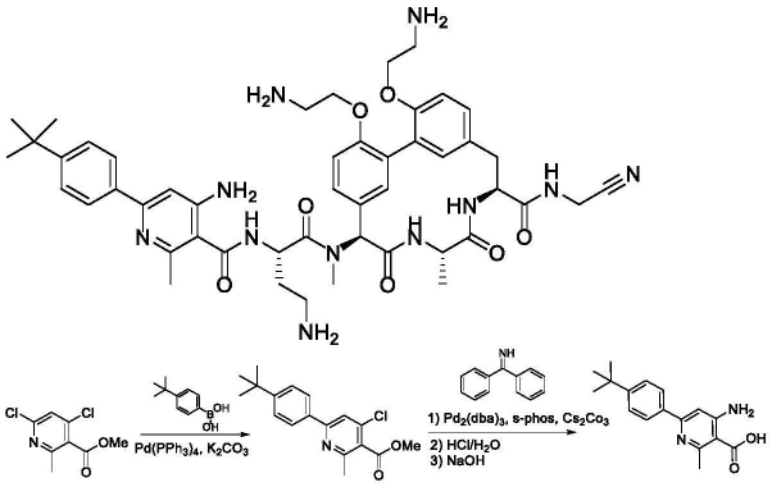
[2209] 

[2210] 步骤1:将2-氨基-6-氯烟酸(150mg,0.87mmol)和$TMSCHN_2$(已烷中的2N溶液,0.87mL)在甲苯(10mL)和甲醇(2.5mL)中的混合物在25℃下搅拌16h。减压除去挥发物,并使残余物在EtOAc与盐水(各50mL)之间分配。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈白色固体的2-氨基-6-氯烟酸甲酯(156mg),其直接用于下一步。

[2211] 化合物412(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K和2-氨基-6-氯烟酸甲酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.689min,$[M+H]^+$=890.5

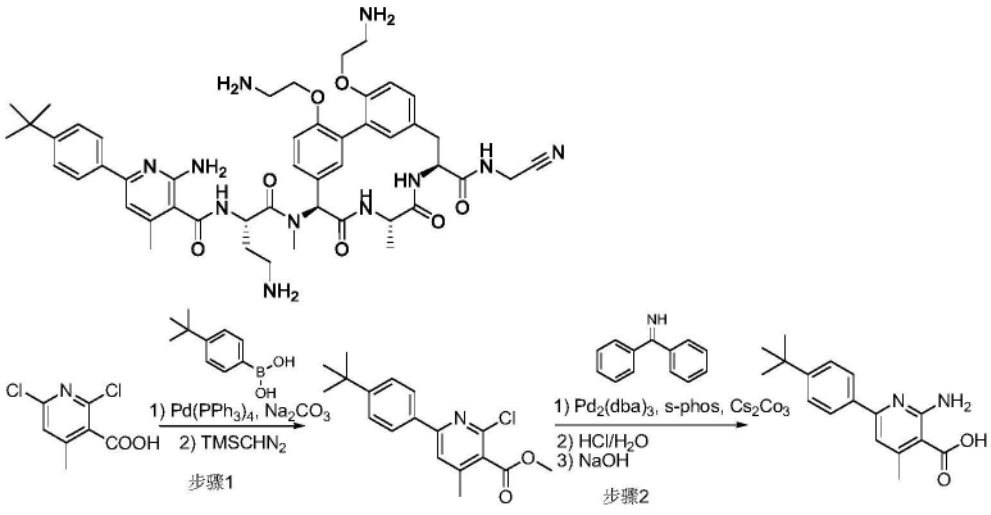
;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(brs,3H),8.03-7.98(m,1H),7.92-7.80(m,2H),7.49(d,J=7.6Hz,2H),7.33-7.21(m,2H),7.16-7.05(m,3H),6.86(d,J=1.6Hz,2H),6.78(s,1H),6.44(s,1H),5.12-5.09(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.24-4.14(m,6H),3.37-3.36(m,1H),3.20-3.11(m,7H),2.89(s,3H),2.34-2.16(m,2H),1.37(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[2212] 实施例213:化合物413的合成

[2213] 

[2214] 化合物413(甲酸盐)通过利用与实施例211所述类似的方法由101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.658min,$[M+H]^+$=904.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.42(brs,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.25(d,J=8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),7.01(s,1H),6.92(d,J=2.0Hz,1H),6.83(s,1H),6.43(s,1H),5.11-5.05(m,1H),4.83-4.75(m,2H),4.32-4.23(m,4H),4.20(s,2H),3.28-3.08(m,8H),2.98(s,3H),2.59(s,3H),2.30-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.36(d,J=7.2Hz,3H)。

[2215] 实施例214:化合物414的合成

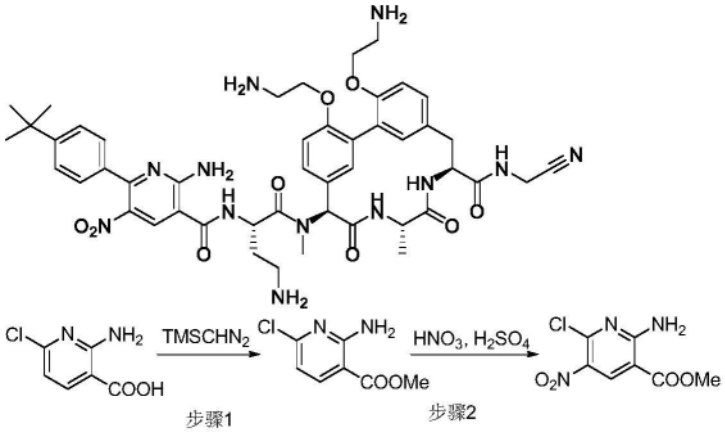
[2216] 

[2217] 步骤1-1:2-氨基-6-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基烟酸通过利用典型的Suzuki程序(如实施例H所述)以及实施例212和205中描述的方法由2,6-二氯-4-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.665min,$[M+H]^+$=284.9。

[2218] 化合物414(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-氨

基-6-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.669min,$[M+H]^+$=904.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.31(brs,2H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),7.45-7.38(m,2H),7.30-7.14(m,3H),7.06-6.95(m,3H),6.85(s,0.5H),6.82(s,0.5H),6.55(s,0.5H),6.48(s,0.5H),5.10-5.06(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.33-4.16(m,6H),3.30-2.95(m,8H)2.97(s,3H),2.29-2.16(m,5H),1.39(s,9H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

[2219] 实施例215:化合物415的合成

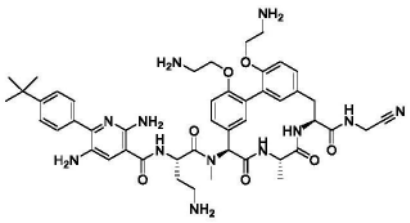
[2220] 

[2221] 步骤1:按照与实施例212步骤1所述类似的程序,将2-氨基-6-氯烟酸转化为呈白色固体的2-氨基-6-氯烟酸甲酯。

[2222] 步骤2:将2-氨基-6-氯烟酸甲酯(300mg,1.6mmol)和HNO_3(80μL,1.9mmol)在硫酸(10mL)中的混合物在0℃下搅拌1h。除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(50mL)中,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的10%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-氨基-6-氯-5-硝基烟酸甲酯(150mg,40%产率)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=232.0。

[2223] 化合物415(甲酸盐)通过利用与实施例158所述类似的方法由化合物101-K和2-氨基-6-氯-5-硝基烟酸甲酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.728min,$[M+H]^+$=935.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.47(brs,2H),7.54-7.47(m,3H),7.43-7.36(m,2H),7.31-7.17(m,3H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),6.94(s,1H),6.80(s,1H),6.39(brs,1H),5.17-5.13(m,1H),4.62-4.55(m,2H),4.28-4.18(m,6H),3.28-3.10(m,8H),2.91(s,3H),2.35-2.31(m,1H),2.26-2.18(m,1H),1.39(s,9H),1.38(t,J=7.2Hz,3H)。

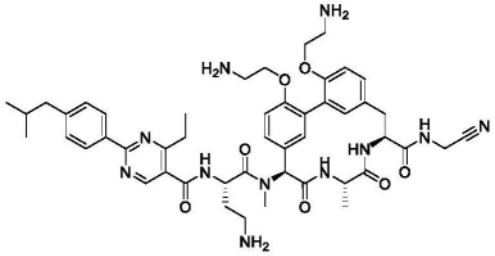
[2224] 实施例216:化合物416的合成

[2225] 

[2226] 化合物416(甲酸盐)通过利用与实施例215所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.653min,$[M+H]^+$=905.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.40(brs,2H),7.55-7.47(m,5H),7.32-7.15(m,3H),7.11(d,J=8.8Hz,1H),6.86(s,1H),6.75(s,1H),6.47(brs,1H),5.08-5.03(m,1H),4.79-4.73(m,2H),4.35-4.14(m,6H),3.40-3.35(m,

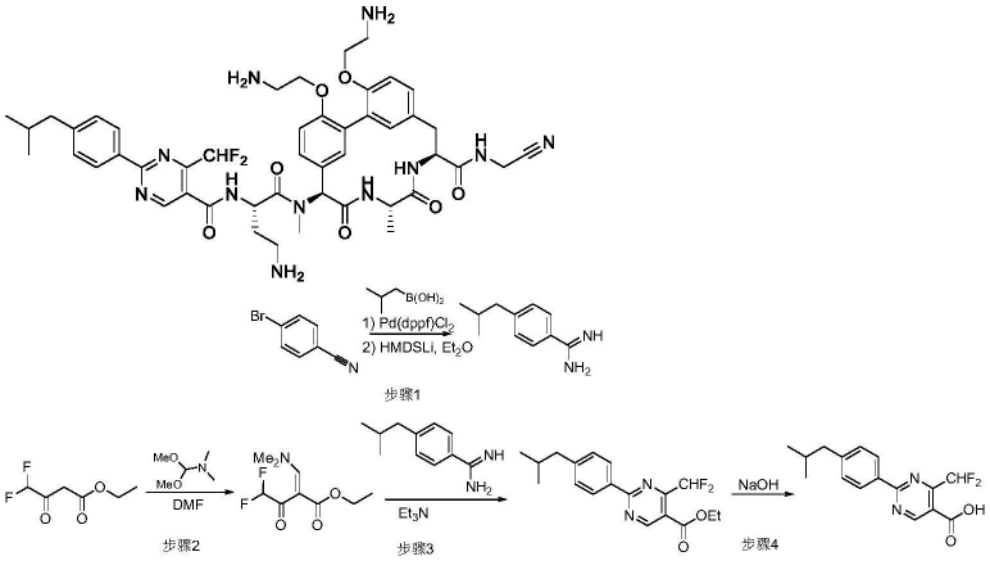
1H),3.23-3.00(m,7H),2.91(s,3H),2.36-2.13(m,2H),1.38(d,J＝7.2Hz,3H),1.37(s,9H)。

[2227] 实施例217:化合物417的合成

[2228] 

[2229] 化合物417(甲酸盐)通过利用与实施例26所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.749min,$[M+H]^+$＝904.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.74(s,1H),8.49(brs,1H),8.34(d,J＝8.0Hz,2H),7.33-7.28(m,3H),7.22-7.18(m,2H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(d,J＝1.6Hz,1H),6.77(s,1H),6.42(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.26-4.19(m,6H),3.26-2.95(m,13H),2.57(d,J＝6.4Hz,2H),2.34-2.25(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.97-1.90(m,1H),1.39-1.34(m,6H),0.94(d,J＝6.4Hz,6H)。

[2230] 实施例218:化合物418的合成

[2231] 

[2232] 步骤1:从4-溴苄腈开始,应用与实施例35所述类似的典型Suzuki和脒形成条件,得到呈无色油状物的4-异丁基苯甲脒。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.563min,$[M+H]^+$＝177.0。

[2233] 步骤2:(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯通过利用与实施例26所述类似的方法制备为黄色油状物。

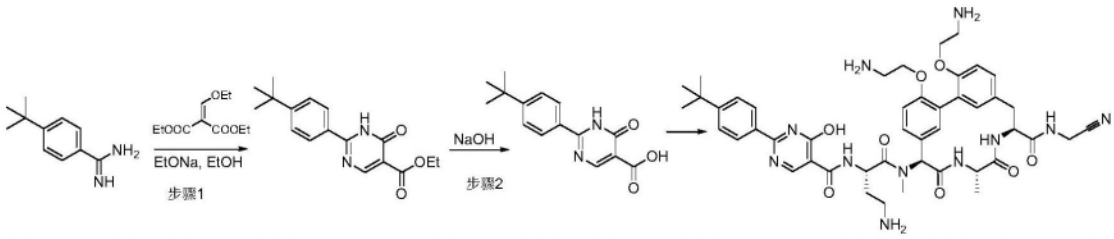
[2234] 步骤3:将(E)-2-((二甲基氨基)亚甲基)-4,4-二氟-3-氧代丁酸乙酯(400mg,1.8mmol)、4-异丁基苯甲脒(478mg,2.7mmol)和三乙胺(505μL,3.6mmol)在甲苯(15mL)中的混合物在110℃下搅拌1h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的0-2%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的4-(二氟甲基)-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-甲酸乙酯(500mg,83%产率)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ9.36(s,1H),8.49(d,J＝8.4Hz,2H),7.42(t,J

＝54Hz,1H),7.29(d,J＝8.4Hz,2H),4.47(q,J＝6.8Hz,2H),2.57(d,J＝7.2Hz,2H),1.99-1.88(m,1H),1.45(t,J＝6.8Hz,3H),1.29(d,J＝6.4Hz,6H)。

[2235] 步骤4:对4-(二氟甲基)-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的4-(二氟甲基)-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-甲酸。

[2236] 化合物418(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和4-(二氟甲基)-2-(4-异丁基苯基)嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.762min,$[M+H]^+$＝926.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ9.09(s,1H),8.48-8.44(m,3H),7.37-7.34(m,3H),7.29-7.25(m,1H),7.21(d,J＝8.0Hz,1H),7.15-7.11(m,1H),6.93(d,J＝2.4Hz,1H),6.84(s,1H),6.40(s,1H),5.24-5.21(m,1H),4.83-4.80(m,1H),4.30-4.17(m,7H),3.38-3.35(m,1H),3.26-3.12(m,8H),2.97(s,3H),2.61(d,J＝8.0Hz,3H),2.34-2.18(m,1H),1.99-1.96(m,1H),1.38(d,J＝6.8Hz,3H),0.97(d,J＝6.8Hz,6H)。

[2237] 实施例219:化合物419的合成

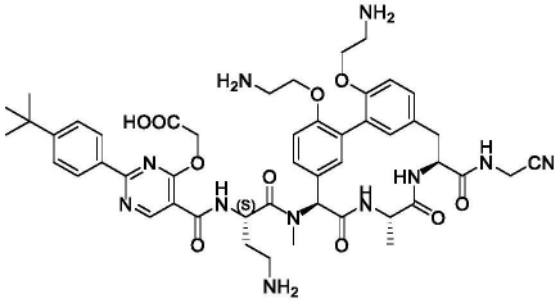
[2238] 

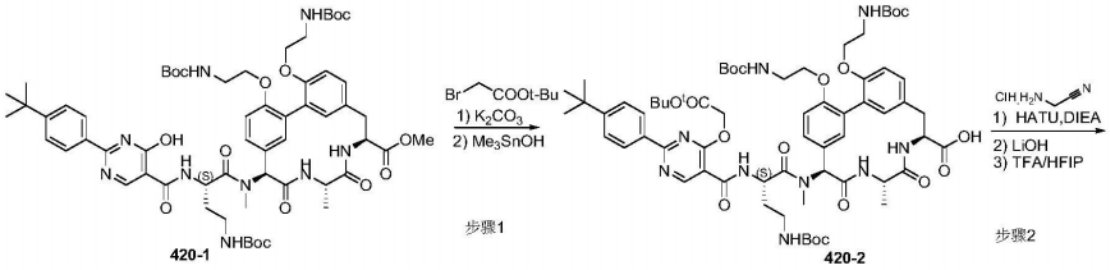
[2239] 步骤1:将4-(叔丁基)苯甲脒(4.0g,22.7mmol)、2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(4.9g,22.7mmol)和乙醇钠(1.7g,25.0mmol)在EtOH(10mL)中的混合物在60℃下搅拌1h。除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(100mL)中,其用盐水(100mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的40%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯(800mg,12%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.749min,$[M+H]^+$＝300.9。

[2240] 步骤2:对2-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸。

[2241] 化合物419(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.693min,$[M+H]^+$＝892.9;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.76(s,1H),8.50(brs,1H),8.07(d,J＝8.0Hz,2H),7.53(d,J＝8.0Hz,2H),7.30(d,J＝8.0Hz,1H),7.19(d,J＝8.0Hz,1H),7.14(d,J＝8.0Hz,1H),7.05(d,J＝8.0Hz,1H),6.86(brs,1H),6.78(s,1H),6.39(s,1H),5.21-5.17(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.21-4.16(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.15-3.10(m,7H),2.86(s,3H),2.33-2.28(m,1H),2.19-2.14(m,1H),1.37(s,9H),1.36(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2242] 实施例220:化合物420的合成

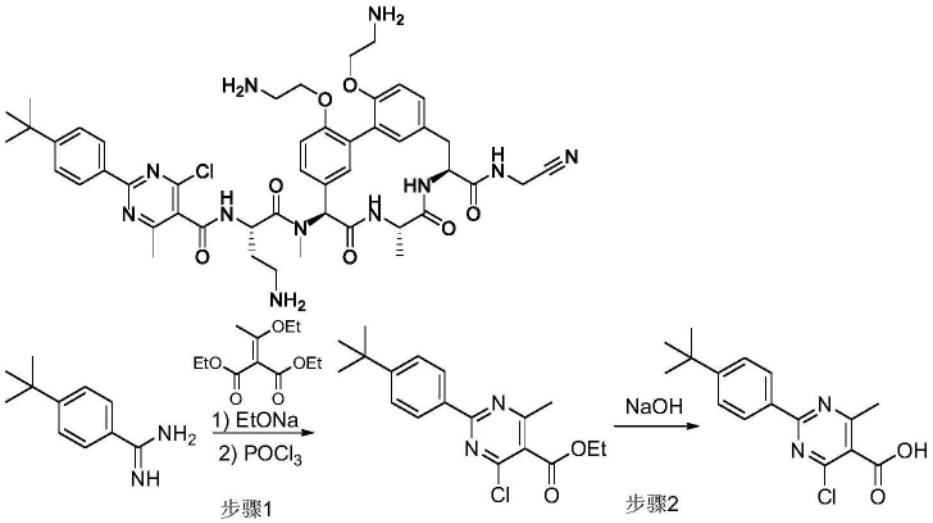
[2243] 

[2244] 

[2245] 步骤1:从化合物420-1(如实施例219所述)开始,应用典型的烷基化(如实施例21所述)和Me_3SnOH甲酯水解(如实施例N所述)条件,得到呈白色固体的化合物420-2。

[2246] 步骤2:从化合物420-2开始,应用如实施例G所述的典型酰胺偶合(HATU/DIEA)、酯水解(LiOH,THF/H_2O)和Boc去除(TFA/HFIP)条件,得到呈白色固体的化合物420(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.722,$[M+H]^+$=950.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.97(s,1H),8.43(brs,2H),8.35(d,J=8.0Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),6.87(s,1H),6.83(s,1H),6.47(s,1H),5.17-5.13(m,1H),4.82-4.71(m,4H),4.35-4.16(m,6H),3.29-3.08(m,8H),2.88(s,3H),2.45-2.30(m,1H),2.26-2.10(m,1H),1.36(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

[2247] 实施例221:化合物421的合成

[2248] 

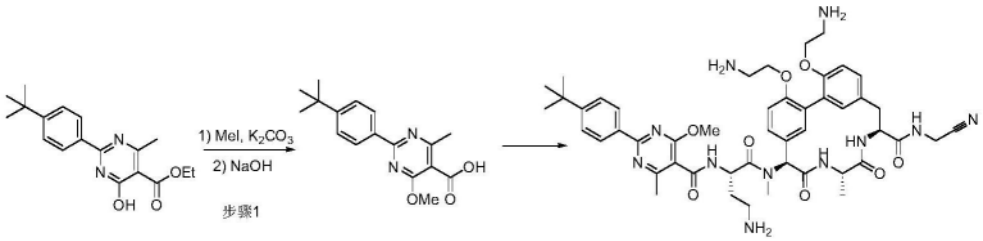
[2249] 步骤1:2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯通过利用典型的氯化($POCl_3$)条件(如实施例53所述)和实施例219所述的方法制备为黄色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.110min,$[M+H]^+$=332.9。

[2250] 步骤2:将2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(100mg,0.30mmol)

和NaOH(60mg,1.5mmol)在THF/H_2O(15mL,v/v=2/1)中的混合物在20℃下搅拌1h。用饱和$KHSO_4$水溶液将反应调节至pH=4,然后用EtOAc(3x 20mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过反相HPLC纯化(乙腈50-80%/0.05%HCl水溶液),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸(60mg,66%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.965min,$[M+H]^+$=304.9。

[2251] 化合物421(三氟乙酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.727min,$[M+H]^+$=924.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.35(d,J=8.4Hz,2H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.15(m,3H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.91(s,1H),6.79(s,1H),6.39(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.80-4.75(m,2H),4.30-4.05(m,6H),3.25-3.10(m,8H),2.99(s,3H),2.59(s,3H),2.35-2.05(m,2H),1.38(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

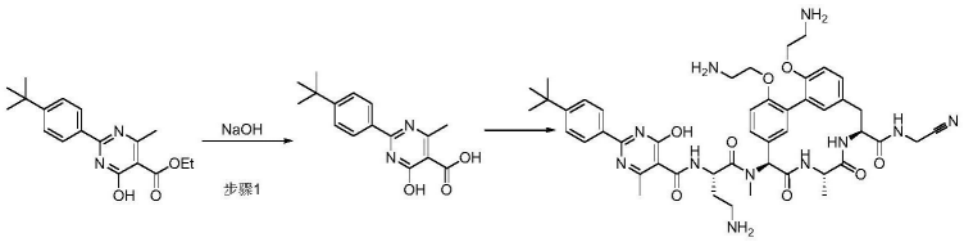
[2252] 实施例222:化合物422的合成

[2253] 

[2254] 步骤1:从2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例221中描述)开始,应用典型的烷基化(如实施例21所述)和酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.815min,$[M+H]^+$=300.9。

[2255] 化合物422(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲氧基-6-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.727min,$[M+H]^+$=920.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),8.36(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.32-7.28(m,1H),7.16-7.26(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(d,J=2.4Hz,1H),6.81(s,1H),6.36(s,1H),5.23-5.20(m,1H),4.84-4.78(m,2H),4.30-4.10(m,6H),4.11(s,3H),3.25-3.09(m,8H),2.96(s,3H),2.51(s,3H),2.30-2.20(m,1H),2.20-2.09(m,1H),1.38(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

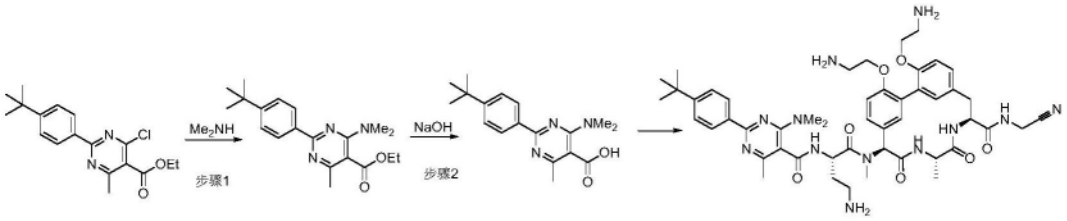
[2256] 实施例223:化合物423的合成

[2257] 

[2258] 步骤1:对2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例221中描述)施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-羟基-6-甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.788min,$[M+H]^+$=286.9。

[2259] 化合物423(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-羟基-6-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=906.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.44(brs,1H),7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.8Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.86(s,1H),6.75(s,1H),6.38(s,1H),5.20-5.10(m,1H),4.79-4.75(m,1H),4.40-4.10(m,7H),3.25-3.05(m,8H),2.91(s,3H),2.57(s,3H),2.35-2.20(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.38(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[2260] 实施例224:化合物424的合成

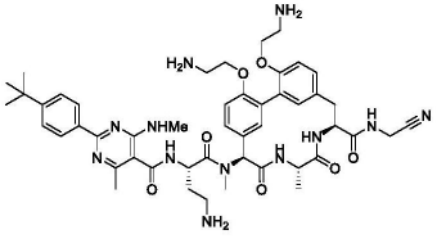
[2261] 

[2262] 步骤1:将2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例221中描述,40mg,0.12mmol)、Me_2NH(33mg,H_2O中33%w/w,0.24mmol)和DIEA(31mg,0.24mmol)在DMF(5mL)中的混合物在70℃下搅拌3h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(20mL)吸收,其用盐水(2x 20mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的30%EtOAc,R_f=0.5),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(30mg,73%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.811min,$[M+H]^+$=342.0。

[2263] 步骤2:对2-(4-(叔丁基)苯基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,如实施例H所述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.769min,$[M+H]^+$=313.9。

[2264] 化合物424(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-(二甲基氨基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=933.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),8.23(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.25-7.07(m,3H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(d,J=2.4Hz,1H),6.79(s,1H),6.43(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.86-4.77(m,2H),4.30-4.10(m,6H),3.40-3.32(m,1H),3.24(s,6H),3.23-3.13(m,7H),3.00(s,3H),2.44(s,3H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.41(s,9H),1.37(d,J=7.2Hz,3H)。

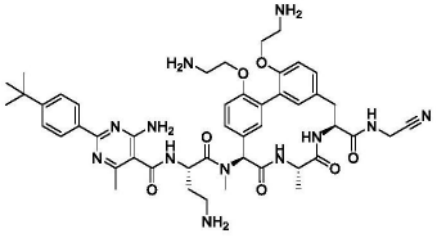
[2265] 实施例225:化合物425的合成

[2266] 

[2267] 化合物425(甲酸盐)通过利用与实施例224所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.690min,$[M+H]^+$=919.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(brs,2H),8.27(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),

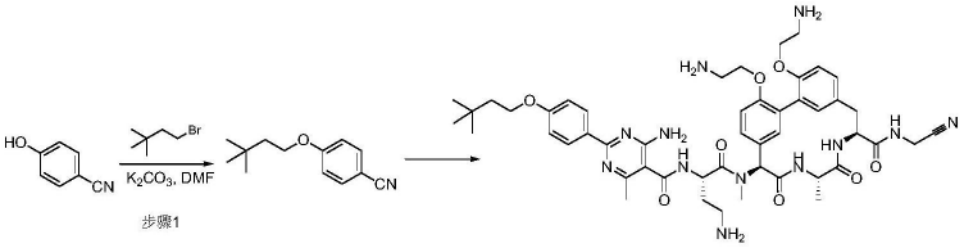
7.19(d,J＝8.0Hz,1H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),6.91(d,J＝2.4Hz,1H),6.83(s,1H),6.45(s,1H),5.09-5.07(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.05(m,6H),3.30-3.05(m,11H),2.97(s,3H),2.43(s,3H),2.30-2.05(m,2H),1.37(brs,12H)。

[2268] 实施例226:化合物426的合成

[2269] 

[2270] 化合物226(三氟乙酸盐)通过利用与实施例224所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.660min,$[M+H]^+$＝905.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.20(d,J＝8.4Hz,2H),7.50(d,J＝8.4Hz,2H),7.33(d,J＝8.8Hz,1H),7.25-7.15(m,2H),7.09(d,J＝8.8Hz,1H),6.90(d,J＝2.4Hz,1H),6.81(s,1H),6.44(s,1H),5.15-5.10(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.10(m,6H),3.40-3.35(m,1H),3.25-3.05(m,7H),2.97(s,3H),2.45(s,3H),2.25-2.05(m,2H),1.41(s,9H),1.36(d,J＝7.2Hz,3H)。

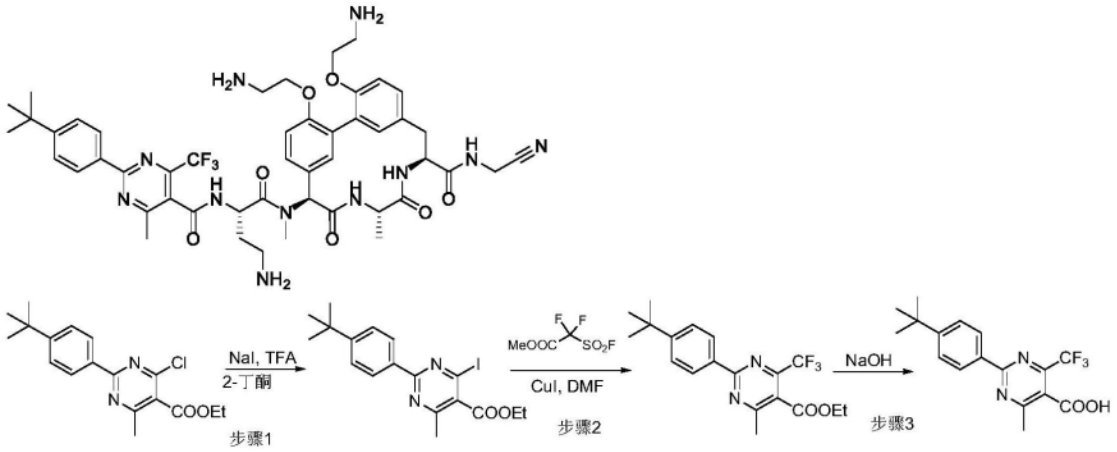
[2271] 实施例227:化合物427的合成

[2272] 

[2273] 步骤1:对4-羟基苄腈施加典型的烷基化条件(如实施例21所述),得到呈无色油状物的4-(3,3-二甲基丁氧基)苄腈。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.55(d,J＝8.8Hz,2H),6.93(d,J＝8.8Hz,2H),4.06(t,J＝7.2Hz,2H),1.74(t,J＝7.2Hz,2H),0.99(s,3H)。

[2274] 化合物427(甲酸盐)通过利用与实施例35、221和226所述类似的方法由化合物101-K和4-(3,3-二甲基丁氧基)苄腈制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.711min,$[M+H]^+$＝949.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(brs,1H),8.24-8.13(m,2H),7.35-7.29(m,1H),7.24-7.17(m,2H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.00-6.93(m,2H),6.89(s,1H),6.76(brs,1H),6.51(br s,1H),5.10-5.05(m,1H),4.86-4.78(m,2H),4.30-4.16(m,6H),4.12(t,J＝7.2Hz,2H),3.28-3.24(m,4H),3.17-3.00(m,4H),2.95(s,3H),2.45-2.37(m,3H),2.29-2.10(m,2H),1.75(t,J＝7.2Hz,2H),1.47-1.32(m,3H),1.03(s,9H)。

[2275] 实施例228:化合物428的合成

[2276] 

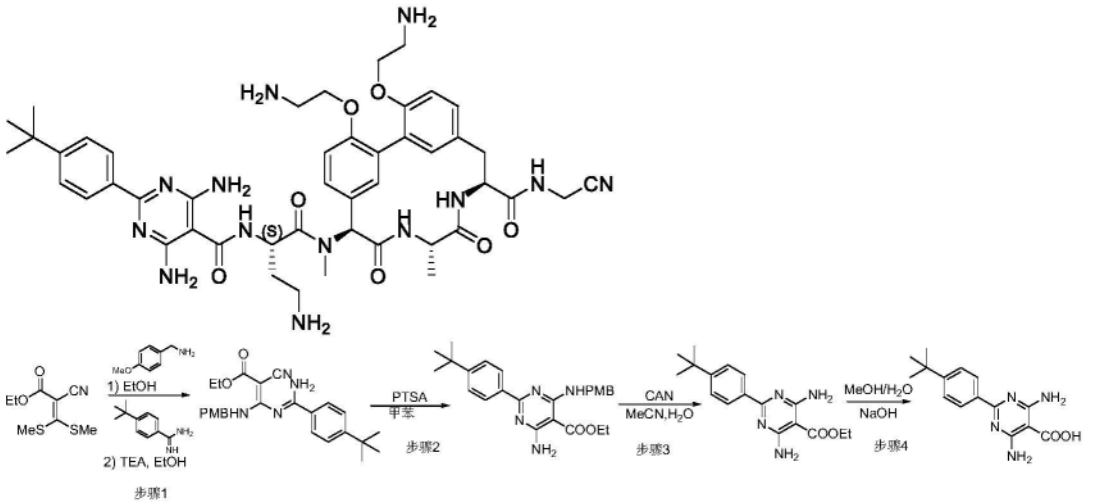
[2277] 步骤1:将2-(4-(叔丁基)苯基)-4-氯-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(实施例221中描述,500mg,1.5mmol)、NaI(4.5g,30mmol)和TFA(856mg,7.5mmol)在2-丁酮(3mL)中的混合物在60℃下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(50mL)中,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的20%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-碘-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(400mg,63%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.160min,$[M+H]^+$=424.9。

[2278] 步骤2:将2-(4-(叔丁基)苯基)-4-碘-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(50mg,0.12mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(57mg,0.30mmol)和CuI(34mg,0.18mmol)在DMF(2mL)中的混合物在80℃下搅拌15h。除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(20mL)中,其用盐水(2x 20mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚中的20%EtOAc,R_f=0.6),得到呈无色油状物的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯(25mg,58%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.150min,$[M+H]^+$=367.0。

[2279] 步骤3:对2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.020min,$[M+H]^+$=339.0。

[2280] 化合物428(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.750min,$[M+H]^+$=958.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.42(d,J=8.4Hz,2H),7.58(d,J=8.4Hz,2H),7.30-7.19(m,3H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.90(s,1H),6.79(s,1H),6.40(s,1H),5.26-5.23(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.35-4.10(m,7H),3.33-3.09(m,8H),3.00(s,3H),2.40-2.20(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.39(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2281] 实施例229:化合物429的合成

[2282] 

[2283] 步骤1:将2-氰基-3,3-双(甲基硫基)丙烯酸乙酯(900mg,4.1mmol)和(4-甲氧基苯基)甲胺(682mg,5.0mmol)在EtOH(16mL)中的溶液在60℃下搅拌2h。将混合物冷却至0℃后,添加4-(叔丁基)苯甲脒(725mg,4.1mmol)和三乙胺(1.71mL,12.3mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌22h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(40mL)吸收,其用盐水(40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,并将残余物通过制备型反相HPLC纯化,得到呈白色固体的(E)-3-((Z)-(氨基(4-(叔丁基)苯基)亚甲基)氨基)-2-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)丙烯酸乙酯(220mg,17.5%产率)。

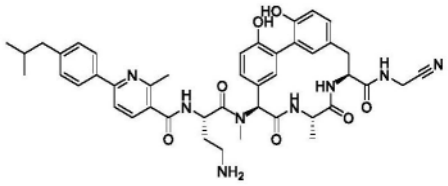
[2284] 步骤2:将(E)-3-((Z)-(氨基(4-(叔丁基)苯基)亚甲基)氨基)-2-氰基-3-((4-甲氧基苄基)氨基)丙烯酸乙酯(250mg,0.58mmol)和p-TsOH(5.0mg,0.03mmol)在甲苯(8mL)中的溶液在N_2、110℃下搅拌3天。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(40mL)吸收,其用盐水(40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并将残余物通过制备型TLC纯化(洗脱液:EtOAc:石油醚=1:3,Rf=0.5),得到呈白色固体的4-氨基-2-(4-(叔丁基)苯基)-6-((4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(130mg,52%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.809min,$[M+H]^+$=435.1。

[2285] 步骤3:将4-氨基-2-(4-(叔丁基)苯基)-6-((4-甲氧基苄基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(120mg,0.28mmol)和$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$(454mg,0.83mmol)在MeCN/H_2O(0.4mL,v/v=1/1)中的溶液在0℃下搅拌30min。将反应用饱和Na_2CO_3(15mL)洗涤,其用EtOAc(3x 15mL)萃取。将合并的有机层浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(EtOAc:石油醚=1:3),得到4,6-二氨基-2-(4-(叔丁基)苯基)嘧啶-5-甲酸乙酯(15mg,17%产率)。步骤4:对4,6-二氨基-2-(4-(叔丁基)苯基)嘧啶-5-甲酸乙酯施加典型的酯水解条件(NaOH,MeOH/H_2O,实施例H中描述),得到呈白色固体的4,6-二氨基-2-(4-(叔丁基)苯基)嘧啶-5-甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.902min,$[M+H]^+$=286.9。

[2286] 化合物429(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-K和2-(4-(叔丁基)苯基)-4-甲基-6-(三氟甲基)嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.676min,$[M+H]^+$=906.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.34(brs,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),8.07(d,J=8.0Hz,1H),7.47(t,J=8.8Hz,2H),7.34-7.28(m,2H),7.21-7.18(m,2H),7.11-7.06(m,2H),6.89-6.77(m,1H),6.51-6.48(m,1H),5.17-5.10(m,1H),4.80-4.72(m,2H),4.30-4.05(m,4H),4.17(s,2H),3.28-2.90(m,11H),2.26-2.18(m,1H),2.16-

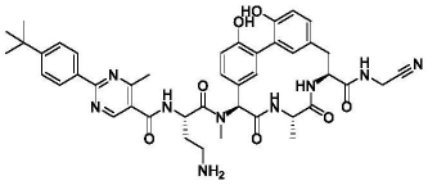
2.10(m,1H),1.42(s,9H),1.41(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2287] 实施例230:化合物430的合成

[2288] 

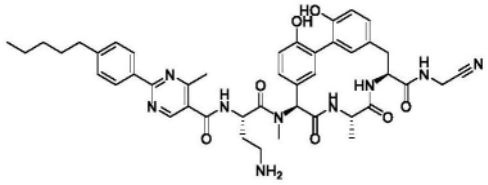
[2289] 化合物430(三氟乙酸盐)通过利用与实施例5和实施例0所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.791min,$[M+H]^+$＝803.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.86(d,J＝8.0Hz,2H),7.74(d,J＝8.0Hz,1H),7.67(d,J＝8.0Hz,1H),7.27(d,J＝8.0Hz,2H),7.16(d,J＝8.0Hz,1H),7.08-6.91(m,4H),6.91(s,1H),6.86(s,1H),6.47(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.68-4.57(m,2H),4.20(s,2H),3.17-3.05(m,4H),2.93(s,3H),2.68(s,3H),2.55(d,J＝6.8Hz,2H),2.33-2.24(m,1H),2.20-2.11(m,1H),1.96-1.87(m,1H),1.36(d,J＝6.4Hz,3H),0.94(d,J＝6.4Hz,6H)。

[2290] 实施例231:化合物431的合成

[2291] 

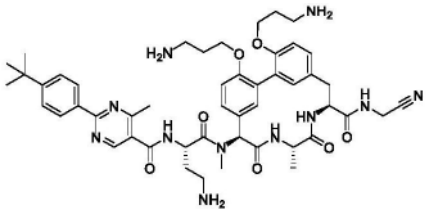
[2292] 化合物431(甲酸盐)通过利用与实施例J和实施例0所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.814min,$[M+H]^+$＝804.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.80(s,1H),8.50(br s,1H),8.23(d,J＝8.0Hz,2H),8.51(d,J＝8.0Hz,2H),7.20-7.02(m,3H),6.99(d,J＝8.0Hz,1H),6.93(s,1H),6.86(s,1H),6.75(s,1H),5.21-5.15(m,1H),4.83-4.77(m,1H),4.60-4.54(m,1H),4.27(s,2H),3.20-2.85(m,4H),2.96(s,3H),2.55(s,3H),2.32-2.19(m,2H),1.45(s,9H),1.39(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2293] 实施例232:化合物432的合成

[2294] 

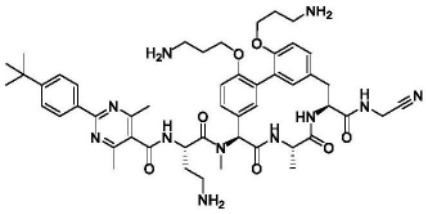
[2295] 化合物432(三氟乙酸盐)通过利用与实施例0所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.833min,$[M+H]^+$＝818.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.80(s,1H),8.28(d,J＝7.6Hz,2H),7.31(d,J＝7.6Hz,2H),7.13(d,J＝7.6Hz,1H),7.05-6.90(m,3H),6.87-6.78(m,2H),6.53(s,1H),5.19-5.11(m,1H),4.70-4.50(m,2H),4.23(s,2H),3.20-3.09(m,2H),3.07-2.99(m,2H),2.95(s,3H),2.73-2.65(m,2H),2.62(s,3H),2.29-2.20(m,1H),2.18-2.12(m,1H),1.72-1.59(m,2H),1.39-1.29(m,7H),0.94(br s,3H)。

[2296] 实施例233:化合物433的合成

[2297] 

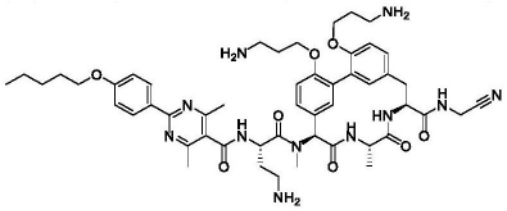
[2298] 化合物433(甲酸盐)通过利用与实施例J和实施例O所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.731min,$[M+H]^+$=918.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.79(s,1H),8.52(br s,2H),8.37(d,J=8.8Hz,2H),7.55(d,J=8.0Hz,2H),7.31-7.28(m,1H),7.20-7.17(m,2H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=8.0Hz,1H),6.84(d,J=3.2Hz,1H),6.73(s,1H),6.38(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.26-4.02(m,4H),4.20(s,2H),3.40-3.30(m,1H),3.14-3.06(m,3H),2.99-2.93(m,4H),2.97(s,3H),2.69(s,3H),2.31-2.00(m,4H),1.38(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H).

[2299] 实施例234:化合物434的合成

[2300] 

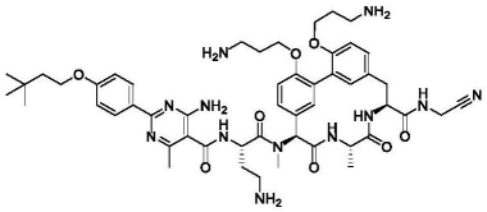
[2301] 化合物434(甲酸盐)通过利用与实施例53和实施例O所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.602min,$[M+H]^+$=932.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,2H),8.27(d,J=8.8Hz,2H),7.50(d,J=8.8Hz,2H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.15(d,J=8.8Hz,2H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.63(s,1H),6.48(s,1H),5.27-5.23(m,1H),4.77-4.74(m,2H),4.28-4.04(m,4H),4.22(s,2H),3.12(t,J=7.9Hz,2H),3.08-2.97(m,6H),3.03(s,3H),2.52(s,6H),2.32-2.24(m,1H),2.19-2.03(m,4H),1.38(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2302] 实施例235:化合物435的合成

[2303] 

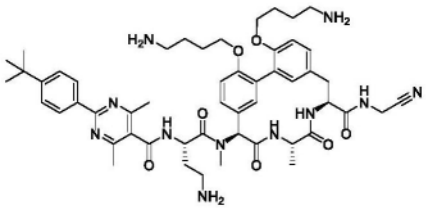
[2304] 化合物435(甲酸盐)通过利用与实施例128和实施例O所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.626min,$[M+H]^+$=962.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,2H),8.25(d,J=8.4Hz,2H),7.28-7.24(m,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.10(br s,1H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),6.82(s,1H),6.58(s,1H),6.53(s,1H),5.30-5.23(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.32-4.19(m,4H),4.08-4.04(m,4H),3.13(t,J=7.6Hz,2H),3.11-2.92(m,6H),3.03(s,3H),2.47(s,6H),2.31-2.23(m,1H),2.19-2.16(m,1H),2.14-1.99(m,4H),1.87-1.78(m,2H),1.53-1.41(m,4H),1.34(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.2Hz,3H)。

[2305] 实施例236:化合物436的合成

[2306] 

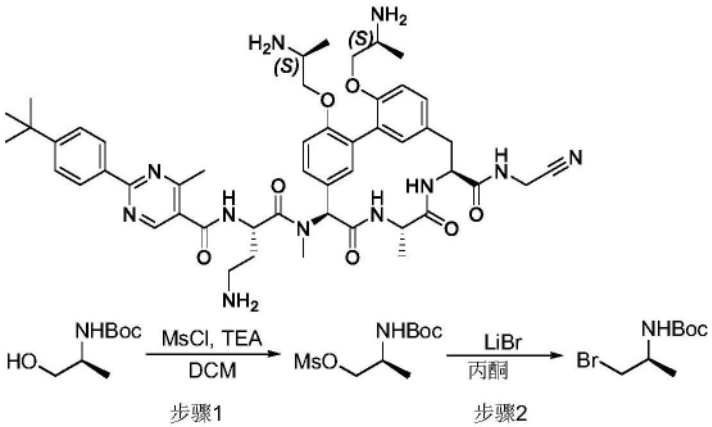
[2307] 化合物436(甲酸盐)通过利用与实施例226和实施例0所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.722min,$[M+H]^+$=977.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.46(br s,1H),8.24(d,J=8.8Hz,2H),7.32-7.29(m,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,2H),6.85(s,1H),6.76(s,1H),6.42(s,1H),5.12-5.05(m,1H),4.79-4.75(m,2H),4.29-4.03(m,8H),3.40-3.30(m,2H),3.15-2.85(m,6H),2.94(s,3H),2.44(s,3H),2.30-1.98(m,2H),1.75(t,J=7.2Hz,2H),1.40-1.30(m,4H),1.02(s,9H)。

[2308] 实施例237:化合物437的合成

[2309] 

[2310] 化合物437(甲酸盐)通过利用与实施例53和实施例0所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.724min,$[M+H]^+$=960.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.53(br s,2H),8.23(d,J=8.0Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.13(d,J=8.0Hz,1H),7.00-6.97(m,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),6.56(s,1H),6.51(s,1H),5.30-5.27(m,1H),4.79-4.74(m,2H),4.21(s,2H),4.19-4.00(m,4H),3.11(t,J=8.0Hz,2H),3.02(s,3H),2.97-2.84(m,6H),2.47(s,6H),2.32-2.23(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.88-1.72(m,8H),1.39(s,9H),1.34(d,J=7.2Hz,3H)。

[2311] 实施例238:化合物438的合成

[2312] 

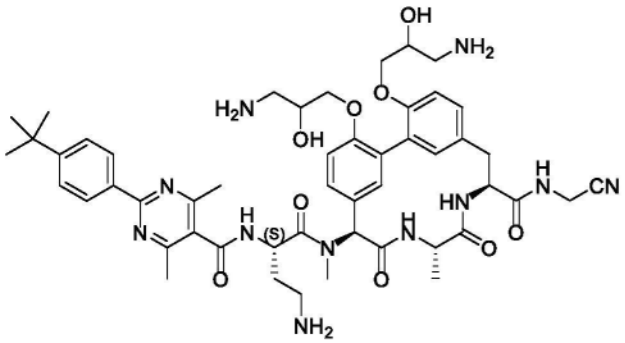
[2313] 步骤1:在0℃下向(S)-2-羟基-1-甲基乙基氨基甲酸叔丁酯(3.9g,22.3mmol)和三乙胺(5.6g,55.6mmol)在DCM(30mL)中的溶液中逐滴添加甲磺酰氯(3.77g,32.9mmol)。将所得混合物在搅拌的同时逐渐升温,并在20℃下搅拌6h。将反应用DCM(40mL)稀释,其用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物在硅胶柱上纯

化，用石油醚中的0-20％EtOAc洗脱，得到呈白色固体的(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙基甲磺酸酯(3.0g，53％产率)。

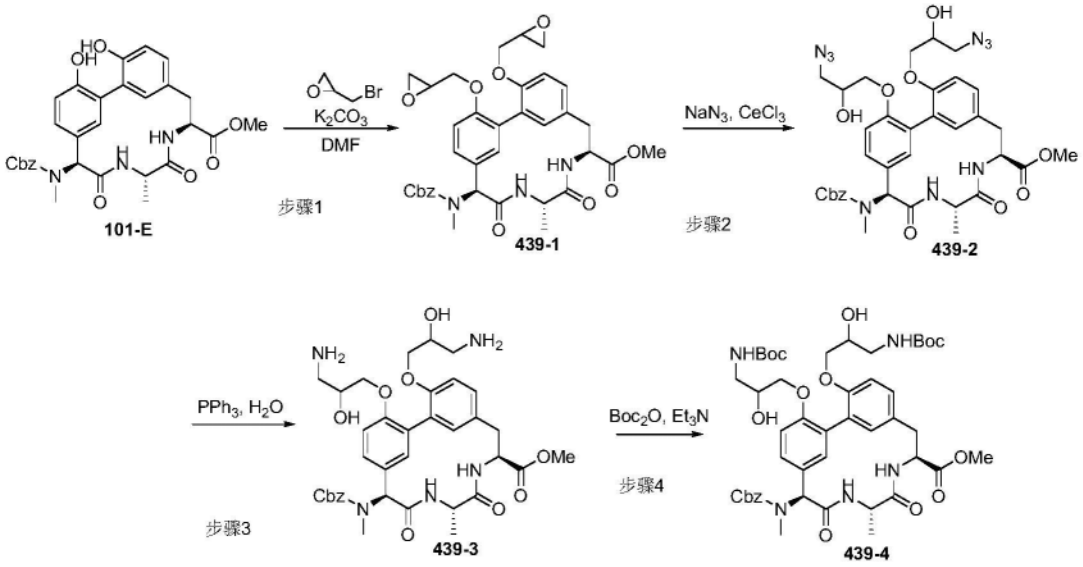
[2314] 步骤2：将(S)-2-(叔丁氧羰基氨基)丙基甲磺酸酯(3.0g，11.8mmol)和LiBr(4.1g，47.4mmol)在丙酮(10mL)中的溶液在25℃下搅拌16h。将反应用EtOAc(40mL)稀释，并用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将残余物在硅胶柱上纯化，用石油醚中的0-20％EtOAc洗脱，得到呈白色固体的N-(S)-2-溴-1-甲基-乙基氨基甲酸叔丁酯(1.8g，64％产率)。

[2315] 化合物438(甲酸盐)通过利用与实施例J和实施例O所述类似的方法由N-(S)-2-溴-1-甲基-乙基氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.733min，$[M+H]^+$＝918.5；^1H NMR(400MHz，MeOH-d_4)δ8.72(s，1H)，8.49(br s，3H)，8.24(d，J＝8.4Hz，2H)，7.52(d，J＝8.4Hz，2H)，7.32(d，J＝8.4Hz，1H)，7.24(d，J＝8.4Hz，1H)，7.15-7.05(m，2H)，6.84(s，1H)，6.58(br s，2H)，5.25-5.15(m，1H)，4.80-4.65(m，2H)，4.25-4.00(m，4H)，4.20(s，2H)，3.65-3.45(m，2H)，3.20-3.00(m，4H)，2.97(s，3H)，2.65(s，3H)，2.35-2.15(m，2H)，1.39(s，9H)，1.36(d，J＝7.2Hz，3H)，1.34(d，J＝7.2Hz，3H)，1.23(d，J＝6.4Hz，3H)。

[2316] 实施例239：化合物439的合成



[2317]



[2318] 步骤1：将化合物101-E(300mg，0.53mmol)、2-(溴甲基)环氧乙烷(732mg，5.3mmol)和K_2CO_3(738mg，5.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物在50℃下搅拌4h。将反应用EtOAc(100mL)吸收，其用盐水(3x 100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥，浓缩，并将残余物通过制备型反相HPLC纯化(水(0.225％甲酸)-乙腈)，得到呈白色固体的化合物439-1(200mg，56％产率)。LCMS(方法5-95AB，ESI)：t_R＝0.868min，$[M+H]^+$＝674.3。

[2319] 步骤2:将化合物439-1(300mg,0.45mmol)、叠氮钠(675mg,10.3mmol)和$CeCl_3$(56mg,0.22mmol)在乙腈(9mL)中的溶液在75℃下搅拌12h。将反应混合物用EtOAc(50ml)吸收,其用饱和Na_2CO_3水溶液(30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,Rf=0.4),得到呈白色固体的化合物439-2(175mg,48%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.883min,$[M+H]^+$=760.2。

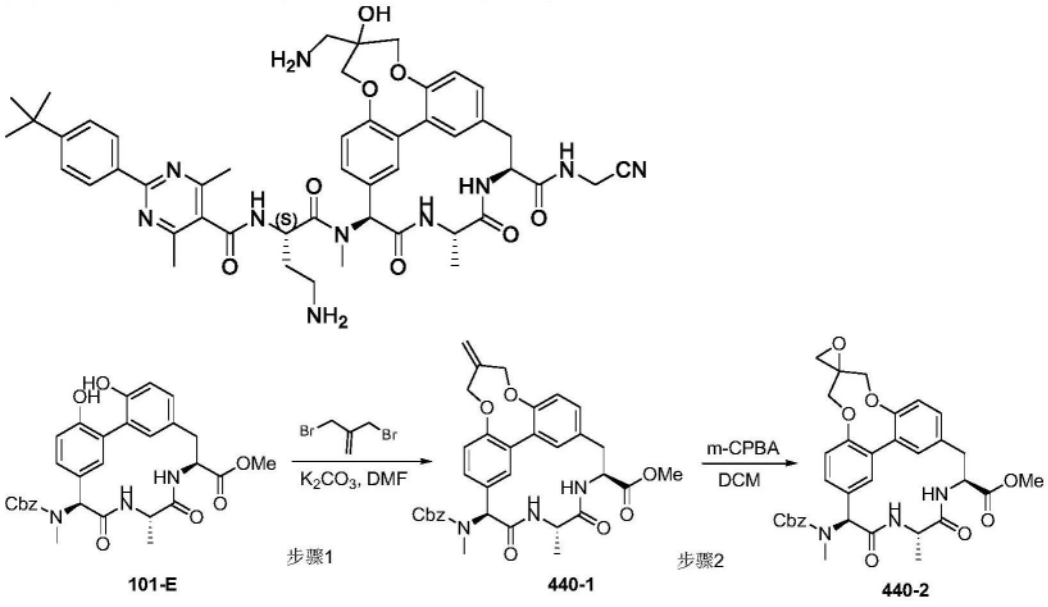
[2320] 步骤3:将化合物439-2(175mg,0.23mmol)和PPh_3(104mg,0.39mmol)在THF/H_2O(11mL,v/v=10/1)中的溶液在50℃下搅拌12h。将反应混合物用EtOAc(50mL)吸收,其用饱和Na_2CO_3水溶液(30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,Rf=0.5),得到呈白色固体的化合物439-3(165mg,99%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.694min,$[M+H]^+$=708.3。

[2321] 步骤4:将化合物439-3(165mg,0.23mmol)、Boc_2O(109mg,0.50mmol)和三乙胺(60mg,0.59mmol)在DCM(5mL)中的溶液在20℃下搅拌12h。减压除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(30mL)中,其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,然后将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,Rf=0.3),得到呈白色固体的化合物439-4(150mg,70%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.908min,$[M+Na]^+$=930.5。

[2322] 化合物439(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物439-4制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.720min,$[M+H]^+$=964.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,2H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.28-7.20(m,2H),7.02(d,J=8.0Hz,2H),6.80(s,1H),6.61(s,1H),6.49(s,1H),5.36-5.20(m,1H),4.82-4.60(m,2H),4.30-3.90(m,6H),4.20(s,2H),3.20-2.60(m,11H),2.46(s,6H),2.35-2.23(m,1H),2.18-2.10(m,1H),1.39(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2323] 实施例240:化合物440的合成

[2324]



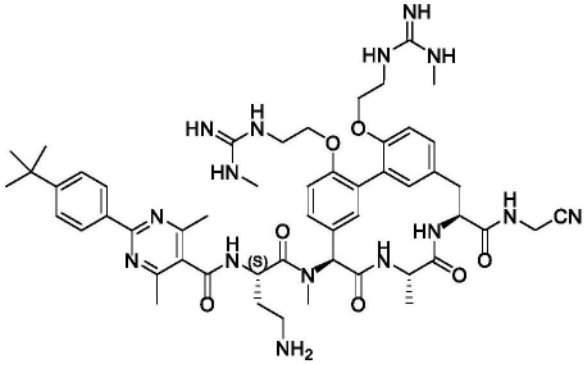
[2325] 步骤1:将化合物101-E(300mg,0.53mmol)、3-溴-2-(溴乙基)-1-丙烯(0.31mL,2.7mmol)和K_2CO_3(369mg,2.7mmol)在DMF(5mL)中的混合物在25℃下搅拌3h。将反应用EtOAc(30mL)吸收,其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的2%MeOH洗脱,Rf=0.3),得到呈白色固体的化合物440-1(300mg,92%

产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.906min,$[M+H]^+$=614.1。

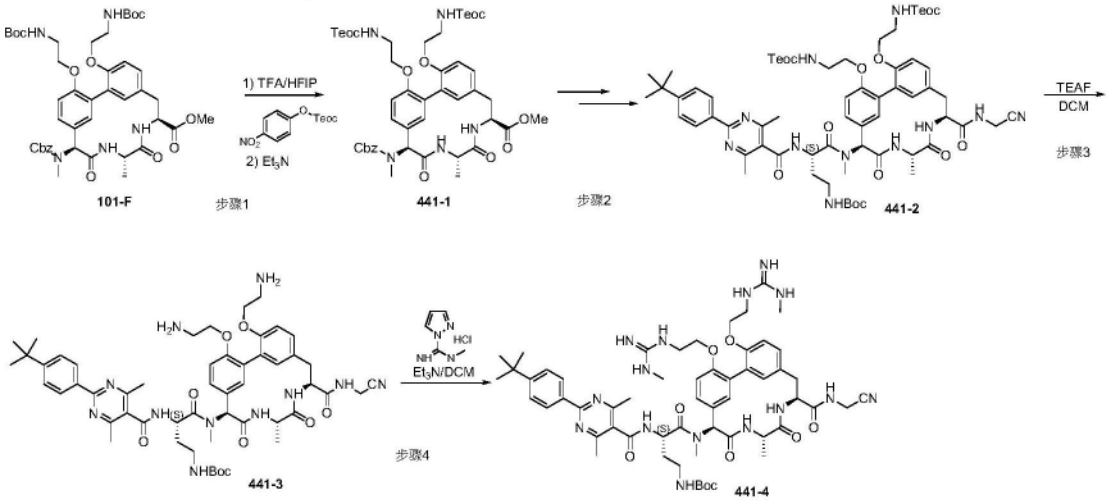
[2326] 步骤2:将化合物440-1(150mg,0.24mmol)和m-CPBA(422mg,2.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液在0℃下搅拌30min,然后在搅拌的同时升温至20℃,并在相同温度下搅拌12h。将混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液和盐水(各30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的3%MeOH洗脱,Rf=0.3),得到呈黄色固体的化合物440-2(120mg,78%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.759min,$[M+Na]^+$=652.1。

[2327] 化合物440(三氟乙酸盐)通过利用与实施例239所述类似的方法由化合物440-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.751min,$[M+H]^+$=903.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.32-8.20(m,2H),7.53-7.48(m,2H),7.45-7.10(m,4H),7.08(br s,1H),6.66(br s,1H),6.61(br s,1H),5.31-5.28(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.65-4.55(m,2H),4.49-4.45(m,3H),4.31-4.24(m,3H),3.15(t,J=6.8Hz,2H),3.06-2.89(m,2H),2.99(s,3H),2.51(br s,6H),2.30-2.15(m,2H),1.40(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[2328] 实施例241:化合物441的合成



[2329]



[2330] 步骤1:将化合物101-F(200mg,0.24mmol)在含5%TFA的HFIP(5mL)中的溶液在20℃下搅拌1h。减压除去挥发物,并将残余物添加至4-硝基苯基(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)碳酸酯(230mg,0.81mmol)和Et_3N(352mg,3.5mmol)在DCM(20mL)中的溶液。将所得混合物在20℃下搅拌16h。将反应用水(30mL)猝灭,并将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,Rf=0.3),得到呈黄色固体的化合物441-1(200mg,92%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.097min,$[M+Na]^+$=958.5。

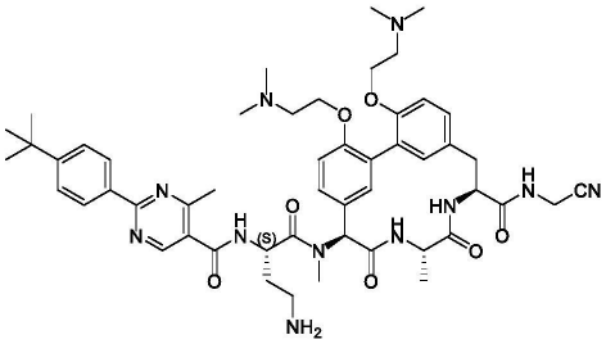
[2331] 步骤2:化合物441-2通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物441-1制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.204min,$[M+H]^+$=1294.0。

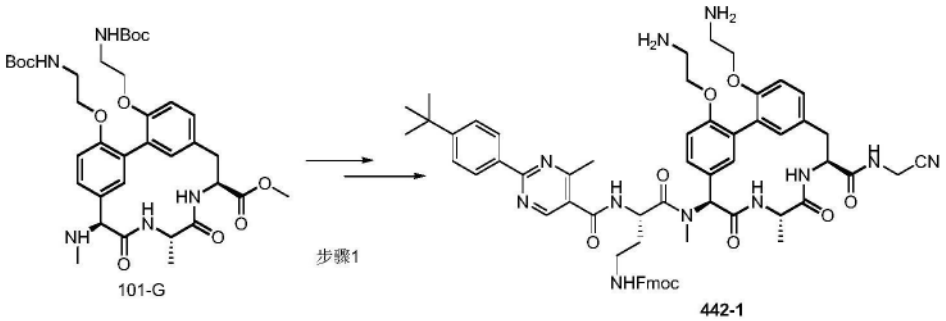
[2332] 步骤3:将化合物441-2(50mg,0.04mmol)和四丁基氟化铵(69mg,0.31mmol)在DMF(3mL)中的溶液在50℃下搅拌1.5h。将反应用EtOAc(50mL)稀释,其用盐水(2x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并真空蒸发,得到呈白色固体的化合物441-3(38mg,0.038mmol,98%产率),其直接用于下一步。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.814min,$[M+H]^+$=1004.7。

