



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118369316 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 19

(21) 申请号 202280078954.7

(22) 申请日 2022.12.02

(30) 优先权数据

63/285,745 2021.12.03 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/080813 2022.12.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/102523 EN 2023.06.08

(71) 申请人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G·J·布里兹吉斯 周建宏 储航

J·法兰德 M·格劳佩 T·古内

D·卡托 李加尧 J·O·林克

J·B·C·麦克 D·M·门

S·D·施罗德 W·J·沃金斯

吴巧银 J·R·张

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 吴斌

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07F 9/6558 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

权利要求书35页 说明书189页

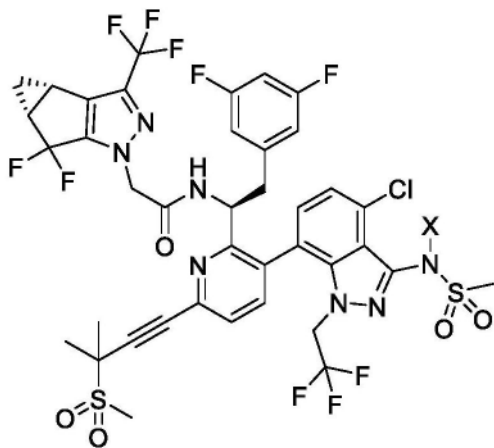
(54) 发明名称

HIV病毒感染的治疗性化合物

(57) 摘要

本公开整体涉及某些化合物、包含所述化合物的药物组合物以及制备和使用所述化合物和药物组合物的方法。本文提供的化合物和组合物可用于治疗或预防逆转录病毒科感染,包括HIV感染。

1. 一种式I的化合物,



式 I

或其药学上可接受的盐,

其中

X为-C(O)C(O)NR¹R¹、-C(O)C(O)OR²、-(C₁₋₆烷基)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-C(O)OR⁶或-C(O)C₁₋₁₀烷基,

其中所述C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,

其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代;

每个R¹独立地为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代;

R²为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代;

R³为-P(O)(OH)₂、-C(O)R^{3a}、-C(O)OR^{3a}、-C(O)NR^{3b}R^{3b}、-C(O)C(O)OR^{3a}、-S(O)₂R^{3a}、-S(O)₂NR^{3b}R^{3b}或-S(O)₂OR^{3a};

R^{3a}为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、R^a、R^d、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰S(O)₂R⁹;

每个R^{3b}独立地为R^d或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、R^a、R^d、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰S(O)₂R⁹;

R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代;

R⁵为H、C₁₋₆烷基或8至10元稠合双环杂芳基,

其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b、R^c和R^{5a}的基团取代,

其中所述8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b、R^c和R^{5b}的基团取代;

每个R^{5a}独立地为4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基或8至10元稠合双

环杂芳基,

其中所述4至7元单环杂环基、所述苯基、所述萘基、所述5至6元单环杂芳基和所述8至10元稠合双环杂芳基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基,

其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和-OC(O) (C_{2-6} 亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基,

其中所述 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

每个 R^a 独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂;

每个 R^b 独立地为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-C(O)C(O)OR⁷、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸或-S(O)₂OR⁷;

每个 R^c 独立地为-OR⁷、-OC(O)R⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-(O(C_{1-4} 烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁷、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸或-NR⁸S(O)₂R⁷;

每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

每个 R^{7a} 独立地为H、-P(O)(OH)₂或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

每个 R^8 独立地为H、 R^d 或 C_{1-6} 烷基,

其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

每个 R^{8a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

每个 R^d 独立地为-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹⁰、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR¹⁰R¹⁰或-S(O)₂OR⁹;

每个 R^e 独立地为-OR⁹、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰、-N⁺R¹⁰R¹⁰R^{10a}、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰或-NR¹⁰S(O)₂R⁹;

每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代;

每个 R^{10} 独立地为H、 R^f 或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代;

每个 R^{10a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

每个 R^f 独立地为-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹¹、-C(O)C(O)OR¹¹、-C(=NR^{11a})(NR¹¹R¹¹)、-S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹¹或-S(O)₂OR¹¹;

每个 R^g 独立地为-OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹¹、-N⁺R¹¹R¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(O)R¹¹、-NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹、-NR¹¹C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(=NR^{11a})NR¹¹R¹¹或-NR¹¹S(O)₂R¹¹;

每个 R^{11} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤

素、-COOH和 R^a 的基团取代；

每个 R^{11a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

n为1、2、3、4或5；

其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子；

其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子，并且

其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

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

X为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-(C_{1-6}\text{烷基})OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)C_{1-10}$ 烷基，

其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代，

其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代；

R^2 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代；

R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 或 $-P(O)(OH)_2$ ；

R^{3a} 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代： $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ ；

R^4 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

R^5 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代；

每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基，

其中所述4至7元单环杂环基和所述苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基，

其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代： $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}\text{亚烯基})C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基，

其中所述 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^8R^8$ 和 R^a 的基团取代；

每个 R^a 独立地为 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-OP(O)(OH)_2$ ；

每个 R^b 独立地为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 或 $-S(O)_2OR^7$ ；

每个 R^c 独立地为 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-(O(C_{1-4}\text{烷基}))_nOR^{7a}$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 或-

$\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$;

每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

每个 R^{7a} 独立地为H或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

每个 R^8 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

每个 R^{8a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

每个 R^d 独立地为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{10a})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^9$;

每个 R^e 独立地为 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{N}^+\text{R}^{10}\text{R}^{10}\text{R}^{10a}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{NR}^{10a})\text{NR}^{10}\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$;

每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 R^a 的基团取代;

每个 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 R^a 的基团取代;

每个 R^{10a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

n 为1、2、3、4或5;

其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子;

其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子,并且

其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

X 为 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^1$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、 $-(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-10}$ 烷基,

其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,

其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{8a})\text{NR}^8\text{R}^8$ 和 R^a 的基团取代;

每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 R^a 的基团取代;

R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 R^a 的基团取代;

R^3 为 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{3a}$ 或 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

R^{3a} 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 和 R^a 的基团取代;

R^4 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 和 R^a 的基团取代;

R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 $-\text{N}^+\text{R}^8\text{R}^8\text{R}^{8a}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{NR}^{8a})\text{NR}^8\text{R}^8$ 、 R^a 和 R^{5a} ;

每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基,其中所述4至7元单环杂环基和所述苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代;

R^6 为C₁₋₁₀烷基或C₃₋₅单环环烷基,

其中所述C₁₋₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基,

其中所述C₃₋₅单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-NR⁸R⁸和R^a的基团取代;

每个R^a独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂;

每个R⁷独立地为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰和R^a的基团取代;

每个R^{7a}独立地为H或-P(O)(OH)₂;

每个R⁸独立地为H、-C(O)OR⁹、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹和R^a的基团取代;

每个R^{8a}独立地为H或C₁₋₃烷基;

每个R⁹独立地为H或C₁₋₃烷基,其中所述C₁₋₃烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代;

每个R¹⁰独立地为H或C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₄烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代;

每个R^{10a}独立地为H或C₁₋₃烷基;

n为1、2、3、4或5;

其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子;

其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子,并且

其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(O)C(O)NR¹R¹。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R¹独立地为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中一个R¹为H并且一个R¹为C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(O)C(O)OR²。

8. 根据权利要求1至3和7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中个R²为H或C₁₋₃烷基,其中所述C₁₋₃烷基任选地被1至3个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。

9. 根据权利要求1至3和7至8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为H、甲基或乙基。

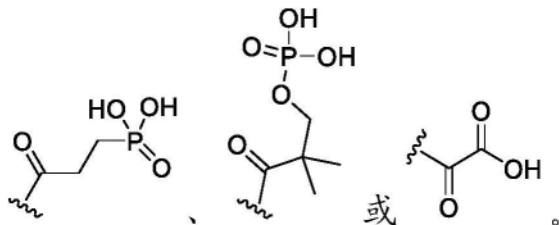
10. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-(C₁₋₄

烷基)OR³。

11. 根据权利要求1至3和10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-CH₂OR³或-CH₂CH₂OR³。

12. 根据权利要求1至3和10至11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R^{3a}或-C(O)C(O)OR^{3a}。

13. 根据权利要求1至3和10至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³为-P(O)(OH)₂、



14. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为-C(O)NR⁴R⁵。

15. 根据权利要求1和14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷和R^a。

16. 根据权利要求1至3和14至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至2个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。

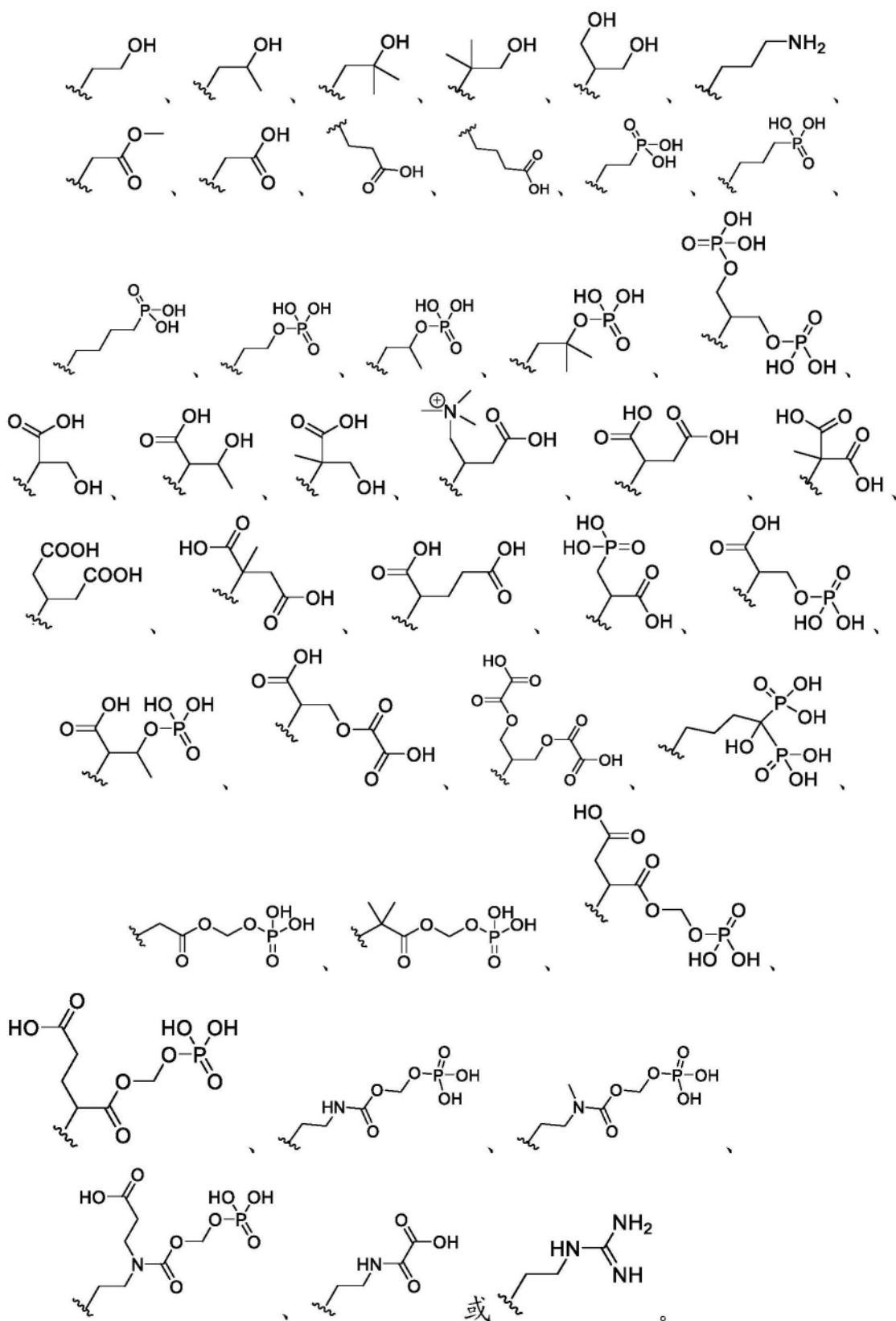
17. 根据权利要求1至3和14至16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为H或甲基。

18. 根据权利要求1至2和14至17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷、R^a和R^{5a}。

19. 根据权利要求1至2和14至18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基i)被-NR⁸C(O)R⁷取代并且ii)任选地被1至2个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷、R^a和R^{5a}。

20. 根据权利要求1至3和14至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-C(O)OR⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、R^a和R^{5a}。

21. 根据权利要求1至3和14至20中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为甲基、



22. 根据权利要求1至3和14至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁵为C₁₋₄烷基, 其中所述C₁₋₄烷基被6元单环杂环基或苯基取代, 其中所述6元单环杂环基和所述苯基各自独立地任选被1至2个独立地选自-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸和R^a的基团取代。

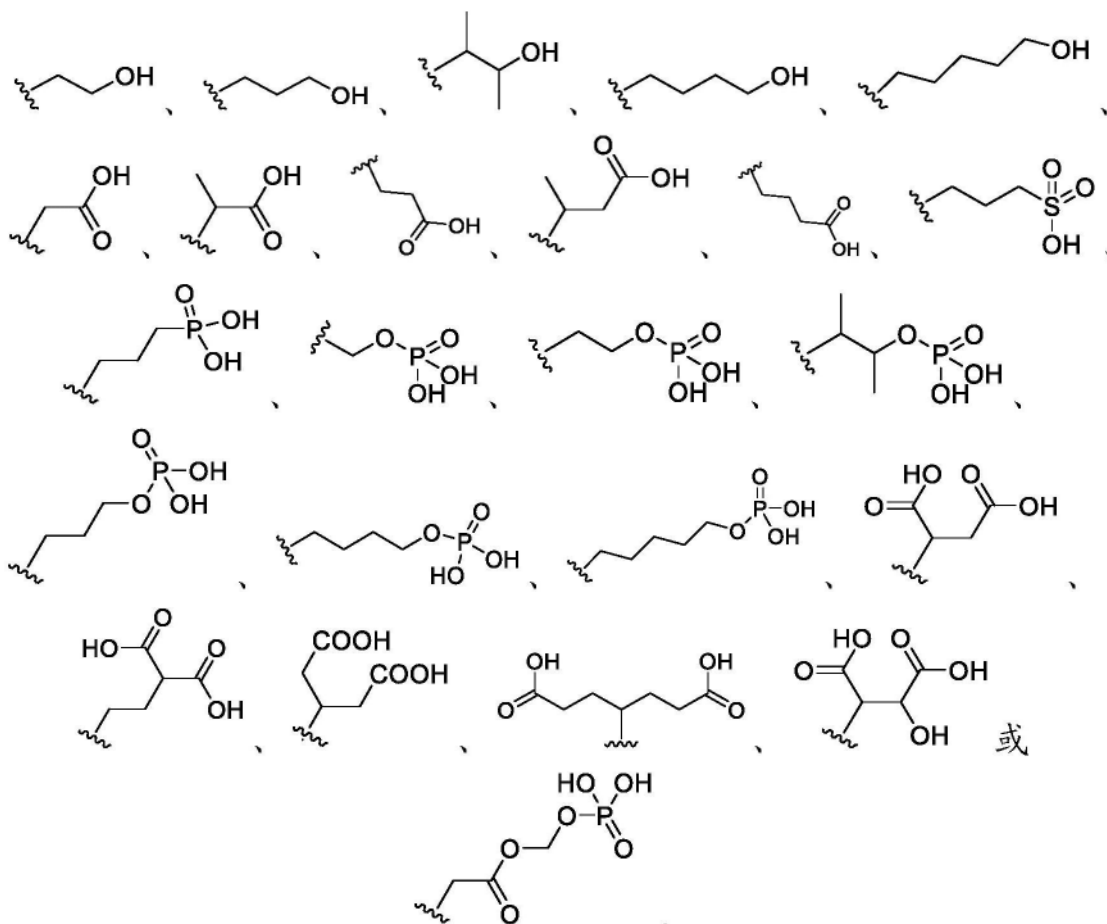
23. 根据权利要求1至3、14至19和22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其

中R⁵为C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₄烷基被吗啉基、哌嗪基或苯基取代,所述吗啉基、所述哌嗪基或所述苯基中的每一者任选地被一个选自-NHC(=NH)NH₂和R^a的基团取代。

24. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为-C(O)OR⁶。

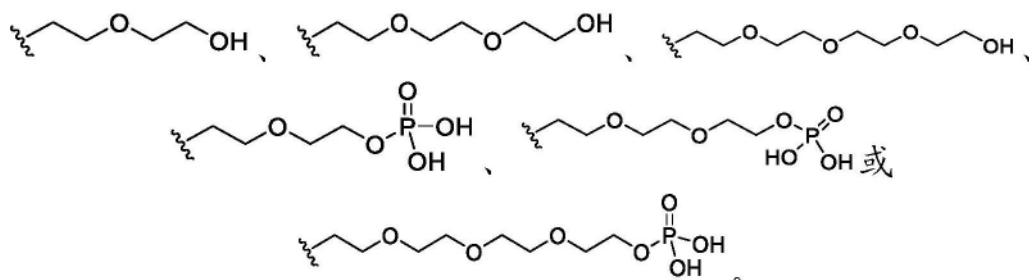
25. 根据权利要求1至3和24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁶为C₁₋₁₀烷基, 其中所述C₁₋₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: -OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、5至6元单环杂环基和6元单环杂芳基。

26. 根据权利要求1至3和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁶为甲基、

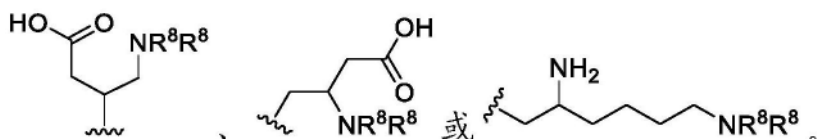


27. 根据权利要求1至3和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁶为C₁₋₅烷基, 其中所述C₁₋₅烷基被一个-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}取代, 并且其中n为1、2或3。

28. 根据权利要求1至3、24至25和27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶为



29. 根据权利要求1至3和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 为 $-(C_{1-4}$ 亚烷基) NR^8R^8 、



30. 根据权利要求1至3和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 为甲基, 其中所述甲基被 $-OC(O)(CH=CH)C(O)OH$ 或 $-OC(O)(CH=CH)C(O)OCH_3$ 取代。

31. 根据权利要求1至3和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 为 C_{1-4} 烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基被吡啶基或吗啉基取代。

32. 根据权利要求1至3和24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 为 C_{3-5} 单环环烷基, 其中所述 C_{3-5} 单环环烷基被1至2个独立地选自 $-C(O)OH$ 、 $-NR^8R^8$ 和 R^a 的基团取代。

33. 根据权利要求1至3、24和32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^6 为环丁基, 其中所述环丁基被一个 $-NR^8R^8$ 取代。

34. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 $-C(O)C_{1-10}$ 烷基, 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代, 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 和 R^a 的基团取代。

35. 根据权利要求1至3和34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 $-C(O)C_{1-10}$ 烷基。

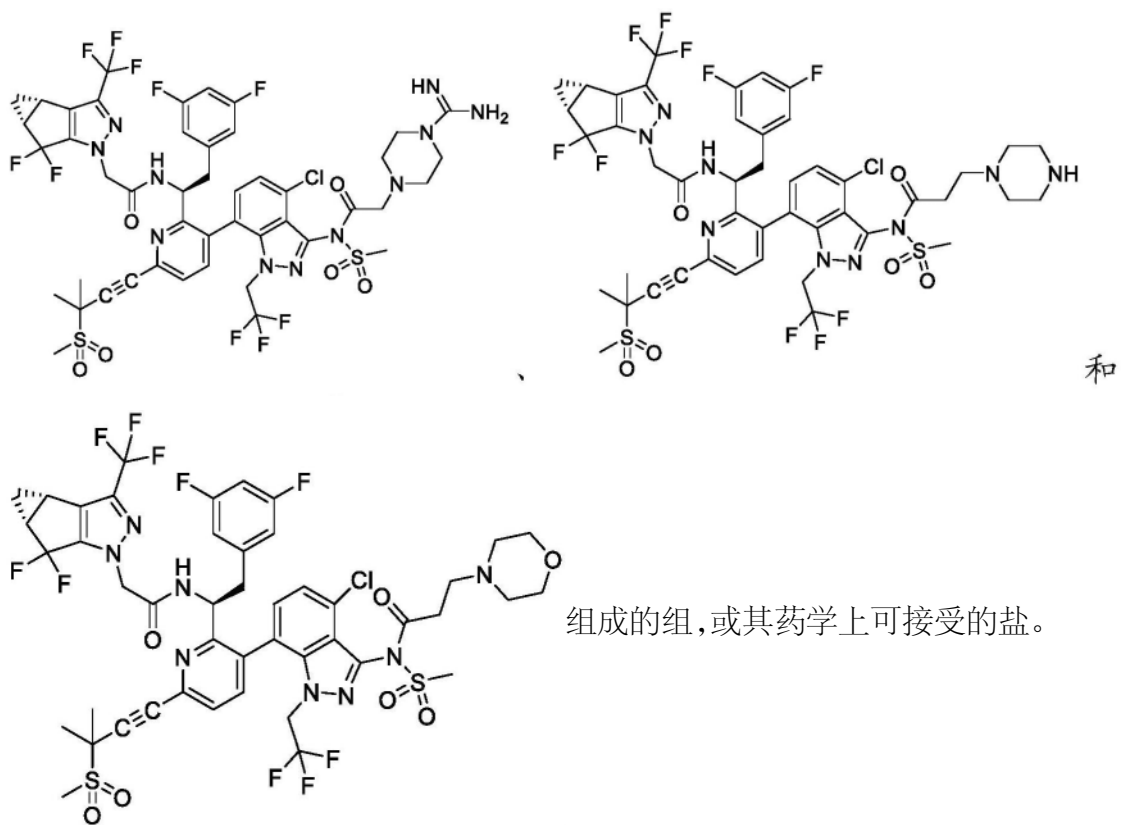
36. 根据权利要求1至3和34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基被5至6元单环杂环基取代, 其中所述5至6元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 和 R^a 基团取代。

37. 根据权利要求1至3、34和36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基被吗啉基或哌嗪基取代, 所述吗啉基或所述哌嗪基中的每一者任选地被一个 $-$

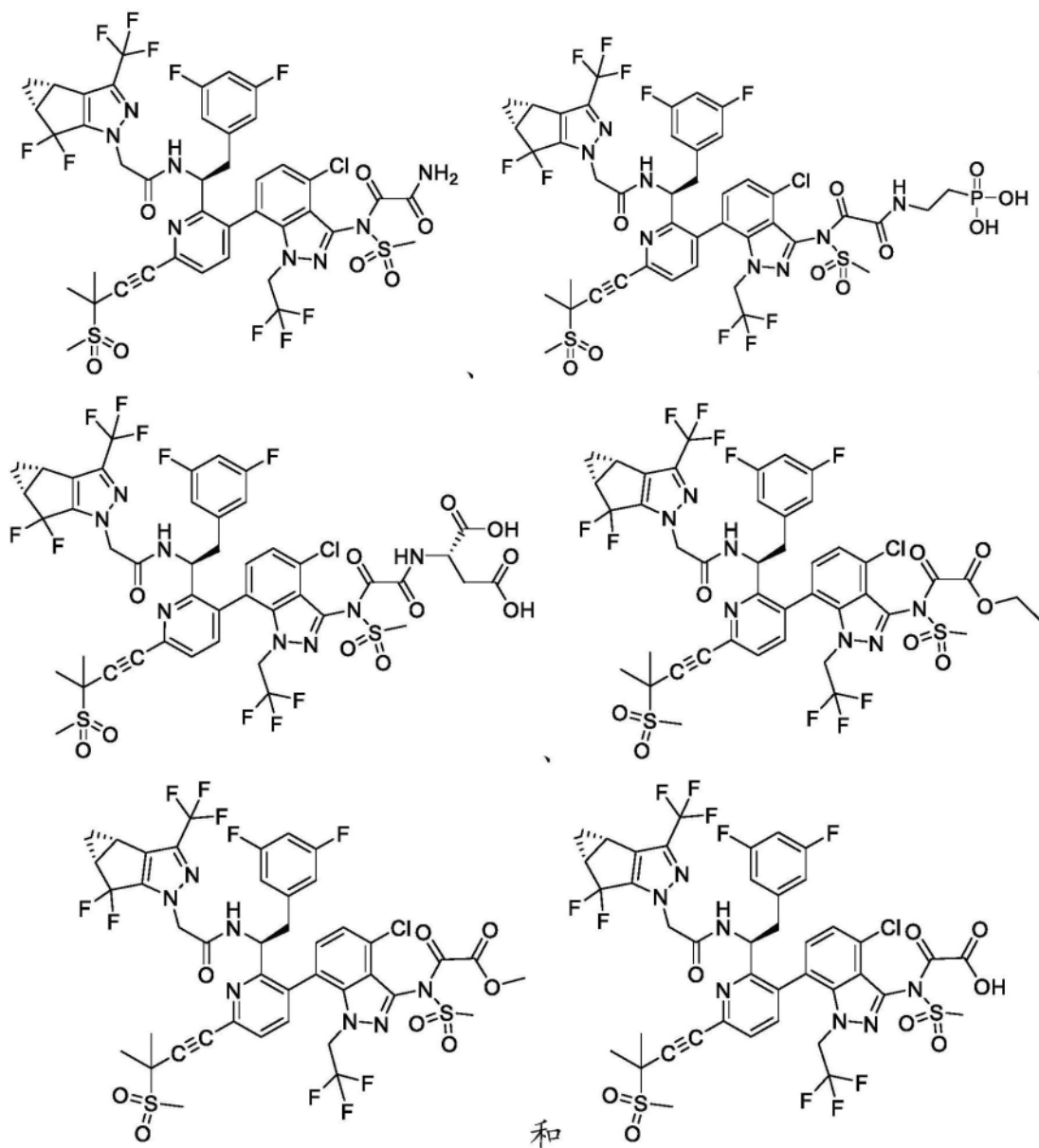
$C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 取代。

38. 根据权利要求1至4、7、14至15、18至20和24至25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。

39. 根据权利要求1至4、7、14至15、18至20、22、24至25、29、32至34和36至37中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中每个 R^8 独立地为H、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)C(O)OH$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 或



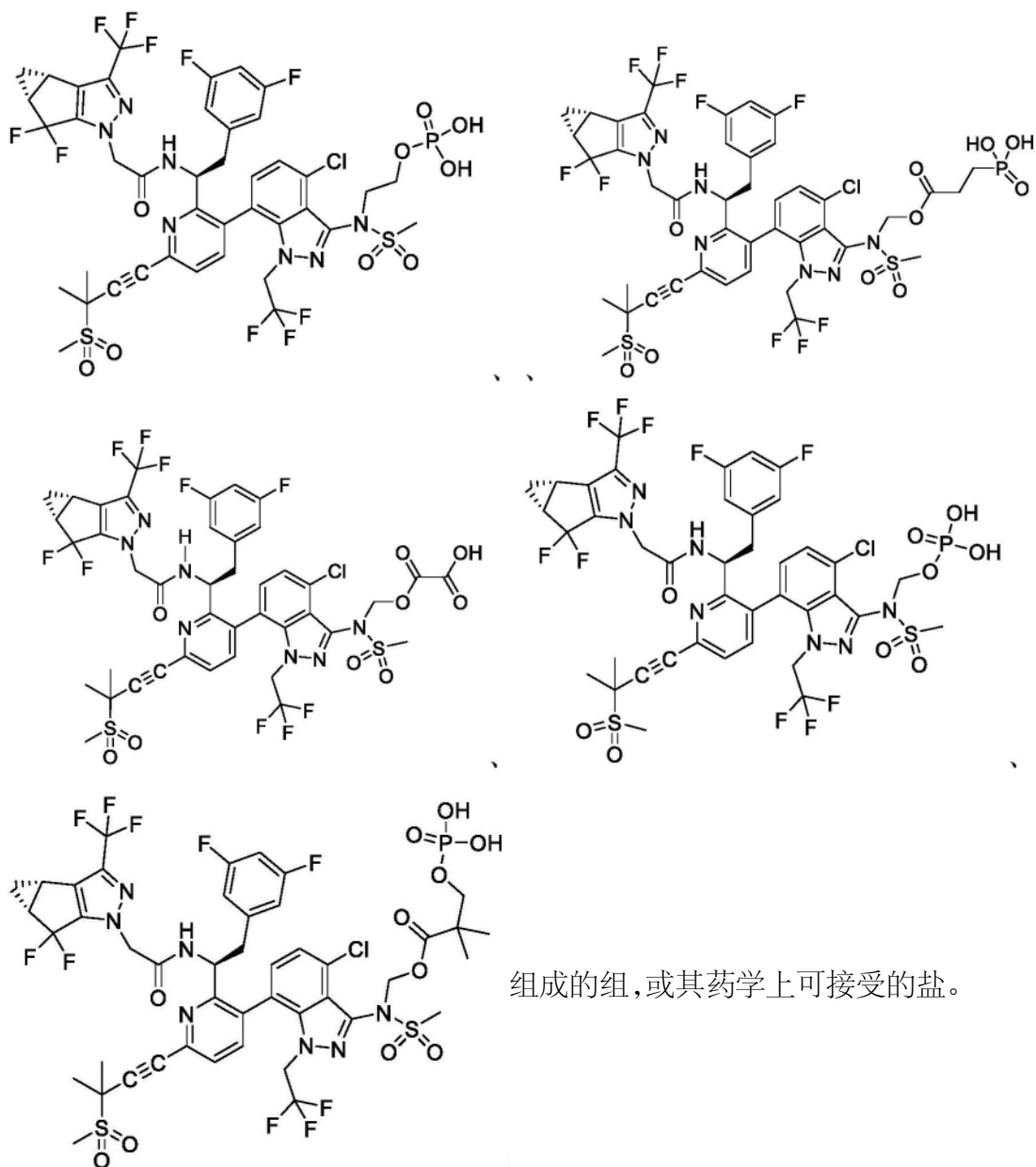
45.一种化合物,所述化合物选自由



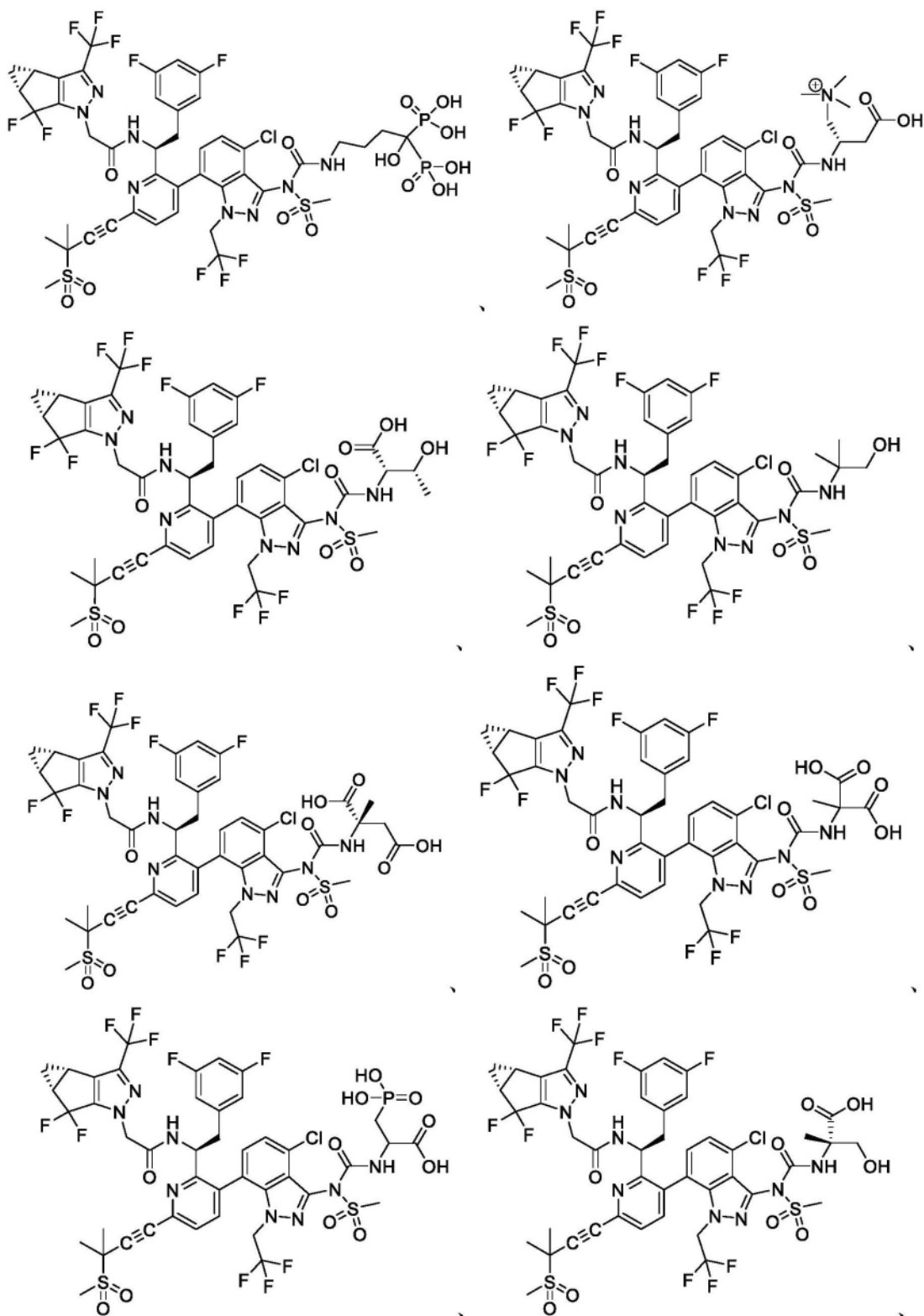
组成的组，

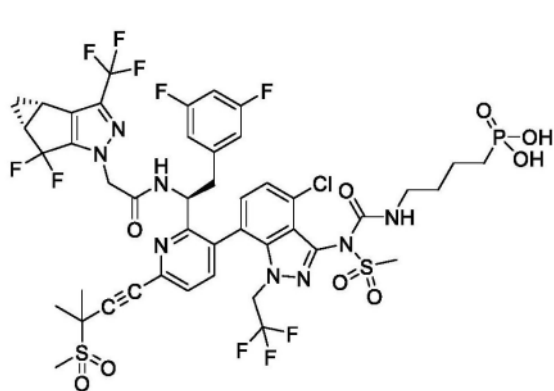
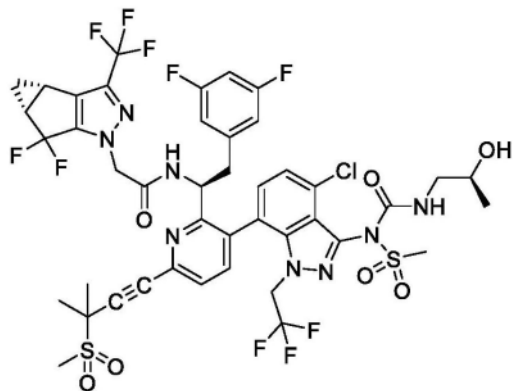
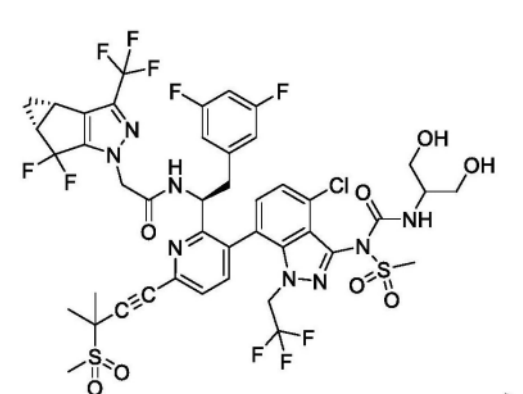
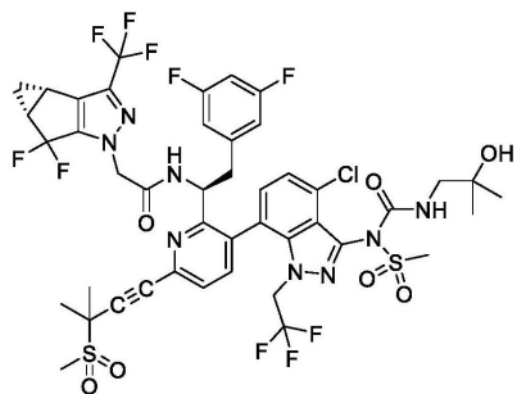
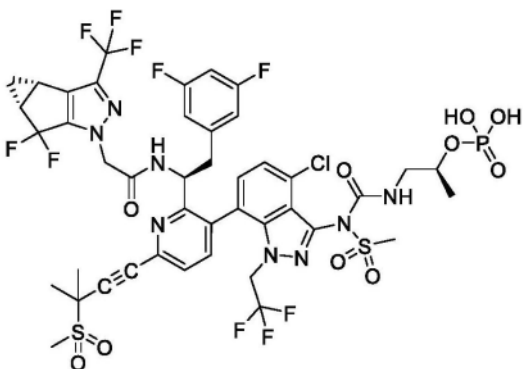
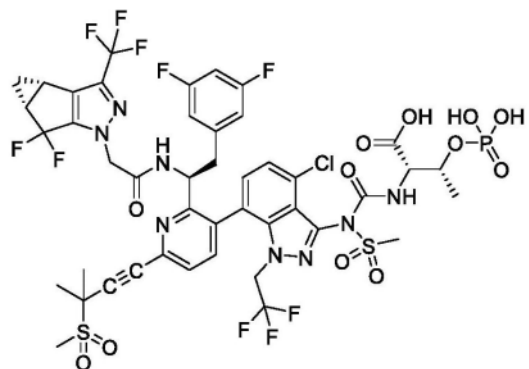
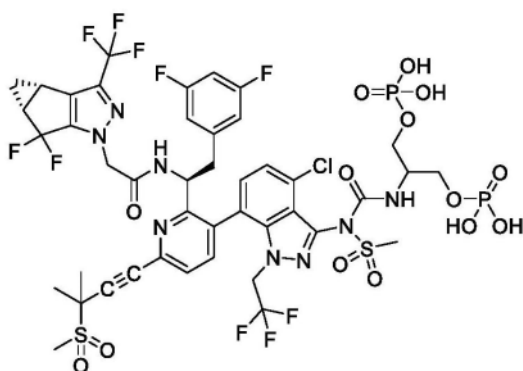
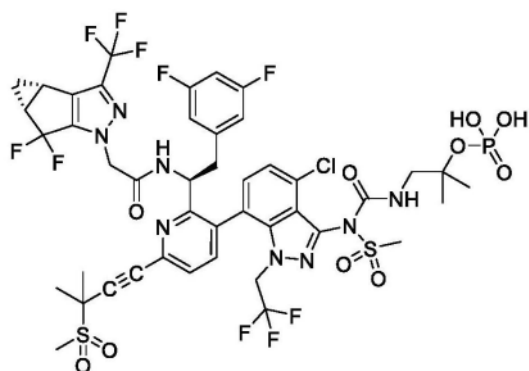
或其药学上可接受的盐。

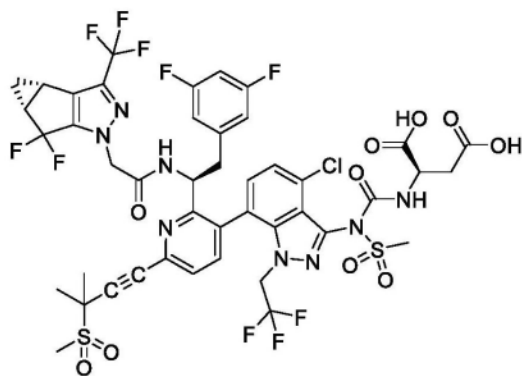
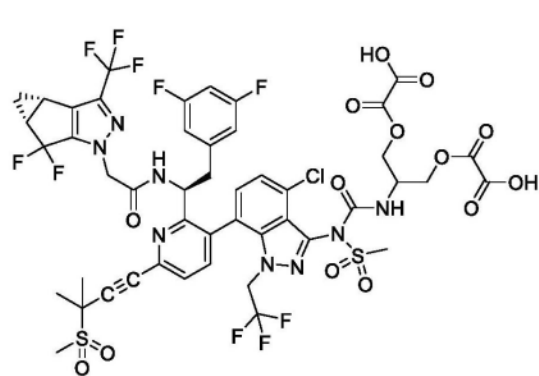
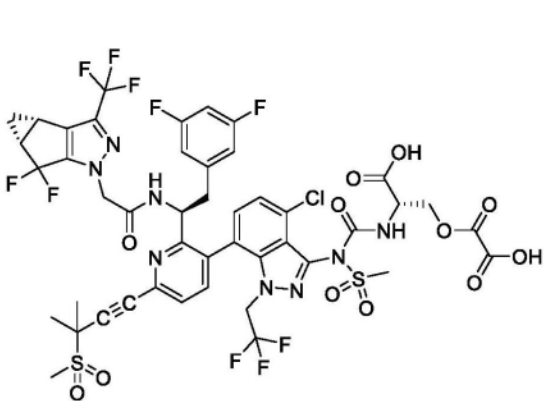
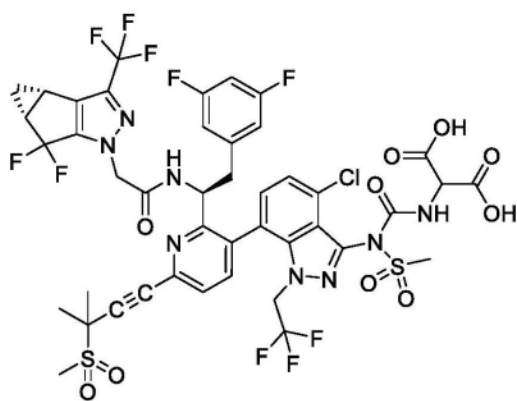
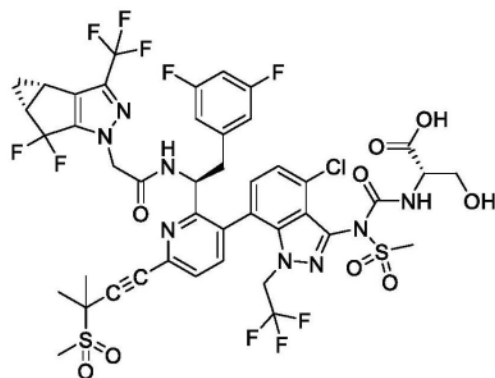
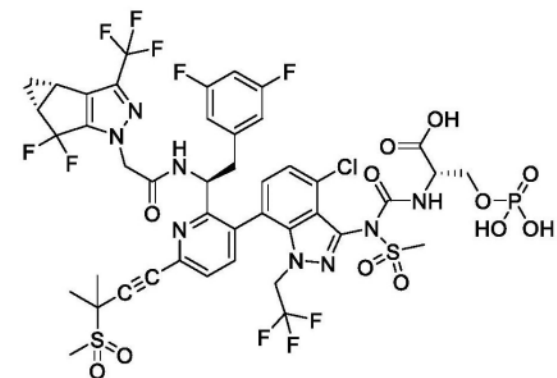
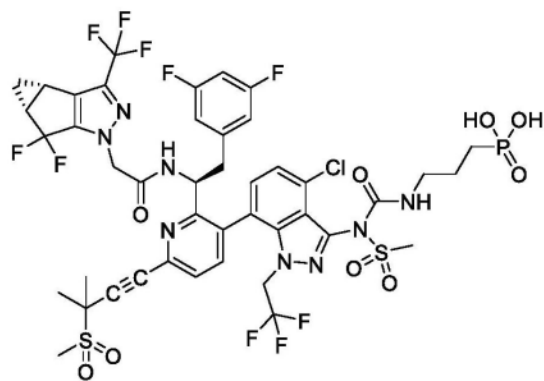
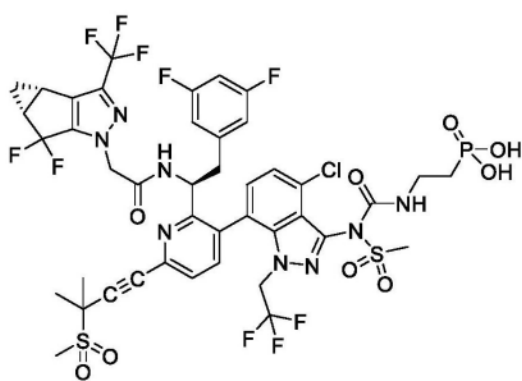
46. 一种化合物，所述化合物选自由

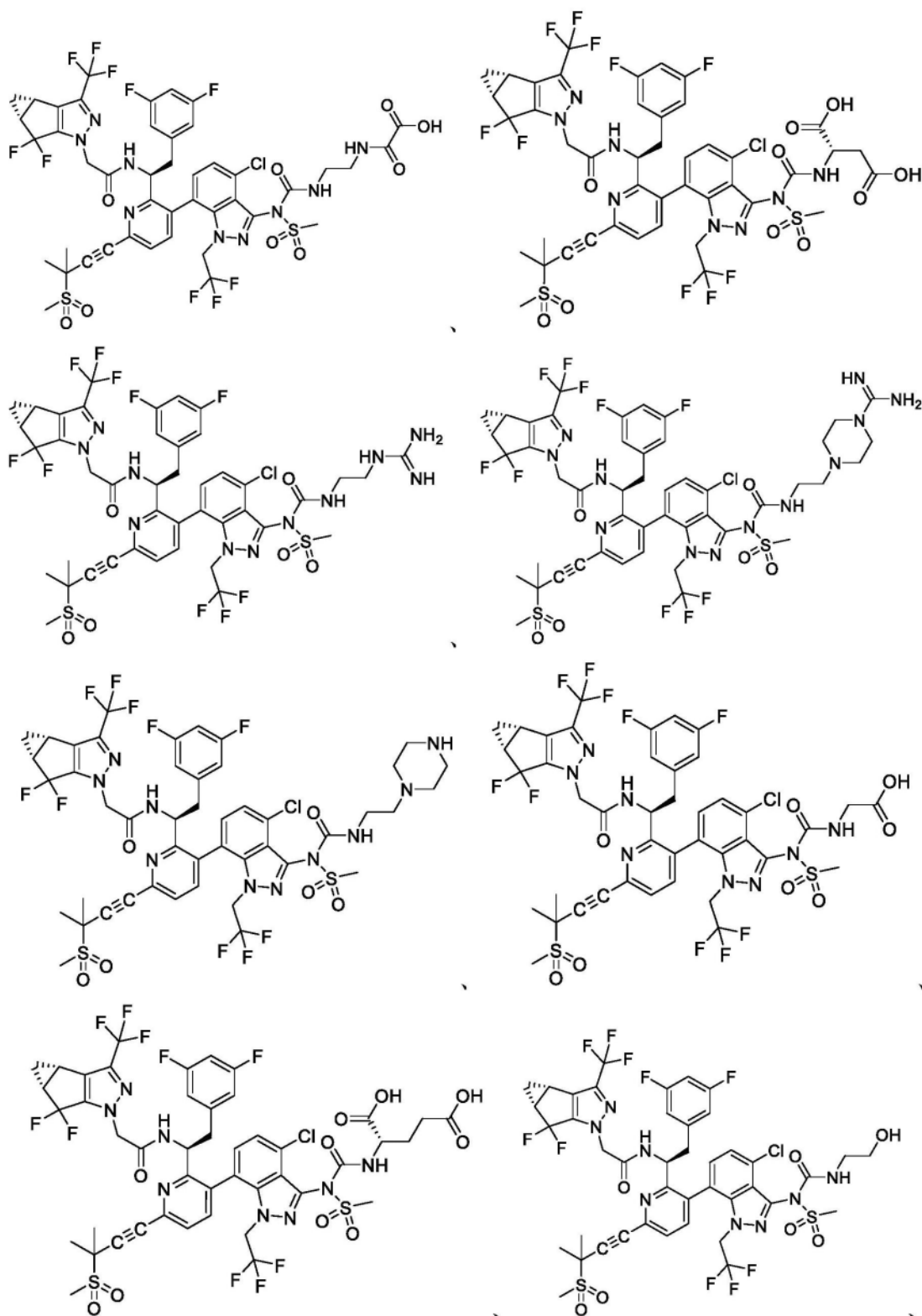


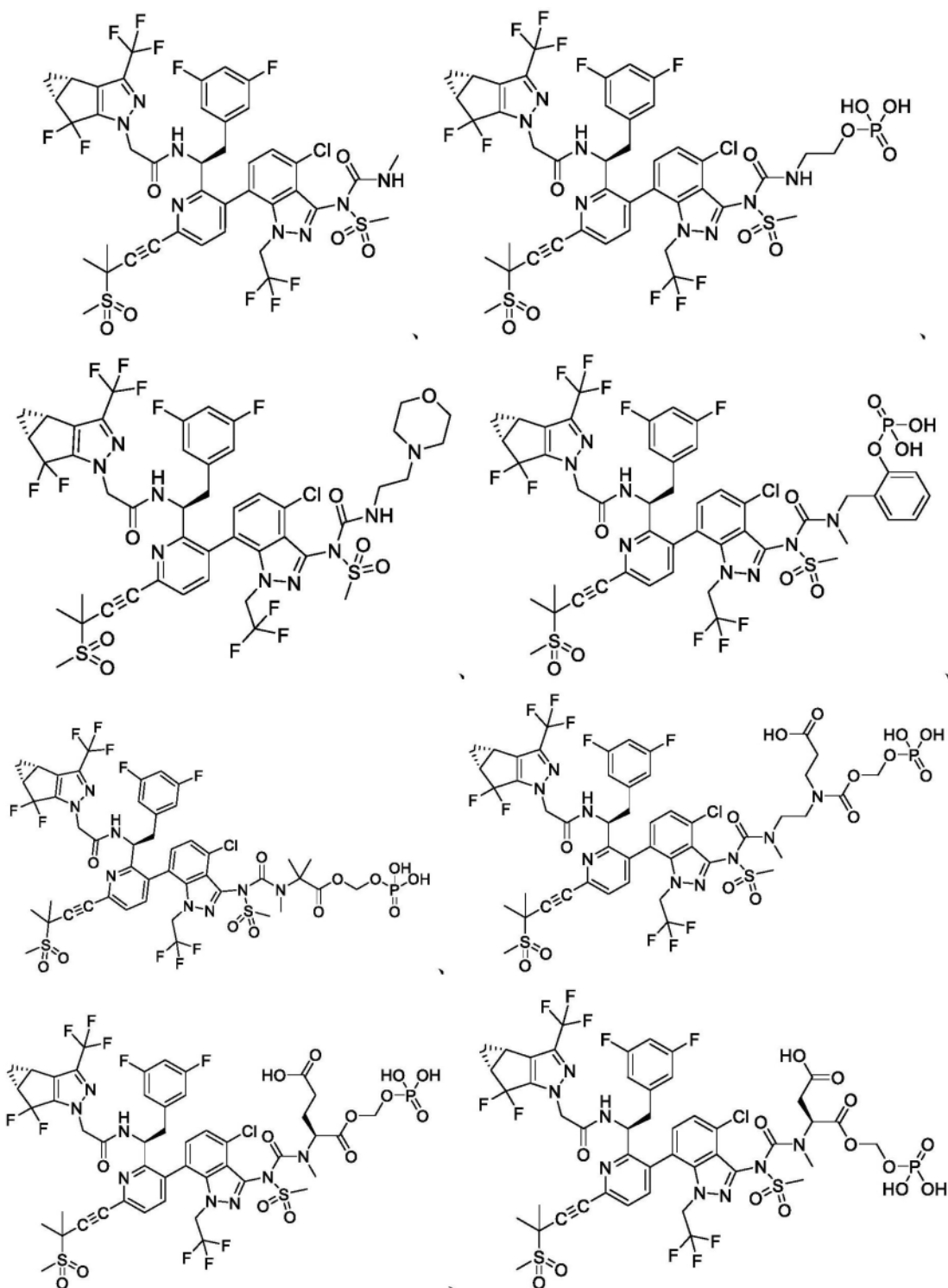
47. 一种化合物,所述化合物选自由

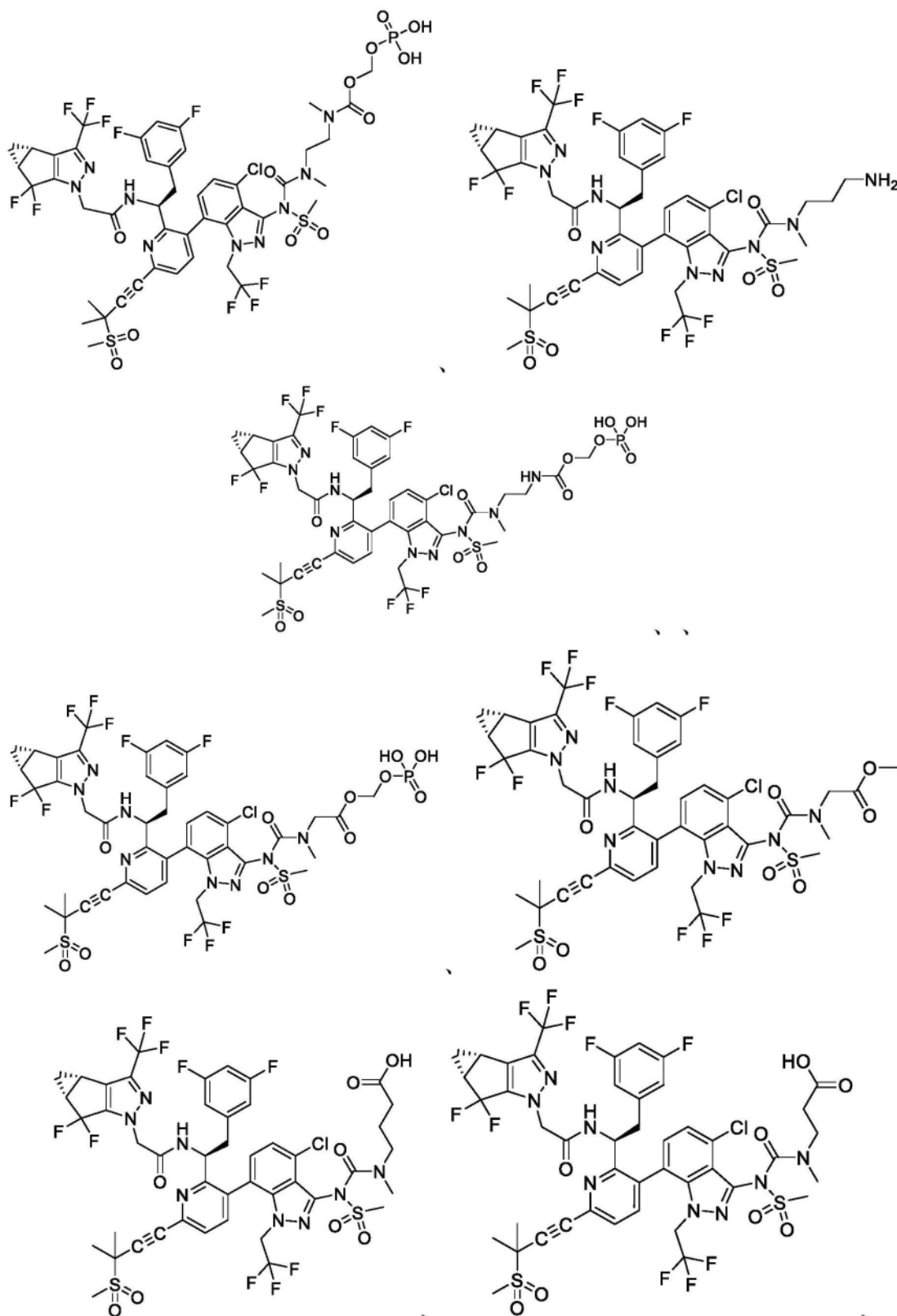


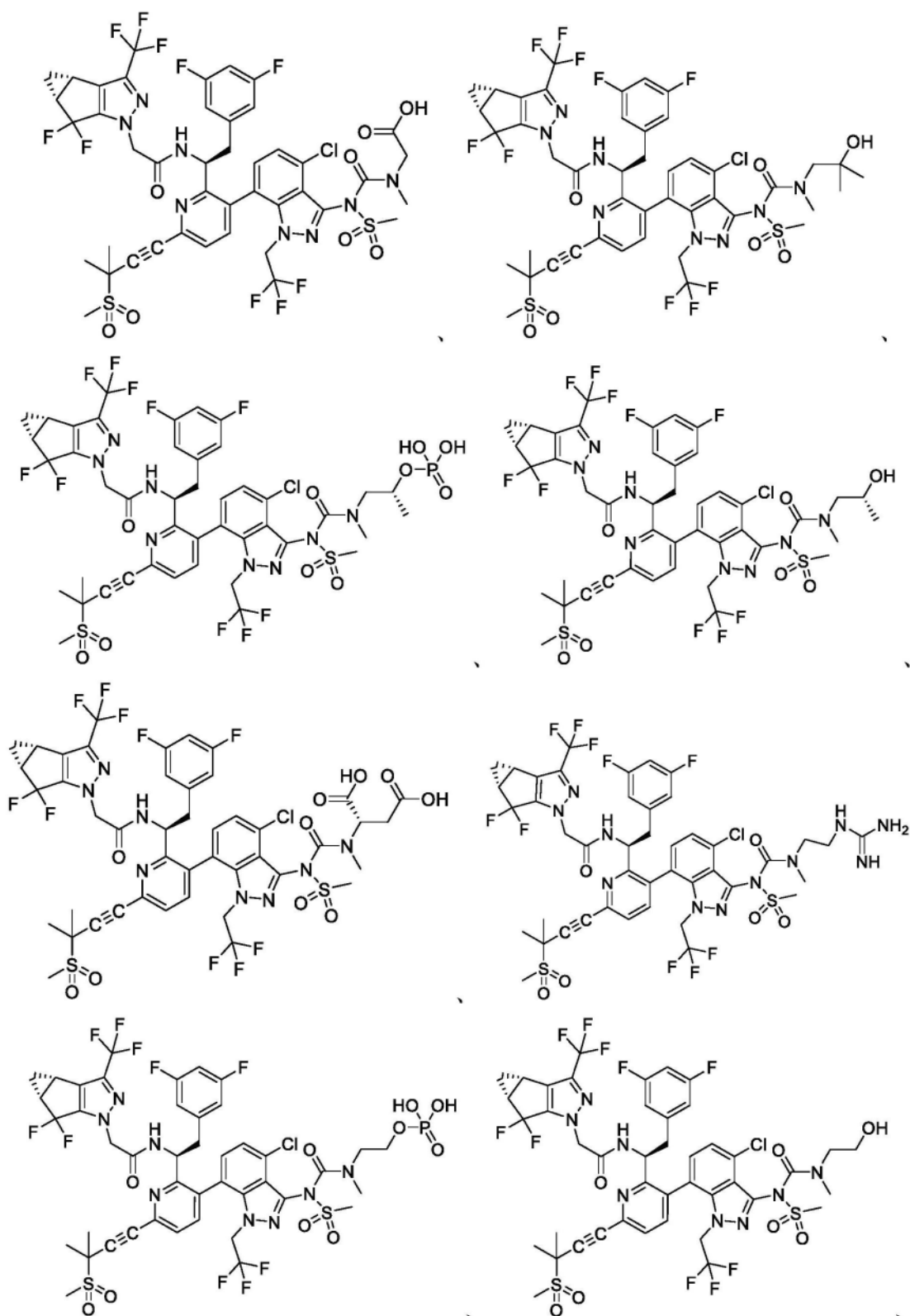


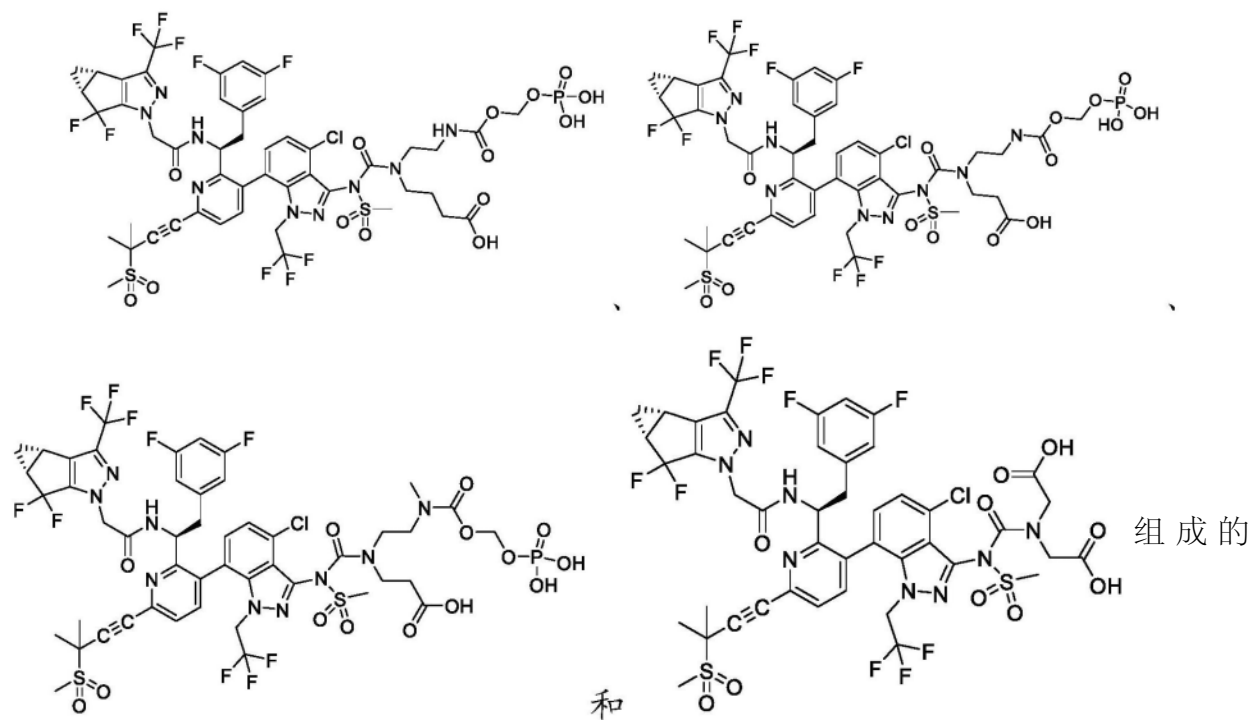








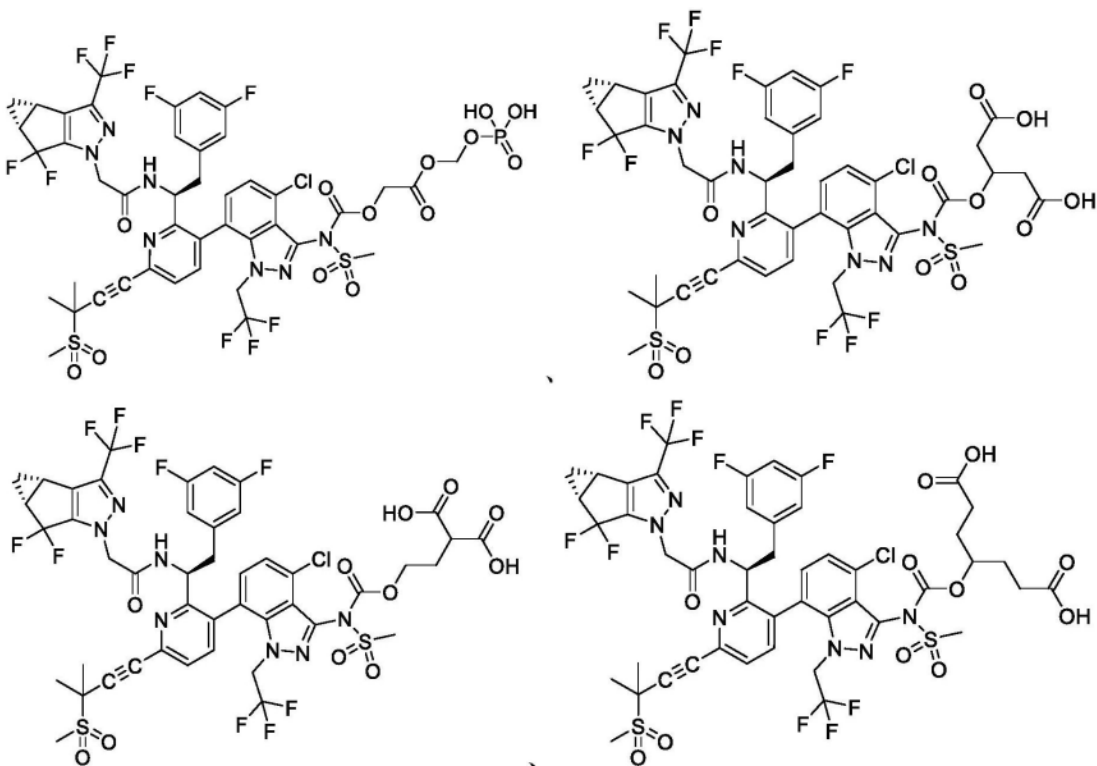


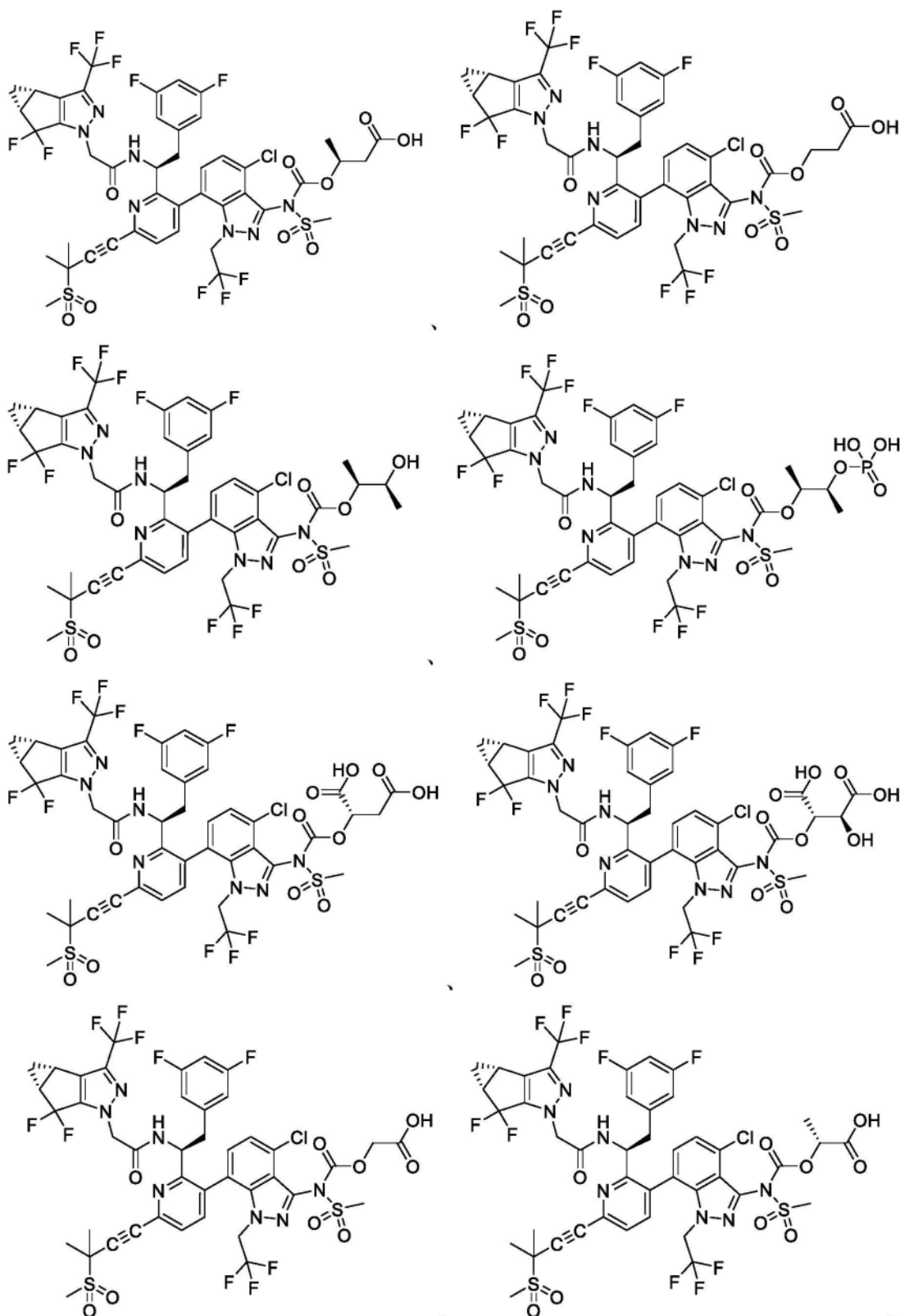


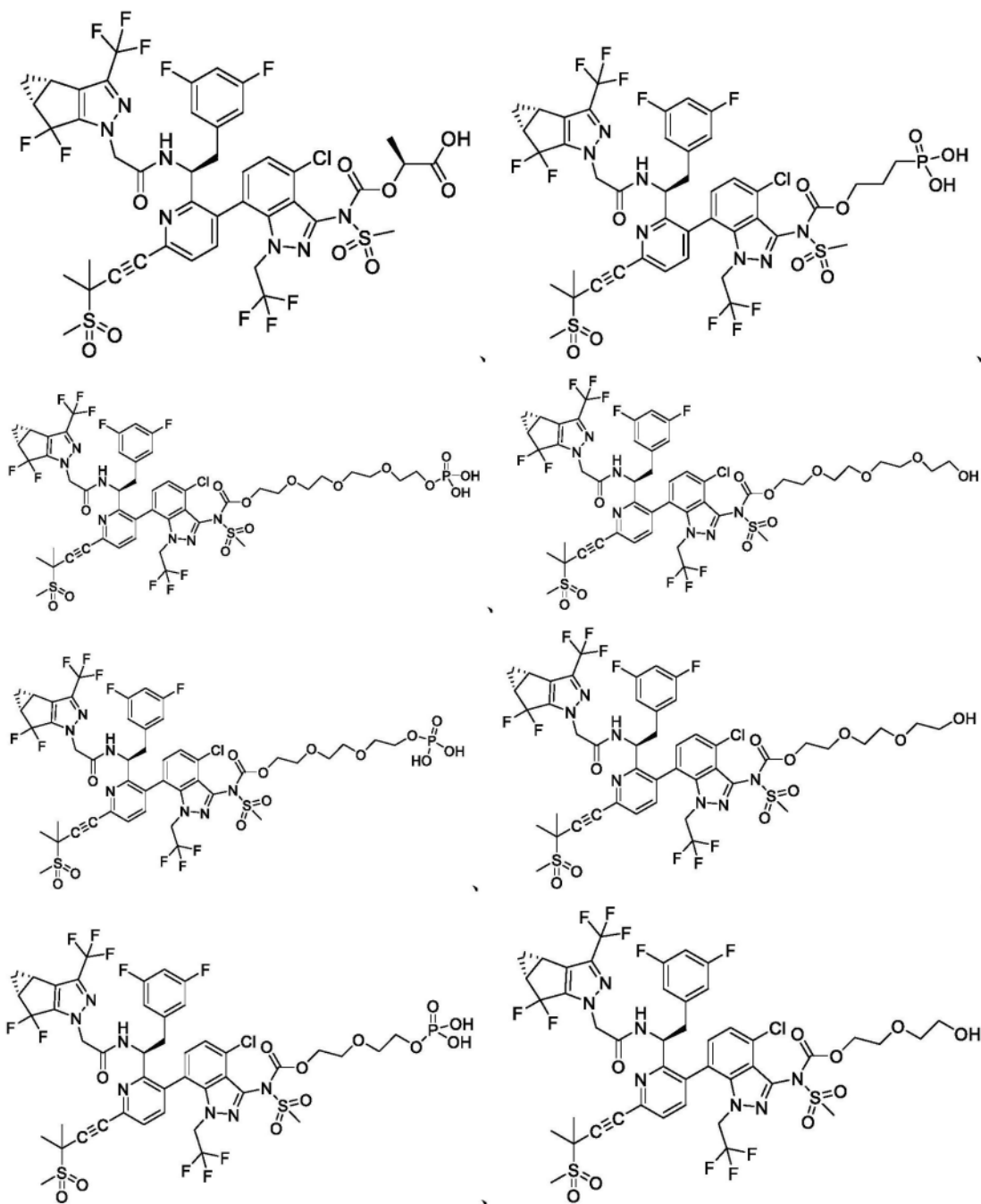
组，

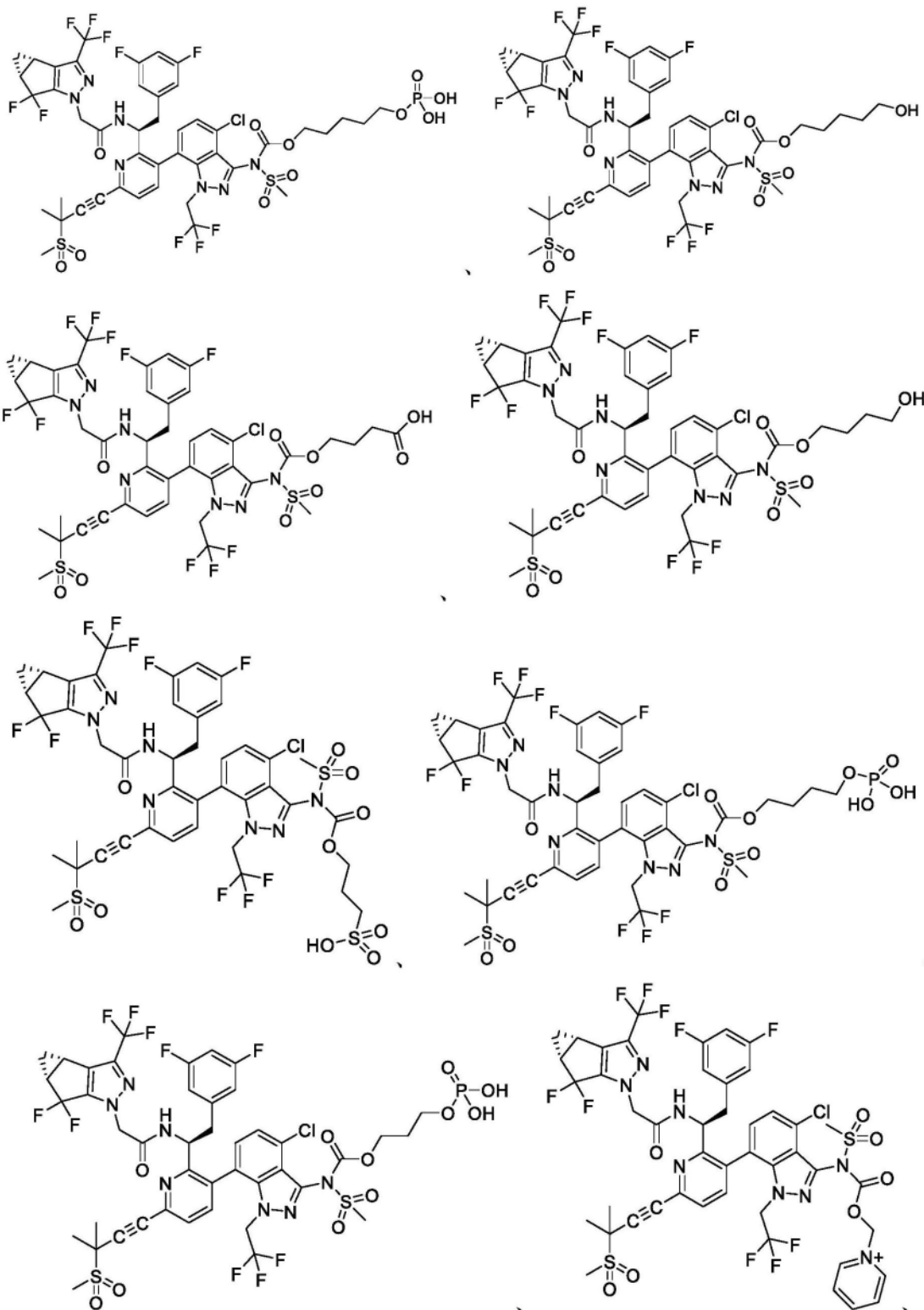
或其药学上可接受的盐。

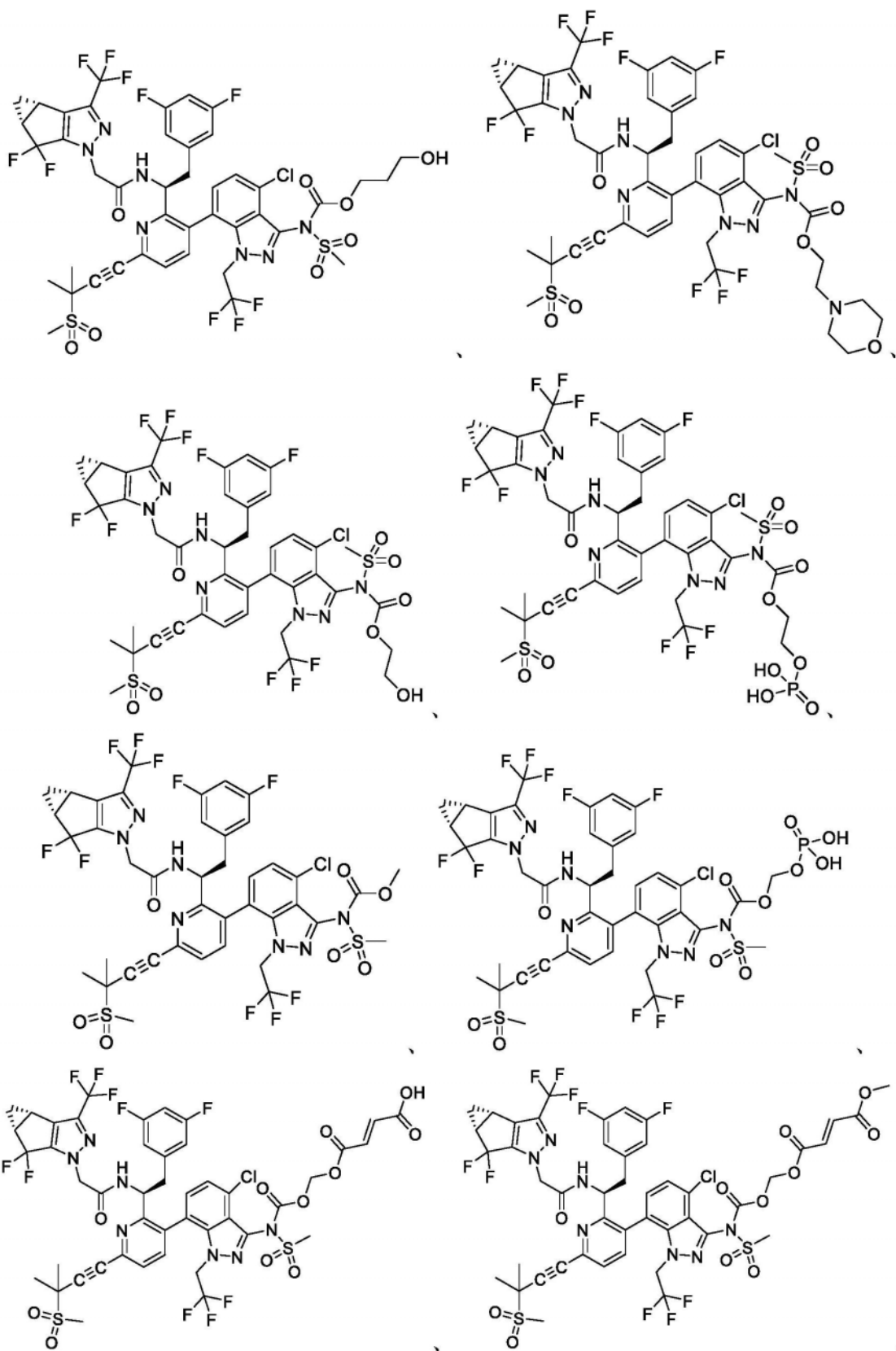
48. 一种化合物，所述化合物选自自由

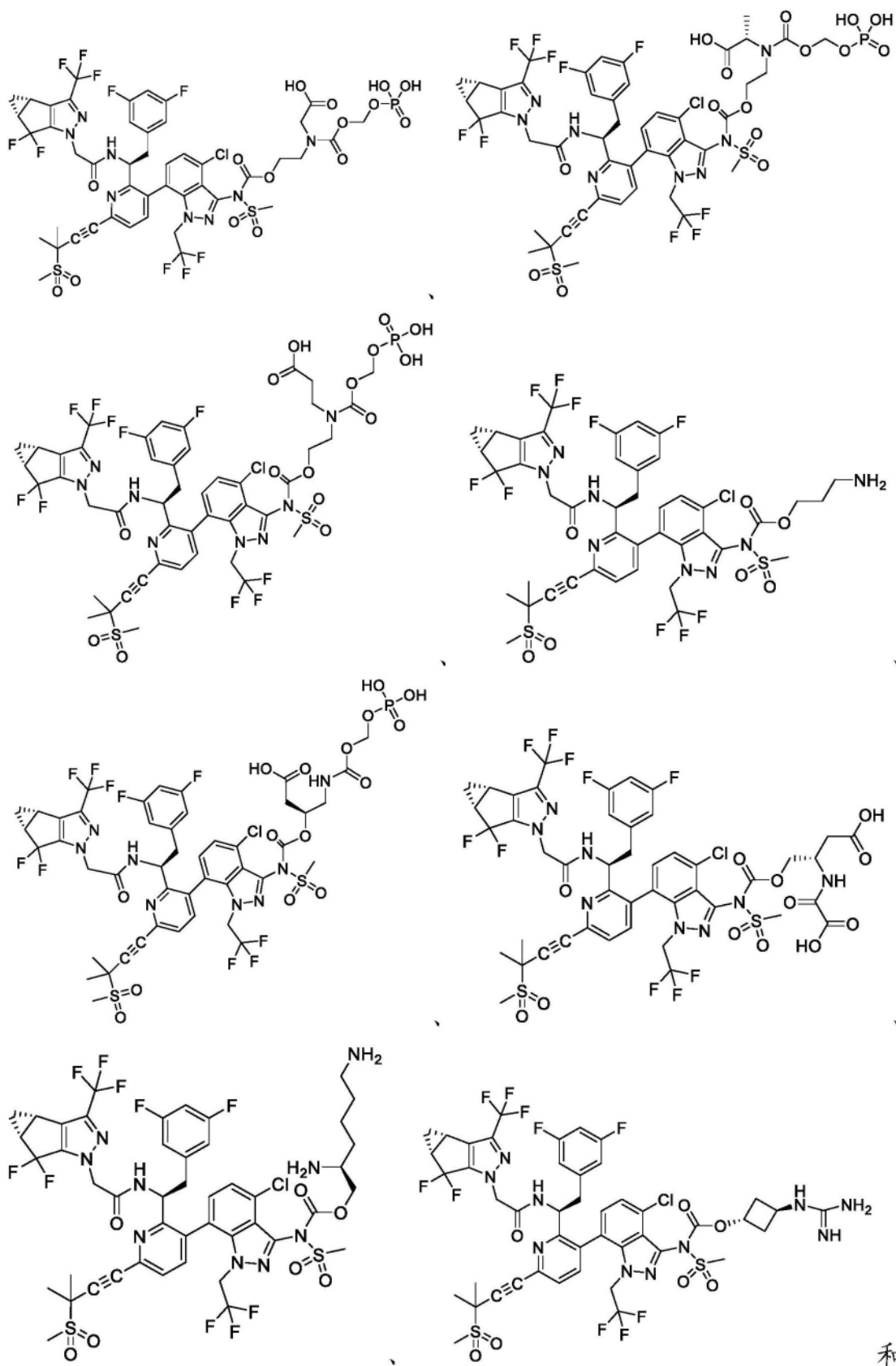


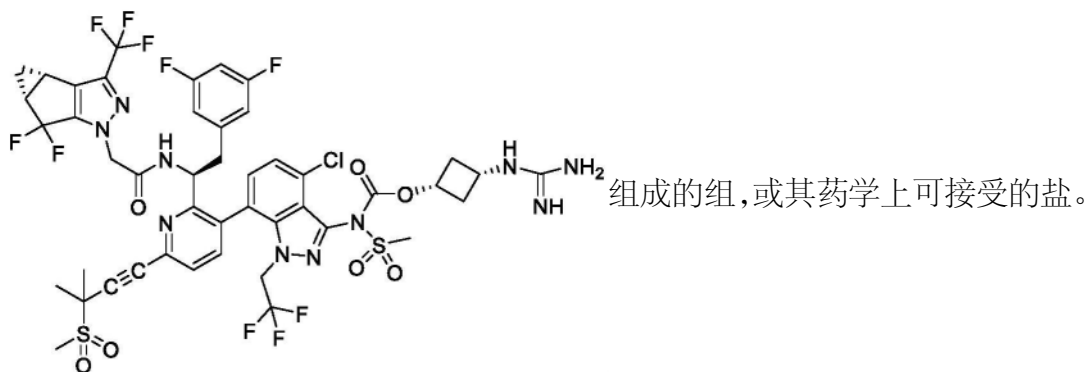




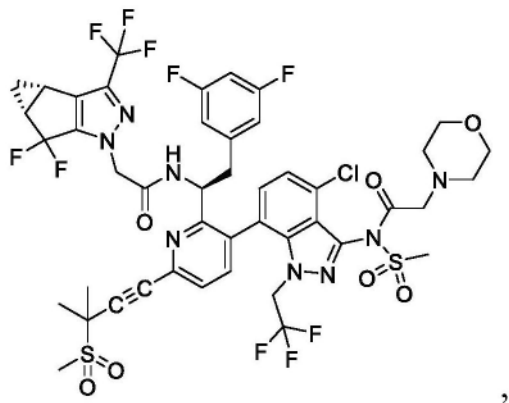






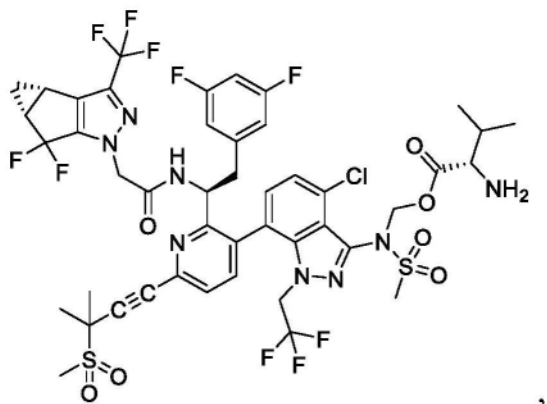


49. 一种化合物, 所述化合物是



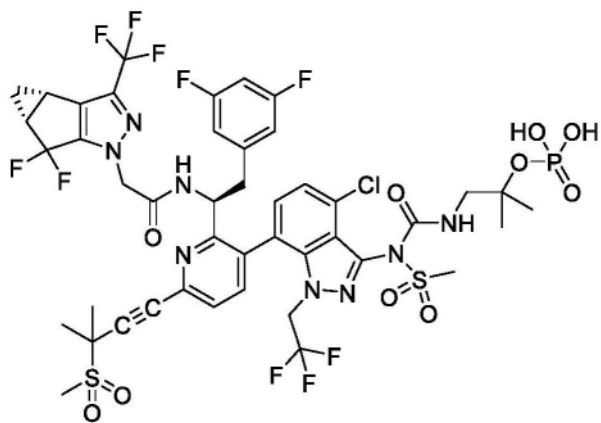
或其药学上可接受的盐。

50. 一种化合物, 所述化合物是



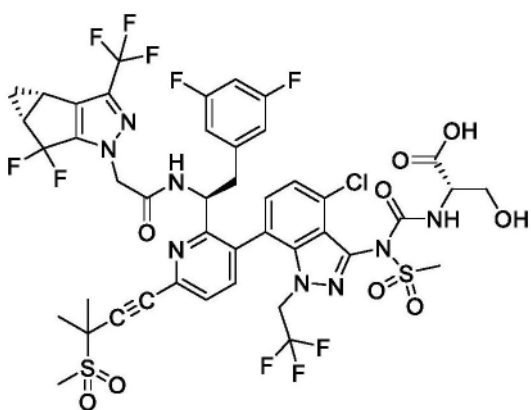
或其药学上可接受的盐。

51. 一种化合物, 所述化合物是



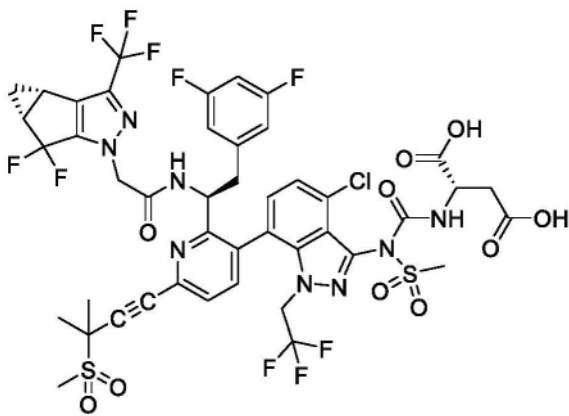
或其药学上可接受的盐。

52. 一种化合物, 所述化合物是



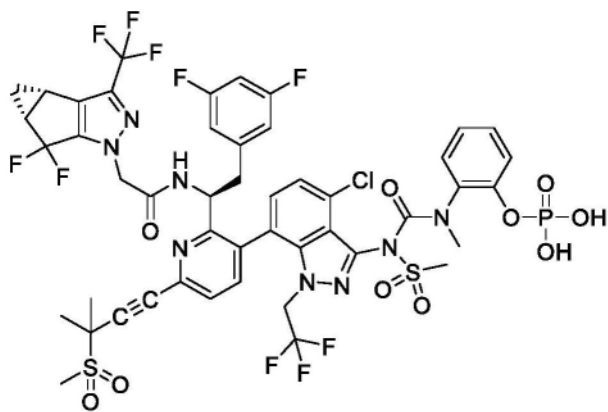
或其药学上可接受的盐。

53. 一种化合物, 所述化合物是



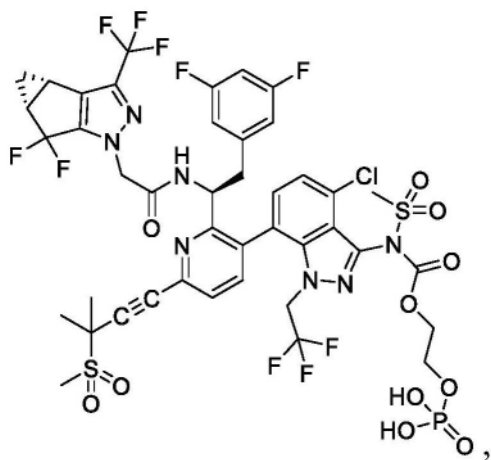
或其药学上可接受的盐。

54. 一种化合物, 所述化合物是



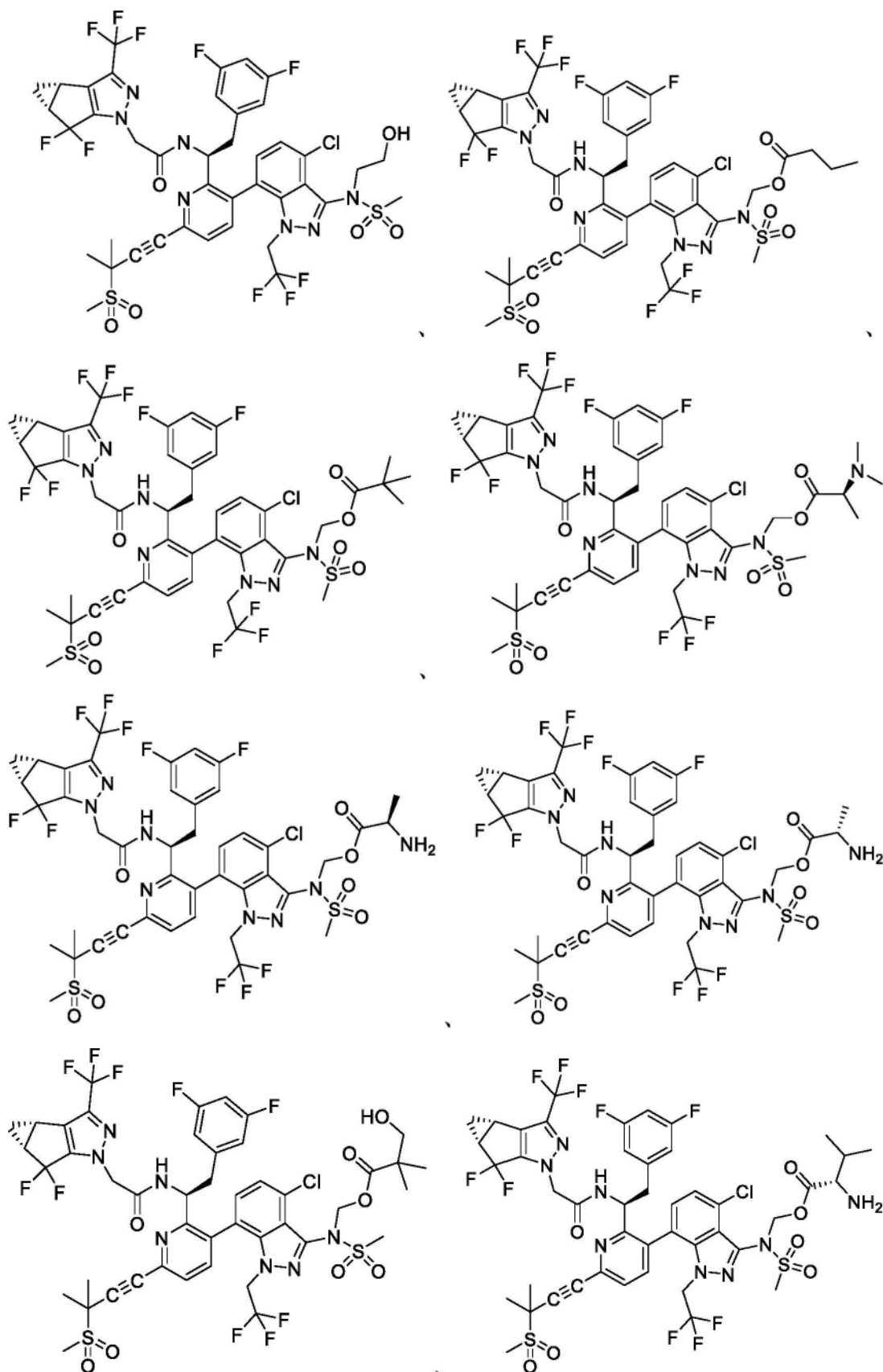
或其药学上可接受的盐。

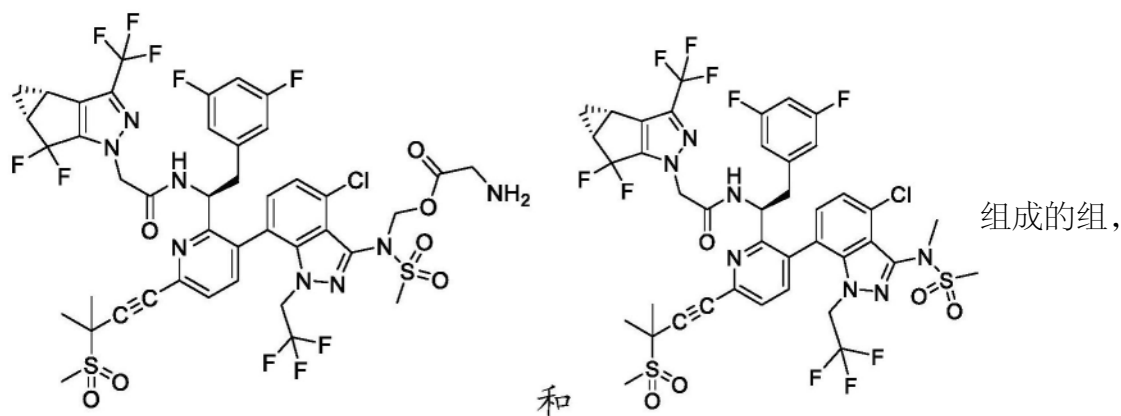
55. 一种化合物, 所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

