



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 111801320 A

(43) 申请公布日 2020.10.20

(21) 申请号 201980015896.1

艾哈迈德·阿布迪·萨玛塔

(22) 申请日 2019.01.08

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(30) 优先权数据

62/615,857 2018.01.10 US

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2020.08.27

(51) Int. Cl.

C07D 295/155 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/012704 2019.01.08

C07D 211/46 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/139902 EN 2019.07.18

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

(71) 申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 约瑟夫·罗伯特·平奇曼 黄琴华

凯文·杜安·邦克

拉凯什·库马尔·西特

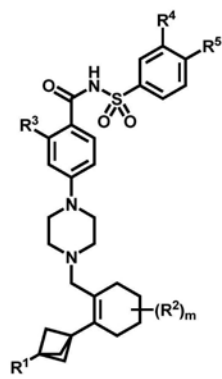
权利要求书12页 说明书114页 附图33页

(54) 发明名称

苯甲酰胺化合物

(57) 摘要

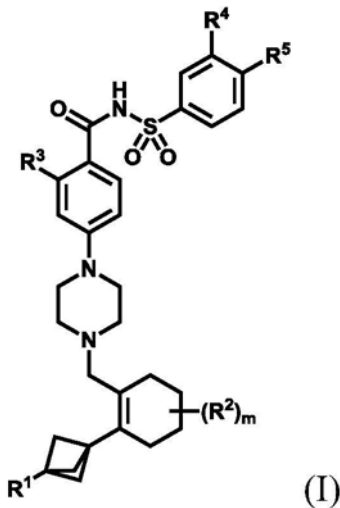
本文提供了式(I)的化合物。



此类化合物及其药学上可

接受的盐和组合物可用于治疗疾病或病症,包括以过度细胞增殖为特征的病症诸如癌症和肿瘤以及病毒感染诸如HIV。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下结构:



其中:

R^1 选自由以下项组成的组: 氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺;

每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组: 卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基; 或者

当 m 为 2 或 3 时, 每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组: 卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基, 或者两个 R^2 基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基或取代或未取代的 3 至 6 元杂环基;

R^3 为氢或卤素;

R^4 选自由以下项组成的组: NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基;

R^5 选自由以下项组成的组: $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 和 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$;

Alk^1 和 Alk^2 独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的 1、2 或 3 个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基: 氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基;

R^6 选自由以下项组成的组: 取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;

R^7 选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的 3 至 10 元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的 N -氨基甲酰基、取代或未取代的 C -酰氨基和取代或未取代的 N -酰氨基;

R^8 选自取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基) 和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基);

R^9 选自取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

m 为 0、1、2 或 3;

n 和 p 独立地选自 0 和 1; 并且

X^1 、 X^2 和 X^3 独立地选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NH-$ 。

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 R^1 为卤素。

3. 根据权利要求 1 至 2 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为氟。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氯。
5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为取代或未取代的C₁-C₆烷基。
6. 根据权利要求1或5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的C₁-C₆烷基。
7. 根据权利要求1或5至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的甲基或未取代的乙基。
8. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基。
9. 根据权利要求1或8所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃或-CF₂CH₃。
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为氢。
11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的C₃-C₆环烷基。
13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为取代或未取代的C₁-C₆烷氧基。
14. 根据权利要求1或13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的C₁-C₆烷氧基。
15. 根据权利要求1或13至14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。
16. 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R¹为未取代的单-C₁-C₆烷基胺。
17. 根据权利要求1或16所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为甲胺或乙胺。
18. 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R¹为未取代的二-C₁-C₆烷基胺。
19. 根据权利要求1或18所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为二甲胺或二乙胺。
20. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为1。
21. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为2。
22. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为3。
23. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中一个R²为未取代的C₁-C₆烷基,并且若存在的任何其他R²独立地选自自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基。
24. 根据权利要求1至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为未取代的C₁-C₆烷基。
25. 根据权利要求1至19、23或24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为2;并且每个R²为未取代的甲基。

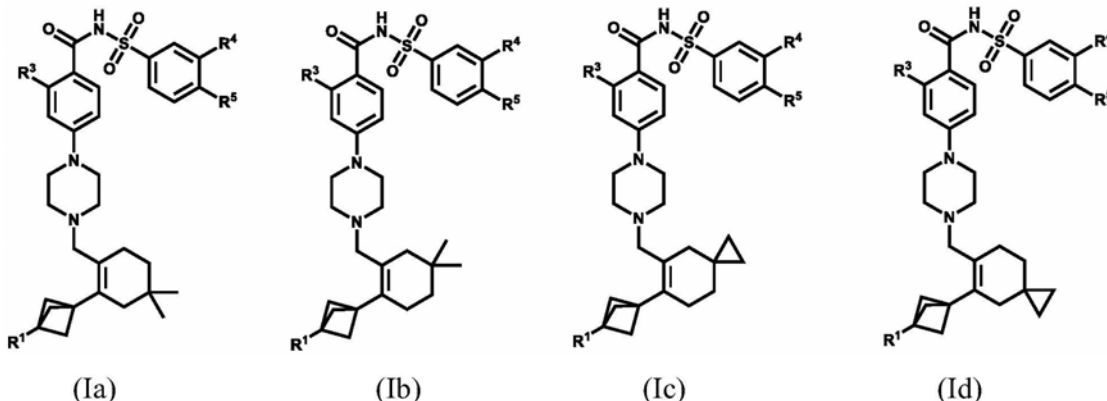
26. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中m为0。

27. 根据权利要求1至19或21至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基。

28. 根据权利要求1至19、21至22或27中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成未取代的环丙基。

29. 根据权利要求1至19或21至22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的3至6元杂环基。

30. 根据权利要求1至19中任一项所述的化合物,其还为式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)或式(Id)的化合物:



或前述中任一种的药学上可接受的盐。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中R³为氢。

32. 根据权利要求1至30中任一项所述的化合物,其中R³为卤素。

33. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为NO₂。

34. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为氰基。

35. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为卤素。

36. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为未取代的C₁-C₆卤代烷基。

37. 根据权利要求1至32或36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为-CF₃。

38. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为S(O)R⁶。

39. 根据权利要求1至32中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴为SO₂R⁶。

40. 根据权利要求1至32或38至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶为取代或未取代的C₁-C₆烷基。

41. 根据权利要求1至32或38至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。

42. 根据权利要求1至32或38至39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶为取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基。

43. 根据权利要求38至39或42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶

为-CF₃。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-X¹-(Alk¹)_n-R⁷。

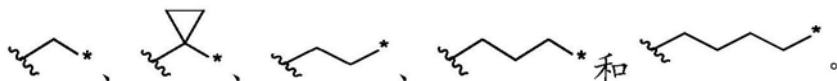
45. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X¹为-O-。

46. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X¹为-S-。

47. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X¹为-NH-。

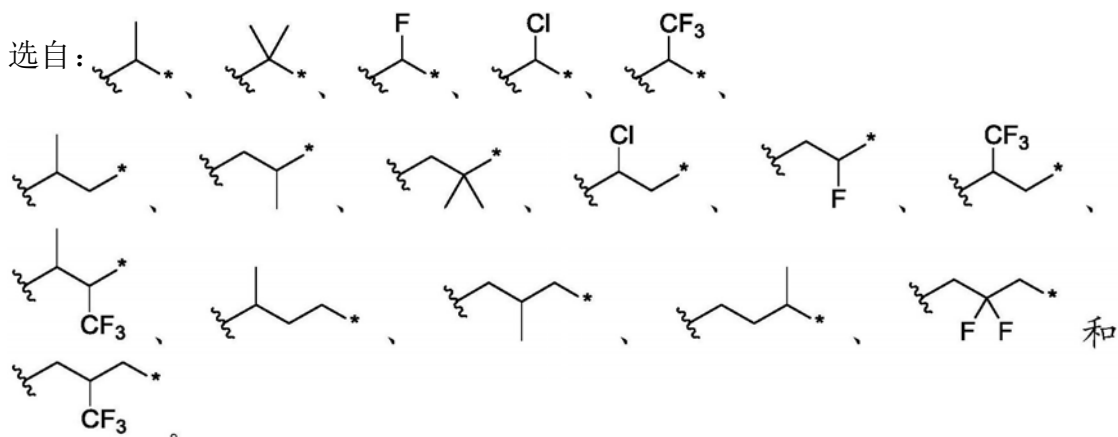
48. 根据权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Alk¹为未取代的-(CH₂)₁₋₄*,其中“*”表示与R⁷的附接点。

49. 根据权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Alk¹选自



50. 根据权利要求1至47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Alk¹为取代的-C₁-C₄亚烷基*,其中“*”表示与R⁷的附接点。

51. 根据权利要求1至47或50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Alk¹



52. 根据权利要求1至51中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为1。

53. 根据权利要求1至44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中n为0。

54. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为取代或未取代的单取代胺基团。

55. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为取代或未取代的二取代胺基团。

56. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基。

57. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基。

58. 根据权利要求1至53或57中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为取代或未取代的C₆-C₁₀螺环烷基。

59. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为取代或未取代的3至10元杂环基。

60. 根据权利要求1至53或59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为

取代或未取代的6至10元螺杂环基。

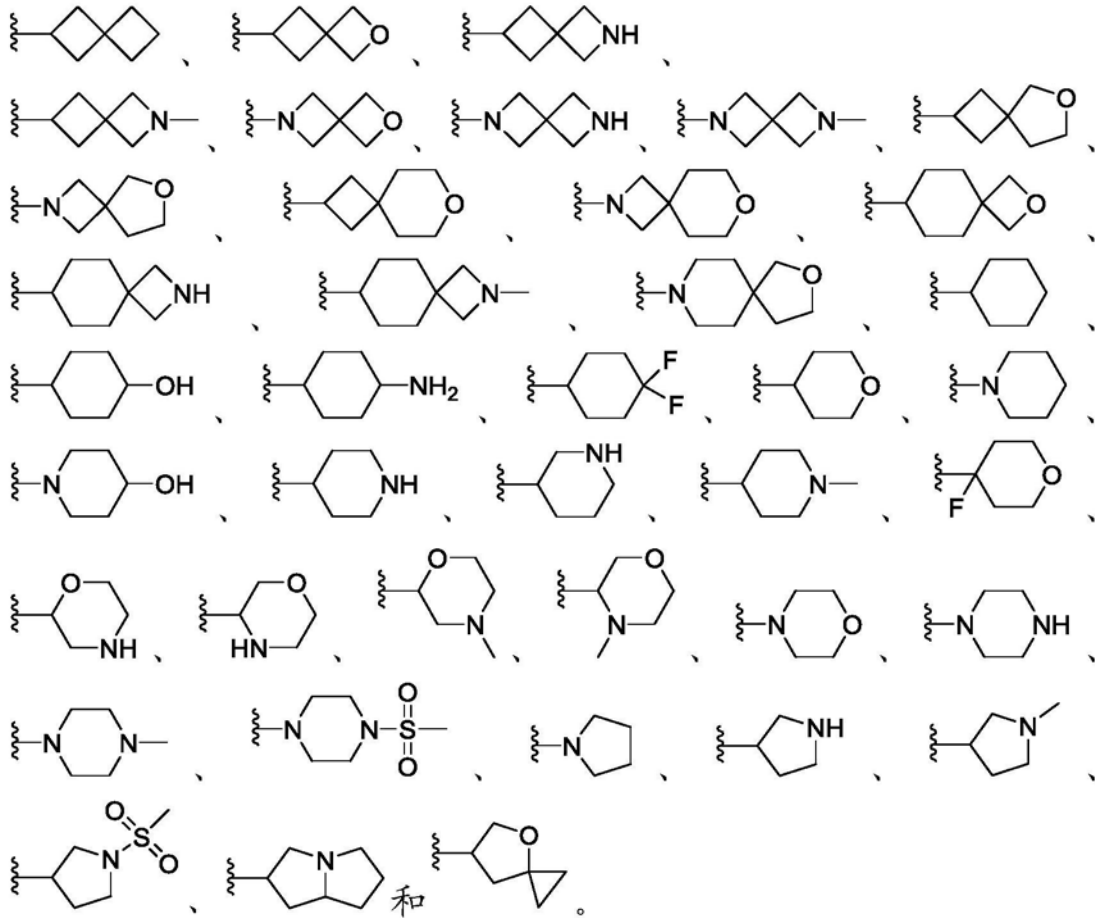
61. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷为羟基或氨基。

62. 根据权利要求1至61中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是未取代的。

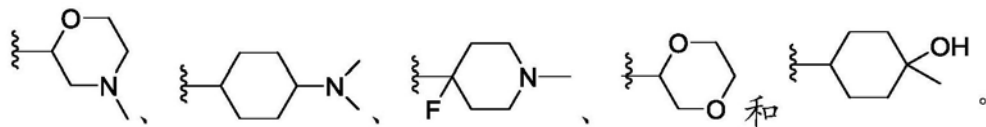
63. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷是取代的。

64. 根据权利要求1至60或63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷被独立地选自以下项的1或2个取代基取代:未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆烷氧基、氟、氯、羟基和-SO₂- (未取代的C₁-C₆烷基)。

65. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自:



66. 根据权利要求1至53中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁷选自:



67. 根据权利要求1至43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-X²-(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹。

68. 根据权利要求1至43或67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X²为-O-。

69. 根据权利要求1至43或67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^2 为-S-。

70. 根据权利要求1至43或67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^2 为-NH-。

71. 根据权利要求1至43或67至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 为-O-。

72. 根据权利要求1至43或67至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 为-S-。

73. 根据权利要求1至43或67至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 X^3 为-NH-。

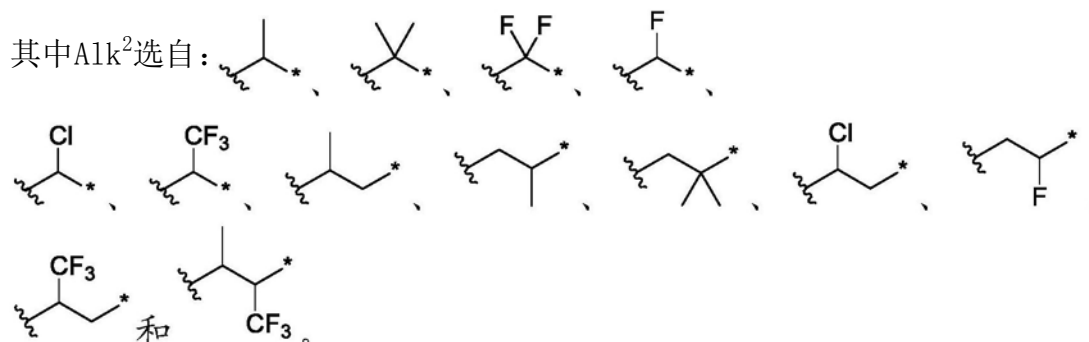
74. 根据权利要求1至43或67至73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Alk^2 为未取代的 $-(CH_2)_{1-4}-*$,其中“*”表示与 X^3 的附接点。

75. 根据权利要求1至43或67至73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

Alk^2 选自 。

76. 根据权利要求1至43或67至73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 Alk^2 为取代的 $\xi-C_1-C_4$ 亚烷基—*,其中“*”表示与 X^3 的附接点。

77. 根据权利要求1至40、67至73或76中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 Alk^2 选自: 。

78. 根据权利要求1至43或67至77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p为1。

79. 根据权利要求1至43或67至73中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中p为0。

80. 根据权利要求1至43或67至78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 为取代或未取代的3至10元杂环基(C_1-C_6 烷基)。

81. 根据权利要求1至43、67至78或80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 为取代或未取代的6至10元螺杂环基(C_1-C_6 烷基)。

82. 根据权利要求1至43或67至78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 为取代或未取代的二- C_1-C_6 烷基胺(C_1-C_6 烷基)。

83. 根据权利要求1至43、667至77或82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^8 为取代或未取代的二甲胺(C_1-C_6 烷基)。

84. 根据权利要求1至43或67至77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中

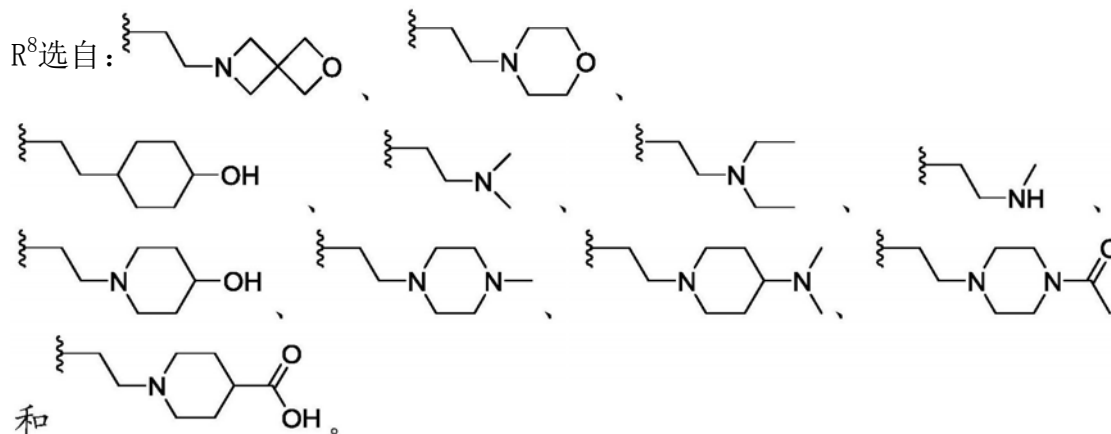
R⁸为取代或未取代的单-C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)。

85. 根据权利要求1至43、67至78或80至84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是取代的。

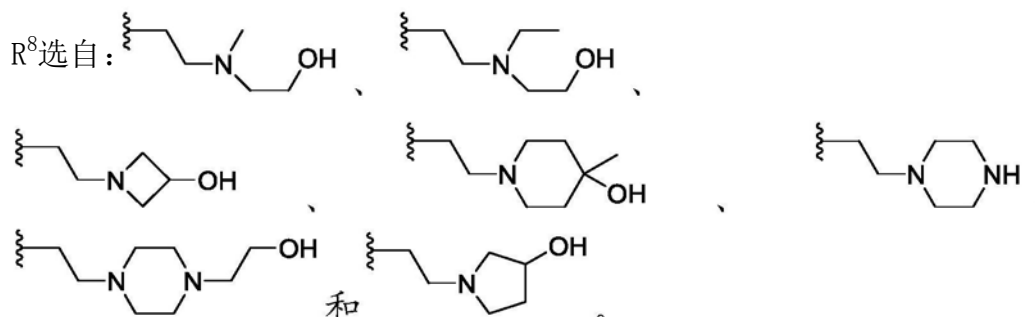
86. 根据权利要求1至43、67至78或80至85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸被独立地选自以下项的1或2个取代基取代:未取代的C₁-C₆烷基、未取代的C₁-C₆烷氧基、未取代的二-C₁-C₆烷基胺、未取代的酰基(C₁-C₆烷基)、未取代的C-羧基、氟、氯和羟基。

87. 根据权利要求1至43、67至78或80至84中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是未取代的。

88. 根据权利要求1至43或67至78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



89. 根据权利要求1至43或67至78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中



90. 根据权利要求1至43或67至89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹为取代或未取代的C₆-C₁₀芳基。

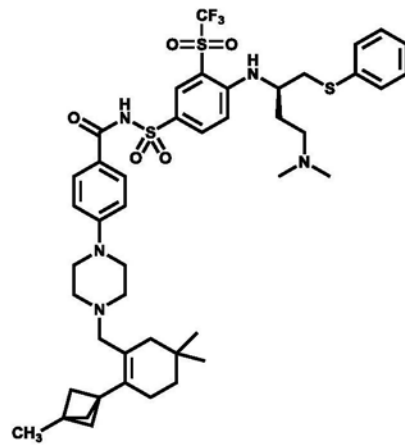
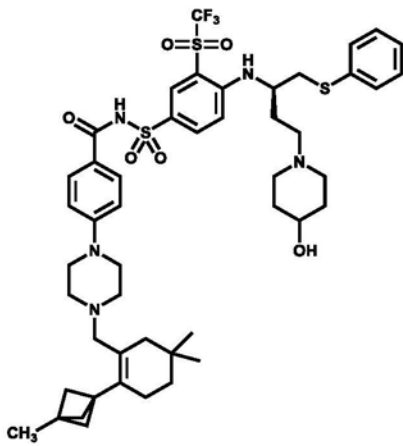
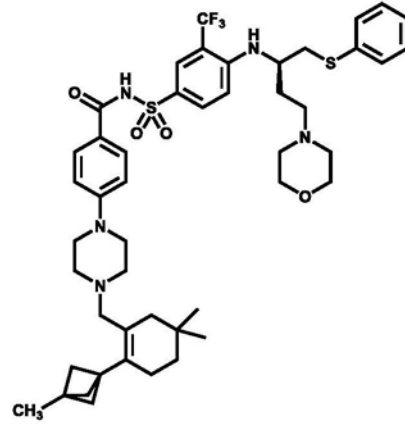
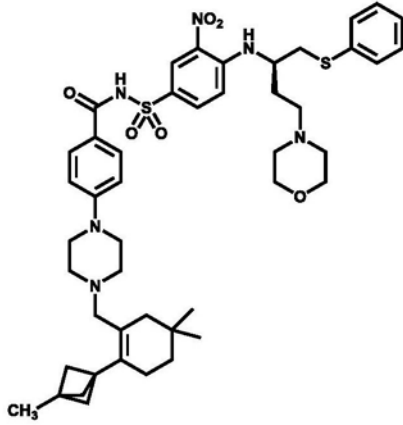
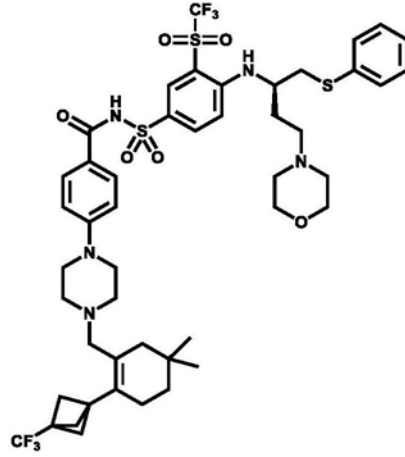
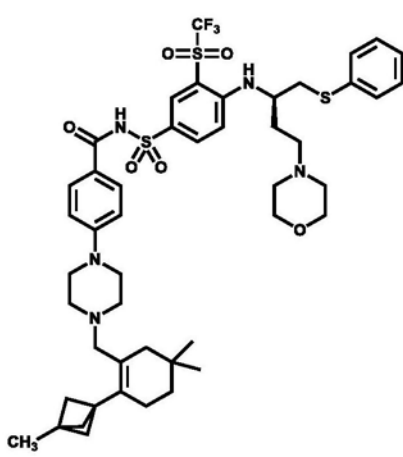
91. 根据权利要求1至43或67至90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹为未取代的C₆-C₁₀芳基。

92. 根据权利要求1至43或67至91中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹为未取代的苯基。

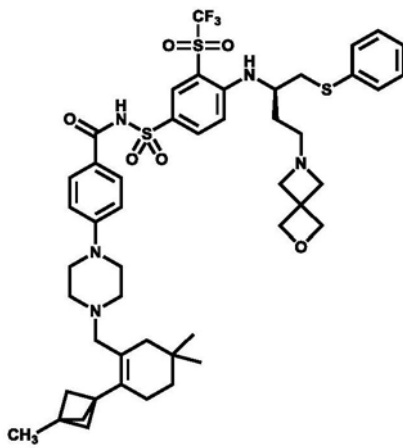
93. 根据权利要求1至43或67至89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁹为取代或未取代的5至10元杂芳基。

94. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物在本申请的图3中列出。

95. 根据权利要求94所述的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



和



或者前述中任一种的药学上可接受的盐。

96. 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

97. 一种用于治疗癌症或肿瘤的方法,所述方法包括将有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物施用于患有所述癌症或所述肿瘤的受试者,其中所述癌症或所述肿瘤选自膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

98. 一种用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,所述方法包括使所述生长物或所述肿瘤与有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物接触,其中所述恶性生长物或肿瘤选自尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤,或者所述恶性生长物或肿瘤是由选自以下项的癌症引起的:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤。

99. 一种用于治疗癌症的方法,所述方法包括使恶性生长物或肿瘤与有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物接触,其中所述恶性生长物或肿瘤选自尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤,或者所述恶性生长物或肿瘤是由选自以下项的癌症引起的:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤或骨肉瘤。

100. 一种用于抑制Bcl-2的活性的方法,所述方法包括将有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物提供给癌细胞或肿瘤,其中所述癌细胞或所述肿瘤来源于选自以下项的癌症:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

101. 一种用于抑制受试者中Bcl-2的活性的方法,所述方法包括将有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物

组合物提供给患有癌症或肿瘤的所述受试者,其中所述癌症或所述肿瘤选自膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

102. 有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物在制备用于治疗癌症或肿瘤的药物中的用途,其中所述癌症或所述肿瘤选自膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

103. 有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物在制备用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药物中的用途,其中所述恶性生长物或所述肿瘤是由选自以下项的癌症引起的:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

104. 有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物在制备用于治疗恶性生长物或肿瘤的药物中的用途,其中所述恶性生长物或所述肿瘤是由选自以下项的癌症引起的:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

105. 一种改善或治疗HIV感染的方法,所述方法包括向患有所述HIV感染的受试者施用有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

106. 一种减少HIV感染细胞的群体的方法,所述方法包括向患有所述HIV感染的受试者施用有效量的根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

107. 一种改善或治疗HIV感染的方法,所述方法包括使感染HIV的细胞与根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。

108. 一种减少HIV感染的复发的方法,所述方法包括使感染HIV的细胞与根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。

109. 一种改善或治疗HIV感染的方法,所述方法包括向患有所述HIV感染的受试者施用有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

110. 一种减少HIV感染细胞的群体的方法,所述方法包括向患有所述HIV感染的受试者施用有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

111. 一种改善或治疗HIV感染的方法,所述方法包括使感染HIV的细胞与有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。

112. 一种减少HIV感染的复发的方法,所述方法包括使感染HIV的细胞与有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。

113. 根据权利要求107至108或111至112中任一项所述的方法,其中所述细胞为CD4+T细胞。

114. 根据权利要求105至113中任一项所述的方法,其中所述HIV潜伏逆转剂选自:蛋白激酶C激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、HDAC抑制剂、佛波酯和溴结构域抑制剂。

115. 根据权利要求114所述的方法,其中所述HIV潜伏逆转剂选自:巨大戟醇、立脂宁、纳武单抗、派姆单抗、皮地珠单抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、MEDI0680、度伐鲁单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、BMS-936559、BGB-A317、伏立诺他、帕比司他、丙戊酸、罗米地辛、普罗斯左汀、佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯、苔藓虫素-1、(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酸叔丁酯、JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075和GS-5829。

116. 根据权利要求105至115中任一项所述的方法,还包括选自由以下项组成的组的一种或多种药剂的用途:非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗逆转录病毒疗法化合物和它们的组合,或者上述任一种的药学上可接受的盐。

117. 根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

118. 根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于减少HIV感染的复发的药物中的用途。

119. 根据权利要求1至95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求96所述的药物组合物和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于减

少HIV感染细胞的群体的药物中的用途。

120. 有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于治疗HIV感染的药物中的用途。

121. 有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于减少HIV感染的复发的药物中的用途。

122. 有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制备用于减少HIV感染细胞的群体的药物中的用途。

123. 根据权利要求119或122所述的用途,其中所述细胞为CD4+T细胞。

124. 根据权利要求117至123中任一项所述的用途,其中所述HIV潜伏逆转剂选自:蛋白酶C激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、HDAC抑制剂、佛波酯和溴结构域抑制剂。

125. 根据权利要求124所述的用途,其中所述HIV潜伏逆转剂选自:巨大戟醇、立脂宁、纳武单抗、派姆单抗、皮地珠单抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810、MEDI0680、度伐鲁单抗、阿特殊单抗、阿维单抗、BMS-936559、BGB-A317、伏立诺他、帕比司他、丙戊酸、罗米地辛、普罗斯左汀、佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯、苔藓虫素-1、(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂草-6-基)乙酸叔丁酯、JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075和GS-5829。

126. 根据权利要求117至125中任一项所述的用途,还包括选自由以下项组成的组的一种或多种药剂的用途:非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗逆转录病毒疗法化合物和它们的组合,或者上述任一种的药学上可接受的盐。

苯甲酰胺化合物

[0001] 相关申请信息

[0002] 本申请要求于2018年1月10日提交的美国序列号62/615,857的优先权,该文献据此全文以引用方式并入用于所有目的。

技术领域

[0003] 本申请涉及作为Bcl-2抑制剂的化合物,以及使用它们来治疗以过度细胞增殖为特征的病症诸如癌症和肿瘤以及病毒感染诸如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法。

[0004] 描述

[0005] Bcl-2在细胞死亡调节(包括细胞凋亡、坏死和自噬)中起作用。因此,Bcl-2表达和功能的改变有助于人类癌症和肿瘤的发病和发展,并且可促进某些病毒感染,诸如HIV。

发明内容

[0006] 一些实施方案提供式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所公开的一些实施方案涉及一种药物组合物,该药物组合物可包含有效量的式(I)的化合物中的一种或多种或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0008] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于患有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的药物中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0009] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制本文所述的恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括使所述生长物或肿瘤与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于抑制本文所述的恶性生长物或肿瘤的复制的药物中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制本文所述的恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0010] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括使本文所述的恶性生长物或肿瘤与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于治疗本文所述的癌症的药物中的用

途,其中所述用途包括使本文所述的恶性生长物或肿瘤与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于接触本文所述的恶性生长物或肿瘤的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),其中所述生长物或肿瘤是由本文所述的癌症引起的。

[0011] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制Bcl-2的活性的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于受试者,并且还可包括使表达Bcl-2的细胞与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于抑制受试者中Bcl-2的活性的药物中的用途,或者在制造用于抑制Bcl-2的活性的药物中的用途,其中所述用途包括接触表达Bcl-2的细胞。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制受试者中Bcl-2的活性;或者用于通过接触表达Bcl-2的细胞来抑制Bcl-2的活性的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0012] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HIV感染的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染的药物中的用途;或者在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染;或者用于通过接触感染HIV的细胞来改善或治疗HIV感染的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0013] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少HIV感染细胞的群体的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体的药物中的用途;或者用于减少HIV感染细胞的群体的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与

所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体；或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染细胞的群体的有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0014] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少受试者中HIV感染的复发的方法，该方法可包括将有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包含本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发的药物中的用途；或者用于减少HIV感染的复发的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发；或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染的复发的有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0015] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HIV感染的方法，该方法可包括将有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途；或者在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染；或者用于通过接触感染HIV的细胞来改善或治疗HIV感染的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0016] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少HIV感染细胞的群体的方法，该方法可包括将有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少HIV感染细胞的群体的药物中的用途；或者在制造用于减少HIV感染细胞的群体的药物中的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体；或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染细胞的群体的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0017] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少受试者中HIV感染的复发的方法，该方法可包括将有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包

含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发的药物中的用途;或者用于减少HIV感染的复发的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发;或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染的复发的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。

[0018] 以下更详细地描述这些实施方案和其它实施方案。

附图说明

[0019] 图1示出了示例性HIV潜伏逆转剂。

[0020] 图2示出了示例性Bcl蛋白抑制剂。

[0021] 图3示出了式(I)的化合物的示例。

[0022] 图4A、图4B和图4C示出了式(I)的化合物的示例。

[0023] 图5示出了说明式(I)的化合物的示例的HIV测定数据的图。

具体实施方式

[0024] Bcl-2是程序性细胞死亡(细胞凋亡)的关键调节因子。Bcl-2属于B细胞淋巴瘤2(BCL-2),BCL-2是一种包括促凋亡蛋白(诸如Bak、Bax、Bim、Bid、tBid、Bad、Bik、PUMA、Bnip-1、Hrk、Bmf和Noxa)和抗凋亡蛋白(诸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1和Bcl-2A1)的蛋白家族。例如,在正常条件下,Bcl-2部分通过阻止Bak和Bax的活化来抑制细胞凋亡。固有细胞凋亡途径的激活(例如,通过细胞应激)会抑制Bcl-2,从而激活Bak和Bax。这些蛋白会促进线粒体外膜通透性,从而释放细胞色素c和Smac。这会启动半胱天冬酶信号传导途径,最终导致细胞死亡。Bcl-2的失调会导致整合促进细胞死亡的蛋白,从而导致逃避细胞凋亡。该过程有助于恶性肿瘤,并且在其他不利条件下(诸如在病毒感染期间)会促进细胞存活。例如,具有转录活性的HIV可偶然产生半胱天冬酶蛋白片段。该片段与促凋亡Bak结合并激活促凋亡Bak。但是,该片段也与Bcl-2结合并被Bcl-2整合,从而降低其诱导细胞死亡的效果。抑制Bcl-2会破坏促凋亡蛋白的整合,从而恢复凋亡信号传导,并促进受损细胞经历程序性细胞死亡。因此,抑制Bcl-2具有改善或治疗癌症和肿瘤以及与其他药剂组合改善或治疗某些病毒感染的潜力。

[0025] 定义

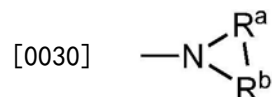
[0026] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其它公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0027] 每当基团被描述为“任选地取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被所指示的


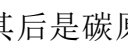
取代基中的一个或多个取代。同样,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基,则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,所述基团单独地且独立地选自:烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、环烷基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、硝基、亚氧硫基、亚硫酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、氨基、单取代氨基基团、二取代氨基基团、单取代胺(烷基)和二取代胺(烷基)。


[0028] 如本文所用,“C_a至C_b”,其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”(包括端值在内)个碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果未指定“a”和“b”,则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0029] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”,则意指它们彼此共价键合以形成环:



[0031] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出現,数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含30个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出現的术语“烷基”)。烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可为具有1至6个碳原子的低级烷基。烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0032] 如本文所用,术语“亚烷基”是指二价完全饱和直链脂族烃基团。亚烷基基团的示例包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。亚烷基基团可用  表示,其后是碳原子数,然后是“*”。例如,  表示亚乙基。亚烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出現,数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至30个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含30个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出現的术语“亚烷基”)。亚烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。亚烷基基团也可为具有1至4个碳原子的低级烷基。亚烷基基团可以是取代的或未取代的。例如,低级亚烷基基团可通过替代低级亚烷基基团的一个或多个氢和/或通过用C₃₋₆单环环烷基基团(例

如, ) 取代同一碳上的两个氢来取代。

[0033] 本文所用的术语“烯基”是指包含一个或多个碳双键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、

2-丁烯基等。烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0034] 本文所用的术语“炔基”是指包含一个或多个碳三键的具有两至二十个碳原子的一价直链或支链基团,其包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0035] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环(诸如双环)烃环体系。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连环烷基”是指其中环烷基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有两个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。环烷基基团可在环中含有3至30个原子,在环中含有3至20个原子,在环中含有3至10个原子,在环中含有3至8个原子,或者在环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。单环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。稠合环烷基基团的示例为十氢化萘基、十二氢-1H-苯并噻吩基和十四氢蒽基;桥连的环烷基基团的示例为二环[1.1.1]戊基、金刚烷基和降冰片基;并且螺环烷基基团的示例包括螺[3.3]庚烷和螺[4.5]癸烷。

[0036] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环(诸如双环)烃环体系;但是,如果存在不止一个双键,则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的 π 电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。当环由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式连接在一起。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0037] 如本文所用,“芳基”是指所有环中具有完全离域 π 电子体系的碳环(所有碳)单环或多环(诸如双环)芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如,芳基基团可为 C_6 - C_{14} 芳基基团、 C_6 - C_{10} 芳基基团或 C_6 芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和**蒹**。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0038] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1、2或3个杂原子)的单环或多环(诸如双环)芳环体系(具有完全离域 π 电子体系的环体系),所述杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如,杂芳基基团可在一个或多个环中含有4至14个原子,在一个或多个环中含有5至10个原子,或者在一个或多个环中含有5至6个原子,诸如九个碳原子和一个杂原子;八个碳原子和两个杂原子;七个碳原子和三个杂原子;八个碳原子和一个杂原子;七个碳原子和两个杂原子;六个碳原子和三个杂原子;五个碳原子和四个杂原子;五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;或两个碳原子和三个杂原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环,诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、喹啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未

取代的。

[0039] 如本文所用,“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、至多18元单环、双环和三环环体系,其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 π 电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。如本文所用,术语“稠合”是指共有两个原子和一个键的两个环。如本文所用,术语“桥连杂环基”或“桥连杂脂环基”是指其中杂环基或杂脂环基包含连接非相邻原子的一个或多个原子的键的化合物。如本文所用,术语“螺”是指共有两个原子的两个环并且所述两个环不通过桥连接。杂环基或杂脂环基基团可在一个或多个环中含有3至30个原子,在一个或多个环中含有3至20个原子,在一个或多个环中含有3至10个原子,在一个或多个环中含有3至8个原子,或者在一个或多个环中含有3至6个原子。例如,五个碳原子和一个杂原子;四个碳原子和两个杂原子;三个碳原子和三个杂原子;四个碳原子和一个杂原子;三个碳原子和两个杂原子;两个碳原子和三个杂原子;一个碳原子和四个杂原子;三个碳原子和一个杂原子;或两个碳原子和一个杂原子。另外,杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己烷、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧化哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噁唑啉、噁唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、氮杂环庚烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啉、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基)。螺杂环基基团的示例包括2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.4]辛烷和2-氮杂螺[3.4]辛烷。

[0040] 如本文所用,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0041] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基、和咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0042] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0043] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0044] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0045] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0046] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0047] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0048] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于O-羰基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是取代的或未取代的。

[0049] “O-氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N($R_A R_B$)”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0050] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=O)N(R_A)-”基团。N-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0051] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N($R_A R_B$)”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0052] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=S)N(R_A)-”基团。N-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0053] “C-酰氨基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N($R_A R_B$)”基团。C-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0054] “N-酰氨基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)-”基团。N-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0055] “S-磺酰氨基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO₂N($R_A R_B$)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0056] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO₂N(R_A)-”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0057] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯

基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0058] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0059] “硝基”基团是指“-NO₂”基团。

[0060] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0061] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0062] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO₂R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0063] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基和多卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基和五氟乙基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0064] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0065] 如本文所用,术语“氨基”和“未取代的氨基”是指-NH₂基团。

[0066] “单取代的胺”基团是指其中R_A可为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR_A”基团。R_A可以为取代或未取代的。单取代的胺基团可包括例如单烷基胺基团、单-C₁-C₆烷基胺基团、单芳基胺基团、单-C₆-C₁₀芳基胺基团等。单取代的胺基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0067] “二取代的胺”基团是指其中R_A和R_B可独立地为如本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NR_AR_B”基团。R_A和R_B可独立地为取代或未取代的。二取代的胺基团可包括例如二烷基胺基团、二-C₁-C₆烷基胺基团、二芳基胺基团、二-C₆-C₁₀芳基胺基团等。二取代的胺基团的示例包括但不限于-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

[0068] 如本文所用,“单取代的胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的如本文所提供的单取代的胺。单取代的胺(烷基)可以为取代或未取代的。单取代的胺(烷基)基团可包括例如单烷基胺(烷基)基团、单-C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)基团、单芳基胺(烷基)基团、单-C₆-C₁₀芳基胺(C₁-C₆烷基)基团等。单取代的胺(烷基)基团的示例包括但不限于-CH₂NH(甲基)、CH₂NH(苯基)、-CH₂CH₂NH(甲基)、-CH₂CH₂NH(苯基)等。

[0069] 如本文所用,“二取代的胺(烷基)”基团是指经由低级亚烷基基团作为取代基连接的如本文所提供的二取代的胺。二取代的胺(烷基)可以为取代或未取代的。二取代的胺(烷基)基团可包括例如二烷基胺(烷基)基团、二-C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)基团、二芳基胺(烷

基)基团、二-C₆-C₁₀芳基胺(C₁-C₆烷基)基团等。二取代的胺(烷基)基团的示例包括但不限于,-CH₂N(甲基)₂,-CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂(乙基)(甲基)、-CH₂CH₂N(甲基)₂,-CH₂CH₂N(苯基)(甲基)、-NCH₂CH₂(乙基)(甲基)等。

[0070] 当未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包含相同或不同的卤素中的一个或多个。又如,“C₁至C₃烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0071] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0072] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如,2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。对于式(I)的化合物,本领域技术人员理解,当盐由基于氮的基团(例如,NH₂)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH₂可变成NH₃⁺)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如,Cl⁻)平衡。

[0073] 潜伏感染的HIV细胞携带转录沉默的病毒,该病毒仍可复制以产生活性HIV。术语“HIV潜伏逆转剂”是指刺激HIV转录从而将潜伏感染的HIV细胞转化为表达复制性HIV的细胞的药剂(包括小分子和蛋白质)。HIV潜伏逆转剂包括但不限于蛋白激酶C激动剂(诸如普罗斯左汀(prostratin)、苔藓虫素-1(bryostatin-1)和巨大戟醇(ingenol))、PD-1抑制剂(诸如纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、BGB-A317、皮地珠单抗(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810和MEDI0680)、PD-L1抑制剂(诸如阿特珠单抗(atelizumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)、阿维单抗(avelumab)和BMS-936559)、HDAC抑制剂(诸如伏立诺他(vorinostat)、帕比司他(panobinostat)、罗米地辛(romidepsin)和丙戊酸)、佛波酯(诸如佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酸叔丁酯)和溴结构域抑制剂(诸如JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075和GS-5829)。

[0074] 术语“Bcl蛋白抑制剂”是指抑制抗凋亡Bcl蛋白(诸如Bcl-2、Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1和Bcl-2A1)与促凋亡Bcl蛋白(诸如Bak、Bax、Bim、Bid、tBid、Bad、Bik、PUMA、Bnip-1、Hrk、Bmf和Noxa)结合的药剂(包括小分子和蛋白)。Bcl蛋白抑制剂包括但不限于维奈托克(venetoclax)、纳维托克(navitoclax)、奥巴托克(obatoclax)、S55746、APG-2575、ABT-737、AMG176、AZD5991和APG-1252。另外的Bcl蛋白抑制剂包括但不限于在以下文献中公开

