(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 110799509 B
(45)授权公告日 2024.07.30

(21)申请号 201880040834.1
(22)申请日 2018.04.19
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110799509 A
(43)申请公布日 2020.02.14
(30)优先权数据
62/488,017 2017.04.20 US
62/507,678 2017.05.17 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.12.18
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/028382 2018.04.19
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/195321 EN 2018.10.25
(73)专利权人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 E·阿克图戴纳基斯 T·阿普尔比
A·乔 杜志敏 M·格劳普
J·A·格雷罗 S·Y·加布里
L·T·拉德 P·A·马基曹·特洛
J·W·梅德莱 S·E·米托布
P·K·穆凯杰 D·纳杜撒比
G·诺特 E·Q·帕克希尔
B·W·菲利普斯
S·P·斯莫诺维克
N·H·斯夸尔斯
C·温卡塔拉玛尼 王培源
W·J·沃金斯 许洁 K·S·杨
C·A·齐本豪斯
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平 侯宝光
(51)Int.Cl.
*C07D 405/14*(2006.01)
*A61K 31/497*(2006.01)
*C07D 403/14*(2006.01)
*C07D 241/18*(2006.01)
*C07D 241/20*(2006.01)
*C07D 487/08*(2006.01)
*C07D 487/10*(2006.01)
*C07D 491/107*(2006.01)
*C07D 519/00*(2006.01)
*A61P 35/00*(2006.01)
*C07D 401/14*(2006.01)
*C07D 401/04*(2006.01)
*C07D 498/04*(2006.01)
*C07D 213/61*(2006.01)
*C07D 213/64*(2006.01)
(56)对比文件
US 2017037040 A1,2017.02.09
US 2013324514 A1,2013.12.05
审查员 路靖童

权利要求书30页 说明书600页

(54)发明名称

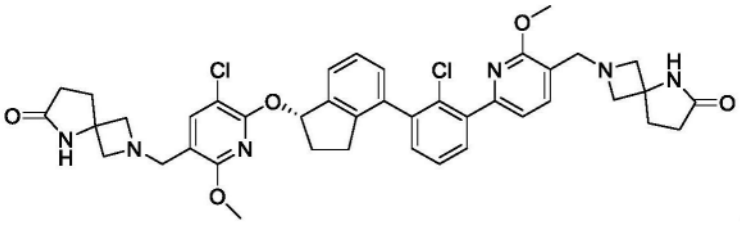
PD-1/PD-L1抑制剂

(57)摘要

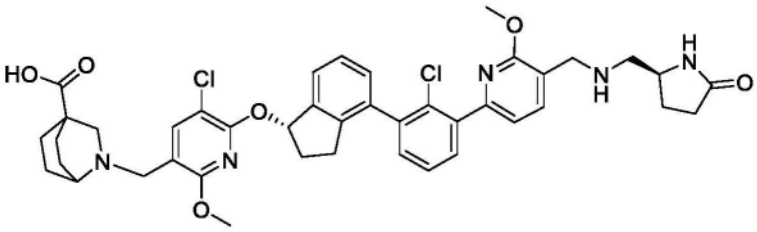
本发明公开了根据式(I)的化合物,单独使用或与另外的药剂组合使用所述化合物以及所述化合物的组合物治疗癌症的方法。

CN 110799509 B

1.一种化合物,具有以下结构:



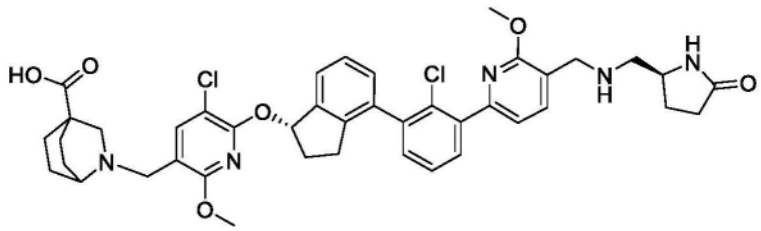
或



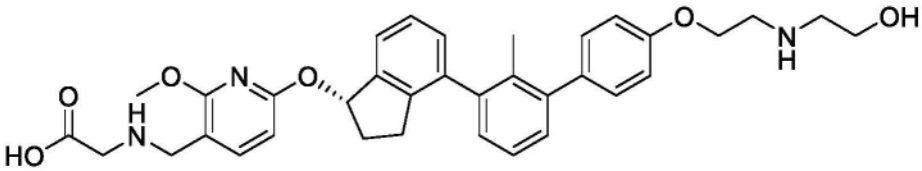
,

或其药学上可接受的盐。

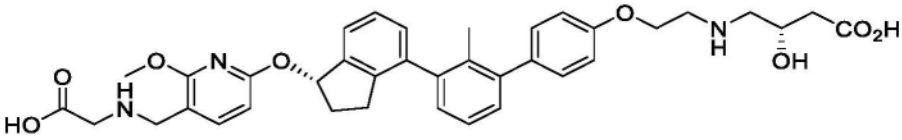
2.一种化合物,具有以下结构:



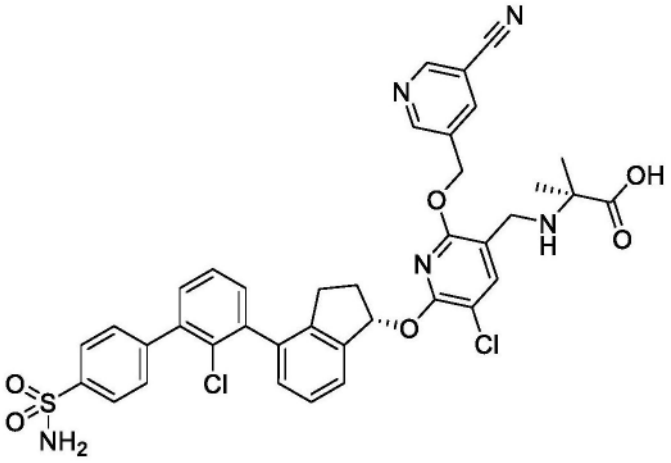
、



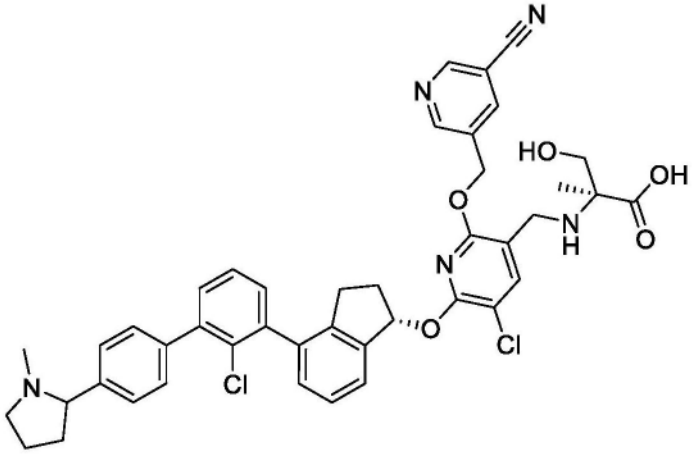
、



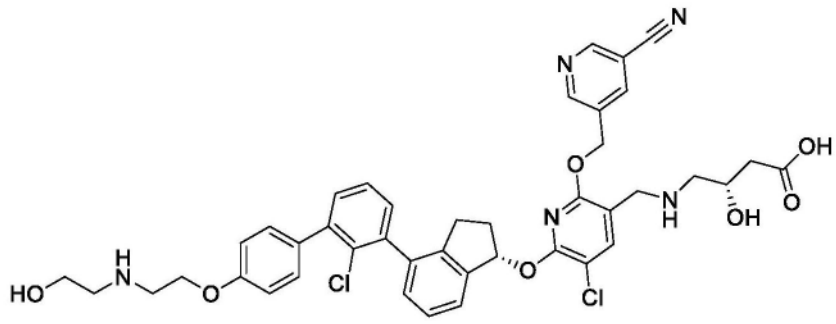
、



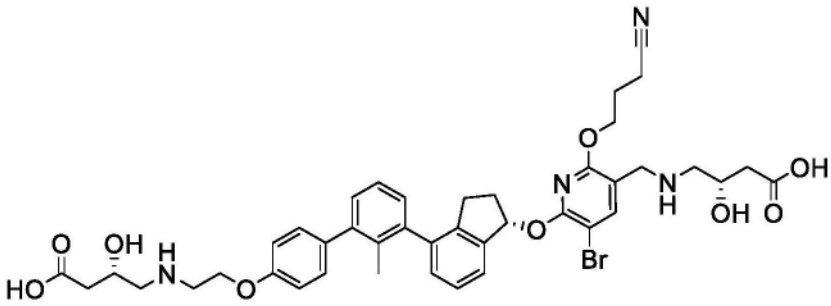
、



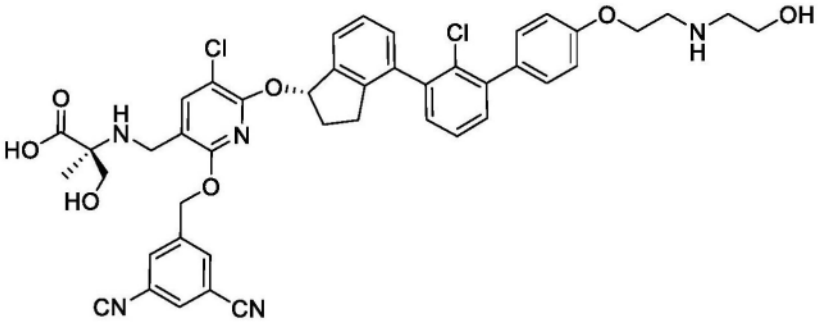
、



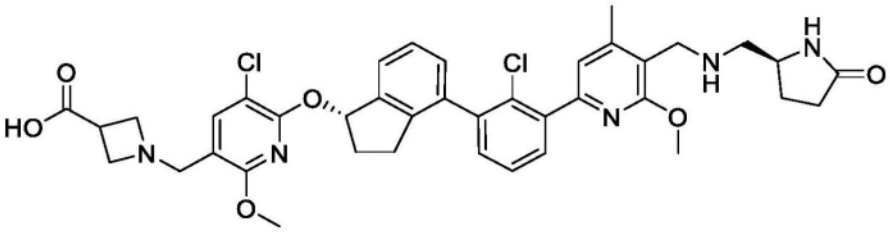
、



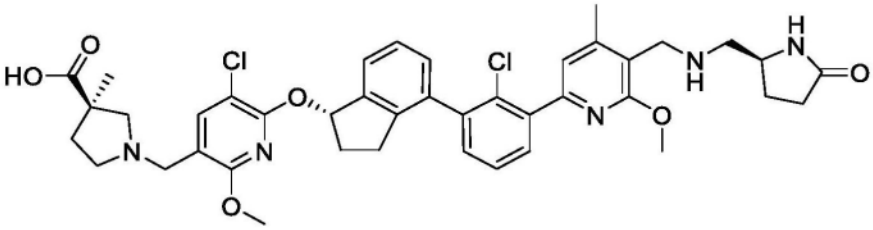
、



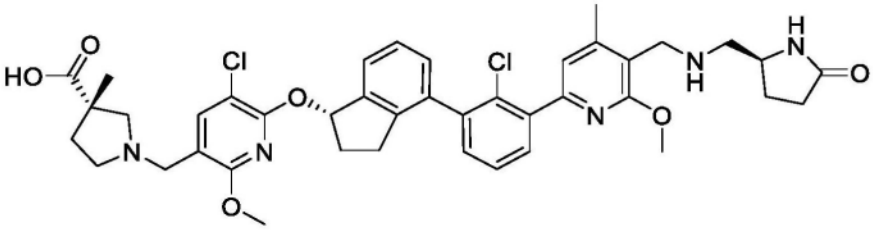
、



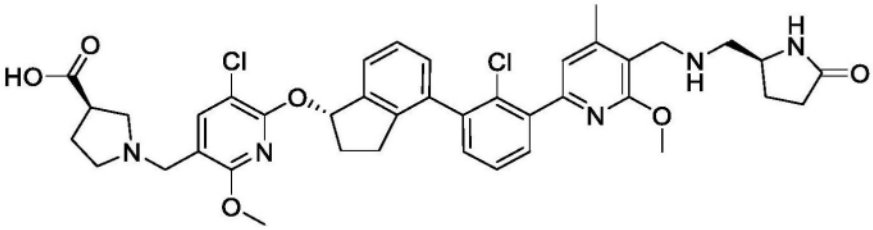
、



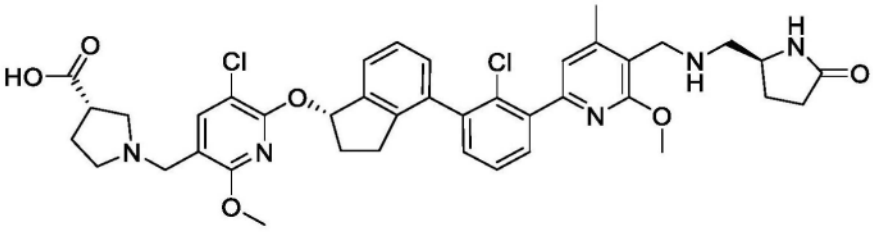
、



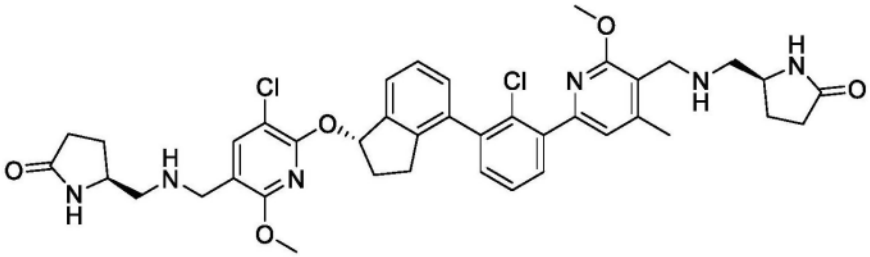
、



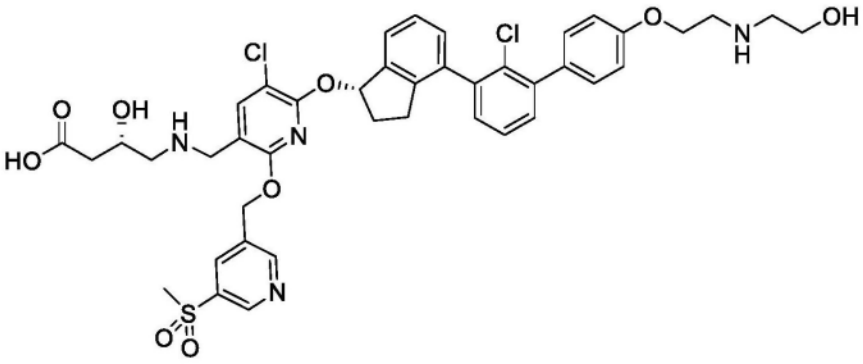
、



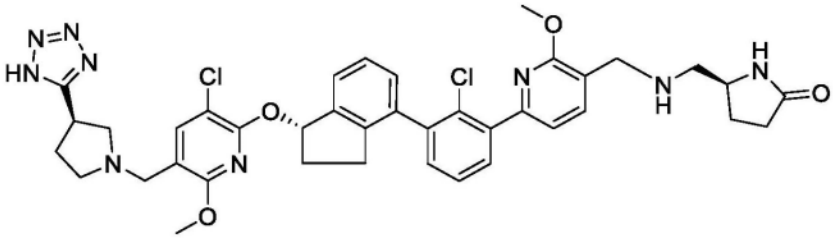
、



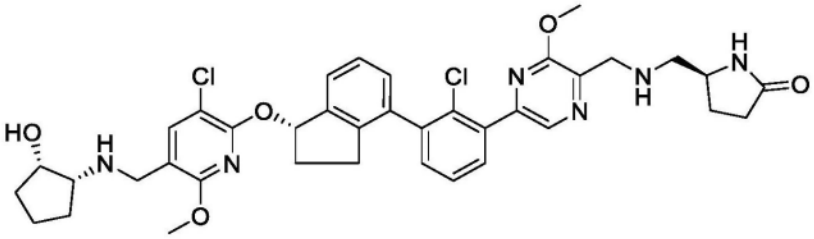
、



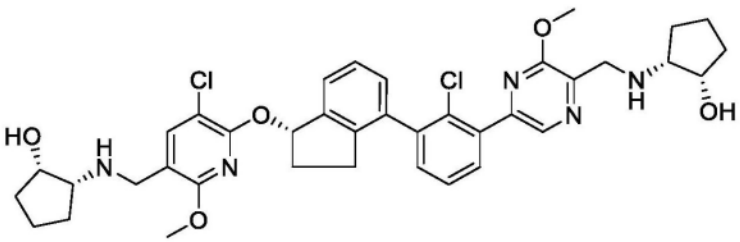
、



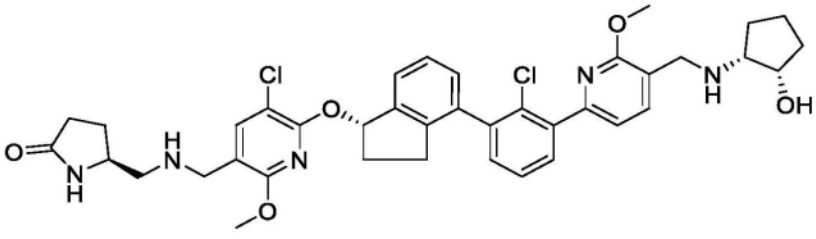
、



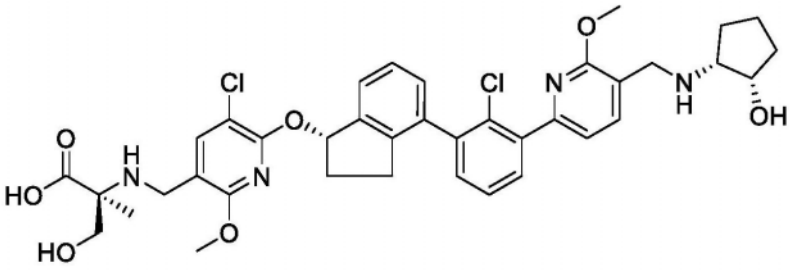
、



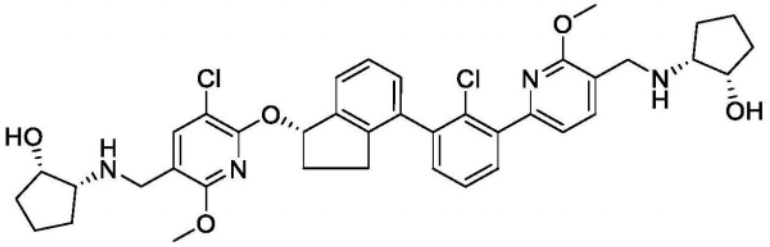
、



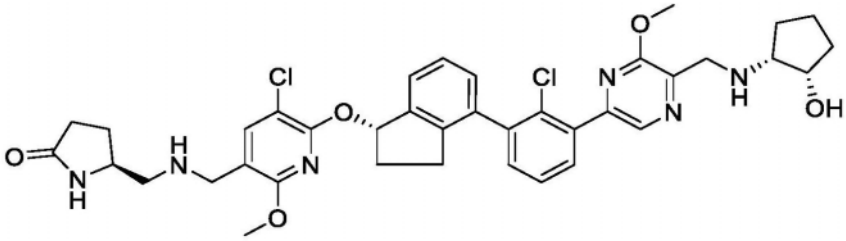
、



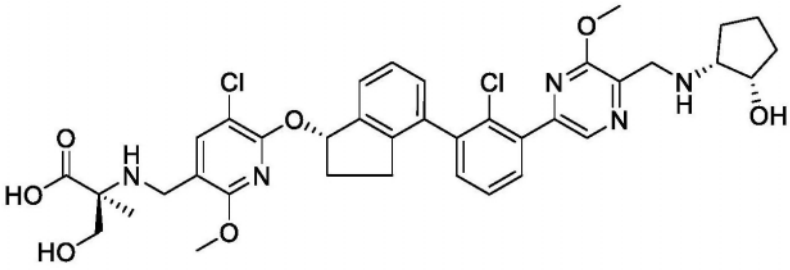
、



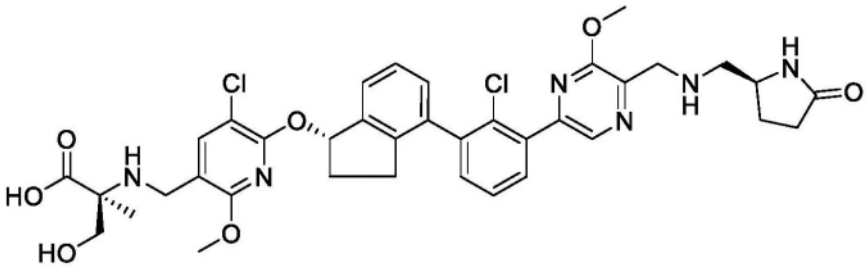
、



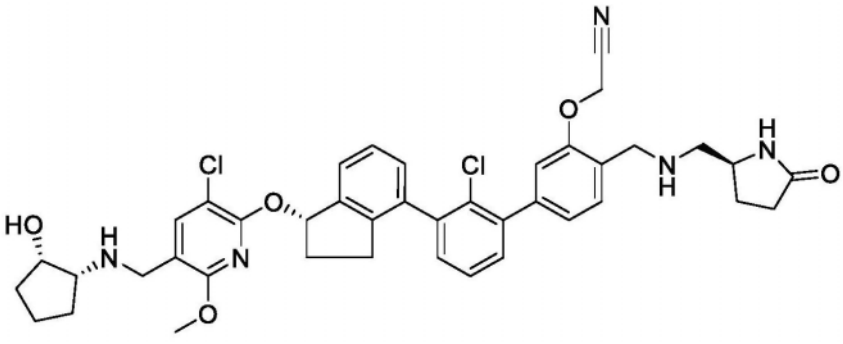
、



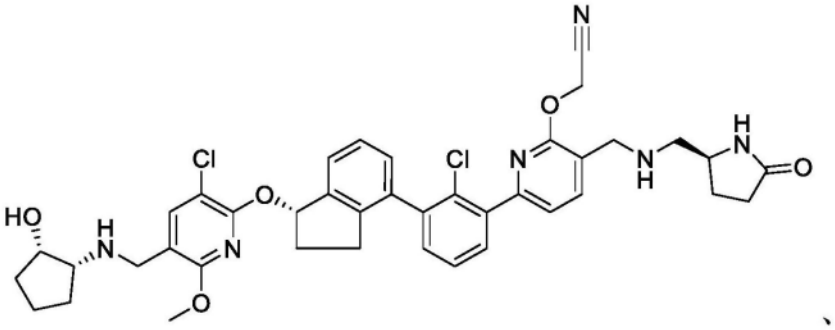
、



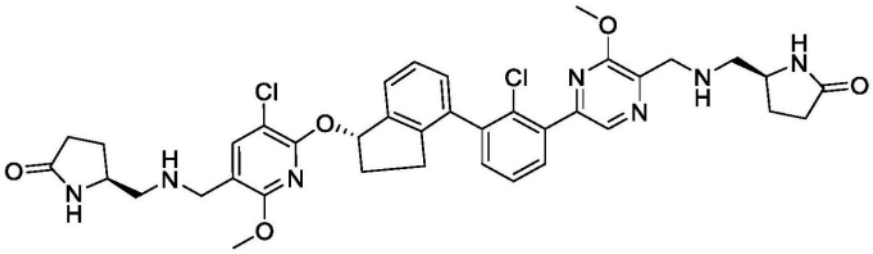
、



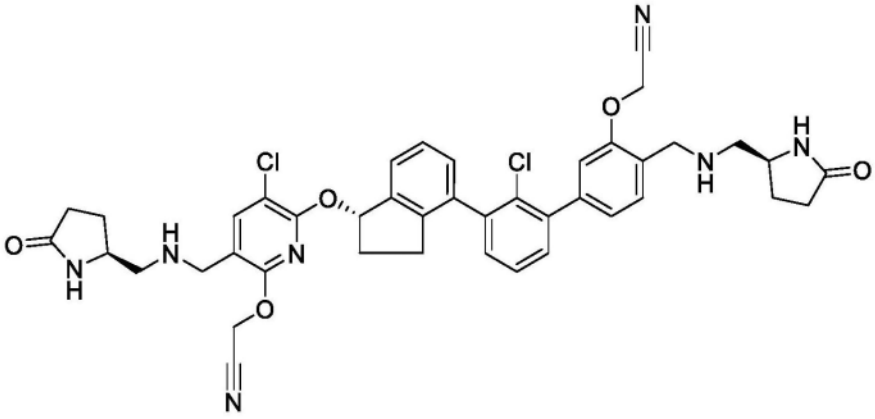
、



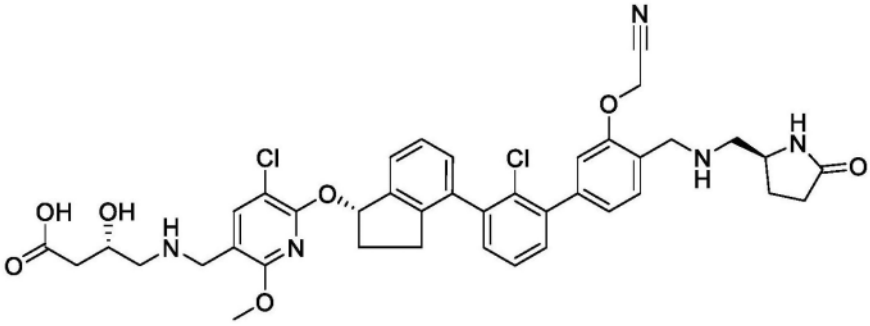
、



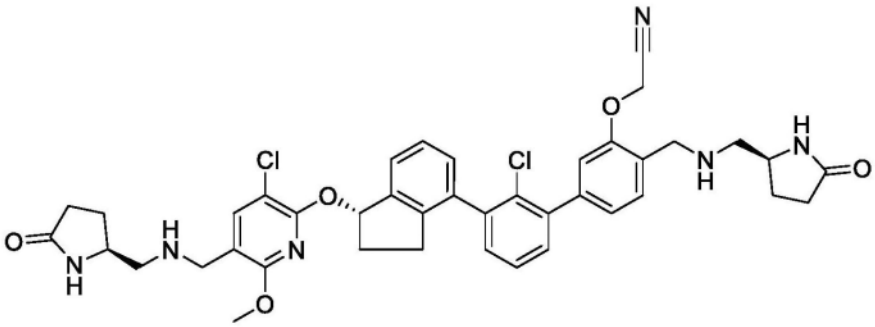
、



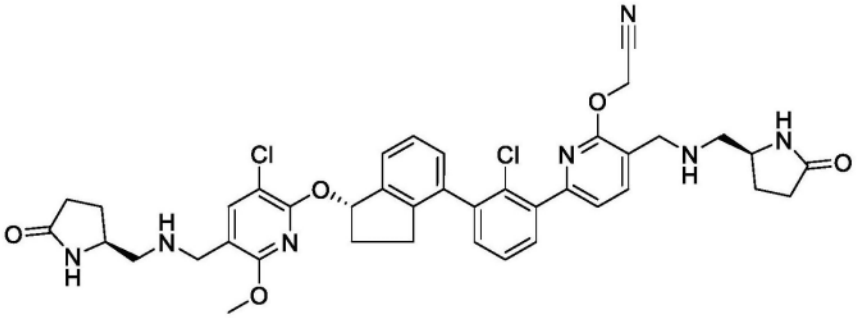
、



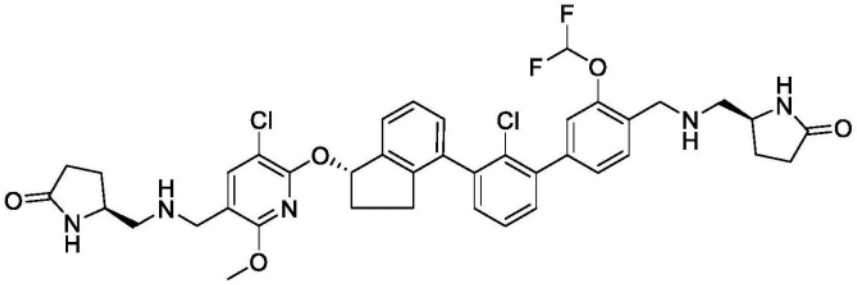
、



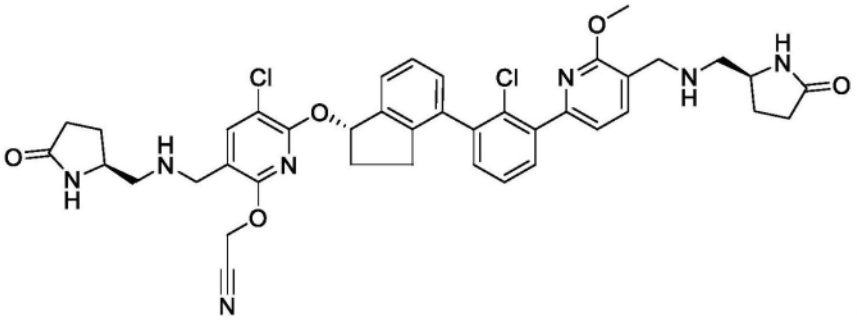
、



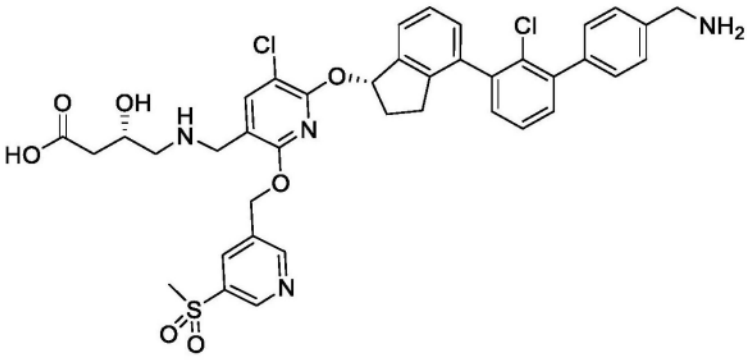
、



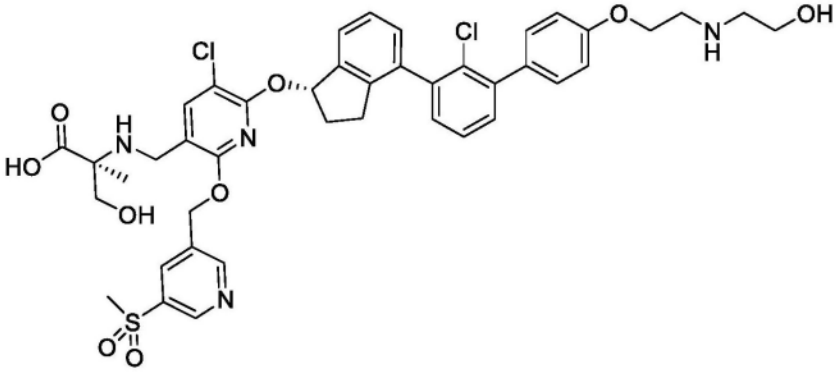
、



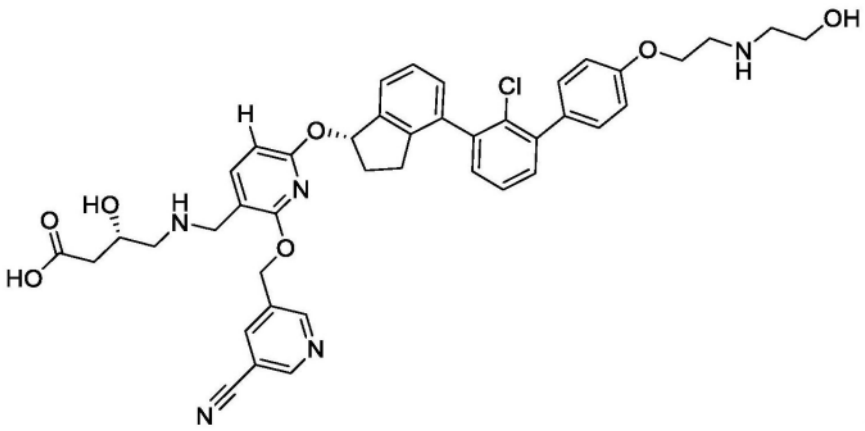
、



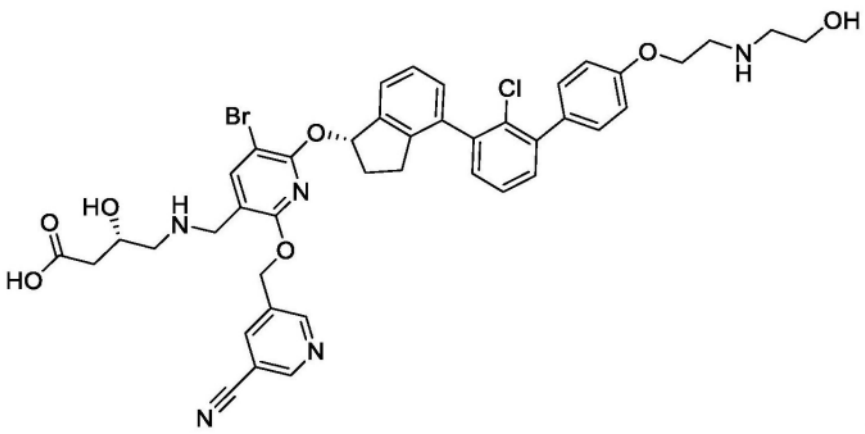
、



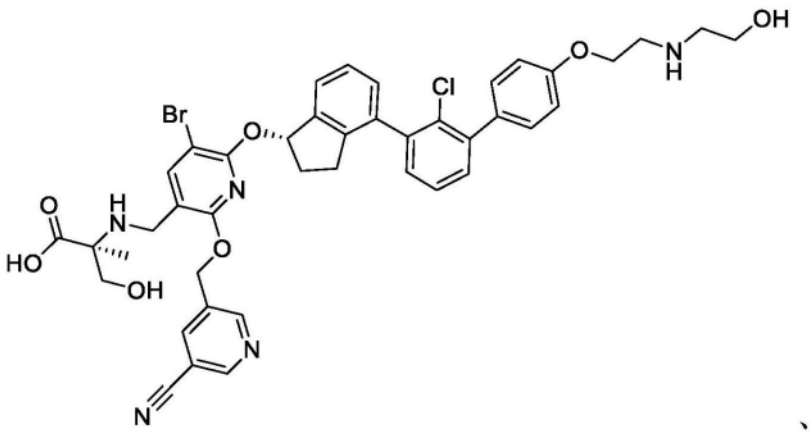
、



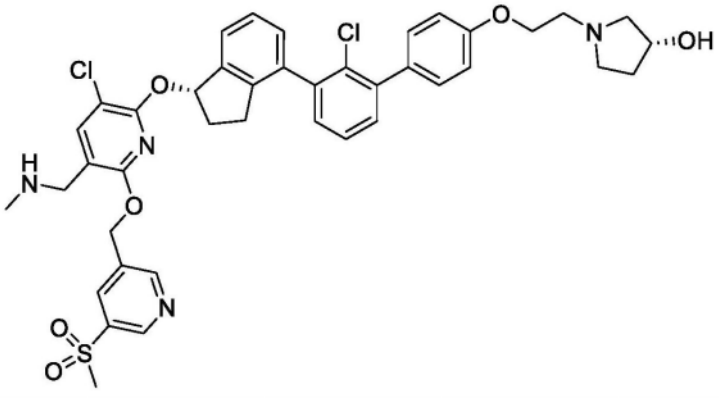
、



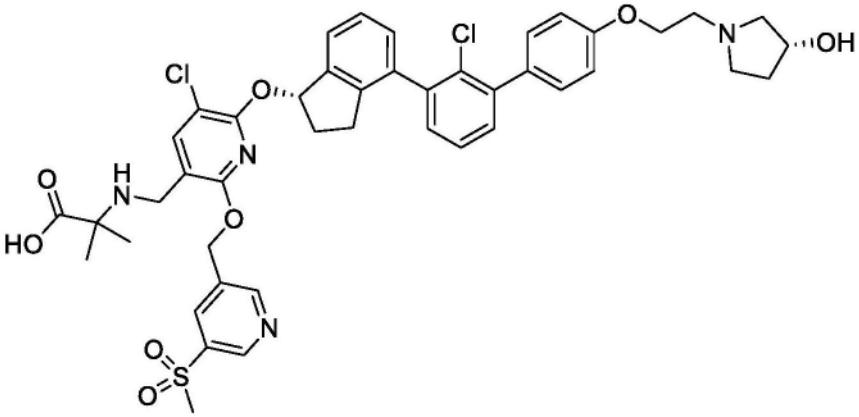
、



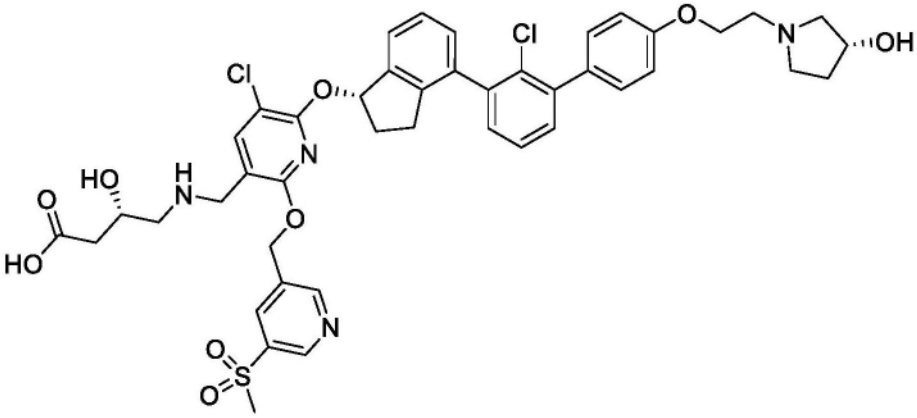
、



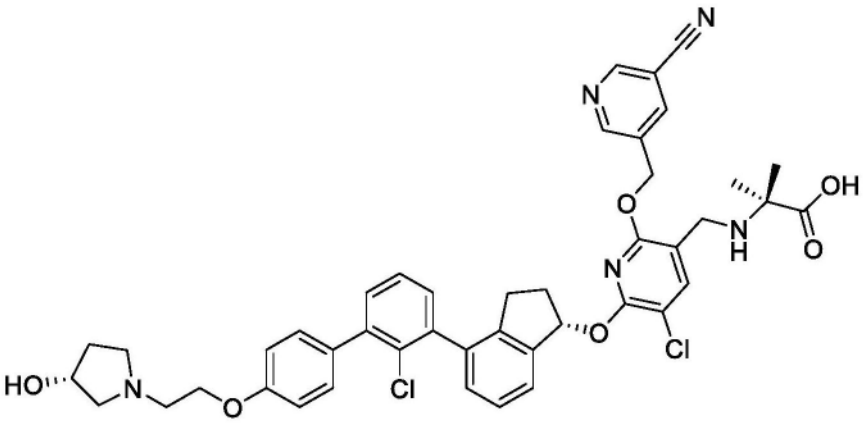
、



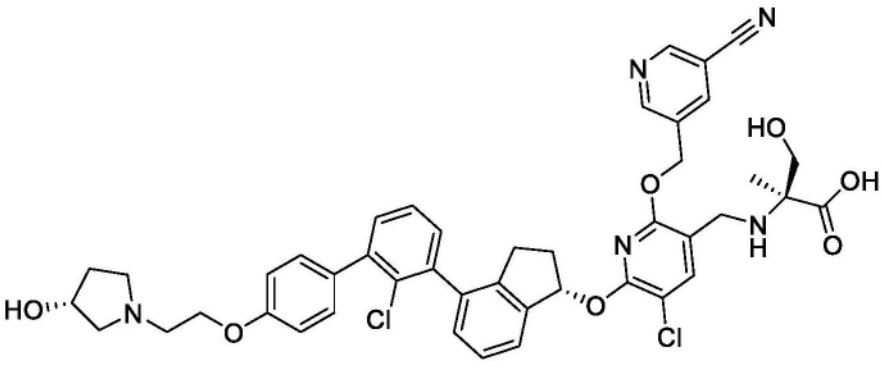
、



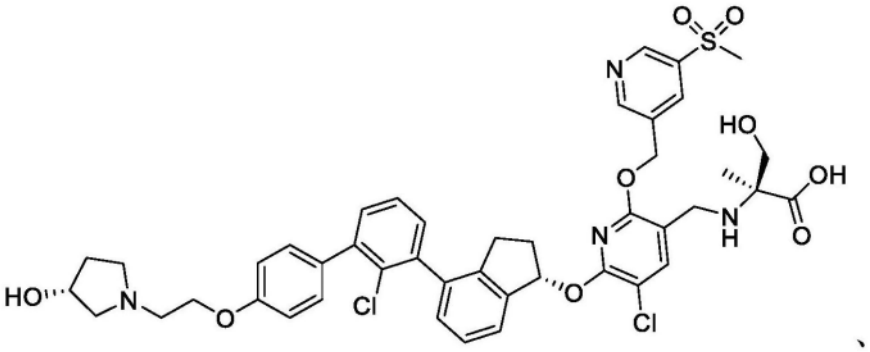
、



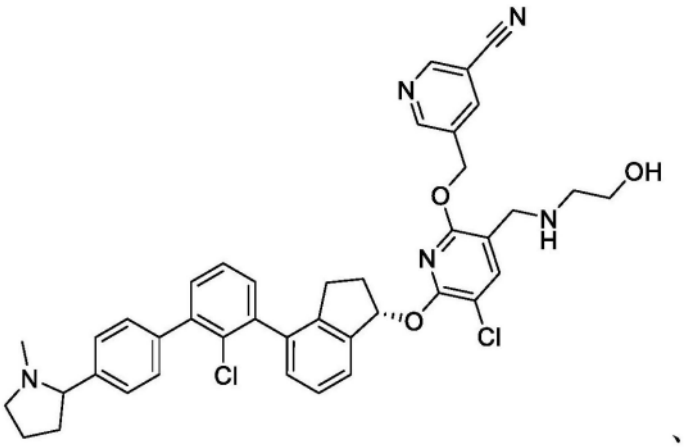
、



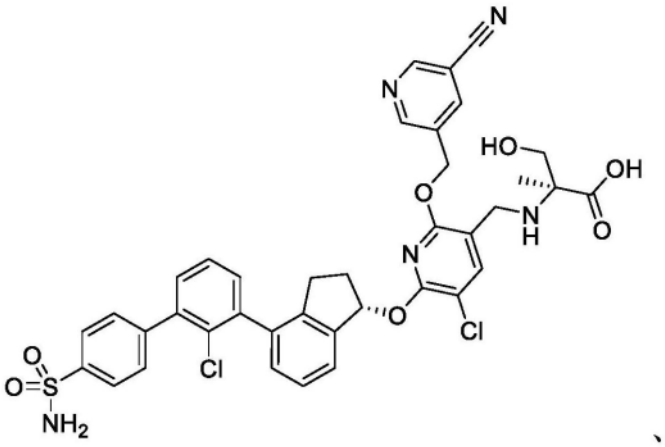
、



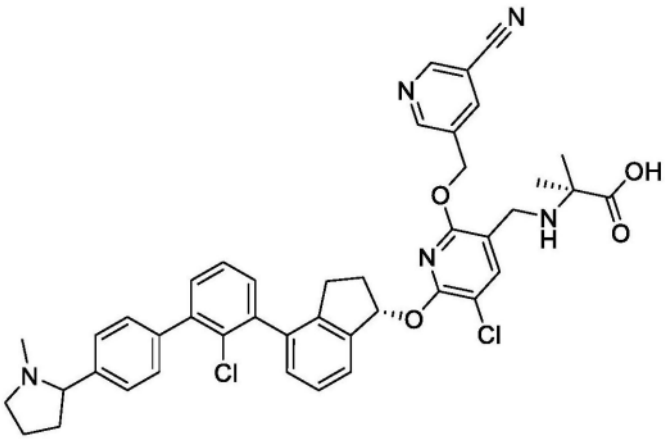
、



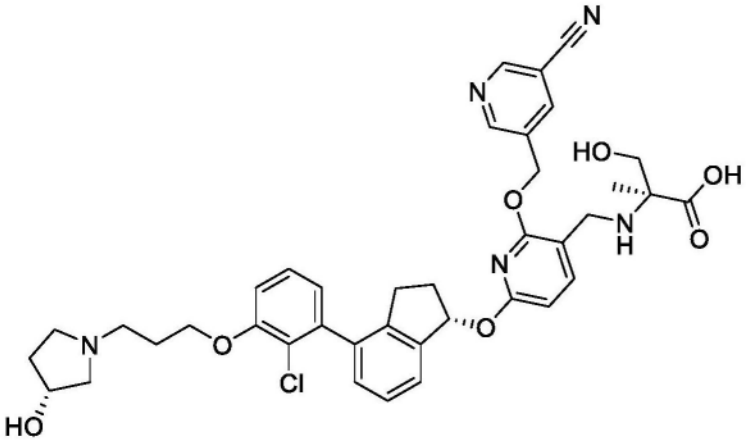
、

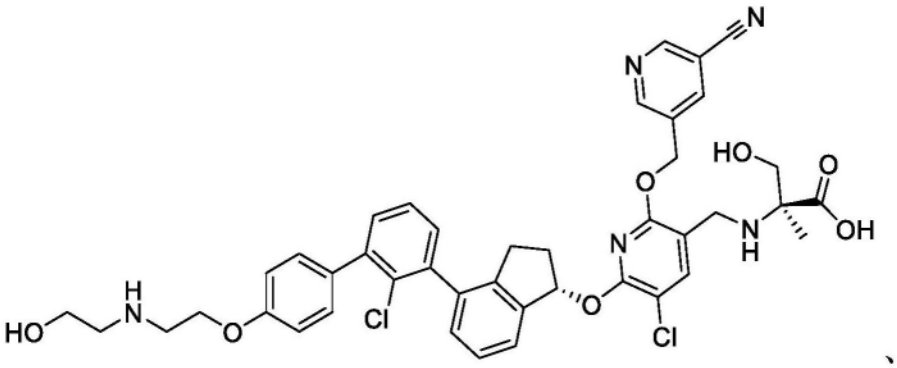


、

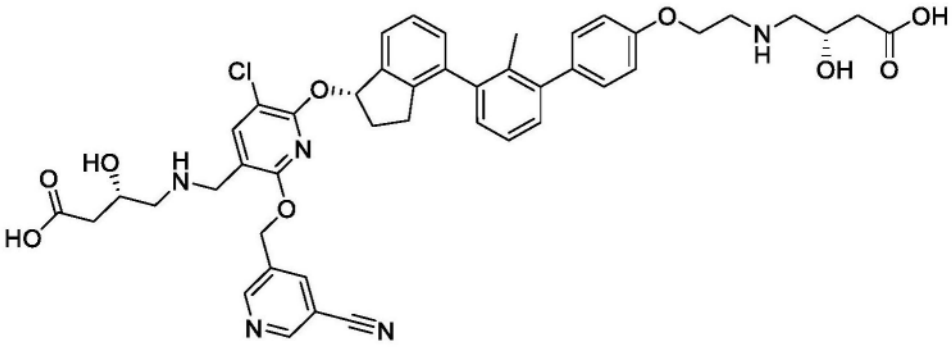


、

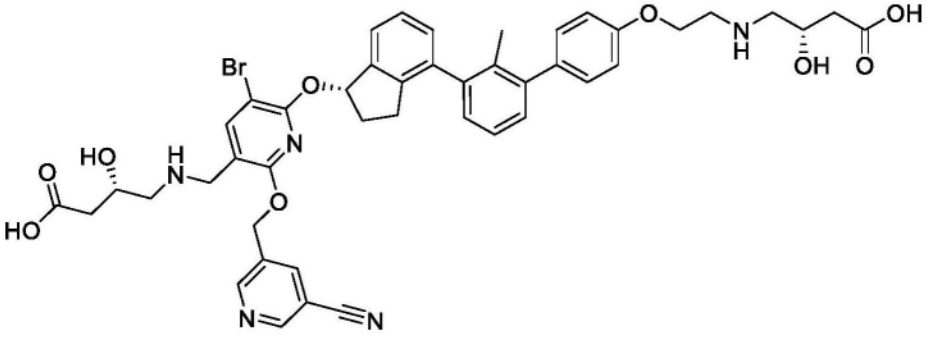




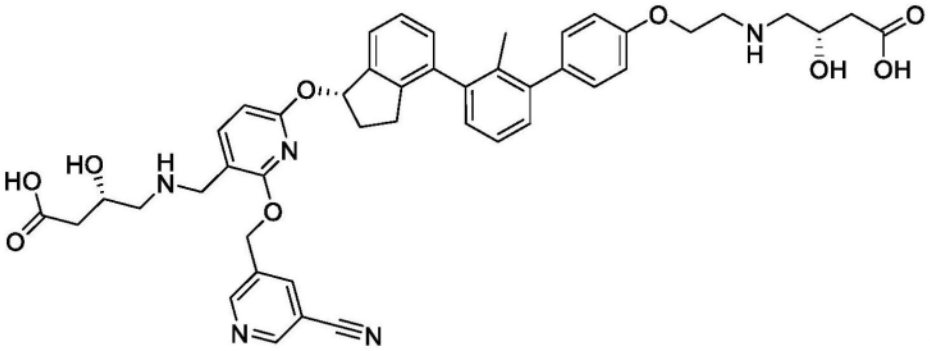
、



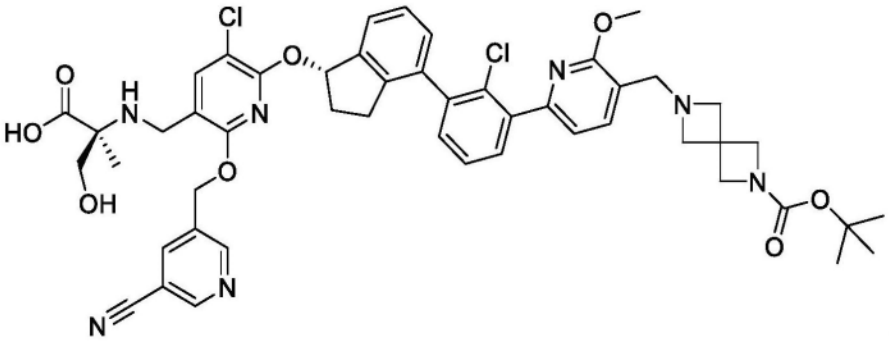
、



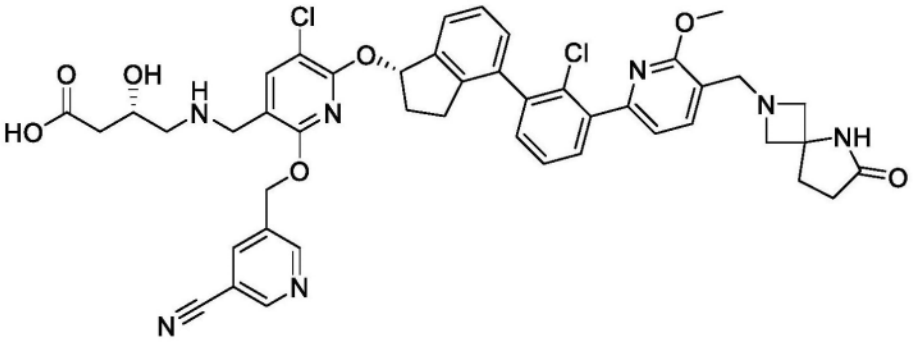
、



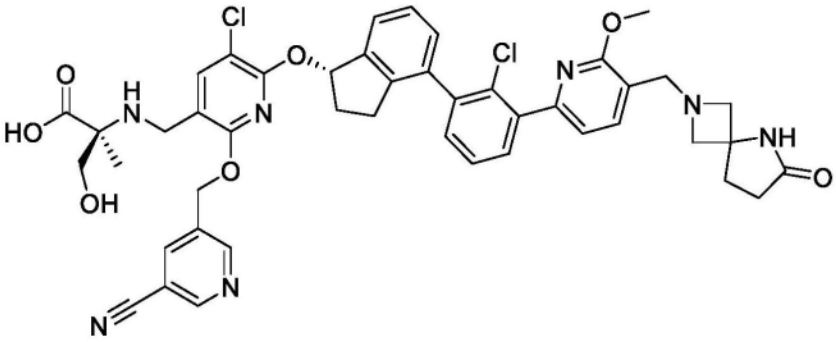
、



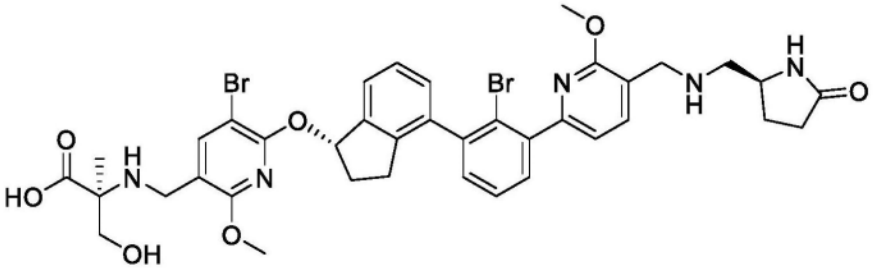
、



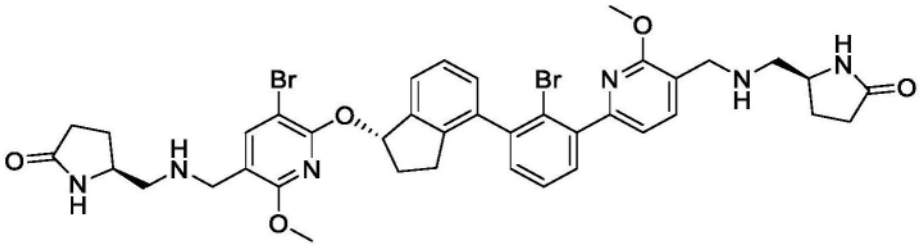
、

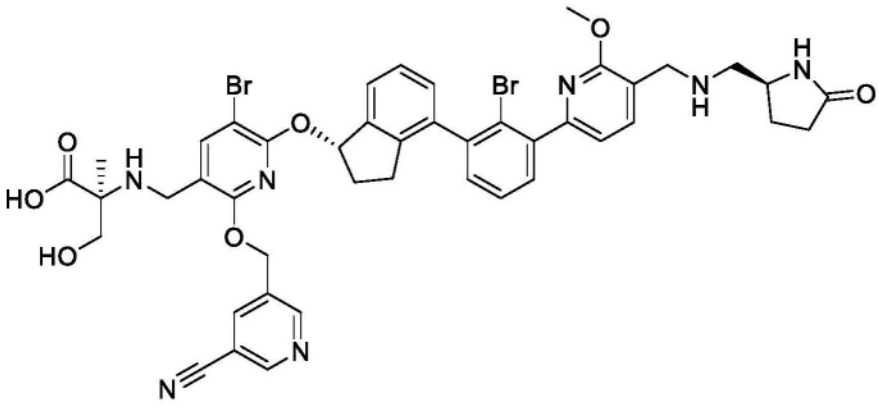


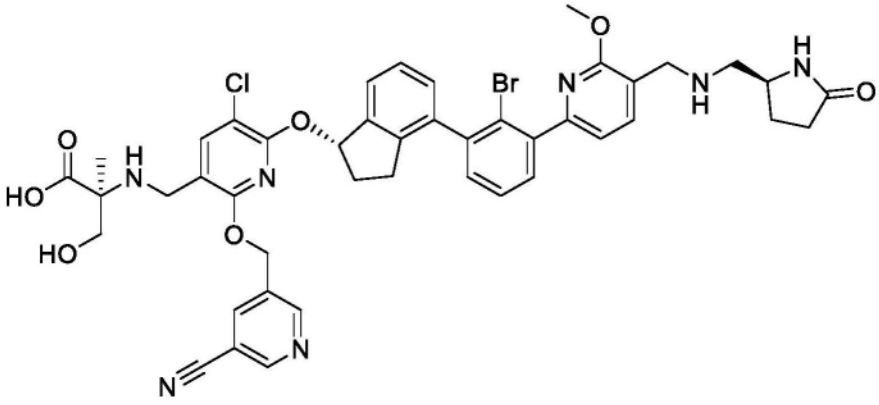
、

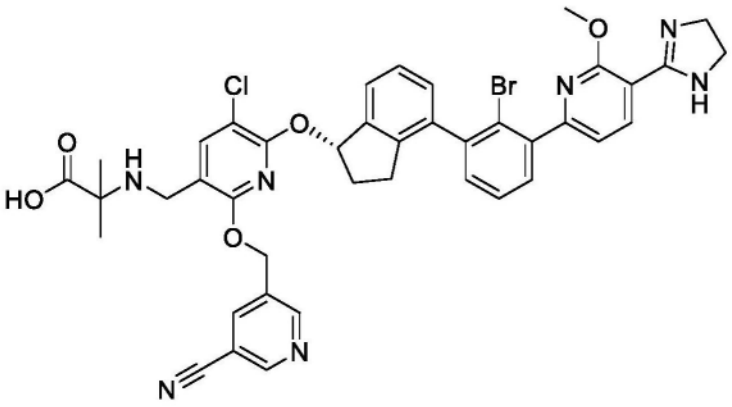


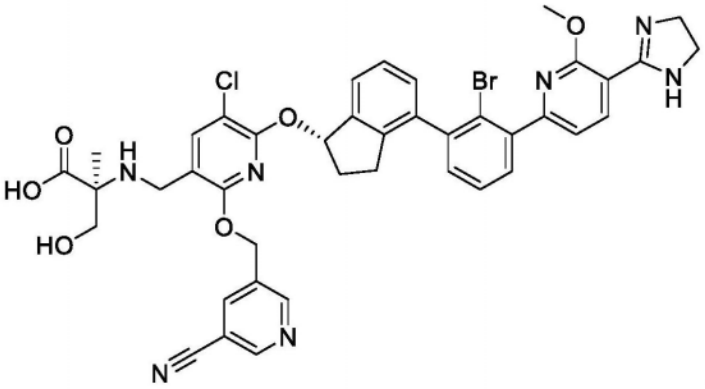
、



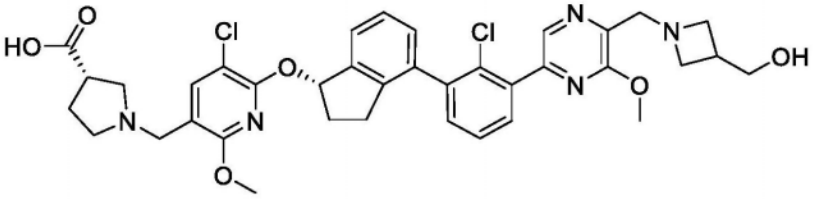




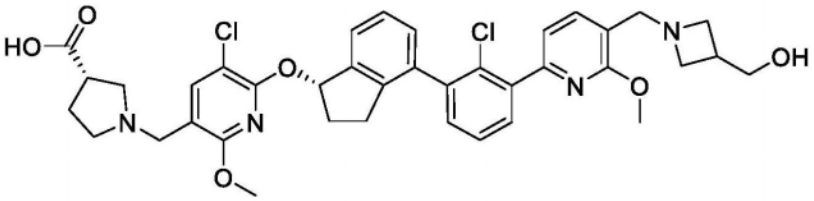




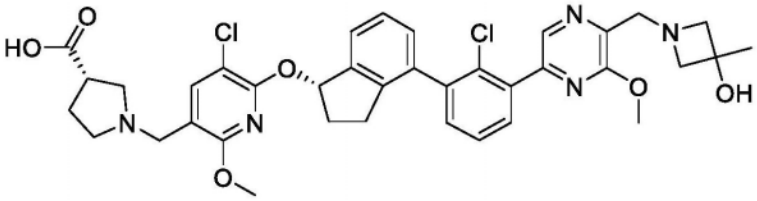
、



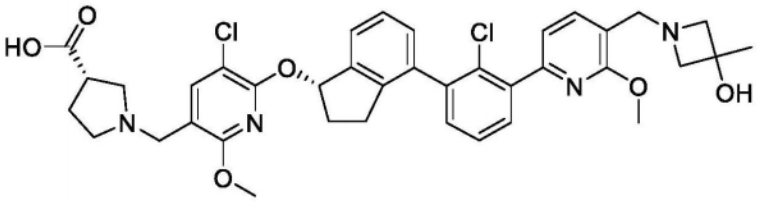
、



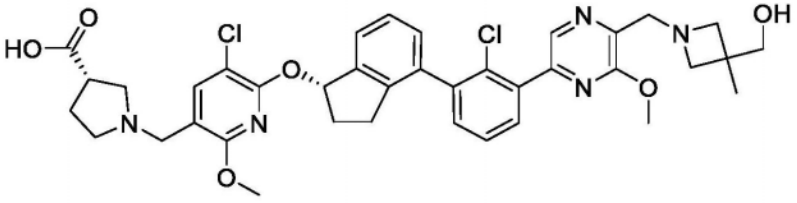
、



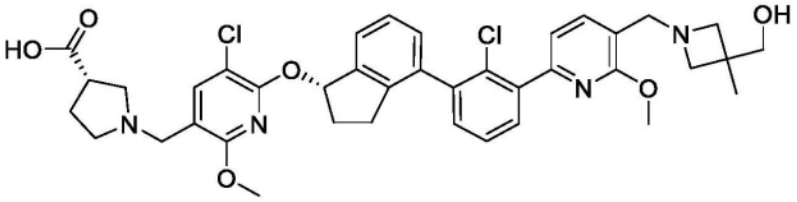
、



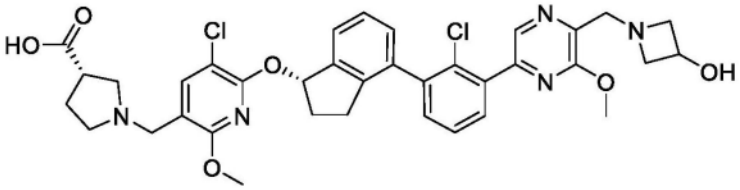
、



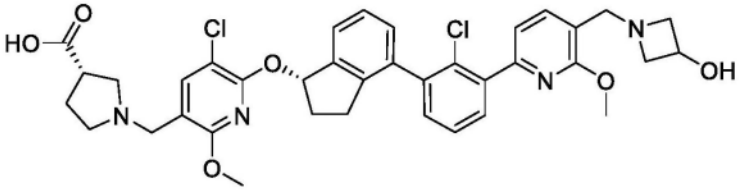
、



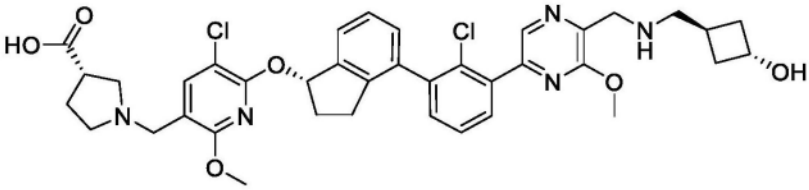
、



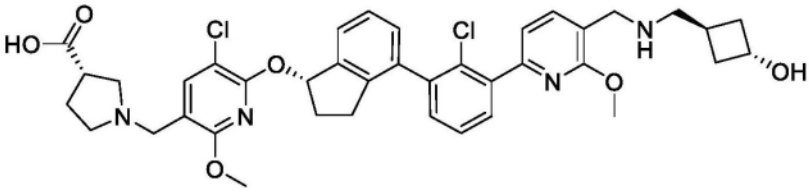
、



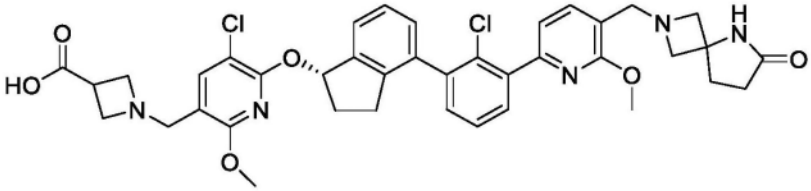
、



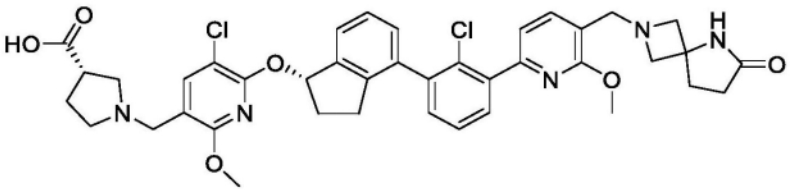
、



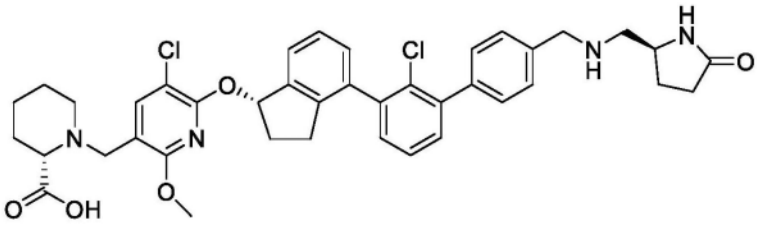
、



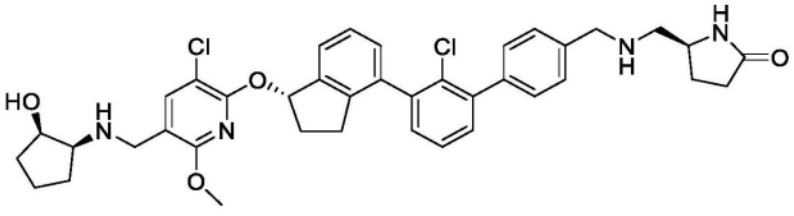
、



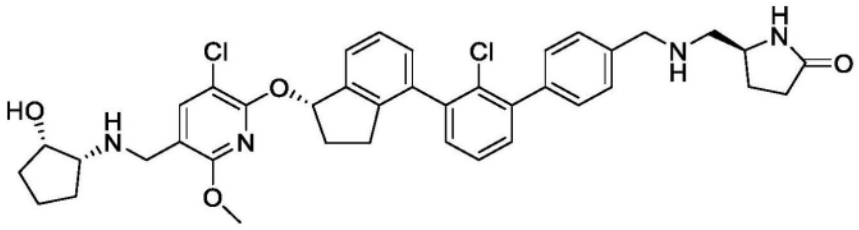
、



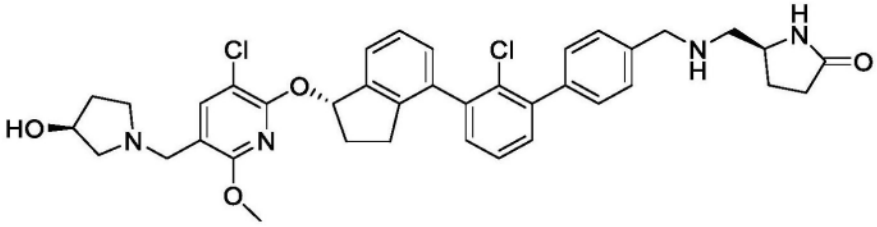
、



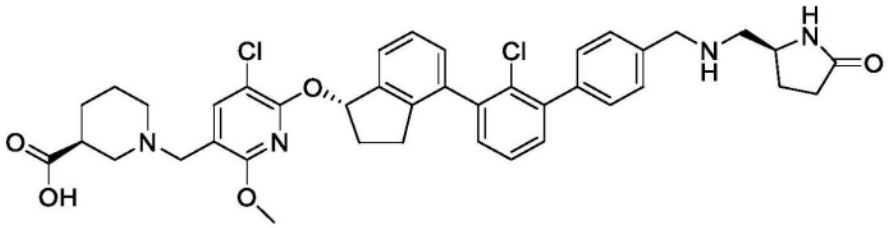
、



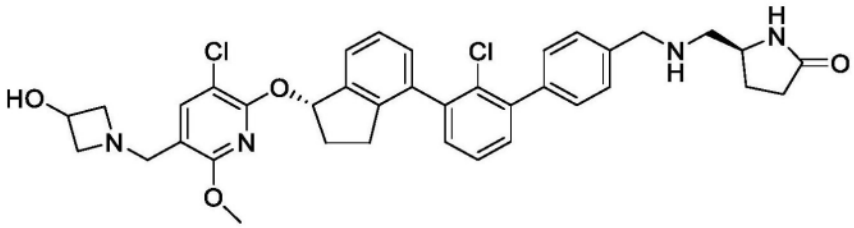
、



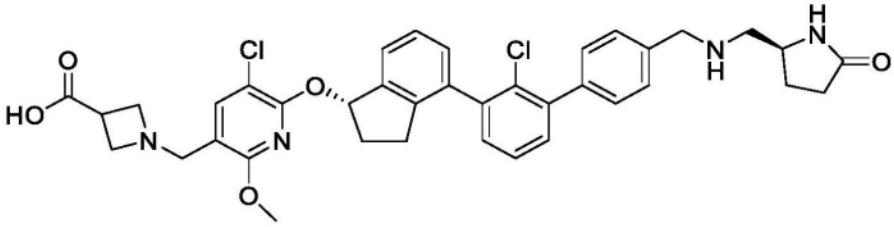
、



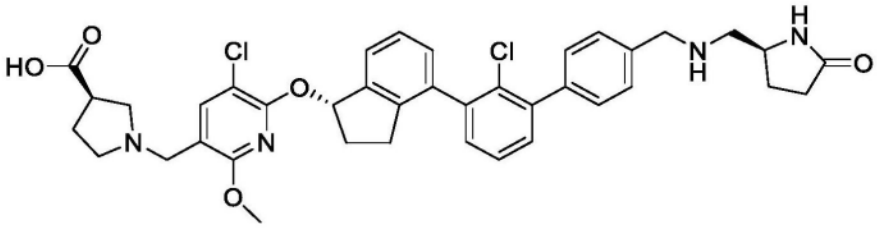
、



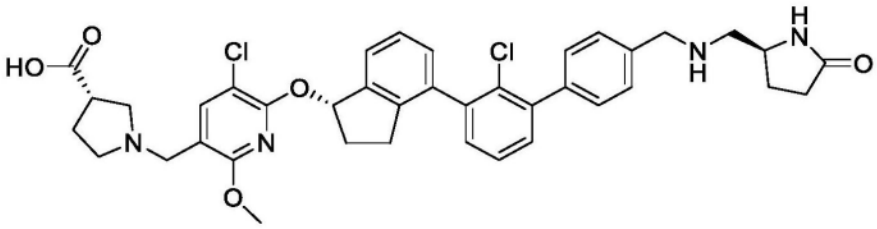
、



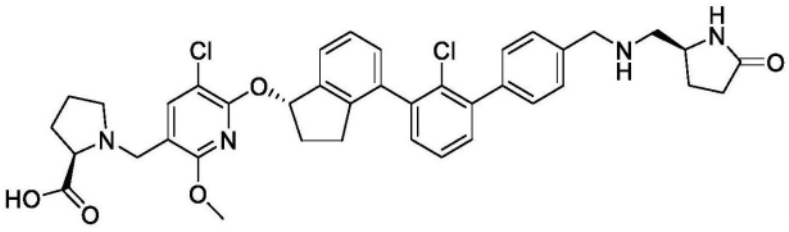
、



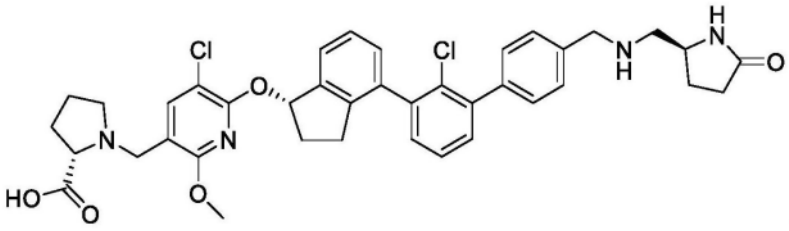
、



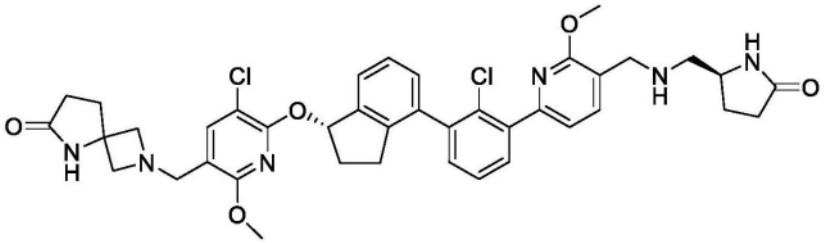
、



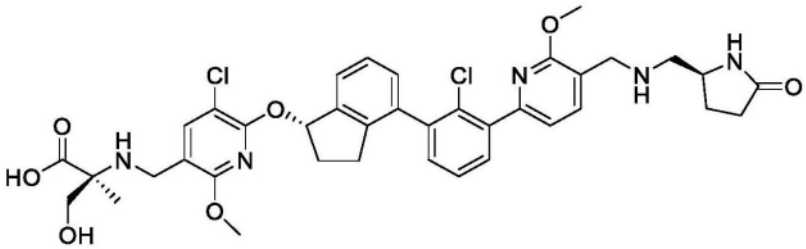
、



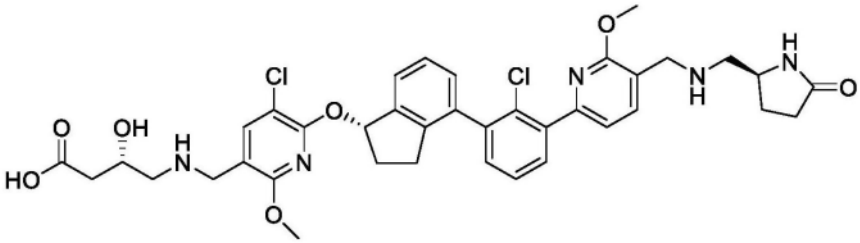
、



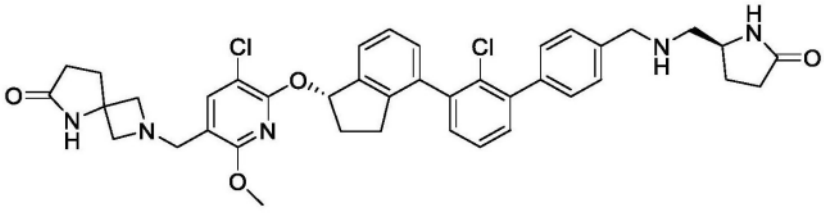
、



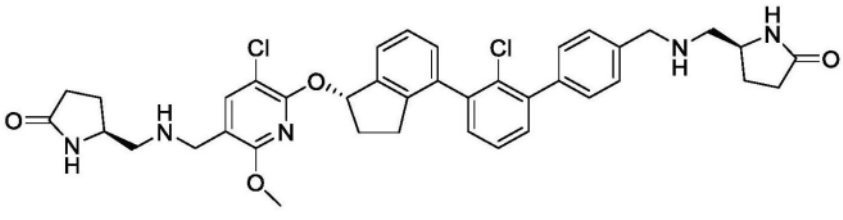
、



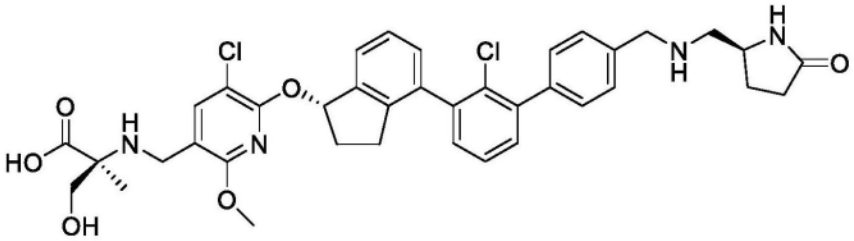
、



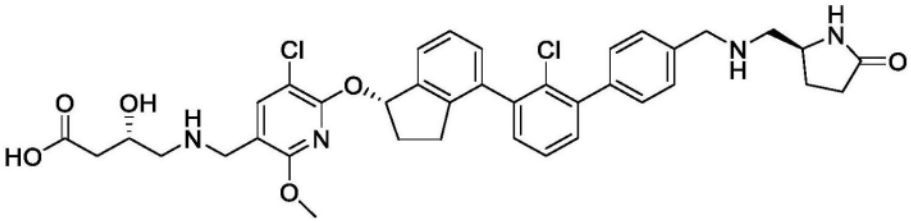
、



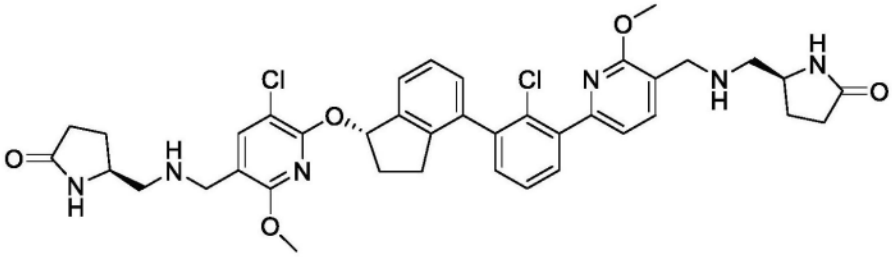
、



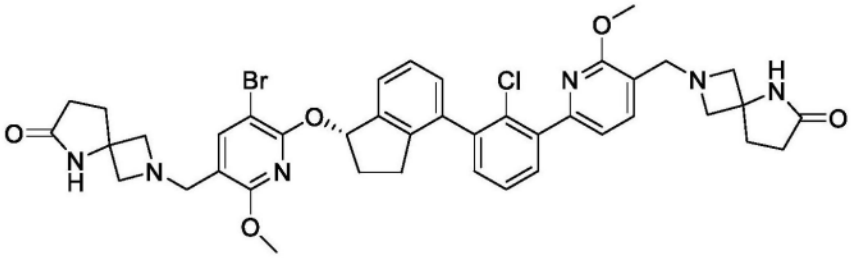
、



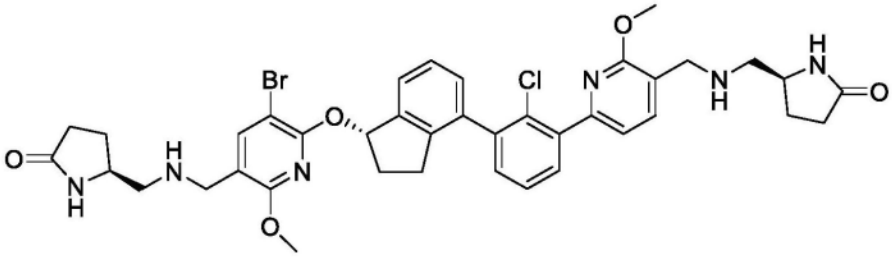
、



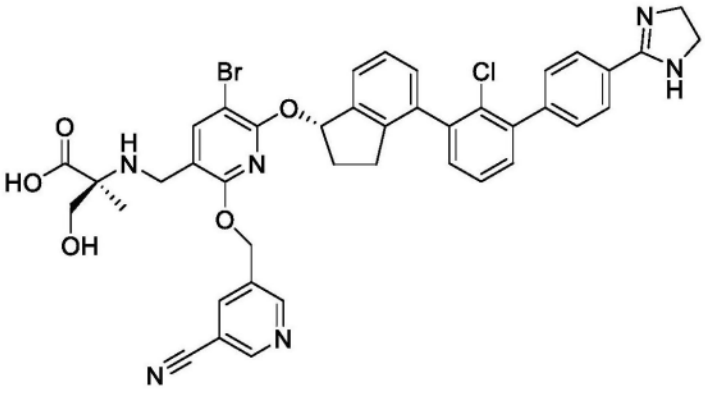
、



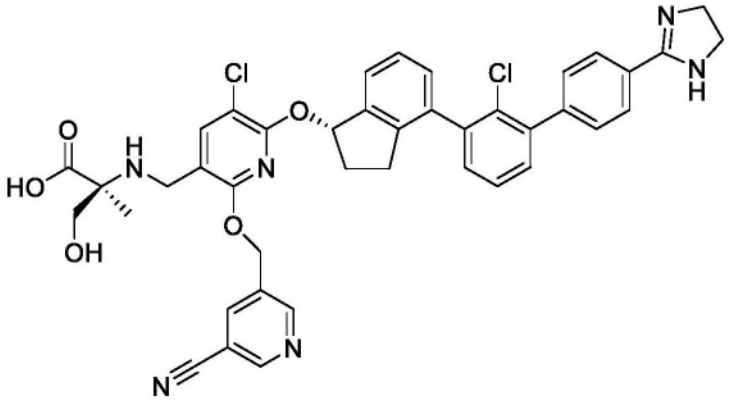
、



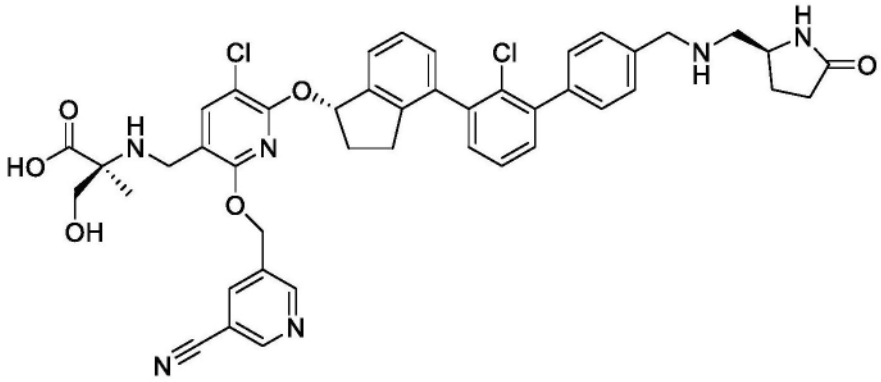
、



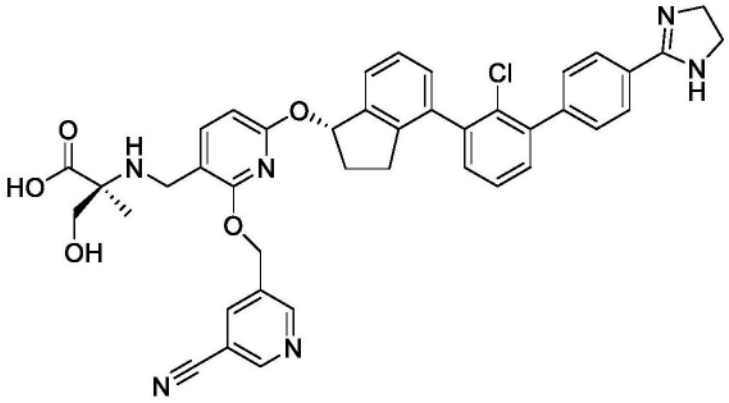
、



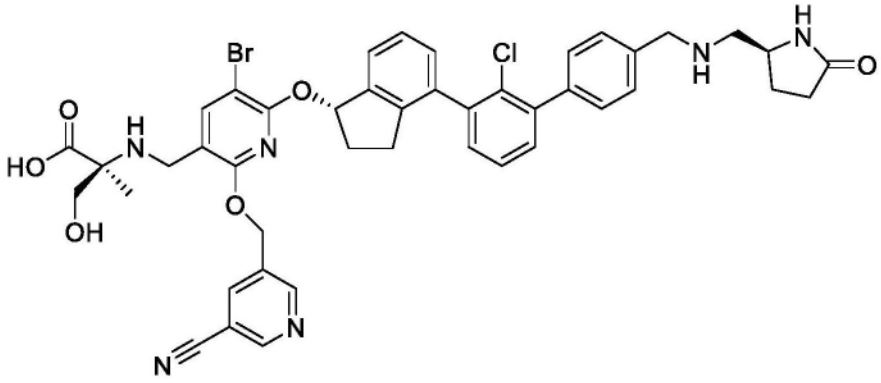
、



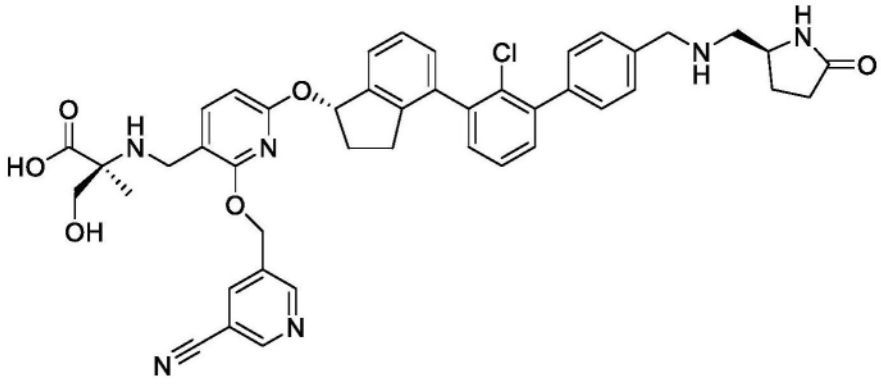
、



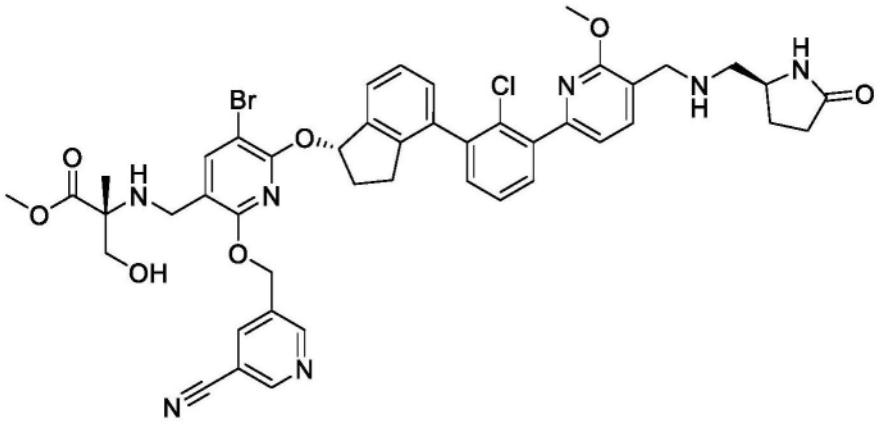
、



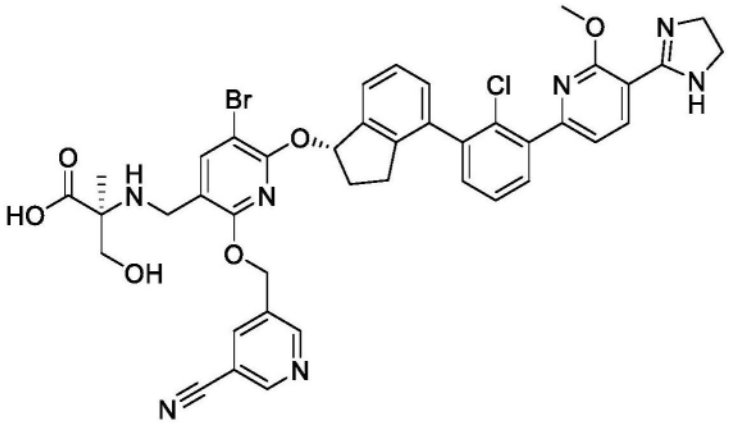
、



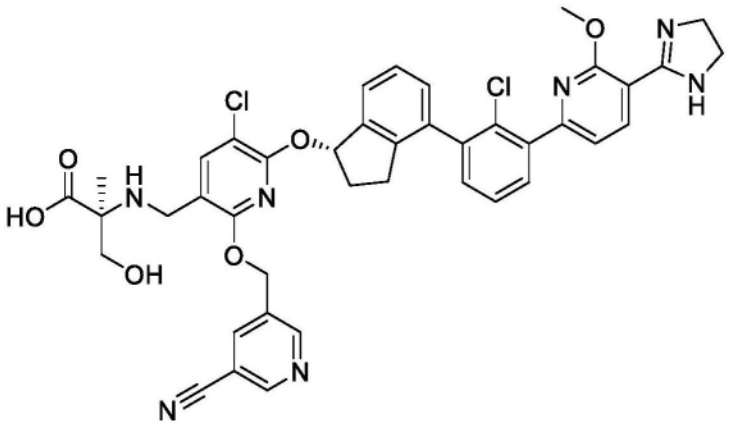
、



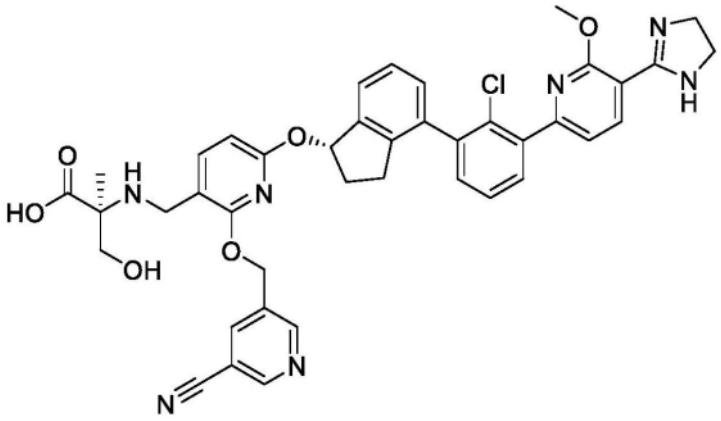
、

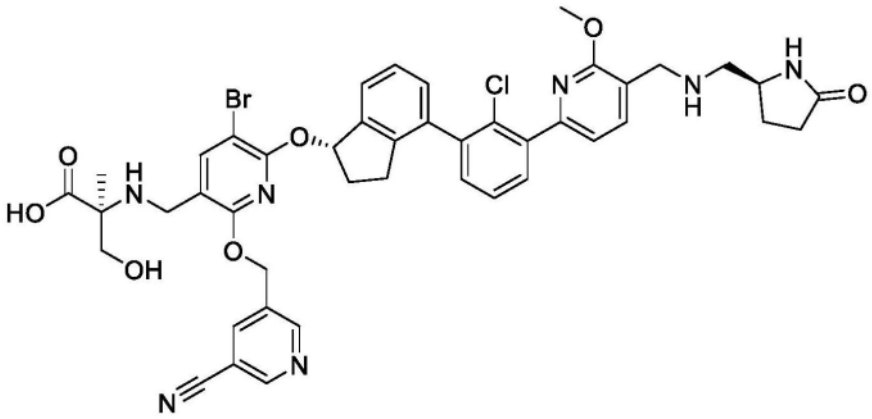


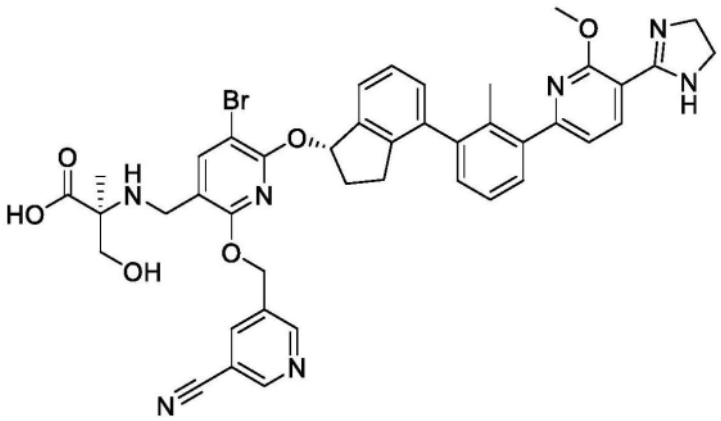