56. 一种化合物, 所述化合物选自由





或其药学上可接受的盐。

57. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1至56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

58. 根据权利要求57所述的药物组合物, 所述药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

59. 根据权利要求58所述的药物组合物, 其中所述附加治疗剂选自由以下项组成的组: 用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

60. 根据权利要求58至59中任一项所述的药物组合物, 其中所述附加治疗剂选自由以下项组成的组: 用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、

双特异性抗体、“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

61. 根据权利要求58至60中任一项所述的药物组合物,其中所述附加治疗剂选自由以下项组成的组:度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

62. 一种治疗或预防有需要的患者中的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至56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57至61中任一项所述的药物组合物。

63. 一种治疗经历过多治疗的患者的免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1至56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57至61中任一项所述的药物组合物。

64. 根据权利要求62至63中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂或它们的药学上可接受的盐。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酸顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酸内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

66. 根据权利要求64至65中任一项所述的方法,其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K

抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

67. 根据权利要求64至66中任一项所述的方法, 其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组: 度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

68. 根据权利要求62至67中任一项所述的方法, 其中所述患者是人类。

69. 一种治疗有效量的根据权利要求1至56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57至61中任一项所述的药物组合物, 用于在治疗中使用。

70. 根据权利要求1至56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57至61中任一项所述的药物组合物, 用于在治疗或预防有需要的患者的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法中使用, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物。

71. 根据权利要求1至56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57至61中任一项所述的药物组合物, 用于在治疗经历过治疗的患者的患者的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法中使用, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的所述化合物或其药学上可接受的盐或所述药物组合物。

72. 根据权利要求70至71中任一项所述的用途, 其中所述方法还包括施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂或它们药学上可接受的盐。

73. 根据权利要求72所述的用途, 其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组: 用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰

内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

74. 根据权利要求72至73中任一项所述的用途, 其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组: 用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

75. 根据权利要求72至74中任一项所述的用途, 其中所述一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组: 度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

76. 根据权利要求70至75中任一项所述的用途, 其中所述患者是人类。

HIV病毒感染的治疗性化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年12月3日提交的美国临时申请号63/285,745的权益,该美国临时申请的全部内容特此通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开整体涉及新颖化合物和包含所述化合物的药物组合物,用于在预防或防止逆转录病毒科病毒感染中使用,包括由人类免疫缺陷病毒(HIV)导致的感染。本公开还涉及制备所述化合物的方法和所述化合物。

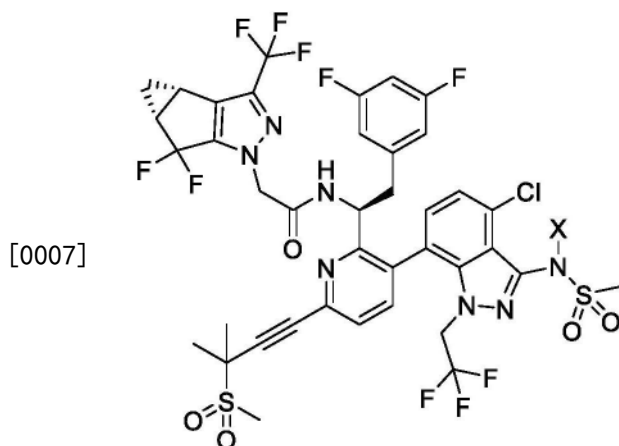
背景技术

[0004] 包含逆转录病毒科的正单链RNA病毒包括引起许多人类和动物疾病的正逆转录病毒亚科(Orthoretrovirinae)和 α 逆转录病毒(Alpharetrovirus)、 α 逆转录病毒(Betaretrovirus)、 γ 逆转录病毒(Gammaretrovirus)、 δ 逆转录病毒(Deltaretrovirus)、 ϵ 逆转录病毒(Epsilonretrovirus)、慢病毒(Lentivirus)和泡沫病毒(Spumavirus)属的那些。在慢病毒中,人类中的HIV-1感染导致T辅助细胞的耗竭和免疫功能障碍,从而产生免疫缺陷并且易受机会性感染。用高效抗逆转录病毒疗法(HAART)治疗HIV-1感染已被证明在降低病毒载量和显著延缓疾病进展方面是有效的(Hammer, S.M., 等人; JAMA 2008, 300:555-570)。然而,这些治疗可能导致出现对当前疗法有抗性的HIV毒株(Taiwo, B., International Journal of Infectious Diseases 2009, 13:552-559; Smith, R.J. 等人, Science 2010, 327:697-701)。因此,迫切需要发现对新出现的抗药性HIV变体有活性的新抗逆转录病毒剂。

[0005] 在HIV疗法和治疗领域中同样关注的是向患者提供具有改善的药代动力学性质的方案,包括例如增强的效力、长效药代动力学、低溶解度、低清除率和/或其他性质。虽然目前用于治疗HIV的方案已经取得了足够的进展,患者不再需要一天多次服用多种药丸,但如今的患者仍然需要在可预见的寿命中每天服用药丸。因此,具有需要患者每天少于一次服药(例如每隔几天一次、每周一次、每隔一周一次、每月一次等)或每天、每周、每月或更长时间服用较小有效剂量药物的HIV疗法将是有益的。

发明内容

[0006] 在一个实施方案中,本文提供式I的化合物,



式 I

[0008] 或其药学上可接受的盐,

[0009] 其中

[0010] X为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-(C_{1-6}\text{烷基})OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)C_{1-10}\text{烷基}$,

[0011] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,

[0012] 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-

[0013] CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0014] 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0015] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0016] R^3 为 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)NR^{3b}R^{3b}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_2NR^{3b}R^{3b}$ 或 $-S(O)_2OR^{3a}$;

[0017] R^{3a} 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$;

[0018] 每个 R^{3b} 独立地为 R^d 或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$;

[0019] R^4 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0020] R^5 为H、 C_{1-6} 烷基或8至10元稠合双环杂芳基,

[0021] 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代,

[0022] 其中所述8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5b} 的基团取代;

[0023] 每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基或8至10元稠合双环杂芳基,

[0024] 其中所述4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0025] 每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0026] R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基，

[0027] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代：-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和-OC(O)(C_{2-6} 亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基，

[0028] 其中所述 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0029] 每个 R^a 独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

[0030] 每个 R^b 独立地为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-C(O)C(O)OR⁷、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸或-S(O)₂OR⁷；

[0031] 每个 R^c 独立地为-OR⁷、-OC(O)R⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-(O(C_{1-4} 烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁷、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸或-NR⁸S(O)₂R⁷；

[0032] 每个R⁷独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0033] 每个R^{7a}独立地为H、-P(O)(OH)₂或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0034] 每个R⁸独立地为H、 R^d 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0035] 每个R^{8a}独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

[0036] 每个R^d独立地为-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹⁰、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR¹⁰R¹⁰或-S(O)₂OR⁹；

[0037] 每个R^e独立地为-OR⁹、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰、-N⁺R¹⁰R¹⁰R^{10a}、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰或-NR¹⁰S(O)₂R⁹；

[0038] 每个R⁹独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代；

[0039] 每个R¹⁰独立地为H、 R^f 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代；

[0040] 每个R^{10a}独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

[0041] 每个R^f独立地为-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹¹、-C(O)C(O)OR¹¹、-C(=NR^{11a})(NR¹¹R¹¹)、-S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹¹或-S(O)₂OR¹¹；

[0042] 每个R^g独立地为-OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹¹、-N⁺R¹¹R¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(O)R¹¹、-NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹、-NR¹¹C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(=NR^{11a})NR¹¹R¹¹或-NR¹¹S(O)₂R¹¹；

[0043] 每个R¹¹独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、

CN、卤素、-COOH和R^a的基团取代；

[0044] 每个R^{11a}独立地为H或C₁₋₃烷基；

[0045] n为1、2、3、4或5；

[0046] 其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子；

[0047] 其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子，并且

[0048] 其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

[0049] 在一个实施方案中，本文提供了一种药物组合物，该药物组合物包含本文提供的治疗有效量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。

[0050] 在一个实施方案中，本文提供了一种治疗或预防有需要的患者中的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法，该方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物。

[0051] 在一个实施方案中，本文提供了一种治疗经历过多治疗的患者的患者的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法，该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物。

[0052] 在一个实施方案中，本文提供了一种本文提供的治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗中使用。

[0053] 在一个实施方案中，本文提供了一种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗或预防有需要的患者中的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法中使用，该方法包括向该患者施用治疗有效量的该化合物或其药学上可接受的盐或该药物组合物。

[0054] 在一个实施方案中，本文提供了一种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗经历过多治疗的患者的患者的人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法中使用，该方法包括向该患者施用治疗有效量的该化合物或其药学上可接受的盐或该药物组合物。

具体实施方式

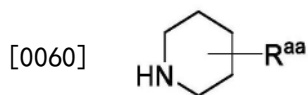
[0055] I. 定义

[0056] 进行以下描述时应理解，本公开被认为是所要求保护的主题的例证并且不旨在将所附权利要求限制于所说明的具体实施方案。本公开通篇使用的标题是为了方便而提供的，并且不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下例示的实施方案可与在任何其他标题下例示的实施方案组合。

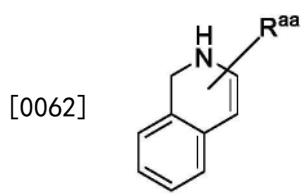
[0057] 除非另有定义，否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。必须注意的是，如本文和所附权利要求中所使用的，单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物，除非上下文另有明确规定。因此，例如，提及“化合物”包括多种此类化合物，并且提及“测定”包括参考本领域技术人员已知的一种或多种测定和其等同物，等等。

[0058] 如本公开中所用，以下词语、短语和符号通常旨在具有如下所述的含义，除非使用它们的上下文另有指示。

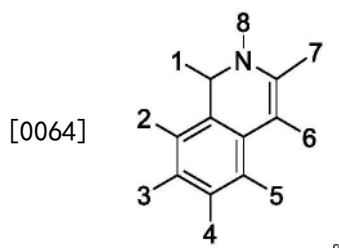
[0059] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于指示取代基的附接点。例如, -CONH₂通过碳原子连接。化学基团前端或末端的破折号是为了方便;可在没有个或多个破折号的情况下描绘化学基团,而不会丧失其普通含义。通过结构中的线绘制的波浪线指示基团的附接点。除非化学或结构需要,否则不由书写或命名化学基团的顺序指示或暗示方向性。从环(包括稠环、桥环或螺环环系)的中心引出的实线指示环上的取代基的连接点可在任何环原子处。例如,以下结构中的R^{aa}可连接到五个碳环原子中的任一个碳环原子,或R^{aa}可替代连接到氮环原子的氢:



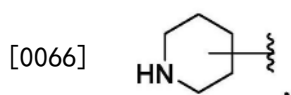
[0061] 又如,以下结构中的R^{aa}:



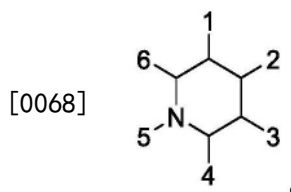
[0063] R^{aa}可连接到以下所示的任何编号位置:



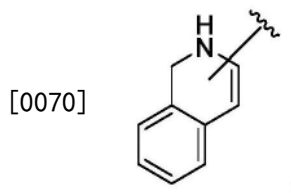
[0065] 从环(包括稠环、桥环或螺环环系)的中心引出的实线指示环系与化合物的其余部分的连接点可在稠环、桥环或螺环环系的任何环原子处。例如,在以下结构中:



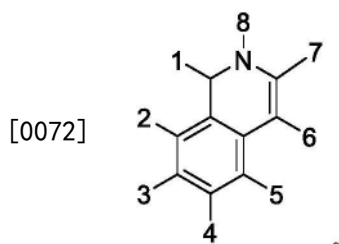
[0067] 单环杂环基可在以下所示的任何编号位置处连接到化合物的其余部分:



[0069] 又如,在以下稠合双环杂环结构中,



[0071] 稠合双环杂环基可在以下所示的任何八个编号位置处连接到化合物的其余部分:



[0073] 前缀“C_{u-v}”指示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”指示烷基基团具有1至6个碳原子。同样,术语“x-y元”环(其中x和y是数值范围,诸如“3至12元杂环基”)是指含有x-y个原子(即3-12个)的环,其中至多80%可以是杂原子,诸如N、O、S、P,并且剩余的原子是碳。

[0074] 而且,可使用或可不使用某些常用的另选化学名称。例如,二价基团(诸如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等)也可分别称为“亚烷基”基团或“亚芳基”基团。

[0075] “本文公开的化合物”或“本公开的化合物”或“本文提供的化合物”或“本文描述的化合物”是指式I的化合物。还包括实施例1至137的具体化合物。

[0076] 本文提及的“约”值或参数包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示量 $\pm 10\%$ 。在其他实施方案中,术语“约”包括指示量 $\pm 5\%$ 。在某些其他实施方案中,术语“约”包括指示量 $\pm 1\%$ 。此外,术语“约X”包括对“X”的描述。

[0077] “烷基”是指无支链或支链的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,C₁₋₂₀烷基)、1至12个碳原子(即,C₁₋₁₂烷基)、1至8个碳原子(即,C₁₋₈烷基)、1至6个碳原子(即,C₁₋₆烷基)、1至4个碳原子(即,C₁₋₄烷基)、1至3个碳原子(即,C₁₋₃烷基)或1至2个碳原子(即,C₁₋₂烷基)。烷基基团的示例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基由化学名称命名或通过分子式鉴定时,可涵盖具有该碳数的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即-(CH₂)₃CH₃)、仲丁基(即-CH(CH₃)CH₂CH₃)、异丁基(即-CH₂CH(CH₃)₂)和叔丁基(即-C(CH₃)₃);并且“丙基”包括正丙基(即(CH₂)₂CH₃)和异丙基(即-CH(CH₃)₂)。

[0078] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2至20个碳原子(即,C₂₋₂₀烯基)、2至8个碳原子(即,C₂₋₈烯基)、2至6个碳原子(即,C₂₋₆烯基)或2至4个碳原子(即,C₂₋₄烯基)的脂族基团。烯基基团的示例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0079] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2至20个碳原子(即,C₂₋₂₀炔基)、2至8个碳原子(即,C₂₋₈炔基)、2至6个碳原子(即,C₂₋₆炔基)或2个至4个碳原子(即,C₂₋₄炔基)的脂族基团。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0080] “亚烷基”是指二价且无支链的饱和烃链。如本文所用,亚烷基具有1至20个碳原子(即,C₁₋₂₀亚烷基)、1至12个碳原子(即,C₁₋₁₂亚烷基)、1至8个碳原子(即,C₁₋₈亚烷基)、1至6个碳原子(即,C₁₋₆亚烷基)、1至4个碳原子(即,C₁₋₄亚烷基)、1至3个碳原子(即,C₁₋₃亚烷基)或1至2个碳原子(即,C₁₋₂亚烷基)。亚烷基基团的示例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基。在一些实施方案中,亚烷基任选地被烷基基团取代。取代的亚烷基基团的示例包括-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂CH(CH₂CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂CH₂-、-CH(CH₃)

$\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。

[0081] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基基团的示例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。“卤代烷氧基”是指如上文所定义的烷氧基基团,其中一个或多个氢原子被卤素替代。

[0082] “酰基”是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}$,其中R为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;它们中的每一者能够任选地被取代,如本文所定义。酰基的示例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0083] “酰氨基”是指“C-酰氨基”基团(其是指基团 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$)和“N-酰氨基”基团(其是指基团 $-\text{NR}^y\text{C}(=\text{O})\text{R}^z$),其中 R^y 和 R^z 独立地选自自由氢、烷基、芳基、卤代烷基、杂芳基、环烷基或杂环基组成的组;它们中的每一者能够任选地被取代。

[0084] “氨基”是指基团 $-\text{NR}^y\text{R}^z$,其中 R^y 和 R^z 独立地选自自由以下项组成的组:氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;它们中的每一者能够任选地被取代。

[0085] “芳基”是指具有单个环(例如单环)或包含稠合系统的多个环(例如双环或三环)的芳香族碳环基团。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基)、6至12个碳环原子(即, C_{6-12} 芳基)或6至10个碳环原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的示例包括苯基、萘基、茚基和蒽基。然而,芳基不涵盖以下定义的杂芳基或以任何方式与其重叠。如果一个或多个芳基基团与杂芳基环稠合,则所得环系为杂芳基。

[0086] “氰基”或“甲腈”是指基团 $-\text{CN}$ 。

[0087] “环烷基”是指具有单个环或包括稠合、桥连和螺环系的多个环的饱和或部分饱和环状烷基基团。术语“环烷基”包括环烯基基团(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即, C_{3-20} 环烷基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 环烷基)、3至10个环碳原子(即, C_{3-10} 环烷基)、3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 环烷基)或3至6个环碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0088] “桥连”是指环稠合,其中环上的非相邻原子通过二价取代基(诸如亚烷基基团,含有一个或两个杂原子的亚烷基基团)或单个杂原子连接。奎宁环基和金刚烷基是桥连环系的示例。

[0089] 术语“稠合”是指与相邻环结合的环。

[0090] “螺”是指通过两个键在同一碳原子处连接的环取代基。螺基团的示例包括1,1-二乙基环戊烷、二甲基-二氧戊环和4-苄基-4-甲基哌啶,其中环戊烷和哌啶分别是螺取代基。

[0091] “卤素”或“卤代基”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”是指如上文所定义的非支链或支链烷基基团,其中一个或多个氢原子被卤素替代。例如,在残基被多于一个卤素取代的情况下,可通过使用与连接的卤素部分的数目对应的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤代基基团取代的烷基,其可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的示例包括二氟甲基($-\text{CHF}_2$)和三氟甲基($-\text{CF}_3$)。

[0092] “杂亚烷基”是指具有一个、两个或三个选自NH、O或S的杂原子的二价且无支链的饱和烃链。如本文所用,杂亚烷基具有1至20个碳原子和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-20} 杂亚烷基);1至8个碳原子和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-8} 杂亚烷基);1至6个碳原子和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-6} 杂亚烷基);1至4个碳原子和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-4} 杂亚烷基);1至3个碳原子

和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-3} 杂亚烷基);或1至2个碳原子和一个、两个或三个选自NH、O和S的杂原子(即, C_{1-3} 杂亚烷基)。例如, CH_2O- 为 C_1 杂亚烷基并且 $-CH_2SCH_2-$ 为 C_2 杂亚烷基。亚杂烷基的示例包括 $-CH_2CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2SCH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 和 $-CH_2NHCH_2-$ 。在一些实施方案中,杂亚烷基任选地被烷基基团取代。取代的杂亚烷基基团的示例包括 $-CH(CH_3)N(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2OCH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH(CH_2CH_3)S-$ 、 $-CH_2NHC(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2SCH_2-$ 、 $-CH(CH_3)N(CH_3)CH(CH_3)O-$ 、 $-CH_2SC(CH_2CH_3)(CH_3)-$ 和 $-CH_2C(CH_2CH_3)_2NH-$ 。

[0093] “杂芳基”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的芳香族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1至20个碳环原子(即, C_{1-20} 杂芳基)、3至12个碳环原子(即, C_{3-12} 杂芳基)或3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂芳基);以及独立地选自氮、氧和硫的1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子。杂芳基基团的示例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0094] “杂环基”或“杂环”是指非芳香族环状烷基基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,除非另有指示,否则“杂环基”或“杂环”是指饱和或部分饱和的环,例如,在一些实施方案中,“杂环基”或“杂环”是指在指定的情况下部分饱和的环。术语“杂环基”或“杂环”包括杂环烯基基团(即具有至少一个双键的杂环基基团)。杂环基可以是单个环或多个环,其中该多个环可以是稠合的、桥连的或螺的。如本文所用,杂环基具有2至20个碳环原子(即, C_{2-20} 杂环基)、2至12个碳环原子(即, C_{2-12} 杂环基)、2至10个碳环原子(即, C_{2-10} 杂环基)、2至8个碳环原子(即, C_{2-8} 杂环基)、3至12个碳环原子(即, C_{3-12} 杂环基)、3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂环基)或3至6个碳环原子(即, C_{3-6} 杂环基);具有独立地选自氮、硫或氧的1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子。杂环基的示例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧戊环基、氮杂环丁烷基和吗啉基。如本文所用,术语“桥连-杂环基”是指在杂环基的两个不相邻原子上连接有一个或多个(例如1个或2个)具有至少一个杂原子的四元至十元环部分的四元至十元环部分,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,“桥连-杂环基”包括双环和三环环系。还如本文所用,术语“螺-杂环基”是指其中三元至十元杂环基具有一个或多个另外的环的环系,其中该一个或多个另外的环是三元至十元环烷基或三元至十元杂环基,其中该一个或多个另外的环的单个原子也是三元至十元杂环基的原子。螺-杂环基的示例包括双环和三环环系,诸如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。如本文所用,术语“杂环”、“杂环基”和“杂环”可互换使用。在一些实施方案中,杂环基被氧代基团取代。

[0095] “羟基”是指基团-OH。

[0096] “氧代基”是指基团(=O)或(O)。

[0097] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R^{bb},其中R^{bb}是烷基、卤代烷基、杂环基、环烷基、杂芳基或芳基。磺酰基的示例是甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

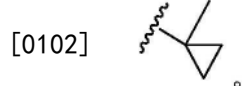
[0098] 除非另有指示,否则每当基团的图形表示终止于单键键合的氮原子时,该基团表示-NH基团。类似地,除非另有表达,否则根据本领域技术人员完成化合价或提供稳定性的知识,氢原子在必要时被暗示和认为存在。

[0099] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并

且描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况没有发生的实例。而且,术语“任选地取代的”意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子可能被除氢以外的部分替代,或可能不被除氢以外的部分替代。

[0100] 术语“取代的”意指指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个除氢以外的取代基替代,条件是不超过指定原子的正常价。该一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、胺基、酰氨基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤基、卤代烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、胍基、亚氨基、氧代基、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。通过定义具有无限附加的进一步取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不定结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,该取代的烷基自身被取代的芳基基团取代,该取代的芳基基团被取代的杂烷基基团进一步取代等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明,否则本文所述化合物中的连续取代的最大数目是三个。例如,具有两个其他取代的芳基基团的取代的芳基基团的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基基团)。此类不允许的取代模式是技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可描述本文所定义的其他化学基团。例如,术语“取代的芳基”包括但不限于“烷基芳基”。除非另有说明,否则其中基团被描述为任选地被取代的,这些基团的任何取代基本身是未被取代。

[0101] 在一些实施方案中,取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基和/或取代的杂芳基包括在环原子上具有取代基的环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基,该环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基与化合物的其余部分连接。例如,在以下部分中,环丙基被甲基基团取代:



[0103] 本文所公开的实施方案的化合物或它们的药学上可接受的盐可包括一个或多个不对称中心,并且因此可产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或针对氨基酸定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。本公开旨在包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如色谱法和分级结晶。用于制备/分离单独的对映体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在化合物包括E和Z几何异构体。同样,还旨在包括所有互变异构形式。当化合物以其手性形式表示的情况下,应当理解,该实施方案涵盖但不限于具体的非对映或对映体富集形式。当手性未被指定但存在时,应当理解,该实施方案涉及特定的非对映体或对映体富集形式;或此类化合物的外消旋或非外消旋混合物。如本文所用,“非外消旋混合物”是比例不为1:1的立体异构体的混合物。

[0104] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开设想了各种立体异构体和它们的混合物,并且包括“对映体”,其是指分子彼此为不可重叠的镜像的两个立体异构体。

[0105] “对映体”是一对立体异构体,其为彼此的不重叠镜像。一对对映体的1:1混合物为“外消旋”混合物。对映体的不同于1:1比率的混合物为“非外消旋”混合物。

[0106] “非对映体”是具有至少两个不对称原子但不是彼此镜像的立体异构体。

[0107] “互变异构体”是指从分子的一个原子到同一分子的另一原子的质子迁移。本公开包括本文提供的任何化合物的互变异构体。

[0108] 本文提供的化合物中的一些化合物以互变异构体形式存在。互变异构体彼此平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡存在。无论显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡的性质如何,本领域普通技术人员将理解化合物包括酰胺和亚氨酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物被理解为包括其亚氨酸互变异构体。同样,含亚氨酸的化合物被理解为包括其酰胺互变异构体。

[0109] “溶剂化物”通过溶剂和化合物的相互作用形成。还提供了本文提供的化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文提供的化合物的水合物。

[0110] 本文提供的任何式或结构也旨在表示化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有由本文给出的式描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的原子替代。可掺入本公开的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,诸如但不限于²H(氘、D)、³H(氚)、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl和¹²⁵I。本文还提供了本公开的各种同位素标记的化合物,例如其中并入放射性同位素诸如²H、³H、¹³C和¹⁴C的那些。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射电子计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或底物的组织分布测定法,或者可用于患者的放射治疗。

[0111] 本公开还包括式I的化合物,其中连接到碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n为分子中氢的数目。此类化合物表现出增加的对代谢的抗性,并且因此可用于在施用于哺乳动物(尤其是人)时延长式I的任何化合物的半衰期。参见例如Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的方法合成,例如通过采用一个或多个氢已被氘替代的起始物质。

[0112] 本公开的氘标记或取代的治疗化合物可具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,其涉及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素(诸如氘)取代可提供由更大的代谢稳定性而产生的某些治疗优势,例如体内半衰期增长、剂量要求降低和/或治疗指数改善。¹⁸F标记的化合物可用于PET或SPECT研究。本公开的同位素标记的化合物和其前药通常可通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来进行方案或下文所述的实施例和制剂中公开的程序来制备。应当理解,在该上下文中的氘被视为式I的化合物中的取代基。

[0113] 此类较重同位素(特别是氘)的浓度可由同位素富集因子定义。在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被特别指定为“H”或“氢”时,则该位置被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开的化合物中,特别指定为氘(D)的任何原子意味着表示氘。

[0114] 在许多情况下,本公开的化合物能够借助于氨基基团和/或羧基基团或与其类似的基团形成酸盐和/或碱盐。

[0115] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且不是生物学上或以其他方式不期望的盐。药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有

机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,诸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代烷基胺、二(取代烷基)胺、三(取代烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代烯基胺、二(取代烯基)胺、三(取代烯基)胺、单环烷基胺、二环烷基胺或三环烷基胺、单芳基胺、二芳基胺或三芳基胺或混合胺等。合适的胺的具体示例仅以举例的方式包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0116] 药学上可接受的酸加成盐可由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0117] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、涂料、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则考虑其在治疗组合物中的用途。还可将补充活性成分掺入组合物中。

[0118] “治疗”是用于获得包括临床结果的有益或期望结果的方法。有益或期望的临床结果可包括以下中的一者或多者:a)抑制疾病或病症(即,减少由疾病或病症引起的一种或多种症状,和/或减弱疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关联的一种或多种临床症状的发展(即,稳定疾病或病症,预防或延迟疾病或病症的恶化或进展,和/或预防或延迟扩散(即,疾病或病症的转移);和/或c)缓解疾病,即导致临床症状的消退(即,改善疾病状态、提供疾病或病症的部分或总体缓解、增强另一种药物的效果、延迟疾病的进展、增加生活质量和/或延长生存期)。

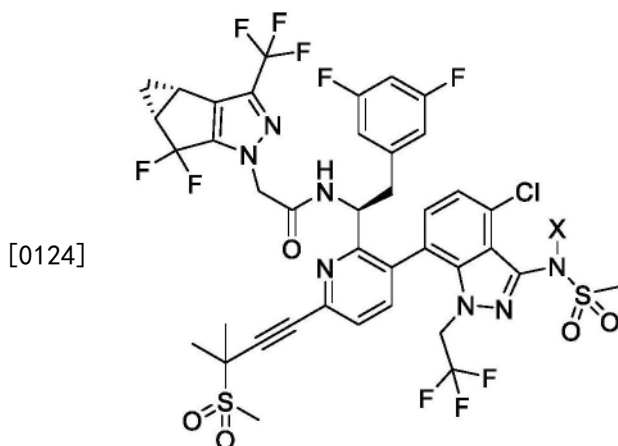
[0119] “预防”意指任何导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症的任何治疗。在一些实施方案中,化合物可施用于处于风险或患有疾病或病症家族史的受试者(包括人类)。

[0120] “受试者”是指动物,诸如哺乳动物(包括人类),其已经或将是治疗、观察或实验的对象。本文所述的方法可用于人类疗法和/或兽医应用。在一些实施方案中,受试者是哺乳动物。在一个实施方案中,受试者是人类。

[0121] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的术语“治疗有效量”或“有效量”是指在施用于受试者时足以实现治疗以提供治疗益处诸如改善症状或减缓疾病进展的量。例如,治疗有效量可以是足以改善逆转录病毒科病毒感染(包括但不限于HIV感染)的症状的量。治疗有效量可根据受试者、所治疗的疾病或病症、受试者的体重和年龄、疾病或病症的严重程度以及给药方式而变化,这可由本领域技术人员容易地确定。

[0122] II. 化合物

[0123] 在一个实施方案中,本文提供式I的化合物,



式 I

[0125] 或其药学上可接受的盐,

[0126] 其中

[0127] X为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-(C_{1-6}\text{烷基})OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)C_{1-10}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-10}\text{烷基}$ 任选地被一个4至7元单环杂环基取代,

[0128] 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0129] 每个 R^1 独立地为H或 $C_{1-6}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0130] R^2 为H或 $C_{1-6}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0131] R^3 为 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)NR^{3b}R^{3b}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_2NR^{3b}R^{3b}$ 或 $-S(O)_2OR^{3a}$;

[0132] 每个 R^{3a} 独立地为H或 $C_{1-6}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$;

[0133] 每个 R^{3b} 独立地为 R^d 或 $C_{1-6}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$;

[0134] R^4 为H或 $C_{1-6}\text{烷基}$,其中所述 $C_{1-6}\text{烷基}$ 任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代;

[0135] R^5 为H、 $C_{1-6}\text{烷基}$ 或8至10元稠合双环杂芳基,

[0136] 其中该 $C_{1-6}\text{烷基}$ 任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代,

[0137] 其中所述8至10元稠合双环杂芳基各自独立地任选被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5b} 的基团取代;

[0138] 每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基或8至10元稠合双环杂芳基,

[0139] 其中所述4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环

杂芳基各自独立地任选被1至3个独立地选自-

[0140] CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0141] 每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0142] R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基，

[0143] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代：-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和-OC(O)(C_{2-6} 亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基，

[0144] 其中所述 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、

[0145] R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0146] 每个 R^a 独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂；

[0147] 每个 R^b 独立地为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-C(O)C(O)OR⁷、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸或-S(O)₂OR⁷；

[0148] 每个 R^c 独立地为-OR⁷、-OC(O)R⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-(O(C_{1-4} 烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁷、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸或-NR⁸S(O)₂R⁷；

[0149] 每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0150] 每个 R^{7a} 独立地为H、-P(O)(OH)₂或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0151] 每个 R^8 独立地为H、 R^d 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代；

[0152] 每个 R^{8a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

[0153] 每个 R^d 独立地为-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹⁰、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR¹⁰R¹⁰或-S(O)₂OR⁹；

[0154] 每个 R^e 独立地为-OR⁹、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰、-N⁺R¹⁰R¹⁰R^{10a}、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰或-NR¹⁰S(O)₂R⁹；

[0155] 每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代；

[0156] 每个 R^{10} 独立地为H、 R^f 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代；

[0157] 每个 R^{10a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

[0158] 每个 R^f 独立地为-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-C(O)NR¹¹R¹¹、-C(O)C(O)OR¹¹、-C(=NR^{11a})(NR¹¹R¹¹)、-S(O)₂R¹¹、-S(O)₂NR¹¹R¹¹或-S(O)₂OR¹¹；

[0159] 每个 R^g 独立地为-OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-OC(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹R¹¹、-N⁺R¹¹R¹¹R^{11a}、-NR¹¹C(O)R¹¹、-NR¹¹C(O)NR¹¹R¹¹、-NR¹¹C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(O)C(O)OR¹¹、-NR¹¹C(=NR^{11a})NR¹¹R¹¹或-NR¹¹S(O)₂R¹¹；

[0160] 每个 R^{11} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、

CN、卤素、-COOH和 R^a 的基团取代；

[0161] 每个 R^{11a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基；

[0162] n 为1、2、3、4或5；

[0163] 其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子；

[0164] 其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子，并且

[0165] 其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

[0166] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，

[0167] X 为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-(C_{1-6}\text{烷基})OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)C_{1-10}\text{烷基}$ ，

[0168] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代，

[0169] 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0170] 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代；

[0171] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代；

[0172] R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 或 $-P(O)(OH)_2$ ；

[0173] 每个 R^{3a} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代： $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ ；

[0174] R^4 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0175] R^5 为H或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代；

[0176] 每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基，

[0177] 其中所述4至7元单环杂环基和苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代；

[0178] R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基，

[0179] 其中该 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代： $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}\text{亚烯基})C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基，

[0180] 其中所述 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^8R^8$ 和 R^a 的基团取代；

[0181] 每个 R^a 独立地为 $-P(O)(OH)_2$ 或 $-OP(O)(OH)_2$ ；

[0182] 每个 R^b 独立地为 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-C(O)C(O)OR^7$ 、 $-C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 或 $-S(O)_2OR^7$ ；

[0183] 每个 R^c 独立地为 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-(O(C_{1-4}\text{烷基}))_nOR^{7a}$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 或 $-NR^8S(O)_2R^7$ ；

[0184] 每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

[0185] 每个 R^{7a} 独立地为H或 $-P(O)(OH)_2$;

[0186] 每个 R^8 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代;

[0187] 每个 R^{8a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

[0188] 每个 R^d 独立地为 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-C(O)C(O)OR^9$ 、 $-C(=NR^{10a})(NR^{10}R^{10})$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-S(O)_2NR^{10}R^{10}$ 或 $-S(O)_2OR^9$;

[0189] 每个 R^e 独立地为 $-OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 、 $-N^+R^{10}R^{10}R^{10a}$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 或 $-NR^{10}S(O)_2R^9$;

[0190] 每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代;

[0191] 每个 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代;

[0192] 每个 R^{10a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基;

[0193] n为1、2、3、4或5;

[0194] 其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子;

[0195] 其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子,并且

[0196] 其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。

[0197] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0198] X为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 、 $-C(O)C(O)OR^2$ 、 $-(C_{1-6}\text{烷基})OR^3$ 、 $-C(O)NR^4R^5$ 、 $-C(O)OR^6$ 或 $-C(O)C_{1-10}\text{烷基}$,

[0199] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,

[0200] 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 和 R^a 的基团取代;

[0201] 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代;

[0202] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代;

[0203] R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 或 $-P(O)(OH)_2$;

[0204] 每个 R^{3a} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、 $-C(O)OR^9$ 和 R^a 的基团取代;

[0205] R^4 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代;

[0206] R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 R^a 和 R^{5a} ;

- [0207] 每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基,
- [0208] 其中所述4至7元单环杂环基和苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a}) (NR⁸R⁸)和R^a的基团取代;
- [0209] R⁶为C₁₋₁₀烷基或C₃₋₅单环环烷基,
- [0210] 其中所述C₁₋₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基,
- [0211] 其中所述C₃₋₅单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-NR⁸R⁸和R^a的基团取代;
- [0212] 每个R^a独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂;
- [0213] 每个R⁷独立地为H或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰和R^a的基团取代;
- [0214] 每个R^{7a}独立地为H或-P(O)(OH)₂;
- [0215] 每个R⁸独立地为H、-C(O)OR⁹、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a}) (NR¹⁰R¹⁰)或C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹和R^a的基团取代;
- [0216] 每个R^{8a}独立地为H或C₁₋₃烷基;
- [0217] 每个R⁹独立地为H或C₁₋₃烷基,其中所述C₁₋₃烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代;
- [0218] 每个R¹⁰独立地为H或C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₄烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代;
- [0219] 每个R^{10a}独立地为H或C₁₋₃烷基;
- [0220] n为1、2、3、4或5;
- [0221] 其中每个4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子;
- [0222] 其中每个5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子,并且
- [0223] 其中每个5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基独立地具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。
- [0224] 如本文所使用,4元单环杂环基具有1个选自N、O和S的环杂原子。如本文所使用,5至7元单环杂环基具有1至2个独立地选自N、O和S的环杂原子。如本文所使用,5至6元单环杂芳基具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。如本文所使用,8至10元稠合双环杂芳基具有1至4个独立地选自N、O和S的环杂原子。
- [0225] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为-C(O)C(O)NR¹R¹、-C(O)C(O)OR²、-(C₁₋₆烷基)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-C(O)OR⁶或-C(O)C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,
- [0226] 其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。
- [0227] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为-C(O)C(O)NR¹R¹、-C(O)C(O)OR²、-(C₁₋₆烷基)OR³、-C(O)NR⁴R⁵、-C(O)OR⁶或-C(O)C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代,
- [0228] 其中所述4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)

OH、 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 和 R^a 的基团取代。

[0229] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X 为 $-C(O)C(O)NR^1R^1$ 。

[0230] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每个 R^1 独立地为H或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。

[0231] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^1 为 C_{1-6} 烷基。

[0232] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个 R^1 为H并且一个 R^1 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。

[0233] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X 为 $-C(O)C(O)OR^2$ 。

[0234] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H或 C_{1-3} 烷基, 其中该 C_{1-3} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H、甲基或乙基。

[0235] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-3} 烷基, 其中该 C_{1-3} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方

案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-3} 烷基, 其中该 C_{1-3} 烷基被 1 至 3 个独立地选自 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 C_{1-3} 烷基。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为 H 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为甲基。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^2 为乙基。

[0236] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X 为 $-(C_{1-6} \text{ 烷基})OR^3$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X 为 $-(C_{1-4} \text{ 烷基})OR^3$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X 为 $-CH_2OR^3$ 或 $-CH_2CH_2OR^3$ 。

[0237] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-P(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)OR^{3a}$ 、 $-C(O)NR^{3b}R^{3b}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 、 $-S(O)_2R^{3a}$ 、 $-S(O)_2NR^{3b}R^{3b}$ 或 $-S(O)_2OR^{3a}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 、 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 或 $-P(O)(OH)_2$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 或 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 。

[0238] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-P(O)(OH)_2$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)R^{3a}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)OR^{3a}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)NR^{3b}R^{3b}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-C(O)C(O)OR^{3a}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-S(O)_2R^{3a}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-S(O)_2NR^{3b}R^{3b}$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^3 为 $-S(O)_2OR^{3a}$ 。

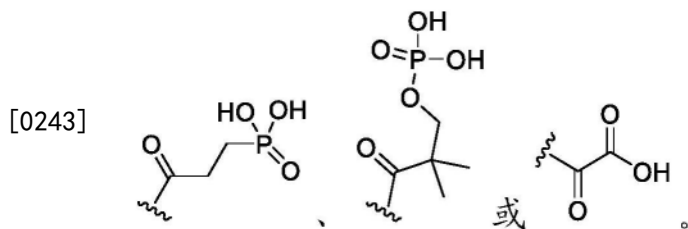
[0239] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{3a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{3a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自 $-CN$ 、 $-C(O)OR^9$ 和 R^a 的基团取代。

[0240] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{3a} 为 H 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{3a} 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自 $-CN$ 、 $-C(O)OR^9$ 和 R^a 的基团取代。

[0241] 在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每个 R^{3b} 独立地为 R^d 或 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-OC(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)R^9$ 、 $-NR^{10}C(O)NR^{10}R^{10}$ 、 $-NR^{10}C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 和 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^{3b} 为 R^d 。在式 I 的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个或两个 R^{3b} 为 C_{1-6} 烷基, 其中该 C_{1-6} 烷基被 1 至 3 个独立地选自以下项的基团取代: $-CN$ 、 R^a 、 R^d 、 $-OC(O)R^9$ 、

OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})NR¹⁰R¹⁰和-NR¹⁰S(O)₂R⁹。

[0242] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R³为-P(O)(OH)₂,



[0244] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为-C(O)NR⁴R⁵。

[0245] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷和R^a。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H或C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至2个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H或甲基。

[0246] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷和R^a。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至2个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷和R^a。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基被1至2个独立地选自-C(O)OH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为C₁₋₆烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁴为甲基。

[0247] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁵为H、C₁₋₆烷基或8至10元稠合双环杂芳基,

[0248] 其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-B(OH)₂、-CN、卤素、R^a、R^b、R^c和R^{5a}的基

团取代,

[0249] 其中该8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5b} 的基团取代。

[0250] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8S(O)_2R^7$ 、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基:

[0251] i) 被 $-NR^8C(O)R^7$ 取代,并且

[0252] ii) 任选地被1至2个独立地选自以下项的基团取代: $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8S(O)_2R^7$ 、 R^a 和 R^{5a} 。

[0253] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为H。

[0254] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8S(O)_2R^7$ 、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代: $-OH$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基

[0255] i) 被 $-NR^8C(O)R^7$ 取代,并且

[0256] ii) 任选地被1至2个独立地选自以下项的基团取代: $-B(OH)_2$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^8R^8$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^8$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2R^7$ 、 $-S(O)_2NR^8R^8$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8S(O)_2R^7$ 、 R^a 和 R^{5a} 。

[0257] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-B(OH)_2$ 、 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地

选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5a} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-C(O)OR⁷、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、 R^a 和 R^{5a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基

[0258] i) 被-NR⁸C(O)R⁷取代,并且

[0259] ii) 被1至2个独立地选自以下项的基团取代:-B(OH)₂、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-OC(O)C(O)OR⁷、-NR⁸R⁸、-N⁺R⁸R⁸R^{8a}、-NR⁸C(O)OR⁷、-NR⁸C(O)C(O)OR⁸、-NR⁸C(=NR^{8a})NR⁸R⁸、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸、-S(O)₂OR⁷、-NR⁸C(O)R⁷、-NR⁸C(O)NR⁸R⁸、-NR⁸S(O)₂R⁷、 R^a 和 R^{5a} 。

[0260] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基或8至10元稠合双环杂芳基,

[0261] 其中该4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。

[0262] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基,其中该4至7元单环杂环基和苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。

[0263] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5a} 独立地为4至7元单环杂环基或苯基,其中该4至7元单环杂环基和苯基各自独立地任选被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和 R^a 的基团取代。

[0264] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为4至7元单环杂环基,其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为4至7元单环杂环基,其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为4至7元单环杂环基,其中该4至7元单环杂环基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为4至7元单环杂环基,其中该4至7元单环杂环基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为4至7元单环杂环基。

[0265] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为苯基,其中该苯基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为苯基,其中该苯基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和 R^a 的基团取代。在式I的化合物

或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为苯基,其中该苯基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为苯基,其中该苯基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为苯基。

[0266] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为萘基,其中该萘基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为萘基,其中该萘基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为萘基,其中该萘基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为萘基,其中该萘基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为萘基。

[0267] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为5至6元单环杂芳基,其中该5至6元单环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为5至6元单环杂芳基,其中该5至6元单环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为5至6元单环杂芳基,其中该5至6元单环杂芳基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为5至6元单环杂芳基,其中该5至6元单环杂芳基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为5至6元单环杂芳基。

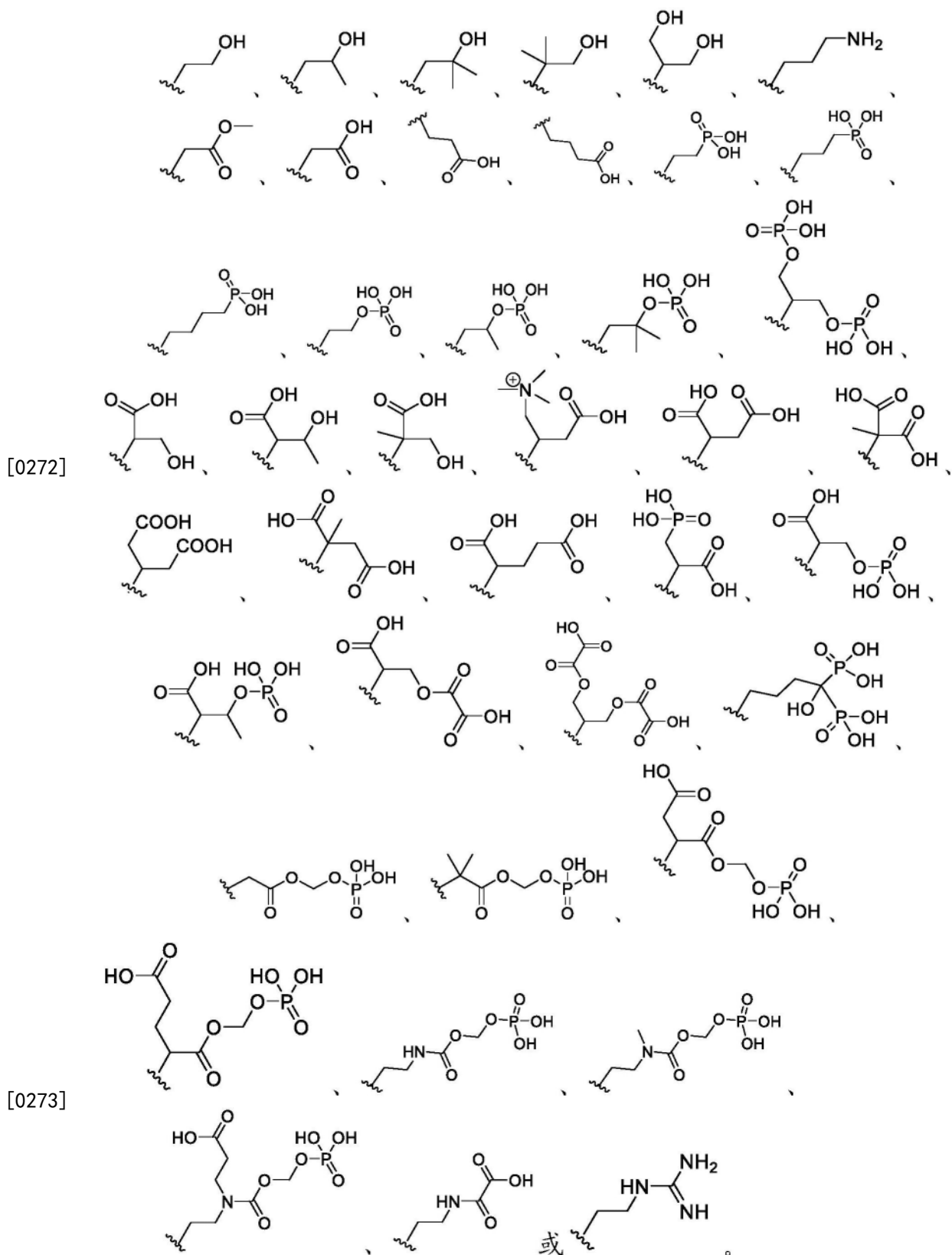
[0268] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为8至10元稠合双环杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为8至10元稠合双环杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为8至10元稠合双环杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为8至10元稠合双环杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR^{8R8})和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{5a} 为8至10元稠合双环杂芳基。

[0269] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-4} 烷基,其中该 C_{1-4} 烷基被6元单环杂环基或苯基取代,其中该6元单环杂环基和苯基各自独立地任选被1至2个独立地选自-NR^{8C}(=NR^{8a})NR^{8R8}和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-4} 烷基,其中该 C_{1-4} 烷基被吗啉基、哌嗪基或苯基取代,该吗啉基、

嘧啶基或苯基中的每一者任选地被一个选自-NHC(=NH)NH₂和R^a的基团取代。

[0270] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R5为C₁₋₆烷基。

[0271] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R⁵为甲基,



[0274] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁵为8至10元稠合双环

杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5b} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为8至10元稠合双环杂芳基,其中该8至10元稠合双环杂芳基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^{5b} 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 是8至10元稠合双环杂芳基。

[0275] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{5b} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

[0276] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为 $-C(O)OR^6$ 。

[0277] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基,

[0278] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}$ 亚烯基) $C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基,

[0279] 其中该 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^b 和 R^c 的基团取代。

[0280] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-7} 单环环烷基,

[0281] 其中该 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}$ 亚烯基) $C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基,

[0282] 其中该 C_{3-7} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^8R^8$ 和 R^a 的基团取代。

[0283] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基或 C_{3-5} 单环环烷基,

[0284] 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-(O(C_{1-4}$ 烷基)) $_nOR^{7a}$ 、 $-NR^8R^8$ 、 R^a 、 $-OC(O)(C_{2-6}$ 亚烯基) $C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基,

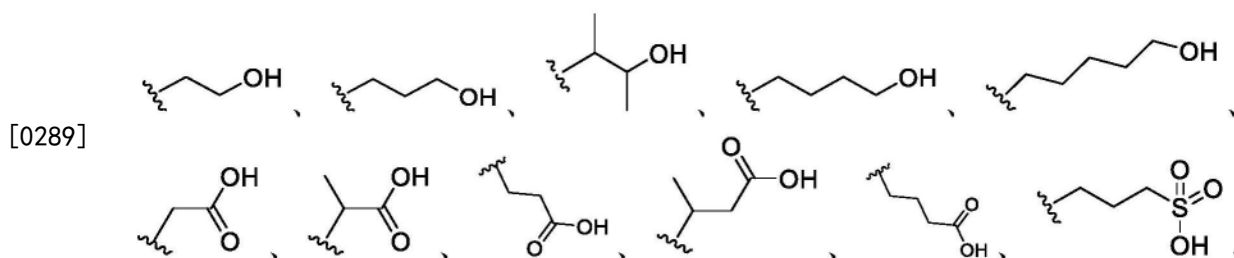
[0285] 其中该 C_{3-5} 单环环烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 、 $-NR^8R^8$ 和 R^a 的基团取代。

[0286] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基,其中该 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}$ 亚烯基) $C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基,其中该 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 $-OC(O)(C_{2-6}$ 亚烯基) $C(O)OR^9$ 、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-10} 烷基,其中该 C_{1-10} 烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OR^7$ 、 $-S(O)_2OR^7$ 、 $-(O(C_{1-4}$ 烷基)) $_nOR^{7a}$ 、 $-NR^8R^8$ 、 R^a 、 $-OC(O)(C_{2-6}$

亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基任选地被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、5至6元单环杂环基和6元单环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-CN、卤素、R^a、R^b、R^c和-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基、苯基、萘基、5至6元单环杂芳基和8至10元稠合双环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、4至7元单环杂环基和5至6元单环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₁₀烷基,其中该C₁₋₁₀烷基被1至3个独立地选自以下项的基团取代:-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁷、-S(O)₂OR⁷、-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}、-NR⁸R⁸、R^a、-OC(O)(C₂₋₆亚烯基)C(O)OR⁹、5至6元单环杂环基和6元单环杂芳基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₅烷基,其中该C₁₋₅烷基被一个-(O(C₁₋₄烷基))_nOR^{7a}取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为C₁₋₁₀烷基。

[0287] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为1、2、3、4或5。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为1。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为2。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为3。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为4。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,n为5。

[0288] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R⁶为甲基,





[0292] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R⁶为



[0295]

Chemical structures of three compounds:

- Structure 1: A 5-membered lactam ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a wavy line at the 3-position.
- Structure 2: A 4-membered lactam ring with a carboxylic acid group (HO-C=O) and a wavy line at the 2-position.
- Structure 3: A 6-membered lactam ring with an amino group (NH₂) and a wavy line at the 2-position.

[0297] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R⁶为C₁₋₄烷基, 其中该C₁₋₄烷基被吡啶基或吗啉基取代。

62

选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-NR⁸R⁸和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R⁶为C₃₋₅单环烷基，其中该C₃₋₅单环烷基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-NR⁸R⁸和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R⁶为C₃₋₇单环烷基。

[0299] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R⁶为C₃₋₅单环烷基，其中该C₃₋₅单环烷基被1至2个独立地选自-C(O)OH、-NR⁸R⁸和R^a的基团取代。

[0300] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R⁶为环丁基，其中该环丁基被一个-NR⁸R⁸取代。

[0301] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基任选地被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代。

[0302] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、R^a、R^b和R^c的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基，其中该C₁₋₁₀烷基被一个4至7元单环杂环基取代，其中该4至7元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代。

[0303] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₆烷基，其中该C₁₋₆烷基被5至6元单环杂环基取代，其中该5至6元单环杂环基任选地被1至3个独立地选自-OH、-C(O)OH、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)和R^a的基团取代。

[0304] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₆烷基，其中该C₁₋₆烷基被吗啉基或哌嗪基取代，该吗啉基或哌嗪基中的每一者任选地被一个-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)取代。

[0305] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为-C(O)C₁₋₁₀烷基。

[0306] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每个R^a独立地为-P(O)(OH)₂或-OP(O)(OH)₂。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^a为-P(O)(OH)₂。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^a为-OP(O)(OH)₂。

[0307] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每个R^b独立地为-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁸R⁸、-C(O)C(O)OR⁷、-C(=NR^{8a})(NR⁸R⁸)、-S(O)₂R⁷、-S(O)₂NR⁸R⁸或-S(O)₂OR⁷。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^b为-C(O)R⁷。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个或多个R^b为-C(O)OR⁷。在式I

的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-C(O)NR^8R^8$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-C(O)C(O)OR^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-C(=NR^{8a})(NR^8R^8)$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-S(O)_2R^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-S(O)_2NR^8R^8$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^b 为 $-S(O)_2OR^7$ 。

[0308] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^c 独立地为 $-OR^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-OC(O)C(O)OR^7$ 、 $-(O(C_{1-4}\text{烷基}))_nOR^{7a}$ 、 $-NR^8R^8$ 、 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 、 $-NR^8C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(O)C(O)OR^7$ 、 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 或 $-NR^8S(O)_2R^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-OR^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-OC(O)R^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-OC(O)C(O)OR^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-(O(C_{1-4}\text{烷基}))_nOR^{7a}$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8R^8$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-N^+R^8R^8R^{8a}$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8C(O)R^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8C(O)NR^8R^8$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8C(O)OR^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8C(O)C(O)OR^7$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8C(=NR^{8a})NR^8R^8$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^c 为 $-NR^8S(O)_2R^7$ 。

[0309] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^7 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。

[0310] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-CN$ 、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-CN$ 、卤素、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自 $-OH$ 、 $-NR^{10}R^{10}$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其

药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^7 为 C_{1-6} 烷基。

[0311] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{7a} 独立地为H、-P(O)(OH)₂或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{7a} 独立地为H或-P(O)(OH)₂。

[0312] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{7a} 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{7a} 为-P(O)(OH)₂。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{7a} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{7a} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{7a} 为 C_{1-6} 烷基。

[0313] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^8 独立地为H、 R^d 或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^8 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^8 独立地为H、-C(O)OR⁹、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹和 R^a 的基团。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^8 独立地为H、-C(O)OR⁹、-C(O)C(O)OH、-C(=NH)NH₂或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、C(O)OH和 R^a 的基团取代。

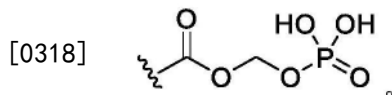
[0314] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 R^d 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为-C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为-C(O)C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为-C(O)C(O)OH。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为-C(=NH)NH₂。

[0315] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、C(O)OH和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^d 和 R^e 的基团取代。在式I的化合物或其药

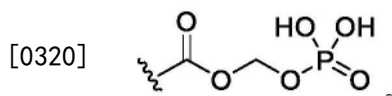
学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OR⁹和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-OH、C(O)OH和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^8 为 C_{1-6} 烷基。

[0316] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0317] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个 R^8 为H或



[0319] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个 R^8 为



[0321] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{8a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{8a} 独立地为H或甲基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{8a} 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{8a} 为 C_{1-3} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{8a} 为甲基。

[0322] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^d 独立地为-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR¹⁰R¹⁰、-C(O)C(O)OR⁹、-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)、-S(O)₂R⁹、-S(O)₂NR¹⁰R¹⁰或-S(O)₂OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-C(O)R⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-C(O)NR¹⁰R¹⁰。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-C(O)C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-S(O)₂R⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-S(O)₂NR¹⁰R¹⁰。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^d 为-S(O)₂OR⁹。

[0323] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^e 独立地为-OR⁹、-OC(O)R⁹、-OC(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰R¹⁰、-N⁺R¹⁰R¹⁰R^{10a}、-NR¹⁰C(O)R⁹、-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰、-NR¹⁰C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(O)C(O)OR⁹、-NR¹⁰C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)或-NR¹⁰S(O)₂R⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-OC(O)R⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-OC(O)C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰R¹⁰。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-N⁺R¹⁰R¹⁰R^{10a}。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰C(O)R⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰C(O)NR¹⁰R¹⁰。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰C(O)OR⁹。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰C(=NR^{10a})(NR¹⁰R¹⁰)。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为-NR¹⁰S(O)₂R⁹。

案中,一个或多个 R^e 为 $-NR^{10}C(O)C(O)OR^9$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为 $-NR^{10}C(=NR^{10a})NR^{10}R^{10}$ 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^e 为 $-NR^{10}S(O)_2R^9$ 。

[0324] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^9 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^9 独立地为H或 C_{1-3} 烷基,其中该 C_{1-3} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^9 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。

[0325] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-3} 烷基,其中该 C_{1-3} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-3} 烷基,其中该 C_{1-3} 烷基被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-6} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^9 为 C_{1-3} 烷基。

[0326] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为H、 R^f 或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为H或 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为H或 C_{1-4} 烷基,其中该 C_{1-4} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。

[0327] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 R^f 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-4} 烷基,其中该 C_{1-4} 烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、 $-C(O)OH$ 和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施

方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-CN、卤素、 R^a 、 R^f 和 R^g 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基,其中该 C_{1-6} 烷基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-4} 烷基,其中该 C_{1-4} 烷基被1至3个独立地选自-OH、-CN、卤素、-C(O)OH和 R^a 的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-6} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-4} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10} 为 C_{1-3} 烷基。

[0328] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10a} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{10a} 独立地为H或甲基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10a} 为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10a} 为 C_{1-3} 烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^{10a} 为甲基。

[0329] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^f 独立地为-C(O) R^{11} 、-C(O)OR ^{11} 、-C(O)NR ^{11} R ^{11} 、-C(O)C(O)OR ^{11} 、-C(=NR ^{11a})(NR ^{11} R ^{11})、-S(O) $_2$ R ^{11} 、-S(O) $_2$ NR ^{11} R ^{11} 或-S(O) $_2$ OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-C(O)R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-C(O)OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-C(O)NR ^{11} R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-C(O)C(O)OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-C(=NR ^{11a})(NR ^{11} R ^{11})。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-S(O) $_2$ R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-S(O) $_2$ NR ^{11} R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^f 为-S(O) $_2$ OR ^{11} 。

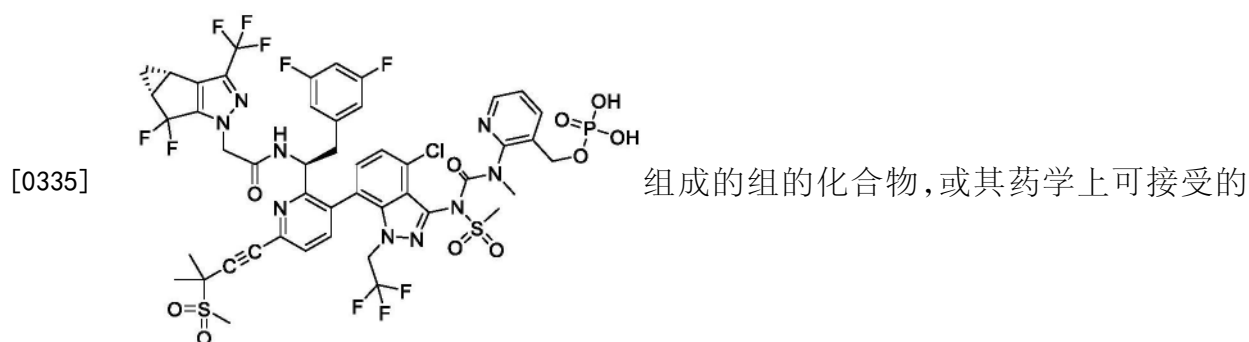
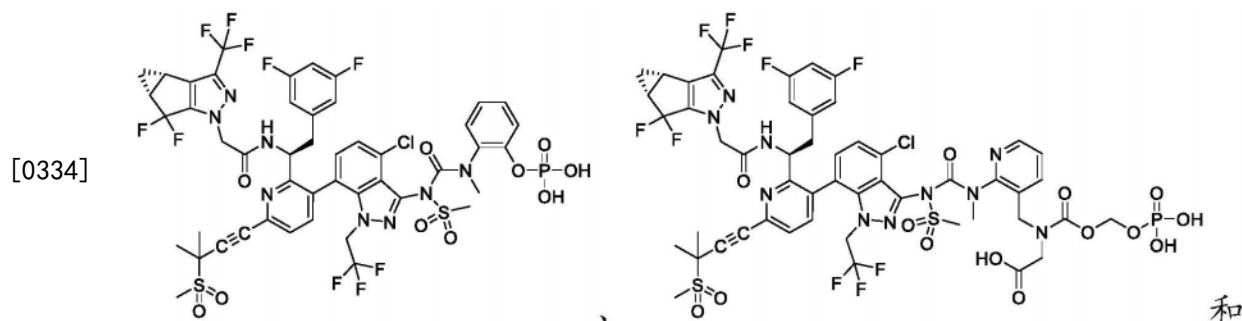
[0330] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^g 独立地为-OR ^{11} 、-OC(O)R ^{11} 、-OC(O)C(O)OR ^{11} 、-NR ^{11} R ^{11} 、-N $^+$ R ^{11} R ^{11} R ^{11a} 、-NR ^{11} C(O)R ^{11} 、-NR ^{11} C(O)NR ^{11} R ^{11} 、-NR ^{11} C(O)OR ^{11} 、-NR ^{11} C(O)C(O)OR ^{11} 、-NR ^{11} C(=NR ^{11a})(NR ^{11} R ^{11})或-NR ^{11} S(O) $_2$ R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-OC(O)R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-OC(O)C(O)OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-N $^+$ R ^{11} R ^{11} R ^{11a} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} C(O)R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} C(O)NR ^{11} R ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} C(O)OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} C(O)C(O)OR ^{11} 。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} C(=NR ^{11a})(NR ^{11} R ^{11})。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个 R^g 为-NR ^{11} S(O) $_2$ R ^{11} 。

[0331] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个 R^{11} 独立地为H或

C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、-COOH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R¹¹为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R¹¹为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基任选地被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、-COOH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R¹¹为C₁₋₆烷基,其中该C₁₋₆烷基被1至3个独立地选自-OH、CN、卤素、-COOH和R^a的基团取代。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R¹¹为C₁₋₆烷基。

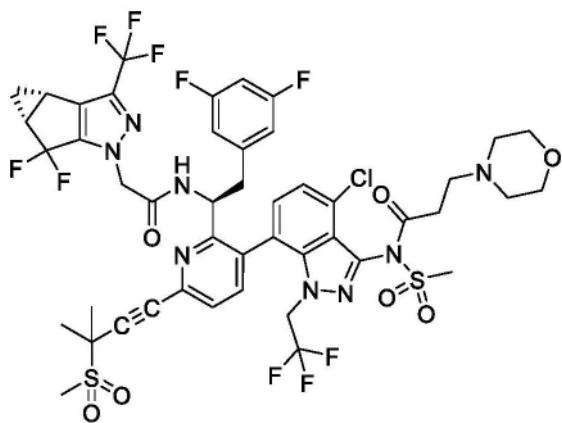
[0332] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个R^{11a}独立地为H或C₁₋₃烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每个R^{11a}独立地为H或甲基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R^{11a}为H。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R^{11a}为C₁₋₃烷基。在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或多个R^{11a}为甲基。

[0333] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由

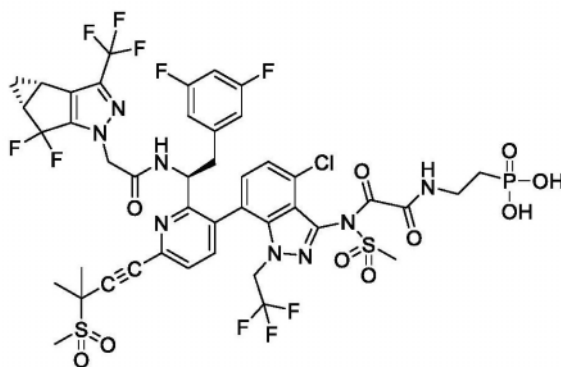
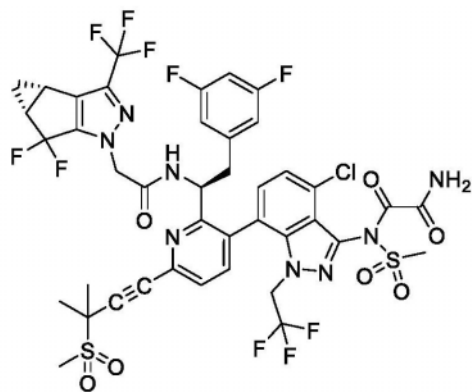


盐。

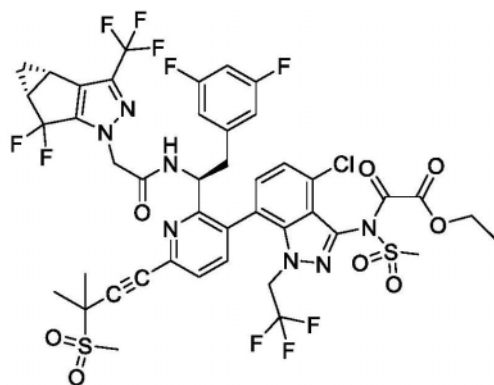
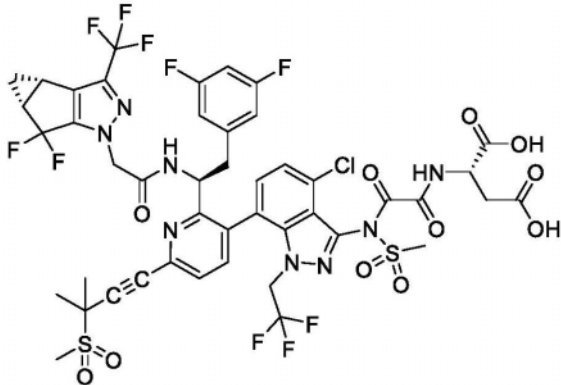
[0336] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由



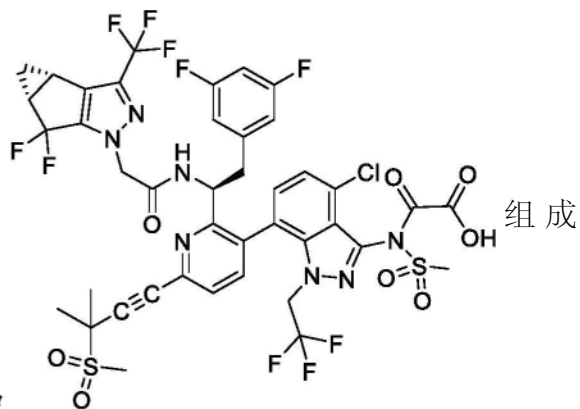
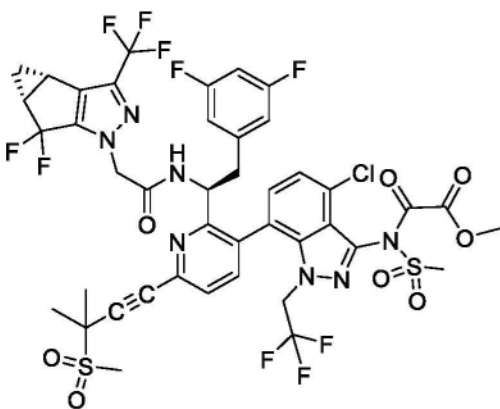
[0339] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由



[0340]



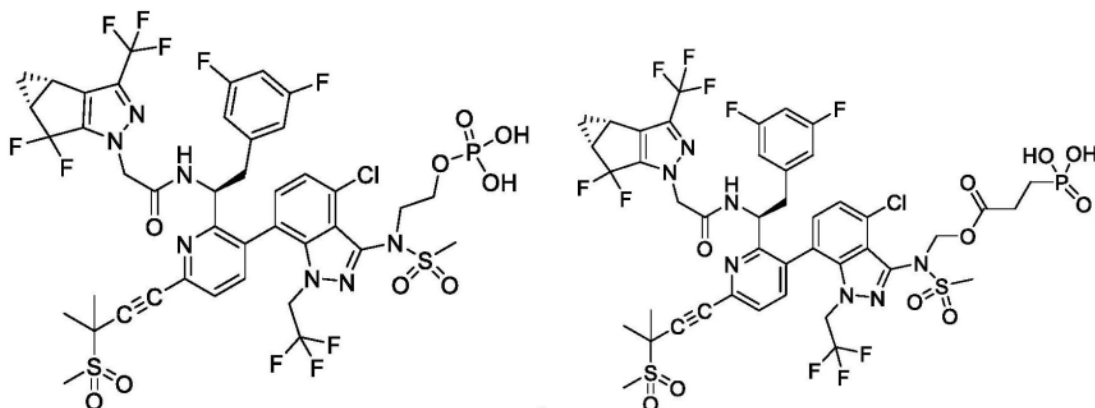
[0341]



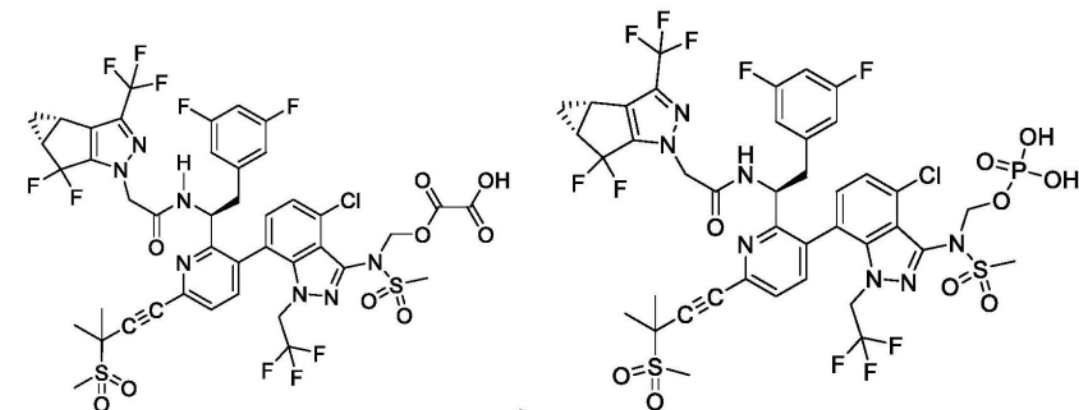
的组的化合物,

[0342] 或其药学上可接受的盐。

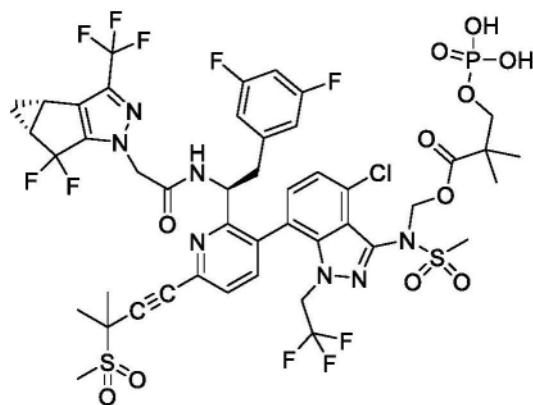
[0343] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由



[0344]