的化合物：PCT申请公开号W02017/132474、W0 2014/113413和W0 2013/110890，美国专利申请公开号2015/0051189，以及中国专利申请号CN 106565607，这些文献各自以引用方式并入本文用于公开另外的Bcl蛋白抑制剂的有限目的。如本领域技术人员将理解的，存在许多评估蛋白结合相互作用的方法，包括但不限于免疫共沉淀、荧光共振能量转移(FRET)、表面等离子体共振(SPR)和荧光偏振/各向异性。

[0075] 应当理解，在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中，如果未明确地指出绝对立体化学，则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此，本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集的立体异构混合物。此外，应当理解，在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中，每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样，应当理解，在所述的任何化合物中，也旨在包括所有互变异构形式。

[0076] 应当理解，在本文所公开的化合物具有未饱和化合价的情况下，用氢或其同位素(例如，氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0077] 应当理解，本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势，诸如例如，体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如，在化合物结构中，可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处，氢原子可为氢的任何同位素，包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此，除非上下文中另有明确规定，否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0078] 应当理解，本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体，其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)、非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中，本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其它实施方案中，本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如，水、乙醇等)的结晶过程期间形成。溶剂为水时形成水合物，或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外，本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲，溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

[0079] 对于所提供的范围值，应当理解，上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

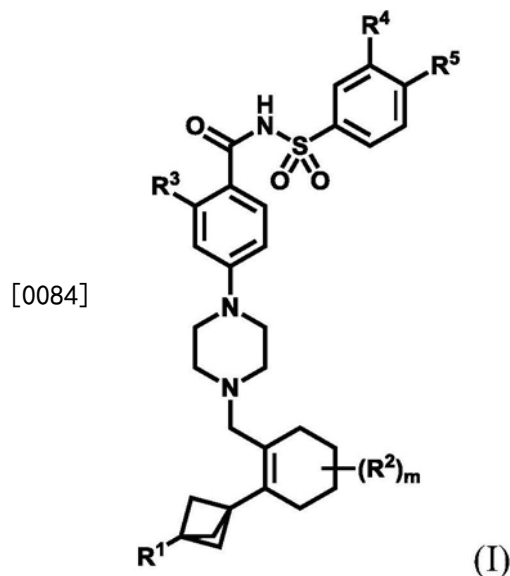
[0080] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型，除非另有明确说明，否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例，术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等；如本文所用，术语“包括”与“包含”、“含有”或“被表征为”同义且是包容性的或开放式的，并且不排除另外的未列出的元素或方法步骤；术语“具有”应解释为“至少具有”；术语“包括”应解释为“包括但不限于”；术语“示例”用于提供所讨论的项目的示例性实例，而不是其详尽的或限制性的列表；以及术语如“优选地”、“优选”、“期望”和“期望的”和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的，而是仅旨在突出可用于或不可用于特定实施方案中的替代或另外的特征。此外，术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当用于化合物、组合物或装置的上下文中时，术语“包括”意指化合物、组合物或装置至少包

括所述的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。

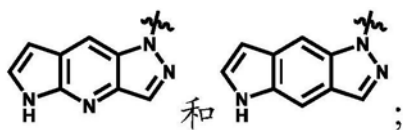
[0081] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。在相互不同的从属权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求书中的任何参考标记不应被理解为限制其范围。

[0082] 化合物

[0083] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其具有以下结构:



[0085] 其中: R^1 可选自氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺;每个 R^2 可独立地选自卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基; R^3 可选自氢、卤素、 $X-R^{3A}$ 、



R^{3A} 可为取代或未取代的5至10元杂芳基; R^4 可选自 NO_2 、 $S(O)$

R^6 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基; R^5 可选自 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 和 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$; Alk^1 和 Alk^2 可独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基:氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基; R^6 可选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基; R^7 可选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基基团、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基; R^8 可选自取代或未取代的3至10元杂环基(C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基); R^9 可选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的单环或双环 C_6 - C_{10} 芳基; m 可为0、1、2和3; n 和 p 可独立地选

自0和1;X、X¹、X²和X³可独立地选自-O-、-S-和-NH-;并且其中当m为2或3时,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基。

[0086] 在一些实施方案中,R¹可为卤素,例如氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,R¹可为氟。在一些实施方案中,R¹可为氯。在一些实施方案中,R¹可为氢。

[0087] 在一些实施方案中,R¹可为取代或未取代的C₁-C₆烷基。例如,在一些实施方案中,R¹可为取代的C₁-C₆烷基。在其他实施方案中,R¹可为未取代的C₁-C₆烷基。合适的C₁-C₆烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)。在一些实施方案中,R¹可为未取代的甲基或未取代的乙基。

[0088] 在一些实施方案中,R¹可为取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基,例如取代或未取代的单卤代C₁-C₆烷基、取代或未取代的二卤代C₁-C₆烷基、取代或未取代的三卤代基C₁-C₆烷基、取代或未取代的四卤代C₁-C₆烷基或者取代或未取代的五卤代C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R¹可为未取代的-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃或-CF₂CH₃。

[0089] 在一些实施方案中,R¹可为取代或未取代的单环或双环C₃-C₆环烷基。例如,在一些实施方案中,R¹可为取代的单环C₃-C₆环烷基。在一些实施方案中,R¹可为未取代的单环C₃-C₆环烷基。合适的单环或双环C₃-C₆环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、[1.1.1]双环戊基和环己基。

[0090] 在一些实施方案中,R¹可为取代或未取代的C₁-C₆烷氧基。例如,在一些实施方案中,R¹可为取代的C₁-C₆烷氧基。在其他实施方案中,R¹可为未取代的C₁-C₆烷氧基。合适的C₁-C₆烷氧基基团的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链)和己氧基(支链和直链)。在一些实施方案中,R¹可为未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0091] 在一些实施方案中,R¹可为未取代的单-C₁-C₆烷基胺,例如甲胺、乙胺、正丙胺、异丙胺、正丁胺、异丁胺、叔丁胺、戊胺(支链和直链)和己胺(支链和直链)。在一些实施方案中,R¹可为甲胺或乙胺。

[0092] 在一些实施方案中,R¹可为未取代的二-C₁-C₆烷基胺。在一些实施方案中,二-C₁-C₆烷基胺中的每个C₁-C₆烷基是相同的。在其他实施方案中,二-C₁-C₆烷基胺中的每个C₁-C₆烷基是不同的。合适的二-C₁-C₆烷基胺基团的示例包括但不限于二甲胺、二乙胺、(甲基)(乙基)胺、(甲基)(异丙基)胺和(乙基)(异丙基)胺。

[0093] 在一些实施方案中,m可为0。当m为0时,本领域技术人员应当理解,R²所附接的环是未取代的。在一些实施方案中,m可为1。在一些实施方案中,m可为2。在一些实施方案中,m可为3。

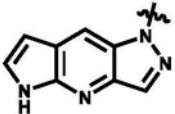
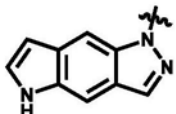
[0094] 在一些实施方案中,一个R²可为未取代的C₁-C₆烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链)和己基(支链和直链)),并且任何其他R²(如果存在)可独立地选自卤素(例如,氟或氯)、取代或未取代的C₁-C₆烷基(诸如本文所述的那些)、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基(诸如本文所述的那些)和取代或未取代的单环或双环C₃-C₆环烷基(诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中,每个R²可独立地选自未取代的C₁-C₆烷基,诸如本文所述的那些。

[0095] 在一些实施方案中,m可为2;并且每个R²可以是成对的;在一些实施方案中,m可为

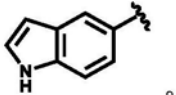
2;并且每个R²可以是相邻的。在一些实施方案中,m可为2;并且每个R²可以是未取代的甲基。在一些实施方案中,m可为2;并且每个R²可以是成对未取代的甲基。

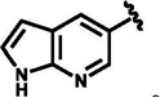
[0096] 在一些实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的单环C₃-C₆环烷基。例如,在一些实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成取代的单环C₃-C₆环烷基,诸如本文所述的那些。在其他实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成未取代的单环C₃-C₆环烷基,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成未取代的环丙基。

[0097] 在一些实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的单环3至6元杂环基。例如,在一些实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成取代的单环3至6元杂环基。在其他实施方案中,两个R²基团可与它们所附接的原子结合在一起形成未取代的单环3至6元单环杂环基。在一些实施方案中,取代的单环3至6元杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。合适的取代或未取代的单环3至6元杂环基基团的示例包括但不限于氮杂环丙烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢咪喃、咪唑啉、吡唑烷、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉和二氧杂环己烷。

[0098] 在一些实施方案中,R³可为 。在一些实施方案中,R³可为 。

[0099] 在一些实施方案中,R³可为X-R^{3A}。在一些实施方案中,X可为-O-。在一些实施方案

中,X可为-S-。在一些实施方案中,X可为-NH-。在一些实施方案中,R^{3A}可为 。在

一些实施方案中,R^{3A}可为 。

[0100] 在一些实施方案中,R^{3A}可为取代或未取代的5至10元杂芳基。在一些实施方案中,R^{3A}可为取代的5至10元单环杂芳基。在其他实施方案中,R^{3A}可为取代的5至10元双环杂芳基。在一些实施方案中,R^{3A}可为未取代的5至10元单环杂芳基。在其他实施方案中,R^{3A}可为未取代的5至10元双环杂芳基。合适的取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基基团的示例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、吡唑、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、三唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡咯并-吡咯、吡咯并-呋喃、吡咯并-噻吩、吡啶、异吡啶、吡啶啉、吡啶啉、苯并咪唑、氮杂吡啶、氮杂吡啶、嘌呤、苯并呋喃、异苯并呋喃、苯并噻吩、异苯并噻吩、喹啉、异喹啉、喹啉、酞嗪、喹啉、噌啉、1,8-萘啶、吡啶并-嘧啶和蝶啶。

[0101] 在一些实施方案中,R³可为氢。在一些实施方案中,R³可为卤素。在一些实施方案中,R³可为氟或氯。

[0102] 在一些实施方案中,R⁴可为NO₂。在一些实施方案中,R⁴可为氰基。在一些实施方案中,R⁴可为卤素。

[0103] 在一些实施方案中,R⁴可为未取代的C₁-C₆卤代烷基,诸如本文所述的那些。在一些实施方案中,R⁴可为-CF₃。

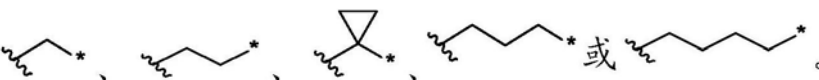
[0104] 在一些实施方案中,R⁴可为S(O)R⁶。在一些实施方案中,R⁴可为SO₂R⁶。在一些实施方案中,R⁴可为SO₂CF₃。

[0105] 在一些实施方案中, R^6 可为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。例如, 在一些实施方案中, R^6 可为取代的 C_1 - C_6 烷基, 诸如本文所述的那些。在其他实施方案中, R^6 可为未取代的 C_1 - C_6 烷基, 诸如本文所述的那些。

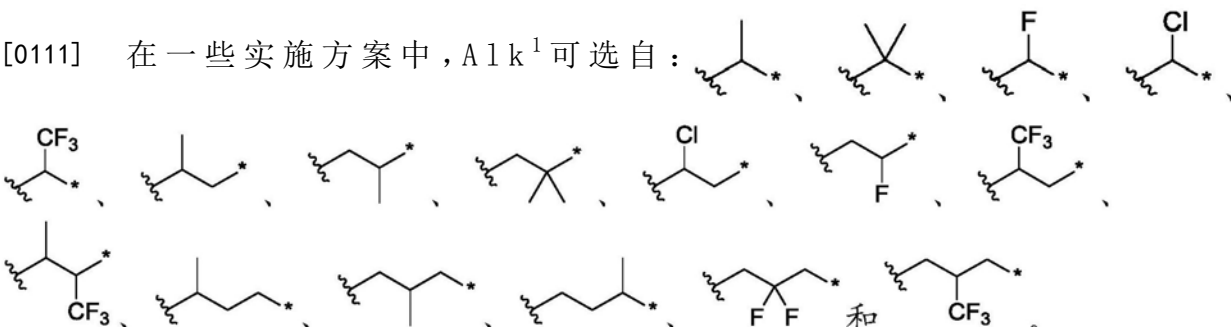
[0106] 在一些实施方案中, R^6 可为取代或未取代的单环或双环 C_3 - C_6 环烷基。例如, 在一些实施方案中, R^6 可为取代的单环或双环 C_3 - C_6 环烷基。在其他实施方案中, R^6 可为未取代的单环或双环 C_3 - C_6 环烷基。合适的单环或双环 C_3 - C_6 环烷基基团的示例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、[1.1.1] 双环戊基和环己基。

[0107] 在一些实施方案中, R^6 可为取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中, R^6 可为 $-CF_3$ 。

[0108] 在一些实施方案中, R^5 可为 $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 。在一些实施方案中, X^1 可为 $-O-$ 。在一些实施方案中, X^1 可为 $-S-$ 。在一些实施方案中, X^1 可为 $-NH-$ 。

[0109] 在一些实施方案中, Alk^1 可为未取代的 $-(CH_2)_{1-4}-*$, 其中 “*” 表示与 R^7 的附接点。在一些实施方案中, Alk^1 可为 。

[0110] 在一些实施方案中, Alk^1 可为取代的 $\xi-C_1-C_4$ 亚烷基, 其中 “*” 表示与 R^7 的附接点。例如, 在一些实施方案中, Alk^1 可为取代的亚甲基、取代的亚乙基、取代的亚丙基或取代的亚丁基。在一些实施方案中, Alk^1 可以是单取代的、二取代的或三取代的。在一些实施方案中, Alk^1 可被卤素 (诸如氟或氯) 或未取代的 C_1 - C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 单取代。在其他实施方案中, Alk^1 可为单取代的未取代 C_1 - C_3 卤代烷基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中, Alk^1 可被氟或未取代的甲基单取代。在一些实施方案中, Alk^1 可被一个氟和一个未取代的 C_1 - C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 二取代。在其他实施方案中, Alk^1 可被一个未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基 (诸如本文所述的那些) 和一个未取代的 C_1 - C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 二取代。在一些实施方案中, Alk^1 可被一个氟和一个未取代的甲基二取代。在一些实施方案中, Alk^1 可被两个独立选择的未取代的 C_1 - C_3 烷基基团 (诸如本文所述的那些) 二取代。在一些实施方案中, Alk^1 可被未取代的甲基二取代。

[0111] 在一些实施方案中, Alk^1 可选自: 。

[0112] 在一些实施方案中, n 可为 0。当 n 为 0 时, 本领域技术人员应当理解, X^1 直接连接到 R^7 。在一些实施方案中, n 可为 1。

[0113] 在一些实施方案中, R^7 可为取代或未取代的单取代胺基团。例如, R^7 可为被以下项单取代的氨基基团: 取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_6 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_6 炔基、取代或未取代的单环或双环 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的单环或双环 C_6 - C_{10} 芳基、取代或未取代的单环或双环 5 至 10 元杂芳基、取代或未取代的单环或双环 3 至 10 元杂

环基、取代或未取代的单环或双环C₃-C₆环烷基(未取代的C₁-C₆烷基)、取代或未取代的单环或双环C₆-C₁₀芳基(未取代的C₁-C₆烷基)、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基(未取代的C₁-C₆烷基)或者取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基(未取代的C₁-C₆烷基)。合适的单取代的胺基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(异丙基)、-NH(环丙基)、-NH(苄基)、-NH(苜基)和-NH(吡啶-3-基)。

[0114] 在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的二取代胺基团。例如,R⁷可为被独立地选自以下项的两个取代基取代的氨基基团:取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₂-C₆烯基、取代或未取代的C₂-C₆炔基、取代或未取代的单环或双环C₃-C₆环烷基、取代或未取代的单环或双环C₆-C₁₀芳基、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基、取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基、取代或未取代的单环或双环C₃-C₆环烷基(未取代的C₁-C₆烷基)、取代或未取代的单环或双环C₆-C₁₀芳基(未取代的C₁-C₆烷基)、取代或未取代的单环或双环5至10元杂芳基(未取代的C₁-C₆烷基)或者取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基(未取代的C₁-C₆烷基)。在一些实施方案中,两个取代基可相同。在其他实施方案中,两个取代基可不同。合适的二取代的胺基团的示例包括但不限于-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、-N(异丙基)₂、-N(苄基)₂、-N(乙基)(甲基)、-N(异丙基)(甲基)、-N(乙基)(异丙基)、-N(苄基)(甲基)和-N(苄基)(甲基)。

[0115] 在一些实施方案中,R⁷可选自取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基。

[0116] 在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基。在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的单环C₃-C₁₀环烷基。在其他实施方案中,R⁷可为取代或未取代的双环C₃-C₁₀环烷基,例如桥接、稠合或螺环C₃-C₁₀环烷基。合适的取代或未取代的单环或双环C₃-C₁₀环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、螺[3.3]庚基、螺[2.3]己基、螺[3.4]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.6]癸基、螺[2.4]庚基、螺[4.4]壬基、螺[4.5]癸基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基、八氢-1H-茛基、八氢并环戊二烯基、双环[4.2.0]辛基、双环[2.1.0]戊基和双环[3.2.0]庚基。

[0117] 在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的C₆-C₁₀螺环烷基。在一些实施方案中,R⁷可为取代的C₆-C₁₀螺环烷基。在其他实施方案中,R⁷可为未取代的C₆-C₁₀螺环烷基。在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的-环丙基-环丁基螺烷基、-环丙基-环戊基螺烷基、-环丙基-环己基螺烷基、-环丙基-环庚基螺烷基、-环丙基-环辛基螺烷基、-环丁基-环丙基螺烷基、-环丁基-环丁基螺烷基、-环丁基-环戊基螺烷基、-环丁基-环己基螺烷基、-环丁基-环庚基螺烷基、-环戊基-环丙基螺烷基、-环戊基-环丁基螺烷基、-环戊基-环戊基螺烷基、-环戊基-环己基螺烷基、-环己基-环丙基螺烷基、-环己基-环丁基螺烷基、-环己基-环戊基螺烷基、-环庚基-环丙基螺烷基、-环庚基-环丁基螺烷基或-环辛基-环丙基螺烷基。

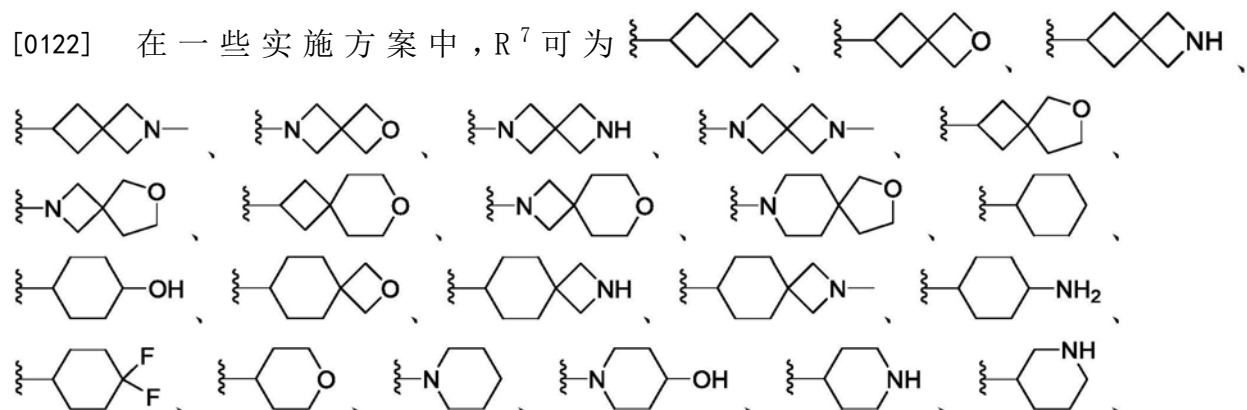
[0118] 在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中,R⁷可为取代的3至10元杂环基。在其他实施方案中,R⁷可为未取代的3至10元杂环基。在一些实施方案中,R⁷可为取代或未取代的单环3至10元杂环基。在其他实施方案中,R⁷可为取代或未取代的双环5至10元杂环基,例如稠合、桥接或螺环5至10元杂环基。合适的取代或未取代的3至10元杂环基基团包括但不限于氮杂环丙烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯

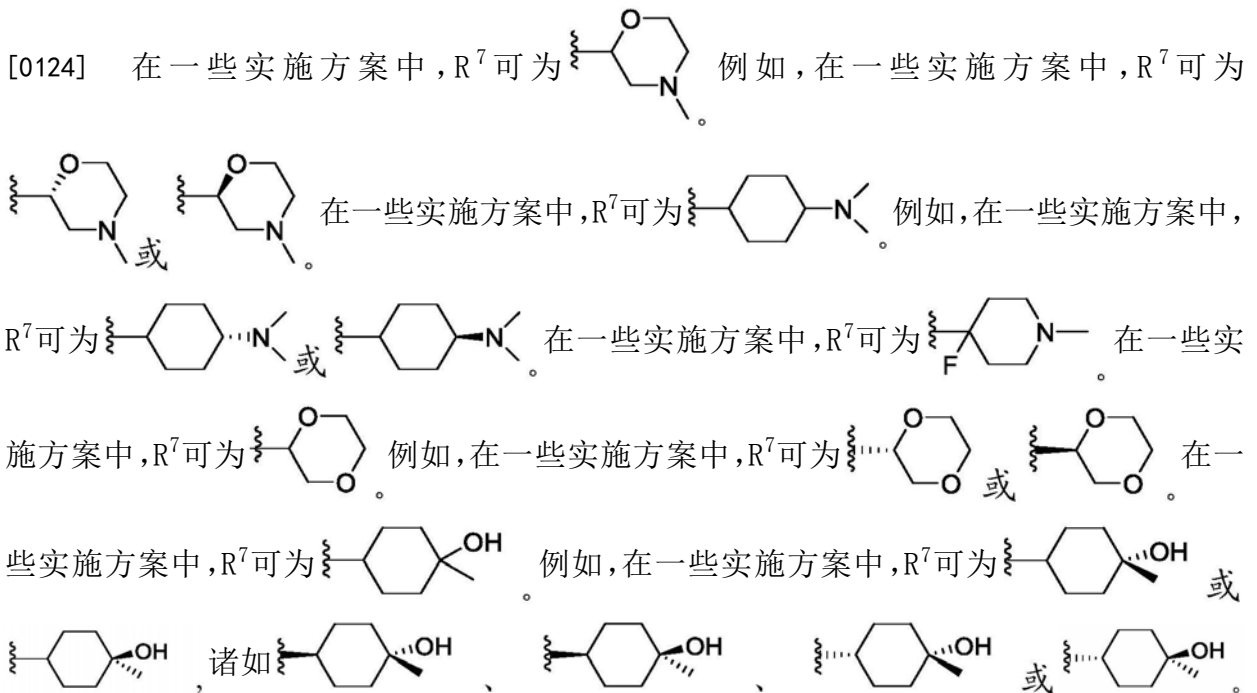
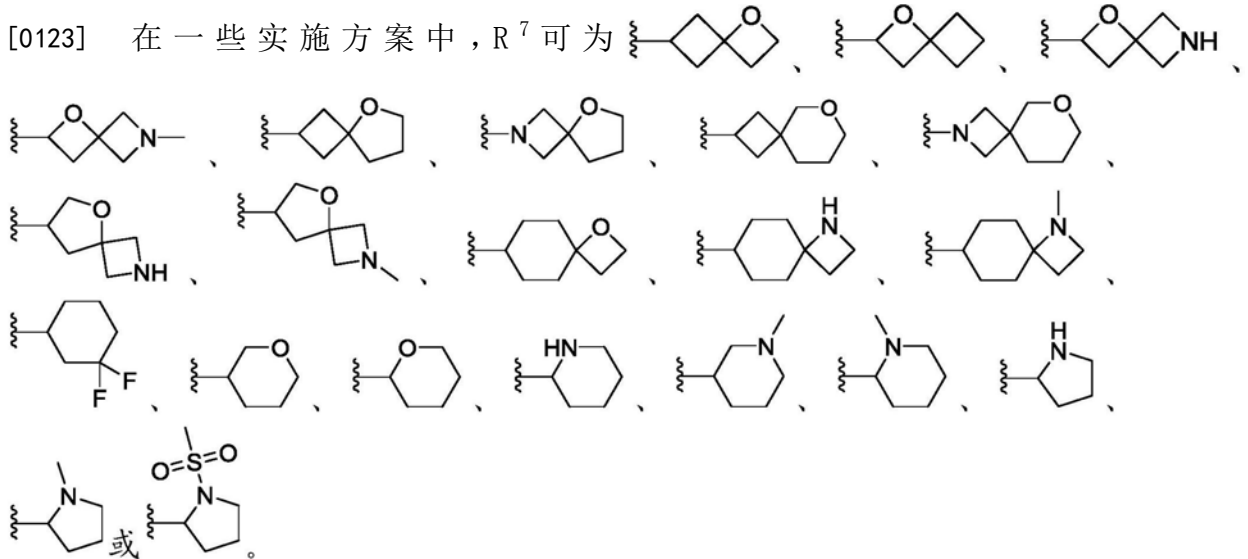
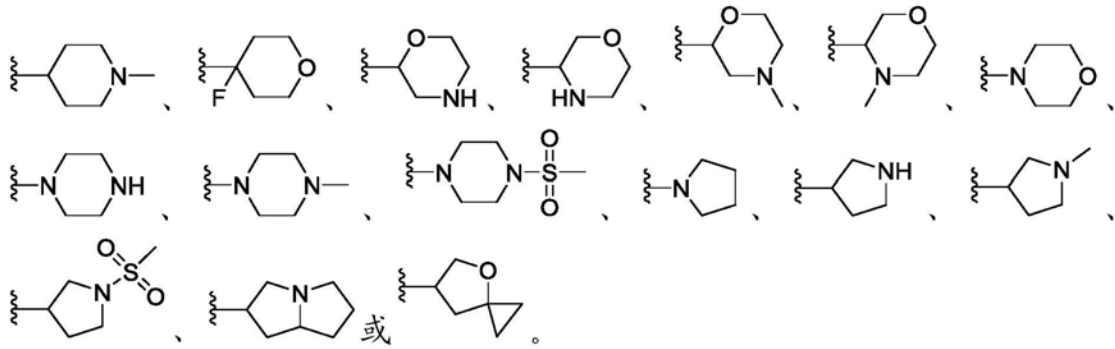
烷、四氢呋喃、咪唑啉、吡唑烷、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二氧杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中,取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基可通过氮原子连接到分子的其余部分。在其他实施方案中,取代或未取代的单环或双环3至10元杂环基可通过碳原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中,取代的单环或双环3至10元杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。

[0119] 在一些实施方案中, R^7 可为取代或未取代的6至10元螺杂环基。在一些实施方案中, R^7 可为取代的6至10元螺杂环基。在其他实施方案中, R^7 可为未取代的6至10元螺杂环基。在一些实施方案中, R^7 可为取代或未取代的氮杂螺己烷、氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、氧杂螺己烷、氧杂螺庚烷、氧杂螺辛烷、二氮杂螺己烷、二氮杂螺庚烷、二氮杂螺辛烷、二氧杂螺己烷、二氧杂螺庚烷、二氧杂螺辛烷、氧杂-氮杂螺己烷、氧杂-氮杂螺庚烷或氧杂-氮杂螺辛烷。合适的取代或未取代的3至10元杂环基基团包括但不限于2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中,取代或未取代的6至10元螺杂环基可通过氮原子连接到分子的其余部分。在其他实施方案中,取代或未取代的6至10元螺杂环基可通过碳原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中,取代的6至10元螺杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。

[0120] 在一些实施方案中, R^7 可为羟基或氨基。

[0121] 在一些实施方案中, R^7 可以是未取代的。在其他实施方案中, R^7 可以是取代的。在一些实施方案中, R^7 可被独立地选自以下项的1或2个取代基取代:未取代的 C_1 - C_6 烷基(诸如本文所述的那些)、未取代的 C_1 - C_6 烷氧基(诸如本文所述的那些)、氟、氯、羟基和 $-SO_2-$ (未取代的 C_1 - C_6 烷基)。例如, R^7 的 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{10} 环烷基、3至10元杂环基、单取代的胺基团、二取代的胺基团、N-氨基甲酰基、C-酰氨基和N-酰氨基基团可被独立地选自上述取代基中任一种的1或2个取代基取代。






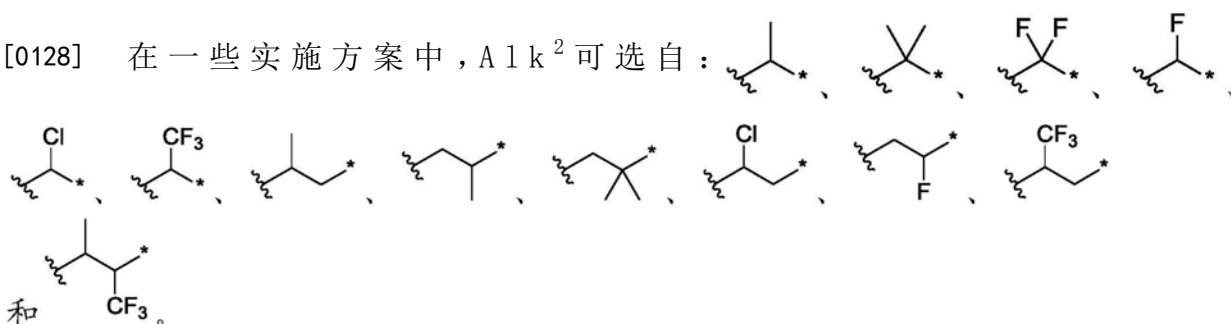
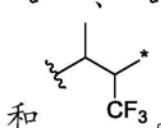
[0125] 在一些实施方案中, R^5 可为 $-X^2-(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-O-$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-S-$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-NH-$ 。在一些实施方案中, X^3 可为 $-O-$ 。在一些实施方案中, X^3 可为 $-S-$ 。在一些实施方案中, X^3 可为 $-NH-$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-NH-$, 而 X^3 可为 $-S-$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-O-$, 而 X^3 可为 $-S-$ 。在一些实施方案中,

案中, X^2 可为 $-NH-$, 而 X^3 可为 $-O-$ 。在一些实施方案中, X^2 可为 $-O-$, 而 X^3 可为 $-O-$ 。

[0126] 在一些实施方案中, $A1k^2$ 可为未取代的 $-(CH_2)_{1-4}-*$, 其中“*”表示与 X^3 的附接点。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可为未取代的亚甲基、未取代的亚乙基、未取代的亚丙基或未取代的

亚丁基。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可为 。

[0127] 在一些实施方案中, $A1k^2$ 可为取代的 $\text{---}C_1-C_4$ 亚烷基 $\text{---}*$, 其中“*”表示与 X^3 的附接点。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可为取代的亚甲基、取代的亚乙基、取代的亚丙基或取代的亚丁基。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可以是单取代的、二取代的或三取代的。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被氟或未取代的 C_1-C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 单取代。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被氟或未取代的甲基单取代。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被一个氟和一个未取代的 C_1-C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 二取代。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被一个氟和一个未取代的甲基二取代。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被两个独立选择的未取代的 C_1-C_3 烷基 (诸如本文所述的那些) 二取代。在一些实施方案中, $A1k^2$ 可被未取代的甲基二取代。

[0128] 在一些实施方案中, $A1k^2$ 可选自:  和 。

[0129] 在一些实施方案中, p 可为 0。当 p 为 0 时, 本领域技术人员应当理解, (CHR^8) 基团直接连接到 X^3 。在一些实施方案中, p 可为 1。

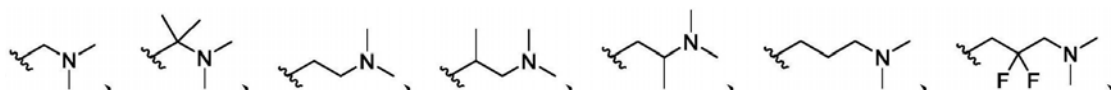
[0130] 在一些实施方案中, R^8 的取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基可为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 (诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中, R^8 的取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可以是单环的。在一些实施方案中, 取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可以是双环的。在其他实施方案中, 取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可通过碳原子连接到取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可以是未取代的。在其他实施方案中, 取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可以是取代的。在一些实施方案中, 取代或未取代的 3 至 10 元杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 3 至 10 元杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。 R^8 的合适的取代或未取代的单环或双环 3 至 10 元杂环基基团的示例包括但不限于氮杂环丙烷、环氧乙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、咪唑啉、吡啶烷、哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二氧杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和 2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中, R^8 的 C_1-C_6 烷基可为未取代的甲基或未取代的乙基, 并且 R^8 的取代或未取代的 3 至 10 元杂环基可为哌啶、四氢吡喃、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、

二氧杂环己烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷或2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。

[0131] 在一些实施方案中, R^8 可为取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基)。在一些实施方案中, R^8 的取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基可为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 (诸如本文所述的那些)。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基可以是未取代的。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的6至10元螺杂环基可通过氮原子连接到 R^8 的 C_1-C_6 烷基。在其他实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的6至10元螺杂环基可通过碳原子连接到取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的取代或未取代的6至10元螺杂环基可以是未取代的。在其他实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的6至10元螺杂环基可以是取代的。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的6至10元螺杂环基可在一个或多个氮原子上被取代。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的取代或未取代的6至10元螺杂环基可为氮杂螺己烷、氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、氧杂螺己烷、氧杂螺庚烷、氧杂螺辛烷、二氮杂螺己烷、二氮杂螺庚烷、二氮杂螺辛烷、二氧杂螺己烷、二氧杂螺庚烷、二氧杂螺辛烷、氧杂-氮杂螺己烷、氧杂-氮杂螺庚烷或氧杂-氮杂螺辛烷。 R^8 的合适的取代或未取代的6至10元螺杂环基的示例包括但不限于2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。在一些实施方案中, 取代或未取代的6至10元螺杂环基 (C_1-C_6 烷基) 的 C_1-C_6 烷基可为未取代的甲基或未取代的乙基, 并且 R^8 的6至10元螺杂环基可为氮杂螺己烷、氮杂螺庚烷、氮杂螺辛烷、氧杂螺己烷、氧杂螺庚烷、氧杂螺辛烷、二氮杂螺己烷、二氮杂螺庚烷、二氮杂螺辛烷、二氧杂螺己烷、二氧杂螺庚烷、二氧杂螺辛烷、氧杂-氮杂螺己烷、氧杂-氮杂螺庚烷或氧杂-氮杂螺辛烷, 例如2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氮杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂螺[3.4]辛烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷或2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷。

[0132] 在一些实施方案中, R^8 可为取代或未取代的二- C_1-C_6 烷基胺 (C_1-C_6 烷基), 例如二- C_1-C_6 烷基胺 (乙基)、二- C_1-C_6 烷基胺 (丙基)、二- C_1-C_6 烷基胺 (丁基)、二- C_1-C_6 烷基胺 (戊基) 或二- C_1-C_6 烷基胺 (己基)。在一些实施方案中, 二- C_1-C_6 烷基胺中的每个 C_1-C_6 烷基基团可相同。在其他实施方案中, 二- C_1-C_6 烷基胺中的每个 C_1-C_6 烷基基团可不同。合适的取代或未取代的二- C_1-C_6 烷基胺 (C_1-C_6 烷基) 包括但不限于-N(甲基)₂、-N(乙基)₂、-N(正丙基)₂、-N(异丙基)₂、-N(叔丁基)₂、-N(乙基)(甲基)、-N(异丙基)(甲基)、-N(叔丁基)(甲基)和-N(异丙基)(乙基); 各自连接到取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0133] 在一些实施方案中, R^8 可为取代或未取代的二甲胺 (C_1-C_6 烷基), 例如



其药学上可接受的盐,其中:

[0141] R^1 选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺;

[0142] 每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;或者

[0143] 当 m 为2或3时,每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基,或者两个 R^2 基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基;

[0144] R^3 为氢或卤素;

[0145] R^4 选自由以下项组成的组: NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基;

[0146] R^5 选自由以下项组成的组: $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 和 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$;

[0147] Alk^1 和 Alk^2 独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基:氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基;

[0148] R^6 选自由以下项组成的组:取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;

[0149] R^7 选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的 N -氨基甲酰基、取代或未取代的 C -酰氨基和取代或未取代的 N -酰氨基;

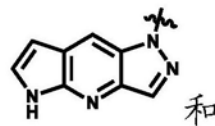
[0150] R^8 选自取代或未取代的3至10元杂环基(C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基)和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺(C_1 - C_6 烷基);

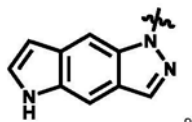
[0151] R^9 选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基;

[0152] m 为0、1、2或3;

[0153] n 和 p 独立地选自0和1;并且

[0154] X^1 、 X^2 和 X^3 独立地选自由以下项组成的组: $-O-$ 、 $-S-$ 和 $-NH-$ 。

[0155] 在一些实施方案中, R^3 选自由以下项组成的组: $X-R^{3A}$ 、和



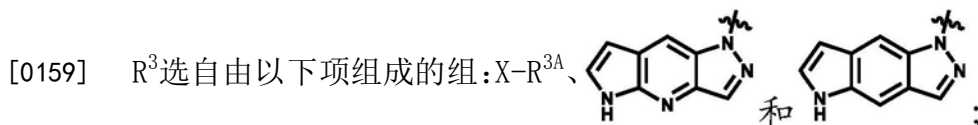
例如,一个实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

[0156] R^1 选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺;

[0157] 每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基;或者

[0158] 当 m 为2或3时,每个 R^2 独立地选自由以下项组成的组:卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6

烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基,或者两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基;



[0160] R^{3A}为取代或未取代的5至10元杂芳基;

[0161] R⁴选自由以下项组成的组: NO₂、S(O)R⁶、SO₂R⁶、卤素、氰基和未取代的C₁-C₆卤代烷基;

[0162] R⁵选自由以下项组成的组: -X¹-(Alk¹)_n-R⁷和-X²(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹;

[0163] Alk¹和Alk²独立地选自未取代的C₁-C₄亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的C₁-C₄亚烷基: 氟、氯、未取代的C₁-C₃烷基和未取代的C₁-C₃卤代烷基;

[0164] R⁶选自由以下项组成的组: 取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基;

[0165] R⁷选自取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基;

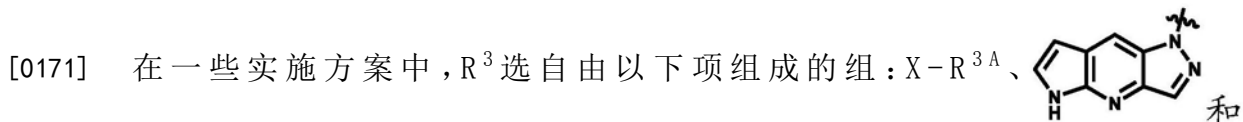
[0166] R⁸选自取代或未取代的3至10元杂环基(C₁-C₆烷基)、取代或未取代的二-C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基)和取代或未取代的单-C₁-C₆烷基胺(C₁-C₆烷基);

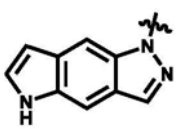
[0167] R⁹选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的C₆-C₁₀芳基;

[0168] m为0、1、2或3;

[0169] n和p独立地选自0和1;

[0170] X、X¹、X²和X³独立地选自自由以下项组成的组: -O-、-S-和-NH-。



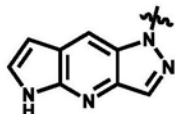
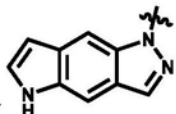
 并且X¹和X²为-NH-。例如,一个实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可

接受的盐,其中:

[0172] R¹选自由以下项组成的组: 氢、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、未取代的单-C₁-C₆烷基胺和未取代的二-C₁-C₆烷基胺;

[0173] 每个R²独立地选自自由以下项组成的组: 卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基;或者

[0174] 当m为2或3时,每个R²独立地选自自由以下项组成的组: 卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基,或者两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基;

[0175] R^3 选自自由以下项组成的组： $X-R^{3A}$ 、 和  ；

[0176] R^{3A} 为取代或未取代的5至10元杂芳基；

[0177] R^4 选自自由以下项组成的组： NO_2 、 $S(O)R^6$ 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0178] R^5 选自自由以下项组成的组： $-X^1-(Alk^1)_n-R^7$ 和 $-X^2(CHR^8)-(Alk^2)_p-X^3-R^9$ ；

[0179] Alk^1 和 Alk^2 独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基：氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基；

[0180] R^6 选自自由以下项组成的组：取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；

[0181] R^7 选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基；

[0182] R^8 选自取代或未取代的3至10元杂环基 (C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基) 和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基)；

[0183] R^9 选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

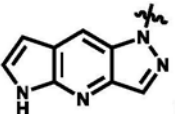
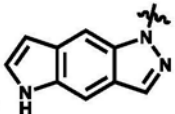
[0184] m为0、1、2或3；

[0185] n和p独立地选自0和1；

[0186] X^1 和 X^2 为-NH-；并且

[0187] X和 X^3 独立地选自自由以下项组成的组：-O-、-S-和-NH-。

[0188] 在一些实施方案中， R^1 如上所述，条件是它不为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ； R^3 选自自由以下

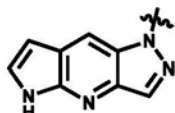
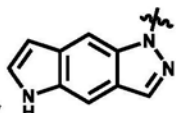
项组成的组： $X-R^{3A}$ 、 和  ；并且 X^1 和 X^2 为-NH-。例如，一个实施方案

提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

[0189] R^1 选自自由以下项组成的组：氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺，条件是 R^1 不为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$ ；

[0190] 每个 R^2 独立地选自自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；或者

[0191] 当m为2或3时，每个 R^2 独立地选自自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基，或者两个 R^2 基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基；

[0192] R^3 选自自由以下项组成的组： $X-R^{3A}$ 、 和  ；

[0193] R^{3A} 为取代或未取代的5至10元杂芳基；

[0194] R^4 选自自由以下项组成的组： NO_2 、 $\text{S}(0)$ R^6 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0195] R^5 选自自由以下项组成的组： $-\text{X}^1-(\text{Alk}^1)_n-\text{R}^7$ 和 $-\text{X}^2(\text{CHR}^8)-(\text{Alk}^2)_p-\text{X}^3-\text{R}^9$ ；

[0196] Alk^1 和 Alk^2 独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基：氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基；

[0197] R^6 选自自由以下项组成的组：取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；

[0198] R^7 选自取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基；

[0199] R^8 选自取代或未取代的3至10元杂环基 (C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基) 和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基)；