[2333] 步骤4:将化合物441-3(38mg,0.040mmol)、N-甲基吡唑-1-甲脒(19mg,0.15mmol)和Et_3N(57mg,0.57mmol)在DCM(2mL)中的溶液在20℃下搅拌2天。将反应用水(10mL)猝灭,其用EtOAc(3x 15mL)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%MeOH洗脱,Rf=0.1),得到呈白色固体的化合物441-4(20mg,45%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.699min,$[M+H]^+$=1116.6。

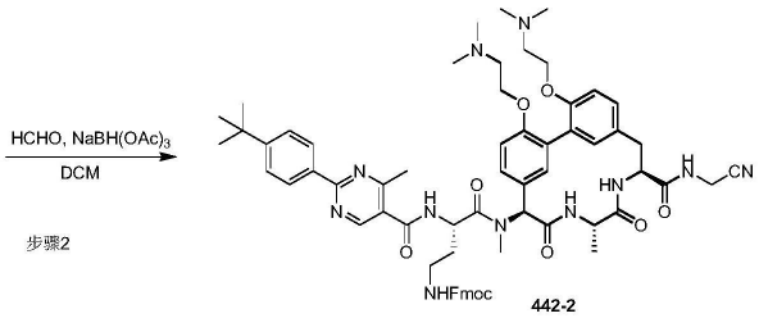
[2334] 步骤5:对化合物441-4施加典型的Boc去除条件(TFA/HFIP,实施例G中描述),得到呈白色固体的化合物440(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.723min,$[M+H]^+$=1016.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),8.34(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.37-7.00(m,4H),6.89(s,1H),6.77(s,1H),6.43(s,1H),5.23-5.19(m,1H),4.85-4.76(m,2H),4.25-4.00(m,4H),4.21(s,2H),3.73-3.42(m,4H),3.27-2.95(m,7H),2.67(s,3H),2.62(s,6H),2.60(s,3H),2.34-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.31(d,J=7.2Hz,3H)。

[2335] 实施例242:化合物442的合成

[2336] 



[2337]

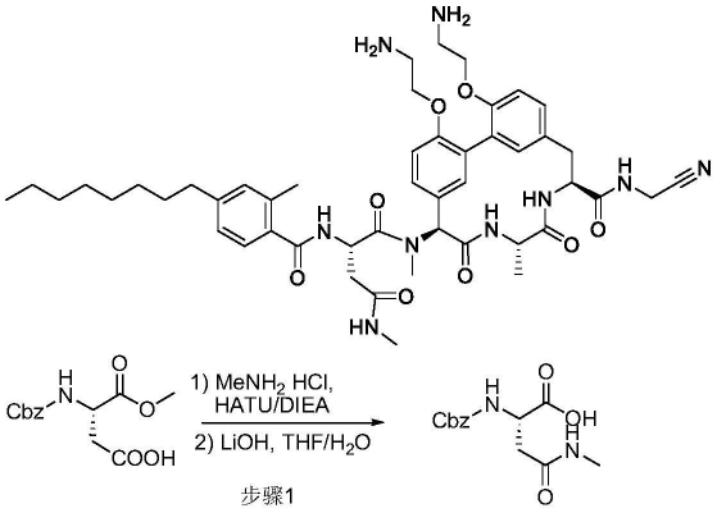


[2338] 步骤1:化合物442-1通过使用化合物101-G并利用与实施例J所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.865min,$[M+H]^+$=1113.9。

[2339] 步骤2:将化合物442-1(200mg,0.17mmol)和$(HCHO)_n$(104mg,3.45mmol)、三乙胺(72μL,0.52mmol)、乙酸(60μL,1.04mmol)和$NaBH_3CN$(217mg,3.45mmol)在MeOH/H_2O(5.5mL,v/v=10/1)中的混合物在15℃下搅拌32h。减压除去挥发物,并将残余物通过制备型反相HPLC纯化(乙腈20-50%/0.225%甲酸水溶液),得到呈白色固体的化合物442-2(60mg,30%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.863min,$[M+H]^+$=1168.8。

[2340] 步骤3:将化合物442-2(50mg,0.04mmol)和奎宁环(24mg,0.21mmol)在DCM(5mL)中的溶液在20℃下搅拌48h。减压除去挥发物,并将残余物通过反相HPLC纯化(乙腈0-40%/0.225%甲酸水溶液),得到呈白色固体的化合物442(甲酸盐)(9.5mg,0.01mmol,23%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.725min,$[M+H]^+$=946.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.76(s,1H),8.52(br s.,1H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.30-7.24(m,1H),7.18-7.08(m,2H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.69(s,1H),6.41(s,1H),5.21-5.14(m,1H),4.82-4.72(m,2H),4.30-4.08(m,4H),4.22(s,2H),3.21-3.02(m,4H),2.91(s,3H),2.89-2.81(m,4H),2.66(s,3H),2.37(s,6H),2.27(s,6H),1.38(s,9H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。

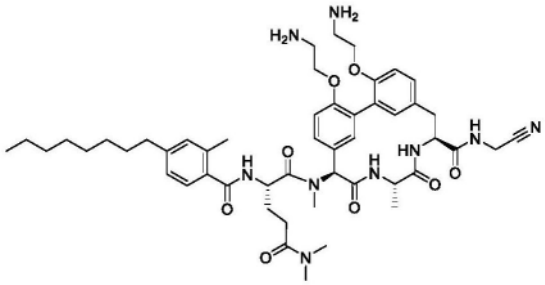
[2341] 实施例243:化合物443的合成

[2342] 

[2343] 步骤1:对Cbz-Asp-OMe施加如实施例E和G所述的典型酰胺偶合(HATU/DIEA)和酯水解(LiOH,THF/H_2O)条件,得到呈白色固体的N^2-((苄氧基)羰基)-N^4-甲基-L-天冬酰胺。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.567,$[M+H]^+$=281.1

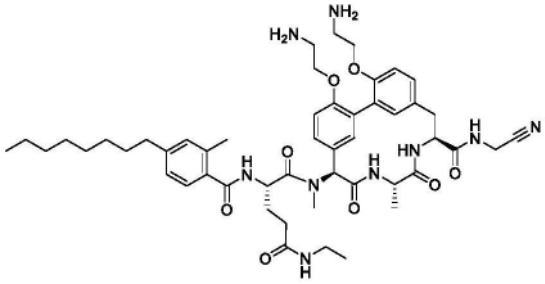
[2344] 化合物443(三氟乙酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-G和N^2-((苄氧基)羰基)-N^4-甲基-L-天冬酰胺制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.815min,$[M+H]^+$=896.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.25-7.01(m,7H),6.87(s,1H),6.80(s,1H),6.28(s,1H),4.95-4.75(m,3H),4.35-4.20(m,4H),4.18(s,2H),3.30-3.00(m,8H),2.79(d,J=8.0Hz,3H),2.69(s,3H),2.62-2.59(m,2H),2.41(s,3H),1.60(br s,2H),1.45-1.29(m,13H),0.87(t,J=6.8Hz,3H)。

[2345] 实施例244:化合物444的合成

[2346] 

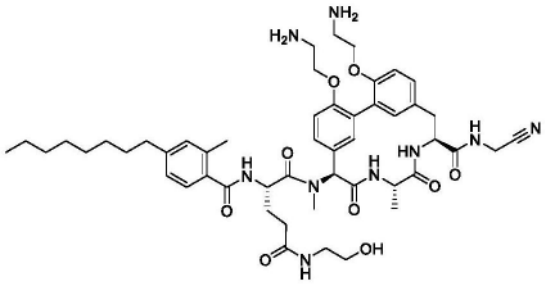
[2347] 化合物444(甲酸盐)通过利用与实施例243所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.815min,$[M+H]^+$=896.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),7.31-7.29(m,2H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.14(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.04(m,3H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),6.72(s,1H),6.48(s,1H),5.08-5.04(m,1H),4.79-4.76(m,2H),4.19-4.12(m,6H),3.31-3.30(m,1H),3.15-3.06(m,4H),3.05(s,3H),3.01(s,3H),2.92(s,3H),2.65-2.51(m,3H),2.37(s,3H),2.24-2.17(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.60-1.58(m,2H),1.35-1.29(m,15H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[2348] 实施例245:化合物445的合成

[2349] 

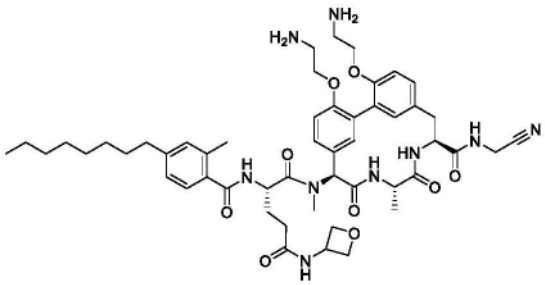
[2350] 化合物445(甲酸盐)通过利用与实施例243所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.814min,$[M+H]^+$=924.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,1H),7.37(d,J=8.0Hz,1H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.05(m,3H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.44(s,1H),5.00-4.75(m,3H),4.25-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.21-3.18(m,6H),2.99(s,3H),2.61(t,J=7.6Hz,2H),2.41-2.35(m,1H),2.04-1.92(m,1H),1.61(br s,2H),1.39-1.25(m,14H),1.09(t,J=7.2Hz,3H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2351] 实施例246:化合物446的合成

[2352] 

[2353] 化合物446(甲酸盐)通过利用与实施例243所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.696min,$[M+H]^+$=940.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(br s,2H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=7.5Hz,1H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.05-7.11(m,3H),6.89(br s,1H),6.81(br s,1H),6.40(s,1H),5.01-4.97(m,1H),4.80-4.75(m,2H),4.26-4.16(m,6H),3.57(t,J=6.4Hz,2H),3.21-3.14(m,4H),2.98(s,3H),2.60(t,J=6.4Hz,2H),2.45-2.37(s,5H),2.29-2.19(m,2H),2.05-1.93(m,2H),1.63-1.57(m,2H),1.44-1.22(m,15H),0.92-0.85(m,3H)。

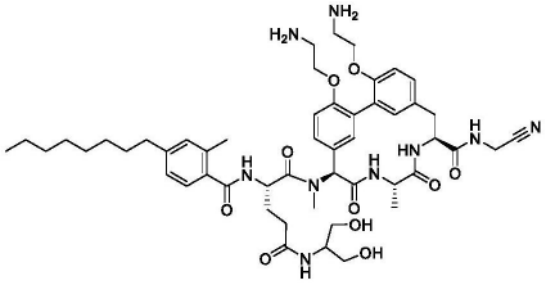
[2354] 实施例247:化合物447的合成

[2355] 

[2356] 化合物447(三氟乙酸盐)通过利用与实施例243所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.782min,$[M+Na]^+$=974.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.30-7.24(m,2H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),7.03-7.01(m,3H),6.82(s,1H),6.67(br s,1H),6.50(br s,1H),5.07-5.03(m,1H),4.78-4.73(m,2H),

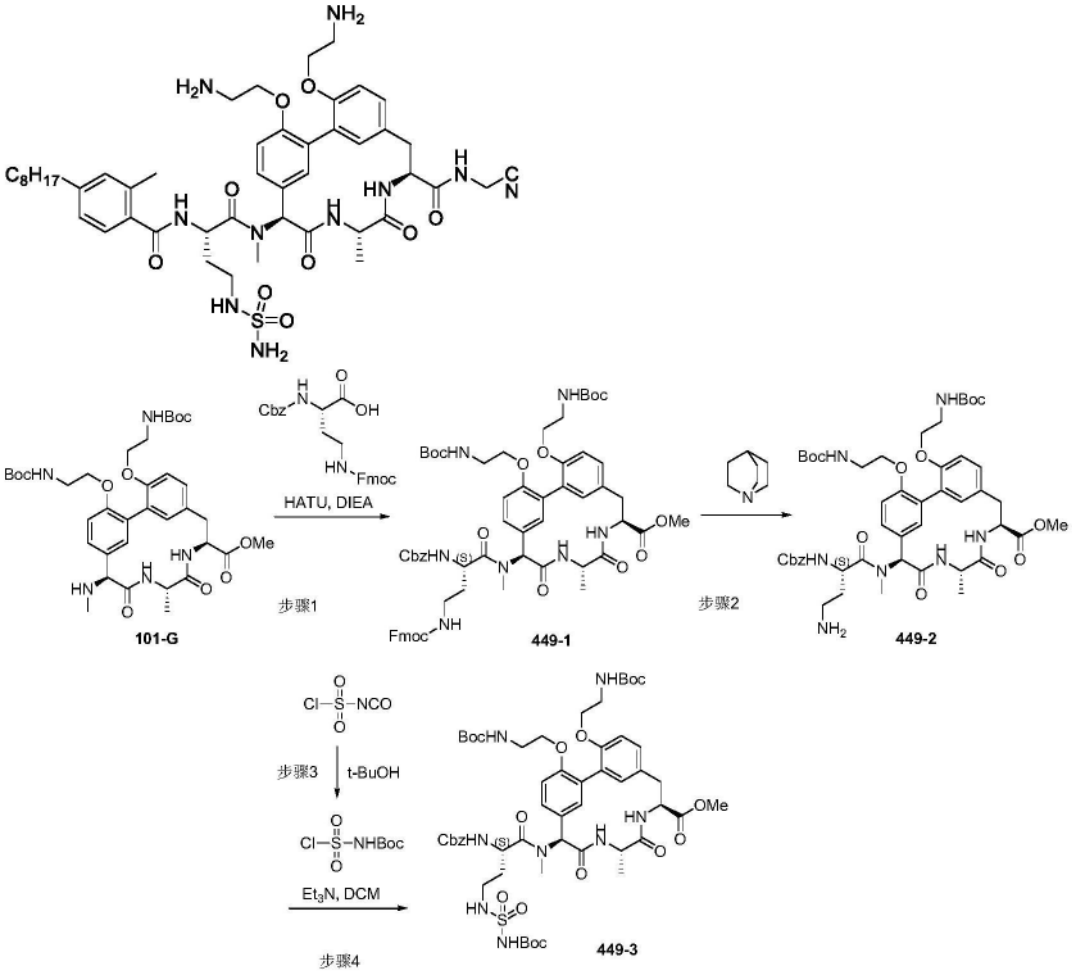
4.34-4.29(m,1H),4.23-4.19(m,3H),4.12-4.07(m,4H),4.00-3.95(m,1H),3.62-3.53(m,2H),3.13-3.06(m,1H),2.98-2.82(m,7H),2.53-2.51(m,3H),2.35(br s,3H),2.28-2.24(m,1H),2.15-2.00(m,1H),1.63-1.48(m,2H),1.34-1.23(m,15H),0.90(t,J=6.4Hz,3H)。

[2357] 实施例248:化合物448的合成

[2358] 

[2359] 化合物448(三氟乙酸盐)通过利用与实施例243所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.794min,$[M+H]^+$=971.2;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.26(d,J=8.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),7.04-7.02(m,3H),6.84-6.83(m,1H),6.69(s,1H),6.48(s,1H),5.04-5.01(m,1H),4.77-4.75(m,2H),4.19(s,2H),4.12-3.90(m,5H),3.63-3.59(m,3H),3.25-3.27(m,1H)3.14-3.07(m,1H),2.98-2.89(m,6H),2.55-2.41(m,4H),2.36(br s,3H),2.26-2.17(m,1H),2.03-2.02(m,1H),1.64-1.53(m,2H),1.36-1.29(m,15H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2360] 实施例249:化合物449的合成

[2361] 

[2362] 步骤1:对化合物101-G(500mg,0.70mmol)和(S)-4-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸(332mg,0.70mmol)施加典型的酰胺偶合条件(HATU/DIEA,实施例E中描述),得到呈白色固体的化合物449-1(400mg,49%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.039min,$[M+H]^+$=1170.4。

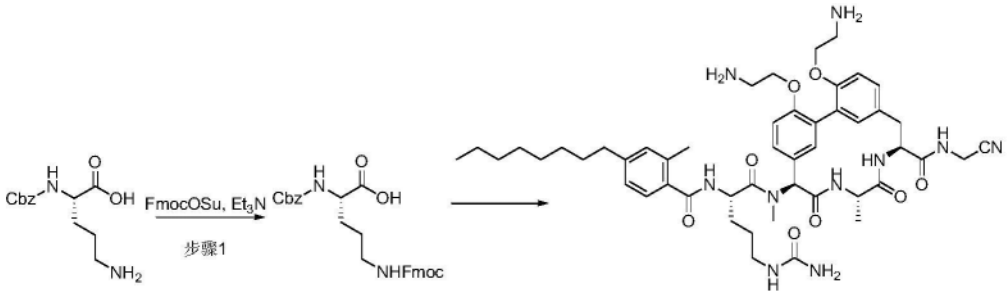
[2363] 步骤2:将化合物449-1(150mg,0.13mmol)和奎宁环(43mg,0.38mmol)在DCM(8mL)中的溶液在25℃下搅拌24h。浓缩挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10%甲醇洗脱,Rf=0.2),得到呈白色固体的化合物449-2(90mg,74.1%产率)。

[2364] 步骤3:在10min内向搅拌的t-BuOH(1.86mL,19.5mmol)在DCM(12mL)中的0℃溶液中逐滴添加异氰酸硫酰氯(sulfurisocyanatidic chloride)(1.41mL,15.0mmol)。使反应混合物在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌0.5h。将溶剂真空浓缩至三分之一体积,并将烧瓶放回0℃浴中,在其中产物开始从溶液中沉淀出来。过滤后,将产物用已烷洗涤并在烘箱中干燥,得到呈无色固体的(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g,55.6%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.45(br s,1H),1.56(s,9H)。

[2365] 步骤4:将化合物449-2(90mg,0.09mmol)、(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(82mg,0.38mmol)和Et_3N(53μL,0.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液在25℃下搅拌16hr。减压除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的5%甲醇洗脱,Rf=0.5),得到呈白色固体的化合物449-3(70mg,65.4%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.947min,$[M-Boc+H]^+$=1027.1。

[2366] 化合物449(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物449-3制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.710min,$[M+H]^+$=948.1;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,3H),7.36(d,J=7.2Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),7.28-7.20(m,1H),7.16(d,J=8.8Hz,1H),7.12-7.02(m,3H),6.89(d,J=2.4Hz,1H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.43(s,1H),5.14-5.07(m,1H),4.79-4.73(m,2H),4.29-4.11(m,6H),3.38-3.32(m,2H),3.26-3.08(m,6H),2.99(s,3H),2.64-2.55(m,2H),2.41(s,3H),2.22-2.10(m,2H),2.04-1.90(m,2H),1.65-1.56(m,2H),1.45-1.22(m,11H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2367] 实施例250:化合物450的合成

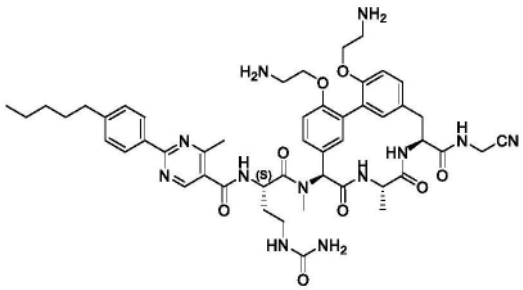
[2368] 

[2369] 步骤1:将(S)-5-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)戊酸(500mg,1.88mmol)、FmocOSu(950mg,2.82mmol)和Et_3N(0.52mL,3.76mmol)在DCM/MeOH(20mL,v/v=1/1)中的溶液在25℃下搅拌18h。之后,将反应混合物用1N $KHSO_4$溶液和盐水(各20mL)洗涤,并且有机层经Na_2SO_4干燥,真空浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,得到呈白色固体的(S)-5-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)戊酸(700mg,76.3%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.891min,$[M+H]^+$=489.3。

[2370] 化合物450(甲酸盐)通过利用与实施例P所述类似的方法由化合物101-G和(S)-5-

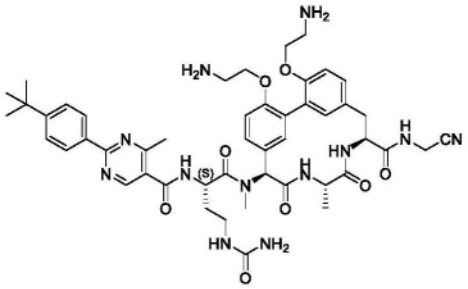
((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)戊酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.705min,$[M+H]^+$=925.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,2H),7.35-7.29(m,2H),7.28-7.20(m,2H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.04(m,3H),6.88(d,J=2.2Hz,1H),6.80(d,J=2.2Hz,1H),6.44(s,1H),4.79-4.73(m,3H),4.25-4.13(m,6H),3.26-3.08(m,8H),2.97(s,3H),2.60(t,J=7.5Hz,2H),2.40(s,3H),1.98-1.88(m,2H),1.83-1.67(m,4H),1.63-1.58(m,2H),1.37-1.24(m,11H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2371] 实施例251:化合物451的合成

[2372] 

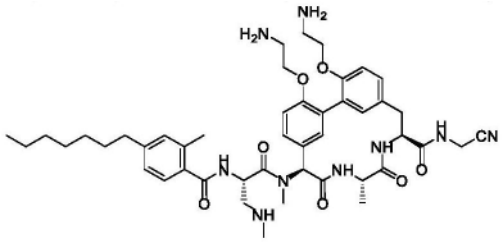
[2373] 化合物451(甲酸盐)通过利用与实施例P所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.776min,$[M+H]^+$=947.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.50(br s,2H),8.22(d,J=8.0Hz,2H),7.37-7.26(m,3H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.02(m,2H),6.85(s,1H),6.62(br s,2H),5.05-5.03(m,1H),4.77-4.73(m,2H),4.36-4.15(m,4H),4.29(s,2H),3.37-3.35(m,1H),3.30-3.05(m,7H),2.99(s,3H),2.70(t,J=7.2Hz,2H),2.67(s,3H),2.16-2.10(m,1H),1.97-1.92(m,1H),1.75-1.60(m,3H),1.47-1.32(m,7H),0.93(t,J=6.8Hz,3H)。

[2374] 实施例252:化合物452的合成

[2375] 

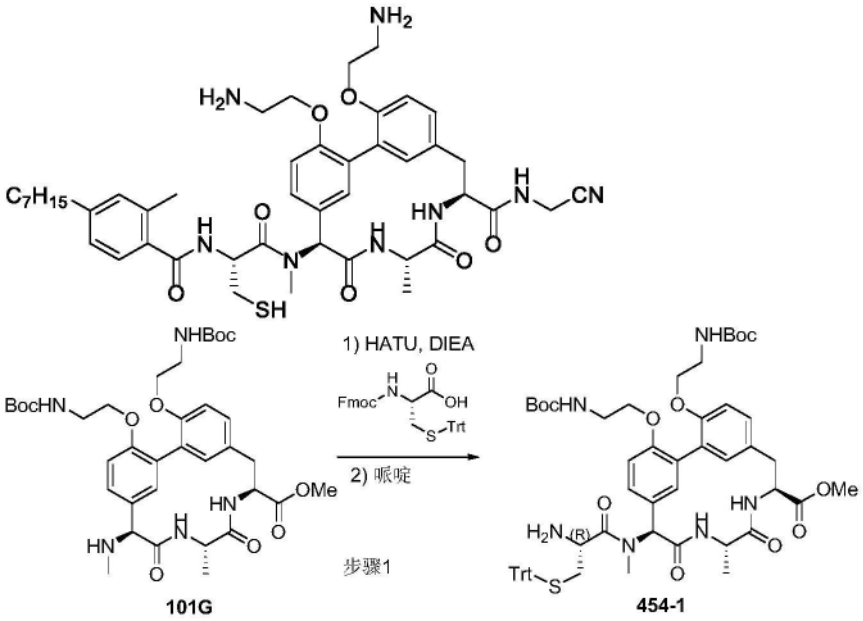
[2376] 化合物452(甲酸盐)通过利用与实施例P所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.750min,$[M+H]^+$=933.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.78(s,1H),8.50(br s,2H),8.26(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),7.13-7.00(m,2H),6.85(s,1H),6.60(br s,2H),5.04-5.01(m,1H),4.77-4.73(m,2H),4.34-4.18(m,4H),4.22(s,2H),3.37-3.35(m,1H),3.27-3.05(m,7H),2.99(s,3H),2.67(s,3H),2.16-2.10(m,1H),1.97-1.94(m,1H),1.39(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2377] 实施例253:化合物453的合成

[2378] 

[2379] 化合物453(甲酸盐)通过利用与实施例53和实施例Q所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.627min,$[M+H]^+$=854.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(br s,5H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.11-7.09(m,3H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.26(s,1H),5.31-5.29(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.25-4.20(m,4H),4.19(s,2H),3.61-3.47(m,2H),3.25-3.17(m,6H),2.88(s,3H),2.75(s,3H),2.64-2.60(m,2H),2.42(s,3H),1.64-1.60(m,2H),1.34-1.29(m,11H),0.90(t,J=7.0Hz,3H)。

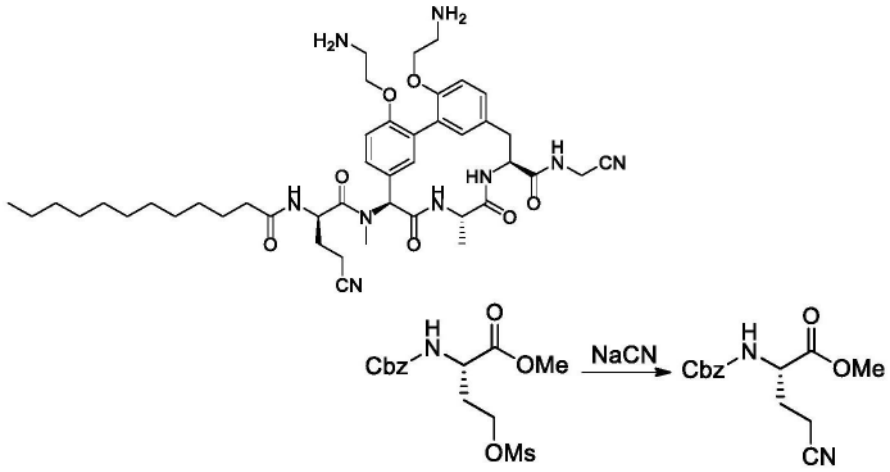
[2380] 实施例254:化合物454的合成

[2381] 

[2382] 步骤1:通过采用化合物101G和N-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)-S-三苯甲基-L-半胱氨酸的典型的酰胺偶合(HATU/DIEA,实施例E中描述),及随后的Fmoc去除(使用哌啶),得到呈白色固体的化合物454-1。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.793min,$[M+H]^+$=1059.6

[2383] 化合物454(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物454-1制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.805min,$[M+H]^+$=857.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,1H),7.45-7.00(m,7H),6.89(s,2H),6.81(s,1H),6.37(s,1H),5.15-5.05(m,1H),4.75-4.70(m,2H),4.30-4.05(m,6H),3.25-2.90(m,9H),2.82-2.70(m,2H),2.61(t,J=6.4Hz,2H),2.41(s,3H),1.70-1.55(m,2H),1.40-1.20(m,11H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[2384] 实施例255:化合物455的合成

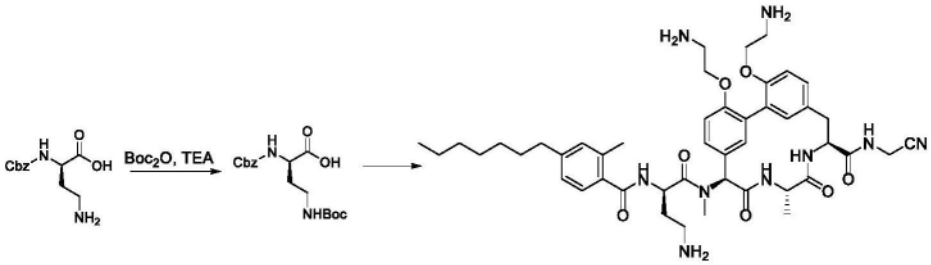
[2385] 

[2386] 在室温下向(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-羟基丁酸甲酯(400mg,1.16mmol)的DMF(5mL)溶液中添加NaCN(62mg,1.27mmol),并使反应混合物在搅拌的同时升温至75℃,并在相同温度下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物用EtOAc(40mL)吸收,其用盐水(40mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-氰基丁酸甲酯(210mg,65.6%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.779,M+Na^+=298.9。

[2387] 化合物455-非对映异构混合物(甲酸盐)利用先前所述的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.814,$[M+H]^+$=830.4。

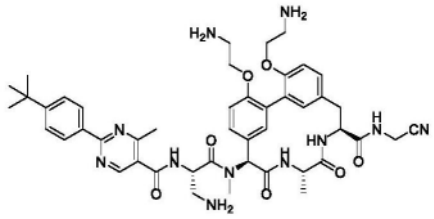
[2388] 将化合物455(甲酸盐)分离为单一未知立体异构体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.696min,$[M+H]^+$=830.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(br s,1H),7.32-7.11(m,4H),6.91(s,1H),6.83(s,1H),6.27(s,1H),5.13-4.78(m,3H),4.27-4.20(m,4H),4.21(s,2H),3.23-3.19(m,4H),2.92(s,3H),2.70-2.53(m,3H),2.34-1.99(m,4H),1.70-1.64(m,2H),1.40-1.31(m,23H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2389] 实施例256:化合物456的合成

[2390] 

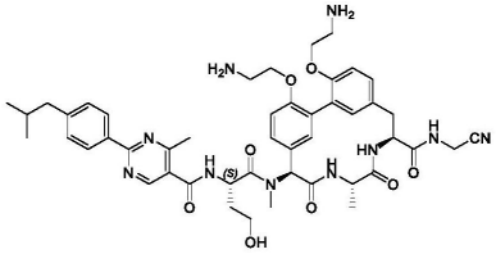
[2391] 化合物456(三氟乙酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.760min,$[M+H]^+$=854.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.40(d,J=7.2Hz,1H),7.29-7.08(m,5H),6.90-6.80(m,3H),6.29(s,1H),4.85-4.76(m,3H),4.30-4.20(m,4H),4.18(s,2H),3.31-3.05(m,8H),2.92(s,3H),2.60(d,J=7.6Hz,2H),2.42(s,3H),2.20-2.00(m,2H),1.60(t,J=6.4Hz,2H),1.34-1.29(m,11H),0.89(t,J=7.6Hz,3H)。

[2392] 实施例257:化合物457的合成

[2393] 

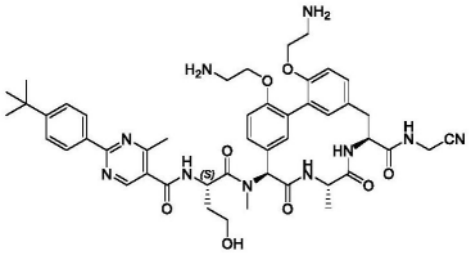
[2394] 化合物457(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物101-L制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.601min,$[M+H]^+$=876.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.86(s,1H),8.45(br s,2H),8.37(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.24-7.18(m,2H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),6.91(s,1H),6.79(s,1H),6.33(s,1H),5.35-5.34(m,1H),4.90-4.81(m,2H),4.28-4.20(m,6H),3.52-3.48(m,2H),3.48-3.31(m,7H),3.30-3.24(m,2H),2.91(s,3H),2.75(s,3H),1.39(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[2395] 实施例258:化合物458的合成

[2396] 

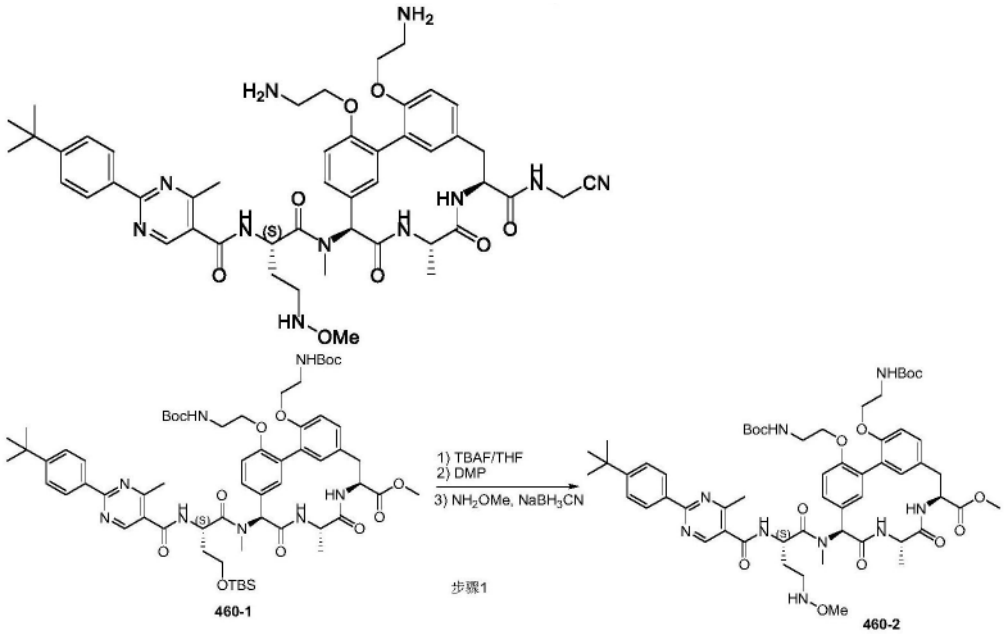
[2397] 化合物458(甲酸盐)通过利用与实施例R所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.765min,$[M+H]^+$=891.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.72(s,1H),8.53(br s,1H),8.18(d,J=7.6Hz,2H),7.33-7.18(m,4H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.83(s,1H),6.74(s,1H),6.51(s,1H),5.23-5.18(m,1H),4.82-4.73(m,2H),4.35-4.18(m,6H),3.76(t,J=5.2Hz,2H),3.25-3.00(m,6H),3.03(s,3H),2.63(s,3H),2.57(d,J=6.8Hz,2H),2.22-2.10(m,1H),2.02-1.89(m,2H),1.35(d,J=7.2Hz,3H),0.96(d,J=5.6Hz,6H)。

[2398] 实施例259:化合物459的合成

[2399] 

[2400] 化合物459(甲酸盐)通过利用与实施例R所述类似的方法由化合物101-G制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.747min,$[M+H]^+$=891.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.71(s,1H),8.53(br s,2H),8.21(d,J=8.0Hz,2H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=8.0Hz,1H),7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,2H),6.83(s,1H),6.73(s,1H),6.54(s,1H),5.21-5.15(m,1H),4.83-4.80(m,1H),4.74-4.69(m,1H),4.39-4.15(m,4H),4.22(s,2H),3.76(t,J=5.6Hz,2H),3.35-2.90(m,6H),3.03(s,3H),2.64(s,3H),2.16-2.10(m,1H),2.06-1.90(m,1H),1.39(s,9H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。

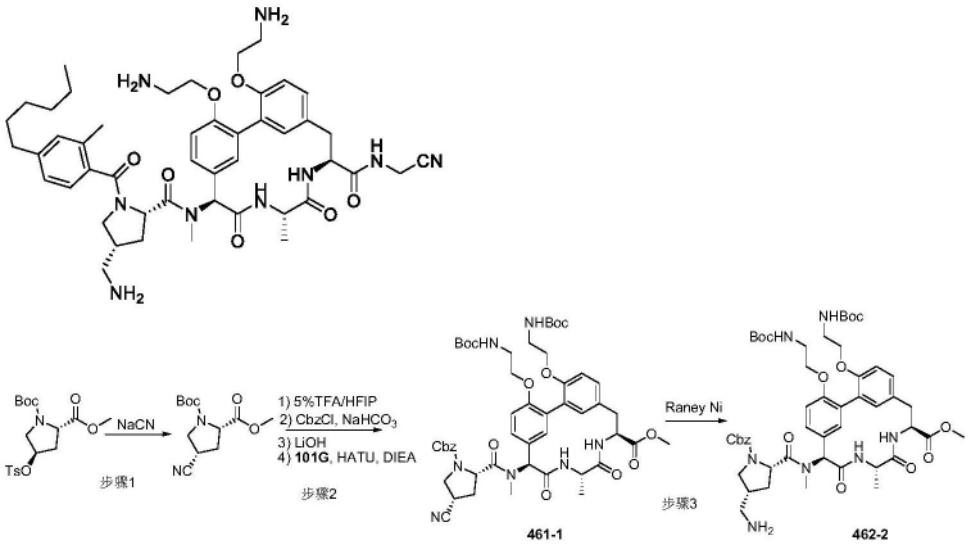
[2401] 实施例260:化合物460的合成

[2402] 

[2403] 步骤1:从化合物460-1(实施例259中描述)开始,施加TBS脱保护、DMP氧化和还原胺化,得到呈白色固体的化合物460-2。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.872min,$[M+H]^+$=1096.6。

[2404] 化合物460(甲酸盐)通过利用与实施例G所述类似的方法由化合物460-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.633min,$[M+H]^+$=920.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.69(s,1H),8.50(brs,3H),8.18(d,J=7.6Hz,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.31-7.23(m,2H),7.04(brs,2H),6.81(s,1H),6.75(s,1H),6.46(s,1H),5.18-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.73-4.67(m,1H),4.40-4.15(m,3H),4.25(s,3H),3.54-3.48(m,1H),3.32-3.23(m,3H),3.13-2.90(m,4H),3.05(s,3H),2.63(s,3H),2.22-2.18(m,1H),2.01-1.97(m,1H),1.39(s,9H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

[2405] 实施例261:化合物461的合成

[2406] 

[2407] 步骤1:将1-(叔丁基)2-甲基(2S,4R)-4-(甲苯磺酰基氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸酯(1.0g,2.5mmol)和氰化钠(320mg,6.53mmol)在DMSO(10mL)中的溶液在80℃下搅拌5h。将反应用EtOAc(120mL)稀释,并用盐水(60mL x 3)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物

通过硅胶色谱法纯化，用石油醚中的10％EtOAc洗脱，得到呈白色固体的1-(叔丁基)2-甲基(2S,4S)-4-氰基吡咯烷-1,2-二甲酸酯(300mg,47％产率)。

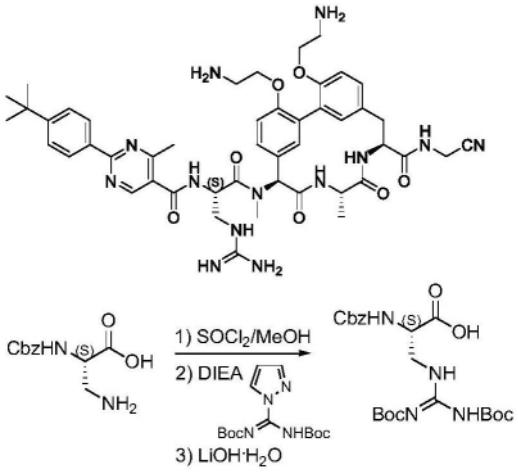
[2408] 步骤2:从1-(叔丁基)2-甲基(2S,4S)-4-氰基吡咯烷-1,2-二甲酸酯开始，施加典型的Boc去除、Cbz保护、酯水解和与101G的酰胺偶合(使用与实施例4和7所述类似的程序)，得到呈白色固体的化合物461-1。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.925min,$[M+H-Boc]^+$＝870.5。

[2409] 步骤3:向化合物461-1(155mg,0.16mmol)和镍(66.6mg,1.13mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加一滴氨，并将混合物在H_2(15psi)、20℃下搅拌12h。过滤反应混合物并浓缩滤液。将所得残余物通过制备型TLC纯化(用DCM中的10％MeOH洗脱,Rf＝0.15)，得到呈白色固体的化合物461-2(120mg,77％产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.719min,$[M+H]^+$＝974.8。

[2410] 化合物461(甲酸盐)通过利用先前描述的方法由化合物461-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.717min,$[M+H]^+$＝866.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(s,2H),7.38(d,J＝8.0Hz,1H),7.27-7.08(m,6H),6.89(s,1H),6.84(s,1H),6.40(s,1H),5.11-5.08(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.23-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.62-3.58(m,1H),3.47(brs,1H),3.19-3.14(m,3H),3.05-2.98(m,4H),2.95(s,3H),2.74-2.68(m,2H),2.63-2.59(m,2H),2.37-2.32(m,1H),2.35(s,3H),1.81-1.78(m,1H),1.67-1.54(m,2H),1.36-1.33(m,9H),0.90(t,J＝5.2Hz,3H)。

[2411] 实施例262:化合物462的合成

[2412]



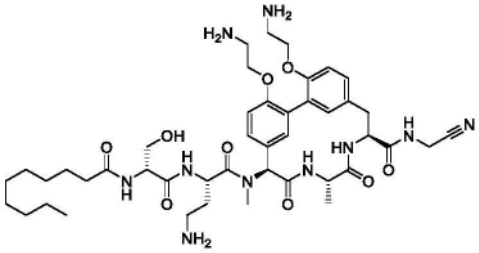
步骤1

[2413] 步骤1:从(S)-3-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸开始，甲酯形成(如实施例M所述)、胍形成(如实施例241所述)和酯水解(如实施例G所述)，获得呈白色固体的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(2,3-双(叔丁氧羰基)胍基)丙酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.907min,$[M+H]^+$＝481.2。

[2414] 化合物462(甲酸盐)通过利用先前描述的方法由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(2,3-双(叔丁氧羰基)胍基)丙酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.602min,$[M+H]^+$＝918.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.77(s,1H),8.51(br s,1H),8.35(d,J＝8.0Hz,1H),7.55(d,J＝8.8Hz,1H),7.30(d,J＝8.0Hz,1H),7.22-7.16(m,2H),7.08(d,J＝8.8Hz,1H),6.89(d,J＝2.4Hz,1H),6.76(s,1H),6.40(s,1H),5.28(t,J＝

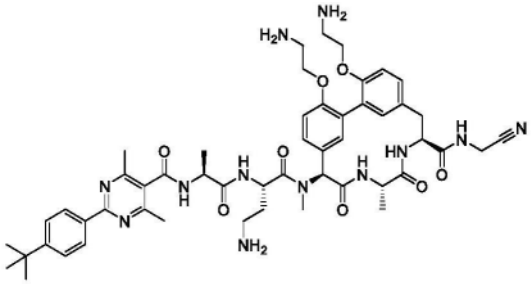
6.4Hz,1H),4.82-4.75(m,2H),4.25-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.79-3.74(m,1H),3.66-3.61(m,1H),3.16-3.08(m,5H),2.93(s,3H),2.76-2.65(m,1H),2.68(s,3H),1.38(s,9H),1.37(d,J=7.6Hz,3H)。

[2415] 实施例263:化合物463的合成

[2416] 

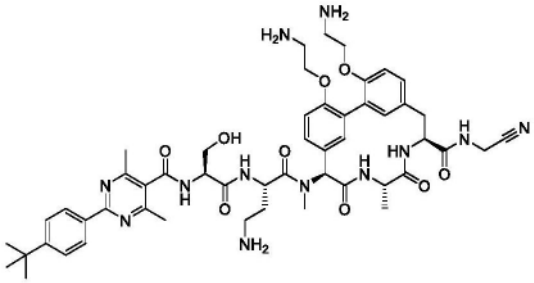
[2417] 化合物463(甲酸盐)通过利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.576min,$[M+Na]^+$=902.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(brs,2H),7.30-7.22(m,2H),7.15(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.87(s,1H),6.81(s,1H),6.26(s,1H),5.05-4.70(m,2H),4.40-4.30(m,1H),4.25-4.10(m,6H),3.85-3.70(m,2H),3.20-3.00(m,8H),2.81(s,3H),2.40-2.25(m,2H),2.25-2.13(m,1H),2.10-1.95(m,1H),1.70-1.55(m,2H),1.40-1.20(m,15H),0.90(t,J=6.4Hz,3H)。

[2418] 实施例264:化合物464的合成

[2419] 

[2420] 化合物464通过利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.724min,$[M+H]^+$=975.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.30(d,J=7.2Hz,1H),7.24(d,J=7.2Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(s,1H),6.89(s,1H),6.32(s,1H),5.10-4.81(m,3H),4.56(m,1H),4.24-4.18(brs,4H),4.20(s,2H),3.35-3.30(m,1H),3.21-3.07(m,7H),2.86(s,3H),2.58(s,6H),2.29-2.17(m,1H),2.13-2.01(m,1H),1.43(d,J=7.0Hz,3H),1.44(s,9H),1.37(t,J=7.2Hz,3H)。

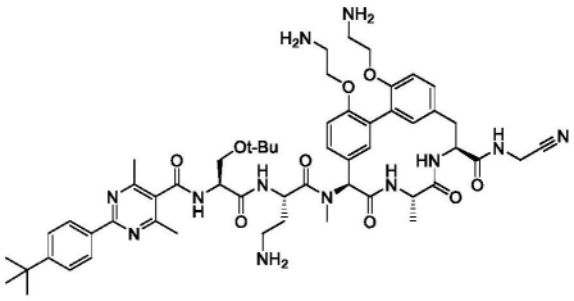
[2421] 实施例265:化合物465的合成

[2422] 

[2423] 化合物465利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.625min,$[M+H]^+$=991.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.34(d,J=8.4Hz,2H),

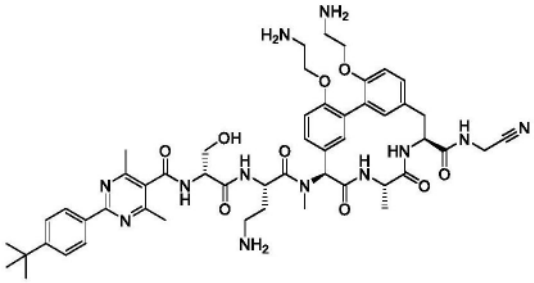
7.54(d,J＝8.8Hz,2H),7.34-7.22(m,2H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),7.12-7.07(m,1H),6.92(s,1H),6.84(s,1H),6.30(s,1H),5.15-4.59(m,4H),4.27-4.17(m,4H),4.19(s,2H),3.89(d,J＝6.0Hz,2H),3.26-3.01(m,8H),2.87(s,3H),2.60(s,6H),2.28-2.19(m,1H),2.14-2.05(m,1H),1.37(s,9H),1.36(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2424] 实施例266:化合物466的合成

[2425] 

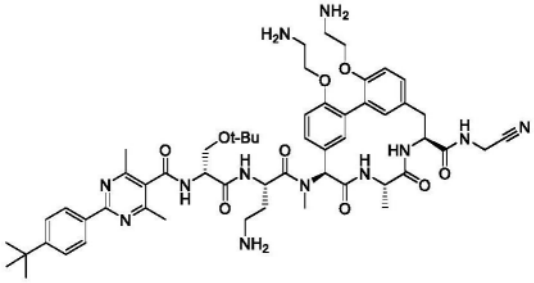
[2426] 化合物466利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.663min,$[M+H]^+$＝1047.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(brs,2H),8.33(d,J＝8.4Hz,2H),7.54(d,J＝8.4Hz,2H),7.32-7.19(m,2H),7.19-7.03(m,2H),6.90(s,1H),6.81(s,1H),6.32(s,1H),5.28-4.70(m,4H),4.25-4.08(m,4H),4.19(s,2H),3.75(d,J＝6.0Hz,2H),3.42-3.33(m,1H),3.29-3.09(m,10H),2.88(s,3H),2.59(s,6H),2.32-2.15(m,1H),2.14-2.00(m,1H),1.40(s,9H),1.37(t,J＝7.2Hz,3H),1.23(s,9H)。

[2427] 实施例267:化合物467的合成

[2428] 

[2429] 化合物467利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.716min,$[M+H]^+$＝991.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)8.54(br s,1H),8.33(d,J＝8.4Hz,2H),7.54(d,J＝8.4Hz,2H),7.36-7.22(m,2H),7.13-7.04(m,2H),6.89(s,1H),6.81(s,1H),6.30(s,1H),5.14-4.66(m,4H),4.21-4.09(m,4H),4.19(s,2H),3.92(d,J＝6.0Hz,2H),3.24-3.07(m,8H),2.87(s,3H),2.53(s,6H),2.26-2.21(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.37-1.29(m,12H)。

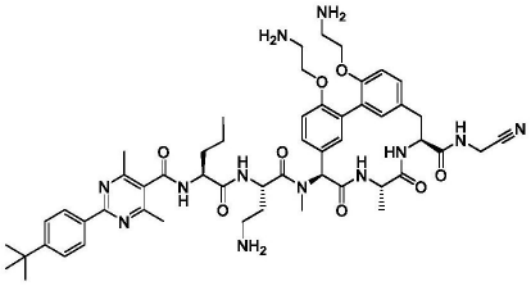
[2430] 实施例268:化合物468的合成

[2431] 

[2432] 化合物468利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,

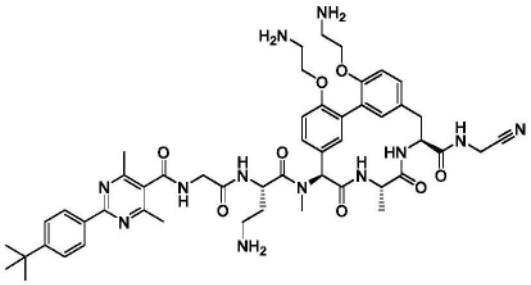
ESI):t_R=0.766min,$[M+H]^+$=1047.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,1H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.52(d,J=8.4Hz,2H),7.31-7.01(m,5H),6.85(s,1H),6.37(s,1H),5.10-4.71(m,4H),4.31-4.12(m,6H),3.80-3.74(m,2H),3.10-2.90(m,8H),2.86(s,3H),2.53(s,6H),2.23-2.18(m,1H),2.04-2.02(m,1H),1.42(t,J=7.2Hz,3H),1.38(s,9H),1.24(s,9H)。

[2433] 实施例269:化合物469的合成

[2434] 

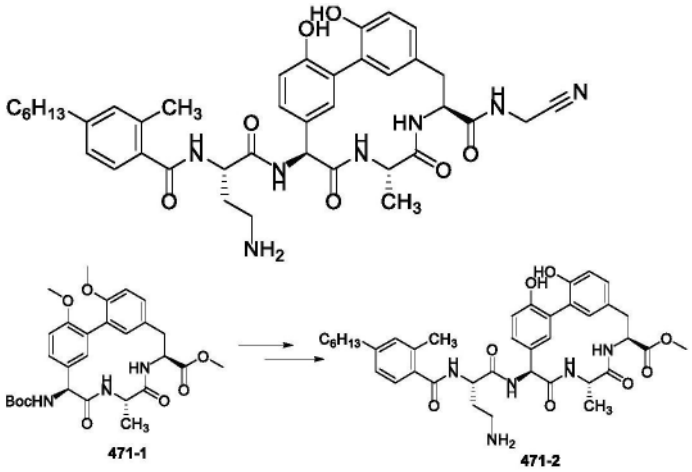
[2435] 化合物469(甲酸盐)通过利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.744min,$[M+Na]^+$=1025.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.48(br s,1H),8.33(d,J=8.4Hz,2H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.32-6.82(m,6H),6.30(s,1H),5.10-4.79(m,4H),4.25-4.18(m,6H),3.17-3.16(m,9H),2.93-2.87(m,2H),2.58(s,6H),2.24-2.00(m,2H),1.78-1.76(m,2H),1.52-1.37(m,14H),1.03(t,J=5.2Hz,3H)。

[2436] 实施例270:化合物470的合成

[2437] 

[2438] 化合物470(甲酸盐)通过利用与实施例S和实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.625min,$[M+H]^+$=961.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.34(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.21(m,2H),7.17-7.06(m,2H),6.94(s,1H),6.75(s,1H),6.32(s,1H),5.11-4.80(m,4H),4.22-4.10(m,7H),3.51-3.32(m,1H),3.21-3.00(m,7H),2.88(s,3H),2.61(s,6H),2.32-2.18(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.42(s,9H),1.36(t,J=6.4Hz,3H)。

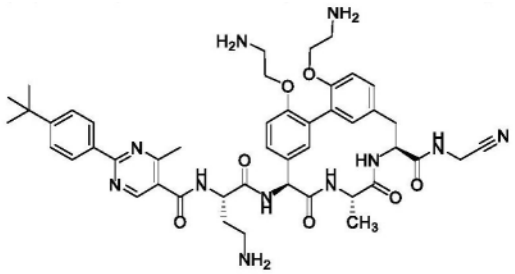
[2439] 实施例271:化合物471的合成

[2440] 

[2441] 化合物471-1通过利用与实施例C所述类似的方法制备为白色固体，其开始于(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸而不是(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.828min,$[M+Na]^+$=564.2。

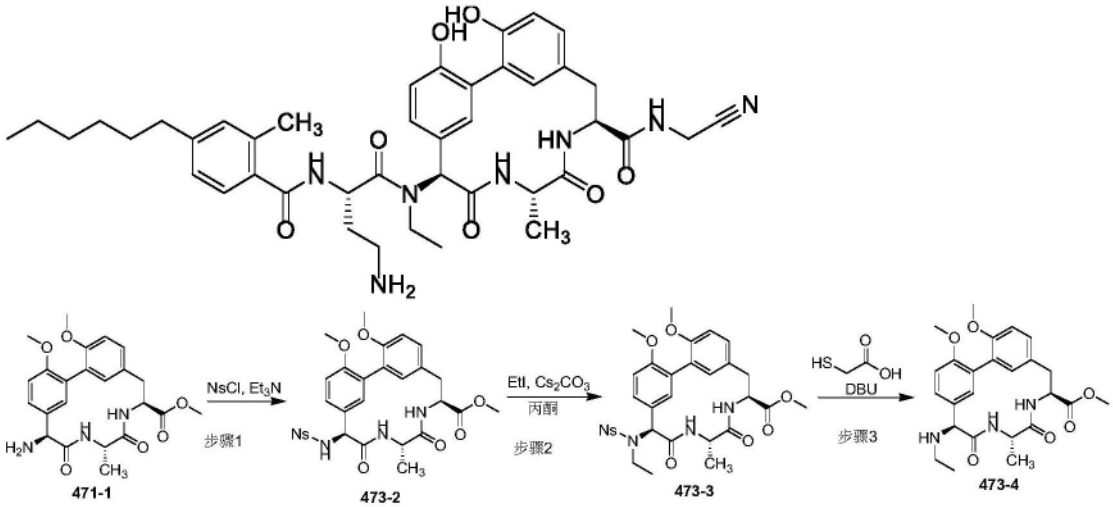
[2442] 化合物471-2利用与实施例O所述类似的方法由化合物471-1制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.699min,$[M+H]^+$=716.3。从化合物471-2开始，施加典型的Boc_2O保护(Boc_2O,Et_3N,如实施例6所述)、酯水解(LiOH,THF/H_2O,如实施例G所述)、酰胺偶合(HATU/DIEA,如实施例G所述)和Boc去除(TFA/HFIP,如实施例G所述)条件，得到呈白色固体的化合物471(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.691min,$[M+H]^+$=741.1;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(d,J=8.4Hz,1H),8.85-8.70(m,2H),8.55(d,J=7.2Hz,1H),8.31(s,1H),8.03(d,J=8.0Hz,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.15-6.90(m,6H),6.63(t,J=8.4Hz,2H),5.66(d,J=8.0Hz,1H),4.90-4.80(m,1H),4.65-4.60(m,1H),4.60-4.50(m,1H),4.17(d,J=5.2Hz,1H),3.00-2.85(m,4H),2.60-2.50(m,2H),2.32(s,3H),2.15-2.00(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.60-1.50(m,2H),1.30-1.15(m,9H),0.85(t,J=6.8Hz,3H)。

[2443] 实施例272:化合物472的合成

[2444] 

[2445] 化合物472(甲酸盐)通过利用与实施例D和实施例G所述类似的方法由化合物471-1制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.719min,$[M+H]^+$=876.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.84(s,1H),8.78(s,1H),8.45(br s,1H),8.38-8.36(m,2H),7.57-7.49(m,3H),7.31-7.06(m,2H),7.04-7.02(m,2H),6.83(br s,1H),5.86(s,1H),5.76(s,1H),4.75-4.70(m,2H),4.52-4.48(m,1H),4.24-4.15(m,6H),3.19-3.09(m,7H),2.72(s,2H),2.66(s,2H),2.25-2.00(m,2H),1.38(br s,12H)。

[2446] 实施例273:化合物473的合成

[2447] 

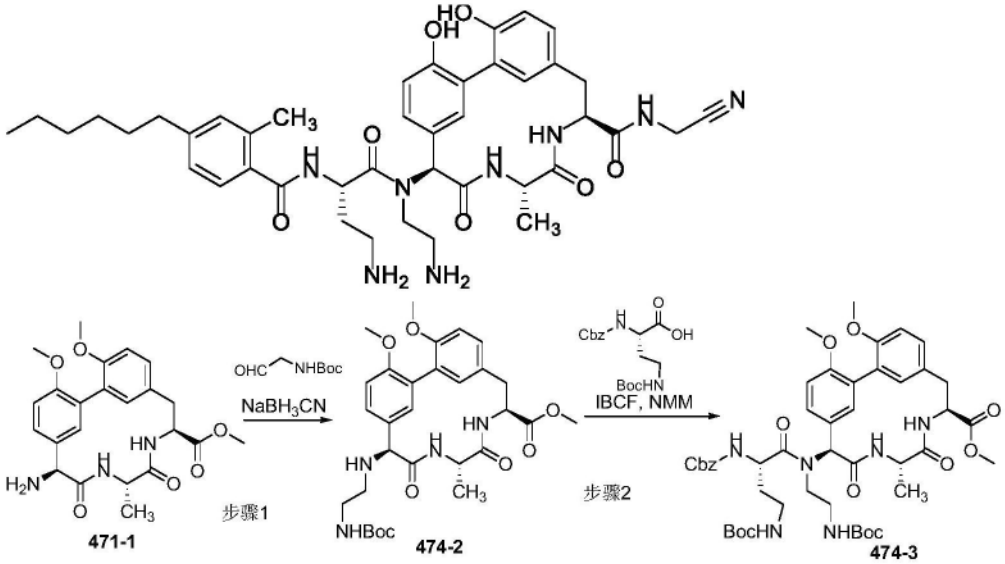
[2448] 步骤1:在0℃下向化合物471-1(390mg,0.88mmol)和4-硝基-苯磺酰氯(255mg,1.15mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中逐滴添加Et_3N(0.31mL,2.21mmol)。将混合物在相同温度下搅拌3h。收集沉淀物,其通过烘箱干燥,得到呈黄色固体的化合物473-2(520mg,94%产率)。

[2449] 步骤2:向化合物473-2(520mg,0.83mmol)和乙基碘(650mg,4.15mmol)在丙酮(10mL)中的0℃溶液中添加K_2CO_3(573mg,4.15mmol),并将混合物在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌14h。除去挥发物,并将残余物用乙酸乙酯(120mL)重新溶解,其用盐水(3x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的50%乙酸乙酯洗脱,得到呈白色固体的化合物473-3(400mg,73.6%产率)。

[2450] 步骤3:将化合物473-3(400mg,0.61mmol)、巯基乙酸(0.28mL,4.03mmol)和DBU(0.92mL,6.17mmol)在乙腈(5mL)中的溶液在25℃下搅拌4h。减压除去挥发物,并将残余物用乙酸乙酯(100mL)重新溶解,其用盐水(3x 50mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚中的67%乙酸乙酯洗脱,得到呈白色固体的化合物473-4(260mg,91%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.698min,$[M+H]^+$=470.5。

[2451] 从化合物473-4开始,化合物473(甲酸盐)通过利用与实施例271所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.811min,$[M+H]^+$=768.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,1H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.08-7.00(m,4H),6.99(br s,1H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H),6.28(s,1H),5.14(m,1H),4.85-4.77(m,1H),4.60(br s,1H),4.18(s,2H),3.40-3.25(m,2H),3.16-3.08(m,4H),2.60(t,J=7.6Hz,2H),2.40(s,3H),2.25-2.00(m,2H),1.60-1.50(m,3H),1.35-1.32(m,8H),0.97(t,J=7.2Hz,3H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[2452] 实施例274:化合物474的合成

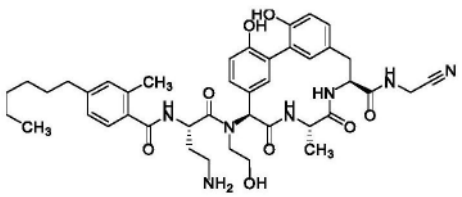
[2453] 

[2454] 步骤1:向化合物471-1(480mg,1.09mmol)、(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(173mg,1.2mmol)和乙酸(0.3mL)在MeOH(10mL)中的溶液中添加$NaBH_3CN$(75mg,1.2mmol),并将所得溶液在20℃下搅拌6h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(40mL)重新溶解,其用盐水(2x 40mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的50%EtOAc洗脱,Rf=0.4),得到呈白色固体的化合物474-2(440mg,69%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.619min,$[M+H]^+$=585.1。

[2455] 步骤2:将(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(200mg,0.57mmol)、N-甲基吗啉(115mg,1.14mmol)和氯甲酸异丁酯(62mg,0.45mmol)在THF(10mL)中的溶液在-10℃下搅拌1h,随后添加化合物474-2(232mg,0.40mmol)。将所得混合物在相同温度下再搅拌1h。减压除去挥发物,并将残余物用EtOAc(30mL)重新溶解,其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经$MgSO_4$干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚中的50%EtOAc洗脱,Rf=0.3),得到呈白色固体的化合物474-3(130mg,25%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.835min,$[M+H]^+$=919.6。