、

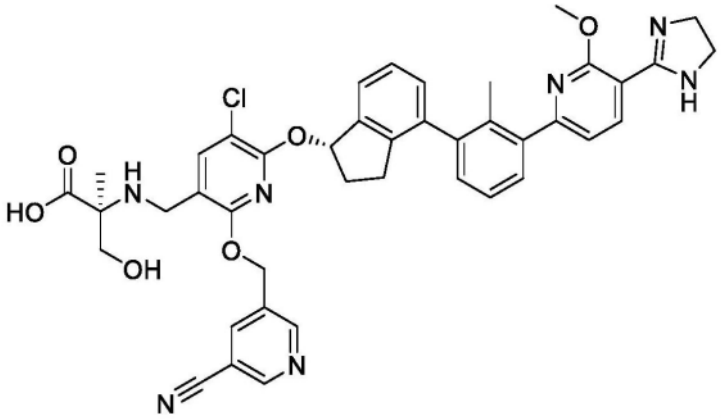


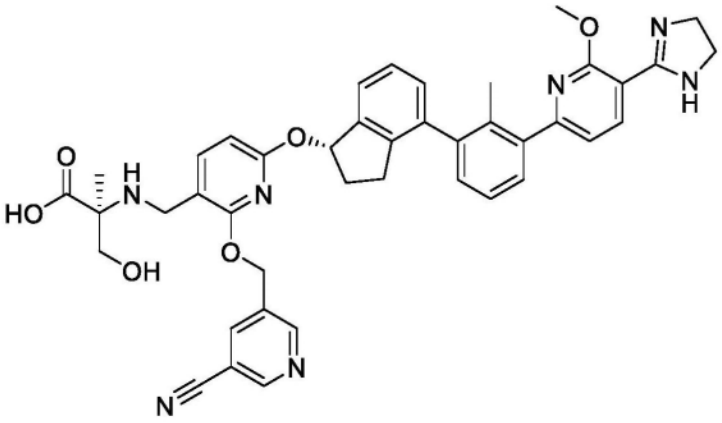
、

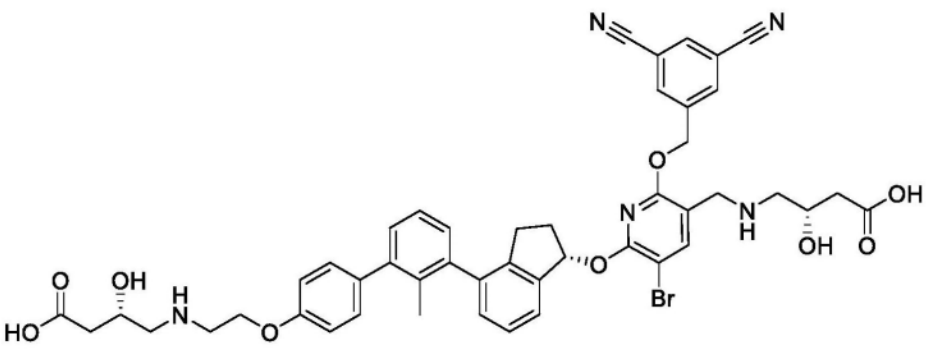


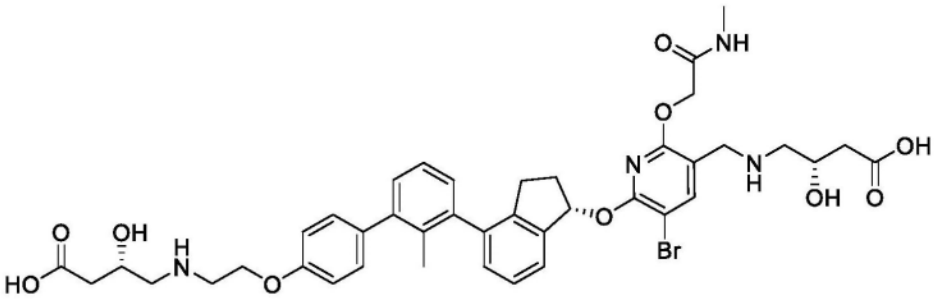


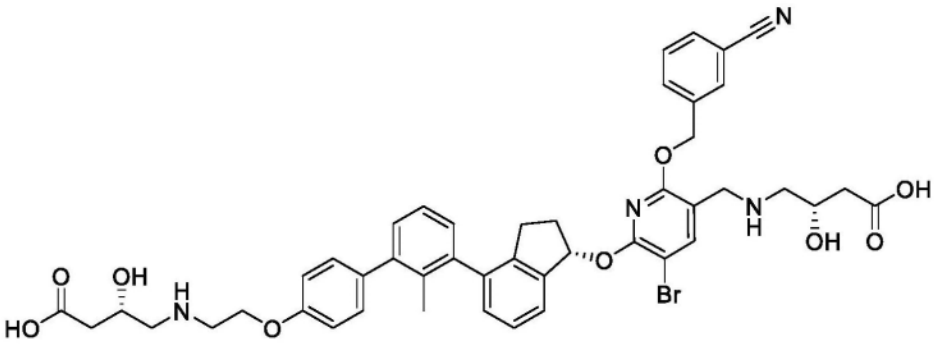


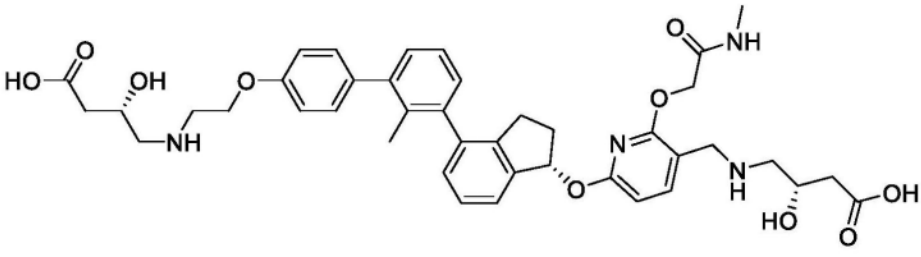


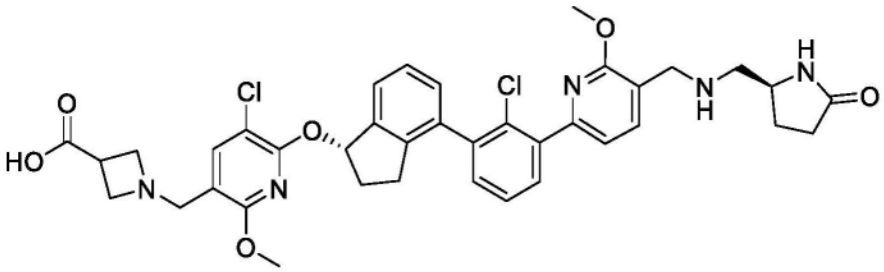




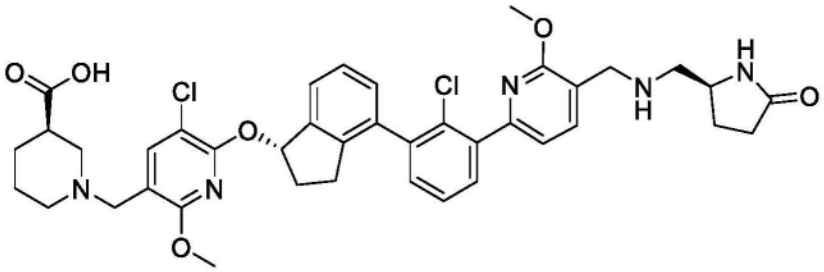




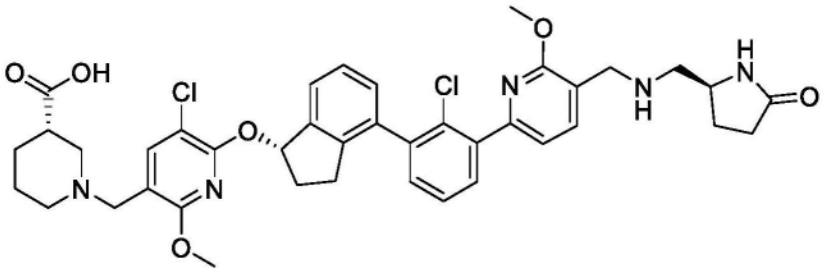




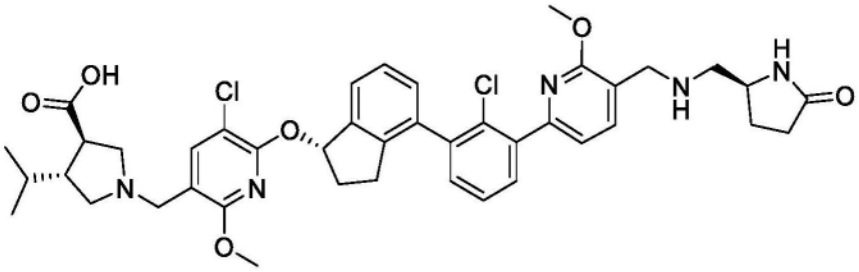
、



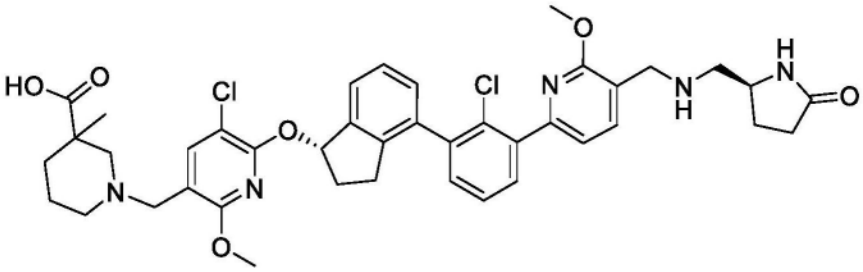
、



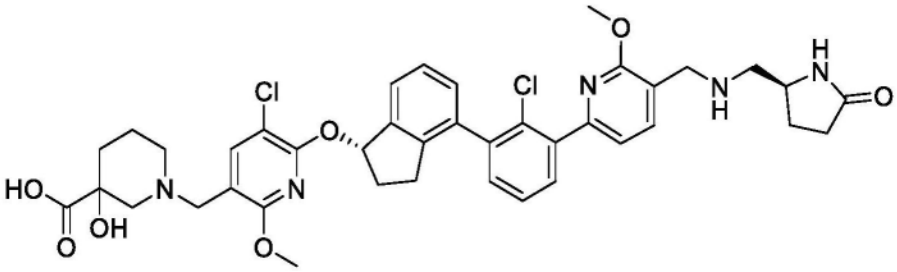
、



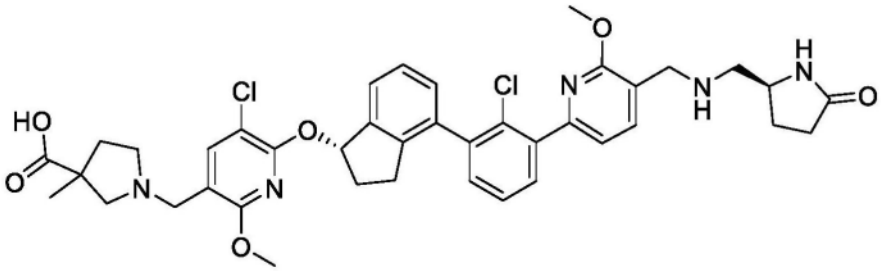
、



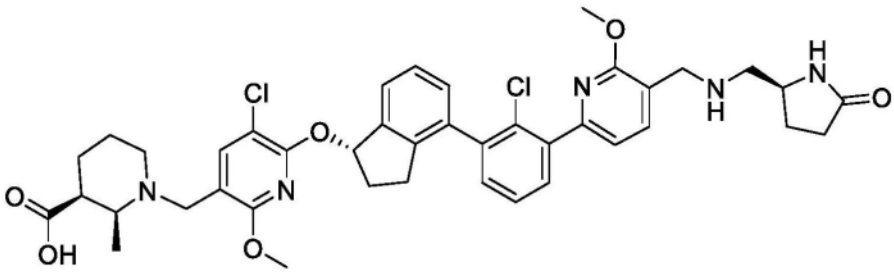
、



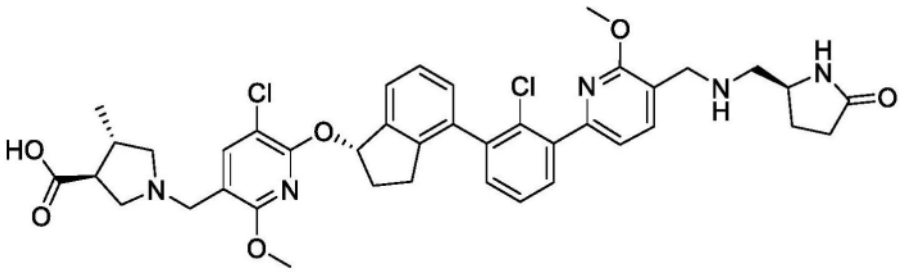
、



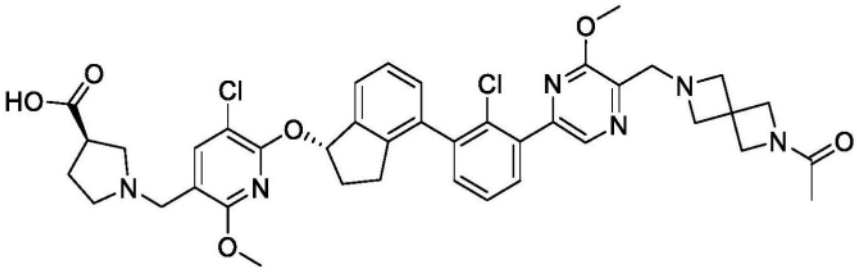
、



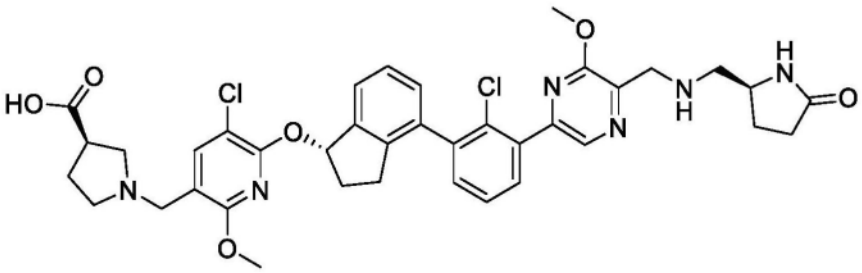
、



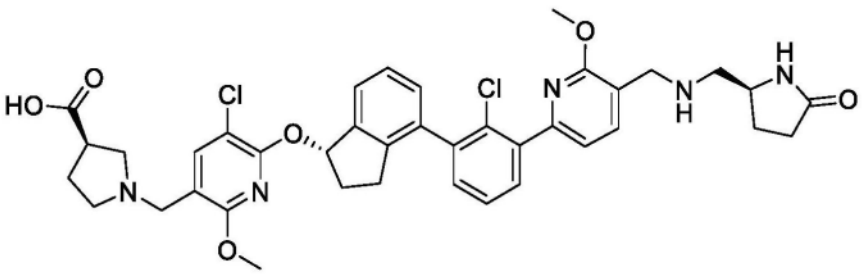
、



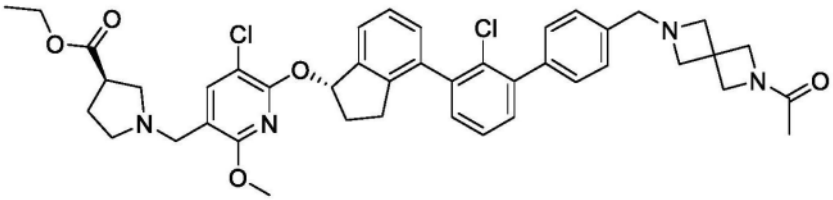
、



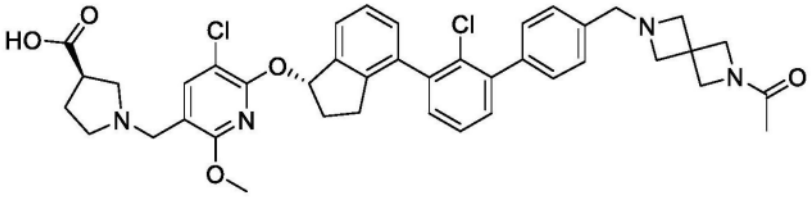
、



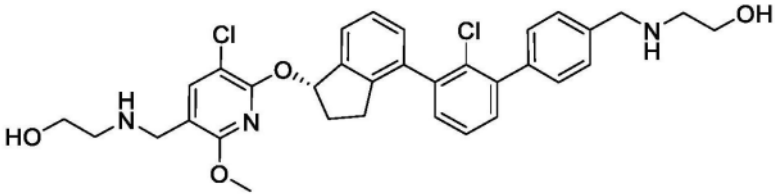
、



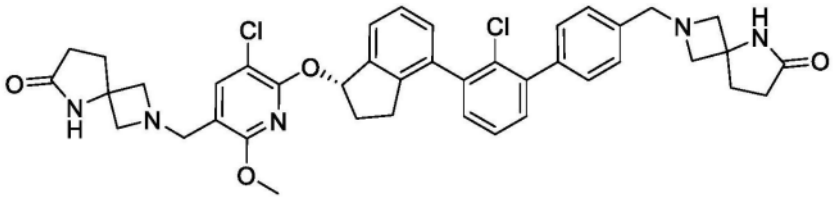
、



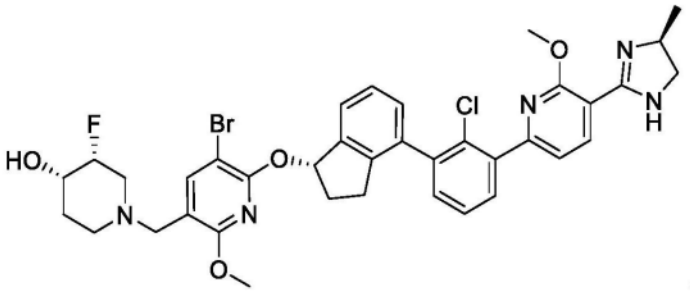
、



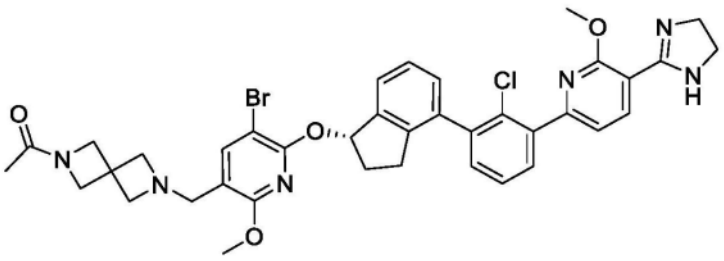
、



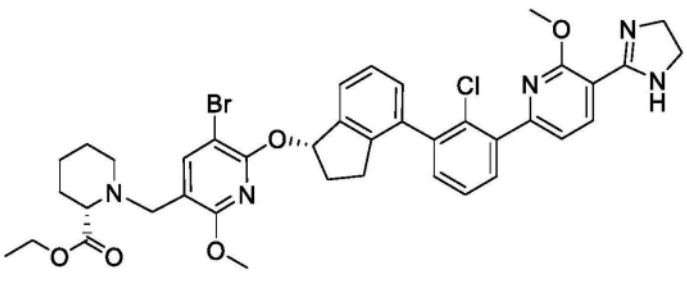
、



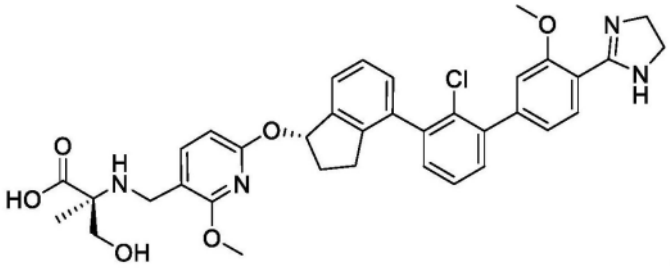
、



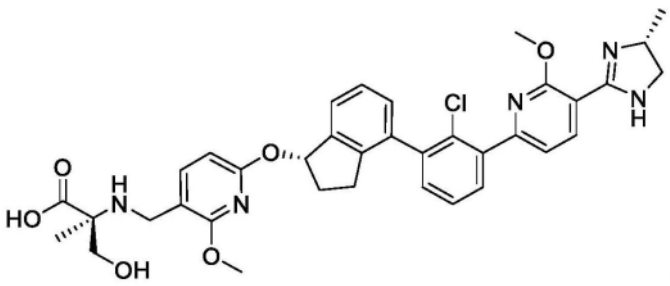
、



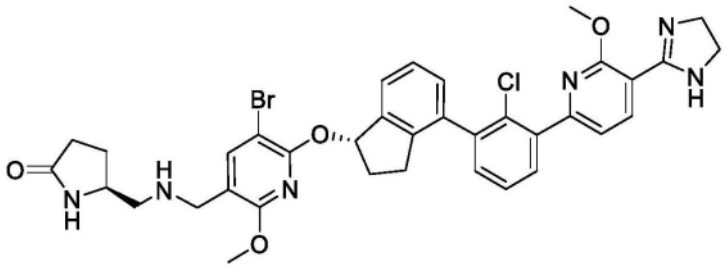
、



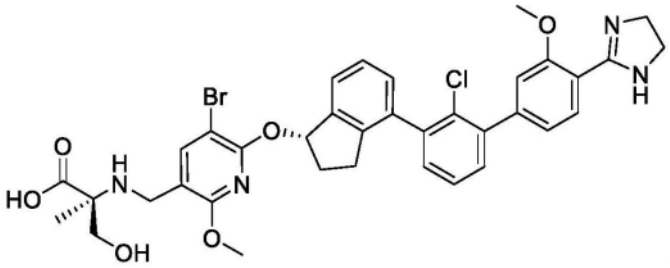
、



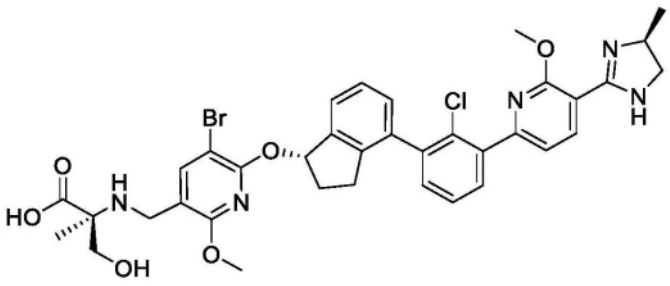
、



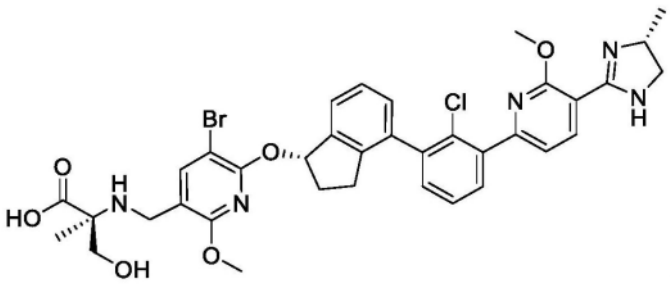
、



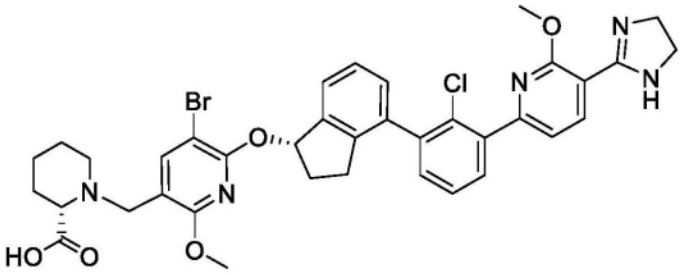
、



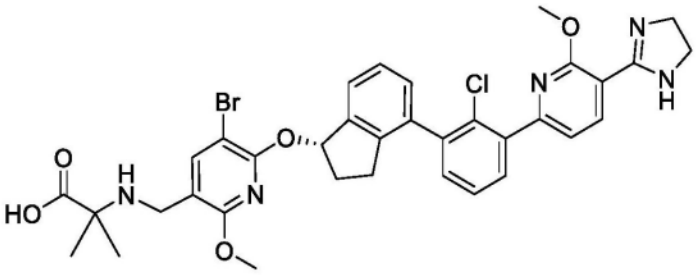
、



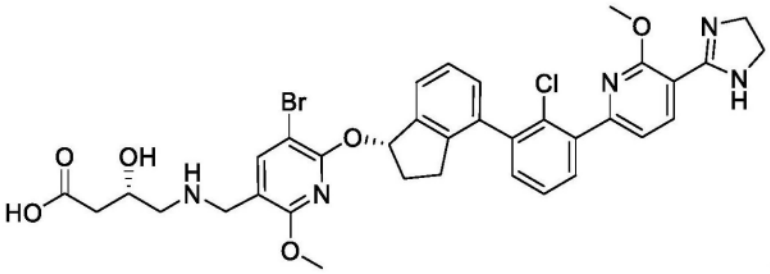
、



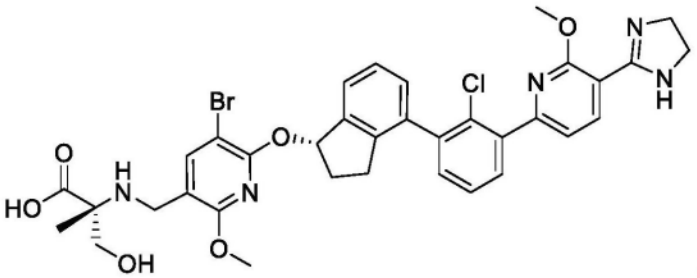
、



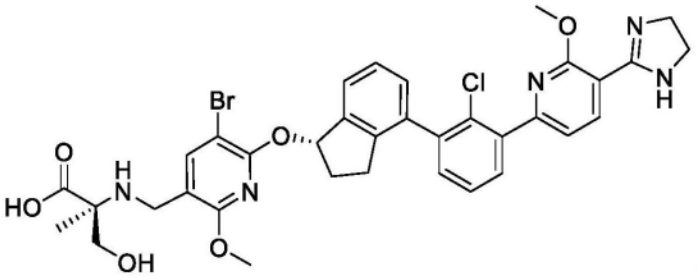
、



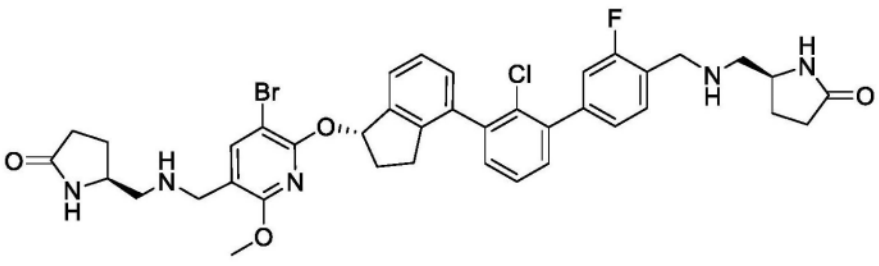
、



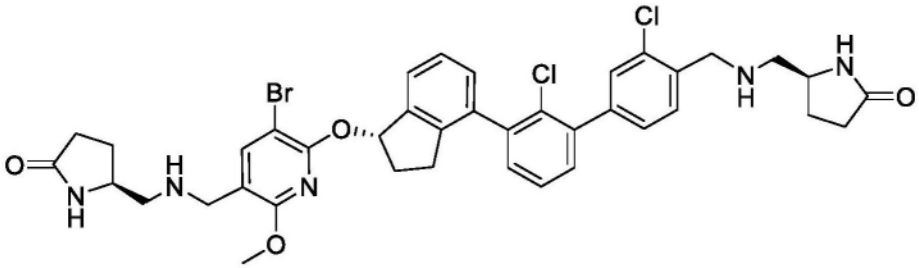
、

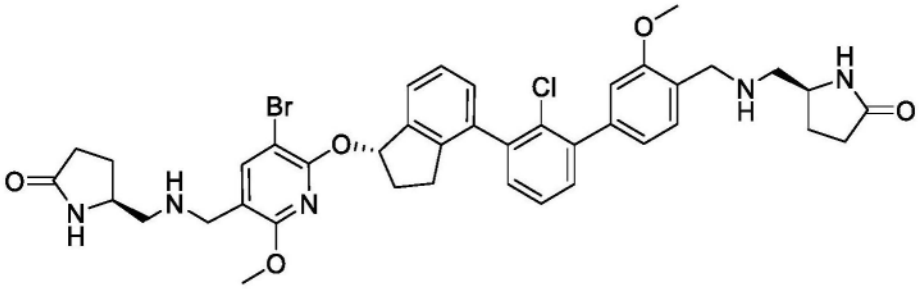


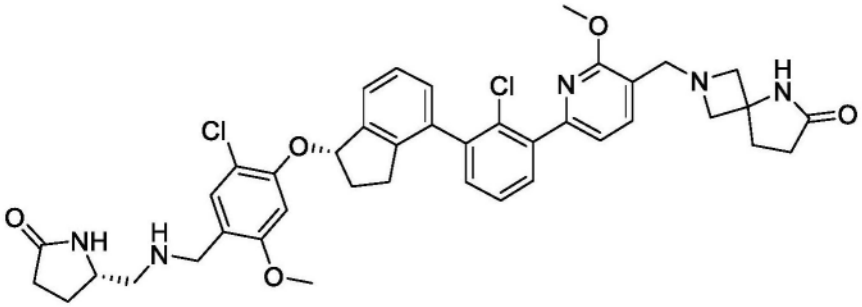
、

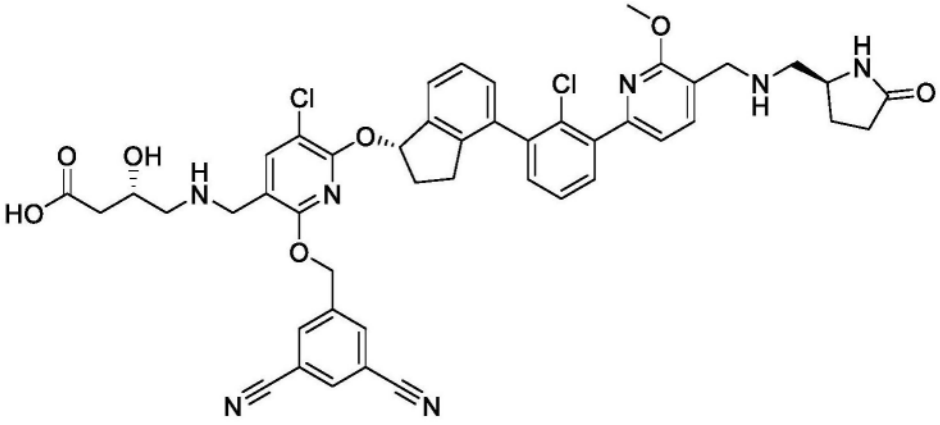


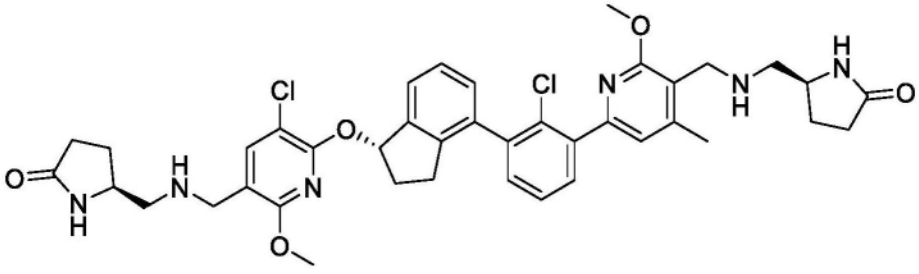
、

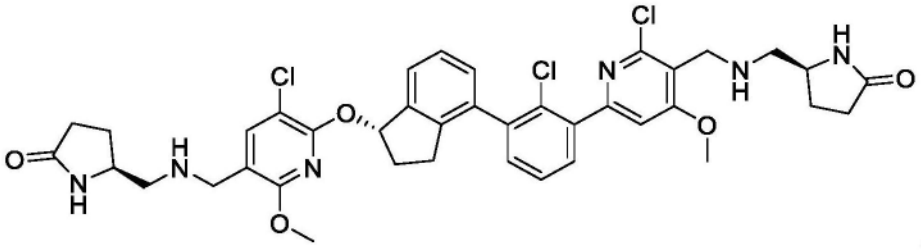




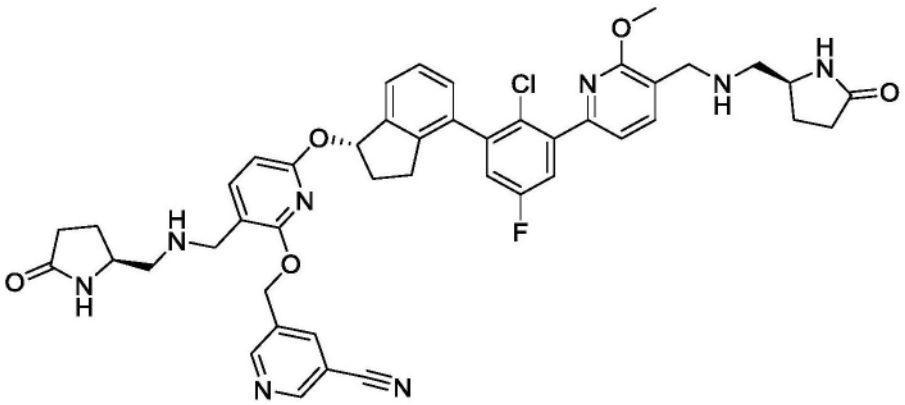








或



，

或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的患者中抑制PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用的药物中的用途。

4.根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的患者中通过抑制PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用治疗癌症的药物中的用途。

5.根据权利要求4所述的用途，其中所述癌症是胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食道癌、头颈癌、黑色素瘤、神经内分泌癌、中枢神经系统(CNS)癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或结肠癌。

6.根据权利要求4所述的用途，其中所述癌症是急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、瓦尔德斯特罗姆巨球蛋白血症(WM)、T细胞淋巴瘤或B细胞淋巴瘤。

7.根据权利要求4所述的用途，其中所述癌症是骨髓增生异常综合症(MDS)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

8.根据权利要求4所述的用途，其中所述癌症是小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤或弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

9.根据权利要求3或4所述的用途，其中根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐与选自:纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗(atezolizumab)、依匹单抗、化学疗法、放射疗法和切除疗法的至少一种另外的抗癌剂或疗法组合施用于有需要的患者。

10.根据权利要求9所述的用途，其中所述另外的抗癌剂或疗法是纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗或依匹单抗。

11.一种药物组合物，其包含根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

12.根据权利要求11所述的药物组合物,其进一步包含至少一种选自美罗华(rituxan)、阿霉素、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗和伊匹单抗的另外的抗癌剂或疗法,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

13.根据权利要求11所述的药物组合物,其进一步包含至少一种另外的抗癌剂,其中所述另外的抗癌剂是纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗或依匹单抗。

# PD-1/PD-L1抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请要求2017年4月20日提交的美国临时申请No.62/488,017以及2017年5月17日提交的美国临时申请No.62/507,678的权益,它们的全部内容通过引用并入本文。

## 技术领域

[0003] 本发明总体上涉及可用作PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用的抑制剂的化合物。本文提供化合物、包含此类化合物的组合物及其使用方法。

## 背景技术

[0004] 程序性死亡-1(CD279)是T细胞上的一种受体,已证实当该受体与其任一配体(程序性死亡-配体1(PD-L1,CD274,B7-H1)或PD-L2(CD273,B7-DC))结合时,抑制来自该T细胞受体的活化信号。当表达PD-1的T细胞接触表达其配体的细胞时,响应于抗原刺激的功能活性降低,所述功能活性包括增殖、细胞因子分泌和细胞毒性。PD-1/PD-配体相互作用在感染或肿瘤的消退过程中或形成自我耐受的过程中会下调免疫反应。慢性抗原刺激,例如在肿瘤疾病或慢性感染期间发生的刺激,会导致这样的T细胞:即表达升高水平的PD-1且就对慢性抗原的活性而言是不正常的。这被称为"T细胞耗竭"。B细胞也显示出PD-1/PD配体抑制和"耗竭"。

[0005] 已经证明,在许多系统中使用针对PD-L1的抗体阻断PD-1/PD-L1的连接可恢复和增强T细胞活化。患有晚期癌症的患者受益于使用PD-L1单克隆抗体的疗法。肿瘤和慢性感染的临床前动物模型已经证明,用单克隆抗体阻断PD-1/PD-L1通路可以增强免疫反应并导致肿瘤排斥或对感染的控制。借助于PD-1/PD-L1阻断的抗肿瘤免疫疗法可增强对多种组织学上不同的肿瘤的治疗性免疫反应。

[0006] 在慢性感染系统中,对PD-1/PD-L1相互作用的干扰还显示出增强的T细胞活性。小鼠的慢性淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒感染在阻断PD-L1的情形下还表现出改善的病毒清除率和恢复的免疫力。被HIV-1感染的人源化小鼠表现出增强的针对病毒血症和CD4+T细胞的病毒性耗尽的保护作用。通过PD-L1单克隆抗体阻断PD-1/PD-L1可以在体外恢复来自HIV患者、HCV患者或HBV的T细胞的抗原特异性功能。

[0007] 因此,期望获得阻断PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用的药剂。特别期望获得阻断或抑制PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用的小分子药剂。申请人已发现具有PD-1、PD-L1抑制剂活性或PD-1与PD-L1的相互作用的抑制剂的活性的小分子化合物,因此所述小分子化合物可用于治疗患有癌症的患者。