[0200] R^9 选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

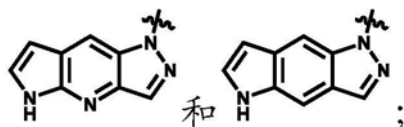
[0201] m 为0、1、2或3；

[0202] n 和 p 独立地选自0和1；

[0203] X^1 和 X^2 为 $-\text{NH}-$ ；并且

[0204] X 和 X^3 独立地选自自由以下项组成的组： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 和 $-\text{NH}-$ 。

[0205] 在一些实施方案中， R^1 为 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ； R^3 选自自由以下项组成的组： $\text{X}-\text{R}^{3\text{A}}$ 、



并且 X^1 和 X^2 为 $-\text{NH}-$ 。例如，一个实施方案提供了式(I)的化合

物或其药学上可接受的盐，其中：

[0206] R^1 为 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 或 $-\text{CF}_3$ ；

[0207] 每个 R^2 独立地选自自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基；或者

[0208] 当 m 为2或3时，每个 R^2 独立地选自自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基和取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基，或者两个 R^2 基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基；

[0209] R^3 选自自由以下项组成的组： $\text{X}-\text{R}^{3\text{A}}$ 、

[0210] $R^{3\text{A}}$ 为取代或未取代的5至10元杂芳基；

[0211] R^4 选自自由以下项组成的组： NO_2 、 $\text{S}(0)$ R^6 、 SO_2R^6 、卤素、氰基和未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0212] R^5 选自自由以下项组成的组： $-\text{X}^1-(\text{Alk}^1)_n-\text{R}^7$ 和 $-\text{X}^2(\text{CHR}^8)-(\text{Alk}^2)_p-\text{X}^3-\text{R}^9$ ；

[0213] Alk^1 和 Alk^2 独立地选自未取代的 C_1 - C_4 亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的 C_1 - C_4 亚烷基：氟、氯、未取代的 C_1 - C_3 烷基和未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基；

[0214] R^6 选自自由以下项组成的组：取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代

烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基；

[0215] R⁷选自取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基；

[0216] R⁸选自取代或未取代的3至10元杂环基 (C₁-C₆烷基)、取代或未取代的二-C₁-C₆烷基胺 (C₁-C₆烷基) 和取代或未取代的单-C₁-C₆烷基胺 (C₁-C₆烷基)；

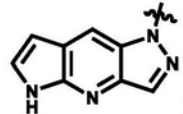
[0217] R⁹选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的C₆-C₁₀芳基；

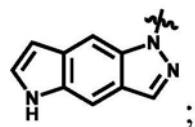
[0218] m为0、1、2或3；

[0219] n和p独立地选自0和1；

[0220] X¹和X²为-NH-；并且

[0221] X和X³独立地选自由以下项组成的组：-O-、-S-和-NH-。

[0222] 在一些实施方案中，R³选自由以下项组成的组：X-R^{3A}、 和



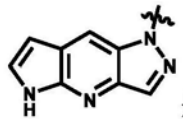
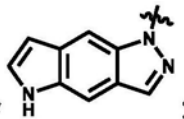
并且X¹和X²为-O-。例如，一个实施方案提供了式(I)的化合物或其药学上可

接受的盐，其中：

[0223] R¹选自由以下项组成的组：氢、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、未取代的单-C₁-C₆烷基胺和未取代的二-C₁-C₆烷基胺；

[0224] 每个R²独立地选自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基；或者

[0225] 当m为2或3时，每个R²独立地选自由以下项组成的组：卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基，或者两个R²基团与它们所附接的原子结合在一起形成取代或未取代的C₃-C₆环烷基或取代或未取代的3至6元杂环基；

[0226] R³选自由以下项组成的组：X-R^{3A}、 和 ；

[0227] R^{3A}为取代或未取代的5至10元杂芳基；

[0228] R⁴选自由以下项组成的组：NO₂、S(O)R⁶、SO₂R⁶、卤素、氰基和未取代的C₁-C₆卤代烷基；

[0229] R⁵选自由以下项组成的组：-X¹-(Alk¹)_n-R⁷和-X²-(CHR⁸)-(Alk²)_p-X³-R⁹；

[0230] Alk¹和Alk²独立地选自未取代的C₁-C₄亚烷基和被独立地选自以下项的1、2或3个取代基取代的C₁-C₄亚烷基：氟、氯、未取代的C₁-C₃烷基和未取代的C₁-C₃卤代烷基；

[0231] R⁶选自由以下项组成的组：取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基和取代或未取代的C₃-C₆环烷基；

[0232] R⁷选自取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、取代或未取代的C₃-C₁₀环烷基、取代或未取代

的3至10元杂环基、羟基、氨基、取代或未取代的单取代胺基团、取代或未取代的二取代胺基团、取代或未取代的N-氨基甲酰基、取代或未取代的C-酰氨基和取代或未取代的N-酰氨基；

[0233] R^8 选自取代或未取代的3至10元杂环基 (C_1 - C_6 烷基)、取代或未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基) 和取代或未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺 (C_1 - C_6 烷基)；

[0234] R^9 选自取代或未取代的5至10元杂芳基和取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基；

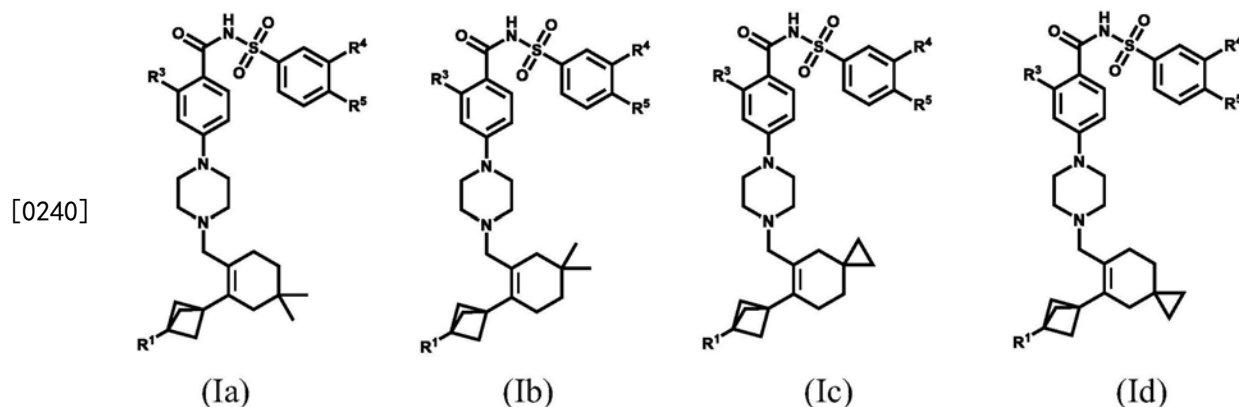
[0235] m 为0、1、2或3；

[0236] n 和 p 独立地选自0和1；

[0237] X^1 和 X^2 为-0-；并且

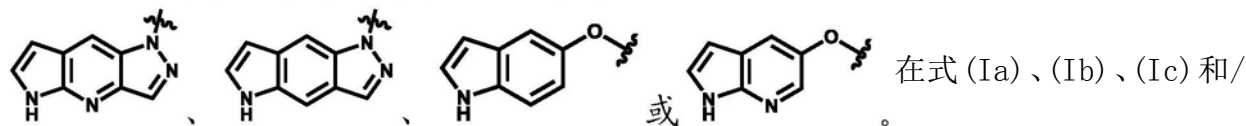
[0238] X 和 X^3 独立地选自自由以下项组成的组：-0-、-S-和-NH-。

[0239] 在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐可选自式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic) 和式 (Id) 的化合物：



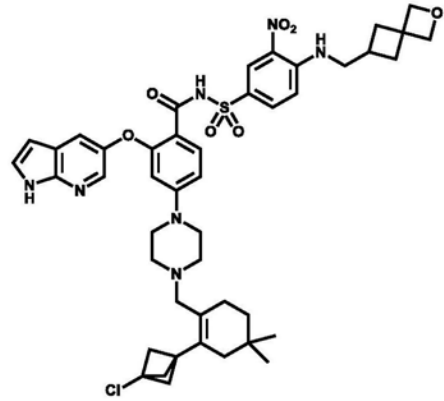
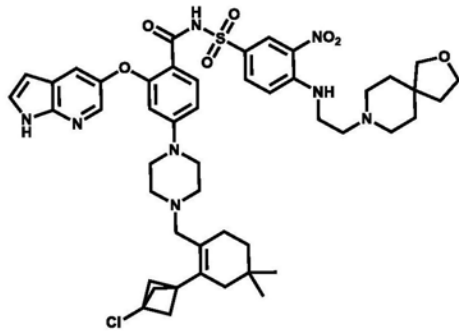
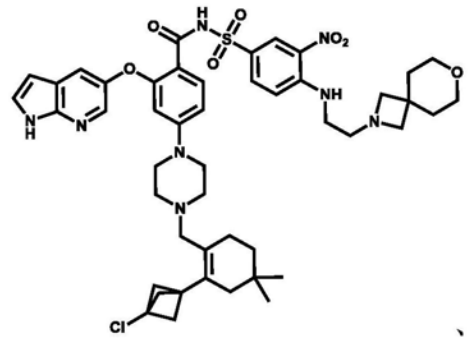
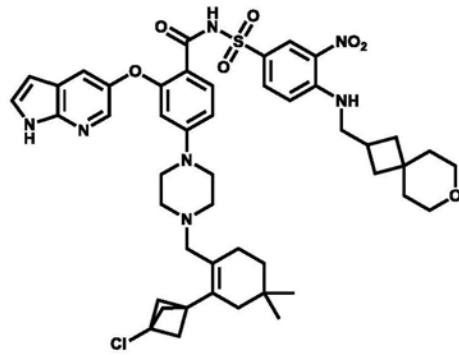
[0241] 或前述中任一种的药学上可接受的盐。

[0242] 在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中， R^3 可为氢、

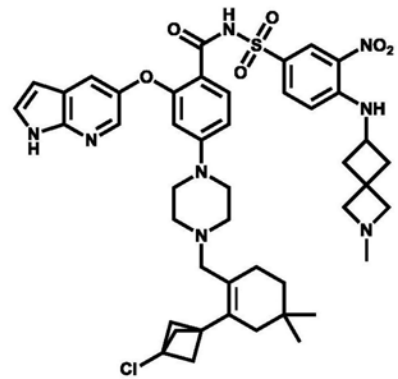
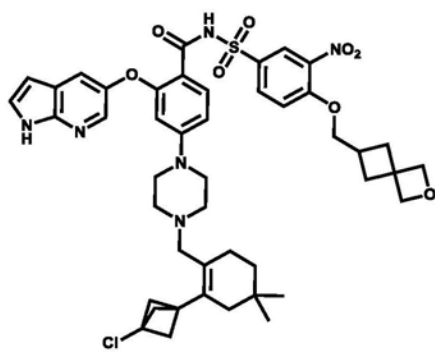
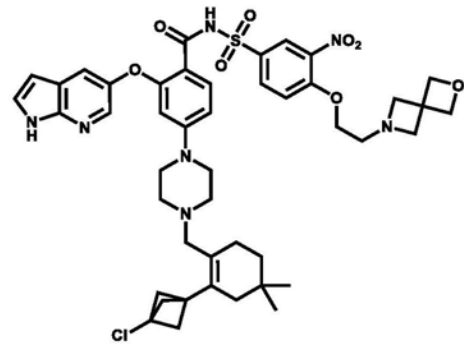
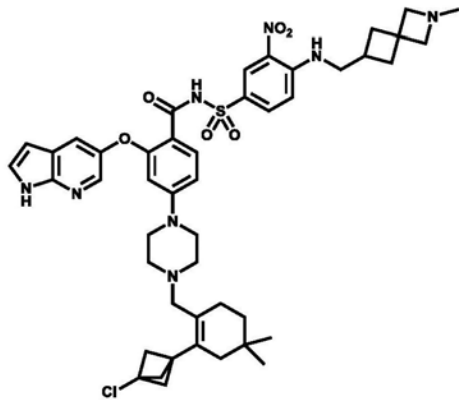


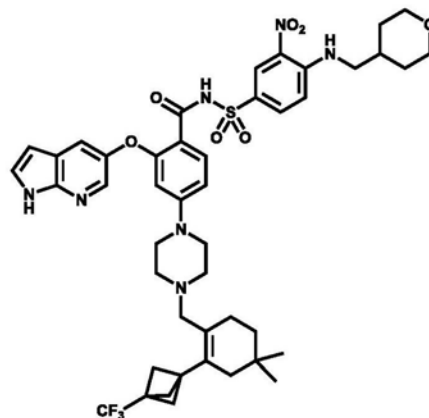
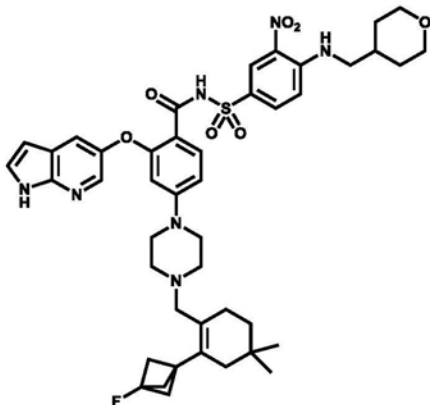
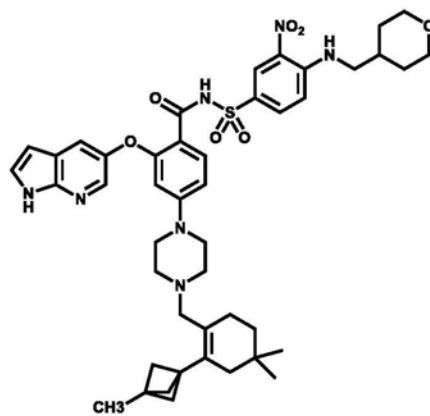
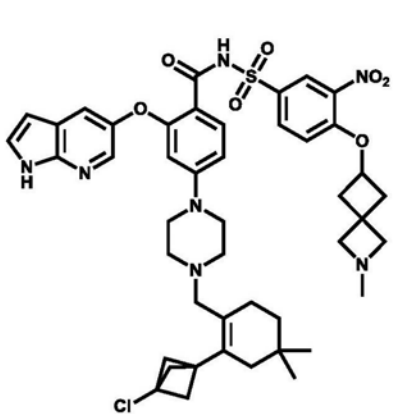
(Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中, R^5 可为 $-NH-(CHR^8)-Alk^2-S-R^9$ 、 $-O-(CHR^8)-Alk^2-S-R^9$ 、 $-NH-(CHR^8)-Alk^2-O-R^9$ 或 $-O-(CHR^8)-Alk^2-O-R^9$ 。在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中, Alk^2 可为未取代的亚甲基、未取代的亚乙基、被 $-CH_3$ 单取代的亚甲基或被 $-CH_3$ 二取代的亚甲基。在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中, R^8 可为未取代的二- C_1-C_3 烷基胺 (甲基) 或未取代的二- C_1-C_3 烷基胺 (乙基)。在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中, R^8 可为取代或未取代的 5 至 7 元杂环基 (C_1-C_6 烷基); 其中 C_1-C_6 烷基可为未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的正丙基; 5 至 7 元杂环基可 (a) 为单环或螺环的, (b) 包含 1 个氧原子、1 个氮原子或者 1 个氧原子和 1 个氮原子, (c) 为未取代的或者被独立地选自以下项的 1 或 2 个取代基取代: 未取代的 C_1-C_3 烷基 (诸如本文所述的那些)、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、未取代的乙酰基、 $-CO_2H$ 、氟或羟基。在式 (Ia)、(Ib)、(Ic) 和/或 (Id) 的一些实施方案中, R^9 可为未取代的苯基。

[0243] 式 (I) 的化合物的示例包括:

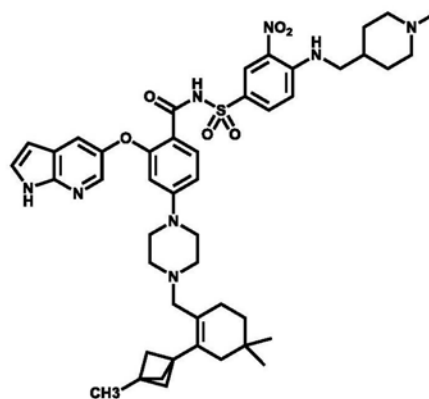
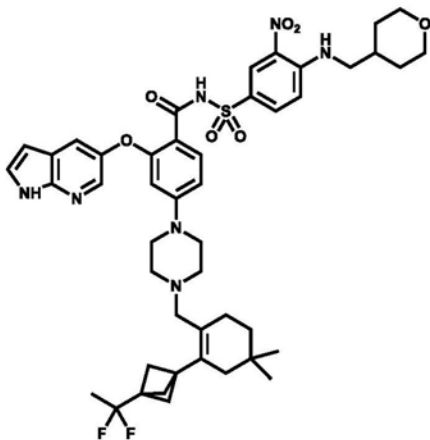
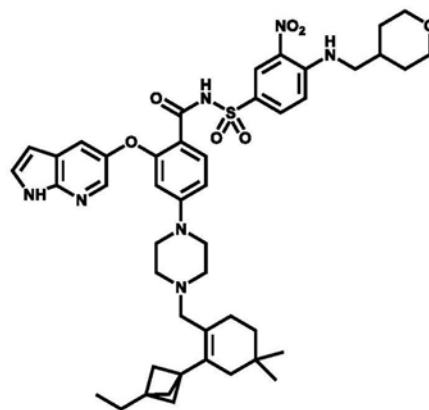
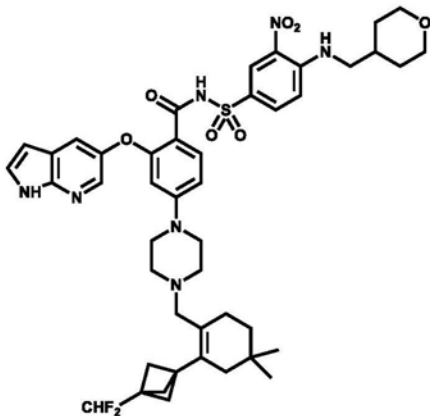


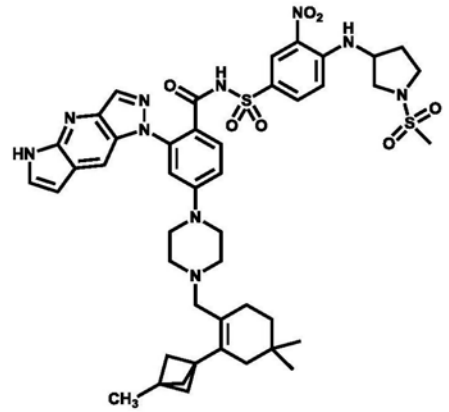
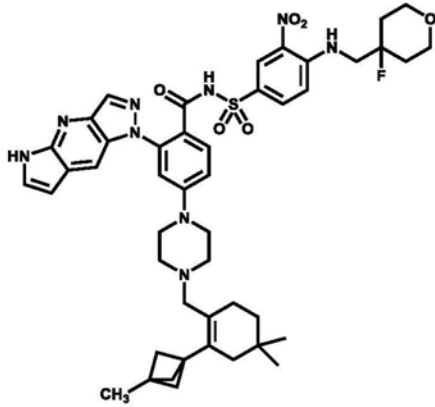
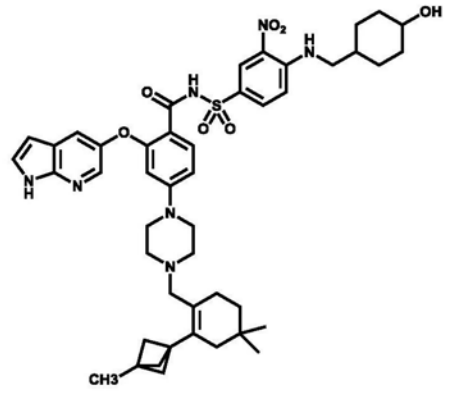
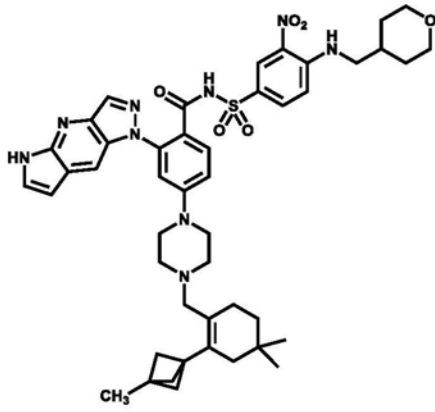
[0244]



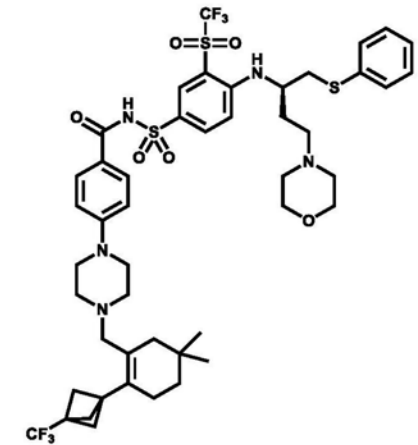
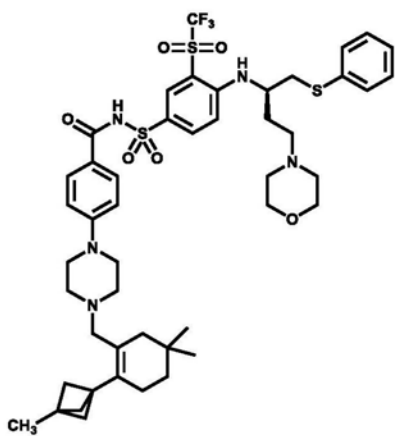
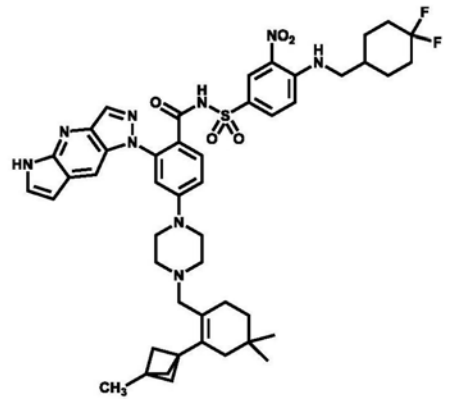
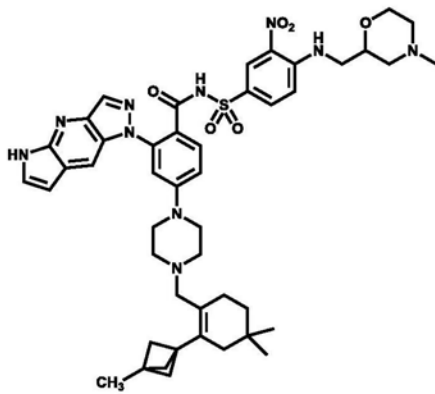


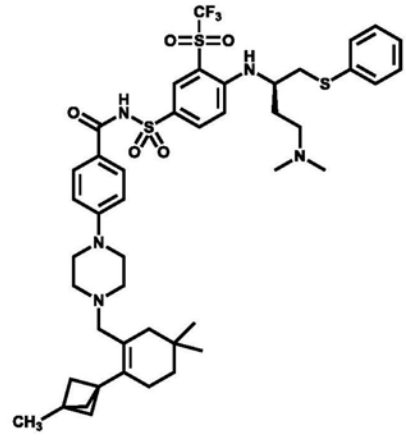
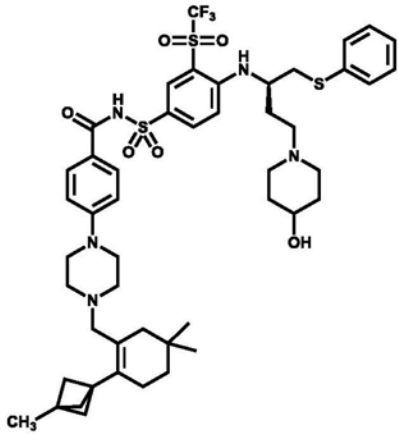
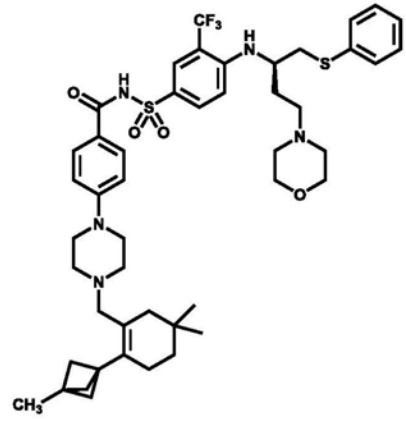
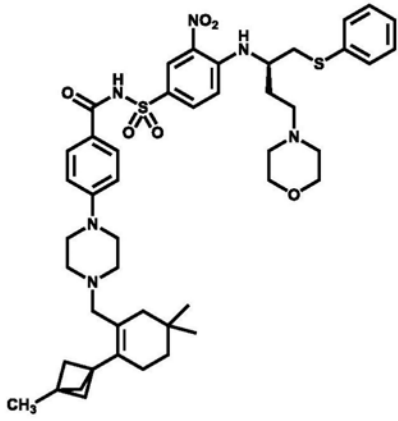
[0245]



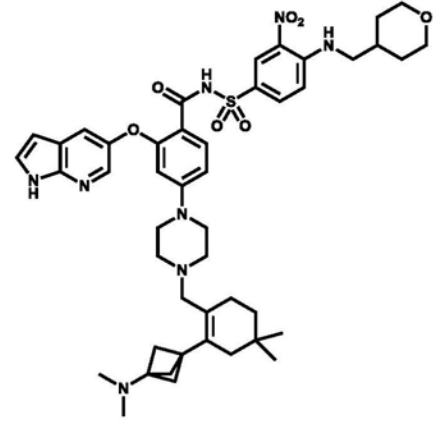
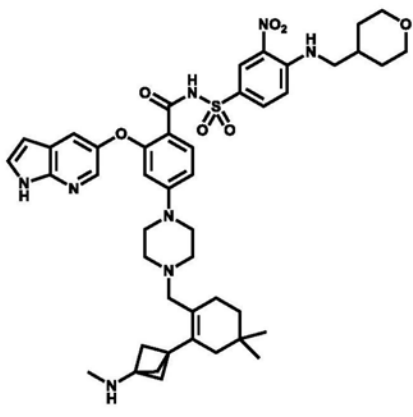
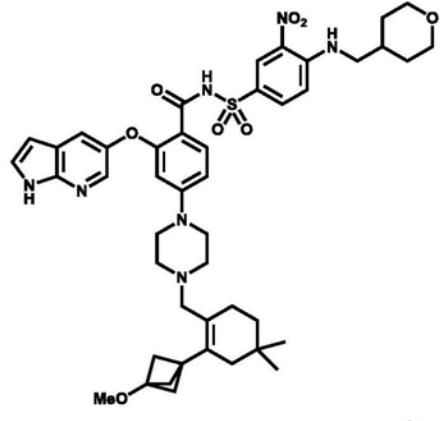
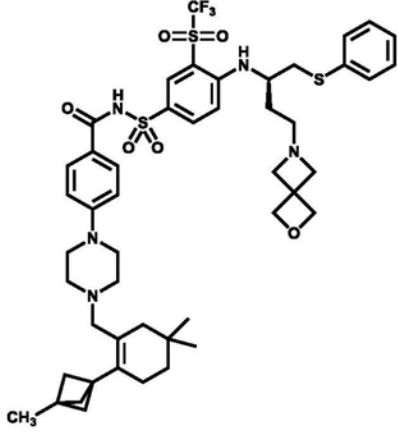


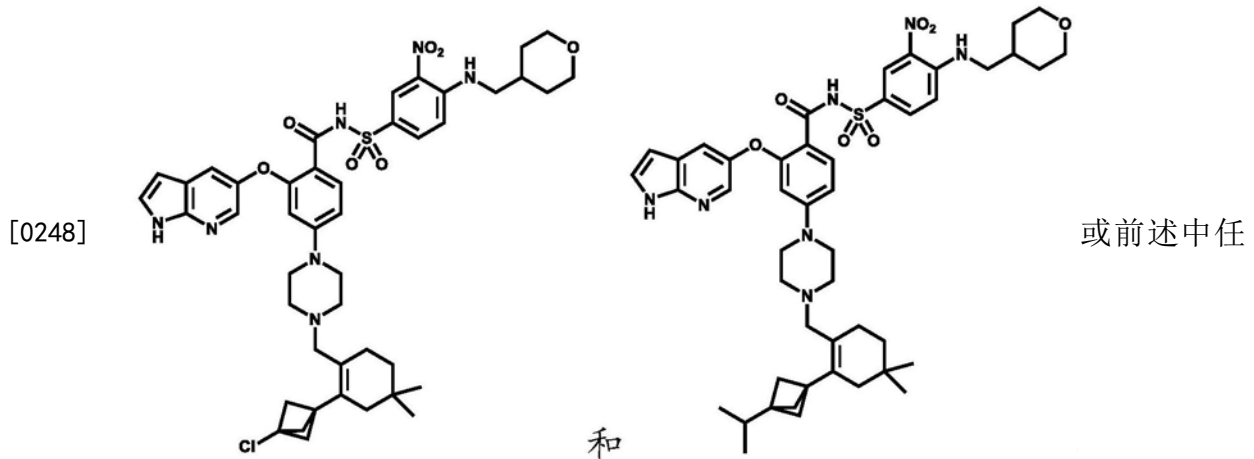
[0246]





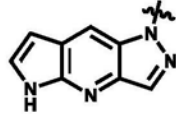
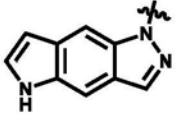
[0247]





一种的药学上可接受的盐。

[0249] 图3提供了上面列出的式(I)的化合物(其中 R^3 为氢或卤素)的示例的化学名称和结构以及此类化合物的其他示例。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图3的化合物或图3中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。图4A、图4B和图4C提供了上面列出的式

(I)的化合物(其中 R^3 为 $X-R^{3A}$ 、 或 )的示例的化学名称和结构以及

此类化合物的其他示例,包括其中 R^1 为上述 R^1 选项中的任一种,不同的是 R^1 不为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$,并且 X^1 和 X^2 为 $-NH-$ 的那些(图4A);其中 R^1 为上述 R^1 选项中的任一种,并且 X^1 和 X^2 为 $-O-$ 的那些(图4B);以及其中 R^1 为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$,并且 X^1 和 X^2 为 $-NH-$ 的那些(图4C)。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图3、图4A、图4B和/或图4C的化合物或图3、图4A、图4B和/或图4C中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图3的化合物或图3中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图4A的化合物或图4A中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图4B的化合物或图4B中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。在一个实施方案中,式(I)的化合物为选自图4C的化合物或图4C中列出的任何化合物的药学上可接受的盐。

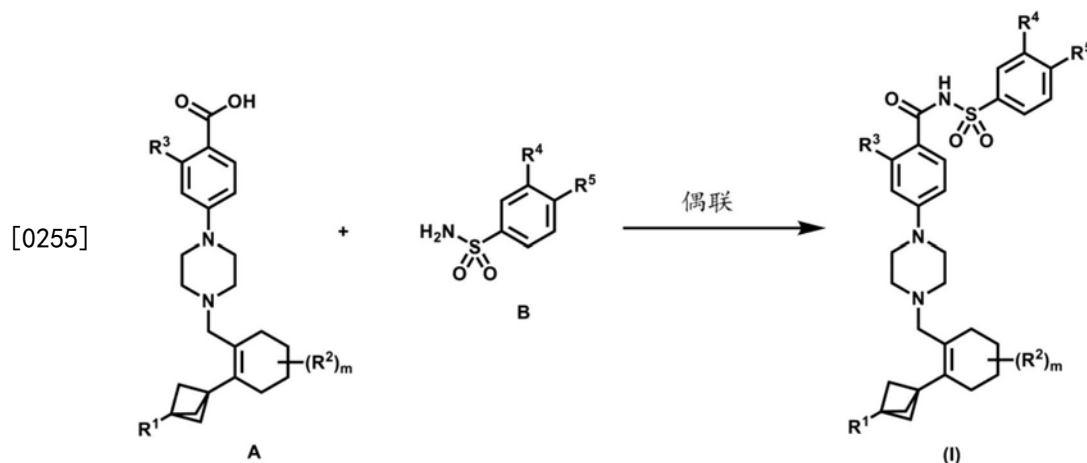
[0250] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有增加的代谢和/或血浆稳定性。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可更耐水解和/或更耐酶转化。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有改善的性质。示例性质的非限制性列表包括但不限于生物半衰期增加、生物利用度增加、效能增加、体内应答持续、给药间隔增加、给药量减少、细胞毒性减少、用于治疗疾病病症的所需剂量减少、临床结果的发病率或死亡率降低、机会性感染减少或被预防、受试者依从性增加以及与其他药物的相容性增加。在一些实施方案中,与当前的护理标准(诸如维奈托克)相比,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有更强效的抗癌活性(例如,在细胞复制测定中具有较低的 EC_{50})。在一些实施方案中,与当前的护理标准(诸如度鲁特韦)相比,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可具有更强效的抗病毒活性(例如,在HIV复制子测定中具有较低的 EC_{50})。

[0251] 合成

[0252] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可由技术人员使用已知技术以各种方式制备,如由本文提供的详细教导内容所指导的。例如,在一个实施方案中,根据如本文所示的一般方案1制备式(I)化合物。

[0253] 一般来讲,用于形成如一般方案1中所示的式(I)化合物的通式A和B的化合物之间的偶联反应可以以与本文在实施例中所述的反应类似的方式,通过适当调节实施例中所述的试剂和条件来进行。用于形成通式A和B的起始化合物或其他前体所需的任何预备反应步骤可由本领域技术人员进行。在一般方案1中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和m可如本文所述。

[0254] 一般方案1



[0256] 药物组合物

[0257] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如,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载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合。

[0258] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物和/或盐与其它化学组分(诸如,稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0259] 术语“生理上可接受的”定义不会消除化合物的生物活性和特性且不会引起对该组合物旨在递送到的动物的明显的损伤或伤害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0260] 如本文所用,“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0261] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0262] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。例如,稳定剂诸如抗氧化剂和金属螯合剂是赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含抗氧化剂和/或金属螯合

剂。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0263] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身,或者施用到组合物中,其中该药物组合物与其它活性成分混合(如在组合疗法中),或者与载体、稀释剂、赋形剂、或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0264] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外,以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0265] 本领域中存在施用化合物、盐和/或组合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射、输注和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射、鞘内、直接心室内、腹腔内、鼻内和眼内注射)。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可口服施用。

[0266] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物、盐和/或组合物,例如,经由通过以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如,鼻内或肺部递送以靶向呼吸道疾病或病症可能是期望的。

[0267] 组合物可(如果期望)存在于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可包括含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器装置可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的政府机构所规定的与容器形式相关联的通知,该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如,此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的在相容药物载体中配制的化合物和/或盐的组合物也可在适当的容器中制备、放置,并且被标记用于治疗所指示的病症。

[0268] 用途和治疗方法

[0269] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于患有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在制造用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的药物中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于治疗本文所述的癌症或肿瘤的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0270] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制本文所述的恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括使所述生长物或肿瘤与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于抑制本文所述的恶性

生长物或肿瘤的复制的药物中的用途。在一些实施方案中,所述用途可包括使所述生长物或肿瘤与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制本文所述的恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0271] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括使本文所述的恶性生长物或肿瘤与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于治疗本文所述的癌症的药物中的用途。在一些实施方案中,所述用途可包括使本文所述的恶性生长物或肿瘤与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于接触本文所述的恶性生长物或肿瘤的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐),其中所述生长物或肿瘤是由本文所述的癌症引起的。

[0272] 合适的恶性生长物、癌症和肿瘤的示例包括但不限于:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、结直肠癌、食道癌、肝细胞癌、成淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞起源的淋巴样恶性肿瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、头颈癌(包括口腔癌)、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤(包括多发性骨髓瘤)、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌、真性红细胞增多症、甲状腺癌、子宫内膜癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌、睾丸癌、成神经细胞瘤、骨肉瘤、尤文氏肿瘤和威尔姆氏肿瘤。

[0273] 如本文所述,恶性生长物、癌症或肿瘤可变得对一种或多种抗增殖剂具有抗性。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物可用于治疗和/或改善已经变得对一种或多种抗增殖剂(诸如一种或多种Bcl-2抑制剂)具有抗性的恶性生长物、癌症或肿瘤。受试者可能已经对其产生抗性的抗增殖剂的示例包括但不限于Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克、纳维托克、奥巴托克、S55746、APG-1252、APG-2575和ABT-737)。在一些实施方案中,已经变得对一种或多种抗增殖剂具有抗性的恶性生长物、癌症或肿瘤可为本文所述的恶性生长物、癌症或肿瘤。

[0274] 本文所述的一些实施方案涉及一种用于抑制Bcl-2的活性的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于受试者,并且还可包括使表达Bcl-2的细胞与有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)在制造用于抑制受试者中Bcl-2的活性的药物中的用途,或者在制造用于抑制Bcl-2的活性的药物中的用途,其中所述用途包括接触表达Bcl-2的细胞。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制受试者中Bcl-2的活性;或者用于通过接触表达Bcl-2的细胞来抑制Bcl-2的活性的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)。

[0275] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HIV感染的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其

药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包含本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染的药物中的用途；或者在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染；或者用于通过接触感染HIV的细胞来改善或治疗HIV感染的有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中，所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中，所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0276] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少HIV感染细胞的群体的方法，该方法可包括将有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包含本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包含本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体的药物中的用途；或者用于减少HIV感染细胞的群体的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体；或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染细胞的群体的有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中，所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中，所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0277] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少受试者中HIV感染的复发的方法，该方法可包括将有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）或包含本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者；并且还可包括使感染HIV的细胞与本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发的药物中的用途；或者用于减少HIV感染的复发的用途，其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发；或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染的复发的有效量的本文所述的化合物（例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐）和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接

受的盐。在一些实施方案中,所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中,所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中,所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0278] 本文所述的一些实施方案涉及一种改善或治疗HIV感染的方法,该方法可包括将有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途;或者在制造用于改善或治疗HIV感染的药物中的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于改善或治疗患有HIV感染的受试者中的HIV感染;或者用于通过接触感染HIV的细胞来改善或治疗HIV感染的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中,所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中,所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0279] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少HIV感染细胞的群体的方法,该方法可包括将有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少HIV感染细胞的群体的药物中的用途;或者在制造用于减少HIV感染细胞的群体的药物中的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染细胞的群体;或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染细胞的群体的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中,所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中,所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0280] 本文所述的一些实施方案涉及一种减少受试者中HIV感染的复发的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐的药物组合物施用于患有HIV感染的受试者;并且还可包括使感染HIV的细胞与有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐接触。本文所述的其他实施方案涉及有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐在制造用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发的药物中的用途;或者用于减少HIV感染的复发的用途,其中所述用途包括使感染HIV的细胞与所述药物接触。本文所述的其他实施方案涉及用于减少患有HIV感染的受试者中HIV感染的复发;或者用于通过接触感染HIV的细胞来减少HIV感染的复发的有效量的Bcl蛋白抑制剂或其药学上可接受的盐和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述细胞可在受试者体内。在一些实施方案中,所述细胞可为CD4+T细胞。在一些实施方案中,所述CD4+T细胞可在受试者体内。

[0281] 在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为蛋白激酶C激动剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、HDAC抑制剂、佛波酯或溴结构域抑制剂。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为蛋白激酶C激动剂, 其包括但不限于普罗斯左汀、苔藓虫素-1和巨大戟醇。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为PD-1抑制剂, 其包括但不限于纳武单抗、派姆单抗、BGB-A317、皮地珠单抗、AMP-224、AMP-514、PDR001、REGN2810和MEDI0680。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为PD-L1抑制剂, 其包括但不限于阿特珠单抗、度伐鲁单抗、阿维单抗和BMS-936559。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为HDAC抑制剂, 其包括但不限于伏立诺他、帕比司他、罗米地辛和丙戊酸。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为佛波酯, 其包括但不限于佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯和(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萘-6-基)乙酸叔丁酯。在一些实施方案中, HIV潜伏逆转剂可为溴结构域抑制剂, 其包括但不限于JQ1、I-BET762、OTX015、I-BET151、CPI203、PFI-1、MS436、CPI-0610、RVX2135、FT-1101、BAY1238097、INCB054329、TEN-010、GSK2820151、ZEN003694、BAY-299、BMS-986158、ABBV-075和GS-5829。在一些实施方案中, 可使用两种或更多种HIV潜伏逆转剂的组合。

[0282] 在一些实施方案中, 式(I)的Bcl蛋白抑制剂可为选择性Bcl-2抑制剂、选择性Bcl-X_L抑制剂、选择性Bcl-W抑制剂、选择性Mcl-1抑制剂或选择性Bcl-2A1抑制剂。在一些实施方案中, 式(I)的Bcl蛋白抑制剂可抑制一种以上的Bcl蛋白。在一些实施方案中, Bcl蛋白抑制剂可为Bcl-2以及Bcl-X_L、Bcl-W、Mcl-1和Bcl-2A1中的一种的活性的抑制剂。在一些实施方案中, Bcl蛋白抑制剂可为Bcl-X_L以及Bcl-W、Mcl-1和Bcl-2A1中的一种的活性的抑制剂。在一些实施方案中, 式(I)的Bcl蛋白抑制剂可同时抑制Bcl-2和Bcl-X_L。在一些实施方案中, Bcl蛋白抑制剂可为维奈托克、纳维托克、奥巴托克、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252、APG-2575、AMG176或AZD5991, 或者前述的任何组合。

[0283] 在一些实施方案中, 改善或治疗HIV感染的方法还可包括使用选自以下项的一种或多种药剂: 非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗逆转录病毒疗法化合物和它们的组合, 或者上述任一种的药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 患有HIV感染的受试者不使用选自以下项的药剂: 非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、HIV疫苗、HIV其他抗逆转录病毒疗法化合物和它们的组合, 或者上述任一种的药学上可接受的盐。