[2456] 从化合物474-3开始,化合物474(甲酸盐)通过利用与实施例271所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.661min,$[M+H]^+$=783.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.55(br s,2H),7.44(d,J=7.2Hz,1H),7.33(d,J=7.2Hz,1H),7.17(br s,1H),7.18-7.06(m,4H),6.96-6.81(m,1H),6.29(s,1H),5.99(s,1H),5.09(br s,1H),4.78-4.76(m,2H),4.17(d,J=8.0Hz,2H),3.78-3.40(m,4H),3.35-3.02(m,4H),2.61(t,J=7.2Hz,2H),2.47(s,3H),2.41-2.05(m,2H),1.64-1.60(m,2H),1.37-1.30(m,9H),0.91(t,J=6.8Hz,3H)。

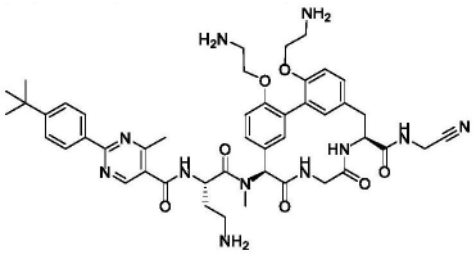
[2457] 实施例275:化合物475的合成

[2458] 

[2459] 化合物475(甲酸盐)通过利用与实施例274所述类似的方法制备为白色固体。LCMS

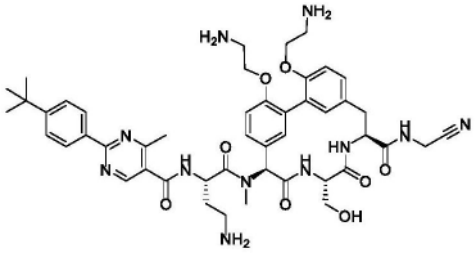
(方法5-95AB,ESI):t_R=0.814min,$[M+H]^+$=784.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,3H),7.33(d,J=8.0Hz,1H),7.18-7.01(m,6H),6.87(d,J=8.0Hz,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),6.15(s,1H),5.00-4.75(m,3H),4.18(s,2H),3.80-3.70(m,2H),3.30-3.10(m,3H),3.07-3.01(m,3H),2.63-2.59(m,2H),2.40(s,3H),2.30-2.15(m,1H),2.13-2.02(m,1H),1.70-1.50(m,3H),1.37-1.27(m,8H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2460] 实施例276:化合物476的合成

[2461] 

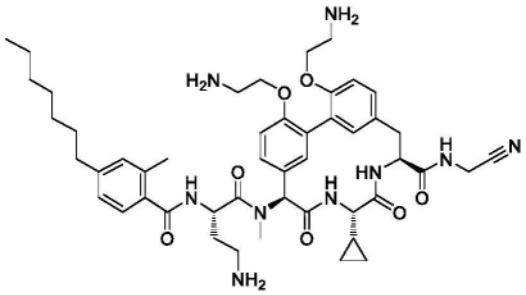
[2462] 化合物476(甲酸盐)通过利用与实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.718min,$[M+H]^+$=876.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.72(s,1H),8.46(br s,2H),8.28(d,J=8.0Hz,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.35-7.30(m,1H),7.25-7.20(m,1H),7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.86(s,1H),6.64(s,1H),6.56(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.67(d,J=14.4Hz,1H),4.34-4.22(m,4H),4.20(s,2H),3.59-3.52(m,1H),3.31-3.25(m,4H),3.18-3.12(m,2H),3.00-2.95(m,1H),2.92(s,3H),2.66(s,3H),2.28-2.17(m,1H),2.15-2.01(m,1H),1.39(s,9H)。

[2463] 实施例277:化合物477的合成

[2464] 

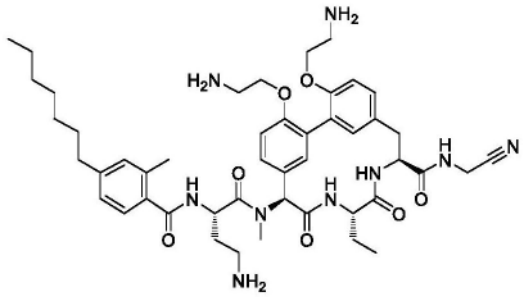
[2465] 化合物477(甲酸盐)通过利用与实施例7所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.722min,$[M+H]^+$=906.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.72(s,1H),8.50(br s,3H),8.30(d,J=7.6Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.22-7.14(m,2H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.79(s,1H),6.66(s,1H),6.50(s,1H),5.20-5.15(m,1H),4.81-4.75(m,2H),4.28-4.14(m,4H),4.19(s,2H),3.72(d,J=7.2Hz,2H),3.43-3.38(m,2H),3.22-3.13(m,5H),3.05-3.01(m,1H),2.95(s,3H),2.67(s,3H),2.27-2.66(m,1H),2.18-2.16(m,1H),1.38(s,9H)。

[2466] 实施例278:化合物478的合成

[2467] 

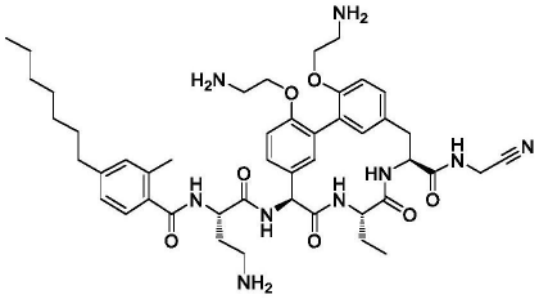
[2468] 化合物478(甲酸盐)通过利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法由化合物105(实施例U)制备,得到白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=880;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.34-7.32(m,2H),7.26(dd,J=8.6,2.3Hz,1H),7.19(d,J=8.6Hz,1H),7.16-7.08(m,3H),6.82(dd,J=9.8,2.4Hz,2H),6.39(s,1H),5.15(dd,J=7.9,5.5Hz,1H),4.98(dd,J=11.5,3.2Hz,1H),4.29-4.19(m,7H),3.30(d,J=3.3Hz,1H),3.24-3.17(m,5H),3.16-3.09(m,2H),2.93(s,2H),2.64(t,J=7.6Hz,2H),2.44(s,3H),2.34-2.25(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.63(q,J=7.3Hz,2H),1.39-1.28(m,9H),1.26-1.19(m,1H),0.96-0.88(m,3H),0.57-0.49(m,4H)。

[2469] 实施例279:化合物479的合成

[2470] 

[2471] 化合物479(甲酸盐)利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法制备,得到白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=868;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.37-7.32(m,2H),7.27(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.20(d,J=8.6Hz,1H),7.15-7.08(m,3H),6.88(dd,J=17.2,2.4Hz,2H),6.34(s,1H),5.15(dd,J=7.8,5.5Hz,1H),4.94(dd,J=11.5,3.1Hz,1H),4.62(t,J=7.4Hz,1H),4.31-4.19(m,6H),3.25(q,J=4.9Hz,4H),3.16-3.09(m,2H),2.94(s,3H),2.64(t,J=7.6Hz,2H),2.43(s,3H),2.34-2.23(m,1H),2.19-2.09(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.73-1.59(m,2H),1.38-1.29(m,10H),0.98(t,J=7.4Hz,3H),0.95-0.89(m,2H)。

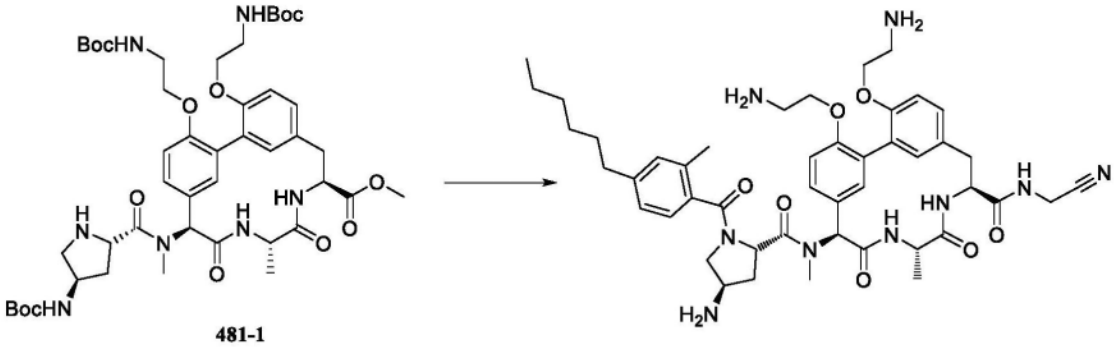
[2472] 实施例280:化合物480的合成

[2473] 

[2474] 化合物480(甲酸盐)利用与实施例279和实施例G(化合物101)所述类似的方法制备,得到白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=854;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.46(dd,J=18.2,

7.7Hz,1H),7.36(dd,J=22.5,7.7Hz,1H),7.29-7.20(m,1H),7.15-7.03(m,3H),6.99(d,J=8.3Hz,1H),6.84-6.79(m,1H),5.87(s,1H),4.99-4.91(m,2H),4.69-4.61(m,1H),4.52(d,J=11.0Hz,1H),4.21-3.99(m,6H),3.12-2.92(m,4H),2.61(td,J=7.6,3.9Hz,3H),2.40(d,J=22.7Hz,3H),1.80(dt,J=12.5,6.5Hz,1H),1.64(d,J=21.1Hz,3H),1.30(d,J=13.8Hz,12H),0.97(t,J=7.4Hz,3H),0.92-0.87(m,3H)。

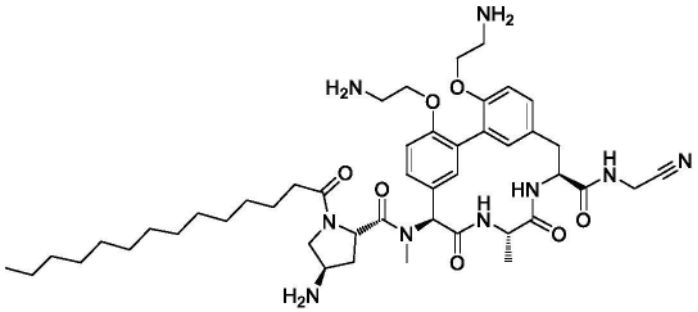
[2475] 实施例281:化合物481的合成

[2476] 

[2477] 化合物481-1按照针对化合物101-I的方法,使用(2S,4R)-1-苄氧羰基-4-(叔丁氧羰基氨基)吡咯烷-2-甲酸制备为灰白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=926。

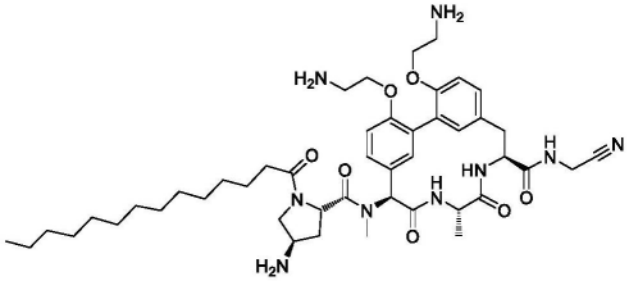
[2478] 化合物481(甲酸盐)利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法制备,得到灰白色固体。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=852;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.42-7.36(m,1H),7.29-7.04(m,8H),6.87(dd,J=21.4,2.5Hz,1H),6.39(d,J=6.2Hz,1H),5.21(t,J=7.2Hz,1H),4.80-4.72(m,1H),4.24-4.15(m,5H),3.84-3.78(m,1H),3.75-3.68(m,1H),3.25-3.19(m,1H),3.19-3.11(m,4H),2.95(d,J=3.2Hz,3H),2.62(t,J=7.6Hz,2H),2.39(s,2H),2.34(q,J=5.4,4.6Hz,4H),1.62(dt,J=14.9,8.1Hz,3H),1.38-1.28(m,10H),0.93-0.88(m,3H)。

[2479] 实施例282:化合物482的合成

[2480] 

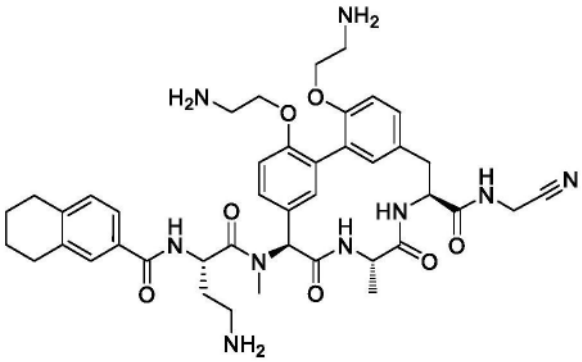
[2481] 化合物482(甲酸盐)通过利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法制备为灰白色固体。LCMS(方法A,ESI):t_R=3.519min,$[M+H]^+$=860;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.40-7.34(m,1H),7.23(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.6Hz,1H),6.85(dd,J=18.5,2.5Hz,2H),6.30(s,1H),5.02(dd,J=7.9,5.8Hz,1H),4.88(d,J=3.1Hz,1H),4.80-4.74(m,1H),4.26-4.18(m,6H),4.00-3.88(m,2H),3.58(dd,J=10.1,4.1Hz,1H),3.22-3.16(m,4H),2.88(s,3H),2.44-2.37(m,2H),2.31-2.26(m,1H),1.65(q,J=7.4Hz,2H),1.42-1.27(m,26H),0.93-0.87(m,3H)。

[2482] 实施例283:化合物483的合成

[2483] 

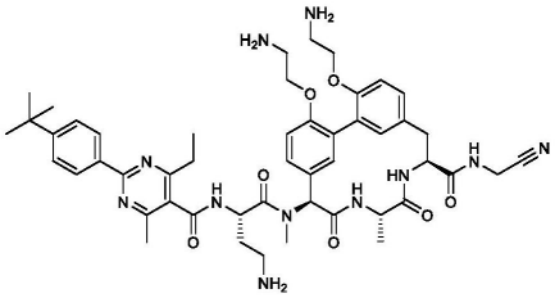
[2484] 化合物483(甲酸盐)通过利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法制备为灰白色固体。LC-MS:(方法A,ESI):t_R=3.522min,$[M+H]^+$=860;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.31(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.17(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),7.11(d,J=8.6Hz,1H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.78(dd,J=19.8,2.4Hz,2H),6.22(s,1H),4.99(dd,J=8.3,5.2Hz,1H),4.81(s,1H),4.69(q,J=6.7Hz,1H),4.24-4.10(m,6H),4.01-3.96(m,2H),3.63(q,J=7.4Hz,1H),3.22-3.15(m,4H),3.11-3.01(m,1H),2.81(s,3H),2.38-2.26(m,4H),1.58(q,J=7.3Hz,2H),1.36-1.19(m,24H),0.87-0.80(m,3H)。

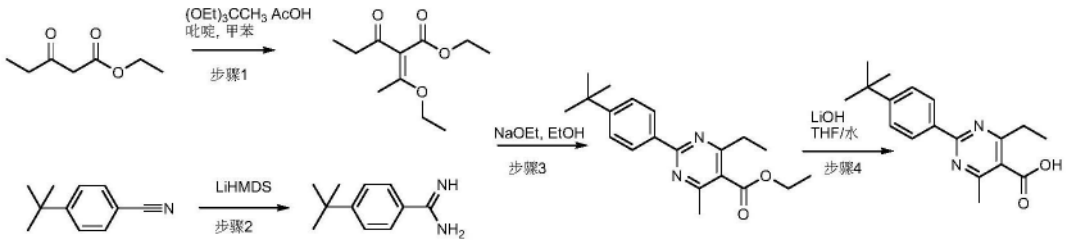
[2485] 实施例284:化合物484的合成

[2486] 

[2487] 化合物484(甲酸盐)通过利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法制备为灰白色固体。LC-MS:(方法A,ESI):t_R=2.073min,$[M+H]^+$=796;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J=7.8Hz,1H),8.78(t,J=5.7Hz,1H),8.73(d,J=7.7Hz,1H),8.37(d,J=9.0Hz,1H),7.66-7.58(m,2H),7.22-7.13(m,2H),7.06(dd,J=27.1,8.6Hz,2H),6.71(d,J=2.5Hz,2H),6.28(s,1H),4.97-4.90(m,1H),4.80-4.67(m,2H),4.17(d,J=5.8Hz,2H),4.03-3.93(m,3H),3.18(d,J=16.8Hz,2H),3.04-2.97(m,1H),2.88-2.72(m,10H),2.05-1.91(m,2H),1.80-1.71(m,4H),1.19(d,J=6.7Hz,3H)。

[2488] 实施例285:化合物485的合成

[2489] 

[2490] 

[2491] 步骤1:将3-氧代戊酸乙酯(1.00mL,7.02mmol)、原乙酸三乙酯(2.0mL,11mmol)、吡啶(57μL,0.698mmol)、乙酸(40μL,0.697mmol)和甲苯(6.0mL,56mmol)的溶液在密封小瓶中于120℃加热23h。将反应混合物减压蒸发,得到呈橙色油状物的粗产物。该粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:庚烷中的0-50%乙酸乙酯),得到254.2mg(17%)呈橙色油状物的(Z)-2-(1-乙氧基乙基亚基)-3-氧代戊酸乙酯。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=215.0。

[2492] 步骤2:在30分钟内向0℃的4-叔丁基苄腈(9.00mL,53mmol)的二乙醚(100mL,960mmol)溶液中逐滴添加THF(110.0mL,110.0mmol)中的双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1mol/L)。将反应在0℃下搅拌2h,然后升温至室温。额外6h后,使反应在冰浴中冷却,并通过小心添加氯化氢(12mol/L水)(20mL,240mmol)来猝灭,用水(50mL)稀释,然后搅拌10分钟。将所得混合物用水(4x 50mL)萃取。用氢氧化钠(10mol/L)水溶液(15mL,150mmol)将合并的水性萃取物调节至pH~13,然后用二氯甲烷中的10%异丙醇(4x 50mL)萃取。合并的二氯甲烷萃取物经硫酸镁干燥,并过滤。经过滤的固体与1:1DCM:EtOAc一起搅拌并再过滤,使合并的滤液真空蒸发,得到3.494g(37%)4-(叔丁基)苯甲脒。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=177.15;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),6.98(br s,3H),1.29(s,9H)。

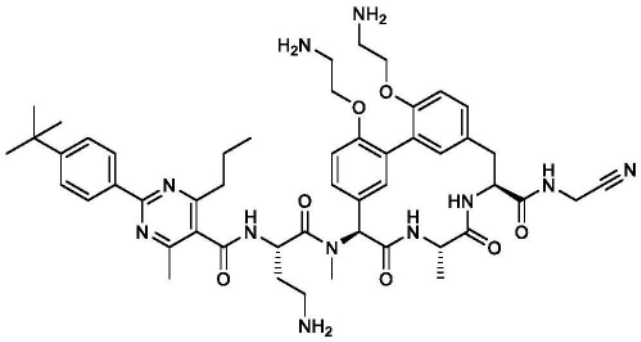
[2493] 步骤3:将(2Z)-2-(1-乙氧基乙基亚基)-3-氧代-戊酸乙酯(254.2mg,1.186mmol)、4-叔丁基-苯甲脒(197.0mg,1.118mmol)、乙醇钠(乙醇中的21wt%溶液)(0.80mL,2.1mmol)和乙醇(1.5mL,26mmol)的混合物在密封小瓶中于70℃加热过夜。将反应混合物蒸发到celite上。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(12g二氧化硅,溶剂梯度:庚烷中的0-50%乙酸乙酯),得到80.2mg(22%)呈澄清、无色油状物的2-(4-(叔丁基)苯基)-4-乙基-6-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=327。

[2494] 步骤4:向2-(4-叔丁基苯基)-4-乙基-6-甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯(97mg,0.2972mmol)的四氢呋喃(2.0mL,25mmol)溶液中添加氢氧化锂(水中1.0M)(0.30mL,0.30mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3.5h。在添加额外的氢氧化锂(水中1.0M)(0.90mL,0.90mmol)和甲醇(1mL)后,将反应混合物在50℃下加热过夜。反应混合物用二氯甲烷稀释,用盐酸(1mol/L)水(1.2mL)溶液中和,并用盐水洗涤。水层用另外一份二氯甲烷萃取,并且合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发,得到88.4mg(99.7%)2-(4-(叔丁基)苯基)-4-乙基-6-甲基嘧啶-5-甲酸,其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=299.15。

[2495] 化合物485(TFA盐)通过利用与实施例G(化合物101)所述类似的方法由2-(4-(叔丁基)苯基)-4-乙基-6-甲基嘧啶-5-甲酸和化合物101-K制备。LCMS(方法A,ESI):t_R=2.971min,$[M+H]^+$=918.5;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J=7.3Hz,1H),8.96(d,J=7.9Hz,1H),8.71(t,J=5.7Hz,1H),8.37-8.29(m,3H),7.99-7.72(m,6H),7.56(d,J=8.5Hz,2H),7.28-7.22(m,1H),7.21-7.07(m,3H),6.74(s,1H),6.45(s,1H),5.09-4.99(m,

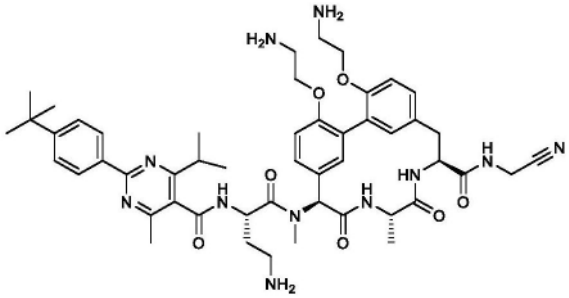
1H),4.82-4.66(m,2H),4.28-4.05(m,7H),3.21-2.98(m,11H),2.91(s,3H),2.77(q,J＝7.4Hz,2H),2.02(d,J＝39.8Hz,2H),1.34(s,9H),1.29(t,J＝7.5Hz,3H),1.21(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2496] 实施例286:化合物486的合成

[2497] 

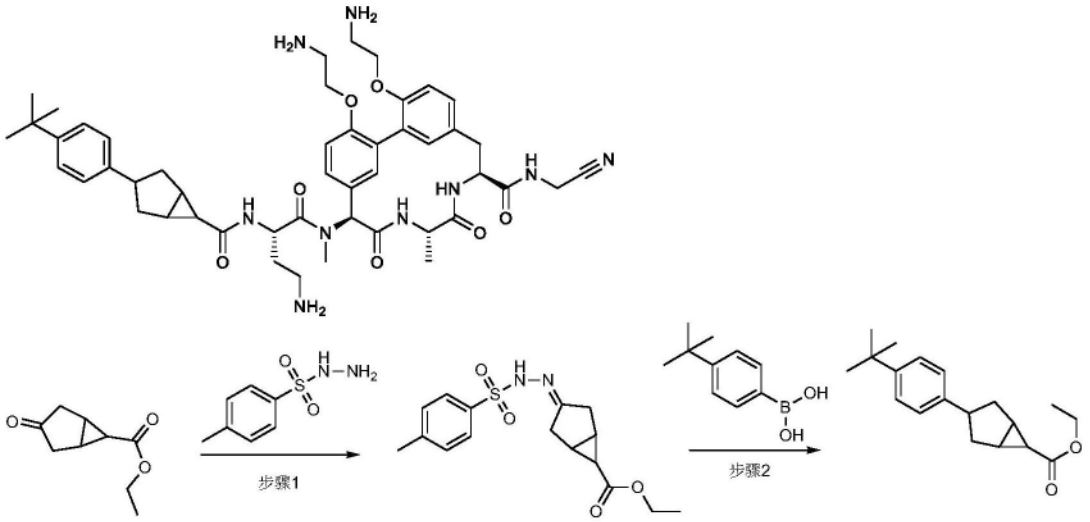
[2498] 化合物486(TFA盐)通过利用与实施例285所述类似的方法由3-氧代己酸乙酯制备。LCMS(方法A,ESI):t_R＝3.162min,$[M+H]^+$＝932.5;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.18(d,J＝7.3Hz,1H),8.95(d,J＝7.9Hz,1H),8.71(t,J＝5.7Hz,1H),8.38-8.30(m,3H),7.93-7.76(m,10H),7.56(d,J＝8.5Hz,2H),7.26-7.08(m,3H),6.74(d,J＝2.4Hz,1H),6.47(s,1H),5.09-4.98(m,1H),4.81-4.67(m,2H),4.29-4.05(m,6H),3.28-2.93(m,6H),2.91(s,2H),2.79-2.63(m,2H),2.12-1.92(m,2H),1.78(q,J＝7.5Hz,2H),1.34(s,9H),1.21(d,J＝6.7Hz,2H),0.95(t,J＝7.3Hz,2H)。

[2499] 实施例287:化合物487的合成

[2500] 

[2501] 化合物487(TFA盐)通过利用与实施例285所述类似的方法由4-甲基-3-氧代戊酸乙酯制备。LCMS(方法A,ESI):t_R＝3.260min,$[M+H]^+$＝932.5;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.20(d,J＝7.3Hz,1H),8.95(d,J＝8.1Hz,1H),8.69(d,J＝5.8Hz,1H),8.38-8.29(m,3H),7.83(s,9H),7.57(d,J＝8.4Hz,2H),7.24(d,J＝8.6Hz,1H),7.20-7.06(m,3H),6.73(s,2H),6.46(s,1H),5.08-4.97(m,1H),4.80-4.65(m,2H),4.28-4.06(m,6H),3.25-2.97(m,8H),2.91(s,3H),2.13-1.92(m,2H),1.34(s,9H),1.29(d,J＝6.6Hz,6H),1.21(d,J＝6.7Hz,3H)。

[2502] 实施例288:化合物488的合成

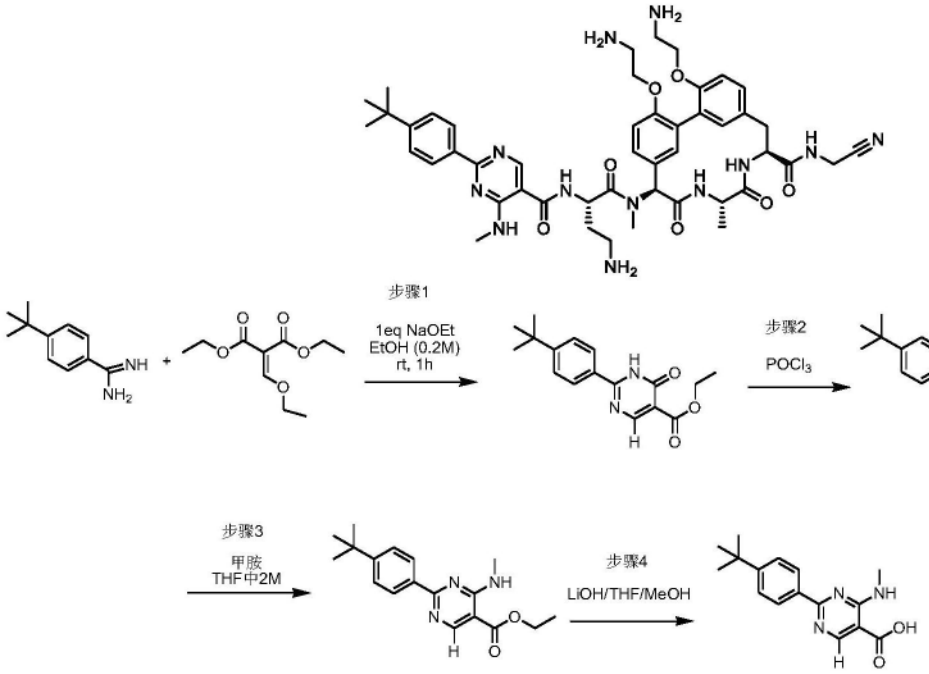
[2503] 

[2504] 步骤1:向3-氧代双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(519.9mg,3.091mmol)的乙醇(8.0mL,140mmol)溶液中添加4-甲基苯磺酰肼(596.9mg,3.109mmol)。将反应混合物在室温下搅拌90min,然后真空蒸发,得到3-(2-甲苯磺酰基亚肼基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯,其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=337.05。

[2505] 步骤2:将步骤1获得的产物与(4-叔丁基苯基)硼酸(840.2mg,4.720mmol)、碳酸钾(669mg,4.8405mmol)和1,4-二氧杂环己烷(12mL,140mmol)合并,并将该混合物在100℃下加热2h。添加额外的(4-叔丁基苯基)硼酸(514.5mg,2.890mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL),并将反应混合物在110℃下加热过夜。将反应混合物真空蒸发到celite上。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:庚烷中的0-20%乙酸乙酯),得到249.5mg呈黄色油状物的3-(4-(叔丁基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(2步产率为28%)。

[2506] 化合物488(TFA盐)通过利用与实施例285所述类似的方法由3-(4-(叔丁基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯制备。LCMS(方法A,ESI):t_R=2.997min,$[M+H]^+$=879.5。

[2507] 实施例289:化合物489的合成



[2508]

[2509] 步骤1:向4-叔丁基苯甲脒(1.02g,5.78mmol)的乙醇(29mL)溶液中添加2-(乙氧基亚甲基)丙二酸二乙酯(1.25g,5.78mmol),随后添加乙醇钠(乙醇中的2.6M溶液,2.4mL,5.78mmol)。将反应在氮气和室温下搅拌。1.5h后将反应浓缩,得到2.29g粗产物,其无需纯化而继续使用。

[2510] 步骤2:向含有2-(4-叔丁基苯基)-6-氧代-1H-嘧啶-5-甲酸乙酯(1.20g,4.0mmol)的小瓶中添加磷酰氯(1.9mL,20mmol)。将反应加热至60℃。1.5h后,添加额外3当量的磷酰氯(1.2mL,12mmol)。3h后,将反应真空蒸发并直接用于下一步。

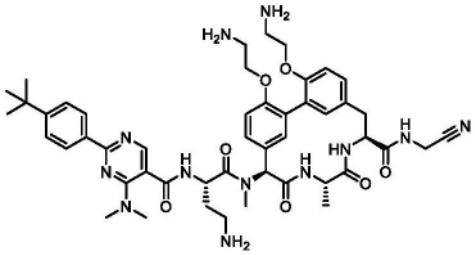
[2511] 步骤3:向2-(4-叔丁基苯基)-4-氯-嘧啶-5-甲酸乙酯(1.28g,4mmol)的THF(8mL)溶液中添加甲基胺(2M)的THF(8mL,16mmol)溶液。在室温下搅拌2h后,将反应浓缩,用水处理,并用DCM萃取(3次)。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。通过硅胶上的急骤色谱法纯化(溶剂梯度:0-40%乙酸异丙酯/庚烷,然后100%乙酸异丙酯)得到呈白色固体的所需产物(0.754g,60%)。LCMS(ESI):$[M+1]^+$=314.2;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.83(s,1H),8.38-8.31(m,2H),8.22(d,J=5.2Hz,1H),7.54(d,J=8.5Hz,2H),4.33(q,J=7.1Hz,2H),3.11(d,J=4.8Hz,3H),1.37-1.30(m,12H)。

[2512] 步骤4:向2-(4-叔丁基苯基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯(0.15g,0.50mmol)在THF(2.7mL)和甲醇(0.8mL)中的溶液中添加氢氧化锂(1M)水(1.5mL,1.5mmol)溶液。将反应加热至60℃。搅拌过夜后,将反应真空蒸发,用稀HCl处理以达到pH～5-6,并用乙酸乙酯萃取(3次)。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。将粗固体溶解于DCM中并通过celite垫过滤,用5%甲醇/DCM洗涤。将滤液真空蒸发,得到呈白色固体的标题化合物(142mg)。LCMS(ESI):$[M+1]^+$=286;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.24(s,1H),8.77(s,1H),8.33(d,J=8.3Hz,2H),7.52(d,J=8.3Hz,2H),7.14(s,1H),3.09(d,J=4.7Hz,3H),1.32(s,9H)。

[2513] 步骤5:化合物489(TFA盐)通过利用实施例G(化合物101-K)所述的方法由2-(4-(叔丁基)苯基)-4-(甲基氨基)嘧啶-5-甲酸制备。LCMS(方法A,ESI):t_R=2.82min,$[M+H]^+$=

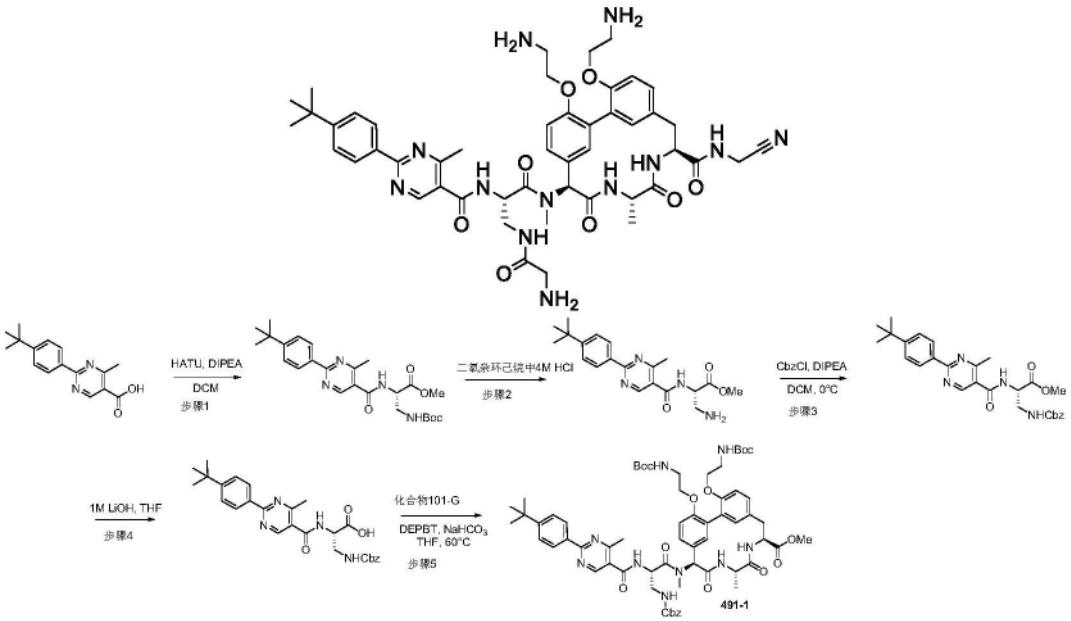
906.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.04(d,J=7.8Hz,1H),8.95(d,J=7.8Hz,1H),8.83(s,1H),8.71(t,J=5.7Hz,1H),8.56(d,J=5.5Hz,1H),8.39(d,J=9.1Hz,1H),8.36-8.24(m,2H),7.94-7.68(m,10H),7.59-7.48(m,2H),7.30-7.20(m,2H),7.15(d,J=8.7Hz,1H),7.08(t,J=7.0Hz,1H),6.76-6.68(m,2H),6.32(s,1H),5.04-4.90(m,1H),4.83-4.64(m,2H),4.23-4.07(m,6H),3.17-2.99(m,10H),2.73(s,3H),2.11(s,2H),1.40-1.27(m,11H),1.22(d,J=6.8Hz,3H)。

[2514] 实施例290:化合物490的合成

[2515] 

[2516] 化合物490(TFA盐)通过利用与实施例289所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法A,ESI):t_R=2.66min,$[M+H]^+$=920.5;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.12(d,J=7.3Hz,1H),8.95(d,J=8.0Hz,1H),8.71(t,J=5.6Hz,1H),8.39-8.23(m,4H),7.95-7.72(m,10H),7.56-7.49(m,2H),7.28-7.02(m,4H),6.73(d,J=2.4Hz,2H),6.40(s,1H),4.91(q,J=7.4Hz,1H),4.81-4.65(m,2H),4.26-4.06(m,6H),3.22-2.91(m,15H),2.85(s,2H),2.08-1.95(m,2H),1.33(s,9H),1.21(d,J=6.7Hz,3H)。

[2517] 实施例291:化合物491的合成

[2518] 

[2519] 步骤1:向2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸(如实施例69所述制备)(811mg,3.0mmol)和DCM(9mL)的混合物中添加DIPEA(1.57mL,9mmol),然后添加HATU(1.25g,3.3mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌5min,然后添加[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲氧基-2-氧代-乙基]氯化铵(917mg,3.6mmol)。将混合物在20℃下搅拌18h,然后用DCM稀释,用饱和氯化铵水溶液、盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用40%乙酸乙酯/环己烷洗脱),得到呈白色泡沫固体的(2S)-3-(叔丁

氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸甲酯(1.37g,97%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=471。

[2520] 步骤2:将(2S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸甲酯(1.37g,2.91mmol)溶解于含HCl的二氧杂环己烷(4.0M,5mL,20mmol)中,并在20℃下搅拌5h。除去溶剂,得到呈灰白色固体的[(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-甲氧基-3-氧代-丙基]氯化铵1.3g(109%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=371。

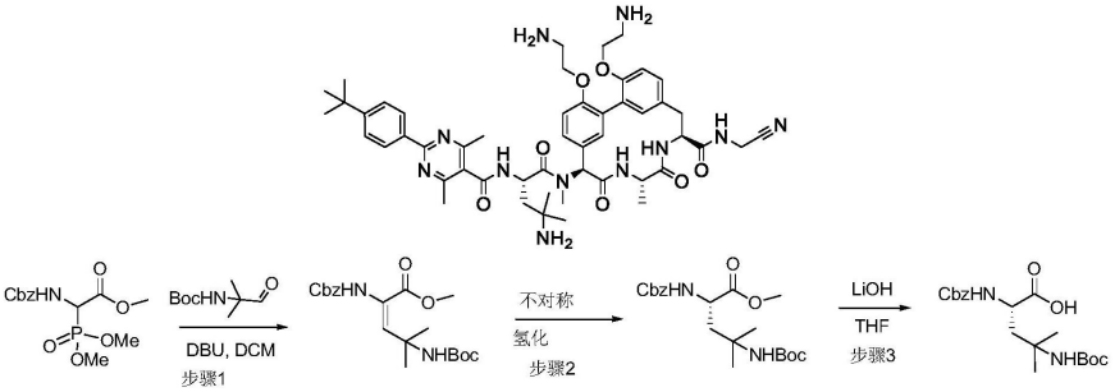
[2521] 步骤3:向氮气、0℃下的[(2S)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]-3-甲氧基-3-氧代-丙基]氯化铵(407mg,1mmol)的DCM(4mL)溶液中添加DIPEA(0.52mL,3mmol),随后逐滴添加氯甲酸苄酯(0.17mL,1.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。用水猝灭反应,用DCM稀释,并使之升温至20℃。分离各相,有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用50%乙酸乙酯/环己烷洗脱),得到呈白色泡沫的(2S)-3-(苄氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸甲酯(426mg,84%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=505。

[2522] 步骤4:向THF(4mL)中的(2S)-3-(苄氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸甲酯(423mg,0.84mmol)中添加氢氧化锂(1.0M水溶液,1.0mL,1.0mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h。除去溶剂,将残余物溶解于水中并用1M HCl水溶液酸化至约pH 2。该混合物用乙酸乙酯萃取两次,并将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并除去溶剂,得到呈白色泡沫的(2S)-3-(苄氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸(416mg,101%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=491。

[2523] 步骤5:向氮气下化合物101-G(592mg,0.83mmol)和(2S)-3-(苄氧羰基氨基)-2-[[2-(4-叔丁基苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]氨基]丙酸(407mg,0.83mmol)在THF(5.0mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(279mg,3.32mmol),随后添加DEPBT(745mg,2.49mmol)。将混合物在60℃下搅拌18h。将混合物冷却至环境温度,用乙酸乙酯稀释,并依次用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤有机层,然后经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:环己烷中的50%-100%乙酸乙酯),得到呈白色玻璃状固体的化合物491-1(422mg,43%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1186。

[2524] 从化合物494-1和(N-叔丁氧羰基)甘氨酸开始,应用典型的酰胺偶合(HATU/DIEA)、水解和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序(如实施例5和7所述),得到呈白色固体的化合物491(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.50min,$[M+H]^+$=933.7。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 9.18(d,J=8.2Hz,1H),8.99(d,J=8.2Hz,1H),8.85(s,1H),8.76-8.70(m,1H),8.66-8.60(m,1H),8.40-8.31(m,3H),8.10-7.84(m,9H),7.58(d,J=8.9Hz,2H),7.28-7.03(m,4H),6.73(s,2H),6.36(s,1H),5.10-5.02(m,1H),4.79-4.67(m,2H),4.27-4.07(m,6H),3.77-2.97(m,11H),2.86(s,2H),2.63(s,3H),1.33(s,9H),1.22(d,J=7.4Hz,3H)。

[2525] 实施例292:化合物492的合成

[2526] 

[2527] 步骤1:向2-(苄氧羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(994mg,3.0mmol)和N-(1,1-二甲基-2-氧代-乙基)氨基甲酸叔丁酯(562mg,3.0mmol)在DCM(5.0mL)中的混合物中添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷(0.45mL,3mmol)。将混合物在20℃下搅拌18h。将反应混合物用DCM稀释,依次用1M HCl水溶液和盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用30%乙酸乙酯/环己烷洗脱),得到呈无色油状物的(E)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊-2-烯酸甲酯(746mg,63%)。LCMS(ESI):$[M+Na]^+$=415。

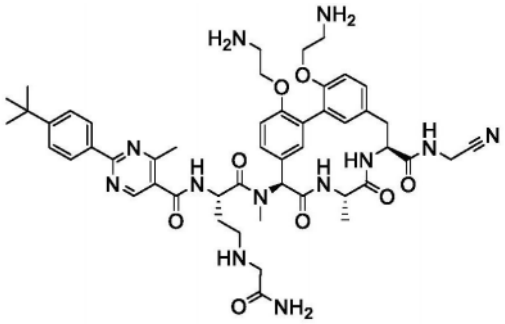
[2528] 步骤2:将(E)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊-2-烯酸甲酯(740mg,1.89mmol)的甲醇(10mL)溶液添加至内衬玻璃的钢制反应釜中的1,2-双[(2S,5S)-2,5-二乙基磷酰]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)(136mg,0.19mmol)中。该反应釜用氮气冲洗四次,然后用氢气冲洗,将压力提高至4.5atm,并将混合物搅拌18h。释放压力,从反应釜中取出混合物,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用20%乙酸乙酯/环己烷洗脱),得到呈白色固体的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊酸甲酯(425mg,57%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=395。

[2529] 步骤3:向(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊酸甲酯(412mg,1.04mmol)的THF(5mL)溶液中添加LiOH溶液(1.0M,1.1mL,1.1mmol)。将混合物在20℃下搅拌5h。除去溶剂,并将残余物溶解于水,用1.0M HCl水溶液酸化,并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂,得到呈白色固体的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊酸(390mg,98%)。LCMS(ESI):$[M-H]^+$=379。

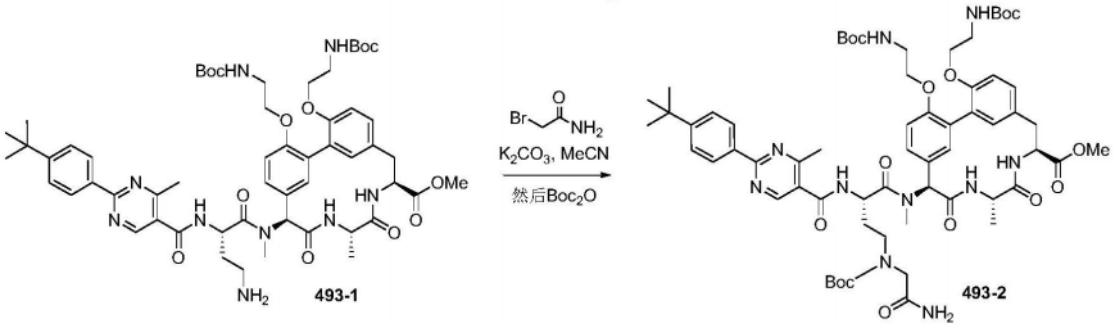
[2530] 将化合物101-G与(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-(叔丁氧羰基氨基)-4-甲基-戊酸偶合,并如实施例E所述氢化。将所得化合物与2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸偶合,

[2531] 随后进行酯水解,用氨基乙腈盐酸盐偶合,并使用实施例G所述的程序进行全局脱保护,得到呈白色固体的化合物492(甲酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.78min,$[M+H]^+$=932.5。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.25(d,J=7.6Hz,1H),8.96(d,J=7.9Hz,1H),8.74-8.69(m,1H),8.39-8.29(m,3H),7.56(d,J=8.3Hz,2H),7.30-7.06(m,5H),6.78-6.71(m,2H),6.46(s,1H),5.11-5.03(m,1H),4.79-4.64(m,2H),4.22-4.05(m,7H),3.25-3.01(m,6H),2.95(s,3H),2.25-2.17(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.33(s,15H),1.19(d,J=6.9Hz,3H)。

[2532] 实施例293:化合物493的合成



[2533]

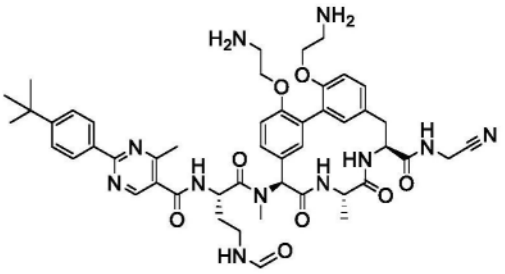


[2534] 化合物493-1按照与实施例291所述类似的程序制备为白色固体(373mg),其中使用[(1S)-3-(叔丁氧羰基氨基)-1-甲氧基羰基-丙基]氯化铵代替[(1S)-1-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]-2-甲氧基-2-氧代-乙基]氯化铵。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1066。

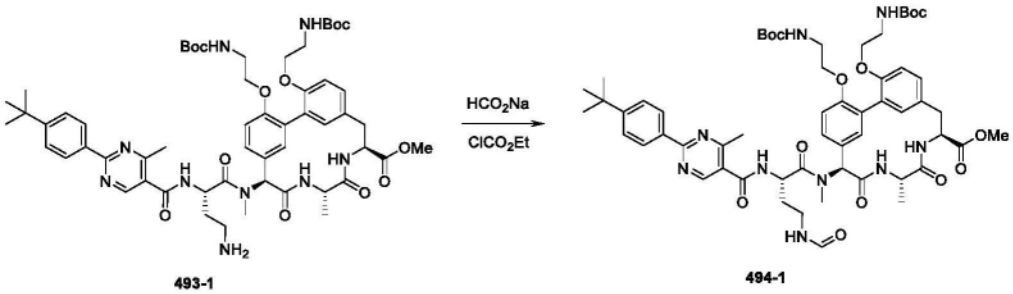
[2535] 向乙腈(3.0mL)中的化合物493-1(373mg,0.35mmol)中添加碳酸钾(58mg,0.42mmol)和2-溴乙酰胺(46mg,0.33mmol)。添加DMF(0.5mL)以帮助溶解。将混合物在20℃下搅拌18h,然后添加碳酸钾(58mg,0.42mmol)和二碳酸二叔丁酯(92mg,0.42mmol)。将反应在20℃下搅拌3h,然后将所得混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并分离各相。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用7%MeOH/DCM洗脱),得到呈玻璃的化合物493-2(295mg,69%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1247。

[2536] 从化合物493-2开始,应用典型的水解、酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序(如实施例G所述),得到呈白色固体的化合物493(甲酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.51min,$[M+H]^+$=947.5。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.15(d,J=7.2Hz,1H),8.97(d,J=7.8Hz,2H),8.82(s,2H),8.73-8.67(m,2H),8.44-8.32(m,3H),8.02-7.66(m,4H),7.63-7.55(m,3H),7.30-7.00(m,5H),6.73(s,2H),6.38(s,1H),5.05-4.93(m,1H),4.80-4.67(m,2H),4.30-4.02(m,6H),3.21-2.94(m,8H),2.84(s,3H),2.65(s,3H),2.54(s,2H),1.34(s,9H),1.22(d,J=7.0Hz,3H)。

[2537] 实施例294:化合物494的合成



[2538]

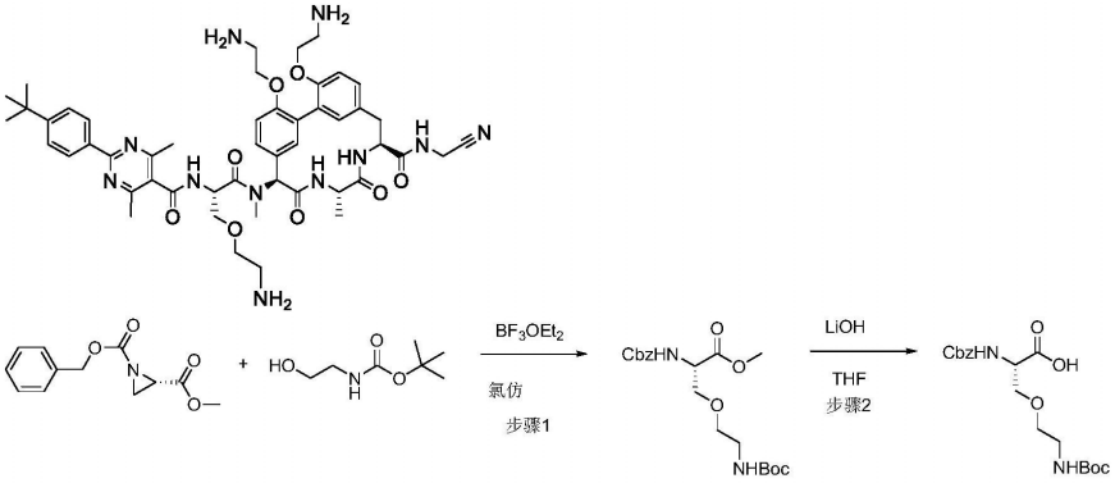


[2539] 步骤1:将化合物493-1(340mg,0.32mmol)和甲酸钠(26mg,0.38mmol)在甲酸乙酯(5mL)中的混合物在50℃下搅拌5h。使该混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并分离各相。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:0-10%MeOH/DCM),得到呈白色固体的化合物494-1(273mg,78%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1095。

[2540] 从化合物494-1开始,应用典型的水解、酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序(如实施例E和G所述),得到呈白色固体的化合物494(甲酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.94min,$[M+H]^+$=918.7。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11-9.00(m,2H),8.84-8.77(m,2H),8.39-7.98(m,8H),7.60-7.55(m,2H),7.23-7.02(m,4H),6.76-6.66(m,2H),6.37(s,1H),4.89-4.67(m,4H),4.17(d,J=6.9Hz,2H),4.10-4.01(m,4H),3.30-3.19(m,2H),3.17(s,1H),3.05-2.87(m,6H),2.83(s,2H),2.65(s,3H),2.03-1.74(m,2H),1.37(s,9H),1.19(d,J=8.4Hz,3H)。

[2541] 实施例295:化合物495的合成

[2542]



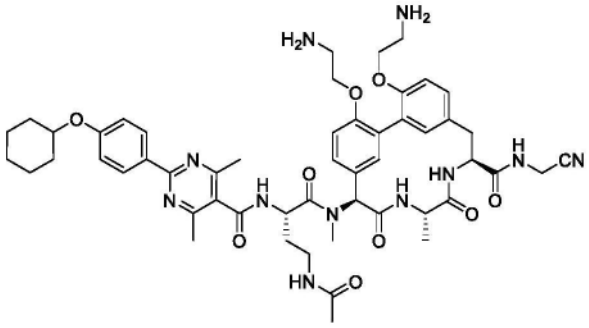
[2543] 步骤1:向氩气、0℃下的(S)-N-Z-氮杂环丙烷-2-甲酸甲酯(1.26mL,6.38mmol)和N-(2-羟基氧基乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.45mL,22.32mmol)在氯仿(45mL)中的溶液中逐滴添加三氟化硼二乙基醚合物(0.81mL,6.38mmol)。使反应混合物在30min内达到环境温度。用饱和$NaHCO_3$水溶液(70mL)猝灭反应,并用DCM萃取。有机萃取物经$MgSO_4$干燥,并除去溶剂。

粗残余物通过硅胶色谱法纯化(用50％乙酸乙酯/环己烷洗脱),得到呈无色油状物的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基]丙酸甲酯(1.30g,3.28mmol)。LCMS(ESI):$[M+Na]^+$=419。

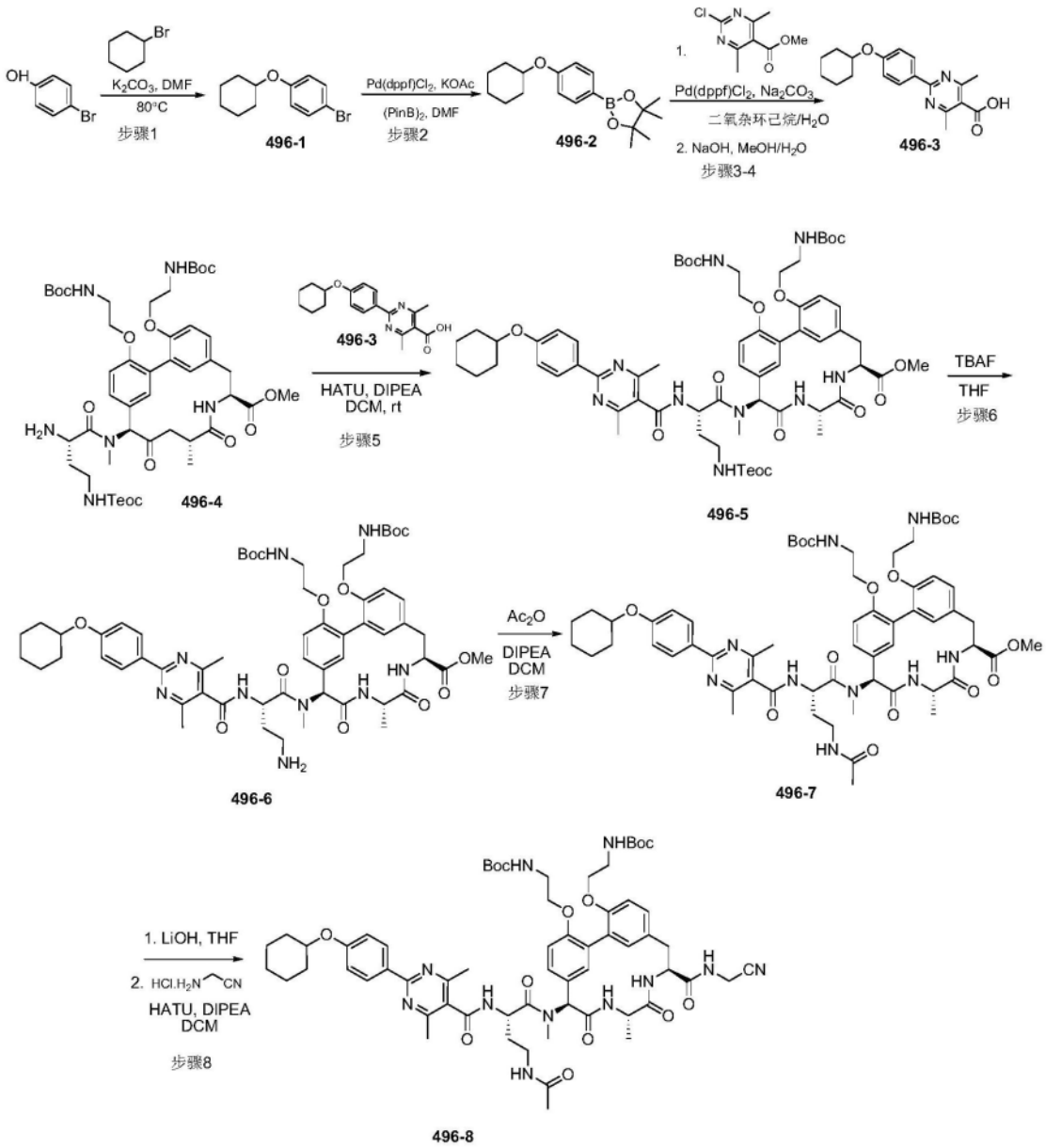
[2544] 步骤2:向(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基]丙酸甲酯(1.3g,3.28mmol)的THF(30mL)溶液中添加氢氧化锂(1.0M,6.56mL,6.56mmol),并将反应混合物在50℃下搅拌30min。用1N HCl水溶液(8.0mL)、随后用水(50mL)猝灭反应,并将所得混合物用DCM萃取。合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,并除去溶剂,得到呈无色油状物的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基]丙酸(1.20g,3.14mmol)。LCMS(ESI):$[M+Na]^+$=405。

[2545] 将化合物101-G与(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基]丙酸偶合,并如实施例E所述氢化。将所得化合物用2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸偶合,随后进行酯水解,用氨基乙腈盐酸盐偶合,并使用实施例G所述的程序进行全局脱保护,得到呈白色固体的化合物495(甲酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.48min,$[M+H]^+$=934.4。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.21-9.11(m,1H),8.96(d,J=8.0Hz,1H),8.72(t,J=5.4Hz,1H),8.41-8.29(m,3H),7.90-7.74(m,6H),7.55(d,J=8.4Hz,2H),7.28-7.06(m,4H),6.73-6.69(m,1H),6.43(s,1H),5.20-5.12(m,1H),4.78-4.56(m,1H),4.28-4.07(m,6H),3.86-3.78(m,2H),3.74-3.61(m,6H),3.25-2.96(m,9H),2.91(s,3H),2.65(m,2H),2.46(d,J=5.2Hz,1H),1.34(s,9H),1.24-1.18(m,3H)。

[2546] 实施例296:化合物496的合成

[2547] 

[2548]



[2549] 步骤1:向4-溴苯酚(1.0g,5.78mmol)的DMF(10mL)溶液中添加溴环己烷(1.8g,11.0mmol)和K_2CO_3(2.4g,17.4mmol),并将反应在80℃下搅拌16h。将反应混合物倒入水(20mL)中,其用EtOAc(50mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,用石油醚洗脱,得到呈无色油状物的化合物496-1(170.0mg,11%)。

[2550] 步骤2:向化合物496-1(170.0mg,0.67mmol)的DMF(5mL)溶液中添加双(频哪醇)二硼(254mg,1.00mmol)、Pd(dppf)Cl_2(24.4mg,0.03mmol)和乙酸钾(196mg,2.00mmol),并将所得混合物在氮气、80℃下搅拌3h。将反应倒入水(20mL)中,其用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:石油醚中的8%EtOAc),得到呈黄色油状物的化合物496-2(140mg,70%产率)。

[2551] 步骤3:化合物496-2(200mg,0.66mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和H_20(1mL)中的混合物添加2-氯-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(实施例53中描述)(199mg,0.99mmol)和K_2CO_3(274mg,2.0mmol)和Pd(dppf)Cl_2(48.4mg,0.07mmol),并将所得混合物在氮气、110℃

下搅拌16h。过滤后，滤液用H_2O(20mL)稀释，其用EtOAc(20mL x 2)萃取。合并的有机层用水和盐水(各30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过制备型TLC纯化(洗脱液：石油醚中的10％EtOAC)，得到呈白色固体的2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(110mg,59％产率)。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝341.0。

[2552] 步骤4：向2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸甲酯(110mg,0.32mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加1.0M NaOH水溶液(1.62mL,1.62mmol)，并将混合物在80℃下搅拌4h。用饱和$KHSO_4$水溶液将反应混合物调节至pH＝4，向其中添加EtOAc(40mL)。有机层用盐水(30mL x 2)洗涤，经Na_2SO_4干燥并浓缩，得到呈白色固体的化合物496-3(100mg,95％产率)，其直接用于下一步。

[2553] 化合物496-4使用与实施例E所述类似的条件由化合物101-G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)羰基)氨基)丁酸制备。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝958。

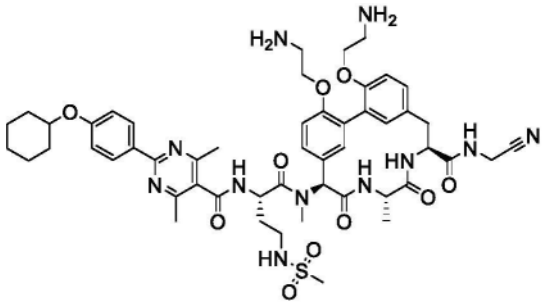
[2554] 步骤5：将实施例E应用于化合物496-4(3.37g,3.52mmol)和化合物496-3(1.26g,3.87mmol)，得到呈白色固体的化合物496-5(3.78g,85％)。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝1266。

[2555] 步骤6：向化合物496-5(3.05g,2.41mmol)的THF(15mL)溶液中添加四丁基氟化铵溶液(THF中1.0M,3.6mL,3.6mmol)。将混合物在50℃下搅拌18h。将混合物冷却至室温，并除去溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯中，用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并除去溶剂，得到呈灰白色固体的化合物496-6(3.20g,118％)。该残余物无需进一步纯化而直接使用。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝1122。

[2556] 步骤7：向0℃下DCM(3mL)中的化合物496-6(280mg,0.25mmol)中添加DIPEA(0.07mL,0.38mmol)，随后添加乙酸酐(28mg,0.28mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h。使混合物在DCM与水之间分配，并分离各相。有机层用盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥，并除去溶剂。将残余物在硅胶柱上纯化(8％MeOH/DCM)，得到呈白色固体的化合物496-7(195mg,67％)。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝1164。

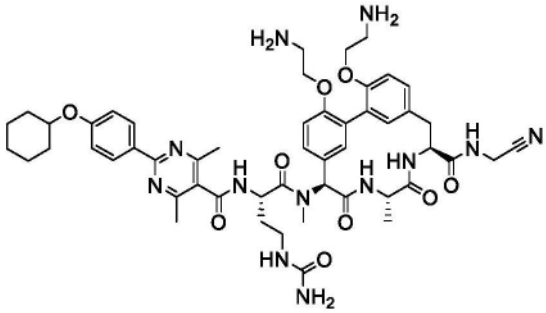
[2557] 步骤8-9：从化合物496-7开始，应用典型的水解、酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序(实施例G)，得到呈白色固体的化合物496(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI)：t_R＝3.18min,$[M+H]^+$＝988.4。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05-8.96(m,2H),8.76(t,J＝5.8Hz,1H),8.37-8.28(m,5H),7.94(t,J＝5.8Hz,1H),7.28-6.93(m,7H),6.76-6.68(m,2H),6.39(s,1H),4.88-4.81(m,1H),4.78-4.67(m,2H),4.49-4.42(m,1H),4.19-4.15(m,2H),4.07-3.94(m,4H),3.23-3.14(m,3H),3.03-2.82(m,4H),2.84(s,3H),2.44(s,1H),1.99-1.92(m,2H),1.79(s,3H),1.77-1.69(m,3H),1.58-1.37(m,4H),1.33-1.23(m,1H),1.19(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2558] 实施例297：化合物497的合成