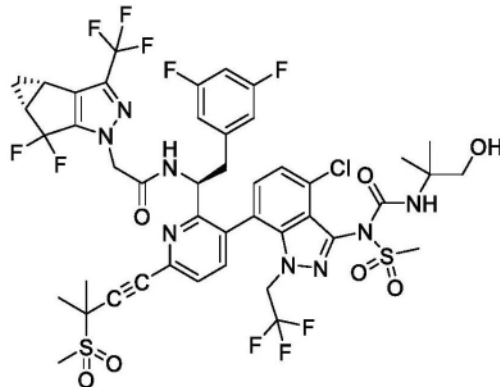
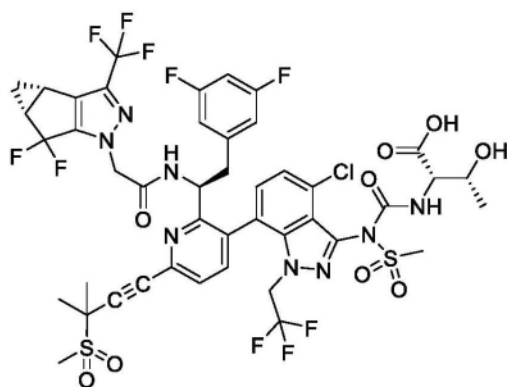
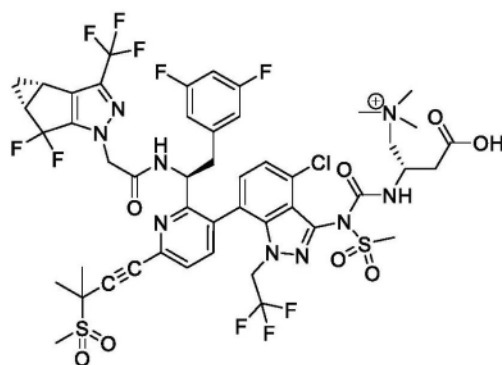
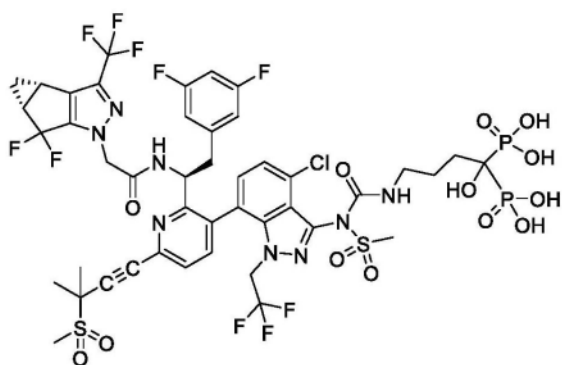
[0345]



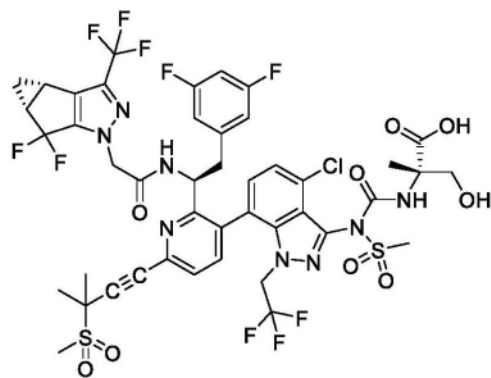
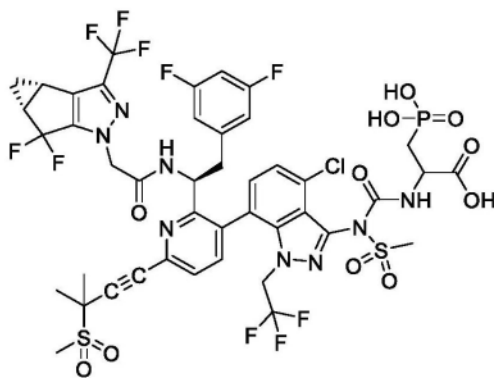
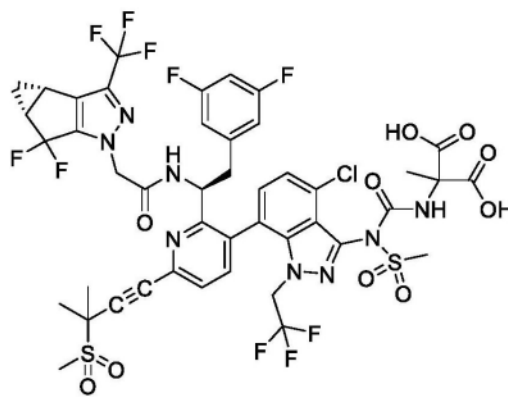
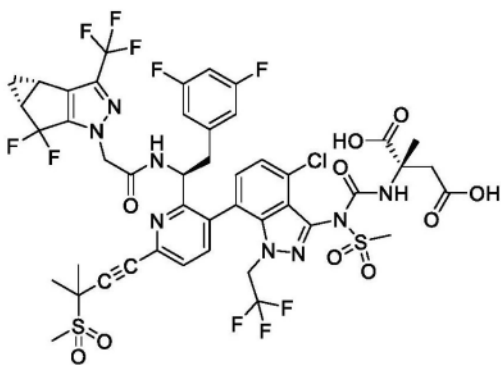
组成的组的化合物、或其药学上可接受的

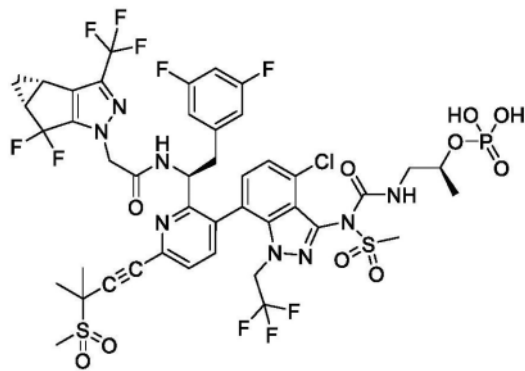
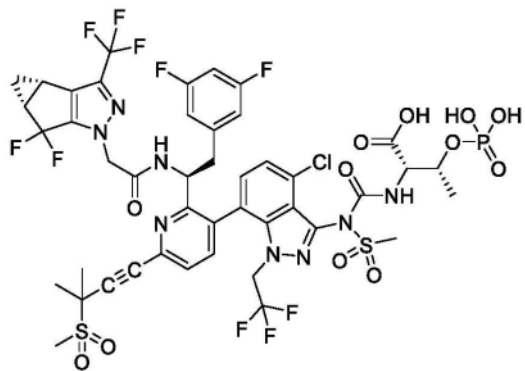
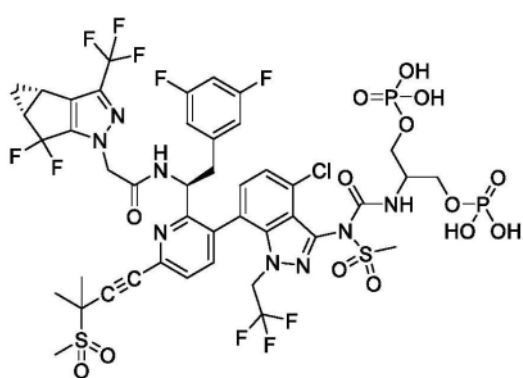
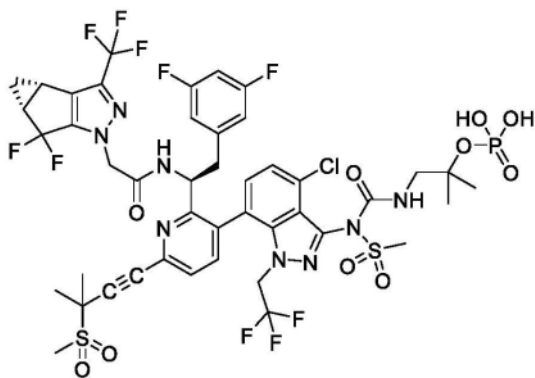
盐。

[0346] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由

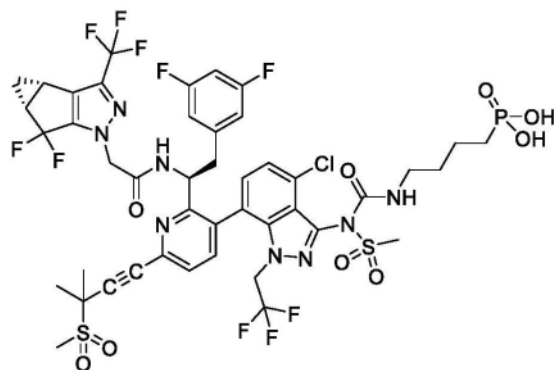
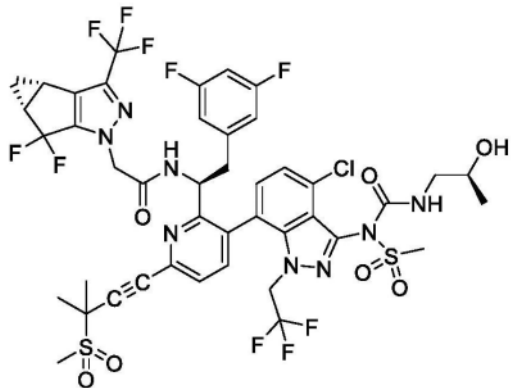
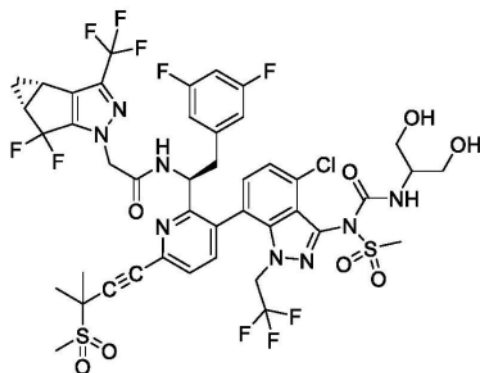
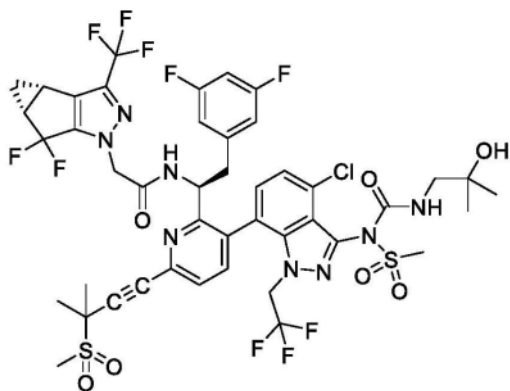


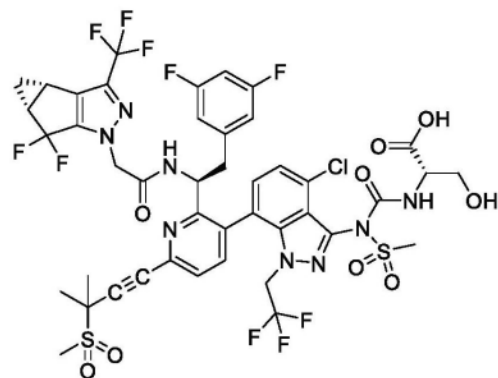
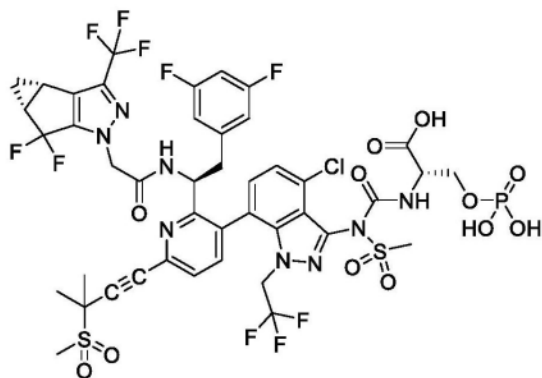
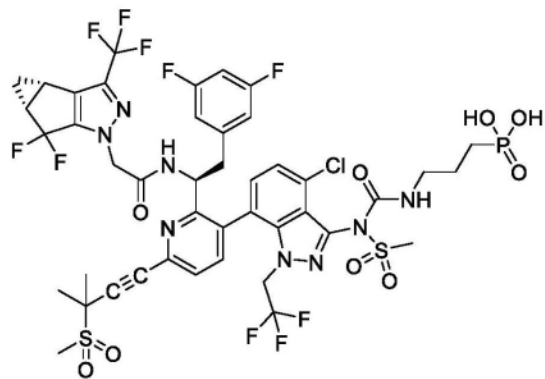
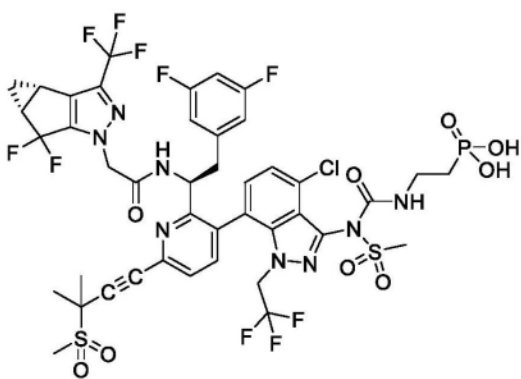
[0347]



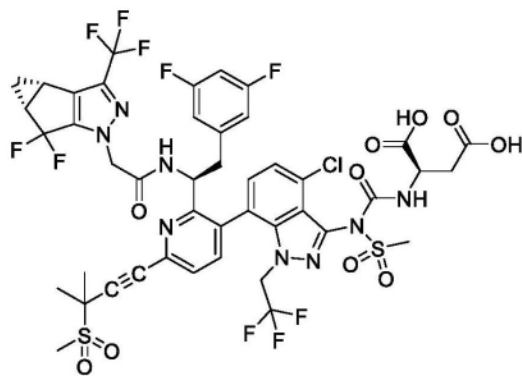
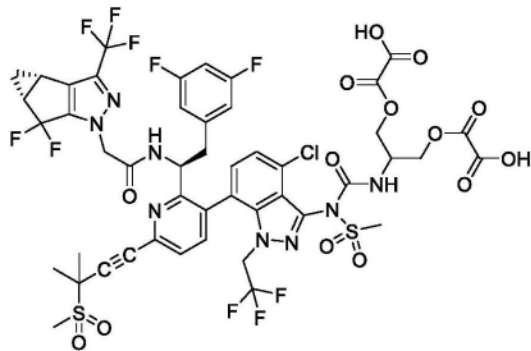
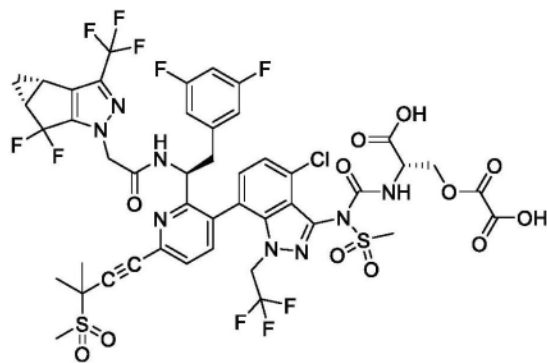
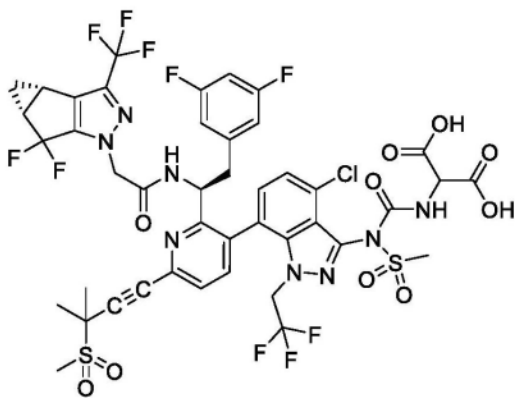


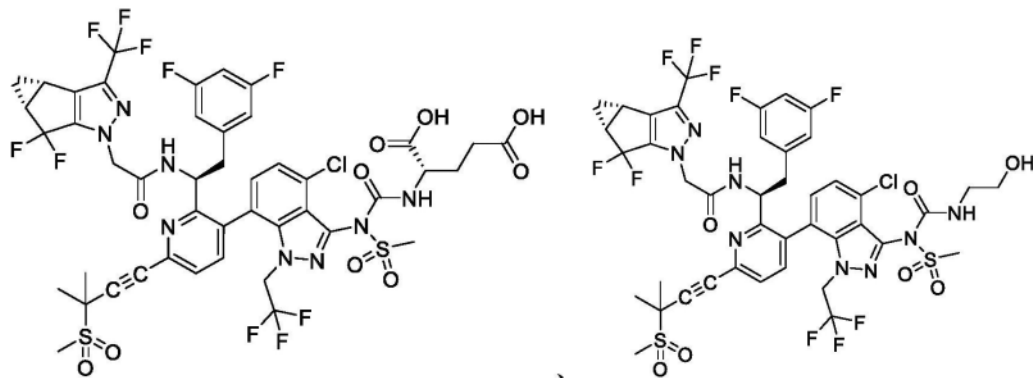
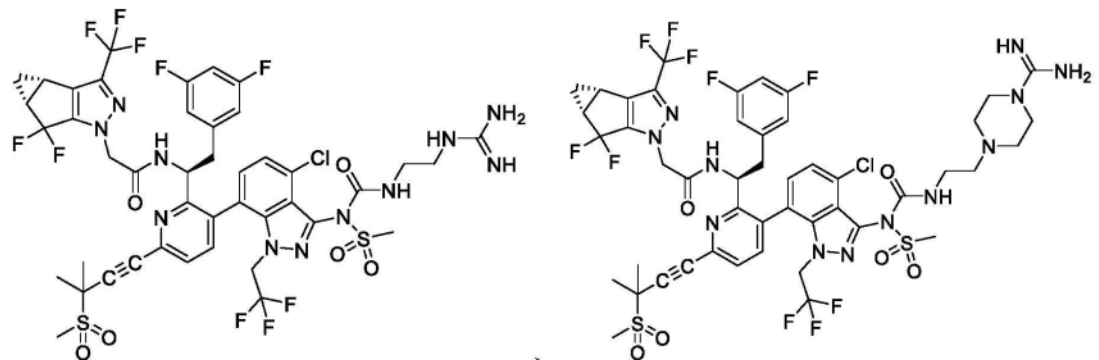
[0348]



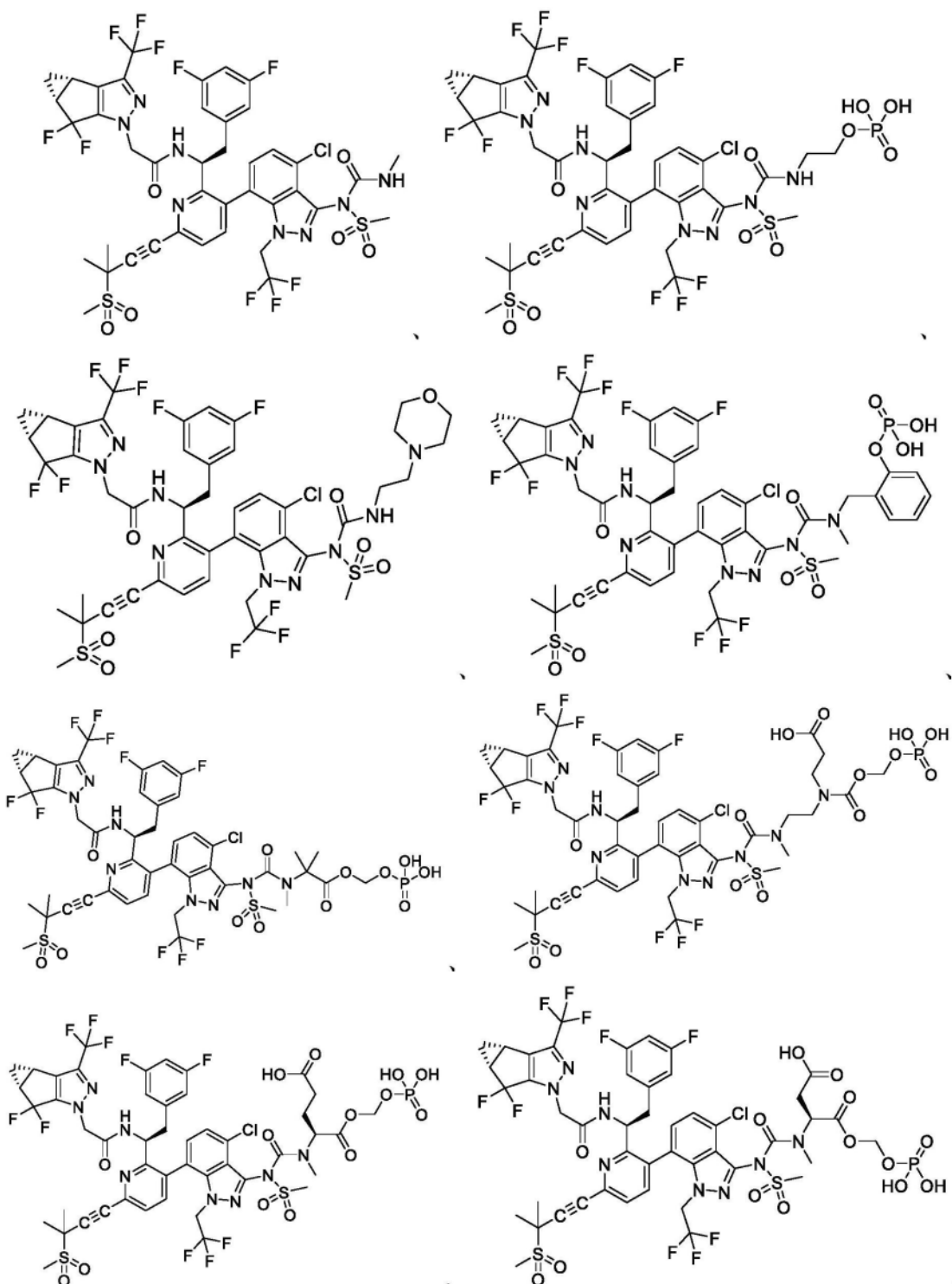


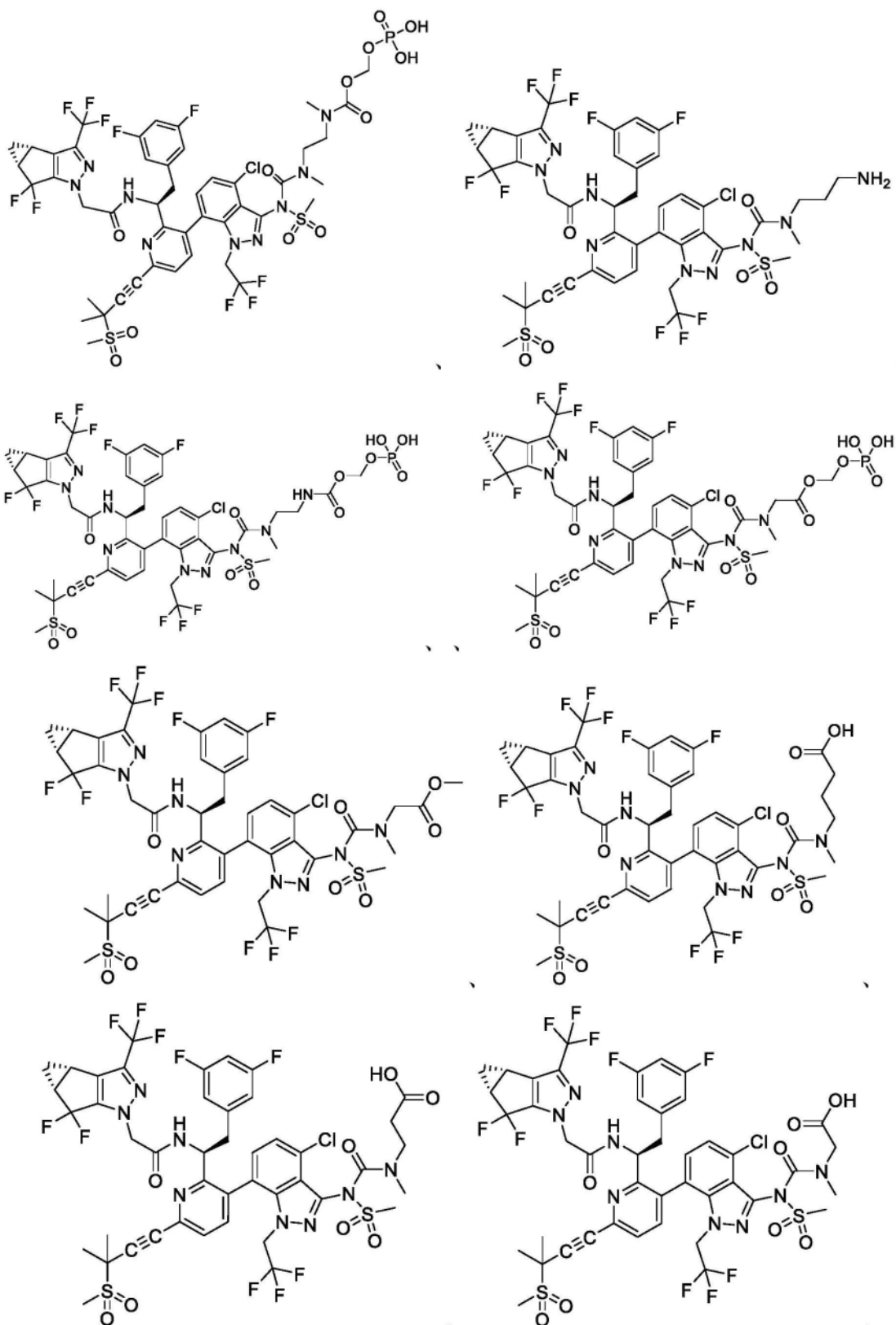
[0349]

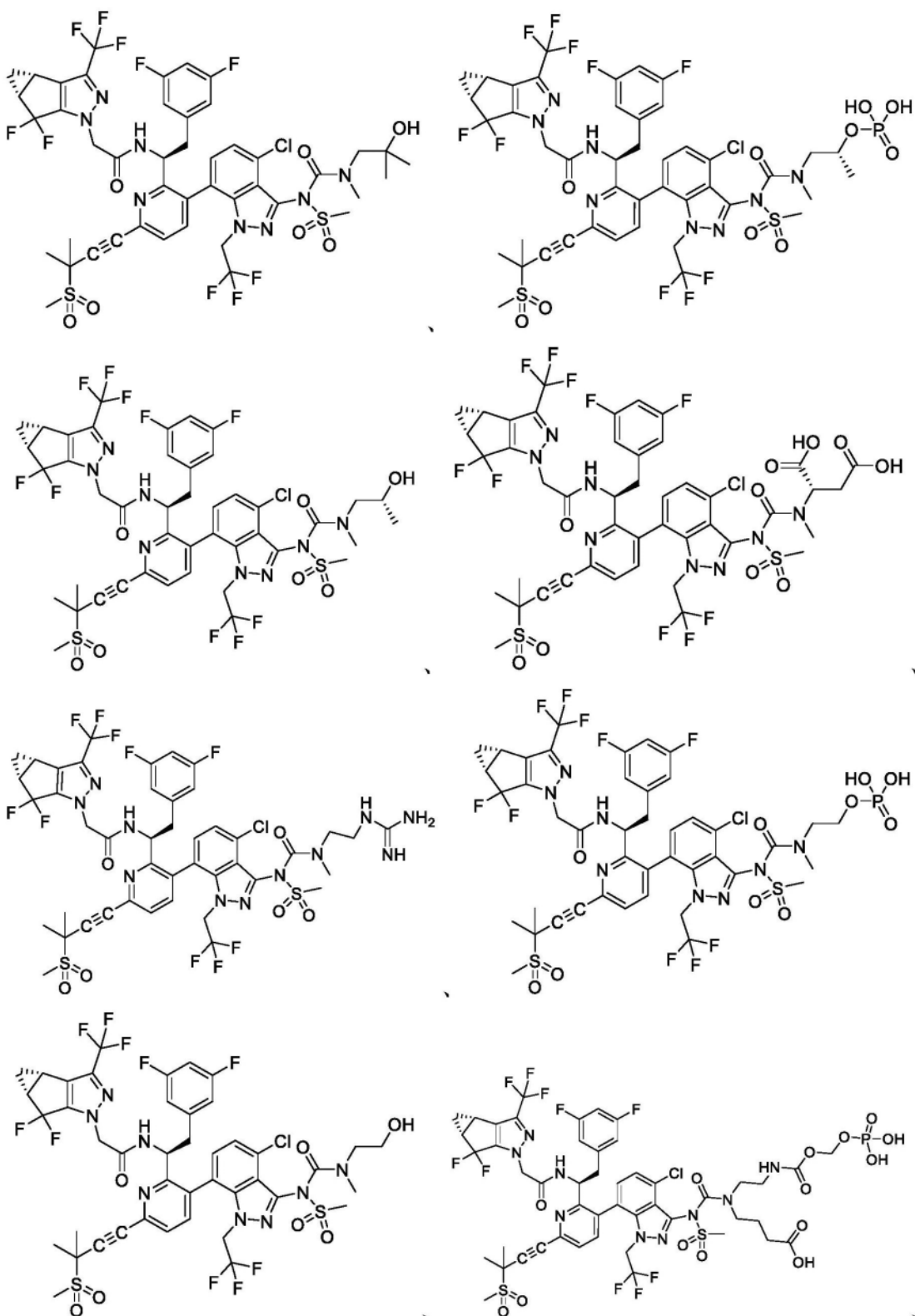




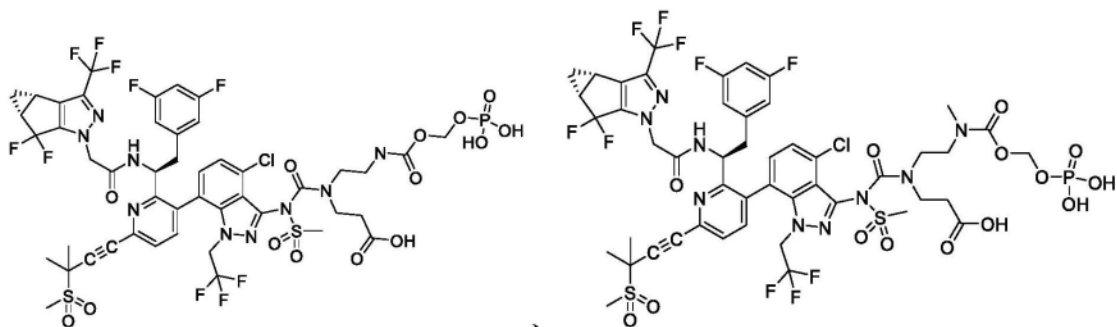
[0351]







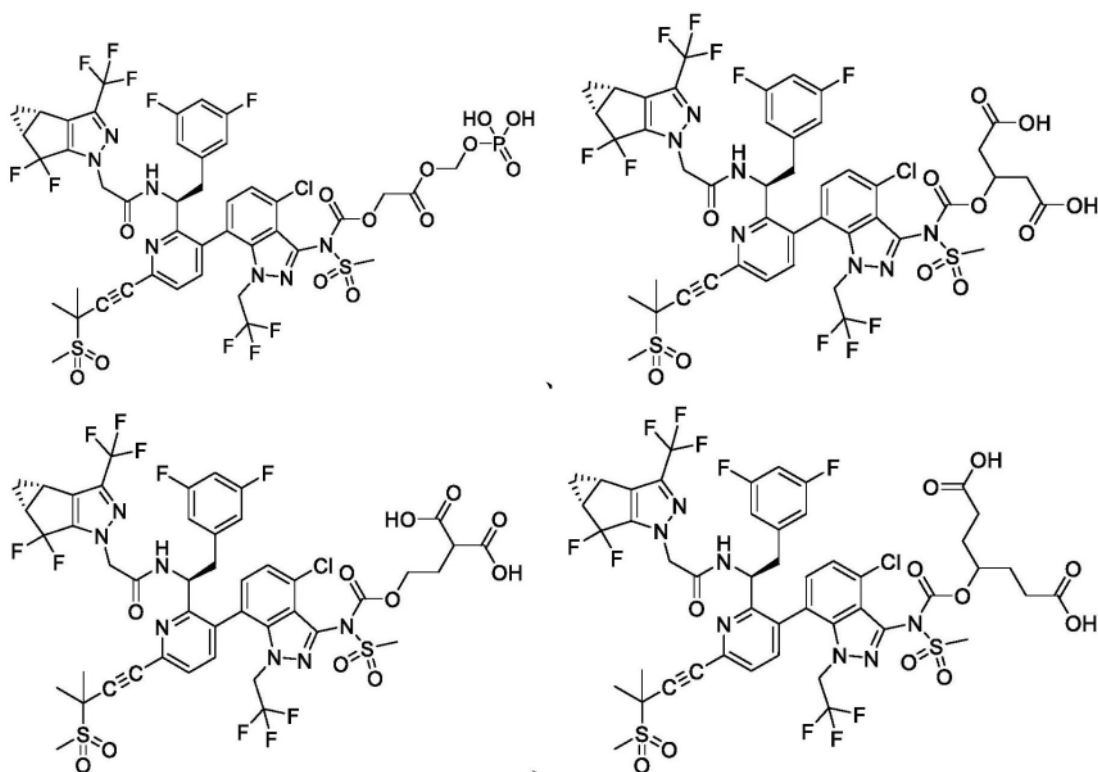
[0354]

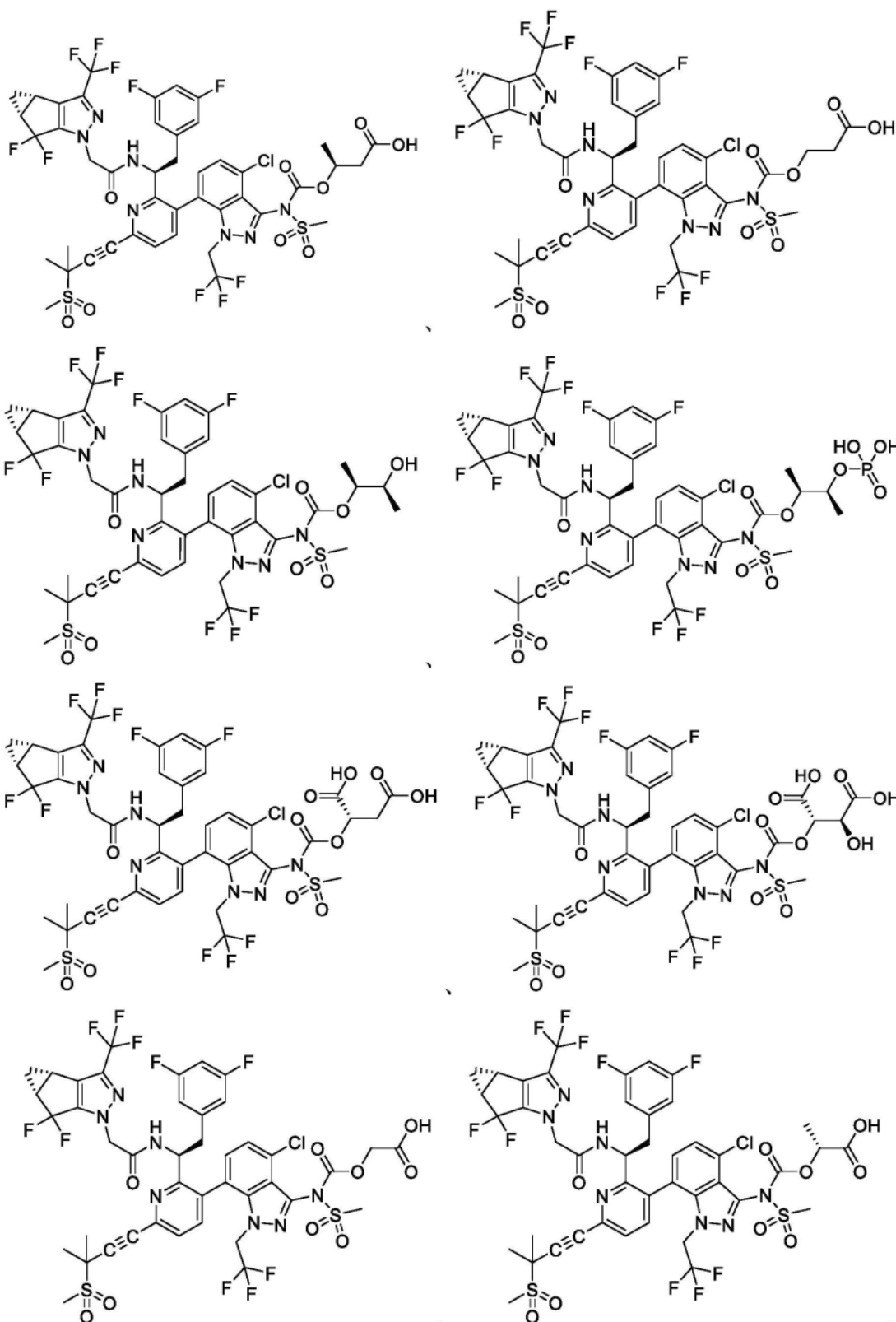


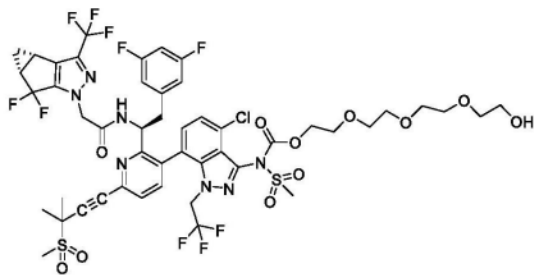
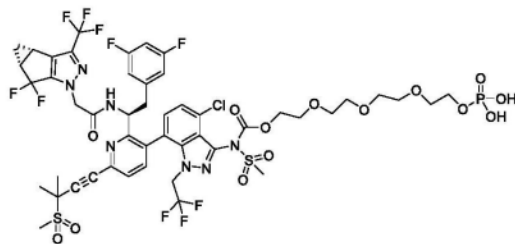
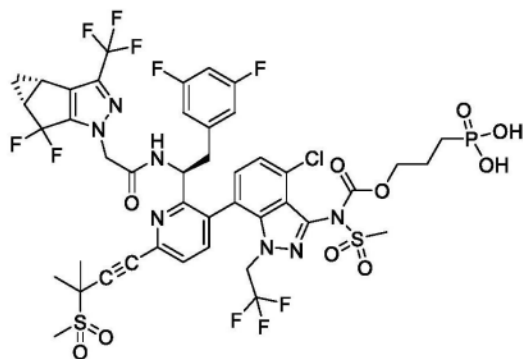
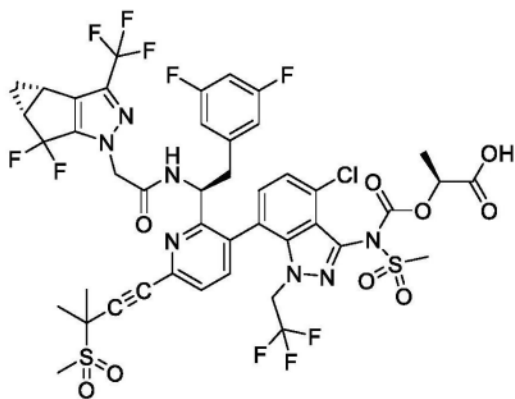
和

[0355] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了选自由

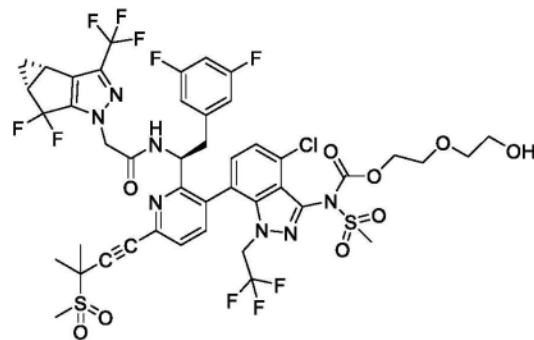
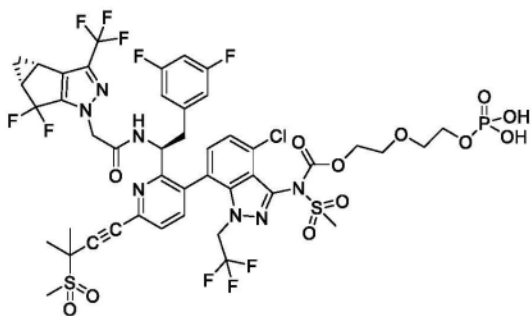
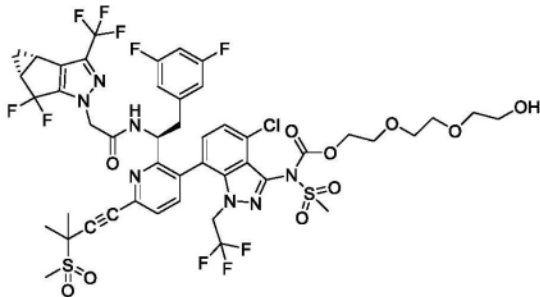
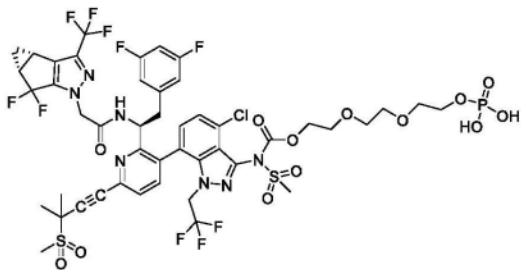
[0356]

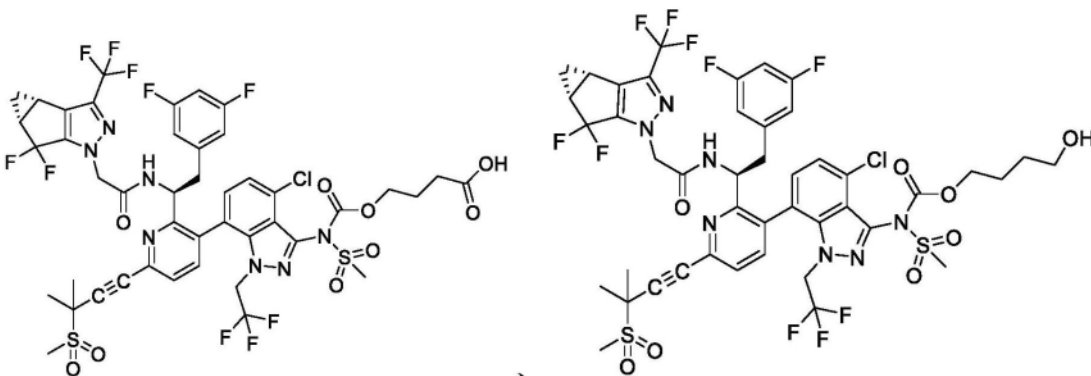
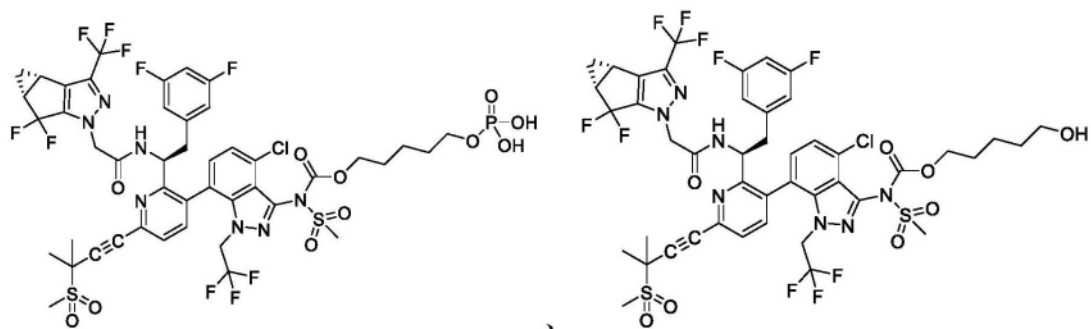




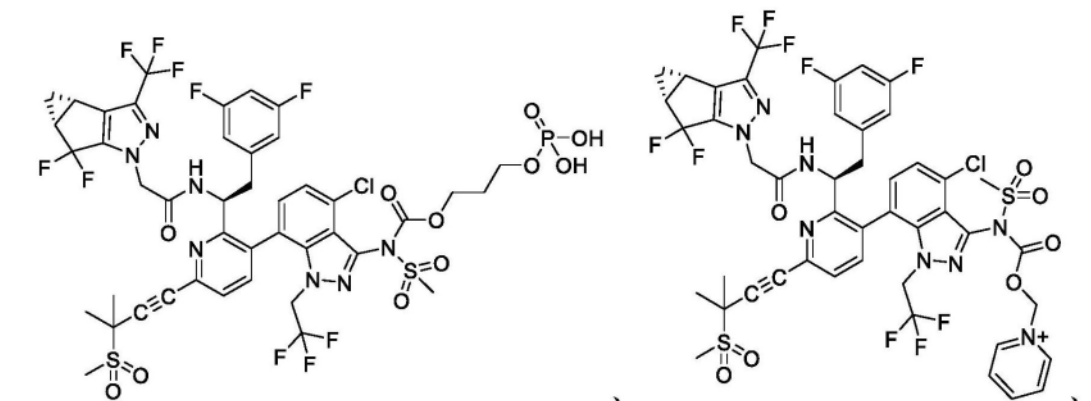
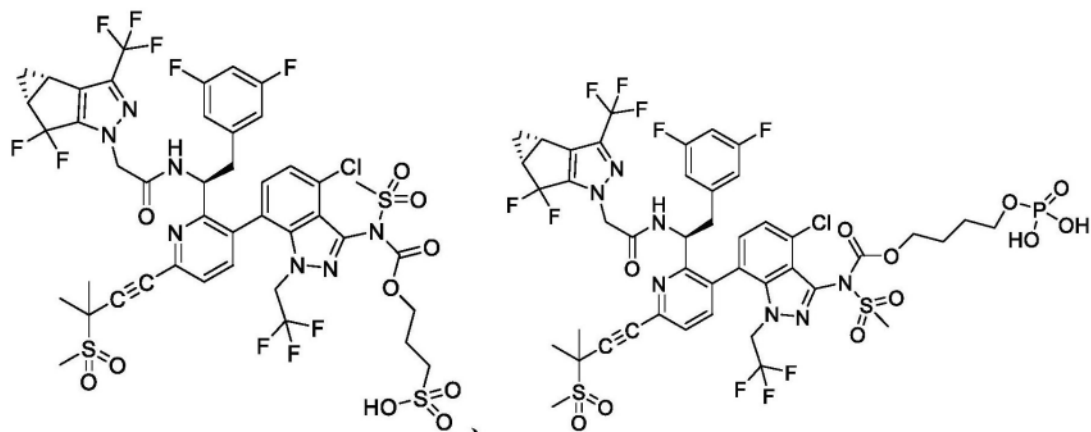


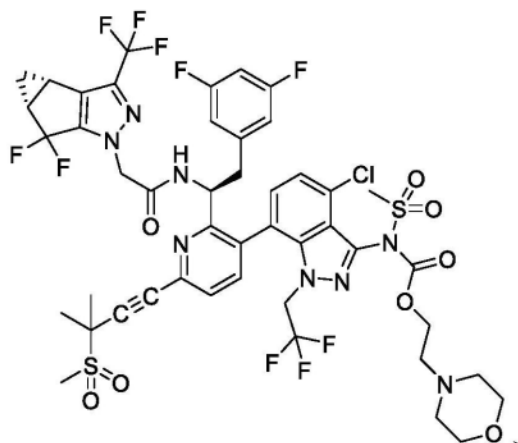
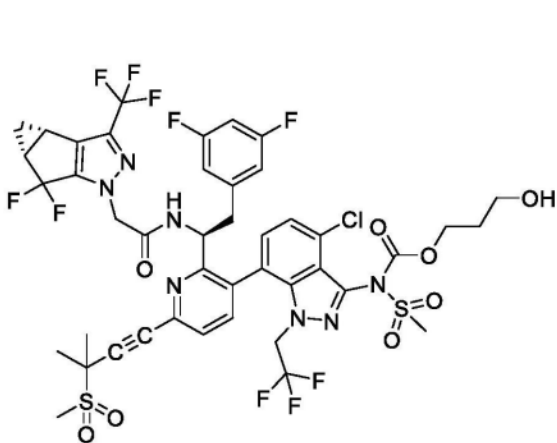
[0358]



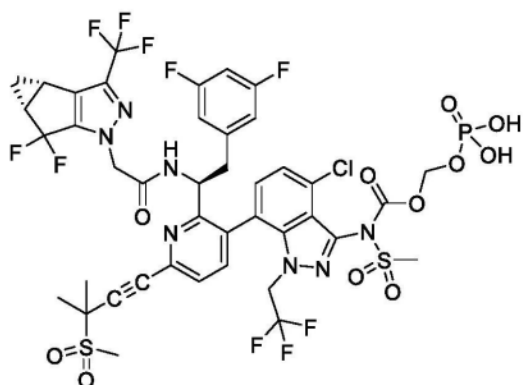
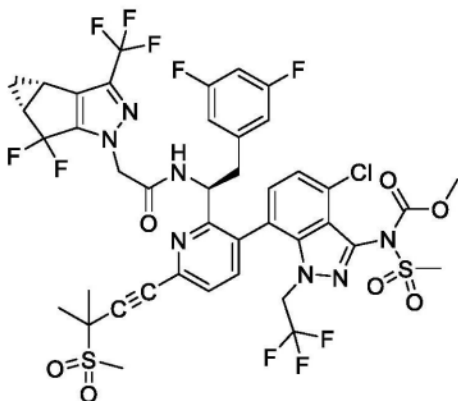
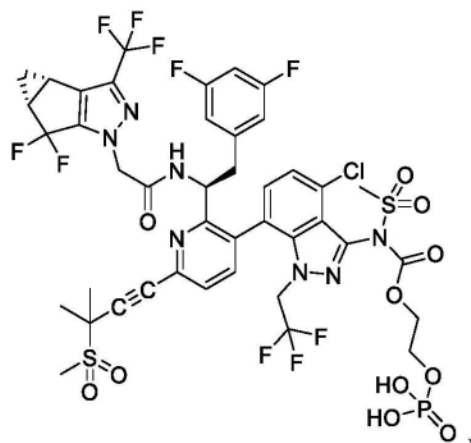
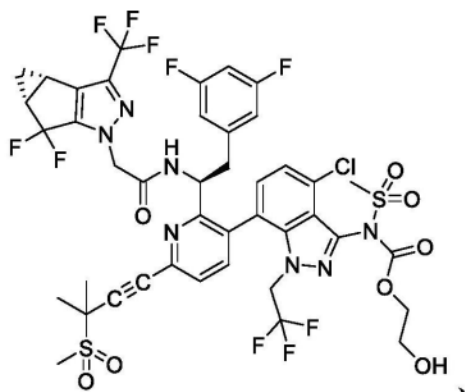


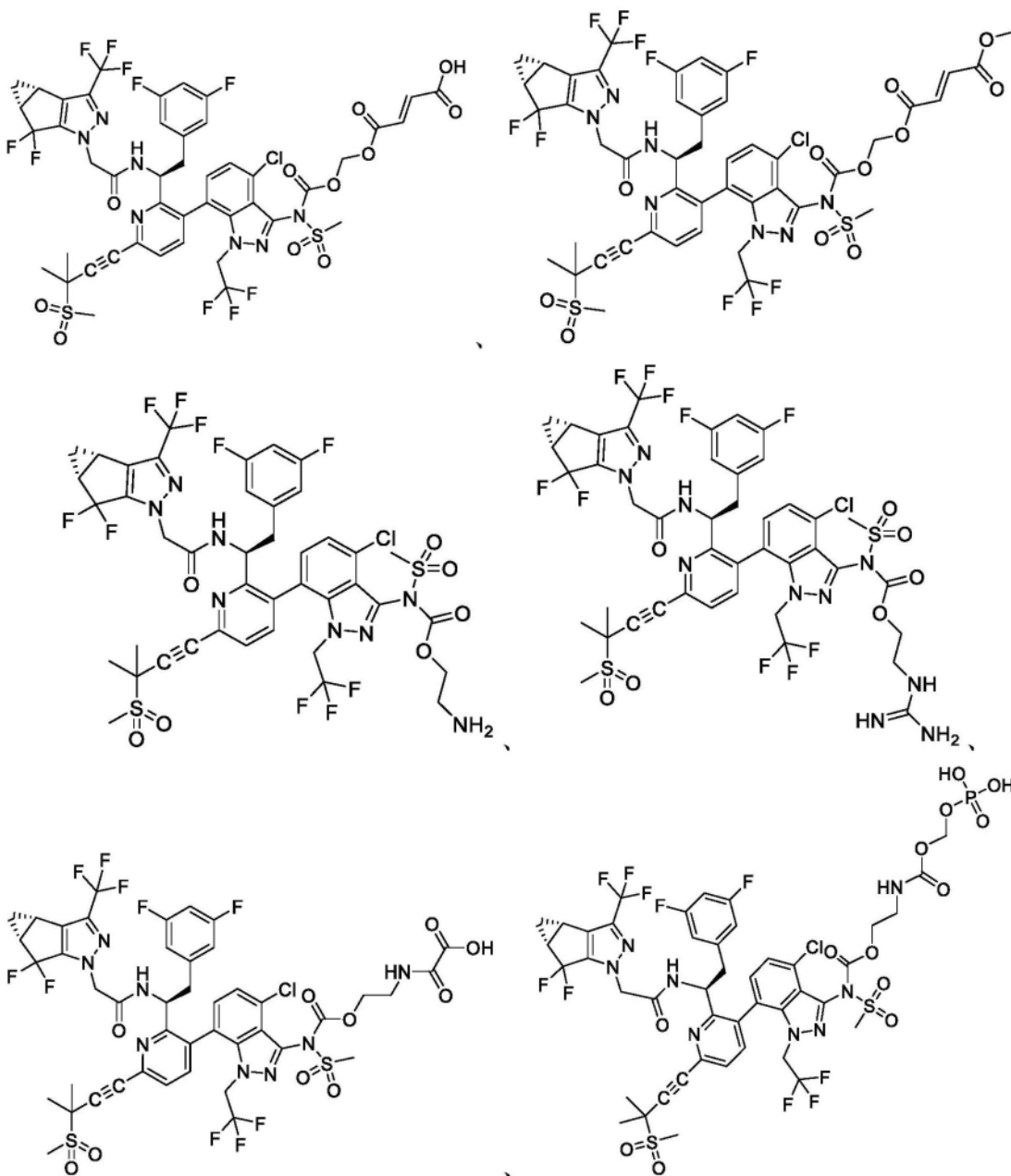
[0359]

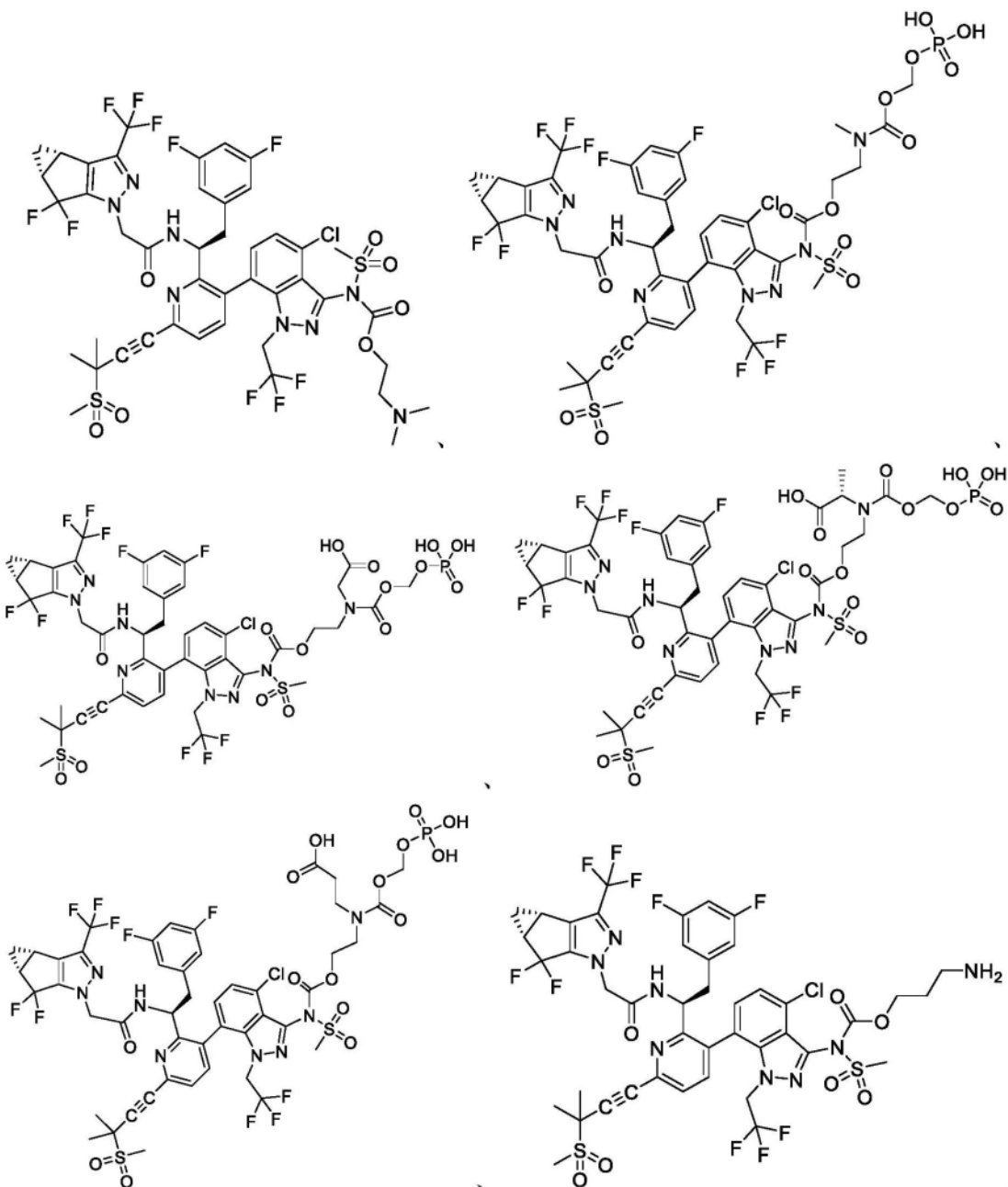




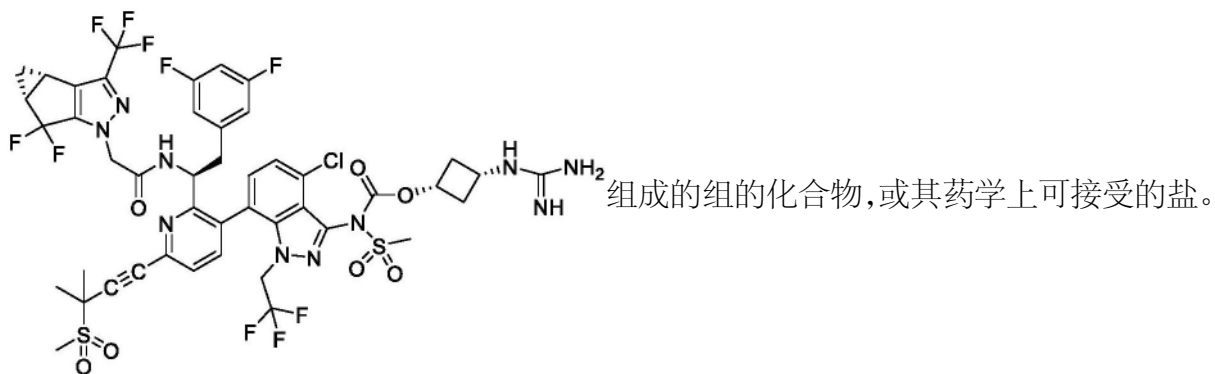
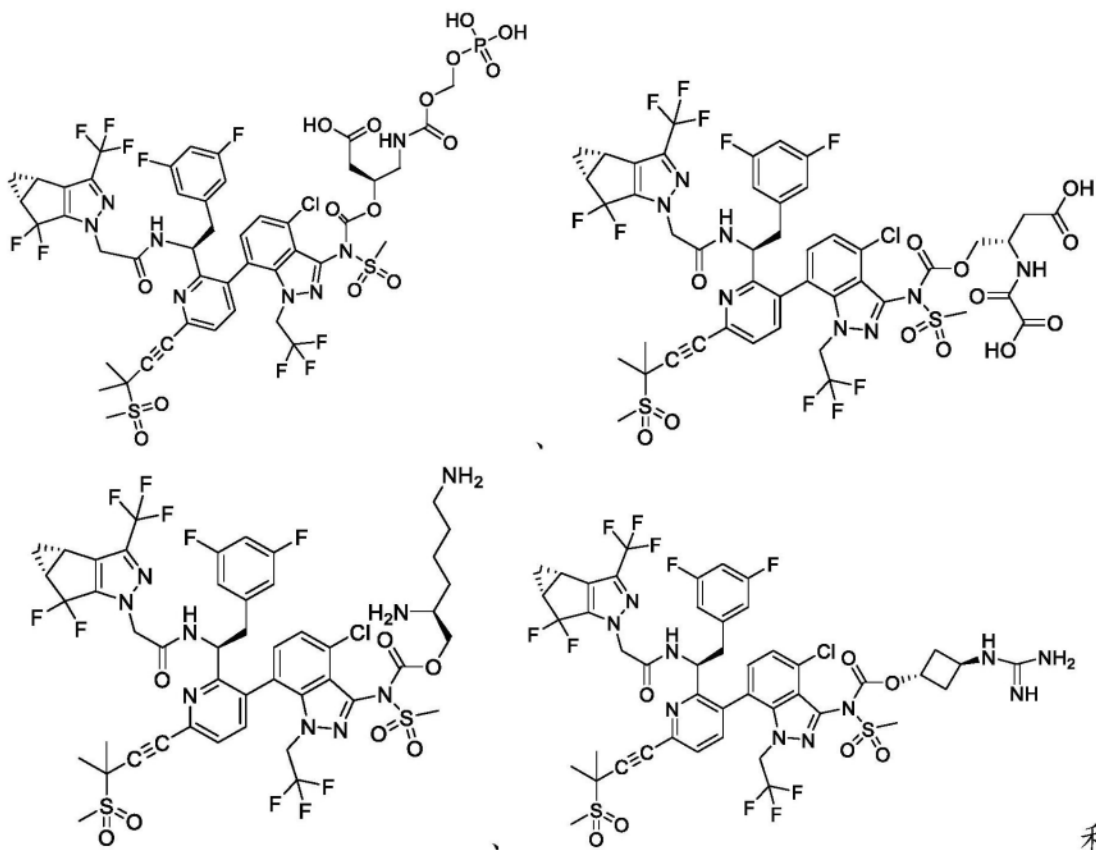
[0360]



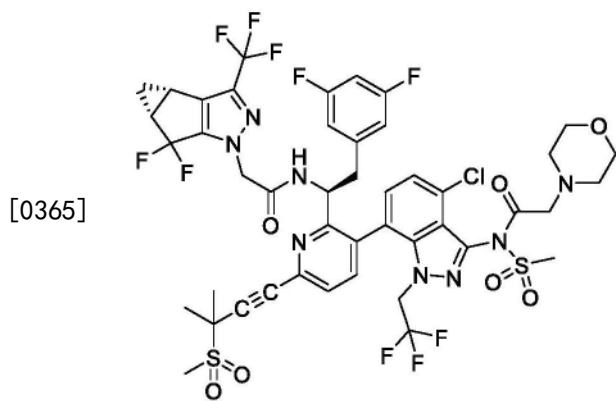




[0363]



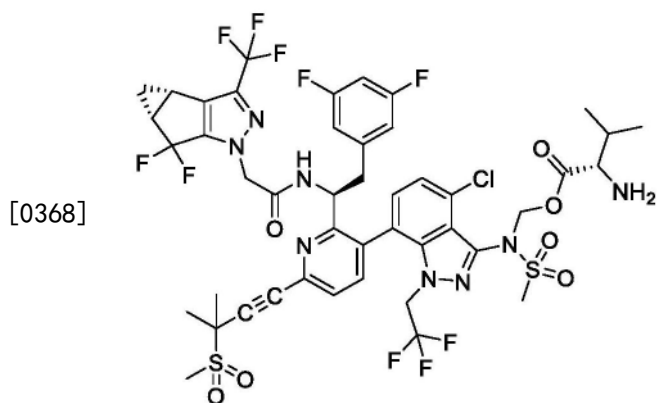
[0364] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



[0366] 或其药学上可接受的盐。

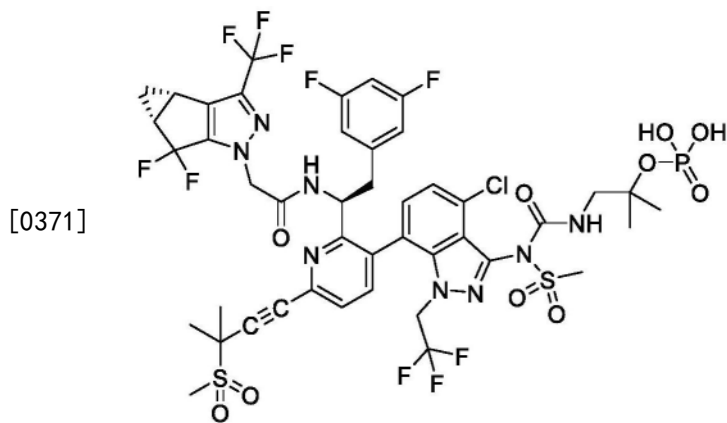
[0367] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合

物,即:



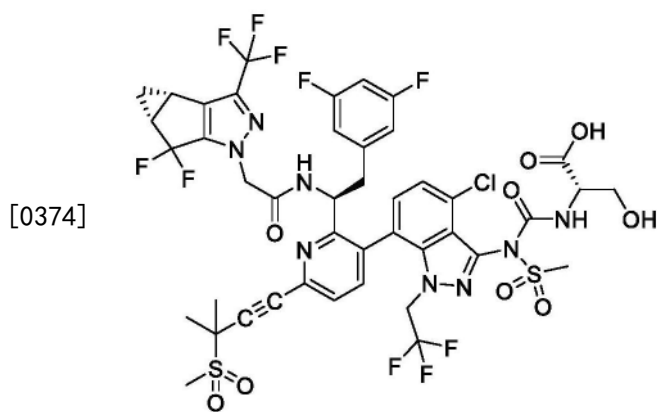
[0369] 或其药学上可接受的盐。

[0370] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



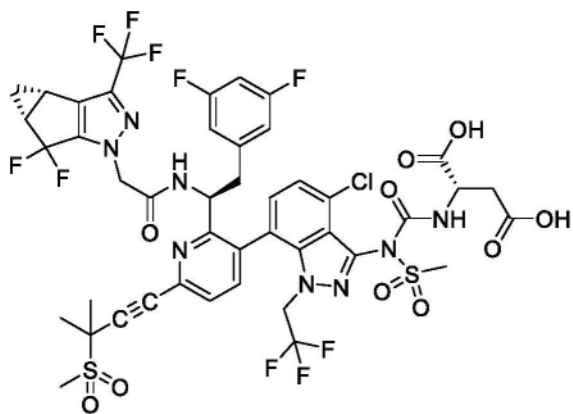
[0372] 或其药学上可接受的盐。

[0373] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



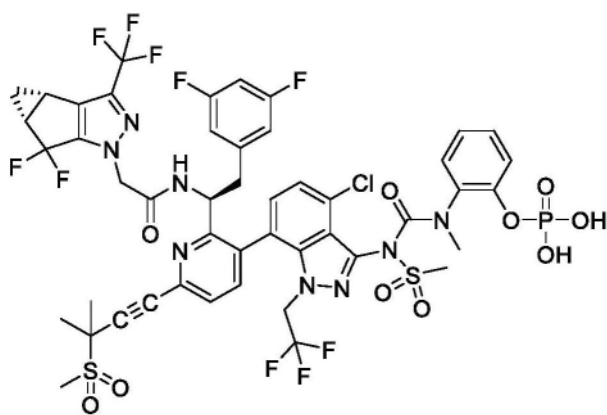
[0375] 或其药学上可接受的盐。

[0376] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



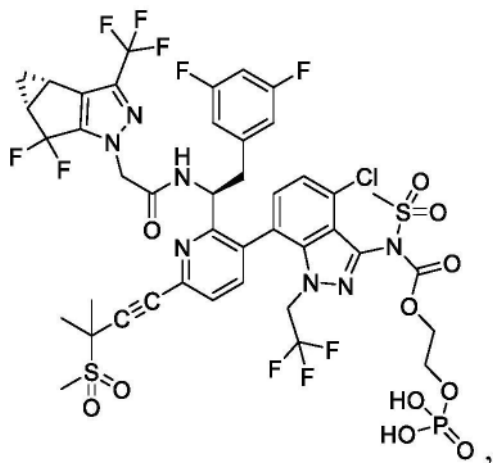
[0378] 或其药学上可接受的盐。

[0379] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



[0381] 或其药学上可接受的盐。

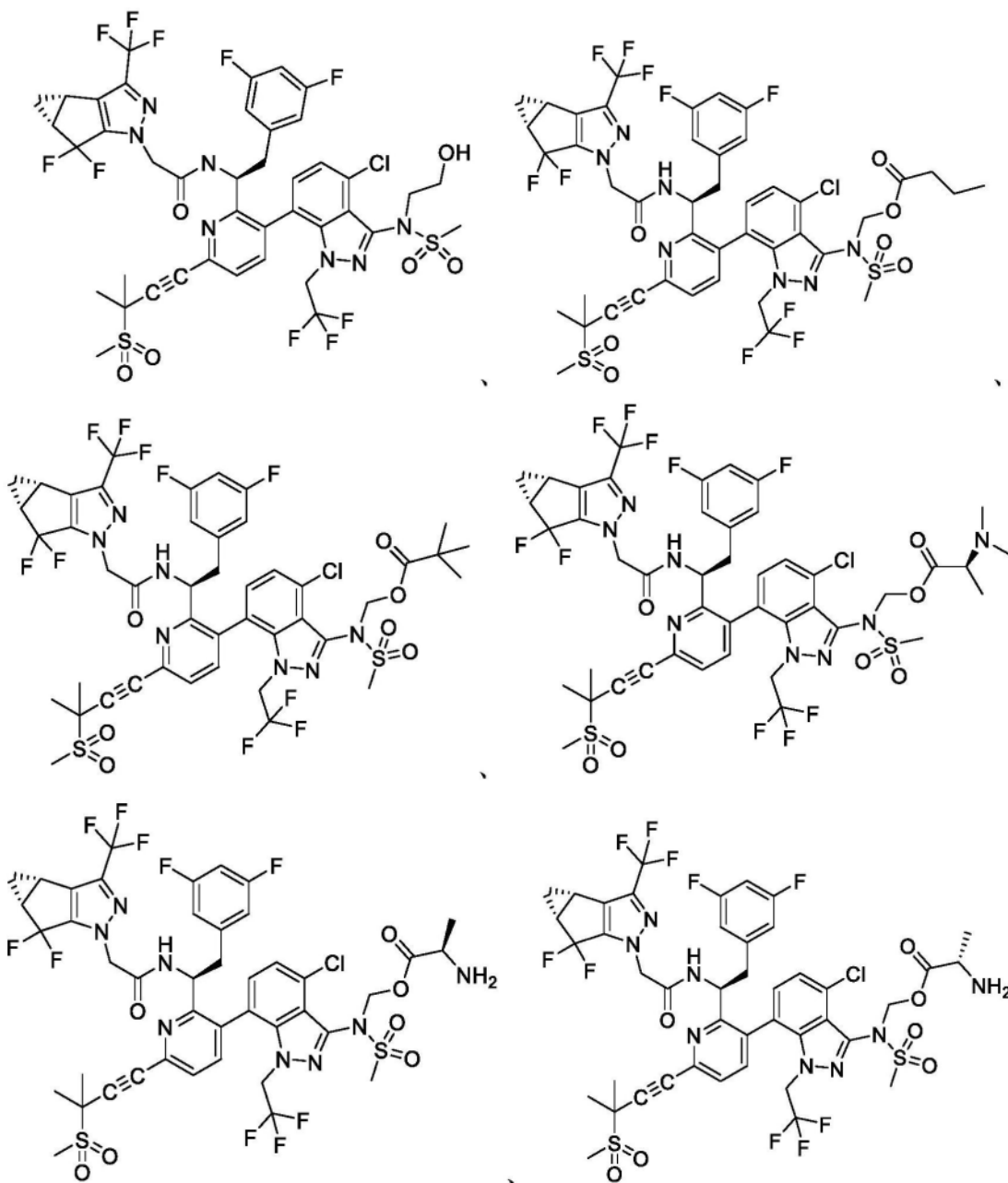
[0382] 在式I的化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,本文提供了一种化合物,即:



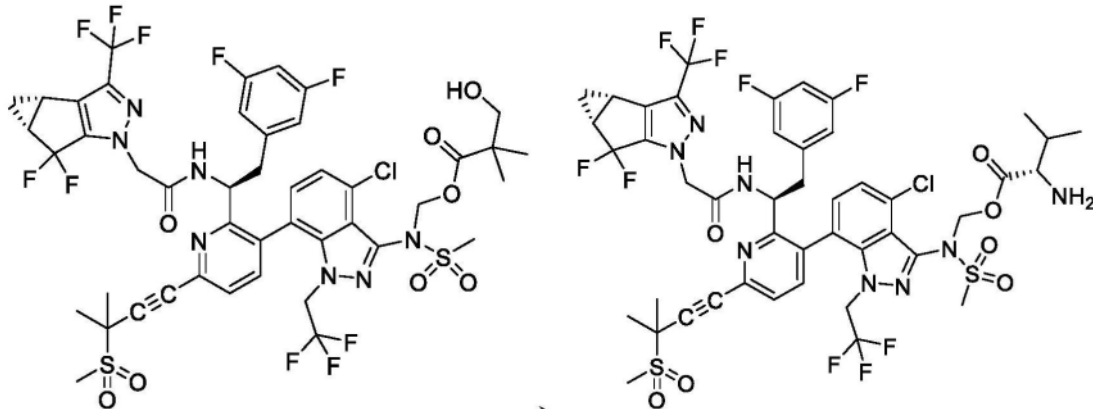
[0384] 或其药学上可接受的盐。

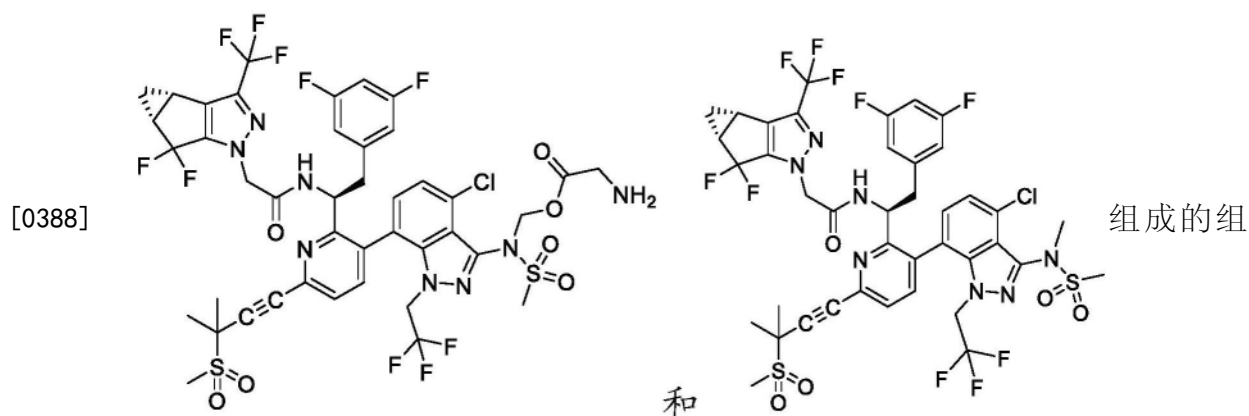
[0385] 在一个实施方案中,本文提供了选自由

[0386]



[0387]





的化合物,

[0389] 或其药学上可接受的盐。

[0390] 在一些实施方案中,式I的化合物的剂量导致形成来那卡帕韦,已知该药物对HIV有活性,如例如在美国专利号10,071,985中公开的。在一些实施方案中,式I的化合物在胃肠道中转化为来那卡帕韦。在一些实施方案中,式I化合物比来那卡帕韦更易溶解,并且因此来那卡帕韦以比达到来那卡帕韦在体内的相同的暴露含量所需的口服有效剂量更低的有效剂量口服施用。

[0391] III. 组合物和试剂盒

[0392] 本文提供的化合物或其药学上可接受的盐通常以药物组合物的形式施用。因此,本文还提供了药物组合物,该药物组合物包含一种或多种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物以及一种或多种选自载体、佐剂和赋形剂的药学上可接受的溶媒。本文提供的化合物或其药学上可接受的盐可以是药物组合物的唯一活性成分或活性成分中的一种。合适的药学上可接受的溶媒可包括例如惰性固体稀释剂和填料、稀释剂,包括无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。这种组合物以药物领域中熟知的方式制备。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa., 第17版, (1985年); 以及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版 (G.S.Banker和C.T.Rhodes编辑)。

[0393] 在一方面,本文提供了药物组合物,该药物组合物包含本文提供的化合物(即,式I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或载体。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本文提供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或载体。

[0394] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种或多种(即,一种、两种、三种、四种;一种或两种;一种至三种;或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种(即,一种、两种、三种、四种;一种或两种;一种至三种;或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0395] 在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂包括治疗HIV感染的药剂。在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂中是抗HIV剂。在一些实施方案中,该一种或多种附加治疗剂选自由以下项组成的组:HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7NCp7抑制剂、HIV

Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN的基因编辑物、诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞的细胞疗法、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3 (MLK-3) 抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1 (MAP4K1) 抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗、抗HIV肽以及它们的任何组合。

[0396] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的任何组合。

[0397] 在一些实施方案中,附加治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的任何组合。

[0398] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、Nef抑制剂、潜伏期逆转剂、HIV bNAb、TLR7、TLR8和TLR9的激动剂、HIV疫苗、细胞因子、免疫检查点抑制剂、FLT3配体、募集T细胞和NK细胞的双特异性抗体、靶向HIV抗原的嵌合T细胞受体、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物以及它们的任何组合。

[0399] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

[0400] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自度鲁特韦、卡博特韦、地瑞拉韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林以及它们的任何组合或它们的药学上可接受的盐。

[0401] 组合药物的示例包括但不限于 **ATRIPLA[®]** (依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯

和恩曲他滨); COMPLERA[®] (EVIPLERA[®]; 利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); STRIBILD[®] (埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); TRUVADA[®] (富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨; TDF+FTC); DESCOVY[®] (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); ODEFSEY[®] (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林); GENVOYA[®] (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦); 地瑞拉韦、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和可比司他; 依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 替诺福韦和拉米夫定; 替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦; 替诺福韦类似物; COMBIVIR[®] (齐多夫定和拉米夫定; AZT+3TC); EPZICOM[®] (LIVEXA[®]; 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; ABC+3TC); KALETRA[®] (ALUVIA[®]; 洛匹那韦和利托那韦); TRIUMEQ[®] (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定); BIKTARVY[®] (比卡格韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺); DOVATO[®] (度鲁特韦+拉米夫定); TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定; ABC+AZT+3TC); 阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和利托那韦; 地瑞拉韦和可比司他; 度鲁特韦和利匹韦林; 度鲁特韦和盐酸利匹韦林; 度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; 拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定; 雷特格韦和拉米夫定; 多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦二吡呋酯; 度鲁特韦+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定、拉米夫定+阿巴卡韦、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平、洛匹那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定、替诺福韦+拉米夫定, 和富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+盐酸利匹韦林、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韦+利匹韦林、3-BNC117+艾博卫泰、尔必达 (依斯沙韦林, VM-1500) 和 VM-1500A、以及双靶向 HIV-1 反转录酶/核衣壳蛋白 7 抑制剂。

[0402] 在一个实施方案中, 本文提供了一种药物组合物, 该药物组合物包含本文提供的治疗有效量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。

[0403] 在一些实施方案中, 本文提供的药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

[0404] 在一些实施方案中, 本文提供的药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂, 其中该附加治疗剂选自由以下项组成的组: 用于 HIV 的组合药物、用于治疗 HIV 的其他药物、HIV 蛋白酶抑制剂、HIV 逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV 逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV 整合酶抑制剂、HIV 非催化位点 (或变构) 整合酶抑制剂、HIV 进入抑制剂、HIV 成熟抑制剂、HIV 衣壳抑制剂、核衣壳蛋白 7 (NCp7) 抑制剂、HIV Tat 或 Rev 抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb 的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物 (诸如 CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法 (诸如嵌合抗原受体 T 细胞 CAR-T 和工程化 T 细胞受体 TCR-T、自体 T 细胞疗法、工程化 B 细胞、NK 细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂、HIV 抗体、双特异性抗体和

“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3 (MLK-3) 抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1 (MAP4K1) 抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

[0405] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂,其中该附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体、“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

[0406] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂,其中该附加治疗剂选自由以下项组成的组:度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

[0407] 药物组合物可以单个或多个剂量施用。药物组合物可通过各种方法施用,包括例如直肠、颊面、鼻内和透皮途径。在一些实施方案中,药物组合物可通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂施用。

[0408] 一种施用方式是肠胃外,例如通过注射。其中可掺入本文所述的药物组合物以用于通过注射施用的形式包括例如水性或油混悬液或乳液,与芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水性溶液和类似药用溶媒。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物通过皮下注射施用。

[0409] 本公开的药物组合物可呈无菌可注射制剂的形式,诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可根据已知技术使用本文已经提到的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂还可以是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或悬浮液(诸如1,3-丁二醇中的溶液),或者被制备成冻干粉末。可采用的可接受溶媒和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常可用作溶剂或悬浮介质。为此,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,脂肪酸诸如油酸可同样用于制备注射剂。

[0410] 在一些实施方案中,本文公开的无菌可注射制剂还可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中由重构的冻干粉末制备的无菌可注射溶液或悬浮液(诸如1,3-丁二醇中

的溶液)。可采用的可接受溶媒和溶剂是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发性油通常可用作溶剂或悬浮介质。为此,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,脂肪酸诸如油酸可同样用于制备注射剂。

[0411] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,它们可能含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和溶质,使制剂与预期接受者的血液等渗;以及可包括悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。在某些实施方案中,悬浮液是微悬浮液。在某些实施方案中,悬浮液是纳米悬浮液。

[0412] 在一些实施方案中,适于肠胃外施用(例如肌肉(IM)和皮下(SC)施用)的制剂将包含一种或多种赋形剂。赋形剂应与制剂的其他成分相容并且对其接受者在生理上无害。合适的赋形剂的示例是胃肠外制剂领域的技术人员众所周知的,并且可例如在Handbook of Pharmaceutical Excipients (Rowe, Sheskey和Quinn编辑),第6版2009中找到。胃肠外制剂(例如SC或IM制剂)中的增溶赋形剂的示例包括但不限于聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或80)和泊洛沙姆(例如泊洛沙姆338、188或207)。

[0413] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药物组合物与植入物一起施用。

[0414] 口服施用可以是用于施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的另一种途径。施用可经由例如胶囊或肠溶包衣片剂。在制备包含至少一种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的药物组合物时,通常将活性成分(诸如本文提供的化合物)用赋形剂稀释和/或包封在可以呈胶囊、小袋、纸或其他容器的形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以是固体、半固体或液体材料的形式,其充当活性成分的溶媒、载体或介质。因此,药物组合物可以呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0415] 合适赋形剂的一些示例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素或它们的任何组合。药物组合物可以另外包括润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和矫味剂;或它们的任何组合。

[0416] 可以配制包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的药物组合物,以便在通过采用本领域已知的程序向受试者施用后提供活性成分(诸如本文提供的化合物)的快速、持续或延迟释放。用于口服的控制释放药物递送系统包括含有聚合物包覆的贮存器或药物-聚合物基质制剂的渗透泵系统和溶解系统。控制释放系统的示例在美国专利3,845,770、4,326,525、4,902,514和5,616,345中给出。用于本公开的方法中的另一种制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。这种透皮贴剂可用于提供受控量的本文提供的化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域熟知的。参见例如美国专利5,023,252、4,992,445和5,001,139。这种贴剂可被构造用于药剂的连续、脉动或按需递送。