## 发明内容

[0008] 本发明提供式(I)的化合物:

[0009] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

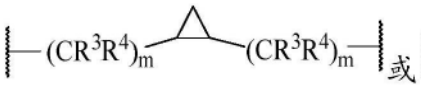
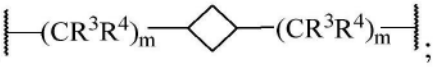
[0010] (I)

[0011] 其中：

[0012] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0013] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0014] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[0015] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[0016] 其中

[0017] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[0018] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基，

[0019] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；

[0020] 其中每个烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上氧化形成N-氧化物或在硫原子上氧化形成亚砜或砜；

[0021] 其中

[0022] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或；

[0023] 其中

[0024] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0025] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0026] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0027] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0028] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0029] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、-

$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0030] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0031] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-$；

[0032] 其中：

[0033] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0034] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0035] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0036] T独立地为H或$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0037] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0038] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0039] u为0、1、2、3或4；

[0040] z为0、1、2或3；

[0041] 其中$R^E$或$R^W$的每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0042] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0043] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0044] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0045] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0046] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地

选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0047] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0048] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0049] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0050] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0051] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0052] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0053] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0054] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0055] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0056] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0057] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0058] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0059] 本发明还提供式(I)的化合物：

[0060] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0061] (I)

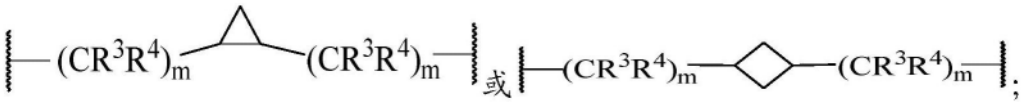
[0062] 其中：

[0063] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0064] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0065] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[0066] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、



；

[0067] 其中

[0068] 每个m独立地为1、2、3或4；

[0069] 条件是当$Ar^E$和$Ar^W$中的一个为任选地被取代的苯基，另一个为任选地被取代的苯基或任选地被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英，$L^E$和$L^W$中的一个为-$CH_2O$-、-$CH_2CH_2$-、-CHCH-和-C(O)N-时，则$L^E$和$L^W$中的另一个为键、-O-或式Ar-$CH_2O$-Q中的-$CH_2O$-；

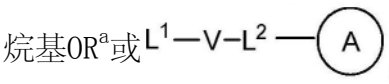
[0070] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基，

[0071] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0072] 其中每个烷基、烯基、炔基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0073] 其中

[0074] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或



；

[0075] 其中

[0076] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0077] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0078] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0079] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0080] 条件是$L^1$、V和$L^2$中的至少一个不是键；

[0081] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0082] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0083] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0084] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[0085] 其中：

[0086] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0087] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0088] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0089] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0090] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0091] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0092] u为0、1、2、3或4；

[0093] z为0、1、2或3；

[0094] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0095] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子，并且当$V^2$和$L^3$各自为键且p为0时，则要么(i)$L^E$和$L^W$两者都不是键，要么(ii)环B不是5,6-元稠合杂芳基，其中所述稠合杂芳基的5-元环与相应的$Q^E$或$Q^W$键合；

[0096] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0097] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0098] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0099] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0100] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0101] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0102] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0103] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0104] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0105] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0106] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0107] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0108] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0109] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0110] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0111] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0112] 本发明还提供式(I)的化合物：

[0113] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0114] (I)

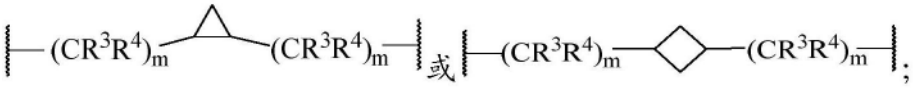
[0115] 其中：

[0116] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0117] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0118] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[0119] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基，



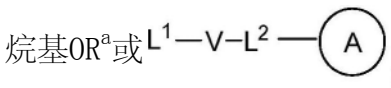

[0120] 其中每个m独立地为0、1、2、3或4；

[0121] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0122] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；

[0123] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$氰基烷基、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；进一步，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上氧化形成N-氧化物或在硫原子上氧化形成亚砜或砜；

[0124] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或




；

[0125] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0126] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0127] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0128] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0129] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0130] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、

$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0131] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0132] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$、或 $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\text{B}-(T)_z$；

[0133] 其中：

[0134] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0135] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0136] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0137] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0138] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0139] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0140] u为0、1、2、3或4；

[0141] z为0、1、2或3；

[0142] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0143] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0144] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0145] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0146] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0147] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-

$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0148] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子,且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0149] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0150] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0151] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0152] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0153] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0154] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0155] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0156] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0157] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0158] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0159] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂化物或互变异构体。

[0160] 在式(I)的实施方案中,$Ar^E$和$Ar^W$两者均为任选取代的双环环,其中两者均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在式(I)的一个实施方案中,$L^E$和$L^W$均为-O-。在

式(I)的一个实施方案中,$L^E$和$L^W$两者都是-Q-O-$CH_2$-Ar-。在式(I)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$,和$Q^W$各自为单环的,条件是至少两个为杂芳基,并且$R^E$和$R^W$两者均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在式(I)的一个实施方案中,至少一个L是键,并且$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在式(I)的一个实施方案中,发生以下中的至少一种:a)$Ar^E$和$Ar^W$两者均为任选取代的双环环,其中两者均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环;或者$L^E$和$L^W$两者均为-O-;b)$L^E$和$L^W$两者均为-Q-O-$CH_2$-Ar-;c)$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$和$Q^W$各自为单环的,条件是至少两个为杂芳基,并且$R^E$和$R^W$两者均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环;或者d)至少一个L是键,并且$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0161] 本发明提供了一种抑制PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用的方法,该方法包括向有需要的患者施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0162] 本发明提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的化合物式(I)或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0163] 一个实施方案提供了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体用于治疗患者中适于通过抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用来治疗的癌症或病症的用途,包括向所述有需要的患者施用所述式(I)的化合物。

[0164] 在一个实施方案中,提供了一种治疗癌症的方法,其中所述癌症是胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食道癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或结肠癌,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0165] 在一个实施方案中,提供了一种治疗患者中的适于通过抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用来治疗的癌症或病症的方法,所述癌症或病症选自胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食道癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、CNS癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌或结肠癌,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,并且进一步包括向有需要的患者施用选自以下的至少一种另外的抗癌剂或疗法:纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、依匹单抗、化学疗法、放射疗法和切除疗法。

[0166] 在一个实施方案中,提供了一种治疗HBV的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0167] 在一个实施方案中,提供了(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,其用于治疗患者中选自淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病的癌症或病症。可以治疗其他疾病或病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤、瓦尔德斯特罗姆巨球蛋白血症

(WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0168] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体与选自美罗华、阿霉素、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗和依匹单抗的至少一种另外的抗癌剂的组合。

[0169] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体与选自纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗和依匹单抗的至少一种另外的检查点抑制剂的组合。

[0170] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0171] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,以及至少一种另外的抗癌剂和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0172] 在一个实施方案中,本发明提供了药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,以及至少一种另外的适于治疗HBV感染的治疗剂和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0173] 在一个实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,所述试剂盒包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体,立体异构体的混合物或互变异构体,使用该化合物治疗由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介导的癌症或疾病或病症的标签和/或说明书。

[0174] 在一个实施方案中,本发明提供了一种试剂盒,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,至少一种另外的抗癌剂,使用化合物治疗由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相互作用介导的疾病或病症的标签和/或说明书。

[0175] 在一个实施方案中,本发明提供了制品,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;以及容器。在一个实施方案中,容器可以是小瓶、罐、安瓿、预装注射器或静脉注射袋。

[0176] 在一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物用于治疗的用途。

[0177] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

## 具体实施方式

[0178] 定义

[0179] 如本公开中所使用的,除非另外明确指出或者在使用它们的上下文中另外指出,否则以下词语和短语通常旨在具有如下所述的含义。

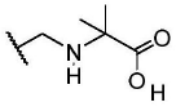
[0180] 以下描述阐述了示例性方法,参数等。然而,应当认识到,这样的描述并非旨在限制本发明的范围,而是作为对示例性实施例的描述而提供。

[0181] 如本说明书中所使用的,以下词语,短语和符号通常旨在具有以下阐述的含义,除非在使用它们的上下文中另有指示。

[0182] 不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)用于表示取代基的连接点。例如,-C(O)

$NH_2$通过碳原子连接。为方便起见,在化学基团的前端或末端加一个破折号即可;在不丢失其普通含义的情况下,化学基团可以带或不带一个或多个破折号来表示。除非化学或结构上有要求,否则化学基团的书写或命名顺序不会指示或暗示方向性。

[0183] 例如,如下所示的化学基团上的波浪线

[0184] 

[0185] 表示连接点,即表示该基团连接到另一个所描述的基团的断键。

[0186] 前缀“$C_{u-v}$”表示接下来的基团具有从u至v个碳原子。例如,“$C_{1-6}$烷基”表示该烷基具有1至6个碳原子。

[0187] 本文中对“约”某数值或参数的提及包括(并描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括所示出的量±10%。在其他实施方式中,术语“约”包括所示出的量±5%。在某些其他实施方案中,术语“约”包括所示出的量±1%。另外,术语“约X”包括对“X”的描述。同样,单数形式“一个(a)”和“该(the)”包括复数个提及物,除非上下文另外明确指出。因此,例如,对“化合物”的提及包括多种这样的化合物,而对“分析”的提及包括一种或多种分析以及本领域技术人员已知的其等同物。

[0188] 术语“取代的”是指指定原子或基团上的一个或多个氢原子被氢以外的一个或多个取代基取代,只要不超过指定原子的正常价态。一个或多个取代基包括但不限于、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤素、卤代烷基、杂烷基、杂芳基、杂环烷基、羟基、肼基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或它们的组合。本文旨在不包括通过定义无限地附加有进一步的取代基的取代基而获得的聚合物或类似的不确定结构(例如,取代的芳基,其具有自身被取代的芳基(其进一步被取代的杂环基等取代)所取代的取代的芳基)。除非另有说明,否则本文所述的化合物中最大连续取代数为三。例如,取代的芳基被两个其他取代的芳基连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,上述定义不旨在包括不允许的取代方式(例如,被5个氟取代的甲基或具有两个相邻的氧环原子的杂芳基基团)。这种不允许的取代方式是技术人员众所周知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可以描述本文定义的其他化学基团。例如,术语“取代的芳基”包括但不限于“烷基芳基”。除非另有说明,否则当基团被描述为任选地被取代时,该基团的任何取代基本身都是未取代的。

[0189] “取代的”基团还包括其中单价取代基与被取代的基团的单个原子键合(例如,形成支链)的实施方案,并且还包括其中取代基可以是与经取代的基团的两个相邻原子键合由此在经取代的基团上形成稠环的双价桥连基的实施方案。

[0190] “烷基”是指直链或支链的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即、$C_{1-20}$烷基)、1至8个碳原子(即、$C_{1-8}$烷基)、1至6个碳原子(即、$C_{1-6}$烷基)或1至4个碳原子(即、$C_{1-4}$烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳原子数的烷基残基以化学名称命名或由分子式确认时,可以涵盖具有该碳原子数的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即,$-(CH_2)_3CH_3$),仲丁基(即$-CH(CH_3)CH_2CH_3$),异丁基(即-

$CH_2CH(CH_3)_2$)和叔-丁基(即-$C(CH_3)_3$);“丙基”包括正丙基(即,-$(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即,-$CH(CH_3)_2$)。

[0191] “烯基”是指含有至少一个碳-碳双键并且具有2至20个碳原子(即,$C_{2-20}$烯基),2至8个碳原子(即,$C_{2-8}$烯基),2至6个碳原子(即$C_{2-6}$烯基)或2至4个碳原子(即$C_{2-4}$烯基)的脂族基团。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0192] “炔基”是指含有至少一个碳-碳三键并且具有2至20个碳原子(即,$C_{2-20}$炔基)、2至8个碳原子(即,$C_{2-8}$炔基)、2至6个碳原子(即$C_{2-6}$炔基)或2至4个碳原子(即$C_{2-4}$炔基)的脂族基团。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0193] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”或“-O-烷基”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧、,正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0194] “卤代烷氧基”是指如上所定义的烷氧基,其中一个或多个氢原子被卤素取代。

[0195] “氨基”是指基团-$NR^yR^z$,其中$R^y$和$R^z$独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中的每一种都可以被任选地取代。

[0196] 术语“芳基”是指具有单环(例如单环)或多个环(例如双环或三环)的单价或双价芳族碳环基团,所述多个环包括稠合的环系统,其中一个或多个稠合环是完全或部分不饱和的。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即,$C_{6-20}$芳基)、6至12个碳环原子(即,$C_{6-12}$芳基)或6至10个碳环原子(即,$C_{6-10}$芳基)。本文所用的芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、芴基、茚满基、四氢indanuyl和薁基。然而,芳基不以任何方式包含以下定义的杂芳基或与以下定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基环稠合,则所得的环体系为杂芳基。单价或双价基团的分类表明芳基是使链终止的(单价)还是位于链内的(双价)。以上定义不排除芳基上的另外的取代基。例如,如本文所用,“A-芳基-B”中的芳基为双价的,而“A-B-芳基”中的芳基为单价的,尽管每个芳基上可存在另外的取代基。

[0197] 术语“烷基亚磺酰基”是指基团-SO-烷基,其中烷基如上所定义,并且包括包括如上所定义的任选取代的的烷基。

[0198] 术语“烷基磺酰基”是指基团-$SO_2$-烷基,其中烷基如上所定义,并且包括如上所定义的任选取代的的烷基。

[0199] “环烷基”是指具有单个环或多个环的饱和或部分饱和的环状烷基,所述单个环或多个环包括稠环,桥环和螺环体系。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即,$C_{3-20}$环烷基)、3至12个环碳原子(即,$C_{3-12}$环烷基)、3至10个环碳原子(即,$C_{3-10}$环烷基)、3至8个环碳原子(即,$C_{3-8}$环烷基)或3至6个环碳原子(即,$C_{3-6}$环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环已基。

[0200] 如本文所用,术语“环烯基”是指具有至少一个双键的非芳族碳环基团。

[0201] “氰基烷基”是指被氰基(CN)取代的烷基。

[0202] “卤素”或“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代。

[0203] 术语“卤代烷基”是指具有烷基所示碳原子的单价或双价基团,其中一个或多个氢原子已被卤素取代。卤代烷基的实例包括-$CH_2F$、-$CHF_2$、-$CF_3$、-$CH_2CF_3$、-$CHFCH_2F$、-$CF_2$-、-CHF-等。类似地,术语“卤代烷氧基”,例如-O-$C_{1-3}$卤代烷基,是指其中烷基的一个或多个氢原子已被卤素取代的烷氧基。卤代烷氧基的实例包括-$OCH_2F$、-$OCHF_2$、-$OCF_3$、-$OCH_2CF_3$、-

OCHFCH$_2$F等。本领域技术人员知道,类似的定义适用于上述烯基和炔基类似物(例如,C$_{2-4}$卤代烯基,-O-C$_{2-4}$卤代炔基)。

[0204] “杂烷基”是指其中一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立地被相同或不同的杂原子基团代替的烷基。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的直链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子基团代替。杂原子基团包括但不限于-NR-、-O-、-S-、-SO-、-SO$_2$-等,其中R是H、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环烷基,它们各自可以任选地被取代。杂烷基的实例包括-OCH$_3$、-CH$_2$OCH$_3$、-SCH$_3$、-CH$_2$SCH$_3$、-NRCH$_3$和-CH$_2$NRCH$_3$,其中R是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基,它们各自可以任选地被取代。本文所用的杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子、或1至4个碳原子;1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0205] “杂芳基”是指具有一个环,多个环或多个稠合环,且一个或多个环杂原子独立地选自氮,氧和硫的单价或双价芳族基团。该术语包括稠环系统,其中一个或多个稠环是完全或部分不饱和的。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即,C$_{1-20}$杂芳基),3至12个环碳原子(即,C$_{3-12}$杂芳基)或3至8个碳环原子(即,C$_{3-8}$杂芳基);1至5个杂原子,1至4个杂原子,1至3个环杂原子,1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮,氧和硫。杂芳基的非限制性实例包括嘧啶基、噁吟基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基、苯并二噁烷基、吲哚啉基和吡唑基。单价或双价的分类表明杂芳基是使链终止(一价)还是位于链内(二价)。以上定义不排除杂芳基上的另外的取代基。例如,“A-杂芳基-B”中的杂芳基是双价的,而“A-B杂芳基”中的杂芳基是单价的,尽管每个杂芳基上可以存在另外的取代基。杂芳基不包含如上定义的芳基或不与如上定义的芳基重叠。

[0206] “杂环烷基”是指具有一个或多个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子的饱和或不饱和环状烷基。杂环烷基可以是单环或多环,其中多个环可以是稠合,桥连或螺环的。如本文所用,杂环烷基具有2至20个环碳原子(即,C$_{2-20}$杂环烷基)、2至12个环碳原子(即,C$_{2-12}$杂环烷基),2至10个环碳原子(即,C$_{2-10}$杂环烷基),2至8个环碳原子(即C$_{2-8}$杂环烷基),3至12个环碳原子(即C$_{3-12}$杂环烷基),3至8个环碳原子(即C$_{3-8}$杂环烷基)或3至6环碳原子(即,C$_{3-6}$杂环烷基);具有1至5个环杂原子,1至4个环杂原子,1至3个环杂原子,1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧。杂环烷基的实例包括吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,氧杂环丁烷基,二氧戊环基,氮杂环丁烷基和吗啉基。如本文所用,术语“桥连的杂环烷基”是指在杂环烷基的两个不相邻的原子处与具有至少一个杂原子(其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫)的一个或多个(例如1或2)四元-至十元-环部分连接的四元-至十元-环部分,。如本文所用,桥接的杂环烷基包括双环和三环体系。在本文中还使用术语“螺杂环烷基”,其是指这样的环体系,其中三元-至十元-杂环烷基具有一个或多个另外的环,其中所述一个或多个另外的环为三元-至十元-环烷基或三元-至十元-杂环烷基,其中所述一个或多个另外的环的一个原子也是所述三元-至十元-杂环烷基的原子。螺杂环烷基的实例包括双环和三环体系,例如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基,2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧-1-氮杂螺[3.3]庚基。

[0207] 术语“杂环基”,“杂环”或“杂环的”是指具有一个或多个稠环(所述稠环在环内具有3至12个碳原子,1至6个杂原子或1至4个杂原子,所述杂原子选自氮,硫,磷和/或氧)的单价或双价饱和或不饱和基团。当该基团不终止该分子时,它是双价基团并且被解释为亚杂

环基或亚杂环基。

[0208] 示例性的“杂环基”基团包括但不限于吡咯烷-2-酮、氮杂环丁烷、哌啶、吡咯烷、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、吗啉、哌嗪-2-酮,2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.4]辛-7-酮、2,5-二氮杂螺[3.4]辛-6-酮、2,7-二氮杂螺[4.4]壬-3-酮、2,9-二氮杂螺[5.5]十一-1-酮、1,7-二氮杂螺[3.5]壬-2-酮、2,8-二氮杂螺[4.5]癸-3-酮、哌嗪、2-氮杂螺[3.3]庚烷和2-氮杂双环[2.2.2]辛烷。

[0209] 术语“杂环基”包括杂环烯基(即,具有至少一个双键的杂环基),桥联的杂环基,稠合的杂环基和螺杂环基。杂环基可以是单环或多环,其中多个环可以是稠合,桥接或螺环的。包含至少一个杂原子的任何非芳族环均被视为是杂环基,不考虑连接方式(即可以通过碳原子或杂原子键合)。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,该环可以稠合至芳基或杂芳基环,不考虑与分子的其余部分的连接方式。杂环基可包含一个或多个氧代和/或硫代(thioxo)基团。

[0210] “酰基”是指基团-C(=O)R,其中R是氢、烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,它们各自可以任选地被取代。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0211] 术语“N-烷基化的”是指单取代胺、二取代胺基团或三取代胺基团的一个氢原子被烷基取代。当烷基化在三取代胺基团上时,会生成alkonium盐,即在氮原子上生成正电荷。N-烷基化通常与环氮原子上的烷基取代有关。

[0212] 术语“氧代”是指基团=O。

[0213] 术语“羧基”是指基团-C(O)-OH。

[0214] 术语“酯”或“羧基酯”是指基团-C(O)OR、其中R是烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,它们各自可以任选地进一步被例如烷基、烷氧基、卤素、$CF_3$、氨基、取代的氨基、氰基或-$SO_nR^f$(其中$R^f$为烷基、芳基或杂芳基,n为0、1或2)取代。

[0215] 术语“取代的氨基”是指基团-NRR,其中每个R独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,它们各自可以任选地被取代,或为如本文所述或所列举的基团,或其中两个R连接在一起以形成如本文所述或所列举的杂环基(例如吗啉代),其也可以任选地被取代。

[0216] 术语“酰胺基”是指基团-C(O)NRR,其中每个R独立地是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,它们各自可以任选地被取代,或为如本文所述或所列举的基团,或其中两个R连接在一起以形成如本文所述或所列举的杂环基(例如吗啉代),其也可以任选地被取代。

[0217] 术语“亚砜”是指基团-SOR,其中R是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,它们各自可以任选地被取代。

[0218] 术语“砜”是指基团-$SO_2$R,其中R是烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,它们各自可以任选地被取代。

[0219] 如本文所用,术语“烷基环烷基”,“烷基芳基”,“烷基杂芳基”和“烷基杂环基”是指经由烷基部分与分子的其余部分结合的环烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中术语“烷基”,“环烷基”,“芳基”,“杂芳基”和“杂环基”如本文所定义。示例性的烷基芳基基团包括苄基、苯乙基等。

[0220] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况以及所述事件或情况没有发生的情况。

[0221] 可以使用某些常用的化学别名。例如,诸如二价“烷基”,二价“芳基”等的二价基团也可以分别称为“亚烷基”或“亚烷基(alkylenyl)”,“亚芳基”或“亚芳基(arylenyl)”。另外,除非另有明确说明,否则在本文中将基团的组合称为一个部分,例如芳基烷基时,最后提及的基团包含使所述部分连接至分子的剩余部分的原子。

[0222] 当一个基团由一个键表示时,多个相邻的基团,无论相同还是不同,当用键表示时,都构成一个单键。例如,如果$L^1$,$V^1$和$L^2$中的每一个都是键,则基团“-$L^1$-$V^1$-$L^2$-”构成单键。

[0223] 当在本文中将给定的基团(部分)描述为与第二基团连接并且连接的位置不明确时,给定的基团在给定基团的任何可用位置处连接或连接至第二基团的任何可用的位置。例如,其中连接位置不明确的“烷基取代的苯基”可以使烷基的任何可用位置连接至苯基的任何可用位置。就这一点而言,“可用位置”是该基团该位置的氢可以被取代基代替的位置。

[0224] 可以理解的是,在以上定义的所有取代基中,通过定义本身具有其他取代基的取代基而得到的聚合物(例如,具有取代的芳基作为取代基的芳基,所述取代基本身被取代的芳基取代)意在不包含在本文中。不论取代基是相同还是不同,不包括无限数量的取代基。在这种情况下,这种取代基的最大数目为三个。因此,上述定义中的每一个均受到如下限制:例如,取代的芳基基团限于-取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0225] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。异构体包括立体异构体、对映异构体和非对映异构体。

[0226] “立体异构体”是仅原子在空间中排列方式不同的异构体。

[0227] “对映异构体”是彼此为互不重叠的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。适当时,术语“(±)”用于表示外消旋混合物。

[0228] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但彼此不为镜像的立体异构体。

[0229] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心,并且可以作为外消旋混合物或作为单独的对映异构体或非对映异构体产生。给定式的任何给定化合物中存在的立体异构体的数量取决于存在的不对称中心的数量(可能存在$2^n$种立体异构体,其中n是不对称中心的数量)。各种立体异构体可通过在合成的某个适当阶段拆分中间体的外消旋或非外消旋混合物或通过常规方法拆分化合物而获得。各种立体异构体(包括各种对映异构体和非对映异构体)以及立体异构体的外消旋和非外消旋混合物均涵盖在本发明的范围内,除非另外特别指出,否则这些均旨在由本说明书的结构来描绘。

[0230] 绝对立体化学是根据Cahn Ingold Prelog R S系统指定的。当化合物为纯对映异构体时,每个手性碳的立体化学可由R或S来指定。其绝对构型未知的经拆分的化合物可根据其使钠D线波长下的偏振光的平面旋转的方向(右旋或左旋)命名为(+)或(-)。

[0231] 一些化合物以互变异构体的形式存在。互变异构体彼此平衡。例如,含酰胺的化合物可以与亚胺酸互变异构体平衡存在。不管显示出哪种互变异构体,并且不管互变异构体之间平衡的性质如何,本领域普通技术人员都将化合物理解为既包含酰胺互变异构体又包括亚胺酸互变异构体。因此,含酰胺的化合物应被理解为包括其亚胺酸互变异构体。同样,含亚胺酸的化合物应被理解为包括其酰胺互变异构体。

[0232] 术语“多晶型物”是指结晶化合物的不同晶体结构。不同的多晶型物可能是由于晶体堆垛方面的差异(堆垛多晶型)或同一分子的不同构象异构体之间在堆垛方面的不同(构

象多晶型)引起的。

[0233] 术语“溶剂化物”是指通过将式(I)或本文公开的任何其他式的化合物与溶剂结合而形成的络合物。

[0234] 术语“水合物”是指通过使式(I)的化合物或本文公开的任何式的化合物与水的结合形成的络合物。

[0235] 术语“前药”是指式(I)的化合物或本文公开的式(I)的衍生物,其包括在体内可以转化和/或与分子的剩余部分分离从而提供活性药物的化学基团。式(I)化合物的前药的药学上可接受的盐或其生物活性代谢物也在本发明的范围内。

[0236] 本文给出的任何式或结构,包括式(I)或本文公开的任何式,旨在代表化合物的未标记形式以及同位素标记形式。同位素标记的化合物具有本文给出的式所描述的结构,不同之处在于一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的同位素取代。可掺入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如但不限于$^{2}H$(氘,D)、$^{3}H$(氚)、$^{11}C$、$^{13}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}F$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{36}Cl$和$^{125}I$。本发明的各种同位素标记的化合物,例如其中掺入有放射性同位素如$^{3}H$,$^{13}C$和$^{14}C$的那些,在本发明的范围内。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定或用于患者的治疗。本发明的化合物的此类同位素标记类似物也可用于治疗本文公开的疾病,因为与相同化合物的未标记形式相比,它们可提供改善的药代动力学和/或药效学性质。本文化合物的此类同位素水平形式或类似物在本发明的范围内。本领域技术人员能够按照用于以同位素标记化合物或化合物方面的方法制备和使用这类同位素标记的形式,以得到本文公开的化合物的同位素标记或放射性标记的类似物。

[0237] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物学效力和性质的盐,其在生物学上或其他方面上是所期望的。药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱制备。仅作为示例,衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐,例如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、二取代的环烷基胺、三取代环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代环烯基胺、二取代环烯基胺、三取代环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环胺、二杂环胺、三杂环胺、混合的二胺和三胺,其中胺上的至少两个取代基是不同的且选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基、杂环等。还包括其中两个或三个取代基与氨基氮一起形成杂环或杂芳基的胺。胺具有一般结构$N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$,其中单取代的胺在氮上的三个取代基($R^{30}$,$R^{31}$和$R^{32}$)中的两个为氢,二取代的胺在氮上的三个取代基($R^{30}$,$R^{31}$和$R^{32}$)之一为氢,而三取代的胺在氮上的三个取代基($R^{30}$,$R^{31}$和$R^{32}$)都不为氢。$R^{30}$,$R^{31}$和$R^{32}$选自多种取代基,例如氢,任选取代的烷基、芳基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环基等。

[0238] 仅作为示例,合适的胺的具体实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、胼苯胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、氨基葡萄糖、N-烷基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、

吗啉、N-乙基哌啶等。

[0239] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0240] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何的和所有的溶剂、分散介质、包衣、抗细菌剂和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等。将此类介质和试剂用于药物活性物质是本领域众所周知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,或除非本文另有说明,否则涵盖其在治疗性组合物中的使用。补充活性成分也可以掺入组合物中。

[0241] 术语“抗癌剂”是对恶性或癌性疾病有效的任何药物。有效性可能意味着抑制、部分或全部缓解、寿命延长、生活质量改善或治愈。抗癌剂有几种主要类别,包括本文公开的或本领域技术人员已知的化学组合物,例如PD-1、PD-L1、PD-1/PD-L1相互作用抑制剂,烷基化剂,抗代谢物,天然产物和激素。

[0242] 如本文所用,术语“另外的抗癌剂”是指除根据本文公开的式(I)的化合物之外的第二、第三、第四、第五抗癌剂等的使用或组合。

[0243] 术语“抗癌疗法”是指任何当前已知的用于治疗癌症的治疗性方法。

[0244] 术语“阻断剂”或“检查点抑制剂”是抑制PD-1,PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用的免疫肿瘤剂。

[0245] 术语“治疗”是指出于以下目向患有或易感本文公开的病症或疾病的个体(例如人)施用根据本发明的一种或多种化合物:1)预防或保护个体免于疾病或病症,即使不形成临床症状;2)抑制疾病或病症,即阻止或抑制临床症状的发展;或3)缓解疾病或病症,即引起临床症状的消退。在一些实施方案中,术语“治疗”是指减轻疾病或病症或引起临床症状的消退。

[0246] 如本文所用,术语“预防”是指对有需要的患者的预防性治疗。预防性治疗可以通过向有患病风险中的个体提供适当剂量的治疗剂从而基本上避免疾病的发作来实现。基因突变的存在或具有突变的易感性可能不会改变。然而,本文所用的预防性治疗(预防)具有避免/改善由这种基因突变或易感性引起的疾病的症状或临床后果的潜力。

[0247] 本领域普通技术人员将理解,在人类医学中,并非总是可以将“预防”和“抑制”区分开来,因为最终的诱发事件或事件可能是未知的,隐藏的,或者直到所述一个或多个事件发生之后才弄清患者的状况。因此,如本文所用,术语“预防”旨在作为“治疗”的要素,以涵盖如本文所定义的“预防”和“抑制”。如本文所用,术语“保护”旨在包括“预防”。

[0248] 术语“患者”通常是指“哺乳动物”,其包括但不限于人、猴子、兔子、小鼠、家畜(例如狗和猫)、农场动物(例如牛,马或猪)和实验动物。在一些实施方案中,术语患者是指需要本文所定义的治疗的人。

[0249] 化合物

[0250] 本文提供了充当PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂和/或PD-1/PD-L1相互作用抑制剂的化合物,使用该化合物的方法以及包含该化合物的组合物,所述化合物任选地与一种或多种另外的抗癌剂或疗法组合。在本文讨论的所有实施方案中,如果基团或变量的出现多于一

次,则该基团或变量独立地选自接下来的列表。进一步预期涉及化合物的所有实施方案包括任何其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂化物、前药或互变异构体。

[0251] 本发明提供式(I)的化合物:

[0252] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

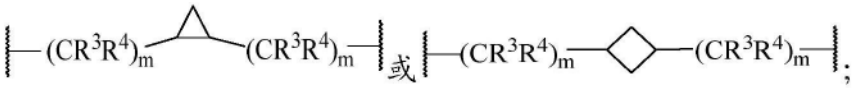
[0253] (I)

[0254] 其中:

[0255] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0256] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;

[0257] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代;

[0258] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  ;

[0259] 其中

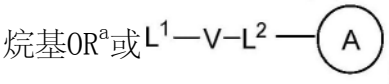
[0260] 每个m独立地为0、1、2、3或4;

[0261] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基,

[0262] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代;

[0263] 其中每个烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜;

[0264] 其中

[0265] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[0266] 其中

[0267] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[0268] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

[0269] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0270] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0271] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0272] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0273] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0274] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-$；

[0275] 其中：

[0276] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0277] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0278] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0279] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0280] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0281] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0282] u为0、1、2、3或4；

[0283] z为0、1、2或3；

[0284] 其中$R^E$或$R^W$的每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0285] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0286] $R^1$独立地选自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0287] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自$-OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$和$-C_{1-6}$烷基

$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0288] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$和-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[0289] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$和$-NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0290] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、$-C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0291] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[0292] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[0293] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0294] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0295] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^f$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^f$、$-C(O)OR^f$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^f$、$-NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$-C(O)NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、$-SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、$-C(O)NR^fSO_2R^g$和$-NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0296] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0297] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0298] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$-C(O)NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0299] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0300] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0301] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0302] 本发明进一步提供式(I)的化合物：

[0303] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0304] (I)

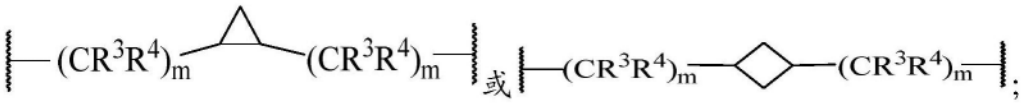
[0305] 其中：

[0306] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0307] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0308] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[0309] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、



[0310] 其中

[0311] 每个m独立地为1、2、3或4；

[0312] 条件是当$Ar^E$和$Ar^W$中的一个为任选地被取代的苯基，另一个为任选地被取代的苯基或任选地被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英，且$L^E$和$L^W$中的一个为-$CH_2O$-、-$CH_2CH_2$-、-CHCH-和-C(O)N-时，则$L^E$和$L^W$中的另一个为键、-O-或式Ar-$CH_2O$-Q中的-$CH_2O$-；

[0313] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基，

[0314] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0315] 其中每个烷基、烯基、炔基，任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0316] 其中

[0317] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或；

[0318] 其中

[0319] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0320] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0321] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

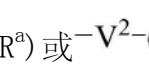
[0322] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0323] 条件是$L^1$、V和$L^2$中的至少一个不是键；

[0324] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0325] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0326] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0327] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-$  ；

[0328] 其中：

[0329] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0330] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0331] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0332] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$、$(CH_2)_qOR^a$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0333] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0334] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0335] u为0、1、2、3或4；

[0336] z为0、1、2或3；

[0337] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0338] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子，并且当$V^2$和$L^3$各自为键且p为0时，要么(i)$L^E$和$L^W$两者都不是键，要么(ii)环B不是5,6-元稠合杂芳基，其中所述稠合杂芳基的5-元环与相应的$Q^E$或$Q^W$键合；

[0339] $R^1$独立地选自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0340] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-

$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0341] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0342] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0343] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0344] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0345] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0346] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0347] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0348] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0349] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0350] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0351] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0352] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0353] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0354] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0355] 本发明进一步提供式(I)的化合物：

[0356] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

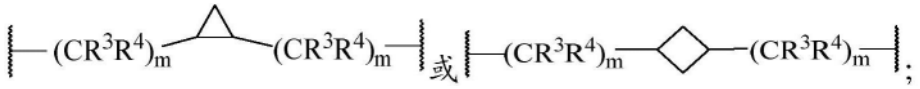
[0357] (I)

[0358] 其中：

[0359] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0360] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0361] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

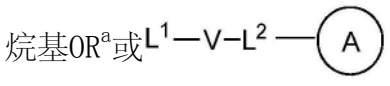
[0362] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$S$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$$(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_m$C(O)$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$C(O)$NR^3$$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$C(O)$(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基，  ；

[0363] 其中每个m独立地为0、1、2、3或4；

[0364] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0365] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；

[0366] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$氰基烷基、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；进一步地，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜；

[0367] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0368] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0369] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0370] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基

取代；

[0371] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0372] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0373] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0374] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0375] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$、或 $-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-$  $-(T)_z$；

[0376] 其中：

[0377] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0378] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0379] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0380] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0381] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0382] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0383] u为0、1、2、3或4；

[0384] z为0、1、2或3；

[0385] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0386] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0387] $R^1$独立地选自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0388] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自$-OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$和$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0389] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0390] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0391] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0392] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0393] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0394] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0395] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0396] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0397] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0398] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0399] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0400] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0401] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷

基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0402] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂化物或互变异构体。

[0403] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物:

[0404] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0405] (I)

[0406] 其中：

[0407] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0408] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0409] 其中每个烷基和环烷基任选地被1-4个独立地选自$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代。

[0410] 在一个实施方案中,$Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0411] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、-$OR^a$、CN、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基和-$OC_{1-6}$烷基的基团取代；

[0412] 其中每个烷基任选地被1-4个独立地选自$OR^a$、卤素或氰基的基团取代。

[0413] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自独立地选自苯基、吡啶基、茚基和吲哚啉基；

[0414] 其中每个苯基、吡啶基、茚基和吲哚啉基任选地被1-2个独立地选自卤素、氰基、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基和-$C_{1-6}$氰基烷基的基团取代。

[0415] 在一个实施方案中,$Ar^W$与$Ar^E$相同,并且选自苯基、吡啶基、茚基和吲哚啉基；

[0416] 其中每个苯基、吡啶基、茚基和吲哚啉基任选地被1-3个独立地选自卤素、氰基、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基和-$C_{1-6}$氰基烷基的基团取代。

[0417] 在一个实施方案中,基团$Ar^W$选自苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲唑基、吲哚啉基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、噻唑基和噻吩基。在另一个实施方案中,基团$Ar^W$选自苯基、吡啶基、茚基、吲哚啉基、喹啉基和苯并咪唑啉基。

[0418] 在一个实施方案中,基团$Ar^E$选自苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲唑基、吲哚啉基、喹啉基、喹唑啉基、苯并咪唑啉基、苯并噻唑基、噻唑基和噻吩基。在另一个实施方案中,基团$Ar^E$选自苯基、吡啶基、茚基、吲哚啉基、喹啉基和苯并咪唑啉基。

[0419] 在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$是相同的。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$是相同的并且具有相同的取代基。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是苯基,各自任选地被甲基取代。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是苯基,各自任选地被氯取代。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是茚基,各自任选地被甲基取代。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是吲哚啉基,各自任选地被甲基取代。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是苯并咪唑基,各自任选地被甲基取代。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是吲哚基。在一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$两者都是吲哚基,各自任选地被甲基取代。在本发明的另一个实施方案中,基团$Ar^W$和$Ar^E$是不同的,它们独立地选自苯基、茚基、噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基和吲哚啉基。

[0420] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$上任选的取代基独立地选自卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-3}$

卤代烷基、$C_{2-5}$炔基和-O-$C_{1-6}$烷基。

[0421] 在一个实施方案中，$Ar^E$与$Ar^W$相同，并且各自任选地被1-2个独立地选自甲基、氯代、溴代、CN、-$OCF_3$、$CF_3$、$CH_2CF_3$和乙基的基团取代。

[0422] 在一个实施方案中，$Ar^E$不同于$Ar^W$，各自任选地被1-2个独立地选自甲基、氯代、溴代、CN、-$OCF_3$、$CF_3$、$CH_2CF_3$和乙基的基团取代。

[0423] 在一个实施方案中，$Ar^W$为吲哚啉基，$Ar^E$为吲哚啉基，各自任选地被1-2个独立地选自甲基、乙基、甲氧基、氯代和$CF_3$的基团取代。

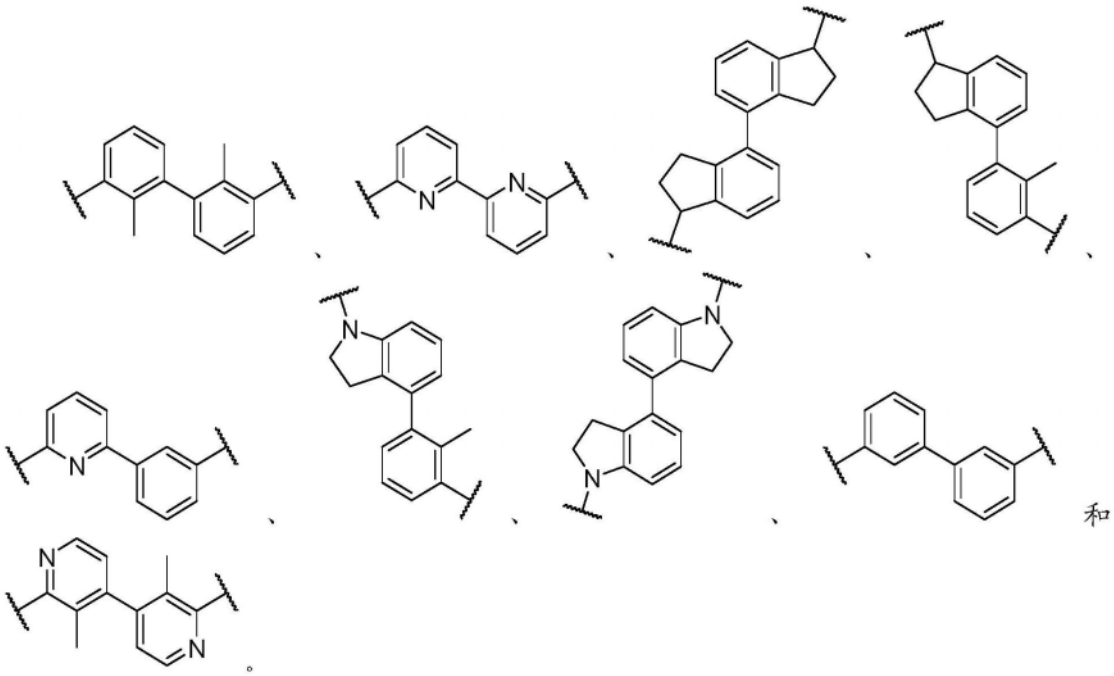
[0424] 在一个实施方案中，$Ar^W$为苯基，$Ar^E$为苯基，各自任选地被1-2个独立地选自甲基、乙基、甲氧基、氯代和$CF_3$的基团取代。

[0425] 在本发明的另一个实施方案中，$Ar^W$和$Ar^E$上任选的取代基独立地选自CN、Cl、F、-$OCF_3$、-O-$CH_3$、$CH_3$和$C_2H_5$。

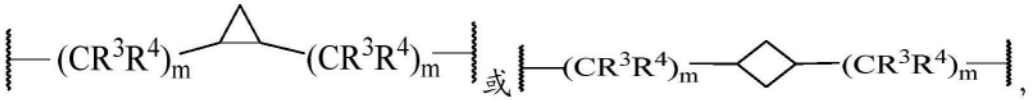
[0426] 在本发明的另一个实施方案中，$Ar^W$和$Ar^E$上任选的取代基独立地选自CN、Cl、F、-$OCF_3$、-$OCH_3$、-$CH_3$和-$C_2H_5$。

[0427] 在本发明的另一个实施方案中，$Ar^W$和$Ar^E$上任选的取代基为$CH_3$。

[0428] 在一个实施方案中，本发明提供了式(I)的化合物，其中基团-$Ar^W$-$Ar^E$-选自：

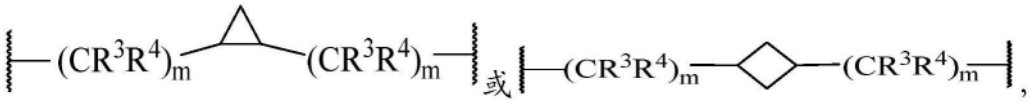
[0429] 