[2559] 

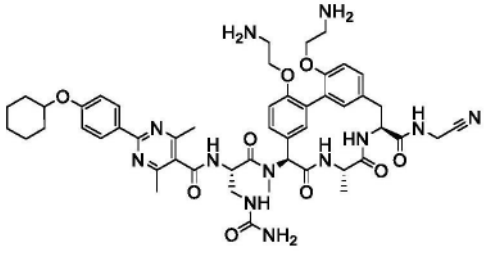
[2560] 通过利用与实施例296所述类似的方法，在步骤7中使用甲磺酰氯代替乙酸酐，将化合物497(三氟乙酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI)：t_R＝3.30min，$[M+H]^+$＝1024.4。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ9.01-8.86(m，2H)，8.67(t，J＝7.4Hz，1H)，8.33-8.28(m，3H)，7.30-7.02(m，9H)，6.78-6.72(m，2H)，6.42(s，1H)，4.97-4.91(m，1H)，4.77-4.69(m，2H)，4.48-4.40(m，1H)，4.28-4.03(m，7H)，3.26-2.98(m，8H)，2.90(s，3H)，2.88(s，3H)，2.00-1.91(m，3H)，1.86-1.70(m，3H)，1.59-1.51(m，1H)，1.50-1.35(m，4H)，1.33-1.24(m，1H)，1.24(d，J＝6.6Hz，3H)。

[2561] 实施例298：化合物498的合成

[2562] 

[2563] 通过利用与实施例296所述类似的方法，在步骤7中使用异氰酸三甲酯代替乙酸酐，将化合物498(甲酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI)：t_R＝3.06min，$[M+H]^+$＝989.4。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ9.06-8.96(m，2H)，8.78(t，J＝5.5Hz，1H)，8.33-8.29(m，5H)，7.21-7.18(m，1H)，7.16-7.10(m，2H)，7.07-7.02(m，4H)，6.76-6.68(m，2H)，6.39(s，1H)，6.16-6.09(m，1H)，5.51-5.39(m，2H)，4.89-4.81(m，1H)，4.78-4.67(m，2H)，4.48-4.41(m，1H)，4.22-4.14(m，2H)，4.08-3.95(m，4H)，3.21-2.85(m，7H)，2.84(s，3H)，2.45(s，1H)，2.00-1.92(m，2H)，1.92-1.84(m，1H)，1.76-1.69(m，2H)，1.58-1.51(m，1H)，1.48-1.37(m，3H)，1.33-1.24(m，1H)，1.24(d，J＝6.4Hz，3H)。

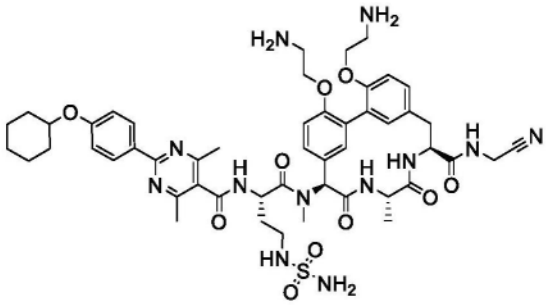
[2564] 实施例299：化合物499的合成

[2565] 

[2566] 利用实施例296中的方法，在步骤7中使用三甲基甲硅烷基异氰酸酯代替乙酸酐，将化合物499(三氟乙酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI)：t_R＝3.05min，$[M+H]^+$＝975.3。^1H NMR(400MHz，DMSO-d_6) δ9.01-8.95(m，2H)，8.70(t，J＝5.3Hz，1H)，8.34-8.26(m，3H)，7.88

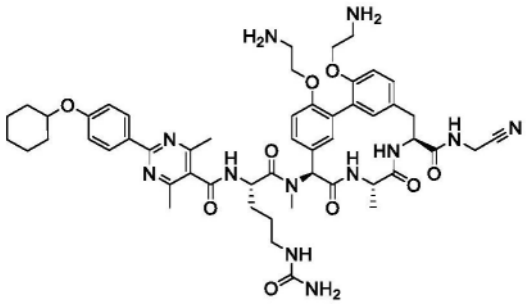
(br s,6H),7.28-7.03(m,6H),6.77-6.70(m,2H),6.41(s,1H),6.14-6.07(m,1H),5.78-5.64(m,2H),5.01-4.94(m,1H),4.79-4.66(m,2H),4.49-4.41(m,1H),4.28-4.08(m,7H),3.51-3.43(m,2H),3.24-3.00(m,8H),2.94(s,2H),2.47-2.44(m,1H),2.00-1.92(m,2H),1.77-1.69(m,2H),1.59-1.24(m,7H),1.21(d,J＝7.0Hz,3H)。

[2567] 实施例300:化合物500的合成

[2568] 

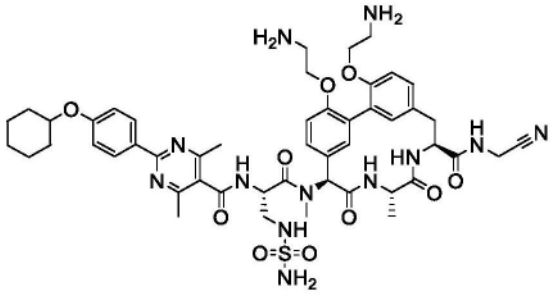
[2569] 利用实施例296中的方法,在步骤7中使用(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(通过在DCM中混合等摩尔量的氯磺酰基异氰酸酯和叔丁醇形成)代替乙酸酐,将化合物500(三氟乙酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI):t_R＝3.22min,$[M+H]^+$＝1025.4.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.95(m,2H),8.72-8.67(m,1H),8.34-8.25(m,3H),7.92-7.81(br s,6H),7.26-7.03(m,7H),6.75-6.68(m,3H),6.53(s,2H),6.45(s,1H),4.97-4.90(m,1H),4.79-4.69(m,2H),4.48-4.42(m,1H),4.25-4.10(m,6H),3.25-2.97(m,9H),2.89(s,3H),2.01-1.95(m,3H),1.83-1.69(m,3H),1.57-1.25(m,6H),1.21(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2570] 实施例301:化合物501的合成

[2571] 

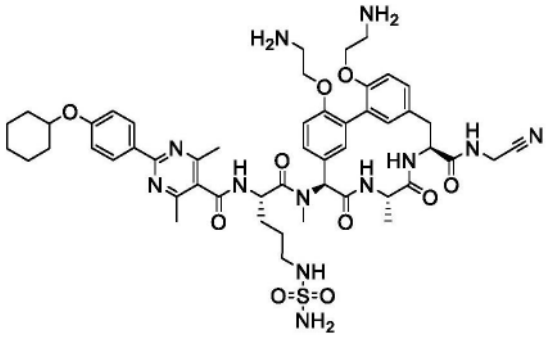
[2572] 利用实施例296中的方法,在步骤7中使用三甲基甲硅烷基异氰酸酯代替乙酸酐,将化合物501(甲酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI):t_R＝3.06min,$[M+H]^+$＝1003.5.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.11-8.99(m,2H),8.80(t,J＝5.6Hz,1H),8.35-8.28(m,4H),7.19-7.02(m,7H),6.76-6.70(m,2H),6.41(s,1H),6.05-5.96(m,1H),5.38(s,2H),4.86-4.68(m,4H),4.48-4.42(m,2H),4.21-4.13(m,2H),4.08-4.00(m,6H),3.22-3.07(m,2H),3.05-2.95(m,3H),2.86(s,6H),2.68-2.63(m,1H),2.48(s,4H),2.01-1.93(m,3H),1.80-1.70(m,3H),1.63-1.24(m,9H),1.20(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2573] 实施例302:化合物502的合成

[2574] 

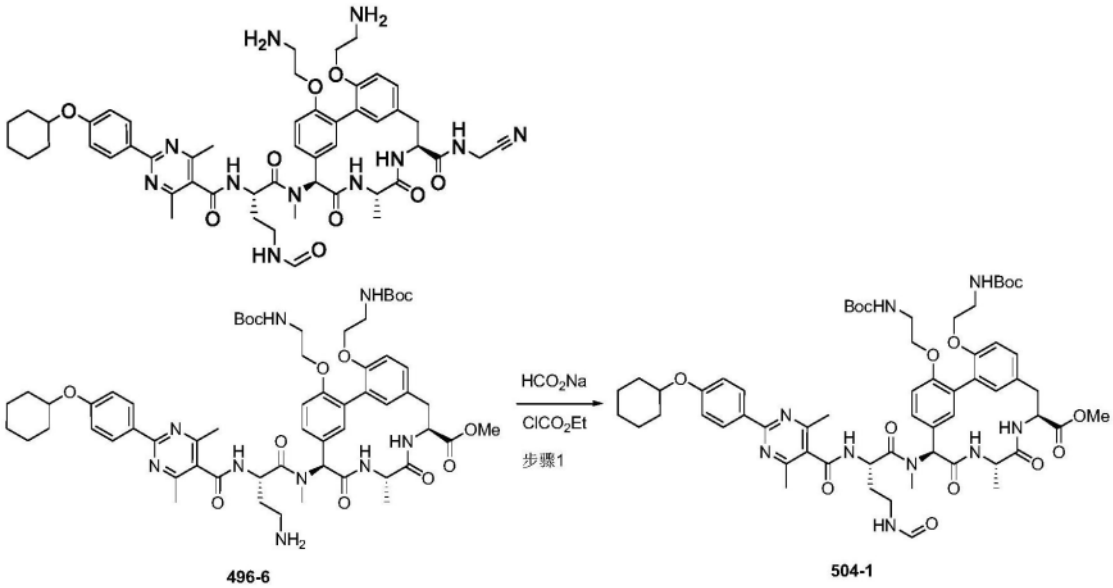
[2575] 利用与实施例296所述类似的方法，在步骤7中使用(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(通过在DCM中混合等摩尔量的氯磺酰基异氰酸酯和叔丁醇形成)代替乙酸酐，将化合物502(三氟乙酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI)：t_R＝3.09min，$[M+H]^+$＝1001.5.^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6)δ9.10-8.99(m,2H)，8.80-8.74(m,1H)，8.40(d,J＝8.8Hz,1H)，8.35-8.29(m,4H)，7.24-7.03(m,7H)，6.74(dd,J＝1.6,13.2Hz,2H)，6.65(s,3H)，6.38(s,1H)，5.13(dd,J＝7.6,13.6Hz,1H)，4.77-4.70(m,2H)，4.48-4.42(m,1H)，4.21-4.15(m,2H)，4.14-4.01(m,6H)，3.18(d,J＝16.0Hz,2H)，3.06-2.97(m,2H)2.95-2.91(m,6H)，2.48(s,4H)，2.46-2.43(m,1H)，1.97(d,J＝6.4Hz,3H)，1.78-1.73(m,3H)，1.57-1.23(m,7H)，1.20(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2576] 实施例303：化合物503的合成

[2577] 

[2578] 利用实施例296中的方法，在步骤7中使用(氯磺酰基)氨基甲酸叔丁酯(通过在DCM中混合等摩尔量的氯磺酰基异氰酸酯和叔丁醇形成)代替乙酸酐，将化合物503(三氟乙酸盐)制备为白色固体。LCMS(ESI)：t_R＝3.15min，$[M+H]^+$＝1039.6.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.97(d,J＝6.8Hz,2H)，8.70(t,J＝5.6Hz,1H)，8.34-8.25(m,3H)，7.94-7.88(m,6H)，7.25-7.03(m,7H)，6.73(t,J＝2.4Hz,2H)，6.53-6.44(m,3H)，4.82-4.69(m,3H)，4.48-4.42(m,1H)，4.25-4.11(m,6H)，3.25-2.88(m,12H)，2.49-2.43(m,4H)，1.97-1.26(m,15H)，1.22(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2579] 实施例304：化合物504的合成

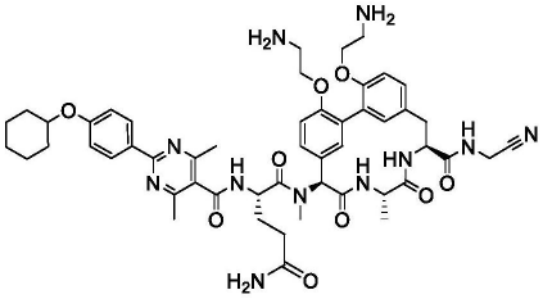
[2580] 

496-6 504-1

[2581] 步骤1:将化合物496-6(实施例296中描述)(280mg,0.25mmol)和甲酸钠(20.4mg,0.38mmol)在甲酸乙酯(4mL)中的混合物在50℃下搅拌18h。使混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并分离各相。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(用7%MeOH/DCM洗脱),得到呈白色固体的化合物504-1(168mg,58%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1150。

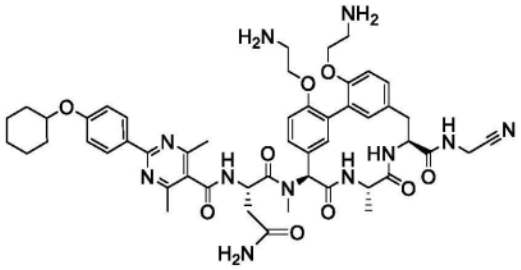
[2582] 从化合物504-1开始,应用典型的水解、酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序(如实施例5和7所述),得到呈白色固体的化合物504(甲酸盐)。LCMS(ESI):t_R=3.70min,$[M+H]^+$=974.3.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.05-8.97(m,2H),8.72-8.67(m,1H),8.38-8.00(m,6H),7.25-6.99(m,6H),6.80-6.67(m,2H),6.42(s,1H),4.89-4.82(m,1H),4.80-4.66(m,3H),4.49-4.40(m,2H),4.17(d,J=5.7Hz,3H),4.13-4.00(m,6H),3.30-3.19(m,4H),3.05-2.90(m,6H),2.85(s,3H),2.68-2.63(m,1H),2.00-1.87(m,3H),1.82-1.68(m,3H),1.59-1.20(m,7H),1.19(d,J=5.7Hz,3H)。

[2583] 实施例305:化合物505的合成

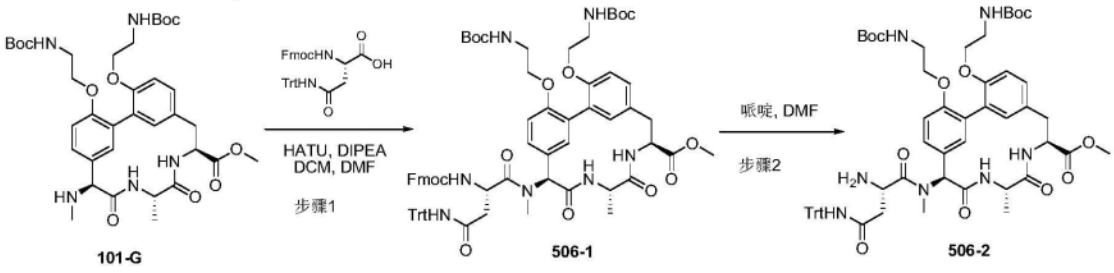
[2584] 

[2585] 化合物505(甲酸盐)通过利用与实施例7所述类似的方法由化合物101-G和化合物496-3(实施例296中描述)制备为白色固体。LCMS(ESI):t_R=3.15min,$[M+H]^+$=974.4.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06-8.87(m,2H),8.74-8.63(m,1H),8.37-8.28(m,2H),8.25(s,1H),7.45-6.91(m,6H),6.88-6.66(m,2H),6.42(s,1H),4.96-4.58(m,3H),4.51-4.40(m,1H),4.17(d,J=5.8Hz,2H),4.12-3.99(m,4H),3.25-3.09(m,1H),3.05-2.85(m,6H),2.34-2.22(m,2H),2.09-1.89(m,2H),1.84-1.67(m,2H),1.60-1.36(m,4H),1.35-1.17(m,4H)。

[2586] 实施例306:化合物506的合成



[2587]

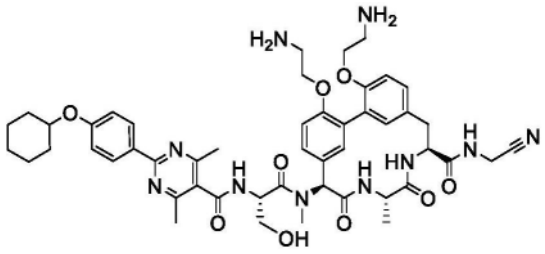


[2588] 步骤1:在HATU与化合物101-G(357mg,0.50mmol)和Fmoc-L-Asn(Trt)-OH(448mg,0.75mmol)偶合后,得到化合物506-1(561mg,87%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1292。

[2589] 步骤2:向化合物506-1(503mg,0.389mmol)的DMF(3.0mL)溶液中添加哌啶(0.385mL,3.89mmol)。将混合物在环境温度下搅拌18h。使混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。粗残余物通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:0-10%MeOH/DCM),得到呈灰白色固体的化合物506-2(300mg,72%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1070。

[2590] 按照典型的酰胺偶合(HATU/DIEA)、水解、酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc/三苯甲基去除(TFA/HFIP)程序(如实施例G所述),由化合物506-2获得呈白色固体的化合物506(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R=3.10min,$[M+H]^+$=933.5.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.03(d,J=7.7Hz,1H),8.50(d,J=8.8Hz,1H),8.34-8.27(m,2H),7.84-7.76(m,1H),7.40(s,1H),7.10(s,1H),7.08-7.01(m,3H),6.99-6.90(m,2H),6.80-6.73(m,2H),6.31(s,1H),5.31-5.23(m,1H),4.68-4.58(m,2H),4.50-4.41(m,1H),4.08-3.96(m,4H),3.10-3.00(m,1H),2.95-2.83(m,5H),2.68-2.59(m,2H),2.42-2.38(m,1H),2.45(s,1H),2.01-1.90(m,2H),1.78-1.69(m,2H),1.59-1.22(m,6H),1.17(d,J=6.5Hz,3H)。

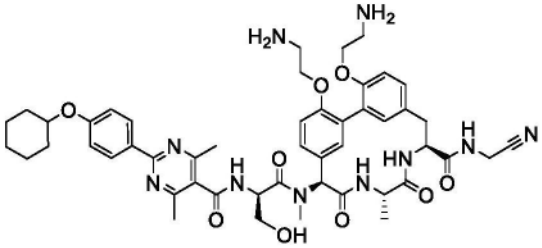
[2591] 实施例307:化合物507的合成

[2592] 

[2593] 利用与实施例R所述类似的方法,使用(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸、2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸和化合物101-G,将化合物507制备为白色固体,并通过手性SFC纯化。LCMS(ESI):t_R=3.06min,$[M+H]^+$=960.3。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.08-8.93(m,2H),8.76-8.66(d,J=7.1Hz,1H),8.36-8.25(m,2H),7.89(br s,6H),7.39-7.01(m,7H),6.78-6.68(m,2H),6.45(s,1H),5.03-4.93(m,1H),4.80-4.67(m,2H),4.50-4.40(m,1H),4.33-4.07(m,6H),3.82-3.74(m,1H),3.64-

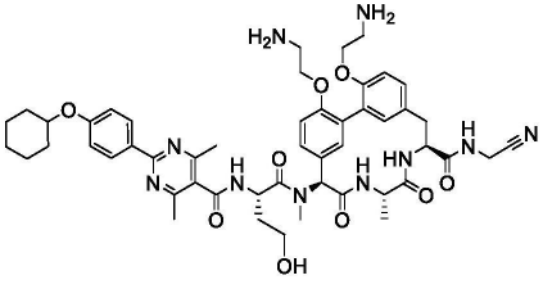
3.54(m,1H),3.24-2.97(m,6H),2.92(s,3H),2.69-2.62(m,1H),2.47(s,1H),2.43(s,1H),2.02-1.91(m,2H),1.79-1.68(m,2H),1.61-1.15(m,9H)。

[2594] 实施例308:化合物508的合成

[2595] 

[2596] 通过手性SFC,从化合物507的合成中将化合物508分离为次要差向异构体。LCMS(ESI):t_R=3.13min,$[M+H]^+$=933.5.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.06(d,J=7.1Hz,1H),8.66(t,J=5.4Hz,1H),8.53(d,J=9.0Hz,1H),8.74-8.49(m,2H),8.36-8.18(m,2H),7.86(br s,6H),7.32-7.22(m,1H),7.20-7.01(m,5H),6.94(s,1H),6.42(s,1H),5.04-4.93(m,1H),4.65-4.54(m,1H),4.50-4.40(m,1H),4.28-4.11(m,6H),3.97-3.86(m,1H),3.84-3.75(m,1H),3.65-3.56(m,1H),3.23-3.05(m,6H),3.01(s,3H),2.74-2.64(m,1H),2.41(s,1H),2.02-1.90(m,2H),1.80-1.68(m,2H),1.61-1.14(m,9H).

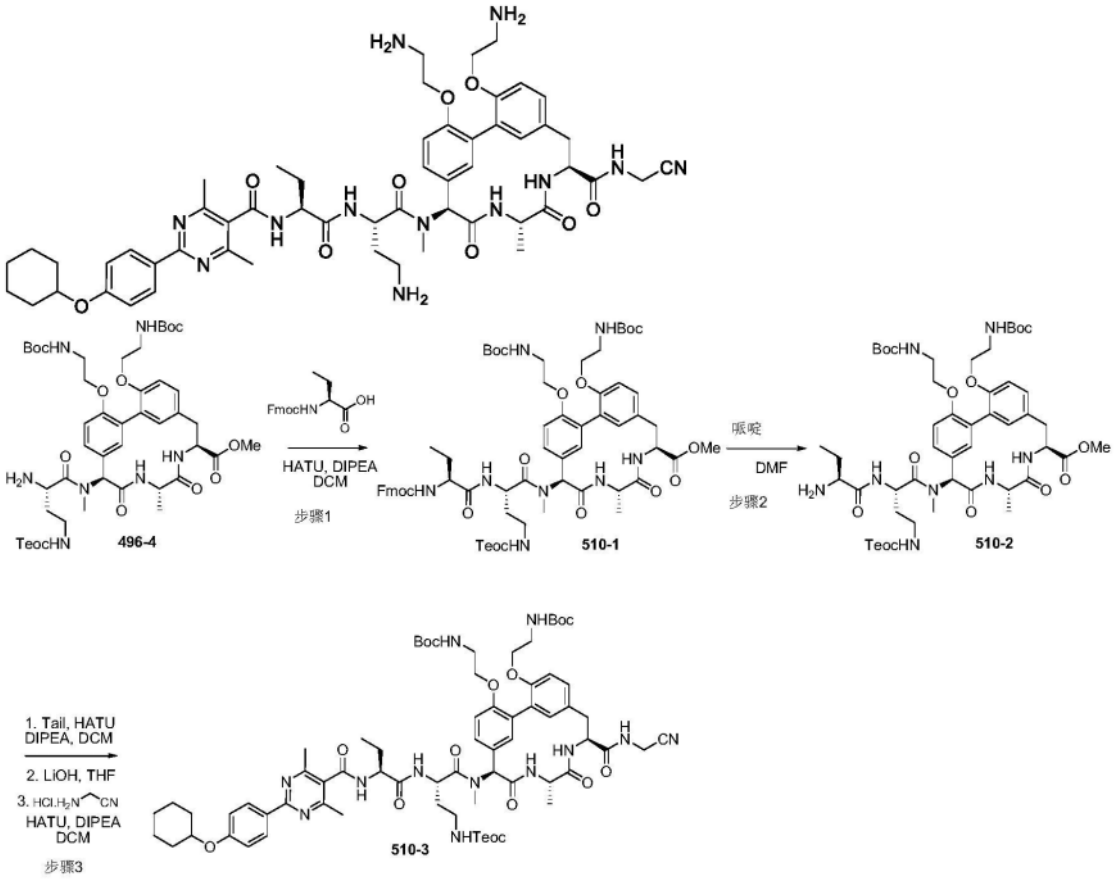
[2597] 实施例309:化合物509的合成

[2598] 

[2599] 利用与实施例R所述类似的方法,由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸、2-[4-(环己氧基)苯基]-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸和化合物101-G制备呈白色固体的化合物509(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R=3.14min,$[M+H]^+$=947.5。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.98-8.95(m,2H),8.69(t,J=4.5Hz,1H),8.33-8.23(m,3H),7.94-7.84(br s,6H),7.26-7.04(m,7H),6.76-6.70(m,2H),6.45(s,1H),5.18-4.97(m,2H),4.79-4.67(m,2H),4.49-4.42(m,2H),4.29-4.07(m,6H),3.56-3.50(m,2H),3.22-2.97(m,7H),2.89(s,3H),2.00-1.83(m,3H),1.79-1.69(m,3H),1.99-1.51(m,1H),1.50-1.35(m,4H),1.33-1.25(m,2H),1.21(d,J=7.0Hz,3H)。

[2600] 实施例310:化合物510的合成

[2601]



[2602] 步骤1:向化合物496-4(实施例296中描述)(479mg,0.50mmol)和(2S)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸(195mg,0.60mmol)在DCM(7mL)中的混合物中添加DIPEA(0.17mL,1mmol),随后逐份添加HATU(247mg,0.65mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h。将混合物用DCM稀释,用水、盐水洗涤,然后经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。粗产物通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:70-80%乙酸乙酯/环己烷),得到呈无色油状物的化合物510-1(435mg,69%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1265。

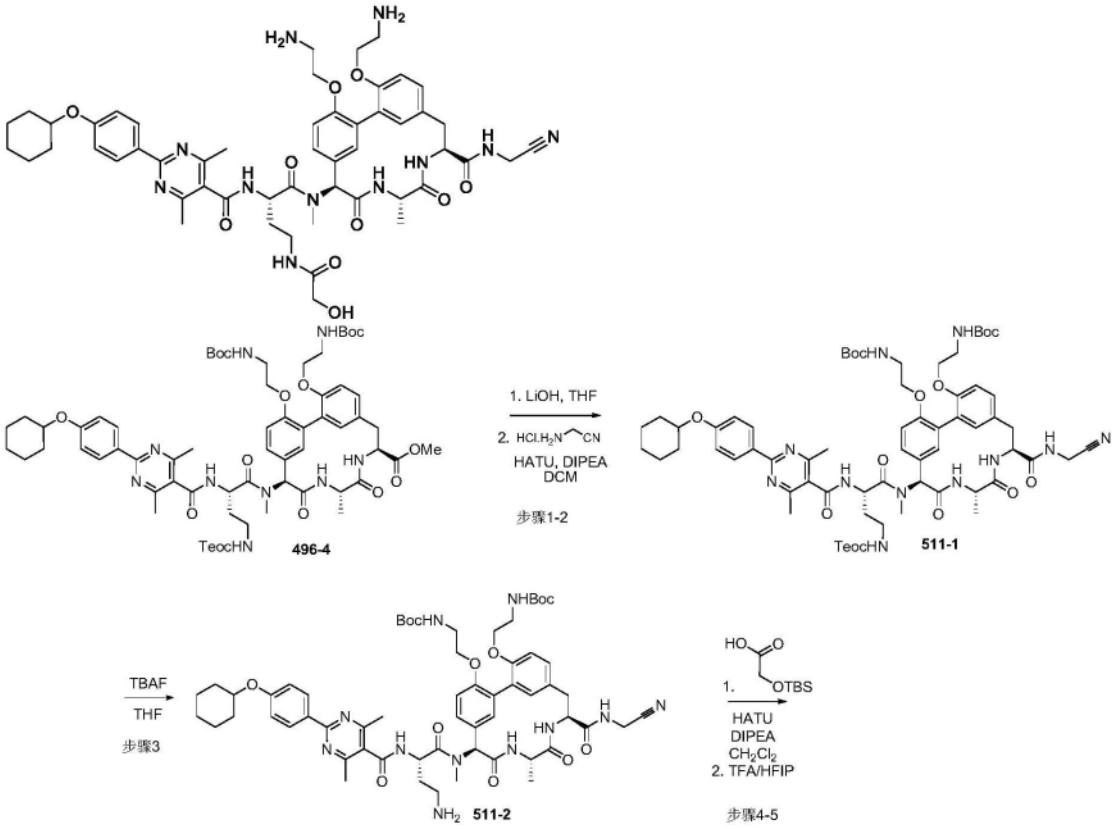
[2603] 步骤2:向DMF(4mL)中的化合物510-1(432mg,0.34mmol)中添加哌啶(0.34mL,3.41mmol),并将混合物在20℃下搅拌16h。将混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。残余物通过硅胶色谱法纯化(溶剂梯度:7-10%MeOH/DCM),得到呈白色固体的化合物510-2(313mg,88%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1044。

[2604] 步骤3:将实施例G的方法应用于化合物510-2,得到呈无色玻璃的化合物510-3(133mg,经3步33%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1376。

[2605] 步骤4:向化合物510-3(130mg,0.09mmol)的THF(2mL)溶液中添加四丁基氟化铵溶液(THF中1.0M,0.14mL,0.14mmol),并将混合物在60℃下搅拌24小时。使混合物冷却至环境温度,并减压除去溶剂。使残余物在乙酸乙酯与盐水之间分配,分离各相。有机层经Na_2SO_4干燥,并除去溶剂。应用实施例G的普通全局Boc去除(TFA/HFIP)程序,得到呈白色固体的化合物510(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R=2.86min,$[M+H]^+$=1032.2。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 8.97(d,J=8.0Hz,1H),8.79(d,J=6.4Hz,1H),8.73(t,J=5.6Hz,1H),8.59(d,J=8.4Hz,1H),8.38(d,J=8.8Hz,1H),8.31(d,J=8.8Hz,2H),7.99-7.89(m,6H),7.79(s,3H),7.33-

7.02(m,7H),6.71(s,2H),6.30(s,1H),4.96-4.89(m,1H),4.78-4.67(m,2H),4.47-4.33(m,2H),4.24-4.10(m,5H),3.27-2.81(m,9H),2.74(s,3H),2.47(s,4H),2.06-1.84(m,4H),1.78-1.23(m,11H),1.21(d,J＝6.8Hz,3H),0.97(t,J＝7.2Hz,3H)。

[2606] 实施例311:化合物511的合成

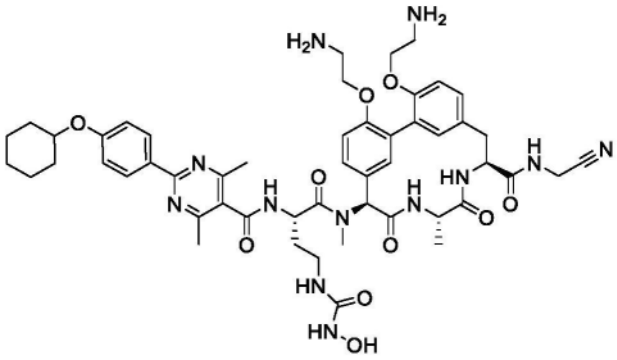
[2607] 

[2608] 步骤1和2:将实施例G的方法应用于化合物496-4(实施例296中描述)(1.20g,0.95mmol),得到呈白色泡沫的化合物511-1(898mg,经2步73％s)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$＝1266。

[2609] 步骤3:向化合物511-1(895mg,0.69mmol)的THF(5mL)溶液中添加四丁基氟化铵溶液(THF中1.0M,1mL,1mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h,然后使温度升高至50℃,并进一步搅拌6h。将混合物冷却至环境温度,并减压除去溶剂。使残余物在乙酸乙酯与盐水之间分配,并分离各相。收集有机层,并经Na_2SO_4干燥,除去溶剂,得到呈白色固体的化合物511-2(888mg,112％)。该物质无需进一步纯化而直接使用下一步。LCMS(ESI):$[M+H]^+$＝1146。

[2610] 步骤4和5:从化合物511-2和2-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙酸开始,应用实施例G的酰胺偶合(HATU/DIEA)和全局Boc去除(TFA/HFIP)程序,得到呈白色固体的化合物511(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R＝3.05min,$[M+H]^+$＝1004.8。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01(d,J＝7Hz,1H),8.96(d,J＝7.0Hz,1H),8.69(t,J＝5.5Hz,1H),8.32(d,J＝8.7Hz,2H),8.27(d,J＝8.7Hz,1H),7.94-7.80(br s,6H),7.28-7.02(m,7H),6.73(dd,J＝2.0,10.7Hz,2H),6.43(s,1H),4.89-4.66(m,4H),4.49-4.41(m,2H),4.28-4.08(m,6H),3.78(s,2H),3.32-2.97(m,9H),2.85(s,3H),2.03-1.92(m,3H),1.82-1.69(m,3H),1.60-1.35(m,5H),1.35-1.24(m,2H),1.21(d,J＝7.0Hz,3H)。

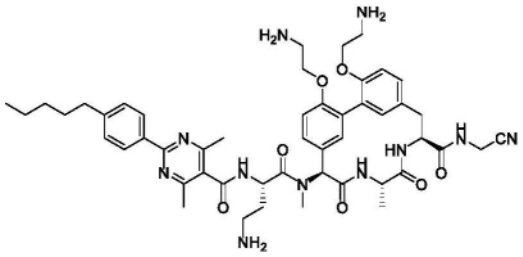
[2611] 实施例312:化合物512的合成

[2612] 

[2613] 步骤1:向氮气、20℃下的1,1`-羰基咪唑(55mg,0.34mmol)的THF(2.0mL)溶液中逐滴添加化合物511-2(195mg,0.17mmol)的THF(2.0mL)溶液。将混合物在20℃下搅拌1小时,然后添加O-(叔丁基二甲基甲硅烷基)羟胺(75mg,0.51mmol)。将混合物在20℃下搅拌18h。使温度升高至50℃,并进一步搅拌4h。将混合物冷却至环境温度,在乙酸乙酯与水之间分配,并分离各相。有机层用0.1M HCl水溶液、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,并减压除去溶剂。所得残余物无需进一步纯化而直接用于下一步。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1206。

[2614] 步骤2:应用实施例G的全局Boc去除(TFA/HFIP)程序,得到呈白色固体的化合物512(三氟乙酸盐)。LCMS(ESI):t_R=3.20min,$[M+H]^+$=1005.7。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.01-8.95(m,2H),8.70(t,J=5.5Hz,1H),8.60-8.51(br s,2H),8.35-8.25(m,4H),7.97-7.83(br s,6H),7.28-7.01(m,7H),6.87(t,J=5.5Hz,1H),6.75-6.71(br s,2H),6.44(s,1H),4.87-4.79(m,2H),4.79-4.67(m,2H),4.50-4.41(m,2H),4.29-4.08(m,6H),3.26-2.96(m,9H),2.86(s,3H),2.01-1.93(m,3H),1.80-1.69(m,3H),1.60-1.50(m,1H),1.50-1.35(m,4H),1.35-1.25(m,2H),1.21(d,J=7.0Hz,3H)。

[2615] 实施例313:化合物513的合成

[2616] 

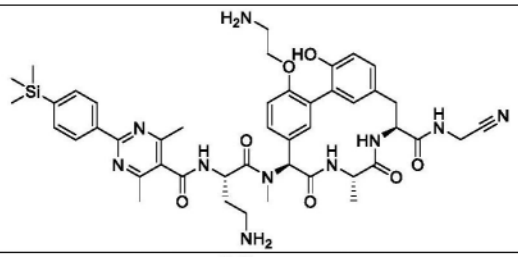
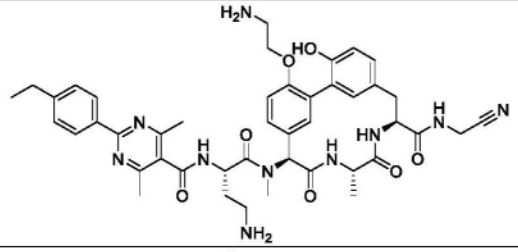
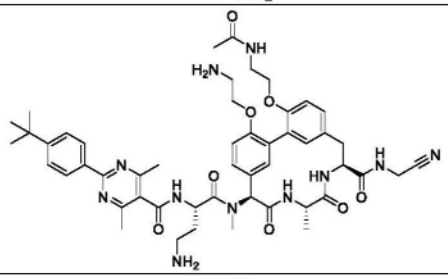
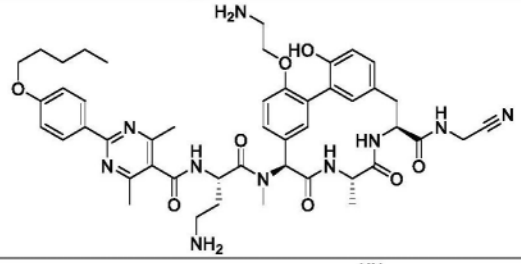
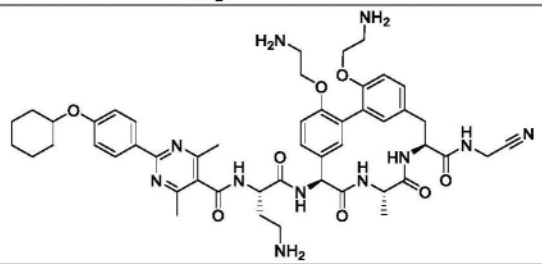
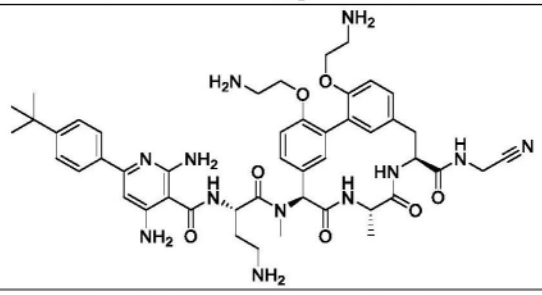
[2617] 化合物513(甲酸盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物101-K制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.754min,$[M+H]^+$=918.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.46(br s,3H),8.28(d,J=8.4Hz,2H),7.32-7.26(m,3H),7.20(d,J=8.4Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(s,1H),6.75(brs,1H),6.45(s,1H),5.25-5.21(m,1H),4.85-4.78(m,2H),4.29-4.19(m,6H),3.23-3.05(m,8H),3.00(s,3H),2.69(t,J=7.6Hz,2H),2.53(s,6H),2.33-2.22(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.70-1.64(m,2H),1.38-1.33(m,7H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

[2618] 实施例314-358:化合物514-558的合成

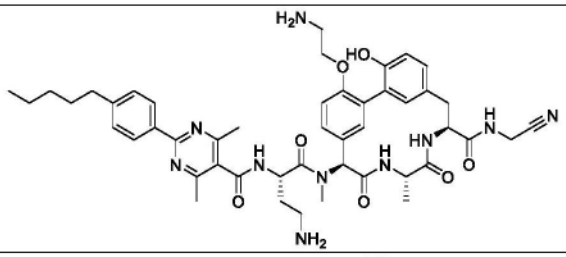
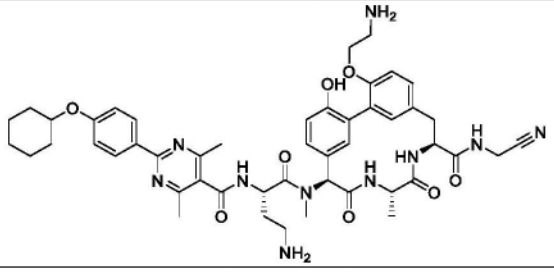
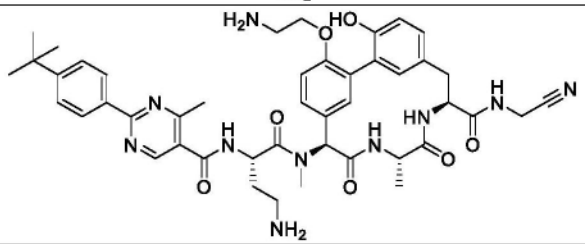
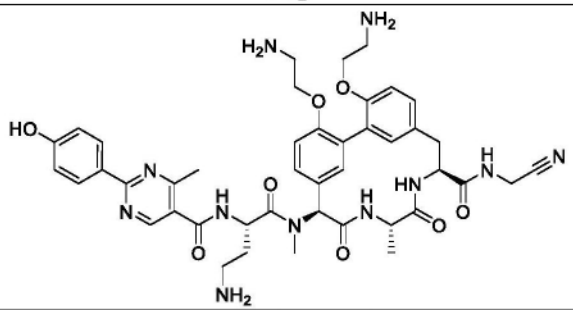
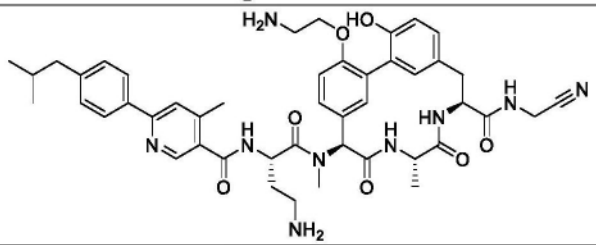
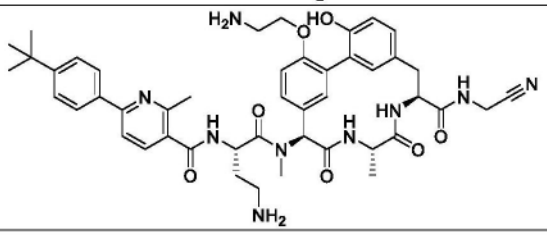
[2619] 以下表3中的化合物通过利用与先前所述类似的方法来制备。

[2620] 表3

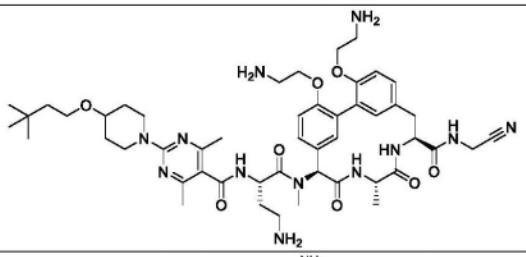
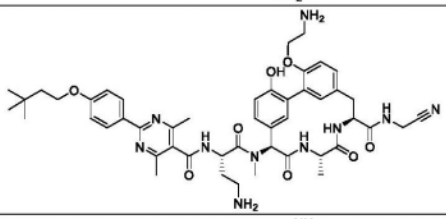
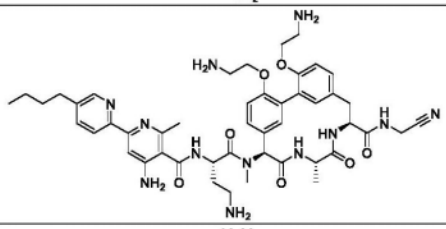
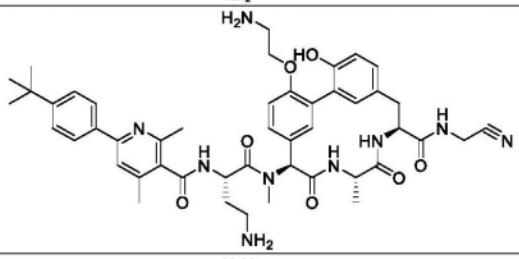
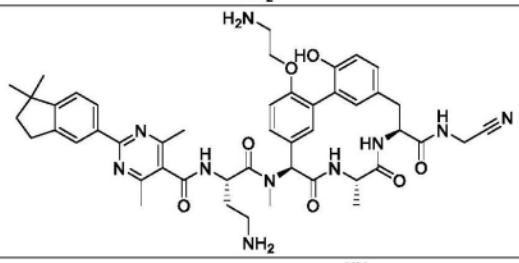
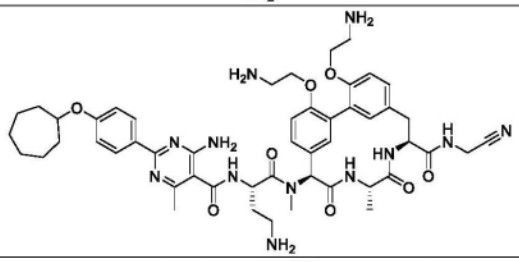
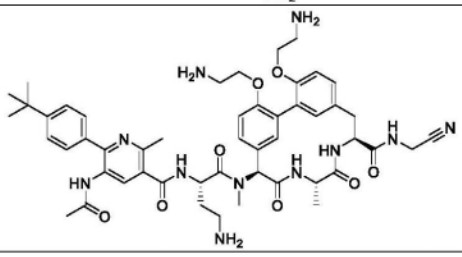
[2621]

化合物编号	结构
514	
516	
517	
518	
519	
520	

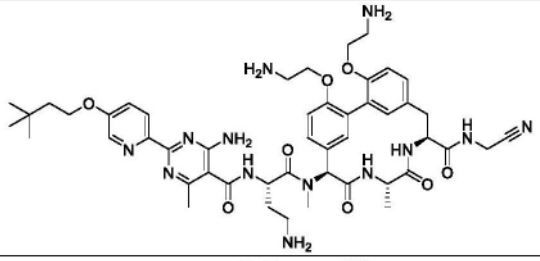
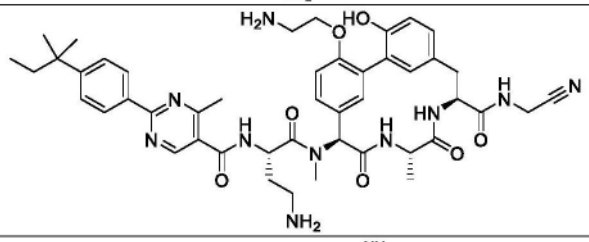
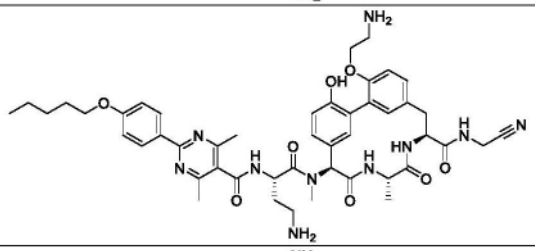
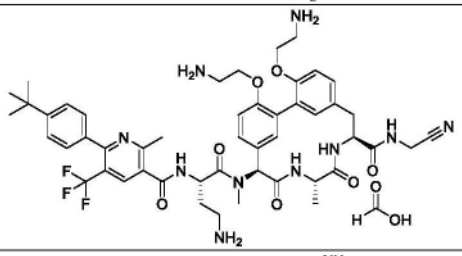
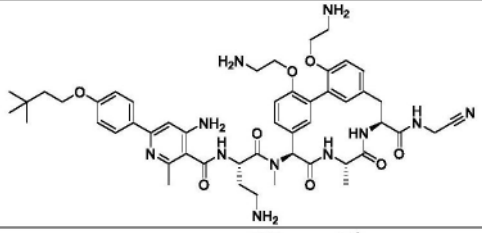
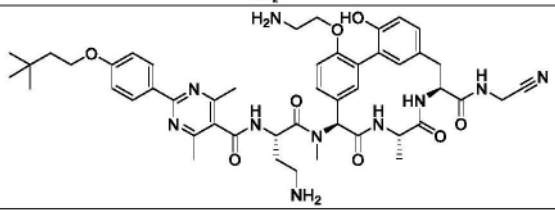
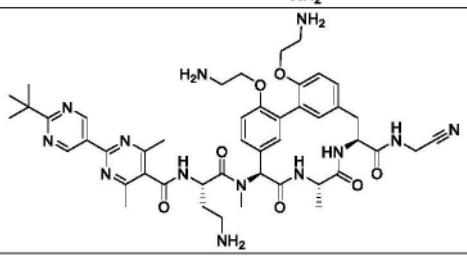
[2622]

化合物编号	结构
521	
522	
523	
524	
525	
526	

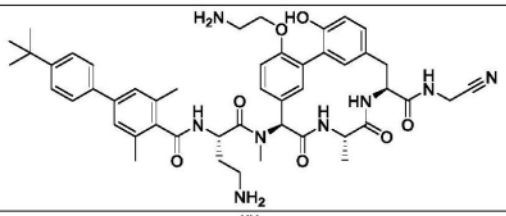
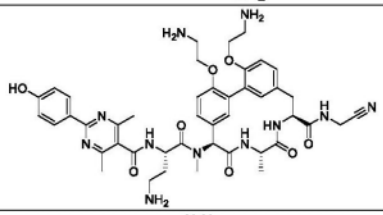
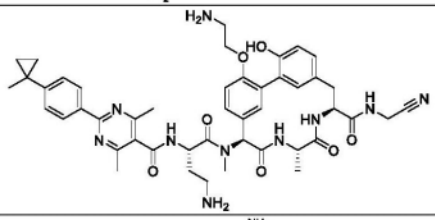
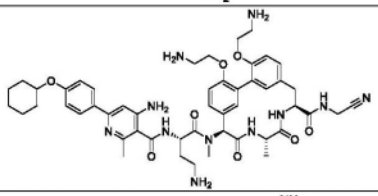
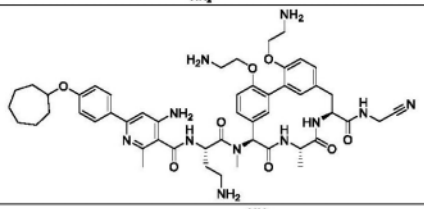
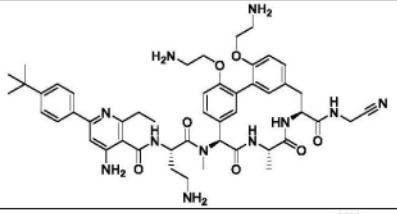
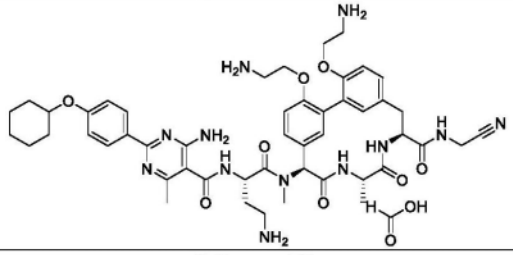
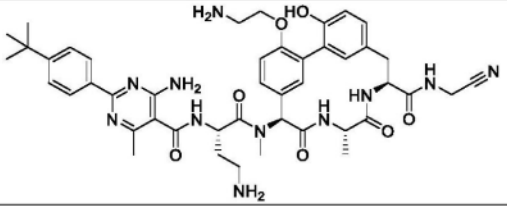
[2623]

化合物编号	结构
527	
528	
529	
530	
531	
532	
533	

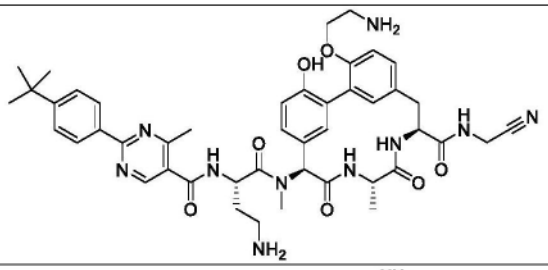
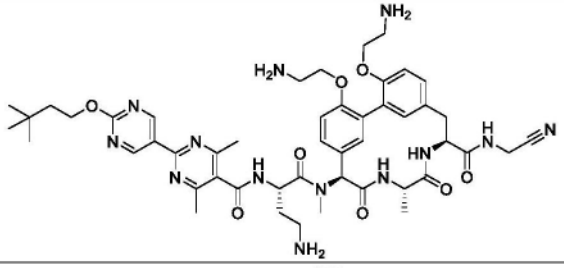
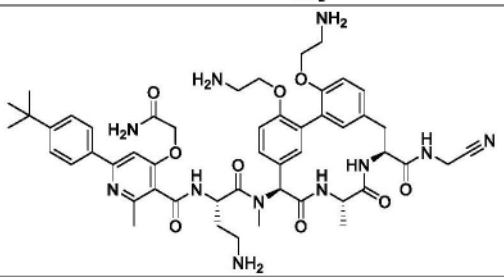
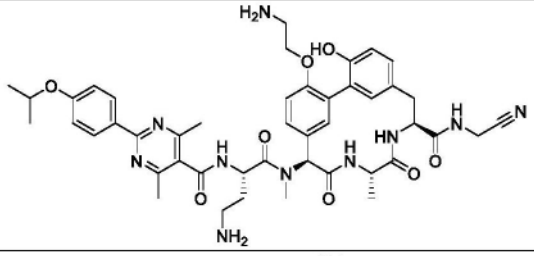
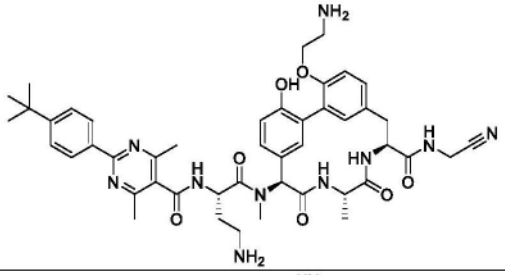
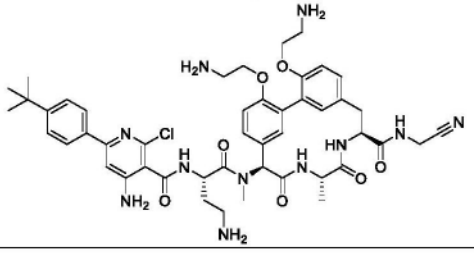
[2624]

化合物编号	结构
534	
535	
536	
537	
538	
539	
540	

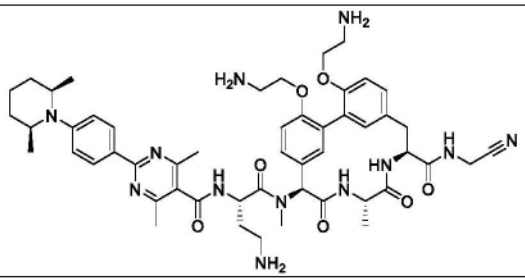
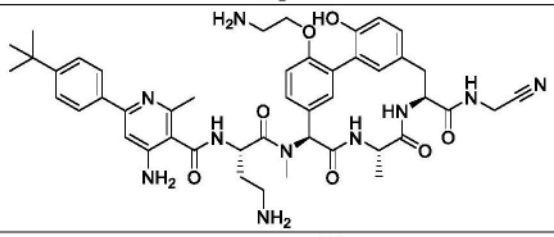
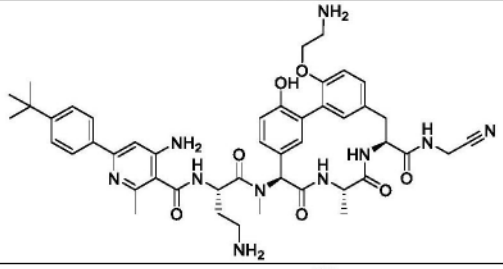
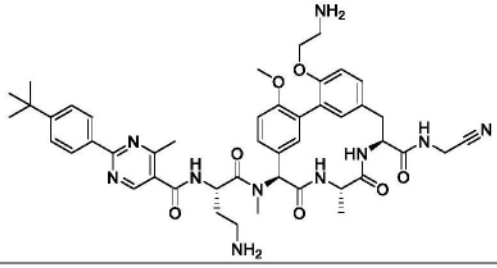
[2625]

化合物编号	结构
541	
542	
543	
544	
545	
546	
547	
548	

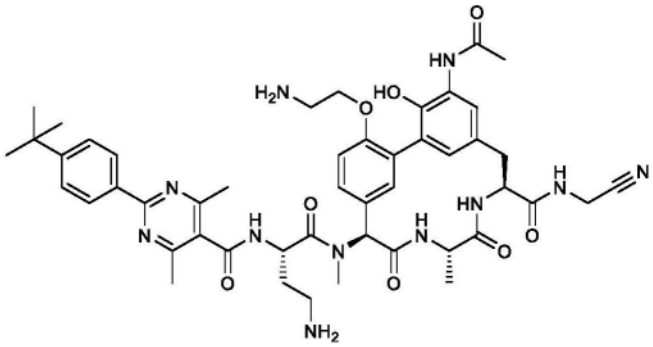
[2626]

化合物编号	结构
549	
550	
551	
552	
553	
554	

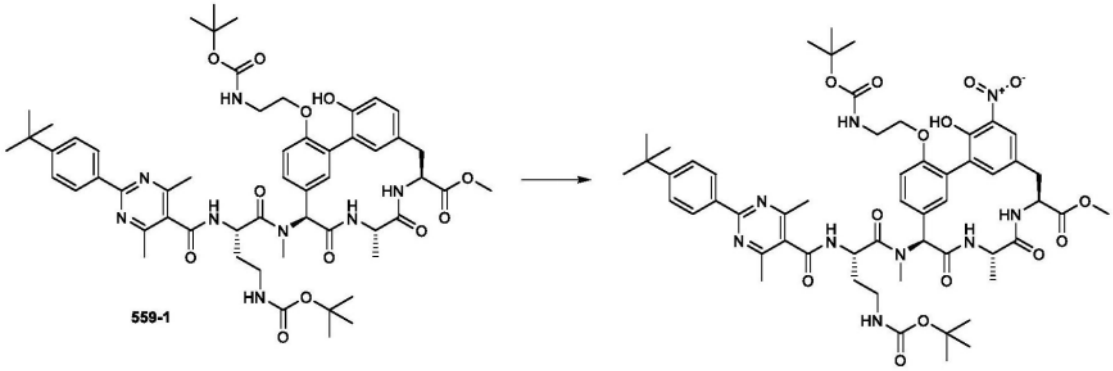
[2627]

化合物编号	结构
555	
556	
557	
558	

[2628] 实施例359.化合物559的合成

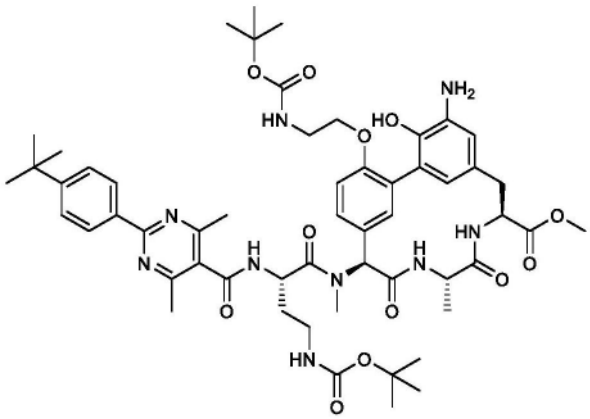
[2629] 

[2630] 步骤1.(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-2^5-硝基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2631] 

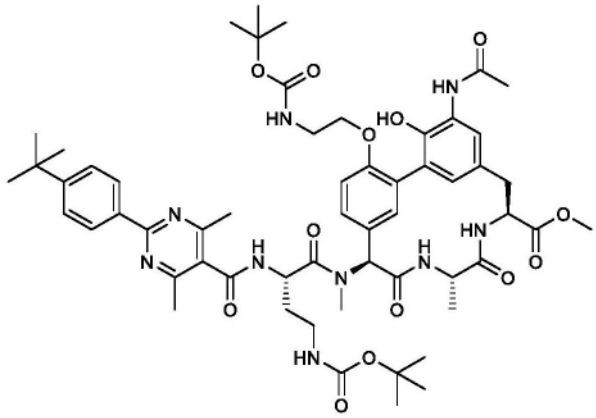
[2632] 向化合物559-1(77.4mg,0.0746mmol)和乙酸(1.0mL,17mmol)的混合物中添加硝酸(11μL,0.22mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。减压蒸发反应混合物,并将所得残余物用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(4g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-5%甲醇),得到63.1mg(78%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1082.45。

[2633] 步骤2.(4S,7S,10S)-2^5-氨基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2634] 

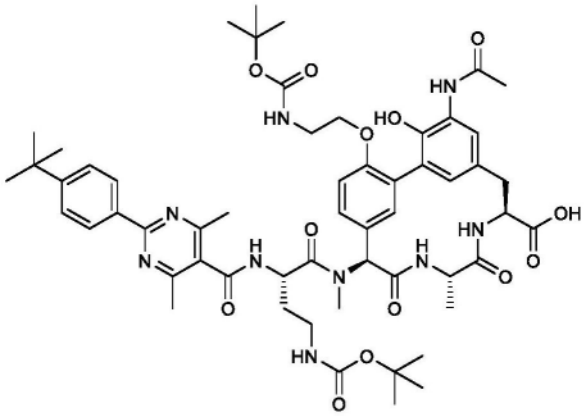
[2635] 向(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-2^5-硝基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(63.1mg,0.0583mmol)的乙醇(2.0mL)溶液中添加钯(10wt.%,碳载)(6.5mg,0.0061mmol)。反应混合物用氮气吹扫,然后用氢气吹扫,并在氢气球下于室温搅拌24h。将反应混合物通过celite过滤,用甲醇漂洗,并将滤液真空蒸发,得到标题化合物(57.7mg,94%)。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1052.4。

[2636] 步骤3.(4S,7S,10S)-2^5-乙酰胺基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2637] 

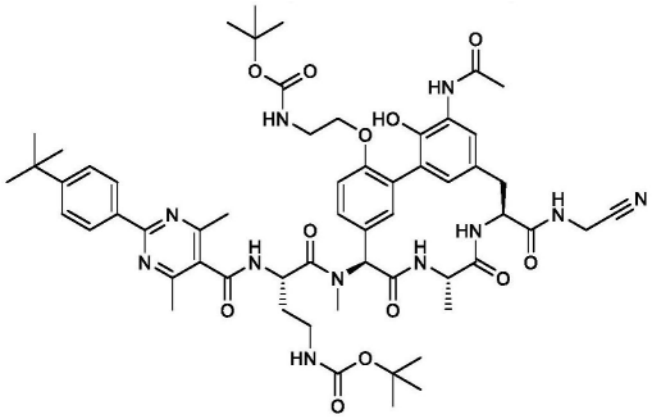
[2638] 向(4S,7S,10S)-2^5-氨基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(57.7mg,0.0548mmol)的二氯甲烷(1.5mL)溶液中添加乙酸酐(16μL,0.169mmol)和吡啶(27μL,0.330mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物蒸发到celite上,并将粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(4g二氧化硅,溶剂梯度:DCM中的0-5%甲醇),得到60.0mg(69%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1094.5。