[0284] 合适的NNRTI的示例包括但不限于地拉夫定(Rescriptor[®])、依法韦伦(Sustiva[®])、依曲韦林(Intelence[®])、奈韦拉平(Viramune[®])、利匹韦林(Edurant[®])、多拉韦林和上述任一种的药学上可接受的盐, 以及/或者它们的组合。合适的NRTI的示例包括但不限于阿巴卡韦(Ziagen[®])、阿德福韦(Hepsera[®])、氨多索韦、阿普瑞西他滨、森萨夫定(censavudine)、地达诺新(Videx[®])、艾夫他滨(elvucitabine)、恩曲他滨(Emtriva[®])、恩替卡韦(Baraclude[®])、拉米夫定(Epivir[®])、拉西韦(racivir)、斯坦匹定(stampidine)、司他夫定(Zerit[®])、替诺福韦二吡呋酯(包括Viread[®])、替诺福韦艾拉酚胺、扎西他滨

(Hivid[®])、齐多夫定(Retrovir[®])和上述任一种的药学上可接受的盐,以及/或者它们的组合。疫苗的示例包括但不限于 Heplislat[®]、ABX-203、INO-1800和上述任一种的药学上可接受的盐,以及/或者它们的组合。合适的蛋白酶抑制剂的示例包括但不限于阿扎那韦(Reyataz[®])、地瑞那韦(Prezista[®])、膦沙那韦(Lexiva[®])、茛地那韦(Crixivan[®])、洛匹那韦/利托那韦(Kaletra[®])、奈非那韦(Viracept[®])、利托那韦(Norvir[®])和沙奎那韦(Invirase[®])。合适的融合/进入抑制剂的示例包括但不限于恩夫韦地(Fuzeon[®])、马拉韦罗(Selzentry[®])、维克韦罗(vicriviroc)、阿普里韦罗(apliviroc)、依巴珠单抗、福斯特沙韦(fostemsavir)和PRO-140。合适的INSTI的示例包括但不限于雷特格韦(Isentress[®])、度鲁特韦(Tivicay[®])和埃替格韦(Vitekta[®])。

[0285] 已经表征了两种类型的HIV,即HIV-1和HIV-2。HIV-1是毒性更强和感染性更强的毒株,具有全球流行性。HIV-2被认为毒性较小,并且在地理上受到限制。在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可有效治疗HIV-1。在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或者包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物可有效治疗HIV-2。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可有效治疗HIV的两种基因型(HIV-1和HIV-2)。

[0286] 用于确定治疗HIV感染的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适指标的示例包括但不限于病毒载量降低、血浆病毒载量降低、病毒复制减少、血清转化(患者血清中检测不到病毒)时间减少、CD4+T淋巴细胞计数增加、HIV感染细胞群体减少、临床结果的发病率或死亡率降低以及/或者机会性感染率降低。类似地,用有效量的本文所述的化合物或药物组合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和有效量的HIV潜伏逆转剂或其药学上可接受的盐进行的成功疗法可以降低HIV感染受试者中机会性感染的发生率。

[0287] 在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是有效将携带HIV的CD4+T淋巴细胞的群体减少至不可检测的水平。的量。

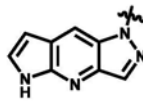
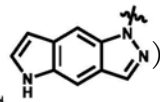
[0288] 在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是有效将CD4+T淋巴细胞计数从小于约200个细胞/mL增加至大于约1,200个细胞/mL的量。在一些实施方案中,有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是有效将CD4+T淋巴细胞计数从小于约200个细胞/mL增加至大于约500个细胞/mL的量。

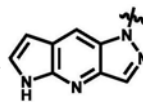
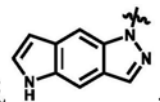
[0289] 一段时间后,感染原可对一种或多种治疗剂产生抗性。如本文所用,术语“抗性”是指病毒株对治疗剂显示出延迟、减弱和/或无效的反应。在一些情况下,病毒有时会突变或产生对某些药物具有抗性或部分抗性的变异。例如,在用抗病毒剂治疗后,与感染非抗性毒株的受试者所表现出的病毒载量减少量相比,感染抗性病毒的受试者的病毒载量可减少至较小程度。在一些实施方案中,可将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐提供给感染对一种或多种不同抗HIV剂(例如,在常规护理标准中使用的药剂)具有抗性的HIV毒株的受试者。抗HIV剂的示例包括但不限于非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)、核苷逆转录酶抑制剂

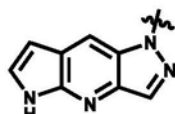
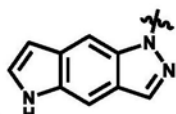
(NRTI)、蛋白酶抑制剂(PI)、融合/进入抑制剂、整合酶链转移抑制剂(INSTI)、HIV疫苗和它们的组合,或者上述任一种的药学上可接受的盐。

[0290] 几种已知的Bcl-2抑制剂可在被治疗的受试者中引起一种或多种不期望的副作用。不期望的副作用的示例包括但不限于血小板减少症、中性粒细胞减少症、贫血、腹泻、恶心和上呼吸道感染。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可降低与已知Bcl-2抑制剂相关联的一种或多种副作用的数量和/或严重程度。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可使得副作用(诸如本文所述的那些中的一种)的严重程度相比于接受已知Bcl-2抑制剂(诸如维奈托克、纳维托克、奥巴托克、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252和APG-2575)的受试者所经历的同副作用的严重程度低25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用的数量相比于接受已知Bcl-2抑制剂(例如维奈托克、纳维托克、奥巴托克、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252和APG-2575)的受试者所经历的副作用数量少25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用(诸如本文所述的那些中的一种)的严重程度相比于接受已知Bcl-2抑制剂(例如维奈托克、纳维托克、奥巴托克、ABT-737、S55746、AT-101、APG-1252和APG-2575)的受试者所经历的同副作用的严重程度低约10%至约30%的范围。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用的数量相比于接受已知Bcl-2抑制剂(例如维奈托克、纳维托克、奥巴托克、ABT-737、S55746、APG-1252和APG-2575)的受试者所经历的副作用的数量少约10%至约30%的范围。

[0291] 在上文标题为“化合物”下所述的任何实施方案中提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗、改善和/或抑制癌症、恶性生长物或肿瘤的复制,其中抑制Bcl-2的活性是有益的。例如,在各种实施方案中,使用式(I)的化合物(其中R³为氢或卤素)或其药学上可接受的盐以所述的方式(通常涉及癌症、恶性生长物和/或肿瘤)进行上文在本公开的“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0292] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中R³为X-R^{3A}、 或 )以所述的方式(通常涉及癌症、恶性生长物和/或肿瘤)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

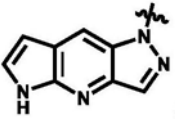
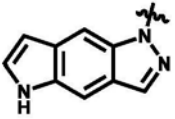
[0293] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中R³为X-R^{3A}、 或 , 并且其中X¹和X²为-NH-)以所述的方式(通常涉及癌症、恶性生长物和/或肿瘤)进行上文在本公开的“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0294] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中R¹选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₆卤代烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的C₁-C₆烷氧基、未取代的单-C₁-C₆烷基胺和未取代的二-C₁-C₆烷基胺,条件是R¹不为-CH₂F、-CHF₂或-CF₃; R³为X-R^{3A}、 或 ; 并且X¹和X²为-

NH-)以所述的方式(通常涉及癌症、恶性生长物和/或肿瘤)进行上文在“用途和治疗方法”

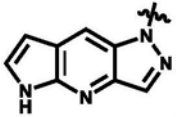
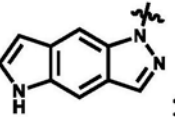
部分中所述的方法和用途。

[0295] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^1 选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺; R^3

为 $X-R^{3A}$ 、 或 ; 并且 X^1 和 X^2 为-0-)以所述的方式(通常涉及癌症、恶

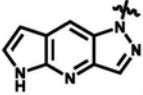
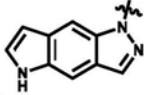
性生长物和/或肿瘤)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

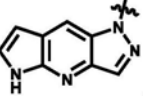
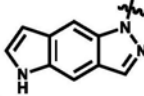
[0296] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^1 为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$; R^3 为 $X-R^{3A}$ 、

 或 ; 并且 X^1 和 X^2 为-NH-)以所述的方式(通常涉及癌症、恶性生长

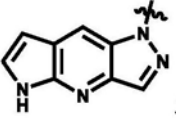
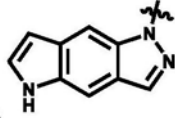
物和/或肿瘤)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

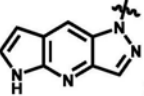
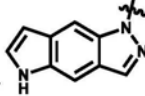
[0297] 在上文标题为“化合物”下所述的任何实施方案中提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗和/或改善HIV感染和/或减少HIV感染的复发和/或减少HIV感染细胞的群体,其中抑制Bcl-2的活性是有益的。例如,在各种实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^3 为氢或卤素)或其药学上可接受的盐以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在本公开的“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0298] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^3 为 $X-R^{3A}$ 、 或 )以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

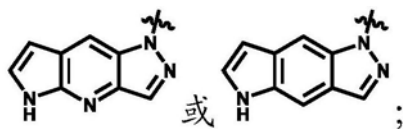
[0299] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^3 为 $X-R^{3A}$ 、 或 , 并且其中 X^1 和 X^2 为-NH-)以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在本公开的“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0300] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^1 选自由以下项组成的组:氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、未取代的单- C_1 - C_6 烷基胺和未取代的二- C_1 - C_6 烷基胺,条件

是 R^1 不为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$; R^3 为 $X-R^{3A}$ 、 或 ; 并且 X^1 和 X^2 为-NH-)以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0301] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^3 为 $X-R^{3A}$ 、 和 , 并且其中 X^1 和 X^2 为-0-)以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0302] 在其他实施方案中,使用式(I)的化合物(其中 R^1 为 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CF_3$; R^3 为 $X-R^{3A}$ 、



并且 X^1 和 X^2 为-NH-)以所述的方式(通常涉及HIV)进行上文在

“用途和治疗方法”部分中所述的方法和用途。

[0303] 如本文所用,“受试者”是指动物,其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如,猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中,受试者可为人。在一些实施方案中,受试者可为儿童和/或婴儿,例如,发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中,受试者可为成人。

[0304] 如本文所用,术语“治疗”(“treat”、“treating”、“treatment”、“therapeutic”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外,治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0305] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如,治疗有效量的化合物、盐或组合物可为预防、减轻或改善疾病或病症的症状,或延长被治疗的受试者的存活率所需的量。该响应可在组织、系统、动物或人类中发生,并且包括减轻被治疗的疾病或病症的迹象或症状。根据本文所提供的公开内容,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。本文所公开的化合物的治疗有效量(被要求为剂量)将取决于施用途径、被治疗的动物类型(包括人)以及考虑的特定动物的物理特性。可调制该剂量以实现期望作用,但该剂量将取决于以下因素:如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0306] 例如,有效量的化合物是产生以下效果的量:(a)癌症引起的一种或多种症状减少、减轻或消失,(b)肿瘤尺寸减小,(c)肿瘤消除,以及/或者(d)肿瘤长期疾病稳定(生长停滞)。在肺癌(诸如非小细胞肺癌)的治疗中,治疗有效量是减轻或消除咳嗽、呼吸短促和/或疼痛的量。又如,有效量或治疗有效量的Bcl-2抑制剂是使得Bcl-2活性降低和/或细胞凋亡增加的量。Bcl-2活性降低是本领域技术人员已知的,并且可通过分析Bcl-2结合和经历细胞凋亡的细胞的相关水平来确定。

[0307] 用于治疗所需的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量将不仅随所选择的具体化合物或盐而有所不同,而且随施用途径、被治疗的疾病或病症的性质和/或症状以及患者的年龄和病症而有所不同,并且最终将由巡诊医师或临床医生决定。在施用药学上可接受的盐的情况下,可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样,在某些情况下,可能有必要以超过或甚至远远超过本文所述的剂量范围的量施用本文所公开的化合物,以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或病症。

[0308] 然而,一般来讲,合适的剂量将通常在约0.05mg/kg至约10mg/kg的范围内。例如,合适的剂量可以在约0.10mg/kg体重/天至约7.5mg/kg体重/天的范围内,诸如约0.15mg/kg受体体重/天至约5.0mg/kg受体体重/天、约0.2mg/kg受体体重/天至4.0mg/kg受体体重/天,或介于其间之间的任何量。所述化合物可以单位剂型施用;例如,包含1mg至500mg、10mg至100mg、5mg至50mg或介于其间的任何量的活性成分/单位剂型。

[0309] 所需剂量可方便地以单剂量形式或以适当间隔施用的分剂量形式(例如,以每天

两次、三次、四次或更多次的亚剂量形式)提供。亚剂量自身可进一步分成(例如)多个离散的松散间隔开的施用。

[0310] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的,待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度、接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成,例如,人临床试验、体内研究和体外研究。例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的可用剂量可通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性来确定。此类比较可通过与已确立的药物(诸如顺铂和/或吉西他滨)进行比较来完成。

[0311] 可单独地调整剂量和间隔时间,以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化,但可根据体内数据和/或体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10%至90%的时间、优选地介于30%至90%之间、最优选地介于50%至90%之间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0312] 应注意,在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下,主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地,在临床响应不够充分的情况下(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗疾病或病症的严重程度和施用途径而变化。例如,疾病或病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医医学。

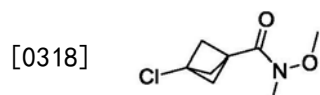
[0313] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物、盐和组合物的功效和毒性。例如,特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如,哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来建立。此类研究的结果通常预测在动物(诸如,哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子、狗或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时,技术人员可遵循现有技术来选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

[0314] 实施例

[0315] 在以下实施例中更详细地公开了另外的实施方案,其不旨在以任何方式限制权利要求要求的范围。

[0316] 中间体1

[0317] 3-氯-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

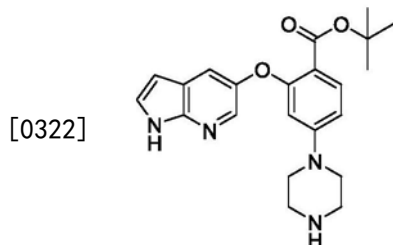


[0319] 在-78°C下,向3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸酯(10.0g,62.3mmol)和N,0-二甲基羟胺盐酸盐(12.15g,124.5mmol)在无水THF(200mL)中的搅拌溶液中添加i-PrMgCl(2M的THF溶液,124.5mL,249mmol)。然后将温度升至-50°C并搅拌2小时。将反应用饱和NH₄Cl水溶

液淬灭,并用EtOAc (3×150mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂,EtOAc/石油醚) 纯化,得到中间体1 (7.30g,62%),为油状物。¹H NMR (300MHz,CDCl₃) δ3.67 (s,3H),3.18 (s,3H),2.47 (s,6H)。

[0320] 中间体2

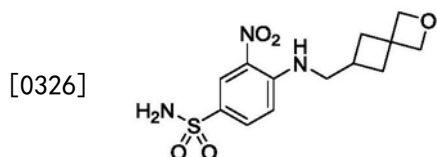
[0321] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯



[0323] 在室温下,将2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸叔丁酯 (3.5g,10.67mmol) 在DMSO (35mL) 中的溶液用哌嗪 (2.33ml,32.0mmol) 处理,并在100℃下搅拌4小时。将反应冷却至室温,并添加水 (50mL)。将混合物用EtOAc (3×50mL) 萃取,并将有机层浓缩并用正戊烷研磨,得到中间体2 (3.0g,71%),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z395.5 [M+H]⁺。

[0324] 中间体3

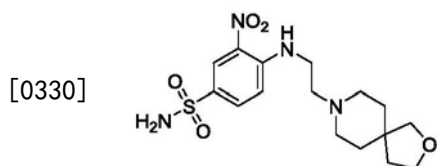
[0325] 4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0327] 将4-氯-3-硝基苯磺酰胺 (200mg,0.85mmol) 在CH₃CN (8mL) 中的溶液用(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲胺 (129mg,1.01mmol) 和DIPEA (0.5mL,2.95mmol) 处理。将混合物加热至90℃并搅拌16小时。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂,EtOAc/己烷) 纯化,得到中间体3 (120mg,43%),为黄色固体。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.47-8.43 (m,2H),7.83-7.80 (m,1H),7.30 (br s,2H),7.22 (d,J=9.6Hz,1H),4.56 (s,2H),4.49 (s,2H),3.42-3.38 (m,2H),2.45-2.39 (m,1H),2.33-2.27 (m,2H),1.99-1.94 (m,2H)。

[0328] 中间体4

[0329] 4-(2-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0331] 步骤1:将2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐 (500mg,2.81mmol) 在CH₃CN (20mL) 中的溶液用2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯 (700mg,3.12mmol) 和K₂CO₃ (1.55g,11.24mmol) 处理,并加热至80℃持续16小时。将反应浓缩,用水 (20mL) 稀释,并用EtOAc (3×20mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂,EtOAc/石油醚) 纯化,得到2-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (中间体4-1) (500mg,62%),为油状物。¹H NMR (300MHz,DMSO-d₆) δ6.62 (br s,1H),3.70 (t,J=6.9Hz,2H),3.40 (s,2H),

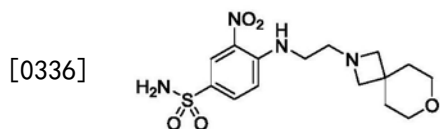
3.04-2.98 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 1.64 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.56-1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.24 (s, 2H)。

[0332] 步骤2: 在0℃下, 向中间体4-1 (500mg, 1.76mmol) 在DCM (20mL) 中的搅拌溶液中添加HCl (4M的二氧杂环己烷溶液, 10mL)。将反应温热至室温, 搅拌2小时, 浓缩并用Et₂O研磨, 得到2-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙胺二盐酸盐(中间体4-2) (300mg, 66%), 为灰白色固体, 其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.84 (br s, 1H), 8.38 (br s, 3H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.59-3.40 (m, 8H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.05-1.60 (m, 6H)。

[0333] 步骤3: 将中间体4-2 (300mg, 1.17mmol) 在CH₃CN (15mL) 中的溶液先后用4-氯-3-硝基苯磺酰胺 (276mg, 1.17mmol) 和DIPEA (0.82mL, 4.68mmol) 处理, 然后加热至80℃。16小时后, 将反应冷却至室温并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, MeOH (0.1% 三乙胺) /DCM) 纯化, 得到中间体4 (300mg, 66%), 为黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 385.3 [M+H]⁺。

[0334] 中间体5

[0335] 2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙胺二盐酸盐



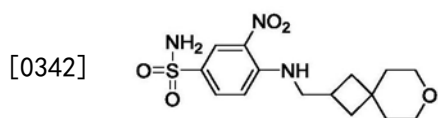
[0337] 步骤1: 按照针对中间体4的步骤1中所述的程序, 使用7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷半草酸代替2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷盐酸盐, 制备2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙基氨基甲酸叔丁酯(中间体5-1)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ6.94 (br s, 1H), 3.74 (br s, 4H), 3.51-3.42 (m, 4H), 3.10 (br s, 4H), 1.76 (br s, 4H), 1.39 (s, 9H)。

[0338] 步骤2: 按照针对中间体4的步骤2中所述的程序, 使用中间体5-1代替中间体4-1, 制备2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙胺二盐酸盐(中间体5-2)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.42 (br s, 1H), 8.3 (br s, 3H), 4.05-3.99 (m, 2H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 4H), 3.10-3.05 (m, 2H), 1.88 (br s, 2H), 1.72 (br s, 2H)。

[0339] 步骤3: 在室温下, 将中间体5-2 (250mg, 1.03mmol) 在CH₃CN (13mL) 中的溶液先后用4-氯-3-硝基苯磺酰胺 (226.8mg, 1.03mmol) 和三乙胺 (0.58mL, 4.12mmol) 处理。16小时后, 将反应浓缩, 得到粗产物, 将该粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, MeOH (含有7N NH₃) /DCM) 纯化, 得到中间体5 (200mg, 52%), 为黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 371.3 [M+H]⁺。

[0340] 中间体6

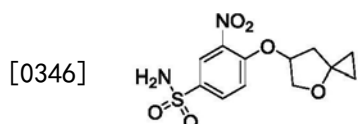
[0341] 4-(7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基-甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0343] 将7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基-甲胺 (100mg, 0.64mmol) 在THF (2mL) 中的溶液用4-氯-3-硝基苯磺酰胺 (157.6mg, 0.72mmol) 和Et₃N (0.18mL, 1.29mmol) 处理, 并将混合物在室温下搅拌。16小时后, 将反应浓缩, 并将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, MeOH/DCM) 纯化, 得到中间体6 (126mg, 55%), 为黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 356.1 [M+H]⁺。

[0344] 中间体7

[0345] 4-((4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基)氧基)-3-硝基苯磺酰胺



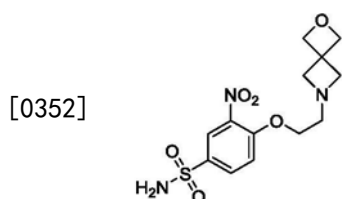
[0347] 步骤1:在室温下,向1-(3-羟基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)丙基)环丙醇(根据CN106565706制备)和三苯基膦(9.10g,34.7mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中逐滴添加偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)(5.44mL,34.7mmol)。16小时后,将反应混合物用H₂O(50mL)淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到6-(四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-4-氧杂螺[2.4]庚烷(中间体7-1)(3.2g,69%产率),为透明的黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 4.65-4.63(m,1H),4.59-4.56(m,1H),4.02-3.85(m,3H),3.53-3.48(m,1H),2.25-1.95(m,2H),1.89-1.76(m,1H),1.72-1.68(m,1H),1.62-1.49(m,4H),0.92-0.89(m,1H),0.81-0.75(m,1H),0.65-0.53(m,1H),0.48-0.39(m,1H)。

[0348] 步骤2:向中间体7-1(3.2g,16.1mmol)在MeOH(32mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸吡啶盐(811mg,3.23mmol),并在40℃下搅拌5小时。将反应混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-醇(中间体7-2)(1.0g,54%产率),为无色油状物。GC/MS m/z 114.1[M]⁺。

[0349] 步骤3:在0℃下,向中间体7-2的搅拌溶液中添加氢化钠(以63%分散在油中,1.05g,26.3mmol)。30分钟后,在0℃下逐滴添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺(1.92g,8.76mmol)在THF(5mL)中的溶液。将反应温热至室温并搅拌6小时。将反应冷却至0℃,并用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物用Et₂O和正戊烷研磨,得到中间体7(700mg,25%产率),为白色固体。LC/MS(ESI)m/z 313.0[M-H]⁻。

[0350] 中间体8

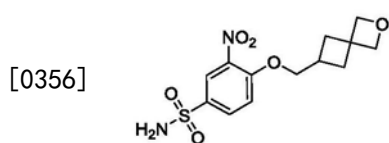
[0351] 4-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)-3-硝基苯磺酰胺



[0353] 按照针对中间体7的步骤3中所述的程序,通过使用2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙醇代替中间体7-2,制备中间体8。LC/MS(ESI)m/z 344.2[M+H]⁺。

[0354] 中间体9

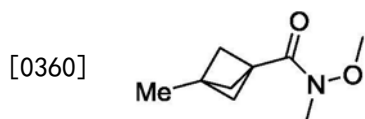
[0355] 4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺



[0357] 按照针对中间体7的合成的步骤3中所述的程序,通过使用2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基甲醇代替中间体7-2,制备中间体9。LC/MS(ESI)m/z 327.4[M-H]⁻。

[0358] 中间体10

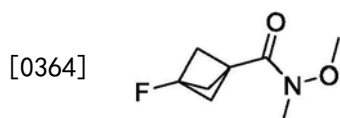
[0359] N-甲氧基-N,3-二甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[0361] 在室温下,向3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(3g,23.8mmol)在DCM(100mL)中的搅拌溶液中添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐(3.48g,35.7mmol)和Et₃N(11.6mL,83.2mmol)。然后将混合物冷却至0℃,并逐滴添加T₃P(50重量%的EtOAc溶液,6.43g,40.4mmol),并将反应温热至室温。16小时后,将反应用水(100mL)淬灭,并用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到中间体10,为油状物(2.5g,62%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ3.65(s,3H),3.17(s,3H),1.98(s,6H),1.18(s,3H)。

[0362] 中间体11

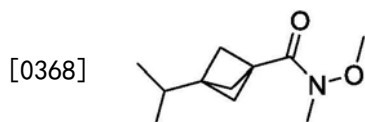
[0363] 3-氟-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[0365] 按照针对中间体10的合成所述的程序,通过使用3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸代替3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸,制备中间体11。LC/MS(ESI)m/z 174.3[M+H]⁺。

[0366] 中间体12

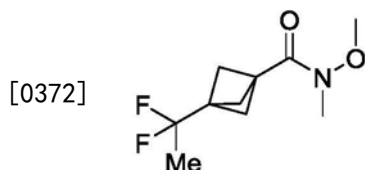
[0367] 3-异丙基-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[0369] 按照针对中间体10的合成所述的程序,通过使用3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸代替3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸,制备中间体12。LC/MS(ESI)m/z 198.4[M+H]⁺。

[0370] 中间体13

[0371] 3-(1,1-二氟乙基)-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺



[0373] 步骤1:在0℃下,向3-(甲氧基羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(10g,58.8mmol)、N,0-二甲基羟胺盐酸盐(6.88g,42.4mmol)和三乙胺(12.3mL,176.4mmol)在DCM(200mL)中的搅拌溶液中添加T₃P(50%的EtOAc溶液,18.8g,58.8mmol)。将所得反应混合物温热至室温,并搅拌16小时。将反应混合物用水(250mL)淬灭,并用DCM(3×250mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(中间体13-1)(9.5g,76%产率),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.69(s,3H),3.68(s,3H),3.19(s,3H),2.38(s,6H)。

[0374] 步骤2:在-78℃下,向中间体13-1 (5g, 23.5mmol) 在THF (100mL) 中的搅拌溶液中添加MeMgBr (3M的Et₂O溶液, 31.3mL, 93.8mmol)。在-78℃下搅拌2小时后,将反应用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 淬灭,并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到3-乙酰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (中间体13-2) (2g, 51%产率), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.70 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 2.14 (s, 3H)。

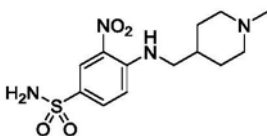
[0375] 步骤3:将-78℃的中间体13-2 (2.3g, 13.6mmol) 在DCM (50mL) 中的溶液用DAST (6.62g, 41.0mmol) 逐滴处理。添加后,将温度升至室温。16小时后,将反应混合物冷却至-78℃,并用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 小心淬灭。将混合物用DCM (3×100mL) 萃取,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到3-(1,1-二氟乙基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (中间体13-3) (1.8g, 69%产率), 为透明的油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ3.70 (s, 3H), 2.12 (s, 6H), 1.55 (t, J=18.0Hz, 3H)。

[0376] 步骤4:在-78℃下,向中间体13-3 (1.8g, 9.46mmol) 和N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (0.923g, 9.46mmol) 在无水THF (40mL) 中的搅拌溶液添加i-PrMgCl (2M的THF溶液, 18.9mL, 37.8mmol)。将反应混合物温热至-50℃并搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 淬灭,并用EtOAc (3×75mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到中间体13 (1.7g, 82%产率), 为透明的油状物。LC/MS (ESI) m/z 220.4 [M+H]⁺。

[0377] 中间体14

[0378] 4-[[(1-甲基-4-哌啶基) 甲基] 氨基]-3-硝基苯磺酰胺

[0379]

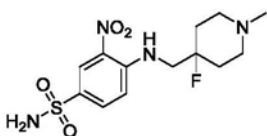


[0380] 向 (1-甲基哌啶-4-基) 甲胺 (1g, 7.80mmol) 在THF (75mL) 中的溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (1.71g, 7.80mmol) 和三乙胺 (3.15g, 31.2mmol), 并将反应在室温下搅拌。16小时后,将反应浓缩,用水 (50mL) 稀释,并用10%MeOH的DCM溶液 (3×50mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (C18, 0.1% HCO₂H (水溶液)/MeCN) 纯化,得到650mg 4-((1-甲基哌啶-4-基) 甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺,为甲酸盐。将化合物溶于10%MeOH的DCM溶液 (50mL) 中,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到中间体14 (510mg, 20%产率), 为黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 329.2 [M+H]⁺。

[0381] 中间体15

[0382] 4-(((4-氟-1-甲基哌啶-4-基) 甲基) 氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0383]



[0384] 步骤1:向4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯 (2.00g, 8.61mmol) 在THF (30mL) 中的搅拌溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (2.08g, 9.47mmol) 和三乙胺 (4.8mL,

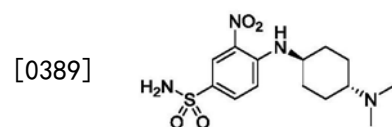
34.45mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16小时。然后将反应浓缩,并将所得残余物用10%MeOH-DCM(50mL)稀释,并用冰冷的水(5×50mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过用Et₂O研磨来纯化,得到4-氟-4-((2-硝基-4-氨基磺酰基苯基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体15-1)(1.6g,43%产率)。LC/MS(ESI)m/z 333.10[M-C₅H₉O₂+H]⁺。

[0385] 步骤2:在0℃下,向中间体15-1(1.6g,3.70mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的搅拌溶液中添加HCl(4M HCl的1,4-二氧杂环己烷溶液,20mL)。将反应温热至室温并搅拌6小时。将反应浓缩并用Et₂O研磨,得到4-(((4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺盐酸盐(中间体15-2)(1.3g,96%),为黄色固体。LC/MS(ESI)m/z 333.1[C₁₂H₁₇FN₄O₄S+H]⁺。

[0386] 步骤3:在0℃下,向中间体15-2(430mg,1.35mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液中添加多聚甲醛(81mg,2.71mmol)。15分钟后,添加NaNBH₃(128mg,2.03mmol),并将反应温热至室温。18小时后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液(15mL)淬灭,并将反应用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物先后用Et₂O和1:1EtOAc/己烷研磨,得到中间体15(340mg,25%产率),为黄色固体。LC/MS(ESI)m/z 347.1[M+H]⁺。

[0387] 中间体16

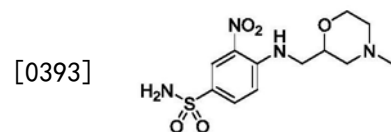
[0388] 4-(((1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0390] 向反式-N¹,N¹-二甲基环己烷-1,4-二胺二盐酸盐(350mg,1.39mmol)在THF(10mL)中的搅拌溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺(322mg,1.39mmol)和三乙胺(844mg,8.34mmol)。在室温下搅拌16小时后,将反应浓缩,并用EtOAc和Et₂O研磨,得到粗产物。将产物通过HPLC(75:25至1:99 10mM NH₄OAc(水溶液):CH₃CN)进一步纯化,得到中间体16,为黄色固体。LC/MS(ESI)m/z 343.1[M+H]⁺。

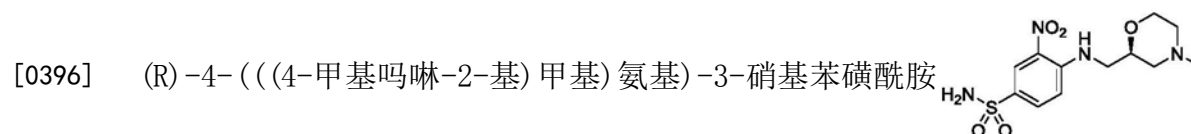
[0391] 中间体17

[0392] 4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0394] 向(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(400mg,3.07mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺(609mg,2.76mmol)和三乙胺(1.24g,12.28mmol)。在室温下搅拌16小时后,将反应浓缩,并将所得粗产物用10%MeOH-DCM(50mL)稀释,并用冰冷的水(3×50mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物用Et₂O/戊烷研磨,得到中间体17(600mg,65%产率),为黄色固体。LC/MS(ESI)m/z 331.2[M+H]⁺。

[0395] 中间体17A

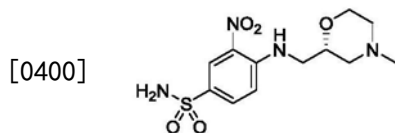


[0397] 对外消旋的4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺(400mg)进行手性

SFC分离 (Chiralpak AD-H (250×30mm), 5 μ , 30%MeOH), 得到4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺 (160mg), 为第一洗脱峰 (RT=3.06min), ee为99.6%。LC/MS (ESI) m/z 331.2[M+H]⁺。绝对立体化学是任意分配给中间体17A的。

[0398] 中间体17B

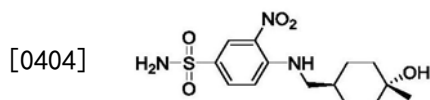
[0399] (S)-4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0401] 对外消旋的4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺 (400mg) 进行手性 SFC分离 (Chiralpak AD-H (250×30mm), 5 μ , 30%MeOH), 得到4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺 (150mg), 为第二洗脱峰 (RT=3.64min), ee为99.8%。LC/MS (ESI) m/z 331.2[M+H]⁺。绝对立体化学是任意分配给中间体17B的。

[0402] 中间体18

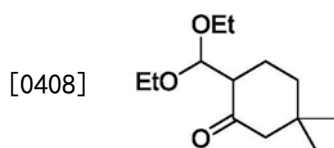
[0403] 4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0405] 按照W02014/165044A1中所述的程序制备中间体18。LC/MS (ESI) m/z 344.1[M+H]⁺。

[0406] 中间体19

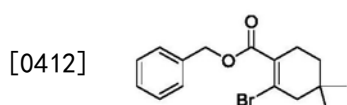
[0407] 2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基环己-1-酮



[0409] 在-30℃下,在30分钟内向原甲酸三乙酯 (1.32L, 7.923mol) 在DCM (8.0L) 中的溶液中逐滴添加BF₃OEt₂ (1.244L, 9.9mmol)。将反应混合物温热至0℃并搅拌30分钟。然后将反应混合物冷却至-78℃,并逐滴添加3,3-二甲基环己酮 (500g, 3.96mol) 和N,N-二异丙基乙胺 (2.08L, 11.9mol), 并将反应在相同的温度下搅拌2小时。然后将反应小心地倒入饱和NaHCO₃水溶液 (25L) 和DCM (10L) 的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并分离有机层。将水层用DCM (2×10L) 萃取,并将合并的有机层用10%NaCl (水溶液) (5L) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到中间体19 (750g, 83%产率), 为淡黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.83 (d, J=6.0Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 4H), 2.56-2.53 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 2H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

[0410] 中间体20

[0411] 2-溴-4,4-二甲基环己-1-烯-1-羧酸苄酯



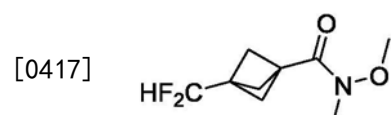
[0413] 步骤1:在10℃下,将NaClO₂ (11.08g, 122.5mmol) 在水 (100mL) 中的溶液逐滴添加

到2-溴-4,4-二甲基环己-1-烯-1-甲醛 (19g, 87.5mmol)、CH₃CN (100mL)、NaH₂PO₄ (2.72g, 22.75mmol)、水 (40mL) 和30% H₂O₂ (水溶液) (15mL) 的搅拌混合物中。完成后,将反应倒入饱和Na₂CO₃水溶液 (200mL) 中,并用Et₂O (200mL) 洗涤。将水相倒入1N HCl溶液 (500mL) 中,并用Et₂O (3×200mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗化合物进一步用水洗涤并干燥,得到2-溴-4,4-二甲基环己-1-烯-1-羧酸 (中间体20-1) (15g, 73%产率),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 231.0 [M-H]⁻。

[0414] 步骤2:在0℃下,向中间体20-1 (10g, 42.9mmol) 在DMF (100mL) 中的搅拌溶液中先后添加K₂CO₃ (17.79g, 128.7mmol) 和苄基溴 (14.67g, 85.8mmol),并将反应温热至室温。16小时后,添加水 (200mL),并将反应用EtOAc (3×200mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3×200mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到中间体20 (11g, 79%产率),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.43-7.32 (m, 5H), 5.22 (s, 2H), 2.45-2.38 (m, 4H), 1.44 (t, J=5.6Hz, 2H), 0.97 (s, 6H); GC/MS m/z 322.1 [M]⁺。

[0415] 中间体21

[0416] 3-(二氟甲基)-N-甲氧基-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

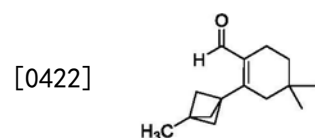


[0418] 步骤1:将3-甲酰基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (7.5g, 48.7mmol) 在DCM (100mL) 中的搅拌溶液冷却至-78℃,并用DAST (19.3mL, 146.1mmol) 逐滴处理,并温热至室温。6小时后,将反应混合物冷却至-78℃,并用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 淬灭,并用DCM (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (中间体21-1) (7g),为粘性油状物。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ5.71 (t, J=56.1Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.15 (s, 6H)。

[0419] 步骤2:在-78℃下,向中间体21-1 (7g, 39.74mmol) 在无水THF (70mL) 中的搅拌溶液中先后添加N,0-二甲基羟胺盐酸盐 (3.89g, 39.74mmol) 和i-PrMgCl (2M的THF溶液, 79.5mL, 159mmol)。将反应温热至-50℃并搅拌2小时。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (100mL) 淬灭,并用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到中间体21 (4g, 经两个步骤得到40%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.72 (t, J=56.4Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.20 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 206.1 [M+H]⁺。

[0420] 中间体22

[0421] 4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-甲醛



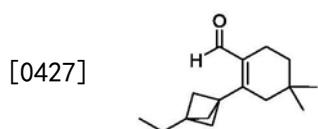
[0423] 步骤1:将1-碘-3-甲基双环[1.1.1]戊烷 (30g, 144.20mmol) 在THF (225mL) 中的溶液冷却至-78℃,然后在1小时内逐滴添加仲丁基锂 (1.4M的环己烷溶液, 154.50mL, 216.30mmol)。将所得淡黄色悬浮液在-78℃下搅拌10分钟,然后温热至0℃并搅拌80分钟。然后将反应混合物冷却至-78℃,并在20分钟内逐滴添加中间体19 (24.67g, 108.15mmol) 在

THF (75mL) 中的溶液。10分钟后,将反应温热至0℃保持1小时。然后将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(300mL)淬灭,并用Et₂O (2×450mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基-1-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己烷-1-醇(中间体22-1)(31g,粗品),为淡黄色油状物。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0424] 步骤2:在室温下,将中间体22-1(62g,199.69mmol)在1,4-二氧杂环己烷(1.24L)中的溶液用2N HCl(水溶液)(299.5mL,599.2mmol)处理,然后加热至70℃。16小时后,将反应冷却至室温,倒入水(1.24L)中,并用Et₂O (2×750mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到中间体22(23g,经2个步骤得到36%产率),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃): δ10.28 (s, 1H), 2.25-2.22 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.92 (br s, 2H), 1.35-1.32 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H)。

[0425] 中间体23

[0426] 2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-甲醛



[0428] 步骤1:在-78℃下,向[1.1.1]螺桨烷(0.19M的Et₂O/戊烷溶液,128.6mmol)的搅拌溶液中添加EtI(18.7g,257.38mmol)。将反应温热至室温,并在黑暗中搅拌3天。然后将反应在0℃下浓缩,得到1-乙基-3-碘双环[1.1.1]戊烷(中间体23-1)(21.2g,74%产率),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ2.17 (s, 6H), 1.52 (q, J=8.0Hz, 2H), 0.84 (t, J=7.2Hz, 3H)。

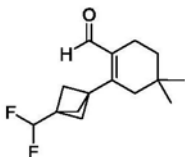
[0429] 步骤2:在-78℃下,向中间体23-1(10.90g,49.1mmol)在Et₂O (75mL)中的搅拌溶液中添加仲丁基锂(1.4M的环己烷溶液,50mL,70.0mmol)。10分钟后,将反应温热至室温并搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至-78℃,并用2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基环己-1-酮(8g,35.0mmol)在Et₂O (25mL)中的溶液处理。1小时后,将反应温热至0℃并搅拌2小时。将反应用饱和NH₄Cl水溶液(20mL)淬灭,并用EtOAc (3×70mL)萃取。然后将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到8.5g粗品2-(二乙氧基甲基)-1-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-醇(中间体23-2)。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0430] 步骤3:在室温下,将中间体23-2(8.5g,粗品)在丙酮(80mL)中的溶液用2N HCl(水溶液)(20mL)处理,然后温热至75℃。24小时后,将反应浓缩,然后用水(50mL)稀释,并用Et₂O (3×250mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,Et₂O/石油醚)纯化,得到中间体23(3.9g,经2个步骤得到48%产率),为棕色油状物。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ10.30 (s, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.93-1.92 (m, 2H), 1.89 (s, 6H), 1.49 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.33 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.89 (s, 6H), 0.87 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0431] 中间体24

[0432] 2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-甲醛

[0433]



[0434] 步骤1:CF₂HI的制备(基于Cao,P.等人的程序,J.Chem.Soc.,Chem.Commun.1994,737-738):分两个平行批次进行:将KI(94g,568mmol)、MeCN(228mL)和水(18mL)的混合物加热至45℃,并在4小时内用2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸(50g,284mmol)在MeCN(50mL)中的溶液逐滴处理。然后将反应混合物冷却至0℃,并用戊烷(150mL)和水(125mL)稀释。将水层用戊烷(150mL)洗涤,并将来自两个反应的合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,得到500mL二氟甲基碘溶液。将溶液用另外的水(2×200mL)洗涤以去除残留的乙腈,并经Na₂SO₄干燥,得到二氟碘甲烷(中间体24-1)(0.15M的戊烷溶液,400mL,11%产率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.67(t,J=56.0Hz,1H)。

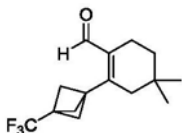
[0435] 步骤2:在-40℃下,向[1.1.1]螺桨烷(0.53M的Et₂O溶液,52mL,27.56mmol)的搅拌溶液中添加中间体24-1(0.15M的戊烷溶液,200mL,30mmol)。将反应混合物温热至室温,避光,并搅拌2天。然后将反应在0-10℃下浓缩,得到1-(二氟甲基)-3-碘双环[1.1.1]戊烷(中间体24-2)(5g,20.5mmol,74%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ5.65(t,J=56.0Hz,1H),2.40(s,6H)。