[0430] 其中每个环任选地被1或2个独立地选自卤素、氰基、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-3}$卤代烷基、-$OC_{1-6}$烷基和-$OC_{1-3}$卤代烷基的基团取代。

[0431] 在一个实施方案中，$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$N$R^3$$(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  ，

[0432] 其中每个m独立地为0、1、2、3或4。

[0433] 在一个实施方案中，$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$O$(CR^3R^4)_m$-、-C

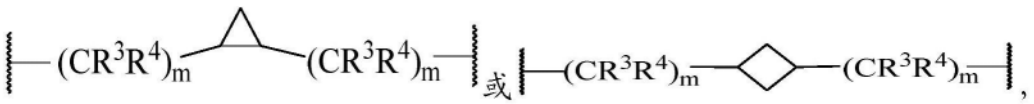
(0)-、  ,

[0434] 其中

[0435] 每个m独立地为0、1、2或3;

[0436] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$;

[0437] $R^4$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$。

[0438] 在一个实施方案中,$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-C(0)-、  ,

[0439] 其中

[0440] 每个m独立地为0、1或2;

[0441] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$;

[0442] $R^4$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$。

[0443] 在一个实施方案中,$L^E$和$L^W$各自独立地为O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-或-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-,

[0444] 其中

[0445] 每个m独立地为0、1或2;

[0446] $R^3$和$R^4$各自独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0447] 在一个实施方案中,$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-$(CR^3R^4)_m$-、-O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO$或-C(O)-,

[0448] 其中

[0449] m独立地为0、1、2或3;

[0450] $R^3$和$R^4$各自独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$。

[0451] 在一个实施方案中,$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-$(CR^3R^4)_m$-、-O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO$或-C(O)-。

[0452] 其中

[0453] m独立地为0、1或2;

[0454] $R^3$和$R^4$各自独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0455] 在一个实施方案中,$L^E$和$L^W$各自独立地为键、-$CH_2$-、-$OCH_2$-、-$CH_2O$-或-C(O)-。

[0456] 在一个实施方案中,$L^W$为-O$(CR^3R^4)_m$-或-$(CR^3R^4)_mO$-。

[0457] 在另一个实施方案中,$L^W$为-$(CR^3R^4)_m$-。在另一个实施方案中,$L^W$为-$NR^3(CHR^4)_n$或-$(CHR^4)_nNR^3$-。在另一个实施方案中,$L^W$为-$NR^3(CHR^4)_m$。在另一个实施方案中,基团$L^W$为-C(O)-。在又一个实施方案中,$L^W$为键。

[0458] 在一个实施方案中,$L^E$为-$(CR^3R^4)_mO$-或-$(CR^3R^4)_mO$-。

[0459] 在另一个实施方案中,$L^E$为-$(CR^3R^4)_m$-。在另一个实施方案中,$L^E$为-$NR^3(CHR^4)_n$或-$(CHR^4)_nNR^3$-。在另一个实施方案中,$L^E$为-$NR^3(CHR^4)_m$。在另一个实施方案中,基团$L^E$为-C(O)-。在又一个实施方案中,$L^E$为键。

[0460] 在一个实施方案中,$L^W$和$L^E$中的一个为键,另一个为-$OCH_2$-或-$CH_2O$-。

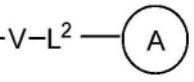
[0461] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0462] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、氧代、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；

[0463] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0464] 其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物，或可经$C_{1-6}$烷基化以形成N-$C_{1-6}$烷基化离子或可以在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[0465] 其中

[0466] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0467] 其中$L^1$独立地为键、O、$NR^a$或S；

[0468] 其中$L^2$独立地为键、O、$NR^a$或S；

[0469] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基和$C_{2-6}$烯基；

[0470] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0471] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-3个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0472] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自独立地为任选地被$R^N$取代的芳基、杂芳基或杂环基；

[0473] 其中$R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0474] 其中

[0475] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$或S；

[0476] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$或S；

[0477] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基和$C_{2-6}$烯基；

[0478] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0479] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-3个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0480] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自独立地为任选地被$R^N$取代的芳基或杂芳基；其中

[0481] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[0482] 其中

[0483] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$或S;

[0484] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$或S;

[0485] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基和$C_{2-6}$烯基;

[0486] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0487] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-3个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC$(O)$R^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0488] 在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$各自独立地为苯基、吡啶、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基;

[0489] 其中每个苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基任选地被1-3个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0490] 在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$各自独立地为苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基;

[0491] 其中每个苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基、咪唑基、噻唑基或噻吩基任选地被1-3个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代;

[0492] 其中

[0493] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或;

[0494] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[0495] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[0496] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

[0497] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[0498] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0499] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、-CN、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC$(O)$R^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$,-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0500] 在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$各自独立地为苯基、吡啶基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基;

[0501] 其中每个基团任选地被1-3个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0502] 其中

[0503] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0504] 其中

[0505] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0506] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0507] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0508] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0509] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0510] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、CN、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC$(O)$R^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0511] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自独立地为苯基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基；

[0512] 其中每个苯基、茚基、萘基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻唑基、吲唑基、苯并咪唑基或苯并噻唑基任选地被1-3个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0513] 其中

[0514] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0515] 其中

[0516] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0517] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0518] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0519] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0520] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0521] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、-CN、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC$(O)$R^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-$NR^aC$(O)$OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0522] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自独立地为苯基、吡啶基、吲唑基、噻唑基或吲哚啉基；

[0523] 其中每个苯基、吡啶基、吲唑基、噻唑基或吲哚啉基任选地被1-3个独立地选自卤素、$-OR^a$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0524] 其中

[0525] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0526] 其中

[0527] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0528] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0529] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0530] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0531] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0532] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-2个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、-CN、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

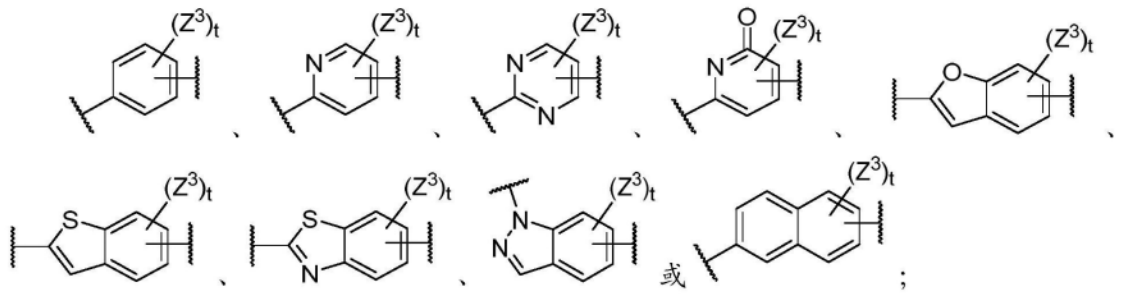
[0533] 在另一个实施方案中，$Q^W$选自苯基、吡啶基、吲唑基和噻吩基，其中每个苯基、吡啶基、吲唑基和噻吩基任选地被1-2个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$C_3$-$_8$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

[0534] 在另一个实施方案中，$Q^W$选自苯基、吡啶基和茚基，其中每个苯基、吡啶基和茚基任选地被1-3个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_3$-$_8$环烷基的基团取代。

[0535] 在一个实施方案中，$Q^E$选自苯基、吡啶基、吲唑基和噻吩基，其中每个苯基、吡啶基、吲唑基和噻吩基任选地被1-2个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代。

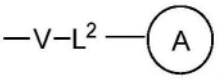
[0536] 在另一个实施方案中，$Q^E$选自苯基、吡啶基和茚基，其中每个苯基、吡啶基和茚基任选地被1-3个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_3$-$_8$环烷基的基团取代。

[0537] 在一个实施方案中，$Q^W$和$Q^E$各自独立地为

[0538] 

[0539] 其中每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[0540] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；进一步地，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜；

[0541] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0542] 其中

[0543] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0544] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0545] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0546] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

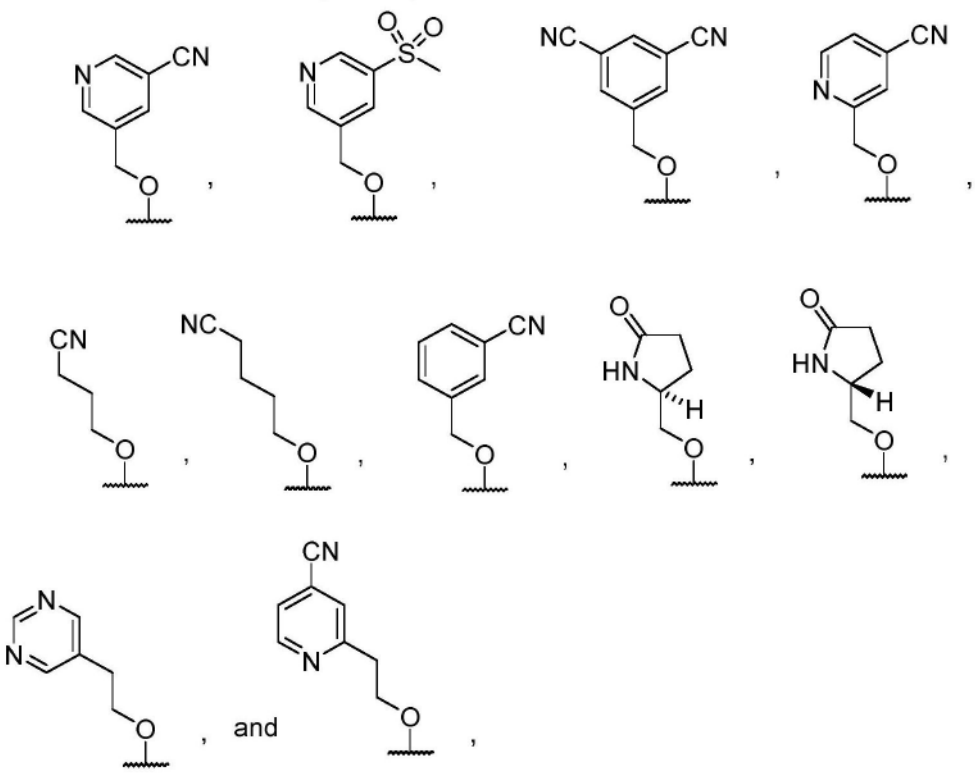
[0547] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0548] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0549] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代。

[0550] 在一个实施方案中，t为0、1、2或3。在一个实施方案中，t为1、2或3。在一个实施方案中，t为0、1或2。在一个实施方案中，t为0。在一个实施方案中，t为1。在一个实施方案中，t为2。在一个实施方案中，t为3。

[0551] 在一个实施方案中，$Q^W$或$Q^E$上的取代基独立地选自

[0552] 

[0553] 或其药学上可接受的盐。

[0554] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自任选地被卤素取代。在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自任选地被-$C_{1-6}$烷基取代。在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自任选地被-$OC_{1-6}$烷基取代。在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$各自任选地被甲氧基取代。

[0555] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$是不同的，各自任选地被1-3个独立地选自OH、卤素、CN、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基和-$OC_{1-6}$烷基的基团取代。

[0556] 在一个实施方案中，$Q^E$和$Q^W$是相同的，各自任选地被1-3个独立地选自OH、卤素、CN、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基和-$OC_{1-6}$烷基的基团取代。

[0557] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$独立地选自-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$；-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$和-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$；其中

[0558] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$或-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$；

[0559] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代；

[0560] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$；

[0561] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代；

[0562] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0563] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基;

[0564] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0565] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0566] $R^c$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[0567] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[0568] u为0、1、2或3。

[0569] 在一个实施方案中,$R^E$和$R^W$独立地选自-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$和-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$;其中

[0570] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$或-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0571] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0572] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0573] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0574] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0575] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0576] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0577] u为0、1、2或3。

[0578] 在一个实施方案中,$R^E$和$R^W$独立地选自-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$和-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$;其中

[0579] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0580] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0581] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0582] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0583] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的

杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基,-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

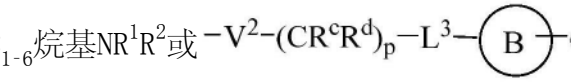
[0584] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0585] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0586] $R^c$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[0587] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[0588] u为0、1、2或3。

[0589] 在一个实施方案中,$R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或  ;

[0590] 其中

[0591] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[0592] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基;

[0593] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_3$-$C_8$环烷基;

[0594] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[0595] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[0596] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[0597] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$;

[0598] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[0599] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[0600] z为0、1或2;

[0601] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[0602] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子;

[0603] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$或-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0604] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;$R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$;

[0605] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0606] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代;

[0607] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

[0608] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0609] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或  ；

[0610] 其中

[0611] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0612] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0613] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0614] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0615] p独立地为0、1、2或3；

[0616] q独立地为0、1、2或3；

[0617] z为0、1、2或3；

[0618] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0619] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0620] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$或-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

[0621] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0622] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

[0623] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0624] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0625] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

[0626] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

[0627] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基；

[0628] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_3$-$C_8$环烷基；

[0629] $R^e$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-$C(O)NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0630] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基；

[0631] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基.

[0632] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$各自为；

[0633] 其中

[0634] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0635] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基；

[0636] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_3$-$C_8$环烷基；

[0637] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0638] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0639] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0640] $R^e$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-O$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O$C_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-$C(O)NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0641] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基；

[0642] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基和-$C_{3-8}$环烷基；

[0643] p独立地为0、1、2或3；

[0644] q独立地为0、1、2或3；

[0645] z为0、1、2或3；

[0646] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0647] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子。

[0648] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或-O$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$；

[0649] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$或-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

[0650] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0651] $R^2$独立地选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

[0652] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0653] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1或2个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-$C(O)NR^aR^b$的基团取代；

[0654] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

[0655] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0656] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$各自为-$C_{1-6}$烷基O$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$；

[0657] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$；

[0658] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和-$C_1$-6烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

[0659] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$;

[0660] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;或者

[0661] $R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1或2个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

[0662] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0663] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0664] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0665] $R^E$和$R^W$各自为-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$;

[0666] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$;

[0667] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和-$C_1$-6烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

[0668] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$;

[0669] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;或者

[0670] $R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1或2个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

[0671] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基;

[0672] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基.

[0673] 在一个实施方案中,

[0674] $R^E$和$R^W$各自为-$NR^1R^2$;

[0675] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$;

[0676] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

[0677] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-6}$环烷基、杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$和-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$;

[0678] 其中每个烷基、环烷基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、-CN、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-3}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$的基团取代;

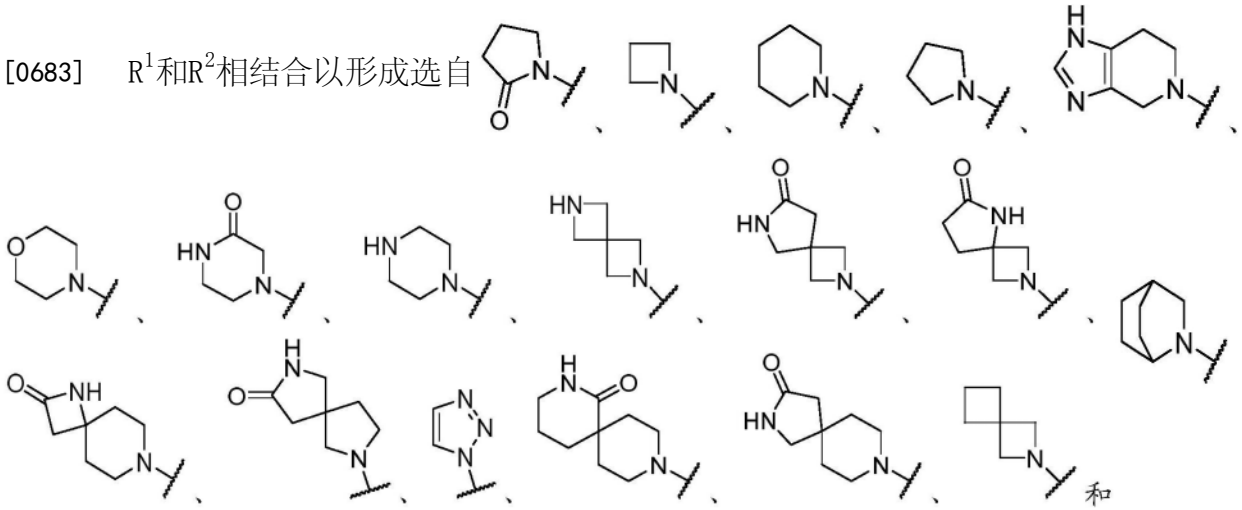
[0679] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基C

(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)O$R^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代；

[0680] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

[0681] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0682] 在一个实施方案中，$R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或-O$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$；其中

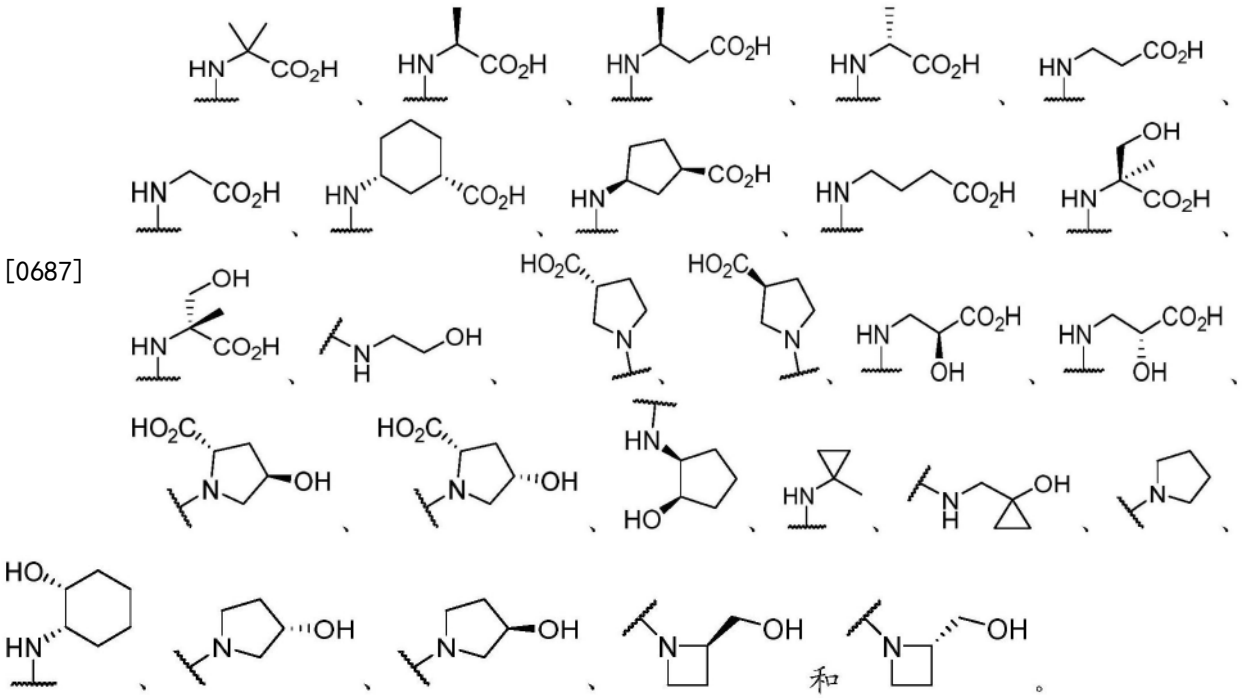
[0683] $R^1$和$R^2$相结合以形成选自  和

的杂环基，其中各自任选地被1-3个独立地选自-$C_{1-6}$烷基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)O$R^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$和-C(O)$NR^aR^b$的基团取代；

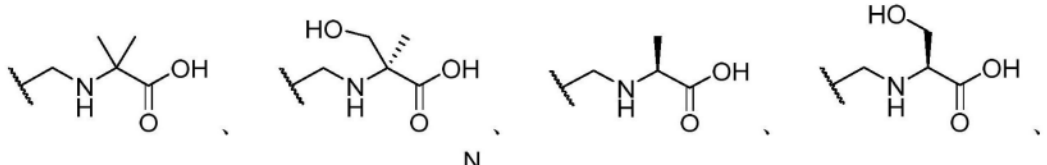
[0684] $R^a$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基；

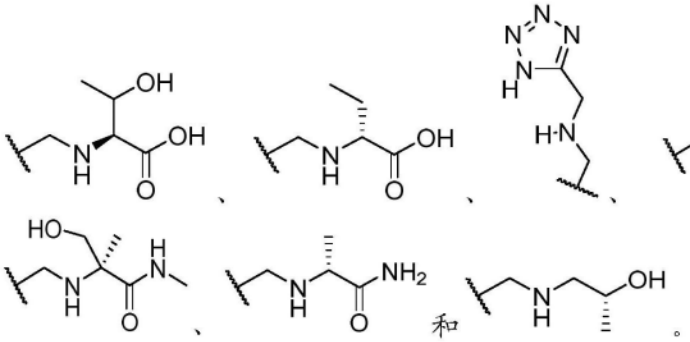
[0685] $R^b$独立地为H或-$C_{1-6}$烷基。

[0686] 在一个实施方案中，$R^W$和$R^E$各自独立地选自：

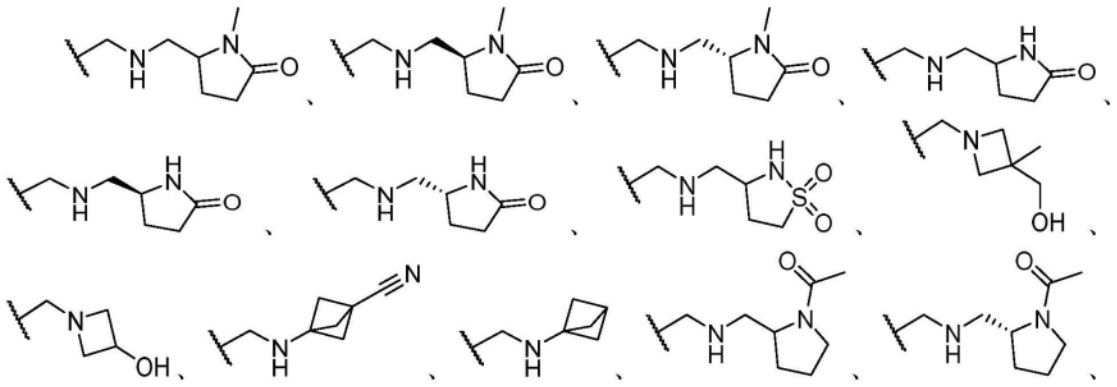
[0687] 

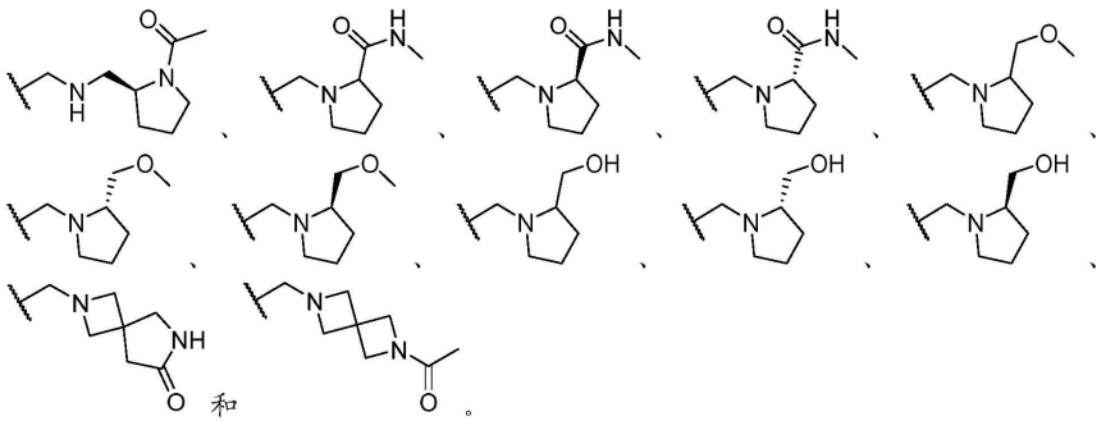
[0688] 在一个实施方案中，$R^W$和$R^E$各自独立地选自：



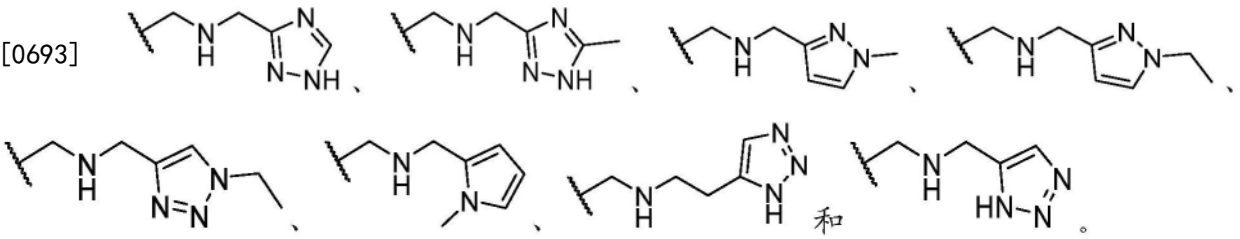
[0689] 

[0690] 在一个实施方案中,$R^W$和$R^E$各自独立地选自:



[0691] 

[0692] 在一个实施方案中,$R^W$和$R^E$各自独立地选自:

[0693] 

[0694] 在本发明的另一个实施方案中,提供了式(I)的化合物:

[0695] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0696] (I)

[0697] 其中:

[0698] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基，

[0699] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0700] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$O-、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$-、-$NR^3(CR^3R^4)_m$-或-C(O)-，

[0701] m独立地为0、1、2、3或4；

[0702] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基，其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0703] 其中

[0704] $R^N$为；

[0705] 其中

[0706] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

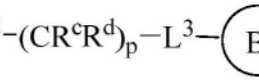
[0707] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0708] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0709] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0710] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0711] 其中所述环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-2个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0712] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$(CH_2)_u$$SO_2NR^1R^2$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或  ；

[0713] 其中

[0714] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0715] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0716] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0717] T为$(CH_2)_qNR^1R^2$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0718] p为0、1、2或3；

[0719] q为0、1、2或3；

[0720] u为0、1、2或3；

[0721] 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0722] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0723] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0724] 其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、氧代、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0725] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0726] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0727] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0728] $R^3$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0729] $R^4$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0730] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0731] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0732] $R^c$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0733] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0734] 或者其中任意两个$R^c$、任意两个$R^d$或任意的$R^c$和$R^d$任选地相结合以形成3-6元环烷基环；

[0735] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基，-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0736] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0737] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基，

[0738] 或其药学上可接受的盐。

[0739] 在本发明的另一个实施方案中，提供式(I)的化合物：

[0740] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0741] (I)

[0742] 其中：

[0743] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0744] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0745] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-$(CR^3R^4)_m$-、-O$(CR^3R^4)_m$、-$(CR^3R^4)_m$O、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$-、-$NR^3(CR^3R^4)_m$-或-C(O)-；

[0746] m独立地为0、1、2、3或4；

[0747] $Q^E$和$Q^W$各自独立地为芳基或杂芳基，其中每个芳基或杂芳基任选地被1-4个独立地选自卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代；

[0748] 其中

[0749] $R^N$为；

[0750] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

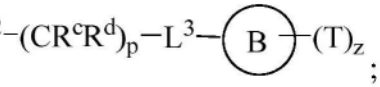
[0751] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0752] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0753] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0754] 其中环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0755] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-2个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0756] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$(CH_2)_u$$SO_2NR^1R^2$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或  ；

[0757] 其中

[0758] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0759] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0760] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0761] T为$(CH_2)_q$$NR^1R^2$或$(CH_2)_q$C(O)$R^e$；

[0762] p为0、1、2或3；

[0763] q为0、1、2或3；

[0764] u为0、1、2或3；

[0765] 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自-$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0766] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0767] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0768] 其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、氧代、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0769] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0770] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0771] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0772] $R^3$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0773] $R^4$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0774] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0775] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0776] $R^c$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0777] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0778] 其中任意两个$R^c$、任意两个$R^d$或任意的$R^c$和$R^d$任选地相结合以形成3-6元环烷基环；

[0779] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基，-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0780] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0781] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基，

[0782] 或其药学上可接受的盐。

[0783] 在本发明的另一个实施方案中，提供了式(I)的化合物：

[0784] $R^W$-$Q^W$-$L^W$-$Ar^W$-$Ar^E$-$L^E$-$Q^E$-$R^E$

[0785] (I)

[0786] 其中：

[0787] $Ar^E$和$Ar^W$各自独立地为芳基、杂芳基或杂环基；

[0788] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0789] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、$-(CR^3R^4)_m-$、$-O(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3-$、$-NR^3(CR^3R^4)_m-$或-C(O)-

[0790] m独立地为0、1、2、3或4；

[0791] $Q^E$和$Q^W$a各自为任选地被1-4个独立地选自卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基和$R^N$的基团取代的芳基；

[0792] 其中

[0793] $R^N$为；

[0794] 其中

[0795] $L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

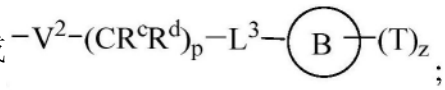
[0796] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[0797] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0798] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0799] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0800] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地独立地被1-2个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷的基团取代基；

[0801] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$或  ；

[0802] 其中

[0803] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0804] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0805] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0806] T为$(CH_2)_qNR^1R^2$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0807] p为0、1、2或3；

[0808] q为0、1、2或3；

[0809] u为0、1、2或3；

[0810] 其中所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0811] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0812] $R^1$选自H、-$C_{1-6}$烷基芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0813] 其中每个烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-2个独立地选自-$OR^a$、氧代、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0814] $R^2$选自-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0815] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0816] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫或氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0817] $R^3$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0818] $R^4$独立地为H、卤素、-$C_{1-6}$烷基、-OH、-$OCH_3$或-$OCH_2CH_3$；

[0819] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0820] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0821] $R^c$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0822] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0823] 其中任意两个$R^c$、任意两个$R^d$或任意的$R^c$和$R^d$任选地相结合以形成3-6元环烷基环；

[0824] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基，-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[0825] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0826] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基，

[0827] 或其药学上可接受的盐。

[0828] 在一个实施方案中，$Ar^E$和$Ar^W$中的至少一个不是任选取代的芳基。在一个实施方案中，$Ar^E$和$Ar^W$中的至少一个不是任选取代的苯基。

[0829] 在一个实施方案中,当$Ar^E$和$Ar^W$均为任选取代的芳基时,部分-$L^E$-$Ar^E$-$Ar^W$-$L^W$-为-O-$(CR^3R^4)_m$-$Ar^E$-$Ar^W$-$L^W$-$(CR^3R^4)_m$-O-。在一个实施方案中,部分-$L^E$-$Ar^E$-$Ar^W$-$L^W$-为-O-$(CR^3R^4)_m$-$Ar^E$-$Ar^W$-$L^W$-$(CR^3R^4)_m$-O-。

[0830] 在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$两者独立地为任选取代的芳基。在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$两者独立地为任选取代的苯基。在一个实施方案中,$Q^E$和$Q^W$两者独立地为任选取代的吡啶基。

[0831] 在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,$Ar^E$和$Ar^W$均为任选取代的双环环,其中两者都不是任选取代的稠合5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,$L^E$和$L^W$均为-O-。在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,$L^E$和$L^W$均为-Q-O-$CH_2$-Ar-。在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$和$Q^W$各自为单环的,条件是至少两个是杂芳基,并且$R^E$和$R^W$都不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,至少一个L为键,且$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。在本文描述的任何化合物的一个实施方案中,发生以下中的至少一种:a)$Ar^E$和$Ar^W$均为任选取代的双环环并且均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环;b)$L^E$和$L^W$均为-O-;c)$L^E$和$L^W$均为-Q-O-$CH_2$-Ar-;d)$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$和$Q^W$各自为单环的,条件是至少两个为杂芳基并且$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环;或e)至少一个L为键,并且$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0832] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物:实施例92、209、124、121、402、123、43、122、16、240、167、90、210、178、42、148、93、32、111、74、172、166、160、183、225、125、162、214、40、220、213、114、41、127、113、185、34、144、94、143、286、128、142、140、279、29、49、221、241、112、133、242、35、253、168、66、161、126、153、232、252、163、57、165、110、145、79、75、244、132、138、243、78、48、215、258、182、234、282、260、157、281、164、47、259、216、91、136、159、248、68、219、217、280、152、227、95、12、179、257、134、109、28、149、218、31、254、203、116、53、256、226、247、117、175、135、230、58、118、404、222、200、37、70、96、204、231、131、268、54、71、76、36、201、246、147、405、59、264、120、67、21、266、184、137、284、55、207、17、83、82、69、202、276、22、199、146、73、38、261、245、88、236、19、15、155、61、265、85、64、84、233、14、62、1394、158、272、30、77、150、80、151、81、154、255、235、56、141、23、86、104、39、60、269、87、115、173、174、270、271、223、273、406、237、277、249、170、18、63、105、((5-溴代-6-((3'-(((3-溴代-5-(((羧甲基)氨基)甲基)-6-(((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)甘氨酸、(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氨基)-3-羟丁酸和(S)-4-((5-溴代-4-((3'-((2-溴代-4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-异氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟丁酸或其药学上可接受的盐。

[0833] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25和285。

[0834] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例4、5、3、7、6、8、9、2、10、1、407和13。

[0835] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例267、180、181、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419和420。

[0836] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25和285。

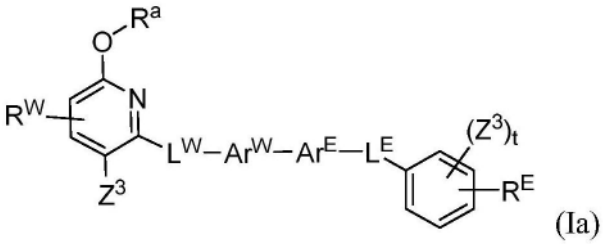
[0837] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例287、102、103、27、251和107。

[0838] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例239和238。

[0839] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例97、44、98、50、51、45、99、169、100、89、274、422、24、176、65、171、26、52、156和263。

[0840] 在一个实施方案中,提供了选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:实施例423、29、113、34、240、6、7、66、16和19。

[0841] 在一个实施方案中,提供式(Ia)的化合物:

[0842] 
(Ia)

[0843] 其中,

[0844] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

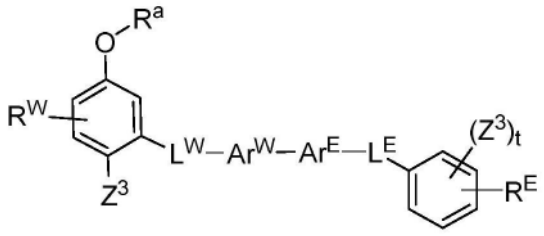
[0845] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0846] t为0、1或2;

[0847] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$L^E$、$L^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0848] 在式(Ia)的一个实施方案中,$L^E$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(Ia)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0849] 在一个实施方案中,化合物由式(Ib)的任一个表示:

[0850] 
(Ib)

[0851] 其中

[0852] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

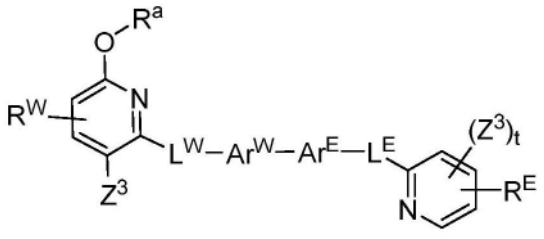
[0853] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0854] t为0、1或2;

[0855] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$L^E$、$L^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0856] 在式(Ib)的一个实施方案中,$L^W$和$L^E$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(Ib)的一个实施方案中,$L^E$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(Ib)的一个实施方案中,$L^W$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(Ib)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0857] 在一个实施方案中,化合物由式(Ic)表示:

[0858] 
(Ic)

[0859] 其中

[0860] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

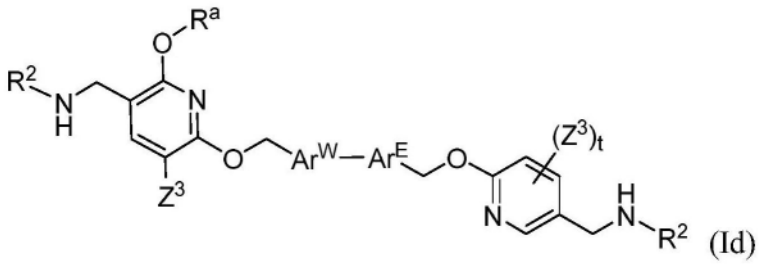
[0861] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0862] t为0、1或2;

[0863] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$L^E$、$L^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0864] 在式(Ic)的实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$Q^E$、$Q^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0865] 在一个实施方案中,化合物由式(Id)表示:

[0866] 

(Id)

[0867] 其中

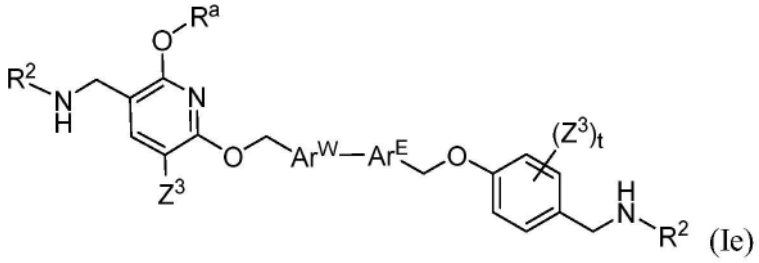
[0868] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

[0869] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0870] t为0、1或2;

[0871] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^2$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0872] 在一个实施方案中,化合物由式(Ie)表示:

[0873] 

(Ie)

[0874] 其中

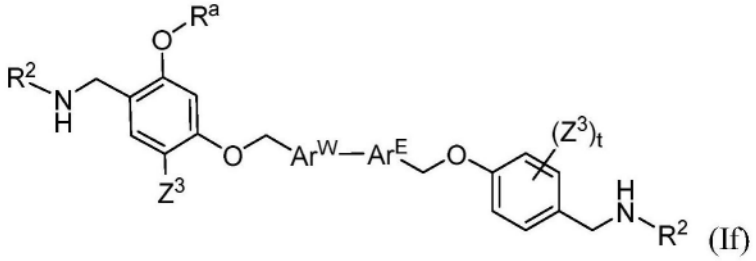
[0875] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

[0876] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0877] t为0、1或2；

[0878] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^2$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0879] 在一个实施方案中，化合物由式(If)表示：

[0880] 

(If)

[0881] 其中

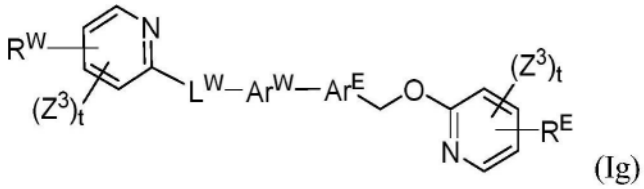
[0882] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[0883] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[0884] t为0、1或2；

[0885] $Ar^E$、$Ar^W$、$R^2$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0886] 在一个实施方案中，化合物由式(Ig)表示：

[0887] 

(Ig)

[0888] 其中

[0889] 每个$Z^3$独立地为卤素、$OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[0890] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

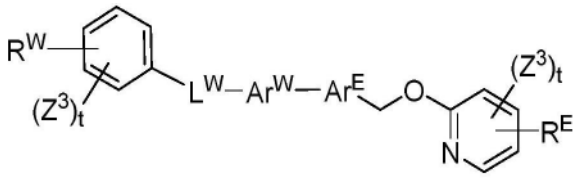
[0891] 每个t独立地为0、1或2；

[0892] $L^W$、$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0893] 在式(Ig)的一个实施方案中，$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族

环或5,6-杂芳族环。

[0894] 在一个实施方案中,化合物由式(Ih)表示:

[0895] 

(Ih)

[0896] 其中

[0897] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

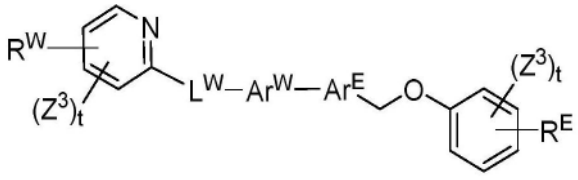
[0898] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0899] 每个t独立地为0、1或2;

[0900] $L^W$、$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0901] 在式(Ig)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0902] 在一个实施方案中,化合物由式(Ii)表示:

[0903] 

(Ii)

[0904] 其中

[0905] 每个$Z^3$独立地为卤素、$OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

[0906] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

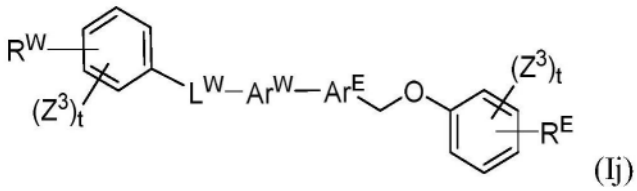
[0907] 每个t独立地为0、1或2;

[0908] $L^W$、$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

[0909] 在式(Ii)的实施方案中,$L^W$为键、-O-、或$-CH_2O-$,其中O与吡啶环键合,$-CH_2-$与$Ar^W$键合。在式(Ii)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或

5,6-杂芳族环。

[0910] 在一个实施方案中,化合物由式(Ij)表示:

[0911] 

(Ij)

[0912] 其中

[0913] 每个$Z^3$独立地为卤素、$OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

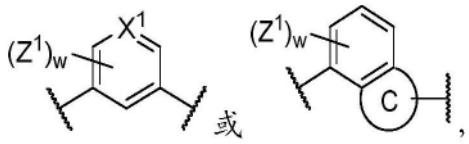
[0914] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[0915] 每个t独立地为0、1或2;

[0916] $L^W$、$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$、$R^W$、$R^N$、$R^a$和$R^b$各自如本文所定义。

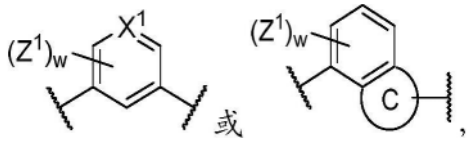
[0917] 在式(Ij)的一个实施方案中,$L^W$为键、-O-、或$-CH_2O-$,其中O与吡啶环键合,$-CH_2-$与$Ar^W$键合。在式(Ij)的一个实施方案中,$Ar^E$、$Ar^W$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0918] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自独立地为

[0919] 

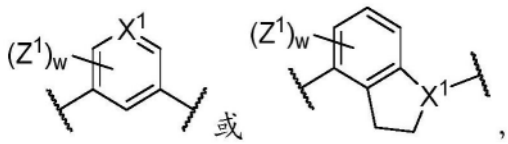
其中环C独立地为任选地包含1或2个杂原子的5-元环或6-元环;$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、或$-C_{3-8}$环烷基;w为0、1、或2。

[0920] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自独立地为

[0921] 