[2639] 步骤4.(4S,7S,10S)-2^5-乙酰胺基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸

[2640] 

[2641] 向(4S,7S,10S)-2^5-乙酰胺基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(41.3mg,0.0377mmol)的四氢呋喃(1.0mL)溶液中添加水(0.20mL)和氢氧化锂(1.0M水溶液)(0.10mL,0.10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物真空蒸发,并且无需纯化即可继续使用,假定定量产率。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1081.25。

[2642] 步骤5.((S)-4-(((3S,6S,9S)-1^5-乙酰胺基-2^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-9-((氰基甲基)氨基甲酰基)-1^6-羟基-6-甲基-4,7-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-3-基)(甲基)氨基)-3-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯

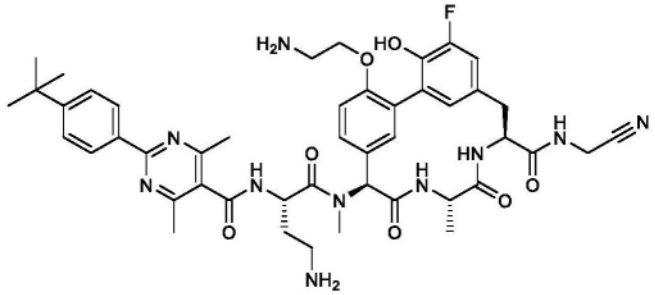
[2643] 

[2644] 向(4S,7S,10S)-2^5-乙酰胺基-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸(0.0377mmol,0.0377mmol)、氨基乙腈盐酸盐(7.5mg,0.081mmol)、HATU(32.0mg,0.0825mmol)和DMF(1.0mL)的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(33μL,0.189mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h。向反应混合物中添加8.6mg氨基乙腈盐酸盐、50uL N,N-二异丙基乙胺和31.6mg HATU。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用2:1:1水:盐水:碳酸氢钠、10%柠檬酸水溶液和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(4g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-10%甲醇),得到33.1mg(42%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1118。

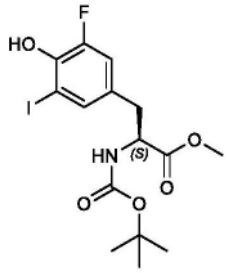
[2645] 步骤6.(4S,7S,10S)-2^5-乙酰胺基-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酰胺

[2646] 向((S)-4-(((3S,6S,9S)-1^5-乙酰胺基-2^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-9-((氰基甲基)氨基甲酰基)-1^6-羟基-6-甲基-4,7-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-3-基)(甲基)氨基)-3-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(33.1mg,0.0296mmol)的1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(1.0mL)溶液中添加三氟乙酸(0.1mL,1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物真空蒸发,与二乙醚(2x2mL)共沸。将所得残余物通过反相制备型HPLC纯化并冻干,得到3.4mg(12%)标题化合物。LCMS(方法A,ESI):t_R=4.443min,$[M+H]^+$=918.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),9.20-9.07(m,2H),9.00(d,J=7.9Hz,1H),8.73-8.65(m,1H),8.58-8.41(m,1H),8.36-8.28(m,3H),7.56(d,J=8.5Hz,3H),7.22-7.12(m,3H),6.86-6.47(m,3H),6.43(s,1H),5.04(s,1H),4.84-4.63(m,2H),4.37-4.12(m,5H),3.20(d,J=4.9Hz,3H),3.12(d,J=3.5Hz,3H),2.95(d,J=15.8Hz,6H),2.18-2.01(m,5H),1.33(d,J=2.2Hz,12H),1.21(d,J=6.9Hz,3H)。

[2647] 实施例360.化合物560的合成

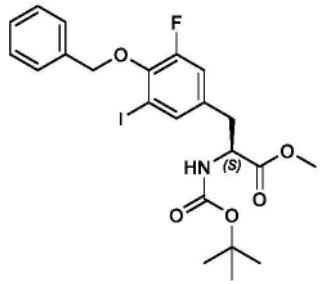
[2648] 

[2649] 步骤1.(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-氟-4-羟基-5-碘苯基)丙酸甲酯

[2650] 

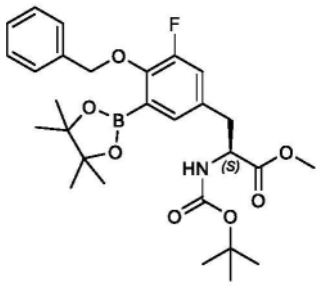
[2651] 向(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-(3-氟-4-羟基-苯基)丙酸甲酯(1.4814g,4.256mmol)的甲醇(10.0mL)溶液中依次添加硫酸银(1.418g,4.548mmol)和碘(1.123g,4.40mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。用硫代硫酸钠猝灭反应,并用乙酸乙酯萃取。有机部分经盐水和硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-100%乙酸乙酯),得到1.5246g(81%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+Na]^+$=461.95。

[2652] 步骤2.(S)-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-碘苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2653] 

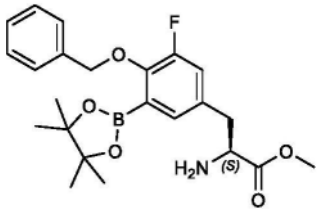
[2654] 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-氟-4-羟基-5-碘苯基)丙酸甲酯(1.5246g,3.471mmol)、碳酸钾(962mg,6.9604mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(12mL)的混合物中添加苄基溴(0.50mL,4.2mmol)。将反应混合物在室温下搅拌19h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:庚烷中的0-50%乙酸乙酯),得到1.6527g(95%)呈澄清无色胶状物的标题化合物。LCMS(ESI):$[M+Na]^+$=552.0。

[2655] 步骤3.(S)-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2656] 

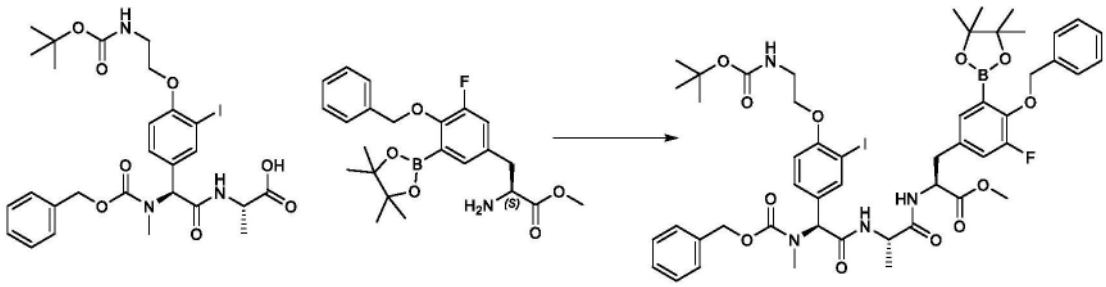
[2657] 将(S)-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-碘苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(1.6527g,3.122mmol)、双(频哪醇)二硼(1.3990g,5.455mmol)、乙酸钾(0.985g,9.94mmol)、二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)(1:1)(0.289g,0.354mmol)和二甲基亚砜(10.0mL)的混合物在70℃、氮气下加热16h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水(2x)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-100%乙酸乙酯),得到0.9468g(57%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H-Boc]^+$=430.15,$[M+NH_4]^+$=547.25。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.54-7.49(m,2H),7.41-7.22(m,6H),4.96(s,2H),4.15(td,J=9.4,4.7Hz,1H),3.62(s,3H),2.99(dd,J=13.7,4.7Hz,1H),2.82(dd,J=13.8,10.4Hz,1H),1.32(s,9H),1.29(s,12H)。

[2658] 步骤4.(S)-2-氨基-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯

[2659] 

[2660] 向(S)-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(945mg,1.785mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中添加三氟乙酸(1.0mL,13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌。7h后,将反应混合物真空蒸发,得到作为TFA盐的标题化合物,其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=430。

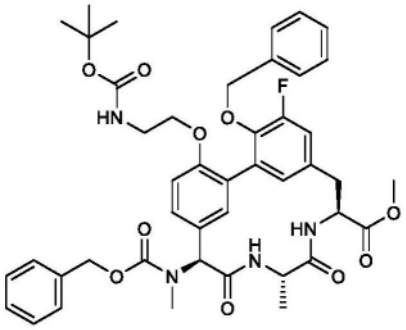
[2661] 步骤5.(5S,8S,11S)-11-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-5-(4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-3-碘苯基)-4,8-二甲基-3,6,9-三氧代-1-苯基-2-氧杂-4,7,10-三氮杂十二烷-12-酸甲酯

[2662] 

[2663] 向(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧羰基(甲基)氨基]-2-[4-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙氧基]-3-碘-苯基]乙酰基]氨基]丙酸(1.011g,1.542mmol)的THF(5mL)溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(365.9mg,2.084mmol)和4-甲基吗啉(0.90mL,8.2mmol)。20分钟后,

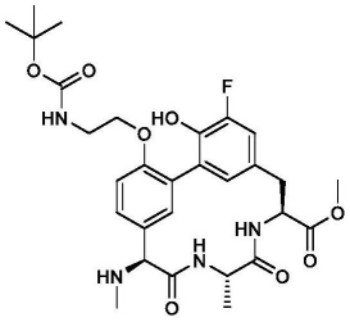
添加(S)-2-氨基-3-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(1.785mmol,1.785mmol)的THF(5mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水(2x)和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:0-5%甲醇in二氯甲烷),得到1.412g(86%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H-tBu]^+$=1011.20,$[M+NH_4]^+$=1084.30。

[2664] 步骤6.(4S,7S,10S)-2^6-(苄氧基)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2665] 

[2666] 向(5S,8S,11S)-11-(4-(苄氧基)-3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-5-(4-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-3-碘苯基)-4,8-二甲基-3,6,9-三氧代-1-苯基-2-氧杂-4,7,10-三氮杂十二烷-12-酸甲酯(1.412g,1.324mmol)和磷酸三钾(883mg,4.0766mmol)在乙腈(60mL)中的混合物中添加水(6.0mL),随后添加与二氯甲烷络合的[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钯(II)(1:1)(169.0mg,0.2070mmol)。将反应混合物在氮气球下于70℃加热90min。将反应混合物减压蒸发以除去大部分乙腈。残余物质用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(40g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-5%甲醇),得到335.0mg(31%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=813.3。

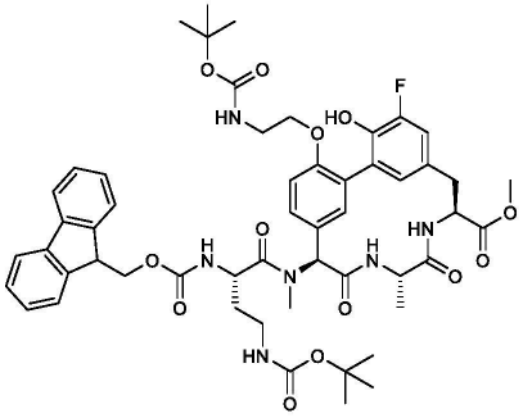
[2667] 步骤7.(4S,7S,10S)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2668] 

[2669] 将(4S,7S,10S)-2^6-(苄氧基)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(335mg,335mg,0.4121mmol)在乙醇(3mL)中的悬浮液用氮气吹扫。添加甲酸铵(411.1mg,6.520mmol)和氢氧化钯(20wt.%,碳载)(139.7mg,0.1990mmol),并将反应混合物在微波辐射下100℃加热20分钟。添加72.7mg氢氧化钯(20wt.%,碳载)和220.3mg甲酸铵,并将该混合物在微波辐射下100℃加热45分钟。将反应混合物通过celite过滤,用二氯

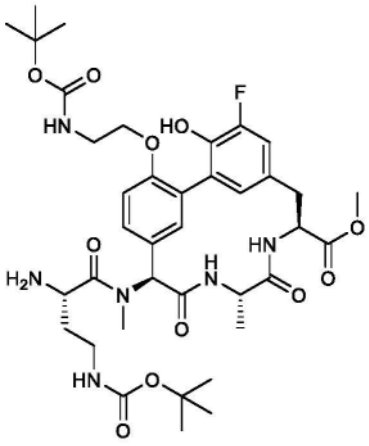
甲烷漂洗。滤液进一步用二氯甲烷稀释，并用碳酸氢钠水溶液洗涤以除去甲酸盐。水层用额外的一份DCM萃取，并且合并的DCM份经盐水和硫酸镁干燥，过滤，并真空蒸发，得到261.8mg(定量)标题化合物，其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝589.25。

[2670] 步骤8.(4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2671] 

[2672] 向(2S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸(196.0mg，0.4449mmol)的THF(1.0mL)溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(117.1mg，0.6670mmol)和4-甲基吗啉(0.20mL，1.8mmol)。20分钟后，添加(4S,7S,10S)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(261.8mg，0.4003mmol)的THF(2mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌2h。反应混合物用乙酸乙酯稀释，用水和盐水洗涤，经硫酸镁干燥，过滤，并真空蒸发。粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(12g二氧化硅，溶剂梯度：二氯甲烷中的0-100％乙酸乙酯)，得到273.4mg(68％)标题化合物。LCMS(ESI)：$[M+H]^+$＝1011.40。

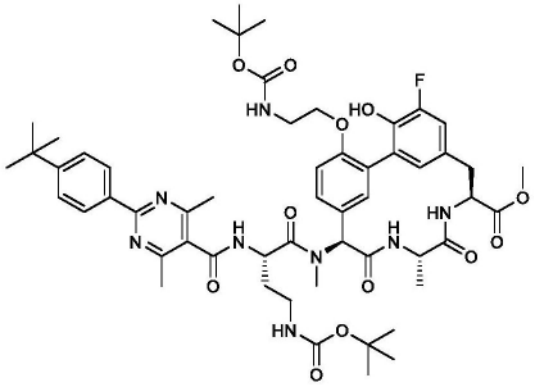
[2673] 步骤9.(4S,7S,10S)-10-((S)-2-氨基-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2674] 

[2675] 向(4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(273.4mg，0.2704mmol)的THF

(3.0mL)溶液中添加四丁基氟化铵(THF中1mol/L,0.55mL,0.55mmol)。将反应混合物在室温下搅拌。4h后,使反应混合物在庚烷(50mL)与水(50mL)之间分配,添加5mL 10%柠檬酸水溶液。有机层再次用10%柠檬酸水溶液萃取。用固态碳酸氢钠将合并的水性部分调节至pH～8,并用DCM(3x 50mL)萃取。合并的二氯甲烷份经硫酸镁干燥,过滤,并真空蒸发,以定量产率得到标题化合物,其无需纯化而继续使用。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=789.40。

[2676] 步骤10.(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

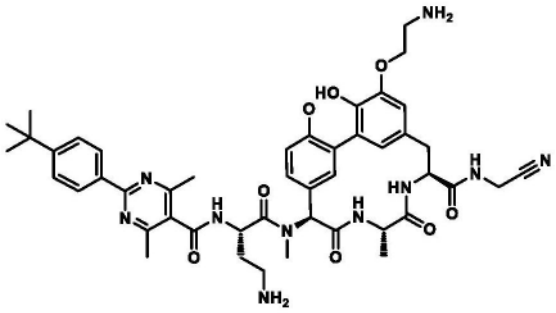
[2677] 

[2678] 向2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸(91.5mg,0.322mmol)的四氢呋喃(2mL)溶液中添加三乙胺(0.20mL,1.4mmol),随后添加亚硫酰氯(42μL,0.577mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后真空蒸发。将所得残余物悬浮在2mL THF中。将该THF溶液的一半(大约0.161mmol)添加至0℃冷却的(4S,7S,10S)-10-((S)-2-氨基-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.135mmol,0.135mmol)和三乙胺(60.0μL,0.426mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中。将反应混合物在0℃下搅拌,使冰浴缓慢升温至室温。3h后,将反应混合物蒸发到celite上,粗产物通过硅胶上的急骤色谱法纯化(12g二氧化硅,溶剂梯度:二氯甲烷中的0-5%甲醇),得到99.6mg(70%)标题化合物。LCMS(ESI):$[M+H]^+$=1055.50

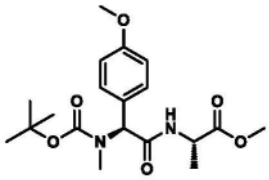
[2679] 步骤11.(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酰胺

[2680] 按照与实施例559步骤4-6所述类似的程序,由(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-1^6-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-2^5-氟-2^6-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯将标题化合物制备为TFA盐。LCMS(方法A,ESI):t_R=4.499min,$[M+H]^+$=879.4;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.17(d,J=7.3Hz,1H),8.99(d,J=7.9Hz,1H),8.70(t,J=5.6Hz,1H),8.45(d,J=9.0Hz,1H),8.37-8.30(m,2H),7.56(d,J=8.6Hz,2H),7.22-7.07(m,3H),6.81(s,1H),6.52(s,1H),6.43(s,1H),5.04(q,J=7.7Hz,1H),4.80-4.64(m,2H),4.33-4.21(m,2H),4.19-4.15(m,2H),3.46-3.38(m,2H),3.24-3.18(m,3H),3.17-3.07(m,1H),3.03-2.93(m,3H),2.91(s,3H),2.54(s,1H),2.47-2.44(m,1H),2.14-1.89(m,2H),1.34(s,11H),1.21(d,J=6.7Hz,3H)。

[2681] 实施例361:化合物561的合成

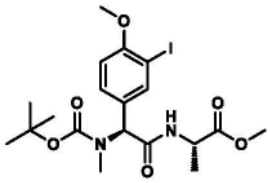
[2682] 

[2683] 步骤1:((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰基)-L-丙氨酸甲酯

[2684] 

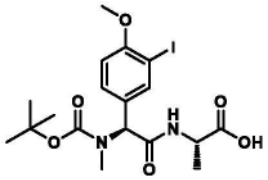
[2685] 向((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰基)-L-丙氨酸甲酯(13.8mmol,5.54g)的丙酮(10mL)溶液中添加碳酸钾(14.25mmol,1.97g)和碘甲烷(14.25mmol,2.02g),并将反应在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。添加EtOAc,并将混合物过滤。滤液用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到作为油状物的化合物561-1(1.355g,100%),其原样使用。(MS+1)m/z 381.1。

[2686] 步骤2:((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰基)-L-丙氨酸甲酯

[2687] 

[2688] 向0℃的化合物561-1(3.562mmol,1.355g)的甲醇(50mL)溶液中依次添加硫酸银(3.740mmol,1.166g)和碘(3.740mmol,949mg)。将反应混合物在室温下搅拌1h。添加10%(w/w)硫代硫酸钠溶液,直到反应变成淡黄色。通过旋转蒸发将大部分甲醇蒸发掉,然后添加饱和碳酸氢钠和乙酸乙酯。水层用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-3%MeOH洗脱,得到化合物561-2(1.393g,77.2%)。(MS+1)m/z 507.1。

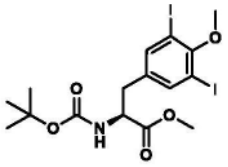
[2689] 步骤3:((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰基)-L-丙氨酸

[2690] 

[2691] 向0℃的化合物561-2(2.751mmol,1.393g)的THF(16mL)溶液中添加氢氧化锂,0.5M水溶液(2.751mmol,5.50mL)。将反应在室温下搅拌2h。将反应混合物冷却至0℃,并通

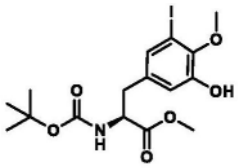
过添加0.5M HCl调节至pH2-3。用EtOAc萃取，用盐水洗涤，用MgSO4干燥，真空浓缩，得到呈浅棕褐色固体的粗化合物561-3(1.353g，99.9％)，其无需进一步纯化而使用。(MS+1)m/z 493.0

[2692] 步骤4：(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3,5-二碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[2693] 

[2694] 向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-羟基-3,5-二碘苯基)丙酸甲酯(1.10mmol，5.471g)的丙酮(50mL)溶液中添加碳酸钾(4.40mmol，5.528g)和碘甲烷(4.40mmol，5.677g，2.49mL)，并将反应在室温下搅拌过夜。蒸发溶剂。添加EtOAc，并将混合物过滤。滤液用水和盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物在硅胶上纯化，用庚烷中的0-40％EtOAc洗脱，得到呈白色泡沫的化合物561-4(95.321g，94.82％)。(MS+1)m/z561.8

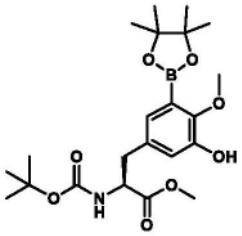
[2695] 步骤5：(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-羟基-5-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯

[2696] 

[2697] 将化合物561-4(16.7mmol，9.40g)和硼酸三甲酯(83.7mmol，8.7g，9.53mL)在二乙醚(100mL)中的混合物冷却至-70℃。在保持内部温度低于-65℃的同时逐滴添加己烷(41.9mmol，11.00g，17mL)中的正丁基锂(2.5mol/L)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。

[2698] 将反应混合物冷却至0℃，用乙酸(167mmol，10.0g，9.6mL)和过氧化氢(30％w/w)水(17.1mL)溶液处理。将反应混合物搅拌过夜，使之升温至室温。用饱和NH4Cl(水溶液)猝灭反应，并用乙酸异丙酯萃取。有机层用盐水洗涤，用MgSO4干燥，并浓缩。将残余物在硅胶上纯化，用庚烷中的0-50％EtOAc洗脱，得到呈白色泡沫的化合物561-5(2.45g，32.5％)。(MS+1)m/z 452.3

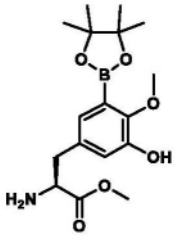
[2699] 步骤6：(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-羟基-4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯

[2700] 

[2701] 将化合物561-5(4.63mmol，2.09g)、双(频哪醇)二硼(10.2mmol，2.59g)、乙酸钾(18.5mmol，1.82g)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.463mmol，386mg)悬浮在无水二甲基亚砜(50mL)(通过用氮气吹扫脱气)中，并在氮气下加热至85℃过夜。使反应混合物冷却至室温，然后通过Celite过滤。滤液用1:1乙酸异丙酯和水稀释，并通过Celite过滤。分离各层，水层用乙酸异丙酯萃取3次。合并的有机层用

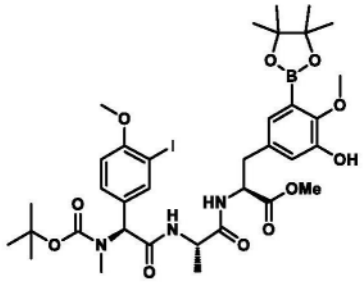
MgSO4干燥，并真空浓缩。深褐色残余物通过急骤色谱法纯化(二氧化硅，庚烷中的20-60％EtOAc)得到呈白色固体的化合物561-6(1.743g，83.4％)。(MS+1)m/z 452.1

[2702] 步骤7：(S)-2-氨基-3-(3-羟基-4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯

[2703] 

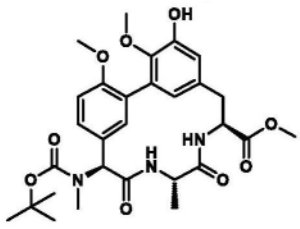
[2704] 将二氯甲烷(4mL)中的化合物561-6(1.405mmol，634mg)冷却至0℃，并用三氟乙酸(1mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌2h。将混合物浓缩。向残余物中添加Et_2O，然后浓缩。再重复该过程2次。残余物在高真空下干燥，得到化合物561-7(493.4mg，100.0％)，其原样使用。(MS+1)m/z 352.1

[2705] 步骤8：(6S,9S,12S)-12-(3-羟基-4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯

[2706] 

[2707] 在0℃下向化合物561-7(1.405mmol，493.4mg)在乙腈(5mL)和N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加1-羟基苯并三唑水合物(1.532mmol，234.6mg)、化合物561-3(1.277mmol，672mg)、TEA(0.38mL，0.38mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(3.192mmol，611.9mg)。使所得混合物升温至室温并搅拌过夜。使反应混合物在EtOAc与水之间分配。水层用EtOAc萃取两次。合并的有机层用水、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤，用$MgSO_4$干燥并减压浓缩，得到呈灰白色固体的粗化合物561-8，其无需进一步纯化而使用。(MS+1)m/z 826.1

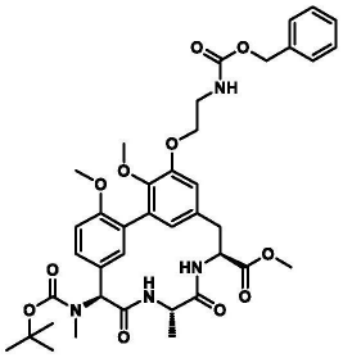
[2708] 步骤9：(4S,7S,10S)-10-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-25-羟基-16,26-二甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2709] 

[2710] 将氮气下化合物561-8(2.000mmol，1.651g)、磷酸三钾(7.000mmol，1.53g)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.2000mmol，165mg)在脱气的

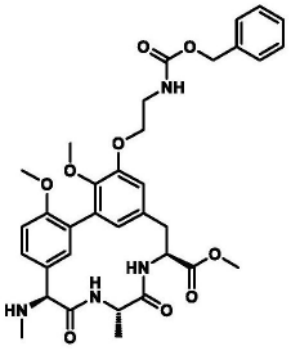
乙腈中的混合物在65℃下加热2h。使反应混合物冷却至室温，并在EtOAc与稀NH_4Cl水溶液之间分配。水相用EtOAc萃取两次。合并的有机层用水和盐水洗涤，干燥，并减压浓缩。通过急骤柱色谱法纯化(SiO2;在DCM中的0-100％EtOAc)得到呈灰白色固体的化合物561-9(276mg,17.14％)。(MS+1)m/z 572.1

[2711] 步骤10:(4S,7S,10S)-25-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-10-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-16,26-二甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2712] 

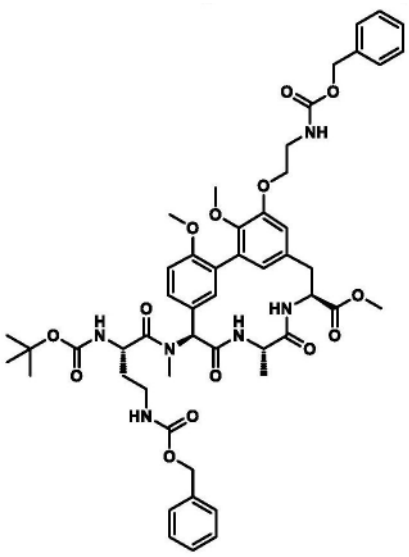
[2713] 向化合物561-9(0.249mmol,142mg)和(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(0.746mmol,203mg)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.243mmol,405mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。该反应用EtOAc稀释并用水洗涤。有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化，用DCM中的0-2％MeOH洗脱，得到化合物561-10(124mg,47.96％)。(MS+1)m/z 749.3

[2714] 步骤11:(4S,7S,10S)-25-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-16,26-二甲氧基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2715] 

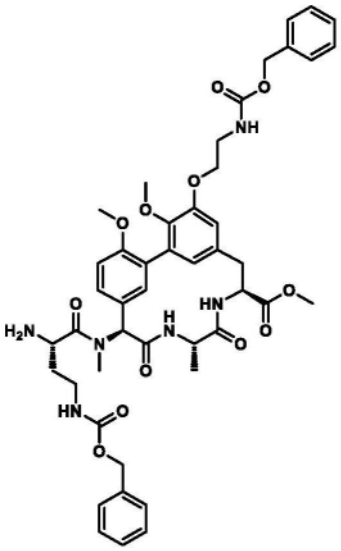
[2716] 将二氯甲烷(8mL)中的10(0.1416mmol,106mg)冷却至0℃，并用三氟乙酸(2mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩。向残余物中添加Et_2O，然后再次浓缩。再重复该过程2次。将残余物在高真空下干燥，得到粗化合物561-11(91.8mg,100％)，其无需纯化而继续使用。(MS+1)m/z 649.1

[2717] 步骤12:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-16,26-二甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2718] 

[2719] 向(2S)-4-(苄氧羰基氨基)-2-(叔丁氧羰基氨基)丁酸(0.2127mmol,74.97mg)和化合物561-11(0.1418mmol,92mg)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(1.418mmol,183mg,0.247mL)和HATU(0.284mmol,110mg)。在室温下搅拌15min后,使反应混合物在EtOAc与水之间分配。有机层用盐水洗涤,用MgSO4干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-5%MeOH洗脱,得到化合物561-12(128mg,85.4%)。(MS+1)m/z 983.4

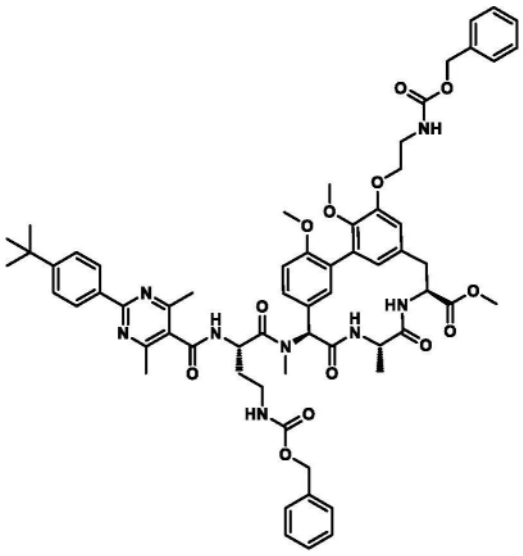
[2720] 步骤13:(4S,7S,10S)-10-((S)-2-氨基-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-16,26-二甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2721] 

[2722] 将二氯甲烷(10mL)中的化合物561-12(0.2360mmol,232mg)冷却至0℃,并用三氟乙酸(4mL)处理。将反应混合物在室温下搅拌0.5h,然后浓缩。向残余物中添加Et_2O,并再次浓缩。再重复该过程2次。将残余物在高真空下干燥,得到化合物561-13,其无需纯化而继续使用。(MS+1)m/z 883.3

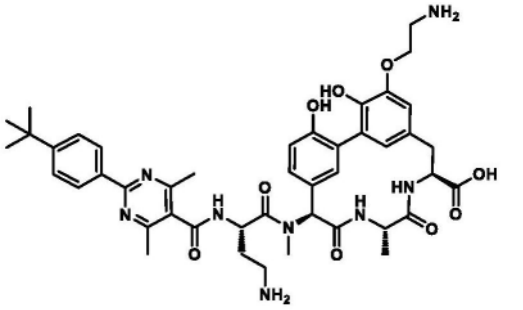
[2723] 步骤14:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧

基)-16,26-二甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2724] 

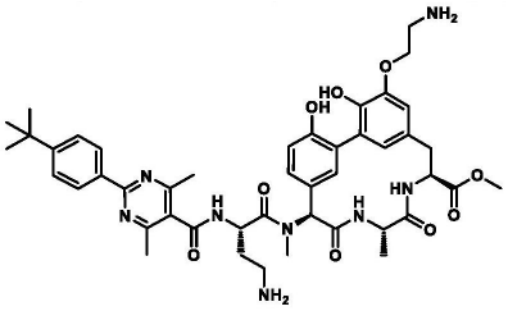
[2725] 向2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸(0.355mmol,101mg)和化合物561-13(0.237mmol,209mg)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(2.367mmol,306mg,0.413mL)和HATU(0.473mmol,1834mg)。在室温下搅拌15min后,使反应混合物在EtOAc与水之间分配。有机层用盐水洗涤,用MgSO4干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到化合物561-14(138mg,51%)。(MS+1)m/z 1149.5

[2726] 步骤15:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-氨基乙氧基)-16,26-二羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸

[2727] 

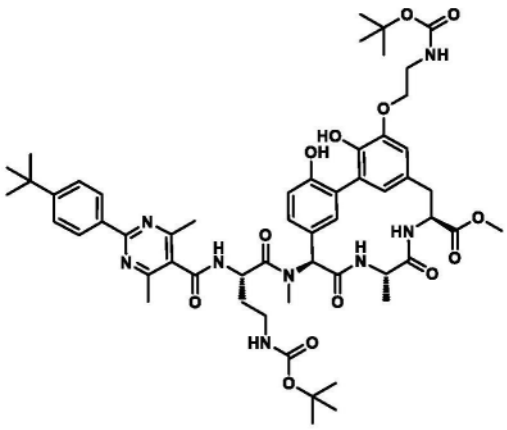
[2728] 将二氯甲烷(15mL)中的氯化铝(7.233mmol,965mg)和1-十二烷硫醇(7.233mmol,1.464mg,1.73mL)在室温下搅拌0.5h。逐渐添加二氯甲烷(15mL)中的14(0.120mmol,156mg)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并将残余物在高真空下干燥,得到粗化合物561-15,其无需纯化而继续使用。(MS+1)m/z 839.4

[2729] 步骤16:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-氨基乙氧基)-16,26-二羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2730] 

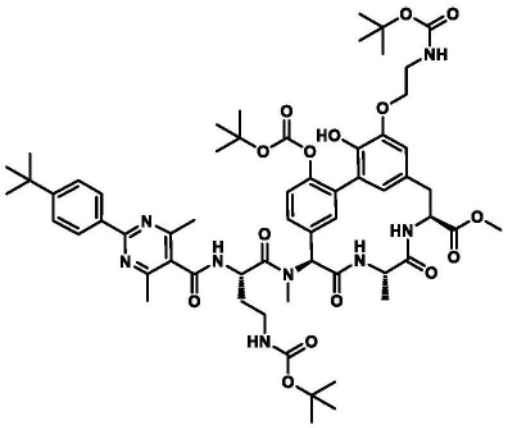
[2731] 向无水甲醇(15mL)中的化合物561-15(0.1204mmol,101mg)中添加亚硫酰氯(1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩以提供粗化合物561-16,其无需纯化而继续使用。

[2732] 步骤17:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-16,26-二羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2733] 

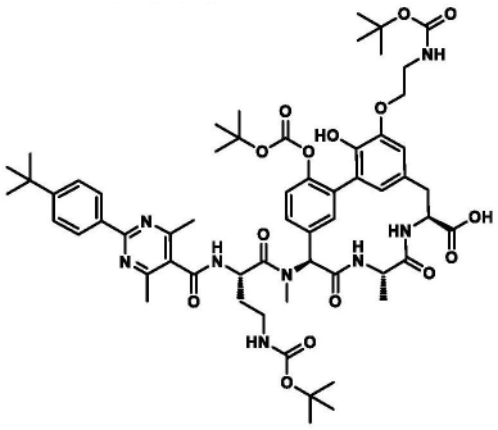
[2734] 将丙酮(15mL)和水(5mL)中的16(0.1184mmol,101mg)用饱和K2CO3水溶液处理至pH 9-10。然后添加二碳酸二叔丁酯(1.184mmol,266.4mg),并将反应混合物在室温下搅拌1h。反应混合物用EtOAc萃取,并将有机层浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到化合物561-17(124.7mg,100.0%)。(MS+1)m/z 1053.6

[2735] 步骤18:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-16-((叔丁氧羰基)氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2736] 

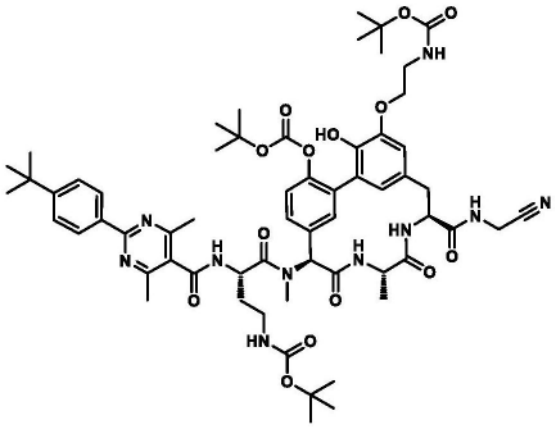
[2737] 将化合物561-17(0.1184mmol,124.7mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.5920mmol,76mg,0.103mL)和二碳酸二叔丁酯(0.5920mmol,133mg)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩,并将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到化合物561-18(117mg,86%)。(MS+1)m/z 1154.2

[2738] 步骤19:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-16-((叔丁氧羰基)氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸

[2739] 

[2740] 将化合物561-18(0.101mmol,116mg)溶解于1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(3mL)中。在0℃下逐滴添加氢氧化锂(0.5M,0.304mmol,0.61mL),并将反应混合物在室温下搅拌1h。添加水(6mL),并将反应混合物用0.5M HCl酸化至pH～3。所得白色沉淀物用EtOAc萃取,用MgSO4干燥,过滤,并浓缩,得到呈白色固体的粗化合物561-19(106.8mg,92.64%),其原样使用。(MS+1)m/z 1140.4

[2741] 步骤20:(2-(((3S,6S,9S)-3-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-26-((叔丁氧羰基)氧基)-9-((氰基甲基)氨基甲酰基)-16-羟基-6-甲基-4,7-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-15-基)氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2742] 

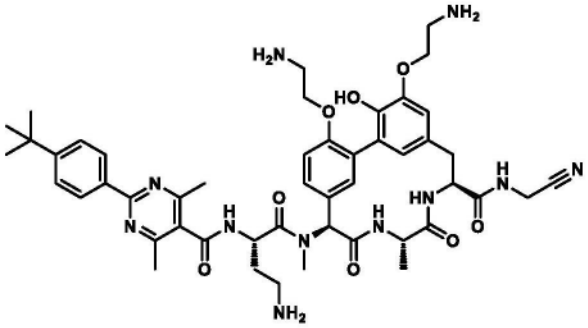
[2743] 向化合物561-19(0.035mmol,40mg)、氨基乙腈盐酸盐(0.35mmol,33mg)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(0.526mmol,68mg,0.092mL)和HATU(0.0526mmol,21mg)。将反应在室温下搅拌1h。反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到化合物561-20(17.1mg,41.4%)。(MS+1)m/z 1177.8

[2744] 步骤21:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-25-(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-16,26-二羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酰胺

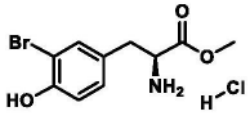
[2745] 将三氟乙酸(0.25mL)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(4.75mL)中的化合物561-20(0.0145mmol,17.1mg)在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩。向残余物中添加Et_2O,并再次浓缩;再重复该过程2次。将残余物在高真空下干燥,然后通过反相HPLC纯化,得到呈白色粉末的化合物561(6mg,47.1%)。(MS+1)m/z 877.4

[2746] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.34(dd,J=8.7,2.2Hz,2H),7.59-7.52(m,2H),7.18(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),7.07(d,J=2.4Hz,1H),7.01(d,J=8.5Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.43(s,1H),5.26-5.19(m,2H),4.28(td,J=8.7,7.5,4.2Hz,2H),4.20(d,J=7.3Hz,1H),3.46(s,1H),3.41(t,J=5.1Hz,3H),3.15(d,J=7.5Hz,3H),3.04(s,1H),2.99(s,3H),2.30(dq,J=14.2,7.2Hz,1H),2.16(dq,J=14.3,7.5Hz,1H),1.38-1.33(m,9H)。

[2747] 实施例362:化合物562的合成

[2748] 

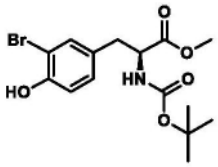
[2749] 步骤1:(S)-2-氨基-3-(3-溴-4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐

[2750] 

[2751] 在0℃下向(2S)-2-氨基-3-(3-溴-4-羟基-苯基)丙酸(39.32mmol,10.3g)的甲醇

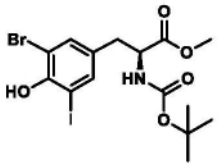
(100mL)溶液中缓慢添加亚硫酰氯(86.5mmol,10,29g,6.30mL)。将所得混合物在室温下搅拌。将反应混合物减压浓缩,并且残余物在高真空下干燥,得到标题化合物(12.21g,100%),其无需进一步纯化而使用。(MS+1)m/z 272.0

[2752] 步骤2:(S)-3-(3-溴-4-羟基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2753] 

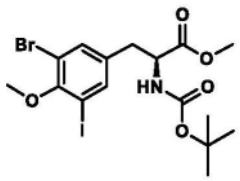
[2754] 向(S)-2-氨基-3-(3-溴-4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐(39.32mmol,12.21g)在1:1丙酮/水(100mL)中的混合物中添加碳酸氢钠(118mmol,9.91g)和二碳酸二叔丁酯(58.98mmol,13.27g)。将所得反应混合物在室温下搅拌过夜。通过添加1N HCl至pH 3-4猝灭反应混合物。水层用EtOAc(2x100mL)萃取两次,合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到粗(S)-3-(3-溴-4-羟基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯,其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 372.0

[2755] 步骤3:(S)-3-(3-溴-4-羟基-5-碘苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2756] 

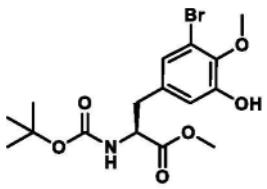
[2757] 向(S)-3-(3-溴-4-羟基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸酯(18.95mmol,7.09g)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中添加N-碘琥珀酰亚胺(22.74mmol,5.22g)。将反应在室温下搅拌1h。使反应混合物在EtOAc与水之间分配。有机层用饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用庚烷中的15-30%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(6.86g,72.4%)。(MS+1)m/z 499.9

[2758] 步骤4:(S)-3-(3-溴-5-碘-4-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2759] 

[2760] (S)-3-(3-溴-4-羟基-5-碘苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(6.24mmol,3.12g)溶解于丙酮(50mL)中,并依次用碳酸钾(31.2mmol,4.31g)和碘甲烷(7.49mmol,1.06g,0.466mL)处理。将溶液在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,并将残余物溶解于EtOAc中,其用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。残余物通过急骤色谱法纯化(庚烷中的0-40%EtOAc)得到呈白色泡沫的标题化合物(2.28g,71.1%)。(MS+1)m/z 513.9

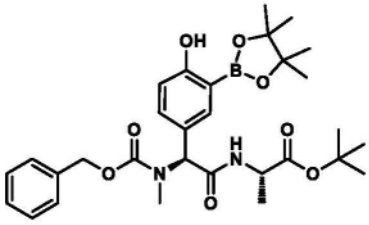
[2761] 步骤5:(S)-3-(3-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯

[2762] 

[2763] 将双(频哪醇)二硼(8.046mmol,2.04g)、(S)-3-(3-溴-5-碘-4-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(5.364mmol,2.76g)、乙酸钾(13.41mmol,1.32g)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.2682mmol,223mg)悬浮在无水二甲基亚砜(50mL)(通过用氮气吹扫脱气)中,并在氮气下加热至65℃过夜。使混合物冷却至室温,并通过Celite过滤。滤液用1:1EtOAc和水稀释,并通过Celite过滤。分离各层,水层用EtOAc萃取3次。合并的有机层用MgSO4干燥,并真空浓缩,得到呈深褐色胶状物的粗(S)-3-(3-溴-4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯,其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 514.1

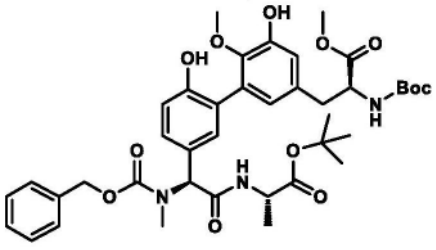
[2764] 将上述(S)-3-(3-溴-4-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(5.364mmol,2.76g)溶解于甲醇(24mL)和过氧化氢(30%水溶液)(8mL)中,并在室温下搅拌1h。减压除去MeOH。向残余物中添加EtOAc和盐水。分离有机层,用Na_2SO_4干燥,过滤,并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用庚烷中的0-50%EtOAc洗脱,得到标题化合物(1.15g,经2步53%)。(MS+1)m/z 404.0

[2765] 步骤6:((S)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙酰基)-L-丙氨酸叔丁酯

[2766] 

[2767] 将双(频哪醇)二硼(19.22mmol,4.88g)、(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧羰基(甲基)氨基]-2-(4-羟基-3-碘-苯基)乙酰基]氨基]丙酸叔丁酯(12.01mmol,6.827g)、乙酸钾(36.03mmol,3.536g)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.6005mmol,500mg)悬浮在无水二甲基亚砜(120mL)(通过用氮气吹扫脱气)中,并在氮气下加热至85℃过夜。使反应混合物冷却至室温,然后通过Celite过滤。滤液用1:1EtOAc和水稀释,并通过Celite过滤。分离各层,水层用EtOAc萃取3次。合并的有机层用MgSO4干燥,真空浓缩,并且残余物通过快速硅胶柱运行,用庚烷中的20-80%EtOAc洗脱,得到标题化合物(3.85g,56.4%)。(MS+1)m/z 569.2

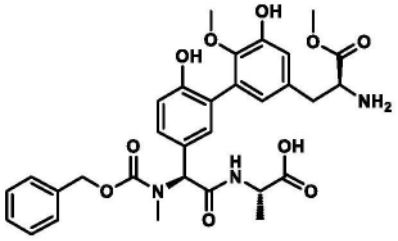
[2768] 步骤7:(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2',5-二羟基-6-甲氧基-5'-((5S,8S)-4,8,11,11-四甲基-3,6,9-三氧代-1-苯基-2,10-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙酸甲酯

[2769] 

[2770] 将氮气下((S)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙酰基)-L-丙氨酸叔丁酯(3.42mmol,1.94g)、(S)-

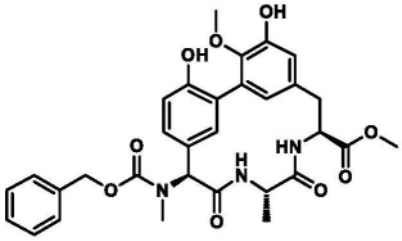
3-(3-溴-5-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯(2.85mmol,1.92g)、磷酸三钾(11.4mmol,2.49g和氯(巴豆基)(三叔丁基膦)钯(II)(0.285mmol,120mg)在脱气的乙腈(60mL)和水(4mL)中的混合物在85℃下加热2h。将反应混合物减压浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(DCM中的0-50%EtOAc),得到标题化合物(2.64g,60.5%)。(MS+1)m/z 766.3

[2771] 步骤8:((S)-2-(5'-((S)-2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)-3',6-二羟基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)乙酰基)-L-丙氨酸

[2772] 

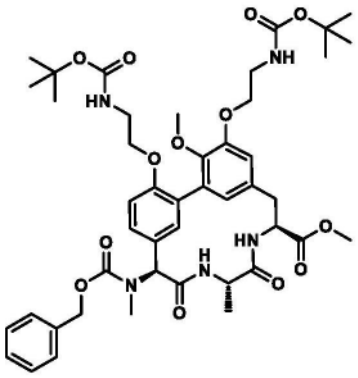
[2773] 将TFA(8mL)和DCM(32mL)中的(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(2',5-二羟基-6-甲氧基-5'-((5S,8S)-4,8,11,11-四甲基-3,6,9-三氧代-1-苯基-2,10-二氧杂-4,7-二氮杂十二烷-5-基)-[1,1'-联苯基]-3-基)丙酸甲酯(1.72mmol,2.64g)在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩。向残余物中添加Et_2O并再次浓缩,再重复该过程两次。将残余物在高真空下干燥,得到粗标题化合物(1.05g,100%),其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 610.2

[2774] 步骤9:(4S,7S,10S)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-16,25-二羟基-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2775] 

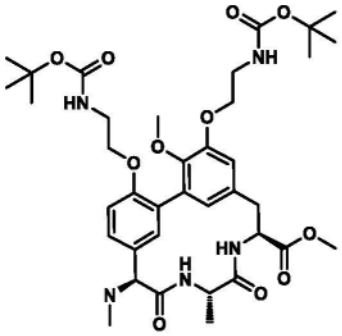
[2776] 向室温下2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三磷杂环己烷-2,4,6-三氧化物——DMF中50%(3.79mmol,2.41g,2.21mL)和N,N-二异丙基乙胺(8.61mmol,1.11g,1.50mL)在N,N-二甲基甲酰胺(42mL)中的溶液中添加((S)-2-(5'-((S)-2-氨基-3-甲氧基-3-氧代丙基)-3',6-二羟基-2'-甲氧基-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)乙酰基)-L-丙氨酸(1.72mmol,1.05g)的N,N-二甲基甲酰胺(43mL)溶液。将所得反应混合物在室温下搅拌1h。反应混合物用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$(水溶液)和盐水洗涤。有机层用MgSO4干燥,并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-5%MeOH洗脱,得到标题化合物(747mg,49.1%)。(MS+1)m/z 592.2

[2777] 步骤10:(4S,7S,10S)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2778] 

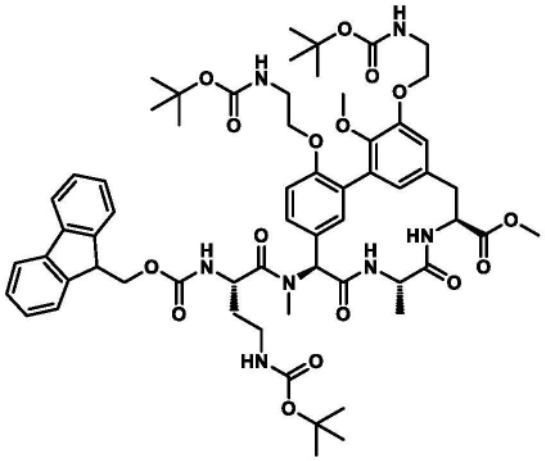
[2779] 向(4S,7S,10S)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-16,25-二羟基-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.3222mmol,373.7mg)和n-(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.611mmol,380mg)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.611mmol,524.8mg)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。有机层用盐水洗涤并浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-5%MeOH洗脱,得到标题化合物(266mg,48%)。(MS+1)m/z 878.0

[2780] 步骤11:(4S,7S,10S)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2781] 

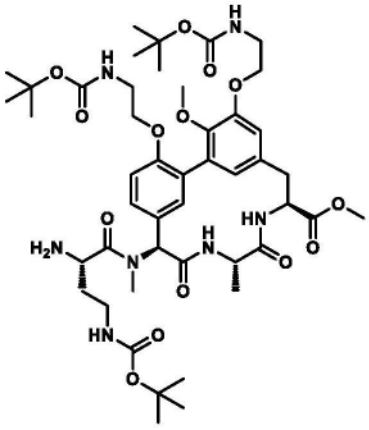
[2782] 向(4S,7S,10S)-10-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.1545mmol,266mg)在异丙醇(50mL)中的溶液中添加20%$Pd(OH)_2$(50mg),并将反应置于氢气氛下。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过Celite过滤,并将滤液浓缩,得到粗(4S,7S,10S)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(114.9mg,100%),其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 744.0

[2783] 步骤12:(4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2784] 

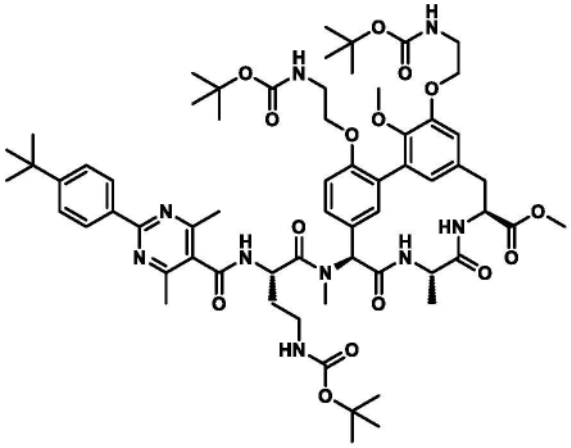
[2785] 向(2S)-4-(叔丁氧羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)丁酸(0.232mmol,102mg)和(4S,7S,10S)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-10-(甲基氨基)-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.154mmol,114mg)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(0.7724mmol,99.8mg,0.135mL)和HATU(0.3862mmol,149.8mg)。在室温下搅拌0.5h后,使反应混合物在EtOAc与水之间分配,用盐水洗涤,并将有机层浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到标题化合物(286mg,95%)。(MS+1)m/z 1167.4

[2786] 步骤13:(4S,7S,10S)-10-((S)-2-氨基-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2787] 

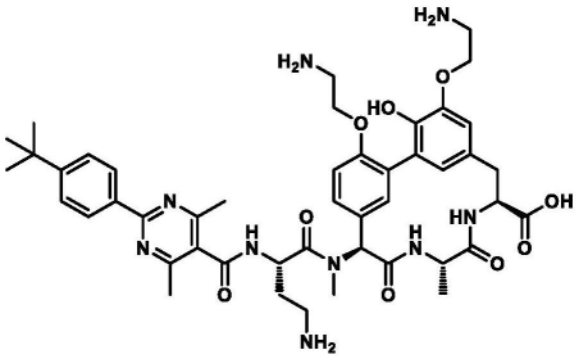
[2788] 将(4S,7S,10S)-10-((S)-2-((((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.1471mmol,286mg)在含10%哌啶的DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌10min,然后浓缩,并在高真空下干燥,得到粗标题化合物(138.9mg,100%),其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 944.6

[2789] 步骤14:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2790] 

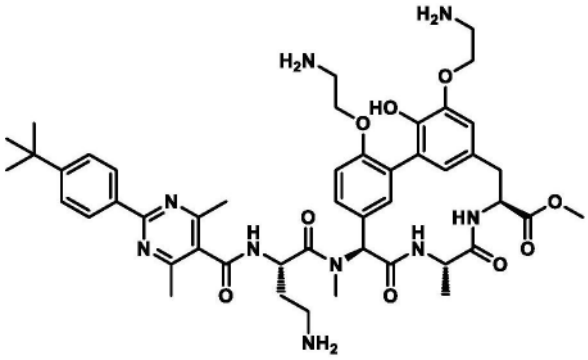
[2791] 向(4S,7S,10S)-10-((S)-2-氨基-4-((叔丁氧羰基)氨基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.1471mmol,138.9mg)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中添加2-(4-叔丁基苯基)-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸(0.1765mmol,50.2mg)、N,N-二异丙基乙胺(0.7356mmol,95mg,0.128mL)和HATU(0.2207mmol,85.6mg)。在室温下搅拌0.5h后,将反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤3次。将合并的有机层浓缩,并将残余物用硅胶色谱法纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到标题化合物(93mg,52%)。(MS+1)m/z 1211.5

[2792] 步骤15:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-氨基乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸

[2793] 

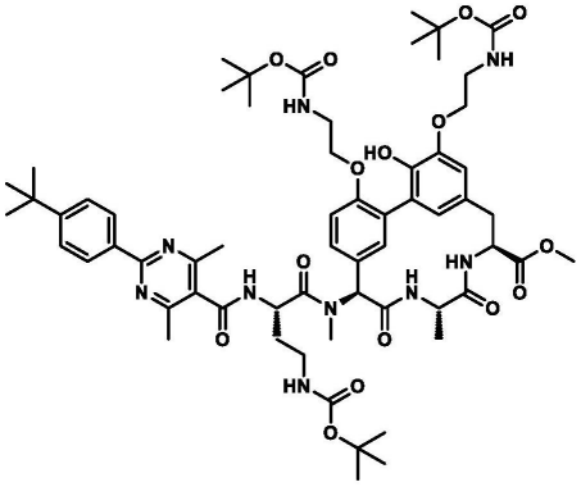
[2794] 将二氯甲烷(10mL)中的氯化铝(12.0mmol,1.60g)和1-十二烷硫醇(12.0mmol,2.43g,2.88mL)在室温下搅拌0.5h,然后添加至(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-甲氧基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.077032mmol,148mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在高真空下干燥,得到粗标题化合物,其无需进一步纯化而继续使用。(MS+1)m/z 883.4

[2795] 步骤16:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-氨基乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2796] 

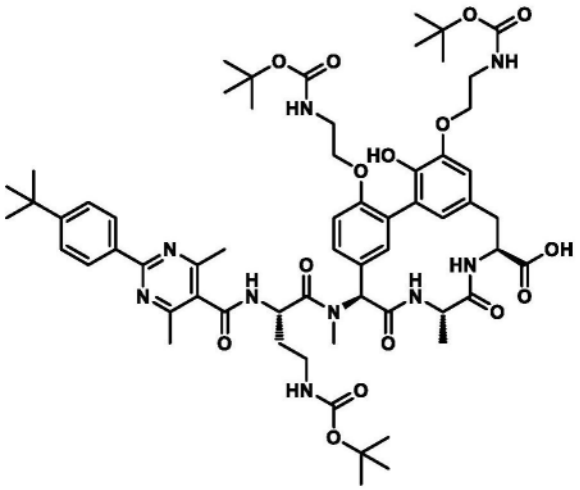
[2797] 向(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-氨基乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸(0.07596mmol,67mg)的无水甲醇(10mL)溶液中添加亚硫酰氯(15mmol,1.80g,1.1mL)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩,得到粗标题化合物,其无需进一步纯化而立即用于下一步。(MS+1)m/z 896.8

[2798] 步骤17:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯

[2799] 

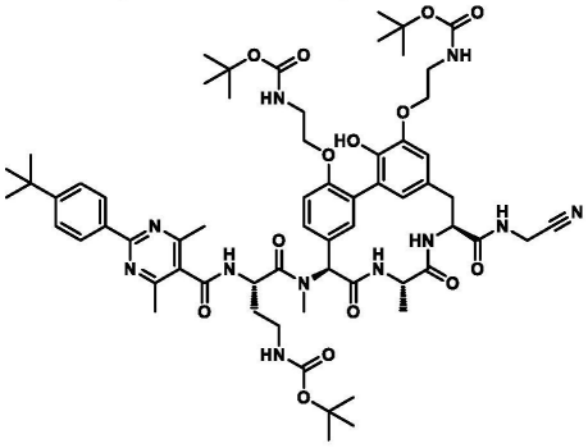
[2800] 将悬浮在丙酮(10mL)和水(5mL)中的(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-氨基乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.07589mmol,68mg)的混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液处理至pH 9-10。然后添加高过量的二碳酸二叔丁酯(1.518mmol,341.5mg),并将反应混合物在室温下搅拌0.5h直到观察到完全转化。反应混合物用EtOAc稀释并通过Celite过滤。将有机层浓缩。将残余物在硅胶上纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到标题化合物(51.3mg,56.5%)。(MS+1)m/z 1196.8

[2801] 步骤18:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸

[2802] 

[2803] 将(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸甲酯(0.0524mmol,114mg)溶解于1,4-二氧杂环己烷(3mL)和水(1mL)中,在0℃下逐滴添加氢氧化锂(0.5M,0.26204mmol,0.524mL),并将反应混合物在室温下搅拌0.5h。加水(3mL),并用0.5M HCl将反应混合物酸化至pH 3-4。所得白色沉淀物用EtOAc萃取,用MgSO4干燥,过滤,并浓缩,得到呈白色固体的粗标题化合物(105mg,93%),其无需进一步纯化用于下一步。(MS+1)m/z 1183.5

[2804] 步骤19:((S)-4-(((3S,6S,9S)-15,26-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-9-((氰基甲基)氨基甲酰基)-16-羟基-6-甲基-4,7-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-3-基)(甲基)氨基)-3-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯

[2805] 

[2806] 向(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸(0.03721mmol,80mg)和氨基乙腈盐酸盐(0.1861mmol,17.2mg)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物中添加N,N-二异丙基乙胺(0.3721mmol,48.1mg,0.0649mL)和HATU(0.05582mmol,21.7mg)。将反应在室温下搅拌0.5h。反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物使用硅胶色谱法纯化,用DCM中的0-10%MeOH洗脱,得到标题化合物(36mg,

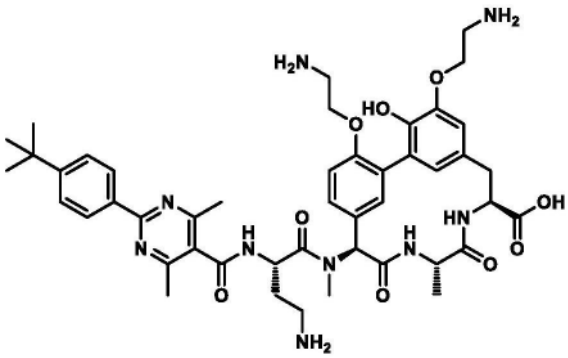
63.4%)。(MS+1)m/z1221.8

[2807] 步骤20:(4S,7S,10S)-10-((S)-4-氨基-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-氨基乙氧基)-N-(氰基甲基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酰胺

[2808] 将((S)-4-(((3S,6S,9S)-15,26-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-9-((氰基甲基)氨基甲酰基)-16-羟基-6-甲基-4,7-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-3-基)(甲基)氨基)-3-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(0.0236mmol,36mg)溶解于TFA(0.1mL)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(4.9mL)中,并在室温下搅拌1.5h。将反应混合物浓缩。向残余物中添加Et_2O和再次浓缩。再重复该过程两次,并将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(23.4mg,92.1%)。(MS+1)m/z 921.4

[2809] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.39-8.30(m,2H),7.59-7.49(m,2H),7.30(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.17(d,J=8.6Hz,1H),6.96(d,J=2.4Hz,1H),6.87(d,J=2.0Hz,1H),6.47(s,1H),6.42(s,1H),5.22(dd,J=7.5,6.0Hz,1H),4.83(d,J=19.6Hz,3H),4.45-4.32(m,2H),4.36-4.22(m,2H),4.26-4.09(m,2H),3.47-3.22(m,6H),3.19-3.04(m,2H),2.99(s,3H),2.65(s,1H),2.57(s,6H),2.30(dq,J=14.1,7.3Hz,1H),2.16(dq,J=14.7,7.6Hz,1H),1.38(s,12H)。