[0436] 步骤3:将中间体24-2(30g,122.94mmol)在THF(225mL)中的溶液冷却至-78℃,并在1小时内逐滴添加仲丁基锂(1.4M的环己烷溶液,219mL,306.7mmol)。将所得淡黄色悬浮液在-78℃下搅拌10分钟,并将温度升至0℃并搅拌80分钟。然后将反应混合物冷却至-78℃,并在20分钟内将中间体19(21g,92.20mmol)在THF(75mL)中的溶液逐滴添加到反应中。10分钟后,将反应温热至0℃保持1小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(450mL)淬灭,并用Et₂O(2×300mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-(二乙氧基甲基)-1-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-醇(中间体24-3)(31g,粗品),为淡黄色油状物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0437] 步骤4:按照针对中间体22的步骤2中所述的程序,使用中间体24-3代替中间体22-1(经2个步骤得到38%),制备中间体24。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ10.26(s,1H),5.73(t,J=56.0Hz,1H),2.29-2.25(m,2H),2.18(s,6H),1.94-1.93(m,2H),1.37(t,J=6.8Hz,2H),0.91(s,6H)。

[0438] 中间体25

[0439] 4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-甲醛



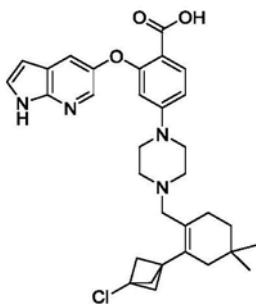
[0440] 步骤1:在-78℃下,向1-碘-3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷(5.00g,19.1mmol)在Et₂O(100mL)中的搅拌溶液中添加仲丁基锂(1.4M的环己烷溶液,13.63mL,19.08mmol)。在-78℃下10分钟后,将反应温热至0℃并搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至-78℃,然后添加中间体19(3.63g,15.90mmol)在Et₂O(50mL)中的溶液。1小时后,将反应温热至0℃并搅拌2小时,然后温热至室温保持1小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液(100mL)淬灭,并用

Et₂O (3×150mL) 萃取。然后将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到2-(二乙氧基甲基)-5,5-二甲基-1-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己醇(中间体25-1) (7g, 粗品), 为棕色油状物。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0441] 步骤2: 按照针对中间体23的步骤3中所述的程序, 使用中间体25-1代替中间体23-2, 制备中间体25。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 2.29 (s, 6H), 2.28-2.26 (m, 2H), 1.92 (t, J=2.0Hz, 2H), 1.36 (t, J=6.8Hz, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[0442] 中间体26

[0443] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0444]

[0445] 步骤1: 在-78℃和惰性气氛下, 将5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯 (9.85g, 44.0mmol) 在戊烷 (100mL) 中的溶液用t-BuLi (64.6mL, 1.7M的正戊烷溶液, 109.9mmol) 处理。1小时后, 添加中间体1 (5g, 26.4mmol) 在THF (20mL) 中的溶液, 并将混合物在-78℃下搅拌1小时。然后在30分钟内将反应温热至-30℃并搅拌1小时。在-30℃下, 将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭, 温热至室温, 并用EtOAc (3×200mL) 萃取。将合并的有机层用水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到1-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮(中间体26-1) (7g, 70%), 为油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 5.83-5.69 (m, 1H), 5.05-4.96 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 2.09 (d, J=7.5Hz, 2H), 0.98 (s, 6H)。

[0446] 步骤2: 在45℃下, 在2小时内将中间体26-1 (3.1g, 13.7mmol) 和丙烯腈 (2.18g, 41.0mmol) 在脱气DCM (120mL) 中的溶液用第2代Hoveyda-Grubbs Catalyst™ (343mg, 0.55mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液逐滴处理。将反应在45℃下搅拌48小时, 冷却至室温, 浓缩并吸收到硅藻土上。将残余物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到E/Z异构体混合物形式的7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚-2-烯腈(中间体26-2) (1.3g, 38%), 为透明的无色油状物。LC/MS (ESI) m/z 252.1 [M+H]⁺。

[0447] 步骤3: 将中间体26-2 (700mg, 2.78mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液用Pd/C (10重量%, 170mg) 处理, 并在H₂ (1个大气压) 气氛下搅拌2小时。将反应用N₂吹扫, 并将反应混合物在硅藻土上过滤并浓缩, 得到7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚腈(中间体26-3) (550mg, 77%), 为透明的无色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 2.37 (s, 6H), 2.35-2.30 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.98 (s, 6H)。

[0448] 步骤4: 将中间体26-3 (1.1g, 4.34mmol, 1当量) 在THF (20mL) 中的溶液用4Å分子筛 (100mg) 和15-Crown-5 (956mg, 4.34mmol) 处理, 并置于预热的70℃油浴中。2分钟后, 将反应用单份t-BuONa (2.09g, 21.7mmol) 处理。5小时后, 将反应冷却至室温, 并倒入饱和NH₄Cl水

溶液的搅拌溶液中。将水相用DCM(3×25mL)洗涤。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲腈(中间体26-4)(800mg,39%),为透明的无色油状物。LC/MS(ESI)m/z 236.3[M+H]⁺。

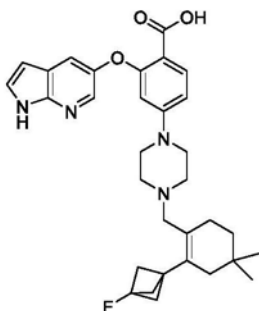
[0449] 步骤5:在-78℃下,向中间体26-4(400mg,1.70mmol)在无水DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加DIBAL-H(2.55mL,1M的甲苯溶液,2.55mmol)。将反应温热至室温。4小时后,将反应冷却至0℃,用2M HCl(水溶液)(40mL)淬灭,并温热至室温。将反应混合物用水稀释,并用DCM(2×40mL)萃取,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛(中间体26-5)(400mg,定量)。该化合物无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ10.19(s,1H),2.44(s,6H),2.30-2.22(m,2H),1.90(s,2H),1.35(t,J=6Hz,2H),0.90(s,6H)。

[0450] 步骤6:在室温下,向中间体26-5(300mg,1.26mmol)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加中间体2(544mg,1.38mmol)和NaBH(OAc)₃(347mg,1.64mmol)。16小时后,添加另外的NaBH(OAc)₃(347mg,1.64mmol)。48小时后,在0℃下,将反应用MeOH(0.2mL)淬灭,温热至室温并浓缩。将残余物用DCM稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将水层用DCM(3×25mL)洗涤,并将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体26-6)(220mg,44.6mmol;28%),为白色固体。LC/MS(ESI)m/z 617.3[M+H]⁺。

[0451] 步骤7:在0℃下,向中间体26-6(125mg,0.20mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加TFA(139mg,1.22mmol)。将混合物温热至室温并搅拌3小时,浓缩,得到2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸的TFA盐(140mg,定量),为白色固体。LC/MS(ESI)m/z 561.3[C₃₂H₃₇ClN₄O₃+H]⁺。

[0452] 中间体27

[0453] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0454]

[0455] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用中间体11代替中间体1,制备1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮(中间体27-1)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ5.84-5.69(m,1H),5.06-4.96(m,2H),2.34(s,2H),2.29(d,J=2.4Hz,6H),2.10(d,J=7.2Hz,2H),0.99(s,6H)。

[0456] 步骤2:按照针对中间体26的步骤2中所述的程序,使用中间体27-1代替中间体26-

1, 制备E/Z-7-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚-2-烯腈(中间体27-2)。LC/MS (ESI) m/z 236.3[M+H]⁺。

[0457] 步骤3:按照针对中间体26的步骤3中所述的程序,使用中间体27-2代替中间体26-2,制备7-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚腈(中间体27-3)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.36 (s, 2H), 2.32 (t, J=6.8Hz, 2H), 2.31 (d, J=2.8Hz, 6H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H), 0.99 (s, 6H)。

[0458] 步骤4:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体27-3代替中间体26-3,制备2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲腈(中间体27-4)。LC/MS (ESI) m/z 220.4[M+H]⁺。

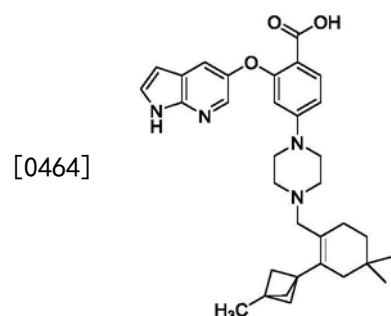
[0459] 步骤5:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体27-4代替中间体26-4,制备2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛(中间体27-5)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.19 (s, 1H), 2.37-2.34 (m, 6H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.93 (br s, 2H), 1.40-1.35 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[0460] 步骤6:在室温下,向中间体27-5 (100mg, 0.45mmol) 在EtOH (4mL) 中的搅拌溶液中添加中间体2 (195mg, 0.49mmol) 和AcOH (催化剂) 并搅拌15分钟。将所得反应混合物冷却至0℃, 并添加NaCNBH₃ (42mg, 0.675mmol), 并将反应温热至室温。16小时后,将反应浓缩,并将残余物用饱和NaHCO₃水溶液 (10ml) 稀释,并用DCM (3×10ml) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗化合物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体27-6), 为白色固体 (40mg, 15%产率)。LC/MS (ESI) m/z 601.7[M+H]⁺。

[0461] 步骤7:按照针对中间体26的步骤7中所述的程序,通过使中间体27-6代替中间体26-6反应,制备TFA盐形式的2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸。LC/MS (ESI) m/z 545.4[C₃₂H₃₇FN₄O₃+H]⁺。

[0462] 中间体28

[0463] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0465] 途径A:

[0466] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用中间体10代替中间体1,制备3,3-二甲基-1-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)己-5-烯-1-酮(中间体28-1)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ5.86-5.71 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.09 (d, J=7.8Hz,

2H), 1.85 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (s, 6H)。

[0467] 步骤2:按照针对中间体26的步骤2中所述的程序,使用中间体28-1代替中间体26-1,制备E/Z-5,5-二甲基-7-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚-2-烯腈(中间体28-2)。LC/MS (ESI) m/z 232.3[M+H]⁺。

[0468] 步骤3:按照针对中间体26的步骤3中所述的程序,使用中间体28-2代替中间体26-2,制备5,5-二甲基-7-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚腈(中间体28-3)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 2.33-2.29 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (s, 6H)。

[0469] 步骤4:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体28-3代替中间体26-3,制备4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯甲腈(中间体28-4)。LC/MS (ESI) m/z 216.4[M+H]⁺。

[0470] 步骤5:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体28-4代替中间体26-4,制备中间体22。LC/MS (ESI) m/z 219.3[M+H]⁺。

[0471] 步骤6:在室温下,向中间体22 (70mg, 0.32mmol) 在EtOH (4mL) 中的搅拌溶液中添加中间体2 (190mg, 0.48mmol) 和AcOH (催化剂)。15分钟后,将混合物冷却至0℃,添加NaCNBH₃ (31mg, 0.48mmol), 并将反应温热至室温。16小时后,将反应浓缩,并将残余物用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 稀释,并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化,得到2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体28-5) (80mg, 42%), 为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 597.4[M+H]⁺。

[0472] 步骤7:按照针对中间体26的步骤7中所述的程序,使用中间体28-5代替中间体26-6,制备2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸三氟乙酸盐。LC/MS (ESI) m/z 541.4[C₃₃H₄₀N₄O₃+H]⁺。

[0473] 途径B:

[0474] 步骤1:在-78℃和N₂下,将叔丁基锂 (1.3M的戊烷溶液, 60mL, 78mmol) 的溶液逐滴添加到1-碘-3-甲基双环[1.1.1]戊烷 (6.5g, 31.2mmol) 在MTBE (60mL) 中的溶液中。将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下添加2-噻吩基氰铜酸锂 (0.25M的THF溶液, 125mL, 31.2mmol), 并控制添加以将温度保持在-60℃以下。添加之后,将反应混合物温热至0℃并搅拌30分钟。然后将反应冷却至-78℃,并先后添加中间体20 (5g, 15.5mmol) 在MTBE (5mL) 中的溶液和BF₃·OEt₂ (3.5mL, 15.5mmol)。将反应在-78℃下搅拌30分钟,然后温热至室温。16小时后,将反应冷却至0℃,并用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 和H₂O (50mL) 淬灭。然后添加MTBE (50mL), 并将反应混合物在室温下搅拌20分钟。分离有机层,并将水层用MTBE (100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/庚烷) 纯化,然后通过柱色谱法 (C18, CH₃CN:H₂O) 纯化,得到4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-羧酸苄酯 (3.6g, 70%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.41-7.34 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.31-1.27 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.86 (s, 6H)。

[0475] 步骤2:在0℃下,向4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-

羧酸苄酯 (1.1g, 3.39mmol) 在 THF (40mL) 中的搅拌溶液中添加氢化铝锂 (386.6mg, 10.2mmol)。将反应温热至室温并搅拌3小时。然后将反应冷却至0℃, 用Et₂O (40ml) 稀释, 并先后用H₂O (0.386mL)、0.386mL 15%NaOH (水溶液) 和H₂O (1.15mL) 处理。将反应温热至室温, 搅拌15分钟, 然后用无水MgSO₄处理。15分钟后, 将反应过滤, 浓缩, 并通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到 (4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲醇 (1.1g, 68% 产率), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, J=5.2Hz, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.68 (s, 2H), 1.32 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.86 (s, 6H)。

[0476] 步骤3: 在0℃下, 向 (4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲醇 (500mg, 2.27mmol) 在 DCM (20mL) 中的搅拌溶液中逐滴添加SOCl₂ (0.537mL, 4.54mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。将反应浓缩, 用DCM稀释, 并再浓缩一次, 得到1-(2-(氯甲基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊烷 (540mg, 定量产率), 为透明的油状物。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 2H), 2.15-2.11 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.70 (s, 2H), 1.34 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.87 (s, 6H)。

[0477] 步骤4: 在室温下, 向1-(2-(氯甲基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)-3-甲基双环[1.1.1]戊烷 (540mg, 2.26mmol) 在丙酮 (20mL) 中的搅拌溶液中添加2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯 (798mg, 2.26mmol)、NaI (33.90mg, 0.22mmol) 和K₂CO₃ (938.9mg, 6.80mmol)。然后将反应加热至回流保持6小时。然后将反应冷却至室温, 用50mL丙酮稀释, 并过滤。将收集的固体用丙酮 (150mL) 洗涤, 并将合并的滤液浓缩, 得到2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯 (1.15g, 91% 产率), 为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 555.3[M+H]⁺。

[0478] 步骤5: 在室温下, 向2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯 (1.15g, 2.075mmol) 在MeOH:THF:H₂O (1:1:1) (36mL) 中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O (261.30mg, 6.23mmol)。将反应加热至30℃, 并搅拌16小时。然后去除挥发性溶剂, 并将反应用1N HCl中和, 并用DCM (3×70mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体28 (940mg, 84% 产率), 为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 541.3[M+H]⁺。

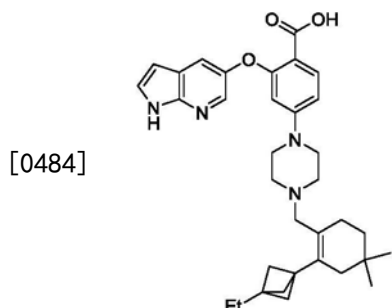
[0479] 途径C:

[0480] 步骤1: 在室温下, 将2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯 (35g, 99.3mmol) 和中间体22 (26.0g, 119.2mmol) 在THF (700mL) 中的溶液搅拌20分钟。然后将反应冷却至0℃, 并添加NaBH(OAc)₃ (63.15g, 297.96mmol)。添加后, 将反应温热至室温。16小时后, 将反应倒入冰冷的水 (1L) 中, 并用EtOAc (2×500mL) 萃取。将合并的有机层用10%NaHCO₃ (水溶液) (500mL) 和盐水 (500mL) 洗涤。然后将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物首先通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 然后用MeOH研磨, 并过滤, 得到2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯, 为灰白色固体 (38g, 70%)。LC/MS (ESI) m/z 555.1[M+H]⁺。

[0481] 步骤2:按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序,制备中间体28。LC/MS (ESI) m/z 541.3 $[M+H]^+$ 。

[0482] 中间体29

[0483] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

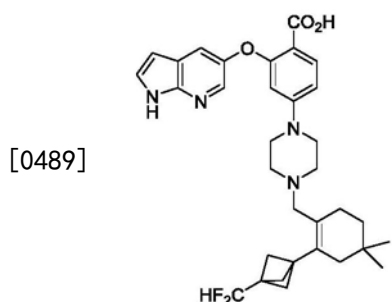


[0485] 步骤1:在室温下,向2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(1.89g,5.38mmol)在DMSO(25mL)中的溶液中添加中间体23(1.5g,6.46mmol)在THF(25mL)中的溶液,并将反应搅拌1小时。然后将反应冷却至0℃,并用Na(OAc)₃BH(3.42g,16.14mmol)处理,并温热至室温。24小时后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用10% MeOH在DCM(4×50mL)中的溶液萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,Et₂O/正戊烷)纯化,得到2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体29-1)(1.4g,46%产率),为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z 569.4 $[M+H]^+$ 。

[0486] 步骤2:按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序,使用中间体29-1代替2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体29。LC/MS (ESI) m/z 555.3 $[M+H]^+$ 。

[0487] 中间体30

[0488] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



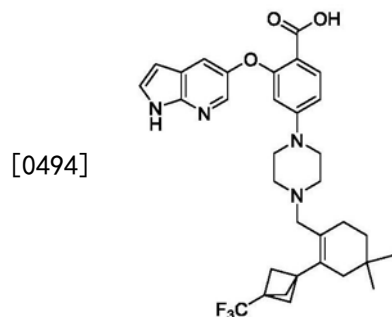
[0490] 步骤1:按照针对中间体28的途径C步骤1中所述的程序,使用中间体24代替中间体22,制备2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体30-1)。LC/MS (ESI) m/z 591.2 $[M+H]^+$ 。

[0491] 步骤2:按照针对中间体26的途径B步骤5中所述的程序,使用中间体30-1代替2-

((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体30。LC/MS (ESI) m/z 577.5[M+H]⁺。

[0492] 中间体31

[0493] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



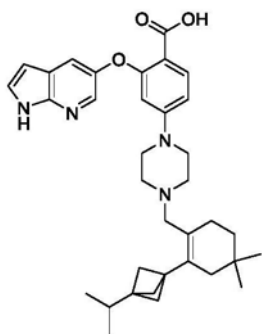
[0495] 步骤1:代表性程序(分3个平行批次进行反应):在室温下,向2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(2g,5.68mmol)在DMSO(0.2M,30mL)中的搅拌溶液中添加中间体25(1.72g,6.22mmol)在THF(30mL)中的溶液。1小时后,将反应混合物冷却至0℃,并用NaBH(OAc)₃(1.70g,17.04mmol)处理。将反应温热至室温并搅拌24小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用10%MeOH在DCM(4×150mL)中的溶液萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,EtOAc/石油醚)纯化,得到2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体31-1)(8.7g,14.29mmol,三个批次合并为84%),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 609.3[M+H]⁺。

[0496] 步骤2:在室温下,向中间体31-1(8.3g,13.65mmol)在MeOH:THF:H₂O(1:1:1)(100mL)中的搅拌溶液中添加LiOH·H₂O(1.7g,40.95mmol)。然后将反应混合物加热至35℃并搅拌16小时。将反应混合物浓缩,用水稀释并用1N HCl中和。然后将产物用10%MeOH-DCM(3×150mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到中间体31(7.6g,90%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.91(br s,1H),11.59(s,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.70(d,J=8.8Hz,1H),7.43(t,J=2.8Hz,1H),7.37(d,J=2.4Hz,1H),6.73-6.71(m,1H),6.36-6.34(m,2H),3.14-3.05(m,4H),2.94(s,2H),2.40-2.28(m,4H),2.12(s,6H),2.09-1.99(m,2H),1.68(s,2H),1.29-1.19(m,2H),0.84(s,6H);¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆,未参考) δ-71.55;LC/MS (ESI) m/z 595.3[M+H]⁺。

[0497] 中间体32

[0498] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0499]



[0500] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用中间体12代替中间体1,制备3,3-二甲基-1-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)己-5-烯-1-酮(中间体32-1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.81-5.74 (m, 1H), 5.04-4.97 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.10 (d, J=7.6Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.69-1.65 (m, 1H), 0.99 (s, 6H), 0.83 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0501] 步骤2:按照针对中间体26的步骤2中所述的程序,使用中间体32-1代替中间体26-1,制备E/Z-7-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚-2-烯腈(中间体32-2)。LC/MS (ESI) m/z 260.4[M+H]⁺。

[0502] 步骤3:按照针对中间体26的步骤3中所述的程序,使用中间体32-2代替中间体26-2,制备7-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚腈(中间体32-3)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.34-2.30 (m, 4H), 1.78 (s, 6H), 1.70-1.57 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 1H), 0.98 (s, 6H), 0.84 (d, J=7.2Hz, 6H)。

[0503] 步骤4:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体32-3代替中间体26-3,制备2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲腈(中间体32-4)。LC/MS (ESI) m/z 244.4[M+H]⁺。

[0504] 步骤5:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体32-4代替中间体26-4,制备2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛(中间体32-5)。LC/MS (ESI) m/z 247.4[M+H]⁺。

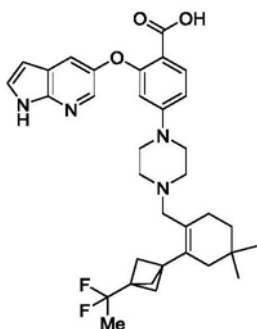
[0505] 步骤6:按照针对中间体28的途径A步骤6中所述的程序,使用中间体32-5代替中间体28-5,制备2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体32-6)。LC/MS (ESI) m/z 625.7[M+H]⁺。

[0506] 步骤7:在0℃下,向中间体32-6 (160mg, 0.26mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (176mg, 1.54mmol)。将混合物温热至室温并搅拌3小时。然后将反应用饱和NaHCO₃水溶液 (10mL) 稀释,并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到中间体32,为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z 569.6[M+H]⁺。

[0507] 中间体33

[0508] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0509]



[0510] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用中间体13代替中间体1,制备1-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3,3-二甲基己-5-烯-1-酮(中间体33-1)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.85-5.69 (m, 1H), 5.03-4.95 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.08 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.53 (t, J=18.0Hz, 3H), 0.97 (s, 6H)。

[0511] 步骤2:按照针对中间体26的步骤2中所述的程序,使用中间体33-1代替中间体26-1,制备E/Z-7-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚-2-烯腈(中间体33-2)。LC/MS (ESI) m/z 282.5 [M+H]⁺。

[0512] 步骤3:按照针对中间体26的步骤3中所述的程序,使用中间体33-2代替中间体26-2,制备7-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基-7-氧代庚腈(中间体33-3)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.34-2.31 (m, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.66-1.57 (m, 2H), 1.55 (t, J=18.0Hz, 3H), 1.51-1.46 (m, 2H), 0.99 (s, 6H)。

[0513] 步骤4:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体33-3代替中间体26-3,制备2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲腈(中间体33-4)。LC/MS (ESI) m/z 266.1 [M+H]⁺。

[0514] 步骤5:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体33-4代替中间体26-4,制备2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛(中间体33-5)。LC/MS (ESI) m/z 269.5 [M+H]⁺。

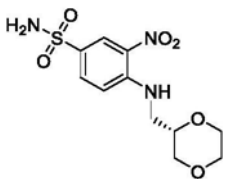
[0515] 步骤6:按照针对中间体28的途径A步骤6中所述的程序,使用中间体33-5代替中间体28-5,制备2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体33-6)。LC/MS (ESI) m/z 647.3 [M+H]⁺。

[0516] 步骤7:按照针对中间体32的步骤7中所述的程序,使用中间体33-6代替中间体32-6,制备中间体33。LC/MS (ESI) m/z 591.3 [M+H]⁺。

[0517] 中间体34

[0518] (S)-4-(((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0519]

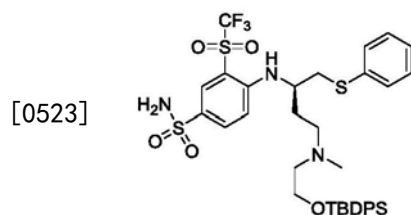


[0520] 将(S)-(1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲胺盐酸盐(500mg, 3.25mmol)在THF(5mL)中的溶液用4-氟-3-硝基苯磺酰胺(501mg, 2.20mmol)和DIPEA(1.65g, 13mmol)处理,并将混合物加热至45℃。16小时后,将反应浓缩,用MeOH研磨,并过滤,得到中间体34(500mg, 48%),为

黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 318.4 $[M+H]^+$ 。

[0521] 中间体35

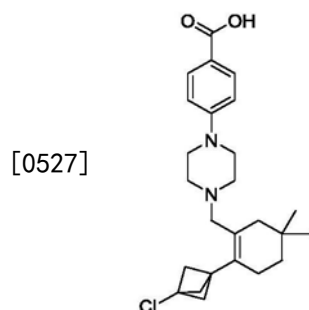
[0522] (R)-4-((4-((2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺



[0524] 按照W02012/017251A1中所述的程序制备中间体35。LCMS (ESI) m/z 780.6 $[M+H]^+$ 。

[0525] 中间体36

[0526] 4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0528] 步骤1: 在0℃下, 向3,3-二甲基戊-4-烯-1-醇(18.5g, 162.01mmol) 在DCM(100mL) 中的搅拌溶液中先后添加MsCl(13.54mL, 175.0mmol) 和NEt₃(33.87mL, 243.0mmol), 并将反应温热至室温。4小时后, 添加饱和NaHCO₃水溶液(100mL), 并将反应用DCM(3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到3,3-二甲基戊-4-烯基甲磺酸酯(中间体36-1)(20.0g, 64%产率), 为透明的无色油状物。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.80-5.72(m, 1H), 5.01-4.94(m, 2H), 4.22-4.18(m, 2H), 2.99(s, 3H), 1.81-1.77(m, 2H), 1.06(s, 6H)。

[0529] 步骤2: 向耐压烧瓶中添加中间体36-1(20g, 104.01mmol) 和NaI(46.77g, 312.04mmol) 在丙酮(100mL) 中的溶液。密封烧瓶, 并将反应在100℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温, 用水(250mL) 稀释, 并用Et₂O(3×200mL) 萃取。将合并的有机层用饱和Na₂S₂O₃水溶液洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并蒸发, 得到5-碘-3,3-二甲基戊-1-烯(中间体36-2)(18g, 77%产率), 为透明的无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.75-5.68(m, 1H), 5.01-4.92(m, 2H), 3.09-3.05(m, 2H), 1.99-1.95(m, 2H), 1.01(s, 6H)。

[0530] 步骤3: 按照针对中间体26的步骤1中所述的程序, 通过使36-2代替5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯反应, 制备1-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基己-5-烯-1-酮(中间体36-3)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.71-5.63(m, 1H), 4.97-4.88(m, 2H), 2.38(s, 6H), 2.34-2.30(m, 2H), 1.57-1.52(m, 2H), 0.98(s, 6H)。

[0531] 步骤4: 在-78℃下, 将臭氧气体鼓入中间体36-3(1.5g, 6.63mmol) 在DCM(40mL) 中的溶液中, 直至溶液变成蓝色(约30分钟)。然后将N₂气体鼓入反应混合物, 直至其变成无

色。一次性添加PPh₃ (2.6g, 9.94mmol), 并将反应温热至室温。3小时后, 将反应混合物用DCM (100mL) 稀释, 用水 (2×25mL) 和盐水 (50mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到5-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2,2-二甲基-5-氧代戊醛 (中间体36-4), 为透明的无色油状物 (800mg, 53%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.41 (s, 1H), 2.39 (s, 6H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)。

[0532] 步骤5: 在0℃下, 向氰基甲基膦酸二乙酯 (619mg, 3.50mmol) 在甲苯 (10mL) 中的搅拌溶液中添加LiHMDS (1M的甲苯溶液, 3.5mL, 3.50mmol)。然后将反应温热至室温。30分钟后, 在-78℃下, 将溶液逐滴添加到中间体36-4 (800mg, 3.50mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时, 此时将其冷却至0℃, 并用饱和NH₄Cl水溶液 (20ml) 淬灭。分离有机相, 并将水相用DCM (3×50mL) 进一步萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到(E)-7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基-7-氧代庚-2-烯腈 (中间体36-5), 为透明的无色油状物 (440mg, 50%产率)。LC/MS (ESI) m/z 252.4 [M+H]⁺。

[0533] 步骤6: 将中间体36-5 (440mg, 1.75mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液用Pd/C (25重量%, 110mg) 处理, 并在H₂ (1个大气压) 气氛下搅拌2小时。然后将反应用N₂吹扫, 并在硅藻土上过滤。将硅藻土塞用MeOH (3×25mL) 洗涤, 并将合并的有机层浓缩, 得到7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基-7-氧代庚腈 (中间体36-6), 为透明的无色油状物 (360mg, 81%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 2.41 (s, 6H), δ2.40-2.36 (m, 2H), 2.30-2.25 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 0.89 (s, 6H)。

[0534] 步骤7: 按照针对中间体26的步骤4中所述的程序, 通过使中间体36-6代替中间体26-3反应, 制备2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-甲腈 (中间体36-7)。LC/MS (ESI) m/z 236.4 [M+H]⁺。

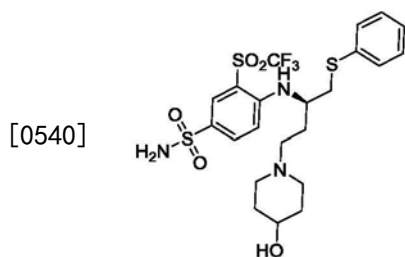
[0535] 步骤8: 按照针对中间体26的步骤5中所述的程序, 通过使中间体36-7代替中间体26-4反应, 制备5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-甲醛 (中间体36-8)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ10.17 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.44 (s, 2H), 2.03 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.42-1.37 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。

[0536] 步骤9: 向中间体36-8 (85mg, 0.361mmol) 在EtOH (3mL) 中的搅拌溶液中添加4-(哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯 (104mg, 0.397mmol) 和AcOH (催化剂)。15分钟后, 将反应冷却至0℃, 用NaCNBH₃ (33.6mg, 0.535mmol) 处理, 并温热至室温。16小时后, 将反应物用饱和NaHCO₃水溶液稀释, 并用DCM (3×15mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法 (SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯 (中间体36-9), 为白色固体 (80mg, 50%产率)。LC/MS (ESI) m/z 485.6 [M+H]⁺。

[0537] 步骤10: 在0℃下, 向中间体36-9 (80mg, 0.165mmol) 在DCM (3mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (113mg, 0.99mmol)。将反应温热至室温并搅拌3小时。将反应浓缩, 然后用饱和NaHCO₃水溶液稀释, 并用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体36, 为灰白色固体 (60mg, 85%)。LC/MS (ESI) m/z 429.5 [M+H]⁺。

[0538] 中间体37

[0539] (R)-4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺



[0541] 步骤1:在0℃下,向(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-4-(苯硫基)丁酸(6.8g,15.7mmol)在DCM(70mL)和DMF(10mL)中的搅拌溶液中先后添加HATU(9.5g,25.12mmol)和DIPEA(8.3mL,47.1mmol)。10分钟后,添加4-羟基哌啶(2.4g,23.55mmol),并将温度升至室温。16小时后,将反应用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,MeOH/DCM)纯化,得到(R)-(9H-芴-9-基)甲基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-4-氧代-1-(苯硫基)丁烷-2-基氨基甲酸酯(中间体37-1)(5.5g,68%产率),为棕色油状物。LC/MS(ESI)m/z 517.6[M+H]⁺。

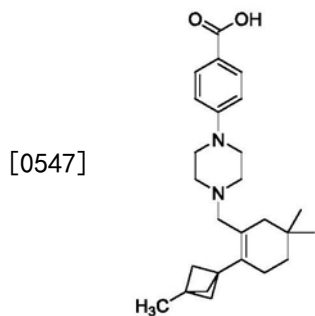
[0542] 步骤2:在室温下,向中间体37-1(2.75g,5.32mmol)在CH₃CN(20mL)中的搅拌溶液中添加二乙胺(3.3mL,31.92mmol),并在室温下搅拌。16小时后,将反应浓缩并通过柱色谱法(中性氧化铝,MeOH/DCM)纯化,得到(R)-3-氨基-1-(4-羟基哌啶-1-基)-4-(苯硫基)丁烷-1-酮(中间体37-2)(900mg,57%产率),为棕色液体。LC/MS(ESI)m/z 295.1[M+H]⁺。

[0543] 步骤3:在0℃下,向中间体37-2(0.9g,3.06mmol)在无水THF(12mL)中的搅拌溶液中添加BH₃(1M的THF溶液,9.18mL,9.18mmol),并将温度升至45℃。16小时后,将反应冷却至0℃,并添加MeOH(30mL)。1小时后,将反应浓缩并通过柱色谱法(C18,CH₃CN/水)纯化,得到(R)-1-(3-氨基-4-(苯硫基)丁基)哌啶-4-醇(中间体37-3)(305mg,36%产率),为灰白色半固体。LC/MS(ESI)m/z 281.2[M+H]⁺。

[0544] 步骤4:在室温下,向中间体37-3(100mg,0.357mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中先后添加4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(99mg,0.32mmol)和DIPEA(140mg,1.07mmol),并将所得反应混合物在室温下搅拌。16小时后,将反应浓缩,用水稀释,并用9:1DCM:MeOH(2×10mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过用EtOAc/Et₂O研磨来纯化,得到中间体37(105mg,51%产率),为白色固体。LC/MS(ESI)m/z 568.1[M+H]⁺。

[0545] 中间体38

[0546] 4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸



[0548] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用中间体10和中间体36-2代替中间体1和5-碘-4,4-二甲基戊-1-烯,制备4,4-二甲基-1-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)己-5-烯-1-酮(中间体38-1)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ5.73-5.66 (m, 1H), 4.95-4.88 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.21 (s, 3H), 0.99 (s, 6H)。

[0549] 步骤2:按照针对中间体36的步骤4中所述的程序,使用中间体38-1代替中间体36-3,制备2,2-二甲基-5-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-氧代戊醛(中间体38-2)。¹H NMR (300MHz, CDC1₃) δ9.41 (s, 1H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.05 (s, 6H)。

[0550] 步骤3:按照针对中间体36的步骤5中所述的程序,使用中间体38-2代替中间体36-4,制备4,4-二甲基-7-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚-2-烯腈(中间体38-3)。LC/MS (ESI) m/z 232.5 [M+H]⁺。

[0551] 步骤4:按照针对中间体36的步骤6中所述的程序,使用中间体38-3代替中间体36-5,制备4,4-二甲基-7-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚腈(中间体38-4)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ2.38-2.33 (m, 2H), 2.29-2.25 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 0.90 (s, 6H)。

[0552] 步骤5:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体38-4代替中间体26-3,制备5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-甲腈(中间体38-5)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ2.11-2.06 (m, 2H), 2.00-1.98 (m, 2H), 1.93 (s, 6H), 1.35 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.18 (s, 3H), 0.90 (s, 6H)。

[0553] 步骤6:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体38-5代替中间体26-4,制备5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-甲醛(中间体38-6)。¹H NMR (400MHz, CDC1₃) δ10.28 (s, 1H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.14 (br s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.35 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 0.88 (s, 6H)。

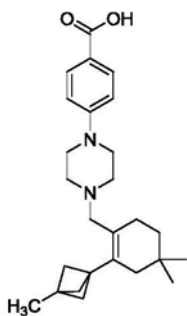
[0554] 步骤7:按照针对中间体36的步骤9中所述的程序,使用中间体38-6代替中间体36-8,制备4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体38-7)。LC/MS (ESI) m/z 465.6 [M+H]⁺。

[0555] 步骤8:按照针对中间体36的步骤10中所述的程序,通过使中间体38-7代替中间体36-9反应,制备中间体38。LC/MS (ESI) m/z 409.6 [M+H]⁺。

[0556] 中间体39

[0557] 4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0558]



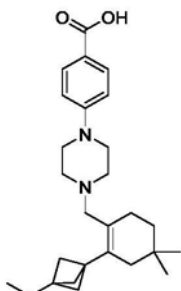
[0559] 步骤1: 在室温下, 向4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(1.68g, 7.6mmol) 和中间体22(2.0g, 9.15mmol) 在THF(20mL) 中的搅拌溶液中添加Na(OAc)₃BH(4.8g, 22.8mmol)。16小时后, 将反应物放入冰浴中, 并用饱和NaHCO₃水溶液(25mL) 淬灭。将反应混合物用EtOAc(3×50mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂, EtOAc/石油醚) 纯化, 得到4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(中间体39-1), 为白色固体(1.5g, 46%产率)。LC/MS(ESI) m/z 423.2[M+H]⁺。

[0560] 步骤2: 按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序, 使用中间体39-1代替2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基) 氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯, 制备中间体39。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ12.25(br s, 1H), 7.75(d, J=9.0Hz, 2H), 6.95(d, J=9.0Hz, 2H), 3.32-3.25(m, 4H), 3.03(s, 2H), 2.45-2.35(m, 4H), 2.06-2.04(m, 2H), 1.79(s, 6H), 1.68(s, 2H), 1.26(t, J=6.3Hz, 2H), 1.12(s, 3H), 0.85(s, 6H); LC/MS(ESI) m/z 409.5[M+H]⁺。

[0561] 中间体40

[0562] 4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸

[0563]



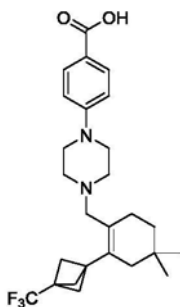
[0564] 步骤1: 按照针对中间体39的步骤1中所述的程序, 使用中间体23代替中间体22, 制备4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯(中间体40-1)。LC/MS(ESI) m/z 437.3[M+H]⁺。

[0565] 步骤1: 按照针对中间体39的步骤2中所述的程序, 使用中间体40-1代替中间体39-1, 制备中间体40。LC/MS(ESI) m/z 423.3[M+H]⁺。

[0566] 中间体41

[0567] 4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 环己-1-烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸

[0568]



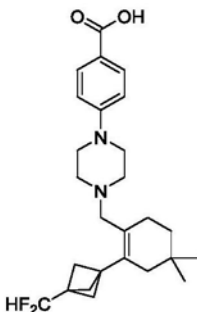
[0569] 步骤1:向中间体25 (3.5g, 12.85mmol) 在甲苯中的搅拌溶液中添加乙醇钛(IV) (3.73g, 16.36mmol)。30分钟后,添加4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(2.35g, 10.71mmol)在甲苯(20mL)中的溶液,并将所得反应混合物在室温下搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并添加Na(OAc)₃BH(6.9g, 32.72mmol),并将反应温热至室温。16小时后,在0℃下,将反应用水(100mL)淬灭,并在30分钟后添加MTBE(200mL)。将反应混合物在硅藻土上过滤,并将收集的固体用DCM(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂, EtOAc/石油醚)纯化,得到4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体41-1) (3.2g, 63%产率),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 477.3[M+H]⁺。

[0570] 步骤2:按照针对中间体39的步骤2中所述的程序,通过使中间体41-1代替中间体39-1反应,制备中间体41。LC/MS (ESI) m/z 463.2[M+H]⁺。

[0571] 中间体42

[0572] 4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0573]



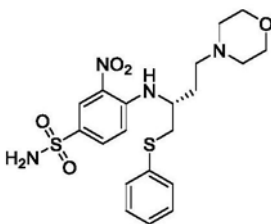
[0574] 步骤1:按照针对中间体39的步骤1中所述的程序,使用中间体24代替中间体22,制备4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体42-1)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.01 (t, J=56.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35-3.20 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.42 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.90 (s, 6H), 1.71 (s, 2H), 1.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 0.86 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 459.6[M+H]⁺。

[0575] 步骤1:按照针对中间体39的步骤2中所述的程序,使用中间体42-1代替中间体39-1,制备中间体42。LC/MS (ESI) m/z 445.6[M+H]⁺。

[0576] 中间体43

[0577] (R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0578]

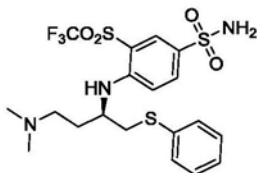


[0579] 在室温下,向(R)-4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-胺二盐酸盐(900mg,2.6mmol)在DMF(10mL)中的溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺(56mg,2.53mmol)和DIPEA(5.8mL,33.8mmol)。然后将反应加热至50℃保持4小时。将反应冷却至室温,用冰冷的水(150mL)淬灭,并在室温下搅拌15分钟。然后将混合物过滤,并将收集的固体用正戊烷洗涤,得到中间体43(800mg,66%),为黄色固体。LCMS(ESI)m/z 467.1[M+H]⁺。

[0580] 中间体44

[0581] (R)-4-((4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0582]

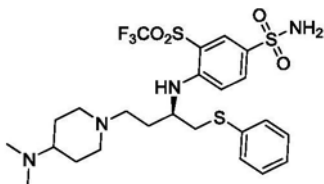


[0583] 按照W0200861208A2中所述的程序制备中间体44。LC/MS(ESI)m/z 512.2[M+H]⁺。

[0584] 中间体45

[0585] (R)-4-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0586]



[0587] 步骤1:在室温下,向N,N-二甲基哌啶-4-胺(462.5mg,3.61mmol)、DMAP(367.80mg,3.01mmol)和EDC·HCl(863.75mg,4.51mmol)在DCM(20mL)中的搅拌溶液中添加(R)-4-(苯硫基)-3-((4-氨基磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁酸(按照W02012017251A1中所述的程序制备)(1.5g,3.01mmol)和Et₃N(0.84mL,6.02mmol)。15分钟后,将反应加热至35℃并搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温,用DCM(100mL)和MeOH(10mL)稀释,并用10%CH₃CO₂H(水溶液)(2×20mL)洗涤。然后将有机层用5%NaHCO₃(水溶液)(20mL)和5%NaCl(水溶液)(20mL)洗涤,并浓缩。将粗产物通过柱色谱法纯化(C18,CH₃CN/H₂O)纯化,得到(R)-4-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-4-氧代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(中间体45-1)(686mg,37%产率)。LC/MS(ESI)m/z 609.3[M+H]⁺。

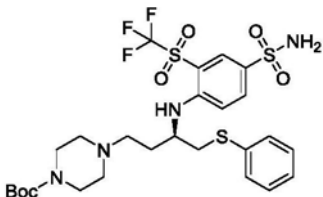
[0588] 步骤2:在室温下,向中间体45-1(800mg,1.31mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加BH₃·THF(1M的THF溶液,6.57mL,6.57mmol)。将所得反应混合物在密封管中加热至55℃保持24小时。然后将反应冷却至室温,并用MeOH(8mL)和浓HCl(2mL)处理,并加热至65℃。10小时后,将反应浓缩,用2N NaOH溶液稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(C18,CH₃CN/H₂O)纯化,得到中间体45(490mg,62%)