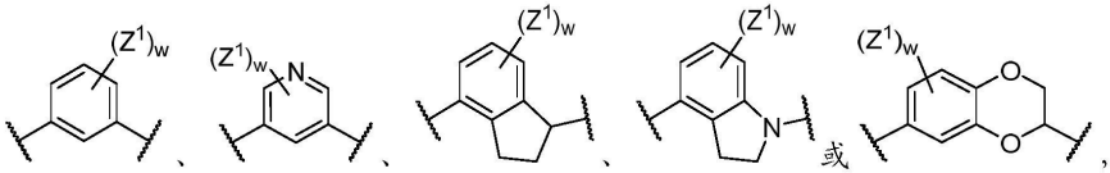
其中环C独立地为任选地包含1或2个杂原子的非芳族5-元环或6-元环;$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基或$-C_{3-8}$环烷基;w为0、1或2。

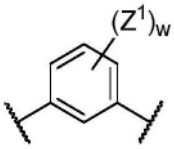
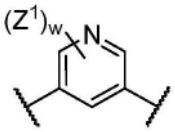
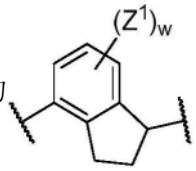
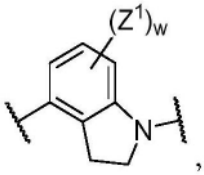
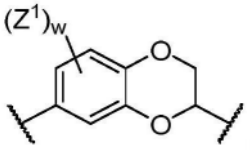
[0922] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自独立地为

[0923] 

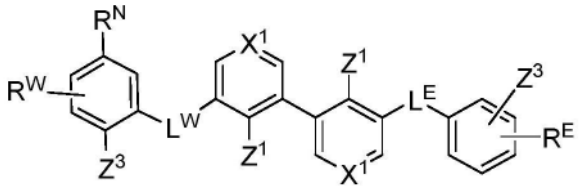
其中每个$X^1$独立地为N或CH;$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基或$-C_{3-8}$环烷基;w为0、1或2。

[0924] 在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自独立地为

[0925] 

其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,u为0、1或2。在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自为  ,其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,w为0、1或2。在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自为  ,其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,w为0、1或2。在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自为  ,其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,w为0、1或2。在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自为  ,其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,w为0、1或2。在一个实施方案中,$Ar^W$和$Ar^E$各自为  ,其中每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基,w为0、1或2。

[0926] 在一个实施方案中,化合物由式(IIa)表示:

[0927] 

(IIa)

[0928] 其中

[0929] 每个$X^1$独立地为N或CH;

[0930] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基;

[0931] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-

$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[0932] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[0933] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0934] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0935] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

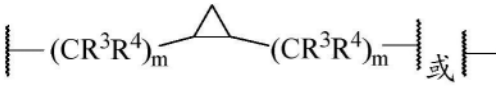
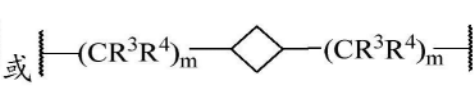
[0936] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0937] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

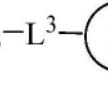
[0938] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0939] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0940] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[0941] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[0942] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[0943] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[0944] 其中：

[0945] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0946] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0947] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0948] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0949] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0950] u为0、1、2、3或4；

[0951] z为0、1、2或3；

[0952] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0953] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[0954] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[0955] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0956] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0957] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[0958] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[0959] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[0960] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)

$OR^a$；

[0961] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0962] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0963] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[0964] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0965] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0966] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

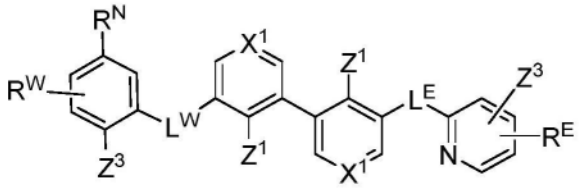
[0967] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0968] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[0969] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[0970] 在式(IIa)的一个实施方案中，当$L^E$或$L^W$中的一个为-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-或-C(O)NH-时；$L^E$和$L^W$中的另一个为键、-O-或-O-$CH_2$-，其中氧与Q环键合，-$CH_2$-与Ar环键合。在式(IIa)的一个实施方案中，$L^E$和$L^W$两者均为-O-$CH_2$-，其中氧与Q环键合，$CH_2$与Ar环键合。在式(IIa)的一个实施方案中，$L^E$或$L^W$中的一个或两者均为键或-O-。在式(IIa)的一个实施方案中，一个或两个$X^1$为N。在式(IIa)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[0971] 在一个实施方案中，化合物由式(IIb)表示：

[0972] 

(IIb)

[0973] 其中

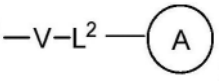
[0974] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[0975] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[0976] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-

$NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[0977] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[0978] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[0979] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0980] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

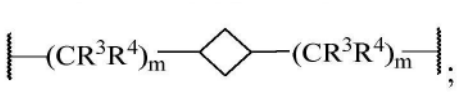
[0981] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0982] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[0983] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0984] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[0985] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[0986] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[0987] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[0988] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[0989] 其中：

[0990] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0991] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[0992] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[0993] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[0994] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[0995] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[0996] u为0、1、2、3或4；

[0997] z为0、1、2或3；

[0998] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[0999] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1000] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1001] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1002] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1003] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1004] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1005] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1006] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基

芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1007] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1008] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1009] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1010] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1011] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1012] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

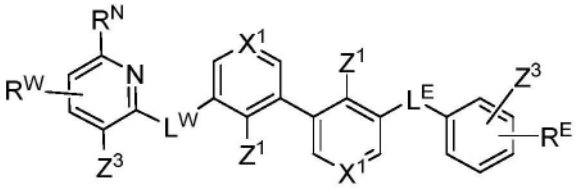
[1013] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1014] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1015] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1016] 在式(IIb)的一个实施方案中，$L^W$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(IIb)的一个实施方案中，$L^E$为-O-$CH_2$-，其中氧与Q基团键合，$CH_2$与Ar基团键合。在式(IIb)的一个实施方案中，$L^E$为键。在式(IIb)的一个实施方案中，$L^E$或$L^W$中的一个或两者均为键或-O-。在式(IIb)的一个实施方案中，一个或两个$X^1$为N。在式(IIb)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1017] 在一个实施方案中，化合物由式(IIc)表示：

[1018] 

(IIc)

[1019] 其中

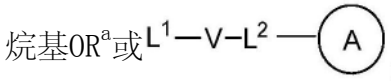
[1020] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1021] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1022] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-

$NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1023] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1024] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1025] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1026] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

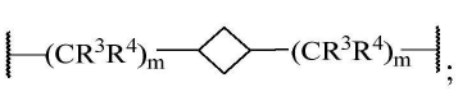
[1027] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1028] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

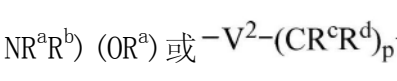
[1029] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1030] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1031] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1032] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1033] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1034] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1035] 其中：

[1036] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1037] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1038] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1039] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1040] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1041] u为0、1、2、3或4；

[1042] z为0、1、2或3；

[1043] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1044] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1045] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1046] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1047] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1048] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1049] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1050] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1051] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基

芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1052] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1053] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1054] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1055] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1056] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1057] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

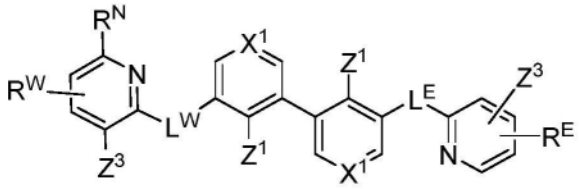
[1058] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1059] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1060] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1061] 在式(IIc)的一个实施方案中，$L^W$不是-$CH_2O$-、-$(CH_2)_2$-、-CH=CH-和-C(O)NH-。在式(IIc)的一个实施方案中，$L^E$为-O-$CH_2$-，其中氧与Q环键合，$CH_2$与Ar环键合。在式(IIc)的某些实施方案中，$L^E$或$L^W$中的一个或两者均为键或-O-。在式(IIc)的某些实施方案中，一个或两个$X^1$为N。在式(IIc)的某些实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1062] 在一个实施方案中，化合物由式(IId)表示：

[1063] 

(IId)

[1064] 其中

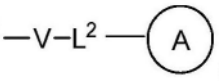
[1065] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1066] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1067] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-

$NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1068] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1069] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1070] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1071] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

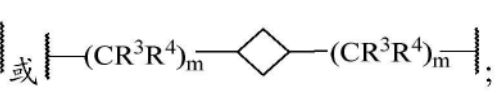
[1072] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1073] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

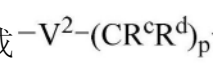
[1074] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1075] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1076] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1077] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1078] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1079] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1080] 其中：

[1081] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1082] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1083] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1084] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1085] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1086] u为0、1、2、3或4；

[1087] z为0、1、2或3；

[1088] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1089] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1090] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1091] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1092] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1093] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1094] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1095] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1096] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基

芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1097] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1098] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1099] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1100] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1101] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1102] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

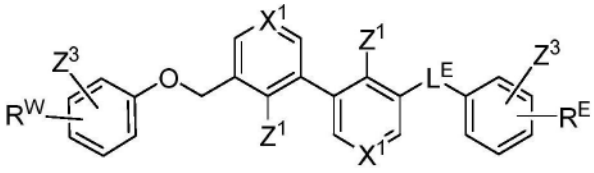
[1103] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1104] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1105] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1106] 在式(IId)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1107] 在一个实施方案中，化合物由式(IIe)的任一个表示：

[1108] 

(IIe)

[1109] 其中

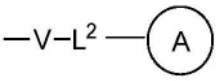
[1110] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1111] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1112] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1113] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立

地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[1114] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[1115] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1116] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

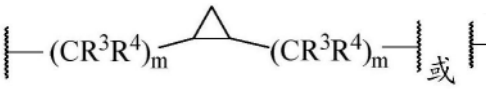
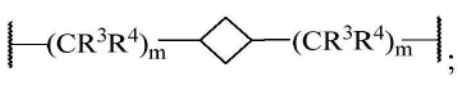
[1117] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1118] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1119] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1120] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;

[1121] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1122] $L^E$为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$O$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$S$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$$(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_m$C(O)$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$C(O)$NR^3$$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_m$$NR^3$C(O)$(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ;

[1123] 每个m独立地为0、1、2、3或4;

[1124] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_u$C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1125] 其中:

[1126] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1127] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1128] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1129] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1130] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1131] u为0、1、2、3或4；

[1132] z为0、1、2或3；

[1133] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1134] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1135] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1136] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1137] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1138] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1139] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1140] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1141] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1142] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1143] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷

基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1144] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1145] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1146] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1147] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

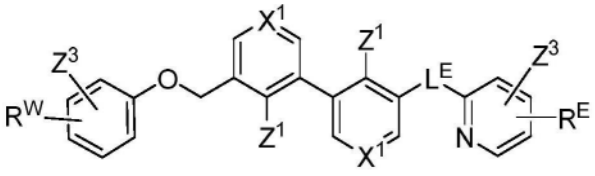
[1148] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1149] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1150] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1151] 在式(IIe)的一个实施方案中，$L^E$为键、-O-或-O-$CH_2$-，其中氧与Q环键合，$CH_2$与Ar环键合。在式(IIe)的一个实施方案中，一个或两个$X^1$为N。在式(IIe)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1152] 在一个实施方案中，化合物由式(IIf)表示：

[1153] 

(IIf)

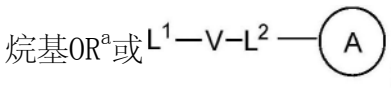
[1154] 其中

[1155] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1156] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1157] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1158] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1159] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[1160] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1161] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

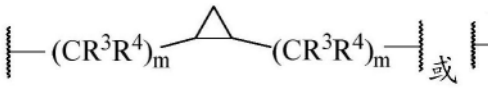
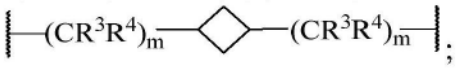
[1162] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1163] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

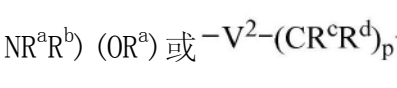
[1164] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1165] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;

[1166] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1167] $L^E$为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ;

[1168] 每个m独立地为0、1、2、3或4;

[1169] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1170] 其中:

[1171] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1172] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1173] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1174] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1175] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1176] u为0、1、2、3或4;

[1177] z为0、1、2或3;

[1178] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[1179] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子;

[1180] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1181] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1182] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1183] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1184] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代;

[1185] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1186] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1187] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1188] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1189] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)

$OR^f$、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-SO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、$-SO_2NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、$-C(O)NR^fSO_2R^g$和$-NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1190] $R^c$独立地选自H、OH、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1191] $R^d$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_3-C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1192] $R^e$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、$-C(O)NR^fR^g$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^fR^g$、$-NHSO_2R^f$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

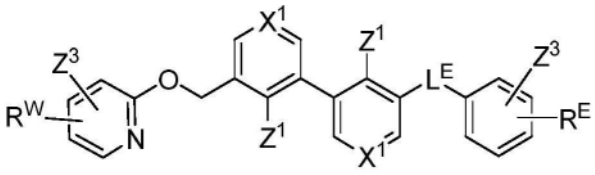
[1193] $R^f$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1194] $R^g$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1195] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1196] 在式(IIf)的一个实施方案中，$L^E$为键、-O-或$-O-CH_2-$，其中氧与Q环键合，$CH_2$与Ar环键合。在式(IIf)的一个实施方案中，一个或两个$X^1$为N。在式(IIf)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1197] 在一个实施方案中，化合物由式(IIg)表示：

[1198] 

(IIg)

[1199] 其中

[1200] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1201] 每个$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基或$-C_{3-8}$环烷基；

[1202] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1203] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1204] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或

；

[1205] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1206] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

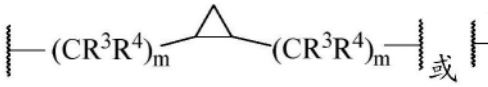
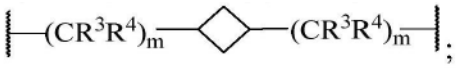
[1207] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1208] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

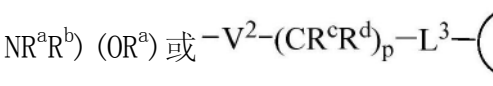
[1209] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1210] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1211] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1212] $L^E$为键、$-O-$、$-S-$、$-SO-$、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1213] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1214] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1215] 其中：

[1216] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1217] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1218] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1219] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1220] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1221] u为0、1、2、3或4；

[1222] z为0、1、2或3；

[1223] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1224] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1225] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1226] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1227] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1228] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1229] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代;

[1230] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1231] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1232] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1233] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1234] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代;

[1235] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1236] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1237] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

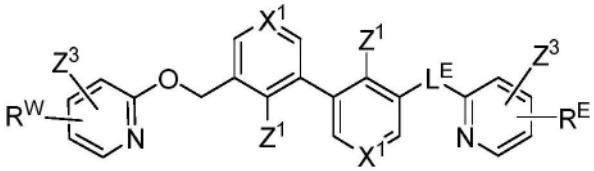
[1238] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1239] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1240] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1241] 在式(IIg)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1242] 在一个实施方案中，化合物由式(IIh)表示：

[1243] 

(IIh)

[1244] 其中

[1245] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1246] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1247] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1248] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1249] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或

；

[1250] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1251] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

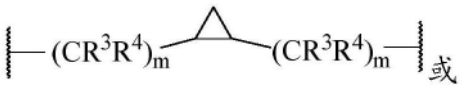
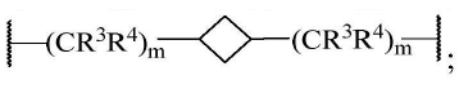
[1252] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1253] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

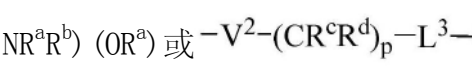
[1254] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1255] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1256] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1257] $L^E$为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1258] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1259] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1260] 其中：

[1261] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1262] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1263] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1264] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1265] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1266] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1267] u为0、1、2、3或4；

[1268] z为0、1、2或3；

[1269] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1270] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1271] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1272] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基

$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1273] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1274] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1275] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1276] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1277] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1278] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1279] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1280] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1281] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1282] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1283] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$

烷基$SO_2NR^fR^g$;

[1284] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

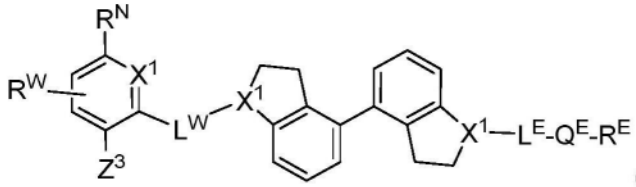
[1285] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1286] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1287] 在式(IIg)的实施方案中,$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1288] 在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)的实施方案中、$L^E$为-O-$CH_2$-,其中,氧与Q环键合,-$CH_2$-与Ar环键合。在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)的一个实施方案中,$L^E$为键。在式(IIe)、(IIf)、(IIg)或(IIh)的一个实施方案中,$L^E$为-O-$CH_2$-,$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1289] 在一个实施方案中,化合物由式(IIIa)表示:

[1290] 

(IIIa)

[1291] 其中

[1292] 每个$X^1$独立地为N或CH;

[1293] $Z^3$为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

[1294] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上氧化以形成N-氧化物或在硫原子上氧化以形成亚砜或砜;

[1295] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或;

[1296] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1297] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

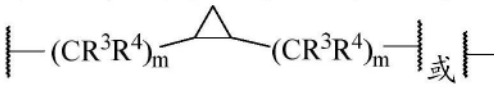
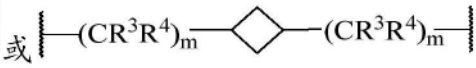
[1298] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1299] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1300] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1301] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1302] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1303] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1304] 其中每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1305] $Q^E$为芳基、杂芳基或杂环基；

[1306] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；

[1307] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；进一步地，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜；

[1308] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或；

[1309] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1310] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[1311] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1312] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1313] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1314] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷

基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；

[1315] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1316] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\text{B}-(T)_z$；

[1317] 其中：

[1318] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1319] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1320] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1321] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1322] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1323] u为0、1、2、3或4；

[1324] z为0、1、2或3；

[1325] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1326] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1327] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1328] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1329] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1330] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基

$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1331] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1332] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1333] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1334] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1335] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1336] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1337] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1338] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1339] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

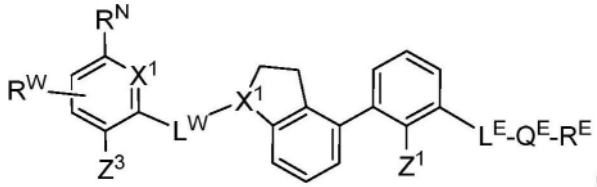
[1340] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1341] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1342] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1343] 在式(IIIa)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1344] 在一个实施方案中，化合物由式(IIIb)表示：

[1345] 

(IIIb)

[1346] 其中

[1347] 每个$X^1$独立地为N或CH;

[1348] $Z^1$ is卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1349] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代;

[1350] $Z^3$为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;

[1351] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[1352] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或;

[1353] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1354] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

[1355] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基取代;

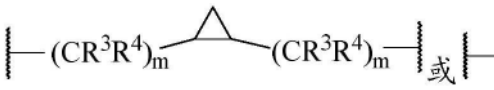
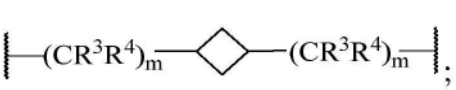
[1356] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1357] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1358] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;

[1359] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1360] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)$

$NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1361] 其中每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1362] $Q^E$为芳基、杂芳基或杂环基；

[1363] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；并且

[1364] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；进一步地，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上氧化形成N-氧化物或在硫原子上氧化形成亚砜或砜；

[1365] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或；

[1366] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1367] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[1368] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

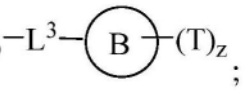
[1369] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1370] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1371] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且

[1372] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1373] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)$

$NR^aR^b$)(OR$^a$)或  ;

[1374] 其中:

[1375] $V^2$独立地为键、O、NR$^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)NR$^a$、NR$^a$C(O)、$SO_2NR^1R^2$或NR$^aSO_2$;

[1376] $L^3$独立地为键、O、NR$^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)NR$^a$、NR$^a$C(O)、$SO_2NR^1R^2$或NR$^aSO_2$;

[1377] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、OR$^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1378] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1379] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1380] u为0、1、2、3或4;

[1381] z为0、1、2或3;并且

[1382] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自NR$^aR^b$、卤素、氰基、氧代、OR$^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基NR$^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[1383] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子;

[1384] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)OR$^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)NR$^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1385] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-OR$^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基OR$^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)R$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)R$^a$、-C(O)OR$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$、-NR$^aR^b$、-OC(O)NR$^aR^b$、NR$^a$C(O)OR$^b$、-$C_{1-6}$烷基NR$^aR^b$、-C(O)NR$^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)NR$^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)NR$^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)NR$^aSO_2R^b$、-NR$^a$C(O)R$^b$和-$C_{1-6}$烷基NR$^a$C(O)R$^b$的基团取代;

[1386] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-OR$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)OR$^a$;

[1387] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-OR$^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基OR$^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)R$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)R$^a$、-C(O)OR$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$、-NR$^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基NR$^aR^b$、-C(O)NR$^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)NR$^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)NR$^aSO_2R^b$和-NR$^a$C(O)R$^b$的基团取代;

[1388] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-OR$^a$、-C(O)OR$^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基OR$^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)R$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)R$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$、-NR$^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基NR$^aR^b$、-C(O)NR$^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)NR$^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代;

[1389] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-OR$^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)OR$^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)

$OR^a$；

[1390] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1391] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1392] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1393] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1394] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1395] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1396] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

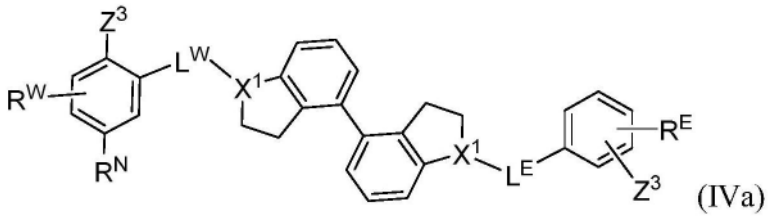
[1397] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；并且

[1398] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1399] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1400] 在式(IIIb)的一个实施方案中，$Q^E$、$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1401] 在一个实施方案中，化合物由式(IVa)表示：:

[1402] 

(IVa)

[1403] 其中

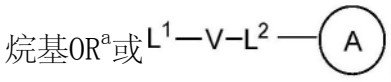
[1404] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1405] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1406] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-

$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1407] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1408] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1409] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1410] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

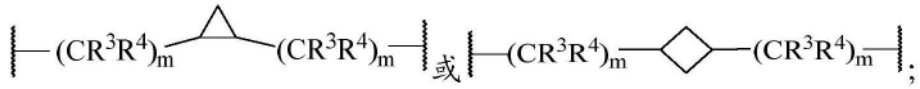
[1411] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1412] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

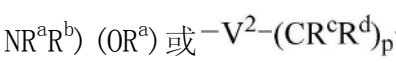
[1413] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1414] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且

[1415] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1416] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  ；

[1417] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1418] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1419] 其中：

[1420] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1421] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1422] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1423] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1424] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1425] u为0、1、2、3或4；

[1426] z为0、1、2或3；并且

[1427] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1428] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1429] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1430] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1431] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1432] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1433] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1434] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1435] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)

$OR^a$；

[1436] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1437] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1438] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1439] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1440] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

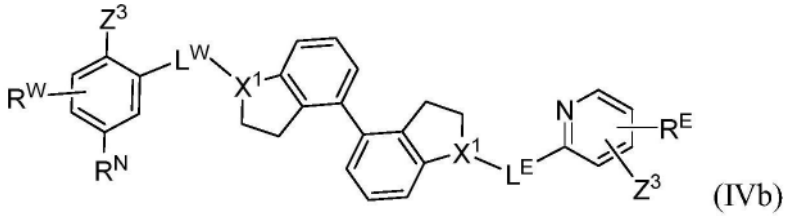
[1441] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[1442] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；$R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1443] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1444] 在式(IVa)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1445] 在一个实施方案中，化合物由式(IVb)表示：

[1446] 

(IVb)

[1447] 其中

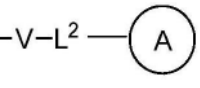
[1448] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1449] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1450] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1451] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立

地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜;

[1452] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[1453] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1454] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

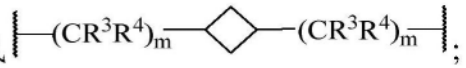
[1455] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1456] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

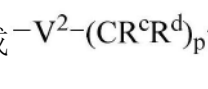
[1457] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1458] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且

[1459] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1460] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ;

[1461] 每个m独立地为0、1、2、3或4;

[1462] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1463] 其中:

[1464] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1465] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1466] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)$

$R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1467] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1468] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1469] u为0、1、2、3或4；

[1470] z为0、1、2或3；并且

[1471] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1472] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1473] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1474] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1475] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$和-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1476] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1477] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1478] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1479] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1480] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1481] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1482] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1483] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1484] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1485] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

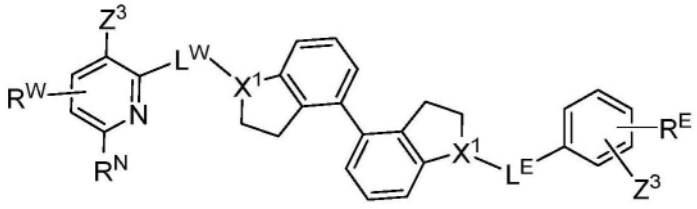
[1486] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；并且

[1487] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1488] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1489] 在式(IVb)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1490] 在一个实施方案中，化合物由式(IVc)表示：

[1491] 

(IVc)

[1492] 其中

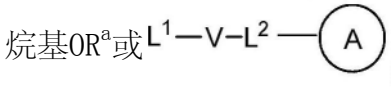
[1493] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1494] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1495] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1496] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物

或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1497] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1498] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1499] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

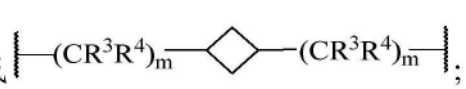
[1500] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1501] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

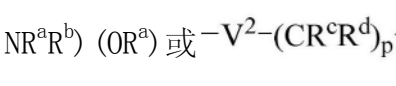
[1502] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1503] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且

[1504] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1505] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、-$SO_2$-、-$(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m$-、-C(O)-、-$(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m$-、-$(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m$-、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ；

[1506] 每个m独立地为0、1、2、3或4；

[1507] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C(O)NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ；

[1508] 其中：

[1509] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1510] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$；

[1511] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$；

[1512] p独立地为0、1、2、3、4或5；

[1513] q独立地为0、1、2、3、4或5；

[1514] u为0、1、2、3或4；

[1515] z为0、1、2或3；并且

[1516] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1517] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1518] $R^1$独立地选自H、$-C_{1-8}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1519] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自$-OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、$-NR^aC(O)R^b$和$-C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1520] $R^2$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$和$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1521] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自$-OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2R^b$和$-NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1522] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OR^a$、$-C(O)OR^a$、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C(O)R^a$、$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、$-NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C(O)NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1523] $R^3$独立地为H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1524] $R^4$独立地为H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基、$-C_{1-6}$烷基杂环基、$-C_{2-6}$烷基$-OR^a$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$或$-C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$；

[1525] $R^a$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1526] $R^b$独立地选自H、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基芳基、$-C_{1-6}$烷基杂芳基和$-C_{1-6}$烷基杂环基；

[1527] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所

述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1528] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1529] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

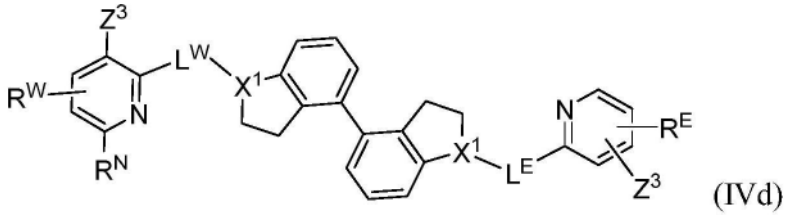
[1530] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

[1531] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；$R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1532] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1533] 在式(IVc)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1534] 在一个实施方案中，化合物由式(IVd)表示：

[1535] 

(IVd)

[1536] 其中

[1537] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1538] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基或-$C_{3-8}$环烷基；

[1539] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1540] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1541] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$

烷基$OR^a$或;

[1542] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1543] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

[1544] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、

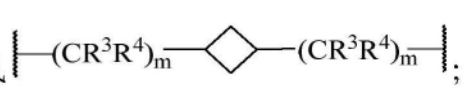
[1545] $-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代;

[1546] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

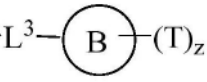
[1547] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1548] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;

[1549] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代;

[1550] $L^E$和$L^W$各自独立地为键、-O-、-S-、-SO-、$-SO_2-$、$-(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$、$-C(O)-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$、$-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$、$C_{2-6}$亚烯基、$C_{2-6}$亚炔基、  或  ;

[1551] 每个m独立地为0、1、2、3或4;

[1552] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(O)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1553] 其中:

[1554] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1555] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(O)NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1556] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1557] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1558] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1559] u为0、1、2、3或4;

[1560] z为0、1、2或3;

[1561] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$

烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代；

[1562] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1563] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1564] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1565] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1566] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1567] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1568] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1569] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1570] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1571] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1572] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1573] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1574] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1575] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-O$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O$C_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

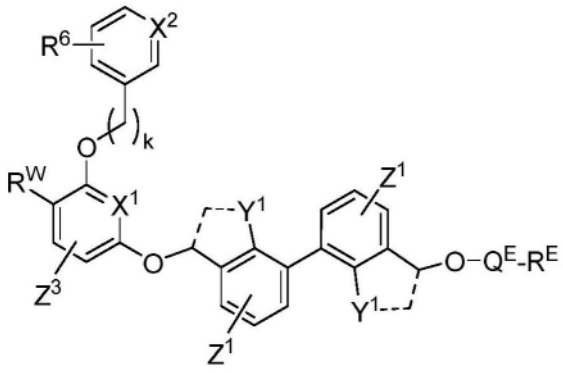
[1576] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1577] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1578] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1579] 在式(IVd)的一个实施方案中,$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1580] 在一个实施方案中,化合物由式(Va)表示：

[1581] 

(Va)

[1582] 其中

[1583] 虚线任选地为单键或不存在,使得当所述虚线不存在时,每个$Y^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-O$C_{1-6}$烷基、-O$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1584] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[1585] 或者所述虚线为单键且$Y^1$为$CH_2$,使得它们形成稠合的5-元环；

[1586] k为0、1、2、3、4、5或6；

[1587] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1588] $X^2$为N或CH；

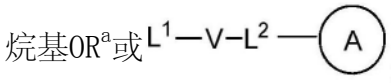
[1589] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-O$C_{1-6}$烷基、-O$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1590] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[1591] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-

$NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1592] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代；其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1593] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1594] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1595] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[1596] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1597] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1598] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1599] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且

[1600] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1601] $R^6$为$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1602] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代；

[1603] $Q^E$为芳基、杂芳基或杂环基；

[1604] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、$-CN$、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代；并且

[1605] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)$

$NR^aR^b$、$NR^aC(0)R^a$、$-NR^aC(0)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(0)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;进一步地,其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜;

[1606] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(0)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(0)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(0)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[1607] 其中:$L^1$独立地为键、0、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1608] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

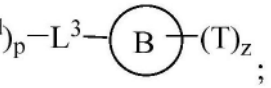
[1609] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代;

[1610] $L^2$独立地为键、0、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1611] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1612] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(0)R^a$、$-C(0)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(0)NR^aR^b$、$-NR^aC(0)R^a$、$-NR^aC(0)OR^a$、$-NR^aC(0)OR^a$、$-C(0)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(0)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且

[1613] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代;

[1614] $R^E$和$R^W$各自独立地为$-NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C(0)NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、$-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、$-SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-(CH_2)_uC(0)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、$-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、$-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、$-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、$-(CH_2)_uNR^cP(0)(OR^c)_2$、$-(CH_2)_uCH_2OP(0)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(0)(OR^c)(OR^d)$、$-(CH_2)_uOP(0)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1615] 其中:

[1616] $V^2$独立地为键、0、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(0)NR^a$、$NR^aC(0)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1617] $L^3$独立地为键、0、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、$C(0)NR^a$、$NR^aC(0)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1618] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(0)R^e$或$(CH_2)_qC(0)R^e$;

[1619] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1620] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1621] u为0、1、2、3或4;

[1622] z为0、1、2或3;并且

[1623] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{1-6}$氰基烷基、$-C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基OH、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[1624] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子；

[1625] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1626] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1627] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1628] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1629] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1630] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1631] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1632] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1633] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1634] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

[1635] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环

烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1636] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1637] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$OC_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

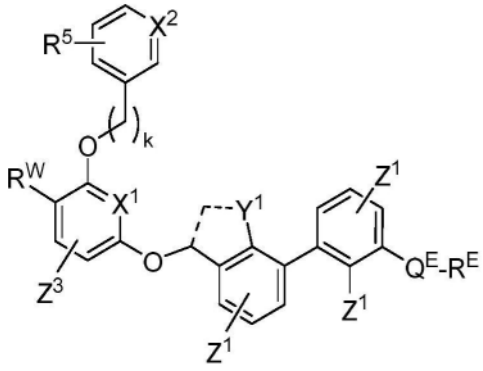
[1638] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；并且

[1639] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1640] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1641] 在式(Va)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1642] 在一个实施方案中，化合物由式(Vb)表示：

[1643] 

(Vb)

[1644] 其中

[1645] 虚线任选地为单键或不存在，使得当所述虚线不存在时，$Y^1$为卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1646] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[1647] 或者所述虚线为单键且$Y^1$为$CH_2$，使得它们形成稠合的5-元环；

[1648] k为0、1、2、3、4、5或6；

[1649] 每个$X^1$独立地为N或CH；

[1650] $X^2$为N或CH；

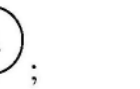
[1651] 每个$Z^1$独立地为卤素、-$OR^a$、-$NO_2$、-CN、-$NR^aR^b$、-$N_3$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1652] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素和氰基的基团取代；

[1653] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-

$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；

[1654] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化以形成N-氧化物或在硫原子上被氧化以形成亚砜或砜；

[1655] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1656] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1657] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[1658] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1659] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1660] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1661] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且

[1662] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1663] $R^6$为-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

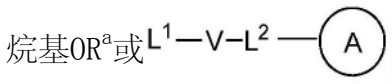
[1664] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1665] $Q^E$为芳基、杂芳基或杂环基；

[1666] 其中每个芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自卤素、氧代、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-OC(O)$NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$的基团取代;并且

[1667] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$

和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代;进一步地,其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜;

[1668] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基C(O)$OR^1$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ;

[1669] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1670] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

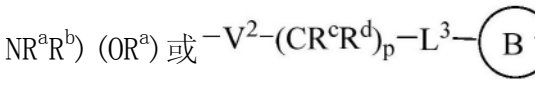
[1671] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1672] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1673] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1674] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OC_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-C(O)$NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-C(O)N($R^a$)$OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且

[1675] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1676] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-$SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或  ;

[1677] 其中:

[1678] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1679] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^aC(O)$、$SO_2NR^1R^2$或$NR^aSO_2$;

[1680] 环B为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1681] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1682] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1683] u为0、1、2、3或4;

[1684] z为0、1、2或3;并且

[1685] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[1686] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子;

[1687] $R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1688] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1689] $R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1690] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1691] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代;

[1692] $R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1693] $R^4$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1694] $R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1695] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1696] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代;

[1697] $R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1698] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1699] $R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-O$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O$C_{3-8}$环烷基、-O芳基、-O杂芳基、-O杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$；

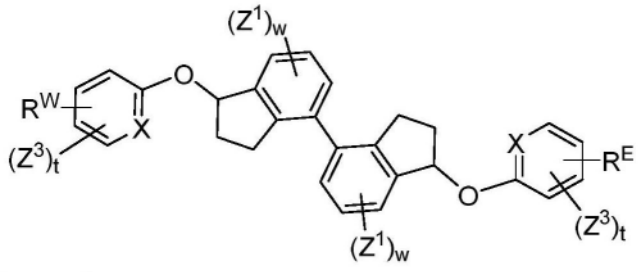
[1700] $R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；并且

[1701] $R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

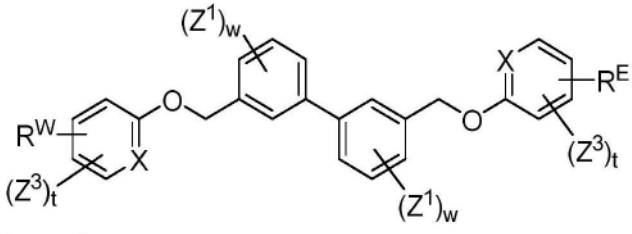
[1702] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1703] 在式(Vb)的一个实施方案中，$R^E$和$R^W$均不是任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

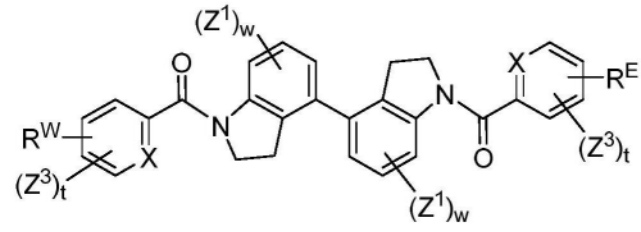
[1704] 在一个实施方案中，提供了式(VIa)的化合物：

[1705] 
(VIa)

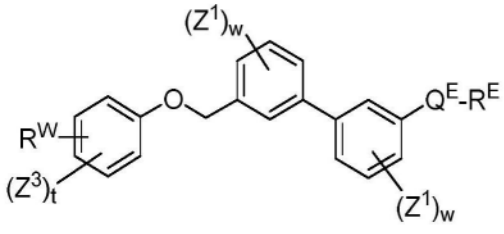
[1706] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$和$Z^3$如本文所定义，每个w独立地为0、1或2，每个t独立地为0、1或2，每个X独立地为$CZ^3$、CH或N。在一个实施方案中，提供了式(VIb)的化合物：

[1707] 
(VIb)

[1708] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$和$Z^3$如本文所定义，每个w独立地为0、1或2，每个t独立地为0、1或2，每个X独立地为$CZ^3$、CH或N。在一个实施方案中，提供了式(VIc)的化合物：

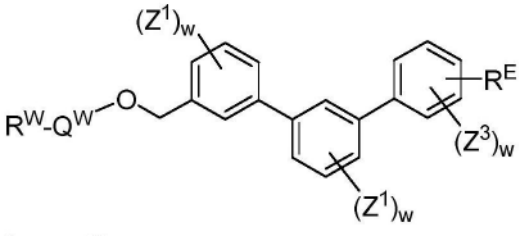
[1709] 
(VIc)

[1710] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$和$Z^3$如本文所定义，每个w独立地为0、1或2，每个t独立地为0、1或2，每个X独立地为$CZ^3$、CH或N。在一个实施方案中，提供了式(VId)的化合物：

[1711] 

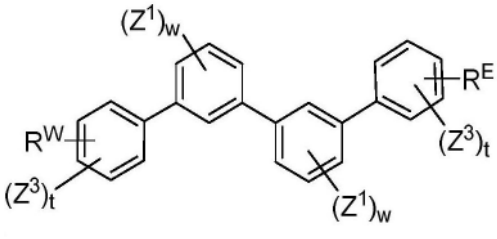
(VId)

[1712] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$和$Z^3$如本文所定义,每个w独立地为0、1或2,每个t独立地为0、1或2,$Q^E$为杂芳基。在一个实施方案中,提供了式(VIe)的化合物:

[1713] 

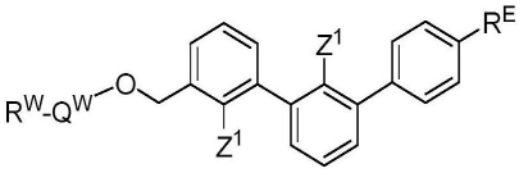
(VIe)

[1714] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$、$Z^3$和$Q^W$如本文所定义,每个w独立地为0、1或2,每个t独立地为0、1或2。在一个实施方案中,提供了式(VIf)的化合物:

[1715] 

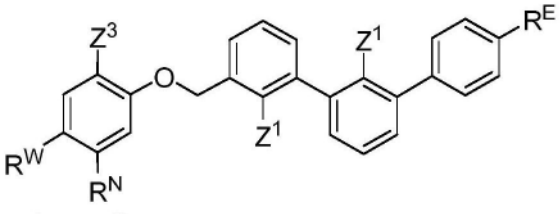
(VIf)

[1716] 其中$R^E$、$R^W$、$Z^1$和$Z^3$如本文所定义,每个w独立地为0、1或2,每个t独立地为0、1或2。在一个实施方案中,提供了式(VIIa)的化合物:

[1717] 

(VIIa)

[1718] 其中$R^W$、$Q^W$、$Z^1$和$R^E$如本文所定义。在一个实施方案中,提供了式(VIIb)的化合物:

[1719] 

(VIIb)

[1720] 其中$R^W$、$R^N$、$Z^3$、$Z^1$和$R^E$如本文所定义。

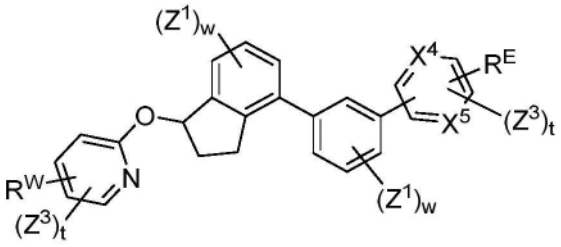
[1721] 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^1$独立地为卤素。在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^3$独立地为$C_{1-6}$烷氧基。

[1722] 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^1$为氯。在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^3$为甲氧基。

[1723] 在式(VIa)-(VIf)或式(VIIa)-(VIIb)的某些实施方案中,$R^E$和$R^W$均不是经由共价

键直接结合至Q环的、任选取代的稠合的5,6-芳族环或5,6-杂芳族环。

[1724] 在一个实施方案中,提供式(VIII)的化合物:

[1725] 

(VIII)

[1726] 其中:

[1727] $X^4$和$X^5$各自独立地为N、CH或$CZ^3$;

[1728] 每个$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-O-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{3-8}$环烷基或$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;并且

[1729] 其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素和氰基的基团取代;

[1730] 每个w独立地为0、1或2;

[1731] 每个$Z^3$独立地为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$;并且

[1732] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-O-C_{1-6}$氰基烷基、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且进一步地,其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜;

[1733] $R^N$独立地为$-C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、$-OC_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、$-SC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、$-C_{1-6}$烷基$OR^a$或$L^1-V-L^2-$(A);

[1734] 其中:$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1735] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基;

[1736] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$或$-C_{3-8}$环烷基取代;

[1737] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$;

[1738] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1739] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-O-C_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-C(O)N(R^a)OR^b$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷

基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且

[1740] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代;

[1741] 每个t独立地为0、1或2;