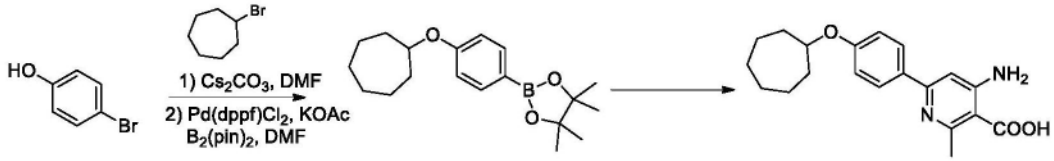
[2810] 实施例363:化合物563的合成

[2811] 

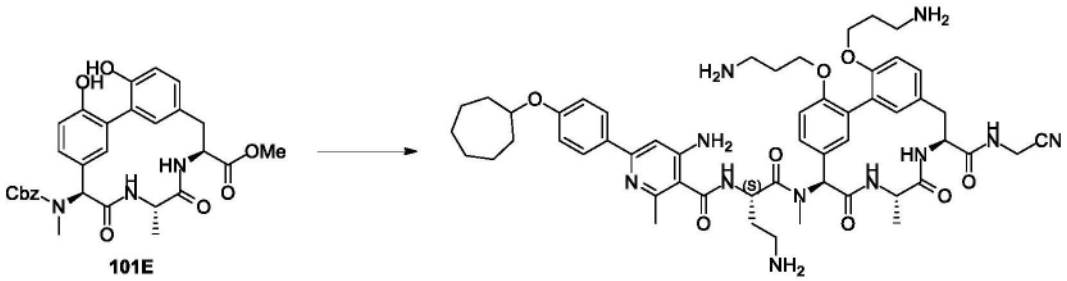
[2812] 将(4S,7S,10S)-10-((S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-(4-(叔丁基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酰胺基)-N-甲基丁酰胺基)-16,25-双(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)-26-羟基-7-甲基-6,9-二氧代-5,8-二氮杂-1,2(1,3)-二苯环癸烷-4-甲酸(0.01269mmol,25mg)溶解于TFA(0.1mL)和1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇(4.9mL)中,并在室温下搅拌4h。将反应混合物浓缩,并将残余物通过反相HPLC纯化,得到呈白色粉末的标题化合物(12.4mg,98.1%)。m/z 883.4

[2813] ^1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.39-8.30(m,2H),7.59-7.49(m,2H),7.29(dd,J=8.9,2.5Hz,1H),7.17(d,J=8.6Hz,1H),6.95(s,1H),6.50(s,1H),6.43(s,1H),5.22(t,J=6.8Hz,1H),4.86(s,2H),4.43-4.21(m,3H),3.48-3.29(m,5H),3.28(dd,J=3.4,1.7Hz,2H),3.20-3.03(m,2H),3.00(s,3H),2.65(s,1H),2.57(s,5H),2.30(dq,J=14.1,7.5,7.1Hz,1H),2.16(dq,J=14.6,7.6Hz,1H),1.38(s,9H),1.43-1.26(m,4H)。

[2814] 实施例364:化合物564的合成



[2815]



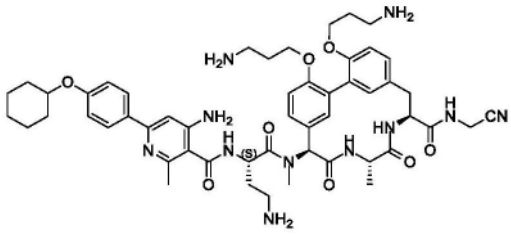
[2816] 步骤1:从4-溴苯酚和溴环庚烷开始,施加S_N2反应条件(实施例44中描述)和Suzuki硼化(实施例10中描述),得到呈无色油状物的2-(4-(环庚基氧基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.73(d,J=8.8Hz,2H),6.86(d,J=8.8Hz,2H),4.51-4.45(m,1H),2.05-1.98(m,2H),1.82-1.72(m,4H),1.60-1.57(m,4H),1.51-1.44(m,2H),1.34(s,12H)。

[2817] (3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯和4-氨基-6-(4-(环庚基氧基)苯基)-2-甲基烟酸通过利用与实施例213所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.791min,$[M+H]^+$=341.0

[2818] 化合物564(FA盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由101E、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯和4-氨基-6-(4-(环庚基氧基)苯基)-2-甲基烟酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.703min,$[M/2+H]^+$=495.1;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.45(br s,1H),7.68-7.65(m,2H),7.28-7.16(m,2H),7.10-7.07(m,1H),7.03-6.95(m,4H),6.89-6.87(m,1H),6.81-6.72(m,1H),6.43-6.37(m,1H),5.07-5.02(m,1H),4.74-4.71(m,1H),4.59-4.53(m,1H),4.20-4.15(m,4H),4.08-4.02(m,2H),3.20-3.01(m,4H),2.98-2.93(m,7H),2.51(d,J=3.2Hz,3H),2.21-2.09(m,2H),2.04-1.99(m,6H),1.82-1.70(m,4H),1.62-1.60(m,4H),1.52-1.51(m,2H),1.39-1.31(m,3H)。

[2819] 实施例365:化合物565的合成

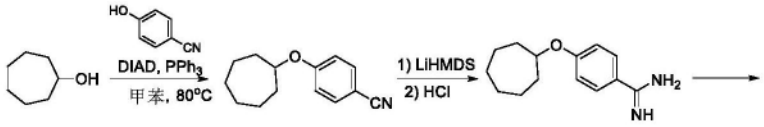
[2820]



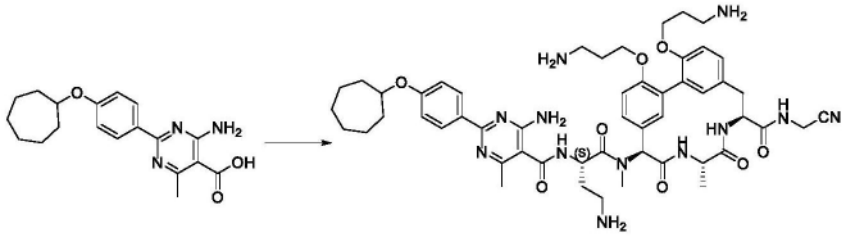
[2821] 化合物565(FA盐)通过利用与实施例364所述类似的方法由101E和溴环己烷制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.692min,$[M+H]^+$=974.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.40(br s,1H),7.64(d,J=8.0Hz,2H),7.26-7.14(m,2H),7.07-6.93(m,5H),6.89(br s,1H),6.78-6.70(m,1H),6.41-6.33(m,1H),5.02-4.99(m,1H),4.72-4.69(m,2H),4.41-4.36(m,1H),4.19-4.13(m,4H),4.04-4.00(m,2H),3.17-3.05(m,3H),2.99-2.90(m,7H),2.51(br s,3H),2.20(br s,1H),2.14-2.11(m,1H),1.98(br s,6H),1.75(br s,2H),1.54-

1.20(m,9H)。

[2822] 实施例366:化合物566的合成



[2823]



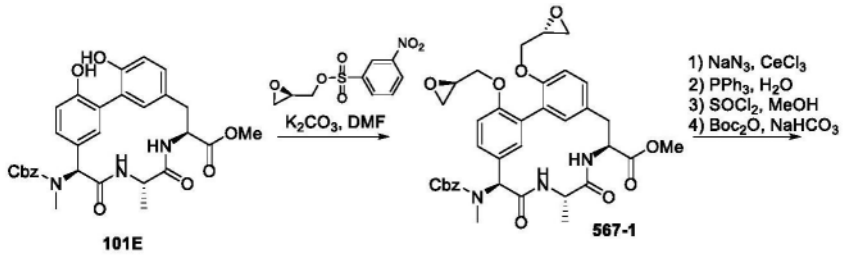
[2824] 步骤1:在N_2、25℃下向4-羟基苄腈(5.00g,43.8mmol)、环庚醇(11.7g,98.5mmol)和三苯基膦(27.6g,105mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中添加DIAD(21.3g,105mmol)。将反应在80℃下搅拌2h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶上的色谱法纯化,用石油醚中的0-5%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的4-(环庚基氧基)苄腈(6.1g,65%产率)。

[2825] 步骤2:在0℃下向4-(环庚基氧基)苄腈(3.8g,17.6mmol)的THF(40mL)溶液中添加LiHMDS(THF中1M,70.6mL)。将反应在25℃下搅拌40h。之后,添加HCl(H_2O中4M,60mL),并将混合物搅拌10min,然后用NaOH将其调节至pH=12,并用DCM(100mL)萃取。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到呈棕色油状物的4-(环庚基氧基)苯甲脒(2.6g,63%产率)。

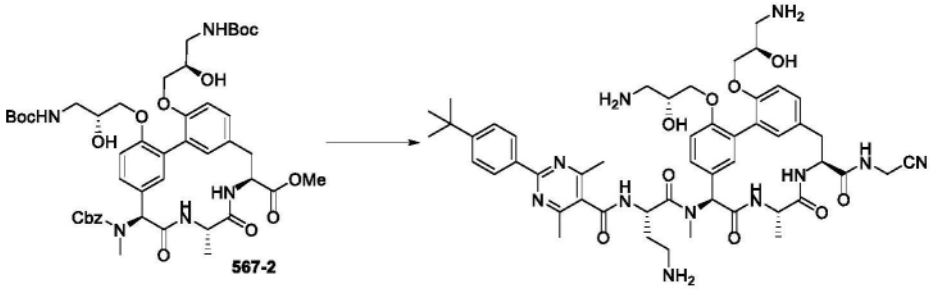
[2826] 4-氨基-2-(4-(环庚基氧基)苯基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸通过利用与实施例221和实施例213所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.671min,$[M+H]^+$=342.5

[2827] 化合物566(FA盐)通过利用与实施例364所述类似的方法由101E和4-氨基-2-(4-(环庚基氧基)苯基)-6-甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.589min,$[M+H]^+$=989.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,1H),8.11(d,J=8.0Hz,2H),7.28-7.06(m,4H),6.89(d,J=8.0Hz,2H),6.83(s,1H),6.64-6.61(m,2H),4.79-4.67(m,3H),4.61-4.60(m,1H),4.39-4.09(m,6H),3.28-3.01(m,10H),2.31(s,3H),2.23-2.08(m,7H),1.88-1.80(m,5H),1.75-1.60(m,4H),1.58(s,2H),1.43-1.32(m,4H)。

[2828] 实施例367:化合物567的合成



[2829]

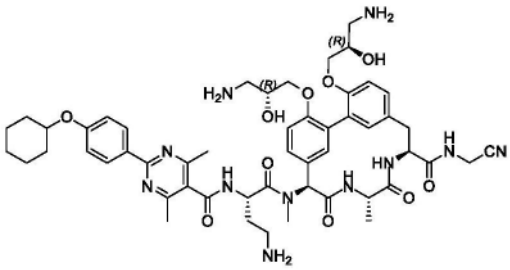


[2830] 步骤1:将101E(1.0g,1.78mmol)、K_2CO_3(4.4g,32mmol)和[(2R)-环氧乙烷-2-基]甲基3-硝基苯磺酸酯(6.9g,26.7mmol)在DMF(10mL)中的溶液在50℃下搅拌24h。向反应混合物添加EtOAc(150mL),其用盐水(150mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过柱纯化(DCM中的2%MeOH),得到呈白色固体的化合物567-1(1.0g,83%产率)。LCMS(10-80AB_7min,ESI):t_R=3.611min,$[M+Na]^+$=696.1

[2831] 步骤2:化合物567-1(1.0g,1.48mmol)在乙腈(20mL)和水(5mL)中的溶液添加$CeCl_3$(183mg,0.74mmol)和NaN_3(1.45g,22mmol),并将混合物在75℃下搅拌24h。向上述溶液中加水(100mL),并将混合物搅拌5min。收集所得沉淀物用于下一步。滤液用HCl水溶液(1mol/L)处理,直到pH=6,其用EtOAc(50mL x 2)萃取。合并有机层,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将所得残余物与上述沉淀物一起用THF(20mL)中的PPh_3(2.0g,7.9mmol)、H_2O(0.3mL)在50℃下处理15h。除去挥发物,并将残余物用MeOH(6mL)中的$SOCl_2$(230mg,2mmol)在75℃下处理1h。真空浓缩后,将残余物溶解于THF/H2O(20mL,v/v=7:1)中,向其中添加$NaHCO_3$(415mg,4.9mmol)和Boc_2O(925mg,4.2mmol)。将混合物在30℃下搅拌2h。向反应混合物加水(50mL),其用EtOAc(100mL x 2)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过柱纯化,用石油醚中的30%丙酮洗脱,以除去PPh_3O,然后用石油醚中的70%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的化合物567-2(860mg,67%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.878min,$[M+Na]^+$=930.2

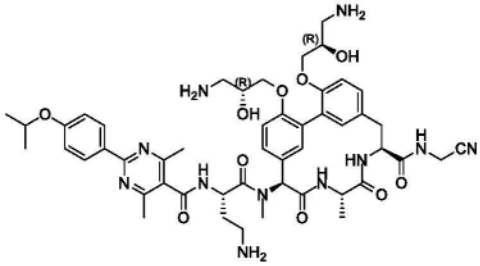
[2832] 化合物567(FA盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物567-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.708min,$[M+H]^+$=964.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.51(br s,1H),8.20(d,J=8.0Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.29-7.15(m,2H),7.02(s,1H),6.80(s,1H),6.59(s,1H),6.50(s,1H),5.36-5.23(m,1H),4.81-4.70(m,2H),4.32-4.04(m,7H),4.02-3.90(m,1H),3.20-3.04(m,4H),3.03-2.87(m,6H),2.46(s,6H),2.31-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.33(d,J=6.4Hz,3H)。

[2833] 实施例368:化合物568的合成

[2834] 

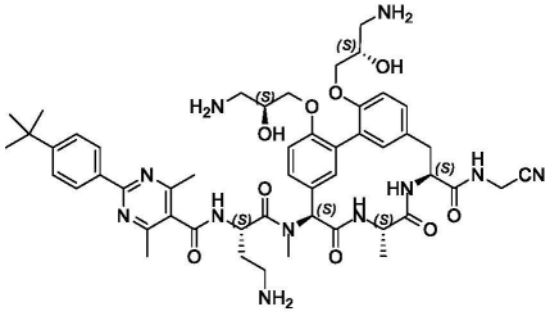
[2835] 化合物568(FA盐)通过利用与实施例367所述类似的方法由2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.742min,$[M/2+H]^+$=504.0;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),8.19-8.01(m,2H),7.22(br s,2H),7.08-6.85(m,4H),6.77(s,1H),6.71(s,1H),6.36(br s,1H),5.40-5.30(m,1H),4.82-4.68(m,2H),4.51-3.86(m,10H),3.28-2.64(m,10H),2.58-2.22(m,7H),2.21-2.08(m,1H),2.07-1.98(m,2H),1.90-1.79(m,2H),1.68-1.26(m,9H)。

[2836] 实施例369:化合物569的合成

[2837] 

[2838] 化合物569(FA盐)通过利用与实施例367所述类似的方法由2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.679min,$[M+H]^+$=966.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),8.10-8.04(m,2H),7.24(br s,2H),7.02(d,J=8.8Hz,1H),6.94-6.87(m,3H),6.76(s,2H),6.30(s,1H),5.38-5.36(m,1H),4.77-4.69(m,2H),4.34-4.16(m,7H),3.98-3.95(m,1H),3.31-3.26(m,1H),3.16-3.06(m,4H),3.01(s,3H),2.95-2.92(m,2H),2.76-2.48(m,2H),2.35(s,6H),2.30-2.12(m,2H),1.38(d,J=6.0Hz,6H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

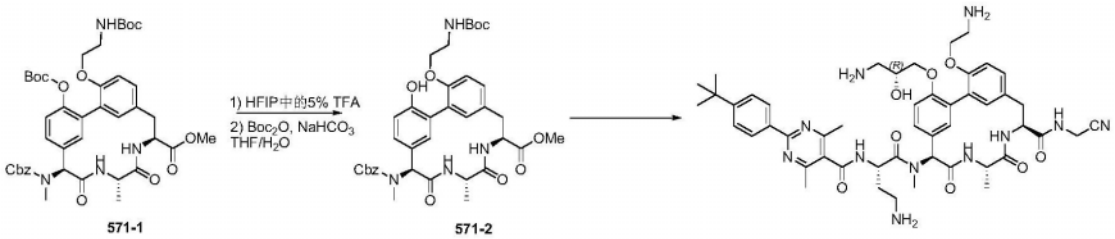
[2839] 实施例370:化合物570的合成

[2840] 

[2841] 化合物570(FA盐)通过利用与实施例367所述类似的方法由101E和[(2S)-环氧乙烷-2-基]甲基3-硝基苯磺酸酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.720min,$[M+H]^+$=964.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,1H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),7.45(d,J=8.0Hz,2H),7.27-7.16(m,2H),7.06-6.92(m,2H),6.78(s,1H),6.67(s,1H),6.41(s,1H),5.41-5.18(m,1H),4.83-4.70(m,2H),4.41-3.90(m,9H),3.23-2.82(m,10H),2.43(s,6H),

2.33-2.08(m,2H),1.39(s,9H),1.33(d,J＝6.4Hz,3H)。

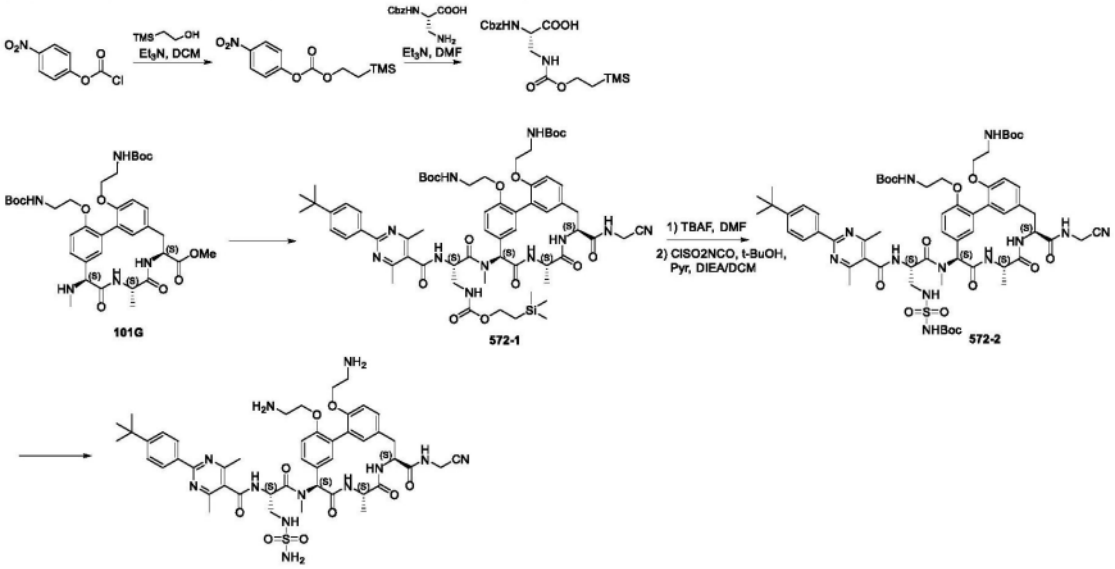
[2842] 实施例371:化合物571的合成

[2843] 

[2844] 步骤1:将化合物571-1(来自实施例V(化合物106-B1),300mg,0.37mmol)在含10％TFA的DCM(30mL)中的溶液在25℃下搅拌5h。除去挥发物,并将残余物重新溶解于THF(12mL)中,向其中添加Boc_2O(93mg,0.43mmol)。向所得混合物添加饱和$NaHCO_3$溶液,直到pH＝8,并将反应在25℃下搅拌2h。向反应中加水(30mL),其用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(DCM中的10％MeOH,Rf＝0.4),得到呈白色固体的化合物571-2(251mg,96％产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.907min,$[M+Na]^+$＝727.5

[2845] 化合物571(FA盐)通过利用与实施例367所述类似的方法由化合物571-2制备为白色固体。LCMS(方法10-80AB,ESI,7min):t_R＝1.756min,$[M+H]^+$＝935.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(br s,2H),8.28-8.14(m,2H),7.50-7.45(m,2H),7.32-7.18(m,2H),7.10-6.96(m,2H),6.83(s,1H),6.65-6.40(m,2H),5.30(m,1H),4.85-4.77(m,2H),4.46-4.29(m,3H),4.25-4.00(m,4H),3.30-3.26(m,2H),3.14(br s,3H),3.07-3.01(m,3H),3.00-2.86(m,3H),2.45(s,6H),2.35-2.23(m,1H),2.22-2.09(m,1H),1.39(s,9H),1.34(d,J＝6.0Hz,3H)。

[2846] 实施例372:化合物572的合成

[2847] 

[2848] 步骤1:向2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(7.0g,60mmol)和Et_3N(10g,100mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加4-硝基-苯基氯甲酸酯(10g,50mmol),并将混合物在30℃下搅拌1h。用水(50mL)猝灭反应,然后用DCM(50mL x 3)萃取。合并的有机层用Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过柱纯化,用石油醚中的2％EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的(4-硝基苯基)2-三

甲基甲硅烷基乙基碳酸酯(10g,71%产率)。

[2849] 步骤2:在25℃下向(4-硝基苯基)2-三甲基甲硅烷基乙基碳酸酯(5.0g,17.6mmol)的DMF(45mL)溶液中添加(2S)-3-氨基-2-(苄氧羰基氨基)丙酸(3.5g,14.7mmol)和Et_3N(3.0g,29.4mmol),并将混合物在相同温度下搅拌3h。除去挥发物,并使残余物在DCM与H_2O(各200mL)之间分配。有机层用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的10%-30%MeOH洗脱,得到呈白色固体的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基氨基)丙酸(3.4g,61%产率)。

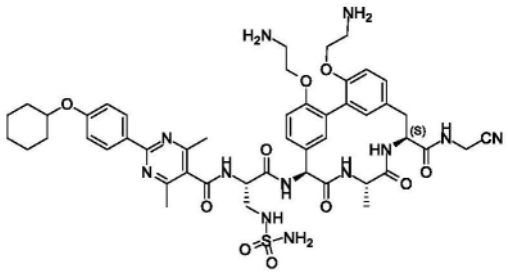
[2850] 化合物572-1通过利用与实施例53所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.146min,$[M+H]^+$=1235.4。

[2851] 步骤3:在20℃下向化合物572-1(120mg,0.097mmol)的DMF(2mL)溶液中添加TBAF(THF中1M,40μL),并将反应在50℃下搅拌2h。该混合物用水(20mL)稀释,其用EtOAc(20mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到INT-A。

[2852] 向另一个0℃的异氰酸氯磺酰酯(17mg,0.11mmol)在DCM(2mL)中的溶液添加t-BuOH(13μL,0.11mmol),并将混合物搅拌30min,随后添加吡啶(26μL,0.22mmol)。将所得混合物搅拌40min,在此期间形成沉淀物,经由移液管将其添加至0℃下INT-A和DIEA(40mg,0.30mmol)在DCM(2mL)中的混合物中。将反应在0℃下搅拌0.5h。之后,该混合物用DCM(10mL)稀释,其用盐水(10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(DCM的10%MeOH),得到化合物572-2(40mg,33%产率)

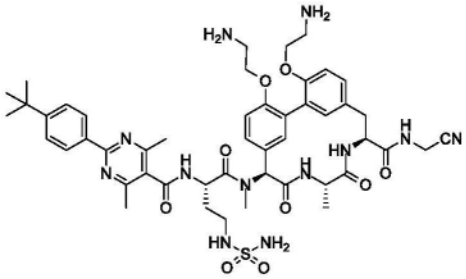
[2853] 化合物572(FA盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物572-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.756min,$[M+H]^+$=969.7;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,2H),8.01(d,J=8.0Hz,2H),7.37(d,J=8.0Hz,2H),7.28-7.21(m,2H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.90-9.84(m,2H),6.76(s,1H),6.27(s,1H),5.51-5.47(m,1H),4.76-4.71(m,1H),4.43(s,1H),4.29-4.20(m,5H),4.09(s,1H),3.56-3.51(m,1H),3.40-3.34(m,2H),3.21(s,2H),3.09(s,3H),2.87-2.77(m,1H),2.61-2.53(m,1H),2.35(s,6H),1.39(s,9H),1.33(d,J=6.4Hz,3H)。

[2854] 实施例373:化合物573的合成

[2855] 

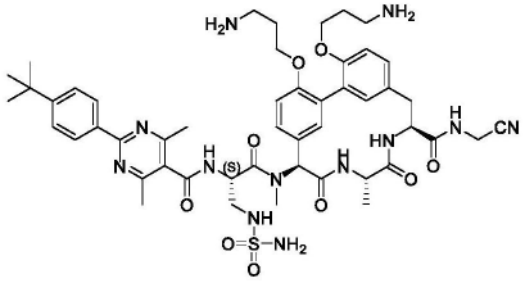
[2856] 化合物573(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.801min,$[M+H]^+$=997.4;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.40(br s,3H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.28-7.15(m,2H),7.06-7.04(m,3H),7.00-6.94(m,2H),6.74-6.64(m,3H),5.76-5.72(m,1H),4.93-4.60(m,2H),4.45-4.35(m,2H),4.20-4.16(m,2H),4.05(s,5H),3.77(s,12H),2.97(m,4H),2.42(s,2H),1.94(s,2H),1.74-1.72(m,2H),1.56-1.36(m,6H),1.25-1.21(m,3H)。

[2857] 实施例374:化合物574的合成

[2858] 

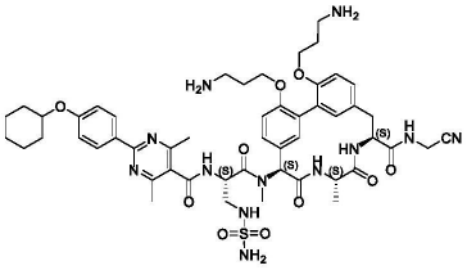
[2859] 化合物574(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由(S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.782min,$[M+H]^+$=983.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,1H),8.12-8.06(m,2H),7.43(d,J=8.4Hz,2H),7.27-7.23(m,2H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),7.00-6.96(m,1H),6.83(s,1H),6.81(s,1H),6.40(s,1H),5.33-5.32(m,1H),4.90-4.85(m,1H),4.78-4.73(m,1H),4.45-4.41(m,2H),4.32-4.22(m,4H),3.35(m,3H),3.27-3.17(m,4H),3.07(m,3H),2.91(m,1H),2.43(s,6H),2.04-1.98(m,1H),2.07-1.95(m,1H),1.39(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2860] 实施例375:化合物575的合成

[2861] 

[2862] 化合物575(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由101E和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.772min,$[M+H]^+$=997.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.42(br s,1H),7.99(d,J=8.0Hz,2H),7.35(d,J=8.4Hz,2H),7.27-7.12(m,2H),7.07-6.93(m,2H),6.87-6.75(m,1H),6.69(s,1H),6.19(br s,1H),5.58-5.48(m,1H),4.78-4.62(m,1H),4.50-4.15(m,5H),4.13-3.77(m,2H),3.60-3.47(m,1H),3.41-3.32(m,1H),3.28-3.16(m,2H),3.15-2.93(m,5H),2.83-2.68(m,1H),2.60-2.46(m,1H),2.31(s,6H),2.20-1.90(m,4H),1.39(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

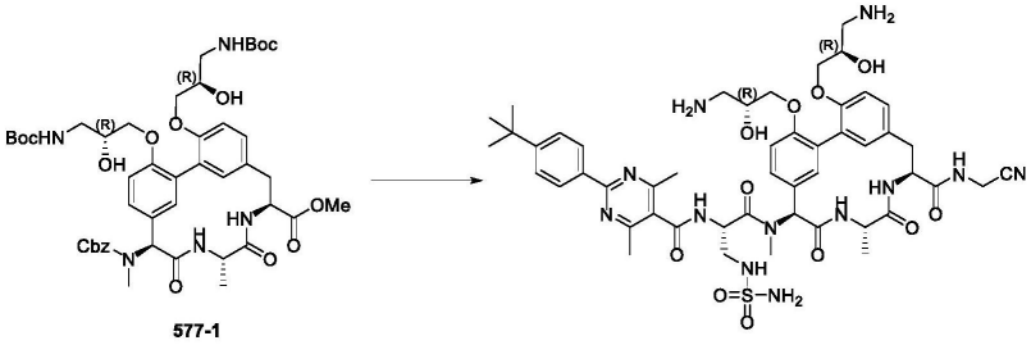
[2863] 实施例376:化合物576的合成

[2864] 

[2865] 化合物576(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由101E、(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯和2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.771min,$[M+H]^+$=1039.9;^{1}H NMR(400MHz,

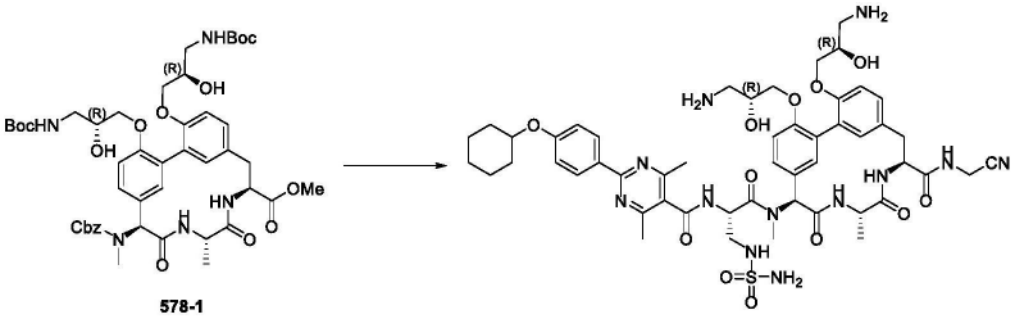
MeOH-d_4)δ8.41(br s,3H),8.11(d,J＝6.4Hz,2H),7.22(br s,2H),7.11-6.95(m,3H),6.90(d,J＝8.4Hz,2H),6.77(s,1H),6.40(br s,1H),5.52-5.45(m,1H),4.84-4.74(m,2H),4.48-4.24(m,6H),4.13-4.05(m,1H),3.61-3.49(m,1H),3.42-3.35(m,1H),3.22-2.97(m,8H),2.96-2.85(m,1H),2.39(s,6H),2.22(br s,2H),2.09-2.02(m,4H),1.89-1.80(m,2H),1.69-1.44(m,6H),1.38(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2866] 实施例377:化合物577的合成

[2867] 

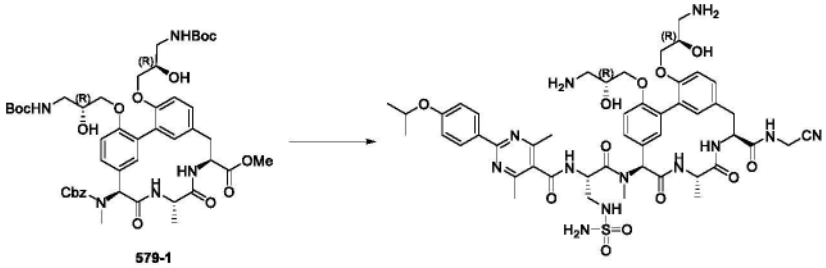
[2868] 化合物577(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由化合物577-1(实施例367描述的合成)制备为白色固体。LCMS(方法10-80AB,ESI,7min):t_R＝2.329min,$[M+H]^+$＝1029.4;^{1}H NMR(400M Hz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),7.98(d,J＝8.4Hz,2H),7.34(d,J＝8.4Hz,2H),7.27-7.09(m,2H),6.99(d,J＝8.8Hz,2H),6.87-6.75(m,1H),6.69(s,1H),6.16(br s,1H),5.52-5.95(m,1H),4.55-4.52(m,1H),4.45-4.10(m,8H),4.00-3.70(m,2H),3.60-3.45(m,1H),3.40-3.25(m,5H),3.17-3.08(m,2H),3.00-2.90(m,1H),2.81-2.65(m,1H),2.30(s,6H),1.40(s,9H),1.34(d,J＝6.4Hz,3H)。

[2869] 实施例378:化合物578的合成

[2870] 

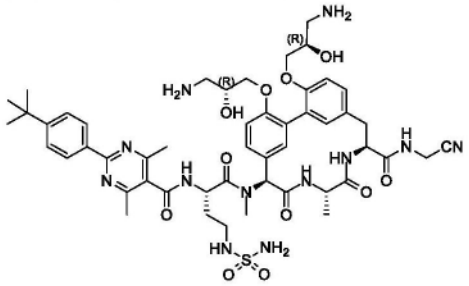
[2871] 化合物578(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由化合物578-1(实施例367描述的合成)和2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.776min,$[M+H]^+$＝1072.0;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),8.08-7.88(m,2H),7.29-7.11(m,2H),7.08-6.80(m,5H),6.72(s,1H),6.24(br s,1H),5.55-5.46(m,1H),4.83-4.62(m,2H),4.49-3.83(m,10H),3.59-3.48(m,1H),3.41-3.34(m,1H),3.30-3.18(m,1H),3.16-2.71(m,7H),2.54-2.15(m,6H),2.09-1.98(m,2H),1.90-1.80(m,2H),1.70-1.31(m,9H)。

[2872] 实施例379:化合物579的合成

[2873] 

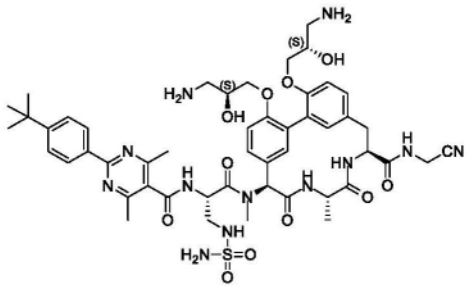
[2874] 化合物579(FA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由化合物579-1(实施例367描述的合成)和2-(4-异丙氧基苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.582min,$[M+H]^+$=1031.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.54(br s,1H),8.14-7.94(m,2H),7.26-7.16(m,2H),7.06-7.01(m,1H),7.01-6.90(m,2H),6.86(d,J=8.4Hz,2H),6.75(br s,1H),6.34(s,1H),5.54-5.45(m,1H),4.78-4.67(m,2H),4.38-4.08(m,8H),4.00-3.92(m,1H),3.58-3.50(m,1H),3.41-3.33(m,2H),3.30-3.22(m,1H),3.14-2.99(m,5H),2.95-2.81(m,2H),2.34(s,6H),1.39(d,J=5.6Hz,6H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)

[2875] 实施例380:化合物580的合成

[2876] 

[2877] 化合物580(FA盐)通过利用与实施例377所述类似的方法由(S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.776min,$[M+H]^+$=1043.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.55(s,1H),8.08(d,J=6.8Hz,2H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.26-7.14(m,2H),7.05-6.82(m,3H),6.75(s,1H),6.28(br s,1H),5.41-5.32(m,1H),4.77-4.67(m,1H),4.42-3.88(m,10H),3.28-3.15(m,3H),3.12-2.98(m,5H),2.95-2.74(m,2H),2.38(s,6H),2.26-2.15(m,1H),2.08-1.95(m,1H),1.39(s,9H),1.32(d,J=6.8Hz,3H)。

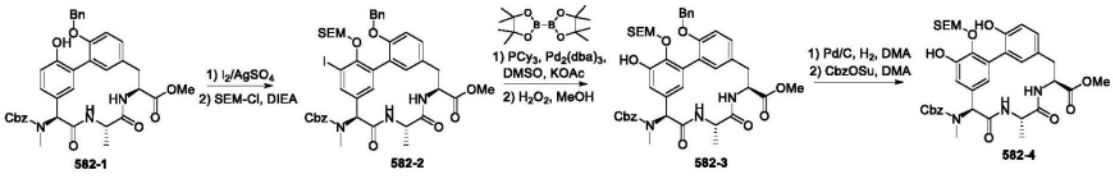
[2878] 实施例381:化合物581的合成

[2879] 

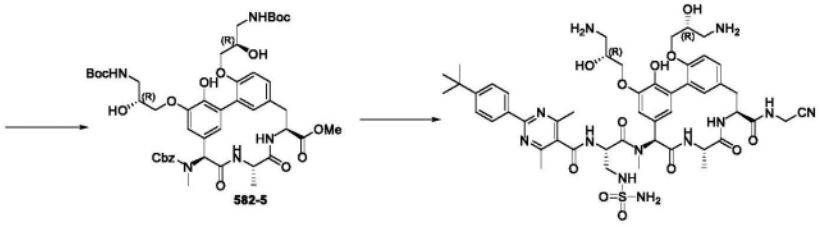
[2880] 化合物581(TFA盐)通过利用与实施例377所述类似的方法由[(2S)-环氧乙烷-2-基]甲基3-硝基苯磺酸酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.772min,$[M+H]^+$=1029.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ7.98(d,J=8.0Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),7.25(d,J

＝8.8Hz,1H),7.16(d,J＝8.8Hz,1H),7.05-6.95(m,2H),6.89-6.79(m,1H),6.70(br s,1H),6.19(br s,1H),5.58-5.48(m,1H),4.83-4.61(m,2H),4.44-3.99(m,8H),3.59-3.48(m,1H),3.41-3.31(m,2H),3.29-3.14(m,2H),3.10(s,3H),3.08-3.02(m,1H),3.00-2.92(m,1H),2.82-2.69(m,1H),2.32(s,6H),1.40(s,9H),1.36(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2881] 实施例382:化合物582的合成



[2882]



[2883] 步骤1:在20℃下向化合物582-1(来自实施例V(化合物106-A2),13.0g,20mmol)的MeOH(100mL)溶液中添加$AgSO_4$(4.35g,14.0mmol)和I_2(5.57g,22mmol),并将反应混合物在20℃下搅拌2h。过滤后,浓缩滤液,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱。将所得物质溶解于DCM(130mL),向其中添加DIEA(6.5g,50mmol)和SEM-Cl(4.45mL,25mmol)。将反应在25℃下搅拌4h。向混合物添加DCM(300mL),其用饱和NH_4Cl溶液和盐水(各250mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,得到呈灰白色固体的化合物582-2(15g,83%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝1.088min,$[M+Na]^+$＝930.0

[2884] 步骤2:将KOAc(7.57g,77mmol)、化合物582-2(10.0g,11mmol)、Pin_2B_2(14.0g,55mmol)、$Pd_2(dba)_3$(504mg,0.55mmol)和PCy_3(309mg,1.1mmol)在DMSO(150mL)中的混合物在N_2和80℃下搅拌过夜。混合物用EtOAc(500mL)稀释,其用饱和$NaHCO_3$溶液和盐水(各500mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱。将所得物质重新溶解于MeOH(100mL)中,向其中添加H_2O_2(30%w/w,20mL)。将反应在30℃下搅拌6h。该混合物用EtOAc(200mL)稀释,其用水和盐水(各100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,获得呈白色固体的所需产物化合物582-3(7.2g,9.0mmol,82%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.996min,$[M+Na]^+$＝820.0

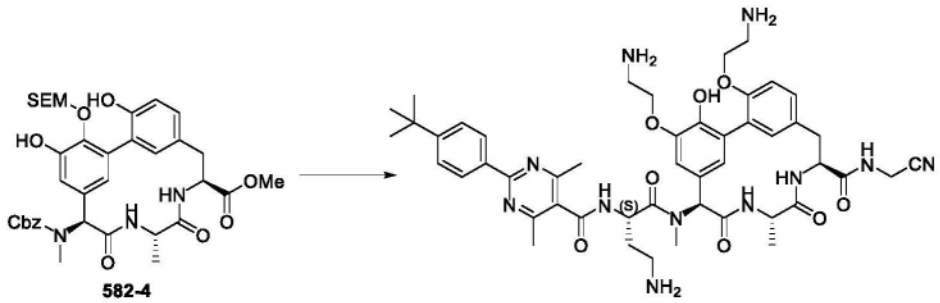
[2885] 步骤3:将化合物582-3(2.4g,3.0mmol)和10%Pd/C(1.6g,1.5mmol)在DMA(20mL)中的溶液在H_2(50psi)和50℃下搅拌20h。过滤后,向滤液添加CbzOSu(749mg,3.0mmol),并将所得混合物在25℃下搅拌1h。之后,向混合物添加EtOAc(120mL),其用盐水(100mL x 3)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的50%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的化合物582-4(1.9g,90%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.904min,$[M+Na]^+$＝730.2

[2886] 化合物582-4通过利用与实施例367所述类似的方法制备为白色固体(SEM在甲酯形成条件下去除)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.863min,$[M+Na]^+$＝946.3

[2887] 化合物582(TFA盐)通过利用与实施例377所述类似的方法制备(在每个酰胺偶合

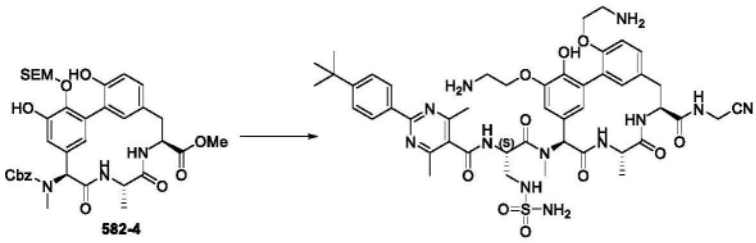
步骤过程中发生的未保护的苯酚上的过度酰化，其可以通过用MeOH中的3％氨处理1h转化回所需产物)。LCMS(方法10-80AB,ESI,7min):t_R＝2.331min,$[M+H]^+$＝1045.6;1H NMR(400MHz,DMSO-d6,T＝80℃)δ8.84-8.58(m,2H),8.52(br s,1H),8.32(d,J＝7.6Hz,2H),8.07(d,J＝8.4Hz,1H),7.54(d,J＝7.6Hz,2H),7.18(d,J＝8.4Hz,1H),7.02(d,J＝8.4Hz,1H),6.83(br s,1H),6.77(br s,1H),6.46(br s,1H),6.34(s,1H),5.20-5.09(m,1H),4.81-4.68(m,2H),4.22-4.06(m,8H),3.45-3.35(m,1H),3.26-3.15(m,2H),3.10-2.92(m,6H),2.88-2.72(m,2H),2.53(s,6H),1.35(s,9H),1.24(d,J＝6.0Hz,3H)

[2888] 实施例383:化合物583的合成

[2889] 

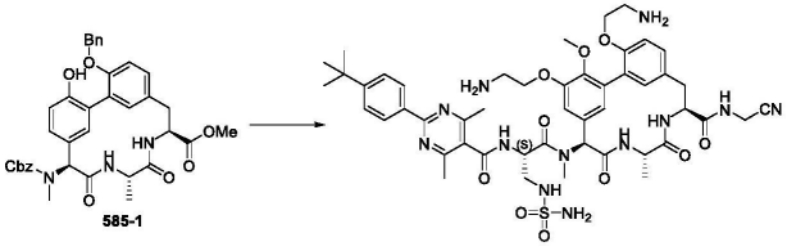
[2890] 化合物583(TFA盐)通过利用与实施例53所述类似的方法由化合物582-4(实施例382中描述)制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.706min,$[M+H]^+$＝920.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.35(d,J＝8.4Hz,2H),7.55(d,J＝8.4Hz,2H),7.23(d,J＝7.6Hz,1H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),6.91(s,1H),6.84(s,1H),6.58(s,1H),6.42(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.85-4.80(m,2H),4.48-4.15(m,6H),3.45-3.35(m,4H),3.27-3.07(m,4H),3.07-3.00(m,3H),2.59(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.15(m,1H),1.40(s,9H),1.38(d,J＝7.2Hz,3H)。

[2891] 实施例384:化合物584的合成

[2892] 

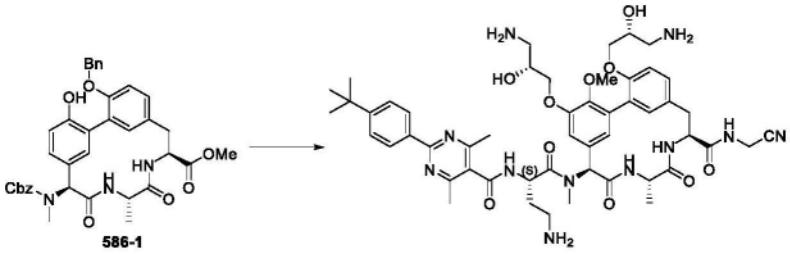
[2893] 化合物584(TFA盐)通过利用与实施例372所述类似的方法由化合物582-4(实施例382中描述)制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R＝0.767min,$[M+H]^+$＝985.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.34-8.16(m,2H),7.54-7.26(m,2H),7.12-7.05(m,2H),6.85(s,1H),6.71-6.37(m,3H),5.33(m,1H),4.80-4.78(m,2H),4.38-4.20(m,6H),3.61-3.38(m,6H),3.20-2.90(m,2H),3.02(s,3H),2.53(s,6H),1.36(s,9H),1.27(d,J＝6.8Hz,3H)。

[2894] 实施例385:化合物585的合成

[2895] 

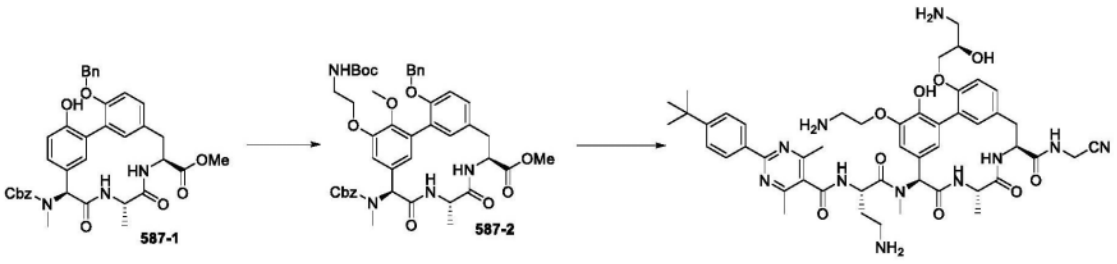
[2896] 化合物585(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物585-1(来自实施例V(化合物106-A2)、碘甲烷和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.758min,$[M+Na]^+$=1021.1;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_4)δ8.51(s,2H),8.32(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.09-7.00(m,3H),6.54(br s,1H),6.52(br s,1H),6.39(s,1H),5.24-5.08(m,1H),4.88-4.67(m,2H),4.39-4.20(m,7H),3.91(s,3H),3.68-3.31(m,6H),3.19(s,3H),2.94-2.79(m,2H),2.45(s,6H),1.36(s,9H),1.23(d,J=6.8Hz,3H)。

[2897] 实施例386:化合物586的合成

[2898] 

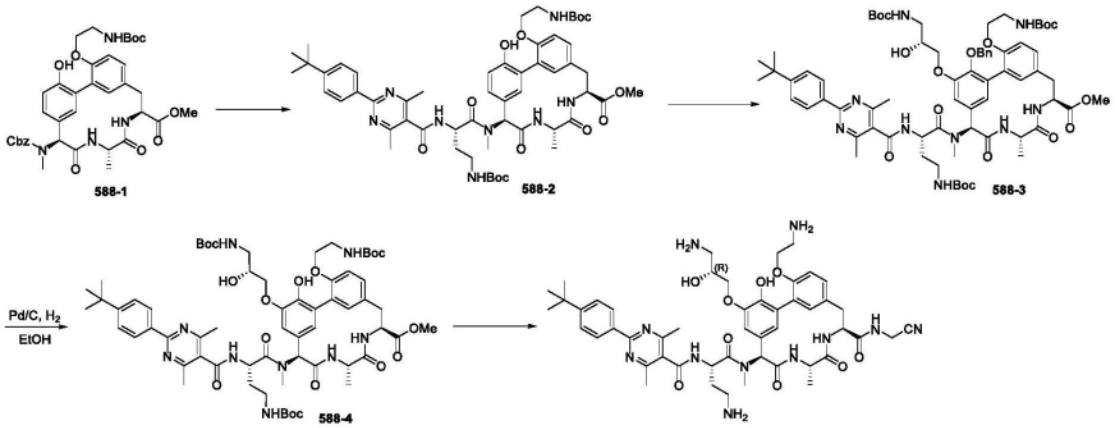
[2899] 化合物586(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物586-1(来自实施例V(化合物106-A2)、碘甲烷和(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氧代戊酸制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.749min,$[M+Na]^+$=1016.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.29(d,J=8.8Hz,2H),7.51(d,J=8.8Hz,2H),7.06(d,J=8.4Hz,2H),6.75(s,1H),6.58(s,1H),6.56(s,1H),5.23-5.21(m,1H),4.82-4.77(m,1H),4.26-4.04(m,8H),3.80(s,3H),3.29-3.00(m,8H),3.07(s,3H),2.55(s,6H),2.33-2.17(m,2H),1.40(s,9H),1.38(d,J=7.2Hz,3H)。

[2900] 实施例387:化合物587的合成

[2901] 

[2902] 化合物587-2通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物587-1((来自实施例V(化合物106-A2))、碘甲烷和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.854min,$[M+Na]^+$=847.2化合物587(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物587-2和(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氧代戊酸制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.706min,$[M+H]^+$=964.3;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,2H),8.35(d,J=8.4Hz,2H),7.54(d,J=8.4Hz,2H),7.28-7.21(m,1H),7.08-6.96(m,2H),6.86(s,1H),6.62-6.55(m,1H),6.43(s,1H),5.20-5.09(m,1H),4.84-4.72(m,2H),4.38-4.02(m,7H),3.66(s,3H),3.37-3.31(m,3H),3.21-2.95(m,8H),2.59(s,6H),2.33-2.07(m,2H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[2903] 实施例388:化合物588的合成

[2904] 

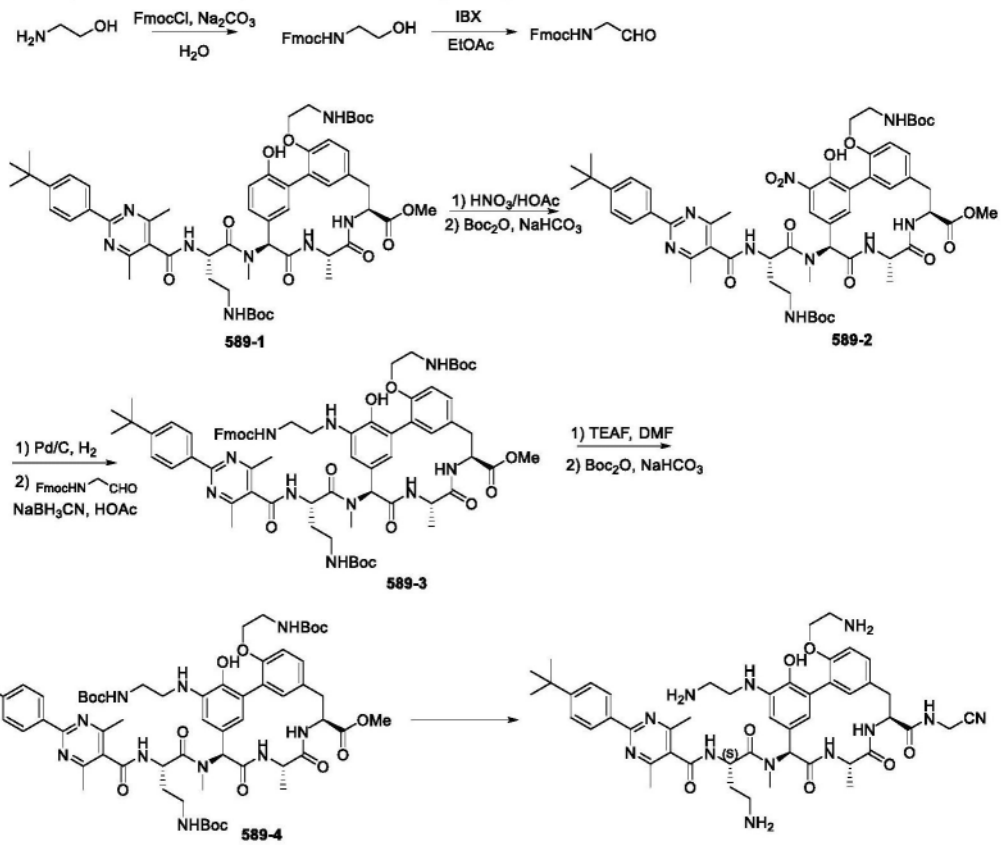
[2905] 化合物588-2通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物588-1((来自实施例V(化合物106-B1))制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.042min,$[M+Na]^+$=1059.1

[2906] 化合物588-3通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物588-2和苄基溴(实施例391描述的合成)制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.083min,$[M+Na]^+$=1338.6

[2907] 化合物588-4通过化合物588-3(实施例414中描述)的氢化制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.017min,$[M+Na]^+$=1249.6

[2908] 化合物588(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.704min,$[M+H]^+$=950.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,2H),8.31(d,J=7.6Hz,2H),7.53(d,J=8.0Hz,2H),7.16(s,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),6.83(s,1H),6.77(s,1H),6.54(s,2H),5.22-5.21(t,J=6.4Hz,1H),4.81(q,J=6.4Hz,1H),4.41-4.34(m,2H),4.25(s,3H),4.07-4.05(m,2H),3.43-3.34(m,2H),3.22-3.05(m,9H),2.56(s,6H),2.32-2.17(m,2H),1.40(s,9H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[2909] 实施例389:化合物589的合成

[2910] 

[2911] 步骤1:在20℃下向2-氨基乙醇(2.0g,32.7mmol)和Na_2CO_3(10.4g,98.2mmol)在H_2O(35mL)中的溶液中添加FmocCl(9.3g,36.0mmol),并将混合物在相同温度下搅拌2h。将混合物用DCM(100mL x 3)萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的50%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的(9H-芴-9-基)甲基(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(5.6g,60.4%产率)。

[2912] 步骤2:将(9H-芴-9-基)甲基(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(1.0g,3.5mmol)和2-碘氧基苯甲酸(3.0g,10.5mmol)在EtOAc(100mL)中的溶液在N_2、80℃下搅拌16h。过滤后,浓缩滤液,得到呈白色固体的(9H-芴-9-基)甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(1.0g,定量产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.67(s,1H),7.78(d,J=8.0Hz,2H),7.60(d,J=8.0Hz,2H),7.43-7.39(m,2H),7.34-7.31(m,2H),5.50-5.44(m,1H),4.43(d,J=6.8Hz,2H),4.24(t,J=6.8Hz,1H),4.20-4.00(m,2H)。

[2913] 步骤3:在0℃下向化合物589-1(实施例388中描述的合成,200mg,0.19mmol)在HOAc(2mL)中的溶液添加发烟硝酸(30μL)。使混合物在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌3.5h。向上述混合物添加饱和$NaHCO_3$溶液(40mL)、Boc_2O(84mg,0.39mmol)和THF(12mL),并将所得混合物在25℃下搅拌1.5h。将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物在硅胶柱上纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,得到呈黄色固体的化合物589-2(140mg,67%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.131min,$[M+H]^+$=1082.7

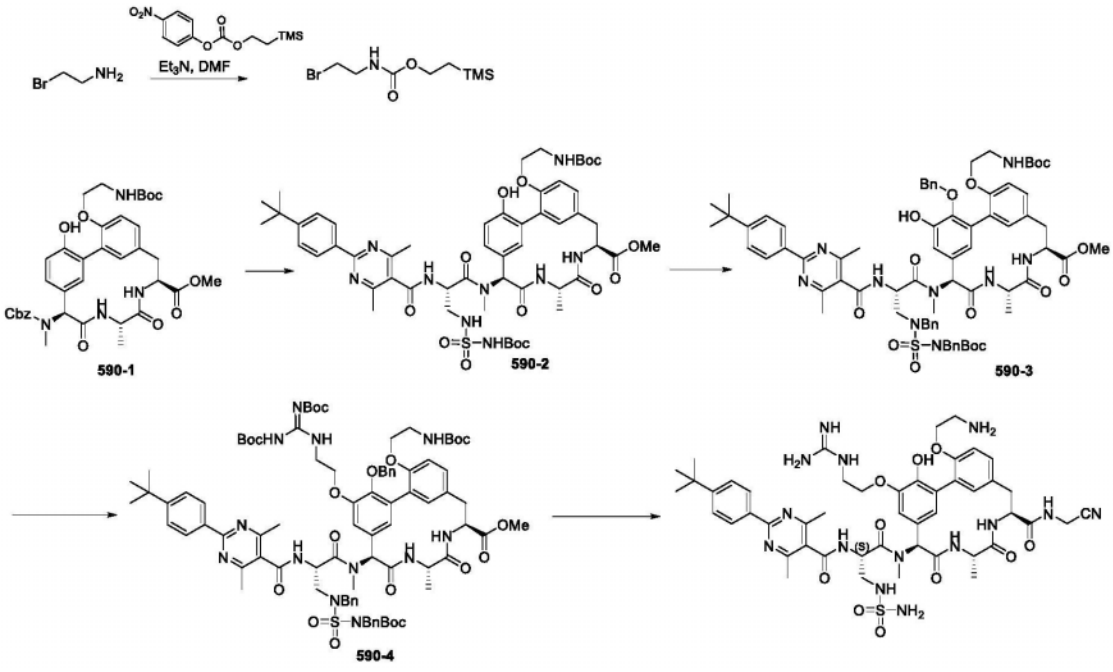
[2914] 步骤4:将化合物589-2(140mg,0.13mmol)和10%Pd/C(134mg,0.13mmol)在乙醇(10mL)中的溶液在H_2(15psi)、30℃下搅拌1h。过滤后,浓缩滤液,并将残余物重新溶解于MeOH(4mL)中,向其中添加(9H-芴-9-基)甲基(2-氧代乙基)氨基甲酸酯(43mg,0.15mmol)和

HOAc(50μL)。将所得混合物在25℃下搅拌6h。之后,向混合物添加EtOAc(40mL),其用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的7%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物589-3(140mg,83%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.136min,$[M+H]^+$=1318.2

[2915] 步骤5:将化合物589-3(140mg,0.11mmol)和TEAF·$4H_2O$(47mg,0.21mmol)在DMF(2mL)中的溶液在30℃下搅拌30min。向混合物添加EtOAc(30mL),其用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将所得残余物重新溶解于THF(3mL)中,向其中添加Boc2O(24mg,0.12mmol)和饱和$NaHCO_3$(2mL)。将所得混合物在25℃下搅拌1h。使反应在EtOAc与水(各50mL)之间分配,并将有机层用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物589-4(50mg,38%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.052min,$[M+H]^+$=1195.4

[2916] 化合物589(TFA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.733min,$[M+H]^+$=919.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.29(d,J=8.0Hz,2H),7.51(d,J=8.8Hz,2H),7.18(d,J=8.8Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),6.91(s,1H),6.52(s,1H),6.41(s,1H),6.21(s,1H),5.15-5.12(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.31-4.26(m,2H),4.19(s,2H),3.45-3.43(m,2H),3.30-3.28(m,3H),3.15-3.09(m,5H),3.02(s,3H),2.55(s,6H),2.26-2.12(m,2H),1.36(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2917] 实施例390:化合物590的合成

[2918] 

[2919] 2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-溴乙基)氨基甲酸酯通过应用实施例372中描述的相同方法由2-溴乙胺和4-硝基苯基(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)碳酸酯(实施例372中描述的合成)制备为淡黄色油状物。

[2920] 化合物590-2通过利用与实施例372所述类似的方法由化合物590-1((来自实施例V(化合物106-B1))制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.973min,$[M+H]^+$=1124.1

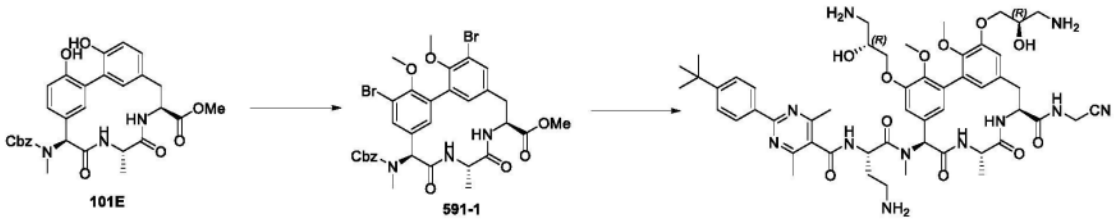
[2921] 化合物590-3通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物590-2和苄基溴(实

施例391描述的合成)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.224min,$[M+H]^+$=1388.8

[2922] 化合物590-4通过利用与实施例395所述类似的方法由化合物590-3和2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-溴乙基)氨基甲酸酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.252min,$[M/2+H]^+$=837.9

[2923] 化合物590(TFA盐)通过利用与实施例388所述类似的方法制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.769min,$[M+H]^+$=1027.7;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.38-8.18(m,2H),7.57-7.43(m,2H),7.28-6.99(m,3H),6.86(br s,1H),6.71(br s,1H),6.52(s,1H),5.37-5.26(m,1H),4.83-4.56(m,2H),4.37(s,2H),4.30-4.02(m,3H),3.70-3.45(m,3H),3.43-3.32(m,2H),3.18-2.96(m,1H),3.08(s,3H),2.52(s,6H),1.40(s,9H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

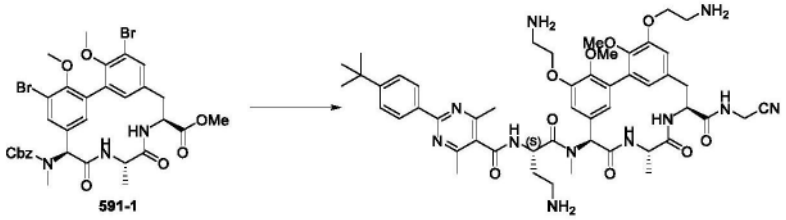
[2924] 实施例391:化合物591的合成

[2925] 

[2926] 步骤1:将NBS(634mg,3.56mmol)和101E(1.0g,1.78mmol)在DCM(5mL)中的溶液在30℃下搅拌3h。除去挥发物,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱。将所得残余物重新溶解于DMF(6mL)中,向其中添加K_2CO_3(1.15g,8.34mmol)和碘甲烷(0.7mL,11.3mmol)。将反应在25℃下搅拌16h。向混合物添加EtOAc(60mL),随后过滤。滤液用盐水(50mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的40%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的化合物591-1(1.2g,96%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.023min,$[M+H]^+$=746.0。