[0417] 为了制备固体组合物(诸如片剂),可将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的均质混合物的固体预配制

组合物。当将这些预配制组合物称为均质时,活性成分可在整个组合物中均匀分散,使得可容易地将该组合物细分成等效单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0418] 可对本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的片剂或丸剂进行包衣或以其他方式进行混配,以提供具有延长作用的优点的剂型或保护免受胃的酸性条件影响。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者是前者上的包膜的形式。这两种组分可被肠溶层分开,该肠溶层用于抵抗在胃中崩解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可以用于这种肠溶层或包衣,这种材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如紫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0419] 用于吸入或吹入的药物组合物可包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液或它们混合物,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口服或鼻腔呼吸途径施用以实现局部或全身效果。在其他实施方案中,可通过使用惰性气体雾化在药学上可接受的溶剂中的组合物。雾化溶液可直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可附接到面罩帐篷或间歇正压呼吸机。溶液、悬浮液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置优选地口服或鼻腔施用。

[0420] 在一个实施方案中,本文提供了试剂盒,该试剂盒包括本文提供的化合物(即,式I的化合物)或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂化物,以及合适的包装。在一些实施方案中,试剂盒还包括使用说明。在一些实施方案中,试剂盒包括本文提供的化合物(即,式I的化合物)或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂化物,以及使用化合物治疗本文所述的适应症(包括疾病或病症)的标签和/或说明。

[0421] 在一些实施方案中,试剂盒还包括一种或多种(即,一种、两种、三种、四种;一种或两种;一种至三种;或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0422] 在一个实施方案中,本文提供了制品,该制品在合适的容器中包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。在一些实施方案中,容器可以是小瓶、广口瓶、安瓿、预装注射器或静脉内袋。

[0423] IV. 方法

[0424] 本文提供的方法可应用于体内或离体的细胞群。“体内”意指在活的个体内,如在动物或人类内。在该上下文中,本文提供的方法可用于个体的治疗。“离体”意指活的个体之外。离体细胞群的示例包括体外细胞培养物和生物样本,包括从个体获得的流体或组织样本。这种样本可通过本领域熟知的方法获得。示例性生物流体样本包括血液、脑脊液、尿液和唾液。示例性组织样本包括其肿瘤和活检。在该上下文中,本公开可用于多种目的,包括治疗和实验目的。例如,本公开可离体用于针对给定的细胞类型、个体和其他参数确定如本文公开的化合物的最佳施用计划表和/或施用剂量。从这种使用中收集的信息可用于实验目的或在临床上用于制定体内治疗方案。本公开可能适合的其他离体用途在下文中描述或对本领域技术人员而言将变得显而易见。所选化合物可进一步表征为检查人或非人类受试者的安全性或耐受性剂量。可使用本领域技术人员通常已知的方法来检查这种性质。

[0425] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗或预防有需要的患者中的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,该方法包括向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物。

[0426] 在一个实施方案中,本公开提供了一种治疗经历过多治疗的患者的免疫缺陷

病毒(HIV)感染的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物。

[0427] 在一些实施方案中,本文提供的方法还包括施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0428] 在一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

[0429] 在一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

[0430] 在一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自由以下项组成的组:度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

[0431] 在本文提供的方法的一些实施方案中,患者是人类。

[0432] 在一个实施方案中,本公开提供了一种本文提供的治疗有效量的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗中使用。

[0433] 在一个实施方案中,本公开提供了一种本文提供的化合物或药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗或预防有需要的患者中的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染

的方法中使用,该方法包括向该患者施用治疗有效量的该化合物或其药学上可接受的盐或该药物组合物。

[0434] 在一个实施方案中,本公开提供了一种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐或本文提供的药物组合物用于在治疗经历过多治疗的患者的人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法中使用,该方法包括向该患者施用治疗有效量的该化合物或其药学上可接受的盐或该药物组合物。

[0435] 在一些实施方案中,本文提供的用途还包括施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0436] 在本文提供的用途的一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗和抗HIV肽或它们的任何组合。

[0437] 在本文提供的用途的一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白或它们的任何组合。

[0438] 在本文提供的用途的一些实施方案中,该一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自以下项组成的组:度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林、硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或它们的药学上可接受的盐。

[0439] 在本文提供的用途的一些实施方案中,患者是人类。

[0440] V.施用

[0441] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐(在本文中也称为活性成分)可通过适于治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、局部(包括颊和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可随例如接受者的条件而改变。本文所公开的某些化合物或其药学上可接受的盐的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0442] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以根据有效的给药方案对个体施用所需的时间段或持续时间,诸如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长。在一些实施方案中,在个体的生命期间,化合物或其药学上可接受的盐以每日或间歇的时间表施用。

[0443] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐对任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、接受疗法的受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄率、药物组合和特定疾病的严重程度。例如,剂量可表示为本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的毫克数/千克受试者体重(mg/kg)。介于约0.1mg/kg和150mg/kg之间的剂量可能是适当的。在一些实施方案中,介于约0.1mg/kg和100mg/kg之间的剂量可能是适当的。在其他实施方案中,介于0.5mg/kg和60mg/kg之间的剂量可能是适当的。根据受试者的体重进行归一化在调整大小差异很大的受试者之间的剂量时(诸如当在儿童和成人中使用药物时,或者当将非人类受试者诸如狗的有效剂量转换为适合人受试者的剂量时)是特别有用的。

[0444] 剂量也可描述为每个剂量施用的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的总量。本公开的化合物或其药学上可接受的盐的剂量或给药频率可在治疗过程中基于施用医生的判断进行调整。

[0445] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以治疗有效量施用于个体(例如,人类)。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次、每周施用一次、每月施用一次、每两个月施用一次、每三个月施用一次或每六个月施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每天施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每周施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每月施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每两个月施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每三个月施用一次。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐每六个月施用一次。

[0446] 本文提供的化合物或其药学上可接受的盐可以通过任何有用的途径和手段施用,诸如通过口服或肠胃外(例如,静脉内)施用。化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量可包括约0.00001mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,诸如约0.0001mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,或诸如约0.001mg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,或诸如约0.01mg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,或诸如约0.05mg/kg体重/天至约0.5mg/kg体重/天。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量包括每天约0.3mg/天至约30mg/天、或约30mg/天至约300mg/天、或约0.3μg/天至约30mg/天、或约30μg/天至约300μg/天。

[0447] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以本公开的化合物或其药学上可接受的盐的任何剂量(例如,1mg至1000mg化合物)与一种或多种附加治疗剂组合。治疗有效量可包括约0.1mg/剂至约1000mg/剂,诸如约50mg/剂至约500mg/剂,或诸如约100mg/剂至约400mg/剂,或诸如约150mg/剂至约350mg/剂,或诸如约200mg/剂至约300mg/剂,或诸如约0.01mg/剂至约1000mg/剂,或诸如约0.01mg/剂至约100mg/剂,或诸如约0.1mg/剂至约100mg/剂,或诸如约1mg/剂至约100mg/剂,或诸如约1mg/剂至约10mg/剂,或诸如约1mg/剂至约1000mg/剂。式I的化合物或其药学上可接受的盐的其他治疗有效量为约50mg/剂、100mg/剂、125mg/剂、150mg/剂、175mg/剂、200mg/剂、225mg/剂、250mg/剂、275mg/剂或300mg/剂。式I的化合物或其药学上可接受的盐的其他治疗有效量为约300mg/剂、325mg/剂、350mg/剂、375mg/剂、400mg/剂、425mg/剂、450mg/剂、475mg/剂、500mg/剂、525mg/剂、550mg/剂、575mg/剂、600mg/剂、625mg/剂、650mg/剂、675mg/剂、700mg/剂、725mg/剂、750mg/剂、775mg/剂、800mg/剂、825mg/剂、850mg/剂、875mg/剂、900mg/剂、925mg/剂、950mg/剂、975mg/剂、或约1000mg/剂。

[0448] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约1000mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约900mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约800mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约700mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约600mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约500mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约400mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约300mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约200mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约100mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约75mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约50mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约25mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约20mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约15mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约10mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1mg至约5mg。

[0449] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约50mg、约75mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约225mg、约275mg、约300mg、约350mg、约400mg、约450mg、约500mg、约550mg、约600mg、约650mg、约700mg、约750mg、约800mg、约850mg、约900mg、约950mg、约1000mg或约1050mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约5mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约100mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约150mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约200mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约200mg。

有效量为约250mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约300mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约350mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约400mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约450mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约500mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约550mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约600mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约650mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约700mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约750mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约800mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约850mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约900mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约950mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1000mg。在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量为约1050mg。

[0450] 当口服施用,人类受试者的总周剂量可介于约1mg/周与1,000mg/周之间、介于约10mg/周至500mg/周之间、介于约50mg/周至300mg/周之间、介于约75mg/周至200mg/周之间或介于约100mg/周至150mg/周之间。在一些实施方案中,人类受试者的以单剂量施用的总周剂量可为约100mg/周、200mg/周、300mg/周、400mg/周、500mg/周、600mg/周、700mg/周、800mg/周、900mg/周或1000mg/周。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约100mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约150mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约200mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约250mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约300mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约350mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约400mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约450mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约500mg。

[0451] 当口服施用,人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可介于约500mg/月和1,000mg/月之间、约600mg/月和900mg/月之间或约700mg/月和800mg/月之间。在一些实施方案中,人类受试者的以单剂量施用的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总周剂量可为约100mg/周、200mg/周、300mg/周、400mg/周、500mg/周、600mg/周、700mg/周、800mg/周、900mg/周或1000mg/周。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约500mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的总月剂量可为约550mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人

类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约600mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约650mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约700mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约750mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约800mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约850mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约900mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约950mg。在一些实施方案中,以单剂量施用的人类受试者的式I的化合物或其药学上可接受的盐的总月剂量可为约1000mg。

[0452] 单剂量可以每小时、每天、每周或每月施用。例如,单剂量可每1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、16小时施用一次,或每24小时施用一次。单剂量也可每1天、2天、3天、4天、5天、6天施用一次,或每7天施用一次。单剂量也可每1周、2周、3周施用一次,或每4周施用一次。在某些实施方案中,单剂量可每周施用一次。单剂量也可每月施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每天施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每天施用两次。

[0453] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每天施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每周施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每月施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每两个月施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每三个月施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐在本文公开的方法中每六个月施用一次。

[0454] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约100mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约150mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约200mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约250mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约300mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约350mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约400mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约450mg的单剂量每周口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约500mg的单剂量每周口服施用一次。

[0455] 在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约500mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约550mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接

受的盐以约600mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约650mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约700mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约750mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约800mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约850mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约900mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约950mg的单剂量每月口服施用一次。在一些实施方案中,本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以约1000mg的单剂量每月口服施用一次。

[0456] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐的给药频率将由个体患者的需要决定,并且可以是例如每天一次、每周一次、每月一次、每两个月一次、每三个月一次或每六个月一次。化合物或其药学上可接受的盐的施用持续治疗逆转录病毒科感染(包括HIV感染)或本文所述的任何其他适应症所必需的时长。例如,可以在人类的生命期间向患有逆转录病毒科感染(包括HIV感染)的人类施用化合物或其药学上可接受的盐。

[0457] 施用可以是间歇的,在几天或更多天的时间段内,患者接受一定日剂量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐,接着在几天或更多天的时间段内,患者不接受一定剂量的该化合物或其药学上可接受的盐。例如,患者可以每隔一天或每周三次接受一定剂量的化合物或其药学上可接受的盐。再次以举例的方式,患者可在1天至14天的时间段内每天接受一定剂量的化合物或其药学上可接受的盐,接着在7天至21天的时间段内患者不接受一定剂量的化合物或其药学上可接受的盐,接着在随后的时间段(例如,1天至14天)内患者再次接受一定日剂量的化合物或其药学上可接受的盐。根据治疗患者的临床需要,可重复施用化合物或其药学上可接受的盐、接着不施用化合物或其药学上可接受的盐的交替时间段。

[0458] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物可使用上述任何合适的模式每天施用一次、两次、三次或四次。而且,用化合物或其药学上可接受的盐施用或治疗可继续多天;例如,对于一个治疗循环,通常治疗将继续至少7天、14天或28天。治疗循环对于逆转录病毒科感染(包括HIV感染)是众所周知的。在一些实施方案中,治疗循环通常与循环之间的约1天到28天、通常约7天或约14天的静息期交替。在其他实施方案中,治疗循环也可连续的。

[0459] VI. 联合疗法

[0460] 通过施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐来治疗的患者通常表现出受益于用其他治疗剂治疗的疾病或病症,这些治疗剂包括治疗逆转录病毒科感染(包括HIV感染)的药剂。在一些实施方案中,其他治疗剂是治疗HIV感染的药剂。因此,本公开的一方面是治疗HIV感染的方法,该方法包括向有需要的受试者、特别是人类受试者施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐结合可用于治疗HIV感染的一种或多种化合物。

[0461] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐

与三种附加治疗剂组合。在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种附加治疗剂组合。该一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂可为选自相同类别的治疗剂的不同治疗剂,并且/或者它们可选自不同类别的治疗剂。

[0462] 在一些实施方案中,当本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种如本文所述的附加治疗剂组合时,组合物的组分以同时或顺序方案施用。当依次施用时,该组合可以两次或更多次施用的方式施用。

[0463] 在一些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加治疗剂以单一剂型组合以用于同时施用于患者,例如作为固体剂型用于口服施用。

[0464] 在一些实施方案中,本公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加治疗剂共同施用。

[0465] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。可在施用一种或多种附加治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。例如,在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。另选地,在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐,然后在数小时(即,1至12小时)的时间段之后施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,然后在数小时(即,1至12小时)的时间段之后施用单位剂量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐。

[0466] 在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐配制成片剂,该片剂可任选地含有一种或多种可用于治疗所治疗疾病的其他化合物。在某些实施方案中,片剂可含有用于治疗逆转录病毒科感染(包括HIV感染)的另一种活性成分。在一些实施方案中,这种片剂适于每日一次给药。在一些实施方案中,这种片剂适于每周一次给药。在一些实施方案中,这种片剂适于每月一次给药。在一些实施方案中,这种片剂适于每两个月一次给药。在一些实施方案中,这种片剂适于每三个月一次给药。在一些实施方案中,这种片剂适于每六个月一次给药。

[0467] 本文还提供了治疗方法,其中将式I的化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐与一种或多种附加治疗剂或疗法联合给予患者。在一些实施方案中,以单剂量施用于人类受试者的式I的化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐的总日剂量可为约1mg至约500mg。

[0468] HIV联合疗法

[0469] 在上述实施方案中,一种或多种附加治疗剂可以是抗HIV剂。在一些情况下,附加治疗剂可以是HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、HIV衣壳抑制剂、核衣壳蛋白7(NCp7)抑制剂、HIV Tat或Rev抑制剂、Tat-TAR-P-TEFb的抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法、工程化B细胞、NK细

胞)、潜伏期逆转剂、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、脂肪酸合酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、HIV-1Nef调节剂、TNF α 配体抑制剂、HIV Nef抑制剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、IFN拮抗剂、防御素调节剂、CD3拮抗剂、CDK-4抑制剂、CDK-6抑制剂、CDK-9抑制剂、细胞色素P450 3抑制剂、CXCR4调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、HPK1(MAP4K1)抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、mTOR复合物1抑制剂、mTOR复合物2抑制剂、P-糖蛋白调节剂、RNA聚合酶调节剂、TAT蛋白抑制剂、脯氨酰内肽酶抑制剂、磷脂酶A2抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗、抗HIV肽以及它们的组合。

[0470] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的组合。

[0471] 在一些实施方案中,附加治疗剂选自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的组合。

[0472] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂选自HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、Nef抑制剂、潜伏期逆转剂、HIV bNAbs、TLR7、TLR8和TLR9的激动剂、HIV疫苗、细胞因子、免疫检查点抑制剂、FLT3配体、募集T细胞和NK细胞的双特异性抗体、靶向HIV抗原的嵌合T细胞受体、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其他药物以及它们的组合。

[0473] 在一些实施方案中,一种或多种附加治疗剂任何选自度鲁特韦、卡博特韦、地瑞拉韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林和来那卡帕韦以及它们的组合。

[0474] HIV组合药物

[0475] 组合药物的示例包括但不限于 **ATRIPLA[®]** (依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **COMPLERA[®]** (**EVIPLERA[®]**; 利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **STRIBILD[®]** (埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **TRUVADA[®]** (富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨; TDF+FTC); **DESCOVY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林);

GENVOYA® (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦);地瑞拉韦、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和可比司他;依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;替诺福韦和拉米夫定;替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦;替诺福韦类似物;COMBIVIR® (齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM® (LIVEXA®;硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);KALETRA® (ALUVIA®;洛匹那韦和利托那韦);TRIUMEQ® (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定);BIKTARVY® (比卡格韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺)、DOVATO® (度鲁特韦+拉米夫定)、TRIZIVIR® (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和可比司他;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞拉韦和可比司他;度鲁特韦和利匹韦林;度鲁特韦和盐酸利匹韦林;度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定;雷特格韦和拉米夫定;多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦二吡呋酯;度鲁特韦+拉米夫定、拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定、拉米夫定+阿巴卡韦、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平、洛匹那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定、替诺福韦+拉米夫定,和富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+盐酸利匹韦林、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、拉米夫定、卡博特韦+利匹韦林、3-BNC117+艾博卫泰、尔必达(依斯沙韦林,VM-1500)和VM-1500A、以及双靶向HIV-1反转录酶/核衣壳蛋白7抑制剂。

[0476] 其他HIV药物

[0477] 用于治疗HIV的其他药物的示例包括但不限于曲霉毒素(aspernigrin)C、醋孟南、阿拉泊韦、BanLec、去铁酮、Gamimune、米特法林(metenkefalin)、纳曲酮、普拉汀(Prolastin)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1viral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎尼酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、BlockAide、贝韦立马衍生物、ABBV-382、ABX-464、AG-1105、APH-0812、APH0202、苔藓虫素-1、苔藓虫素类似物、BIT-225、BRII-732、BRII-778、CYT-107、CS-TATI-1、氟-β-D-阿拉伯糖核酸(FANA)修饰的反义寡核苷酸、FX-101、格瑞弗森、GSK-3739937、GSK-3739937(长效)、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、羟氯喹、IMB-10035、IMO-3100、IND-02、JL-18008、LADAVRU、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、MK-8558、NOV-205、OB-002H、ODE-Bn-TFV、PA-1050040(PA-040)、PC-707、PGN-007、QF-036、S-648414、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、DIACC-1010、Fasnall、Immuglo、2-CLIPS肽、HRF-4467、凝血栓蛋白类似物、TBL-1004HI、VG-1177、xl-081、AVI-CO-004、rfhSP-D、[18F]-MC-225、URMC-099-C、RES-529、Verdinexor、IMC-M113V、IML-106、抗病毒素fc缀合物(AVC)、WP-1096、WP-1097、Gammora、ISR-C048、ISR-48、ISR-49、MK-8527、大麻素类、ENOB-HV-32、HiviCide-I、T-1144、VIR-576、尼帕莫韦(nipamovir)、Covimro和ABBV-1882。

[0478] HIV蛋白酶抑制剂

[0479] HIV蛋白酶抑制剂的示例包括但不限于安普那韦、阿扎那韦、贝卡那韦

(brecanavir)、地瑞拉韦、膦沙那韦、膦沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、ASC-09+利托那韦、AEBL-2、DG-17、GS-1156、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607、GRL-02031和TMC-310911。HIV蛋白酶抑制剂的附加示例描述于例如美国专利号10,294,234和美国专利申请公开号US2020030327和US2019210978中。

[0480] HIVGag蛋白抑制剂

[0481] HIV Gag蛋白抑制剂的示例包括但不限于HRF-10071。

[0482] HIV核糖核酸酶H抑制剂

[0483] HIV核糖核酸酶H抑制剂的示例包括但不限于NSC-727447。

[0484] HIV Nef抑制剂

[0485] HIV Nef抑制剂的示例包括但不限于FP-1。

[0486] HIV逆转录酶抑制剂

[0487] 逆转录酶的HIV非核苷或非核苷酸抑制剂的示例包括但不限于达匹韦林、地拉韦定、甲磺酸地拉韦定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖、奈韦拉平、利匹韦林、ACC-007、ACC-008、AIC-292、F-18、KM-023、PC-1005、M1-TFV、M2-TFV、VM-1500A-LAI、PF-3450074、依斯沙韦林(缓释口服,HIV感染)、依斯沙韦林(长效可注射纳米混悬剂,HIV感染)和依斯沙韦林(VM-1500)。逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的附加非限制性示例包括美国专利号10,548,898中公开的化合物。

[0488] 逆转录酶的HIV核苷或核苷酸的示例包括但不限于阿德福韦、阿德福韦双特戊酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦十八烷氧基乙酯(AGX-1009)、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、VIDEX[®]和VIDEX EC[®](地达诺新,dd1)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛韦定、阿立他滨、西那韦定、地达诺新、艾夫他滨、非替那韦、磷夫定替酯、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、乳清酸替诺福韦二吡呋酯、福齐夫定替酯、拉米夫定、叠氮磷、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、罗瓦福韦-依他拉芬酰胺(GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8583、VM-2500和KP-1461。

[0489] HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂的附加示例包括但不限于描述于专利公开US2007049754、US2016250215、US2016237062、US2016251347、US2002119443、US2013065856、US2013090473、US2014221356和W004096286中的那些。

[0490] HIV整合酶抑制剂

[0491] HIV整合酶抑制剂的示例包括但不限于艾维雷韦、艾维雷韦(延长释放微胶囊)、姜黄素、姜黄素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡酰奎尼酸、3,5-二咖啡酰奎尼酸的衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂的衍生物、槲皮素、槲皮素的衍生物、雷特格韦、聚乙二醇化雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、比卡格韦、AVX-15567、卡博特韦(长效注射型)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、莱金(ledgins)、M-522、M-532、MK-0536、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T169、STP-0404、VM-3500、XVIR-110和ACC-017。HIV整合酶抑制剂的附加非限制性示例包括美国专利号11,084,832中公开的化合物。

[0492] HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂 (NCINI) 的示例包括但不限于CX-05045、CX-05168、和CX-14442。

[0493] HIV病毒感染性因子抑制剂

[0494] HIV病毒感染性因子抑制剂的示例包括但不限于2-氨基-N-(2-甲氧基苯基)-6-((4-硝基苯基) 硫基) 苯甲酰胺衍生物和Irinotecan。

[0495] HIV进入抑制剂

[0496] HIV进入 (融合) 抑制剂的示例包括但不限于AAR-501、LBT-5001、赛尼克韦罗、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、gp120抑制剂、gp160抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0497] CCR5抑制剂的示例包括但不限于阿普韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、马拉韦罗 (长效可注射纳米乳剂)、森尼韦罗、勒罗利单抗 (PRO-140)、阿达他韦 (RAP-101)、尼非韦罗 (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680、赛拉韦罗和vMIP (Haimipu)。

[0498] gp41抑制剂的示例包括但不限于艾博卫泰、恩夫韦肽、格瑞弗森 (gp41/gp120/gp160抑制剂)、BMS-986197、恩夫韦肽生物改良药、恩夫韦肽生物仿制药、HIV-1融合抑制剂 (P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、CPT-31、Cl3hmAb、lipuvirtide、PIE-12三聚体和西夫韦肽。

[0499] CD4附着抑制剂的示例包括但不限于依巴利珠单抗和CADA类似物。

[0500] gp120抑制剂的示例包括但不限于抗HIV杀微生物剂、Radha-108 (receptol) 3B3-PE38、BMS818251、BanLec、基于膨润土的纳米医药、福斯坦沙韦 (fostemsavir) 氨基丁三醇、IQP-0831、VVX-004和BMS-663068。

[0501] gp160抑制剂的示例包括但不限于防己醇灵。

[0502] CXCR4抑制剂的示例包括但不限于普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP (Haimipu)。

[0503] HIV成熟抑制剂

[0504] HIV成熟抑制剂的示例包括但不限于BMS-955176、GSK-3640254和GSK-2838232。

[0505] 潜伏期逆转剂

[0506] 潜伏逆转剂的示例包括但不限于toll样受体 (TLR) 激动剂 (包括TLR7激动剂, 例如GS-9620、TLR8激动剂和TLR9激动剂)、组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC) 抑制剂、蛋白酶体抑制剂 (诸如万珂)、蛋白激酶C (PKC) 活化剂、Smyd2抑制剂、BET-溴结构域4 (BRD4) 抑制剂 (诸如ZL-0580、阿帕贝隆)、离子霉素、IAP拮抗剂 (细胞凋亡蛋白的抑制剂, 诸如APG-1387、LBW-242)、SMAC模拟物 (包括TL32711、LCL161、GDC-0917、HGS1029、AT-406、Debio-1143)、PMA、SAHA (辛二酸胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、NIZ-985、IL-15调节抗体 (包括IL-15、IL-15融合蛋白和IL-15受体激动剂)、JQ1、双硫仑、两性霉素B和泛素抑制剂 (诸如拉格唑拉类似物、APH-0812、GSK-343)。PKC活化剂的示例包括但不限于吡咯内酰胺、蔓生素 (prostratin)、巨大戟醇B和DAG-内酯。

[0507] TLR7激动剂的附加示例包括但不限于描述于美国专利申请公开号US2010143301中的那些。

[0508] TLR8激动剂的附加示例包括但不限于描述于美国专利申请公开号US2017071944中的那些。

[0509] 组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂

[0510] 在一些实施方案中,将如本文所述的药剂与组蛋白脱乙酰酶例如组蛋白脱乙酰酶1、组蛋白脱乙酰酶9(HDAC9、HD7、HD7b、HD9、HDAC、HDAC7、HDAC7B、HDAC9B、HDAC9FL、HDRP、MITR;基因ID:9734)的抑制剂一起施用。HDAC抑制剂的示例包括但不限于艾贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝利司他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CT-101、CUDC-907(非美诺司他(fimepinostat))、恩替司他(entinostat)、吉维司他(givinostat)、莫西司他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普瑞司他(pracinostat)、奎西诺司他(quisinostat)(JNJ-26481585)、瑞米司他、利可林司他(ricolinostat)、罗米地辛、SHP-141、TMB-ADC、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替莫司汀(tinostamustine)、瑞美司他(remetinostat)和恩替司他(entinostat)。

[0511] 衣壳抑制剂

[0512] 衣壳抑制剂的示例包括但不限于衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物、HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂(诸如偶氮二甲酰胺)、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、来那卡帕韦(GS-6207)、GS-CA1、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列、PF-3450074、HIV-1衣壳抑制剂(HIV-1感染,山东大学)和(GSK W02019/087016)中描述的化合物。

[0513] 衣壳抑制剂的附加示例包括但不限于描述于美国专利申请公开号US2018051005和US2016108030中的那些。

[0514] HIV衣壳抑制剂的附加示例包括但不限于描述于美国专利申请公开号US2014221356和US2016016973中的那些。

[0515] 细胞色素P450 3抑制剂

[0516] 细胞色素P450 3抑制剂的示例包括但不限于美国专利号7,939,553中描述的那些。

[0517] RNA聚合酶调节剂

[0518] RNA聚合酶调节剂的示例包括但不限于描述于美国专利号10,065,958和8,008,264中的那些。

[0519] 免疫检查点调节剂

[0520] 在各种实施方案中,将如本文所述的药剂与抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂以及/或者与一种或多种刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种刺激剂、活化剂或激动剂组合。抑制性免疫检查点的阻断或抑制可正向调节T细胞或NK细胞活化并防止感染细胞的免疫逃逸。刺激免疫检查点的活化或刺激可以增强免疫检查点抑制剂在感染性治疗中的效果。在各种实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节T细胞应答(例如,在Xu等人,J Exp Clin Cancer Res.(2018)37:110)。在各种实施方案中,免疫检查点蛋白或受体调节NK细胞应答(例如以下文献中所综述的:Davis等人,Semin Immunol.(2017)31:64-75;以及Chiossone等人,Nat Rev Immunol.(2018)18(11):671-688)。

[0521] 免疫检查点蛋白或受体的示例包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;CD47、CD48(SLAMF2)、含跨膜和免疫球蛋白结构域的2(TMIGD2、CD28H)、CD84(LY9B、SLAMF5)、CD96、CD160、MS4A1(CD20)、CD244(SLAMF4);CD276(B7H3);含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1、B7H4);V-set免疫调节受体(VSIR、B7H5、VISTA);免疫球蛋白超家族成员11(IGSF11、VSIG3);自然杀伤细胞细胞毒性受体3配体1(NCR3LG1、B7H6);HERV-H LTR相关2(HHLA2、B7H7);诱导型T细胞共刺激因子(ICOS、CD278);诱导型T细胞共刺激物配体

(ICOSLG、B7H2) ; TNF受体超家族成员4 (TNFRSF4、OX40) ; TNF超家族成员4 (TNFSF4、OX40L) ; TNFRSF8 (CD30) 、TNFSF8 (CD30L) ; TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1) 、TNFRSF9 (CD137) 、TNFSF9 (CD137L) ; TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2) 、TNFRSF10 (TRAIL) ; TNFRSF14 (HVEM、CD270) 、TNFSF14 (HVEML) ; CD272 (B和T淋巴细胞相关 (BTLA)) ; TNFRSF17 (BCMA、CD269) 、TNFSF13B (BAFF) ; TNFRSF18 (GITR) 、TNFSF18 (GITRL) ; MHC I类多肽相关序列A (MICA) ; MHC I类多肽相关序列B (MICB) ; CD274 (CD274、PDL1、PD-L1) ; 程序性细胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1) ; 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA4、CD152) ; CD80 (B7-1) 、CD28;nectin细胞粘附分子2 (NECTIN2、CD112) ; CD226 (DNAM-1) ; 脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) 细胞粘附分子 (PVR、CD155) ; 含PVR相关免疫球蛋白结构域 (PVRIG、CD112R) ; 具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (TIGIT) ; 含T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白4 (TIMD4;TIM4) ; 甲型肝炎病毒细胞受体2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3) ; 半乳凝集素9 (LGALS9) ; 淋巴细胞活化3 (LAG3、CD223) ; 信号转导淋巴细胞活化分子家族成员1 (SLAMF1、SLAM、CD150) ; 淋巴细胞抗原9 (LY9、CD229、SLAMF3) ; SLAM家族成员6 (SLAMF6、CD352) ; SLAM家族成员7 (SLAMF7、CD319) ; UL16结合蛋白1 (ULBP1) ; UL16结合蛋白2 (ULBP2) ; UL16结合蛋白3 (ULBP3) ; 视黄酸早期转录物1E (RAET1E;ULBP4) ; 视黄酸早期转录物1G (RAET1G;ULBP5) ; 视黄酸早期转录物1L (RAET1L;ULBP6) ; 淋巴细胞活化3 (CD223) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR、CD158E1) ; 杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A) ; 杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1、NKG2D、CD314) ; 杀伤细胞凝集素样受体C2 (KLRC2、CD159c、NKG2C) ; 杀伤细胞凝集素样受体C3 (KLRC3、NKG2E) ; 杀伤细胞凝集素样受体C4 (KLRC4、NKG2F) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR2DL1) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2 (KIR2DL2) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3 (KIR2DL3) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR3DL1) ; 杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1) ; SLAM家族成员7 (SLAMF7) ; 以及造血祖细胞激酶1 (HPK1、MAP4K1) 。

[0522] 在各种实施方案中,将本文所述的药剂与一种或多种T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性T细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD274 (CD274、PDL1、PD-L1) ; 程序性细胞死亡1配体2 (PDCD1LG2、PD-L2、CD273) ; 程序性细胞死亡1 (PDCD1、PD1、PD-1) ; 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA4、CD152) ; CD276 (B7H3) ; 含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1 (VTCN1、B7H4) ; V-set免疫调节受体 (VSIR、B7H5、VISTA) ; 免疫球蛋白超家族成员11 (IGSF11、VSIG3) ; TNFRSF14 (HVEM、CD270) 、TNFSF14 (HVEML) ; CD272 (B和T淋巴细胞相关 (BTLA)) ; 含PVR相关免疫球蛋白结构域 (PVRIG、CD112R) ; 具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (TIGIT) ; 淋巴细胞活化3 (LAG3、CD223) ; 甲型肝炎病毒细胞受体2 (HAVCR2、TIMD3、TIM3) ; 半乳凝集素9 (LGALS9) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR、CD158E1) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR2DL1) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2 (KIR2DL2) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3 (KIR2DL3) ; 以及杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR3DL1) 。在各种实施方案中,将如本文所述的试剂与一种或多种T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性T细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD27、CD70;CD40、CD40LG;诱导型T细胞共刺激物 (ICOS、CD278) ; 诱导型T细胞共刺激物配体 (ICOSLG、

B7H2) ; TNF受体超家族成员4 (TNFRSF4、OX40) ; TNF超家族成员4 (TNFSF4、OX40L) ; TNFRSF9 (CD137) 、TNFSF9 (CD137L) ; TNFRSF18 (GITR) 、TNFSF18 (GITRL) ; CD80 (B7-1) 、CD28;nectin细胞粘附分子2 (NECTIN2、CD112) ; CD226 (DNAM-1) ; CD244 (2B4、SLAMF4) 、脊髓灰质炎病毒受体 (PVR) 细胞粘附分子 (PVR、CD155) 。参见例如Xu等人, J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37: 110。

[0523] 在各种实施方案中, 将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种阻断剂或抑制剂组合。例示性NK细胞抑制性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR、CD158E1) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR2DL1) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾2 (KIR2DL2) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、两个Ig结构域和长胞质尾3 (KIR2DL3) ; 杀伤细胞免疫球蛋白样受体、三个Ig结构域和长胞质尾1 (KIR3DL1) ; 杀伤细胞凝集素样受体C1 (KLRC1、NKG2A、CD159A) ; 和杀伤细胞凝集素样受体D1 (KLRD1、CD94) 。在各种实施方案中, 将如本文所述的药剂与一种或多种NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体的一种或多种激动剂或活化剂组合。例示性NK细胞刺激性免疫检查点蛋白或受体包括但不限于CD16、CD226 (DNAM-1) ; CD244 (2B4、SLAMF4) ; 杀伤细胞凝集素样受体K1 (KLRK1、NKG2D、CD314) ; SLAM家族成员7 (SLAMF7) 。参见例如Davis等人, Semin Immunol. (2017) 31:64-75; Fang等人, Semin Immunol. (2017) 31:37-54; 以及Chiossone等人, Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688。

[0524] 在一些实施方案中, 一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1 (CD274) 、PD-1 (PDCD1) 或CTLA4的蛋白质 (例如, 抗体或其片段或抗体模拟物) 抑制剂。在一些实施方案中, 一种或多种免疫检查点抑制剂包括PD-L1 (CD274) 、PD-1 (PDCD1) 或CTLA4的有机小分子抑制剂。在一些实施方案中, CD274或PDCD1的小分子抑制剂选自以下项组成的组: GS-4224、GS-4416、INCB086550和MAX10181。在一些实施方案中, CTLA4的小分子抑制剂包括BPI-002。

[0525] 可以共同施用的CTLA4抑制剂的示例包括但不限于: 伊匹单抗、曲美木单抗、BMS-986218、AGEN1181、AGEN1884、BMS-986249、MK-1308、REGN-4659、ADU-1604、CS-1002、BCD-145、APL-509、JS-007、BA-3071、ONC-392、AGEN-2041、JHL-1155、KN-044、CG-0161、ATOR-1144、PBI-5D3H5、BPI-002, 以及多特异性抑制剂FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28) 、PF-06936308 (PD-1/CTLA4) 、MGD-019 (PD-1/CTLA4) 、KN-046 (PD-1/CTLA4) 、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1) 、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) 和AK-104 (CTLA4/PD-1) 。

[0526] 可以共同施用的PD-L1 (CD274) 或PD-1 (PDCD1) 抑制剂的示例包括但不限于派姆单抗、纳武单抗、西米单抗、匹地利珠单抗、AMP-224、MEDI0680 (AMP-514) 、斯巴达珠单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、度伐利尤单抗、BMS-936559、CK-301、PF-06801591、BGB-A317 (替雷利珠单抗) 、GLS-010 (WBP-3055) 、AK-103 (HX-008) 、AK-105、CS-1003、HLX-10、MGA-012、BI-754091、AGEN-2034、JS-001 (特瑞普利单抗) 、JNJ-63723283、杰诺单抗 (CBT-501) 、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、SHR-1210 (卡瑞利珠单抗) 、Sym-021、ABBV-181 (布格利单抗) 、PD1-PIK、BAT-1306 (MSB0010718C) 、CX-072、CBT-502、TSR-042 (多塔利单抗) 、MSB-2311、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001 (WBP-3155、KN-035、IBI-308 (信迪利单抗) 、HLX-20、KL-A167、STI-A1014、STI-A1015 (IMC-001) 、BCD-135、FAZ-053、TQB-2450、MDX1105-01、GS-4224、GS-4416、INCB086550、MAX10181, 以及多特异性抑制剂FPT-155 (CTLA4/PD-L1/

CD28)、PF-06936308 (PD-1/CTLA4)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4)、KN-046 (PD-1/CTLA4)、MEDI-5752 (CTLA4/PD-1)、RO-7121661 (PD-1/TIM-3)、XmAb-20717 (PD-1/CTLA4)、AK-104 (CTLA4/PD-1)、M7824 (PD-L1/TGF β -EC结构域)、CA-170 (PD-L1/VISTA)、CDX-527 (CD27/PD-L1)、LY-3415244 (TIM3/PDL1) 和 INBRX-105 (4-1BB/PDL1)。

[0527] 在各种实施方案中,将如本文所述的药剂与抗TIGIT抗体(诸如BMS-986207、RG-6058和AGEN-1307)组合。

[0528] TNF受体超家族(TNFRSF)成员激动剂或活化剂

[0529] 在各种实施方案中,如本文所述的药剂与一种或多种TNF受体超家族(TNFRSF)成员的激动剂组合,该激动剂例如以下中的一者或多者的激动剂:TNFRSF1A (NCBI基因ID:7132)、TNFRSF1B (NCBI基因ID:7133)、TNFRSF4 (OX40、CD134;NCBI基因ID:7293)、TNFRSF5 (CD40;NCBI基因ID:958)、TNFRSF6 (FAS,NCBI基因ID:355)、TNFRSF7 (CD27,NCBI基因ID:939)、TNFRSF8 (CD30,NCBI基因ID:943)、TNFRSF9 (4-1BB、CD137,NCBI基因ID:3604)、TNFRSF10A (CD261、DR4、TRAILR1,NCBI基因ID:8797)、TNFRSF10B (CD262、DR5、TRAILR2,NCBI基因ID:8795)、TNFRSF10C (CD263、TRAILR3,NCBI基因ID:8794)、TNFRSF10D (CD264、TRAILR4,NCBI基因ID:8793)、TNFRSF11A (CD265、RANK,NCBI基因ID:8792)、TNFRSF11B (NCBI基因ID:4982)、TNFRSF12A (CD266,NCBI基因ID:51330)、TNFRSF13B (CD267,NCBI基因ID:23495)、TNFRSF13C (CD268,NCBI基因ID:115650)、TNFRSF16 (NGFR、CD271,NCBI基因ID:4804)、TNFRSF17 (BCMA、CD269,NCBI基因ID:608)、TNFRSF18 (GITR、CD357,NCBI基因ID:8784)、TNFRSF19 (NCBI基因ID:55504)、TNFRSF21 (CD358、DR6,NCBI基因ID:27242) 和 TNFRSF25 (DR3,NCBI基因ID:8718)。

[0530] 可以共同施用的抗TNFRSF4 (OX40) 抗体的示例包括但不限于MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562 (他沃立珠单抗)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383、ABBV-368,以及W02016179517、W02017096179、W02017096182、W02017096281和W02018089628中所述的那些。

[0531] 可以共同施用的抗TNFRSF5 (CD40) 抗体的示例包括但不限于RG7876、SEA-CD40、APX-005M和ABBV-428。

[0532] 在一些实施方案中,共同施用抗TNFRSF7 (CD27) 抗体伐立鲁单抗 (CDX-1127)。

[0533] 可共同施用的抗TNFRSF9 (4-1BB、CD137) 抗体的示例包括但不限于乌瑞鲁单抗、乌托鲁单抗 (PF-05082566)、AGEN2373和ADG-106。

[0534] 可以共同施用的抗TNFRSF18 (GITR) 抗体的示例包括但不限于:MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、GWN-323,以及W02017096179、W02017096276、W02017096189和W02018089628中所述的那些。在一些实施方案中,共同施用共同靶向TNFRSF4 (OX40) 和TNFRSF18 (GITR) 的抗体或其片段。这种抗体例如在W02017096179和W02018089628中描述。

[0535] 双特异性和三特异性自然杀伤(NK)细胞衔接物

[0536] 在各种实施方案中,将如本文所述的药剂与双特异性NK细胞衔接物 (BiKE) 或三特异性NK细胞衔接物 (TriKE) (例如,不具有Fc) 或者抗以下项的双特异性抗体 (例如,具有Fc) 组合:NK细胞活化受体,例如CD16A、C型凝集素受体 (CD94/NKG2C、NKG2D、NKG2E/H和NKG2F)、

天然细胞毒性受体 (NKp30、NKp44和NKp46)、杀伤细胞C型凝集素样受体 (NKp65、NKp80)、Fc受体Fc γ R (其介导抗体依赖性细胞毒性)、SLAM家族受体 (例如, 2B4、SLAMF6和SLAMF7)、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) (KIR-2DS和KIR-3DS)、DNAM-1和CD137 (41BB)。视情况而定, 抗CD16结合双特异性分子可具有或不具有Fc。可以共同施用的例示性双特异性NK细胞衔接物靶向CD16和一种或多种如本文所述的HIV相关抗原。BiKE和TriKE例如在以下文献中描述: Felices等人, *Methods Mol Biol.* (2016) 1441:333-346; Fang等人, *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54。三特异性NK细胞衔接物 (TriKE) 的示例包括但不限于OXS-3550、HIV-TriKE和CD16-IL-15-B7H3 TriKE。

[0537] 吡啶胺-吡咯-2,3-双加氧酶 (ID01) 抑制剂

[0538] 在各种实施方案中, 将如本文所述的药剂与吡啶胺2,3-双加氧酶1 (ID01; NCBI基因ID: 3620)。ID01抑制剂的示例包括但不限于BLV-0801、艾卡司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吡啶莫德、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃萘醌衍生物 (SN-35837)、瑞米司他、SBLK-200802、BMS-986205、shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455和LY-3381916。

[0539] Toll样受体 (TLR) 激动剂

[0540] 在各种实施方案中, 将如本文所述的药剂与Toll样受体 (TLR) 的激动剂组合, 该激动剂例如TLR1 (NCBI基因ID: 7096)、TLR2 (NCBI基因ID: 7097)、TLR3 (NCBI基因ID: 7098)、TLR4 (NCBI基因ID: 7099)、TLR5 (NCBI基因ID: 7100)、TLR6 (NCBI基因ID: 10333)、TLR7 (NCBI基因ID: 51284)、TLR8 (NCBI基因ID: 51311)、TLR9 (NCBI基因ID: 54106) 和/或TLR10 (NCBI基因ID: 81793) 的激动剂。可以共同施用的示例TLR7激动剂包括但不限于AL-034、DSP-0509、GS-9620 (维沙莫特)、维沙莫特类似物、LHC-165、TMX-101 (咪喹莫特)、GSK-2245035、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7854、RG-7795, 以及US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences) 和US20090047249 (Gilead Sciences)、US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、W02014/056953 (Janssen)、W02014/076221 (Janssen)、W02014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、W02014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics) 和US20130251673 (Novira Therapeutics) 中所公开的化合物。TLR7/TLR8激动剂包括但不限于NKTR-262、替拉莫德和BDB-001。TLR8激动剂包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫 (motolimod)、瑞喹莫德、GS-9688、VTX-1463、VTX-763、3M-051、3M-052, 以及US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、W02014/056953 (Janssen)、W02014/076221 (Janssen)、W02014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、W02014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432

(Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics) 和 US20130251673 (Novira Therapeutics) 中所公开的化合物。TLR9 激动剂包括但不限于 AST-008、可比托莫特 (cobitolimod)、CMP-001、IM0-2055、IM0-2125、S-540956、利尼莫特 (litenimod)、MGN-1601、BB-001、BB-006、IM0-3100、IM0-8400、IR-103、IM0-9200、阿格托莫特 (agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、来非莫特 (lefitolimod) (MGN-1703)、CYT-003、CYT-003-QbG10、替索托利莫特 (tilsotolimod) 和 PUL-042。TLR3 激动剂的示例包括雷他莫德、聚 ICLC、**RIBOXXON**[®]、Apoxsim、

[0541] **RIBOXXIM**[®]、IPH-33、MCT-465、MCT-475 和 ND-1.1。TLR4 激动剂包括但不限于 G-100 和 GSK-1795091。

[0542] CDK 抑制剂或拮抗剂

[0543] 在一些实施方案中，本文所述的药剂与 CDK 的抑制剂或拮抗剂组合。在一些实施方案中，CDK 抑制剂或拮抗剂选自自由 VS2-370 组成的组。

[0544] STING 激动剂、RIG-I 和 NOD2 调节剂

[0545] 在一些实施方案中，将本文所述的药剂与干扰素基因刺激剂 (STING) 组合。在一些实施方案中，STING 受体激动剂或活化剂选自自由 ADU-S100 (MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdVCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1、SR-8291、STING 激动剂 (潜伏性 HIV)、5,6-二甲基咕吨酮-4-醋酸 (DMXAA)、环状 GAMP (cGAMP) 和环状二 AMP 组成的组。在一些实施方案中，将本文所述的药剂与 RIG-I 调节剂 (诸如 RGT-100) 或 NOD2 调节剂 (诸如 SB-9200 和 IR-103) 组合。

[0546] LAG-3 和 TIM-3 抑制剂

[0547] 在某些实施方案中，将如本文所述的药剂与抗 TIM-3 抗体 (诸如 TSR-022、LY-3321367、MBG-453、INCAGN-2390) 组合。

[0548] 在某些实施方案中，将本文所述的抗体或抗原结合片段与抗 LAG-3 (淋巴细胞活化) 抗体 (诸如瑞拉利单抗 (relatlimab) (ONO-4482)、LAG-525、MK-4280、REGN-3767、INCAGN2385) 组合。

[0549] 白介素激动剂

[0550] 在某些实施方案中，将如本文所述的药剂与以下物质组合：白介素激动剂 (诸如 IL-2、IL-7、IL-15、IL-10、IL-12) 激动剂；IL-2 激动剂的示例，诸如 proleukin (阿地白介素、IL-2)；BC-IL (Cel-Sci)、聚乙二醇化 IL-2 (例如，NKTR-214)；IL-2 的修饰变体 (例如，THOR-707)、贝培阿地白介素、AIC-284、ALKS-4230、CUI-101、Neo-2/15；IL-15 激动剂的示例，诸如 ALT-803、NKTR-255 和 het IL-15、白介素-15/Fc 融合蛋白、AM-0015、NIZ-985、S0-C101、IL-15Synthorin (聚乙二醇化 IL-15)、P-22339 和 IL-15-PD-1 融合蛋白 N-809；IL-7 的示例包括但不限于 CYT-107。

[0551] 可与本公开的药剂组合的附加的基于免疫的疗法的示例包括但不限于干扰素 α 、干扰素 α -2b、干扰素 α -n3、聚乙二醇化干扰素 α 、干扰素 γ ；FLT3 激动剂诸如 CDX-301、GS-3583、gepon、诺姆福隆、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b 和 RPI-MN。

[0552] 磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制剂

[0553] PI3K 抑制剂的示例包括但不限于艾德利西布、阿博利西布、布帕利西布、乳清酸 CAI、科潘利西布、杜韦利西布、格达利西布、来那替尼、帕努利西布、哌立福辛、伊达利西布、

匹拉利西布、甲磺酸普口奎替尼、瑞格替尼、瑞格替尼钠、索诺利西布、塔塞利西布、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0554] α -4/ β -7拮抗剂

[0555] 整联蛋白 α -4/ β -7拮抗剂的示例包括但不限于PTG-100、TRK-170、阿利鲁单抗、依曲利珠单抗、甲基卡罗格拉斯和维多珠单抗。

[0556] HPK1抑制剂

[0557] HPK1抑制剂的示例包括但不限于ZYF-0272和ZYF-0057。

[0558] HIV靶向抗体

[0559] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白的示例包括但不限于DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bNAb(广泛中和HIV-1抗体)、TMB-360、TMB-370以及靶向HIV gp120或gp41的那些抗体、靶向HIV的抗体募集分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、gp120双特异性单克隆抗体、CCR5双特异性抗体、抗Nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科来源的抗CD18抗体、骆驼科来源的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗抗体、人重组mAb(PGT-121)、PGT121.414.LS、依巴利珠单抗、依巴利珠单抗(第二代)、Immuglo、MB-66、靶向KLIC的克隆3人单克隆抗体(HIV感染)、GS-9721、BG-HIV、VRC-HIVMAB091-00-AB。

[0560] 可以使用各种bNAb。示例包括但不限于美国专利号8673307、9,493,549、9,783,594、10,239,935、US2018371086、US2020223907、W02014/063059、W02012/158948、W02015/117008和PCT/US2015/41272以及W02017/096221,包括抗体12A12、12A21、NIH45-46、bANC131、8ANC134、IB2530、INC9、8ANC195、8ANC196、10-259、10-303、10-410、10-847、10-996、10-1074、10-1121、10-1130、10-1146、10-1341、10-1369和10-1074GM。另外的示例包括在以下文献中所述的那些:Klein等人,Nature,492(7427):118-22(2012);Horwitz等人,Proc Natl Acad Sci US A,110(41):16538-43(2013);Scheid等人,Science,333:1633-1637(2011);Scheid等人,Nature,458:636-640(2009);Eroshkin等人,Nucleic Acids Res.,42(数据库特辑):D1133-9(2014);Mascola等人,Immunol Rev.,254(1):225-44(2013),诸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E81(它们所有都结合gp41的MPER);PG9、PG16、CH01-04(它们所有都结合V1V2-聚糖)、2G12(其与外部结构域聚糖结合);b12、HJ16、CH103-106、VRC01-03、VRC-PG04、04b、VRC-CH30-34、3BNC62、3BNC89、3BNC91、3BNC95、3BNC104、3BNC176和8ANC131(它们所有都与CD4结合位点结合)。

[0561] 可在组合疗法中用作第二治疗剂的其他广泛中和抗体在例如美国专利号8,673,307、9,493,549、9,783,594和W02012/154312、W02012/158948、W02013/086533、W02013/142324、W02014/063059、W02014/089152、W02015/048462、W02015/103549、W02015/117008、W02016/014484、W02016/154003、W02016/196975、W02016/149710、W02017/096221、W02017/133639、W02017/133640中进行了描述,它们的全部内容据此以引用方式并入本文用于所有目的。附加示例包括但不限于描述于Sajadi等人,Cell.(2018)173(7):1783-1795;Sajadi等人,J Infect Dis.(2016)213(1):156-64;Klein等人,Nature,492

(7427):118-22(2012);Horwitz等人,Proc Natl Acad Sci U S A,110(41):16538-43(2013);Scheid等人,Science,333:1633-1637(2011);Scheid等人,Nature,458:636-640(2009);Eroshkin等人,Nucleic Acids Res.,42(数据库特辑):D1 133-9(2014);Mascola等人,Immunol Rev.,254(1):225-44(2013),诸如2F5、4E10、M66.6、CAP206-CH12、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、DH511.11P、7b2、10-1074和LN01(所有这些结合gp41的MPER)中的那些。

[0562] 另外的抗体的示例包括但不限于巴威单抗、UB-421、BF520.1、BiIA-SG、CH01、CH59、C2F5、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、CAP256V2LS、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、DH270.1、DH270.6、D1D2、10-1074-LS、C13hmAb、GS-9722(依帕韦单抗)、DH411-2、BG18、GS-9721、GS-9723、PGT145、PGT121、PGT-121.60、PGT-121.66、PGT122、PGT-123、PGT-124、PGT-125、PGT-126、PGT-151、PGT-130、PGT-133、PGT-134、PGT-135、PGT-128、PGT-136、PGT-137、PGT-138、PGT-139、MDX010(伊匹单抗)、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PGC14、PGG14、PGT-142、PGT-143、PGT-144、PGDM1400、PGDM12、PGDM21、PCDN-33A、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、PGDM1400、MDX010(伊匹单抗)、VRC01、VRC-01-LS、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC24、VRC41.01、10E8VLS、3810109、10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12、VRC07、354BG8、354BG18、354BG42、354BG33、354BG129、354BG188、354BG411、354BG426、VRC29.03、CAP256、CAP256-VRC26.08、CAP256-VRC26.09、CAP256-VRC26.25、PCT64-24E和VRC38.01、PGT-151、CAP248-2B、35022、ACS202、VRC34和VRC34.01、10E8、10E8v4、10E8-5R-100cF、4E10、DH511.11P、2F5、7b2和LN01。

[0563] HIV双特异性和三特异性抗体的示例包括但不限于MGD014、B12BiTe、BiIA-SG、TMB-双特异性、SAR-441236、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、10E8.4/iMab、10E8v4/PGT121-VRC01。

[0564] 体内递送的bNAb的示例包括但不限于AAV8-VRC07、编码抗HIV抗体VRC01的mRNA和编码3BNC117的工程化B细胞(Hartweger等人,J.Exp.Med.,2019,1301)。

[0565] 药代动力学增强剂

[0566] 药代动力学增强剂的示例包括但不限于可比司他和利托那韦。

[0567] 附加治疗剂

[0568] 附加治疗剂的示例包括但不限于WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2012/003498(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2014/100323(Gilead Sciences)、US2013/0165489(University of Pennsylvania)、US2014/0221378(Japan Tobacco)、US2014/0221380(Japan Tobacco)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US20140221356(Gilead Sciences)、US20100143301(Gilead Sciences)和WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)中公开的化合物。

[0569] HIV疫苗

[0570] HIV疫苗的示例包括但不限于肽疫苗、重组亚基蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、HIV MAG DNA疫苗、CD4来源的肽疫苗、疫苗组合、腺病毒载体疫苗(腺病毒载体,诸如Ad5、Ad26或Ad35)、猴腺病毒(黑猩猩、大猩猩、恒河猴,即rhAd)、腺相关病毒载体疫苗、黑猩猩腺病毒疫苗(例如ChAdOx1、ChAd68、ChAd3、ChAd63、ChAd83、ChAd155、ChAd157、Pan5、Pan6、Pan7、Pan9)、基于柯萨奇病毒的疫苗、基于肠病毒的疫苗、大猩猩腺病毒疫苗、基于慢病毒载体的疫苗、沙粒病毒疫苗(诸如LCMV、皮秦德)、基于双分段或三分段的沙粒病毒的疫苗、基于三聚体的HIV-1疫苗、基于麻疹病毒的疫苗、基于黄病毒载体的疫苗、基于烟草花叶病毒载体的疫苗、基于水痘带状疱疹病毒的疫苗、基于人副流感病毒3(PIV3)的疫苗、基于痘病毒的疫苗(修饰的牛痘病毒安卡拉(Ankara)(MVA)、正痘病毒来源的NYVAC和禽痘病毒来源的ALVAC(金丝雀痘病毒)毒株);基于鸡痘病毒的疫苗、基于弹状病毒的疫苗,诸如VSV和马拉巴病毒;基于重组人CMV(rhCMV)的疫苗、基于甲病毒的疫苗,诸如西门利克森林病毒、委内瑞拉马脑炎病毒和辛德毕斯病毒;(参见Lauer, Clinical and Vaccine Immunology, 2017, :DOI 10.1128/CVI.00298-16);LNP配制的基于mRNA的治疗疫苗;LNP配制的自复制RNA/自扩增RNA疫苗。

[0571] HIV疫苗的示例包括:AAVLP-HIV疫苗、AE-298p、抗CD40.Env-gp140疫苗、Ad4-EnvC150、BG505 SOSIP.664gp140佐剂疫苗、BG505SOSIP.GT1.1 gp140佐剂疫苗、ChAdOx1.tHIVconsv1疫苗、CMV-MVA三联疫苗、ChAdOx1.HTI、Chimigen HIV疫苗、ConM SOSIP.v7 gp140、ALVAC HIV(vCP1521)、AIDSVAX B/E(gp120)、单体gp120 HIV-1C亚型疫苗、MPER-656脂质体亚基疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多级DNA重组腺病毒-5(rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP、Pennvax-G/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NacGM3/VSSPISA-51、poly-ICLC佐剂疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、ChAdV63.HIVconsv、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-EnvF、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、基于N123-VRC-34.01诱导抗原的HIV疫苗、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、GOVX-C55、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、ENOB-HV-11、ENOB-HV-12、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、MagaVax、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、表达SCaVII的DNA和Sev载体疫苗、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV+MVA镶嵌疫苗+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、VIR-1111、IHV-001和病毒样颗粒疫苗(诸如假病毒颗粒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突细胞疫苗(诸如DermaVir)、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、i-key/MHC II类抗原杂合肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIPO-5、多级Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI和MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980;基于eOD-GT8 60mer的疫苗、PD-201401、env(A,B,C,A/E)/gag(C)

DNA疫苗、gp120 (A,B,C,A/E) 蛋白疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1 疫苗 (GLA-SE佐剂)、HIV p24gag初免-加强质粒DNA疫苗、HIV-1ig1b12中和VRC-01抗体-刺激抗CD4疫苗、基于沙粒病毒载体的疫苗 (Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、基于mRNA的预防性疫苗、VPI-211、多聚体HIV gp120疫苗 (福瑞德哈金森癌症研究中心)、TBL-1203HI、CH505 TF chTrimer、CD40.HIVRI.Env疫苗、Drep-HIV-PT-1、mRNA-1644和mRNA-1574。

[0572] 节育药 (避孕药) 组合疗法

[0573] 在某些实施方案中,将本文所述的药剂与节育或避孕方案组合。可以与本公开的药剂组合的用于节育药 (避孕药) 的治疗剂包括但不限于醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、炔诺醇、依托孕烯、左旋甲基四氢叶酸、左炔诺孕酮、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、去甲孕酮、异炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸西格索尼、醋酸乌利司他以及它们的任何组合。

[0574] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下项的一种、两种、三种或四种附加治疗剂组合: **ATRIPLA[®]** (依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **COMPLERA[®]** (**EVIPLERA[®]**; 利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **STRIBILD[®]** (埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **TRUVADA[®]** (富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨; TDF+FTC); **DESCOVY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY[®]** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA[®]** (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦); **BIKTARVY[®]** (比卡格韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺), 阿德福韦; 阿德福韦双特戊酯; 可比司他; 恩曲他滨; 替诺福韦; 替诺福韦艾拉酚胺和埃替拉韦; 替诺福韦艾拉酚胺+埃替拉韦 (直肠制剂, HIV 感染); 替诺福韦二吡呋酯; 富马酸替诺福韦二吡呋酯; 替诺福韦艾拉酚胺; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺; **TRIUMEQ[®]** (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定); 度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; 雷特格韦; 聚乙二醇化的雷特格韦; 雷特格韦和拉米夫定; 拉米夫定+洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦; 马拉韦罗; 替诺福韦+恩曲他滨+马拉韦罗、恩夫韦肽; **ALUVIA[®]** (**KALETRA[®]**; 洛匹那韦和利托那韦); **COMBIVIR[®]** (齐多夫定和拉米夫定; AZT+3TC); **EPZICOM[®]** (**LIVEXA[®]**; 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; ABC+3TC); **TRIZIVIR[®]** (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定; ABC+AZT+3TC); 利匹韦林; 盐酸利匹韦林; 硫酸阿扎那韦和可比司他; 阿扎那韦和可比司他; 地瑞拉韦和可比司他; 阿扎那韦; 硫酸阿扎那韦; 度鲁特韦; 埃替拉韦; 利托那韦; 硫酸阿扎那韦和利托那韦; 地瑞拉韦; 拉米夫定; 普拉汀; 福沙那韦; 福沙那韦钙依法韦仑; 依曲韦林; 奈非那韦; 甲磺酸奈非那韦; 干扰素; 地达诺新; 司他夫定; 茚地那韦; 硫酸茚地那韦; 替诺福韦和拉米夫定; 齐多夫定; 奈韦拉平; 沙喹那韦; 甲磺酸沙喹那韦; 阿地白介素; 扎西他滨; 替拉那韦; 安普那韦; 地拉夫定; 甲磺酸地拉夫定; Radha-108 (受体醇); 拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 叠氮磷; 拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定; 阿巴卡韦; 和硫酸阿巴卡韦。

[0575] 在一些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的HIV核苷或核苷酸抑制剂和逆转录酶的HIV非核苷抑制剂组合。在另一个具体实施方案中,将本文所

公开的药剂或其药物组合物与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另外的实施方案中,将本文所公开的药剂或其药物组合物与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方案中,将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的至少一种HIV核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方案中,将本文所公开的药剂或其药物组合物与逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0576] 在另一个实施方案中,本文公开的药剂或其药物组合物与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,该第一附加治疗剂选自度鲁特韦、卡博特韦、地瑞那韦、比卡格韦、依斯沙韦林、利匹韦林和来那卡帕韦,该第二附加治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定。

[0577] 在一些实施方案中,将本文公开的药剂或其药物组合物与第一附加治疗剂(避孕剂)组合,该第一附加治疗剂选自以下项组成的组:醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、炔诺醇、依托孕烯、左旋甲基四氢叶酸、左炔诺孕酮、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、去甲孕酮、异炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、醋酸西格索尼、醋酸乌利司他以及它们的任何组合。

[0578] 基因疗法和细胞疗法

[0579] 在某些实施方案中,将本文所述的药剂与基因疗法或细胞疗法方案组合。基因疗法和细胞疗法包括但不限于使基因沉默的基因修饰;直接杀伤感染细胞的基因方法;免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对被感染细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统以杀死被感染细胞,或找到并杀死被感染细胞;修饰细胞活性的基因方法,以进一步改变针对感染的内源性免疫应答。细胞疗法的示例包括但不限于LB-1903、ENOB-HV-01、ENOB-HV-21、ENOB-HV-31、GOVX-B01、过表达ALDH1的HSPC (LV-800, HIV感染)、AGT103-T和基于SupT1细胞的疗法。树突状细胞疗法的示例包括但不限于AGS-004。CCR5基因编辑剂包括但不限于SB-728T、SB-728-HSPC。CCR5基因抑制剂包括但不限于Ca1-1和慢病毒载体CCR5 shRNA/TRIM5 α /TAR诱饵转导的自体CD34阳性造血祖细胞(HIV感染/HIV相关淋巴瘤)。在一些实施方案中,将表达C34-CCR5/C34-CXCR4的CD4阳性T细胞与一种或多种多特异性抗原结合分子共同施用。在一些实施方案中,将本文所述的药剂与AGT-103转导的自体T细胞疗法或AAV-eCD4-Ig基因疗法共同施用。

[0580] 基因编辑物

[0581] 在某些实施方案中,将本文所述的药剂与基因编辑器(例如,HIV靶向基因编辑器)组合。在各种实施方案中,基因组编辑系统可以选自以下项组成的组:CRISPR/Cas9复合物、锌指核酸酶复合物、TALEN复合物、归巢内切核酸酶复合物和大范围核酸酶复合物。例示性HIV靶向CRISPR/Cas9系统包括但不限于EBT-101。

[0582] CAR-T细胞疗法

[0583] 在一些实施方案中,可以将本文所述的药剂与经工程化以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群体共同施用,其中CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上的CD4结合位点、gp120上的CD4诱导的结合位点、gp120上的N聚糖、gp120的V2、gp41上的膜近侧区域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或它们的组合。细胞可以是自体的或同种异体的。HIV CAR-T的示例包括A-1801、A-1902、可转换CAR-T、VC-CAR-T、CMV-N6-CART、抗HIV

duoCAR-T、抗CD4CART细胞疗法、CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN T细胞、双重抗CD4CART-T细胞疗法 (CD4 CAR+C34-CXCR4 T细胞)、抗CD4 MicAbody抗体+抗MicAbody CAR T细胞疗法 (iNKG2D CAR,HIV感染)、GP-120CAR-T疗法、经基因工程化以表达CD4 CAR和C46肽的自体造血干细胞。

[0584] TCR T细胞疗法

[0585] 在某些实施方案中,将本文所述的药剂与TCR-T细胞群组合。TCR-T细胞被工程化以靶向病毒感染细胞表面上存在的HIV来源的肽,例如ImmTAV。

[0586] B细胞疗法

[0587] 在某些实施方案中,将本文所述的抗体或抗原结合片段与经基因修饰以表达广泛中和抗体的B细胞群组合,所述广泛中和抗体诸如3BNC117 (Hartweger等人, J.Exp.Med.2019,1301,Moffett等人,Sci.Immunol.4,eaax0644 (2019) 2019年5月17日。

[0588] 可将如本文所公开的化合物(例如,式I的任何化合物)以任何剂量的式I的化合物(例如,1mg至500mg的化合物)与一种、两种、三种或四种附加治疗剂组合。

[0589] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,该试剂盒包括本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或一种至三种)附加治疗剂的组合。

[0590] 在一个实施方案中,试剂盒的一种或多种附加治疗剂是抗HIV剂,选自HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑物(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体、TCR-T、自体T细胞疗法)、靶向HIV衣壳的化合物、潜伏期逆转剂、HIV bNAbs、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、广泛中和HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3 (MLK-3) 抑制剂、HIV剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、防御素调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3抓取非整联蛋白1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗以及它们的组合。

[0591] 在一些实施方案中,试剂盒的一种或多种附加治疗剂选自用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的组合。

[0592] 在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的

盐,以及HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV逆转录酶的非核苷抑制剂。在另一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物。在另外的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂。在某些实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、逆转录酶的至少一种HIV核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂。在另一个实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV衣壳抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、HIV逆转录酶的核苷抑制剂和HIV衣壳抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包括本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和HIV衣壳抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种、两种、三种或四种HIV bNAbs。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、一种、两种、三种或四种HIV bNAbs和HIV衣壳抑制剂。在一个具体的实施方案中,试剂盒包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、一种、两种、三种或四种HIV bNAbs、HIV衣壳抑制剂,以及HIV逆转录酶的核苷抑制剂。

[0593] HIV长效治疗

[0594] 正在开发为长效方案的药物的示例包括但不限于卡博特韦、利匹韦林、任何整合酶LA、VM-1500LAI、马拉韦罗(LAI)、替诺福韦植入物、多拉韦林、雷特格韦和长效度鲁特韦。

[0595] VII. 化合物制备

[0596] 本公开的一些实施方案涉及可用于制备本文提供的化合物或其药学上可接受的盐的方法和中间体。

[0597] 本文所述的化合物可通过本领域已知的任何方法纯化,包括色谱方法,诸如高效液相色谱法(HPLC)、制备型薄层色谱法、快速柱色谱法和离子交换色谱法。可使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。最典型地,所公开的化合物通过硅胶和/或氧化铝色谱法纯化。

[0598] 在用于制备本文提供的化合物的任何方法期间,可能需要和/或期望保护在任何所关注分子上的敏感性或反应性基团。这可通过标准著作诸如T.W.Greene和P.G.M.Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第4版, Wiley, New York 2006中描述的常规保护基团来实现。可使用本领域已知的方法在方便的后续阶段去除保护基团。

[0599] 现在将通过参考本文的一般制备和下文的具体示例的说明性合成方案来描述可用于实施方案的方法的示例性化学实体。技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,可适当地选择起始物质,使得将通过视情况而定进行或不进行保护的方案携带最终所需的取代基以产生所需的产物。另选地,可能需要或希望采用合适的基团代替最终期望的取代基,该合适的基团可进行反应方案并视情况用期望的取代基取代。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转化可以与特定侧基的功能性相容的任何顺序执行。通用方案中描绘的每个反应优选地在约0°C至所用有机溶剂的回流温度的温度下运行。最终化

合物的分离可通过本领域技术人员已知的各种方法进行,但最理想的是反相HPLC,然后从各种有机溶剂中冻干。可以任选地进行重复冻干以减少由于纯化过程产生的残余酸性改性剂的量。在一些实施方案中,本文提供的最终化合物以单或双三氟乙酸盐的形式分离。

[0600] 本公开的方法通常提供了作为所需产物的特定对映体或非对映体,尽管并非在所有情况下都确定了对映体或非对映体的立体化学。当未确定对映体或非对映体中的特定立体中心的立体化学时,在该特定立体中心未显示任何立体化学的情况下绘制化合物,即使化合物可以基本上是对映体纯的或非对映体纯的。

[0601] 本公开化合物的代表性合成描述于以下方案以及随后的特定实施例中。

[0602] 缩写和缩略语列表

[0603]	缩写/缩略语	意思
[0604]	1,2-EDT	1,2-乙二硫醇
[0605]	Ac	乙酸盐
[0606]	ACN或MeCN	乙腈
[0607]	AcOH	乙酸
[0608]	aq.	水溶液
[0609]	Ar	氩气
[0610]	Bn	苄基
[0611]	BnBr	苄基溴
[0612]	BnOH	苯甲醇
[0613]	Boc	叔丁氧基羰基
[0614]	Boc ₂ O	二碳酸二叔丁酯
[0615]	Bu ₄ N	四丁基氯化铵
[0616]	C18	十八烷基键合硅胶固体载体
[0617]	CH ₂ N ₄	1-H-四唑
[0618]	COMU	(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基-吗啉代-碳六氟磷酸盐
[0619]	DBDMH	1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲
[0620]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0621]	DCM	二氯甲烷
[0622]	DIEA或DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
[0623]	DMAc	N,N-二甲基乙酰胺
[0624]	DMAP	4-二甲氨基吡啶
[0625]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0626]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0627]	DMSO	二甲基亚砷
[0628]	EDC	N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0629]	ESI	电喷射离子化
[0630]	Et	乙基
[0631]	Et ₃ N	三乙胺

[0632]	EtOAc	乙酸乙酯
[0633]	h或hr(s)	小时
[0634]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0635]	HPLC	高压液相色谱
[0636]	i-Pr	异丙基
[0637]	LCMS	液相色谱法质谱法
[0638]	Me	甲基
[0639]	MEK	甲基乙基酮
[0640]	MeOH	甲醇
[0641]	MeSO ₃ H/MsOH	甲磺酸
[0642]	MeTHF或2-MeTHF	2-甲基四氢呋喃
[0643]	Min	分钟
[0644]	MS	质谱
[0645]	MsCl	甲磺酰氯
[0646]	m/z	质荷比
[0647]	NaOAc	乙酸钠
[0648]	NMR	核磁共振波谱
[0649]	NMM	4-甲基吗啡啉
[0650]	NMI	1-甲基咪唑
[0651]	OMs	甲磺酸盐
[0652]	OTs	对甲苯磺酸吡啶鎓
[0653]	PhG	α -苯基甘氨酸
[0654]	PhMe	甲苯
[0655]	Ra-Ni	雷尼镍
[0656]	RBF	圆底烧瓶
[0657]	RT或rt	室温
[0658]	sat.或satd.	饱和
[0659]	T3P	丙基磷酸酐
[0660]	t-Bu或 ^t Bu	叔丁基
[0661]	TBAI	四丁基碘化铵
[0662]	TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
[0663]	TCFH	N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐
[0664]	TEA	三乙胺
[0665]	TEMPO	2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基
[0666]	Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
[0667]	TFA	三氟乙酸
[0668]	THF	四氢呋喃
[0669]	<u>通用合成方案</u>	

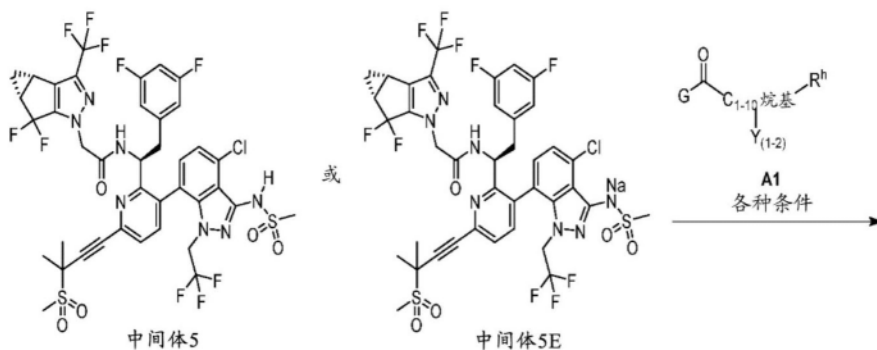
[0670] 通用反应方案1至5作为本公开的另外实施方案而提供,并且说明用于制备本公开的某些化合物和可用于制备本公开的附加化合物的通用方法。通用反应方案1至5中公开的化合物的每个变量(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4)如本文所定义。

[0671] 本公开的化合物可使用本文公开的方法及其常规修饰来制备,鉴于本文公开的内容和本领域熟知的方法,这对于本领域技术人员将是显而易见的。除了本文的教导内容之外,还可使用常规和熟知的合成方法。本文所述的典型化合物的合成可如以下实施例中所述实现。如果可用,则试剂可从市场上购买,例如从Sigma Aldrich或其他化学品供应商购买。通常,本文所述的化合物通常在室温和压力下稳定且可分离。

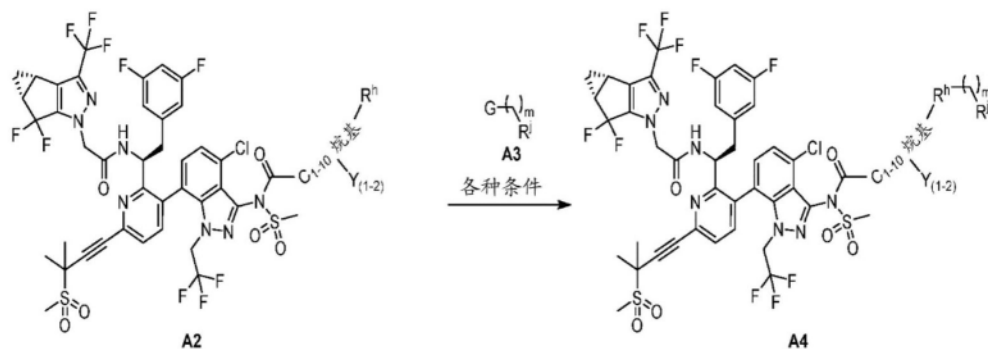
[0672] 本文公开的化合物的典型实施方案可使用以下所述的一般反应方案合成。鉴于本文的描述,对于本领域技术人员将显而易见的是,可通过用具有类似结构的其他材料取代起始物质以产生相应不同的产物来改变通用方案。合成的描述随后提供了起始物质可如何变化以提供对应产物的许多示例。鉴于定义取代基团的期望产物,必要的起始物质通常可通过检查来确定。起始物质通常从商业来源获得或使用公开的方法合成。对于合成本公开中公开的实施方案的化合物,对待合成化合物的结构的检查将提供取代基团中的每一者的标识。鉴于本文的示例,通过简单的检查过程,最终产品的标识通常会使明显的起始物质的标识呈现。

[0673] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与结合描述的反应条件下惰性的溶剂(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇等)。除非相反地指定,反正本公开反应所用溶剂均是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选地氮气或氩气下进行。

[0674] 通用合成方案1



[0675]

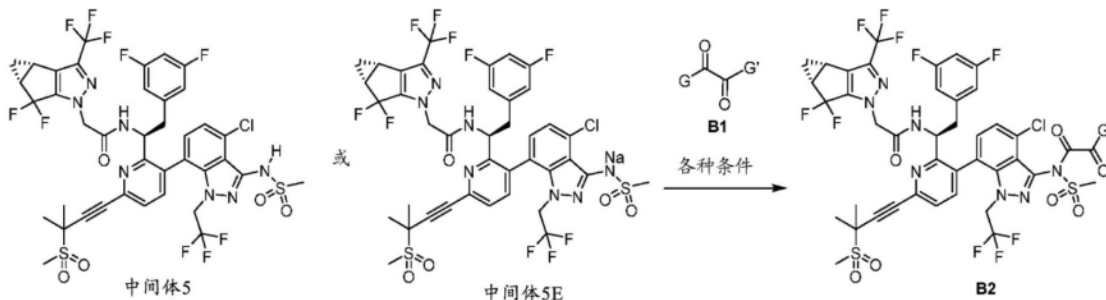


[0676] 可根据通用合成方案1制备式A2和A4的化合物,其中 m 为0、1、2、3、4、5或6; R^h 为H或4至7元杂环基,其中该4至7元杂环基任选地被1至3个独立地选自如本文定义的 R^a 、 R^b 和 R^c 的

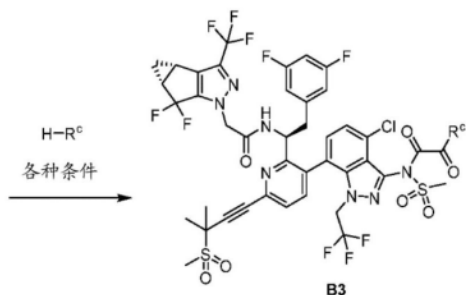
基团取代; R^j 为 R^b 或 R^c ,如本文所定义;并且G为通用离去基团,包括但不限于-Cl、-Br、-I、-F、-OTs或-OH。

[0677] 根据通用合成方案1,中间体5或中间体5E可在各种条件下与式A1的化合物反应以得到式A2的化合物。非限制性示例性偶联条件包括在碱存在下在适当的溶剂和温度条件下的诸如HATU、COMU、TCFH或EDC的公共偶联试剂的用途。在保护基团任选地去保护后,通过采用本领域已知的用于使用化合物与式A3的化合物进行的烷基化或酰化的各种条件,可将式A2的化合物转化为式A4的化合物。式A1和A3的化合物可从商业上获得,或者由本领域技术人员在一个或多个步骤中从已知的材料和试剂容易地合成。

[0678] 通用合成方案2

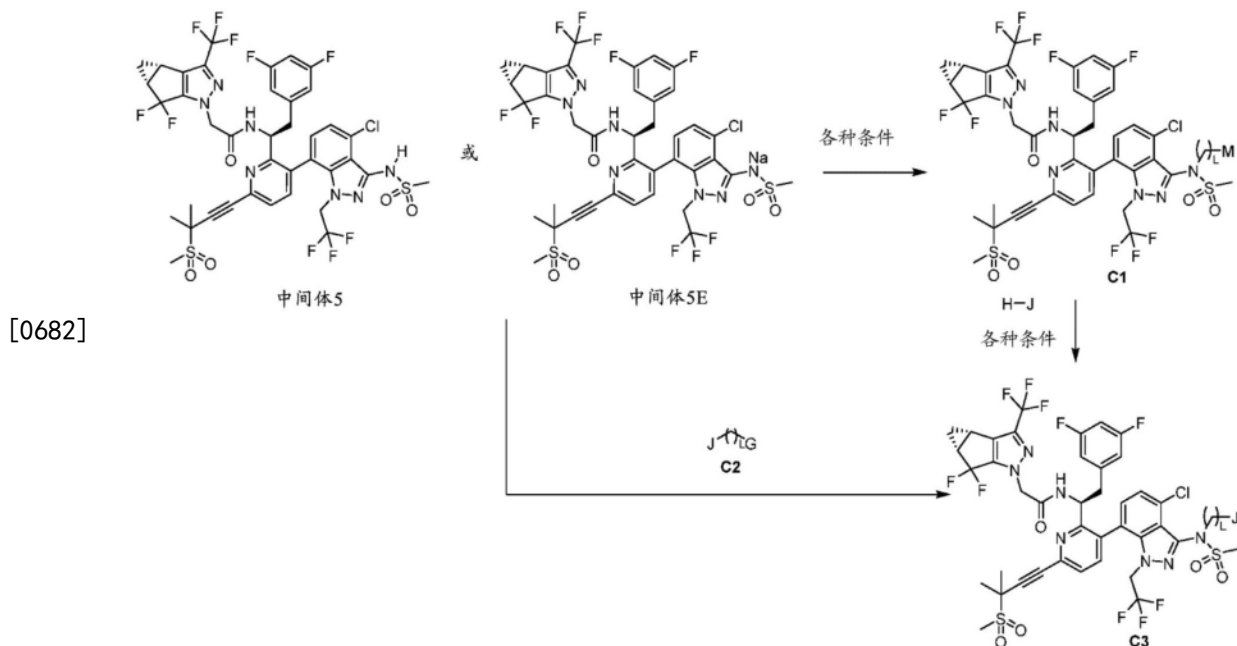


[0679]



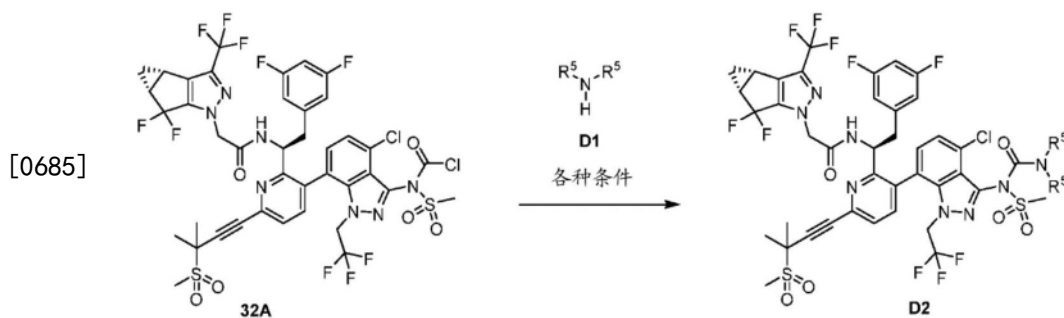
[0680] 式B2和B3的化合物可根据通用合成方案2制备,其中 R^c 如本文所定义;G为通用离去基团,包括但不限于-Cl、-Br、-I或-F;并且 G' 为G、-OH或-OR⁷。根据通用合成方案2,式B1的化合物可在各种碱性条件下与中间体5或中间体5E反应以得到式B2的化合物。在引入受保护的官能团的情况下,利用任选地去保护通过与中性或去质子化 $H-R^c$ 反应,可将式B2的化合物转化为式B3的化合物。式B1的化合物可从商业上获得,或者由本领域技术人员在一个或多个步骤中从已知的材料和试剂容易地合成。

[0681] 通用合成方案3.



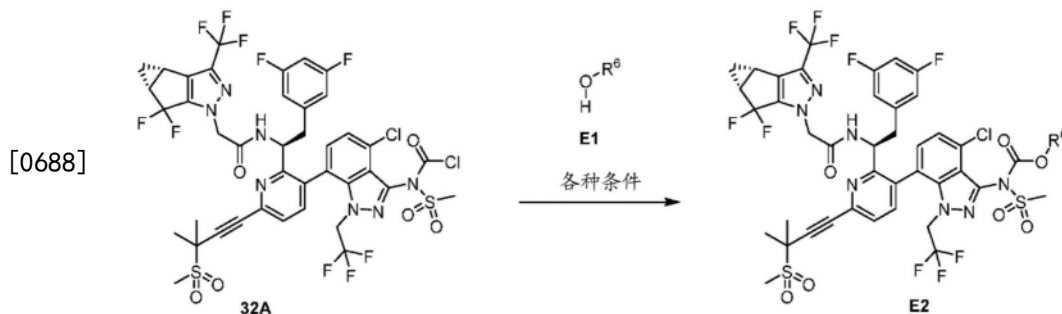
[0683] 可根据通用合成方案3制备式C1和C3的化合物,其中M为如本文所定义的 R^a 、-OH或 C_{1-6} 烷基;G为通用离去基团,包括但不限于-Cl、-Br、-I或-F;J为-OC(O) R^9 或-OC(O)C(O)OR⁹,其中 R^9 如本文所定义;并且L为1、2、3、4、5或6。根据通用合成方案3,中间5或中间5E可在各种条件下反应以得到式C1的化合物。非限制性偶联条件包括氯甲基磷酸二叔丁酯、三甲基氯硅烷和多聚甲醛或其他亲电试剂。在H-J含有受保护的官能团的情况下,在任选的去保护之后,式C1的化合物可在各种碱性条件下与中性或去质子化H-J反应以得到式C3的化合物。另选地,通过在各种碱性条件下与式C2的化合物反应,中间5或中间5E可直接转化为式C3的化合物。式C2和H-J的化合物可从商业上获得,或者由本领域技术人员在一个或多个步骤中从已知的材料和试剂容易地合成。

[0684] 通用合成方案4.