产率)。LC/MS (ESI) m/z 595.3 $[M+H]^+$ 。

[0589] 中间体46

[0590] (R)-4-(4-(苯硫基)-3-((4-氨磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[0591]



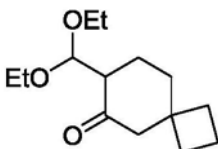
[0592] 步骤1:按照针对中间体45的步骤1中所述的程序,使用哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替N,N-二甲基哌啶-4-胺,制备(R)-4-(4-(苯硫基)-3-((4-氨磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(中间体46-1)。LC/MS (ESI) m/z 665.4 $[M-H]^-$ 。

[0593] 步骤2:按照针对中间体45的步骤2中所述的程序,使用中间体46-1代替中间体45-1,制备中间体46。LC/MS (ESI) m/z 653.2 $[M+H]^+$ 。

[0594] 中间体47

[0595] 7-(二乙氧基甲基)螺[3.5]壬烷-6-酮

[0596]

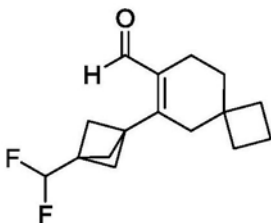


[0597] 在 -30°C 下,在20分钟内向原甲酸三乙酯(7.28mL, 43.79mmol)在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6.75mL, 54.72mmol)。将反应混合物温热至 0°C 并搅拌20分钟。然后将反应混合物冷却至 -78°C ,并添加螺[3.5]壬烷-6-酮(3.0g, 21.89mmol)和N,N-二异丙基乙胺(11.4mL, 35.7mmol),并在相同的温度下搅拌90分钟。然后将反应小心地倒入饱和 NaHCO_3 水溶液(20mL)和DCM(30mL)的混合物中。将所得混合物在室温下搅拌15分钟,并分离有机层。将有机层用冷的1M H_2SO_4 ($2 \times 20\text{mL}$)和水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO_2 , Et_2O /石油醚)纯化,得到中间体47(3.00g, 57%产率),为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.78 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.38 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.35 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.64 (m, 10H), 1.18 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 6H)。

[0598] 中间体48

[0599] 7-(二乙氧基甲基)-6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬烷-6-醇

[0600]



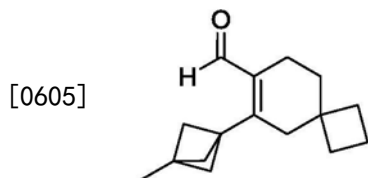
[0601] 步骤1:在 -78°C 下且在氩气下,向中间体24-2(4.67g, 19.15mmol)在 Et_2O (30mL)中的搅拌溶液中添加仲丁基锂(1.4M的环己烷溶液, 20.8mL, 29.12mmol),并将反应在相同的温度下搅拌10分钟。然后将温度温热至 0°C 并搅拌1小时。将反应冷却至 -78°C ,并在5分钟内

逐滴添加中间体47 (2g, 8.32mmol) 在Et₂O (20mL) 中的溶液。将反应在-78℃下搅拌1小时, 然后温热至0℃并搅拌1小时。在0℃下, 将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 淬灭, 并用Et₂O (3×150mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到7-(二乙氧基甲基)-6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬烷-6-醇 (中间体48-1) (1.5g, 粗品), 为黄色油状物。其无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[0602] 步骤2: 向中间体48-1 (1.5g粗品, 4.18mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (30mL) 中的搅拌溶液中添加2N HCl (水溶液) (7mL), 并将所得反应混合物在65-70℃下搅拌16小时。将反应混合物用冰冷的水 (15mL) 稀释, 并用Et₂O (3×100mL) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将产物通过柱色谱法 (SiO₂, Et₂O/石油醚) 纯化, 得到中间体48 (1g, 经2个步骤得到45%产率), 为棕色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1H), 5.74 (t, J=56.4Hz, 1H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.83-1.65 (m, 4H), 1.63-1.56 (m, 2H)。

[0603] 中间体49

[0604] 7-(二乙氧基甲基)-6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬烷-6-醇

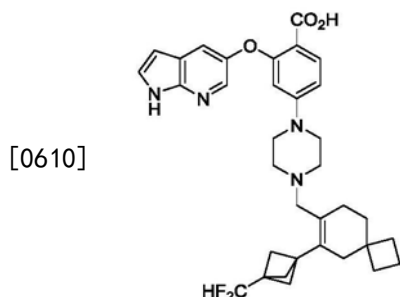


[0606] 步骤1: 按照针对中间体48的步骤1中所述的程序, 使用1-碘-3-甲基双环[1.1.1]戊烷代替中间体24-2, 制备7-(二乙氧基甲基)-6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬烷-6-醇 (中间体49-1)。

[0607] 步骤2: 按照针对中间体49的步骤2中所述的程序, 使用中间体49-1代替中间体48-1, 制备中间体49。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.23 (s, 1H), 2.23-2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.89-1.71 (m, 8H), 1.58-1.55 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)。

[0608] 中间体50

[0609] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0611] 步骤1: 按照针对中间体28的途径C步骤1中所述的程序, 使用中间体48代替中间体22, 制备2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯 (中间体50-1)。LC/MS (ESI) m/z 603.5 [M+H]⁺。

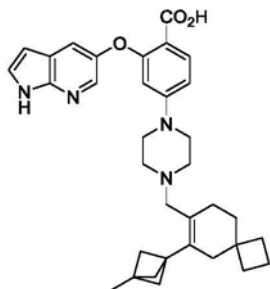
[0612] 步骤2: 按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序, 使用中间体50-1代替2-

((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体50。LC/MS (ESI) m/z 589.3。

[0613] 中间体51

[0614] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0615]



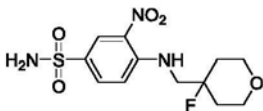
[0616] 步骤1:按照针对中间体28的途径C步骤1中所述的程序,使用中间体49代替中间体22,制备2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体51-1)。LC/MS (ESI) m/z 567.3[M+H]⁺。

[0617] 步骤2:按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序,使用中间体51-1代替2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体50。LC/MS (ESI) m/z 553.3。

[0618] 中间体52

[0619] 4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0620]

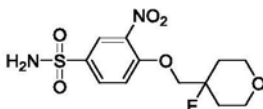


[0621] 在室温下,向(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(450mg,3.38mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中先后添加4-氟-3-硝基苯磺酰胺(669mg,3.04mmol)和三乙胺(1.37g,13.52mmol)。16小时后,将反应浓缩,并用EtOAc和Et2O研磨。将粗产物通过柱色谱法(C18,0.1μM NH4CO3H(水溶液):CH3CN)纯化,得到中间体52(220mg,21%产率),为黄色固体。LC/MS (ESI) m/z 334.3[M+H]⁺。

[0622] 中间体53

[0623] 4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

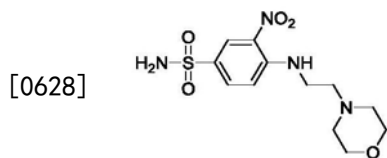
[0624]



[0625] 按照针对中间体7的步骤3中所述的程序,通过使用(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替中间体7-2,制备中间体53。LC/MS (ESI) m/z 333.5[M-H]⁻。

[0626] 中间体54

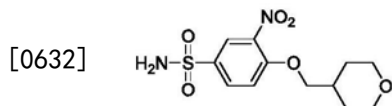
[0627] 4-((2-吗啉代乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺



[0629] 按照W02010/065824中所述的程序制备中间体54。LC/MS (ESI) m/z 331.2[M+H]⁺。

[0630] 中间体55

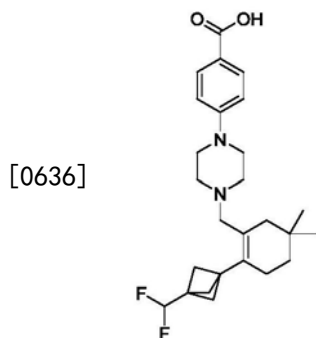
[0631] 3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺



[0633] 按照针对中间体7的步骤3中所述的程序,通过使用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替中间体7-2,制备中间体55。LC/MS (ESI) m/z 315.1[M-H]⁻。

[0634] 中间体56

[0635] 4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸



[0637] 步骤1:按照针对中间体25的步骤1中所述的程序,通过使用中间体24-2代替异碘-3(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷并使用2-(二乙氧基甲基)-4,4-二甲基环己酮代替中间体19,制备2-(二乙氧基甲基)-1-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己醇(中间体56-1)。粗产物无需纯化即可用于下一步骤。

[0638] 步骤2:按照针对中间体22的步骤2中所述的程序,使用中间体56-1代替中间体22-1,制备2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯甲醛(中间体56-2)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.25 (br s, 1H), 5.74 (t, J=56.0Hz, 1H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.03 (br s, 2H), 1.38 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.89 (s, 6H)。

[0639] 步骤3:在室温下,向4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(389mg, 1.77mmol)在THF (10mL)中的搅拌溶液中添加中间体56-2 (450mg, 1.77mmol)在THF (5mL)中的溶液。将反应搅拌1小时,在0℃下用Na(OAc)₃BH (1.12g, 5.31mmol)处理,然后温热至室温。16小时后,添加MeOH (10mL),并将反应搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,溶于DCM (20mL)中,并用饱和NaHCO₃ (3×10mL)水溶液洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂, EtOAc/石油醚)纯化,得到4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体56-3) (400mg, 49%产率),为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z 459.2[M+H]⁺。

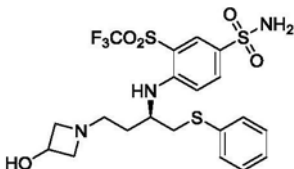
[0640] 步骤4:按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序,使用中间体56-3代替2-

((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体56。LC/MS (ESI) m/z 445.4 [M+H]⁺。

[0641] 中间体57

[0642] (R)-4-((4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0643]



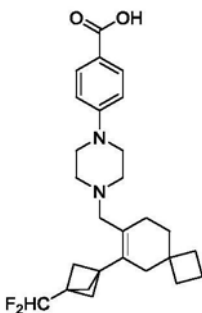
[0644] 步骤1:在0℃下,向(R)-4-(苯硫基)-3-((4-氨基磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁酸(1.5g,3.01mmol)和O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)(1.09g,3.41mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉(1.3mL,9.3mmol)和DMF(1.5mL)。将反应温热至室温并搅拌0.5小时。然后将反应混合物冷却至0℃,并添加氮杂环丁烷-3-醇(264mg,3.61mmol),并将反应温热至室温。16小时后,将反应用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)淬灭,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂,MeOH/DCM)纯化,得到(R)-4-((4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-4-氧代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟-甲基)磺酰基)苯磺酰胺(中间体57-1)(1.00g,60%产率),为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z 554.1。

[0645] 步骤2:在0℃下,向中间体57-1(1.0g,1.80mmol)在THF(20mL)中的搅拌溶液中添加BH₃·THF(1M的THF溶液,5.0mL,5mmol),并将反应加热至室温。1小时后,将反应混合物加热至55℃,并在密封管中搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至0℃,在0℃下用NH₃(7.0M的MeOH溶液,5mL)淬灭,并温热至室温。16小时后,将反应浓缩,并通过柱色谱法(SiO₂,MeOH/DCM)纯化,得到中间体57(500mg,51%产率),为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z 540.3 [M+H]⁺。

[0646] 中间体58

[0647] 4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0648]



[0649] 步骤1:按照针对中间体56的步骤3中所述的程序,使用中间体48代替中间体56-2,制备4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(中间体58-1)。LC/MS (ESI) m/z 471.3 [M+H]⁺。

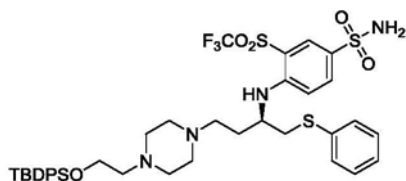
[0650] 步骤2:按照针对中间体28的途径B步骤5中所述的程序,使用中间体58-1代替2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-

1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯,制备中间体58。LC/MS (ESI) m/z 457.5 [M+H]⁺。

[0651] 中间体59

[0652] (R)-4-((4-(4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0653]



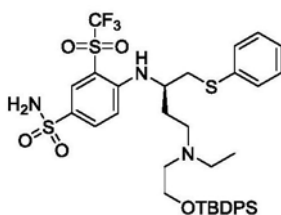
[0654] 步骤1:按照针对中间体45的步骤1中所述的程序,使用1-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)哌嗪代替N,N-二甲基哌啶-4-胺,制备(R)-4-((4-(4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)哌嗪-1-基)-4-氧代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(中间体59-1)。LC/MS (ESI) m/z 849.3 [M+H]⁺。

[0655] 步骤2:按照针对中间体57的步骤2中所述的程序,使用中间体59-1代替中间体57-1,制备中间体59。LC/MS (ESI) m/z 835.0 [M+H]⁺。

[0656] 中间体60

[0657] (R)-4-((4-((2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0658]



[0659] 步骤1:按照W02012/017251A1中所述的程序制备2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-N-乙基乙胺(中间体60-1)。LC/MS (ESI) m/z 328.4 [M+H]⁺。

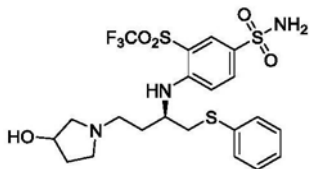
[0660] 步骤2:在0℃下,向(R)-4-(苯硫基)-3-((4-氨基磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁酸(500mg, 1.0mmol)在CH₃CN(10mL)中的搅拌溶液中先后添加中间体60-1(328mg, 1.01mmol)在CH₃CN(2mL)中的溶液、N-甲基咪唑(250mg, 3.1mmol)和N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH)(308mg, 1.1mmol)。将反应温热至室温并搅拌16小时。然后将反应用水稀释,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层先后用饱和NaHCO₃水溶液(2×20mL)、水(2×10mL)和盐水(2×20mL)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过柱色谱法(SiO₂, EtOAc/石油醚)纯化,得到(R)-N-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)-N-乙基-4-(苯硫基)-3-((4-氨基磺酰基-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)丁酰胺(中间体60-2)(500mg, 65%产率),为黄色油状物。LC/MS (ESI) m/z 808.4 [M+H]⁺。

[0661] 步骤2:按照针对中间体57的步骤2中所述的程序,使用中间体60-2代替中间体57-1,制备中间体60。LC/MS (ESI) m/z 794.8 [M+H]⁺。

[0662] 中间体61

[0663] 4-(((2R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0664]



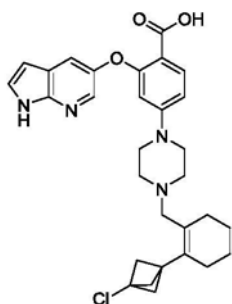
[0665] 步骤1:按照针对中间体45的步骤1中所述的程序,使用吡咯烷-3-醇代替N,N-二甲基哌啶-4-胺,制备4-(((2R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-4-氧代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(中间体61-1)。LC/MS (ESI) m/z 568.1 [M+H]⁺。

[0666] 步骤2:按照针对中间体57的步骤2中所述的程序,使用中间体61-1代替中间体57-1,制备中间体61。LC/MS (ESI) m/z 554.4 [M+H]⁺。

[0667] 中间体62

[0668] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[0669]



[0670] 步骤1:按照针对中间体26的步骤1中所述的程序,使用5-溴戊-1-烯代替5-碘-3,3-二甲基戊-1-烯,制备1-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)己-5-烯-1-酮(中间体62-1)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ5.84-5.66 (m, 1H), 5.03-4.97 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.44 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H)。

[0671] 步骤2:按照针对中间体26的步骤2中所述的程序,使用中间体62-1代替中间体26-1,制备E/Z-7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚-2-烯腈(中间体62-2)。LC/MS (ESI) m/z 236.3 [M+H]⁺。

[0672] 步骤3:按照针对中间体26的步骤3中所述的程序,使用中间体62-2代替中间体26-2,制备7-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-7-氧代庚腈(中间体62-3)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ2.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.35 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 2H)。

[0673] 步骤4:按照针对中间体26的步骤4中所述的程序,使用中间体62-3代替中间体26-3,制备2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯甲腈(中间体62-4)。LC/MS (ESI) m/z 208.1 [M+H]⁺。

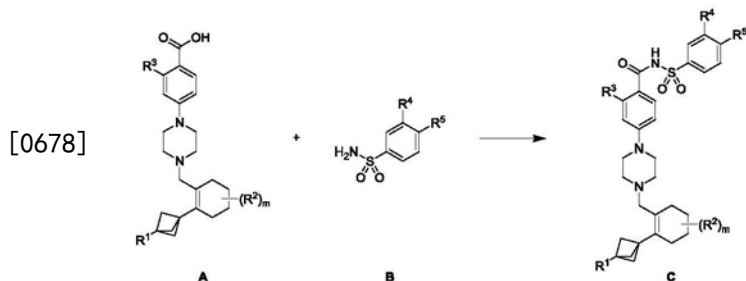
[0674] 步骤5:按照针对中间体26的步骤5中所述的程序,使用中间体62-4代替中间体26-4,制备2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯甲醛(中间体62-5)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ10.16 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.23-2.21 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 4H)。

[0675] 步骤6:按照针对中间体28的途径A步骤6中所述的程序,使用中间体62-5代替中间体22,制备2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-

基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯(中间体62-6)。LC/MS (ESI) m/z 589.3 $[M+H]^+$ 。

[0676] 步骤7:按照针对中间体32的步骤7中所述的程序,使用中间体62-6代替中间体32-6,制备中间体62。LC/MS (ESI) m/z 533.3 $[M+H]^+$ 。

[0677] 一般程序A:酰基磺酰胺的形成

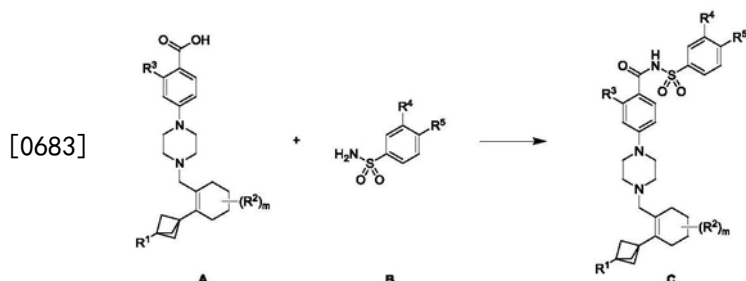


[0679] 在0℃下,向对应的磺酰胺B或酸A(1.0-1.2当量,注释#1)在DCM(0.01-0.1M)中的溶液中先后添加EDC·HCl(1-2.5当量)和DMAP(1-2当量)。10分钟后,在0℃下添加适当的酸A或磺酰胺B(1-1.5当量,注释#1)和N-甲基吗啉(2-4当量,注释#2),并将反应温热至室温或35℃。通过LCMS(或TLC)确定完成后,添加水,并将反应用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将粗产物C通过以下方法纯化:1)柱色谱法(SiO₂),2)HPLC(10mM NH₄CO₃H(水溶液):CH₃CN或MeOH),或者3)用有机溶剂研磨。

[0680] 注释#1:在一些情况下,使用酸A的TFA盐。

[0681] 注释#2:在一些情况下,未添加N-甲基吗啉。

[0682] 一般程序B:酰基磺酰胺的形成



[0684] 在室温下,向对应的磺酰胺B(1.0当量)在DCM(0.01-0.1M)中的溶液中添加EDC·HCl(1.5-1.75当量)和DMAP(1-2.5当量)。在单独的烧瓶中,将适当的酸A(1-1.1当量)溶于DCM(0.02-0.1M)中,用Et₃N(2当量,注释#1)处理。15分钟后,将酸溶液添加到磺酰胺悬浮液中,并在室温下搅拌或加热至35℃。通过LCMS确定完成后,将N,N-二甲基乙二胺(2-2.5当量,注释#2)添加到反应混合物中,并将反应搅拌90分钟。然后将反应混合物先后用10% AcOH水溶液(注释#3)、5% NaHCO₃(水溶液)和5% NaCl(水溶液)洗涤。浓缩有机层,并将粗产物C通过以下方法纯化:1)柱色谱法(SiO₂),2)HPLC(10mM NH₄CO₃H(水溶液):CH₃CN或MeOH),或者3)用有机溶剂研磨。

[0685] 注释#1:在一些情况下,将Et₃N添加到含有磺酰胺B的烧瓶中。

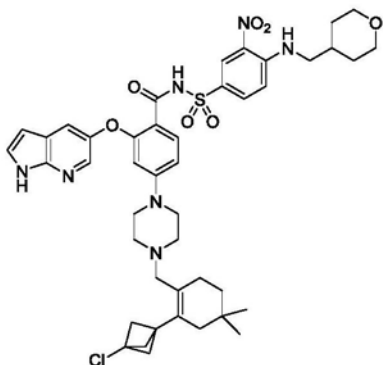
[0686] 注释#2:在一些情况下,在后处理过程中未添加N,N-二甲基乙二胺。

[0687] 注释#3:在一些情况下,将有机层用DCM和MeOH稀释以溶解粗产物。

[0688] 实施例1

[0689] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰基)苯甲酰胺

[0690]

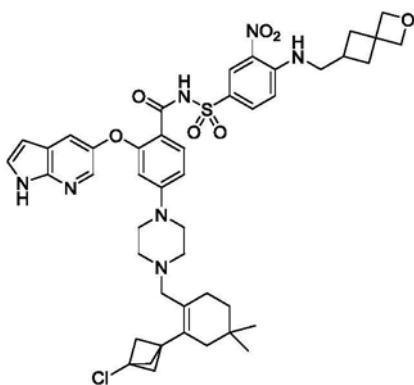


[0691] 一般程序A的代表性示例:在0℃下,向3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺(63mg,0.20mmol)在DCM(20mL)中的溶液中先后添加EDC·HCl(58mg,0.30mmol)和DMAP(49mg,0.40mmol)。10分钟后,添加中间体26(140mg,0.20mmol)和N-甲基吗啉(0.07mL,0.60mmol),并将反应温热至室温。16小时后,添加水,并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过HPLC(10:90至99:1 10mM NH₄CO₃H(水溶液)/CH₃CN)纯化,得到实施例1(69mg,39%),为黄色固体。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.68(br s,1H),11.42(br s,1H),8.58(br s,1H),8.53(s,1H),8.03(d,J=2.1Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.54-7.46(m,3H),7.10-7.02(m,1H),6.74-6.68(m,1H),6.38(s,1H),6.25(s,1H),3.89-3.82(m,2H),3.33-3.22(m,4H),3.19-3.05(m,4H),2.90(s,2H),2.33(br s,4H),2.29(s,6H),2.05-1.95(m,2H),1.95-1.82(m,1H),1.69-1.57(m,4H),1.32-1.18(m,4H),0.82(s,6H);LC/MS(ESI)m/z 858.4[M+H]⁺。

[0692] 实施例2

[0693] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)-N-(4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基-甲基氨基)-3-硝基苯磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0694]

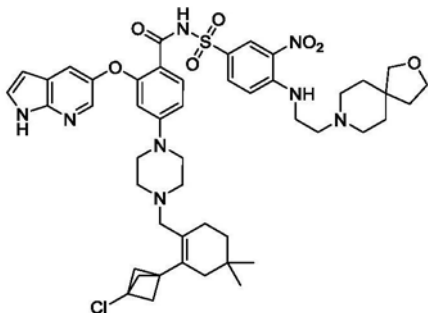


[0695] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体3制备实施例2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 10.13(br s,1H),8.89(d,J=2Hz,1H),8.82(br s,1H),8.33(t,J=5.2Hz,1H),8.22(d,J=2.8Hz,1H),8.17(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),7.98(d,J=9.6Hz,1H),7.72(d,J=2.4Hz,1H),7.44(br s,1H),6.88(d,J=9.2Hz,1H),6.59-6.56(m,2H),6.02(s,1H),4.74(s,2H),4.63

(s, 2H), 3.32 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.15-3.05 (m, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 2.08-1.95 (br s, 4H), 1.64 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 870.6 [M+H]⁺。

[0696] 实施例3

[0697] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((2-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

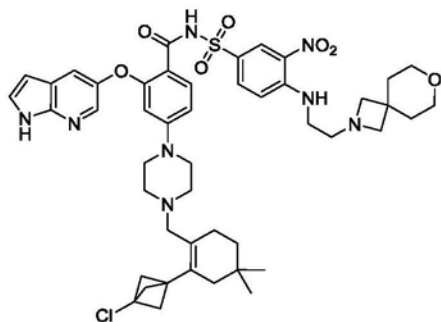


[0698]

[0699] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体4制备实施例3。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.18 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.88 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9.0, 1.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.45 (t, J=3.0Hz, 1H), 6.86 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.85 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.71 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.58-2.38 (m, 4H), 2.38-2.29 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 927.6 [M+H]⁺。

[0700] 实施例4

[0701] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(4-(2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



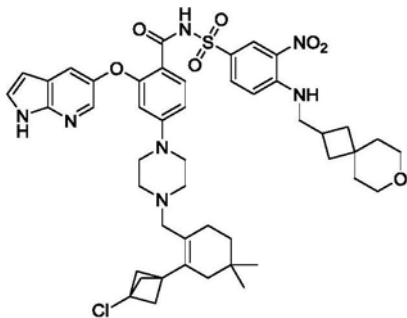
[0702]

[0703] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体5制备实施例4。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.4Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 6.93 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.69 (dd, J=9.4, 2.0Hz, 1H), 6.34 (dd, J=3.2, 2.0Hz, 1H), 6.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.16-2.95 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 3.38-2.30 (m, 4H), 2.29 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 6H), 1.23 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.82 (s, 6H), 未观察到一个NH质子; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) LC/MS (ESI) m/z 913.5 [M+H]⁺。

[0704] 实施例5

[0705] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0706]

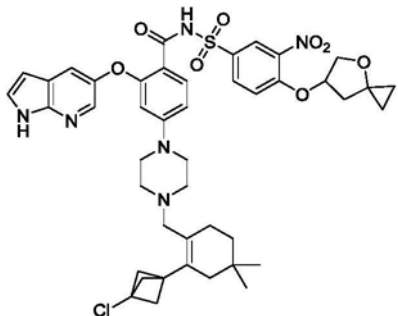


[0707] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体6制备实施例5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.13 (br s, 1H), 8.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.37 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.17 (dd, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.44 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.59-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.64 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.32 (br s, 4H), 2.24 (s, 6H), 2.14-2.09 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 1.63-1.56 (m, 6H), 1.25 (t, J=6.0Hz, 2H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 898.4 [M+H]⁺.

[0708] 实施例6

[0709] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0710]

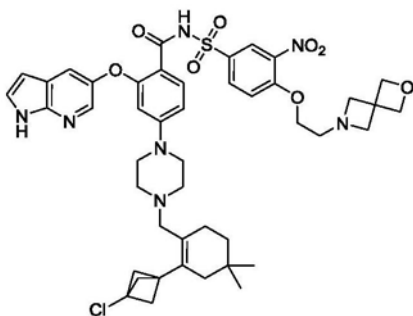


[0711] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体7制备实施例6。LC/MS (ESI) m/z 857.4 [M+H]⁺.

[0712] 实施例7

[0713] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)-3-硝基苯磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0714]

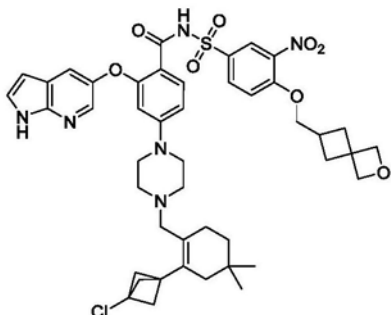


[0715] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体8制备实施例7。LC/MS (ESI) m/z 886.5 $[M+H]^+$ 。

[0716] 实施例8

[0717] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰基)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0718]

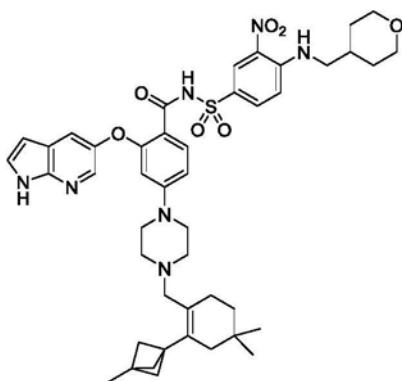


[0719] 按照一般程序A,使用中间体26和中间体9制备实施例8。LC/MS (ESI) m/z 871.6 $[M+H]^+$ 。

[0720] 实施例9

[0721] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰基)苯甲酰胺

[0722]

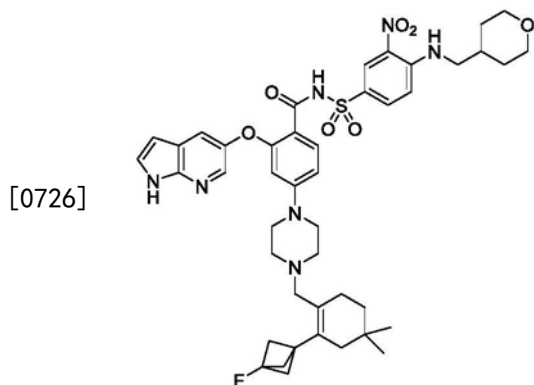


[0723] 按照一般程序A,使用中间体28和3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例9。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (br s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.85-3.83 (m, 2H), 3.30-3.23 (m, 4H), 3.19-3.05 (m, 4H), 2.99 (br s, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.75

(s, 6H), 1.67-1.58 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.81 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 838.5 [M+H]⁺.

[0724] 实施例10

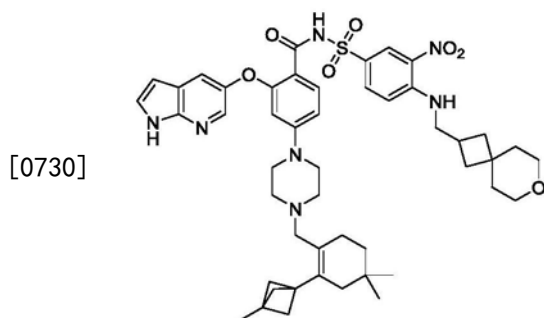
[0725] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰基)苯甲酰胺



[0727] 按照一般程序A,使用中间体27和3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例10。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.20 (br s, 2H), 9.09 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.52 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.22-8.15 (m, 2H), 7.98 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.71 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.45 (t, J=3.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.03-6.01 (m, 1H), 4.03 (dd, J=11.5, 3.9Hz, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.27 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.35-2.33 (m, 4H), 2.15 (d, J=2.4Hz, 6H), 2.09-1.95 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.27 (t, J=6.3Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 842.4 [M+H]⁺.

[0728] 实施例11

[0729] 2-(((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



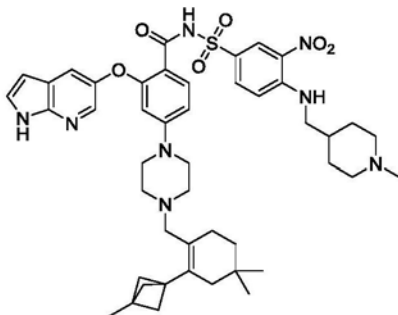
[0731] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体6制备实施例11。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.15 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.37 (t, J=4.8Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.17 (dd, J=9.0, 2.0Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.89 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.64 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.56 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.38 (dd, J=7.0, 5.2Hz, 2H), 3.10 (t, J=

4.8Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.35 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.15-2.09 (m, 2H), 2.01-1.98 (m, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.68 (t, J=5.2Hz, 2H), 1.66-1.56 (m, 6H), 1.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 878.6 [M+H]⁺。

[0732] 实施例12

[0733] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0734]

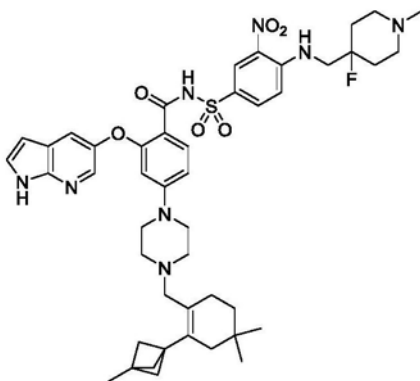


[0735] 在0℃下,向中间体28 (150mg, 0.277mmol) 在DMF (1mL) 中的搅拌溶液中添加EDC·HCl (106.2mg, 0.554mmol) 和1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (75.4mg, 0.554mmol)。10分钟后,添加中间体14 (92mg, 0.277mmol) 和DIPEA (108mg, 0.83mmol), 并将反应温热至室温。48小时后,添加水 (10mL), 并将反应用DCM (3×10mL) 萃取。将合并的有机层在无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过HPLC (30:70至1:99, 10mM NH₄CO₃H (水溶液):CH₃CN) 纯化, 得到实施例12, 为黄色固体 (6mg, 3%产率)。LC/MS (ESI) m/z 851.4 [M+H]⁺。

[0736] 实施例13

[0737] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0738]

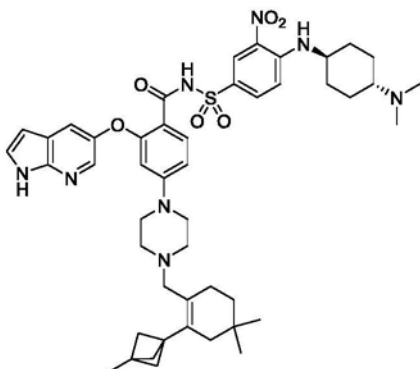


[0739] 按照一般程序A, 使用中间体28和中间体15制备实施例13。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.07 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.66 (t, J=5.2, 1H), 8.17 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.10 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.69 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 6.54 (dd, J=3.6, 2.0Hz, 1H), 6.04 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.52 (dd, J=19.6, 6.0Hz, 2H), 3.11 (t, J=4.8Hz, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 8H), 2.06-1.97 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.33-1.22 (s, 5H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H)。未观察到一个NH质子; LC/MS (ESI) m/z 869.5 [M+H]⁺。

[0740] 实施例14

[0741] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-(二甲基氨基)环己基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0742]



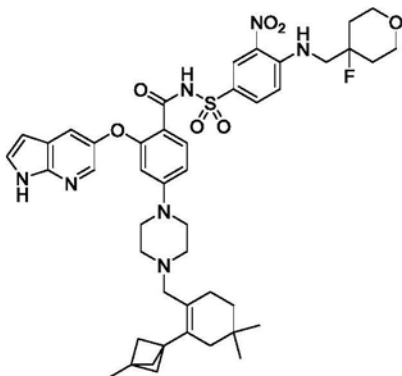
[0743] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体16制备实施例14。LC/MS (ESI) m/z 865.5 [M+H]⁺。

[0744] 实施例15

[0745] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环

[0746] [1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰基)苯甲酰胺

[0747]

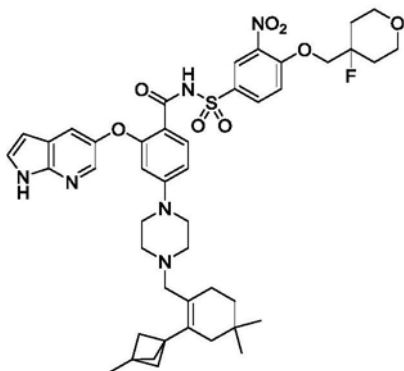


[0748] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体52制备实施例15。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.91 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.67 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.19 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.59 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 6.55 (dd, J=3.2, 2.0Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.89 (dd, J=11.8, 4.0Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.55 (dd, J=19.6, 6.0Hz, 2H), 3.11-3.09 (m, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.74 (s, 6H), 1.64 (s, 2H), 1.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 856.5 [M+H]⁺。

[0749] 实施例16

[0750] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0751]

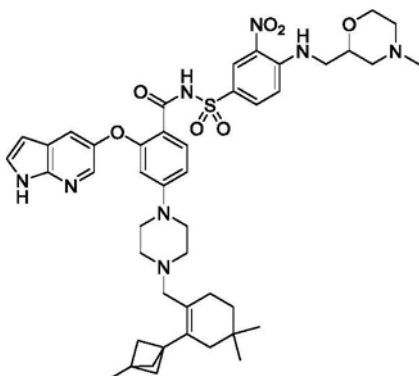


[0752] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体53制备实施例16。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.38 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.45 (t, J=2.8Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.60-6.54 (m, 2H), 6.01 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.18 (d, J=18.0Hz, 2H), 3.91-3.87 (m, 2H), 3.81-3.74 (m, 2H), 3.12-3.10 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.36-2.34 (m, 4H), 2.01-1.83 (m, 6H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 857.5 [M+H]⁺。

[0753] 实施例17

[0754] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0755]

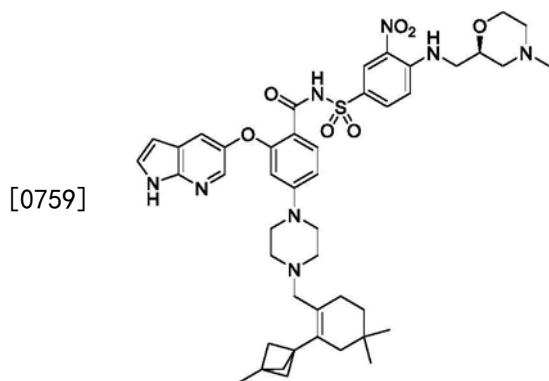


[0756] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体17制备实施例17。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.16 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.88 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.65 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.13 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.43 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.58 (dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 6.55 (dd, J=3.6, 2.0Hz, 1H), 6.03 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.95 (d, J=10.4Hz, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.73 (dt, J=11.4, 2.4Hz, 1H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.77 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.67 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.36-2.33 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (dt, J=11.4, 3.2Hz, 1H), 2.03-1.98 (m, 3H), 1.74 (s, 6H), 1.65 (s, 2H), 1.24 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 853.5 [M+H]⁺。

[0757] 实施例18

[0758] (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双

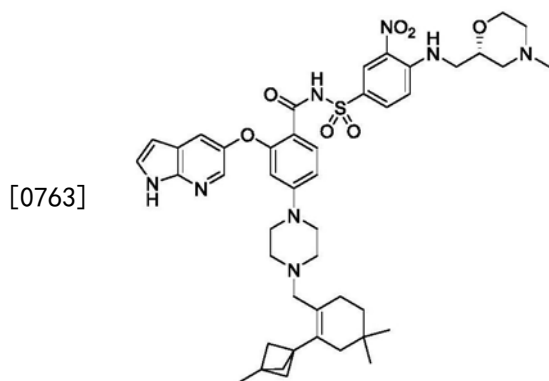
环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0760] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体17A制备实施例18。LC/MS (ESI) m/z 853.5 [M+H]⁺。绝对立体化学是任意分配的。

[0761] 实施例19

[0762] (S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

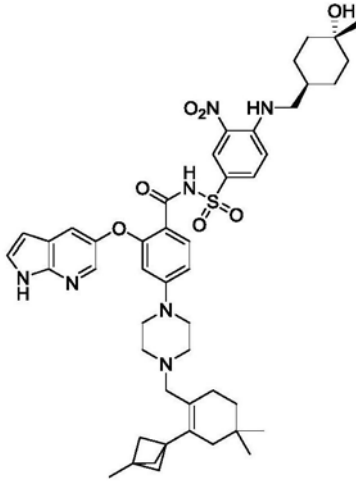


[0764] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体17B制备实施例19。LC/MS (ESI) m/z 853.6 [M+H]⁺。绝对立体化学是任意分配的。

[0765] 实施例20

[0766] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰基)苯甲酰胺

[0767]

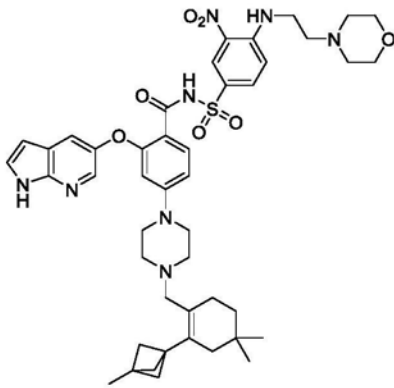


[0768] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体18制备实施例19。LC/MS (ESI) m/z 866.5 $[M+H]^+$ 。

[0769] 实施例21

[0770] 2-(1H吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(2-吗啉代乙基氨基)-3-硝基苯磺酰基)苯甲酰胺

[0771]

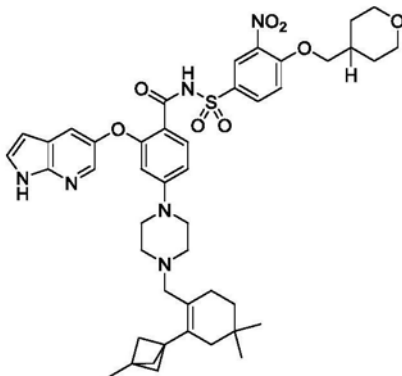


[0772] 按照一般程序A,使用中间体28和中间体54制备实施例21。LC/MS (ESI) m/z 853.6 $[M+H]^+$ 。

[0773] 实施例22

[0774] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰基)苯甲酰胺

[0775]

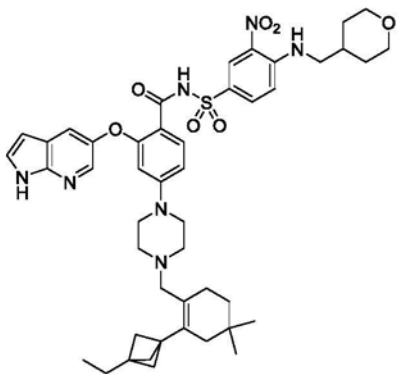


[0776] 一般程序B的代表性示例:向中间体55 (70.03mg, 0.22mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中添加DMAP (54.02mg, 0.44mmol) 和EDC·HCl (63.15mg, 0.33mmol) 和DCM (5mL)。在单独的烧瓶中,将中间体28 (120mg, 0.222mmol)、Et₃N (0.046mL, 0.44mmol) 和DCM (3mL) 合并并搅拌15分钟。然后将含酸的溶液缓慢添加到磺酰胺的悬浮液中,并将反应混合物在室温下搅拌。20小时后,将N,N-二甲基乙二胺 (0.055mL) 加入反应混合物中,并继续搅拌90分钟。然后将反应混合物用10%乙酸溶液 (2×10mL) 洗涤。注意:在最终分离水层之前,将有机层用DCM (10mL) 和MeOH (3mL) 稀释。将有机层用5%NaHCO₃ (水溶液) (10mL)、5%NaCl (水溶液) (10mL) 洗涤,并浓缩有机层。将粗产物通过HPLC (30:70至1:99 10mM NH₄CO₃H (水溶液):CH₃CN) 纯化,得到实施例22 (55mg, 30%产率),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 839.6 [M+H]⁺。