[2927] 化合物591(TFA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物591-1和(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氧代戊酸制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.696min,$[M+H]^+$=1024.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.31(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.4Hz,2H),6.92(d,J=7.6Hz,2H),6.52(s,1H),6.42(s,2H),5.20-5.10(m,1H),4.78-4.72(m,2H),4.28-4.16(m,8H),3.78-3.66(m,3H),3.30-3.20(m,3H),3.19-3.00(m,11H),2.56(s,6H),2.25-2.15(m,1H),2.15-2.05(m,1H),1.36(s,9H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

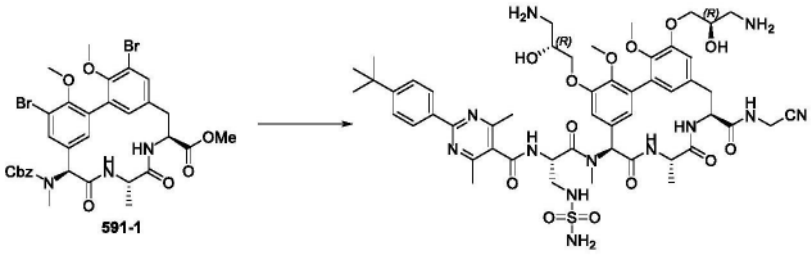
[2928] 实施例392:化合物592的合成

[2929] 

[2930] 化合物592(FA盐)通过利用与实施例391所述类似的方法由化合物591-1(实施例391描述的合成)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=

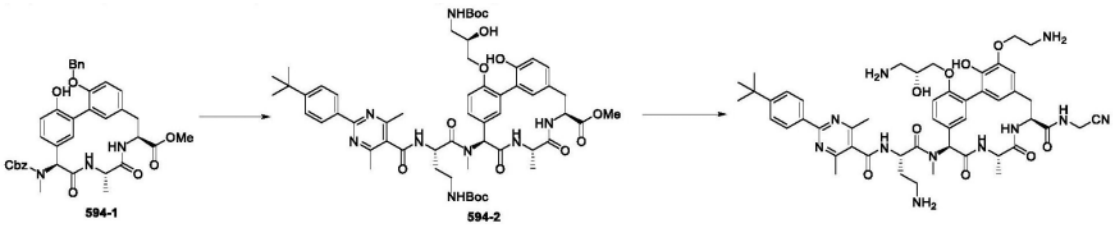
0.703min,[M+Na]$^+$=986.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.50(br s,3H),8.33(d,J=8.8Hz,2H),7.52(d,J=8.8Hz,2H),7.00(s,1H),6.96(s,1H),6.57(br s,1H),6.49(br s,1H),6.41(s,1H),5.14-5.11(m,1H),4.77-4.75(m,2H),4.32-4.19(m,6H),3.73(s,3H),3.69(s,3H),3.39-3.34(m,6H),3.14-3.05(m,2H),3.01(s,3H),2.57(s,6H),2.26-2.12(m,2H),1.36(s,9H),1.33(d,J=6.8Hz,3H)。

[2931] 实施例393:化合物593的合成

[2932] 

[2933] 化合物593(FA盐)通过利用与实施例391所述类似的方法由化合物591-1(实施例391描述的合成)制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.736min,[M+H]$^+$=1089.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.51(br s,1H),8.18-8.12(m,2H),7.44-7.38(m,2H),6.86(br s,1H),6.71(br s,2H),6.44(s,1H),6.14(s,1H),5.39-5.30(m,1H),4.79-4.67(m,2H),4.25-4.03(m,8H),4.02-3.88(m,4H),3.76(s,3H),3.59-3.50(m,1H),3.39-3.30(m,2H),3.29-3.20(m,2H),3.11-3.00(m,2H),3.05(s,3H),2.41(s,6H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)

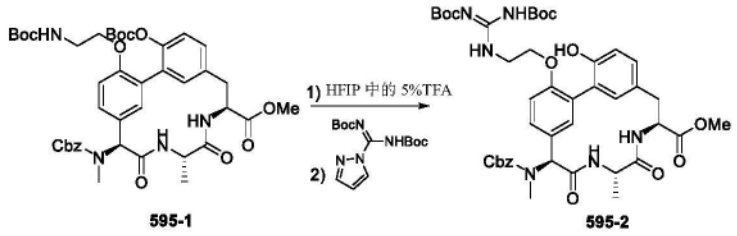
[2934] 实施例394:化合物594的合成

[2935] 

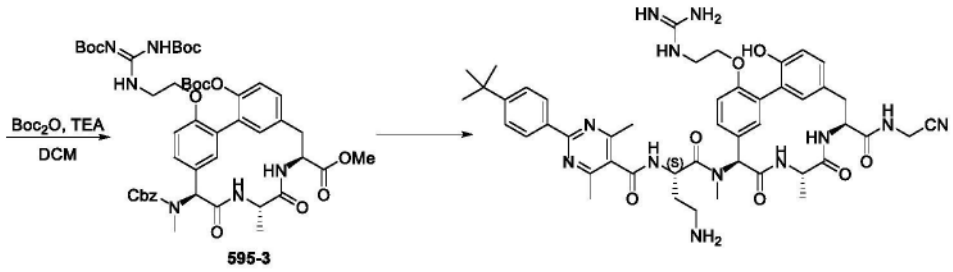
[2936] 化合物594-2通过利用与实施例395所述类似的方法由化合物594-1(来自实施例V(化合物106-A2))制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.950min,[M+H]$^+$=1067.5

[2937] 化合物594(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物594-2和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.729min,[M+H]$^+$=950.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.56(br s,2H),8.35(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.95(d,J=1.2Hz,1H),6.85(s,1H),6.46(s,1H),6.41(s,2H),5.26-5.22(m,1H),4.84-4.77(m,2H),4.30-4.10(m,7H),3.50-3.40(m,2H),3.25-3.05(m,6H),3.01(s,3H),2.58(s,6H),2.30-2.27(m,1H),2.18-2.14(m,1H),1.36(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2938] 实施例395:化合物595的合成



[2939]



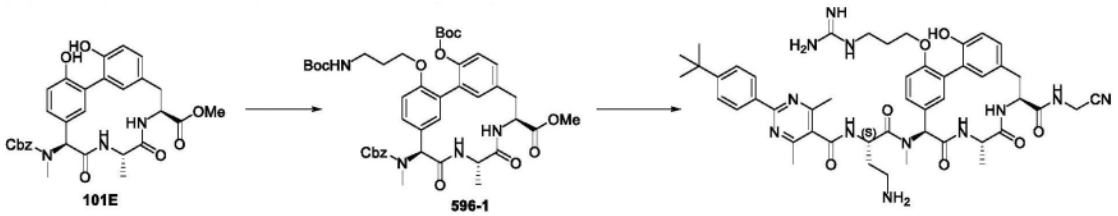
[2940] 步骤1:将化合物595-1(来自实施例V(化合物106-B2),300mg,0.37mmol)在含5%TFA的HFIP(15mL)中的溶液在室温下搅拌1h。将混合物浓缩,并将残余物重新溶解于THF(8mL)中,向其添加(((叔丁氧羰基)氨基)(1H-吡唑-1-基)亚甲基)氨基甲酸叔丁酯(158mg,0.51mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌3h。向反应中加水(15mL),其用EtOAc(15mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过柱纯化(5%MeOH/DCM),得到呈白色固体的化合物595-2(280mg,经两步产率为97.5%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.825min,$[M+H]^+$=847.1

[2941] 步骤2:在室温下向化合物595-2(280mg,0.33mmol)的DCM(15mL)溶液中添加Et_3N(100mg,0.99mmol)和Boc_2O(2.16g,9.92mmol),并将反应在相同温度下搅拌72小时。向反应中加水(15mL),其用EtOAc(15mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并通过柱纯化(5%MeOH/DCM),得到呈白色固体的化合物595-3(300mg,96%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.875min,$[M+H]^+$=947.4

[2942] 化合物595(TFA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物595-3制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.749min,$[M+H]^+$=903.6;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ 8.30(d,J=8.4Hz,2H),7.51(d,J=8.0Hz,2H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=8.4Hz,1H),6.92-6.86(m,2H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.62(br s,1H),6.41(s,1H),5.35-5.26(m,1H),4.83-4.78(m,1H),4.62(br s,1H),4.42-4.32(m,2H),4.30-4.23(m,2H),3.74-3.61(m,2H),3.14(t,J=8.0Hz,2H),3.05-2.72(m,5H),2.44(s,6H),2.29-2.10(m,2H),1.38(s,9H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。

[2943] 实施例396:化合物596的合成

[2944]

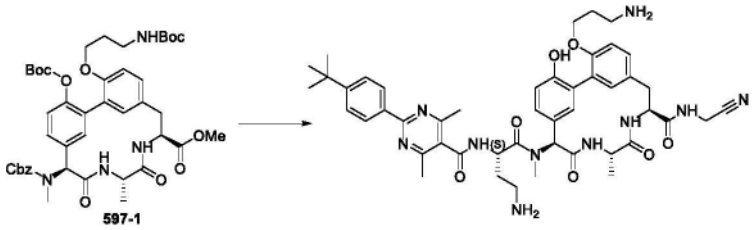


[2945] 化合物596-1通过利用与实施例54所述类似的方法由101E和(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体。

[2946] 化合物596(FA盐)通过利用与实施例395所述类似的方法由化合物596-1制备为白

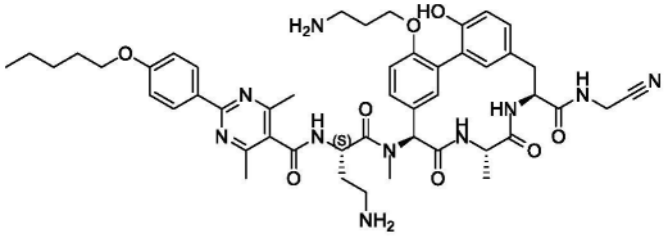
色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.634min,$[M+H]^+$=917.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.52(br s,1H),8.37-8.23(m,2H),7.57-7.46(m,2H),8.33-8.22(m,1H),7.20-6.89(m,3H),6.87-6.75(m,1H),6.62(br s,1H),6.50(s,1H),5.30-5.18(m,1H),4.83-4.79(m,2H),4.33-4.01(m,4H),3.54-3.35(m,2H),3.26-2.91(m,7H),2.56-2.49(s,6H),2.35-1.95(m,4H),1.42(s,9H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[2947] 实施例397:化合物597的合成

[2948] 

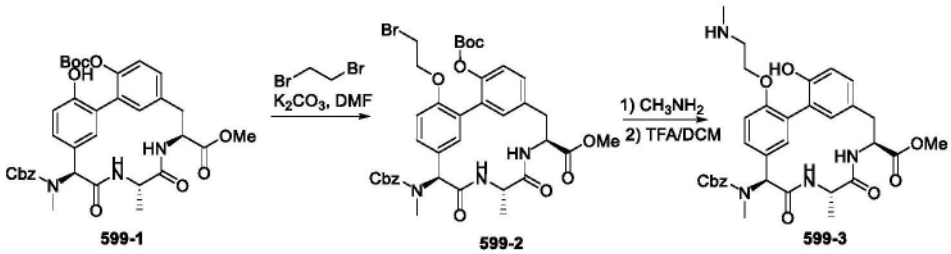
[2949] 化合物597(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物597-1(实施例396合成中化合物596-1合成过程中的副产物)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.758min,$[M+H]^+$=875.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.50(br s,2H),8.19(d,J=8.0Hz,2H),7.47(d,J=8.0Hz,2H),7.11-7.06(m,1H),7.05-6.95(m,3H),6.79(br s,1H),6.64(br s,1H),6.54(s,1H),5.35-5.29(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.35-4.25(m,3H),4.20-4.10(m,1H),3.27-3.10(m,5H),3.11(s,3H),3.05-2.90(m,1H),2.45(s,6H),2.35-2.25(m,1H),2.20-2.10(m,3H),1.39(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

[2950] 实施例398:化合物598的合成

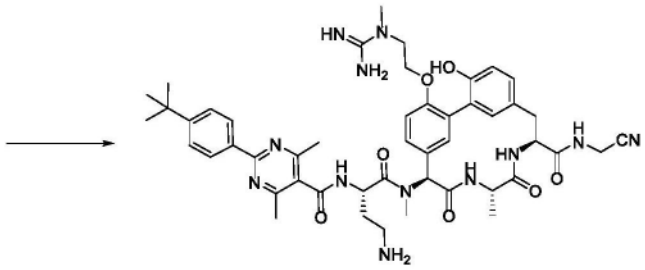
[2951] 

[2952] 化合物598(FA盐)通过利用与实施例396和实施例54所述类似的方法由4,6-二甲基-2-(4-(戊基氧基)苯基)嘧啶-5-甲酸(实施例128中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.777min,$[M+H]^+$=905.8;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.52(br s,2H),8.28(d,J=8.4Hz,2H),7.60-7.25(m,2H),7.05-7.00(m,1H),6.98(d,J=8.4Hz,2H),6.91(d,J=2.4Hz,1H),6.83(br s,1H),6.62(br s,1H),6.51(s,1H),5.30-5.20(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.41-4.29(m,2H),4.22(s,2H),4.06(t,J=6.4Hz,2H),3.27-2.95(m,9H),2.49(s,6H),2.35-2.24(m,1H),2.20-2.10(m,3H),1.90-1.80(m,2H),1.55-1.40(m,4H),1.35(d,J=6.4Hz,3H),0.98(t,J=6.8Hz,3H)。

[2953] 实施例399:化合物599的合成



[2954]



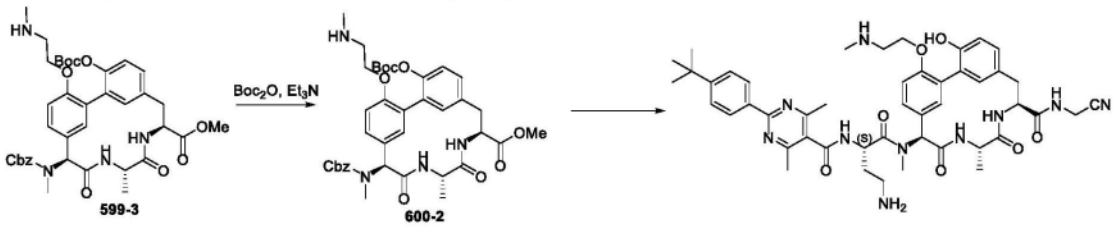
[2955] 步骤1:将化合物599-1(来自实施例V(化合物106-A2),300mg,0.45mmol)、1,2-二溴乙烷(852mg,4.5mmol)和K_2CO_3(627mg,4.5mmol)在DMF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌12h。将反应吸收在EtOAc(100mL)中,其用盐水(50mL x3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(在DCM中的10%MeOH),得到呈白色固体的化合物599-2(275mg,79%产率)。

[2956] 步骤2:将化合物599-2(275mg,0.36mmol)、甲胺(THF中2M,1.8mL)、K_2CO_3(494mg,3.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液在25℃下搅拌12h。将反应混合物吸收在EtOAc(100ml)中,其用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩。残余物用10%TFA/DCM(10mL)处理1h。除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈灰白色固体的化合物599-3(160mg,72%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.745min,$[M+H]^+$=619.6

[2957] 标题化合物(FA盐)通过利用与实施例395所述类似的方法由化合物599-3制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.758min,$[M+H]^+$=917.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.54(br s,1H),8.22(d,J=8.0Hz,2H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.29-7.15(m,2H),6.96-6.80(m,3H),6.57(s,1H),6.53(s,1H),5.30-5.26(m,1H),4.81-4.60(m,2H),4.46-4.24(m,2H),4.24(s,2H),3.87-3.74(m,2H),3.15-2.89(m,10H),2.49(s,6H),2.30-2.12(m,2H),1.39(s,9H),1.36-1.20(m,3H)。

[2958] 实施例400:化合物600的合成

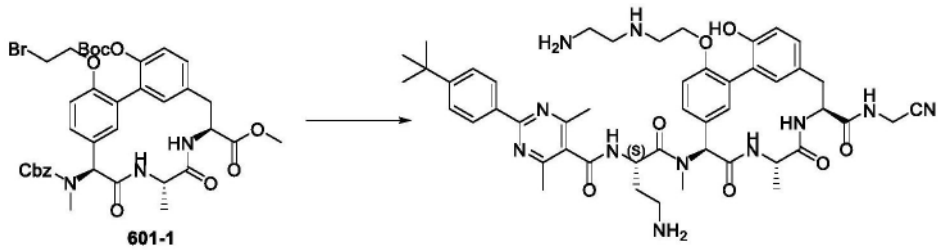
[2959]



[2960] 步骤1:将化合物599-3(实施例399中描述的合成,210mg,0.3mmol)、Boc_2O(273mg,1.25mmol)和Et_3N(127mg,1.25mmol)在DCM(20mL)中的溶液在25℃下搅拌12h。除去挥发物,并将残余物吸收在EtOAc(30mL)中,其用盐水(30mL x 2)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化(DCM中的10%MeOH),得到呈白色固体的化合物600-2(143mg,70%产率)。

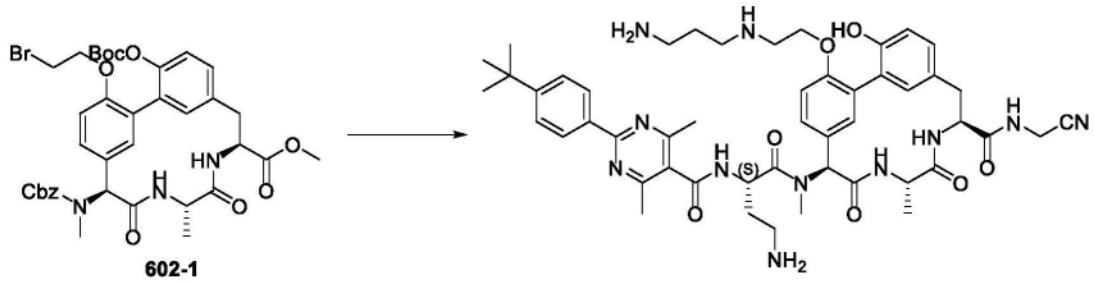
[2961] 化合物600(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物600-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=875.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.52(br s,1H),8.10(d,J=7.6Hz,2H),7.43(d,J=7.6Hz,2H),7.30-7.19(m,2H),7.06-6.74(m,3H),6.73(br s,1H),6.32(s,1H),5.40-5.31(m,1H),4.82-4.65(m,2H),4.53(s,2H),4.35-4.18(m,2H),3.52-3.44(m,2H),3.14(t,J=7.6Hz,2H),3.01(s,3H),2.95-2.84(m,1H),2.80(s,3H),2.66-2.52(m,1H),2.41(s,6H),2.31-2.13(m,1H),1.39(s,9H),1.34(d,J=6.4Hz,3H)。

[2962] 实施例401:化合物601的合成

[2963] 

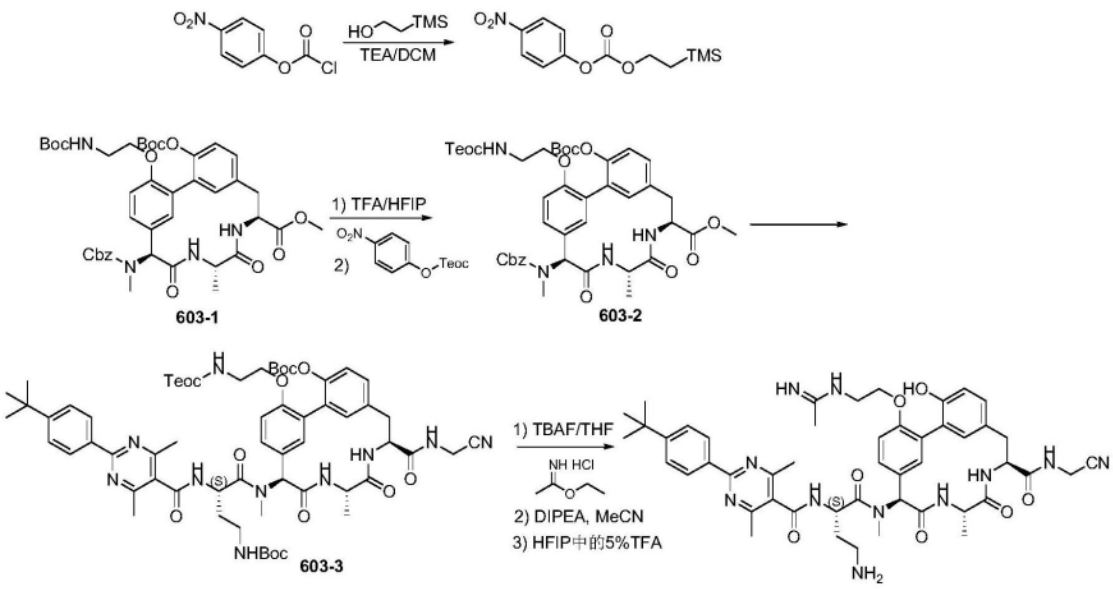
[2964] 化合物601(FA盐)通过利用与实施例399和实施例600所述类似的方法由化合物601-1(实施例399中描述)和(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.716min,$[M+H]^+$=904.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.49(br s,1H),8.24(d,J=8.0Hz,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.26-7.15(m,2H),7.10-6.99(m,1H),6.85-6.74(m,2H),6.67(br s,1H),6.34(s,1H),5.33-5.23(m,1H),4.79-4.76(m,2H),4.38-4.30(m,2H),4.26-4.18(m,2H),3.17-3.03(m,5H),2.99-2.88(m,6H),2.51(s,3H),2.39(s,3H),2.30-2.13(m,2H),1.40(s,9H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。

[2965] 实施例402:化合物602的合成

[2966] 

[2967] 化合物602(FA盐)通过利用与实施例399和实施例600所述类似的方法由化合物602-1(实施例399中描述)和(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法10-80AB_7min,ESI):t_R=2.087min,$[M+H]^+$=918.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)8.57(br s,2H),8.13(d,J=8.0Hz,2H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),7.28-7.19(m,2H),6.91-6.78(m,3H),6.64(br s,1H),6.38(s,1H),5.33-5.18(m,1H),4.82-4.50(m,2H),4.46(s,2H),4.31-4.17(m,2H),3.61-3.55(m,4H),3.26-3.08(m,4H),3.02(s,3H),2.92-2.51(m,2H),2.41(s,6H),2.33-2.05(m,2H),2.02-1.87(m,2H),1.39(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2968] 实施例403:化合物603的合成

[2969] 

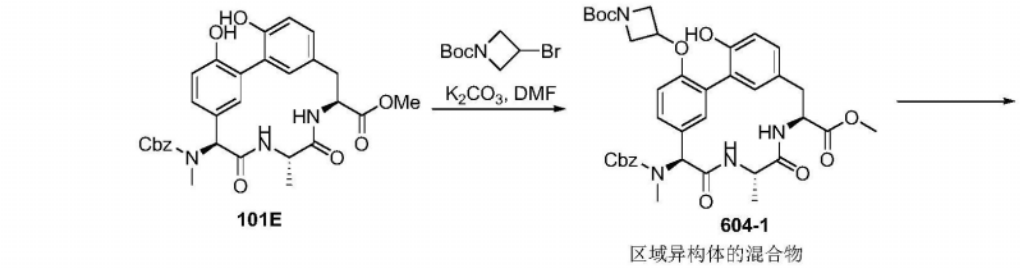
[2970] 步骤1:向4-硝基-苯基-氯甲酸酯(3.0g,14.9mmol)和2-(三甲基甲硅烷基)乙醇(2.1g,17.9mmol)在DCM(15mL)中的溶液中添加Et_3N(3.0g,29.8mmol),并将混合物在30℃下搅拌1h。用水(15mL)猝灭反应,其用DCM(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的5%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的(4-硝基苯基)2-三甲基甲硅烷基乙基碳酸酯(2.8g,68%产率)。

[2971] 步骤2:将化合物603-1(来自实施例V(化合物106-B2),400mg,0.50mmol)在含5%TFA的HFIP(15mL)中的溶液在30℃下搅拌1h。将反应浓缩,并将残余物重新溶解于DMF(15mL)中,在0℃下向其中依次添加DIEA(577mg,4.5mmol)和(4-硝基苯基)2-三甲基甲硅烷基乙基碳酸酯(253mg,0.89mmol)。将所得混合物在30℃下搅拌16h。用水猝灭(30mL)反应,其用EtOAc(30mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的0-5%MeOH洗脱,获得呈白色固体的化合物603-2(310mg,93%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.964min,$[M+Na]^+$=771.3

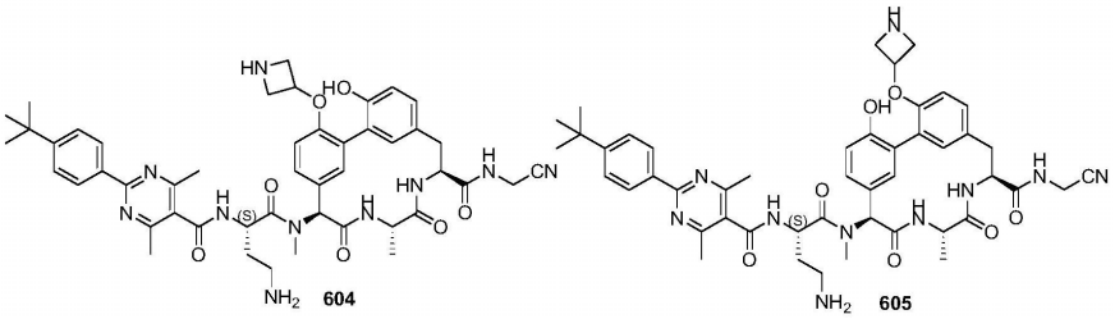
[2972] 步骤3:化合物603-3(130mg)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物603-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.054min,$[M+Na]^+$=1227.6

[2973] 步骤4:向化合物603-3(110mg,0.09mmol)的DMF(3mL)溶液中添加TBAF(95mg,0.36mmol),并将混合物在50℃下搅拌3h。向反应中加水(15mL),其用EtOAc(15mL x 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物用乙腈(5mL)重新溶解,向其中添加乙亚氨酸乙酯(24mg,0.27mmol)和DIEA(58mg,0.45mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h。将反应浓缩至干,并将残余物吸收在EtOAc(30mL)中,其用盐水(30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并浓缩,并在25℃下用5%TFA/HFIP(5mL)处理所得残余物3h。将反应浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化(乙腈10-35/0.225%FA水溶液),得到呈白色固体的标题化合物(TFA盐,13.6mg,经三步产率为16%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.764min,$[M+H]^+$=902.4;^{1}HNMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.24(d,J=8.0Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.33-7.15(m,2H),7.03-6.81(m,3H),6.60-6.50(m,2H),5.29-5.21(m,1H),4.82-4.75(m,2H),4.44-4.30(m,2H),4.23(s,2H),3.75-3.63(m,2H),3.21-2.82(m,7H),2.50(s,6H),2.31-2.05(m,2H),2.21(s,3H),1.38(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[2974] 实施例404和405:化合物604和605的合成



[2975]

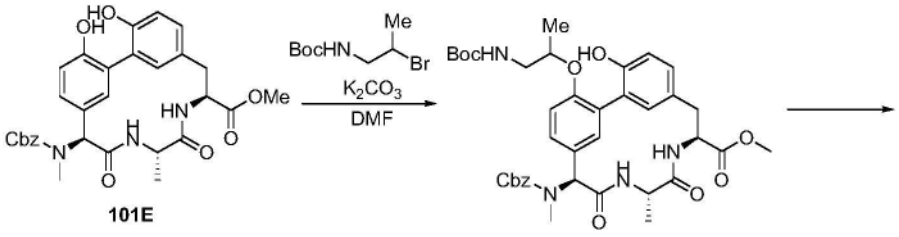


[2976] 步骤1:将101E(320mg,0.58mmol)、K_2CO_3(394mg,2.85mmol)和3-溴杂氮环丁烷-1-甲酸叔丁酯(672mg,2.85mmol)在DMF(5mL)中的混合物在50℃下搅拌5天。将反应混合物吸收在EtOAc(50mL)中,其用饱和盐水溶液(30mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化(水(0.225%FA)-ACN),得到呈白色固体的化合物604-1(120mg,29%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.895min,$[M+Na]^+$=739.5

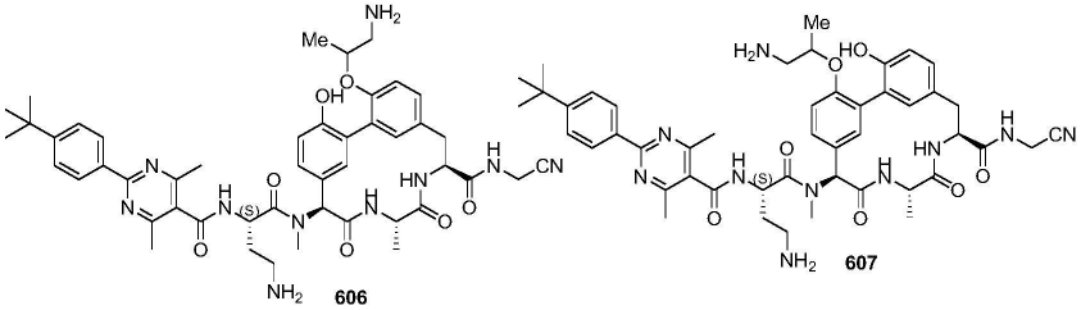
[2977] 两种标题化合物(TFA盐)均通过利用与实施例395所述类似的方法由化合物604-1制备为白色固体,并且在最后一步通过HPLC将其分离。

[2978] 化合物604:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.753min,$[M+H]^+$=873.9;^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.25(d,J=8.4Hz,2H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.13-6.96(m,3H),6.80(br s,1H),6.74(d,J=8.4Hz,2H),6.54(br s,1H),5.31-5.10(m,2H),4.80-4.78(m,2H),4.50-4.35(m,2H),4.26-4.18(m,3H),4.08-4.00(m,1H),3.35-3.33(m,1H),3.11(t,J=7.2Hz,2H),3.05-2.98(m,4H),2.49(s,6H),2.30-2.11(m,2H),1.39(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H).化合物605:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=873.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.55(br s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,2H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.25-7.22(m,1H),6.93-6.81(m,4H),6.54(br s,2H),5.32-5.24(m,2H),4.82-4.78(m,2H),4.47-4.44(m,2H),4.30-4.10(m,2H),4.24(s,2H),3.22-3.09(m,4H),3.00(s,3H),2.49(s,6H),2.34-2.10(m,2H),1.39(s,9H),1.35(d,J=7.2Hz,3H)。

[2979] 实施例406和407:化合物606和607的合成



[2980]

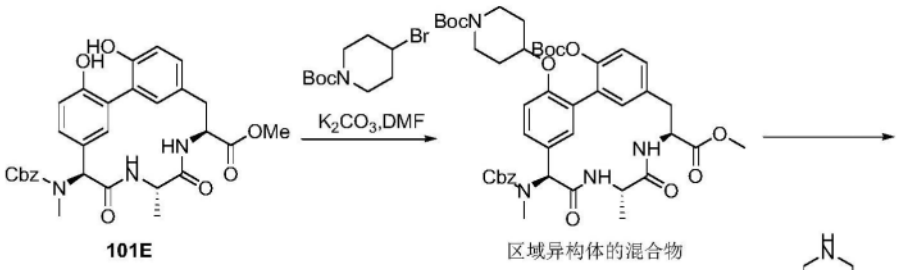


[2981] 两种标题化合物(FA盐)均通过利用与实施例404/405所述类似的方法由101E和(2-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯制备为白色固体,并且在最后一步通过HPLC将其分离。

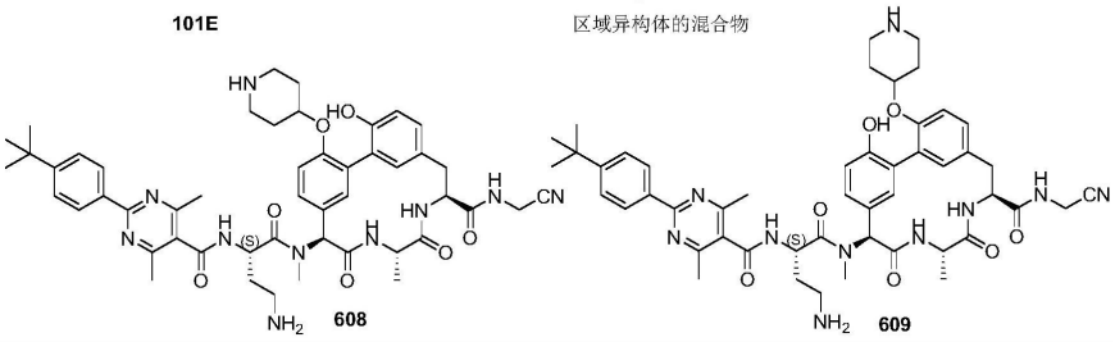
[2982] 化合物606:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.751min,$[M+H]^+$=875.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.54(br s,1H),8.12-8.06(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.25-7.20(m,1H),7.06-6.84(m,1H),6.79-6.74(m,3H),6.43(br s,1H),5.36-5.32(m,1H),4.80-4.75(m,4H),4.32-4.24(m,2H),3.28-3.00(m,8H),2.42-1.93(m,8H),1.52-1.26(m,15H)。

[2983] 化合物607:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.753min,$[M+H]^+$=875.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.52(br s,1H),8.21-8.14(m,2H),7.46-7.40(m,2H),7.25-7.21(m,1H),7.06-7.01(m,1H),6.85-6.61(m,3H),6.43(br s,1H),5.35-5.28(m,1H),4.81-4.76(m,4H),4.30-4.24(m,2H),3.35-3.30(m,1H),3.18-2.93(m,7H),2.45-1.93(m,8H),1.48-1.32(m,15H)。

[2984] 实施例408和409:化合物608和609的合成



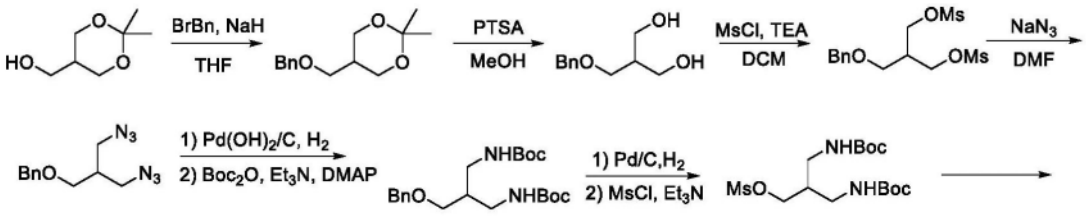
[2985]



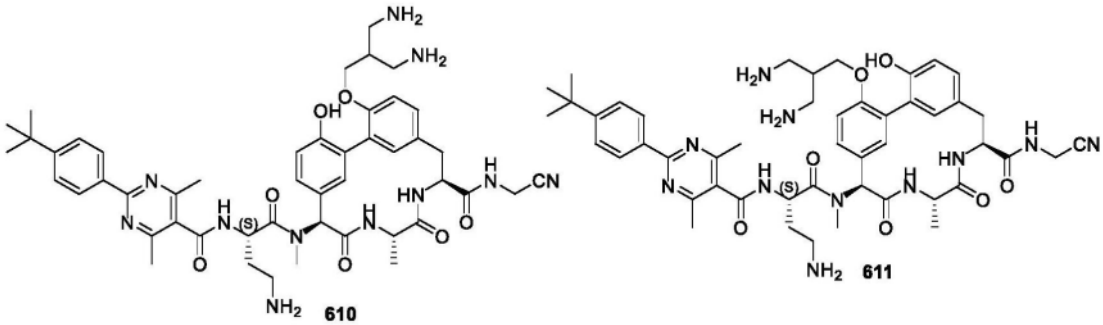
[2986] 两种标题化合物(FA盐)均通过利用与实施例404/405所述类似的方法由101E和4-溴哌啶-1-甲酸叔丁酯制备为白色固体,并且在最后一步通过HPLC将其分离。

[2987] 化合物608:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.751min,$[M+H]^+$=901.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.50(br s,2H),8.13(d,J=8.0Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.10-7.03(m,3H),6.91(br s,1H),6.80(s,1H),6.78(s,1H),6.43(br s,1H),5.38-5.33(m,1H),4.81-4.60(m,1H),4.34-4.12(m,4H),3.57-3.50(m,2H),3.28-3.07(m,10H),2.69-2.10(m,4H),2.41(s,6H),2.00-1.93(m,1H),1.81-1.75(m,1H),1.80(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。化合物609:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.748min,$[M+H]^+$=901.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)8.54(br s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,2H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.28-7.19(m,2H),6.89(br s,1H),6.86-6.73(m,2H),6.64(br s,1H),6.38(s,1H),5.33-5.18(m,1H),4.82-4.50(m,2H),4.32-4.15(m,3H),3.61-3.55(m,1H),3.28-2.86(m,10H),2.41(s,6H),2.48-2.09(m,6H),1.38(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[2988] 实施例410和411:化合物610和611的合成



[2989]



[2990] 步骤1:向(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(1.0g,6.84mmol)和NaH(油中60%,0.41g,10.3mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加BnBr(1.62mL,13.7mmol)。将反应在20℃下搅拌16h。将反应吸收在EtOAc(50mL)中,其用盐水(30mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的10%EtOAc洗脱,获得呈无色油状物的5-(苄氧基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷(1.6g,99%产率)。

[2991] 步骤2:向5-(苄氧基甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷(1.5g,6.35mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加TsOH(109mg,0.63mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌1h。将反应吸收在EtOAc(50mL)中,其用盐水(20mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将粗品通过硅胶柱纯化,用石油醚中的50%EtOAc洗脱,获得呈无色油状物的2-(苄氧基甲基)丙烷-1,3-二醇(1.0g,80%产率)。

[2992] 步骤3:将2-(苄氧基甲基)丙烷-1,3-二醇(1.0g,5.1mmol)和Et_3N(2.86mL,20.4mmol)在DCM(20mL)中的溶液在0℃下搅拌30min,随后缓慢添加MsCl(1.22mL,15.7mmol)。将混合物在0℃下再搅拌3h。过滤后,浓缩滤液,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的10%EtOAc洗脱,获得呈无色油状物的[2-(苄氧基甲基)-3-甲基磺酰基氧基-丙基]甲磺酸酯(1.5g,84%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.27(m,5H),4.50(s,2H),4.36-4.29(m,4H),3.55(d,J=6.0Hz,2H),2.99(s,6H),2.55-2.46(m,1H)。

[2993] 步骤4:将[2-(苄氧基甲基)-3-甲基磺酰基氧基-丙基]甲磺酸酯(1.5g,4.3mmol)和NaN_3(2.84g,43.7mmol)在DMF(20mL)中的溶液在80℃下搅拌16h。过滤后,将滤液吸收在EtOAc(200mL)中,其用盐水(100mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的7%MeOH洗脱,得到呈无色油状物的[3-叠氮基-2-(叠氮基甲基)丙氧基]甲基苯(1.0g,95.4%产率)。

[2994] 步骤5:向[3-叠氮基-2-(叠氮基甲基)丙氧基]甲基苯(1.0g,4.1mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加10%$Pd(OH)_2/C$(432mg,0.41mmol)。将反应混合物在H_2(15psi)、15℃下搅拌5h。将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物重新溶解于THF(10mL)中,向其中添加Boc_2O(4.04g,18.5mmol)、Et_3N(2.81g,27.8mmol)和DMAP(142mg,1.2mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16h。之后,使反应吸收在EtOAc(200mL)中,其用盐水(100mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的20%EtOAc洗脱,得到呈无色油状物的N-[2-(苄氧基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.3g,71%产率)。

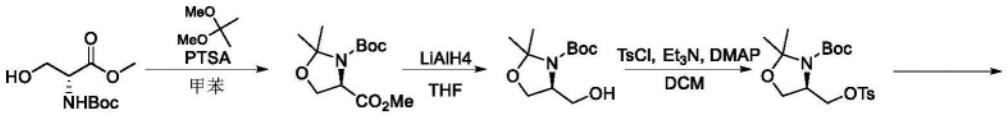
[2995] 步骤6:向N-[2-(苄氧基甲基)-3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(1.3g,3.3mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加10%Pd/C(351mg,0.33mmol),并将反应混合物在H_2(40psi)、60℃下搅拌5h。将混合物过滤并浓缩滤液。将残余物重新溶解于DCM中,在0℃下向其中添加Et_3N(740μL,5.3mmol)30min。然后向上述溶液中逐滴添加DCM(2mL)中的MsCl(150μL,2.0mmol),并将所得混合物在0℃下再搅拌3h。过滤后,浓缩滤液,获得呈无色油状物的[3-(叔丁氧羰基氨基)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]丙基]甲磺酸酯(500mg,定量产率),其直接使用而无需进一步纯化。

[2996] 两种标题化合物(FA盐)都通过利用与实施例404/405所述类似的方法由101E和[3-(叔丁氧羰基氨基)-2-[(叔丁氧羰基氨基)甲基]丙基]甲磺酸酯制备为白色固体,并且在最后一步通过HPLC将其分离。

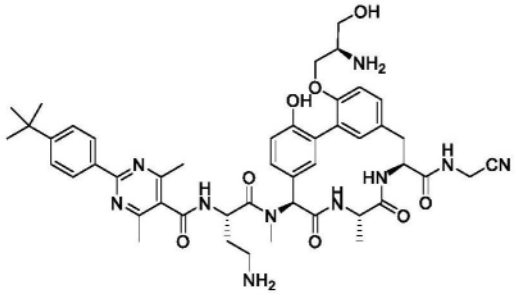
[2997] 化合物610:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.743min,$[M+H]^+$=904.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.48(br s,2H),8.35(d,J=8.0Hz,2H),7.56(d,J=8.0Hz,2H),7.35-6.90(m,4H),6.89-6.75(m,2H),6.43(s,1H),5.26-5.25(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.60-4.25(m,2H),4.22(s,2H),3.50-3.40(m,1H),3.25-2.95(m,10H),2.57(s,6H),2.45-2.35(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.40(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[2998] 化合物611:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.740min,$[M+H]^+$=905.0;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.57(br s,1H),8.40-8.20(m,2H),7.56-7.54(m,2H),7.35-7.00(m,3H),6.98-6.75(m,2H),6.69(br s,1H),6.47(s,1H),5.30-5.15(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.41-4.31(m,2H),4.22(s,2H),3.50-3.40(m,1H),3.25-3.04(m,7H),3.05(s,3H),2.57(s,6H),2.45-2.35(m,1H),2.30-2.20(m,1H),2.19-2.10(m,1H),1.40(s,9H),1.38-1.25(m,3H)。

[2999] 实施例412:化合物612的合成



[3000]



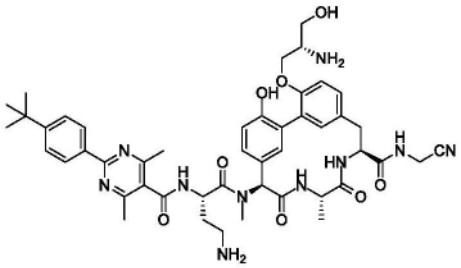
[3001] 步骤1:向(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯(7.77g,35.4mmol)的甲苯(80mL)溶液添加2,2-二甲氧基丙烷(7.38g,70.9mmol)和TsOH(610mg,3.54mmol),在110℃下搅拌0.5h。在1atm下蒸馏挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)重新溶解,其用饱和$NaHCO_3$和盐水(各100mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶上的色谱法纯化,用石油醚中的10%EtOAc洗脱,得到呈黄色油状物的(R)-3-叔丁基4-甲基2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸酯(7.60g,83%产率)。

[3002] 步骤2:在0℃和N_2下,向氢化铝锂(3.34g,87.9mmol)在四氢呋喃(80mL)中的悬浮液中逐滴添加(R)-3-叔丁基4-甲基2,2-二甲基噁唑烷-3,4-二甲酸酯(7.60g,29.3mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液。然后使反应在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌2h。用10%NaOH溶液(3.5mL)猝灭反应。过滤后,浓缩滤液,并使残余物在EtOAc与水(各300mL)之间分配。有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,得到呈无色油状物的(S)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(5.51g,81%产率)。

[3003] 步骤3:向(S)-4-(羟基甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(4.90g,21.2mmol)和TsCl(6.06g,31.8mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加Et_3N(5.91mL,42.4mmol)和DMAP(259mg,2.12mmol),并将反应在25℃下搅拌16h。向反应混合物添加水和DCM(各100mL)。有机层用盐水(100mL x 2)洗涤,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的20-50%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的(R)-2,2-二甲基-4-((甲苯磺酰基氧基)甲基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(4.73g,58%产率)。

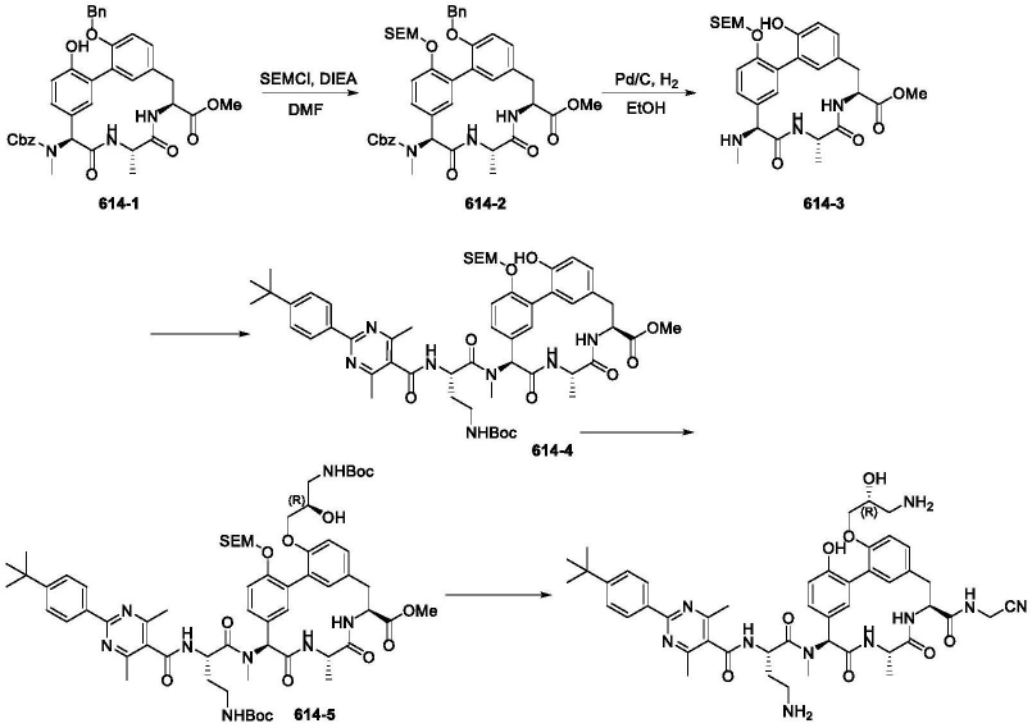
[3004] 化合物612(FA盐)通过利用与实施例404所述类似的方法由101E和(R)-2,2-二甲基-4-((甲苯磺酰基氧基)甲基)噁唑烷-3-甲酸叔丁酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.611min,$[M+H]^+$=891.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.60(br s,1H),8.28-8.12(m,2H),7.54-7.48(m,2H),7.29-7.02(m,3H),6.88-6.81(m,2H),6.65(br s,1H),6.54(s,1H),5.37-5.30(m,1H),4.84-4.80(m,2H),4.73-4.20(m,4H),4.25(s,2H),4.28-4.23(m,3H),3.92-3.77(m,2H),3.64-3.60(m,1H),3.15-3.11(m,2H),3.03(s,3H),2.48(s,6H),2.33-2.29(m,1H),2.21-2.14(m,1H),1.41(s,9H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。

[3005] 实施例413:化合物613的合成

[3006] 

[3007] 化合物613(TFA盐)通过利用与实施例412所述类似的方法由(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-羟基丙酸甲酯制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.609min,$[M+H]^+$=891.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.36(d,J=8.4Hz,2H),7.56(d,J=8.4Hz,2H),7.33-7.30(m,1H),7.20-7.15(m,1H),7.12-7.05(m,1H),6.72-6.93(m,2H),6.91-6.85(m,1H),6.78(br s,1H),6.46(s,1H),5.26-5.22(m,2H),4.43-4.29(m,3H),4.22(s,2H),4.07-4.02(m,2H),3.85-3.73(m,2H),3.03(s,3H),2.52(s,6H),2.30-2.00(m,2H),1.42(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

[3008] 实施例414:化合物614的合成

[3009] 

[3010] 步骤1:向化合物614-1(来自实施例V(化合物106-A2))200mg,0.31mmol)和DIEA(507μL,3.1mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加SEM-Cl(543μL,3.1mmol),并将反应在50℃下搅拌16h。使混合物在EtOAc与H_2O(各100mL)之间分配。有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈黄色油状物的化合物614-2(200mg,83%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.038min,$[M+Na]^+$=804.0

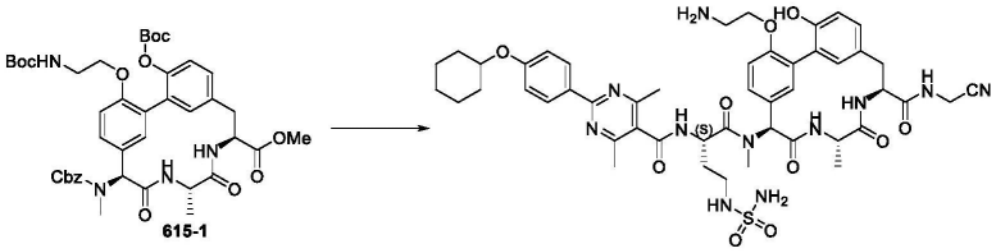
[3011] 步骤2:向化合物614-2(200mg,0.26mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加10%Pd/C(272mg,0.26mmol)和一滴氨,并将混合物在H_2(15psi)、30℃下搅拌3h。过滤后,浓缩挥发物,得到呈白色固体的化合物614-3(96mg,67%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.758min,$[M+Na]^+$=580.0

[3012] 化合物614-4通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物614-3制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.125min,$[M+Na]^+$=1046.3

[3013] 化合物614-5通过利用与实施例367所述类似的方法由化合物614-4制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.117min,$[M+Na]^+$=1219.2

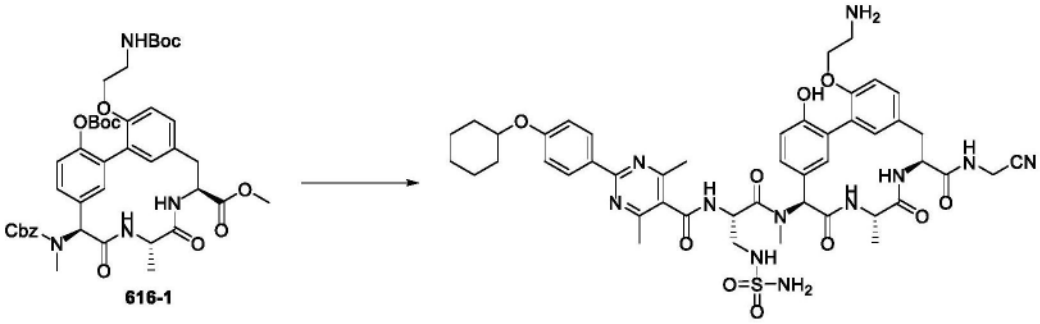
[3014] 化合物614(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物614-5制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.728min,$[M+H]^+$=891.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.55(br s,1H),8.27(d,J=8.0Hz,2H),7.54(d,J=8.0Hz,2H),7.14-6.99(m,4H),6.85(br s,1H),6.69(br s,1H),6.58(s,1H),5.35-5.25(m,1H),5.35-5.25(m,2H),4.71-4.40(m,2H),4.31-4.06(m,3H),3.21-3.17(m,1H),3.15-3.07(m,5H),3.03(s,3H),2.51(s,6H),2.33-2.24(m,1H),2.20-2.11(m,1H),1.41(s,9H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。

[3015] 实施例415:化合物615的合成

[3016] 

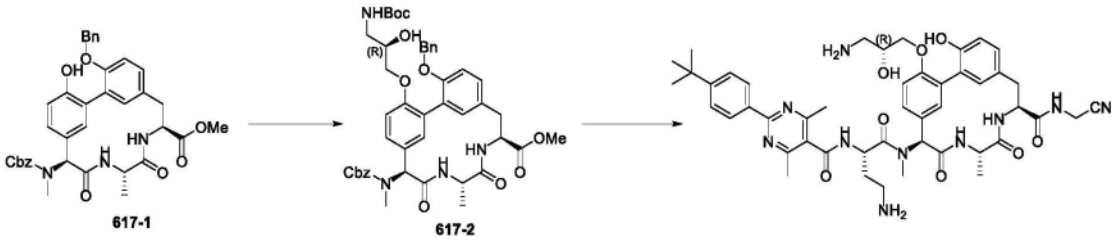
[3017] 化合物615(TFA盐)通过利用与实施例374所述类似的方法由化合物615-1(来自实施例V(化合物106-B2))和2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.702min,$[M+H]^+$=982.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.24-8.08(m,2H),7.27-7.14(m,2H),6.97-6.69(m,6H),6.45(s,1H),5.33-5.24(m,1H),4.81-4.74(m,2H),4.57-4.37(m,4H),4.28-4.20(m,1H),3.42-3.35(m,2H),3.29-3.19(m,2H),3.05(s,3H),2.99-2.74(m,2H),2.44(s,6H),2.24-2.14(m,1H),2.09-1.97(m,3H),1.89-1.79(m,2H),1.66-1.41(m,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[3018] 实施例416:化合物616的合成

[3019] 

[3020] 化合物616(TFA盐)通过利用与实施例374所述类似的方法由化合物616-1(来自实施例V(化合物106-B1))和2-(4-(环己基氧基)苯基)-4,6-二甲基嘧啶-5-甲酸(实施例137中描述)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.831min,$[M+H]^+$=968.4;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.10-7.93(m,2H),7.17-6.97(m,4H),6.97-6.81(m,3H),6.72(br s,1H),6.26(br s,1H),5.54-5.50(m,1H),4.83-4.72(m,2H),4.51-4.34(m,3H),4.29(s,2H),4.02-3.74(m,1H),3.58-3.37(m,4H),3.12(s,3H),2.85-2.75(m,1H),2.33(s,6H),2.09-2.02(m,2H),1.89-1.85(m,2H),1.67-1.38(m,9H)。

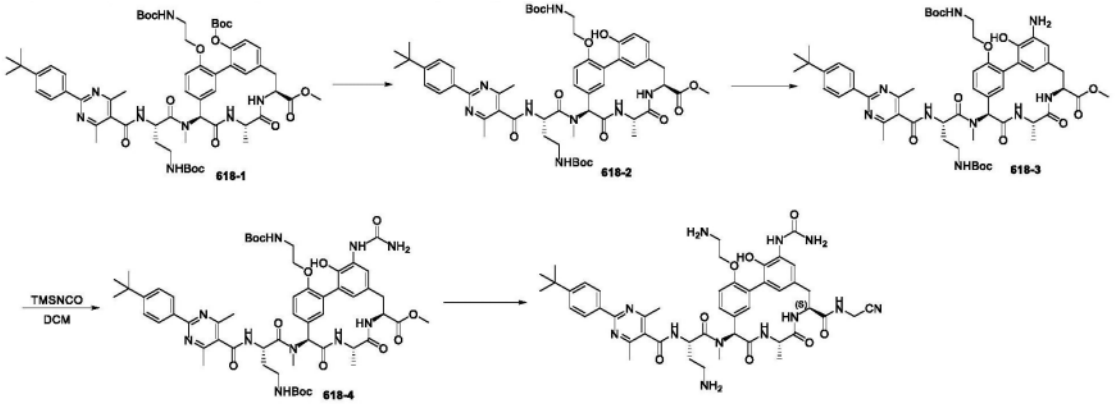
[3021] 实施例417:化合物617的合成

[3022] 

[3023] 化合物617-2通过利用与实施例367所述类似的方法由化合物617-1(来自实施例V(化合物106-A2))制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.817min,$[M+Na]^+$=847.2

[3024] 化合物617(FA盐)通过利用与实施例414和实施例382所述类似的方法由化合物617-2和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.617min,$[M+H]^+$=891.3;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.45(br s,1H),8.21(d,J=7.6Hz,2H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),7.31-7.15(m,2H),6.93-6.86(m,2H),6.85-6.81(m,1H),6.59(br s,1H),6.48(s,1H),5.34-5.26(m,1H),4.85-4.76(m,2H),4.30-4.19(m,3H),4.21(s,2H),3.28-3.08(m,4H),3.00(s,3H),2.97-2.70(m,2H),2.47(s,6H),2.36-2.25(m,1H),2.21-2.11(m,1H),1.39(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[3025] 实施例418:化合物618的合成

[3026] 

[3027] 化合物618-2通过利用与实施例371所述类似的方法由化合物618-1(来自实施例V(化合物106-B2))制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.944min,$[M+H]^+$=1038.9

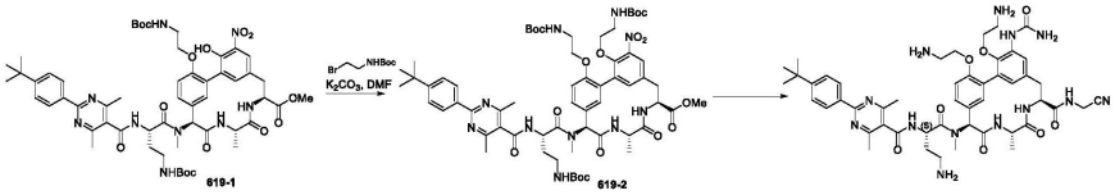
[3028] 化合物618-3通过利用与实施例389所述类似的方法由化合物618-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.795min,$[M+H]^+$=1052.8

[3029] 将化合物618-3(70mg,0.07mmol)、三甲基甲硅烷基异氰酸酯(153mg,1.3mmol)在DCM(5mL)中的溶液在25℃下搅拌5h。向反应添加DCM(30mL),其用0.1M HCl溶液和盐水(各30mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物618-4(20mg,27%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.989min,$[M+H]^+$=1095.6

[3030] 化合物618(TFA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.715min,$[M+H]^+$=919.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.21(d,J=7.6Hz,2H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),7.29(d,J=7.2Hz,1H),7.22(d,J=7.2Hz,1H),7.03(br s,1H),6.95(br s,1H),6.61(br s,1H),6.34(s,1H),5.35-5.27(m,1H),4.63-4.33(m,4H),4.26(s,2H),3.43-3.31(m,3H),3.20-3.08(m,2H),3.03(s,3H),2.99-2.92(m,1H),2.49(s,

6H),2.40-2.28(m,1H),2.21-2.10(m,1H),1.40(s,9H),1.37(d,J=6.8Hz,3H)。

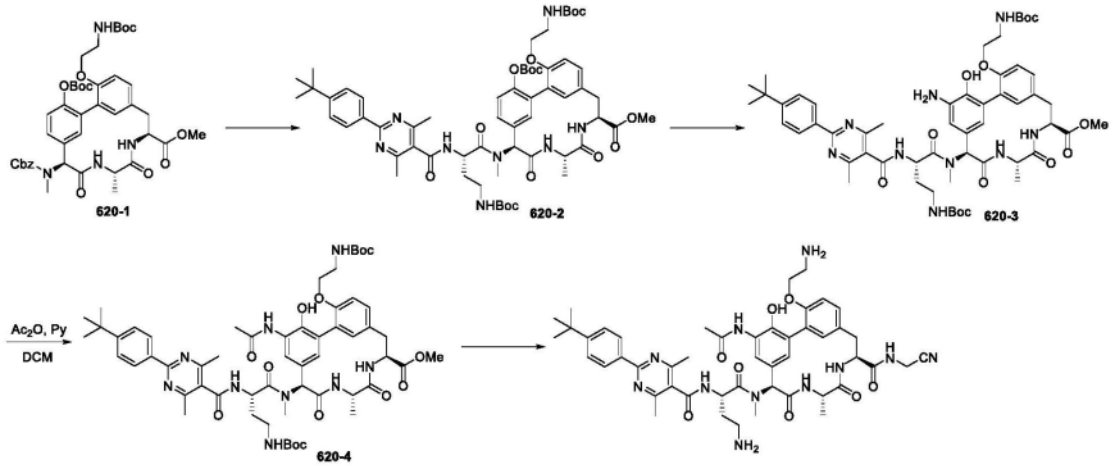
[3031] 实施例419:化合物619的合成

[3032] 

[3033] 步骤1:将化合物619-1(134mg,0.12mmol)、K_2CO_3(86mg,0.62mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(139mg,0.62mmol)在DMF(5mL)中的溶液在50℃下搅拌48h,同时每12h添加四份K_2CO_3(86mg,0.62mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(139mg,0.62mmol)。过滤后,使滤液在EtOAc与水(各40mL)之间分配。有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物619-2(131mg,86%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.214min,$[M+H]^+$=1225.8

[3034] 化合物619(FA盐)通过利用与实施例418所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法10-80AB,ESI,7min):t_R=1.749min,$[M+H]^+$=962.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,1H),8.05(s,2H),7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.34-7.23(m,2H),7.20-7.08(m,1H),6.91(s,1H),6.76(br s,1H),6.09(br s,1H),5.42-5.27(m,1H),4.87-4.72(m,2H),4.59-4.40(m,2H),4.23(s,2H),3.74(t,J=5.2Hz,2H),3.49-3.45(m,2H),3.32-3.31(m,1H),3.14(t,J=8.4Hz,2H),3.07-3.03(m,2H),3.02(s,3H),2.92-2.77(m,1H),2.38(s,6H),2.30-2.24(m,1H),2.21-2.07(m,1H),1.38(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