[0686] 式D2的化合物可根据通用合成方案4制备,其中 R^5 是本文定义的。根据通用合成方案4,在任选地去保护和/或用各种亲电试剂官能化之后,并且通过任选地第二去保护,式D1的化合物可在碱性条件下与32A反应以得到式D2的化合物,该亲电试剂包括但不限于N,N-二异丙基亚磷酰胺二叔丁酯、氯化磷酰或N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒。式D1的化合物可从商业上获得,或者由本领域技术人员在一个或多个步骤中从已知的材料和试剂容易地合成。

[0687] 通用合成方案5.



[0689] 式E2的化合物可根据通用合成方案5制备,其中R⁵如本文定义的。根据通用合成方案5,在任选地去保护和/或用各种亲电试剂官能化之后,并且通过任选地第二去保护,式E1的化合物可在碱性条件下与32A反应以得到式E2的化合物,该亲电试剂包括但不限于N,N-二异丙基亚磷酰胺二叔丁酯、氯化磷酰或N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒。式E1的化合物可从商业上获得,或者由本领域技术人员在一个或多个步骤中从已知的材料和试剂容易地合成。

[0690] VIII. 实施例

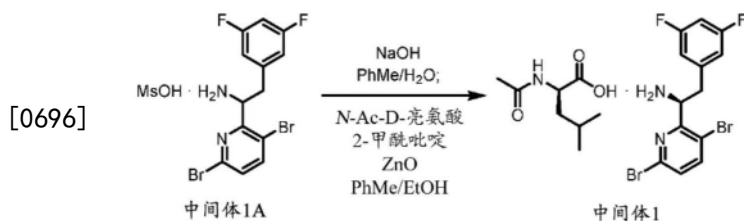
[0691] 本公开的示例性化学实体在以下具体实施例中提供。本领域技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,可适当地选择原料,使得最终期望的取代基将视情况在有或没有保护的情况下进行反应方案,以产生期望的产物。另选地,可能需要或希望采用合适的基团代替最终期望的取代基,该合适的基团可进行反应方案并视情况用期望的取代基取代。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转化可以与特定侧基的功能性相容的任何顺序执行。

[0692] 本文提供的实施例描述了本文所公开的化合物的合成以及用于制备这些化合物的中间体。应当理解,可组合本文所述的各个步骤。还应当理解,可将化合物的单独批次合并,然后在下一个合成步骤中继续进行。

[0693] 在以下实施例描述中,描述了具体实施方案。这些实施方案被足够详细地描述以使本领域技术人员能够实践本公开的某些实施方案。可利用其他实施方案,并且在不脱离本公开的范围的情况下可进行逻辑和其他改变。因此,以下描述不旨在限制本公开的范围。

[0694] 中间体:

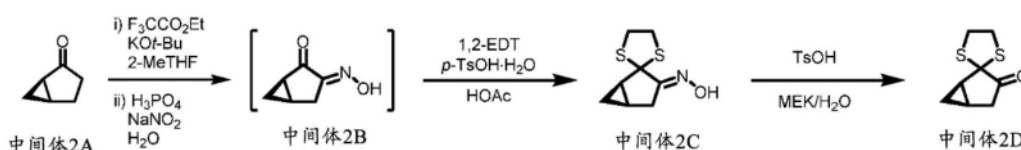
[0695] 中间体1.



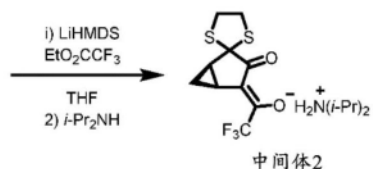
[0697] (S)-1-(3,6-二溴吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺乙酰基-D-亮氨酸盐(中间体1)的合成:将中间体1A(30.8mmol,1.00当量)、2-甲基四氢呋喃(75mL)、水(45g)和NaOH(37.9mmol,1.23当量)的混合物搅拌2h。丢弃水相,并将有机相用水(45mL)洗涤两次。将有机相溶剂交换到甲苯中,蒸馏至最终体积为3mL/g,之后用甲苯(224mL)稀释。向溶液中加入N-乙酰基-d-亮氨酸(43.3mmol)、氧化锌(6.25mmol)和2-吡啶甲醛(1.6mmol)。将混合物在35℃下搅拌157h,然后冷却至20℃。将混合物用NaOH(45mmol)于水(75mL)中的溶液处理,然

后通过硅藻土 (7.5g) 过滤, 向前冲洗甲苯 (30mL)。丢弃水相, 并将有机相用水 (75mL) 洗涤三次。向有机相中加入 EtOH (15mL)、水 (7.5mL)、甲苯 (76mL) 和 N-乙酰基-d-亮氨酸 (27.7mmol)。将混合物冷却至 0℃ 并过滤。将滤饼用甲苯 (76mL) 洗涤并在真空中干燥以得到标题化合物中间体1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.03 (tt, J=9.5, 2.4Hz, 1H), 6.87 (dtd, J=8.4, 6.2, 2.2Hz, 2H), 5.49 (s, 3H), 4.42 (dd, J=7.9, 5.9Hz, 1H), 4.18 (q, J=7.8Hz, 1H), 2.93 (dd, J=13.3, 5.9Hz, 1H), 2.85 (dd, J=13.2, 8.0Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.71-1.54 (m, 1H), 1.47 (dd, J=8.4, 6.2Hz, 2H), 0.88 (d, J=6.6Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.5Hz, 3H) ppm。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ 174.72, 169.03, 162.07 (dd, J=245.5, 13.3Hz), 161.79, 143.51, 142.82 (t, J=9.4Hz), 139.72, 128.39, 119.30, 113.36-111.39 (m), 101.73 (t, J=25.7Hz), 55.19, 50.69, 41.74 (d, J=2.3Hz), 40.51, 24.36, 22.91, 22.44, 21.46 ppm。

[0698] 中间体2.



[0699]



[0700] (1R,5R,E)-3-(羟基亚氨基)双环[3.1.0]己-2-酮(中间体2B)的合成:在5℃下,向酮中间体2A(111mmol)和三氟乙酸乙酯(121mmol)于2-甲基四氢呋喃(50mL)中的溶液的混合物中加入2M叔丁醇钾于2-甲基四氢呋喃(62.4mL,1.2当量)中的溶液。在1h后,将溶液温热至20℃并搅拌3h。将混合物冷却至5℃,并加入86%磷酸(133mmol)于水(50mL)中的溶液。将混合物温热至20℃并加入亚硝酸钠(122mmol)。16h后,加入水(100mL),并将水相分离。用3份2-甲基四氢呋喃(80mL、80mL和50mL)反萃取水相。将合并的有机相蒸馏至3mL/g,然后交换成乙酸,蒸馏至总体积为5mL/g,以得到标题化合物中间体2B的溶液。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.26 (s, 1H), 2.73 (d, J=18.5Hz, 1H), 2.63 (ddd, J=18.6, 5.3, 2.0Hz, 1H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.34 (dddd, J=9.2, 7.1, 4.9, 2.0Hz, 1H), 0.77 (td, J=4.6, 3.4Hz, 1H) ppm。

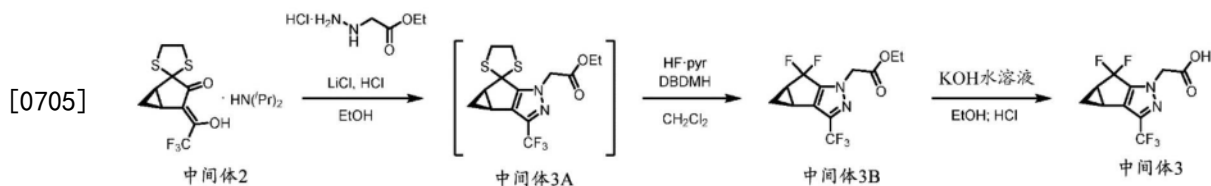
[0701] (1R,5R,E)-螺[双环[3.1.0]己烷-2,2'-[1,3]二硫杂环戊]-3-酮肟(中间体2C)的合成:在20℃下,向中间体2B(102mmol)于乙酸(55mL总体积)中的溶液中加入1,2-乙二硫醇(117mmol)和对甲苯磺酸(42mmol)。20h后,加入水(60mL),并将混合物冷却至5℃。3h后,过滤反应体系,然后用2份2-丙醇(24mL)和水(6mL)的混合物洗涤滤饼,并在真空下干燥以得到标题化合物中间体2C。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.83 (d, J=17.4Hz, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 1.87 (ddd, J=8.0, 6.2, 3.7Hz, 1H), 1.65 (dddd, J=7.7, 6.2, 5.2, 3.9Hz, 1H), 0.93 (tdd, J=7.6, 5.5, 1.7Hz, 1H), 0.02 (dt, J=5.5, 3.8Hz, 1H) ppm。

[0702] (1R,5R)-螺[双环[3.1.0]己烷-2,2'-[1,3]二硫杂环戊]-3-酮(中间体2D)的合成:将对甲苯磺酸(0.90g)装入含有中间体2C(2.5mmol)于甲基乙基酮(2.5mL)中和水

(2.5mL) 的悬浮液的容器中。将混合物在约85℃下搅拌,直到反应完成为止。通过冷却至约20℃,加入水(2.50mL),并冷却至约0℃,从反应混合物中分离出产物。过滤浆料,并用水洗涤滤饼,然后彻底脱水,以得到标题化合物中间体2D。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ3.55-3.37 (m, 3H), 3.28-3.13 (m, 1H), 3.03 (ddd, J=18.5, 5.6, 2.2Hz, 1H), 2.20 (d, J=18.5Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=8.0, 7.0, 3.8Hz, 1H), 1.66 (tdd, J=7.2, 5.6, 4.1Hz, 1H), 1.03 (tdd, J=7.9, 5.9, 2.1Hz, 1H), 0.06 (dt, J=6.0, 4.0Hz, 1H)。

[0703] 二异丙胺(Z)-2,2,2-三氟-1-((1R,5S)-3-氧代螺[双环[3.1.0]己烷-2,2'-[1,3]二硫杂环戊-4-基亚基)乙-1-酮(中间体2)的合成:将中间体2D(756mg)装入容器中并溶解于2-甲基四氢呋喃(7.6mL)中。向该混合物中装入三氟乙酸乙酯(0.57g),并且将反应体系冷却至约0℃。在约60分钟内装入六甲基二硅叠氮化锂(1.0M THF溶液,4.5g),并搅拌反应体系直至完成。加入硫酸(2.0g)于水(5.6mL)中的溶液,然后将反应体系温热至约20℃并搅拌约20分钟。分离各层,并用2-甲基四氢呋喃(5.3mL)萃取水层两次。浓缩合并的有机层,并装入N,N-二异丙胺(0.5g)。通过加入庚烷(11mL)使产物结晶。过滤反应体系,并用庚烷洗涤滤饼,然后彻底脱水,并干燥以得到标题化合物中间体2。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ7.84 (m, 2H), 3.58 (d, J=8.7Hz, 2H), 3.47-3.27 (m, 4H), 2.20 (s, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.24 (dd, J=6.5, 0.6Hz, 12H), 0.99 (q, J=6.5Hz, 1H), 0.13 (s, 1H)。

[0704] 中间体3.



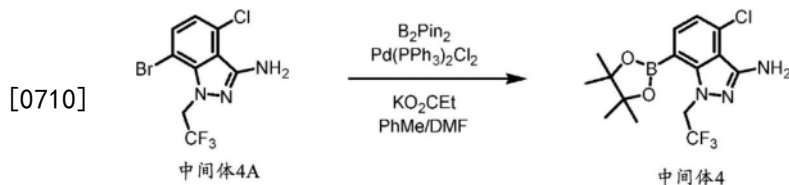
[0706] 2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸乙酯(中间体3B)的合成:将乙酰氯(940mmol)加入EtOH(324g)中以产生无水HCl于EtOH中的溶液。向溶液中加入2-胍基乙酸乙酯HCl(293mmol)、LiCl(850mmol)、中间体2(235mmol)和EtOH(36g)。将混合物搅拌44h,然后浓缩至体积为2mL/g,之后用二氯甲烷(1170g)稀释。用水(450g)洗涤混合物,之后用碳酸氢钠(428mmol)于水(451g)中的溶液 and NaCl(50.7g)于水(452g)中的溶液中洗涤。用硅胶(45.1g)处理有机相、过滤并共沸蒸馏至体积为2mL/g,之后用二氯甲烷(451g)稀释。将粗中间体3A用于下一步骤中。

[0707] 在-13℃下,向二溴二甲基海因(93.5mmol)和二氯甲烷(170mL)的混合物中加入70%w/w的氟化氢吡啶(2652mmol)。向所得混合物中装入在二氯甲烷(50mL)中的粗中间体3A(27.4mmol)。2.5h后,相继向混合物中加入水(105mL)、焦亚硫酸钠(109mmol)于水(159g)中的溶液和45% KOH(128g)的溶液。将混合物温热至20℃,并分离水相并丢弃。用35% HCl(113mmol)于水(103g)中的溶液和NaCl(5.2g)于水(105g)中的溶液洗涤有机相。将有机溶液交换到EtOH中,蒸馏至最终体积为8.2mL/g。向溶液中加入活性炭(3.0g)并搅拌30min。过滤混合物,向前冲洗附加的EtOH(42mL)。将溶液稀释至体积为5.5mL/g,并加入水(50mL)。过滤反应体系,然后用EtOH(20mL)和水(20L)的混合物洗涤滤饼,并在真空下干燥以得到标题化合物中间体3B。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.31-5.04 (m, 2H), 4.17 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.78-2.57 (m, 2H), 1.47 (dddd, J=8.5, 7.1, 5.5, 1.4Hz, 1H), 1.19 (t, J=7.1Hz, 3H), 1.04 (tdt, J=5.3, 4.0, 1.8Hz, 1H)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) δ166.79, 143.15 (t, J=29.4Hz),

134.65 (q, $J=39.0\text{Hz}$), 132.99, 121.05 (q, $J=268.4\text{Hz}$), 120.52 (t, $J=243.3\text{Hz}$), 62.09, 52.49, 27.95 (dd, $J=34.7, 29.0\text{Hz}$), 23.82 (d, $J=2.6\text{Hz}$), 14.25, 12.14 (t, $J=3.1\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -60.47, -79.68 (dd, $J=253.5, 13.2\text{Hz}$), -103.09 (dd, $J=253.3, 9.8\text{Hz}$) ppm。

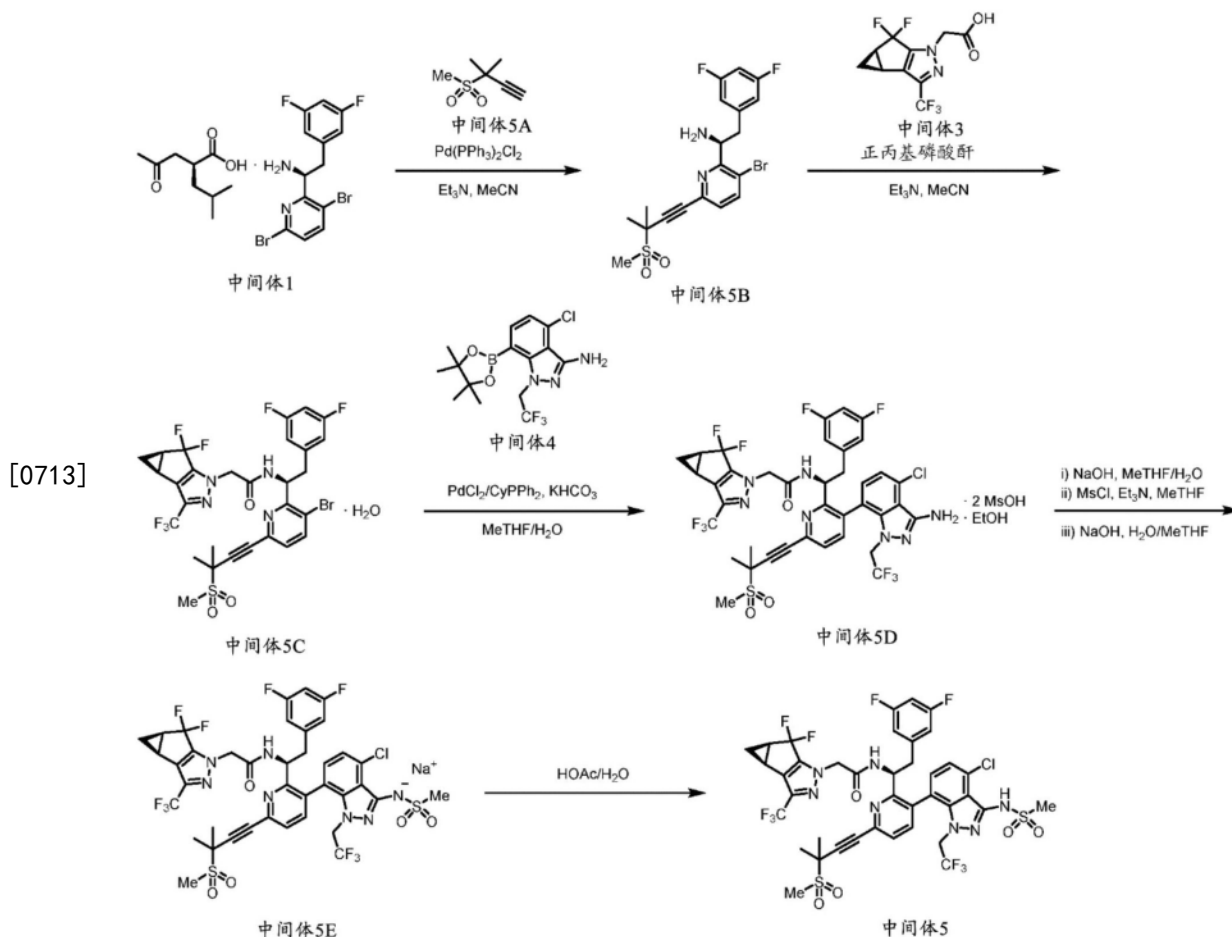
[0708] 2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酸(中间体3)的合成:向中间体3B (64.6mmol)于EtOH (9.3g)中和水 (80.3g)的混合物中加入45% KOH (130mmol),并将混合物温热至50℃。在17h后,将溶液加入35% HCl (170mmol)于水 (102g)中的混合物中。过滤反应体系,并用水 (120g)洗涤滤饼,并在真空下干燥以得到标题化合物中间体3。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.50 (s, 1H), 5.14-4.81 (m, 2H), 2.82-2.56 (m, 2H), 1.46 (dddd, $J=8.5, 7.1, 5.5, 1.4\text{Hz}$, 1H), 1.08-1.00 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ 168.16, 143.05 (t, $J=29.4\text{Hz}$), 134.40 (q, $J=38.9\text{Hz}$), 132.80, 121.11 (q, $J=268.4\text{Hz}$), 120.55 (t, $J=243.3\text{Hz}$), 52.54, 27.97 (dd, $J=34.7, 29.0\text{Hz}$), 23.81 (d, $J=2.5\text{Hz}$), 12.13 (t, $J=3.1\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -60.39 (d, $J=1.4\text{Hz}$), -79.83 (dd, $J=253.2, 13.1\text{Hz}$), -102.97 (dd, $J=253.2, 9.8\text{Hz}$)。

[0709] 中间体4.



[0711] 4-氯-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-胺(中间体4)的合成:将双(三苯基膦)二氯化钯(II) (0.46mmol)、双(频哪醇合)二硼(33mmol)、中间体4A (30.5mmol)、丙酸钾 (89.3mmol)、甲苯 (44g)和DMF (29g)的混合物脱气,然后温热至107℃。7h后,将混合物冷却至60℃,用N-乙酰半胱氨酸 (6.1mmol)于水 (20g)中的溶液处理,并搅拌18h。将混合物冷却至20℃,用EtOAc (50g)稀释,并通过硅藻土过滤,向前冲洗附加的EtOAc (40g)。丢弃水相,并将有机相用LiCl (6.0g)于水 (60g)中的溶液洗涤3次。用活性炭处理有机相,向前冲洗附加的EtOAc (80g)。将溶液交换到2-丙醇中,蒸馏至最终体积为4mL/g。将混合物用正庚烷 (41g)稀释,温热至82℃,然后冷却至15℃。过滤混合物,并用2-丙醇 (32g)洗涤滤饼,并在真空下干燥以得到标题化合物中间体4。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (dd, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.46 (q, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 1.32 (s, 12H)。

[0712] 中间体5.



[0714] (S)-1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙-1-胺(中间 体 5B)合成:将中间 体 1(35.33mmol,1.00当量)、中间 体 5A(39.7mmol,1.12当量)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(0.54mmol,0.015当量)和三乙胺(178.7mmol,5.06当量)于MeCN(64g)中的溶液的混合物在70℃下加热6h。加入水(10.1g)并将混合物冷却至50℃。加入N-乙酰基-1-半胱氨酸(0.60g)并将混合物冷却至RT。加入水(150g),并将反应体系过滤。将滤饼用MeCN(20g)和水(52g)的混合物洗涤并在真空下干燥以得到标题化合物中间 体 5B。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.05(d,J=8.2Hz,1H),7.42(d,J=8.2Hz,1H),7.01(tt,J=9.5,2.4Hz,1H),6.97-6.84(m,2H),4.41(dd,J=8.5,5.2Hz,1H),3.20(s,3H),2.93(dd,J=13.3,5.2Hz,1H),2.79(dd,J=13.3,8.5Hz,1H),1.99(s,2H),1.68(s,6H)。¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ162.25,162.00(dd,J=245.2,13.4Hz),143.88(t,J=9.4Hz),141.09,139.72,127.51,120.08,112.58-112.12(m),101.45(t,J=25.7Hz),87.94,84.25,57.24,55.90,42.57,34.99,22.19。

[0715] N-((S)-1-(3-溴-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(中间 体 5C)的合成:向中间 体 5B(43.8mmol,1.00当量)、中间 体 3(48.1mmol,1.10当量)、三乙胺(65.3mmol,1.49当量)于MeCN(100g)中的溶液的混合物中加入50%(w/w)T3P/DMF溶液(132mmol,1.5当量),并且搅拌混合物3h。加入DMF(20.1g)和水(50.1g),之后加入标题化合物中间 体 5C(0.06g)的晶种。加入水(90.0g),并将反应体系过滤。将滤饼用MeCN(70.0g)和水(90.1g)的混合物洗涤并在真空下干燥以得到标题化合

物中间体5C。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, J=8.3Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.07 (tt, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 5.52 (td, J=8.8, 5.3Hz, 1H), 4.93-4.73 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.66-2.52 (m, 2H), 1.69 (s, 6H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 1H)。¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆): δ 164.42, 163.62, 163.49, 161.17, 161.04, 158.19, 142.92, 142.20, 142.10, 142.01, 141.63, 140.23, 134.11, 133.73, 132.14, 128.66, 122.23, 120.49, 119.56, 112.49, 112.25, 104.75, 102.25, 88.62, 84.20, 57.44, 53.85, 53.03, 35.21, 23.41, 22.46, 22.40, 11.79。

[0716] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺(中间体5D)的合成:在70℃下将中间体5C(88.0mmol, 1.00当量)、中间体4(105mmol, 1.19当量)、碳酸氢钾(266mmol, 3.03当量)、氯化钡(II)(1.3mmol, 0.015当量)以及环己基双苯膦(2.7mmol, 0.030当量)于2-甲基四氢呋喃(449g)中和水(130g)的溶液的混合物加热15h,然后冷却至40℃。加入N-乙酰基-1-半胱氨酸(19.5g)、水(202g)、NaOH(6.5g)和EtOH(48.7g),并将混合物搅拌1h。除去水相,并用N-乙酰基-1-半胱氨酸(19.5g)、水(429g)、NaOH(6.5g)和EtOH(48.8g)的混合物之后用水(293g)和磷酸二氢钠(32.5g)的溶液洗涤有机相。将一份有机相(97.5g)与附加的2-甲基四氢呋喃共沸蒸馏,之后溶剂交换到EtOH中并蒸馏至约4ml/g的体积。加入甲磺酸(39.1mmol)和标题化合物中间体5D的晶种(0.06g),之后加入二正丁基醚(86.3g)。过滤反应体系,并用二正丁基醚(24g)和乙醇(5.0g)的混合物洗涤滤饼两次,并在真空下干燥,以得到标题化合物中间体5D。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.84-7.69 (m, 4H), 7.11 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.07-6.95 (m, 3H), 6.82 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.54-6.40 (m, 4H), 4.90 (d, J=16.4Hz, 2H), 4.76-4.60 (m, 4H), 4.15 (dq, J=16.6, 8.4Hz, 2H), 3.75 (dt, J=16.3, 8.7Hz, 2H), 3.25 (s, 7H), 2.99-2.86 (m, 4H), 2.63-2.50 (m, 3H), 2.41 (s, 14H), 1.73 (d, J=2.1Hz, 13H), 0.93 (dd, J=6.1, 3.9Hz, 2H)。

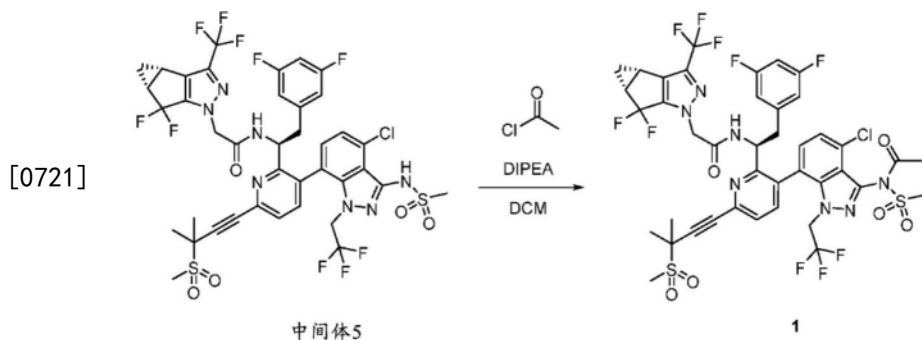
[0717] N-((S)-1-(3-(3-氨基-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺(中间体5E)的合成:用碳酸钠(38mmol, 2.1当量)于水(200g)中的溶液洗涤中间体5D(17.8mmol, 1.00当量)于2-甲基四氢呋喃(181g)中的混合物。丢弃水相,并将有机相用碳酸钠38mmol, 2.1当量和氯化钠(4.0g)于水(200g)中的溶液洗涤两次。将有机相与附加的2-甲基四氢呋喃共沸蒸馏,之后蒸馏至约3ml/g的体积。加入附加的2-甲基四氢呋喃(240g),将温度调节至10℃,并且加入三乙胺(112mmol, 6.3当量)和甲磺酰氯(52mmol, 2.9当量)。1.5h后,将混合物用水(100g)洗涤。将有机相用氢氧化钠(61mmol, 3.4当量)于水(60g)中的溶液处理并温热至35℃。丢弃水相并将有机相用水(60g)洗涤,然后与附加的2-甲基四氢呋喃共沸蒸馏,之后溶剂交换到EtOH中并蒸馏至约3ml/g的体积。装入附加的EtOH(32g),之后是正庚烷(69g)。过滤反应体系,并用正庚烷(34g)和乙醇(40g)的混合物洗涤滤饼,并在真空下干燥,以得到标题化合物中间体5E。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.93* (d, J=8.5Hz), 7.80-7.72* (m), 7.71 (s, 2H), 6.99 (tt, J=9.5, 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.90* (d, J=6.3Hz), 6.69 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.57-6.51* (m), 6.48-6.40 (m, 2H), 4.90

(d, J=16.5Hz, 1H), 4.77 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.70 (td, J=8.3, 5.2Hz, 1H), 4.63* (d, J=16.5Hz), 4.22 (dq, J=16.7, 8.4Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.92 (td, J=13.8, 8.5Hz, 2H), 2.83* (s), 2.80 (s, 3H), 2.64-2.51 (m, 2H), 1.74 (d, J=2.2Hz, 6H), 1.44-1.34 (m, 1H), 0.94 (dq, J=6.0, 3.7Hz, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, dmsO) δ 164.39, 163.43, 163.39, 163.25, 160.94, 160.91, 160.81, 158.93, 158.22, 152.64, 151.94, 142.92, 142.72, 142.63, 142.43, 142.34, 142.19, 142.10, 142.00, 141.43, 141.14, 139.55, 139.36, 133.95, 133.56, 133.17, 132.12, 131.93, 131.68, 129.66, 129.56, 128.17, 127.91, 126.86, 126.76, 125.02, 122.35, 122.21, 122.08, 122.05, 119.93, 119.88, 119.38, 118.88, 118.18, 117.54, 117.21, 117.04, 112.18, 112.02, 111.95, 111.84, 111.78, 102.28, 102.03, 101.81, 88.14, 88.00, 84.69, 84.65, 57.33, 53.22, 52.96, 52.76, 52.44, 40.15, 39.94, 39.73, 39.52, 39.31, 39.10, 38.97, 38.89, 38.65, 35.10, 35.08, 27.86, 27.56, 27.52, 27.23, 23.19, 22.42, 22.41, 22.30, 22.28, 11.63。*由次要阻转异构体产生信号。记录了阻转异构体混合物的 ^{13}C NMR数据。

[0718] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(中间体5E)的合成:中间体5E(1.0g)和冰乙酸(2.1g)在约20℃下组合并搅拌至溶解。在约1小时内将所得溶液转移到含有水(15g)的反应器。将所得浆料进一步搅拌约一小时并过滤。将滤饼用水(2x5g)洗涤,脱水并在约60℃下真空干燥,以得到标题化合物中间体5,也称为来那卡帕韦。 ^1H NMR(400MHz, δ_6 -DMSO; 5:1阻转异构体的混合物) δ 10.11*(s), 10.00 (s, 1H), 9.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.92* (d, J=8.4Hz), 7.90* (d, J=7.6Hz), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.23* (d, J=8.0Hz), 7.19* (d, J=8.0Hz), 7.02 (tt, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 6.94* (m), 6.86 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.54* (m), 6.48 (m, 2H), 4.92 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.77* (d, J=16.4Hz), 4.71 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.68* (m), 4.51 (dq, J=16.4, 8.3Hz, 1H), 4.19* (dq, J=16.4, 8.2Hz), 3.96 (dq, J=16.8, 8.4Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.24* (s), 3.17 (s, 3H), 3.11* (dd, J=13.0, 3.4Hz), 3.02 (dd, J=13.6, 5.6Hz, 1H), 2.95 (dd, J=13.8, 8.6Hz, 1H), 2.92* (m), 2.60 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.40 (m, 1H), 0.96 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, δ_6 -DMSO; 5:1阻转异构体的混合物) δ 164.5, 163.4*, 162.1 (dd, J=246.0, 13.4Hz), 162.0* (dd, J=246.1, 13.4Hz), 158.8, 158.1*, 142.7 (t, J=29.3Hz), 142.3, 142.1* (m), 141.9 (t, J=9.5Hz), 141.7*, 140.2*, 140.0*, 139.8*, 139.5, 139.3, 139.2, 133.8 (q, J=38.7Hz), 132.0 (m), 131.7*, 131.1, 130.3*, 130.0, 126.8, 126.4, 126.2*, 123.0* (m), 122.9 (q, J=281.7Hz), 122.7*, 122.1, 120.7 (q, J=268.3Hz), 119.9 (t, J=243.4Hz), 119.0, 118.7*, 117.5*, 117.4, 112.0 (m), 102.1 (t, J=25.6Hz), 101.9* (m), 88.5*, 88.4, 84.5, 57.3, 52.8, 52.7, 52.4*, 50.2 (q, J=33.3Hz), 50.0 (m), 41.4*, 41.2, 39.8, 38.7, 35.1, 27.5 (dd, J=35.1, 29.0Hz), 23.2, 22.4, 22.3, 22.2*, 11.6*。*由次要阻转异构体产生的信号。

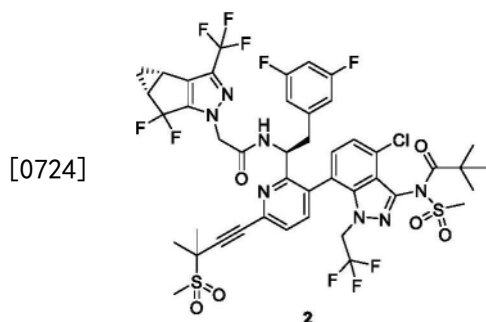
[0719] 最终实施例:

[0720] 实施例1.



[0722] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(甲磺酰基)乙酰胺)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (1) 的合成: 将中间体5 (0.0434mmol) 溶解于DCM (2mL) 中。加入二异丙基乙胺 (0.13mmol), 并将溶液冷却至0℃。加入乙酰氯 (0.065mmol), 并在0℃下搅拌混合物30min。然后, 减压除去溶剂, 并将残留物通过反相HPLC纯化 (含有0.1% TFA的5%至95%乙腈/水) 以得到标题化合物1, 作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (d), 7.92-7.70 (m), 7.47-7.23 (m), 7.09-6.93 (m), 6.85 (d), 6.55-6.36 (m), 4.97-4.48 (m), 3.95-3.85 (m), 3.58 (s), 3.53 (s), 3.24 (s), 3.15-2.87 (m), 2.62-2.50 (m), 2.00 (s), 1.43-1.34 (m), 0.99-0.92 (m) ppm。MS (m/z) 1010.1 [M+H]⁺。

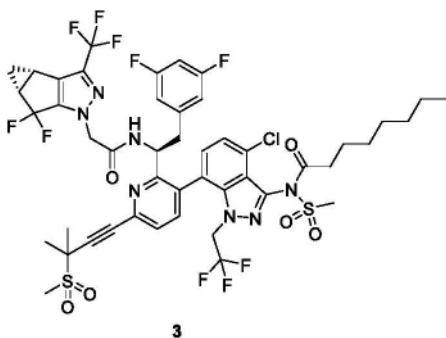
[0723] 实施例2.



[0725] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)辛酰胺 (2) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例1的1的方法, 利用特戊酰氯代替乙酰氯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.84 (m), 7.91-7.71 (m), 7.74-7.65 (m), 7.41-7.25 (m), 6.80-6.70 (m), 6.59 (m), 6.27 (m), 4.72-4.56 (m), 3.94 (dq), 3.53 (m), 3.46 (s), 3.23 (m), 3.22 (m), 3.14-2.99 (m), 2.91 (dd), 2.48 (m), 2.23-2.09 (m), 2.06-1.97 (m), 1.82 (s), 1.81 (d), 1.55 (s), 1.56-1.47 (m), 1.48-1.28 (m), 1.27 (d), 1.19 (m), 0.91-0.80 (m)。MS (m/z) 1054.24 [M+H]⁺。

[0726] 实施例3.

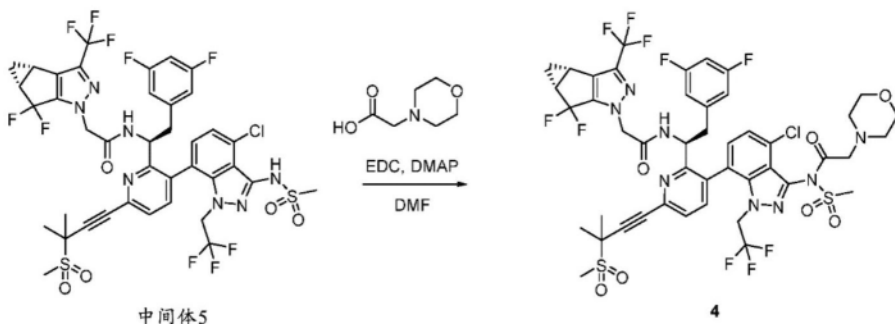
[0727]



[0728] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)三甲基乙胺(3)的合成:根据所呈现的用于合成实施例1的方法,利用辛酰氯代替乙酰氯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.86(m),7.90-7.65(m),7.40-7.23(m),6.75(m),6.48(m),6.28-6.18(m),4.79-4.58(m),3.98(m),3.46(m),3.39(s),3.24(m),3.13-2.83(m),2.55-2.44(m),1.82(m),1.81(m),1.06(m),0.95(s) ppm。MS(m/z) 1052.16[M+H]⁺。

[0729] 实施例4.

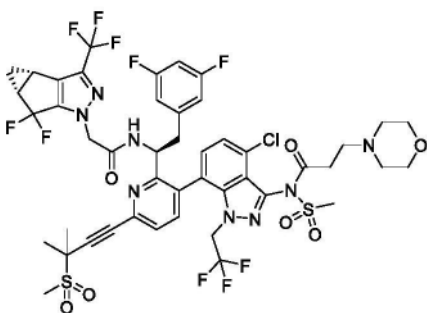
[0730]



[0731] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-2-吗啉乙酰胺(4)的合成:向中间体5(0.156mmol)、2-吗啉乙酸(0.468mmol,3当量)和DMAP(0.468mmol,3当量)于DMF(2mL)中的溶液中加入EDC(0.468mmol,3当量)。当反应完成时,过滤混合物,然后通过反相HPLC进行纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物4,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.06(d),8.00(s),7.93-7.81(m),7.82-7.71(m),7.45(d),7.36(dd),6.88-6.73(m),6.37-6.27(m),4.73(s),4.32(s),4.02(dq),3.82(s),3.69(s),3.69(s),3.60(s),3.54(s),3.25(s),3.15-3.05(m),3.02(s),2.88(d),2.62-2.51(m),1.84(s),1.84(d),1.48(q),1.13(d) ppm。MS(m/z) 1095.21[M+H]⁺。

[0732] 实施例5.

[0733]

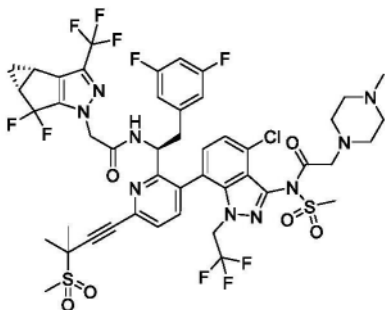


5

[0734] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-4-甲基-N-(甲磺酰基)哌嗪-1-甲酰胺(5)的合成:根据所呈现的用于合成实施例4的4的方法,利用3-吗啉丙酸代替2-吗啉乙酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.58(d,J=7.9Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),6.97(d,J=13.9Hz,1H),6.66(q,J=12.7,10.7Hz,1H),6.34-6.15(m,4H),4.74(s,3H),3.94(s,6H),3.55(d,J=11.2Hz,6H),3.41(d,J=34.7Hz,4H),3.20(s,5H),3.03(s,2H),2.95(s,4H),2.90(t,J=6.5Hz,5H),2.52(s,4H),1.89(d,J=3.0Hz,9H),1.47(dd,J=15.0,7.7Hz,2H),1.18(s,2H)ppm。¹⁹F NMR(375MHz,氯仿-d) δ -61.95--62.28(m),-70.02,-70.71--71.19(m),-76.31,-76.35,-80.67(d),-81.04--81.49(m),-103.48--103.91(m),-104.28,-109.74(dq),-110.11,-110.51ppm。MS(m/z)1110.31[M+H]⁺。

[0735] 实施例6.

[0736]

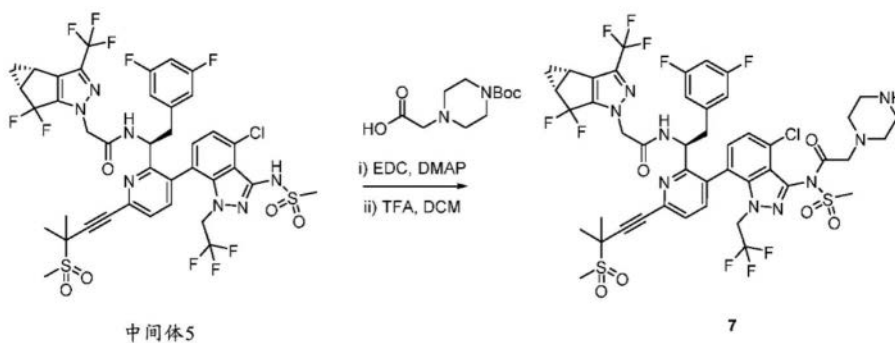


6

[0737] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(甲磺酰基)乙酰胺(6)的合成:根据所呈现的用于合成实施例4的4的方法,利用2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙酸代替2-吗啉乙酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.03(d),8.00(s),7.94-7.81(m),7.80-7.68(m),7.37(t),6.90-6.73(m),6.72-6.59(m),6.38-6.30(m),4.94(s),4.71(d),4.36(p),3.99(dq),3.57(d),3.49(s),3.43-3.33(m),3.25(d),3.22-2.94(m),2.91-2.81(m),2.62-2.53(m),2.49-2.41(m),1.84(d),1.53-1.39(m),1.12-1.03(m)。MS(m/z)1108.31[M+H]⁺。

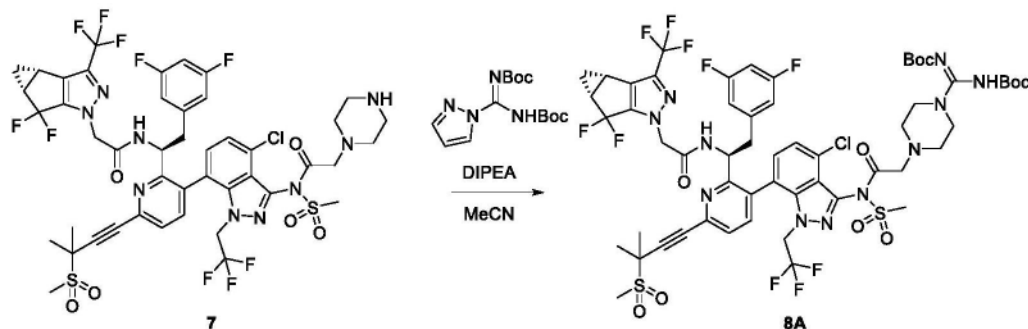
[0738] 实施例7.

[0739]

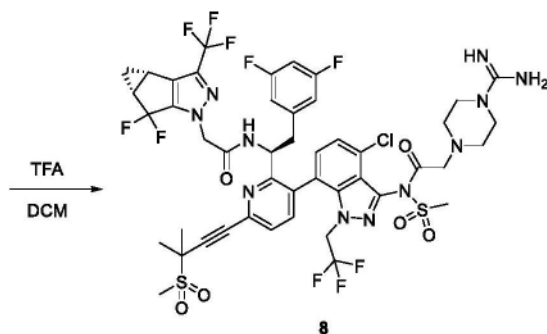


[0740] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-2-(哌嗪-1-基)乙酰胺 (7) 的合成: 向中间体5 (0.156mmol)、2-(4-叔丁氧羰基哌嗪-1-基)乙酸 (0.468mmol, 3当量) 和DMAP (0.468mmol, 3当量) 于DMF (2mL) 中的溶液中加入EDC (0.468mmol, 3当量)。当反应完成时, 用DCM (5mL) 和TFA (1mL) 稀释混合物。然后, 将所得混合物减压浓缩, 过滤, 并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干, 以获得标题化合物7。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.02 (d), 8.00 (s), 7.94-7.81 (m), 7.80-7.70 (m), 7.40-7.32 (m), 6.83 (ddd), 6.62 (dd), 6.33 (d), 4.75-4.61 (m), 3.98 (dq), 3.58 (s), 3.48 (s), 3.26 (s), 3.24-3.08 (m), 3.09-2.95 (m), 2.88 (d), 2.82 (s), 2.70-2.50 (m), 1.84 (s), 1.83 (d), 1.48 (q), 1.08 (s) ppm。MS (m/z) 1094.31 [M+H]⁺。

[0741] 实施例8.



[0742]

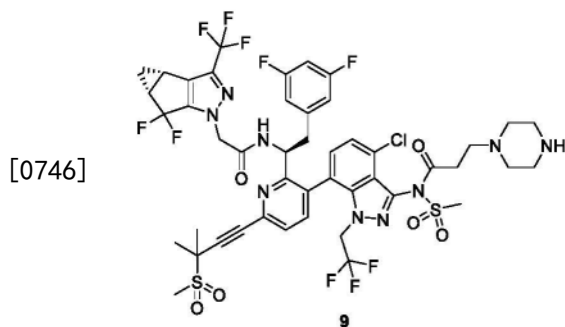


[0743] ((E)-((叔丁氧基羰基)氨基)(4-(2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)亚甲基)氨基甲酸叔丁酯

(8A)的合成:向7 (0.058mmol) 于MeCN (0.2mL) 中的溶液中依次加入N,N'-二-Boc-1H-吡唑-1-甲脒 (0.116mmol) 和DIPEA (0.174mmol) 并将所得混合物搅拌30mins。完成后,使用DCM (20mL) 将混合物物转移到分液漏斗中,并且相继用1M HCl (10mL) 洗涤有机层。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以得到标题化合物8A,该标题化合物无需纯化即可进一步使用。MS (m/z) 1235.34 [M+H]⁺。

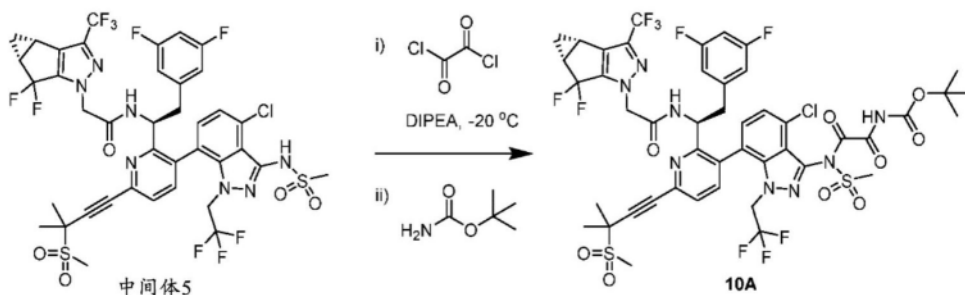
[0744] 2-(4-甲脒基吡唑-1-基)-N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)乙酰胺 (8) 的合成:向8A (0.058mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (3mL)。完成后,将反应体系减压浓缩并使用反相制备纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物8,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.05-8.91 (m), 7.95-7.83 (m), 7.76 (d), 7.43-7.32 (m), 7.24 (s), 6.85-6.65 (m), 6.41-6.27 (m), 4.71 (d), 4.05 (dq), 3.57 (s), 3.50 (s), 3.34 (s), 3.25 (s), 3.27-3.18 (m), 3.23-3.09 (m), 3.06 (d), 3.04-2.92 (m), 2.56 (s), 2.46-2.27 (m), 1.84 (s), 1.83 (d), 1.46 (p), 1.32 (d), 1.05 (s), -3.83 (s) ppm。MS (m/z) 1136.33 [M+H]⁺。

[0745] 实施例9.

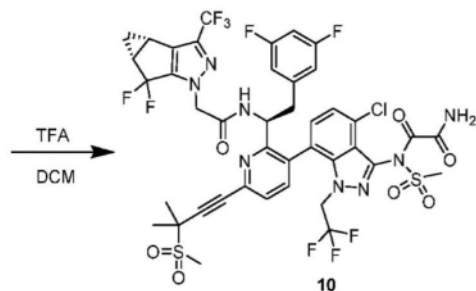


[0747] N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N-(甲磺酰基)-3-(吡唑-1-基)丙酰胺 (9) 的合成:根据所呈现的用于合成实施例7的7的方法,利用3-(4-叔丁氧羰基吡唑-1-基)丙酸代替2-(4-叔丁氧羰基吡唑-1-基)乙酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (dd, J=27.5, 8.3Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 7.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.84 (dd, J=8.0, 2.4Hz, 1H), 7.49 (dd, J=11.2, 7.7Hz, 1H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.52-6.35 (m, 2H), 5.01 (d, J=16.5Hz, 1H), 4.92-4.63 (m, 4H), 4.58 (dq, J=15.3, 7.7Hz, 1H), 3.99 (dd, J=16.2, 8.3Hz, 1H), 3.67-3.51 (m, 3H), 3.11 (s, 1H), 3.08-2.87 (m, 5H), 2.66-2.55 (m, 3H), 1.75 (d, J=2.3Hz, 7H), 1.41 (dd, J=16.2, 9.5Hz, 1H), 1.01 (s, 1H) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.87 (d), -69.40 (dt), -69.98 (t), -74.92, -79.97 (d), -80.57 (dd), -102.80 (d), -103.48 (d), -110.51--110.64 (m), -110.67--110.81 (m) ppm。MS (m/z) 1108.45 [M]⁺。

[0748] 实施例10.

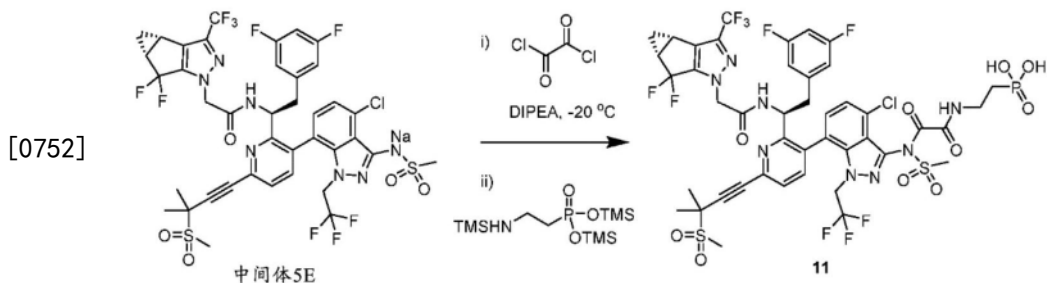


[0749]



[0750] N1-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-N1-(甲磺酰基)草酰胺(10)的合成:在-78℃下向中间体5(0.155mmol)于2mL的DCM中的溶液中依次加入DIPEA(0.775mmol,5当量)和草酰氯(0.310mmol,2当量)。10mins后,氨基甲酸叔丁酯(0.775mmol,5当量),并允许反应体系温热至rt过夜。在该时间结束时,使用DCM(10mL)将反应内容物转移到分液漏斗中,并且用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)洗涤。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并将所得残留物溶解于1mL5:1DCM/TFA混合物中。1h后,将反应体系减压浓缩并通过反相制备纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物10,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.23(dd),8.51(d),8.03(d),7.86-7.64(m),7.48-7.40(m),7.07-6.98(m),6.94(d),6.49(ddd),4.95-4.70(m),4.61(qd),4.34-4.01(m),3.27(s),2.99(qt),2.69-2.55(m),1.75(d),1.72-1.54(m),1.39(p),1.24(d),0.93-0.72(m) ppm。¹⁹F NMR(375MHz,DMSO-d₆) δ-60.87(d),-69.44(t),-69.55,-69.76(t),-74.98,-79.79(dd),-80.47(dd),-103.10--103.26(m),-103.78--103.93(m),-110.58(td),-110.75ppm。MS(m/z)1038.93[M]⁺。

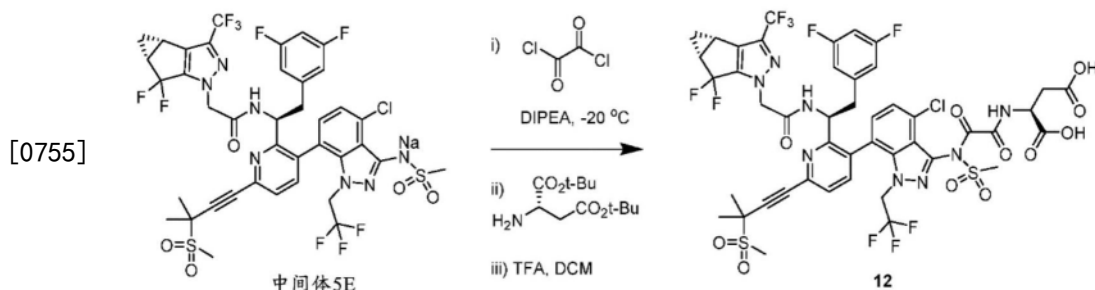
[0751] 实施例11.



[0753] (2-(2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)

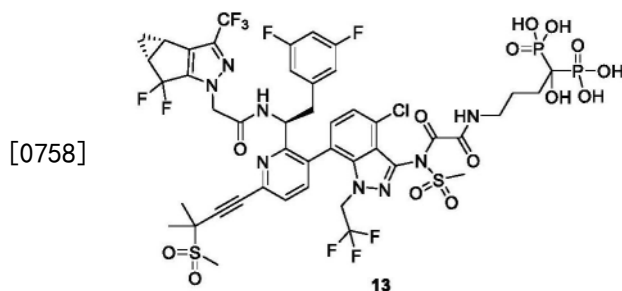
甲磺酰氨基)-2-氧代乙酰氨基)乙基)磷酸(11)的合成:在室温下将2-氨基乙基膦酸(0.25mmol)于二氯甲烷(2.5mL)中的悬浮液用N,0-双(三甲基硅烷基)三氟乙酰胺(1mmol)和二异丙基乙胺(1.0mmol)处理,并且将混合物加热至45℃持续3h。在单独的小瓶中,将草酰氯(0.21mmol)溶解于二氯甲烷(1.0mL)中并冷却至0℃并用中间体5E(0.10mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的处于0℃的溶液处理,之后用二异丙基乙胺(0.12mmol)处理。将所得反应混合物在0℃下搅拌30min。一旦通过LCMS观察到草酰氯的形成,就用新鲜制备的双(三甲基硅烷基)(2-氨基乙基)膦酸酯溶液处理反应体系。完成后,将反应混合物减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物11,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.32-9.11(m),7.91-7.66(m),7.43(d),7.09-6.92(m),6.59-6.38(m),4.97-4.70(m),4.70-4.53(m),4.16-4.00(m),3.62(d),3.36-3.08(m),3.08-2.87(m),1.88-1.56(m),1.45-1.34(m),0.96(s) ppm。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ -59.77--61.82(m),-68.63--71.03(m),-78.98--81.15(m),-102.30--104.70(m),-110.18--111.29(m) ppm。MS(m/z) 1170.85[M+Na]⁺。

[0754] 实施例12.



[0756] (2- (N- (4-氯-7- (2- ((S)-1- (2- ((3bS,4aR)-5,5-二氟-3- (三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基) 乙酰胺)-2- (3,5-二氟苯基) 乙基)-6- (3-甲基-3- (甲磺酰基) 丁-1-炔-1-基) 吡啶-3-基)-1- (2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基) 甲磺酰氨基)-2-氧代乙酰基)-L-天冬氨酸(12)的合成:根据所呈现的用于合成实施例10的10的方法,利用(S)-2-氨基琥珀酸二叔丁酯盐酸盐代替氨基甲酸叔丁酯并用中间体5E代替中间体5来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (d), 9.23 (dd), 8.22-7.70 (m), 7.42 (d), 7.16-6.89 (m), 6.68-6.32 (m), 5.02-4.68 (m), 4.66-4.37 (m), 4.17-4.06 (m), 3.72-3.52 (m), 3.27 (s), 3.09-2.93 (m), 1.75 (d), 1.48-1.31 (m), 1.31-1.20 (m), 0.96 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.37--61.29 (m), -69.53--70.03 (m), -79.35--81.28 (m), -102.63--104.44 (m), -110.07--111.19 (m) ppm。MS (m/z) 1155.88[M+H]⁺。

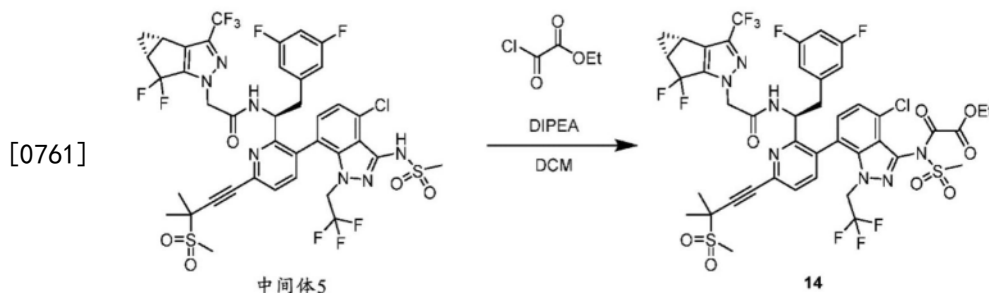
[0757] 实施例13.



[0759] (4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,

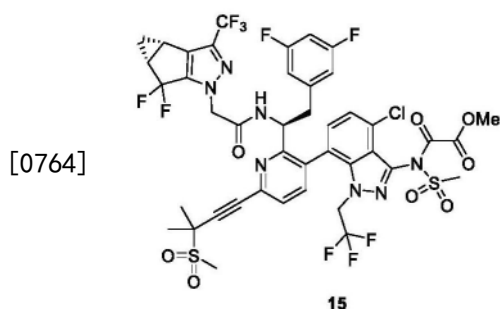
5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-1-羟基丁烷-1,1-二基)双(磷酸)(13)的合成:根据所呈现的用于合成实施例11的11的方法,利用(4-氨基-1-羟基丁烷-1,1-二基)双(磷酸)代替2-氨基乙基磷酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.29-9.11(m),7.94-7.66(m),7.52-7.36(m),7.13-6.88(m),6.71-6.42(m),4.96-4.60(m),3.58-3.42(m),3.18-2.90(m),1.92-1.58(m),1.45-1.33(m),0.97(s)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.85,-69.45(d),-78.19--82.19(m),-99.84--101.55(m),-108.78--112.10(m)。MS(m/z)1243.95[M+H]⁺。

[0760] 实施例14.



[0762] 2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)-2-乙醛酸乙酯(14)的合成:将草酰氯单乙酯(0.310mmol)于DCM(0.3ml)中的溶液冷却至0℃并向其中加入中间体5(0.1mmol)于DCM(2ml)中的溶液,之后加入DIPEA(0.17mmol)。在搅拌5mins后,将混合物用DCM稀释并用5%柠檬酸和盐水洗涤。将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物14,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.74-7.49(m),7.18(dd),6.93(t),6.64(qd),6.30(dd),6.21-6.02(m),4.98-4.76(m),4.74-4.62(m),4.51(dq),4.21(s),3.96(dp),3.53(d),3.17(d),2.87(dd),2.72(s),2.48(q),1.85(d),1.43(q),1.34-0.90(m)ppm。MS(m/z)1068.12[M+H]⁺。

[0763] 实施例15.

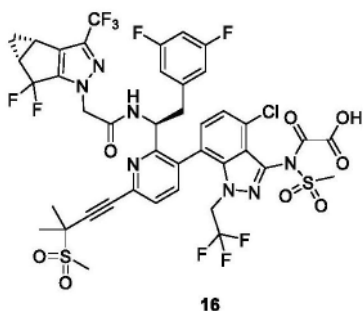


[0765] 2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)-2-乙醛酸甲酯(15)的合成:根据所呈现的用于合成实施例14的14的方法,利用草酰氯单甲酯代替草酰氯单乙酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲

醇- d_4) δ 8.87 (d), 7.76 (d), 7.68 (d), 7.29 (dd), 6.86-6.69 (m), 6.62 (d), 6.53 (d), 6.43-6.16 (m), 4.79-4.52 (m), 4.13-3.87 (m), 3.77 (s), 3.50 (d), 3.22 (d), 3.12-2.80 (m), 2.51 (dd), 1.81 (s), 1.41 (q), 1.05 (d) ppm。MS (m/z) 1054.31 [M+H]⁺。

[0766] 实施例16.

[0767]

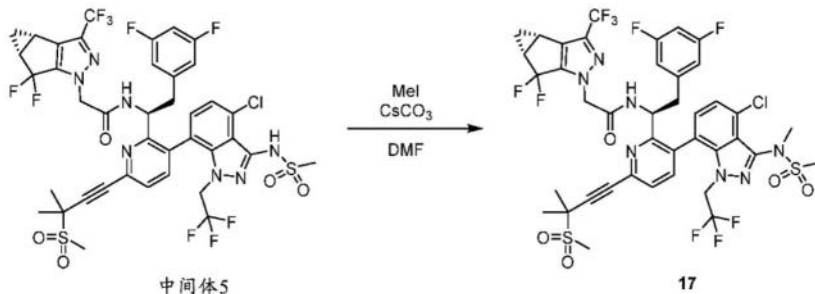


16

[0768] 2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)-2-乙醛酸甲酯(16)的合成:根据所呈现的用于合成实施例14的14的方法,利用草酰氯代替草酰氯单乙酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.92 (dd), 7.78-7.72 (m), 7.68 (d), 7.30-7.23 (m), 6.81-6.72 (m), 6.57 (d), 6.53 (dd), 6.35-6.31 (m), 6.31-6.24 (m), 4.87-4.82 (m), 4.82-4.72 (m), 4.71-4.65 (m), 4.19-3.98 (m), 3.56 (s), 3.48 (s), 3.23 (d), 3.14-3.00 (m), 2.99-2.85 (m), 2.59-2.40 (m), 1.45-1.34 (m), 1.13-1.02 (m) ppm。MS (m/z) 1040.56 [M+H]⁺。

[0769] 实施例17.

[0770]

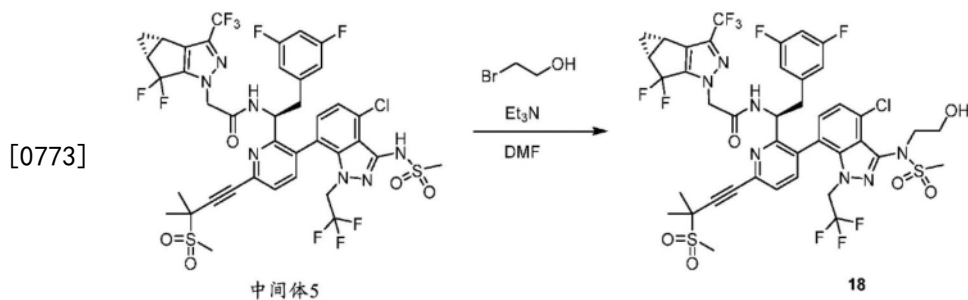


中间体5

17

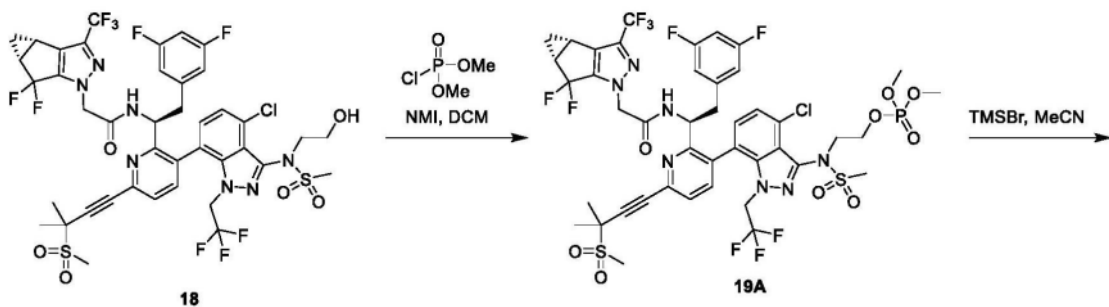
[0771] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-甲基甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺(17)的合成:向中间体5(0.05mmol)和碳酸铯(0.258mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中加入碘甲烷(0.052mmol)并且在rt下搅拌反应体系。完成后,过滤反应体系并通过反相制备纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物17,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 7.53-7.48 (m), 7.12 (d), 7.07 (d), 6.64-6.54 (m), 6.18 (d), 6.10-6.03 (m), 4.81-4.73 (m), 4.69-4.63 (m), 4.46-4.31 (m), 4.11-4.01 (m), 3.91-3.78 (m), 3.44 (s), 3.38 (s), 3.10 (s), 3.09 (s), 2.88 (dd), 2.79 (dd), 2.41 (d), 1.79 (s), 1.74 (d), 1.37 (q), 1.24-1.15 (m), 1.08 (s)。MS (m/z) 981.96 [M+H]⁺。

[0772] 实施例18.

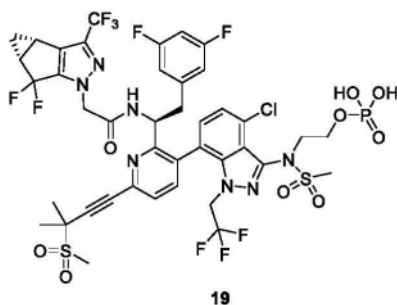


[0774] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(2-羟乙基)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(18)的合成:将中间体5(0.310mmol)溶解于无水DMF(5mL)中。然后加入三乙胺(1.55mmol),之后加入2-溴乙醇(0.929mmol)。密封容器,并在rt下搅拌混合物持续1h,然后在45℃下持续1天。完成后,将混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并且将有机相分离并用5% LiCl水溶液和盐水洗涤,并且将所得有机相经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,得到标题化合物18,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.91-7.50(m), 7.22(d), 6.75(dd), 6.51(s), 6.26(d), 4.87-4.49(m), 4.04-3.58(m), 3.30(h), 3.20(s), 3.17-3.00(m), 2.98-2.74(m), 2.64-2.27(m), 1.81(s), 1.41(q), 1.13-0.95(m)。MS(m/z) 1012.26[M+H]⁺。

[0775] 实施例19.



[0776]

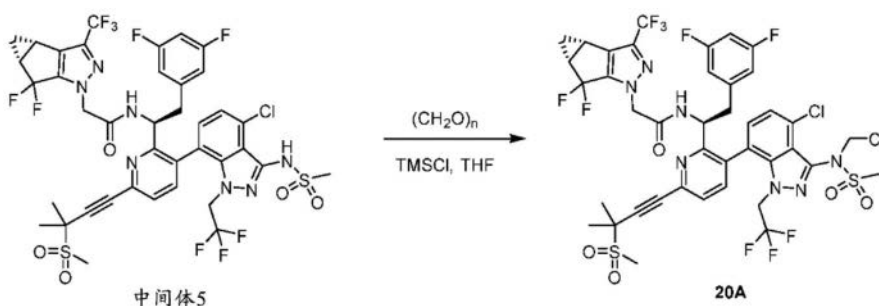


[0777] 2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)乙基二甲基磷酸酯(19A)的合成:在rt下将18(0.0988mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液相继用二甲基磷酰氯(0.119mmol)和N-甲基咪唑(0.168mmol)处理。将反应混合物在rt下搅拌15分钟,并通过加入饱和NH₄Cl水溶液并搅拌5分钟来猝灭。接下来用盐水洗涤有机层并经Na₂SO₄干燥。减压蒸发溶剂,并将残留物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,得到

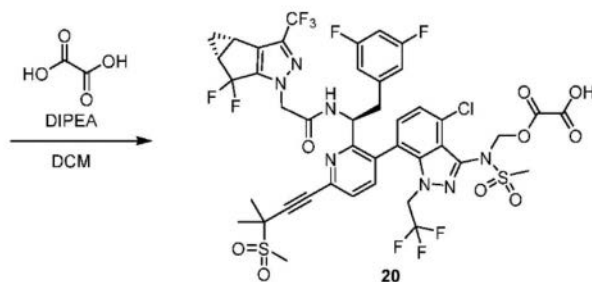
标题化合物19A的阻转异构体混合物,该阻转异构体混合物无需进一步纯化即可使用。

[0778] 2-(N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)乙基磷酸二氢酯(19)的合成:向19A(0.056mmol)于CH₃CN(6mL)中的溶液中滴加TMSBr(0.56mmol)。将反应混合物在rt下搅拌2h并用甲醇猝灭,然后在饱和NH₄Cl水溶液与乙酸乙酯之间分配。将有机层分离,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物19,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.91-7.58(m), 7.23(d, J=7.6Hz), 6.88-6.67(m), 6.62-6.38(m), 6.35-6.17(m), 4.89-4.58(m), 4.52-3.66(m), 3.23(s), 3.17-3.03(m), 2.99-2.86(m), 2.65-2.37(m), 1.81(s), 1.51-1.32(m), 1.15-0.97(m) ppm。MS(m/z) 1092.04[M+H]⁺。

[0779] 实施例20.



[0780]

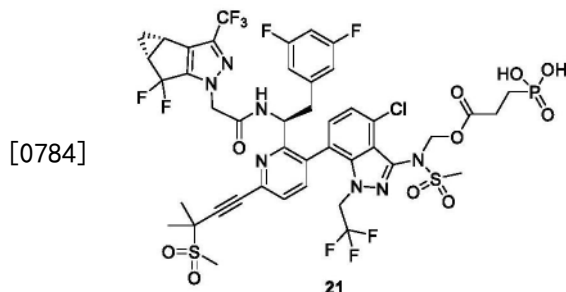


[0781] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(氯甲基)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(20A):向含有中间体5(0.103mmol)的小瓶中依次加入多聚甲醛(15.5mmol)、三甲基氯硅烷(8mmol)和THF(0.2mL)。将小瓶密封并且将所得悬浮液在60℃下搅拌过夜。在该时间结束时,将反应体系通过Celite®过滤并减压浓缩以得到标题化合物20A,该标题化合物无需纯化即可使用。MS(m/z) 1016.09[M+H]⁺。

[0782] 2-((N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲氧基)-2-乙醛酸(20)的合成:向20A(0.039mmol)于DCM(2.5mL)中的溶液中依次加入乙二酸(0.59mmol)和DIPEA(0.787mmol)。将所得悬浮液加热至45℃过夜。在该时间结束时,将反应体系通过Celite®过滤并减压浓缩。将所得残留物通过反相HPLC纯化。合并含有

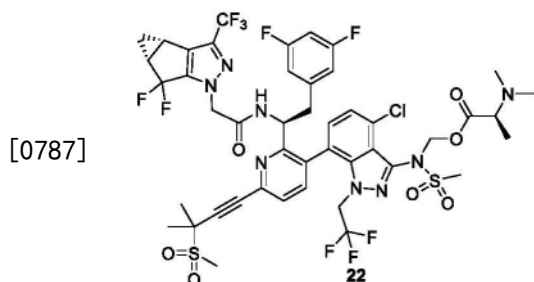
产物的级分并冻干,以得到标题化合物20,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.92 (d), 7.79-7.67 (m), 7.42-7.22 (m), 6.80 (tt), 6.57 (d), 6.39-6.32 (m), 4.02 (dq), 3.74 (hept), 3.46 (s), 3.38 (s), 3.30-3.19 (m), 3.12 (d), 2.98 (dd), 1.83 (d), 1.39 (dd), 1.20 (t) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, 甲醇-d₄) δ-63.61, -63.62, -71.75, -72.23, -77.60, -82.46 (d), -83.06, -105.36 (d), -105.92, -112.21 (t), -112.33 ppm。MS (m/z) 1069.67 [M+H]⁺。

[0783] 实施例21.



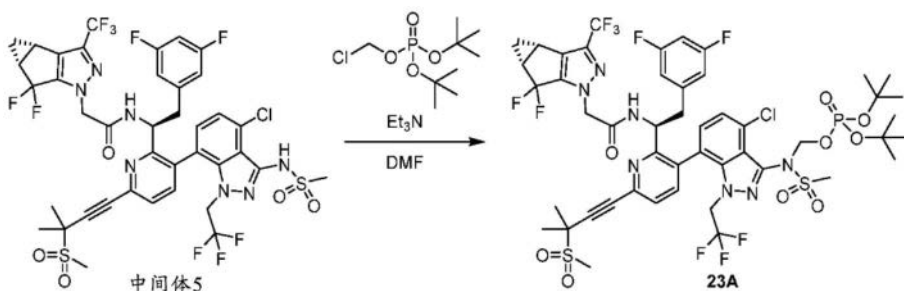
[0785] (3-((N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲氧基)-3-氧代丙基)膦酸(21)的合成:根据所呈现的用于合成实施例20的20的方法,利用3-膦酰基丙酸代替乙二酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.21 (d), 7.87-7.71 (m), 7.49-7.25 (m), 7.04 (td), 6.62-6.41 (m), 5.70 (s), 5.47-5.14 (m), 4.92-4.53 (m), 4.05 (s), 3.18-2.87 (m), 2.41-2.27 (m), 1.74 (d), 1.40 (d), 1.24 (s), 0.96 (s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ-60.52--61.19 (m), -69.53, -74.73 (d), -79.76, -80.44, -103.13, -110.44--111.36 (m)。MS (m/z) 1133.84 [M+H]⁺。

[0786] 实施例22.

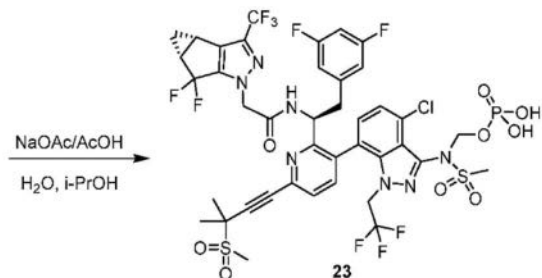


[0788] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基二甲基-L-丙氨酸酯(22)的合成:根据所呈现的用于合成实施例20的20的方法,利用N,N-二甲基-L-丙氨酸代替乙二酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.00 (s), 7.82-7.67 (m), 7.37 (s), 6.82-6.72 (m), 6.28 (d), 6.05 (d), 4.09 (s), 3.66-3.55 (m), 3.39 (d), 3.25 (d), 3.14 (s), 3.01 (s), 2.97-2.86 (m), 2.87 (d), 2.72 (s), 2.55 (s), 1.98-1.85 (m), 1.84 (d), 1.80-1.58 (m), 1.57 (s), 1.52-1.43 (m), 1.46-1.34 (m), 1.25 (s), 1.09 (s), 1.03 (s), 0.95-0.83 (m) ppm。MS (m/z) 1097.04 [M+H]⁺。

[0789] 实施例23.



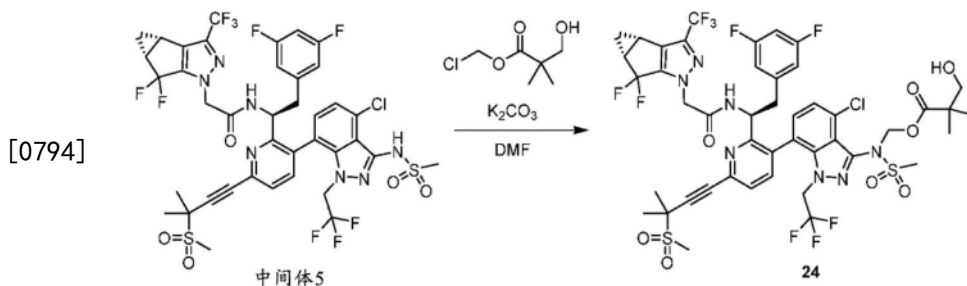
[0790]



[0791] ((N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基)磷酸二叔丁酯(23A)的合成:向中间体5(0.207mmol)于0.5mL的DMF中的溶液中加入氯甲基磷酸二叔丁酯(1.03mmol)和三乙胺(1.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后在70℃下搅拌24小时。完成后,将反应体系在5% LiCl与乙酸乙酯之间分配,然后分离有机层,用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,以得到标题化合物23A的阻转异构体混合物。MS(m/z) 1189.51[M+H]⁺。

[0792] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基)磷酸二氢酯(23)的合成:将23A(0.06mmol)溶解于异丙醇(3mL)中并向其中加入2mL的pH 3.7缓冲液(乙酸钠/乙酸)。使反应体系在65℃下搅拌过夜。完成后,将混合物冷却至rt并用乙酸乙酯萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残留物溶解于乙腈/水中,经过C18垫并用乙腈洗涤。冻干滤液,以得到标题化合物23,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.92-7.51(m), 7.51-6.97(m), 6.91-6.65(m), 6.71-6.04(m), 6.06-5.51(m), 5.43-4.95(m), 4.85-4.32(m), 4.26-3.82(m), 3.45(d), 3.27-2.66(m), 2.62-2.28(m), 1.80(s), 1.53-0.74(m) ppm。MS(m/z):1077.51[M+H]⁺。

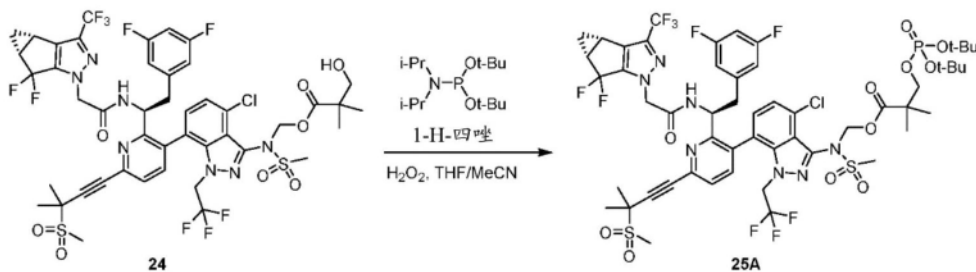
[0793] 实施例24.



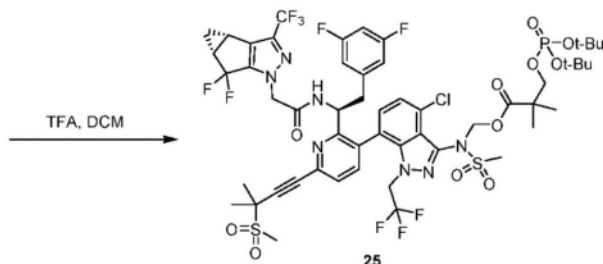
[0794]

[0795] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基-3-羟基-2,2-二甲基丙酸酯(24)的合成:向中间体5(0.207mmol)于DMF(0.5mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.620mmol)和氯甲基-3-羟基-2,2-二甲基丙酸(0.413mmol)。将反应混合物在室温处搅拌过夜。完成后,将反应体系在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机层,用5% LiCl(水溶液)和盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残留物溶解于乙腈/水中,经过C18垫并用乙腈洗涤,并将滤液冻干以得到标题化合物24,作为阻转异构体的混合物。MS(m/z):1098.01[M+H]⁺。¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.94(s),7.85-7.55(m),7.26(d,J=7.6Hz),6.88-6.67(m),6.58(s),6.30(d,J=7.2Hz),5.76(s),4.91-4.45(m),4.02(dt,J=16.5,8.3Hz),3.57-3.25(m),3.23(s),3.13-2.75(m),2.65-2.36(m),1.81(s),1.41(q,J=7.0Hz),1.06(s)。

[0796] 实施例25.



[0797]

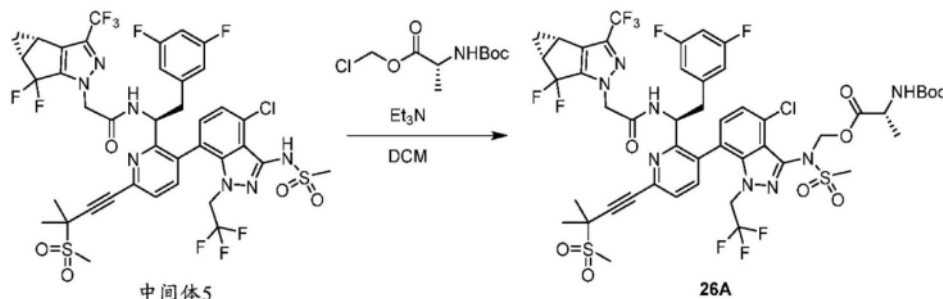


[0798] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基-3-((二叔丁氧基磷酰基)氧基)-2,2-二甲基丙酸(25A)的合成:向烧瓶中加入四唑(0.182mmol)和24(0.0910mmol)于THF(1.6mL)中的溶液和乙腈(0.64mL)。将混合物在室温下搅拌16h。将混合物冷却至0℃并加入过氧化氢(30%水溶液,0.455mmol)。在15min后,用饱和硫代硫酸钠水溶液在冷却水浴下猝灭反应体系。在25min后,用乙酸乙酯萃取反应体系。将合并的萃取物用盐水洗涤,干燥并蒸发。将粗产物通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,得到标题化合物25A的阻转异构体混合物。

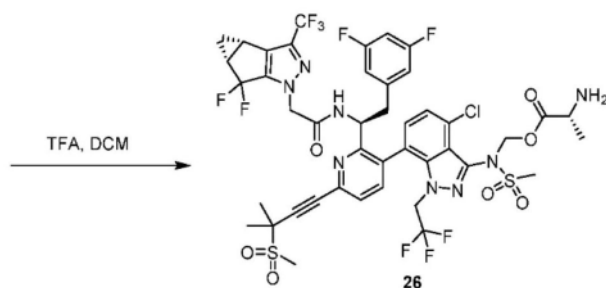
[0799] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基-2,2-二甲基-3-(膦酰氧基)丙酸酯(25)的合成:将25A溶解于DCM(3mL)中并冷却至0

℃。向该物质中加入三氟乙酸(0.018mL)并将所得反应体系搅拌5小时。完成后,将反应体系在饱和NH₄Cl与乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用盐水洗涤,过滤并减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物25,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.85(d), 7.80-7.52(m), 7.25(d), 6.75(t), 6.55(brs), 6.29(d), 5.81(brs), 4.82-4.53(m), 4.14-3.62(m), 3.22(s), 3.16-2.62(m), 2.62-2.37(m), 1.81(s), 1.42(q), 1.33-0.72(m) ppm。MS(m/z) 1178.34[M+H]⁺。

[0800] 实施例26.



[0801]

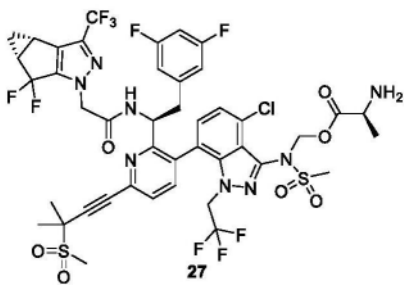


[0802] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸酯(26A)的合成:向中间体5(0.103mmol)和(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯(0.310mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入三乙胺(0.516mmol)并在rt下搅拌反应体系。完成后,将反应体系在乙酸乙酯与水之间分配。分离有机层,并用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干燥以得到标题化合物26A,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。

[0803] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基D-丙氨酸酯(26)的合成:将26A(0.103mmol)溶解于DCM(3mL)中并冷却至0℃。向该物质中加入三氟乙酸(2mL)并将反应体系在同一温度下搅拌。完成后,将反应体系减压浓缩并通过反相制备纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物26A,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.04-7.52(m), 7.25(d), 6.90-6.67(m), 6.67-6.37(m), 6.36-5.71(m), 5.12-4.51(m), 4.09(dd), 3.22(d), 3.17-2.76(m), 2.70-2.37(m), 1.81(d), 1.64-1.32(m), 1.22-0.86(m)。MS(m/z) 1069.13[M+H]⁺。

[0804] 实施例27.

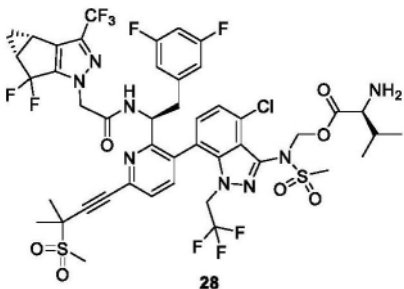
[0805]



[0806] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基-L-丙氨酸酯(27)的合成:根据所呈现的用于合成实施例26的26的方法,利用(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸氯甲酯代替(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.91-7.53(m), 7.27(dd), 6.92-6.34(m), 6.25(d), 6.13-5.71(m), 5.06-4.44(m), 4.05(ddt), 3.22(d), 3.16-2.80(m), 2.67-2.25(m), 1.81(d), 1.53(dd), 1.50-1.24(m), 1.18-0.86(m) ppm。MS(m/z) 1069.17[M+H]⁺。

[0807] 实施例28.

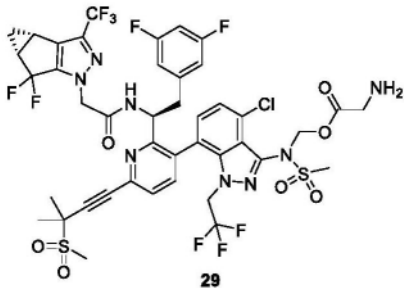
[0808]



[0809] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基-L-缬氨酸(28)的合成:根据所呈现的用于合成实施例26的26的方法,利用(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸氯甲酯代替(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.98(s), 7.89-7.47(m), 7.28(dd), 6.89-6.40(m), 6.36-6.20(m), 5.95(s), 5.10-4.42(m), 4.20-3.74(m), 3.22(d), 3.15-2.78(m), 2.68-2.39(m), 2.42-2.10(m), 1.81(d), 1.43(q), 1.16-0.91(m) ppm。MS(m/z) 1097.04[M+H]⁺。

[0810] 实施例29.