[1742] $R^E$和$R^W$各自独立地为-$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-O-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^a$-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$N^+R^1R^2R^3$、-S-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-C(O)$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$、-$(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$、-$SO_2NR^aC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^aSO_2C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$、-$(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$、-$(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$、-$(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$、-$(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$、-$(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$、-$(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b)(OR^a)$或$-V^2-(CR^cR^d)_p-L^3-\text{B}-(T)_z$;

[1743] 其中:

[1744] $V^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^a$C(O)、$SO_2NR^1$或$NR^aSO_2$;

[1745] $L^3$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO、$SO_2$、C(O)$NR^a$、$NR^a$C(O)、$SO_2NR^1$或$NR^aSO_2$;

[1746] 环B独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基;

[1747] T独立地为H、$OR^a$、$(CH_2)_qNR^1R^2$、$(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$或$(CH_2)_qC(O)R^e$;

[1748] p独立地为0、1、2、3、4或5;

[1749] q独立地为0、1、2、3、4或5;

[1750] u为0、1、2、3或4;

[1751] z为0、1、2或3;并且

[1752] 其中$R^E$或$R^W$的所述烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-3个独立地选自$NR^aR^b$、卤素、氰基、氧代、$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基OH、-$C_{3-8}$环烷基和-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基的取代基取代;

[1753] 条件是$V^2$、$L^3$、环B和T中的至少一个包含氮原子;

[1754] 每个$R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基;

[1755] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-OC(O)$NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1756] 每个$R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1757] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷

基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代;

[1758] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基,所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代;

[1759] 每个$R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$;

[1760] 每个$R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1761] $R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1762] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环;其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代;

[1763] 每个$R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

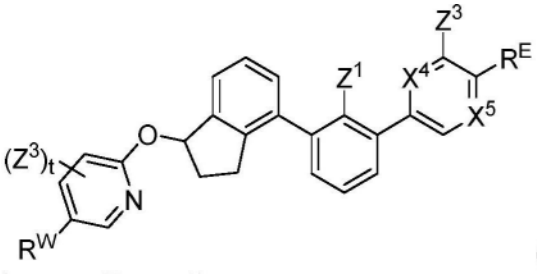
[1764] 每个$R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

[1765] 每个$R^e$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-O-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-O-$C_{3-8}$环烷基、-O-aryl、-O-杂芳基、-O-杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$NHSO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$和-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$;

[1766] 每个$R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;每个$R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基;

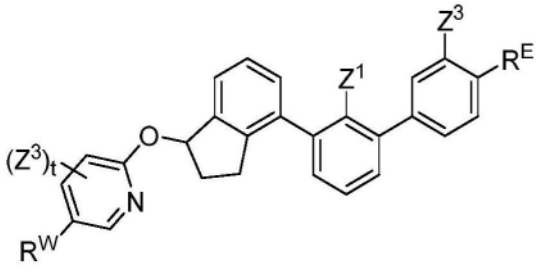
[1767] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂化物或互变异构体。

[1768] 在一个实施方案中,提供式(VIIIa)的化合物:

[1769] 

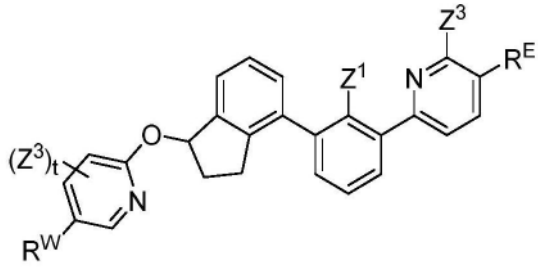
(VIIIa)

[1770] 其中$X^4$、$X^5$、$Z^1$、$Z^3$、t、$R^W$和$R^E$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIIb)的化合物:

[1771] 

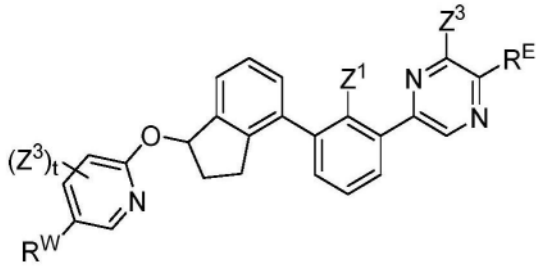
(VIIIb)

[1772] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^W$和$R^E$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIIc)的化合物:

[1773] 

(VIIIc)

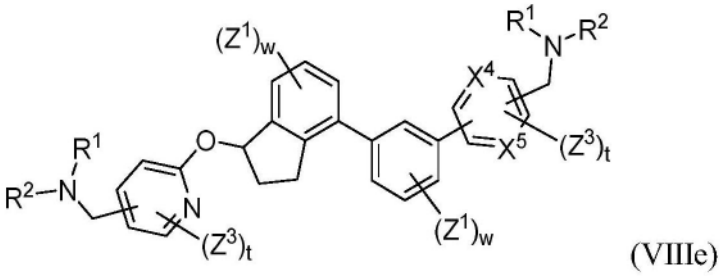
[1774] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^W$和$R^E$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIId)的化合物:

[1775] 

(VIIId)

[1776] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^W$和$R^E$如本文所定义。

[1777] 在一个实施方案中,提供式(VIIIe)的化合物:

[1778] 

(VIIIe)

[1779] 其中:

[1780] $X^4$和$X^5$各自独立地为N、CH或$CZ^3$;

[1781] 每个$Z^1$独立地为卤素、$-OR^a$、-CN或$-C_{1-6}$烷基;

[1782] 每个w独立地为0、1或2；

[1783] 每个$Z^3$独立地为卤素、-$OR^a$、-$N_3$、-$NO_2$、-CN、-$NR^1R^2$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^a$、-$NR^aC(O)R^a$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)NR^1R^2$、-$OC(O)NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-O-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$；并且

[1784] 其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-O-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$NR^aSO_2R^b$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和-$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且进一步地，其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜；

[1785] $R^N$独立地为-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OC_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$NR^a$-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^1R^2$、-O-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^1$、-S-$C_{1-6}$烷基$NR^1R^2$、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$或  ；

[1786] 其中：$L^1$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1787] V独立地选自键、$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基和$C_{2-6}$炔基；

[1788] 其中每个烷基、烯基或炔基任选地独立地被$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1789] $L^2$独立地为键、O、$NR^a$、S、SO或$SO_2$；

[1790] 环A独立地为环烷基、芳基、杂芳基或杂环基；

[1791] 其中每个环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、-$NO_2$、-$N_3$、-$OR^a$、卤素、氰基、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-O-$C_{1-6}$卤代烷基、$NR^aR^b$、-$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$OC_{1-6}$烷基CN、-$C(O)NR^aR^b$、-$NR^aC(O)R^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$NR^aC(O)OR^a$、-$C(O)N(R^a)OR^b$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$NR^aSO_2R^b$、-$NR^aSO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$C_{3-8}$环烷基和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基的基团取代；并且

[1792] 其中所述烷基、烯基或炔基任选地独立地被-$OR^a$、卤素、氰基、-$NR^aR^b$或-$C_{3-8}$环烷基取代；

[1793] 每个t独立地为0、1或2；

[1794] 每个$R^1$独立地选自H、-$C_{1-8}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$C_{2-6}$烯基$C(O)OR^a$、-$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^a$和$C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基；

[1795] 其中每个烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C(O)R^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)R^a$、-$C(O)OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$、-$NR^aR^b$、-$OC(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)OR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-$C(O)NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)NR^aSO_2R^b$、-$NR^aC(O)R^b$和-$C_{1-6}$烷基$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1796] 每个$R^2$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基$C(O)OR^a$

和-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1797] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自-$OR^a$、-CN、卤素、$C_{1-6}$烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$、-C(O)$NR^aSO_2R^b$和-$NR^aC(O)R^b$的基团取代；

[1798] 或者$R^1$和$R^2$相结合以形成杂环基，所述杂环基任选地含有1、2或3个独立地选自氧、硫和氮的另外的杂原子并且任选地被1-3个独立地选自氧代、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{2-6}$炔基、-$OR^a$、-C(O)$OR^a$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$烷基$OR^a$、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^a$、$C_{1-6}$烷基C(O)$R^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$、-$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基$NR^aR^b$、-C(O)$NR^aR^b$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^aR^b$、-$SO_2R^a$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^a$、-$SO_2NR^aR^b$和$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^aR^b$的基团取代；

[1799] 每个$R^3$独立地为H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{2-6}$烯基、-$C_{3-6}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基、-$C_{1-6}$烷基杂环基、-$C_{2-6}$烷基-$OR^a$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^a$或-$C_{2-6}$烯基C(O)$OR^a$；

[1800] 每个$R^a$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1801] 每个$R^b$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1802] 或者$R^a$和$R^b$可以结合在一起以形成由3-8个为C、N、O或S的环原子组成的环；其中所述环任选地被1-4个独立地选自-$OR^f$、-CN、卤素、-$C_{1-6}$烷基$OR^f$、-$C_{1-6}$氰基烷基、-$C_{1-6}$卤代烷基、-$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-C(O)$R^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$R^f$、-C(O)$OR^f$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$OR^f$、-$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$NR^fR^g$、-C(O)$NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基C(O)$NR^fR^g$、-$SO_2R^f$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2R^f$、-$SO_2NR^fR^g$、-$C_{1-6}$烷基$SO_2NR^fR^g$、-C(O)$NR^fSO_2R^g$和-$NR^fC(O)R^g$的基团取代；

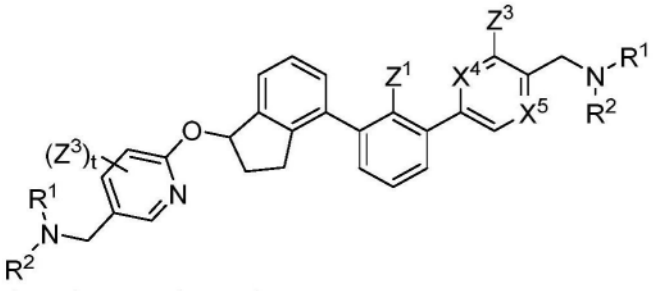
[1803] 每个$R^c$独立地选自H、OH、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1804] $R^d$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_3$-$C_8$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

[1805] 每个$R^f$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_3$-$_8$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；每个$R^g$独立地选自H、-$C_{1-6}$烷基、-$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、-$C_{1-3}$烷基$C_{3-8}$环烷基、-$C_{1-6}$烷基芳基、-$C_{1-6}$烷基杂芳基和-$C_{1-6}$烷基杂环基；

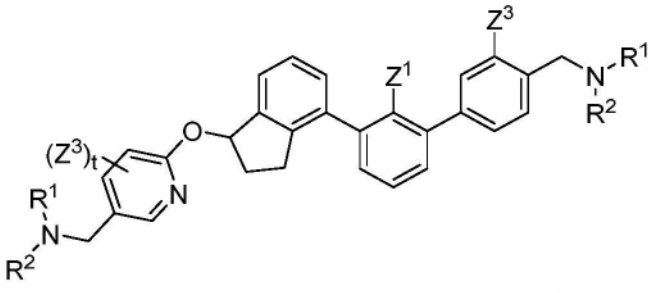
[1806] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、溶剂化物或互变异构体。

[1807] 在一个实施方案中，提供式(VIIIf)的化合物：

[1808] 

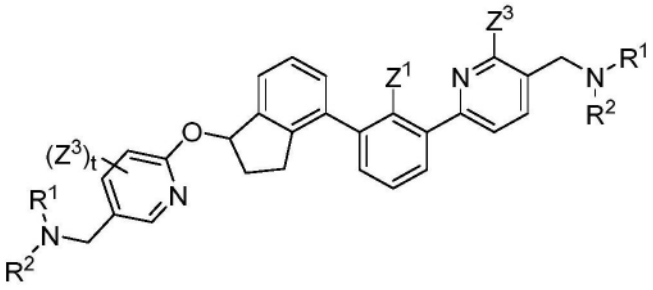
(VIIIf)

[1809] 其中$X^4$、$X^5$、$Z^1$、$Z^3$、t、$R^1$和$R^2$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIIg)的化合物:

[1810] 

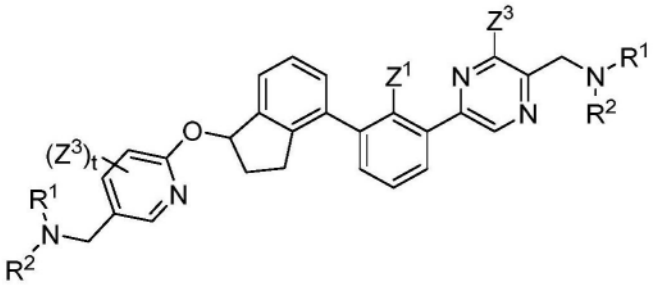
(VIIIg)

[1811] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^1$和$R^2$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIIh)的化合物:

[1812] 

(VIIIh)

[1813] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^1$和$R^2$如本文所定义。在一个实施方案中,提供式(VIIIi)的化合物:

[1814] 

(VIIIi)

[1815] 其中$Z^1$、$Z^3$、t、$R^1$和$R^2$如本文所定义。

[1816] 在式(VIII)-(VIIIi)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^1$独立地为卤素。在式(VIII)-(VIIIi)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^3$独立地为卤素或$C_{1-6}$烷氧基。

[1817] 在式(VIII)-(VIIIi)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^1$独立地为氯。在式(VIII)-(VIIIi)中的任一者的某些实施方案中,每个$Z^3$独立地为氯或甲氧基。

[1818] 在一个实施方案中,提供了选自实施例637-803的化合物。

[1819] 在某些实施方案中,本文提供的化合物的分子量小于约1200g/mol,或小于约1100g/mol,或小于约1000g/mol,或小于约900g/mol,或小于约800g/mol,或在约1200g/mol至约600g/mol之间,或在约10000g/mol至约700g/mol之间,或在约1000g/mol至约800g/mol

之间。

[1820] 本领域技术人员知道,本文公开的基团(例如,$Ar_E$)的每一个实施方案可以与其余基团(例如,$Q^E$、$Ar^W$、$Q^W$等)中的每一个的任何其他实施方案组合以产生本文所公开的式(I)的完整化合物;每个化合物均被认为在本公开的范围内。

[1821] 制剂和方法

[1822] 方法

[1823] 在一个实施方案中,本公开提供了可用作PD-1、PD-L1和/或PD-1/PD-L1相互作用的抑制剂的式(I)的化合物。在一些实施方案中,本文公开的化合物通过使PD-L1二聚化或通过诱导或稳定PD-L1二聚体形成来抑制PD-1/PD-L1相互作用。

[1824] 在一个实施方案中,本发明提供了一种治疗癌症的方法,该方法包括将式(I)的化合物与一种或多种选自纳武单抗、派姆单抗和阿特珠单抗(artezolizumab)的检查点抑制剂组合施用。

[1825] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物和药学上可接受的载体。

[1826] 在一个实施方案中,本发明提供了一种药物组合物,其包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体混合物或互变异构体,以及至少一种另外的抗癌剂和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[1827] 本发明提供了式(I)化合物用于治疗的用途。

[1828] 在另一个实施方案中,本发明提供了式(I)化合物用于制造用于治疗癌症的药物的用途。

[1829] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,其可用于治疗患者的癌症或病症,所述癌症或病症适于通过抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用来治疗。可以用本文公开的式(I)的化合物治疗的癌症包括胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、子宫颈癌、胃癌、食道癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、中枢神经系统癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和结肠癌。

[1830] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体,其可用于治疗患者的癌症或病症,所述癌症或病症适于通过抑制PD-1、PD-L1或PD-1/PD-L1相互作用来治疗,并且包括但不限于淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。可以治疗的其他疾病或病症包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤、瓦尔德斯特罗姆巨球蛋白血症(WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[1831] 在一个实施方案中,提供了一种治疗HBV的方法,其包括向有需要的患者施用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体。

[1832] “施用”或“施用”是指向患者递送一种或多种治疗剂。在一个实施方案中,施用是单一疗法,其中式(I)的化合物是施用给需要治疗的患者的唯一活性成分。在另一个实施方案中,施用是组合施用,使得两种或多种治疗剂在治疗过程中一起递送。在一个实施方案

中,可以将两种或更多种治疗剂共配制为单一剂型或“组合剂量单位”,或分别配制并随后组合为组合剂量单位,如通常用于静脉内施用或口服施用的单层或双层片剂或胶囊。

[1833] 在一个实施方案中,将式(I)化合物或其药学上可接受的盐以有效量(例如每天约0.1mg至约1000mg所述化合物)施用给有需要的人类患者。在一个实施方案中,有效量为每天约0.1mg至约200mg。在一个实施方案中,有效量为每天约1mg至约100mg。在其他实施方案中,有效量为每天约1mg、约3mg、约5mg、约10mg、约15mg、约18mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约80mg或约100mg。

[1834] 在一个实施方案中,将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和至少一种另外的抗癌剂以每种药剂的有效量施用给有需要的人类患者,所述有效量独立地为每天约0.1mg至约1000mg每种化合物或制剂。在一个实施方案中,式(I)的化合物与另外的化合物的联合治疗的有效量独立地为每天每种化合物约0.1mg至约200mg。在一个实施方案中,式(I)的化合物与另外的化合物的联合治疗的有效量独立地为每天每种化合物约1mg至约100mg。在其他实施方案中,式(I)的化合物与另外的化合物的联合治疗中每种组分的有效量为每天约1mg、约3mg、约5mg、约10mg、约15mg、约18mg、约20mg、约30mg、约40mg、约60mg、约80mg、约100mg、约200mg或约500mg。

[1835] 在一个实施方案中,式(I)的化合物和/或式(I)的化合物与另外的抗癌剂或其药学上可接受的盐的组合每天施用一次。在另一个实施方案中,以如下方式施用式(I)的化合物和/或另外的抗癌剂或其药学上可接受的盐:在第一天负荷剂量为每种化合物约10mg至约500mg,之后每天、隔天或每周按照式(I)化合物和/或一种或多种另外的抗癌剂或疗法的常规方案进行。对于多组分药物方案的每种组分,维持剂量可以是每天或每周1-500mg。有资格的护理人员或治疗医师知道哪种给药方案最适合特定患者或特定的就诊情况,并为患者决定适当的治疗方案。因此,在另一个实施方案中,有资格的护理人员能够调整本文所公开的式(I)的化合物和/或另外的药剂的给药方案以适合于患者的特定需要。因此,应理解,实际施用的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量以及另外的药剂的量通常将由医师根据相关情况来确定,包括要治疗的一种或多种病症、选择的施用途径、实际施用的化合物(例如盐或游离碱)及其相对活性、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度等。

[1836] 组合施用还可以包括施用组分药物,例如一种或多种式(I)的化合物和一种或多种另外的(例如第二、第三、第四或第五种)抗癌剂或一种或多种其他治疗剂。根据每种药剂或该组合的药代动力学和/或药效学性质,一种或多种式(I)的化合物与一种或多种另外的抗癌剂或一种或多种其他治疗剂的这种组合可以在每次施用的合理时间内(例如约1分钟至24小时)同时或依次给药(一个接一个)。组合施用可能还涉及固定组合的治疗,其中治疗方案的药剂可以在固定剂量或组合剂量介质(例如固体、液体或气雾剂)中合并。在一个实施方案中,试剂盒可用于施用药物或药物组分。

[1837] 因此,本发明的一个实施方案是一种用于治疗适于用PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂或PD-1/PD-L1相互作用抑制剂治疗的疾病(例如癌症)的方法,所述方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的一种或多种式(I)的化合物的制剂以及一种或多种另外的抗癌剂,包括例如经由试剂盒施用。应理解的是,有资格的护理人员将施用或指导施用治疗有效量的本发明的化合物或化合物的组合中的任一种的施用。

[1838] “静脉内施用”是指直接将物质使用至静脉内或“静脉内”施用物质。与其他施用途

径相比,静脉内(IV)途径是在体内递送流体和药物的更快方式。输液泵可以精确控制所递送药物的流速和总量。但是,在流速变化不会造成严重后果的情况下,或者如果没有泵可用,通常只需将袋子放在患者水平上方并使用夹具调节流速,就可以使滴液继续流动。或者,如果患者需要高流速并且IV接入装置具有足够大的直径以容纳它,则可以使用快速注入器。它可以是围绕流体袋放置以迫使流体进入患者体内的可充气套,也可以是类似的电子设备,其还可以加热被注入的流体。当患者仅在某些时间需要药物治疗时,可以使用间歇输液,不需要额外的液体。它可以使用与静脉滴注(泵滴或重力滴注)相同的技术,但是在给予全部剂量的药物之后,将管子从IV接入装置上断开。有些药物还可以通过IV推注或团注(bolus)来施用,这意味着将注射器连接到IV接入装置上,然后直接注射药物(如果可能会刺激静脉或引起太快的效果,则应缓慢注射)。一旦将药物注入IV管的流体流中,就必须采取某种措施确保其从IV管到达患者体内。通常,这是通过使流体流正常流动并由此将药物携带到血液中来完成的。但是,有时在所述注射之后使用第二流体注射作为"冲洗手段(flush)",以更快地将药物推入血液。因此,在一个实施方案中,本文所述的一种或多种化合物或化合物的组合可以通过IV给药单独施用或者与以下施用方式相组合:通过口服或肠胃外途径施用治疗方案的某些组分。

[1839] "口服施用"是指通过口腔摄取物质的施用途径,包括经颊、唇下和舌下施用,以及肠内施用和经由呼吸道的施用,除非施用通过例如管子等方式进行使得药物不与任何口腔粘膜直接接触。口服施用治疗剂的典型形式包括使用片剂或胶囊剂。因此,在一个实施方案中,本文所述的一种或多种化合物或化合物的组合可以单独通过口服途径施用,或者与以下施用方式相组合:通过IV或肠胃外途径施用治疗方案的某些成分。

[1840] 药物制剂

[1841] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以以药物制剂的形式施用。本发明涵盖的药物制剂/组合物,除了载体之外,还包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或式(I)的化合物或其药学上可接受的盐任选地与另外的药剂例如依匹单抗或其药学上可接受的盐的组合。

[1842] 本发明所涵盖的药物制剂/组合物还可以旨在通过注射施用,包括水溶液、油悬浮液、乳液(含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)以及酏剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液,以及类似的药用媒介物。盐水中的水溶液通常也用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液态聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过在分散液的情况下通过使用包衣(例如卵磷脂)来维持所需的粒径和/或通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可以用各种抗细菌剂和抗真菌剂来预防微生物的作用,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。

[1843] 无菌注射溶液通过以下制备:将所需量的一种或多种组分化合物以及如上列举的或所需的的各种其他成分掺入至适当的溶剂中,然后过滤灭菌。通常,通过将各种经灭菌的活性成分掺入至无菌媒介物中来制备分散体,所述无菌媒介物包含基础分散介质和来自上文列举的那些的所需的其他成分。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,它们从先前经无菌过滤的溶液得到活性成分以及任何其他所需成分的粉末。

[1844] 在制备包含任选地与可用于该目的的另外的药剂/疗法或其药学上可接受的盐组

合的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的过程中,通常将活性成分用赋形剂或载体稀释和/或可以将活性成分用可以是胶囊、小袋、纸或其他容器形式的载体包封或混合。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是充当活性成分的媒介物、载体或介质的固体、半固体或液体材料(如上所述)。因此,组合物可以是片剂、丸剂、粉剂、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、悬浮剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂(为固体或在液体介质中)、包含例如最多20重量%的活性化合物的软膏剂、软和硬的明胶胶囊、无菌注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[1845] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄原胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。所述制剂还可以包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化和助悬剂;防腐剂,例如甲基-苯甲酸酯和丙基羟基-苯甲酸酯;甜味剂;和调味剂。

[1846] 通过使用本领域已知的方法,可以配制本发明的组合物以便在施用给患者后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。在一个实施方案中,使用持续释放制剂。用于口服的控释药物递送系统包括渗透泵系统和溶出系统,其包括聚合物包衣的储库或药物-聚合物基质制剂。

[1847] 某些组合物优选配制成单位剂型。术语“单位剂型”或“组合剂量单位”是指适合作为用于人类个体和其他哺乳动物的单一剂量的物理上离散的单元,每个单元包含预定量的一种或多种活性物质(例如化合物(I),任选地与经计算可产生所需效果的另外的药剂组合,并在例如片剂、胶囊、注射用安瓿或小瓶中与合适的药物赋形剂结合。然而,应理解,每种活性药剂的实际施用量将由医师根据相关情况确定,包括待治疗的病症、所选择的施用途径、实际施用的化合物及其相对活性、个体患者的年龄、体重和反应以及患者症状的严重程度等。

[1848] 为了制备诸如片剂的固体组合物,将一种或多种主要活性成分与药用赋形剂混合以形成包含本发明化合物的均质混合物的固体预配组合物。当称这些预配组合物为均质时,是指一种或多种活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得该组合物可以容易地细分为等效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊剂。

[1849] 包含任选地与第二药剂组合的本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的片剂或丸剂可以被包衣或者被复合以提供具有延长作用或免受胃的酸性条件的的优势的剂型。例如,片剂或丸剂可以包含内部剂量和外部剂量元素,后者为前者包膜的形式。在一个实施方案中,内部剂量元素可以包含式(I)化合物,外部剂量元素可以包含第二或另外的药剂,或反之亦然。或者,组合剂量单元可以在胶囊或片剂中为并排构型,其中片剂或胶囊的一部分或一半填充式(I)化合物的制剂而片剂或胶囊的另一部分或另一半包含另外的药剂。

[1850] 各种物质可用于该肠溶层或包衣,该物质包括许多高分子酸和高分子酸与例如虫胶、鲸蜡醇、和乙酸纤维素的混合物。本领域技术人员知晓用于制备本文所述制剂剂量的技术和物质。

[1851] “持续释放制剂”或“延长释放制剂”是设计为在延长的时间内将治疗剂缓慢释放到体内的制剂,而“速释制剂”是设计为在缩短的时间内快速释放治疗剂至体内的制剂。在某些情况下,可以将速释制剂包衣,使得治疗剂仅在其到达体内所需的靶标(例如胃)后才释放。本领域普通技术人员能够开发目前公开的化合物的缓释制剂而无需进行过度实验。

因此,在一个实施方案中,本文所述的一种或多种化合物或化合物的组合可以通过单独的持续释放制剂递送,或与以下施用相组合:通过口服、IV或肠胃外途径施用治疗方案的某些组分。

[1852] 冻干制剂也可用于单独地或与另外的抗癌剂组合地施用式(I)的化合物。本领域技术人员知道如何制备和使用适于冻干的药物的冻干制剂。

[1853] 喷雾干燥的制剂也可以单独地或与另外的抗癌剂组合地施用式(I)的化合物。本领域技术人员知道如何制备和使用适于喷雾干燥的药物的喷雾干燥制剂。也可以采用其他已知的配制技术来配制本文公开的化合物或化合物的组合。

[1854] 组合疗法

[1855] 还提供了治疗方法,其中将式(I)化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种另外的活性剂或疗法组合施用给患者。

[1856] 因此,在一个实施方案中,治疗癌症和/或与所述癌症共存或由所述癌症加剧或引发的疾病或症状(例如过敏性障碍和/或自身免疫疾病和/或炎性疾病和/或急性炎性反应)的方法包括向有需要的患者施用有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,任选地与可用于治疗癌症,易患的或与所述癌症共存的过敏性障碍和/或自身免疫疾病和/或炎性疾病和/或急性炎性反应的另外的药剂(例如第二、第三、第四或第五活性剂)组合。使用第二、第三、第四或第五活性剂的治疗可以在使用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗之前,同时或之后进行。在一个实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与另一种活性剂在单一剂型中组合。可以与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐组合使用的合适的抗肿瘤或抗癌治疗剂包括但不限于化学治疗剂,例如丝裂霉素C、卡铂、他克唑(taxol)、顺铂、紫杉醇、依托泊苷、阿霉素或包含至少一种前述化学治疗剂的组合。放射治疗抗肿瘤剂也可以单独使用或与化学治疗剂组合使用。

[1857] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以用作化学增敏剂,因此可以与其他化学治疗药物,特别是诱导凋亡的药物组合使用。因此,在一个实施方案中,本发明提供了一种用于增加癌细胞对化学疗法的敏感性的方法,其包括将化学治疗剂与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以足以增加癌细胞对所述化学治疗剂的敏感性的量一起施用于有需要的或正在接受化学疗法的患者。

[1858] 可以与式(I)的化合物或其药学上可接受的盐组合使用的其他化学治疗药物的实例包括拓扑异构酶I抑制剂(喜树碱或拓扑替康)、拓扑异构酶II抑制剂(例如道诺霉素和依托泊苷)、烷基化剂(例如,环磷酰胺、美法仑和BCNU)、微管蛋白导向剂(例如他克唑和长春碱)和生物剂(例如抗体,如抗CD20抗体,IDEC8,免疫毒素和细胞因子)。

[1859] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与Rituxan®(利妥昔单抗体)和/或通过选择性消耗CD20+B细胞起作用的其他药剂组合使用。

[1860] 本文包括治疗方法,在所述方法中式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗炎剂组合给药。抗炎剂包括但不限于NSAID、非特异性环氧化酶抑制剂和COX-2特异性环氧化酶抑制剂、金化合物、皮质类固醇、氨甲蝶呤、肿瘤坏死因子受体(TNF)受体拮抗剂、免疫抑制剂和氨甲蝶呤。

[1861] NSAID的实例包括但不限于布洛芬、氟比洛芬、萘普生和萘普生钠、双氯芬酸、双氯芬酸钠和米索前列醇的组合、舒林酸、奥沙普嗪、双氟尼柳、吡罗昔康、吲哚美辛、依托度酸、

非诺洛芬钙、酮洛芬、萘丁美酮钠、柳氮磺吡啶、托美汀钠和羟氯喹。NSAID的实例还包括COX-2特异性抑制剂(即,抑制COX-2且$IC_{50}$比对COX-1的$IC_{50}$低至少50倍的化合物),例如塞来昔布、伐地昔布、鲁米昔布、依托昔布和/或罗非昔布。

[1862] 在另一个实施方案中,抗炎剂是水杨酸盐。水杨酸盐包括但不限于乙酰水杨酸或阿司匹林,水杨酸钠以及胆碱和水杨酸镁。

[1863] 抗炎剂也可以是皮质类固醇。例如,皮质类固醇可以选自可的松、地塞米松、甲基泼尼松龙、泼尼松龙、磷酸泼尼松龙钠和泼尼松。

[1864] 在一些实施方案中,抗炎治疗剂是金化合物,例如硫代苹果酸金钠或金诺芬。

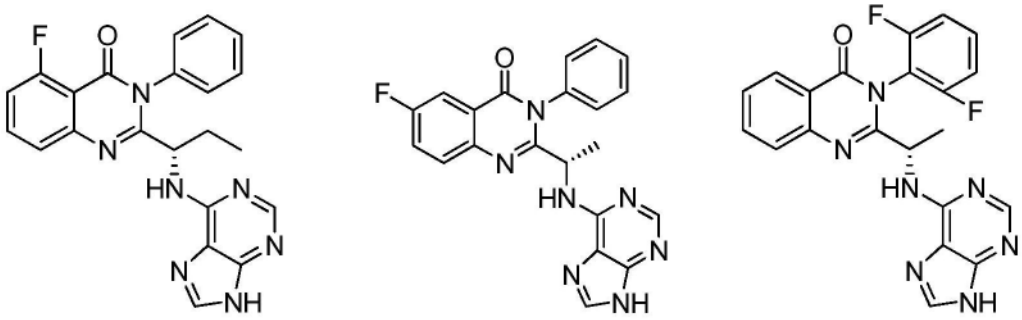
[1865] 在一些实施方案中,抗炎剂是代谢抑制剂,例如二氢叶酸还原酶抑制剂,例如氨甲蝶呤或二氢乳清酸酯脱氢酶抑制剂,例如来氟米特。

[1866] 在一个实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种抗炎化合物组合使用,所述抗炎化合物为抗C5单克隆抗体(例如依库珠单抗或帕克珠单抗)、TNF拮抗剂,例如为抗TNFα单克隆抗体的依那西普或英利昔单抗。

[1867] 在一个实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与作为免疫抑制剂化合物的至少一种活性剂组合使用,例如氨甲蝶呤、来氟米特、环孢霉素、他克莫司、硫唑嘌呤或霉酚酸酯。

[1868] 在其他实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂组合使用,包括例如化合物A、B和C(下文提供它们的结构)或其药学上可接受的盐。

[1869] 化合物A 化合物B 化合物C



[1870] 化合物A、B和C公开于WO2015/017460和WO2015/100217。PI3K抑制剂的其他实例包括但不限于ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕利司(BKM120)、BYL719(阿培利司)、CH5132799、考泮利司(BAY 80-6946)、度维利司、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾拉利司(Zydelig®)、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、利戈舍替、RP5090、他塞利司、TG100115、TGR-1202、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素、ZSTK474,以及WO2005/113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO 2013/116562(Gilead Calistoga)、WO 2014/100765(Gilead Calistoga)、WO 2014/100767(Gilead Calistoga)和WO 2014/201409(Gilead Sciences)中描述的化合物。

[1871] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物可以与脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂组合使用。SYK抑制剂的实例包括但不限于6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]

吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、赛度替尼(PRT-062607)、恩托替尼、福他替尼(R788)、HMPL-523、NVP-QAB 205AA、R112、R343、tamatinib(R406)以及US 8450321(Gilead Connecticut)和US 2015/0175616中描述的那些。

[1872] 在又一个实施方案中,式(I)的化合物可以与酪氨酸激酶抑制剂(TKI)组合使用。TKI可靶向表皮生长因子受体(EGFR)以及成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的受体。TKI的实例包括但不限于阿法替尼、ARQ-087、asp5878、AZD3759、AZD4547、博舒替尼、布加替尼、卡波替尼、西地尼布、克仑诺尼、达可替尼、达沙替尼、多维替尼、E-6201、厄达菲替尼、厄洛替尼、吉非替尼、吉列替尼(ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼、伊马替尼、KX2-391(Src)、拉帕替尼、来他替尼、米哚妥林、尼达尼布、ODM-203、奥希替尼(AZD-9291)、珀那替尼、珀齐替尼、奎扎替尼、雷多替尼、洛来替尼、索凡替尼(HMPL-012)、舒尼替尼和TH-4000。

[1873] 在其他实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以与一种或多种赖氨酰氧化酶样2(LOXL)的抑制剂或与LOXL结合的物质组合使用,包括例如,具有针对人LOXL2的免疫球蛋白IgG4同种型的人源化单克隆抗体(mAb)。LOXL抑制剂的实例包括但不限于WO 2009/017833(Arresto Biosciences)中描述的抗体。LOXL2抑制剂的实例包括但不限于WO 2009/017833(Arresto Biosciences)、WO 2009/035791(Arresto Biosciences)和WO 2011/097513(Gilead Biologics)中描述的抗体。

[1874] 在又一个实施方案中,式(I)的化合物可以与Toll样受体8(TLR8)抑制剂组合使用。TLR8抑制剂的实例包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德、瑞喹莫德、VTX-1463和VTX-763。

[1875] 在又一个实施方案中,式(I)的化合物可以与Toll样受体(TLR9)抑制剂组合使用。TLR9抑制剂的实例包括但不限于IMO-2055、IMO-2125、来托莫德、利特莫德、MGN-1601和PUL-042。

[1876] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与BTK(Bruting酪氨酸激酶)抑制剂组合用于治疗癌症。这种BTK抑制剂的实例是美国专利7,405,295中公开的化合物。BTK抑制剂的其他实例包括但不限于(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡卢替尼(ACP-196)、BGB-3111、HM71224、艾卢替尼、M-2951、替卢替尼(ONO-4059)、PRN-1008、sebrutinib(CC-292)和TAK-020。

[1877] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与BET抑制剂组合用于治疗癌症。这种BET抑制剂的实例是WO2014/182929中公开的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

[1878] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与TBK(Tank结合激酶)抑制剂组合可用于治疗癌症。这种TBK抑制剂的实例是WO2016/049211中公开的化合物。

[1879] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与OX40抑制剂组合可用于治疗癌症。这种OX40抑制剂的实例是美国专利8,450,460中公开的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

[1880] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与JAK-1抑制剂组合可用于治疗癌症。这种JAK-1抑制剂的实例是WO2008/109943中公开的化合物。其他JAK抑制剂的实例包括但不限于AT9283、AZD1480、巴西替尼、BMS-911543、菲卓替尼、菲戈替尼(GLPG0634)、冈多替尼(LY2784544)、INCB039110、来他替尼、莫洛替尼(CYT0387)、NS-018、帕利替尼(SB1518)、培非替尼(ASP015K)、鲁索替尼、托法替尼(以前为他索西替尼)和XL019。

[1881] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与吲哚胺-吡咯-2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂组合用于治疗癌症。这种IDO抑制剂的实例是WO2016/186967中公开的化合物。在一个实施方案中,式(I)化合物与IDO1抑制剂组合用于治疗癌症,所述IDO1抑制剂包括但不限于BLV-0801、依帕卡司他、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吲哚莫德、NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃并萘醌衍生物(SN-35837)、瑞诺司他、SBLK-200802和shIDO-ST。

[1882] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂组合可用于治疗癌症。可用于与式(I)化合物组合治疗的MEK抑制剂包括抗喹诺酮、比美替尼、考美替尼(GDC-0973,XL-518)、MT-144、舍美替尼(AZD6244)、索拉非尼、曲美替尼(GSK1120212)、乌洛舍替和曲美替尼。

[1883] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂组合可用于治疗癌症:ASK抑制剂包括但不限于WO2011/008709(Gilead Sciences)和WO 2013/112741(Gilead Sciences)中描述的那些,包括例如瑟隆舍替。

[1884] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可以与分化簇47(CD47)抑制剂组合。CD47抑制剂的实例包括但不限于抗CD47 mAb(Vx-1004)、抗人CD47 mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938和TTI-621。

[1885] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可以与细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂组合。CDK抑制剂包括CDK1、2、3、4、6和9的抑制剂,例如阿贝西利、阿沃西地(HMR-1275,flavopiridol)、AT-7519、FLX-925、LEE001、帕柏西利、利波西利、利戈舍替、塞立奈索、UCN-01和TG-02。

[1886] 在一个实施方案中,式(I)的化合物可以与盘状蛋白结构域受体(DDR)抑制剂组合用于治疗癌症。DDR抑制剂包括DDR1抑制剂和/或DDR2抑制剂。DDR抑制剂的实例包括但不限于WO2014/047624(Gilead Sciences)、US 2009-0142345(Takeda Pharmaceutical),US 2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals),WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical)以及WO 2013/034933(Imperial Innovations)中公开的那些。

[1887] 在一个实施方案中,式(I)化合物可以与组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂组合,例如美国专利8,575,353及其等同物中公开的那些。HDAC抑制剂的其他实例包括但不限于阿诺司他、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝诺司他、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907、恩诺司他、吉诺司他、莫诺司他、帕诺司他、普诺司他、奎诺司他(JNJ-26481585)、瑞诺司他、利诺司他、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、沃诺司他。

[1888] 在一个实施方案中,式(I)的化合物与治疗各癌症的护理标准组合用于治疗癌症。本领域的技术人员知道在癌症治疗的特定领域中或与给定癌症相关的给定日期的护理标准。

[1889] 本申请的某些实施方案包括或使用一种或多种另外的治疗剂。所述一种或多种另外的治疗剂可以是可用于治疗癌症、炎症、自身免疫性疾病和/或相关病症的药剂。所述一种或多种另外的治疗剂可以是化学治疗剂、抗血管生成剂、抗纤维化剂、抗炎剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、放射治疗剂、抗肿瘤剂、抗癌剂、抗增殖剂或它们的任意组合。在一些实施方案中,本文描述的一种或多种化合物可以被使用或者与化学治疗剂、抗血管生成剂、抗纤维化剂、抗炎剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、治疗剂性抗体、放射治疗剂、抗肿瘤

剂或抗癌剂、抗增殖剂或它们的任意组合组合使用。

[1890] 在一个实施方案中,可以使用任选地与本文所述的另外的抗癌剂组合的一种或多种式(I)的化合物或其与抗肿瘤剂或抗癌剂、抗纤维化剂、抗炎剂或免疫调节剂组合使用。

[1891] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,其包含药物组合物,所述药物组合物包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,或式(I)的化合物以及至少一种另外的抗癌剂或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。在一个实施方案中,试剂盒包含用于治疗癌症或炎性病症的说明书。在一个实施方案中,试剂盒中的说明书涉及所述药物组合物用于治疗选自胰腺癌、膀胱癌、结肠直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肾癌、肝细胞癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、胃癌、食道癌、头颈癌、黑素瘤、神经内分泌癌、中枢神经系统癌、脑癌、骨癌、软组织肉瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌和结肠癌的用途。

[1892] 本申请还提供了用于治疗正在接受一种或多种标准疗法例如化学疗法、放射疗法、免疫疗法、手术或它们的组合的个体的方法,其包括向所述个体施用或组合施用式(I)的化合物。因此,可以在施用化学疗法、放射疗法、免疫疗法、手术或它们的组合之前、期间或之后施用一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[1893] 在一个实施方案中,所述个体可以是这样的人:(i)对至少一种化学疗法治疗而言基本上是难以治疗的,或(ii)化学疗法治疗后复发,或(i)和(ii)两者。在一些实施方案中,对至少两种、至少三种或至少四种化学疗法(包括标准或实验化学疗法)而言,所述个体是难以治疗的。

[1894] 在一个实施方案中,所述个体对选自氟达拉滨、利妥昔单抗、奥比妥单抗、烷基化剂、阿仑单抗和其他化学疗法的至少一种、至少两种、至少三种或至少四种化学疗法(包括标准或实验化学疗法)而言是难治的,所述其他化学疗法例如CHOP(环磷酰胺,阿霉素,长春新碱,泼尼松);R-CHOP(利妥昔单抗CHOP);hyperCVAD(超分割环磷酰胺,长春新碱,阿霉素,地塞米松,氨甲蝶呤,阿糖胞苷);R-hyperCVAD(利妥昔单抗-hyperCVAD);FCM(氟达拉滨,环磷酰胺,米托蒽醌);R-FCM(利妥昔单抗,氟达拉滨,环磷酰胺,米托蒽醌);硼替佐米和利妥昔单抗;特罗莫司和利妥昔单抗;特罗莫司和Velcade®;碘131托司妥莫单抗(Bexxar®)和CHOP;CVP(环磷酰胺,长春新碱,泼尼松);R-CVP(利妥昔单抗-CVP);ICE(异磷酰胺,卡铂,依托泊苷);R-ICE(利妥昔单抗-ICE);FCR(氟达拉滨,环磷酰胺,利妥昔单抗);FR(氟达拉滨,利妥昔单抗);和D.T.PACE(地塞米松,沙利度胺,顺铂,阿霉素®,环磷酰胺,依托泊苷)。

[1895] 下文描述了化学疗法治疗的其他实例(包括标准化学疗法或实验化学疗法)。另外,在Cheson,B.D.,Leonard,J.P.,“Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma”The New England Journal of Medicine 2008,359(6),p.613-626以及Wierda,W.G.,“Current and Investigational Therapies for Patients with CLL”Hematology 2006,p.285-294中评述了某些淋巴瘤的治疗。在Morton,L.M.,et al.“Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States,1992-2001”Blood 2006,107(1),p.265-276中概述了美国淋巴瘤的发病模式。