[0777] 实施例23

[0778] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰基)苯甲酰胺

[0779]

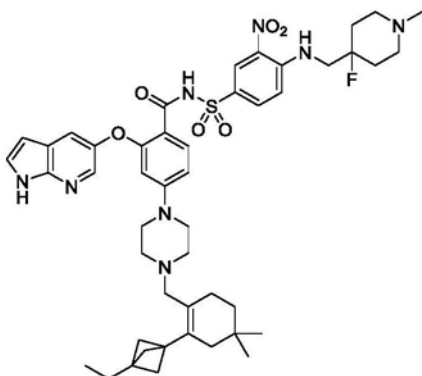


[0780] 按照一般程序B,使用中间体29和3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例23。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.56-7.48 (m, 3H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.85 (d, J=11.2Hz, 2H), 3.33-3.23 (m, 4H), 3.20-3.05 (m, 4H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.66-1.59 (m, 4H), 1.38 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.31-1.19 (m, 4H), 0.82 (s, 6H), 0.78 (t, J=8.0Hz, 3H); LC/MS (ESI) m/z 852.5 [M+H]⁺。

[0781] 实施例24

[0782] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰基)苯甲酰胺

[0783]

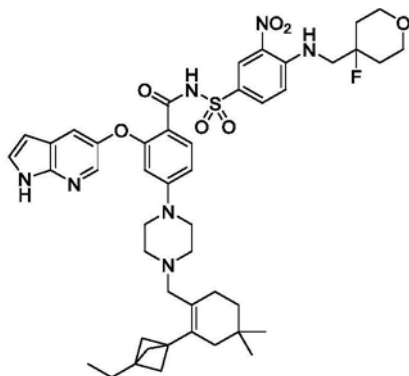


[0784] 按照一般程序B,使用中间体29和中间体15制备实施例24。LC/MS (ESI) m/z 883.9 [M+H]⁺。

[0785] 实施例25

[0786] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0787]

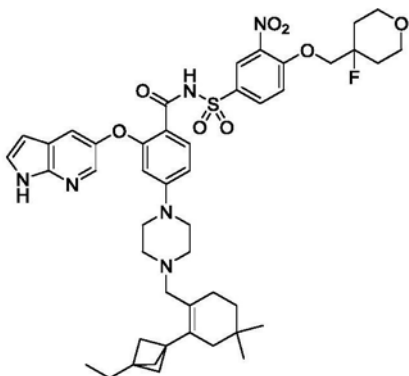


[0788] 按照一般程序B,使用中间体29和中间体52制备实施例25。LC/MS (ESI) m/z 870.8 [M+H]⁺。

[0789] 实施例26

[0790] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

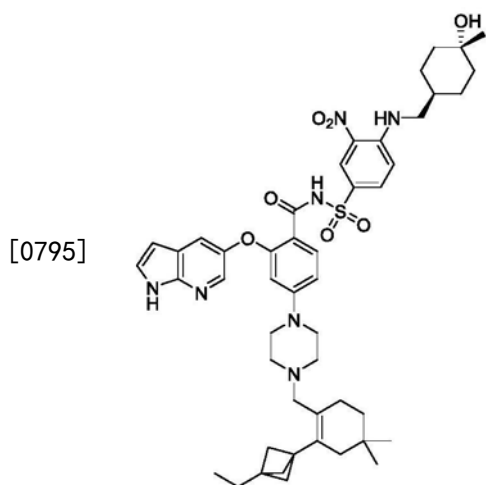
[0791]



[0792] 按照一般程序B,使用中间体29和中间体53制备实施例26。LC/MS (ESI) m/z 871.7 [M+H]⁺。

[0793] 实施例27

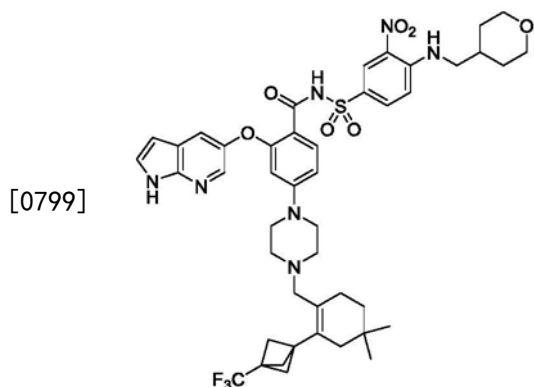
[0794] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0796] 按照一般程序B,使用中间体29和中间体18制备实施例27。LC/MS (ESI) m/z 880.6 $[M+H]^+$ 。

[0797] 实施例28

[0798] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0800] 按照一般程序A,使用中间体31和3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例28。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 3H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.73-6.70 (m, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.23 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.38-3.24 (m, 4H), 3.14-3.09 (m, 4H), 2.94 (br s, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 2.11 (s, 6H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 1H), 1.68 (s, 2H), 1.64-1.59 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , 未参考) δ -71.53; LC/MS (ESI) m/z 892.6 $[M+H]^+$ 。

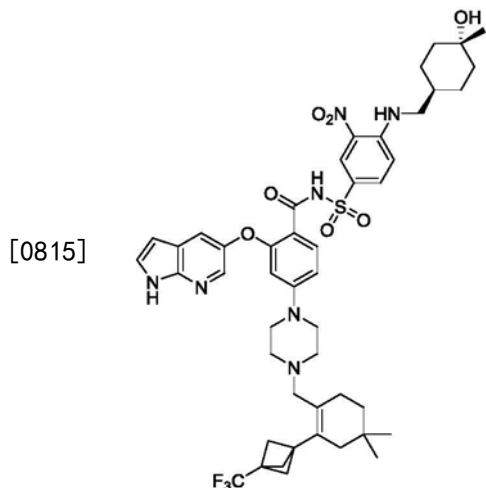
[0801] 实施例29

[0802] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟-1-甲基哌啶-

[0812] 按照一般程序B,使用中间体31和中间体53制备实施例31。LC/MS (ESI) m/z 911.6 [M+H]⁺。

[0813] 实施例32

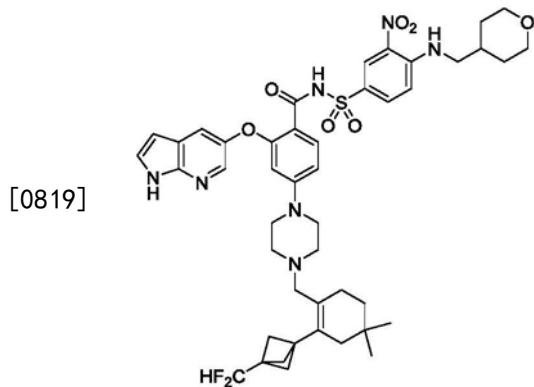
[0814] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0816] 按照一般程序B,使用中间体31和中间体18制备实施例32。LC/MS (ESI) m/z 920.7 [M+H]⁺。

[0817] 实施例33

[0818] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

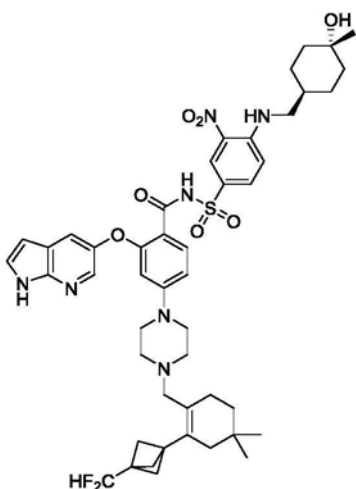


[0820] 按照一般程序A,使用中间体30和3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例33。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.06 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.90 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9.6, 2.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.45 (t, J=3.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.60-6.55 (m, 2H), 6.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 5.65 (t, J=56.8Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 3.2Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.35-2.32 (m, 4H), 2.05-1.98 (m, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.26 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.84 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 874.4 [M+H]⁺。

[0821] 实施例34

[0822] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0823]

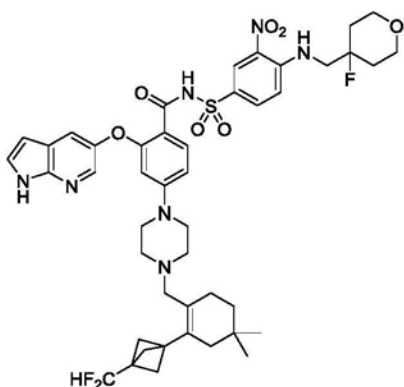


[0824] 按照一般程序A,使用中间体30和中间体18制备实施例34。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.59-8.49 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.06 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.99 (t, J=56.8Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.28 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.39-1.28 (m, 2H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.18-1.09 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 902.6 [M+H]⁺.

[0825] 实施例35

[0826] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0827]



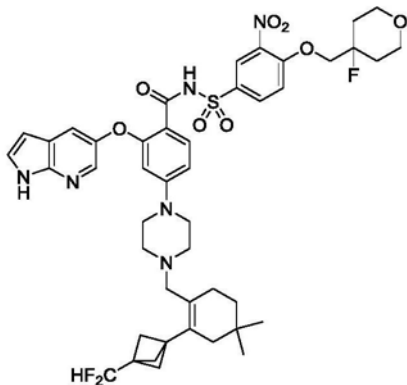
[0828] 按照一般程序A,使用中间体30和中间体52制备实施例35。LC/MS (ESI) m/z 892.5 [M+H]⁺.

[0829] 实施例36

[0830] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-

4-基) 甲氧基)-3-硝基苯基) 磺酰基) 苯甲酰胺

[0831]

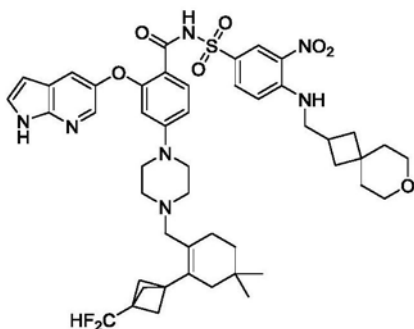


[0832] 按照一般程序A,使用中间体30和中间体53制备实施例36。LC/MS (ESI) m/z 893.5 [M+H]⁺。

[0833] 实施例37

[0834] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[0835]

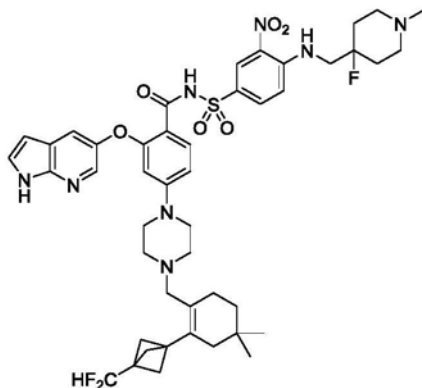


[0836] 按照一般程序A,使用中间体30和中间体6制备实施例37。LC/MS (ESI) m/z 914.5 [M+H]⁺。

[0837] 实施例38

[0838] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0839]

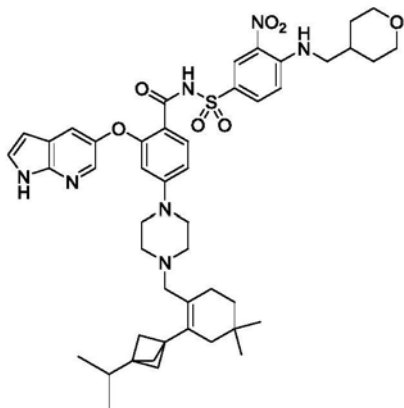


[0840] 按照一般程序A,使用中间体30和中间体15制备实施例38。LC/MS (ESI) m/z 905.5 [M+H]⁺。

[0841] 实施例39

[0842] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0843]

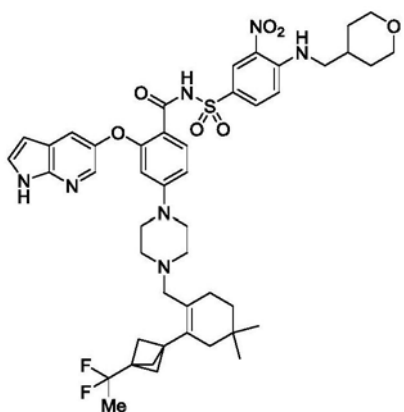


[0844] 按照一般程序A,使用中间体32和3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例39。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.18 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.90 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.53 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.18 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.2Hz, 1H), 7.71 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.44 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.91 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.59 (dd, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 6.56 (dd, J=3.4, 2.4Hz, 1H), 6.02 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.03 (dd, J=11.2, 4.0Hz, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.27 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.12-3.09 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.37-2.34 (m, 4H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.78-1.71 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.62-1.56 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.25 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.83 (s, 6H), 0.78 (d, J=6.8Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z 866.4 [M+H]⁺.

[0845] 实施例40

[0846] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-(2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0847]

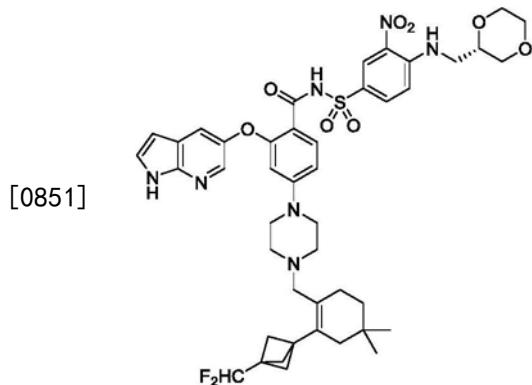


[0848] 按照一般程序B,使用中间体33和3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例40。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H), 8.61-8.49 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.15-3.05

(m, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.40-2.25 (m, 4H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.67-1.57 (m, 4H), 1.53 (t, J=18.8Hz, 3H), 1.30-1.15 (m, 4H), 0.83 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 888.7 [M+H]⁺.

[0849] 实施例41

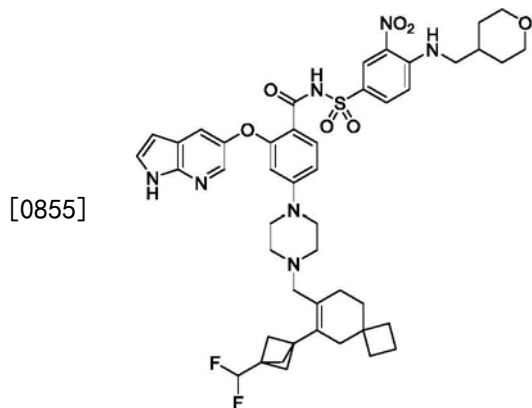
[0850] (S)-N-((4-(((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



[0852] 按照一般程序B,使用中间体30和中间体34制备实施例41。LC/MS (ESI) m/z 876.5 [M+H]⁺.

[0853] 实施例42

[0854] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

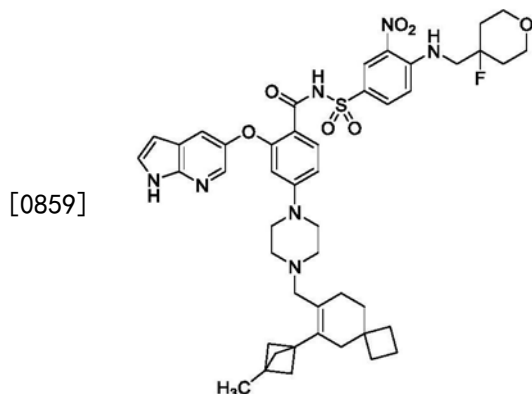


[0856] 按照一般程序B,使用中间体50和3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例42。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 11.38 (br s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.04 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.78 (dd, J=9.6, 1.6Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.10 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.71 (dd, J=9.2, 1.6Hz, 1H), 6.39-6.38 (m, 1H), 6.25-6.24 (m, 1H), 5.99 (t, J=56.4Hz, 1H), 3.84 (dd, J=11.2, 3.2Hz, 2H), 3.32-3.23 (m, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.33 (br s, 4H), 2.09-1.73 (m, 13H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.46 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z 886.3 [M+H]⁺.

[0857] 实施例43

[0858] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲

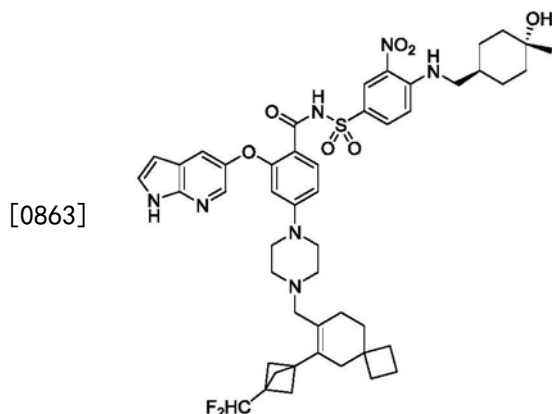
基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺



[0860] 按照一般程序B,使用中间体51和中间体52制备实施例43。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.64 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57-8.53 (m, 2H), 8.01 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 1H), 6.70 (dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.26-6.25 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 4H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.32-2.32 (br s, 4H), 1.98-1.92 (m, 4H), 1.83-1.58 (m, 16H), 1.45 (t, J=5.6Hz, 2H), 1.10 (s, 3H); LC/MS (ESI) m/z 868.4 [M+H]⁺。

[0861] 实施例44

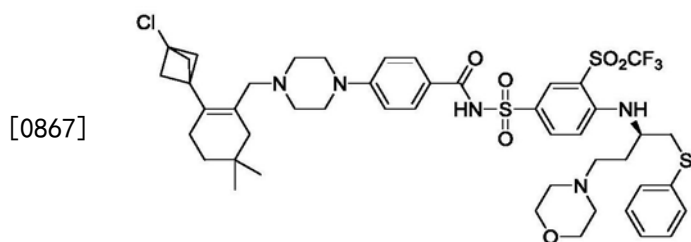
[0862] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0864] 按照一般程序B,使用中间体50和中间体18制备实施例44。LC/MS (ESI) m/z 914.5 [M+H]⁺。

[0865] 实施例45

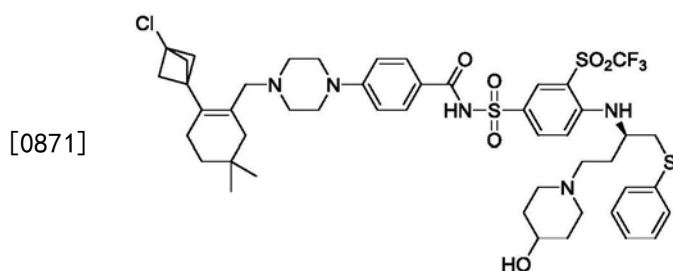
[0866] (R)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0868] 在0℃下,向中间体36(45mg,0.105mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中先后添加EDC·HCl(21mg,0.0252mmol)和DMAP(26mg,0.21mmol)。10分钟后,添加(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(70mg,0.126mmol),并将反应温热至室温。48小时后,添加水(10mL),并将反应混合物用DCM(3×20mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将产物通过HPLC(45:55至1:99 10mM NH₄CO₃H(水溶液)/CH₃CN)纯化,得到实施例45(4mg,4%产率),为白色固体。LC/MS(ESI)m/z 964.4[M+H]⁺。

[0869] 实施例46

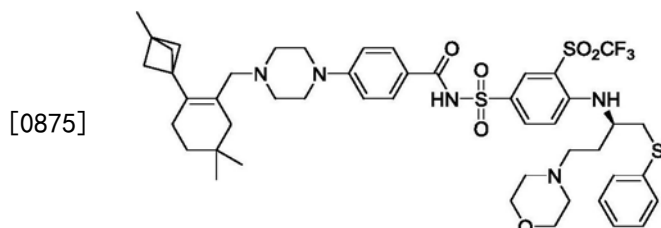
[0870] (R)-4-((4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰基)苯甲酰胺



[0872] 按照针对实施例45所述的程序,通过使用中间体37代替(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,制备实施例46。LC/MS(ESI)m/z 978.4[M+H]⁺。

[0873] 实施例47

[0874] (R)-4-((4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰基)苯甲酰胺

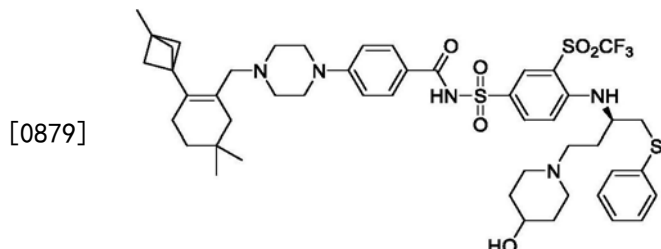


[0876] 按照针对实施例45所述的程序,通过使用中间体38代替中间体36,制备实施例47。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(d,J=2.4Hz,1H),8.11(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),7.67(d,J=8.8Hz,2H),7.38(d,J=6.8Hz,2H),7.33-7.26(m,3H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=8.8Hz,2H),6.59(d,J=10.0Hz,1H),3.95-3.85(m,1H),3.71-3.60(m,4H),3.36-3.24(m,4H),3.14(s,2H),3.13-2.98(m,2H),2.61-2.50(m,4H),2.49-2.28(m,6H),2.19-2.08(m,

1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.30 (t, J=6.4Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.86 (s, 6H)。未观察到一个-NH质子; LC/MS (ESI) m/z 944.6 [M+H]⁺。

[0877] 实施例48

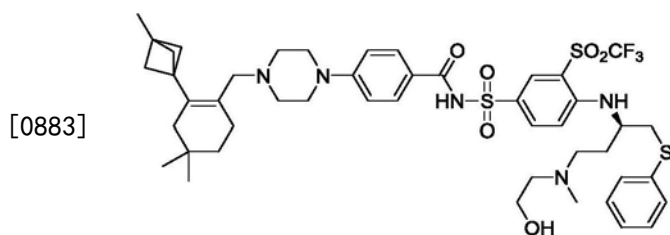
[0878] (R)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰基)苯甲酰胺



[0880] 按照针对实施例46所述的程序,通过使用中间体38代替中间体36,制备实施例48。LC/MS (ESI) m/z 958.3 [M+H]⁺。

[0881] 实施例49

[0882] (R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



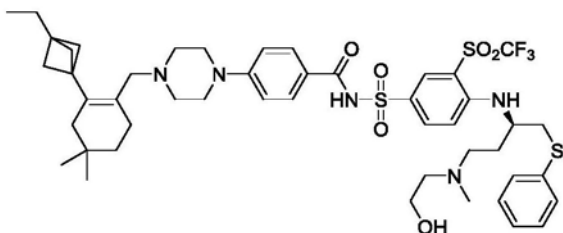
[0884] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体39和中间体35制备(R)-N-((4-((4-((2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(实施例49-1)。LC/MS (ESI) m/z 1170.9 [M+H]⁺。

[0885] 步骤2:在0℃下,向实施例49-1 (375mg, 0.32mmol) 在THF (15mL) 中的搅拌溶液中添加TBAF (1M的THF溶液, 0.48mL)。5分钟后,将反应温热至室温。2小时后,将反应用水 (25mL) 淬灭,并用9:1DCM/MeOH (3×35mL) 萃取,并浓缩。将粗化合物通过HPLC (50:50至0:100 10mM NH₄CO₃H (水溶液)/CH₃CN) 纯化,得到实施例49,为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 932.6 [M+H]⁺。

[0886] 实施例50

[0887] (R)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0888]



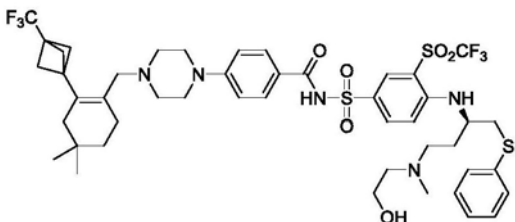
[0889] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体40和中间体35制备(R)-N-((4-((4-((2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(实施例50-1)。LC/MS (ESI) m/z 1186.0[M+H]⁺。

[0890] 步骤2:按照针对实施例49的步骤2中所述的程序,通过使用实施例50-1代替实施例49-1,制备实施例50。LC/MS (ESI) m/z 946.7[M+H]⁺。

[0891] 实施例51

[0892] (R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0893]



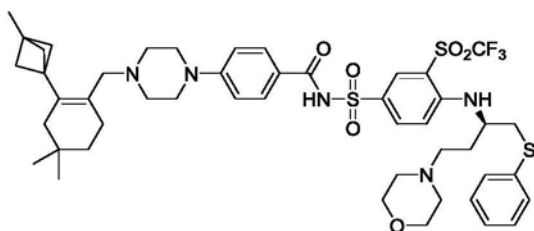
[0894] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体41和中间体35制备(R)-N-((4-((4-((2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(实施例51-1)。LC/MS (ESI) m/z 1225.9[M+2H]⁺。

[0895] 步骤2:在0℃下,向实施例51-1(500mg,0.4mmol)在THF中的搅拌溶液中添加TBAF(1M的THF溶液,0.49mL)。5分钟后,将反应温热至室温。5小时后,将反应用水(25mL)和9:1DCM/MeOH(3×50mL)淬灭。将合并的有机层用盐水(2×15mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗化合物通过柱色谱法(SiO₂,7-10%MeOH的DCM溶液)纯化,得到实施例51(101mg,经2个步骤得到20%),为白色固体。LC/MS (ESI) m/z 986.7[M+H]⁺。

[0896] 实施例52

[0897] (R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

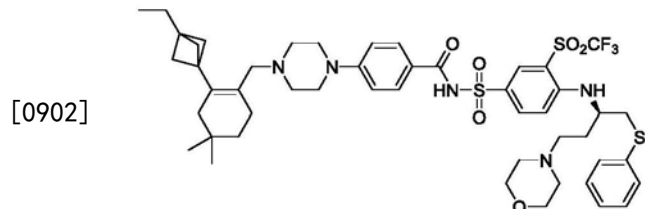
[0898]



[0899] 按照一般程序B,使用中间体39和(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺制备实施例52.LC/MS (ESI) m/z 944.9[M+H]⁺。

[0900] 实施例53

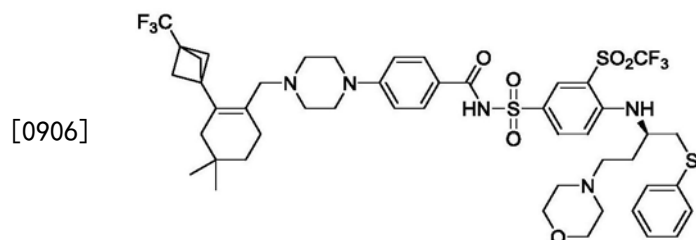
[0901] (R)-4-((4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0903] 按照一般程序B,使用中间体40和(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺制备实施例53.LC/MS (ESI) m/z 958.8[M+H]⁺。

[0904] 实施例54

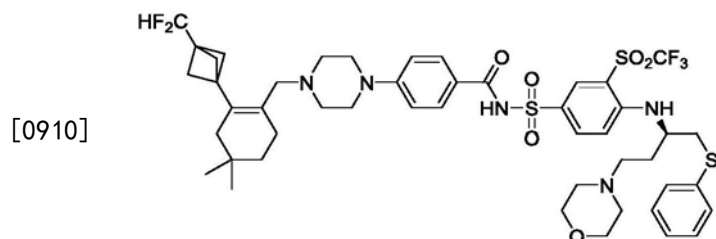
[0905] (R)-4-((4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0907] 按照一般程序B,使用中间体41和(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺制备实施例54.LC/MS (ESI) m/z 998.9[M+H]⁺。

[0908] 实施例55

[0909] (R)-4-((4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

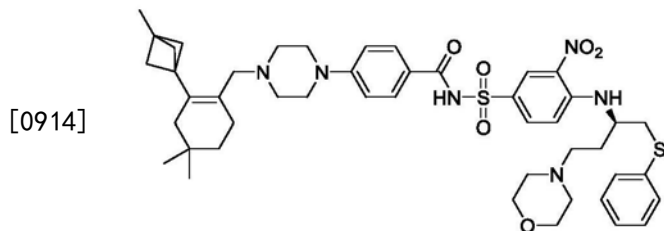


[0911] 按照一般程序B,使用中间体42和(R)-4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺制备实施例55.LC/MS (ESI) m/z 980.9[M+H]⁺。

[0912] 实施例56

[0913] (R)-4-((4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

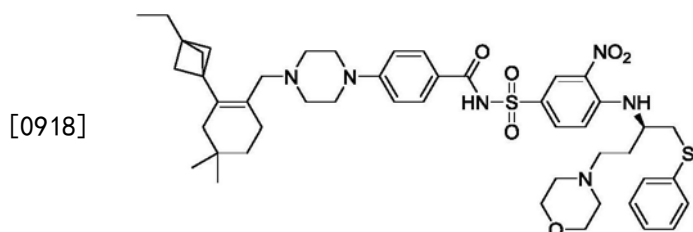
甲酰胺



[0915] 按照一般程序B,使用中间体39和中间体43制备实施例56。LC/MS (ESI) m/z 857.8 $[M+H]^+$ 。

[0916] 实施例57

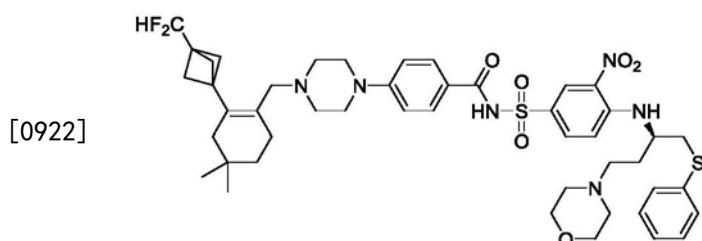
[0917] (R)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0919] 按照一般程序B,使用中间体40和中间体43制备实施例57。LC/MS (ESI) m/z 871.8 $[M+H]^+$ 。

[0920] 实施例58

[0921] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺



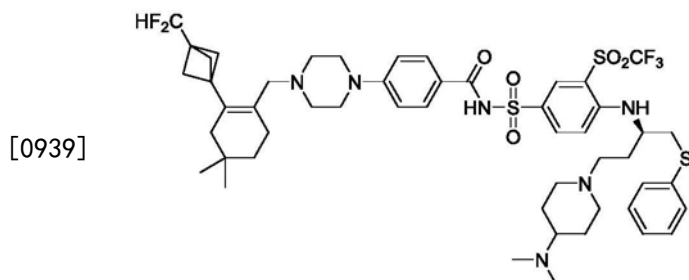
[0923] 按照一般程序B,使用中间体42和中间体43制备实施例58。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 (s, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 7.78 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.01 (t, $J=56.0\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 6H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.55-2.10 (m, 10H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.30-1.21 (m, 2H), 0.86 (s, 6H)。未观察到一个-NH质子;LC/MS (ESI) m/z 893.6 $[M+H]^+$ 。

[0924] 实施例59

[0925] (R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)

[0937] 实施例62

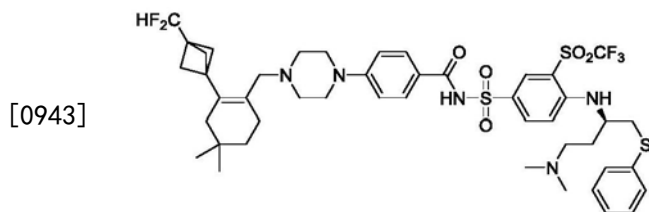
[0938] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0940] 按照一般程序B,使用中间体42和中间体45制备实施例62。LC/MS (ESI) m/z 1021.2 [M+H]⁺。

[0941] 实施例63

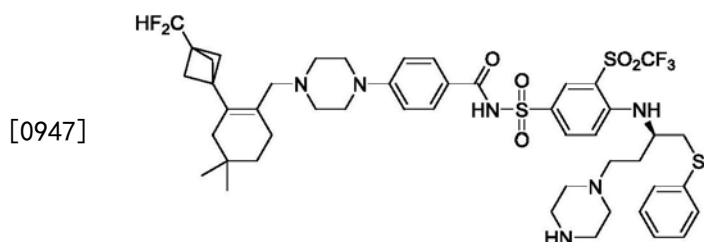
[0942] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0944] 按照一般程序B,使用中间体42和中间体44制备实施例63。LC/MS (ESI) m/z 938.4 [M+H]⁺。

[0945] 实施例64

[0946] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-(苯硫基)-4-(哌嗪-1-基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



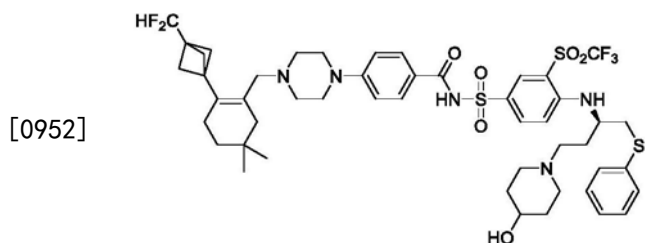
[0948] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体42和中间体46制备(R)-4-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰基)-2-((三氟-甲基)磺酰基)苯基)氨基)-4-(苯硫基)丁基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(实施例64-1)。LC/MS (ESI) m/z 1079.3 [M+H]⁺。

[0949] 步骤2:在0℃下,向实施例64-1 (350mg, 0.32mmol) 在Et₂O (5mL) 中的搅拌溶液中添加HCl (2M的Et₂O溶液, 2.0mL)。将反应温热至室温并搅拌16小时。将反应浓缩,用冰冷的水

稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)碱化,并用10%MeOH的DCM溶液(3×30mL)萃取。将合并的有机层在无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过HPLC(30:70至1:99 10mM NH₄CO₃H(水溶液):CH₃CN)纯化,得到实施例64(14mg,4%产率),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ8.32(br s,2H),8.02(s,1H),7.91(d,J=8.8Hz,1H),7.68(d,J=8.8Hz,2H),7.34-7.23(m,4H),7.19-7.15(m,1H),6.83-6.75(m,3H),6.66(d,J=8.8Hz,1H),5.97(t,J=56.8Hz,1H),3.97(br s,1H),3.26-3.23(m,2H),3.15-3.10(m,4H),3.02-2.90(m,6H),2.52-2.50(m,2H),2.40-2.23(m,8H),2.10-1.83(m,9H),1.67(s,3H),1.23(t,J=6.4Hz,2H),0.82(s,6H);LC/MS(ESI)m/z 979.4[M+H]⁺。

[0950] 实施例65

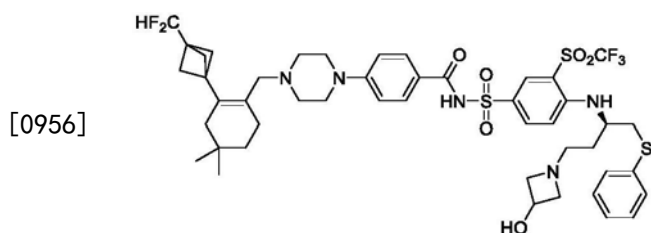
[0951] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0953] 按照一般程序B,使用中间体56和中间体37制备实施例65。LC/MS(ESI)m/z 994.4[M+H]⁺。

[0954] 实施例66

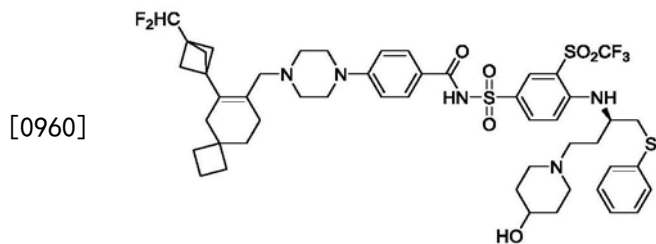
[0955] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0957] 按照一般程序B,使用中间体42和中间体57制备实施例66。LC/MS(ESI)m/z 966.5[M+H]⁺。

[0958] 实施例67

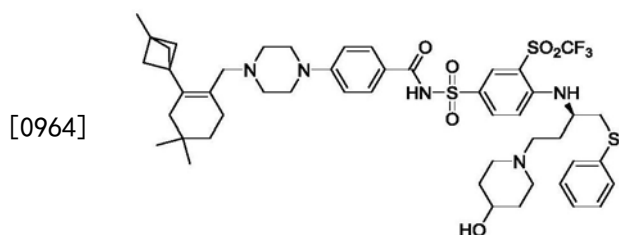
[0959] (R)-4-(4-((6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0961] 按照一般程序B,使用中间体58和中间体37制备实施例67。LC/MS (ESI) m/z 1006.5 $[M+H]^+$ 。

[0962] 实施例68

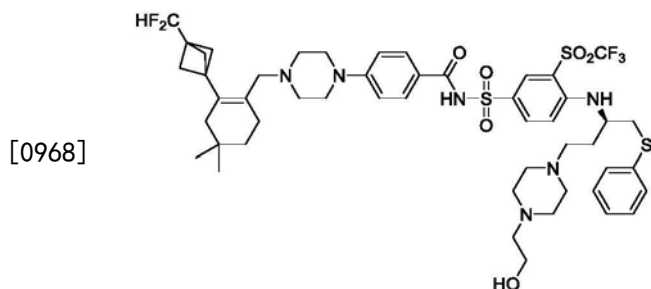
[0963] (R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



[0965] 按照一般程序B,使用中间体37和中间体39制备实施例68。LC/MS (ESI) m/z 958.2 $[M+H]^+$ 。

[0966] 实施例69

[0967] (R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-(2-羟乙基)哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺



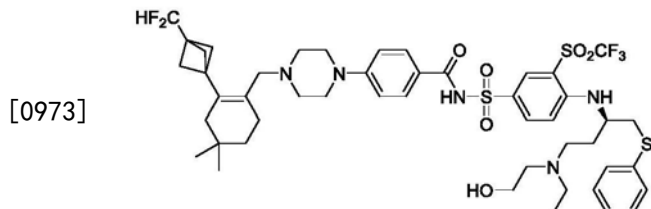
[0969] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体42和中间体59制备(R)-N-((4-((4-(4-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(实施例69-1)。LC/MS (ESI) m/z 631.6 $[M+2H]^+$ 。

[0970] 步骤2:在0℃下,向实施例69-1(250mg,0.198mmol)在1,4-二氧杂环己烷中的搅拌溶液中先后添加HCl(4M的1,4-二氧杂环己烷溶液,1.5mL)和3滴水。将反应温热至室温,搅拌16小时,然后浓缩。将粗反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用9:1DCM:MeOH(3×30mL)萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过HPLC(10mM NH₄OAc(水溶液):CH₃CN)纯化,得到标题化合物(22mg,11%产率),为灰白色固体。LC/MS (ESI) m/z

1023.3[M+H]⁺。

[0971] 实施例70

[0972] (R)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-(乙基(2-羟乙基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

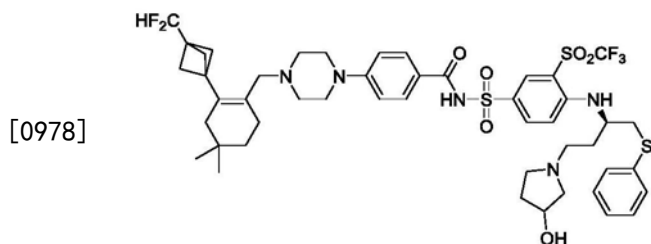


[0974] 步骤1:按照一般程序B,使用中间体42和中间体60制备(R)-N-((4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(实施例70-1)。LC/MS(ESI)m/z 611.3[M+2H]⁺。

[0975] 步骤2:按照实施例69中所述的程序,使用实施例70-1代替实施例69-1,制备实施例70。LC/MS(ESI)m/z 982.5[M+H]⁺。

[0976] 实施例71

[0977] (R)-N-((4-(4-(2-(叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)(乙基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

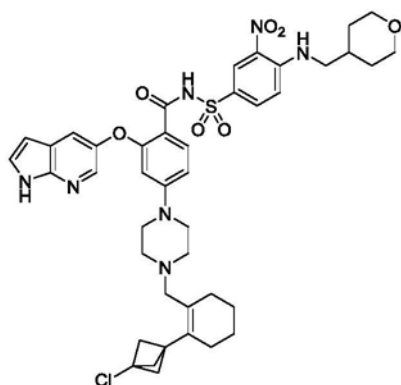


[0979] 按照一般程序B,使用中间体42和中间体61制备实施例71。LC/MS(ESI)m/z 980.4[M+H]⁺。

[0980] 实施例72

[0981] 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0982]

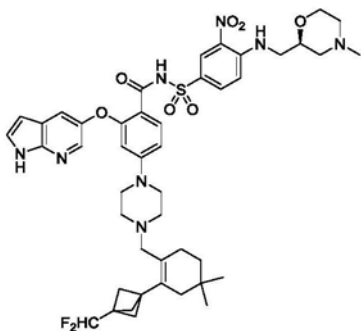


[0983] 按照一般程序A,使用中间体62和3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺制备实施例72。LC/MS (ESI) m/z 830.8 $[M+H]^+$ 。

[0984] 实施例73

[0985] (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[0986]



[0987] 按照一般程序B,使用中间体30和中间体17A制备实施例73。绝对立体化学是任意分配的。LC/MS (ESI) m/z 445.5 $[M+2H]^+$ 。

[0988] 实施例74-97

[0989] 根据本文所述的方法制备具有图3、图4A和图4B中所示的化学名称和结构的实施例74-97。获得类似的结果。

[0990] 实施例A[0991] Bcl-2蛋白家族结合测定

[0992] 使用Bcl2scanTM平台评估与Bcl-2蛋白Bcl-2和Bcl-X_L的结合:使展示BCL2蛋白的T7噬菌体株在24孔板中在来源于BL21株的大肠杆菌(E.coli)宿主中平行生长。使大肠杆菌生长至对数期,并用来自冷冻储备液的T7噬菌体感染(感染复数=0.4),并在32℃下振荡温育,直至裂解(90-150分钟)。将裂解物离心(5,000×g)并过滤(0.2μm)以去除细胞碎片。在室温下,将链霉亲和素包被的磁珠用生物素化的BIM肽配体处理30分钟,以生成用于BCL2测定的亲和树脂。将经过配体处理的磁珠用过量的生物素封闭,并用封闭缓冲液(SeaBlock (Pierce),1%BSA,0.05%Tween 20,1mM DTT)洗涤,以去除未结合的配体并减少非特异性噬菌体结合。通过在1×结合缓冲液(20%SeaBlock,0.17×PBS,0.05%Tween 20,6mM DTT)中混合BCL2蛋白、经配体处理的亲和磁珠和测试化合物来组装结合反应。将测试化合物制备成100%DMSO中的100×储备液。使用11点3倍化合物稀释系列(其中有一个DMSO对照点)