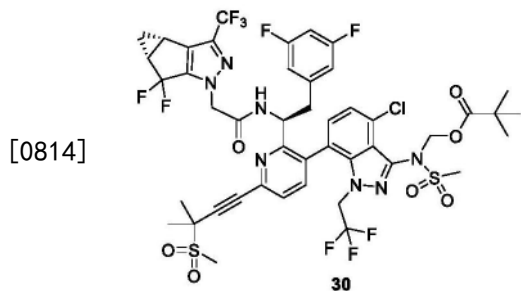
[0811]



[0812] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-

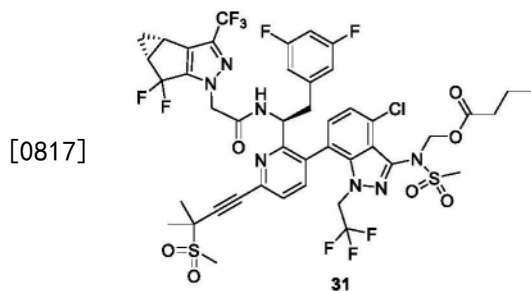
3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基甘氨酸酯(29)的合成:根据所呈现的用于合成实施例26的26的方法,利用(叔丁氧基羰基)甘氨酸氯甲酯代替(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.87-7.54(m),7.28(d),6.92-6.46(m),6.23(d),6.05(d),6.01-5.76(m),5.08-4.86(m),4.67(dt),4.02(dq),3.86(q),3.22(s),3.12-2.76(m),2.67-2.35(m),1.81(s),1.44(q),1.16-0.85(m)ppm。MS(m/z)1054.96[M+H]⁺。

[0813] 实施例30.



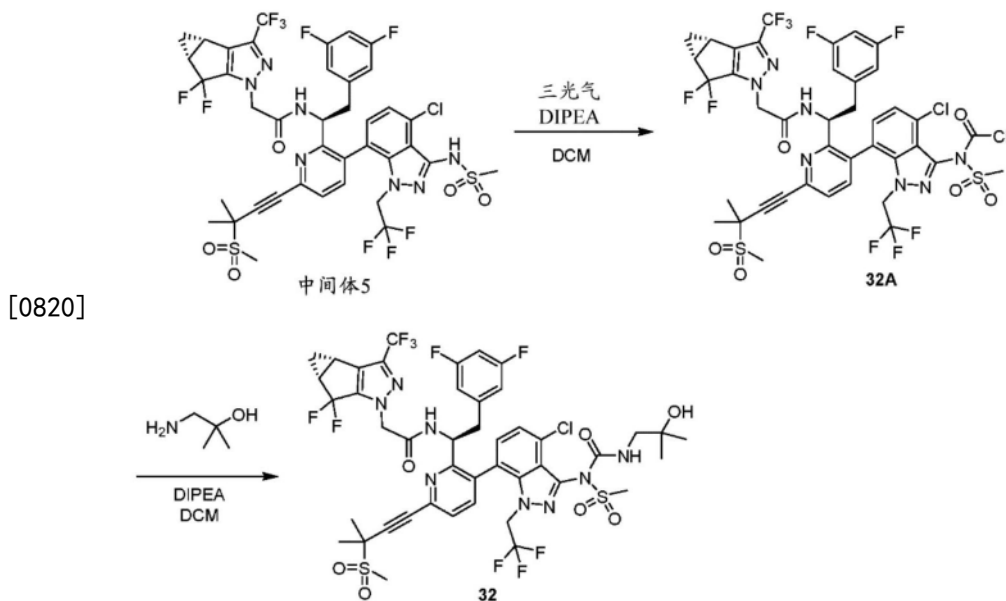
[0815] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基三甲基乙酸酯(30)的合成:根据所呈现的用于合成实施例26的26A的方法,利用特戊酸氯甲酯代替(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.83(d),7.81(d),7.76-7.61(m),7.39-7.17(m),6.81-6.38(m),6.38-6.21(m),5.79(s),4.78-4.52(m),4.04(s),3.22(d),3.17-2.89(m),2.58-2.41(m),1.81(d),1.42(q),1.14(d)。MS(m/z)1182.58[M+H]⁺。

[0816] 实施例31.



[0818] (N-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)甲磺酰氨基)甲基丁酸酯(31)的合成:根据所呈现的用于合成实施例26的26A的方法,利用丁酸氯甲酯代替(叔丁氧基羰基)-D-丙氨酸氯甲酯来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.83(d),7.84-7.63(m),7.41-7.17(m),6.86-6.39(m),6.30(d),5.78(s),4.77-4.56(m),3.22(d),3.19-2.82(m),2.59-2.39(m),2.29(dt),1.81(d),1.66-1.32(m),1.15-0.79(m)ppm。MS(m/z)1067.94[M+H]⁺。

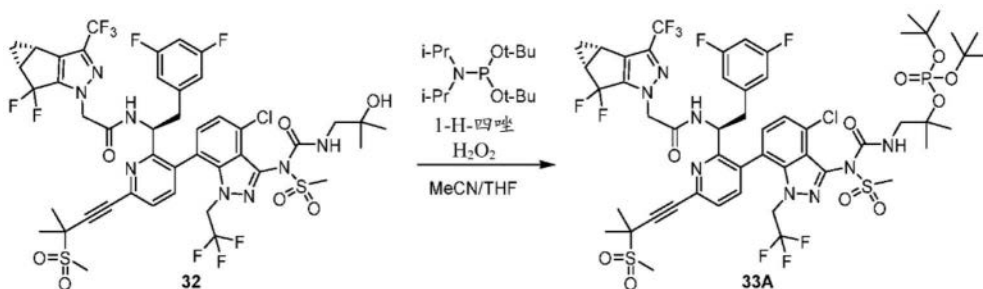
[0819] 实施例32.



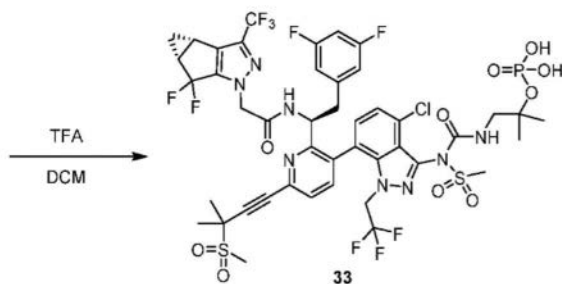
[0821] (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰氯(32A)的合成:向含有中间物5(0.103mmol)和三光气(0.309mmol)的小瓶中加入DCM(2mL),并在冰浴中将反应体系冷却至0℃。然后向混合物中加入DIPEA(0.309mmol),并将反应体系搅拌15分钟。完成后,减压浓缩反应体系以得到标题化合物32A的阻转异构体混合物,该阻转异构体混合物无需进一步纯化即可使用。MS(m/z) 1030.81[M+H]⁺。

[0822] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(32)的合成:向32A(0.103mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中加入1-氨基-2-甲基-丙-2-醇(0.291mmol,3当量),之后加入DIPEA(0.194mmol,2当量)。完成后,将反应体系在水与DCM(各10mL)之间分配。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,以得到标题化合物32。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.24(s),8.97(s),7.91(s),7.81(s),7.84-7.77(m),7.43-7.37(m),7.36-7.25(m),7.06-6.96(m),6.96-6.83(m),6.50(s),6.43(s),6.21(s),5.04-4.95(m),4.81-4.68(m),4.65-4.56(m),4.49(s),4.18(s),3.93(s),3.61-3.53(m),3.17(s),3.04(s),2.92(s),2.63-2.57(m),1.78-1.72(m),1.46-1.35(m),1.06(s),1.00(s),0.91(s),0.76(s) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.81,-60.90,-60.93,-69.13--70.11(m),-74.04,-79.85,-80.53,-102.63--103.99(m),-110.59--111.16(m) ppm。MS(m/z) 1083.3[M+H]⁺。

[0823] 实施例33.



[0824]

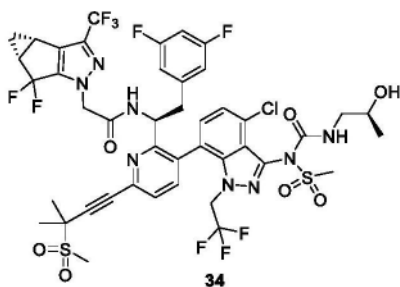


[0825] (1-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-2-甲基丙-2-基)磷酸二叔丁酯(33A)的合成:向32(0.069mmol)于3mL的THF/MeCN(3:1比率)中的溶液中依次加入1-H-四唑(0.257mmol,3.7当量)和N,N-二异丙基亚磷酸酰胺二叔丁酯(0.156mmol,2.25当量)。一旦起始材料用完,将反应体系在冰浴中冷却至0℃并加入过氧化氢(30%水溶液,0.346mmol,5当量)。完成后,将反应体系在水与DCM(各10mL)之间分配。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物33A,作为阻转异构体的混合物。MS(m/z)1275.71[M+H]⁺。

[0826] 1-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-2-甲基丙-2-基)磷酸二氢酯(33)的合成:向33A(0.054mmol)于DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(1mL)。完成后,将反应体系减压浓缩,过滤并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物33,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24(s), 8.20-8.10(m), 7.89(s), 7.47(s), 7.43-7.36(m), 7.02(s), 6.91-6.83(m), 6.58(s), 6.43(s), 5.05-4.96(m), 4.88-4.78(m), 4.76-4.67(m), 4.49(s), 3.96-3.90(m), 3.61-3.53(m), 3.55(s), 3.51-3.42(m), 3.40-3.28(m), 2.93(s), 2.66-2.53(m), 1.84-1.72(m), 1.54(s), 1.49-1.36(m), 1.33-1.18(m), 1.21-1.12(m), 1.16-1.09(m), 1.09-0.99(m), 1.00(s) ppm。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ -60.60--61.04(m), -69.09, -69.35--69.64(m), -69.91, -74.72--74.95(m), -74.99--75.27(m), -75.13, -75.52, -79.79, -80.12, -80.47, -80.80, -102.54, -102.97--103.28(m), -103.65--103.93(m), -110.58--110.78(m), -110.89--111.09(m) ppm。MS(m/z)1063.44。

[0827] 实施例34.

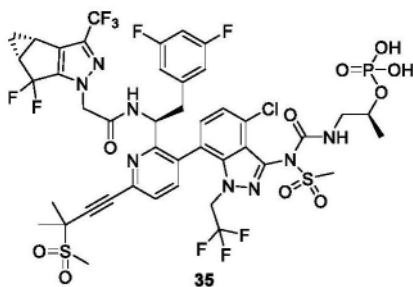
[0828]



[0829] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((S)-2-羟丙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (34) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 利用(S)-1-氨丙醇-2-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29-9.19 (m), 7.93 (s), 7.85-7.73 (m), 7.45-7.38 (m), 7.36-7.22 (m), 7.00 (s), 6.97-6.90 (m), 6.64 (s), 6.49 (s), 6.42 (s), 6.17 (s), 5.04-4.95 (m), 4.81 (s), 4.76-4.67 (m), 4.45 (s), 3.86 (s), 3.59-3.53 (m), 3.30-3.24 (m), 3.19-3.13 (m), 3.10-3.01 (m), 2.96-2.89 (m), 2.60 (d, J=13.2Hz), 2.15 (s), 1.75 (s), 1.46-1.35 (m), 0.99 (s), 0.61 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.69--61.05 (m), -60.91, -69.15--69.53 (m), -69.54--69.81 (m), -69.90, -74.69, -79.86, -80.54, -102.82--103.21 (m), -103.68 (d, J=12632.8Hz), -110.81 ppm。MS (m/z) 1069.41 [M+H]⁺。

[0830] 实施例35

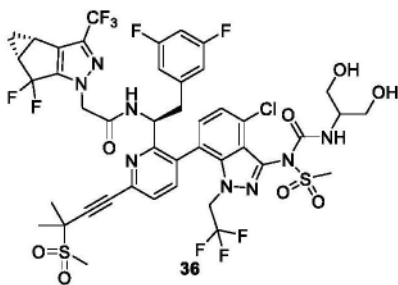
[0831]



[0832] (S)-1-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丙-2-基磷酸二氢酯 (35)。根据所呈现的用于合成实施例33的33的方法, 利用34代替32来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.28-9.20 (m), 7.95 (d, J=7.6Hz), 7.87-7.79 (m), 7.76 (s), 7.44 (d, J=7.8Hz), 7.02-6.93 (m), 6.54 (s), 6.42 (s), 6.18 (s), 5.02 (d, J=15.9Hz), 4.83 (s), 4.71 (d, J=16.6Hz), 4.42 (s), 4.28 (s), 4.17 (s), 3.57 (s), 3.27 (d, J=2.8Hz), 3.04 (s), 2.93 (s), 2.11 (s), 1.75 (s), 1.75 (d, J=6.7Hz), 1.41 (d, J=7.3Hz), 1.14 (s), 1.00 (s), 0.71 (d, J=5.9Hz) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.90, -69.21, -69.43, -69.90, -74.29, -79.95, -80.63, -102.96, -110.84 ppm。MS (m/z) 1148.81 [M+H]⁺。

[0833] 实施例36.

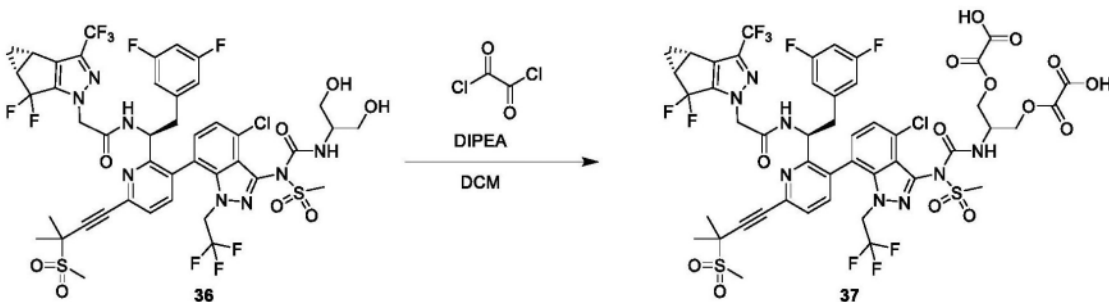
[0834]



[0835] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((1,3-二羟基丙-2-基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (36) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 利用2-氨基-1,3-丙二醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.96-7.69 (m), 7.57-7.19 (m), 7.19-6.80 (m), 6.51 (d), 4.75 (t), 1.75 (d), 1.40 (d), 0.99 (s, 2H) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ-60.70--61.05 (m), -69.38 (d), -69.92 (d), -74.21, -74.76, -79.79, -80.46, -110.73 (d) ppm。MS (m/z) 1084.890 [M]⁺。

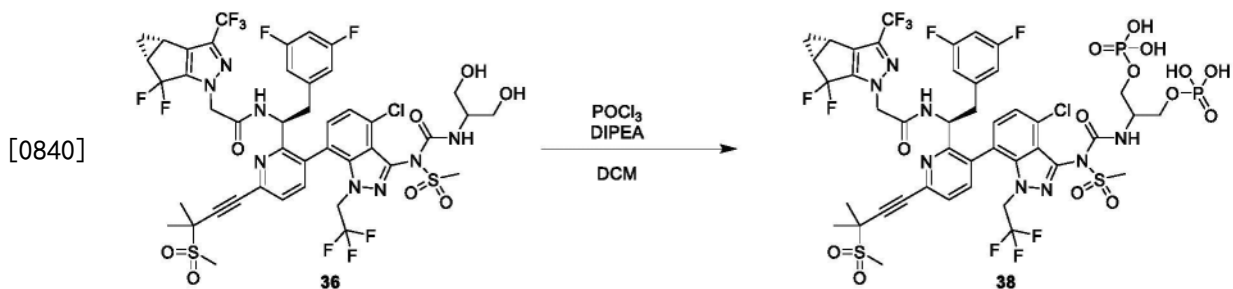
[0836] 实施例37.

[0837]



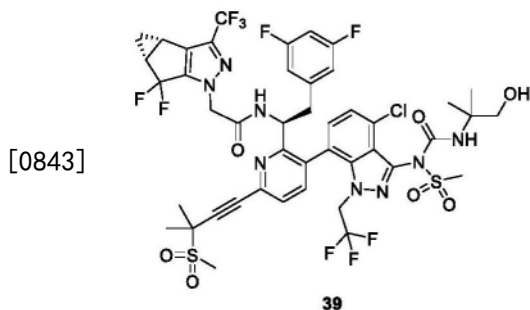
[0838] 2,2'-((2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丙烷-1,3-二基)双(氧基))双(2-乙醛酸) (37) 的合成: 向36 (0.023mmol) 于DCM(1mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.092mmol), 之后加入叔丁基-2-氯-2-乙醛酸酯 (0.182mmol), 并且将所得混合物搅拌10mins。然后加入三氟乙酸 (6.530mmol), 再搅拌10分钟, 此时用1:1H₂O:MeCN(1mL) 稀释反应体系。然后用DCM(15mL) 将反应内容物转移到分液漏斗中, 并用1M HCl (20mL) 洗涤一次。收集有机级分, 经Na₂SO₄干燥, 减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干, 以得到标题化合物37, 作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.19 (d), 7.91-7.67 (m), 7.38 (d), 7.27 (s), 7.10 (dd), 6.96 (d), 6.85 (dd), 6.52 (d), 5.15-4.68 (m), 4.60 (s), 4.47-4.13 (m), 4.13-3.90 (m), 3.27 (s), 3.00 (d), 1.75 (s), 1.44-1.31 (m), 1.31-1.18 (m), 1.02 (d), 0.81 (td) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ-60.69--61.03 (m), -69.46, -69.53 (d), -69.86, -74.74, -74.67--75.38 (m), -79.75, -80.42, -103.11 (d), -103.79 (d), -110.57--111.24 (m) ppm。MS (m/z) 1229.190 [M]⁺。

[0839] 实施例38.



[0841] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丙烷-1,3-二基双(磷酸二氢酯)(38)的合成:向36(0.023mmol)于DCM(1mL)中的冰冷溶液中依次加入POCl₃(0.457mmol,20当量)和DIPEA(0.251mmol,11当量)。在10mins后,向混合物中加入乙腈水溶液(1mL的1:1溶液)。然后,减压除去溶剂,并将残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物38,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.24(s),9.15(s),9.04-8.97(m),7.90-7.71(m),7.52-7.45(m),7.43-7.36(m),7.33-7.22(m),7.09-6.98(m),6.98-6.89(m),6.55(s),4.87-4.75(m),4.77-4.60(m),4.10(s),4.02-3.86(m),3.60(s),3.54(s),3.10(s),3.05-2.97(m),1.79-1.72(m),1.40(s),1.27-1.18(m),1.02-0.93(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.69--61.02(m),-69.14--69.86(m),-75.33,-75.34,-79.78,-80.46,-102.98--103.34(m),-103.65--104.01(m),-110.49--111.14(m) ppm。MS(m/z)1244.67[M+H]⁺。

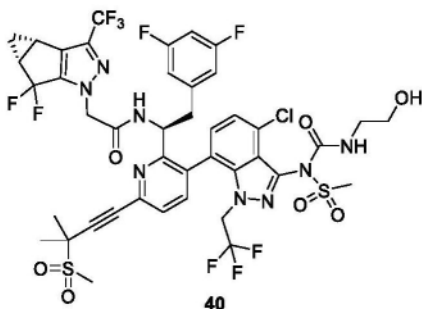
[0842] 实施例39.



[0844] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((1-羟基-2-甲基丙-2-基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(39)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用(S)-3-氨基-4-(三甲基-14-氮杂基)丁酸叔丁酯代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.30-9.21(m),9.22-9.12(m),8.01-7.73(m),7.50-7.24(m),7.09-6.97(m),7.01-6.83(m),6.52-6.39(m),5.01-4.92(m),4.87-4.71(m),4.72(s),4.68-4.53(m),3.30-3.25(m),3.24-3.14(m),2.96(s),2.64-2.57(m),1.78-1.72(m),1.44-1.35(m),1.29-1.18(m),1.12(s),1.02-0.94(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.71--61.07(m),-69.22--69.77(m),-69.81--70.00(m),-74.72--74.89(m),-75.10,-79.80,-80.37--80.55(m),-102.94,-103.16,-103.61,-103.74--103.91(m),-110.70,-110.89 ppm。MS(m/z)1154.13[M]⁺。

[0845] 实施例40.

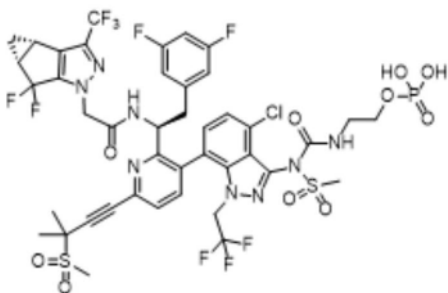
[0846]



[0847] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-羟乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (40) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 利用2-氨基乙醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.01-8.94 (m), 7.86-7.79 (m), 7.78-7.69 (m), 7.37-7.30 (m), 6.83-6.73 (m), 6.63-6.56 (m), 6.26-6.18 (m), 4.03-3.88 (m), 3.48 (s), 3.44-3.32 (m), 3.26 (s), 3.08-2.98 (m), 2.95-2.85 (m), 2.61-2.50 (m), 1.84 (s), 1.50-1.40 (m)。MS (m/z) 1055.20 [M+H]⁺。

[0848] 实施例41.

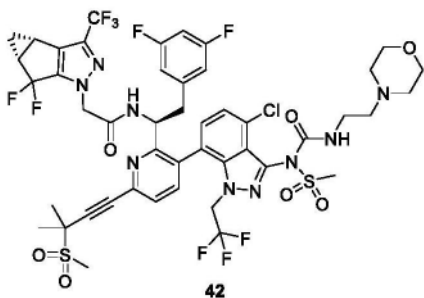
[0849]



[0850] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)乙基磷酸二氢酯 (41) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例33的33的方法, 利用40代替32来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.12 (s), 7.82 (s), 7.76-7.69 (m), 7.36-7.29 (m), 6.85-6.75 (m), 6.60-6.53 (m), 6.41-6.34 (m), 3.93 (s), 3.60-3.52 (m), 3.26 (s), 3.05-2.95 (m), 2.54 (s), 1.96 (s), 1.87-1.81 (m), 1.49-1.42 (m), 1.08 (s)。MS (m/z) 1135.20 [M+H]⁺。

[0851] 实施例42.

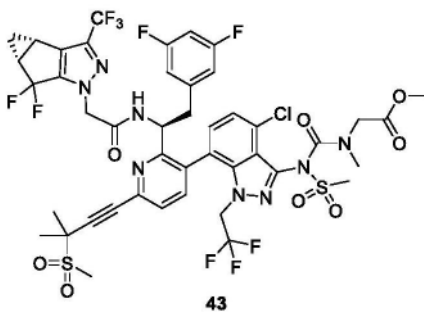
[0852]



[0853] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-吗啉代乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (42) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 使用2-吗啉代乙-1-胺代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.97 (s), 7.83 (d), 7.73 (d), 7.37 (d), 6.78 (d), 6.70 (d), 6.36 (d), 4.90 (d), 4.79-4.62 (m), 3.60-3.43 (m), 3.22 (d), 2.99 (s), 2.86 (d), 2.52 (s), 1.81 (d), 1.45-1.31 (m), 1.05 (s) ppm。MS (m/z) 1124.26 [M+H]⁺。

[0854] 实施例43.

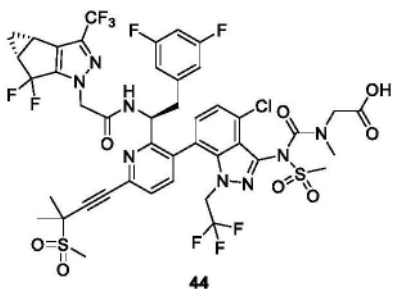
[0855]



[0856] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-N-甲基甘氨酸甲酯 (43) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 利用N-甲基甘氨酸甲酯代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (d), 7.88 (s), 7.81 (d), 7.53-7.32 (m), 7.01 (tt), 6.33 (d), 4.97 (d), 4.72 (d), 4.52 (d), 4.08-3.77 (m), 3.28 (s), 2.95 (s), 2.87 (dd), 2.63-2.55 (m), 1.75 (s), 1.41 (dt), 1.05-0.86 (m) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ 19F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.85 (d), -60.95, -70.05, -75.12, -79.93, -80.61, -110.79 ppm。MS (m/z) 1096.90 [M+H]⁺。

[0857] 实施例44.

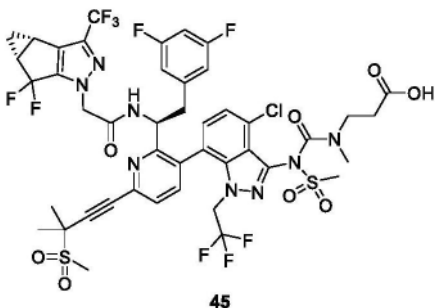
[0858]



[0859] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-N-甲基甘氨酸(44)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用2-(甲胺基)乙酸代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.19(d),7.90(d),7.81(d),7.45(d),7.01(tt),6.88(s),6.38-6.26(m),4.97(d),4.89-4.75(m),4.71(d),4.54(d),4.02-3.80(m),3.28(s),2.96(s),2.87(dd),1.75(s),1.41(q),1.05-0.92(m)ppm。¹⁹F NMR(375MHz,DMSO-d₆) δ-59.81--62.29(m),-60.92,-70.10,-75.13(d),-79.05--81.48(m),-104.08,-110.91ppm。MS(m/z) 1083.97[M+H]⁺。

[0860] 实施例45.

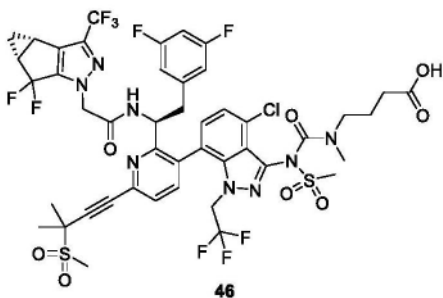
[0861]



[0862] 3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)丙酸(45)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用3-(甲胺基)丙酸代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.18(d),7.94-7.74(m),7.44-7.35(m),7.01(tt),6.74(s),6.34(h),4.98(d),4.84-4.62(m),4.56(q),4.02-3.88(m),3.48-3.35(m),3.28(d),3.01-2.94(m),2.89(dd),2.66-2.53(m),2.26(s),1.75(s),1.44-1.33(m),1.00(dtd)ppm。¹⁹F NMR(375MHz,DMSO-d₆) δ-60.80,-60.95,-69.60(t),-70.09(t),-75.39,-75.43,-79.94,-80.61,-103.10,-103.80(d),-110.63--110.83(m),-110.92ppm。MS(m/z) 1097.84[M+H]⁺。

[0863] 实施例46.

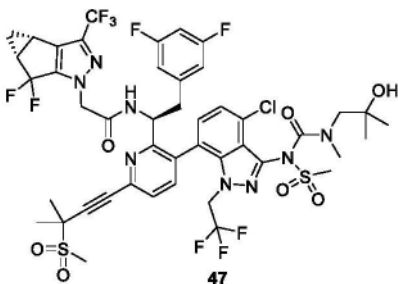
[0864]



[0865] 4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)丁酸(46)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用4-(甲胺基)丁酸代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ(375MHz,DMSO-d₆) δ9.20(d),7.89(d),7.80(d),7.43(d),7.00(qt),6.83(s),6.34(p),4.97(d),4.72(td),4.55(q),3.94(dt),3.29(d),3.24-3.14(m),3.14-3.01(m),2.97(dd),2.89(dd),2.00(q),1.90(d),1.75(s),1.50-1.35(m),0.99(dq) ppm。¹⁹FNMR δ-60.85(d),-60.94,-69.44--69.82(m),-70.05(t),-75.22--75.91(m),-75.48,-80.05,-80.72,-103.28,-103.97,-110.61--111.08(m) ppm。MS(m/z) 1112.10[M+H]⁺。

[0866] 实施例47.

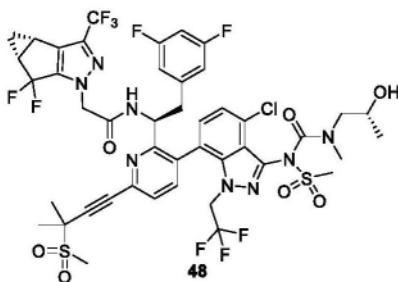
[0867]



[0868] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-羟基-2-甲基丙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺(47)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用2-甲基-1-(甲胺基)丙-2-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.23-9.16(m),7.93-7.86(m),7.84-7.77(m),7.45-7.38(m),7.06-6.95(m),6.82(s),6.55-6.48(m),6.33-6.27(m),5.05-4.95(m),4.86-4.68(m),4.64-4.50(m),4.02-3.91(m),3.37(s),3.28(s),3.06(s),2.97-2.82(m),2.78(s),2.72(s),1.75(s),1.46-1.33(m),1.03-0.92(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.63--61.16(m),-60.90,-69.96,-74.60,-79.93,-80.17--80.76(m),-102.67--103.02(m),-103.34--103.70(m),-110.71 ppm。MS(m/z) 1096.84[M+H]⁺。

[0869] 实施例48.

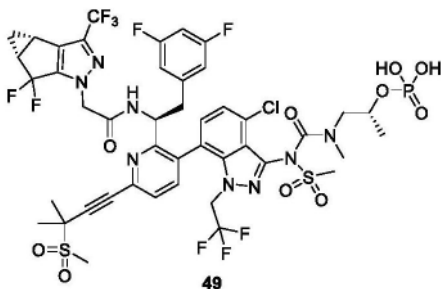
[0870]



[0871] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(((R)-2-羟丙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (48) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法, 利用(2R)-1-(甲胺基)丙-2-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.26-9.17 (m), 7.94-7.87 (m), 7.84-7.77 (m), 7.47-7.40 (m), 7.06-6.96 (m), 6.56-6.45 (m), 6.36-6.29 (m), 5.04-4.95 (m), 4.86-4.68 (m), 4.58-4.47 (m), 4.00-3.87 (m), 3.01-2.83 (m), 2.79-2.71 (m), 2.60 (s), 1.75 (s), 1.46-1.36 (m), 1.02 (s), 0.79 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.67--61.05 (m), -60.89, -69.44--69.82 (m), -70.06, -73.96, -79.95, -80.63, -103.89, -110.89 ppm。MS (m/z) 1083.29 [M+H]⁺。

[0872] 实施例49.

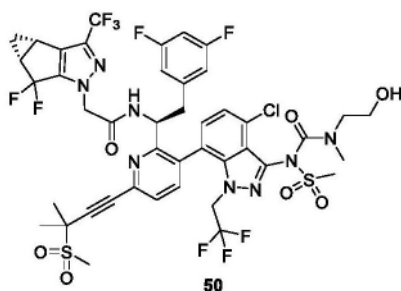
[0873]



[0874] (R)-1-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)丙-2-基磷酸二氢酯 (49) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例33的33的方法, 利用48代替32来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20-9.13 (m), 7.98-7.87 (m), 7.84-7.75 (m), 7.46-7.32 (m), 7.11-6.94 (m), 6.83 (s), 6.58-6.51 (m), 6.38-6.30 (m), 5.04-4.95 (m), 4.84-4.74 (m), 4.78-4.64 (m), 4.58-4.51 (m), 4.34 (s), 4.03-3.92 (m), 3.39 (s), 3.00-2.84 (m), 2.76-2.69 (m), 2.62-2.55 (m), 1.75 (s), 1.46-1.36 (m), 1.26-1.18 (m), 1.16-0.98 (m) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.63--60.98 (m), -60.91, -69.41--69.83 (m), -70.08, -74.00, -79.96, -80.64, -103.09, -103.77, -110.63--111.09 (m) ppm。MS (m/z) 1163.69 [M+H]⁺。

[0875] 实施例50.

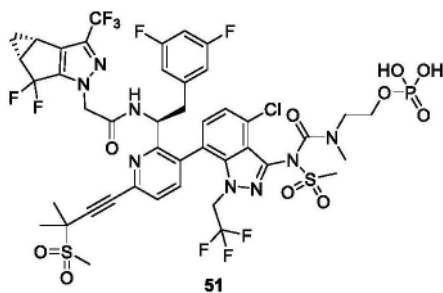
[0876]



[0877] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-羟乙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(50)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用2-(甲胺基)乙-1-醇代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 9.01-8.93(m), 7.86-7.79(m), 7.78-7.71(m), 7.37-7.30(m), 6.83-6.73(m), 6.63-6.56(m), 6.26-6.18(m), 4.03-3.88(m), 3.48(s), 3.44-3.32(m), 3.26(s), 3.08-2.98(m), 2.95-2.85(m), 2.75(s), 2.64-2.50(m), 1.96(s), 1.84(s), 1.50-1.40(m), 1.13-1.07(m) ppm。MS(m/z) 1069.22[M+H]⁺。

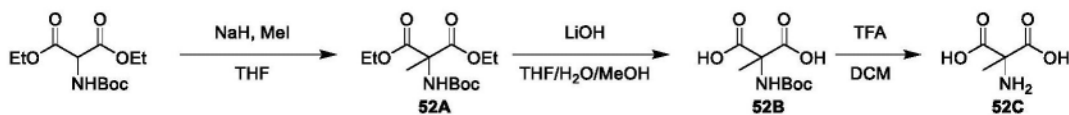
[0878] 实施例51.

[0879]

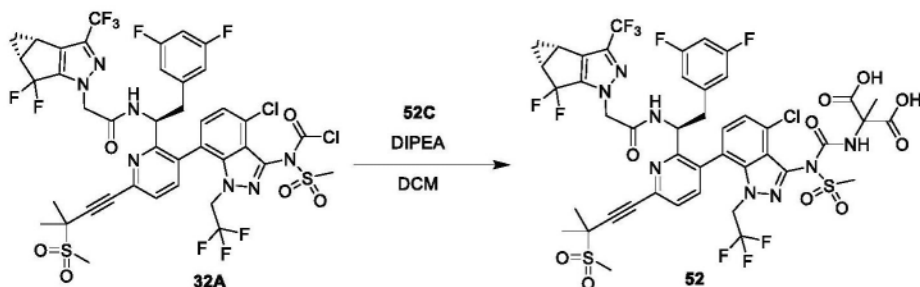


[0880] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)乙基磷酸二氢酯(51)的合成:根据所呈现的用于合成实施例33的33的方法,利用50代替32来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 9.15(s), 7.82(s), 7.79-7.69(m), 7.38-7.22(m), 6.88-6.74(m), 6.60-6.51(m), 6.48-6.31(m), 3.97(s), 3.66-3.57(m), 3.26(s), 3.01-2.81(m), 2.51(s), 1.99(s), 1.96(s), 1.89-1.80(m), 1.47-1.44(m), 1.01(s)。MS(m/z) 1149.20[M+H]⁺。

[0881] 实施例52.



[0882]



[0883] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙二酸二甲酯(52A)的合成:分四次向2-((叔丁氧基羰基氨基)丙二酸二乙酯(2.91mmol)于THF(4mL)中的冰冷溶液中小心加入氢化钠(60%分散于矿物油中,2.85mmol,0.98当量)。使所得混合物在0℃下搅拌30mins,然后在rt下搅拌15mins,此时加入碘甲烷(2.62mmol,0.9当量)。当反应完成时,将混合物在DCM与水(各30mL)之间分配,并收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过硅胶色谱法纯化以得到标题化合物52A。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.97(s,1H),4.37-4.12(m,4H),1.45(s,9H),1.28(t,J=7.1Hz,6H) ppm。

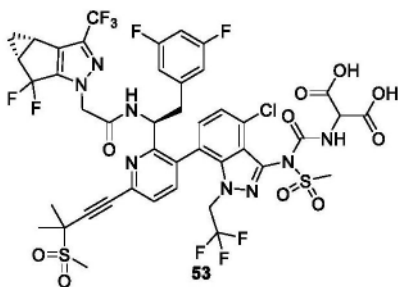
[0884] 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基丙二酸(52B)的合成:将52A(1.45mmol)加入含有LiOH(5.81mmol,4当量)的THF/MeOH/水(3mL的1:1:1)的混合物中。当反应完成时,将混合物在DCM与水(各30mL)之间分配,并收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,并且减压浓缩以得到标题化合物52B,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ1.69(s,3H),1.46(s,9H) ppm。

[0885] 2-氨基-2-甲基丙二酸(52C)的合成:向52B(0.146mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(0.175mmol,12当量)。在当反应完成时,减压除去溶剂,以得到标题化合物52C,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。MS(m/z) 134.10[M+H]⁺。

[0886] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-2-甲基丙二酸(52)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用52C代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.73-13.64(m),9.25(d),9.18(d),8.40(s),8.28(s),7.84-7.72(m),7.44-7.21(m),7.03(ddt),6.92(d),6.79(d),6.56-6.45(m),4.97-4.85(m),4.87-4.68(m),4.70-4.54(m),4.11(dh),3.65-3.51(m),3.27(s),3.00(dtd),1.75(d),1.66(d),1.64(s),1.32-1.17(m),1.03-0.95(m) ppm。¹⁹F NMR(375MHz,DMSO-d₆) δ-60.86(d),-69.31(t),-69.45(t),-69.64(t),-69.78,-69.90(t),-74.93,-79.76(t),-80.18,-80.44(t),-103.09(dd),-103.76(dd),-110.62(dt),-110.87(d) ppm。MS(m/z) 1127.63[M+H]⁺。

[0887] 实施例53.

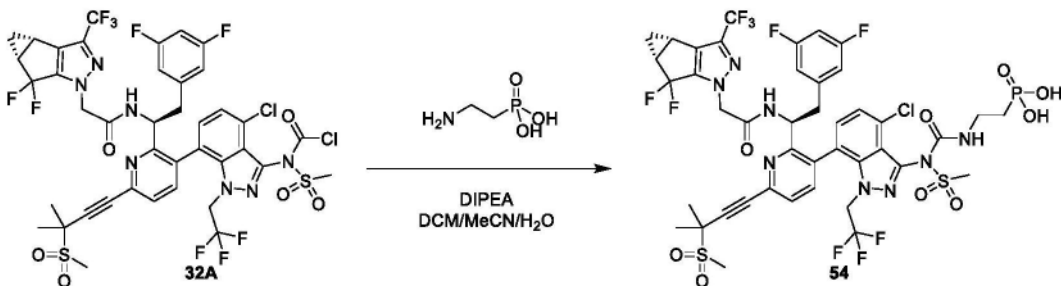
[0888]



[0889] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丙二酸(53)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用氨基丙二酸代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.29-9.10 (m, 1H), 7.79 (p, J=7.5, 6.4Hz, 3H), 7.48-7.20 (m, 3H), 7.12-6.81 (m, 3H), 6.65-6.40 (m, 3H), 4.96-4.45 (m, 7H), 4.34-4.02 (m, 2H), 3.56 (d, J=10.3Hz, 7H), 3.27 (s, 5H), 3.19-2.87 (m, 3H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.75 (d, J=1.7Hz, 9H), 1.41 (t, J=7.7Hz, 2H), 0.98 (s, 2H) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) -60.59--61.05 (m), -69.09--69.90 (m), -75.27, -79.54--80.00 (m), -80.06--80.71 (m), -102.99--103.28 (m), -103.81 (d), -110.49--111.22 (m) ppm。MS (m/z): 1113.861 [M]⁺。

[0890] 实施例54.

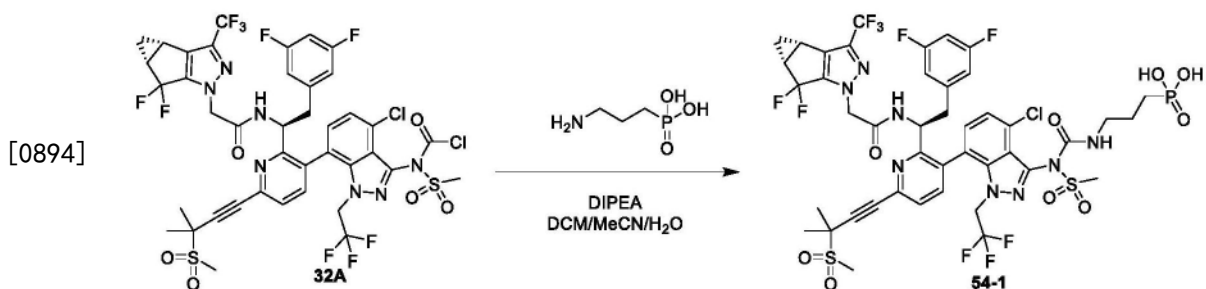
[0891]



[0892] (2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)膦酸(2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)膦酸(54)的合成:向32A(0.024mmol)于MeCN(1.5mL)中的溶液和水(0.2mL)中加入(2-氨基乙基)膦酸(0.096mmol, 4当量),之后加入DIPEA(0.045mmol, 2当量)。完成后,将反应体系减压浓缩,过滤并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,以得到标题化合物54。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.25 (s), 7.84-7.69 (m), 7.45-7.39 (m), 7.36-7.23 (m), 7.16 (s), 7.06-6.95 (m), 6.96 (s), 6.64 (s), 6.52 (s), 4.91 (s), 4.83 (s), 4.79-4.70 (m), 4.65 (s), 4.58 (s), 4.22 (s), 4.11 (s), 3.86 (s), 3.71 (s), 3.60-3.52 (m), 3.14-3.04 (m), 2.97 (s), 2.66-2.53 (m), 1.79-1.72 (m), 1.43-1.37 (m), 0.97 (s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ-60.47--61.10 (m), -69.25, -69.74, -74.89, -79.82, -

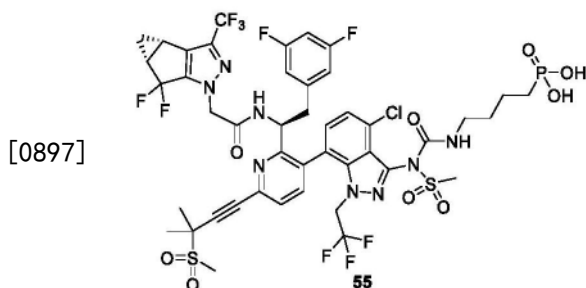
80.49, -102.70--104.08(m), -110.47--111.16(m) ppm。MS (m/z) 1119.11 [M+H]⁺。

[0893] 实施例54-1.



[0895] (3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丙基)膦酸(54-1)的合成:根据所呈现的用于合成实施例54的54的方法,利用(3-氨丙基)膦酸代替(2-氨乙基)膦酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.20(s), 7.88(s), 7.83-7.76(m), 7.45-7.38(m), 7.35-7.23(m), 7.06-6.96(m), 6.50(s), 6.35(s), 4.77-4.66(m), 4.54(s), 3.27(s), 3.16-3.02(m), 3.01-2.94(m), 2.65-2.57(m), 1.79-1.72(m), 1.75(s), 1.56(s), 1.41(s), 1.42-1.37(m), 0.98(s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.66--61.06(m), -60.91, -69.27, -69.10--69.61(m), -69.81, -74.99, -79.60--79.91(m), -80.28--80.58(m), -103.25, -103.60, -103.92, -110.76 ppm。MS (m/z) 1132.87 [M+H]⁺。

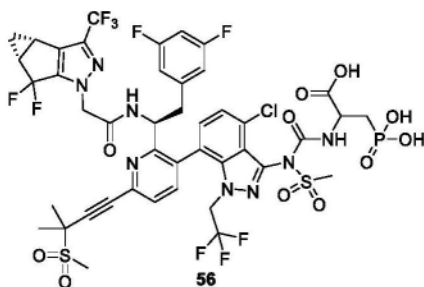
[0896] 实施例55.



[0898] (4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)丁基)膦酸(55)的合成:根据所呈现的用于合成实施例54的54的方法,利用(4-氨基丁基)膦酸代替(2-氨乙基)膦酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.23-9.15(m), 7.94(s), 7.86-7.79(m), 7.47-7.40(m), 7.33-7.22(m), 7.01-6.94(m), 6.52(s), 6.44(s), 6.08(s), 5.05-4.96(m), 4.86-4.80(m), 4.76-4.67(m), 4.47(s), 3.27(s), 3.05(s), 2.96-2.90(m), 2.66-2.53(m), 1.78-1.72(m), 1.45-1.35(m), 0.99(s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.79, -60.92, -69.13--69.64(m), -69.88, -74.97, -79.92, -80.59, -102.78--103.39(m), -103.45--104.10(m), -110.53--111.01(m), -110.86, -111.23 ppm。MS (m/z) 1146.87 [M+H]⁺。

[0899] 实施例56.

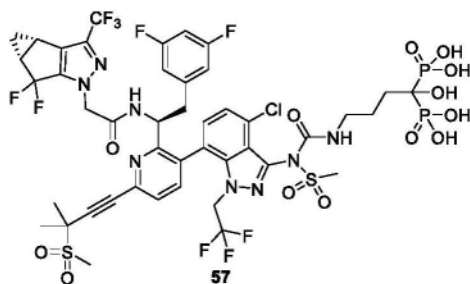
[0900]



[0901] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-3-膦酰基丙酸(56)的合成:根据所呈现的用于合成实施例54的54的方法,利用(±)-2-氨基-3-膦酰基丙酸代替(2-氨基乙基)膦酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.27-9.20(m),9.19-9.12(m),8.01-7.93(m),7.93-7.71(m),7.42-7.33(m),7.34-7.22(m),7.08-6.82(m),6.63-6.49(m),4.93-4.78(m),4.78-4.58(m),4.48-4.39(m),3.71-3.59(m),3.27(s),3.08(s),3.05-2.97(m),2.90(s),2.74(s),2.60(s),2.10(s),2.19-2.04(m),1.79-1.72(m),1.44-1.37(m),1.30-1.22(m),1.02-0.93(m)ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.76--60.94(m),-69.12--69.25(m),-69.34--69.46(m),-69.70--69.93(m),-74.82,-79.71--79.89(m),-80.38--80.57(m),-102.95--103.12(m),-103.19,-103.61--103.78(m),-103.86,-110.50--110.72(m),-110.93ppm。MS(m/z) 1163.64。

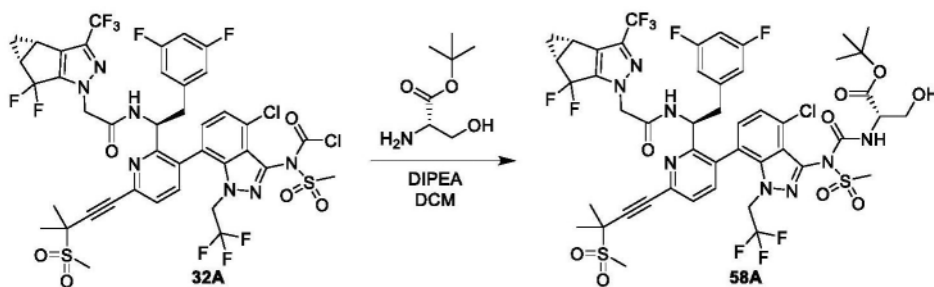
[0902] 实施例57.

[0903]

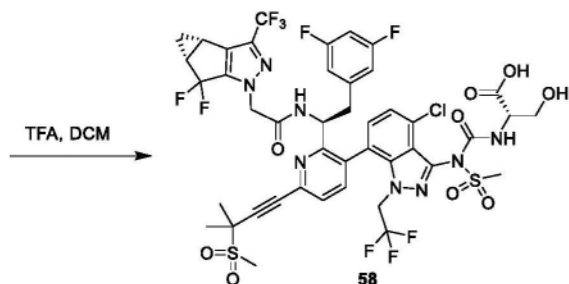


[0904] (4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-1-羟基丁烷-1,1-二基)双(膦酸)(57)的合成:根据所呈现的用于合成实施例54的54的方法,利用四(三甲硅基)(2,2,9,9-四甲基-8-氧杂-3-氮杂-2,9-二硅烷-7,7-二基)双(膦酸酯)(如合成实施例11的双(三甲基硅烷基)(2-氨基乙基)膦酸酯所述的制备)代替2-氨基乙基膦酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.23(s),7.83-7.74(m),7.44-7.37(m),7.08-6.93(m),6.55(s),4.87(s),4.77(s),3.58-3.50(m),3.15-3.05(m),3.04(s),2.98(s),1.83-1.72(m),1.45-1.36(m),0.97(s)ppm。MS(m/z) 1243.00[M+H]⁺。

[0905] 实施例58.



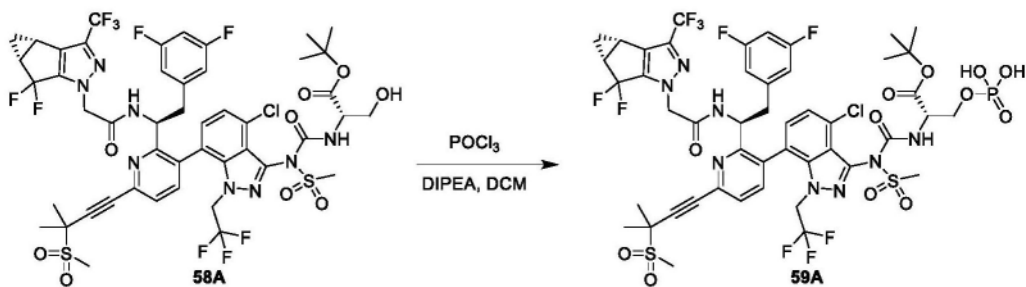
[0906]



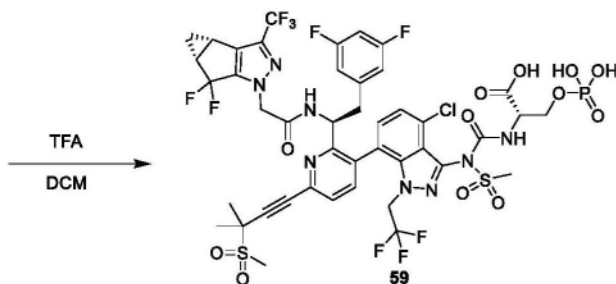
[0907] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-丝氨酸叔丁酯(58A)的合成:向32A(0.073mmol)于DCM(1mL)中的溶液中依次加入DIPEA(0.132mmol,1.8当量)和叔丁基-L-丝氨酸(0.302mmol,4.1当量)。完成后,将反应体系在水与DCM(各10mL)之间分配。收集有机级分,经 Na_2SO_4 干燥,减压浓缩以得到标题化合物58A,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。MS(m/z) 1155.64[M+H]⁺。

[0908] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-丝氨酸(58)的合成:向58A(0.043mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(0.2mL)。完成后,将反应体系减压浓缩,过滤并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,以得到标题化合物58。¹H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.29-9.22(m), 9.20-9.13(m), 7.84-7.72(m), 7.69-7.62(m), 7.42-7.35(m), 7.09-6.98(m), 6.95-6.88(m), 6.57-6.49(m), 4.94-4.81(m), 4.79-4.59(m), 4.27(s), 4.21-4.04(m), 3.27(s), 3.08-2.99(m), 2.99(s), 2.64-2.56(m), 1.79-1.72(m), 1.40(s), 1.02-0.94(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -60.77--60.96(m), -69.19--69.36(m), -69.61, -69.71--69.88(m), -74.93, -79.78, -80.35--80.52(m), -102.99--103.19(m), -103.67--103.87(m), -110.53--110.73(m) ppm。MS(m/z) 1099.04[M+H]⁺。

[0909] 实施例59.



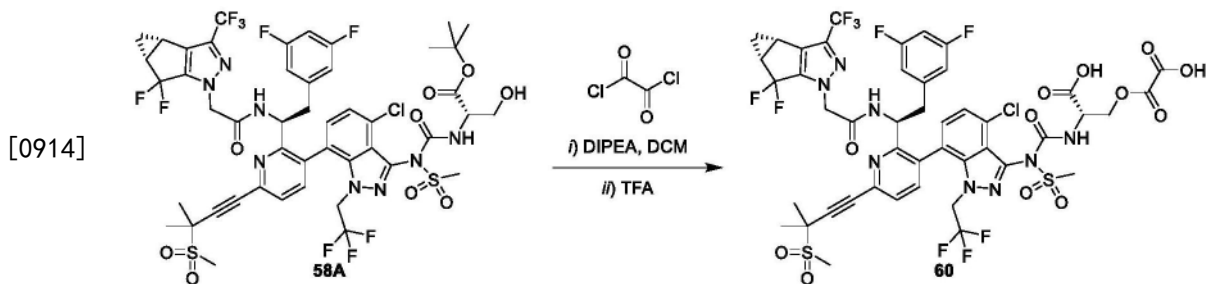
[0910]



[0911] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-O-膦羧基-L-丝氨酸叔丁酯(59A)的合成:向58A(0.022mmol)于DCM(1mL)中的冰冷溶液中依次加入 POCl_3 (0.108mmol,5当量)和DIPEA(0.065mmol,3当量)。在1h后,将反应体系用 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ (0.5mL的1:1混合物)稀释。减压除去挥发物以得到标题化合物59A的阻转异构体混合物,该阻转异构体混合物无需纯化即可进一步使用。

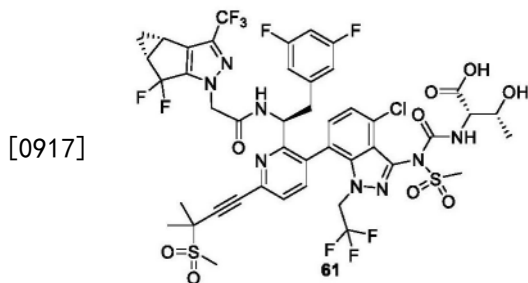
[0912] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-O-膦羧基-L-丝氨酸(59)的合成:将59A(0.022mmol)用DCM(1mL)和TFA(0.3mL)稀释。当反应完成时,减压除去溶剂,并将残留物通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,以得到标题化合物59。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26(s), 9.19-9.12(m), 7.96-7.89(m), 7.83-7.65(m), 7.42-7.34(m), 7.34-7.23(m), 7.11-6.99(m), 6.98-6.85(m), 6.59-6.52(m), 4.93-4.79(m), 4.81-4.58(m), 4.52(s), 4.23(s), 4.16(s), 3.68-3.60(m), 3.57(s), 3.08(s), 3.05-2.97(m), 2.80(s), 2.60(s), 1.82-1.72(m), 1.43-1.36(m), 0.96(s) ppm。 ^{19}F NMR(376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.72--60.99(m), -69.10--69.33(m), -69.36--69.87(m), -74.12, -79.67--79.90(m), -80.35--80.57(m), -103.19, -103.87, -110.53--110.74(m), -110.70, -110.98 ppm。MS(m/z) 1178.89[M+H] $^+$ 。

[0913] 实施例60.



[0915] 0-(羧基羰基)-N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-丝氨酸(60)的合成:向58A(0.043mmol)于DCM(2mL)中的溶液中加入DIPEA(0.130mmol),之后加入叔丁基-2-氯-2-氧代乙酸盐(0.216mmol),并且将所得混合物搅拌10分钟。然后加入三氟乙酸(6.530mmol),再搅拌10分钟,此时用1:1H₂O:MeCN(1mL)稀释反应体系。然后用DCM(15mL)将反应内容物转移到分液漏斗中,并用1M HCl(20mL)洗涤一次。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物60,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.19(dd), 7.78(d), 7.66(d), 7.37(t), 7.02(t), 6.94(d), 6.52(d), 4.99-4.49(m), 4.44(d), 4.24(s), 3.27(s), 3.01(dd), 2.60(s), 1.75(s), 1.39(q), 0.99(s) ppm。¹⁹F NMR(375MHz, DMSO-d₆) δ-60.80(d), -60.88, -68.09--70.40(m), -75.08, -80.10(dd), -103.44(dd), -110.07--111.52(m) ppm。MS(m/z) 1171.425[M+H]⁺。

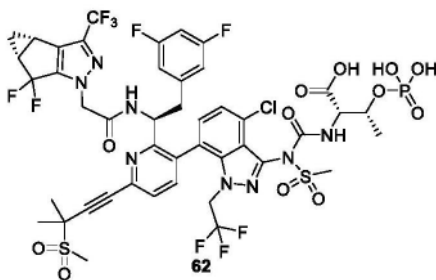
[0916] 实施例61.



[0918] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-苏氨酸(61)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用L-苏氨酸-叔丁酯代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.28-9.21(m), 9.21-9.14(m), 7.85-7.72(m), 7.66-7.59(m), 7.42-7.26(m), 7.08-6.98(m), 6.97-6.86(m), 6.57-6.50(m), 5.20(s), 4.93-4.81(m), 4.80-4.68(m), 4.62(s), 4.66-4.57(m), 4.22-4.04(m), 3.67-3.60(m), 3.55(s), 3.27(s), 3.07-2.93(m), 1.77-1.72(m), 1.45-1.39(m), 1.17-1.05(m), 0.98(s) ppm。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-60.76--60.99(m), -60.89, -69.24--69.43(m), -69.68--69.85(m), -74.09, -79.83(d, J=13.8Hz), -80.36--80.58(m), -102.99--103.21(m), -103.66--103.89(m), -110.58--110.72(m), -110.87 ppm。MS(m/z) 1113.06[M+H]⁺。

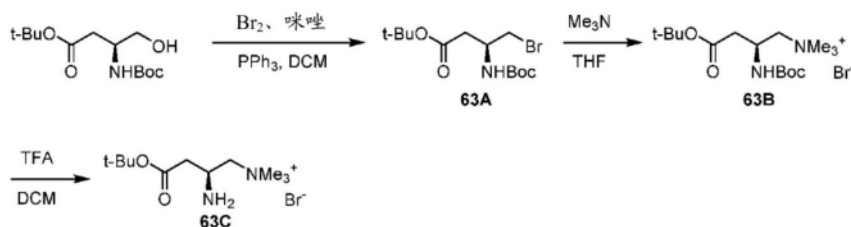
[0919] 实施例62.

[0920]

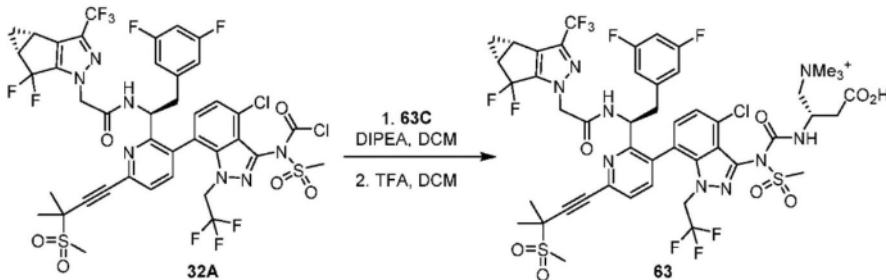


[0921] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-O-膦羧基-L-苏氨酸 (62) 的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59的方法,利用61代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.29-9.22 (m), 9.21-9.14 (m), 9.02-8.93 (m), 7.96-7.89 (m), 7.85-7.72 (m), 7.44-7.24 (m), 7.08-6.98 (m), 6.99-6.87 (m), 6.56-6.47 (m), 4.93-4.79 (m), 4.81-4.69 (m), 4.68-4.57 (m), 4.30-4.19 (m), 4.22-4.15 (m), 4.19-4.05 (m), 3.67-3.60 (m), 3.27 (s), 3.16-2.93 (m), 1.77-1.72 (m), 1.47-1.33 (m), 1.18-1.07 (m), 0.99 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.76--60.93 (m), -69.27--69.43 (m), -69.55--69.67 (m), -69.72--69.84 (m), -74.97, -79.70--79.88 (m), -80.11--80.25 (m), -80.37--80.56 (m), -80.75--80.93 (m), -102.98--103.14 (m), -103.65--103.87 (m), -110.56--110.70 (m), -110.75, -110.81--110.91 (m) ppm。MS (m/z) 1192.85 [M+H]⁺。

[0922] 实施例63.



[0923]



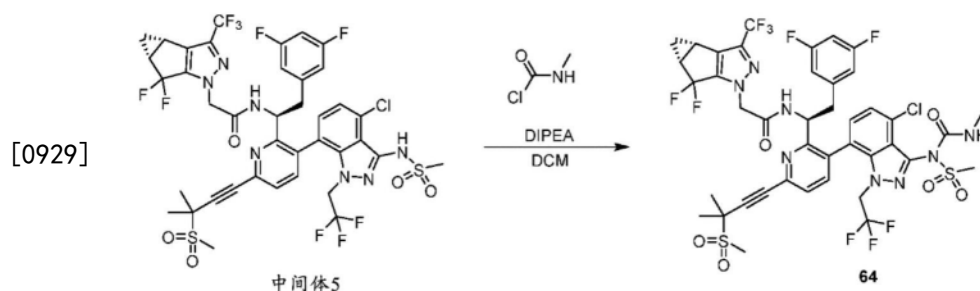
[0924] (S)-4-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸叔丁酯 (63A) 的合成:在0℃下向(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸叔丁酯 (0.545mmol, 1当量)、咪唑 (0.599mmol, 1.1当量) 和三苯基膦 (0.545mmol, 1当量) 于DCM (1mL) 中的溶液中加入溴 (0.599mmol, 1.1当量)。当反应完成时,将反应体系在饱和Na₂S₂O₃与DCM之间分配。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以得到标题化合物63A,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.31 (dd, J=5.2, 2.5Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.56 (d, J=6.1Hz, 1H), 1.47 (s, 9H) ppm。

[0925] (S)-4-溴-3-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸叔丁酯(63B)的合成:向63A(0.443mmol)于THF(1mL)中的溶液中加入三乙胺(13.3mmol,30当量)。将所得反应体系在RT下搅拌。完成后,减压除去溶剂以得到标题化合物63B,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。MS(m/z) 317.42[M+H]⁺。

[0926] (S)-3-氨基-4-(三甲基-14-氮杂基)丁酸叔丁酯(63C)的合成:向63B(0.315mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入TFA(0.1mL)。完成后,减压浓缩反应体系以得到标题化合物63C,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。MS(m/z) 217.21[M+H]⁺。

[0927] (S)-3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-4-(三甲基-14-氮杂基)丁酸(63)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用63C代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.28-9.21(m),8.96-8.87(m),7.85-7.73(m),7.35-7.28(m),7.09-6.98(m),6.90-6.83(m),6.63(s),6.54(s),6.52-6.44(m),4.97-4.88(m),4.78-4.67(m),4.65-4.54(m),4.56-4.43(m),4.32(s),4.02-3.90(m),3.19-3.07(m),3.04-2.90(m),2.78-2.67(m),2.65-2.55(m),1.77-1.72(m),1.46-1.36(m),1.01-0.93(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.78--60.95(m),-69.20--69.30(m),-69.62--69.77(m),-73.98,-79.78--79.87(m),-80.45--80.54(m),-103.19,-110.59--110.67(m) ppm。MS(m/z) 1154.13[M+H]⁺。

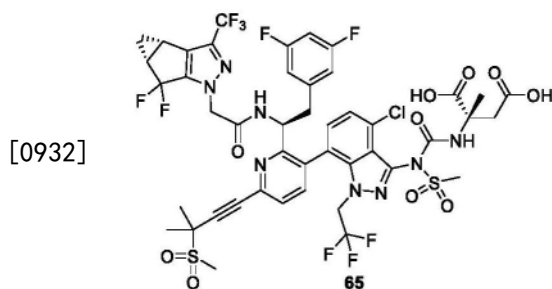
[0928] 实施例64.



[0930] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-(甲基氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(64)的合成:将中间体5(0.052mmol)和甲胺基甲酰氯(0.52mmol)悬浮于DCM(1mL)中并用DIPEA(1.0mmol)处理。在搅拌3天后,加入另外批次的甲胺基甲酰氯(0.57mmol)和DIPEA(1.0mmol)。将反应混合物另外搅拌3h,然后通过另外加入2mL MeOH来猝灭。加入DCM,并将有机物用饱和氯化铵水溶液洗涤。用DCM反萃取水层,并且将合并的有机物经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。将粗残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物64,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.18-9.11(m),7.88-7.81(m),7.76-7.67(m),7.35-7.29(m),6.82-6.72(m),6.66-6.59(m),6.39-6.28(m),6.13-6.08(m),4.86-4.81(m),4.75-4.58(m),3.89-3.84(m),3.54-3.49(m),3.31-3.26(m),3.26-3.21(m),3.22-3.12(m),3.00-2.90(m),2.55-2.50(m),2.60-2.47(m),1.85-1.79(m),1.48-1.38(m),1.32-1.27(m),1.06-1.01(m),0.96-0.86(m)。MS

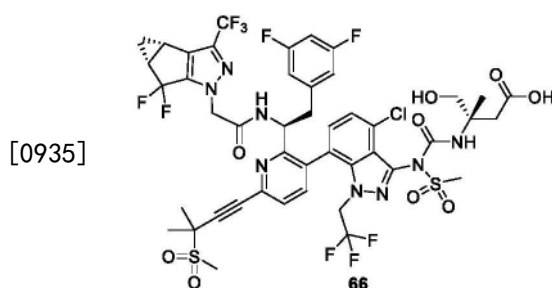
(m/z) 1025.25 [M+H]⁺。

[0931] 实施例65.



[0933] (S)-2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-2-甲基琥珀酸(65)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用(S)-2-氨基-2-甲基琥珀酸二叔丁酯代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.33-9.22(m),9.20-9.13(m),8.23-8.15(m),8.09(s),7.84-7.72(m),7.46-7.23(m),7.08-7.00(m),7.05-6.92(m),6.96-6.82(m),6.61-6.47(m),4.96-4.84(m),4.85-4.70(m),4.73-4.56(m),3.57(s),3.50(s),3.27(s),3.02-2.93(m),2.87-2.75(m),1.79-1.72(m),1.59-1.46(m),1.43-1.36(m),1.02-0.94(m) ppm。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-60.74--60.96(m),-69.20--69.49(m),-69.55--69.69(m),-69.77--69.92(m),-74.81,-79.71--79.85(m),-80.38--80.52(m),-103.20,-103.67--103.80(m),-103.87,-110.50--110.74(m),-110.79ppm。MS(m/z) 1141.14[M+H]⁺。

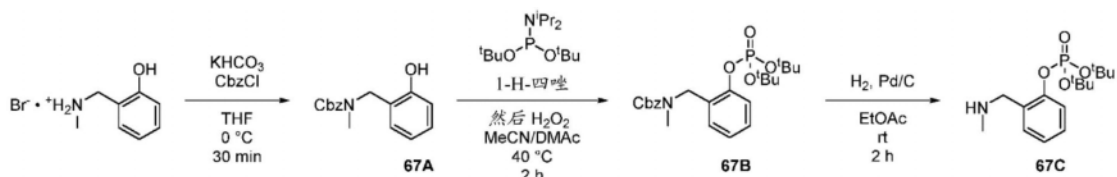
[0934] 实施例66.



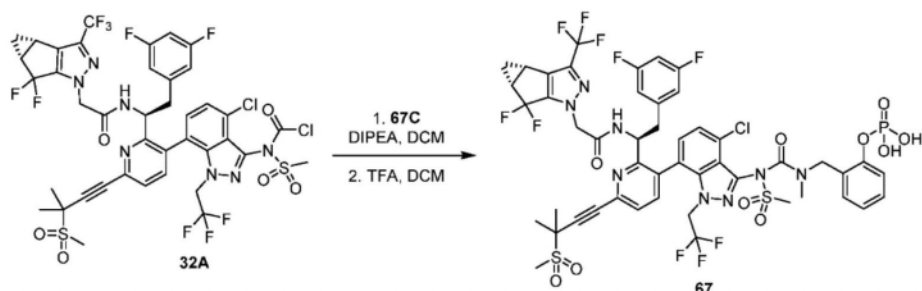
[0936] (S)-3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)-4-羟基-3-甲基丁酸(66)的合成:根据所呈现的用于合成实施例32的32的方法,利用(S)-3-氨基-4-羟基-3-甲基丁酸代替1-氨基-2-甲基-丙-2-醇来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ13.22(s),12.89(s),9.30-9.23(m),9.21-9.14(m),9.05-8.93(m),8.15-8.09(m),7.99-7.87(m),7.85-7.67(m),7.40-7.22(m),7.09-6.82(m),6.58-6.45(m),4.97-4.52(m),4.19-4.04(m),3.91-3.83(m),3.67-3.54(m),3.27(s),3.13-3.04(m),3.05-2.93(m),2.61(s),1.79-1.72(m),1.48-1.31(m),1.03-0.93(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.78--60.93(m),-69.09--69.21(m),-69.36--69.48(m),-69.58--69.69(m),-69.80--69.92(m),-74.97,-79.70--79.84(m),-

80.38--80.52 (m), -80.82--80.92 (m), -103.15, -103.70--103.85 (m), -110.54--110.77 (m), -110.87--110.96 (m) ppm. MS (m/z) 1129.57 [M+H]⁺.

[0937] 实施例67.



[0938]



[0939] N-[(2-羟基苯基)甲基]-N-甲基-氨基甲酸苄酯 (67A) 的合成: 向 (2-羟基苯基) 甲基-甲基-溴化铵 (9.2mmol) 和 KHCO_3 (19.3mmol) 于 THF (46mL) 中的冰冷溶液中加入氯甲酸苄酯 (11mmol)。将反应体系密封, 冷却至 0 °C, 并搅拌 30min。完成后, 将反应体系用 0.1M HCl (230mL) 转移到分液漏斗中, 并用 EtOAc (115mL) 进行 3x 萃取。收集有机级分, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并用硅色谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩, 以得到标题化合物 67A。MS (m/z): 272.20 [M+H]⁺。

[0940] N-[(2-二叔丁氧基磷酰氧基苯基)甲基]-N-甲基-氨基甲酸苄酯 (67B) 的合成: 向 67A (2.2mmol)、0.45M 1H-四唑于 MeCN (6.6mmol) 中的溶液和 N,N-二甲基乙酰胺 (4.4mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基亚磷酰胺二叔丁酯 (5.5mmol)。将反应体系密封, 加热至 40 °C 并搅拌 1 小时。然后, 向反应体系中加入 50% H_2O_2 (11.1mmol)。将反应体系密封, 加热至 40 °C 并搅拌 1 小时。完成后, 用水 (95mL) 稀释反应体系, 并用饱和 Na_2SO_3 (1mL) 猝灭。将溶液转移到分液漏斗中, 并用 1:1 EtOAc/己烷 (60mL) 进行 3x 萃取。收集有机级分, 用 0.1M HCl (120mL) 洗涤, 用 5% LiCl (120mL)、饱和 NaCl (60mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩并用硅色谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩, 以得到标题化合物 67B。MS (m/z): 486.20 [M+Na]⁺。

[0941] [2-(甲胺基乙基)苯基]磷酸二叔丁酯 (67C) 的合成: 向 67B (1.9mmol) 于 EtOAc (6.3mL) 中的溶液中加入钯碳 (0.5mmol)。将反应体系密封, 用氩气吹扫 15 分钟, 用 H_2 吹扫并且在 H_2 下搅拌 2 小时。完成后, 将反应体系用氩气吹扫 15 分钟, 用硅藻土 545 (500mg) 和 EtOAc (6mL) 稀释, 并且过滤。浓缩溶液, 以得到标题化合物 67C, 该标题化合物无需纯化即可使用。MS (m/z): 352.10 [M+Na]⁺。

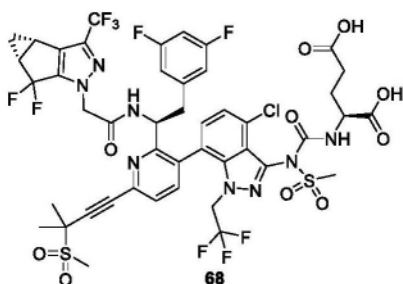
[0942] 2-((3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)甲基)苯基磷酸二氢酯 (67) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例 58 的方法, 利用 67C 代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7.92 (s), 7.71 (d), 7.64 (d), 7.47 (d), 7.28 (d), 7.23 (d), 7.16 (d),

7.00 (s), 6.69 (tq), 6.58-6.48 (m), 6.20 (d), 5.39 (s), 4.82-4.42 (m), 4.03 (h), 3.37 (s), 3.28 (s), 3.15 (d), 3.03-2.77 (m), 2.67 (s), 2.59 (s), 2.51-2.39 (m), 1.76 (s), 1.35 (q), 1.05-0.97 (m)。

[0943] ^{19}F NMR (377MHz, CD_3CN) δ -62.61, -71.43, -77.38, -80.97--83.09 (m), -103.39--105.76 (m), -111.99。MS (m/z): 1211.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0944] 实施例68.

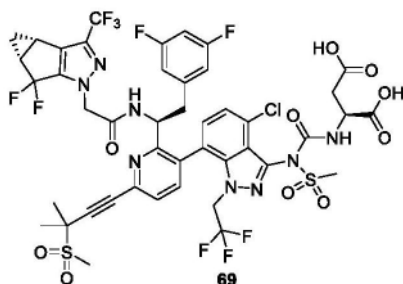
[0945]



[0946] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-谷氨酸 (68) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用L-谷氨酸二叔丁酯代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 9.09-9.02 (m), 7.84-7.77 (m), 7.76-7.62 (m), 7.66-7.53 (m), 7.34-7.27 (m), 6.93-6.86 (m), 6.85-6.75 (m), 6.57-6.50 (m), 6.44-6.38 (m), 4.45 (s), 4.27 (s), 4.04-3.93 (m), 3.54 (s), 3.25 (s), 3.05-2.95 (m), 2.52 (s), 2.30-2.22 (m), 2.17-2.08 (m), 1.84 (s), 1.49-1.39 (m), 1.07 (s)。MS (m/z) 1141.199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0947] 实施例69.

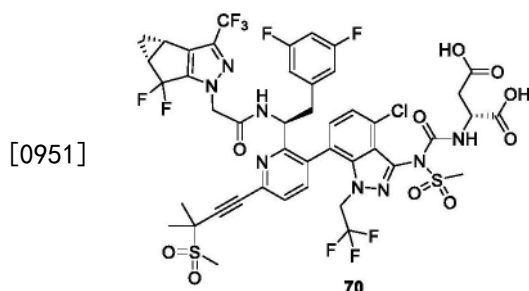
[0948]



[0949] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-L-天冬氨酸 (69) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用L-天冬氨酸二叔丁酯盐酸盐代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ 13.06 (s), 9.27-9.20 (m), 9.20-9.13 (m), 7.92-7.84 (m), 7.85-7.77 (m), 7.76 (s), 7.67-7.60 (m), 7.42-7.36 (m), 7.37-7.24 (m), 7.08-6.98 (m), 6.98-6.87 (m), 6.57-6.50 (m), 4.94-4.85 (m), 4.82 (s), 4.80-4.68 (m), 4.67-4.58 (m), 4.59-4.48 (m), 4.25-4.16 (m), 4.16 (s), 3.60 (s), 3.27 (s), 3.17-2.94 (m), 2.88-2.69 (m), 1.79-1.72 (m), 1.45-1.34 (m), 0.98 (s) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ -60.74--60.94

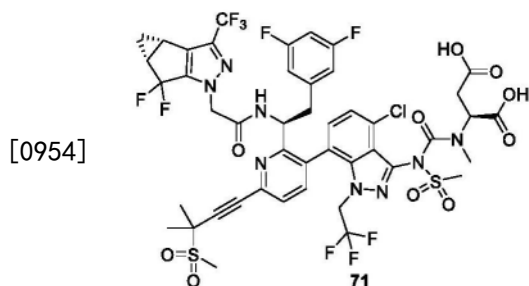
(m), -69.20--69.33(m), -69.36--69.49(m), -69.55, -69.71--69.84(m), -74.81, -79.71--79.83(m), -80.38--80.50(m), -103.03, -103.16, -103.65--103.88(m), -110.58--110.71(m), -110.77--110.94(m) ppm。MS (m/z) 1128.26 [M+H]⁺。

[0950] 实施例70.



[0952] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-D-天冬氨酸(70)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用(R)-3-氨基-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸盐代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27-9.20(m), 9.20-9.13(m), 9.02-8.95(m), 7.94-7.77(m), 7.76(s), 7.81-7.69(m), 7.67-7.60(m), 7.42-7.24(m), 7.08-6.97(m), 6.98-6.86(m), 6.56-6.46(m), 4.94-4.76(m), 4.80-4.68(m), 4.64(s), 4.63-4.45(m), 4.25-4.09(m), 3.63-3.49(m), 3.27(s), 3.17-2.94(m), 2.88-2.68(m), 2.66-2.51(m), 1.77-1.72(m), 1.47-1.34(m), 1.03-0.93(m) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -60.72--60.97(m), -69.18--69.66(m), -69.69--69.88(m), -75.39, -75.42, -75.45, -79.69--79.87(m), -79.99--80.28(m), -80.36--80.54(m), -80.67--80.96(m), -102.98--103.27(m), -103.63--103.94(m), -110.56--110.81(m), -110.92 ppm。MS (m/z) 1128.41 [M+H]⁺。

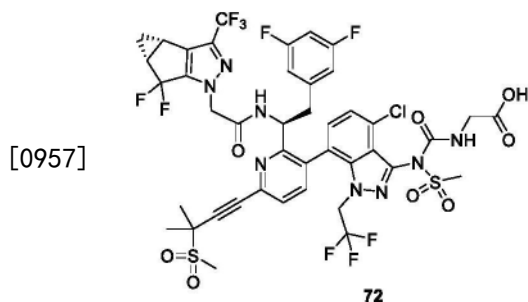
[0953] 实施例71.



[0955] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-N-甲基-L-天冬氨酸(71)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用(S)-3-甲胺基-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸盐代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.21-9.14(m), 7.83-7.76(m), 7.39(s), 7.06-6.92(m), 6.67(s), 6.52(s), 6.40-6.33(m), 4.94(s), 4.79-4.68(m), 4.64-4.54(m), 3.97(s), 3.40(s), 3.27(s), 2.96-2.85(m), 2.65-2.58(m), 1.75(s), 1.45-1.36

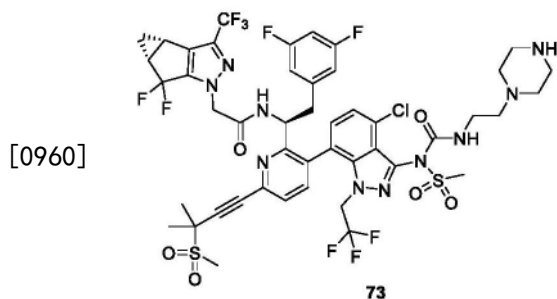
(m), 1.00 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-60.60--61.11 (m), -69.25--69.86 (m), -69.92, -74.84, -79.80, -80.49, -103.00, -103.63, -110.67 ppm。MS (m/z) 1141.29 [M+H]⁺。

[0956] 实施例72.



[0958] ((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)甘氨酸 (72) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用甘氨酸叔丁酯盐酸盐代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.27-9.16 (m), 7.88-7.70 (m), 7.46-7.39 (m), 7.35-7.23 (m), 7.10 (s), 7.05-6.95 (m), 6.56 (s), 6.52-6.46 (m), 4.95-4.86 (m), 4.84-4.70 (m), 4.61-4.55 (m), 3.78 (s), 3.27 (s), 3.10-3.02 (m), 2.99-2.87 (m), 1.78-1.72 (m), 1.43-1.36 (m), 0.97 (s) ppm。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-60.59--61.03 (m), -60.89, -69.19, -69.36--69.63 (m), -69.64--69.83 (m), -74.82, -79.57--79.84 (m), -80.21--80.49 (m), -103.09, -103.24, -103.76, -103.91, -110.61--110.87 (m), -110.82, -110.99, -111.16 ppm。MS (m/z) 1069.85 [M+H]⁺。

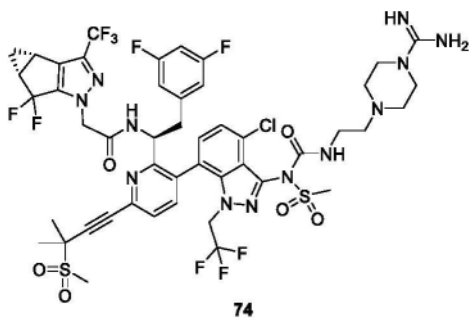
[0959] 实施例73.



[0961] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-(哌嗪-1-基)乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (73) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.26 (s), 8.53 (s), 8.03-7.71 (m), 7.13-6.91 (m), 6.49 (s), 4.98 (d), 4.73 (d), 4.61 (s), 3.27 (s), 3.07 (d), 2.90 (s), 2.74 (s), 1.75 (d), 1.42 (t), 0.99 (s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ-60.82 (d), -69.25, -69.76 (t), -74.76, -79.79 (d), -80.46 (d), -103.13, -103.79, -110.92 (d) ppm。MS (m/z) 1124.064 [M+H]⁺。

[0962] 实施例74.

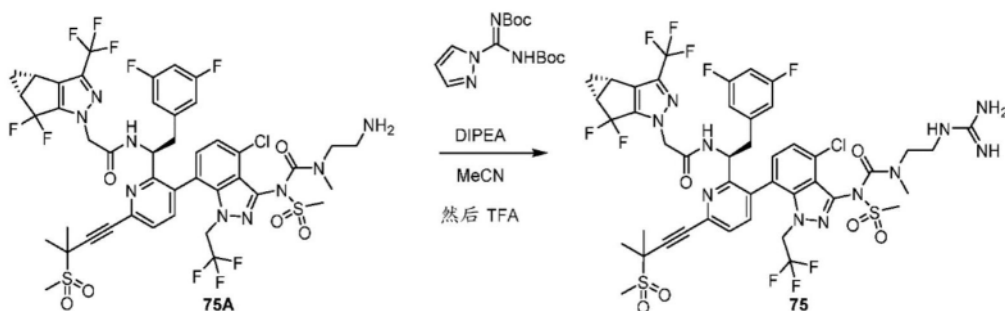
[0963]



[0964] N-((S)-1-(3-(3-(N-((2-(4-氨基甲酰基吡啶-1-基)乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺 (74) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法, 利用73代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d, J=36.8Hz, 1H), 8.00-7.71 (m, 3H), 7.71-7.37 (m, 5H), 7.17-6.97 (m, 2H), 6.51 (d, J=7.5Hz, 3H), 4.95 (d, J=15.4Hz, 1H), 4.88-4.69 (m, 3H), 4.60 (s, 2H), 3.27 (s, 5H), 3.06 (s, 4H), 2.97 (t, J=11.4Hz, 3H), 1.75 (d, J=1.4Hz, 7H), 1.41 (d, J=7.8Hz, 1H), 0.97 (s, 1H) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.44--61.10 (m), -60.87, -69.26, -69.69, -74.58, -79.73 (d), -80.16--80.69 (m), -103.19, -103.87, -110.43--111.28 (m) ppm。MS (m/z) 1165.975 [M+H]⁺。

[0965] 实施例75.

[0966]

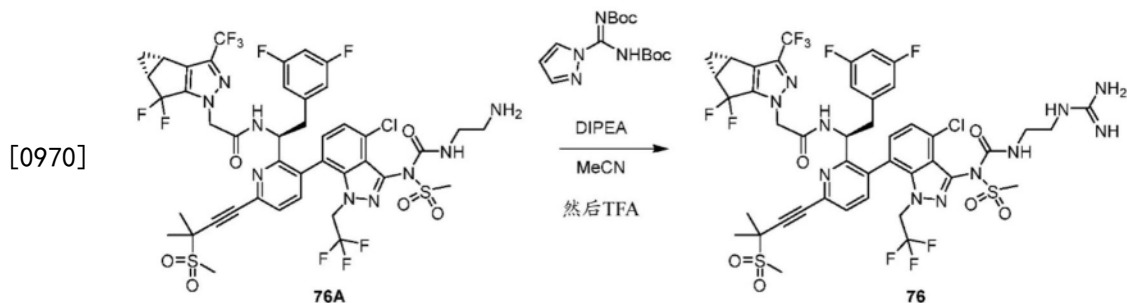


[0967] N-((S)-1-(3-(3-(N-((2-氨基乙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺 (75A) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用N-Boc-N'-甲基乙二胺代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS (m/z) 1067.98 [M+H]⁺。

[0968] N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-胍基乙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺 (75) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法, 利用75A代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 9.17 (s), 7.91-7.84 (m), 7.81-7.74 (m), 7.44-7.35 (m), 6.81-6.73 (m), 6.21-6.14 (m), 5.02-4.93 (m), 4.81-4.72 (m), 4.04-3.93 (m), 3.55 (s), 3.44 (s), 3.36 (s), 3.25 (s), 3.28-3.20

(m), 3.04-2.94 (m), 2.92-2.82 (m), 2.76 (s), 2.68 (s), 2.52 (s), 1.84 (s), 1.52-1.41 (m), 1.07 (s) ppm. MS (m/z) 1130.39 [M+H]⁺.