[3035] 实施例420:化合物620的合成

[3036] 

[3037] 化合物620-2通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物620-1(来自实施例V(化合物106-B1))制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.161min,$[M+H]^+$=1138.1

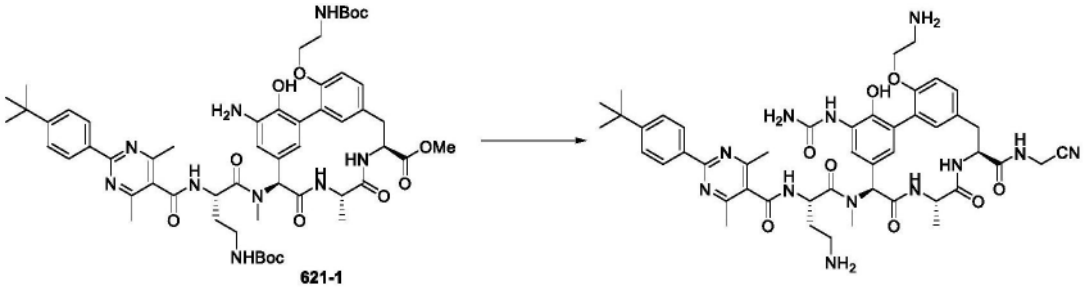
[3038] 化合物620-3通过利用与实施例418所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.986min,$[M+Na]^+$=1074.7

[3039] 将化合物620-3(100mg,0.10mmol)、Ac_2O(30μL,0.29mmol)和吡啶(50μL,0.57mmol)在DCM(2mL)中的溶液在25℃下搅拌2h。向混合物添加EtOAc(50mL),其用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物620-4(108mg,97%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=

1.059min,$[M+H]^+$=1094.8

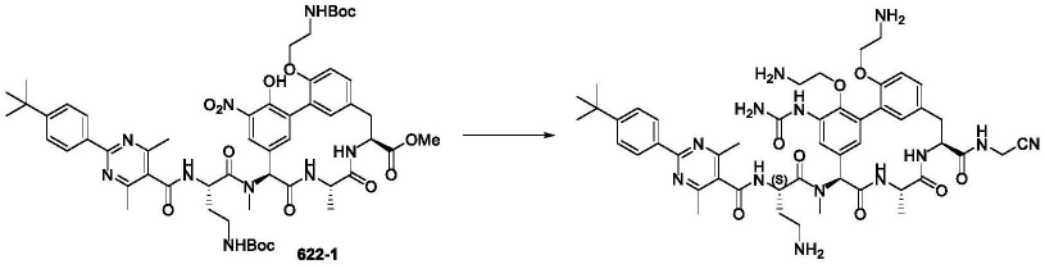
[3040] 化合物620(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法20-80AB,ESI,7min):t_R=2.366min,$[M/2+H]^+$=459.9;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.55(br s,1H),8.21(d,J=8.0Hz,2H),7.54(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.00-6.90(m,2H),6.66(s,1H),6.48(s,1H),6.31(s,1H),5.34-5.31(m,1H),4.86-4.74(m,2H),4.40-4.28(m,4H),3.42-3.32(m,2H),3.31-3.26(m,1H),3.12(t,J=7.8Hz,2H),2.98(s,3H),2.95-2.89(m,1H),2.43(s,6H),2.36-2.27(m,1H),2.15(m,1H),2.17-2.11(s,3H),1.39(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

[3041] 实施例421:化合物621的合成

[3042] 

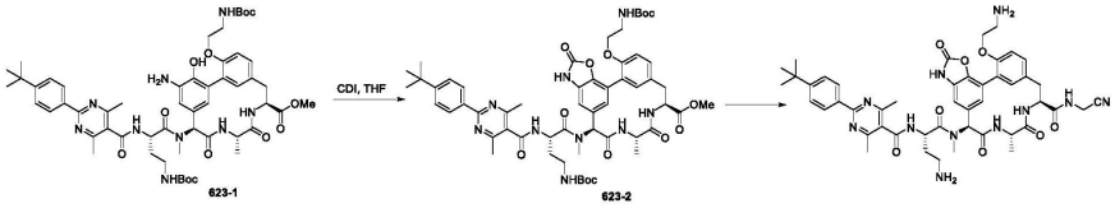
[3043] 化合物621(FA盐)通过利用与实施例418所述类似的方法由化合物621-1(实施例418描述的合成)制备成白色固体。LCMS(方法20-80AB,ESI,7min):t_R=2.372min,$[M+H]^+$=919.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.70(br s,1H),8.10(d,J=7.6Hz,2H),7.55-7.40(m,3H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.90(br s,1H),6.62(s,1H),6.44(s,1H),6.33(s,1H),5.43-5.32(m,1H),4.87-4.70(m,2H),4.44-4.27(m,4H),3.45-3.34(m,2H),3.21-3.04(m,2H),2.98(s,3H),2.93-2.79(m,1H),2.62-2.51(m,1H),2.41(s,6H),2.36-2.28(m,1H),2.22-2.09(m,1H),1.41(s,9H),1.30(d,J=6.4Hz,3H)。

[3044] 实施例422:化合物622的合成

[3045] 

[3046] 化合物622(FA盐)通过利用与实施例419所述类似的方法由化合物622-1(实施例418描述的合成)制备成白色固体。LCMS(方法20-80AB,ESI,7min):t_R=1.930min,$[M+H]^+$=962.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.49(br s,1H),8.26(d,J=8.0Hz,2H),7.68(s,1H),7.50(d,J=8.0Hz,2H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.08(d,J=8.4Hz,1H),6.85(s,1H),6.64(s,1H),6.47(s,1H),5.43-5.32(m,1H),4.87-4.70(m,2H),4.44-4.27(m,2H),4.22(s,2H),4.00-3.80(m,2H),3.45-3.34(m,2H),3.21-3.04(m,2H),2.98(s,3H),2.62-2.40(m,2H),2.51(s,6H),2.36-2.28(m,1H),2.22-2.09(m,1H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.8Hz,3H)。

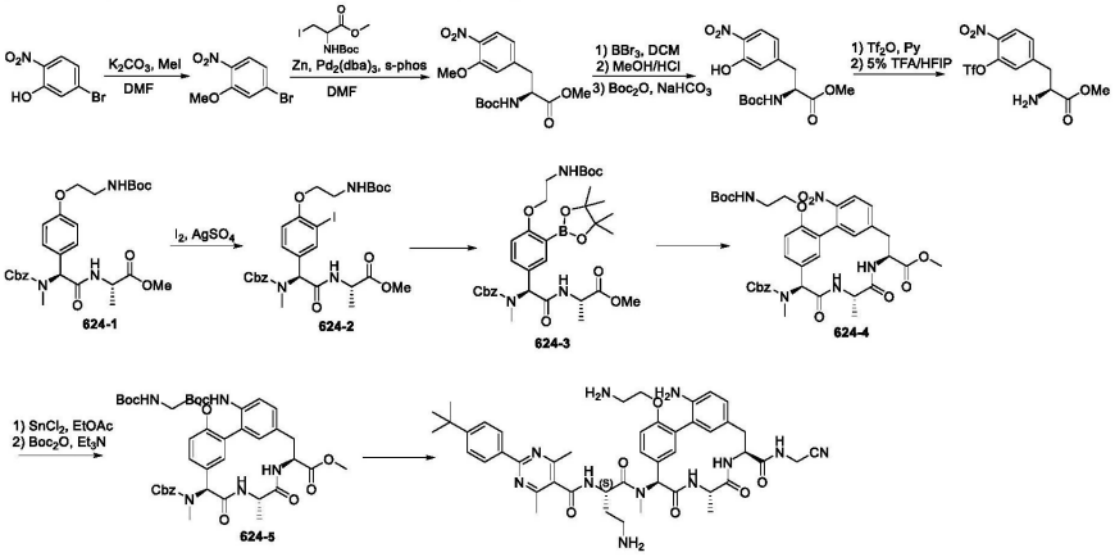
[3047] 实施例423:化合物623的合成

[3048] 

[3049] 步骤1:将化合物623-1(实施例418描述的合成,110mg,0.10mmol)、1,1'-羰基二咪唑(339mg,2.1mmol)在无水THF(6mL)中的溶液在25℃下搅拌16h。使混合物在EtOAc与水(各40mL)之间分配,并将有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的5%MeOH洗脱,获得呈白色固体的化合物623-2(91mg,81%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.047min,$[M+H]^+$=1078.7

[3050] 化合物623(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物623-2制备为白色固体。LCMS(方法10-80AB,ESI,7min):t_R=2.188min,$[M+H]^+$=902.5;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.52(br s,1H),8.34(d,J=8.4Hz,2H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.29-7.19(m,1H),7.14(d,J=8.4Hz,1H),6.96(s,1H),6.81(br s,1H),6.75(s,1H),6.55(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.73-4.56(m,2H),4.51-4.40(m,1H),3.39-4.27(m,1H),4.22(s,2H),3.47-3.38(m,2H),3.38-3.34(m,2H),3.15-3.11(m,2H),3.00(s,3H),2.57(s,6H),2.33-2.22(m,2H),1.41(s,9H),1.37(d,J=6.0Hz,3H)。

[3051] 实施例424:化合物624的合成

[3052] 

[3053] 步骤1:4-溴-2-甲氧基-1-硝基苯通过利用实施例391所述的甲基化程序由5-溴-2-硝基苯酚制备为黄色固体。

[3054] 步骤2:将2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-碘丙酸甲酯(4.26g,12.9mmol)、锌(1.69g,25.8mmol)和I_2(100mg)在DMF(10mL)中的溶液在N_2、20℃下搅拌30min,随后在N_2下添加4-溴-2-甲氧基-1-硝基苯(2.0g,8.6mmol)、sphos(354mg,0.86mmol)和$Pd_2(dba)_3$(395mg,0.43mmol)。然后使混合物在搅拌的同时升温至60℃,并在60℃下搅拌3h。将混合物吸收在EtOAc(200mL)中,其用盐水(150mL x 2)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的0-20%EtOAc洗脱,得到呈黄色油状物的(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸甲酯(2.0g,66%产率)。

[3055] 步骤3:在0℃下向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)丙酸甲酯(2.0g,5.6mmol)的DCM(10mL)溶液添加BBr_3(3.2mL,33.9mmol)。在搅拌的同时使混合物缓慢升温至25℃,并在相同温度下搅拌16h。将反应缓慢添加至MeOH(20mL),并将所得混合物浓缩。使残余物重新溶解于饱和HCl/MeOH(50mL)中,并将混合物在25℃下搅拌5h。除去挥发物,并将所得残余物重新溶解于THF(15mL)中,向其中添加Boc_2O(1.44mL,6.3mmol)和15mL饱和$NaHCO_3$溶液。将反应混合物在25℃下搅拌16h。之后,用EtOAc(100mL)稀释该混合物,其用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的0-30%EtOAc洗脱,获得呈黄色固体的(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-羟基-4-硝基苯基)丙酸甲酯(1.44g,74%产率).NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ10.59(s,1H),8.04(d,J=8.0Hz,1H),6.94(s,1H),6.78(d,J=8.0Hz,1H),5.07(d,J=7.6Hz,1H,NH),4.62(br s,1H,苯酚-OH),3.76(s,3H),3.27-3.05(m,2H),1.43(s,9H)。

[3056] 步骤4:(S)-2-氨基-3-(4-硝基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸甲酯通过利用三氟甲烷磺酸酯形成程序(实施例10中描述)和Boc去除程序(实施例53中描述)由(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-羟基-4-硝基苯基)丙酸甲酯制备为白色固体。

[3057] 步骤5:向化合物624-1(10.0g,18.4mmol)在DCM/MeOH(150mL,v/v=1:2)中的溶液中添加Ag_2SO_4(4.0g,12.9mmol)和碘(5.1g,20.2mmol)。将混合物在25℃下搅拌3h。使混合物在EtOAc与饱和$NaHCO_3$溶液(各300mL)之间分配,并将有机层用5%Na2S2O3和盐水(各300mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的40-60%EtOAc洗脱,得到呈黄色固体的化合物624-2(12.0g,97%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.959min,$[M+Na]^+$=692.1

[3058] 步骤6:将化合物624-2(12.0g,18mmol)、Pd(PPh3)2Cl2(1.26g,1.8mmol)、双(频哪醇)二硼(22.7g,90mmol)、KOAc(12.3g,126mmol)在DMSO(40mL)中的溶液在N_2、60℃下搅拌3h。将混合物吸收在EtOAc(500mL)中,其用盐水(500mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱纯化,用石油醚中的40-60%EtOAc洗脱,得到呈白色固体的化合物624-3(9.0g,75%产率)。

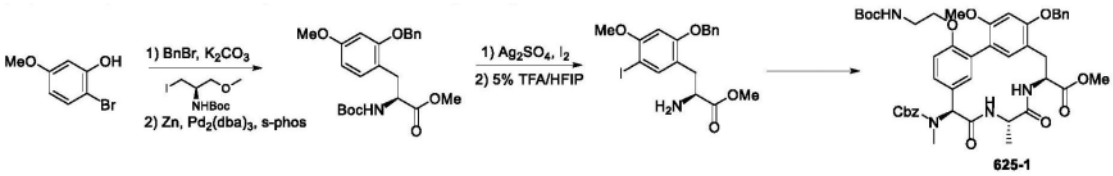
[3059] 步骤7:化合物624-4通过利用与101B所述类似的方法由化合物624-3和(S)-2-氨基-3-(4-硝基-3-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸甲酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.927min,$[M+Na]^+$=756.3

[3060] 步骤8:将化合物624-4(100mg,0.14mmol)和$SnCl_2 \cdot 2H_2O$(308mg,1.4mmol)在EtOAc(10mL)中的溶液在75℃下搅拌2h。向该混合物添加EtOAc(30mL),其用饱和Na_2CO_3溶液和盐水(各40mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将所得残余物重新溶解于DCM(10mL)中,向其中添加Boc_2O(152μL,0.66mmol)和Et_3N(147μL,1.1mmol)。将混合物在25℃下搅拌32h。除去挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物624-5(100mg,94%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.994min,$[M+Na]^+$=826.5

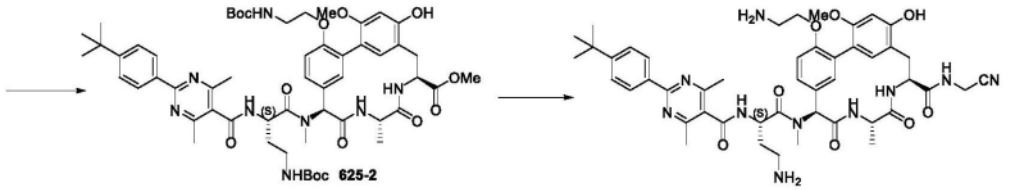
[3061] 化合物624(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物624-5制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.730min,$[M+H]^+$=860.4;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.55(br s,3H),8.14(d,J=8.0Hz,2H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),7.30-7.22(m,2H),6.89-6.71(m,4H),6.33(s,1H),5.30(m,1H),4.60-4.50(m,2H),4.39-4.20(m,2H),4.26(s,2H),3.08-2.54(m,8H),3.01(s,3H),2.42(s,6H),2.24-2.11(m,2H),1.38(s,9H),1.35(d,J=

6.4Hz,3H)。

[3062] 实施例425:化合物625的合成



[3063]



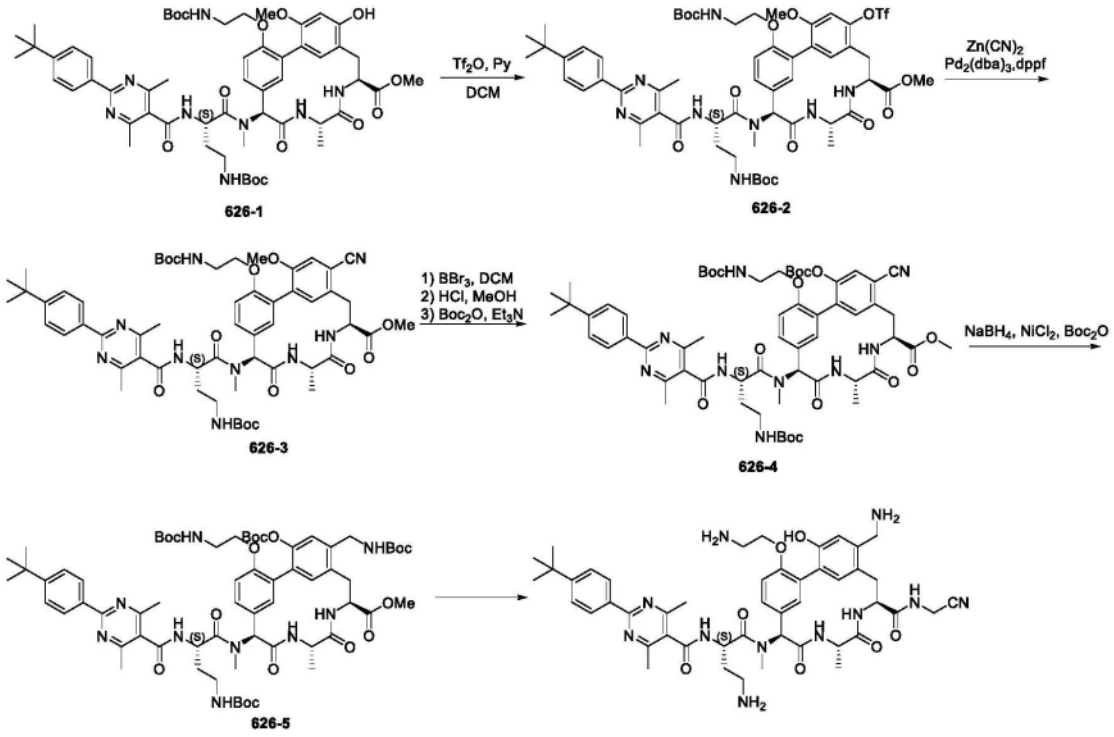
[3064] 步骤1:(S)-3-(2-(苄氧基)-4-甲氧基苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸甲酯通过利用与实施例424所述类似的方法由2-溴-5-甲氧基苯酚和苄基溴制备为白色固体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.31(m,5H),7.02(d,J=8.4Hz,1H),6.51(d,J=2.0Hz,1H),6.44(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),5.12-5.03(m,2H),4.50-4.45(m,1H),3.77(s,3H),3.61(s,3H),3.12-2.98(m,2H),1.39(s,9H)。

[3065] 步骤2:化合物625-1通过利用与实施例424所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.991min,$[M+Na]^+$=847.5

[3066] 步骤3:化合物625-2通过利用与实施例382所述类似的方法由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.896min,$[M+H]^+$=1068.3

[3067] 化合物625(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.743min,$[M+Na]^+$=913.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.56(br s,2H),8.08(d,J=7.6Hz,2H),7.43(d,J=7.6Hz,2H),7.18(br s,2H),6.77(br s,1H),6.73(s,1H),6.52(s,1H),6.17(s,1H),5.37-5.35(m,1H),4.79-4.74(m,2H),4.39-4.25(m,2H),4.31(s,2H),3.83(s,3H),3.27-3.15(m,2H),3.10-2.95(m,2H),3.02(s,3H),2.79-2.71(m,2H),2.38(s,6H),2.28-2.08(m,2H),1.40(s,9H),1.34(d,J=6.8Hz,2H)。

[3068] 实施例426:化合物626的合成

[3069] 

[3070] 步骤1:化合物626-2通过利用实施例10中描述的三氟甲烷磺酸酯形成程序由化合物626-1(实施例425描述的合成)制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.054min,$[M+H]^+$=1199.6

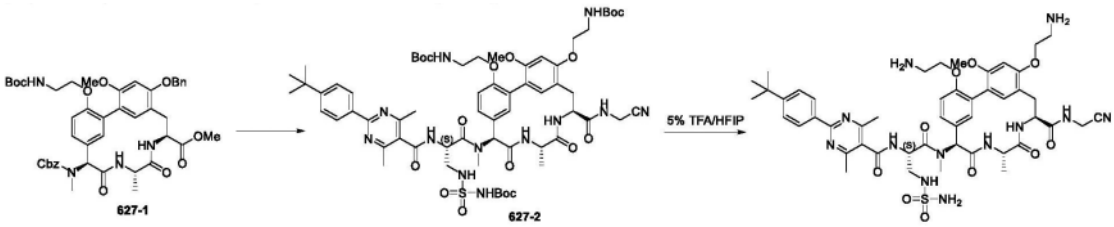
[3071] 步骤2:将化合物626-2(240mg,0.20mmol)、$Zn(CN)_2$(48mg,0.40mmol)、dppf(44mg,0.08mmol)和$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.04mmol)在DMF(8mL)中的溶液在N_2、100℃下搅拌16h。向混合物添加EtOAc(80mL),其用盐水(50mL x 2)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物626-3(160mg,74%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.148min,$[M+H]^+$=1077.0。

[3072] 步骤3:化合物626-4通过利用实施例424所述的方法由化合物626-3制备为白色固体,不同之处是Boc添加程序,其中使用Boc_2O、Et_3N(实施例395中描述)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.174min,$[M+Na]^+$=1184.3

[3073] 步骤4:在0℃下向化合物626-4(50mg,0.04mmol)、Boc_2O(57mg,0.26mmol)和$NiCl_2 \cdot 6H_2O$(15mg,0.06mmol)在MeOH(4mL)中的溶液中缓慢添加$NaBH_4$(11mg,0.30mmol)。使反应在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌过夜。向混合物添加EtOAc(40mL),其用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈白色固体的化合物626-5(30mg,55%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.133min,$[M+Na]^+$=1288.3

[3074] 化合物626(FA盐)通过利用与实施例54所述类似的方法由化合物626-5制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.760min,$[M+H]^+$=891.0;^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ 8.49(br s,2H),8.32(d,J=8.4Hz,2H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.01(s,1H),6.92(s,1H),6.81(s,1H),6.45(s,1H),5.24-5.21(m,2H),4.85-4.80(m,1H),4.40-4.32(m,2H),4.22(s,2H),4.10-4.04(m,2H),3.35-3.11(m,6H),2.98(s,3H),2.55(s,6H),2.29-2.13(m,2H),1.38(s,9H),1.35(d,J=6.8Hz,3H)。

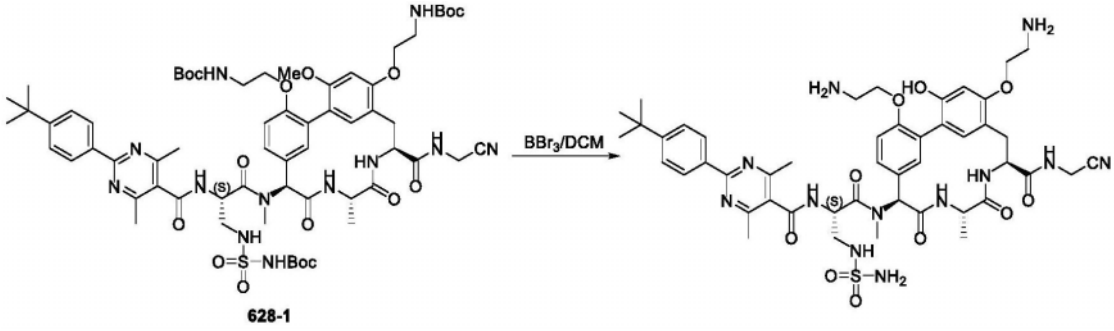
[3075] 实施例427:化合物627的合成

[3076] 

[3077] 化合物627-2通过利用与实施例382所述类似的方法由化合物627-1(在实施例425中描述)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=1.011min,$[M+H]^+$=1299.6

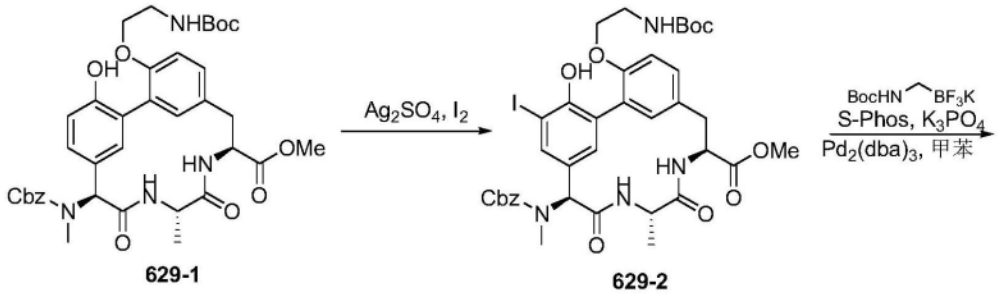
[3078] 化合物631(FA盐)通过利用实施例53所述的Boc去除条件由化合物627-2制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.785min,$[M+H]^+$=999.6;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,3H),8.19(d,J=7.6Hz,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24-7.16(m,3H),6.77(s,1H),6.72(s,1H),6.62(br s,1H),6.52(s,1H),5.42-5.40(m,1H),4.78-4.62(m,2H),4.27-4.22(m,6H),3.88(s,3H),3.58-3.53(m,2H),3.40-3.38(m,1H),3.05(s,3H),2.99-2.96(m,2H),2.90-2.75(m,3H),2.49(s,6H),1.38(s,9H),1.37(d,J=6.4Hz,3H)。

[3079] 实施例428:化合物628的合成

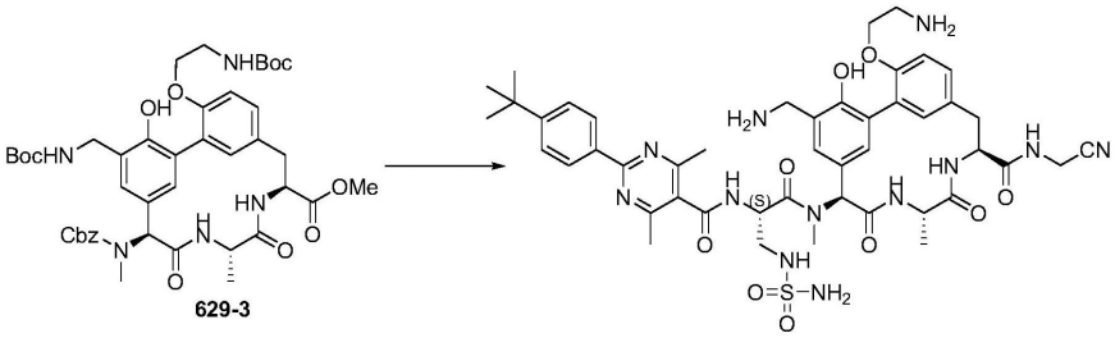
[3080] 

[3081] 在0℃下向化合物628-1(实施例427描述的合成,50mg,0.04mmol)的DCM(4mL)溶液中添加BBr_3(36μL,0.38mmol)。使反应在搅拌的同时逐渐升温至25℃,并在相同温度下搅拌16h。用水猝灭反应,并将所得混合物立即冻干。将残余物通过制备型HPLC纯化(乙腈23-33/0.225%FA水溶液),得到呈白色固体的化合物628(FA盐)(2.3mg,5.9%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.793min,$[M+Na]^+$=1007.8;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.53(br s,3H),8.22(d,J=7.6Hz,2H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),7.21(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.82(s,1H),6.63(br s,1H),6.53(s,1H),6.50(br s,1H),5.39-5.35(m,2H),4.81-4.77(m,1H),4.65-4.15(m,6H),4.21(s,2H),3.58-3.53(m,2H),3.39-3.33(m,4H),3.10(s,3H),3.05-2.98(m,2H),2.50(s,6H),1.36(s,9H),1.35(d,J=6.4Hz,3H)。

[3082] 实施例429:化合物629的合成



[3083]



[3084] 步骤1:化合物629-2通过利用实施例382所述的碘化条件由化合物629-1(实施例371描述的合成)制备。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.925min,$[M+Na]^+$=853.1

[3085] 步骤2:化合物629-2(200mg,0.24mmol)、Pd_2dba_3(11mg,0.01mmol)、SPhos(10mg,0.02mmol)、N-(二氟硼烷基甲基)氨基甲酸叔丁酯氟化钾(63mg,0.26mmol)和K_3PO_4(153mg,0.72mmol)在甲苯(2mL)和H_2O(0.10mL)中的溶液在N_2、85℃下16h。除去挥发物,并向残余物添加EtOAc(30mL)。过滤后,滤液用盐水(35mL x 3)洗涤,经Na_2SO_4干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,用DCM中的10%MeOH洗脱,得到呈黄色固体的化合物629-3(110mg,55%产率)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.926min,$[M+Na]^+$=856.1

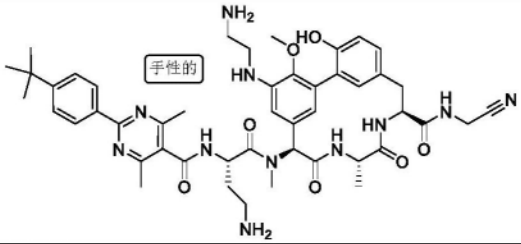
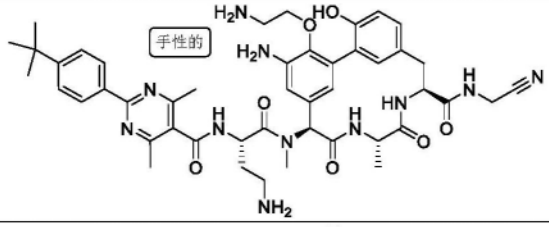
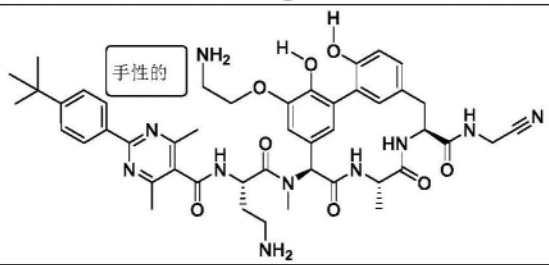
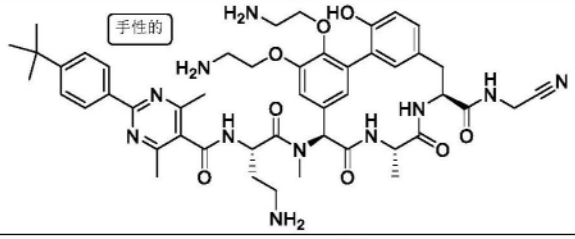
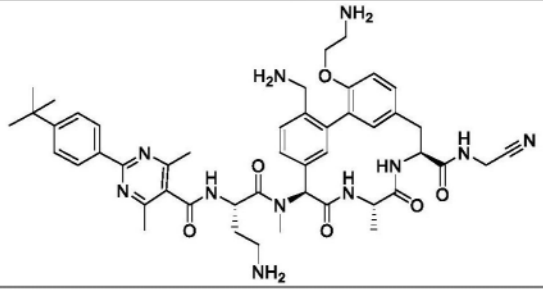
[3086] 化合物629(FA盐)通过利用与实施例382所述类似的方法制备为白色固体。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.785min,$[M+H]^+$=955.5;^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ8.44(brs,1H),8.32(d,J=8.0Hz,1H),7.53(d,J=8.4Hz,2H),7.23(d,J=8.0Hz,1H),7.15(s,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.93(brs,1H),6.86(s,1H),6.79(s,1H),6.48(s,1H),5.30-5.27(m,1H),4.90-4.81(m,2H),4.35(s,2H),4.21(s,2H),4.10-4.00(m,2H),3.60-3.55(m,2H),3.25-3.10(m,4H),3.06(s,3H),2.59(s,6H),1.38(s,9H),1.36(d,J=6.0Hz,3H)。

[3087] 实施例430-437:化合物630-637的合成

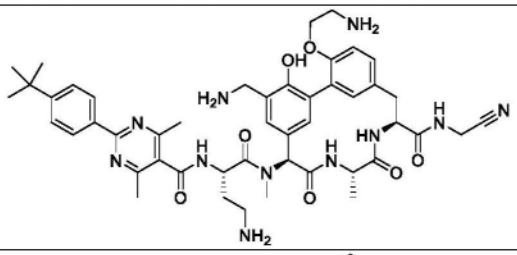
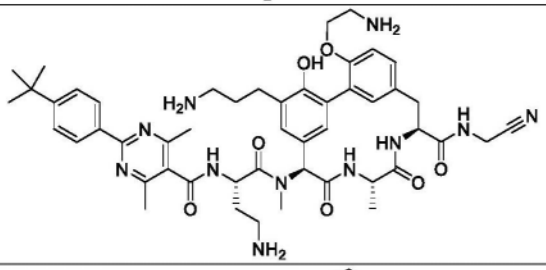
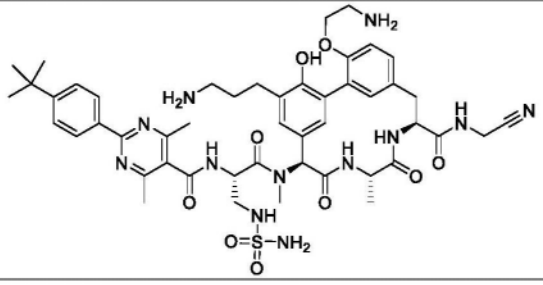
[3088] 以下表4中的化合物通过利用与先前所述类似的方法制备。

[3089] 表4

[3090]

化合物编号	结构
630	
631	
632	
633	
634	

[3091]

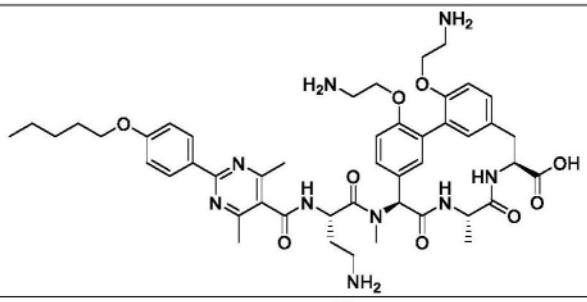
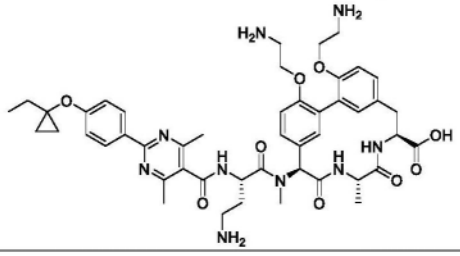
化合物编号	结构
635	
636	
637	

[3092] 实施例438-449:化合物638-649的合成

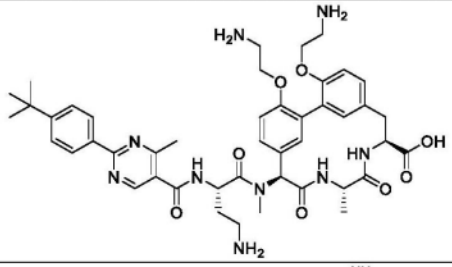
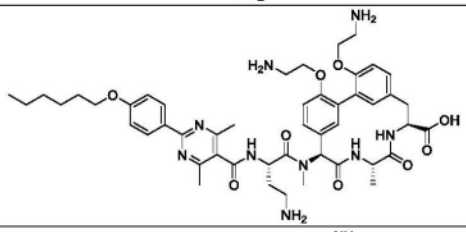
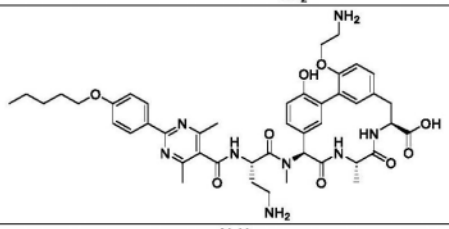
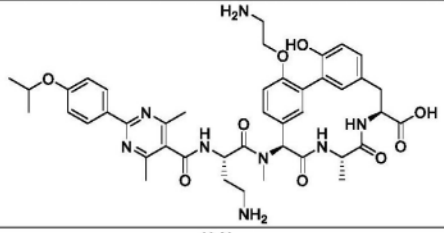
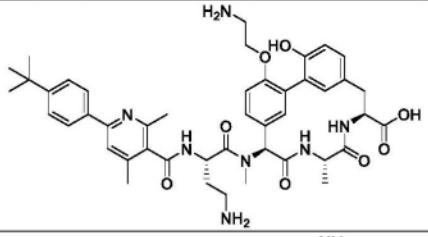
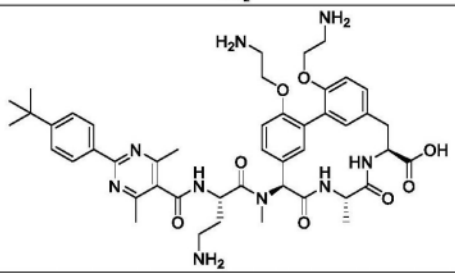
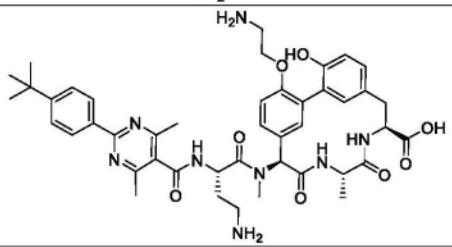
[3093] 以下表5中的化合物通过利用与先前所述类似的方法制备。

[3094] 表5

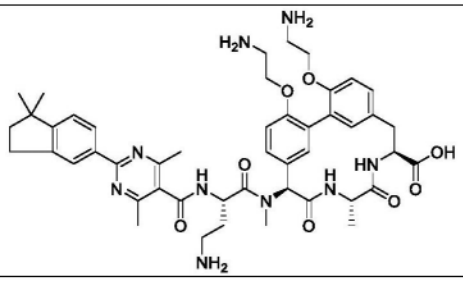
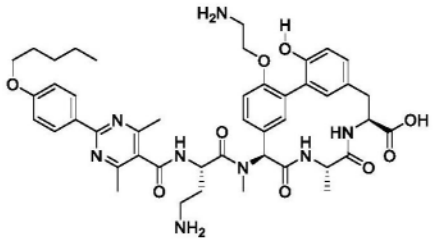
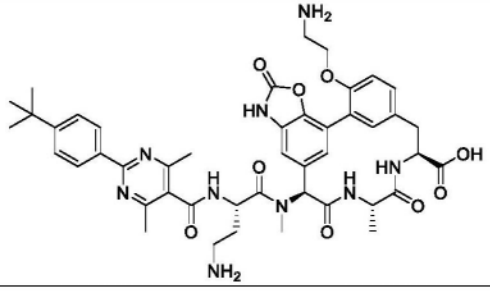
[3095]

化合物编号	结构
638	
639	

[3096]

化合物编号	结构
640	
641	
642	
643	
644	
645	
646	

[3097]

化合物编号	结构
647	
648	
649	

[3098] 生物试验

[3099] 实施例B1:最小抑制浓度的确定

[3100] 各种化合物的体外抗微生物活性通过使用由临床和实验室标准研究所(CLSI)批准的液体培养基微量稀释技术(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically;Approved Standard-Eighth Edition.CLSI document M07-A8.Wayne,PA:Clinical and Laboratroy Standards;2009)测定最小抑制剂浓度(MIC)来确定。抗细菌活性针对以下两个细菌菌株进行测定:抗甲氧西林金黄色葡萄球菌USA 200株(金黄色葡萄球菌)和大肠杆菌ATCC 25922(大肠杆菌),临床相关的革兰氏阴性菌株。将细胞分别接种到Trypyticase大豆琼脂(Trypyticase Soy Agar)或Luria琼脂(Luria Agar)上,并在35℃生长20小时。通过将细胞刮到1mL试验培养基(阳离子调节的Mueller Hinton液体培养基,其中补充有0.002%v/v吐温80)中并稀释至0.01的最终OD_{600nm}来制备接种物悬浮液。

[3101] 在DMSO中以10mg/ml的浓度制备测试化合物。在几种不同的稀释方式下测试化合物,数据显示于表6、7和8中。在方案1中,在96-孔U形底微量滴定皿中,将这些化合物储备液以64μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,并且在相同的培养基中进行连续2倍稀释,总计有10种化合物浓度。在方案2中,在96-孔U形底微量滴定皿中,将化合物储备液以4μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,并且在相同的培养基中进行连续2倍稀释,总计有10种化合物浓度。在方案3中,将这些化合物储备液以0.5μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,如上所述进

行连续2倍稀释。在方案4中，将这些化合物储备液以0.13μg/mL的浓度稀释于试验培养基中，如上所述进行连续2倍稀释。将接种物悬浮液添加到测试化合物的2倍连续稀释液中至OD_{600nm}为0.0005的最终密度，并在35℃下孵育22小时。在孵育后目视检查培养板，将完全阻止细菌生长的测试化合物的最低浓度记录为MIC。结果在表6、7和8中列出。

[3102] 表6

[3103]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
201	0.062	0.42	**381**	0.067	4.3
202	0.023	0.37	**382**	0.4	4.3
203	0.031	0.13	**383**	0.1	1.1
204	0.032	2.1	**384**	0.033	0.4
205	0.012	0.066	**385**	0.017	0.27
206	0.025	0.13	**386**	0.75	8
207	0.017	0.1	**387**	0.25	8
208	0.017	0.14	**388**	0.031	1
209	0.26	2.1	**389**	0.13	4
210	0.022	0.35	**390**	0.094	8
211	0.026	0.17	**391**	0.031	0.25
212	0.017	0.067	**392**	0.063	3
213	0.28	1.1	**393**	0.021	8.2
214	0.034	0.41	**394**	0.0083	0.2
215	0.017	0.13	**395**	0.013	0.27
216	0.0084	0.2	**396**	0.016	0.5
217	0.0082	0.099	**397**	0.023	0.38
218	0.012	0.097	**398**	0.025	0.27
219	0.012	0.13	**399**	0.0078	0.5
220	0.0062	0.099	**400**	0.047	0.25
221	0.024	1	**401**	0.016	0.25

[3104]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
222	0.033	0.53	**402**	0.031	0.38
223	0.016	0.26	**403**	0.016	0.5
224	0.017	0.13	**404**	0.094	0.38
225	0.016	0.19	**405**	0.063	0.38
226	0.0082	0.099	**406**	0.023	0.25
227	0.017	0.077	**407**	0.016	0.13
228	0.57	2.3	**408**	0.023	0.38
229	0.57	4.6	**409**	0.13	0.75
230	0.012	0.066	**410**	0.016	0.3
231	0.35	1.4	**411**	0.016	0.25
232	0.015	0.16	**412**	0.023	0.5
233	0.016	0.13	**413**	0.016	0.13
234	0.0082	0.066	**414**	0.016	0.25
235	0.016	0.26	**415**	0.063	1.5
236	0.016	0.13	**416**	0.094	3
237	0.0083	0.27	**417**	0.0062	0.13
238	0.53	2.1	**418**	0.008	0.064
239	0.015	0.12	**419**	0.063	8
240	0.012	0.13	**420**	0.75	3
241	0.0081	0.097	**421**	0.031	0.19
242	0.016	0.39	**422**	0.031	0.38
243	0.008	0.13	**423**	0.13	2
244	0.012	0.13	**424**	0.023	0.19
245	0.0081	0.097	**425**	0.016	0.19
246	0.067	0.4	**426**	0.023	0.12
247	0.016	0.19	**427**	NT	0.094
248	0.016	0.13	**428**	NT	0.5
249	0.043	0.35	**429**	0.023	1
250	0.066	0.35	**430**	0.15	4.7
251	0.067	1.1	**431**	0.18	3.9
252	0.0081	0.097	**432**	0.045	1.4
253	0.012	0.14	**433**	0.016	0.096
254	0.061	0.24	**434**	0.023	0.21
255	0.0082	0.066	**435**	0.012	0.094
256	0.0078	0.1	**436**	NT	0.063
257	0.016	0.13	**437**	0.031	0.38
258	0.012	0.13	**438**	0.012	0.16
259	0.025	0.26	**439**	0.016	0.076
260	0.079	0.45	**440**	NT	1
261	0.014	0.1	**441**	NT	0.38
262	0.0081	0.097	**442**	0.042	0.91
263	0.016	0.53	**443**	0.27	4.2
264	0.52	1.6	**444**	0.064	4.1
265	0.068	0.41	**445**	0.13	4.1
266	0.033	0.2	**446**	0.032	4.1
267	0.39	1	**447**	0.033	4.2

[3105]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
268	0.016	0.12	**448**	0.13	4.1
269	0.016	0.094	**449**	0.016	0.5
270	0.012	0.064	**450**	0.016	2.1
271	0.032	0.26	**451**	0.047	0.76
272	0.012	0.065	**452**	0.13	1.3
273	0.0082	0.099	**453**	0.026	1.1
274	0.023	0.063	**454**	0.55	4.4
275	0.012	0.094	**455**	NT	NT
276	0.016	0.063	**456**	0.56	3.3
277	0.016	0.13	**457**	0.025	0.27
278	0.0078	0.094	**458**	0.033	1.1
279	0.023	0.13	**459**	0.083	0.71
280	0.031	0.13	**460**	0.13	4.1
281	0.016	0.065	**461**	0.051	1.1
282	0.016	0.094	**462**	0.027	5.4
283	0.012	0.094	**463**	NT	NT
284	0.016	0.13	**464**	0.063	4
285	0.047	0.19	**465**	0.047	4
286	0.016	0.13	**466**	0.047	1.5
287	0.065	1	**467**	0.19	8
288	0.023	1.5	**468**	0.063	1
289	0.016	0.75	**469**	0.13	6
290	0.19	0.75	**470**	0.047	4
291	0.094	0.25	**471**	0.04	5.1
292	0.13	0.75	**472**	0.0085	0.11
293	0.13	1.5	**473**	0.31	4.9
294	0.031	0.19	**474**	0.11	4.8
295	0.0078	0.063	**475**	0.6	4.8
296	0.016	0.38	**476**	0.025	1.1
297	0.016	0.75	**477**	0.26	3.2
298	0.016	0.13	**478**	0.071	1.1
299	0.047	0.38	**479**	0.027	0.77
300	0.031	0.25	**480**	0.061	1.6
301	0.016	0.094	**481**	0.037	2.3
302	NT	0.5	**482**	0.036	0.24
303	NT	0.13	**483**	0.036	0.29
304	NT	0.13	**484**	NT	NT
305	NT	0.13	**485**	0.023	0.5
306	0.84	14	**486**	0.023	0.38
307	0.033	0.2	**487**	0.016	0.38
308	0.012	0.096	**488**	NT	0.5
309	0.27	1.1	**489**	0.016	0.38
310	0.066	0.53	**490**	0.023	1
311	1	8.2	**491**	0.049	3.1
312	0.024	0.063	**492**	0.016	2
313	0.016	0.13	**493**	0.047	1

[3106]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
314	0.033	0.2	**494**	0.068	1.1
315	0.016	0.25	**495**	0.031	1
316	0.38	1.5	**496**	0.094	1
317	0.047	0.5	**497**	0.047	0.75
318	0.016	0.38	**498**	0.063	1
319	1	8	**499**	0.063	1.5
320	0.016	0.19	**500**	0.031	0.48
321	0.047	0.38	**501**	0.063	1
322	0.15	0.6	**502**	0.078	0.24
323	0.38	1	**503**	0.047	1
324	0.047	0.13	**504**	0.063	0.75
325	0.016	0.13	**505**	0.094	1.5
326	0.031	0.13	**506**	0.094	0.83
327	NT	0.13	**507**	0.063	0.38
328	0.0093	0.07	**508**	1	6
329	0.011	0.11	**509**	0.047	0.5
330	0.033	0.26	**510**	0.023	1.5
331	0.0081	0.13	**511**	NT	2
332	0.0078	0.063	**512**	NT	1
333	1	2	**513**	0.0061	0.097
334	0.5	4	**514**	0.031	0.19
335	0.032	0.19	**516**	0.19	2
336	0.016	0.15	**517**	0.19	0.75
337	0.012	0.11	**518**	0.028	0.16
338	0.012	0.13	**519**	NT	0.13
339	0.047	0.25	**520**	NT	1
340	0.023	0.063	**521**	0.047	0.2
341	0.016	0.13	**522**	NT	0.13
342	0.097	0.39	**523**	0.044	0.28
343	0.13	0.75	**524**	0.56	4.5
344	0.063	0.38	**525**	0.053	0.56
345	0.023	0.25	**526**	0.047	0.33
346	0.016	0.13	**527**	NT	0.38
347	0.047	0.25	**528**	NT	0.063
348	0.023	0.19	**529**	NT	4
349	0.023	0.094	**530**	0.063	0.35
350	0.016	0.094	**531**	0.047	0.25
351	NT	0.25	**532**	NT	0.063
352	0.023	0.094	**533**	NT	1.5
353	0.047	2	**534**	NT	0.5
354	0.016	1.5	**535**	0.029	0.23
355	0.094	4	**536**	0.016	0.13
356	NT	0.13	**537**	NT	0.25
357	NT	0.19	**538**	NT	0.063
358	0.033	0.2	**539**	0.023	0.15
359	0.008	0.064	**540**	NT	1.5

[3107]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
360	0.066	0.26	**541**	NT	0.75
361	0.016	0.13	**542**	0.55	4.4
362	0.063	0.25	**543**	0.063	0.35
363	0.016	0.19	**544**	NT	0.13
364	0.016	0.25	**545**	NT	1
365	0.063	0.31	**546**	NT	0.38
366	0.016	0.13	**547**	NT	0.094
367	NT	0.5	**548**	0.047	0.46
368	0.047	0.5	**549**	0.035	0.21
369	0.047	0.75	**550**	NT	2
370	0.031	0.19	**551**	NT	1
371	0.031	0.19	**552**	0.25	1.4
372	0.023	0.38	**553**	0.055	0.21
373	NT	0.13	**554**	NT	0.094
374	0.016	0.25	**555**	NT	0.19
375	0.031	0.5	**556**	NT	0.19
376	0.016	0.25	**557**	NT	0.25
377	0.031	0.5	**558**	0.046	0.73
378	0.031	0.38			
379	0.26	1			
380	0.045	0.48			

[3108] 表7

[3109]

化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM	化合物编号	MIC 金黄色葡萄球菌 μM	MIC 大肠杆菌 μM
559	NT	0.38	**597**	NT	0.26
560	NT	0.25	**598**	NT	0.094
561	NT	0.75	**599**	NT	0.58
562	NT	0.094	**600**	NT	0.38
563	NT	0.25	**601**	NT	0.50
564	NT	0.063	**602**	NT	0.063
565	NT	0.13	**603**	NT	0.44
566	NT	0.094	**604**	NT	0.75
567	NT	0.094	**605**	NT	0.75
568	NT	0.063	**606**	NT	0.50
569	NT	0.50	**607**	NT	0.50
570	NT	0.063	**608**	NT	0.38
571	NT	0.094	**609**	NT	0.50
572	NT	0.28	**610**	NT	0.19
573	NT	0.50	**611**	NT	0.19
574	NT	0.50	**612**	NT	0.25
575	NT	0.31	**613**	NT	0.75
576	NT	0.50	**614**	NT	0.19

[3110]

577	NT	0.21	**615**	NT	1.0
578	NT	0.19	**616**	NT	0.50
579	NT	0.75	**617**	NT	0.19
580	NT	0.58	**618**	NT	0.19
581	NT	0.25	**619**	NT	0.13
582	NT	0.75	**620**	NT	0.50
583	NT	0.17	**621**	NT	0.25
584	NT	0.50	**622**	NT	0.50
585	NT	0.38	**623**	NT	0.50
586	NT	0.19	**624**	NT	0.38
587	NT	0.094	**625**	NT	0.38
588	NT	0.094	**626**	NT	0.25
589	NT	1.0	**627**	NT	0.50
590	NT	0.38	**628**	NT	0.44
591	NT	0.25	**630**	NT	0.25
592	NT	0.19	**631**	NT	0.19
593	NT	1.5	**632**	NT	0.50
594	NT	0.13	**633**	NT	0.047
595	NT	0.33	**634**	NT	0.25
596	NT	0.50			

[3111] 表8

[3112]

化合物编号	**MIC 金黄色葡萄球菌 μM**	**MIC 大肠杆菌 μM**
638	0.19	0.22
639	0.75	0.38
640	NT	0.25
641	0.047	0.094
642	0.21	0.23
643	1.1	2.3
644	1.2	0.58
645	0.52	0.4
646	1.1	0.37
647	0.19	0.25
648	0.28	0.1

[3113] NT＝未测试

[3114] 实施例B2:全细胞SpsB生物化学筛选试验

[3115] 使用动力学荧光酶活性试验来评估SpsB(金黄色葡萄球菌信号肽酶)活性的抑制，并确定IC_{50}。该试验使用金黄色葡萄球菌细胞的悬浮液代替重组SpsB蛋白作为SpsB的来源。

[3116] 细胞制备:用金黄色葡萄球菌(USA300背景，过表达SpsB)接种Luria液体培养基(LB)，并在37℃下振荡直至达到OD_{600nm}为1.5-2.0(约4小时)。然后用LB将培养物稀释至OD_{600nm}为1.0，等分，并以10,000x g离心2分钟。去除上清液，将沉淀物重悬于磷酸盐缓冲液(1x PBS，12.5mg/L $MgCl_2$，25mg/L $CaCl_2$，0.1％吐温-80)中至OD_{600nm}为0.5，然后再以10,000x g离心2分钟。去除上清液，并将沉淀物在-20℃下冷冻。

[3117] 在DMSO中以10mg/ml的浓度制备测试化合物。将这些化合物储备液稀释于DMSO中

至25μg/mL的浓度，并且在DMSO中进行连续3倍稀释，总计有11种化合物浓度。使用声学流体转移(Echo)，将20nL的每种化合物溶液预点印至白色384孔板(50μL/孔聚丙烯，Nunc)上。

[3118] 将冷冻的金黄色葡萄球菌沉淀物重悬于测定缓冲液(1x PBS，12.5mg/L $MgCl_2$，25mg/L $CaCl_2$，0.1％吐温-80)中至OD600nm为0.05，然后在测定缓冲液中与20μM底物((Dabcyl)βAla-KPAKAAE(Edans))以1:1(v/v)混合，并将该溶液添加(20μL/孔)至用化合物预点印的384孔板上。然后立即以2分钟的读取间隔来动力学地读取荧光强度30分钟，以监测内部猝灭的肽底物的切割(激发波长＝340nm，发射波长＝490nm，Molecular Devices Spectramax M5)。相对于抑制浓度绘制反应速率(斜率)以得出IC_{50}。

[3119] 实施例B3:在嗜中性粒细胞减少大腿感染模型中的活性

[3120] 可使用鼠嗜中性粒细胞减少大腿感染模型来测量化合物抑制细菌病原体感染的能力。细菌负荷的减少是体内抗菌活性的量度。

[3121] 通过在第-5天和第-2天分别注射150mg/kg和100mg/kg环磷酰胺，对颈静脉插管的CD-1小鼠诱发嗜中性粒细胞减少(<100个细胞/mm^3)在第-1天，使用Harvard Apparatus PHD 2000输注泵以20μL/小时输注盐水12小时。在第0天，小鼠在大腿肌肉中感染$1X10^5$ CFU/50μL的大肠杆菌菌株ATCC 25922。有四个测试组和一个媒介物组在感染后1小时开始给药：

[3122] 第1组-媒介物对照(在PBS中的3％HP-β-环糊精)

[3123] 第2组-本文公开的化合物组，以0.62mg/mL溶液的浓度给药，以80μL/小时输注23小时，目标稳态浓度(Css)为13μg/mL。

[3124] 第3组-本文公开的化合物组，以0.21mg/mL溶液的浓度给药，以80μL/小时输注23小时，以达到3.4μg/mL的稳态浓度(Css)。

[3125] 第4组-本文公开的化合物组，以0.07mg/mL溶液(Css 1.2μg/mL)给药，以80μL/小时输注23小时。

[3126] 第5组-本文公开的化合物组，以0.02mg/mL溶液(Css 0.31μg/mL)给药，以80μL/小时输注23小时。

[3127] 感染后24小时，通过将连续稀释的组织匀浆接种到血琼脂平板上测定大腿肌肉中的细菌负荷。

[3128] 实施例B4:式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的安全性和有效性的临床试验

[3129] 目的:本研究的目的是确定此处提出的化合物在治疗艰难梭菌相关性腹泻的症状和降低腹泻反复发作的风险中的安全性和有效性。与现有的标准抗生素治疗相比对化合物进行评价，因此，所有患者都将接受积极药物治疗。提供所有与研究相关的照护，包括看医生、身体检查、实验室检查和研究药物治疗。参与的总时间长度大约为10周。

[3130] 患者:符合条件的受试者是18岁及以上的男性和女性。

[3131] 标准：

[3132] 入选标准：

[3133] 至少18岁；

[3134] 具有活动性轻度至中度艰难梭菌相关性腹泻(CDAD)；

[3135] 能耐受口服药物治疗;

[3136] 没有妊娠或哺乳;以及

[3137] 在知情同意书上签名并注明日期。

[3138] 研究设计:这是一项关于式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的有效性、安全性和耐受性的随机、双盲、主动控制的研究。

[3139] 实施例B5:式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与万古霉素相比用于治疗MRSA骨髓炎的临床试验

[3140] 目的:本研究的目的是与万古霉素相比确定本文提供的化合物在治疗抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎中的效力。

[3141] 患者:符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。

[3142] 标准:

[3143] 入选标准:

[3144] 在手术室或来自骨骼部位的无菌活检操作中获得的经培养证实的MRSA。感染和采样部位或者是在骨内或与骨相邻的软组织深处部位,或者是符合骨髓炎的放射检查异常结合阳性MRSA血培养;

[3145] 感染部位的外科清创术,如果必要;

[3146] 受试者能够提供书面知情同意书;以及

[3147] 受试者能够接受12周的门诊肠胃外治疗。

[3148] 排除标准:

[3149] 对式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或万古霉素有超敏反应;

[3150] 对式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物或万古霉素具有抗性的金黄色葡萄球菌;

[3151] 由慢性、开放性创伤直接发展的骨髓炎;

[3152] 多微生物培养(唯一的例外是在培养物中存在凝固酶阴性葡萄球菌且临床评价为这是污染物);

[3153] 受试者在加入研究时为妊娠试验阳性;

[3154] 将会阻止研究药物给药的基线肾或肝功能不全;

[3155] 在没有施用静脉内抗生素的安全条件下主动使用注射药物3个月;以及

[3156] 针对除骨髓炎外的感染预计使用抗生素超过14天。

[3157] 研究设计:这是一项比较万古霉素与式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物对MRSA骨髓炎的治疗的随机、开放标签、主动控制的效力试验。

[3158] 实施例B5:针对选定的由抗万古霉素肠球菌(VRE)引起的严重感染评估式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物的临床试验

[3159] 目的:本研究的目的是确定式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中

的安全性和有效性。

[3160] 患者:符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。

[3161] 标准:

[3162] 入选标准:

[3163] 分离出下列多抗生素抗性细菌中的一种:单独的或作为多微生物感染的一部分的万古霉素抗性屎肠球菌、万古霉素抗性粪肠球菌;和

[3164] 确诊为需要施用静脉内(IV)抗生素治疗的严重感染(例如,菌血症[除非是由于已排除的感染]、复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤结构感染或肺炎)

[3165] 排除标准:

[3166] 受试者具有任何伴随状况或服用任何伴随药物,研究者认为,该伴随状况或伴随药物可能妨碍对响应的评价,或者导致不可能完成疗法或随访评价的预期过程,或者将大幅增加与受试者参与此研究相关的风险。

[3167] 抗生素治疗的预计长度小于7天。

[3168] 研究设计:这是一项随机、双盲的、关于式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中的安全性和有效性的研究。

[3169] 药物组合物

[3170] 实施例C1:肠胃外组合物

[3171] 为了制备适合于通过注射给药的肠胃外药物组合物,将100mg式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物溶解在DMSO中,然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。将该混合物加入到适合于注射给药的剂量单位形式中。

[3172] 在另一个实施方案中,混合下列成分以形成可注射的制剂:

[3173]

成分	量
式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	1.2 g
醋酸钠缓冲溶液(0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N)或 NaOH (1 M)	适量至合适的 pH
水(蒸馏的、无菌的)	适量至 20 mL

[3174] 合并除水外的所有上述成分,并且如果必要的话进行搅拌,如果必要的话,稍微加热。然后加入足量的水。

[3175] 实施例C2:口服组合物

[3176] 为了制备用于口服递送的药物组合物,100mg式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与750mg淀粉混合。将该混合物加入到适合于口服给药的口服剂量单元如硬明胶胶囊中。

[3177] 在另一个实施方案中，将下列成分紧密混合并压成单刻痕的片剂。

成分	每个片剂中的量，mg
式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	200
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[3178]

[3179] 在又一个实施方案中，将下列成分紧密混合并装入硬壳明胶胶囊中。

成分	每个片剂中的量，mg
式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

[3180]

[3181]

[3182] 在又一个实施方案中，将以下成分混合以形成用于口服给药的溶液/悬浮液：

成分	量
式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物	1 g
无水碳酸钠	0.1 g
乙醇(200 标准强度(proof)), USP	10 mL
纯化水, USP	90 mL
阿斯巴甜	0.003g

[3183]

[3184] 实施例C3：局部凝胶组合物

[3185] 为了制备局部凝胶药物组合物，将100mg式(I)、(Ia)-(If)、(II)、(IIa)-(IIe)、(III)、(IIIa)-(IIIc)、(IV)、(IVa)-(IVc)、(V)或(Va)-(Vc)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化的醇USP混合。然后将所得到的凝胶混合物加到适合于局部给药的容器如管中。

[3186] 虽然在此已经示出和描述了本公开内容的优选实施方案，但是此类实施方案仅作为实例提供对本领域技术人员来说是显而易见的。在不脱离本发明的情况下，本领域技术人员将会想到多种变化、改变和替换。应当理解，本文所述实施方案的各种替代方案可用于实施本发明。旨在以下列权利要求限定本发明的范围，从而涵盖这些权利要求的范围内的方法和结构及其等同物。