确定Kd。将用于Kd测量的所有化合物均通过声学转移分布在100%DMSO中。然后将化合物直接稀释到测定物中,使得DMSO的最终浓度为0.9%。所有反应均在聚丙烯384孔板上进行。每个孔的最终体积为0.02ml。将测定板在室温下振荡温育1小时,并用洗涤缓冲液(1×PBS, 0.05%Tween 20)洗涤亲和磁珠。然后将磁珠重悬于洗脱缓冲液(1×PBS,0.05%Tween 20、2μM非生物素化的亲和配体)中,并在室温下振荡温育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的BCL2浓度。使用希尔(Hill)方程通过标准剂量-响应曲线计算结合常数(Kd):

$$\text{响应} = \text{背景} + \frac{\text{信号} - \text{背景}}{1 + (\text{Kd}^{\text{希尔斜率}} / \text{剂量})^{\text{希尔斜率}}}$$

将希尔斜率设置为-1。

[0993] 使用非线性最小二乘拟合和莱文贝格-马夸特(Levenberg-Marquardt)算法拟合曲线。结果在表1中示出。

[0994] 表1

[0995]

实施例	Bcl-2 Kd (nm)	Bcl-X _L Kd (nm)
1	A	C
9	A	C
10	A	C
11	A	C
13	A	C
15	A	C
16	A	C
17	A	B
20	A	C
23	A	C
25	A	C
26	A	C
27	A	C
28	A	C
30	A	C
31	A	C
32	A	C
33	A	C
34	A	C

[0996]

实施例	Bcl-2 Kd (nm)	Bcl-X _L Kd (nm)
35	A	C
36	A	B
38	A	B
39	B	C
40	A	C
47	C	B
48	B	B
ABT-199	A	B
ABT-263	B	B

[0997] Bcl-2结合测定 (Kd) :A=单个Kd \leq 10nM;B=单个Kd $>$ 10nM且 $<$ 100nM;C=单个Kd \geq 100nM

[0998] 实施例B

[0999] Bcl-2/Bcl-X_L均相时间分辨荧光 (HTRF) 测定

[1000] 还使用HTRF测定评估与Bcl-2蛋白Bcl-2和Bcl-X_L的结合。背景:FAM-Bak/Bad与Bcl-2蛋白家族的表面口袋结合。可使用GST标记的Bcl蛋白通过抗GST-Tb与FAM-肽之间的HTRF信号来监测这种结合。测定条件:Bcl-2:4nM Bcl-2,100nM FAM-Bak肽,Bcl-X_L:3nM Bcl-X_L,40nM FAM-Bad肽在20mM磷酸钾中的溶液,pH 7.5,50mM NaCl,1mM EDTA,0.005% Triton X-100和1%DMSO(最终)。测定程序:以10剂量IC₅₀模式单次测试化合物,其中从10 μ M或1 μ M开始进行3倍系列稀释。使用声学技术将化合物储备溶液添加到蛋白质溶液中。然后将化合物与蛋白质在室温下温育10分钟。添加相应的FAM标记的肽,再温育10分钟,然后添加抗GST-Tb。在室温下60分钟后,测量HTRF荧光信号比。在GraphPad Prism 4中使用“S形剂量-响应(可变斜率)”、4个参数和希尔斜率进行曲线拟合。结果在表2中示出。

[1001] 表2

实施例	Bcl-2 IC ₅₀ (nM)	Bcl-X _L IC ₅₀ (nM)
15	A	C
20	A	C
34	A	B
46	A	A
48	A	A

实施例	Bcl-2 IC ₅₀ (nM)	Bcl-X _L IC ₅₀ (nM)
49	A	A
50	A	A
55	A	A
58	A	A
59	A	A
60	A	A
61	A	A
62	A	A
63	A	A
64	A	A
67	A	A
69	A	A
70	A	A
ABT-199	A	B
ABT-263	A	A

[1004] Bcl-2结合测定 (IC₅₀) :A=单个IC₅₀ \leq 10nM;B=单个IC₅₀ $>$ 10nM且 $<$ 100nM;C=单个IC₅₀ \geq 100nM。

[1005] 实施例C

[1006] RS4;11和NCI-H1963细胞增殖测定

[1007] 使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定测量细胞增殖。该测定涉及将单一试剂(CellTiter-Glo[®]试剂)直接添加到在补充有血清的培养基中培养的细胞。根据ATCC建议培养RS4;11(ATC,CRL-1873)细胞,每个孔接种50,000个细胞。根据ATCC建议培养NCI-H1963细胞(ATCC CRL-5982),每个孔接种12,000个细胞。

[1008] 将评估的每种化合物制备成DMSO储备溶液(10mM)。利用10点系列稀释曲线(1:3稀释)在每个板上一式两份测试化合物。将化合物处理液(1.0 μ L)从化合物稀释板添加到细胞板。最高化合物浓度为10 μ M(最终),最终DMSO浓度为0.1%。然后在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下温育板。在RS4;11经过48小时的化合物处理或者NCI-H1963经过72小时的化合物处理后,将细胞板在室温下平衡大约30分钟。向每个孔添加等体积量的CellTiter-Glo[®]试剂(40 μ L)。将板在定轨振荡器上混合2分钟以诱导细胞裂解,然后在室温下温育10分钟以稳定发光信号。根据CellTiter-Glo方案,使用Envision读板器记录发光。通过非线性回归分析,使用GraphPad Prism计算每种化合物的IC₅₀。IC₅₀值在表3中提供。

[1009] 表3

实施例编号	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)	实施例编号	RS4;11 (nM)	H1963 (nM)
1	A		39	A	
2	A		40	A	
3	B		41		
4	B		42	A	
5	B		43	B	
6	C		44		
7	C		45	C	
8	B		46	B	
9	A		47	C	
10	A		48	B	
11	A		49	B	
12	A		50	B	
13	A		51	B	
14	A		52	B	
15	A		53	C	
16	A		54	C	
17	A		55	B	
18	A		56	C	B
19	A		57	C	C
20	A		58	B	
21	B		59	B	B
22	A		60	A	B
23	A		61	A	A
24	A		62	B	A
25	A		63	A	A
26	A		64	B	C
27	A		65		B
28	A		66		
29	A		67	B	
30	A		68	B	A
31	A		69		B
32	A		70	B	C
33	A		71		B
34	A		72	C	
35	A		73		
36	A		ABT-199	A	C
37	A		ABT-263	A	A
38	A				

[1010]

[1011] 对于RS4;11CTG IC_{50} :A=单个 $IC_{50} \leq 100nM$;B=单个 $IC_{50} > 100nM$ 且 $< 1000nM$;C=单个 $IC_{50} \geq 1000nM$ 。对于H1963 CTG IC_{50} :A=单个 $IC_{50} \leq 500nM$;B=单个 $IC_{50} > 500nM$ 且 $< 1000nM$;C=单个 $IC_{50} \geq 1000nM$ 。

[1012] 实施例D

[1013] 模拟 (Mock) 和HIV-1 (IIIB株) 感染的CD4细胞中半胱天冬酶释放的测量

[1014] 使用RosetteSep人CD4⁺T细胞富集混合物 (Stemcell Technologies) 或EasySep人CD4⁺T细胞分离试剂盒 (Stemcell Technologies), 按照制造商的方案, 通过阴性选择纯化原代CD4⁺T细胞。分离原代CD4⁺T细胞, 并用50IU/mL IL-2和1 μ g/mL植物血凝素 (PHA) 活化48

小时。然后用6ug/mL聚凝胺(Sigma-Aldrich)并且用HIV-1_{IIIB}(NIH AIDS试剂项目)病毒储备液感染细胞3至6小时,洗涤,并用完全RPMI和IL-2重悬48小时。用100 μ M和300 μ M DMSO储备溶液或DMSO的化合物处理细胞。使用IncuCyte系统(Essen BioScience)和IncuCyte半胱天冬酶3/7绿色细胞凋亡测定试剂(目录号4440,Essen BioScience)测量细胞死亡。使用IncuCyte Zoom软件(2018A)对数据进行分析。使用GraphPad Prism进行统计分析。将结果描述为标准误差(SE)。通过多个t检验比较曲线下面积分析的倍数变化。P值小于0.05被认为具有统计学意义。该测定的结果在图5中汇总,表明实施例34和36在杀死HIV和模拟感染细胞方面表现出选择性。

[1015] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的精神的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖与本发明的真实精神和范围一致的所有修改和替代方案。

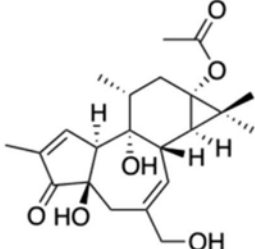
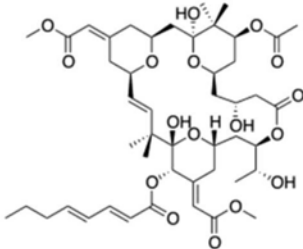
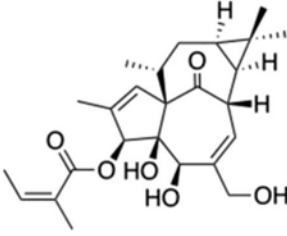
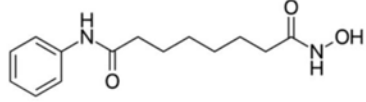
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
普罗斯左汀		(1aR, 1bS, 4aR, 7aS, 7bR, 8R, 9aS)-4a, 7b-二羟基-3-(羟甲基)-1, 1, 6, 8-四甲基-5-氧代-1, 1a, 1b, 4, 4a, 5, 7a, 7b, 8, 9-十氢-9aH-环丙并[3, 4]苯并[1, 2-e]萹-9a-基乙酸酯
苔藓虫素-1		(1S, 3S, 5Z, 7R, 8E, 11S, 12S, 13E, 15S, 17R, 20R, 23R, 25S)-25-乙酰氧基-1, 11, 20-三羟基-17-[(1R)-1-羟乙基]-5, 13-双(2-甲氧基-2-氧代亚乙基)-10, 10, 26, 26-四甲基-19-氧代-18, 27, 28, 29-四氧杂四环[21. 3. 1. 1 ^{3,7} . 1 ^{1,15}]二十九碳-8-烯-12-基(2E, 4E)-2, 4-辛二烯酸酯
巨大戟醇		(1aR, 2S, 5R, 5aS, 6S, 8aS, 9R, 10aR)-5, 5a-二羟基-4-(羟甲基)-1, 1, 7, 9-四甲基-11-氧代-1a, 2, 5, 5a, 6, 9, 10, 10a-八氢-1H-2, 8a-甲桥环戊并[a]环丙并[e][10]轮烯-6-基(2Z)-2-甲基丁-2-烯酸酯
纳武单抗	抗PD-1抗体	--
派姆单抗	抗PD-1抗体	--
BGB-A317	抗PD-1抗体	--
皮地球单抗	抗PD-1抗体	--
AMP-224	抗PD-1抗体	--
AMP-514	抗PD-1抗体	--
PDR001	抗PD-1抗体	--
REGN2810	抗PD-1抗体	--
MEDI0680	抗PD-1抗体	--
阿特殊单抗	抗PD-L1抗体	--
度伐鲁单抗	抗PD-L1抗体	--
阿维单抗	抗PD-L1抗体	--
BMS-936559	抗PD-L1抗体	--
伏立诺他		N-羟基-N'-苯基辛烷二酰胺

图1

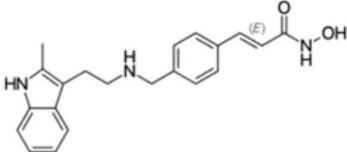
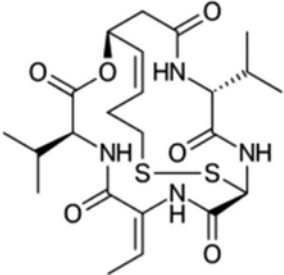
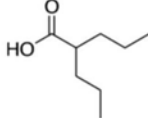
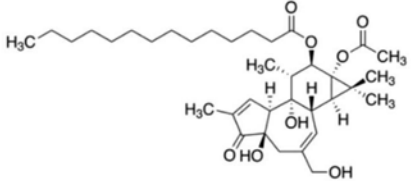
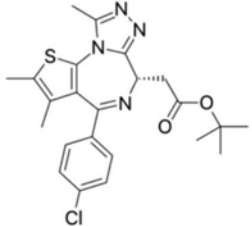
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
帕比司他		(2E)-N-羟基-3-[4-({[2-(2-甲基-1H-咪唑-3-基)乙基]氨基}甲基)苯基]丙烯酰胺
罗米地辛		(1S, 4S, 7Z, 10S, 16E, 21R)-7-亚乙基-4, 21-二异丙基-2-氧杂-12, 13-二硫杂-5, 8, 20, 23-四氮杂双环[8.7.6]二十三碳-16-烯-3, 6, 9, 19, 22-戊酮
丙戊酸		2-丙基戊酸
佛波醇12-肉豆蔻酸酯-13-乙酸酯		(1aR, 1bS, 4aR, 7aS, 7bS, 8R, 9R, 9aS)-9a-(乙酰氧基)-4a, 7b-二羟基-3-(羟甲基)-1, 1, 6, 8-四甲基-5-氧代-1a, 1b, 4, 4a, 5, 7a, 7b, 8, 9, 9a-十氢-H-环丙并[3, 4]苯并[1, 2-e]萹-9-基肉豆蔻酸酯
JQ1		(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2, 3, 9-三甲基-6H-噻吩并[3, 2-f][1, 2, 4]三唑并[4, 3-a][1, 4]二氮杂萘-6-基)乙酸叔丁酯

图1(续)

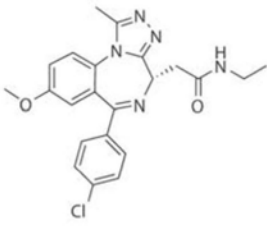
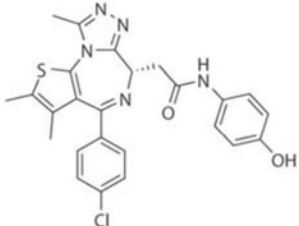
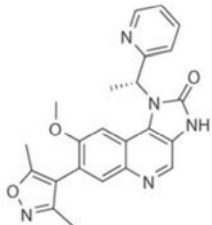
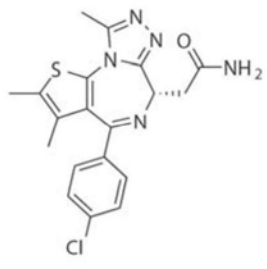
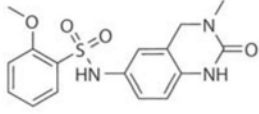
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
I-BET762		(4S)-6-(4-氯苯基)-N-乙基-8-甲氧基-1-甲基-4H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]苯并二氮杂萆-4-乙酰胺
OTX015		(6S)-4-(4-氯苯基)-N-(4-羟苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萆-6-乙酰胺
I-BET151		7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮
CPI203 (TEN-010)		(6S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂萆-6-乙酰胺
PFI-1		2-甲氧基-N-(1,2,3,4-四氢-3-甲基-2-氧代-6-喹唑啉基)-苯磺酰胺

图1 (续)

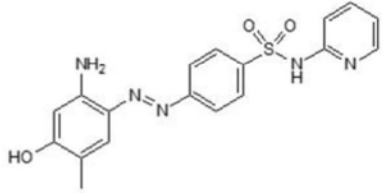
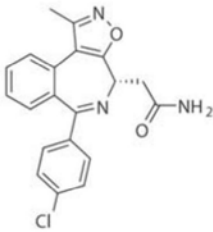
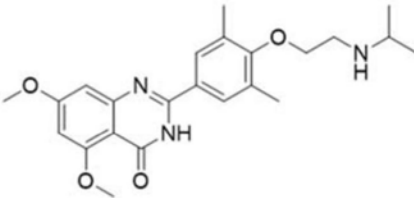
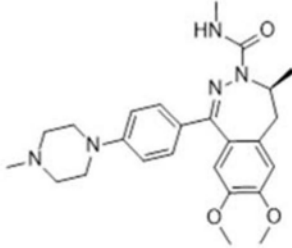
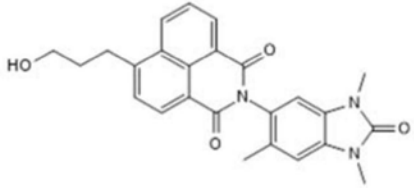
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
MS436		(E)-4-[2-(2-氨基-4-羟基-5-甲基苯基)二氮烯基]-N-2-吡啶基苯磺酰胺
CPI-0610		(4S)-6-(4-氯苯基)-1-甲基-4H-异噁唑并[5,4-d][2,1-b]苯并氮杂萘-4-乙酰胺
RVX2135		2-(4-(2-(异丙基氨基)乙氧基)-3,5-二甲基苯基)-5,7-二甲氧基喹唑啉-4(3H)-酮
BAY1238097		(S)-7,8-二甲氧基-N,4-二甲基-1-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-4,5-二氢-3H-苯并[d][1,2]二氮杂萘-3-甲酰胺
BAY-299		6-(3-羟丙基)-2-(1,3,6-三甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-5-基)-1H-苯并[de]异喹啉-1,3(2H)-二酮

图1(续)

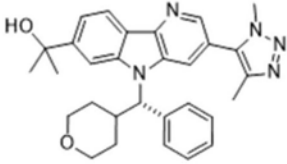
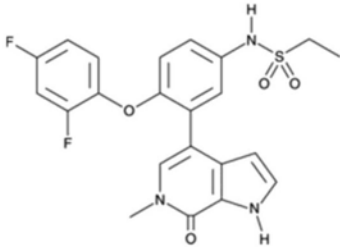
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
BMS-986158		(S)-2-(3-(1,4-二甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-5-(苯基(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5H-吡啶并[3,2-b]吡啶-7-基)丙烷-2-醇
ABBV-075		N-[4-(2,4-二氟苯氧基)-3-(6,7-二氢-6-甲基-7-氧代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-4-基)苯基]-乙基磺酰胺
FT-1101		
INCB054329		
GSK2820151		
ZEN003694		
GS-5829		

图1 (续)

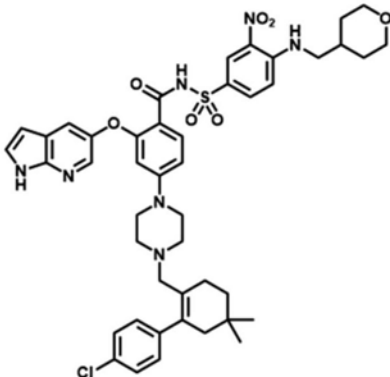
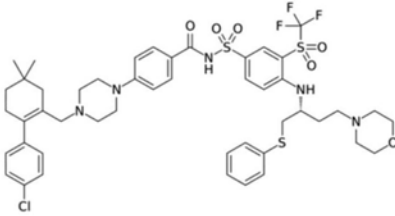
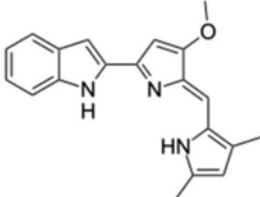
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
维奈托克		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4'-氯-5,5-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
纳维托克		<p>4-(4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基)-N-[[4-[[2-(2R)-4-(4-吗啉基)-1-(苯硫基)-2-丁烷基]氨基]-3-(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)苯甲酰胺</p>
奥巴托克		<p>2-(2-((3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基)-3-甲氧基-2H-吡咯-5-基)-1H-咪唑</p>

图2

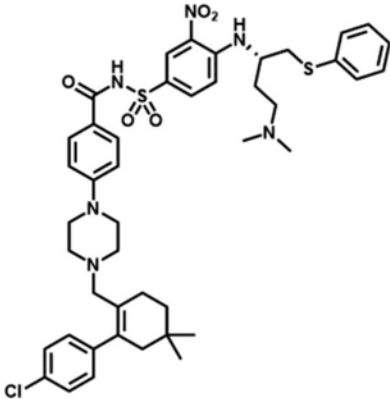
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
ABT-737	 <p>The structure of ABT-737 is a complex molecule. It features a central piperazine ring. One nitrogen of the piperazine is substituted with a 4-(4-chlorophenyl)-1,3-dimethylbut-3-en-2-yl group. The other nitrogen is substituted with a 4-(4-(4-(4-(2-(4-(4-(4-(4'-chloro-5,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N-(4-(4-(dimethylamino)-1-(phenylthio)butan-2-yl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)phenyl) group.</p>	<p>(S)-4-(4-(4-(4'-氯-5,5-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
S55746		<p>N-(4-羟苯基)-3-[6-[(35)-3-(4-吗啉基甲基)-3,4-二氢-2(1H)-异喹啉基)羰基]-1,3-苯并二噁茂-5-基]-N-苯基-5,6,7,8-四氢-1-吡啶甲酰胺</p>
AT-101		<p>R-(-)-棉酚乙酸</p>
APG-1252		
APG-2575		

图2(续)

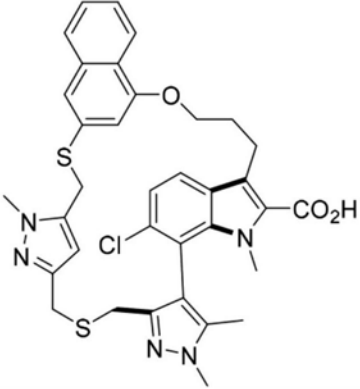
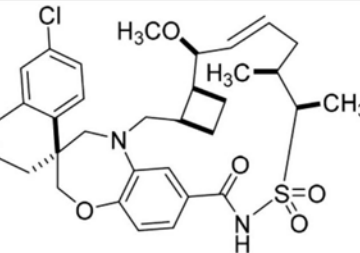
通用名称/ 化合物编号	结构	化学名称
AZD5991		<p>(Z)-1⁶-氯-1¹, 2¹, 2⁵, 6¹-四甲基-1¹H, 2¹H, 6¹H-10-氧杂-4, 8-二硫杂-1(7, 3)-咪唑并-2(4, 3), 6(3, 5)-二吡唑并-9(3, 1)-萘杂环十三蕃-1²-羧酸</p>
AMG176		--

图2(续)

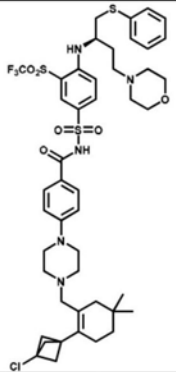
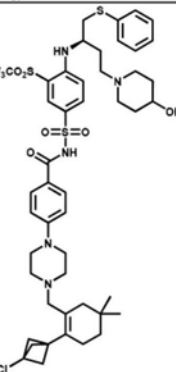
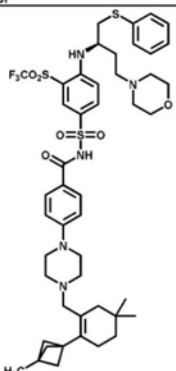
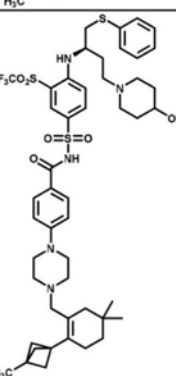
实施例 编号	结构	名称
45		<p>(R)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
46		<p>(R)-4-(4-((2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
47		<p>(R)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
48		<p>(R)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>

图3

实施例 编号	结构	名称
49		<p>(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
50		<p>(R)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
51		<p>(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
52		<p>(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>

图3(续)

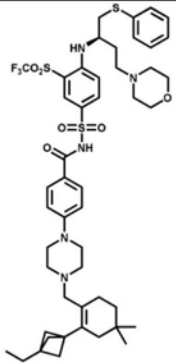
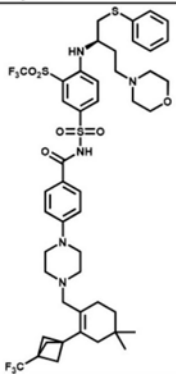
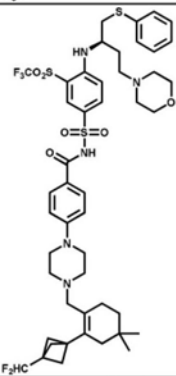
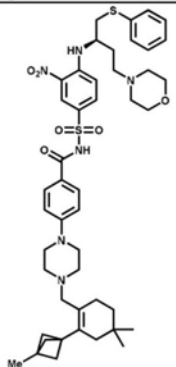
实施例 编号	结构	名称
53		(R)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
54		(R)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
55		(R)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
56		(R)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图3(续)

实施例编号	结构	名称
57		(R)-4-(4-((2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
58		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-吗啉代-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
59		(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
60		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-(2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图3(续)

实施例 编号	结构	名称
61		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
62		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
63		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(二甲基氨基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
64		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-(苯硫基)-4-(哌嗪-1-基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图3(续)

实施例 编号	结构	名称
69		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
70		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(乙基(2-羟乙基)氨基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
71		4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2R)-4-(3-羟基吡咯烷-1-基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
74		(R)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(苯磺基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图3(续)

实施例 编号	结构	名称
75		(R)-N-((4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)-4-(4-((6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
76		(R)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
77		(R)-1-(3-((4-(N-(4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基磺酰基)-2-((三氟甲基)磺酰基)苯基)氨基)-4-(苯硫基)丁基)哌啶-4-羧酸

图3(续)

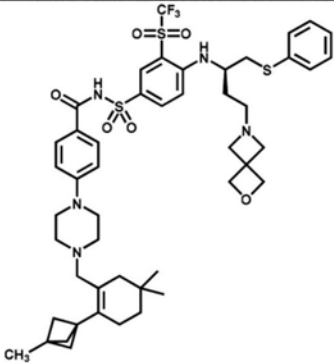
实施例 编号	结构	名称
82		<p>(R)-4-(4-((5,5-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(1-(苯硫基)-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)丁烷-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>

图3(续)

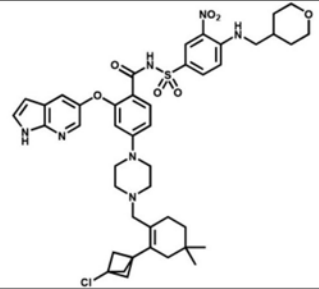
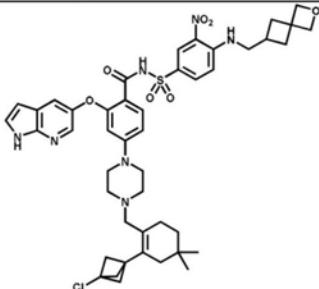
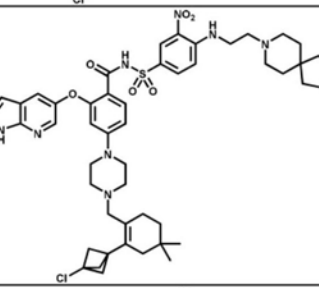
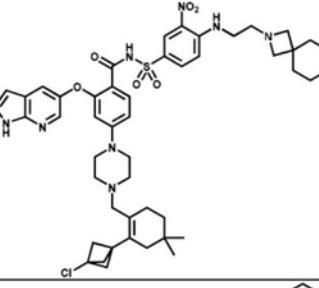
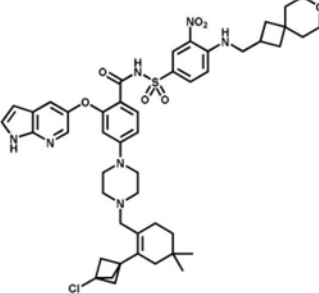
实施例 编号	结构	名称
1		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
2		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
3		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((2-(2-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷-8-基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
4		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((2-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)乙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
5		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

图4A

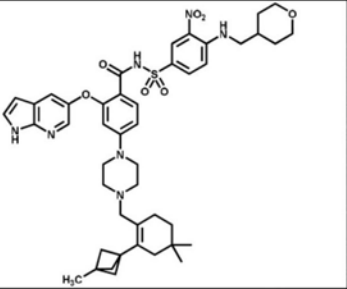
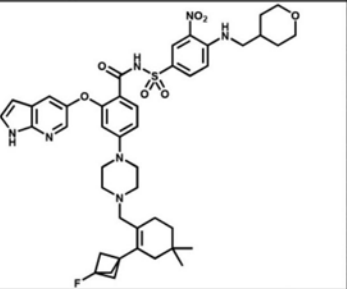
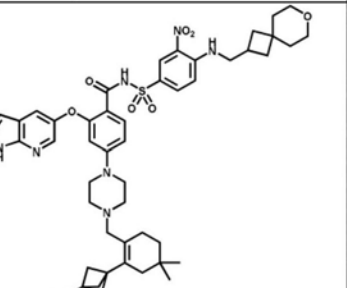
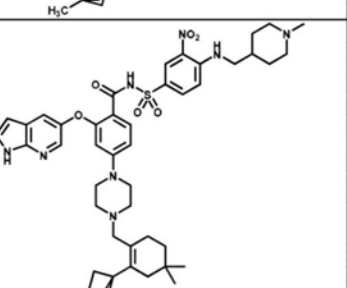
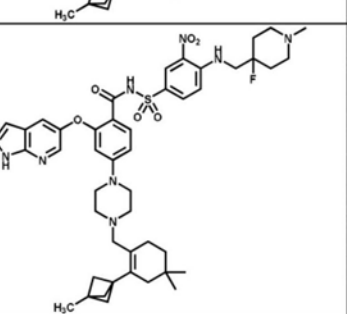
实施例 编号	结构	名称
9		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
10		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
11		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
12		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
13		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4A(续)

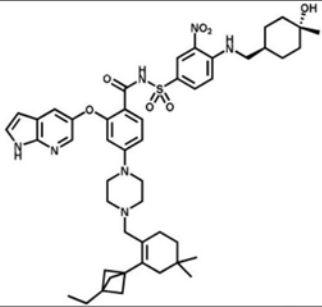
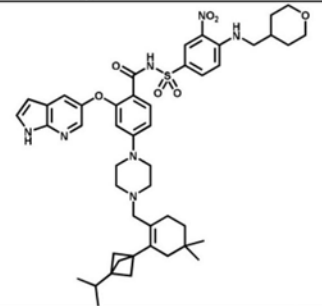
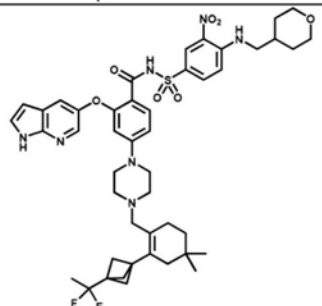
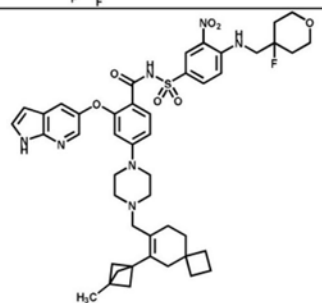
实施例 编号	结构	名称
27		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
39		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-异丙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
40		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(1,1-二氟乙基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
43		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(6-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

图4A(续)

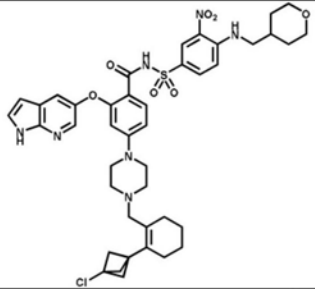
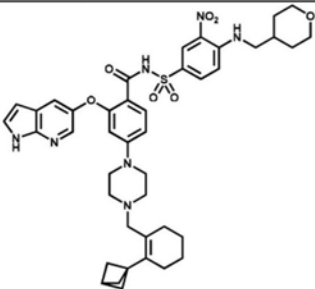
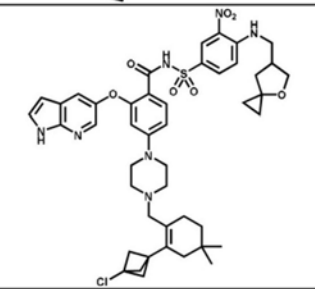
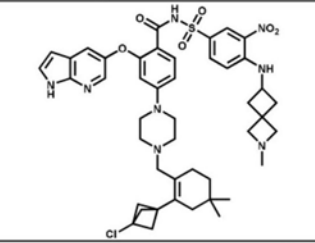
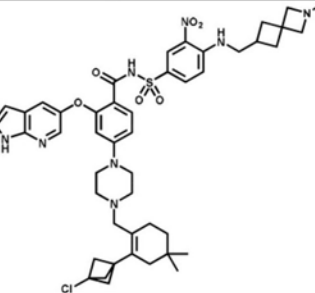
实施例 编号	结构	名称
72		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
83		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
84		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(4-(((4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
85		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
86		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4A(续)

实施例 编号	结构	名称
87		<p>4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)-2-(吡唑并[4,3-b]吡啶并[3,2-e]吡啶-1(5H)-基)苯甲酰胺</p>
88		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-羟基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
89		<p>4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(吡唑并[4,3-b]吡咯并[3,2-e]吡啶-1(5H)-基)苯甲酰胺</p>
90		<p>4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-(甲磺酰基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(吡唑并[4,3-b]吡咯并[3,2-e]吡啶-1(5H)-基)苯甲酰胺</p>

图4A(续)

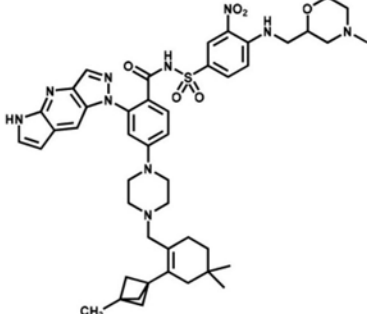
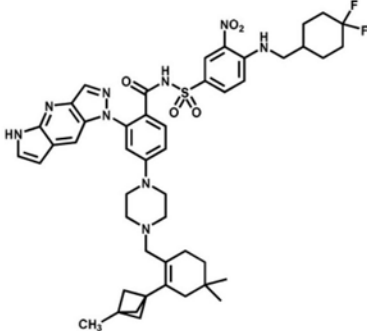
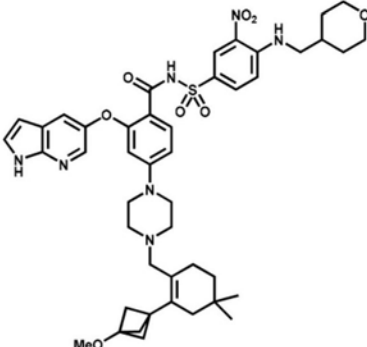
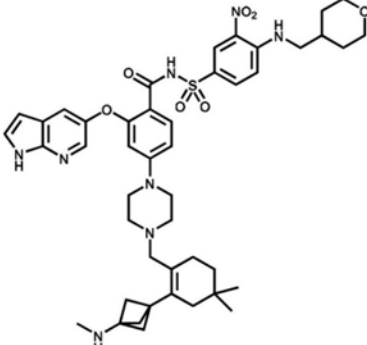
实施例 编号	结构	名称
91		4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-甲基咪啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(吡唑并[4,3-b]吡咯并[3,2-e]吡啶-1(5H)-基)苯甲酰胺
92		N-((4-((4,4-二氟环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡唑并[4,3-b]吡咯并[3,2-e]吡啶-1(5H)-基)苯甲酰胺
93		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-甲氧基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
94		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(甲基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4A(续)

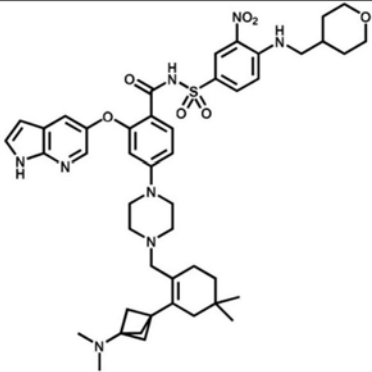
实施例 编号	结构	名称
95		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二甲基氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>

图4A(续)

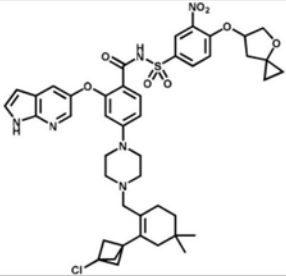
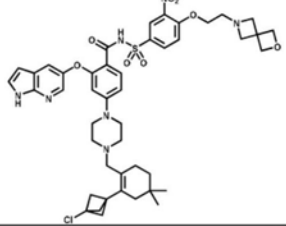
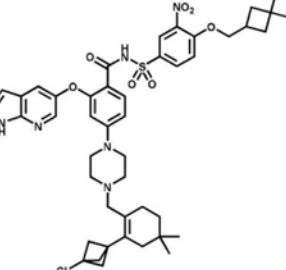
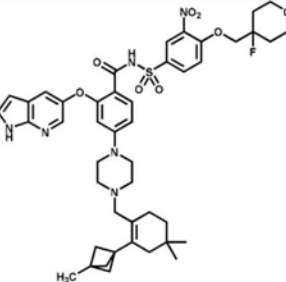
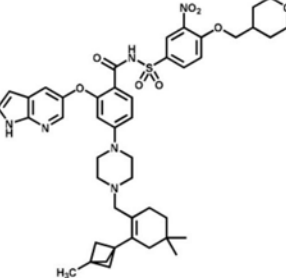
实施例 编号	结构	名称
6		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(4-(4-氧杂螺[2.4]庚烷-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
7		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(2-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)乙氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
8		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
16		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
22		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4B

实施例 编号	结构	名称
26		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-乙基双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
31		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
36		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
96		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
97		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-氯双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲氧基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4B(续)

实施例 编号	结构	名称
28		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
29		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
30		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
32		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
33		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4C

实施例 编号	结构	名称
34		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
35		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>
37		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(4-(((7-氧杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺</p>
38		<p>2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-((2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(((4-氟-1-甲基吡啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺</p>

图4C(续)

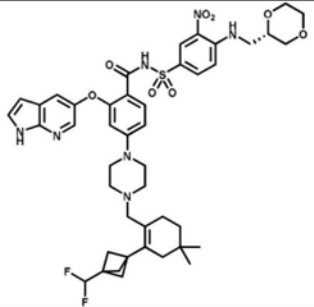
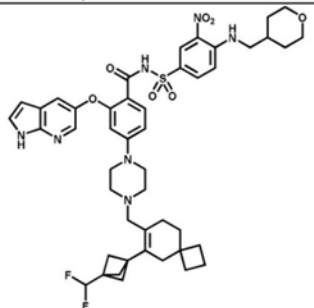
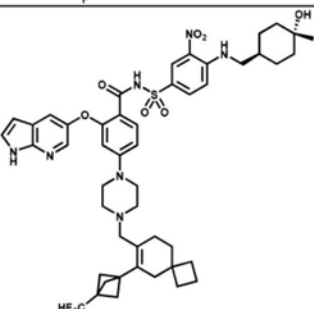
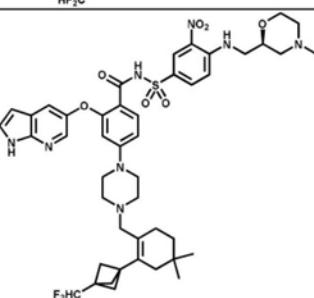
实施例 编号	结构	名称
41		(S)-N-((4-(((1,4-二氧杂环己烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
42		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺
44		2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(6-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)螺[3.5]壬-6-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺
73		(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(4-(2-(3-(二氟甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺

图4C(续)

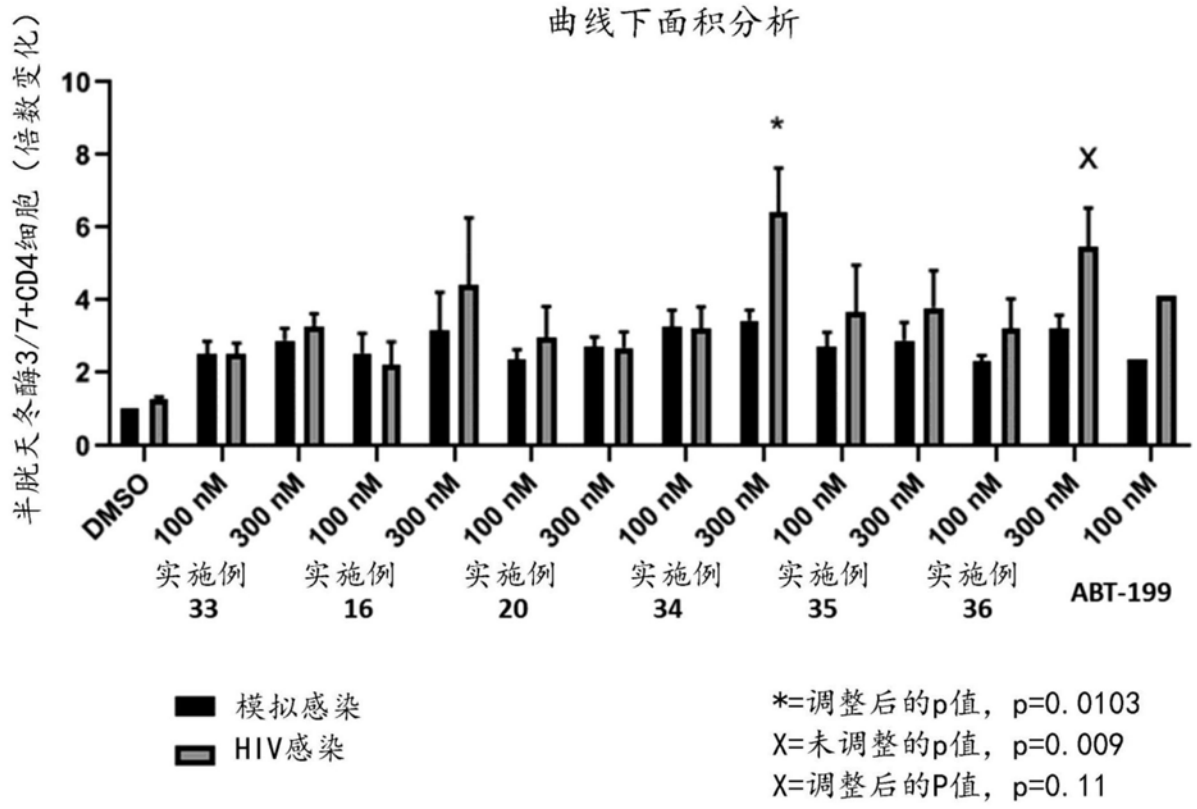


图5