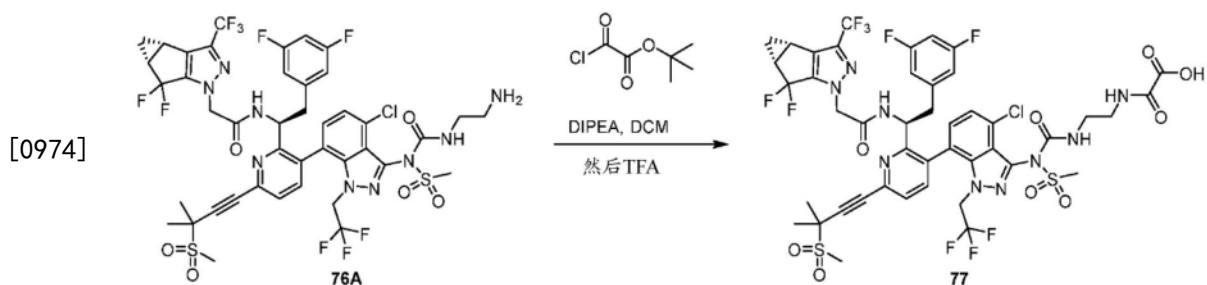
[0969] 实施例76.



[0971] N-((S)-1-(3-(3-(N-((2-氨基乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺 (76A) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用N-Boc-乙二胺代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS (m/z) 1054.41 [M+H]⁺.

[0972] 双-boc-[N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(N-((2-胍基乙基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺] (76) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法, 利用76A代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d), 7.97-7.68 (m), 7.44 (d), 7.29 (dt), 6.98 (dtt), 6.63-6.45 (m), 4.97-4.50 (m), 4.16 (s), 3.27 (s), 1.75 (d), 1.41 (q), 0.96 (d) ppm. ¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.84 (d), -69.33 (d), -69.68, -74.60, -79.75, -80.32 (d), -103.15 (d), -103.82 (d), -110.73, -111.05 ppm. MS (m/z) 1096.95 [M+H]⁺.

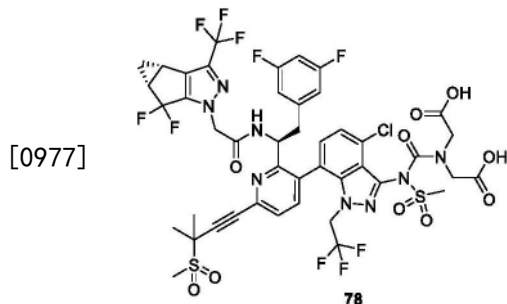
[0973] 实施例77.



[0975] 2-((2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)氨基)-2-乙醛酸 (77) 的合成: 向76A (0.029mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中加入DIPEA (0.085mmol), 之后加入叔丁基-2-氯-2-氧代乙酸盐 (0.085mmol), 并且将所得混合物搅拌10分钟。然后加入三氟乙酸 (6.530mmol), 再搅拌10分钟, 此时用1:1H₂O: MeCN (1mL) 稀释反应体系。然后用DCM (15mL) 将反应内容物转移到分液漏斗中, 并用1M HCl

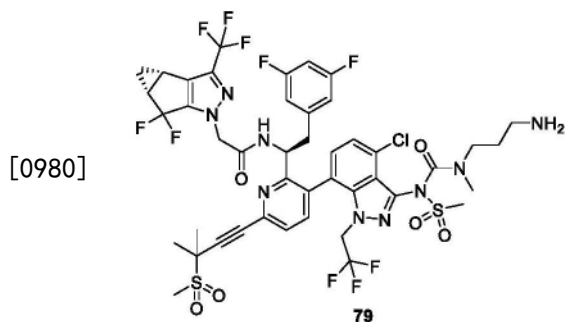
(20mL) 洗涤一次。收集有机级分, 经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干, 以得到标题化合物77, 作为阻转异构体的混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.22 (d), 7.82 (dd), 7.40 (d), 6.98 (d), 6.71-6.39 (m), 4.72 (dt), 4.02 (s), 3.55 (d), 3.00 (d), 1.75 (d), 1.40 (d), 0.97 (s) ppm。 ^{19}F NMR (375MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.86 (d, $J=46.8\text{Hz}$), -69.38 (d), -69.78, -74.13, -79.70, -80.34, -102.89, -103.23, -103.57, -103.90, -110.79 (d) ppm。MS (m/z) 1126.21 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0976] 实施例78.



[0978] 2,2'-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3Bs,4Ar)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氮杂二基)乙酰乙酸(78)的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用2,2'-氮杂二基二乙酸二叔丁酯蛋白代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29-9.17 (m), 7.86-7.72 (m), 7.37 (s), 7.36-7.26 (m), 7.03 (tt, $J=9.4, 2.2\text{Hz}$), 6.74 (s), 6.59-6.52 (m), 6.52-6.44 (m), 4.97-4.86 (m), 4.78-4.65 (m), 4.43 (s), 4.12-4.03 (m), 3.90 (s), 3.31-3.21 (m), 3.20-3.08 (m), 3.05-2.93 (m), 2.67-2.54 (m), 1.75 (s), 1.75 (s), 1.47-1.35 (m), 0.96 (s) ppm。 ^{19}F NMR (375MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.66--61.22 (m), -69.16--69.83 (m), -74.49, -79.71, -79.67--80.22 (m), -80.39, -80.35--80.90 (m), -103.05, -103.59--103.88 (m), -110.68, -110.60--111.15 (m) ppm。MS (m/z) 1127.68 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

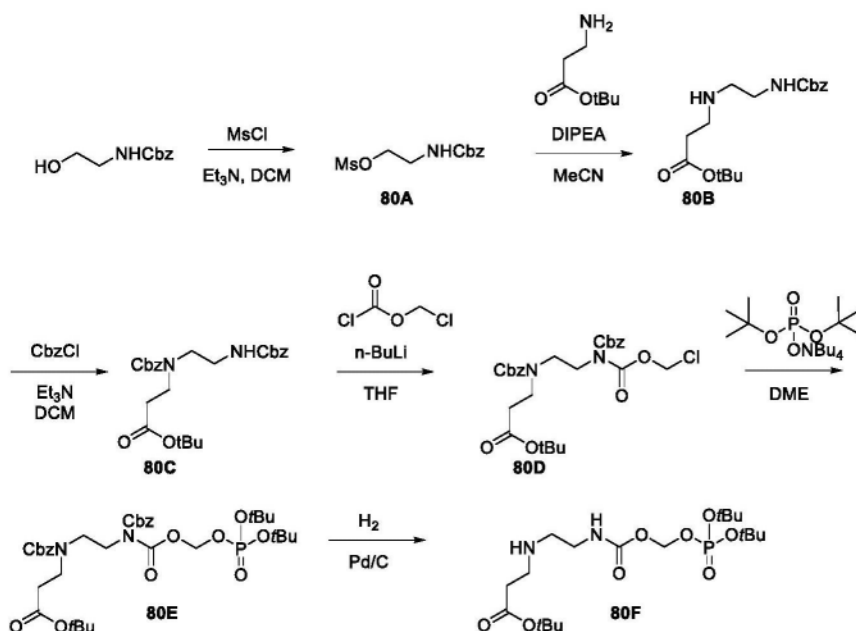
[0979] 实施例79.



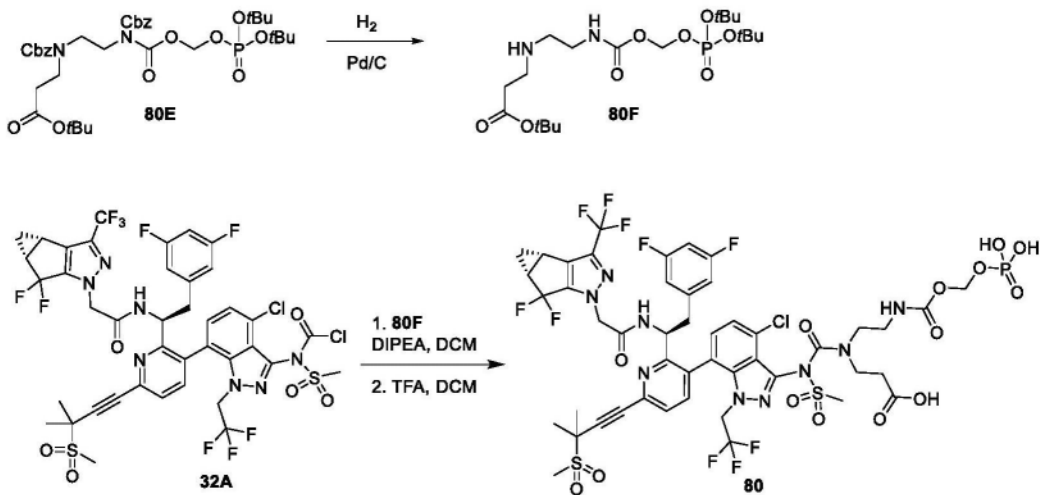
[0981] N-((S)-1-(3-(3-(N-((3-氨基丙基)(甲基)氨基甲酰)甲磺酰氨基)-4-氯-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3Bs,4Ar)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺(79)的合成: 根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法, 利用N-[3-(甲基氨基)丙基]氨基甲酸叔丁酯代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合

物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.25-9.18 (m), 7.98-7.87 (m), 7.85-7.78 (m), 7.70-7.62 (m), 7.51-7.44 (m), 7.06-6.96 (m), 7.00-6.90 (m), 6.34-6.26 (m), 6.11-6.06 (m), 5.49 (s), 5.03-4.94 (m), 4.89-4.76 (m), 4.78-4.69 (m), 4.58-4.47 (m), 4.29 (s), 4.03-3.88 (m), 3.34-3.23 (m), 2.99-2.81 (m), 2.77-2.67 (m), 2.66-2.52 (m), 2.57 (s), 2.49 (s), 1.75 (s), 1.74-1.61 (m), 1.46-1.36 (m), 1.05-0.97 (m) ppm.¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.84, -70.01--70.29 (m), -74.72, -79.83--80.10 (m), -80.51--80.78 (m), -103.23, -103.91, -110.80 ppm. MS (m/z) 1082.10 [M+H]⁺.

[0982] 实施例80.



[0983]



[0984] 2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基甲磺酸酯 (80A) 的合成: 在0℃下向 (2-羟基乙基) 氨基甲酸苄酯 (51.2mmol) 和三乙胺 (179mmol) 于DCM (400mL) 中的溶液中滴加甲磺酰氯 (102mmol)。将反应混合物搅拌18小时, 逐渐温热至RT。将有机层用1N HCl (2x)、饱和NaHCO₃ (水溶液)、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 浓缩并通过硅胶色谱法纯化以得到标题化合物 80A。MS (m/z) 293.84 [M+Na]⁺。

[0985] 3-(((2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯 (80B) 的合成: 向80A (50.2mmol) 于罐 (200mL) 中的溶液中加入3-氨基丙酸叔丁酯盐酸盐 (75.2mmol) 和DIPEA (125mmol)。将混合物在80℃加热2小时。将反应体系浓缩, 用水稀释并用EtOAc萃取 (3x)。将合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化, 得到标题化合物80B。MS (m/z) 322.89 [M+H]⁺。

[0986] 3-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(80C)的合成:在0℃下向80B(17.0mmol)和三乙胺(42.6mmol)于DCM(100mL)中的溶液中加入氯甲酸苄酯(32.3mmol)。将反应体系在RT下搅拌18小时。将反应体系用饱和NaHCO₃(水溶液)稀释并且用DCM萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,浓缩并纯化,以得到标题化合物80C。MS(m/z) 479.04[M+Na]⁺。

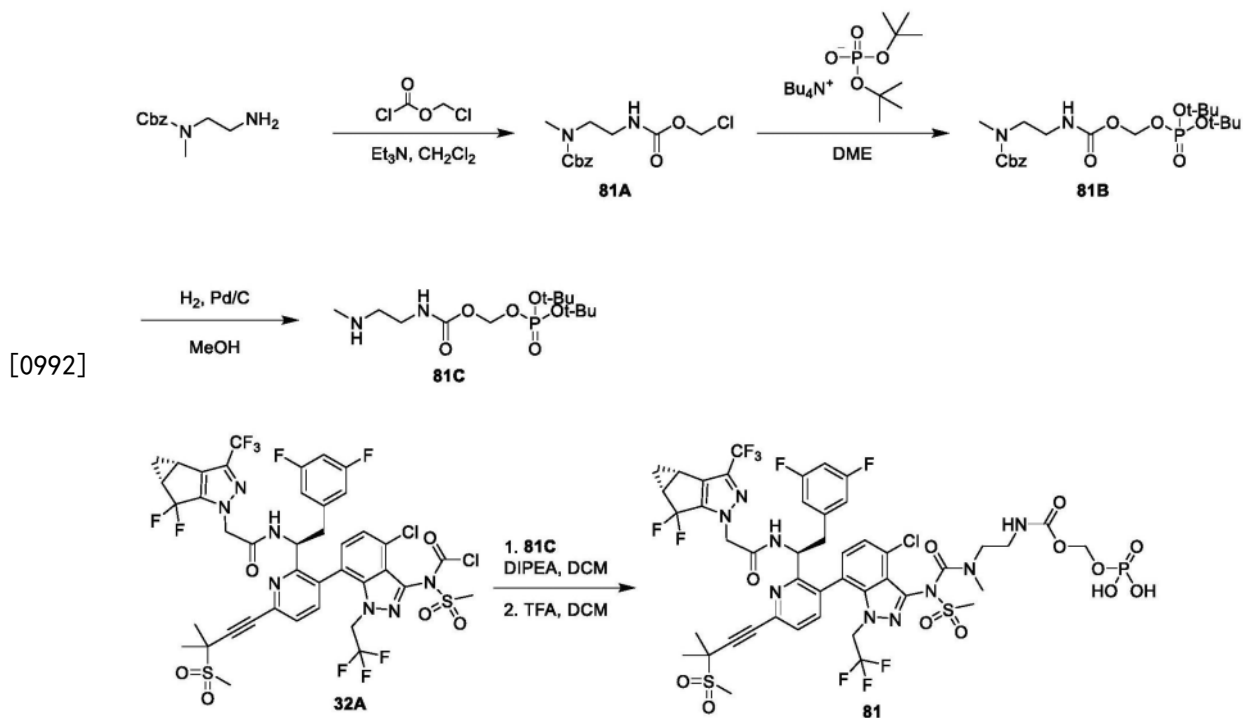
[0987] 3-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)((氯甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(80D)的合成:将80C(10.1mmol)于THF(50.0mL)中的溶液冷却至-78℃。滴加n-BuLi(1.6M/己烷,15.2mmol),并将反应体系搅拌10分钟,然后滴加氯甲酸氯甲酯(15.2mmol)。将反应体系在RT下搅拌30分钟,用饱和NH₄Cl(水溶液)猝灭并且用EtOAc萃取(3x)。将合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物80D,该标题化合物无需纯化即可使用。MS(m/z) 571.05[M+Na]⁺。

[0988] 3-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(80E)的合成:向80D(10.1mmol)于DME(50.0mL)中的溶液中加入二叔丁基磷酸四正丁基铵(12.7mmol)。将反应体系在80℃下加热6小时,然后浓缩并用EtOAc稀释。将有机层用水(2x)、盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化,得到标题化合物80E。MS(m/z) 744.98[M+Na]⁺。

[0989] 3-((2-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(80F)的合成:将80E(4.15mmol)于EtOH/AcOH(1:1,24.0mL)中的溶液用氮气/真空吹扫(3x)。加入钨碳(10%,0.830mmol)并将反应体系用氮气/真空吹扫(3x)。将烧瓶配备氢气球,将反应体系用氢气/真空吹扫(3x),并允许在RT下在1atm氢气下搅拌3小时。将反应体系用氮气吹扫,通过硅藻土过滤并浓缩。加入甲苯,将反应体系浓缩以得到的标题化合物80F,该标题化合物无需纯化即可使用。MS(m/z) 454.97[M+H]⁺。

[0990] 3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-3-(甲磺酰基)-1-(2-(((磷酰氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)脲基)丙酸(80)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用80F代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.13(bs),9.21(d),9.01(d),7.91-7.68(m),7.43(bs),7.37-7.23(m),7.03(tt),6.98-6.90(m),6.70-6.48(m),6.43(d),5.36(d),4.97(d),4.85-4.55(m),4.00-3.85(m),3.64-3.18(m),3.18-2.99(m),2.99-2.71(m),2.69-2.47(m),1.74(s),1.45-1.35(m),1.05-0.93(m) ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.79,-60.97,-69.32,-69.77,-79.75(d),-80.18(bs),-80.42(d),-80.86(bs),-102.95(d),-103.09(d),-103.62(d),-103.76(d),-110.62(t),-110.84(bs) ppm。³¹P NMR(162MHz,DMSO-d₆) δ-2.85(t) ppm。MS(m/z) 1279.96[M+H]⁺。

[0991] 实施例81.



(2-(((氯甲氧基)羰基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(81A)的合成:在0℃下向(2-氨基乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(7.4mmol)于CH₂Cl₂(47mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(3.6mL,25.7mmol)。然后加入氯乙基氯甲酸酯(7.4mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌并通过TLC和LCMS来监测。完成后,用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(0%至25%EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物81A。MS(m/z)301.1[M+H]⁺。

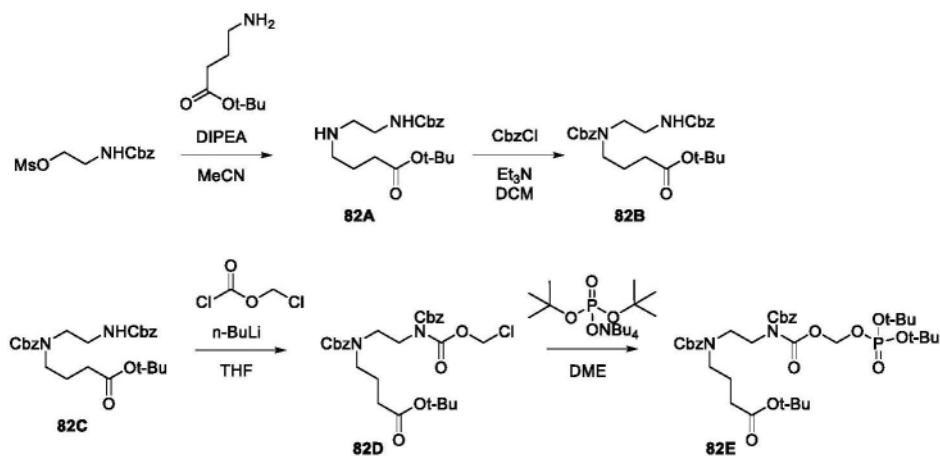
(2-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(81B)的合成:向81A(1.60mmol)于二甲氧基乙烷(25mL)中的溶液中加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(2.40mmol)并将混合物加热至80℃持续1h。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗物质溶解于EtOAc中并用水洗涤(3x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。然后将粗混合物通过柱色谱法(20%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物81B。MS(m/z)475.1[M+H]⁺。

((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸(81C)的合成:向81B(0.25mmol)于MeOH(3mL)中的溶液中加入钯碳(10%wt),并将混合物在氢气(15psi)下搅拌30min。将粗物质在通过硅藻土垫过滤后分离。通过柱色谱(0%至10%甲醇/CH₂Cl₂)纯化残留物,以得到标题化合物81C。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.58(m,2H),3.31(m,2H),2.76(m,2H),2.43(s,3H),1.48(s,18H)ppm。

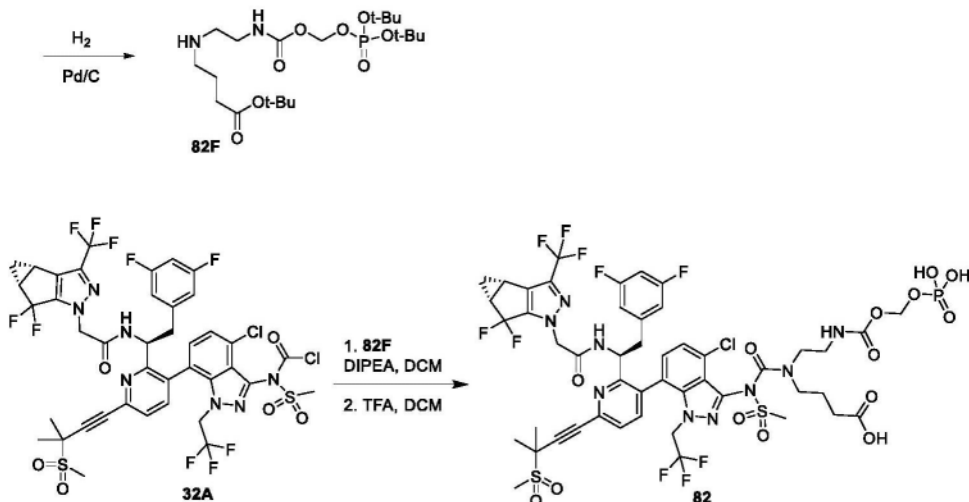
((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基(2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)氨基甲酸(81)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的方法,利用81C代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.22-9.15(m),7.94-7.87(m),7.85-7.78(m),7.46-7.39(m),7.06-6.96(m),6.82(s),6.34-6.27(m),5.43-5.32(m),5.05-4.95(m),

4.88-4.77(m), 4.73-4.64(m), 4.61-4.50(m), 3.99-3.88(m), 3.32-3.25(m), 3.02(s), 2.95(s), 2.92-2.82(m), 1.75(s), 1.45-1.39(m), 1.24(s), 0.99(s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.94, -70.19, -75.06, -110.75 ppm。MS (m/z): 1223.14 [M+H]⁺。

[0997] 实施例82.



[0998]



[0999] 4-((2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丁酸叔丁酯(82A)的合成:将2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基甲基磺酸酯(18.0mmol)、4-氨基丁酸叔丁酯(19.9mmol)和K₂CO₃(36.1mmol)于20mL DMF中的溶液的混户外在80℃下加热8小时。将反应体系倒入水(200mL)中,用EtOAc萃取(3x),用5%LiCl(水溶液)洗涤(2x),经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将粗物质通过硅胶色谱法纯化,得到标题化合物82A。MS (m/z): 336.94 [M+H]⁺。

[1000] 4-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丁酸叔丁酯(82B)的合成:根据所呈现的用于合成实施例80的80C的方法,利用82A代替80B来制备标题化合物。MS (m/z) 493.03 [M+Na]⁺。

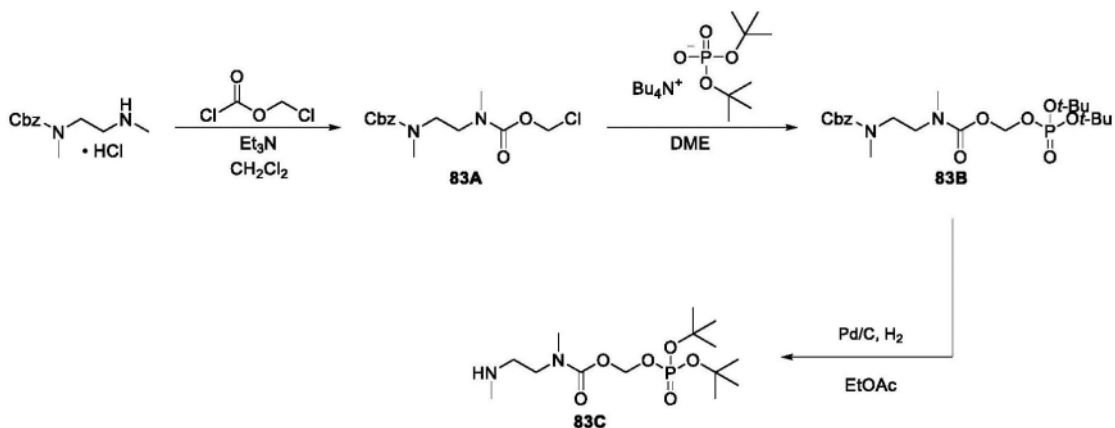
[1001] 4-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)((氯甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丁酸叔丁酯(82C)的合成:根据所呈现的用于合成实施例80的化合物80D的方法,用82B代替80C来制备标题化合物。MS (m/z) 585.11 [M+Na]⁺。

[1002] 4-(((苄氧基)羰基)(2-(((苄氧基)羰基)((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丁酸叔丁酯(82D)的合成:根据所呈现的用于合成实施例80的化合物80E的方法,用82C代替80D来制备标题化合物。MS (m/z) 758.95 [M+Na]⁺。

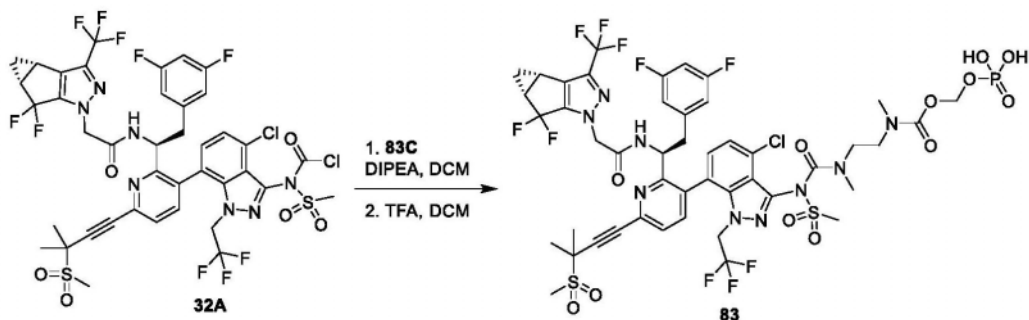
[1003] 4-((2-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)氨基)丁酸叔丁酯(82E)的合成:根据所呈现的用于合成实施例80的化合物80F的方法,用82D代替80E来制备标题化合物。MS(m/z):468.99[M+H]⁺。

[1004] 4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-(2-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙基)-3-(甲磺酰基)脲基)丁酸叔丁酯(82)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用82E代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹HNMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.95(bs),9.22(d),9.03-8.94(m),7.98-7.86(m),7.85-7.78(m),7.76(d),7.50-7.40(m),7.38(d),7.29(d),7.08-6.98(m),6.98-6.90(m),6.64(d),6.54-6.48(m),6.44(d),5.51(d),5.36(d),4.95(d),4.77(d),4.73-4.53(m),3.98-3.82(m),3.41-2.75(m),2.65-2.42(m),1.74(s),1.57-1.22(m),0.97(bs),0.90-0.80(m)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆) δ-60.79,-60.97,-69.33,-69.74(t),-79.81(bs),-80.18(bs),-80.49(bs),-80.85(bs),-102.96(d),-103.10(bs),-103.63(d),-103.78(bs),-110.59(t),-110.81(bs)。³¹PNMR(162MHz,DMSO-d₆) δ-2.85(t)。MS(m/z)1293.94[M+H]⁺。

[1005] 实施例83.



[1006]



[1007] (氯甲基)乙烷-1,2-二基双(甲基氨基甲酸)苄酯(83A)的合成:在0℃下向(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸苄基甲酯盐酸盐(4.5mmol)于CH₂Cl₂(45mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(11mmol)。然后加入氯乙基氯甲酸酯(4.9mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌并通过TLC和LCMS来监测。完成后,用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物83A,该标题化合物无需纯化即可直接用

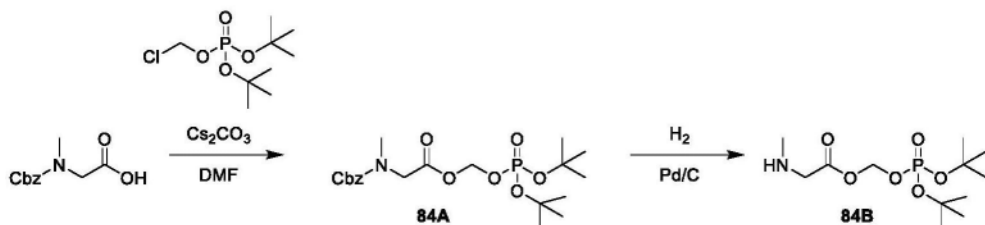
于后续反应中。MS (m/z) 337.0 [M+Na]⁺。

[1008] ((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)乙烷-1,2-二基双(甲基氨基甲酸)苄酯(83B)的合成:将83A(4.1mmol)溶解于二甲氧基乙烷(20mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(8.2mmol),并将混合物加热至80℃持续1h。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗物质溶解于EtOAc中并用水洗涤(3x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。然后将粗混合物通过柱色谱法(55%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物83B。MS (m/z) 511.2 [M+Na]⁺。

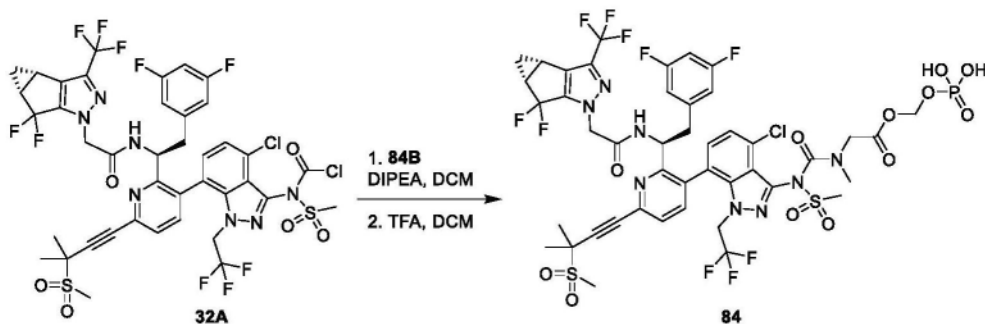
[1009] 甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(83C)的合成:将83B(1.0mmol)溶解于EtOAc(5mL)中并加入钯碳(0.14mmol)。在氢气(1atm)下搅拌0.5h后,将反应体系通过硅藻土垫过滤并减压浓缩以得到标题化合物83C,该标题化合物无需纯化即可直接用于后续反应。MS (m/z) 355.1 [M+Na]⁺。

[1010] (2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)(甲基)氨基甲酸(膦酰氧基)甲酯83的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用83C代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21 (t), 8.05-7.70 (m), 7.54-7.21 (m), 7.02 (t), 6.87 (s), 6.71-6.21 (m), 5.49-5.34 (m), 5.00 (d), 4.89-4.63 (m), 4.55 (q), 4.09-3.84 (m), 3.52-3.21 (m), 3.20-3.04 (m), 3.02-2.86 (m), 2.82-2.65 (m), 1.75 (s), 1.53-1.34 (m), 0.99 (s)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO) δ -59.58--62.17 (m), -68.49--72.06 (m), -80.45 (d), -103.43 (d), -110.76。MS (m/z): 1237.462 [M+H]⁺。

[1011] 实施例84.



[1012]



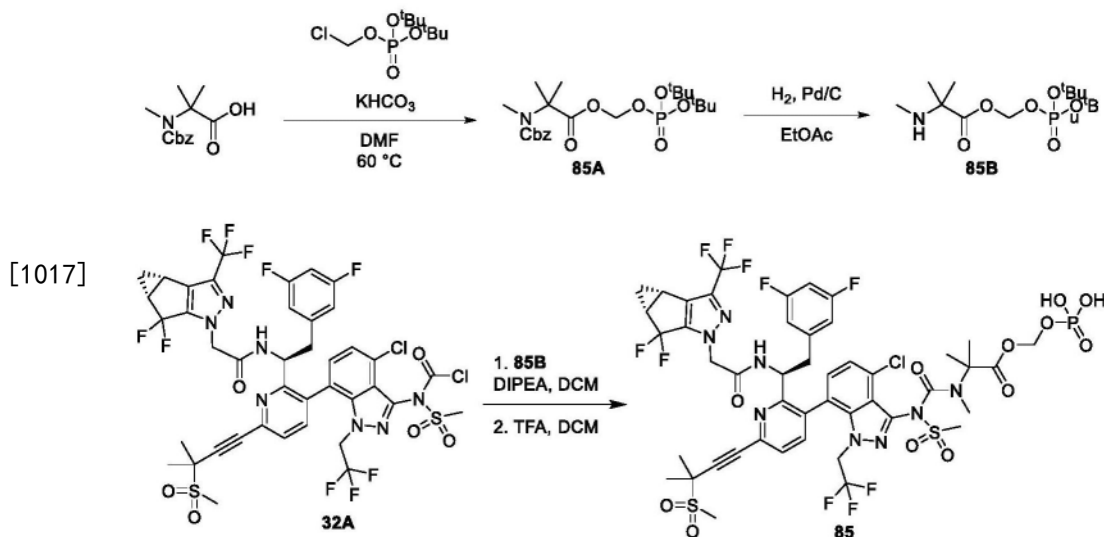
[1013] N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(84A)的合成:向N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸(4.48mmol)于5mL的干燥DMF中的溶液中依次加入碳酸铯(11.2mmol, 2.5当量)和二叔丁基氯甲基磷酸酯(4.93mmol, 1.1当量)。密封反应容器并允许在rt下搅拌20h。在该时间结束时,使用50mL二氯甲烷和10mL H₂O将反应内容物转移到分

液漏斗中。将有机层用1M HCl水溶液(3x50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过硅胶色谱法纯化。将含有产物的级分合并并减压浓缩,以得到标题化合物84A。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dt, J=18.6, 5.6Hz, 5H), 5.55 (dd, J=21.5, 13.0Hz, 2H), 5.07 (d, J=12.0Hz, 2H), 4.09-3.98 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.42 (d, J=9.4Hz, 18H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 1H) ppm。

[1014] ((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基甲基甘氨酸酯(84B):将84A(0.673mmol)于2mL的EtOAc中的溶液用Ar喷射5min。然后向溶液中小心加入Pd/C(10% Pd/活性炭, 0.067mmol, 0.1当量)。然后将反应体系用H₂喷射5min,然后在1atm H₂下搅拌2h,直到通过TLC观察到完全转化。完成后,用10mL EtOAc稀释反应体系,用Ar喷射5min,之后通过Celite®小心过滤。将滤饼用3x10mL的EtOAc小心洗涤,并减压浓缩有机滤液以得到标题化合物84B,该标题化合物无需进一步纯化即可使用。

[1015] N-((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)-N-甲基甘氨酸(磷酰氧基)甲酯(84)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用84B代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (d), 7.98-7.87 (m), 7.81 (d), 7.46 (d), 7.06-6.94 (m), 6.88 (s), 6.55 (s), 6.31 (d), 5.47 (s), 4.98 (dd), 4.83 (s), 4.70 (dd), 4.53 (s), 4.09-3.89 (m), 2.98-2.82 (m), 2.74 (s), 2.67-2.52 (m), 1.75 (s), 1.48-1.37 (m), 1.27-1.18 (m), 1.01 (s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.65--61.08 (m), -69.67 (t), -70.14, -74.71, -79.89 (d), -80.57 (d), -103.19, -103.86, -110.84 ppm。MS (m/z) 1193.51 [M+H]⁺。

[1016] 实施例85.



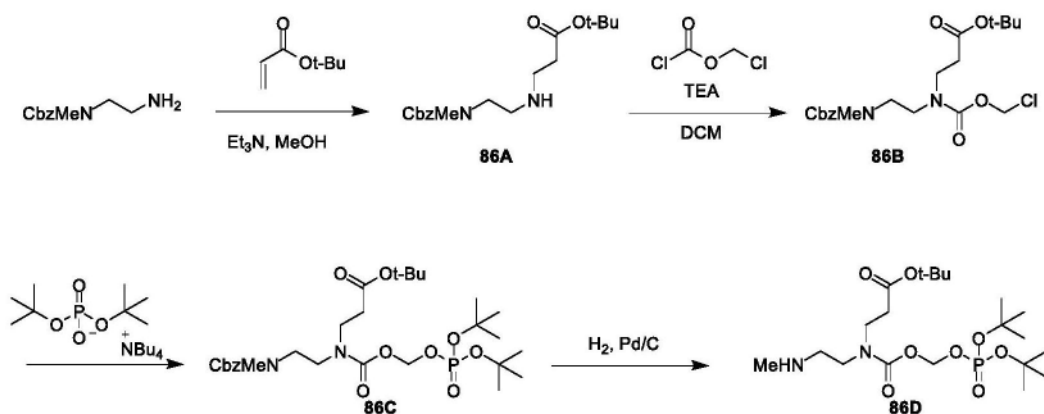
[1018] 2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基-丙酸二叔丁氧基磷酰氧甲酯(85A)的合成:向2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-2-甲基-丙酸(4.0mmol)和碳酸氢钾(4mmol)于DMF(4.8mL)中的溶液中加入二叔丁基氯甲基磷酸酯(4.4mmol)。将反应体系密封,加热至60℃并搅拌1小时。完成后,将反应体系用己烷(50mL)稀释。将溶液转移到分液漏斗中并用1M KOH(25mL)进行2x洗涤并用5% LiCl(25mL)进行1x洗涤。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,浓缩并用硅胶

谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩,以得到标题化合物85A。MS (m/z): 496.20 [M+Na]⁺。

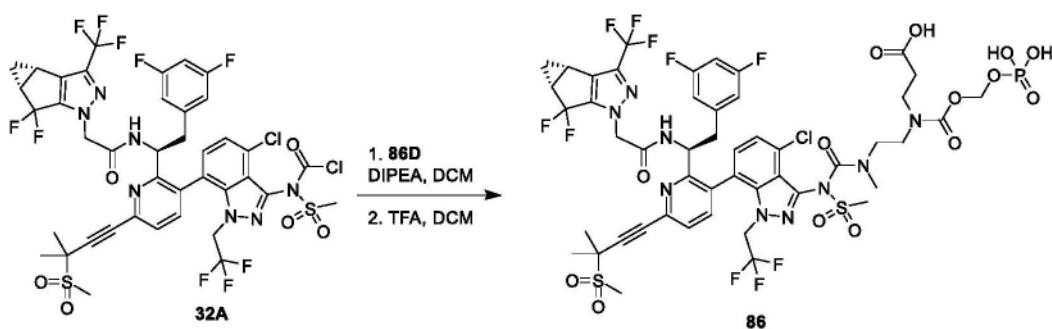
[1019] 2-甲基-2-(甲基氨基)丙酸二叔丁氧基磷酰氧甲酯(85B)的合成:向85A(1.0mmol)于EtOAc中的溶液中加入钨碳(0.25mmol)。将反应体系密封,用氩气吹扫15分钟,用H₂吹扫并且在H₂下搅拌2小时。完成后,将反应体系用氩气吹扫15分钟,用硅藻土545(250mg)和EtOAc(5mL)稀释,并且过滤。将母液浓缩以得到标题化合物85B。MS (m/z): 340.20 [M+H]⁺。

[1020] 2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)-2-甲基丙酸(膦酰氧基)甲酯85的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用85B代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.90 (d), 7.98 (s), 7.86 (d), 7.74 (d), 7.38 (d), 7.27 (s), 6.76 (tt), 6.38 (s), 6.17 (d), 5.83-5.45 (m), 4.81-4.63 (m), 3.97 (q), 3.24 (s), 3.20-3.10 (m), 3.00 (s), 2.93-2.80 (m), 2.78 (s), 2.63 (s), 2.53-2.48 (m), 1.82 (s), 1.49-1.39 (m), 1.28 (s), 1.15 (s), 1.05 (s)。¹⁹F NMR (376MHz, MeOD) δ -63.56, -72.01--73.02 (m), -77.91, -81.96--83.40 (m), -105.53 (d), -112.32 (t)。MS (m/z) 1221.20 [M+H]⁺。

[1021] 实施例86.



[1022]



[1023] 3-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(86A)的合成:向(2-氨基乙基)(甲基)氨基甲酸苄酯(5.20mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中加入三乙胺(5.20mmol,1当量),之后滴加丙烯酸叔丁酯(4.16mmol,0.8当量)。在反应完成后,将混合物在乙酸乙酯与水之间分配,并用EtOAc萃取水相3x。将所得的有机级分经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。将残留物通过硅胶色谱法纯化,用乙酸乙酯/己烷洗脱,以得到标题化合物86A。MS (m/z) 336.44 [M+Na]⁺。

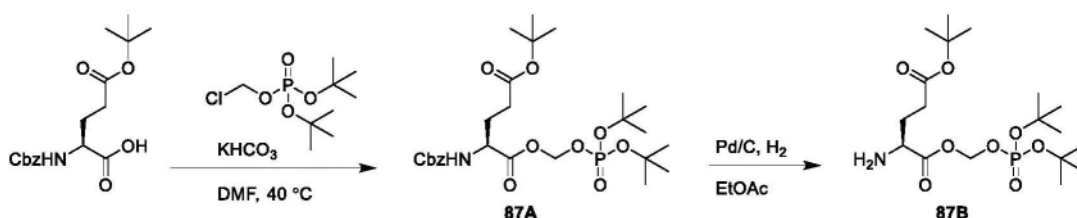
[1024] 3-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)乙基)((氯甲氧基)羰基)氨基)丙酸叔丁酯(86B)的合成:根据所呈现的用于合成实施例83的83A的方法,利用86A代替(2-(甲基氨基)乙基)氨基甲酸苄基甲酯盐酸盐来制备标题化合物。MS(m/z)451.20[M+Na]⁺。

[1025] 3-((2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)乙基)((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸叔丁酯(86C)的合成:根据所呈现的用于合成实施例83的83B的方法,利用86B代替83A来制备标题化合物。MS(m/z)625.30[M+Na]⁺。

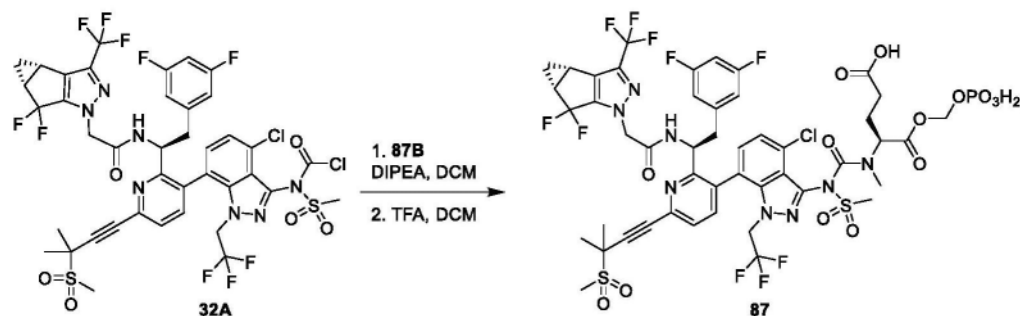
[1026] 3-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)(2-(甲基氨基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(86D)的合成:根据所呈现的用于合成实施例83的83C的方法,利用86C代替83B来制备标题化合物。MS(m/z)469.31[M+H]⁺。

[1027] 3-((2-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)乙基)((磷酰氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸(86)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用86D代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.20-9.13(m),7.99-7.86(m),7.85-7.77(m),7.45-7.33(m),7.07-6.93(m),6.80(s),6.56-6.49(m),6.35-6.28(m),5.92(s),5.49-5.37(m),5.04-4.95(m),4.92-4.79(m),4.69(m),4.60-4.50(m),4.25(s),4.02-3.87(m),3.39-3.32(m),3.28(s),3.02-2.92(m),2.93-2.83(m),1.75(s),1.46-1.37(m),1.00(s) ppm。¹⁹F NMR(375MHz,DMSO-d₆) δ-60.79,-60.95,-69.52--69.83(m),-70.02--70.34(m),-75.23--75.63(m),-79.84--80.24(m),-80.52--80.93(m),-110.55--111.07(m) ppm。MS(m/z)1294.30[M+H]⁺。

[1028] 实施例87.



[1029]



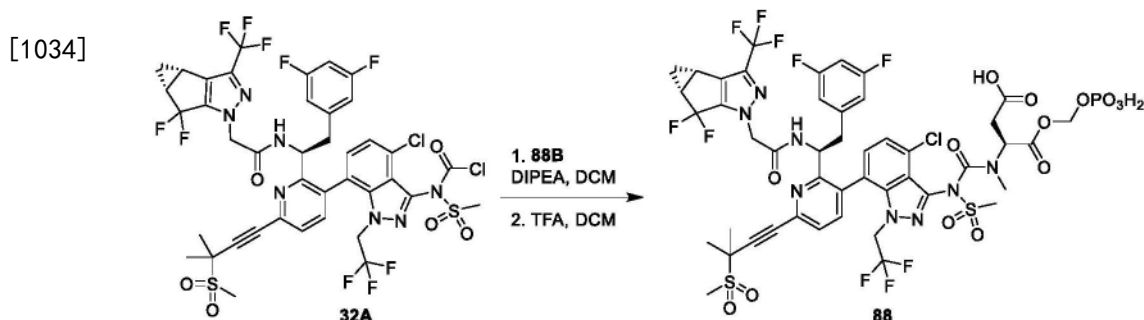
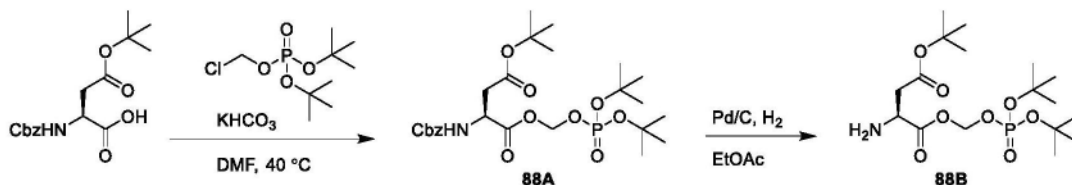
[1030] 5-(叔丁基)1-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)((苄氧基)羰基)-L-谷氨酸酯(87A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例84的84A的方法,利用(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧基)-5-氧戊酸代替N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸来制备标题化合物。MS(m/z)596.3[M+Na]⁺。

[1031] 5-(叔丁基)1-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)L-谷氨酸(87B)的合成:根据所

呈现的用于合成实施例84的84B的方法,利用87A代替84A来制备标题化合物。MS (m/z) 440.26[M+Na]⁺。

[1032] (S)-4-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)-5-氧代-5-((膦酰氧基)甲氧基)戊酸(87)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用87B代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.36(s), 7.98(s), 7.85-7.78(m), 7.63(s), 7.37(s), 7.05-6.95(m), 6.53(s), 6.41(s), 6.27(s), 5.61-5.51(m), 5.52-5.44(m), 4.95(d, J=16.5Hz), 4.73-4.60(m), 4.46(s), 4.10-3.94(m), 3.27(s), 2.87-2.79(m), 2.60(s), 2.21(s), 2.11(s), 1.97-1.89(m), 1.79-1.72(m), 1.57-1.47(m), 1.35(s), 1.28(s), 1.01-0.94(m) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.95, -69.31--69.59(m), -69.89, -75.26, -81.31, -81.99ppm。MS (m/z): 1265.20[M+H]⁺。

[1033] 实施例88.



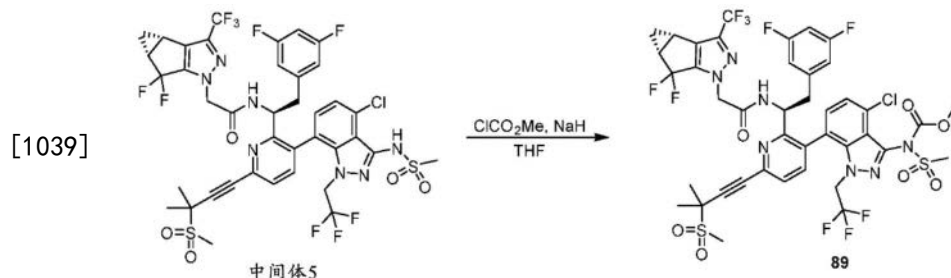
[1035] 4-(叔丁基)1-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)((苄氧基)羰基)-L-天冬氨酸酯(88A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例84的84A的方法,利用(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(叔丁氧基)-4-氧代丁酸代替N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸来制备标题化合物。MS (m/z) 582.20[M+Na]⁺。

[1036] 4-(叔丁基)1-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基)L-天冬氨酸(88B)的合成:根据所呈现的用于合成实施例84的84B的方法,利用88A代替84A来制备标题化合物。MS (m/z) 426.17[M+H]⁺。

[1037] (S)-3-(3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)-1-甲基-3-(甲磺酰基)脲基)-4-氧代-4-((膦酰氧基)甲氧基)丁酸(88)的合成:根据所呈现的用于合成实施例58的58的方法,利用88B代替叔丁基-L-丝氨酸来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.21-9.14(m), 7.88-7.75(m), 7.42-7.35(m),

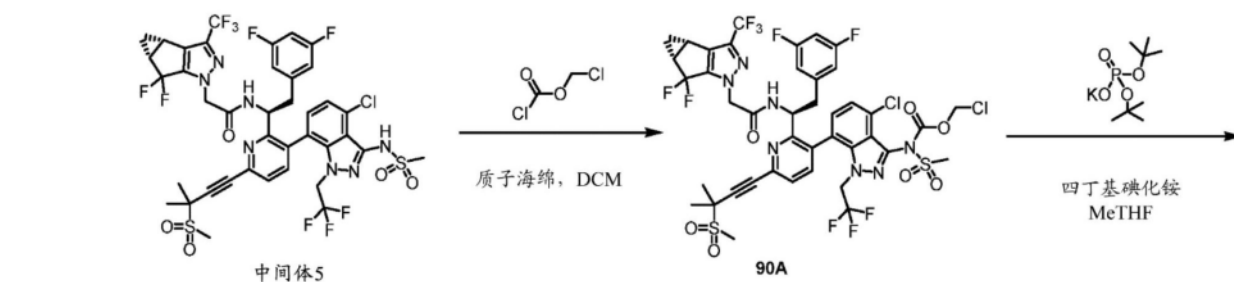
7.02 (s), 6.70 (s), 6.41-6.34 (m), 5.42 (s), 4.95 (s), 4.79-4.68 (m), 4.63-4.56 (m), 3.27 (s), 3.00 (s), 2.96-2.86 (m), 2.72 (s), 2.58 (s), 1.75 (s), 1.43-1.35 (m), 1.00 (s) ppm. ^{19}F NMR (375 MHz, DMSO- d_6) δ -60.56--61.22 (m), -60.93, -69.31--70.19 (m), -75.25, -75.26, -79.61--81.09 (m), -102.72--103.36 (m), -103.41--104.05 (m), -110.73 ppm. MS (m/z) 1250.98 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1038] 实施例89.



[1040] (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bs,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸甲酯(89)的合成:将中间体5(0.052mmol)悬浮于THF(2.5mL)中并用NaH(60%分散于矿物油中,1.0mmol)处理。在RT下搅拌10min后,加入氯甲酸甲酯(0.080mL)。在另外搅拌1h后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液猝灭。将混合物倒入水中并用DCM进行2x萃取。将合并的有机物经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将粗残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物89,作为阻转异构体的混合物。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.97-8.90 (m), 8.86-8.79 (m), 7.81-7.69 (m), 7.73-7.61 (m), 7.33-7.25 (m), 6.82-6.72 (m), 6.65-6.55 (m), 6.35-6.26 (m), 4.87-4.75 (m), 4.76-4.64 (m), 4.25-4.18 (m), 4.17-3.97 (m), 3.76 (d, $J=27.0\text{Hz}$), 3.62-3.52 (m), 3.55-3.50 (m), 3.26-3.21 (m), 3.25-3.20 (m), 3.13-3.02 (m), 3.02-2.80 (m), 2.54-2.46 (m), 2.04-1.97 (m), 1.90-1.78 (m), 1.46-1.33 (m), 1.32-1.20 (m), 1.11-1.02 (m), 0.99-0.85 (m) ppm. MS (m/z) 1027.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1041] 实施例90.

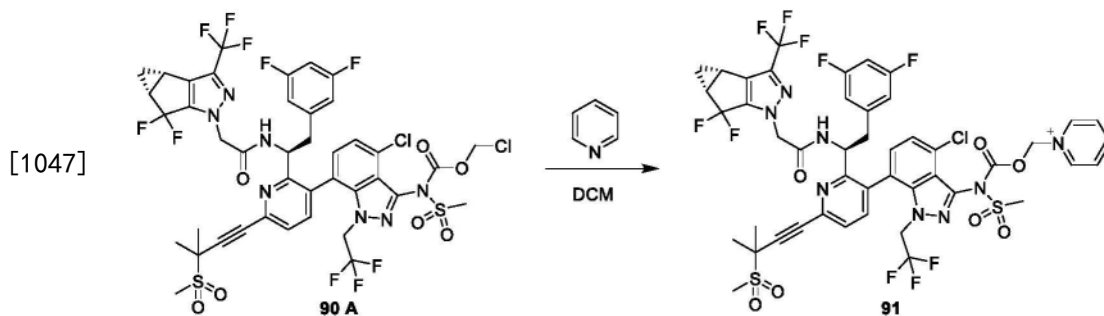


[1043] (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸氯甲酯(90A)的合成:在室温下向中间体5(0.103mmol)于DCM(5mL)中的溶液中加入氯甲酸氯甲酯(0.207mmol)和质子海绵(0.258mmol)。在搅拌过夜并除去溶剂后,将残留物通过硅胶色谱法纯化,得到标题化合物90A,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.62-7.42(m, 2H), 7.13(t, J=8.0Hz, 1H), 6.90(dd, J=27.0, 8.5Hz, 1H), 6.71-6.54(m, 1H), 6.36-6.11(m, 3H), 5.83-5.63(m, 2H), 5.28(s, 1H), 4.84(d, J=6.5Hz, 1H), 4.60-4.43(m, 1H), 3.96(d, J=7.9Hz, 1H), 3.56(d, J=9.2Hz, 3H), 3.17(d, J=1.1Hz, 3H), 2.91(dd, J=23.4, 7.4Hz, 2H), 2.47(d, J=2.7Hz, 2H), 1.84(d, J=1.4Hz, 6H), 1.75-1.56(m, 1H), 1.41(s, 1H), 1.25(dd, J=3.9, 1.6Hz, 3H), 0.91-0.81(m, 2H)。MS(m/z) 1061.052[M+H]⁺。

[1044] (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(90B)的合成:在室温下向90A(0.104mmol)于MeTHF(10mL)中的溶液中加入碘化四丁基铵(0.0104mmol)和磷酸二叔丁酯钾(0.156mmol)。将反应混合物加热至65℃持续3hrs,此后通过硅胶色谱法纯化混合物。合并含有产物的级分并浓缩,以得到标题化合物90B,作为阻转异构体的混合物。MS(m/z) 1234.51[M+H]⁺。

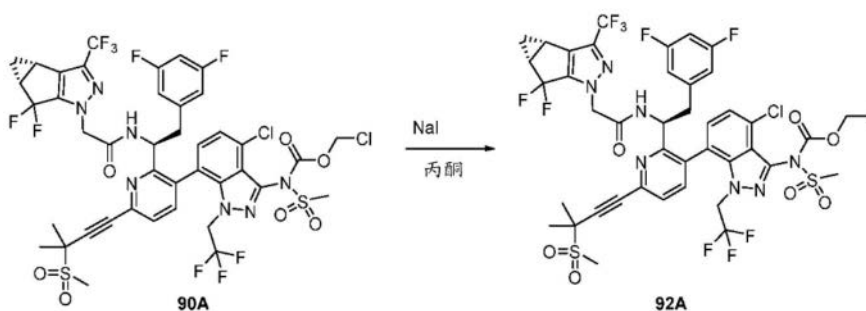
[1045] (膦酰氧基)甲基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(膦酰氧基)甲酯(90)的合成:将90B(0.035mmol)于MeCN(1mL)中、水(1mL)和AcOH(1mL)的溶液加热至45℃持续3hrs。将反应混合物减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物90,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.83(t, J=8.5Hz, 1H), 7.78-7.64(m, 5H), 7.38-7.22(m, 4H), 6.76(dt, J=7.7, 2.1Hz, 2H), 6.59(d, J=7.7Hz, 2H), 6.50(d, J=7.7Hz, 2H), 6.37-6.28(m, 4H), 5.73-5.54(m, 6H), 5.03(s, 1H), 4.83-4.75(m, 4H), 4.72-4.61(m, 4H), 4.14(s, 1H), 4.05(dd, J=16.0, 8.0Hz, 2H), 3.64-3.54(m, 7H), 3.22(d, J=0.8Hz, 7H), 3.10(d, J=7.8Hz, 2H), 3.02-2.92(m, 3H), 2.53-2.46(m, 4H), 1.81(d, J=1.3Hz, 13H), 1.45-1.36(m, 3H), 1.11-1.04(m, 3H)。MS(m/z) 1122.3[M+H]⁺。

[1046] 实施例91.

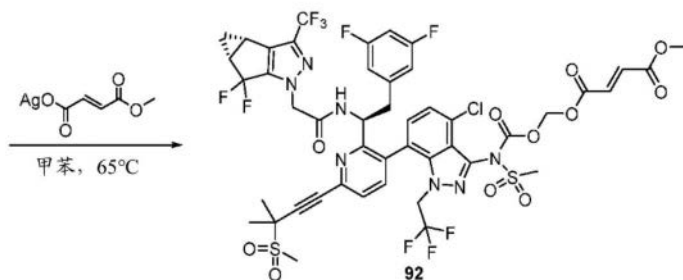


[1048] 1-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸酯)氧基)甲基)吡啶-1-ium(91)的合成:向90A(0.094mmol)于DCM(1mL)中的溶液中加入吡啶(0.377mmol,4当量)。反应完成后,减压除去溶剂,并将所得残留物通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以获得标题化合物91,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.18-9.10(m), 9.09-9.00(m), 8.98-8.86(m), 8.85-8.74(m), 8.29-8.09(m), 7.89-7.69(m), 7.33-7.25(m), 6.87-6.72(m), 6.72-6.65(m), 6.64-6.54(m), 6.44-6.22(m), 4.90-4.81(m), 4.82-4.71(m), 4.69-4.61(m), 4.11-3.98(m), 3.64(s), 3.60-3.54(m), 3.29-3.22(m), 3.21-2.89(m), 2.60-2.48(m), 1.87-1.81(m), 1.50-1.43(m) ppm。MS(m/z) 1103.20[M+H]⁺。

[1049] 实施例92.



[1050]

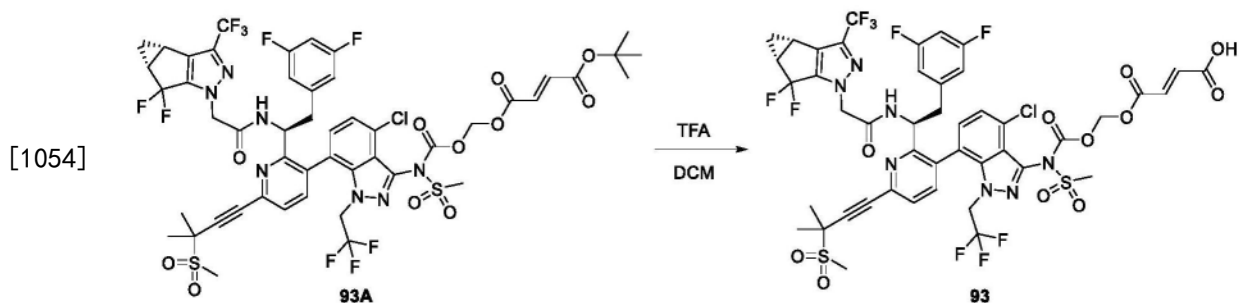


[1051] (4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸碘甲酯(92A)的合成:向90A(0.236mmol)于丙酮(0.5mL)中的溶液中加入碘化钠(0.943mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后过滤,真空浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯)以提供标题化合物92A。MS(m/z) 1152.22[M+H]⁺。

[1052] (((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸酯)氧基)甲基)富马酸甲酯(92)的合成:向92A(0.017mmol)于甲苯(1mL)中的溶液中加入(E)-((4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯酰基)氧基)银(0.030mmol)。将反应混合物在65°C下加热2小时。将粗混合物通过硅胶柱色谱法纯化(洗脱剂:己烷/乙酸乙酯),之后进行反相HPLC(洗脱剂:含有0.1%v/v TFA的水/乙腈)以得到标题化合物92,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.80-7.73(m), 7.74-7.65(m), 7.30-7.20(m), 6.91-6.70(m),

6.58(d), 6.55(d), 6.42-6.27(m), 5.96-5.86(m), 5.78(d), 4.76-4.61(m), 4.17-3.95(m), 3.81(s), 3.81(s), 3.57(s), 3.55(s), 3.24(s), 3.23(s), 3.11-3.02(m), 2.93(dd), 2.59-2.43(m), 1.82(s), 1.82(s), 1.48-1.35(m), 1.13-1.02(m) ppm. MS (m/z) 1155.1 [M+H]⁺.

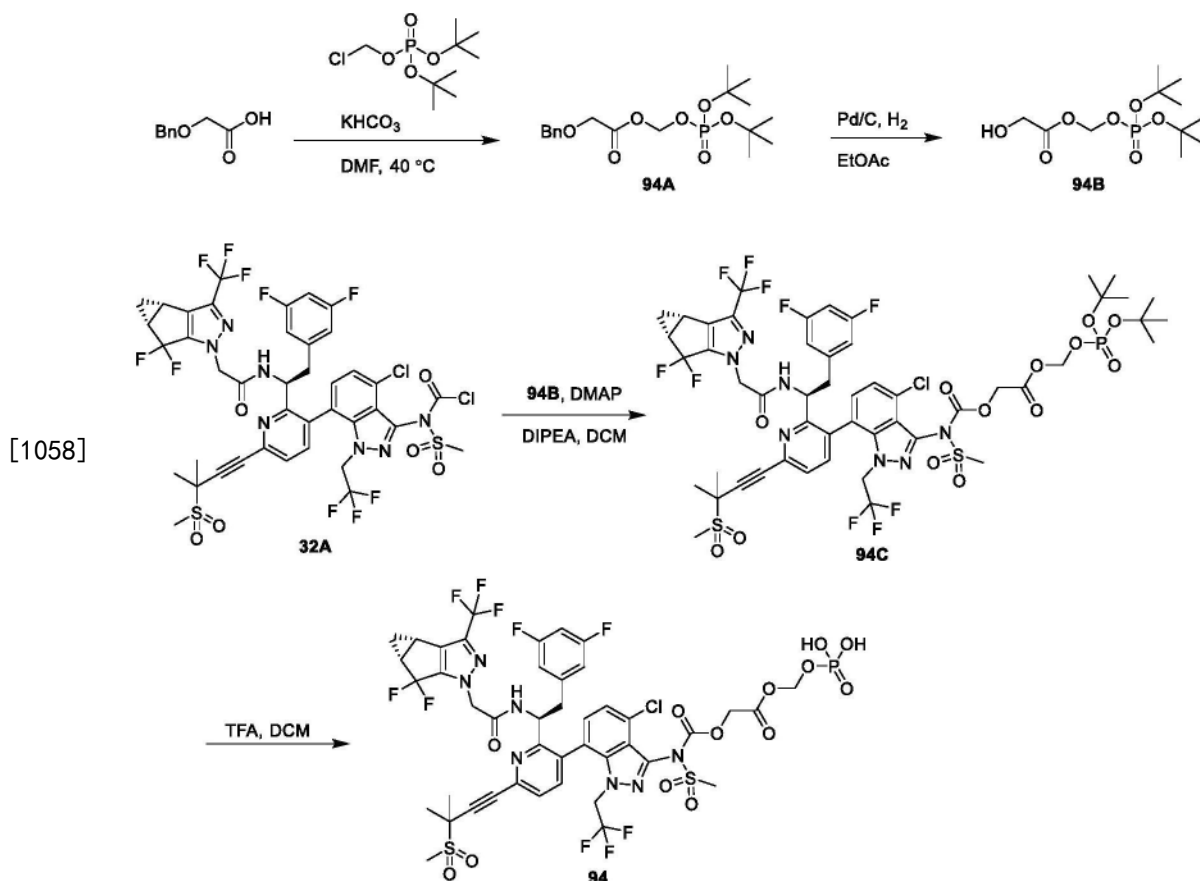
[1053] 实施例93.



[1055] (((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)甲基)富马酸叔丁酯(93A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例92的92的方法,利用(E)-((4-(叔丁氧基)-4-氧代丁-2-烯酰基)氧基)银代替(E)-((4-甲氧基-4-氧代丁-2-烯酰基)氧基)银来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS (m/z) 1196.21 [M+H]⁺.

[1056] (E)-4-((((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)甲氧基)-4-氧代丁-2-烯醇酸(93)的合成:将93A(0.018mmol)搅拌于TFA(1.5mL)中直到反应完成。将反应混合物浓缩并通过反相HPLC纯化(洗脱剂:含有0.1% v/v TFA的水/乙腈),以提供标题化合物93,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 87.75-7.55(m), 7.13(d), 6.93-6.92(m), 6.90-6.88(m), 6.71-6.62(m), 6.50(d), 6.28-6.23(m), 6.23-6.16(m), 6.04(d), 5.99-5.86(m), 5.75(d), 4.91-4.82(m), 4.77(d), 4.76-4.72(m), 4.64-4.46(m), 3.97(dp), 3.62(s), 3.59(s), 3.57(s), 3.21-3.16(m), 3.02-2.84(m), 1.88(s), 1.87(s), 1.87(s), 1.45(p), 1.21-1.09(m) ppm. MS (m/z) 1140.21 [M+H]⁺.

[1057] 实施例94.



[1059] 2-(苄氧基)乙酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(94A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例84的84A的方法,利用乙醇酸苄基醚代替N-((苄氧基)羰基)-N-甲基甘氨酸来制备标题化合物。MS(m/z) 411.09[M+Na]⁺。

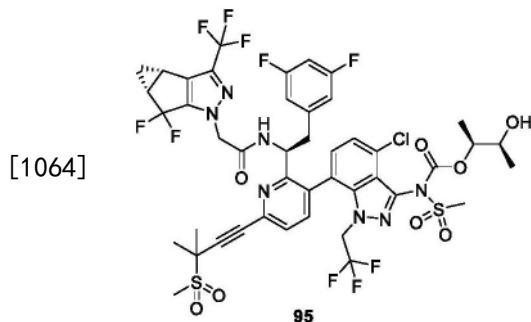
[1060] 2-羟基乙酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(94B)的合成:根据所呈现的用于合成实施例84的84B的方法,利用94A代替84A来制备标题化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.71(d,J=13.6Hz,2H),4.26(s,2H),1.51(s,18H)ppm。

[1061] 2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(94C)的合成:向32A(0.582mmol)于DCM(3mL)中的冰冷溶液中加入94B(1.16mmol,2当量),之后加入DMAP(0.466mmol,0.8当量)。然后滴加DIPEA(1.42mmol)。当反应完成时,将混合物在水(20mL)与EtOAc(20mL)之间分配。收集有机级分,并减压浓缩以得到标题化合物94C,该标题化合物无需纯化即可使用。

[1062] 2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙酸(磷酰氧基)甲酯(94)的合成:将94C(0.582mmol)用DCM(10mL)稀释。向该溶液中加入TFA(1mL)。当反应完成时,将混合物减压浓缩并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,以获得标题化合物94。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.30-9.16

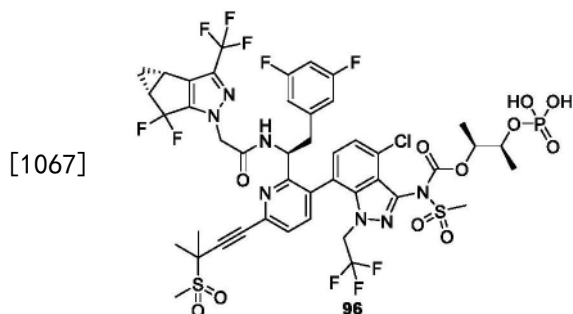
(m), 7.86-7.79(m), 7.82-7.71(m), 7.51-7.42(m), 7.36-7.22(m), 7.10-6.97(m), 6.56-6.44(m), 5.59-5.47(m), 5.01-4.90(m), 4.87(m), 4.82-4.69(m), 4.64(m), 4.29-4.08(m), 3.66(s), 3.27(s), 3.09-2.92(m), 2.63-2.52(m), 1.79-1.72(m), 1.39(m), 1.02-0.94(m) ppm. ^{19}F NMR (375MHz, DMSO- d_6) δ -60.60--61.03(m), -69.18--69.76(m), -75.51, -75.12--76.17(m), -79.62--81.04(m), -103.29, -103.96, -110.52--110.83(m), -110.71, -111.00ppm. MS (m/z) 1180.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1063] 实施例95.



[1065] (2S,3S)-3-羟基丁-2-基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸酯(95)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用(2S,3S)-丁烷-2,3-二醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.24-9.17(m), 8.01-7.71(m), 7.50-7.37(m), 7.36-7.24(m), 7.08-6.85(m), 6.52-6.41(m), 4.99-4.79(m), 4.83-4.50(m), 4.24-4.08(m), 4.10-3.94(m), 3.70-3.51(m), 3.30-3.24(m), 3.20-3.07(m), 3.09-2.90(m), 2.64-2.53(m), 1.78-1.72(m), 1.45-1.33(m), 1.17-1.09(m), 1.09-0.93(m), 0.94-0.81(m), 0.81-0.70(m), 0.58-0.51(m) ppm. ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -60.75--60.95(m), -69.41--69.73(m), -69.74--69.84(m), -75.08, -79.73--79.81(m), -79.93--80.02(m), -80.40--80.49(m), -80.60--80.69(m), -103.02--103.10(m), -103.22--103.30(m), -103.69--103.77(m), -103.90--103.98(m), -110.59--110.68(m), -110.69--110.81(m), -110.91--111.01(m) ppm. MS (m/z) 1084.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

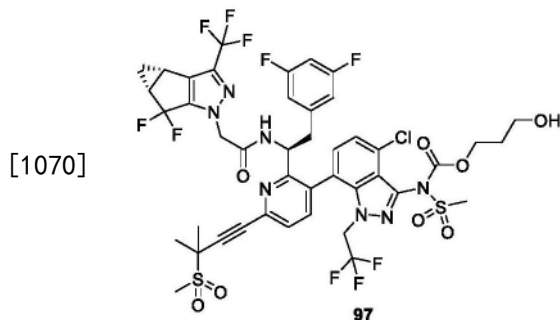
[1066] 实施例96.



[1068] (2S,3S)-3-(膦酰氧基)丁-2-基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙

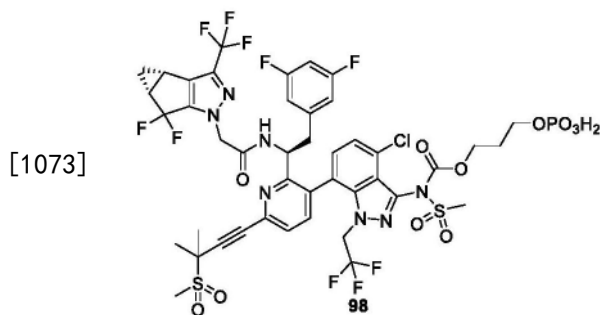
基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(96)的合成:根据所呈现的用于合成实施例33的方法,利用95代替32来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.24-9.14(m),7.89-7.78(m),7.82-7.71(m),7.49-7.38(m),7.14-6.97(m),6.92-6.85(m),6.53(s),6.53-6.40(m),5.05-4.95(m),4.96-4.81(m),4.80-4.65(m),4.66-4.53(m),4.25(s),3.69-3.58(m),2.97(s),1.79-1.71(m),1.43-1.35(m),1.21-1.08(m),0.98(s),0.95-0.88(m),0.73-0.66(m)ppm。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-60.77--60.86(m),-60.89--60.94(m),-69.38--69.50(m),-69.74--69.83(m),-73.95,-80.06,-80.69--80.76(m),-110.60--110.73(m)ppm。MS(m/z)1163.91[M+H]⁺。

[1069] 实施例97.



[1071] 3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸羟基丙酯(97)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用1,3-丙二醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.98-8.90(m,1H),7.90-7.67(m,4H),7.45-7.17(m,2H),6.85-6.71(m,1H),6.65-6.46(m,2H),6.32(s,3H),6.36-6.28(m,1H),4.94-4.56(m,6H),4.40-3.89(m,3H),3.62-3.52(m,3H),3.49-3.38(m,1H),3.32-3.19(m,8H),3.16-3.03(m,2H),3.02-2.90(m,1H),2.57-2.48(m,1H),1.96(s),1.87-1.71(m,12H),1.74-1.58(m,1H),1.49-1.39(m,2H),1.12-1.05(m)ppm。MS(m/z):1070.11[M+H]⁺。

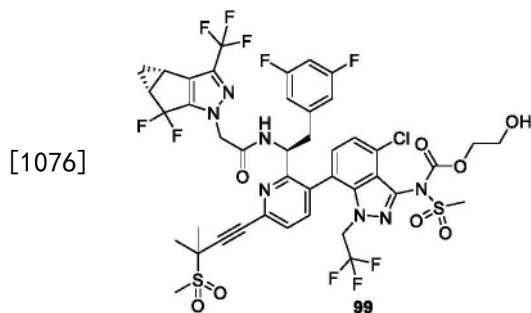
[1072] 实施例98.



[1074] 3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(膦酰氧基)丙酯(98)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用97代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.92-8.82

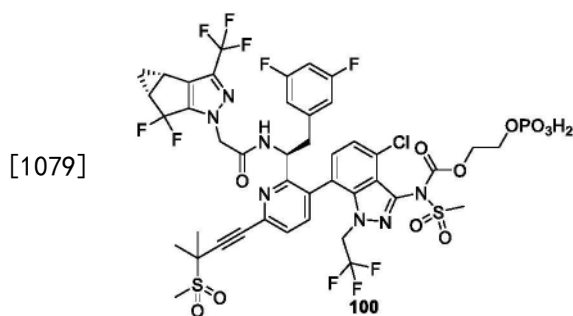
(m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.43-7.25 (m, 2H), 6.86-6.76 (m, 1H), 6.64-6.57 (m), 6.55-6.48 (m, 1H), 6.37-6.30 (m, 2H), 4.88-4.62 (m, 4H), 4.43-4.21 (m, 2H), 4.20-4.08 (m), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 8H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.31 (s), 1.13-1.04 (m, 1H) ppm. MS (m/z) 1150.14 [M+H]⁺.

[1075] 实施例99.



[1077] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸羟基乙酯(99)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用乙二醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.07-9.00 (m), 9.00-8.93 (m), 8.88-8.81 (m), 7.85-7.67 (m), 7.34-7.25 (m), 7.27-7.17 (m), 6.84-6.74 (m), 6.64-6.54 (m), 6.52-6.46 (m), 6.36-6.26 (m), 4.39-4.26 (m), 4.19-4.07 (m), 4.09-3.88 (m), 3.71-3.64 (m), 3.64-3.54 (m), 3.51-3.37 (m), 3.28-3.23 (m), 3.14-3.04 (m), 3.04-2.86 (m), 2.51 (s), 2.06 (s), 1.96 (s), 1.86-1.81 (m), 1.49-1.40 (m), 1.15-1.08 (m) ppm. MS (m/z) 1056.20 [M+H]⁺.

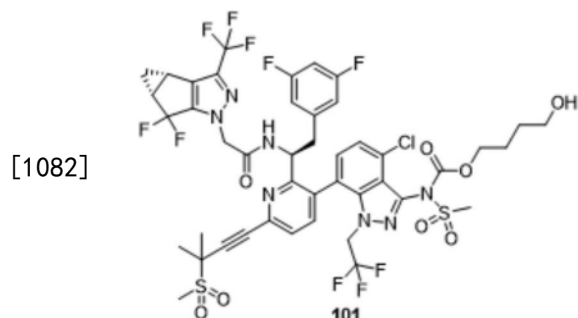
[1078] 实施例100.



[1080] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(膦酰氧基)乙酯(100)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用99代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.80-7.74 (m, 1H), 7.76-7.67 (m, 1H), 7.35-7.24 (m, 1H), 6.85-6.74 (m), 6.78 (s, 1H), 6.64-6.57 (m), 6.57-6.47 (m, 1H), 6.34 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.51-4.44 (m), 4.42-4.34 (m), 4.21-4.01 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.16-3.04 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.57-

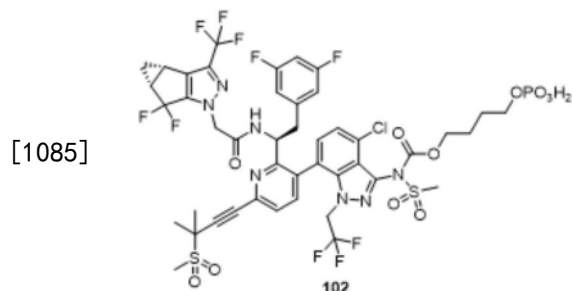
2.49 (m, 3H), 2.06 (s, 4H), 1.97 (s, 1H), 1.94-1.75 (m, 8H), 1.48-1.39 (m, 1H), 1.30-1.22 (m), 1.09 (s, 1H) ppm. MS (m/z) 1136.21 [M+H]⁺.

[1081] 实施例101.



[1083] 4-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸羟基丁酯(101)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用1,4-丁二醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.01-8.82(m), 7.90-7.67(m), 7.37-7.17(m), 6.84-6.74(m), 6.64-6.56(m), 6.56-6.46(m), 6.37-6.28(m), 4.87-4.74(m), 4.71-4.60(m), 4.32-4.11(m), 4.11-3.91(m), 3.61-3.53(m), 3.45-3.34(m), 3.28-3.22(m), 3.15-3.03(m), 3.03-2.91(m), 2.54-2.48(m), 1.84(s), 1.86-1.80(m), 1.66-1.51(m), 1.49-1.28(m), 1.09(s) ppm. MS (m/z) 1084.02 [M+H]⁺.

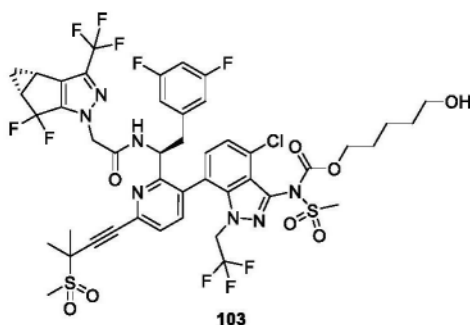
[1084] 实施例102.



[1086] 4-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(膦酰氧基)丁酯(102)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用101代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.90-8.83(m), 7.80-7.66(m), 7.34-7.24(m), 6.87-6.77(m), 6.64-6.58(m), 6.52-6.45(m), 6.33(d, J=7.6Hz), 4.87-4.73(m), 4.72-4.61(m), 4.32-4.12(m), 4.09-3.98(m), 3.91-3.78(m), 3.62-3.52(m), 3.28-3.22(m), 3.15-2.94(m), 2.57-2.50(m), 2.51(s), 1.96(s), 1.86-1.80(m), 1.66(d, J=7.8Hz), 1.63(s), 1.47(s), 1.48-1.41(m), 1.11(s), 1.06(s) ppm. MS (m/z): 1164.13 [M+H]⁺.

[1087] 实施例103.

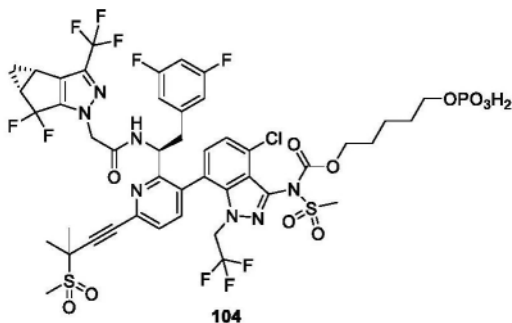
[1088]



[1089] 5-羟基戊烷基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸酯(103)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用1,5-戊二醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ (m), 8.91-8.80 (m), 7.81-7.67 (m), 7.43-7.17 (m), 6.84-6.76 (m), 6.65-6.53 (m), 6.53-6.46 (m), 6.37-6.28 (m), 4.83-4.69 (m), 4.27-4.20 (m), 4.15-3.93 (m), 3.62-3.52 (m), 3.46-3.35 (m), 3.25 (s), 3.15-3.05 (m), 3.03-2.92 (m), 2.51 (s), 1.84 (s), 1.86-1.80 (m), 1.56 (s), 1.47-1.35 (m), 1.19 (s), 1.08 (s) ppm。MS (m/z): 1098.03 [M+H]⁺。

[1090] 实施例104.

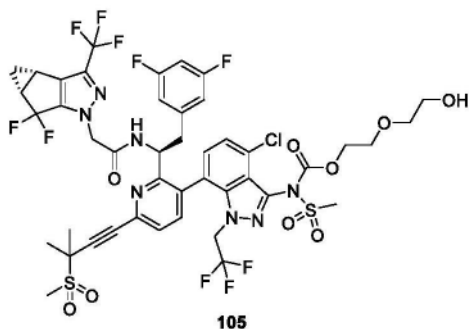
[1091]



[1092] 5-(膦酰氧基)戊烷基(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸酯(104)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用103代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.83-7.71 (m), 7.74-7.67 (m), 7.36-7.26 (m), 6.68-6.61 (m), 6.60-6.53 (m), 6.32 (s), 4.28-4.20 (m), 4.17-4.10 (m), 3.92-3.86 (m), 3.80-3.73 (m), 3.62-3.52 (m), 3.31 (s), 3.28-3.23 (m), 1.86-1.80 (m), 1.54 (s), 1.43 (s) ppm。MS (m/z): 1178.04 [M+H]⁺。

[1093] 实施例105.

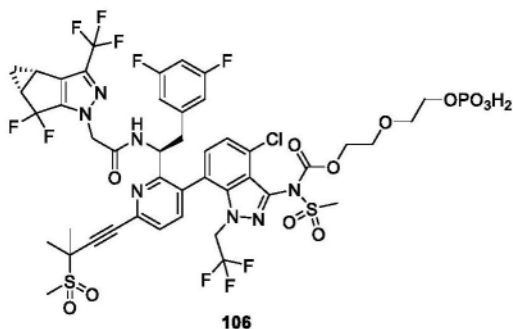
[1094]



[1095] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-羟基乙氧基)乙酯(105)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用2,2'-氧双(乙-1-醇)代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.92-8.79(m), 7.81-7.66(m), 7.42-7.26(m), 6.85-6.73(m), 6.64-6.55(m), 6.38-6.30(m), 4.88-4.81(m), 4.83-4.73(m), 4.74-4.62(m), 4.43-4.29(m), 4.19-4.02(m), 3.69-3.52(m), 3.54-3.45(m), 3.45-3.33(m), 3.28-3.22(m), 3.15-3.04(m), 3.03-2.90(m), 2.59-2.48(m), 1.86-1.80(m), 1.49-1.40(m), 1.14-1.02(m) ppm。MS (m/z) 1100.11 [M+H]⁺。

[1096] 实施例106.

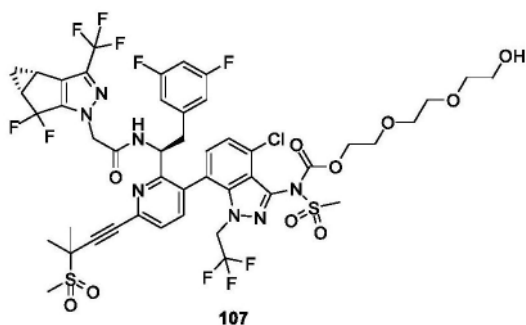
[1097]



[1098] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-(磷酸氧基)乙氧基)乙酯(106)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用105代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ8.90-8.79(m), 7.83-7.74(m), 7.75-7.66(m), 7.35-7.26(m), 6.85-6.73(m), 6.66-6.48(m), 6.38-6.30(m), 4.88-4.76(m), 4.77-4.63(m), 4.43-4.28(m), 4.20-3.95(m), 3.94-3.85(m), 3.64(s), 3.64-3.40(m), 3.28-3.18(m), 3.15-3.03(m), 3.04-2.90(m), 2.57-2.50(m), 2.51(s), 1.96(s), 1.86-1.80(m), 1.48-1.39(m), 1.38-1.29(m), 1.13-1.04(m) ppm。MS (m/z): 1180.12 [M+H]⁺。

[1099] 实施例107.

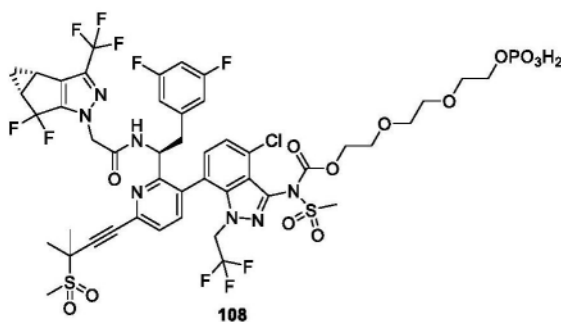
[1100]



[1101] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙酯(107)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙-1-醇)代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.92-8.81(m), 7.82-7.67(m), 7.42-7.27(m), 6.86-6.74(m), 6.65-6.48(m), 6.38-6.30(m), 4.88-4.81(m), 4.83-4.62(m), 4.45-4.35(m), 4.38-4.25(m), 4.20-3.97(m), 3.69-3.39(m), 3.42-3.35(m), 3.28-3.22(m), 3.16-3.04(m), 3.03-2.90(m), 2.56-2.48(m), 2.05(s), 1.86-1.80(m), 1.47-1.39(m), 1.11(s), 1.06(s) ppm。MS(m/z): 1166.30[M+H]⁺。

[1102] 实施例108.

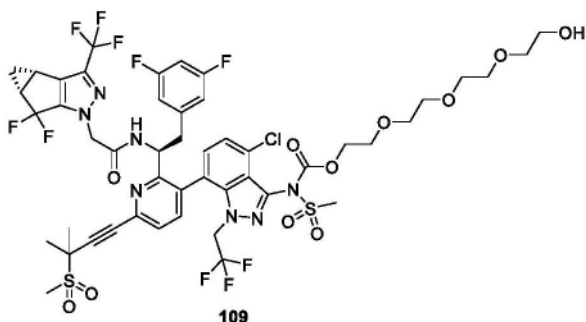
[1103]



[1104] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-(2-(膦酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(108)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用107代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.77(s), 7.74-7.67(m), 7.34-7.27(m), 6.34(s), 3.67(s), 3.64-3.54(m), 3.25(s), 1.96(s), 1.86-1.81(m) ppm。MS(m/z): 1224.17[M+H]⁺。

[1105] 实施例109.

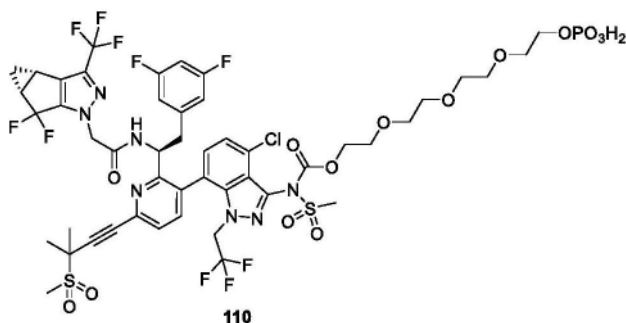
[1106]



[1107] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-(2-(2-羟基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(109)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用2,2'-(氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(乙烷-1-醇)代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ8.92-8.81(m), 7.82-7.67(m), 7.45-7.27(m), 6.86-6.74(m), 6.66-6.48(m), 6.38-6.30(m), 4.88-4.62(m), 4.55-4.48(m), 4.44-4.24(m), 4.20-3.99(m), 3.70-3.57(m), 3.62-3.52(m), 3.57-3.40(m), 3.43-3.33(m), 3.28-3.22(m), 3.15-3.04(m), 3.03-2.90(m), 2.56-2.49(m), 2.50(s), 1.86-1.80(m), 1.49-1.37(m), 1.11(s), 1.06(s) ppm。MS(m/z): 1188.18[M+H]⁺。

[1108] 实施例110.

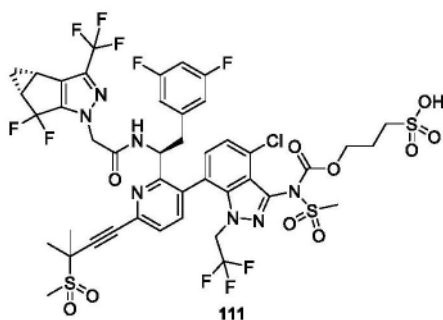
[1109]



[1110] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(2-(2-(2-(膦酰氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙酯(110)的合成:根据所呈现的用于合成实施例59的59A的方法,利用109代替58A来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.82-7.73(m), 7.74-7.67(m), 7.39-7.27(m), 6.68-6.57(m), 6.39-6.30(m), 4.88-4.73(m), 4.72-4.63(m), 4.38(s), 4.34-4.28(m), 4.14-4.02(m), 3.70(s), 3.67-3.49(m), 3.49(s), 3.50-3.41(m), 3.45-3.34(m), 3.33-3.23(m), 3.16-3.07(m), 3.04-2.93(m), 2.51(s), 1.86-1.80(m), 1.48-1.39(m), 1.11(s), 1.05(s) ppm。MS(m/z): 1268.18[M+H]⁺。

[1111] 实施例111.

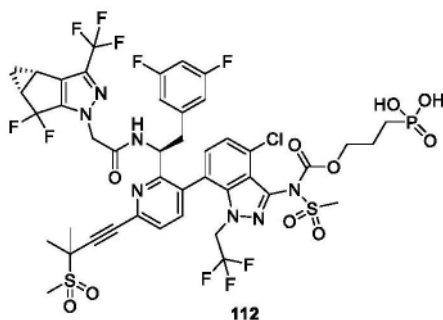
[1112]



[1113] 3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙烷-1-磺酸(111)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用3-羟基丙烷-1-磺酸代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.88-7.81 (m), 7.77-7.64 (m), 7.36-7.27 (m), 7.24-7.17 (m), 6.86-6.74 (m), 6.63-6.56 (m), 6.44-6.33 (m), 6.24-6.18 (m), 4.85-4.78 (m), 4.69-4.53 (m), 4.40-4.30 (m), 4.29-4.20 (m), 3.62-3.53 (m), 3.32-3.23 (m), 3.14-3.06 (m), 3.03-2.92 (m), 2.68 (s), 2.60-2.49 (m), 2.08-1.99 (m), 1.96 (s), 1.87-1.80 (m), 1.47-1.39 (m), 1.14-1.04 (m) ppm。MS (m/z) 1134.20 [M+H]⁺。

[1114] 实施例112.

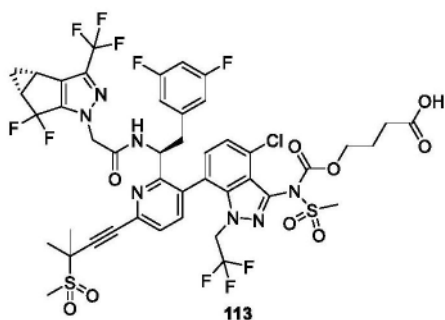
[1115]



[1116] (3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙基)磷酸(112)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(3-羟基丙基)磷酸二叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ9.12 (s), 7.86-7.79 (m), 7.76-7.69 (m), 7.36-7.29 (m), 6.85-6.76 (m), 6.60-6.53 (m), 6.41-6.34 (m), 3.96-3.89 (m), 3.54 (s), 3.26 (s), 3.05-2.95 (m), 2.54 (s), 1.96 (s), 1.87-1.81 (m), 1.49-1.42 (m), 1.08 (s) ppm。MS (m/z) 1135.20 [M+H]⁺。

[1117] 实施例113.

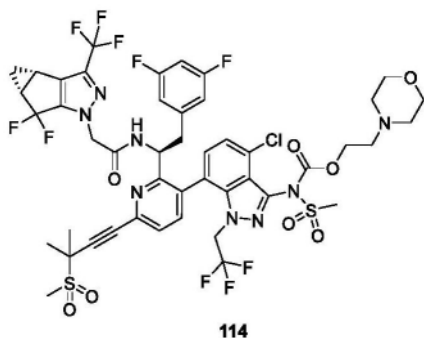
[1118]



[1119] 3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙烷-1-磺酸(113)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用4-羟基丁酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 8.91-8.84(m), 7.90-7.66(m), 7.45-7.26(m), 7.29-7.17(m), 6.86-6.74(m), 6.64-6.57(m), 6.43-6.28(m), 4.90-4.55(m), 4.36-4.08(m), 4.05-3.91(m), 3.62-3.53(m), 3.32-3.22(m), 3.19-2.91(m), 2.56-2.48(m), 2.18-1.92(m), 1.87-1.72(m), 1.73(s), 1.49-1.40(m), 1.13-1.03(m) ppm。MS(m/z) 1098.20[M+H]⁺。

[1120] 实施例114.

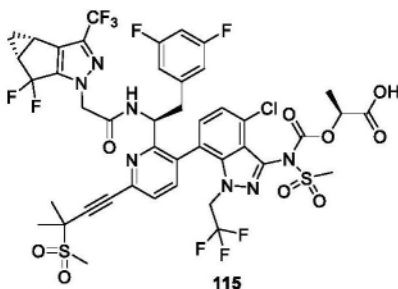
[1121]



[1122] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸吗啉乙酯(114)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94C的方法,利用2-吗啉代乙-1-醇代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.99(s), 7.86-7.65(m), 7.48-7.34(m), 7.10-6.98(m), 6.98-6.90(m), 6.50(s), 4.99-4.71(m), 4.62(s), 4.43(s), 3.63(s), 1.91(s), 1.80-1.70(m), 1.41(s), 1.24(s), 1.15(s), 0.98(s) ppm。MS(m/z) 1125.30[M+H]⁺。

[1123] 实施例115.

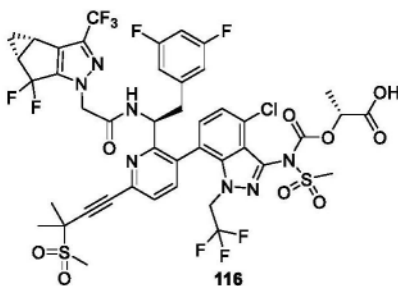
[1124]



[1125] (S)-2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙酸(115)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用叔丁基-L-乳酸酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.31-9.11 (m), 7.92-7.70 (m), 7.49-7.37 (m), 7.08-6.88 (m), 6.48 (ddd), 4.98-4.86 (m), 4.86-4.71 (m), 4.64 (ddt), 4.14-4.00 (m), 3.66 (d), 3.60 (s), 3.27 (d), 2.97 (dtt), 2.63-2.55 (m), 1.75 (d), 1.40 (p), 1.32 (d), 1.09 (s) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.86 (q), -69.23--70.01 (m), -75.12, -79.90 (dd), -80.28--81.10 (m), -102.90--103.44 (m), -103.90 (dd), -110.48--111.11 (m) ppm。MS (m/z) 1085.06 [M+H]⁺。

[1126] 实施例116.

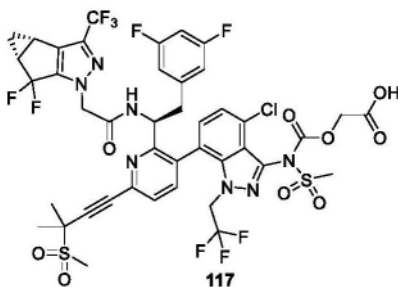
[1127]



[1128] (R)-2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙酸(116)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用叔丁基-D-乳酸酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.31-9.11 (m), 7.92-7.70 (m), 7.49-7.37 (m), 7.08-6.88 (m), 6.48 (ddd), 4.98-4.86 (m), 4.86-4.71 (m), 4.64 (ddt), 4.14-4.00 (m), 3.66 (d), 3.60 (s), 3.27 (d), 2.97 (dtt), 2.63-2.55 (m), 1.75 (d), 1.40 (p), 1.32 (d), 1.09 (d), 0.97 (q) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.86 (q), -69.23--70.01 (m), -75.12, -79.90 (dd), -80.28--81.10 (m), -102.90--103.44 (m), -103.90 (dd), -110.48--111.11 (m) ppm。MS (m/z) 1085.06 [M+H]⁺。

[1129] 实施例117.

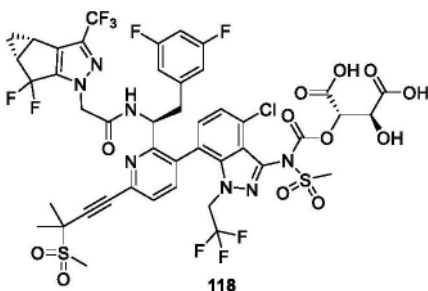
[1130]



[1131] 2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙酸(117)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用叔丁基-乙醇酸酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ13.28(s), 9.22(dd), 7.82(d), 7.82-7.72(m), 7.45(dd), 7.08-6.97(m), 6.56-6.44(m), 4.93-4.55(m), 4.16(ddt), 3.70-3.62(m), 3.50-3.45(m), 3.04(td), 2.94(d), 2.74(s), 2.58(ddd), 2.54(s), 1.75(d), 1.46-1.34(m), 0.98(ddd) ppm。¹⁹F NMR(375MHz, DMSO-d₆) δ-60.49--61.09(m), -69.18--69.84(m), -74.78, -79.61--81.04(m), -102.91--103.43(m), -103.96, -110.70(m) ppm。MS(m/z) 1071.03[M+H]⁺。

[1132] 实施例118.

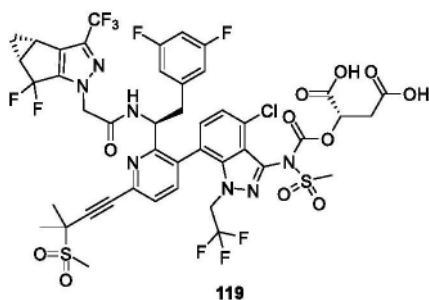
[1133]



[1134] (2S,3S)-2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)-3-羟基琥珀酸(118)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用D-酒石酸二叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.39-9.09(m), 7.84-7.71(m), 7.47-7.36(m), 7.02(qt), 6.58-6.41(m), 5.46-5.35(m), 5.26-5.17(m), 4.97-4.70(m), 3.76-3.68(m), 3.64(s), 3.56(d), 3.27(s), 3.13-2.90(m), 2.65-2.54(m), 1.75(t), 1.44-1.32(m), 1.00(s) ppm。¹⁹F NMR(375MHz, DMSO-d₆) δ-60.68--61.05(m), -69.14--69.82(m), -75.41, -75.43, -79.58--79.95(m), -80.25--80.63(m), -103.33, -103.62--104.12(m), -110.46--111.08(m) ppm。MS(m/z) 1144.293[M+H]⁺。

[1135] 实施例119.

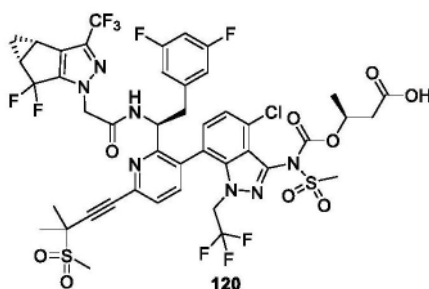
[1136]



[1137] (S)-2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰氧基)琥珀酸(119)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用L-苹果酸二叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.23 (dd, J=28.3, 7.8Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.42 (dd, J=7.7, 2.7Hz, 1H), 7.02 (dd, J=10.6, 7.5Hz, 2H), 6.94 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.50 (tdt, J=11.1, 7.9, 4.1Hz, 3H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.97-4.49 (m, 6H), 3.71-3.53 (m, 6H), 3.27 (s, 4H), 3.01 (td, J=12.7, 11.6, 5.6Hz, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.74 (d, J=2.1Hz, 8H), 1.52-1.27 (m, 1H), 1.00 (q, J=6.5, 6.0Hz, 1H) ppm。¹⁹F NMR (375MHz, DMSO-d₆) δ -60.82 (dd), -69.30--69.49 (m), -69.65 (t), -75.28, -79.81 (dd), -80.48 (dd), -103.22 (dd), -103.90 (dd), -110.63 (dt), -110.81 (dd) ppm。MS (m/z) 1129.085 [M+H]⁺。

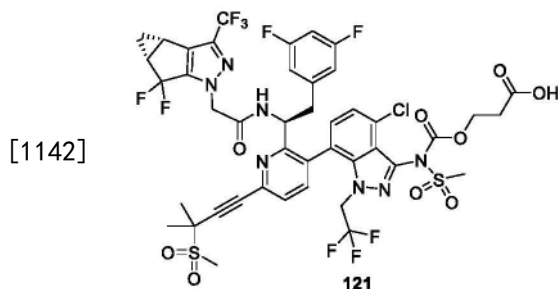
[1138] 实施例120.

[1139]



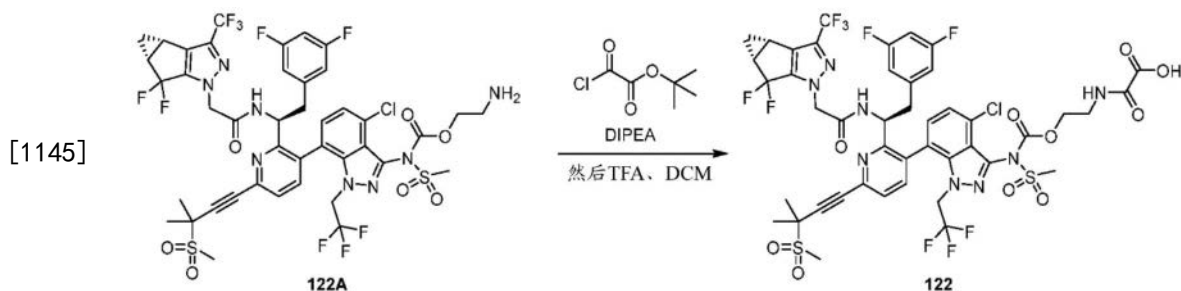
[1140] (S)-3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰氧基)丁酸(120)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(S)-3-羟基丁酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24-9.12 (m, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.53-7.26 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.51-6.44 (m, 3H), 6.45-6.34 (m, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.92-4.79 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.66-4.57 (m, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.65-3.51 (m, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 1.78-1.72 (m, 14H), 1.44-1.31 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.23-1.06 (m, 1H), 1.10-0.94 (m, 4H), 0.70-0.64 (m, 1H) ppm。MS (m/z) 1098.10 [M+H]⁺。

[1141] 实施例121.



[1143] 3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)丙酸(121)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用3-羟基丙酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.24-9.12(m), 7.87-7.72(m), 7.53-7.26(m), 7.08-6.99(m), 6.54(s), 6.51-6.44(m), 6.45-6.34(m), 5.12-5.05(m), 4.94(s), 4.92-4.79(m), 4.80-4.66(m), 4.66-4.57(m), 3.96(s), 3.65-3.51(m), 3.28(s), 3.05-2.90(m), 1.78-1.72(m), 1.44-1.31(m), 1.28-1.21(m), 1.23-1.06(m), 1.10-0.94(m), 0.70-0.64(m) ppm。MS (m/z) 1084.44 [M+H]⁺。

[1144] 实施例122.

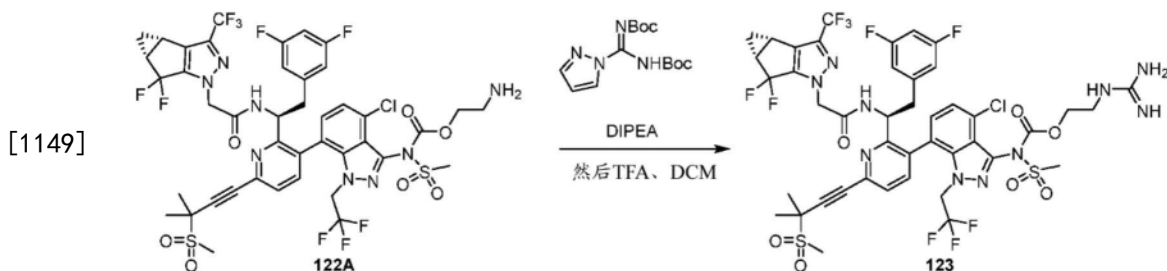


[1146] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸氨基乙酯(122A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用N-Boc-乙醇胺代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS (m/z) 1055.288 [M+H]⁺。

[1147] 2-((2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙酸(122)的合成:向122A(0.057mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中加入DIPEA(0.853mmol),之后加入叔丁基-2-氯-2-氧代乙酸酯(0.513mmol),并且将所得混合物搅拌10mins。然后加入三氟乙酸(6.530mmol),再搅拌10分钟,此时用1:1H₂O:MeCN(1mL)稀释反应体系。然后用DCM(15mL)将反应内容物转移到分液漏斗中,并用1M HCl(20mL)洗涤一次。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,减压浓缩并通过反相HPLC纯化。合并含有产物的级分并冻干,以得到标题化合物122,作为阻转异构体的混合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ9.05(d), 7.81(d), 7.76-7.53(m), 7.30(d), 6.90(d), 6.80(t), 6.53(d), 6.41(d), 4.45(s), 4.27(s), 4.04-3.93(m), 3.54(s), 3.25(s), 3.05-2.95(m),

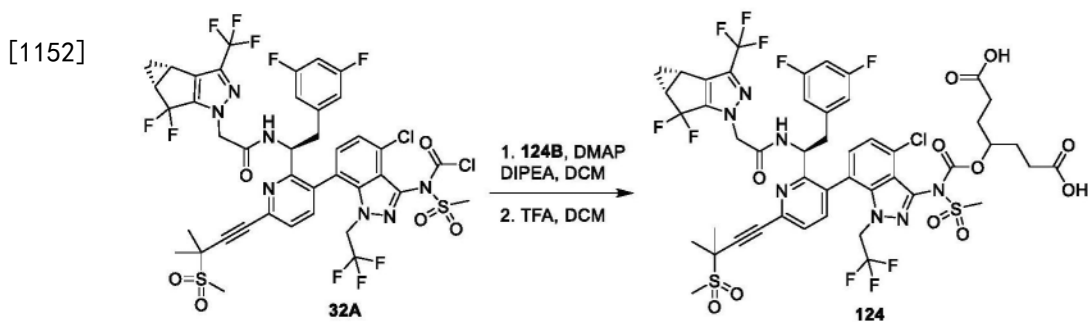
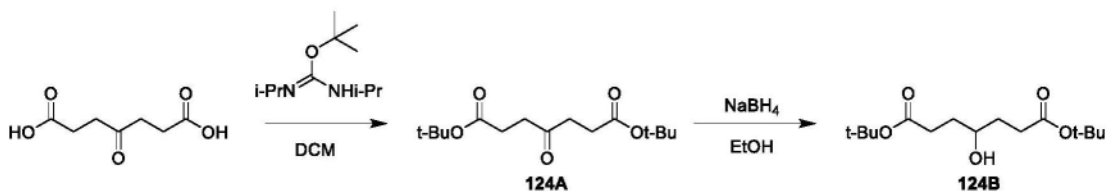
2.51(s), 2.26(t), 2.17-2.08(m), 1.84(s), 1.44(q), 1.07(s) ppm. MS (m/z) 1127.046 [M+H]⁺.

[1148] 实施例123.



[1150] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸胍基乙酯(123)的合成:根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法,利用122A代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹HNMR(400MHz,甲醇-d₄) δ9.38-9.31(m,1H), 7.95-7.84(m,1H), 7.81-7.69(m,1H), 7.45-7.38(m,1H), 7.35-7.26(m), 6.95-6.88(m,1H), 6.84-6.74(m,1H), 6.69-6.60(m), 6.37-6.29(m,3H), 4.99-4.89(m,1H), 4.83-4.67(m,2H), 4.67-4.58(m), 4.52-4.38(m,1H), 4.19-3.98(m,2H), 3.64-3.54(m,4H), 3.51-3.43(m), 3.33-3.22(m), 3.25(s,4H), 3.19-2.89(m,3H), 2.58-2.48(m,1H), 1.84(s,7H), 1.86-1.81(m,2H), 1.51-1.39(m,1H), 1.13-1.03(m) ppm. MS (m/z) 1097.30 [M+H]⁺.

[1151] 实施例124.

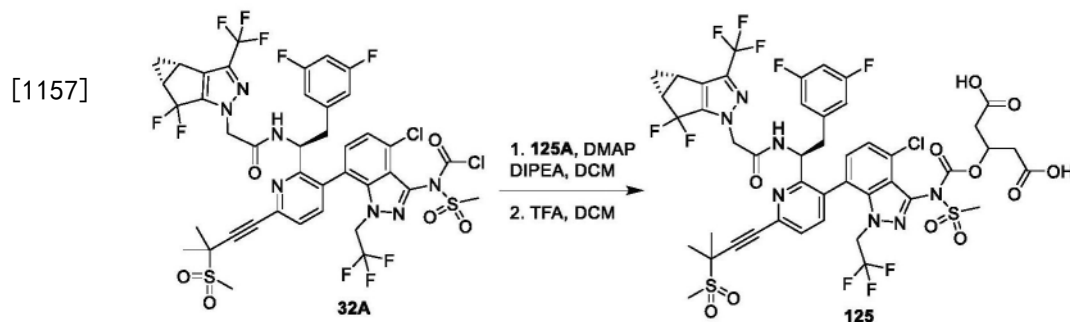
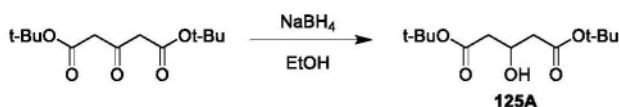


[1153] 4-氧代庚二酸二叔丁酯(124A)的合成:向4-氧代庚二酸(2.87mmol)于DCM(2mL)中的悬浮液中加入2-叔丁基-1,3-二异丙基脒(14.4mmol,5当量)。在反应完成后,过滤混合物并用20mL的DCM冲洗滤饼。减压浓缩母液,并且经由硅胶色谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩,以得到标题化合物124A。MS (m/z) 286.35 [M+H]⁺.

[1154] 4-羟基庚酸二叔丁酯(124B):在-10℃下向124A(1.22mmol)于EtOH(5mL)中的溶液滴加硼氢化钠(3.67mmol,3当量)。完成后,将反应体系减压浓缩,并将残留物在1M NaOH(5mL)水溶液与EtOAc(50mL)之间分配。收集有机级分,经Na₂SO₄干燥,并减压浓缩以得到标题化合物124B,该标题化合物无需纯化即可使用。MS (m/z) 311.20 [M+Na]⁺.

[1155] 4-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)庚二酸(124)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用124B代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.10(s),9.21(d),7.85-7.69(m),7.49-7.37(m),7.01(t),6.60-6.37(m),5.04-4.53(m),4.23-3.93(m),3.67-3.53(m),3.27(s),2.96(s),2.12(q),1.75(q),1.58(d),1.46-1.31(m)ppm。 ^{19}F NMR(375MHz,DMSO- d_6) δ 19F NMR(376MHz,DMSO- d_6) δ -60.76--60.87(m),-60.91,-69.48(d),-69.58(t),-69.86(t),-74.05,-110.63(d)ppm。MS(m/z)1169.93[M+H] $^+$ 。

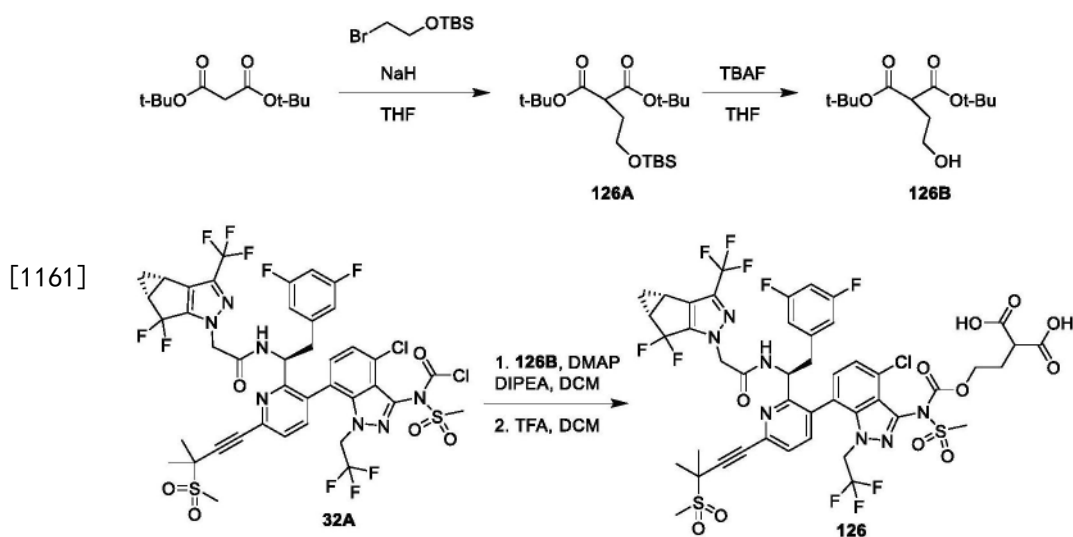
[1156] 实施例125.



[1158] 3-羟基戊酸二叔丁酯(125A)的合成:在-10℃下向3-氧代戊二酸二叔丁酯(1.35mmol)于EtOH(5mL)中的溶液滴加硼氢化钠(2.03mmol,1.5当量)。完成后,将反应体系减压浓缩,并将残留物在1M NaOH(5mL)水溶液与EtOAc(50mL)之间分配。收集有机级分,经 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩以得到标题化合物125A,该标题化合物无需纯化即可使用。MS(m/z)283.35[M+Na] $^+$ 。

[1159] 3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)戊二酸(125)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用125A代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.23-9.13(m),7.97-7.90(m),7.84-7.71(m),7.46-7.23(m),7.05-6.95(m),6.89-6.82(m),6.46(s),5.43-5.36(m),4.96-4.83(m),4.84-4.68(m),4.65-4.56(m),1.91(s),1.77-1.71(m),1.43-1.35(m),1.24(s),1.19-1.13(m),0.98(s),-0.06(s)。MS(m/z):1142.04[M+H] $^+$ 。

[1160] 实施例126.

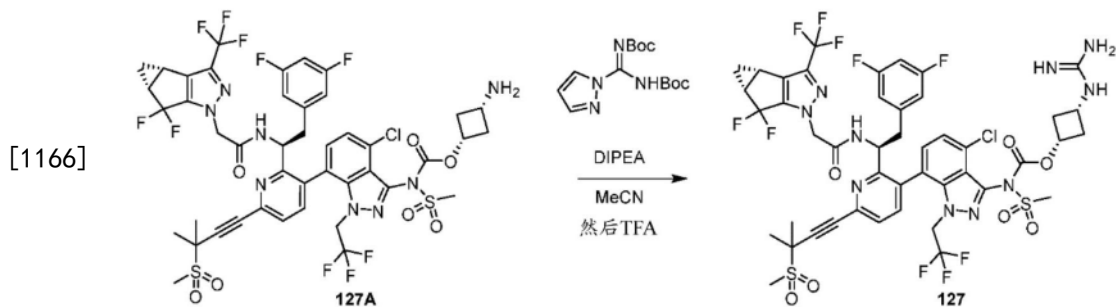


[1162] 2-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙基)丙二酸二叔丁酯 (126A) 的合成: 在 0°C 下向丙二酸二叔丁酯 (1.09mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中加入NaH (60%分散于矿物油中, 0.684mmol, 0.63当量) 并使混合物搅拌30mins。在该时间结束时, 加入2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (1.19mmol, 1.1当量), 并使混合物搅拌。当反应完成时, 将混合物在EtOAc (15mL) 与水 (15mL) 之间分配。将有机级分经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩并通过硅胶色谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩, 以得到标题化合物126A。MS (m/z) 411.61 [$\text{M}+\text{Na}$] $^{+}$ 。

[1163] 2-(2-羟基乙基)丙二酸二叔丁酯 (126B) 的合成: 向126A (0.317mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中加入TBAF (1M/THF溶液, 0.475mmol, 1.5当量)。当反应完成时, 将混合物在EtOAc (15mL) 与水 (15mL) 之间分配。将有机级分经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩并通过硅胶色谱法纯化。将含有产物的级分合并并浓缩, 以得到标题化合物126B。MS (m/z) 274.35 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

[1164] 2-(2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)丙二酸 (126) 的合成: 根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法, 利用126B代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.82 (s), 9.21 (dd), 7.86-7.71 (m), 7.47-7.25 (m), 7.07-6.97 (m), 6.70 (d), 6.48 (ddd), 4.87 (dd), 4.84-4.70 (m), 4.71-4.52 (m), 4.31-4.21 (m), 4.25-4.10 (m), 4.04 (dd), 3.60 (d), 3.27 (s), 3.22 (d), 3.14-2.87 (m), 2.58 (dt), 2.07-1.94 (m), 1.92 (q), 1.75 (d), 1.40 (q), 0.98 (d) ppm。 ^{19}F NMR (375MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.56--61.20 (m), -60.94, -69.21--69.80 (m), -79.45--80.07 (m), -80.41 (d), -103.10, -103.18 (d), -103.52--104.20 (m), -110.33--111.10 (m) ppm。MS (m/z) 1142.09 [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$ 。

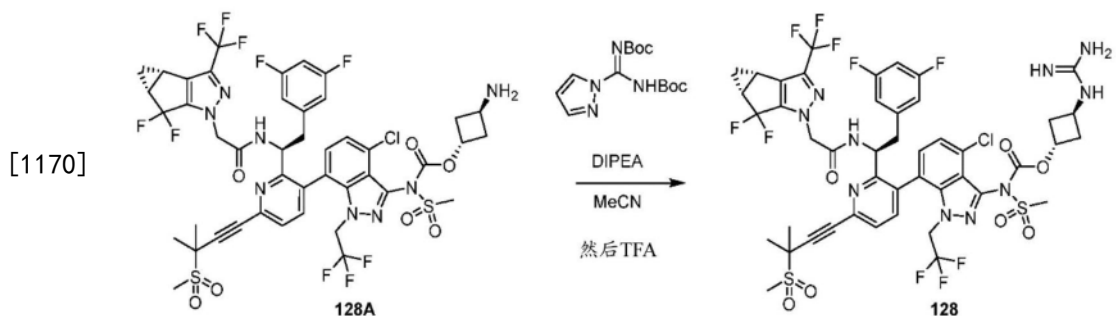
[1165] 实施例127.



[1167] 顺式-3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸氨基环丁酯(127A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(顺式-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS(m/z) 1081.13[M+H]⁺。

[1168] 顺式-3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸胍基环丁酯(127)的合成:根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法,利用127A代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.30-9.16(m), 7.93-7.72(m), 7.51-7.41(m), 7.09-6.95(m), 6.89(s), 6.71(s), 6.53(s), 6.46(s), 4.97-4.88(m), 4.86-4.72(m), 3.99(s), 2.00-1.89(m), 1.81(s), 1.75(s), 1.44-1.36(m), 1.34(s), 1.24(s), 0.97(s) ppm。MS(m/z): 1223.06[M+H]⁺。

[1169] 实施例128.

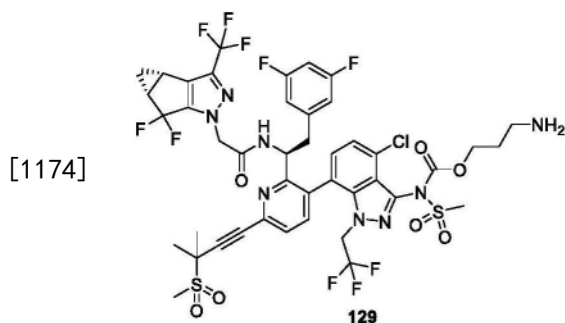


[1171] 反式-3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸氨基环丁酯(128A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(反式-3-羟基环丁基)氨基甲酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS(m/z) 1081.13[M+H]⁺。

[1172] 反式-3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸胍基环丁酯(128)的合成:根据所呈现的用于合成实施例8的8的方法,利用

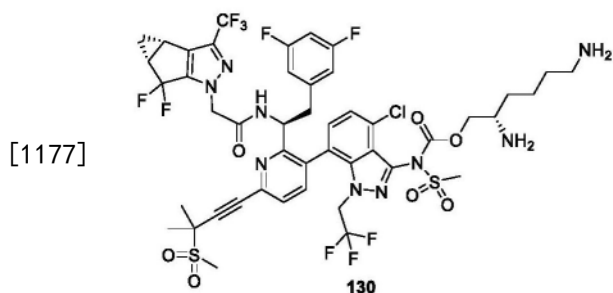
128A代替7来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.43-9.14 (m), 8.11-7.64 (m), 7.59-7.23 (m), 7.07-6.78 (m), 6.55-6.33 (m), 5.06-4.52 (m), 3.77-3.53 (m), 1.84-1.70 (m), 1.47-1.29 (m), 1.29-1.10 (m), 0.98 (s). MS (m/z) 1223.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1173] 实施例129.



[1175] 3-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸氨基丙酯(129)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用N-(3-羟基丙基)氨基甲酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.31-9.18 (m), 7.88-7.71 (m), 7.67 (s), 7.50-7.40 (m), 7.09-6.97 (m), 6.57-6.42 (m), 4.96-4.81 (m), 4.83-4.54 (m), 4.39-4.03 (m), 3.68-3.58 (m), 3.30-3.24 (m), 3.09-2.83 (m), 2.79-2.53 (m), 1.94-1.78 (m), 1.79-1.72 (m), 1.47-1.34 (m), 1.31-1.21 (m), 1.01-0.94 (m) ppm. ^{19}F NMR (375MHz, DMSO- d_6) δ -60.75--61.00 (m), -69.29--69.53 (m), -69.66--69.81 (m), -74.53, -74.50--74.62 (m), -79.76--79.91 (m), -80.43--80.59 (m), -103.08--103.18 (m), -103.27, -103.76--103.85 (m), -103.88--103.98 (m), -110.57--110.86 (m) ppm. MS (m/z) 1069.23 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

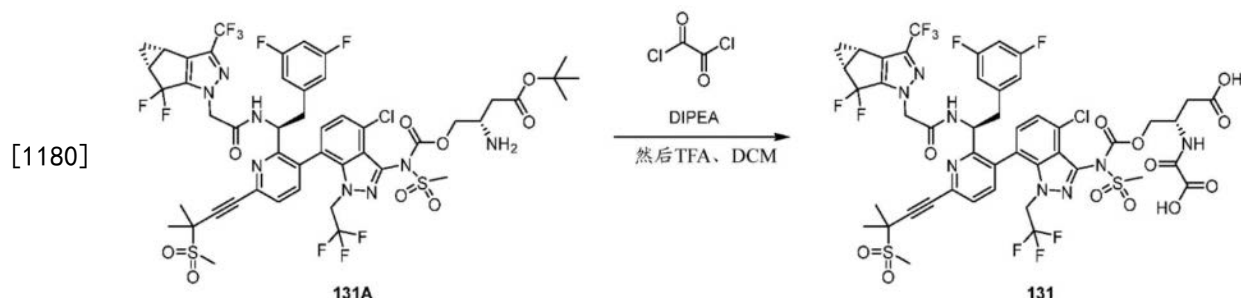
[1176] 实施例130.



[1178] (S)-2,6-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸二氨基己酯(130)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(6-羟基己烷-1,5-二基)(S)-二氨基甲酸二叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (d), 7.93 (t), 7.88-7.69 (m), 7.47 (t), 7.09-6.94 (m), 6.48 (h), 4.88 (dd), 4.75 (d), 4.71-4.55 (m), 4.38 (ddd), 4.01 (dd), 3.64 (d), 3.26 (s), 3.11-2.91 (m), 2.83-2.69 (m), 2.59 (ddd), 1.75 (s), 1.61-1.42 (m), 1.30

(hept), 0.99-0.91 (m) ppm。 ^{19}F NMR (375MHz, DMSO- d_6) δ -60.43--61.20 (m), -69.56 (dt), -74.51, -79.27--80.95 (m), -102.77--104.15 (m), -110.25--111.15 (m) ppm。MS (m/z) 1126.21 [M+H] $^{+}$ 。

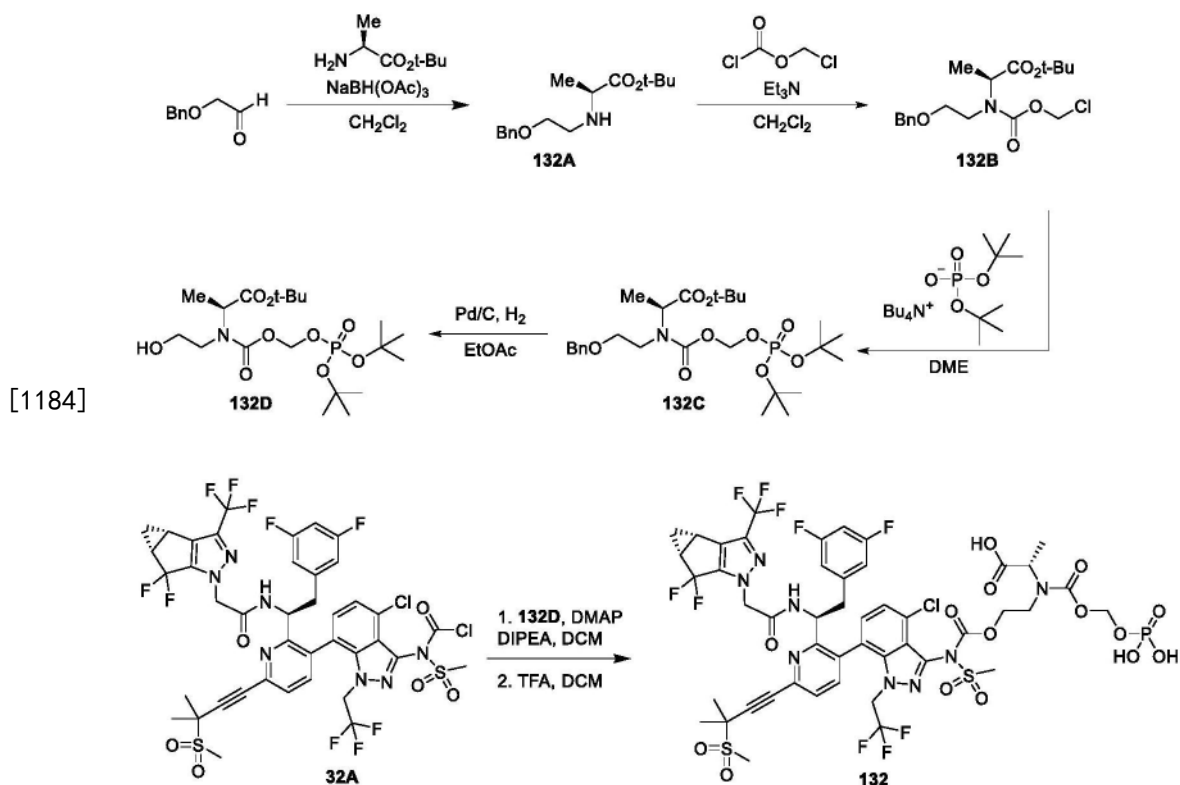
[1179] 实施例131.



[1181] (S)-2,6-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸二氨基己酯(131A)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-4-羟基丁酸叔丁酯代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。MS (m/z) 1169.59 [M+H] $^{+}$ 。

[1182] (S)-2,6-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸二氨基己酯(131):向131A(0.056mmol)于DCM(3mL)中的溶液中加入草酰氯(0.117mmol,2.1当量),之后加入DIPEA(0.222mmol,4当量)。当反应完成时,加入MeCN水溶液(1mL的1:1水:MeCN),之后加入TFA(2mL)。当反应完成时,将反应体系减压浓缩并通过反相HPLC纯化。将含有产物的级分合并并冻干,得到标题化合物131的阻转异构体混合物。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.25-9.14 (m), 9.05-8.97 (m), 8.78-8.59 (m), 7.98-7.87 (m), 7.85-7.69 (m), 7.45-7.32 (m), 7.32-7.18 (m), 7.14 (s), 7.08-6.98 (m), 6.98-6.86 (m), 6.80-6.73 (m), 6.70 (s), 6.62-6.47 (m), 4.91-4.62 (m), 4.67-4.49 (m), 4.40-4.33 (m), 4.31-4.14 (m), 3.27 (s), 3.13-2.95 (m), 2.65-2.55 (m), 2.44-2.34 (m), 1.79-1.72 (m), 1.46-1.33 (m), 1.03-0.91 (m), 0.86 (s) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ -60.80, -60.85--60.93 (m), -69.23--69.50 (m), -69.66--69.78 (m), -75.06, -79.72--79.86 (m), -80.39--80.54 (m), -103.28, -103.89--103.99 (m), -110.60--110.77 (m) ppm。MS (m/z) 1185.06 [M+H] $^{+}$ 。

[1183] 实施例132.



[1185] (2-(苄氧基)乙基)-L-丙氨酸叔丁酯(132A)的合成:向2-苄氧基乙醛(13mmol)于 CH_2Cl_2 (44mL)中的溶液中加入L-丙氨酸叔丁酯盐酸盐(7.2mmol),并将所得混合物在室温下搅拌,之后加入三乙酰氧基硼氢化钠(20mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物倒入冰水混合物中并用饱和 NaHCO_3 水溶液处理并用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法纯化(10%至50% EtOAc/己烷)。将含有产物的级分合并并冻干,以得到标题化合物132A。 $\text{MS}(\text{m/z})$ 280.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1186] N-(2-(苄氧基)乙基)-N-((氯甲氧基)羰基)-L-丙氨酸叔丁酯(132B)的合成:在0℃下向132A(7.2mmol)于 CH_2Cl_2 (24mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(18mmol)。然后加入氯乙基氯甲酸酯(9.5mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌并通过TLC和LCMS来监测。完成后,用 NH_4Cl 和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物132B,该标题化合物无需纯化即可直接用于后续反应中。 $\text{MS}(\text{m/z})$: 394.6 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

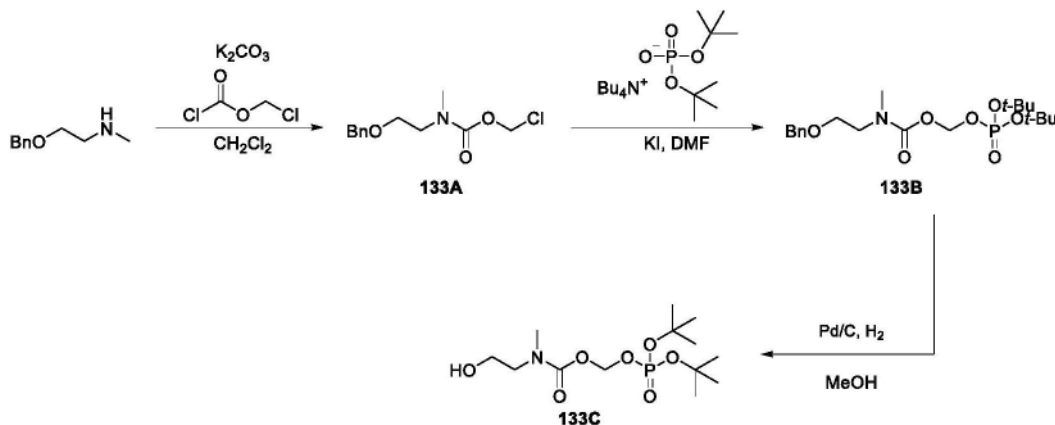
[1187] N-(2-(苄氧基)乙基)-N-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)-L-丙氨酸叔丁酯(132C):将132B(7.2mmol)溶解于二甲氧基乙烷(14mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(9.4mmol),并将混合物加热至80℃持续1h。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗物质溶解于EtOAc中并用水洗涤(3x)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(50%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物132C。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.39-7.29(m, 5H), 5.67-5.55(m, 2H), 4.53(s, 2H), 4.44-4.35(m, 1H), 3.72-3.58(m, 3H), 3.50-3.38(m, 1H), 1.51(s, 18H), 1.45(d, $J=2.3\text{Hz}$, 9H) ppm。

[1188] N-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)-N-(2-羟基乙基)-L-丙氨酸叔丁酯(132D)的合成:将132C(4.3mmol)溶解于EtOAc(22mL)中,然后加入钯碳(0.43mmol)。在氢气(1atm)下搅拌24h后,粗产物在通过硅藻土垫过滤后分离。浓缩后,将粗产物通过柱色谱

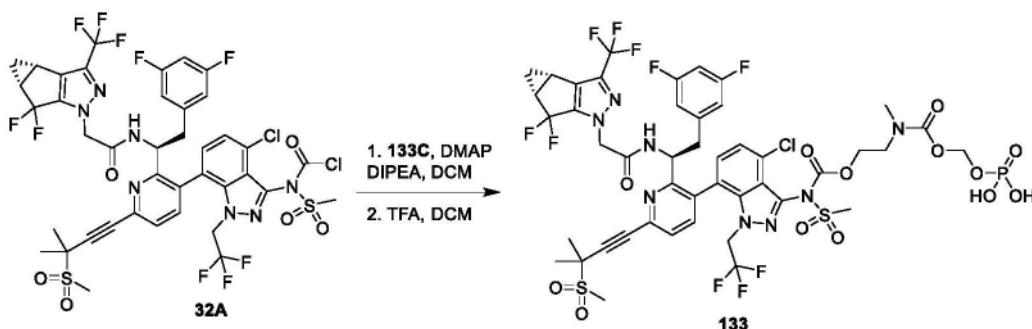
法纯化(50%至100% EtOAc/己烷),以得到标题化合物132D。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 5.70-5.57 (m, 2H), 4.45-4.26 (m, 1H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 1.53-1.46 (m, 30H) ppm。MS (m/z): 478.6 [M+Na]⁺。

[1189] N-(2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)-N-(((磷酰氧基)甲氧基)羰基)-L-丙氨酸(132)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用132D代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.44-8.93 (m), 8.06-7.65 (m), 7.45 (dd), 7.42-7.18 (m), 7.17-6.96 (m), 6.67-6.34 (m), 5.64-5.23 (m), 5.00-4.50 (m), 4.41-4.10 (m), 4.06-3.86 (m), 3.73 (d), 3.64 (s), 3.62-3.53 (m), 3.27 (d), 3.10-2.92 (m), 1.79-1.71 (m), 1.47-1.34 (m), 1.10 (d), 1.02-0.89 (m)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO) δ -60.73--61.03 (m), -67.38--71.36 (m), -79.13--80.81 (m), -102.75--104.07 (m), -109.93--111.49 (m)。MS (m/z) 1282.100 [M+H]⁺。

[1190] 实施例133.



[1191]



[1192] (2-(苄氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸氯甲酯(133A)的合成:在0℃下向2-(苄氧基)乙-1-胺(36.3mmol)于CH₂Cl₂(36mL)中的搅拌溶液中加入碳酸钾(72.6mmol)和氯甲酸氯甲酯(36.3mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌,并通过TLC和LCMS监测。完成后,用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至50% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物133A。MS (m/z): 257.81 [M+H]⁺。

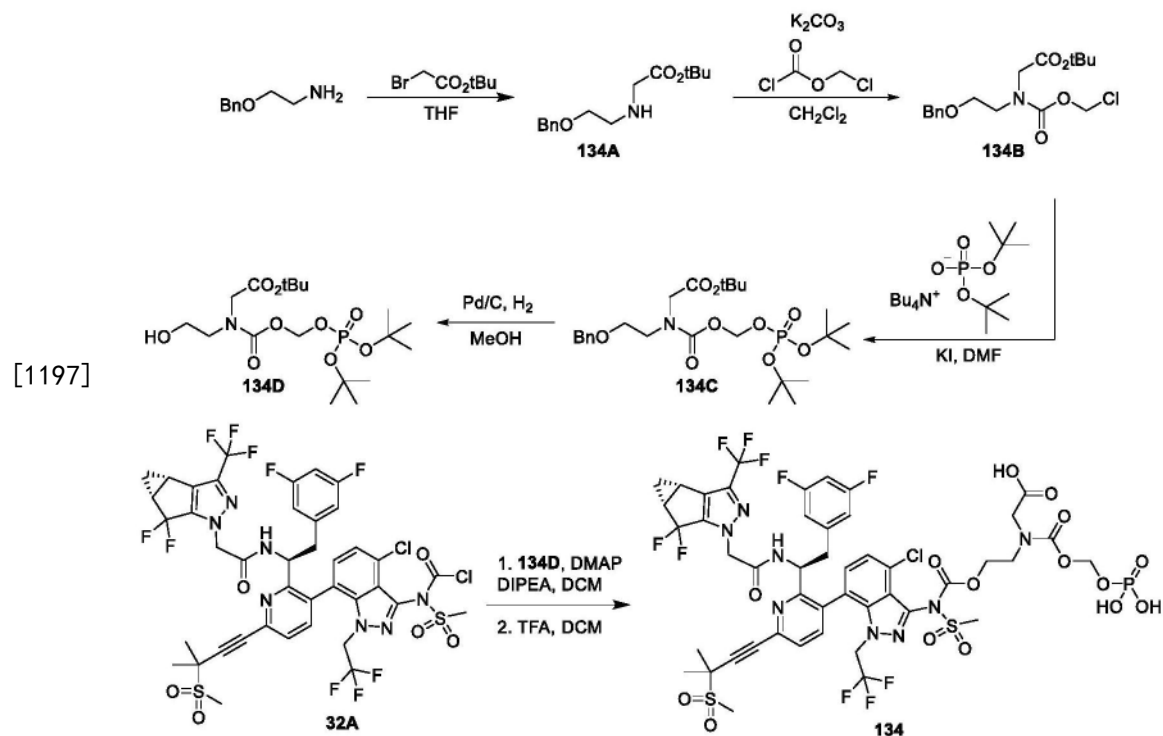
[1193] (2-(苄氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲酯(133B)的合

成:将133A(23.2mmol)溶解于DMF(60mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(25.6mmol)和碘化钾(27.9mmol),并将混合物加热至50℃持续12h。将混合物冷却至室温并用二氯乙烷稀释。将有机层用水(3x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物133B。MS(m/z):454.47[M+Na]⁺。

[1194] ((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基(2-羟乙基)(甲基)氨基甲酸(133C)的合成:将133B(32.8mmol)溶解于MeOH(48mL)中,并加入钨碳(0.1g,20%wt)。在60℃的氢气(50psi)下搅拌4h后,将粗物质在通过硅藻土垫过滤后分离。通过柱色谱(0%至10%甲醇/CH₂Cl₂)纯化产物,以得到标题化合物133C。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ 5.61(br d, J=15.2Hz, 2H), 3.70(m, 2H), 3.47(br d, J=4.41Hz, 2H), 3.01(q, J=14.19Hz, 3H), 1.48(18H)。MS(m/z):365.3[M+Na]⁺。

[1195] (2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸(磷酰氧基)甲酯(133)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用133C代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.23(q), 7.93-7.65(m), 7.51-7.39(m), 7.08-6.90(m), 6.58-6.40(m), 5.51-5.25(m), 5.02-4.50(m), 4.40-4.27(m), 4.24-3.94(m), 3.72-3.53(m), 3.38(d), 3.27(d), 3.22-2.93(m), 2.34(d), 1.75(s), 1.48-1.33(m), 0.97(s)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO) δ -60.06--61.78(m), -68.44--70.82(m), -79.37--81.32(m), -102.65--104.22(m), -110.22--111.16(m)。MS(m/z):1224.03[M+H]⁺。

[1196] 实施例134.



[1198] (2-(苄氧基)乙基)甘氨酸叔丁酯(134A):向2-(苄氧基)乙-1-胺(66.1mmol)于THF(60mL)中的搅拌溶液中滴加溴乙酸叔丁酯(33.1mmol)。将所得反应混合物在室温处搅拌

1h。完成后,将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释并用水萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(0%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物134A。

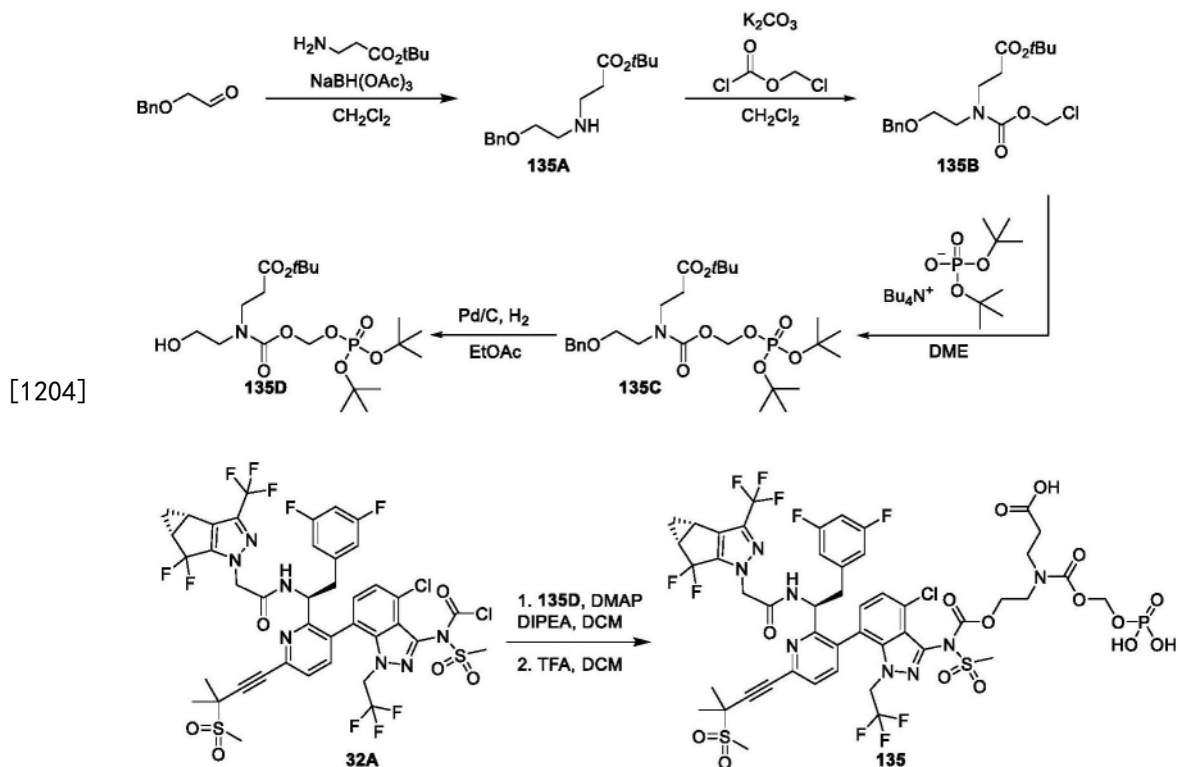
[1199] N-(2-(苄氧基)乙基)-N-((氯甲氧基)羰基)甘氨酸叔丁酯(134B)的合成:在 0°C 下向134A(15mmol)于 CH_2Cl_2 (24mL)中的搅拌溶液中加入碳酸钾(30mmol)和氯甲酸氯甲酯(15.0mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌,并通过TLC和LCMS监测。完成后,用 NH_4Cl 和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至50% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物134B。

[1200] N-(2-(苄氧基)乙基)-N-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)甘氨酸叔丁酯(134C)的合成:向134B(8.4mmol)于DMF(30mL)中的溶液中加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(9.2mmol)和碘化钾(10.1mmol),并将混合物加热至 50°C 持续12h。将混合物冷却至室温,并用 CH_2Cl_2 稀释。将有机层用水(3x)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物134C。

[1201] N-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)-N-(2-羟基乙基)甘氨酸叔丁酯(134D)的合成:向134C于MeOH(30mL)中的溶液中加入钯碳(0.1g, 20%wt)。在 60°C 的氢气(50psi)下搅拌4小时后,将粗物质在通过硅藻土垫过滤后分离。通过柱色谱(0%至10%甲醇/ CH_2Cl_2)纯化产物,以得到标题化合物134D。 ^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz): δ 5.61(dd, $J=16.1\text{Hz}$, 2H), 3.97(d, $J=7.28\text{Hz}$, 2H), 3.75(br d, $J=4.85\text{Hz}$, 2H), 3.54(m, 2H), 1.48(27H) ppm。MS(m/z): 464.2[M+Na]。

[1202] N-(2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b, 4, 4a, 5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)-N-(((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)甘氨酸叔丁酯(134)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用134D代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30-9.16(m), 7.88-7.80(m), 7.80-7.70(m), 7.51-7.39(m), 7.08-6.98(m), 6.84-6.75(m), 6.57-6.50(m), 6.51-6.39(m), 5.55-5.34(m), 5.01-4.90(m), 4.88-4.79(m), 4.77(s), 4.75-4.58(m), 4.36-4.26(m), 4.23(s), 3.84-3.74(m), 3.67-3.55(m), 3.54-3.45(m), 3.43(s), 3.41-3.32(m), 3.27(s), 3.10-2.91(m), 1.79-1.72(m), 1.42-1.35(m), 1.24(s), 0.98(s) ppm。 ^{19}F NMR(375MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -60.77--60.98(m), -69.22--69.39(m), -69.65--69.77(m), -74.81, -79.79, -79.99, -80.40--80.51(m), -103.30, -110.62--110.87(m) ppm。MS(m/z) 1267.23[M+H] $^+$ 。

[1203] 实施例135.



[1205] 3-((2-(苄氧基)乙基)氨基)丙酸叔丁酯(135A)的合成:向2-苄氧基乙醛(13mmol)于CH₂Cl₂(44mL)中的溶液中加入3-氨基丙酸叔丁酯(13mmol),并将所得混合物在室温下搅拌,之后加入三乙酰氧基硼氢化钠(20mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。完成后,将反应混合物倒入冰水混合物中并用饱和NaHCO₃水溶液处理并用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至50% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物135A。MS(m/z):280.24[M+H]⁺。

[1206] 3-((2-(苄氧基)乙基)((氯甲氧基)羰基)氨基)丙酸叔丁酯(135B)的合成:在0℃下向135A(6.3mmol)于CH₂Cl₂(63mL)中的搅拌溶液中加入三乙胺(16mmol)。然后加入氯甲基氯甲酸酯(8.3mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌并通过TLC和LCMS来监测。完成后,用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到标题化合物135B,该标题化合物无需纯化即可直接用于后续反应中。MS(m/z):394.01[M+Na]⁺。

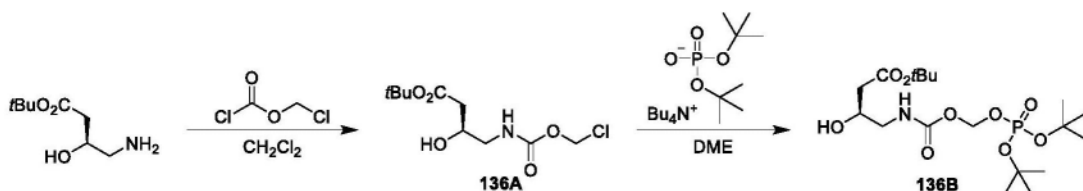
[1207] 3-((2-(苄氧基)乙基) (((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸叔丁酯(135C)的合成:将135B(6.3mmol)溶解于二甲氧基乙烷(12mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(13mmol),并将混合物加热至80℃持续1h。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗物质溶解于EtOAc中并用水洗涤(3x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法纯化(50%至100% EtOAc/己烷)。将含有产物的级分合并并减压浓缩,以得到标题化合物135C。MS(m/z):568.61[M+Na]⁺。

[1208] 3-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)(2-羟基乙基)氨基)丙酸叔丁酯(135D)的合成:将135C(4.8mmol)溶解于EtOAc(8mL)中,然后加入钯碳(0.31mmol)。在氢气(1atm)下搅拌1h后,将粗产物在通过硅藻土垫过滤后分离。浓缩后,将粗产物通过柱色谱法纯化(50%至100%EtOAc/己烷),得到标题化合物135D。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ5.63(dd,

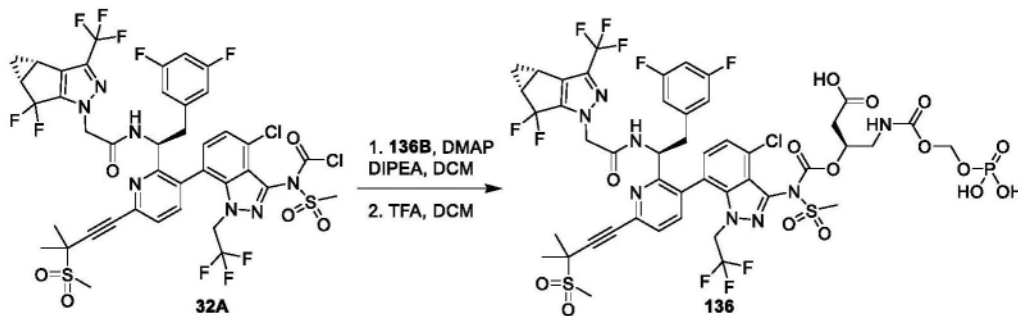
$J=14.3, 7.5\text{Hz}, 2\text{H}$), $3.79(\text{dt}, J=20.0, 5.2\text{Hz}, 2\text{H})$, $3.61(\text{q}, J=7.0\text{Hz}, 2\text{H})$, $3.51(\text{t}, J=5.2\text{Hz}, 2\text{H})$, $2.59(\text{dt}, J=9.4, 7.0\text{Hz}, 2\text{H})$, $1.51(\text{s}, 18\text{H})$, $1.46(\text{s}, 9\text{H})$ 。MS (m/z): $478.5[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

[1209] 3-((2-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)乙基)((磷酰氧基)甲氧基)羰基)氨基)丙酸(135)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用135D代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.26-9.15 (m), 9.04-8.96 (m), 7.98-7.71 (m), 7.49-7.25 (m), 7.09-6.86 (m), 6.56-6.44 (m), 5.50-5.33 (m), 4.94-4.56 (m), 4.41-4.17 (m), 4.12-4.01 (m), 3.64-3.56 (m), 3.42 (d), 3.27 (s), 3.09-2.86 (m), 2.43-2.21 (m), 1.75 (s), 1.48-1.33 (m), 0.98 (s) ppm。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO) δ -60.71--61.00 (m), -69.32--69.78 (m), -79.62--81.01 (m), -103.05--104.22 (m), -110.31--111.17 (m) ppm。MS (m/z): $1282.892[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1210] 实施例136.



[1211]



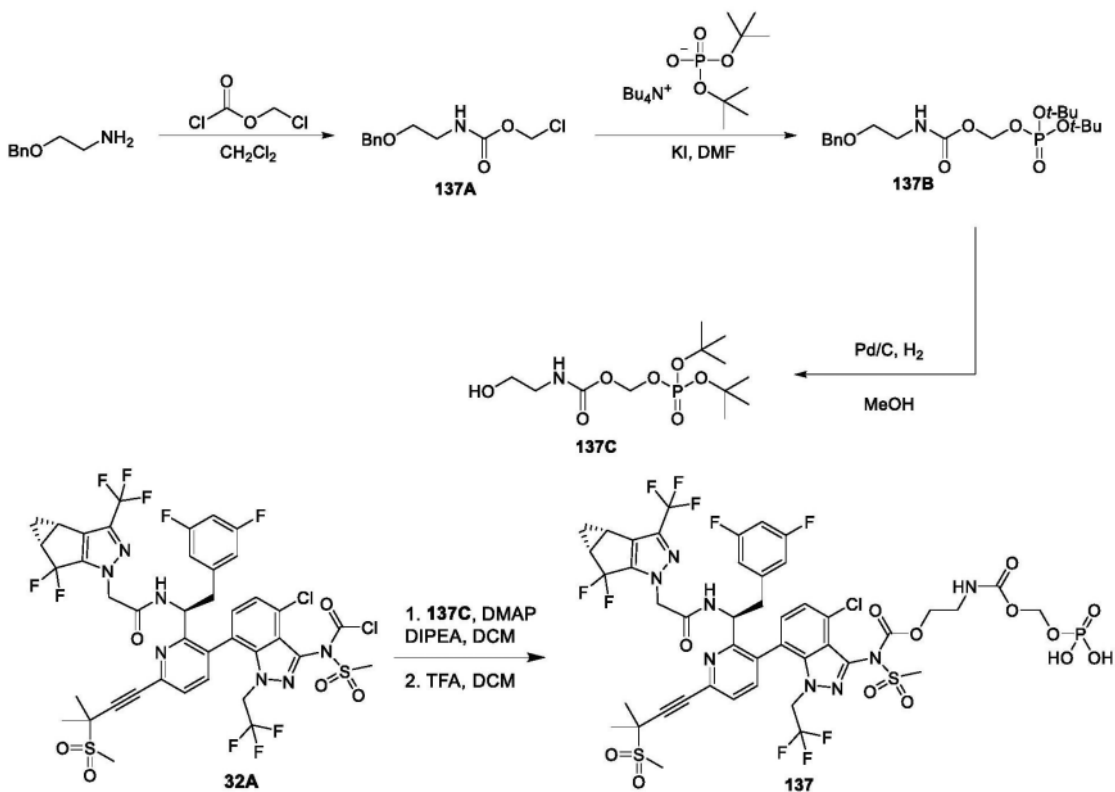
[1212] (S)-4-(((氯甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(136A)的合成:在室温下向(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯(28.5mmol)于 CH_2Cl_2 (50mL)中的搅拌溶液中加入质子海绵(85.6mmol)。然后加入氯乙基氯甲酸酯(31.3mmol),并将反应混合物在 0°C 下搅拌并通过TLC和LCMS来监测。完成后,用 NH_4Cl 和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。然后将粗混合物通过柱色谱法(10%至50% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物136A。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 5.74 (s, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.10-4.07 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm。

[1213] (S)-4-((((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(136B)的合成:将136A(3.74mmol)溶解于二甲氧基乙烷(50mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(5.60mmol),并将混合物加热至 85°C 持续25min。将混合物冷却至室温并浓缩。将粗物质溶解于EtOAc中并用水洗涤(3x)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法纯化(50%至100% EtOAc/己烷)。将含有产物的级分合并并减压浓缩,以得到标题化合物136B。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.50 (m, 1H), 5.42 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 2H), 4.92 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.85 (m, 1H), 3.02-3.98 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.14-

1.98 (m, 1H), 1.42-1.40 (m, 27H) ppm。

[1214] (S)-3-(((4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS, 4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酰)氧基)-4-(((磷酰氧基)甲氧基)羰基)氨基)丁酸(136)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的94的方法,利用136B代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.34-9.10 (m), 7.93-7.68 (m), 7.66-7.55 (m), 7.42 (dd), 7.14-6.84 (m), 6.67-6.42 (m), 5.47-5.30 (m), 5.27-5.11 (m), 5.00-4.50 (m), 4.32-3.99 (m), 3.57 (d), 3.36-3.22 (m), 3.11-2.92 (m), 1.75 (s), 1.48-1.31 (m), 0.98 (s)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO) δ -59.77--61.91 (m), -67.92--70.69 (m), -79.35--80.85 (m), -102.43--104.37 (m), -110.10--110.96 (m) ppm。MS (m/z): 1290.899 [M+Na]⁺。

[1215] 实施例137.



[1217] 2-(苄氧基)乙-1-胺(137A)的合成:在0℃下向2-(苄氧基)乙-1-胺(66.1mmol)于CH₂Cl₂(60mL)中的搅拌溶液中加入氯甲酸氯甲酯(66.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌,并通过TLC和LCMS监测。完成后,用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤反应混合物。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至50% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物137A。

[1218] (2-(苄氧基)乙基)氨基甲酸氯甲酯(137B)的合成:将137A(32.8mmol)溶解于DMF(80mL)中,然后加入磷酸二叔丁酯四丁基铵盐(39.4mmol)和碘化钾(36.1mmol),并将混合物加热至50℃持续12h。将混合物冷却至室温并用DCM稀释。将有机层用水(3x)、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗混合物通过柱色谱法(10%至100% EtOAc/己烷)纯化,以得到标题化合物137B。

[1219] ((二叔丁氧基磷酰基)氧基)甲基(2-羟乙基)氨基甲酸(137C)的合成:将137B(32.8mmol)溶解于MeOH(48mL)中,并加入钨碳(1.0g,20%wt)。在60℃的氢气(50psi)下搅拌4h后,将粗物质在通过硅藻土垫过滤后分离。通过柱色谱(0%至10%甲醇/CH₂Cl₂)纯化产物,以得到标题化合物137C。¹H NMR(DMSO-d₆ 400MHz): δ 7.49(t,J=5.66Hz,1H),5.41(d,J=11.92Hz,2H),4.66(t,J=5.54Hz,1H),3.39(q,J=6.16Hz,2H),3.01(m,2H),1.36-1.44(18H)。MS(m/z):350.2[M+Na]。

[1220] 2-(4-氯-7-(2-((S)-1-(2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-3-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基)(甲磺酰基)氨基甲酸(((磷酰氧基)甲氧基)羰基)氨基)乙酯(137)的合成:根据所呈现的用于合成实施例94的方法,利用137C代替94B来制备标题化合物的阻转异构体混合物。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.21(dd),7.93-7.66(m),7.56-7.21(m),7.11-6.87(m),6.66-6.27(m),5.61-5.20(m),5.00-4.44(m),4.36-3.94(m),3.72-3.53(m),3.30-3.13(m),3.10-2.93(m),1.74(d),1.44-1.34(m),0.97(s)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO) δ -59.94--62.13(m),-69.54(dt),-79.16--81.22(m),-102.43--104.68(m),-110.09--111.24(m)。MS(m/z):1231.923[M+Na]⁺。

[1221] 生物测定

[1222] 1.在模拟肠液中的溶解度

[1223] 对于溶解度测定,将大约1mg至10mg被测化合物加入1.7mL聚丙烯离心管中。然后将足量的禁食状态模拟肠液(FaSSIF)或进食状态模拟肠液(FeSSIF)加入每个试管中,以达到大约1mg/mL至20mg/mL的最终浓度。根据制造商说明书(目录号FFF02,Biorelevant,London,UK)制备FaSSIF和FeSSIF。首先将样品涡旋大约10秒,以使固体悬浮在溶液中,并立即置入设定为25℃和1400rpm的工作台小瓶混合器中。经过预定的温育时间后,从小瓶混合器中取出样品,并以15,000g离心。然后将上清液样品在UPLC小瓶中稀释,并在-20℃下储存直至分析。取样后,将试管涡旋大约10秒以重新悬浮任何固体,并在25℃和1400rpm下返回小瓶混合器,直到下一个预定时间点。在研究完成后,将样品从冰箱中取出,平衡至环境温度,并通过反相UPLC分析以确定上清液中的化合物在每个时间点的浓度。结果呈现于下表1的第二列中。

[1224] 2.动力学溶解度分析(CLND:化学发光总氮气测定)

[1225] 来自每个被测化合物的DMSO储备液的动力学溶解度:在具有0.45 μ M聚碳酸酯滤膜的Millipore溶解性滤板中,使用Hamilton Starlet液体处理,通过将3 μ L DMSO原液与297 μ L适当介质(0.1N HCL(Alfa Aesar部件号35644-K2)和1X PBS缓冲液(pH 7.4))混合,单独制备每种待测试化合物的10 μ M DMSO储备溶液的100倍稀释液。最终DMSO浓度为1.0%,并且最大理论化合物浓度为100 μ M(假设储备液浓度为10mM)。将滤板密封。在环境温度(21.7℃-23.8℃)处温育24小时后,将样品真空过滤并将滤液收集在96孔聚丙烯板中用于分析。将收集板密封用于分析。

[1226] 将滤液注入氮气检测器中以在Analiza自动发现工作站上进行定量。以 μ M为单位记录结果。

[1227] 使用跨越仪器的0.08 μ g/ml至4500 μ g/ml氮的动态范围的标准品校准检测器的等

摩尔氮响应。相对于该校准曲线定量滤液。针对DMSO和用于制备样品的培养基中存在的背景氮校正计算出的溶解度值。下表1的第三列中呈现的溶解度结果假定样品不含含氮杂质并且在测定条件下是稳定的。

[1228] 通过将50mL磷酸盐缓冲盐水溶液10X, PBS (Fisher Bioreagent 部件号BP399-500) 添加到约450mL HPLC级H₂O中来制备1X PBS缓冲液 (pH7.4)。然后将溶液的体积调节至500mL, 总稀释倍数为1:10, 并且最终PBS浓度为1X。测量最终溶液的pH并发现为7.4。

[1229] 3. 口服生物利用度PK样品

[1230] 经由管饲法在大鼠 (斯普拉格·道利) 和狗 (比格犬) 中施用口服剂量 (悬浮液和溶液溶媒) 的被测化合物。经由颈静脉将系列血液样品收集到预先冷冻的含有2mM敌敌畏 (终浓度) 的K₂EDTA中, 最长持续168h。在采集后30分钟内通过离心机 (3000rpm, 5℃下10分钟) 将全血处理成血浆。

[1231] 通过用乙腈直接沉淀蛋白质并用水进一步稀释, 之后注入Sciex API 5500LC/MS/MS系统以进行分析来分析血浆样品。使用5nM至10,000nM的标准范围来校准被测化合物的未知血浆样品浓度, 并使用1nM至10,000nM的标准范围来校准中间体5浓度。

[1232] AUC被计算为血浆浓度对从0h到无穷大的时间曲线下的面积。

[1233] 通过比较经由口服剂量的血浆浓度与经由IV剂量 (静脉内) 的血浆浓度来计算生物利用度 (F%)。F% = [(PO AUCinf · IV剂量) / (IV AUCinf · PO剂量)] · 100, 并在下表1的第四列和第五列中进行记录。被测化合物的血浆样品浓度低于定量限, 因此未记录在表1中。表1第四列和第五列中的记录值基于观察到的中间体5在血浆中的暴露量。

[1234] 悬浮液溶媒是0.5%高粘度羟丙基甲基纤维素和99.5%水, 最终pH值为2.0。所用的溶液溶媒是1) 5%乙醇、20%丙二醇和75%水和2) 30% 10mM HCl、5%乙醇、45%聚乙二醇300和20%丙二醇。

[1235] 表1.

[1236]

化合物	FaSSIF/FeSSIF 溶解度 ^a (μg/mL)	pH 2/pH 7 溶解度 (μM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (悬浮液)
中间体 5	4.0/4.2	0.11/0.32	24 ^b 、16 ^c	8
1	---	1/1	---	---
3	---	1/1	---	---
4	---	33/7	---	---
5	---	39/9	---	---
6	---	50/3	---	---
7	---	65/7	---	---
8	---	57/6	---	---
9	---	2/21	---	---

[1237]

化合物	FaSSiF/FeSSiF 溶 解度 ^a (μg/mL)	pH 2/pH 7 溶 解度 (μM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (悬浮液)
10	---	2/2	---	---
11	---	5/36	---	---
12	---	10/10	---	---
14	---	1/1	---	---
15	---	1/1	---	---
16	710/497	1/92	39 ^b	---
18	---	1/1	---	---
19	---	1/100	---	---
20	448/454	13/100	---	---
21	---	86/1	---	---
22	---	45/3	---	---
23	---	6/100	---	---
24	---	1/1	---	---
25	---	1/73	---	---
26	13/89	23/2	---	---
27	---	20/2	---	---
28	---	29/1	---	---
29	6/120	54/4	---	---
30	---	1/1	---	---
32	---	1/1	---	---
33	---	6/16	---	---
34	---	1/4	---	---
35	---	1/14	---	---
36	---	1/5	---	---
37	---	3/18	---	---
38	---	10/16	---	---
39	---	1/2	---	---
40	---	1/2	---	---
41	---	3/17	---	---
42	---	62/5	---	---
43	---	1/1	---	---
44	10/10	1/9	---	---
45	14/1	1/20	---	---
46	9/3	1/10	---	---
47	---	1/1	---	---
48	---	1/1	---	---
49	---	1/82	---	---
50	---	1/2	---	---
52	---	1/100	---	---
53	758/370	1/62	---	---
54	416/827	1/41	---	---
54-1	---	1/14	---	---
55	---	1/13	---	---
56	1082/1588	3/42	---	---

[1238]

化合物	FaSSiF/FeSSiF 溶 解度 ^a (μg/mL)	pH 2/pH 7 溶 解度 (μM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (悬浮液)
58	813/120	1/8	---	---
59	798/819	2/21	---	---
60	364/756	1/14	---	---
61	---	1/9	---	---
62	---	4/14	---	---
63	ND/135	---	---	---
65	---	1/52	---	---
66	425/140	1/10	---	---
67	536/707	2/79	---	---
68	700/246	1/18	23 ^b	---
69	1583/247	1/81	24 ^b	---
70	---	1/58	---	---
71	---	1/15	---	---
72	---	1/9	---	---
73	---	72/16	---	---
74	---	72/24	---	---
75	---	16/13	---	---
76	7/68	---	---	---
77	---	21/1	---	---
78	---	14/22	---	---
79	---	59/14	---	---
80	7550/1724	6/100	---	---
81	490/660	1/83	---	---
82	2677/1800	2/100	---	15
83	1950/500	1/61	31 ^b	---
84	154/2	5/16	---	---
85	---	5/65	---	---
86	2025/1469	1/100	---	14
87	>2480/299	1/18	---	---
88	841/589	1/15	---	---
89	---	3/3	---	---
90	2/3	1/48	---	---
91	---	50/10	---	---
93	---	1/22	---	---
94	481/189	<1/1	---	---
95	---	1/3	---	---
96	---	1/99	---	---
97	---	1/2	---	---
98	---	1/100	---	---
99	---	1/1	---	---
100	---	2/100	---	---
102	---	1/100	---	---
103	---	1/1	---	---
104	---	1/89	---	---

[1239]

化合物	FaSSIF/FeSSIF 溶 解度 ^a (μg/mL)	pH 2/pH 7 溶 解度 (μM)	狗 F% (溶液)	狗 F% (悬浮液)
106	---	4/100	---	---
107	---	4/1	---	---
108	---	1/100	---	---
110	---	1/100	---	---
111	---	33/42	---	---
112	778/1253	1/77	---	---
113	5/8	1/5	---	---
114	---	24/1	---	---
115	---	1/1	---	---
116	---	1/1	---	---
117	---	9/10	---	---
118	---	1/1	---	---
119	---	1/1	---	---
120	---	1/9	---	---
121	---	1/21	---	---
122	7/162	1/16	---	---
123	120/153	78/71	4 ^b	---
124	---	2/83	---	---
125	617/42	14/68	---	---
126	21/218	1/5	---	---
127	---	8/1	---	---
128	---	5/1	---	---
129	---	54/7	---	---
131	816/427	1/73	---	---
132	1626/1249	1/79	---	---
133	194/131	1/81	26 ^b	---
134	2640/7990	1/100	30 ^b	---
135	1290/1239	1/100	---	---
136	1490/2910	3/57	---	---
137	950/390	1/85	25 ^b	---

[1240] a. FeSSIF = 进食状态模拟肠液; FaSSIF = 禁食状态模拟肠液。

[1241] b. 溶媒为30% 10mM HCL、5%乙醇、45%聚乙二醇300和20%丙二醇。

[1242] c. 溶媒为5%乙醇、20%丙二醇和75%水。

[1243] 所有参考文献, 包括出版物、专利和专利文献均以引用方式并入本文, 如同以引用方式单独并入。本公开提供了对各种实施方案和技术的参考。然而, 应当理解, 可在保持在本公开的精神和范围内的同时进行许多变化和修改。通过理解其被认为是所要求保护的主题的例证来进行描述, 并且不旨在将所附权利要求限制于所例示的具体实施方案。