[1896] 治疗淋巴瘤或白血病的免疫治疗剂的实例包括但不限于利妥昔单抗(如Rituxan)、阿仑单抗(如Campath,MabCampath)、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRAIL、抗TRAIL DR4和DR5抗体、抗CD74抗体、阿珀利珠单抗、贝伐单抗、CHIR-12.12、依普妥

珠单抗(hLL2-抗CD22人源化抗体)、加利昔单抗、ha20、替坦-艾瑞妥莫单抗、鲁昔单抗、米拉妥珠单抗、奥法妥木单抗、PROUMUSUM SGN-40、WT-1类肽疫苗、WT1 126-134肽疫苗、托司妥莫单抗、自体人类肿瘤衍生的HSPPC-96和维妥珠单抗。其他免疫治疗剂包括使用基于个体患者肿瘤的遗传组成的癌症疫苗,例如,淋巴瘤疫苗实例为GTOP-99(MyVax®)。

[1897] 用于治疗淋巴瘤或白血病的化学治疗剂的实例包括阿地白介素、阿沃西地、抗肿瘤药AS2-1、抗肿瘤药A10、抗胸腺细胞球蛋白、氨磷汀三水合物、氨基喜树碱、三氧化二砷、β丙氨酸、Bcl-2家族蛋白抑制剂ABT-263、BMS-345541、硼替佐米(Velcade®)、溴抑他汀1、白消安、卡铂、campath-1H、CC-5103、卡马汀、醋酸卡泊芬净、氯法拉滨、顺铂、克拉屈滨(Leustarin)、苯丁酸氮芥(Leukeran)、姜黄素、环孢菌素、环磷酰胺(Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin)、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、DT PACE、多西他赛、dolastatin 10、阿霉素(Adriamycin®、Adriblastine)、阿霉素盐酸盐、恩扎滔林、Epoetin alfa、依托泊苷、依托泊苷、依罗莫司(RAD001)、芬维A胺、非格司亭、美法仑、美司钠、夫拉平度、氟达拉滨(Fludara)、格尔德霉素(17AAG)、异环磷酰胺、盐酸依立替康、依沙贝比隆、来那度胺(Revlimid®、CC-5013)、淋巴因子活化的杀伤细胞、美法仑、氨甲蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、霉酚酸酯、奈拉拉滨、奥利美生(Genasense)Obatoclax(GX15-070)、奥利美生、奥曲肽乙酸酯、Ω-3脂肪酸、草酸铂、紫杉醇、PD0332991、PEG化脂质体盐酸阿霉素、聚乙二醇非格司亭、Pentstatin(Nipent)、perofosine、泼尼松龙、泼尼松、R-roscovitine(Selicilib、CYC202)、重组干扰素α、重组白介素-12、重组白介素-11、重组flt3配体、重组人血小板生成素、利妥昔单抗、沙格司亭、枸橼酸西地那非、辛伐他汀、西罗莫司、苯乙烯基砜、他克莫司、坦尼霉素、Temsirolimus(CCl-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、硫替派、替匹法尼、Velcade®(硼替佐米或PS-341)、长春新碱(Oncovin)、硫酸长春新碱、长春瑞滨二酒石酸盐、Vorinostat(SAHA)、伏立诺他和FR(氟达拉滨、利妥昔单抗)、CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)、CVP(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、地塞米松、氨甲蝶呤、阿糖胞苷)、ICE(异磷酰胺、卡铂和依托泊苷)、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥和泼尼松龙)、R-CHOP(利妥昔单抗+CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗+CVP)、R-FCM(利妥昔单抗+FCM)、R-ICE(利妥昔单抗-ICE)和R-MCP(利妥昔单抗-MCP)。

[1898] 在一些实施方案中,癌症是黑素瘤。与本文所述的化合物组合使用的合适药剂包括但不限于达卡巴嗪(DTIC),任选地,与其他化学疗法药物一起,例如卡莫斯汀(BCNU)和顺铂;由DTIC、BCNU、顺铂和他莫昔芬组成的"Dartmouth疗法";顺铂,长春碱和DTIC,替莫唑胺或YERVOY™的组合。在黑素瘤的治疗中,本文公开的化合物还可以与免疫疗法药物组合,包括细胞因子,例如干扰素α,白介素2和肿瘤坏死因子(TNF)。

[1899] 本文所述的化合物也可以与疫苗疗法组合用于治疗黑素瘤。抗黑色素瘤疫苗在某些方面类似于用于预防诸如脊髓灰质炎、麻疹和腮腺炎等由病毒引起的疾病的抗病毒疫苗。弱化的黑色素瘤细胞或部分黑色素瘤细胞抗原可以注入患者中以刺激体内的免疫系统从而破坏黑色素瘤细胞。

[1900] 仅限于手臂或腿部的黑色素瘤也可以利用例如高温灌注技术用包含一种或多种本文所述的化合物的药剂组合来治疗。该治疗方案可暂时将受累肢体的循环与身体其余部

分分开,并向向肢体供血的动脉中注入高剂量的化学治疗剂,从而向肿瘤区域提供高剂量,而不会使内脏暴露于这些剂量,内脏暴露于这些剂量会引起严重的副作用。通常,将液体加热到102°F至104°F。美法仑是该化学疗法中最常使用的药物。其可以与称另一种为肿瘤坏死因子(TNF)的药物一起给予,任选地与式(I)的化合物组合。

[1901] 治疗性治疗可以用任一种上述疗法以及干细胞移植或治疗补充,或与任一种上述疗法以及干细胞移植或治疗组合。改良方法的一个示例是放射免疫疗法,其中将单克隆抗体与放射性同位素颗粒如铟In 111,钇Y 90,碘I-131组合。组合疗法的实例包括但不限于碘131托西妥单抗(Bexxar®)、钇90替伊莫单抗(Zevalin®),具有CHOP的Bexxar®。

[1902] 可用于与式(I)的化合物的治疗结合的其他治疗性方法包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体疗法、生物疗法、酶抑制剂疗法、全身照射、干细胞输注、具有干细胞支持的骨髓消融、体外治疗的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、药理研究、低-LET钴-60γ射线放射疗法、博来霉素、常规手术、放射疗法以及非清髓性同种异体造血干细胞移植。

[1903] 在一些实施方案中、本申请提供了药物组合物,其包含与MMP9结合蛋白和/或一种或多种另外的治疗剂组合的式(I)的化合物,以及药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在一个实施方案中,药物组合物包含MMP9结合蛋白,一种或多种另外的治疗剂以及药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。在一些实施方案中,药物组合物包含式(I)的化合物和抗MMP9抗体AB0045。

[1904] 在一个实施方案中,药物组合物包含式(I)的化合物,抗MMP9抗体AB0045,至少一种为免疫调节剂的另外的治疗剂以及药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在某些其他实施方案中,药物组合物包含抗MMP9抗体AB0045,至少一种作为抗炎剂的另外的治疗剂以及药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在某些其他实施方案中,药物组合物包含式(I)的化合物,抗MMP9抗体AB0045,至少一种为抗肿瘤剂或抗癌剂的另外的治疗剂以及药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在一个实施方案中,可用于与式(I)的化合物组合治疗的MMP9化合物包括但不限于马立马司他(BB-2516)、西马司他(Ro 32-3555)和WO 2012/027721(Gilead Biologics)中描述的那些。

[1905] 在一个实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是免疫调节剂,例如免疫刺激剂或免疫抑制剂。在某些其他实施方案中,免疫调节剂是能够改变免疫检查点功能的药剂,包括CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200和/或PD-1途径。在其他实施方案中、免疫调节剂是免疫检查点调节剂。示例性的免疫检查点调节剂包括抗CTLA-4抗体(例如伊匹单抗)、抗LAG-3抗体、抗B7-H3抗体、抗B7-H4抗体、抗Tim3抗体、抗BTLA抗体、抗-KIR抗体、抗A2aR抗体、抗CD200抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD28抗体、抗CD80抗体或抗CD86抗体、抗B7RP1抗体、抗B7-H3抗体、抗HVEM抗体、抗CD137抗体或抗CD137L抗体、抗OX40抗体或抗OX40L抗体、抗CD40抗体或抗CD40L抗体、抗GAL9抗体、抗IL-10抗体和A2aR药物。对于某些此类免疫途径基因产物,考虑使用此类基因产物的拮抗剂或激动剂,以及此类基因产物的小分子调节剂。在一实施方案中,免疫调节剂是抗PD-1或抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,免疫调节剂包括那些能够改变细胞因子介导的信号传导途径中调节剂的功能的药剂。

[1906] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的疗法或抗癌剂是癌症基因疗法或细胞

疗法。癌症基因疗法和细胞疗法包括将正常基因插入癌细胞中以替代突变或改变的基因;基因修饰以使突变的基因沉默;直接杀死癌细胞的遗传方法;包括输注被设计用于取代患者自身免疫系统的大多数免疫细胞的免疫细胞以增强对癌细胞的免疫反应或激活患者自身免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)从而杀死癌细胞,或发现并杀死癌细胞;改变细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫反应性的遗传方法。非限制性实例是Algenpantucel-L(2种胰腺细胞系),Sipuleucel-T,基因p53的SGT-53脂质体纳米递送(scL);T细胞疗法,例如CD19 CAR-T tisagenlecleucel-T(CTL019)WO2012079000,WO2017049166,axicabtageneciloleucel(KTE-C19)US7741465,US6319494,JCAR-015 US7446190,JCAR-014,JCAR-020,JCAR-024,JCAR-023,JTCR-016,JCAR-018 WO2016090190,JCAR-017(WO2016196388,WO2016033570,WO2015157386),BPX-501 US9089520,WO2016100236,AU-105,UCART-22,ACTR-087,P-BCMA-101;活化的同种异体自然杀伤细胞CNDO-109-AANK,FATE-NK100,LFU-835造血干细胞。

[1907] 在一个实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是免疫检查点抑制剂。肿瘤通过利用称为T细胞耗竭的机制来破坏免疫系统,这种机制是由于长期暴露于抗原而引起的并且特征在于抑制性受体的上调。这些抑制性受体充当免疫检查点,以防止不受控制的免疫反应。

[1908] PD-1和共抑制受体,例如细胞毒性T淋巴细胞抗原4(CTLA-4,B和T淋巴细胞衰减蛋白(BTLA;CD272),T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3(Tim-3),淋巴细胞活化基因-3(Lag-3;CD223)等通常被称为检查点调节剂。它们充当分子决定因素,可根据细胞外信息影响是否应继续进行细胞周期进程和其他细胞内信号传导过程。

[1909] 除了通过T细胞受体(TCR)进行特异性抗原识别外,还可以通过共刺激受体提供的正负信号平衡来调节T细胞活化。这些表面蛋白通常是TNF受体或B7超家族的成员。针对活化性共刺激分子的拮抗抗体和针对负性共刺激分子的阻断抗体可以增强T细胞刺激以促进肿瘤破坏。

[1910] 程序性细胞死亡蛋白1(PD-1或CD279)是一种55kD的1型跨膜蛋白,是T细胞共刺激受体CD28家族的成员,所述CD28家族包括免疫球蛋白超家族成员CD28、CTLA-4、可诱导共刺激分子(ICOS)和BTLA。PD-1在活化的T细胞和B细胞上高表达。还可以在记忆T细胞亚群上检测到PD-1表达,并且表达水平是可变的。已经鉴定出两种PD-1特异性配体:程序性死亡配体1(PD-L1,也称为B7-H1或CD274)和PD-L2(也称为B7-DC或CD273)。已经显示,PD-L1和PD-L2在小鼠和人系统中都与PD-1结合后下调了T细胞活化(Okazaki et al.,Int.Immunol.,2007;19:813-824)。PD-1与在抗原呈递细胞(APC)和树突状细胞(DC)上表达的其配体PD-L1和PD-L2的相互作用传递负调控刺激,从而下调活化的T细胞免疫反应。阻断PD-1抑制了该负信号并放大了T细胞反应。大量研究表明,癌症微环境操纵着PD-L1/PD-1信号通路,并且PD-L1表达的诱导与抑制针对癌症的免疫反应有关,从而使癌症得以发展和转移。由于多种原因,PD-L1/PD-1信号通路是癌症免疫逃逸的主要机制。该通路参与在外周发现的活化的T效应细胞的免疫反应的负调节。PD-L1在癌症微环境中上调,而PD-1在活化的肿瘤浸润T细胞上也上调,因此可能增强了抑制的恶性循环。该通路还通过双向信号转导参与先天免疫和适应性免疫调节。这些因素使PD-1/PD-L1复合体成为癌症可以控制免疫反应并促进自身发展的中心点。

[1911] 在临床试验中测试的第一个免疫检查点抑制剂是伊匹单抗(Yipvoy,Bristol-Myers Squibb),一种CTLA-4单克隆抗体。CTLA-4属于受体的免疫球蛋白超家族,其还包括PD-1、BTLA、TIM-3和T细胞活化的V结构域免疫球蛋白抑制剂(VISTA)。抗CTLA-4单克隆抗体是一种功能强大的检查点抑制剂,可从天然细胞和遭遇过抗原的细胞中消除“断裂(break)”。

[1912] 治疗可增强CD8+T细胞的抗肿瘤功能,增加CD8+T细胞与Foxp3+调节性T细胞的比例,并抑制调节性T细胞的抑制功能。已确定TIM-3为由耗竭性CD8+T细胞表达的另一种重要的抑制性受体。在癌症的小鼠模型中,已证明功能最弱的肿瘤浸润性CD8+T细胞实际上共表达PD-1和LAG-3。LAG-3是另一种最近确认的抑制性受体,其作用是限制效应器T细胞功能并增强调节性T细胞的抑制活性。最近发现,PD-1和LAG-3在小鼠的肿瘤浸润性T细胞中广泛共表达,并且PD-1和LAG-3的联合阻断在癌症小鼠模型中引起有效的协同抗肿瘤免疫反应。

[1913] 因此,在一个实施方案中,本发明提供了本文公开的式(I)的免疫检查点抑制剂与一种或多种另外的免疫检查点抑制剂的组合的用途。在一个实施方案中,本发明提供了本文公开的式(I)的免疫检查点抑制剂与一种或多种另外的免疫检查点抑制剂以及抗MMP9抗体或其抗原结合片段的组合在治疗或预防癌症中的用途。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂可以是抗PD-1抗体和/或抗PD-L1抗体或抗PD-1/PD-L1相互作用抑制剂。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体可以是B7-H1抗体、BMS 936559抗体、MPDL3280A(阿特珠单抗)抗体、MEDI-4736抗体、MSB0010718C抗体或它们的组合。根据另一个实施方案,抗PD-1抗体可以是纳武单抗抗体、派姆单抗抗体、伊匹单抗抗体或它们的组合。

[1914] 另外,PD-1也可以被AMP-224靶向,AMP-224是PD-L2-IgG重组融合蛋白。免疫反应中抑制性通路的其他拮抗剂包括IMP321,IMP321是一种可溶性LAG-3Ig融合蛋白和MHC II类激动剂,可用于增强对肿瘤的免疫反应。Lirilumab是KIR受体的拮抗剂,而BMS 986016是LAG3的拮抗剂。TIM-3-Galectin-9通路是另一种抑制性检查点通路,也是抑制检查点的有前景的靶标。RX518靶向并活化糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR),该受体是TNF受体超家族的成员,在多种类型的免疫细胞表面表达,所述细胞包括调节性T细胞、效应器T细胞、B细胞、自然杀伤(NK)细胞和活化的树突状细胞。因此,在一个实施方案中,式(I)的化合物可以与IMP321,Lirilumab和/或BMS 986016组合使用。

[1915] 可用于本文所述的组合物和方法中的抗PD-1抗体包括但不限于:纳武单抗/MDX-1106/BMS-936558/ONO1152,一种全人IgG4抗PD-1单克隆抗体;匹地利珠单抗(pidilizumab)(MDV9300/CT-011),一种人源化IgG1单克隆抗体;派姆单抗(MK-3475/派姆单抗/lambrolizumab),一种人源化单克隆IgG4抗体;度伐单抗(MEDI-4736)和阿特珠单抗。可用于本文所述的组合物和方法中的抗PD-L1抗体包括但不限于:阿维鲁单抗;BMS-936559,一种全人IgG4抗体;阿特珠单抗(MPDL3280A/RG-7446),人单克隆抗体;MEDI4736;MSB0010718C和MDX1105-01。

[1916] 在一个实施方案中,将式(I)化合物与抗PD-1抗体纳武单抗、派姆单抗和/或匹地利珠单抗组合施用给有需要的患者。在一个实施方案中,可用于与式(I)的化合物组合治疗的抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿特珠单抗或阿维鲁单抗。在一实施方案中,免疫调节剂抑制免疫检查点通路。在另一个实施方案中,免疫检查点通路选自CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200和PD-1。可在本文所述的组合物和方法中与式(I)的化合物

组合使用的其他抗体包括分别在美国专利No.8,008,449和7,943,743中公开的抗PD-1抗体和抗PD-L1抗体。

[1917] 在一个实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂是抗炎剂。在某些其他实施方案中,该抗炎剂是肿瘤坏死因子α(TNF-α)抑制剂。如本文所用,术语“TNF alpha”,“TNF-α”和“TNFα”是可互换的。TNF-α是主要由巨噬细胞分泌的促炎细胞因子,但也由多种其他细胞类型分泌,包括淋巴样细胞、肥大细胞、内皮细胞、心肌细胞、脂肪组织、成纤维细胞和神经元组织。TNF-α还被称为血清内毒素诱导因子、恶病质素和分化诱导因子。肿瘤坏死因子(TNF)家族包括TNFα、TNFβ、CD40配体(CD40L)、Fas配体(FasL)、TNF相关凋亡诱导配体(TRAIL)和LIGHT(与淋巴毒素同源,表现出可诱导的表达并与HSV糖蛋白D竞争HVEM,HVEM为T淋巴细胞表达的受体),其中一些最重要的细胞因子参与了全身性炎症、肿瘤溶解、细胞凋亡和急性期反应的启动等生理过程。

[1918] 当与本文公开的一种或多种化合物组合使用时,上述治疗剂可以例如以参考手册(例如,Physicians Desk Reference)中指示的那些量或以有资格的护理人员(即,本领域普通技术人员)通常已知的量使用。在本发明的方法中,一种或多种此类其他治疗剂可以在一种或多种式(I)的化合物的施用之前,同时或之后施用。当某些其他治疗剂适合时,可以将其组合成单一制剂或试剂盒。例如,片剂、胶囊剂或液体制剂可以与其他片剂、胶囊剂或液体制剂组合成一种固定或组合剂量制剂或方案。其他组合可以分别地,同时地或以其他方式给予。

[1919] 在一个实施方案中,说明书涉及所述药物组合物用于治疗癌症的用途,所述癌症包括例如白血病或淋巴瘤。在特定实施方案中,癌症是急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、骨髓增生异常综合症(MDS)、骨髓增生性疾病(MPD)、慢性粒细胞白血病(CML)、多发性骨髓瘤(MM)、惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)、难治性iNHL、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、滤泡性淋巴瘤、瓦尔德斯特罗姆巨球蛋白血症(WM)、T细胞淋巴瘤、B细胞淋巴瘤和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在一实施方案中,癌症是T细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)或B细胞急性淋巴细胞白血病(B-ALL)。非霍奇金淋巴瘤包括惰性B细胞疾病,惰性B细胞疾病包括例如滤泡性淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、瓦尔德斯特罗姆巨球蛋白血症和边缘区淋巴瘤以及侵袭性淋巴瘤,所述侵袭性淋巴瘤包括例如伯基特淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)和套细胞淋巴瘤(MCL)。在一个实施方案中,癌症是惰性非霍奇金淋巴瘤(iNHL)。

[1920] 在一个特定的变化形式中,说明书涉及药物组合物在治疗自身免疫性疾病中的用途。自身免疫性疾病的在特定实施方案中包括哮喘、类风湿性关节炎、多发性硬化症和狼疮。

[1921] HBV组合疗法

[1922] 在某些实施方案中,提供了一种用于在患有或有风险患上感染的人中治疗或预防HBV感染的方法,该方法包括向人施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂。在一个实施方案中,提供了一种用于在患有或有风险患上感染的人中治疗HBV感染的方法,该方法包括向人施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或

两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂。

[1923] 在某些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗HBV感染的方法,该方法包括将治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐以及治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)适于治疗HBV感染的另外的治疗剂施用给有需要的患者。

[1924] 在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在其他实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在进一步的实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可以是选自同一类治疗剂的不同治疗剂,和/或它们可以选自不同类的治疗剂。

[1925] HBV组合疗法的施用

[1926] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与一种或多种如上所述的另外的治疗剂组合时,组合物的组分以同时或顺序方案施用。当顺序施用时,可以以两次或更多次给药的方式施用所述组合。

[1927] 本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂的组合施用通常是指本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂同时或顺序施用,使得治疗有效量的每种药剂存在于患者体内。

[1928] 组合施用包括在施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后,施用单位剂量的本文公开的化合物。本文公开的化合物可以在施用一种或多种另外的治疗剂的数秒钟、数分钟或数小时之内施用。例如,在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数秒钟或数分钟内通过施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。或者,在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数秒钟或数分钟内施用单位剂量的本文公开的化合物。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文公开的化合物,然后在数小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,然后在数小时(例如1-12小时)后,施用单位剂量的本文公开的化合物。

[1929] 在某些实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种另外的治疗剂组合在单一剂型中以同时施用给患者,例如作为用于口服的固体剂型。

[1930] 在某些实施方案中,式(I)的化合物被配制成片剂,其可以任选地包含一种或多种可用于治疗HBV的其他化合物。在某些实施方案中,片剂可以包含用于治疗HBV的另一种活性成分。

[1931] 在某些实施方案中,这样的片剂适合于每天一次给药。

[1932] 可以使用本文描述的化合物或将其与以下中的一种或多种组合:化学治疗剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、治疗性疫苗、双特异性抗体和“抗体样”治疗性蛋白(例如DARTs®、 Duobodies®、 Bites®、 XmAbs®、 TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物缀合物(ADC)、基因修饰剂或基因编辑剂(例如CRISPR Cas9、锌指核酸酶、归巢内切核酸酶、合成核酸酶、TALENs)、细胞疗法例如CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)和TCR-T(工程化T细胞受体)剂或它们的任意组合。

[1933] 在以上实施方案中,所述另外的治疗剂可以是抗HBV剂。例如,所述另外的治疗剂可以选自:HBV组合药物、用于治疗HBV的其他药物、3-双加氧酶(IDO)抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、载脂蛋白A1调节剂、精氨酸酶抑制剂、B-和T-淋巴细胞减毒蛋白抑制剂、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CD137抑制剂、CD160抑制剂、CD305抑制剂、CD4激动剂和调节剂、靶向HBcAg的化合物、靶向乙肝核心抗原(HBcAg)的化合物、共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、细胞因子、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、核酸内切酶调节剂、表观遗传修饰剂、法尼醇X受体激动剂、基因修饰剂或编辑剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV抗体、HBV DNA聚合酶抑制剂、HBV复制抑制剂、HBV RNAse抑制剂、HBV疫苗、HBV病毒进入抑制剂、HBx抑制剂、乙型肝炎大包膜蛋白调节剂、乙型肝炎大包膜蛋白刺激剂、乙型肝炎结构蛋白调节剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、乙型肝炎病毒复制抑制剂、肝炎病毒结构蛋白抑制剂、HIV-1逆转录酶抑制剂、透明质酸酶抑制剂、IAP抑制剂、IL-2激动剂、IL-7激动剂、免疫球蛋白激动剂、免疫球蛋白G调节剂、免疫调节剂、吲哚胺-2、核糖核苷酸还原酶抑制剂、干扰素激动剂、干扰素α1配体、干扰素α2配体、干扰素α5配体调节剂、干扰素α配体、干扰素α配体调节剂、干扰素α受体配体、干扰素β配体、干扰素配体、干扰素受体调节剂、白介素-2配体、ipi4抑制剂、赖氨酸脱甲基酶抑制剂、组蛋白脱甲基酶抑制剂、KDM5抑制剂、KDM1抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、microRNA(miRNA)基因治疗剂、Axl的调节剂、B7-H3的调节剂、B7-H4的调节剂、CD160的调节剂、CD161的调节剂、CD27的调节剂、CD47的调节剂、CD70的调节剂、GITR的调节剂、HEVEM的调节剂、ICOS的调节剂、Mer的调节剂、NKG2A的调节剂、NKG2D调节剂、OX40的调节剂、SIRPα的调节剂、TIGIT的调节剂、Tim-4的调节剂、Tyro的调节剂、Na+-牛磺胆酸盐共转运多肽(NTCP)抑制剂、天然杀伤细胞受体2B4抑制剂、NOD2基因刺激剂、核蛋白抑制剂、核蛋白调节剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PEG-干扰素λ、肽基脯氨酰基异构酶抑制剂、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂、重组清道夫受体A(SRA)蛋白、重组胸腺素α-1、可视黄酸诱导的基因1刺激剂、逆转录酶抑制剂、核糖核酸酶抑制剂、RNA DNA聚合酶抑制剂、短干扰RNA(siRNA)、短合成发夹RNA(sshRNA)、SLC10A1基因抑制剂、SMAC模拟物、Src酪氨酸激酶抑制剂、干扰素基因刺激蛋白(STING)激动剂、NOD1的刺激剂、T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂、T细胞表面糖蛋白CD8调节剂、胸腺素激动剂、胸腺素α1配体、Tim-3抑制剂、TLR-3激动剂、TLR-7激动剂、TLR-9激动剂、TLR9基因刺激剂、toll样受体(TLR)调节剂、病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)及它们的组合。

[1934] 在某些实施方案中,式(I)的化合物被配制成片剂,其可以任选地包含一种或多种可用于治疗HBV的其他化合物。在某些实施方案中,片剂可包含用于治疗HBV的另一种活性成分,例如3-双加氧酶(IDO)抑制剂、载脂蛋白A1调节剂、精氨酸酶抑制剂、B-和T-淋巴细胞减毒蛋白抑制剂、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CD137抑制剂、CD160抑制剂、CD305抑制剂、CD4激动剂和调节剂、靶向HBcAg的化合物、靶向乙肝核心抗原(HBcAg)的化合物、核心蛋白变构调节剂、共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、核酸内切酶调节剂、表观遗传修饰剂、法尼醇X受体激动剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV DNA聚合酶

抑制剂、HBV复制抑制剂、HBV RNAse抑制剂、HBV疫苗、HBV病毒进入抑制剂、HBx抑制剂、乙型肝炎大包膜蛋白调节剂、乙型肝炎大包膜蛋白刺激剂、乙型肝炎结构蛋白调节剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或组装抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、乙型肝炎病毒复制抑制剂、肝炎病毒结构蛋白抑制剂、HIV-1逆转录酶抑制剂、透明质酸酶抑制剂、IAP抑制剂、IL-2激动剂、IL-7激动剂、免疫调节剂、吲哚胺-2抑制剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、白介素-2配体、ipi4抑制剂、赖氨酸脱甲基酶抑制剂、组蛋白脱甲基酶抑制剂、KDM1抑制剂、KDM5抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、Axl的调节剂、B7-H3的调节剂、B7-H4的调节剂、CD160的调节剂、CD161的调节剂、CD27的调节剂、CD47的调节剂、CD70的调节剂、GITR的调节剂、HEVEM的调节剂、ICOS的调节剂、Mer的调节剂、NKG2A的调节剂、NKG2D调节剂、OX40的调节剂、SIRPα的调节剂、TIGIT的调节剂、Tim-4的调节剂、Tyro的调节剂、Na+-牛磺胆酸盐共转运多肽(NTCP)抑制剂、天然杀伤细胞受体2B4抑制剂、NOD2基因刺激剂、核蛋白抑制剂、核蛋白调节剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、肽基脯氨酰基异构酶抑制剂、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂、可视黄酸诱导的基因1刺激剂、逆转录酶抑制剂、核糖核酸酶抑制剂、RNA DNA聚合酶抑制剂、SLC10A1基因抑制剂、SMAC模拟物、Src酪氨酸激酶抑制剂、干扰素基因刺激蛋白(STING)激动剂、NOD1的刺激剂、T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂、T细胞表面糖蛋白CD8调节剂、胸腺素激动剂、胸腺素α1配体、Tim-3抑制剂、TLR-3激动剂、TLR-7激动剂、TLR-9激动剂、TLR9基因刺激剂、toll样受体(TLR)调节剂、病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂及它们的组合。

[1935] 在某些实施方案中,将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下的一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合:HBV联合药物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制剂、免疫调节剂toll-样受体(TLR)调节剂、干扰素α受体配体、透明质酸酶抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi核酸内切酶调节剂、核糖核酸核苷酸还原酶抑制剂、HBV E抗原抑制剂、共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂、法尼醇X受体激动剂、HBV抗体、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺肽激动剂、细胞因子、核蛋白调节剂、可视黄酸诱导的基因1刺激剂、NOD2刺激剂、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂、吲哚胺-2、3-双加氧酶(IDO)通道抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、重组胸腺素α-1、布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、KDM抑制剂、HBV复制抑制剂、精氨酸酶抑制剂和其他HBV药物。

[1936] HBV组合药物

[1937] 用于治疗HBV的组合药物的实例包括TRUVADA®(富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨);ABX-203,拉米夫定和PEG-IFN-α;ABX-203阿德福韦和PEG-IFNα;和INO-1800(INO-9112和RG7944)。

[1938] 其他HBV药物

[1939] 用于治疗HBV的其他药物的实例包括α-羟基对苯二酚、氨多索韦、β-羟基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、依维他滨、依折麦布、环孢菌素A、龙胆苦素(龙胆苦苷)、JNJ-56136379、硝唑尼特、birinapant、NJK14047、NOV-205(molixan、BAM-205)、oligotide、米伏替酯、feron、GST-HG-131、左旋咪唑、Ka Shu Ning、alloferon、WS-007、Y-101(Ti Fen Tai)、rSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齐墩果酸、HepB-nRNA、cTP-5(rTP-5)、

HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai(Ganxikang)、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黄连苷、DasKloster-0039、hepulantai、IMB-2613、TCM-800B、还原型谷胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551和ZH-2N以及在US20150210682(Roche)、US 2016/0122344(Roche)、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A(Roche)、WO16128335A1(Roche)、WO16120186A1(Roche)、US2016237090A(Roche)、WO16107833A1(Roche)、WO16107832A1(Roche)、US2 016176899A(Roche)、WO16102438A1(Roche)、WO2016012470A1(Roche)、US2016220586A(Roche)和US2015031687A(Roche)中公开的化合物。

[1940] HBV疫苗

[1941] HBV疫苗包括预防性疫苗和治疗性疫苗。HBV预防性疫苗的实例包括Vaxelis、Hexaxim、Heplisav、Mosquirix、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M(LBVP-0101;LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、乙型肝炎预防性疫苗(Advax Super D)、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIXB®、重组乙型肝炎疫苗(肌内,康泰生物制品)、重组乙型肝炎疫苗(汉逊多形酵母,肌内,Hualan Biological Engineering)、重组乙型肝炎病毒表面抗原疫苗、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Heb B、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rh HBsAG疫苗、HBI五价疫苗、LBVD、Infanrix HeXa和DTaP-rHB-Hib疫苗。

[1942] HBV治疗性疫苗的实例包括HBsAG-HBIG复合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB(静脉内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、肽疫苗(epsilonPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC(NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、Mega-CD40L有佐剂的疫苗、HepB-v、RG7944(INO-1800)、基于VLP的重组治疗性疫苗(HBV感染,VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050和Lm HBV。

[1943] HBV DNA聚合酶抑制剂

[1944] HBV DNA聚合酶抑制剂的实例包括阿德福韦(HEPSERA®)、恩曲他滨(EMTRIVA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦双特戊酯、富马酸替诺福韦双特戊酯、替诺福韦十八烷氧乙基酯、CMX-157、贝西福韦、恩替卡韦(BARACLUDE®)、马来酸恩替卡韦、替比夫定(TYZEKA®)、普拉德福韦、克列夫定、利巴韦林、拉米夫定(EPIVIR-HBV®)、磷酰肼、泛昔洛韦、纺锤体蛋白(fusolin)、美他卡韦、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、天冬氨酸替诺福韦二吡呋酯、乳清酸替诺福韦二吡呋酯和HS-10234。

[1945] 免疫调节剂

[1946] 免疫调节剂的实例包括雷他莫德(rintatolimod)、盐酸艾米朵尔、ingaron、dermaVir、奎宁(羟氯喹)、阿地白介素(proleukin)、羟基脲、霉酚酸酯(MPA)及其酯衍生物霉酚酸酯(MMF)、WF-10、利巴韦林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙烯亚胺(PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765、AIC-649和IR-103。

[1947] Toll样受体(TLR)调节剂

[1948] TLR调节剂包括以下的调节剂:TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12和TLR13。TLR3调节剂的实例包括雷他莫德、聚-ICLC、RIBOXXON®、Apoxxim、RIBOXXIM®、IPH-33、MCT-465、MCT-475、GS-9688和ND-1.1。

[1949] TLR7调节剂的实例包括GS-9620、GSK-2245035、咪喹莫特、瑞喹莫德、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、RG-7854以及US20100143301(Gilead Sciences)、US20110098248(Gilead Sciences)和US20090047249(Gilead Sciences)中公开的化合物。

[1950] TLR8调节剂的实例包括motolimod、瑞喹莫德、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463以及以下中公开的化合物:US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(Ventirx Pharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)和US20130251673(Novira Therapeutics)。

[1951] TLR9调节剂的实例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、阿托莫德、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、leftolimod(MGN-1703)、利尼莫德和CYT-003-QbG10。

[1952] 干扰素α受体配体

[1953] 干扰素α受体配体的实例包括干扰素α-2b(INTRON A®)、聚乙二醇化干扰素α-2a(PEGASYS®)、聚乙二醇化干扰素α-1b、干扰素α1b(HAPGEN®)、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-干扰素α-2a(YPEG-rhIFNalpha-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron(干扰素γ)、rSIFN-co(重组高效复合干扰素)、Y聚乙二醇化干扰素α-2b(YPEG-rhIFNα-2b)、MOR-22、聚乙二醇化干扰素α-2b(PEG-INTRON®)、Bioferon、Novaferon、Inmutag(Inferon)、MULTIFERON®、干扰素α-n1(HUMOFERON®)、干扰素β-1a(AVONEX®)、Shaferon、干扰素α-2b(Axxo)、Alfaferone、干扰素α-2b(BioGeneric Pharma)、干扰素-α2(CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、干扰素α-2b(IFN,Laboratorios Bioprofarma)、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素α2b(Zydus-Cadila)、干扰素α2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干扰素α-2b(Amega)、干扰素α-2b(Virchow)、ro聚乙二醇干扰素α-2b、rHSA-IFNα-2a(重组人血清白蛋白干扰素α-2a

融合蛋白)、rHSA-IFNα2b、重组人干扰素α-(1b、2a、2b)、聚乙二醇化干扰素α-2b(Amega)、聚乙二醇化干扰素α-2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素α-2b(长春生物制品研究所)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNα-2b、SFR-9216和Interapo(Interapa)。

[1954] 透明质酸酶抑制剂

[1955] 透明质酸酶抑制剂的实例包括阿斯托木(astodrimer)。

[1956] 乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)抑制剂

[1957] HBsAg抑制剂的实例包括HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031和REP-006和REP-9AC′。

[1958] HBsAg分泌抑制剂的实例包括BM601。

[1959] 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂

[1960] 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂的实例包括AGEN-2041、AGEN-1884、伊匹单抗、贝拉西普、PSI-001、PRS-010、Probody mAbs、替西木单抗(tremelimumab)和JHL-1155。

[1961] 亲环蛋白抑制剂

[1962] 亲环蛋白抑制剂的实例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175以及以下中公开的化合物:US8513184(Gilead Sciences)、US20140030221(Gilead Sciences)、US20130344030(Gilead Sciences)和US20130344029(Gilead Sciences)。

[1963] HBV病毒进入抑制剂

[1964] HBV进入抑制剂的实例包括Myrcludex B。

[1965] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸

[1966] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸的实例包括ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、RG-6004。

[1967] 短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi

[1968] siRNA的实例包括TKM-HBV(TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA和ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

[1969] DNA定向RNA干扰(ddRNAi)的实例包括BB-HB-331。

[1970] 核酸内切酶调节剂

[1971] 核酸内切酶调节剂的实例包括PGN-514。

[1972] 核糖核苷酸还原酶抑制剂

[1973] 核糖核苷酸还原酶抑制剂的实例包括Trimidox。

[1974] HBV E抗原抑制剂

[1975] HBV E抗原抑制剂的实例包括汉黄芩素。

[1976] 共价闭环DNA(cccDNA)抑制剂

[1977] cccDNA抑制剂的实例包括BSBI-25和CHR-101。

[1978] 法尼醇X受体激动剂

[1979] 法尼醇x受体激动剂的实例,如EYP-001。

[1980] HBV抗体

[1981] 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体的实例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV肝素SN和全人单克隆抗体疗法(乙型肝炎病毒感染,Hubras BioMed)。HBV抗体的实例包括单克隆抗体和多克隆抗体,包括Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big(乙型肝炎超免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、乙型肝炎免疫球蛋白(静脉内,pH4,HBV感染,上海RAAS血液制品)和Fovepta(BT-088)。全人单克隆抗体如HBC-34。

[1982] CCR2趋化因子拮抗剂

[1983] CCR2趋化因子拮抗剂的实例包括丙帕锗。

[1984] 胸腺素激动剂

[1985] 胸腺素激动剂的实例包括胸腺法新,重组胸腺素α1(GeneScience)。

[1986] 细胞因子

[1987] 细胞因子的实例包括重组IL-7、CYT-107、白介素-2(IL-2,Immunex)、重组人白介素-2(深圳Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24和西莫白介素。

[1988] 核蛋白调节剂

[1989] 核蛋白调节剂可以是HBV核心蛋白或衣壳蛋白抑制剂。核蛋白调节剂的实例包括AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非赛定、JNJ-379、RG-7907、ABI-H0731、ABI-H2158和DVR-23。

[1990] 衣壳抑制剂的实例包括在以下中公开的化合物:US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、US20140343032(Roche)、WO2014037480(Roche)、US20130267517(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Jansen)、WO2014033167(Janssen)、WO2015/059212(Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281(Janssen)、WO2014184365(Janssen)、WO2014184350(Janssen)、WO2014161888(Janssen)、WO2013096744(Novira)、US20150225355(Novira)、US20140(Novira)、US20150315159(Novira)、US20150197533(Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258(Novira)、US9181288(Novira)、WO2014184350(Janssen)、WO2013144129(Roche)。

[1991] 可视黄酸诱导的基因1刺激剂

[1992] 可视黄酸诱导的基因1刺激剂的实例包括SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198和ORI-7170、RGT-100。

[1993] NOD2刺激剂

[1994] NOD2刺激剂的实例包括SB-9200。

[1995] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[1996] PI3K抑制剂的实例包括艾达拉昔布(Idelalisib)、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布(buparlisib)、CDZ-173、CLR-457、匹克替利昔布(pictilisib)、来那替尼(neratinib)、利戈舍替、利戈舍替钠、EN-3342、TGR-1202、阿哌利昔布(Alpelisib)、duvelisib、IPI-549、UCB-5857、他塞昔布(taselisib)、XL-765、gedatolisib、ME-401、VS-5584、copanlisib、CAI乳清酸盐、periposine、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、panulisib、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INC-40093、pilaralisib、BAY-1082439、甲

磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、sonolisib、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、tenalisib、voxtalisib和CLR-1401。

[1997] 吲哚胺-2、3-双加氧酶(IDO)通路抑制剂

[1998] IDO抑制剂的实例包括依帕司他(INCB24360)、瑞米司他(4SC-201)、吲哚莫德、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218和以下中公开的化合物:US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2014073738(Flexus Biosciences,Inc.)和WO2015188085(Flexus Biosciences,Inc.)。

[1999] PD-1抑制剂

[2000] PD-1抑制剂的实例包括纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110和mDX-400。

[2001] PD-L1抑制剂

[2002] PD-L1抑制剂的实例包括阿特珠单抗、阿维鲁单抗、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、度伐单抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072和BMS-936559。

[2003] 在一个在特定实施方案中中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与化合物与诸如在以下中公开的化合物组合:WO2018026971、US20180044329、US20180044305、US20180044304、US20180044303、US20180044350、US20180057455、US20180057486、US20180045142、WO20180044963、WO2018044783、WO2018009505、WO20180044329、WO2017066227、WO2017087777、US20170145025、WO2017079669、WO2017070089、US2017107216、WO2017222976、US20170262253、WO2017205464、US20170320875、WO2017192961、WO2017112730、US20170174679、WO2017106634、WO2017202744、WO2017202275、WO2017202273、WO2017202274、WO2017202276、WO2017180769、WO2017118762、WO2016041511、WO2016039749、WO2016142835、WO2016142852、WO2016142886、WO2016142894和WO2016142833。

[2004] 重组胸腺素α-1

[2005] 重组胸腺素α-1的实例包括NL-004和聚乙二醇化胸腺素α-1。

[2006] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[2007] BTK抑制剂的实例包括ABBV-105、acalabrutinib(ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、达沙替尼、伊布替尼、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培鲁替尼、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025、以及在US20140330015(Ono Pharmaceutical)、US20130079327(Ono Pharmaceutical)和US20130217880(Ono Pharmaceutical)中公开的化合物。

[2008] KDM抑制剂

[2009] KDM5抑制剂的实例包括在WO2016057924(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195(Epitherapeutics)和US20140371214(Epitherapeutics)、US20160102096(Epitherapeutics)、US20140194469(Quant)、US20140171432、US20140213591

(Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084(Quanticel)、WO2014164708(Quanticel)中公开的化合物。

[2010] KDM1抑制剂的实例包括在US9186337B2(Oryzon Genomics)中公开的化合物以及GSK-2879552、RG-6016、ORY-2001。

[2011] HBV复制抑制剂

[2012] 乙型肝炎病毒复制抑制剂的实例包括异噻氟丁、IQP-HBV、RM-5038和Xingantie。

[2013] 精氨酸酶抑制剂

[2014] 精氨酸酶抑制剂的实例包括CB-1158、C-201和resminostat。

[2015] 基因疗法和细胞治疗

[2016] 基因疗法和细胞疗法包括基因修饰以沉默基因;直接杀死感染细胞的遗传方法;输注被设计用于取代患者自身免疫系统的大多数免疫细胞的免疫细胞以增强对感染的细胞的免疫反应或活化患者自身免疫系统从而杀死感染的细胞或发现并杀死感染的细胞;改变细胞活性以进一步改变针对感染的内源性免疫反应性的遗传方法。

[2017] 基因编辑剂

[2018] 基因组编辑系统选自:CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统;例如,通过靶向切割消除cccDNA,并改变一个或多个乙型肝炎病毒(HBV)基因。改变(例如敲除和/或敲低)PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因是指(1)减少或消除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因表达,(2)用Precore、Core、X蛋白、长表面蛋白、中表面蛋白、S蛋白(也称为HBs抗原和HBsAg)、聚合酶蛋白和/或乙型肝炎剪接蛋白功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol和/或HBSP进行干扰或(3)降低或消除HBe、HBc、HBx、LHB、MHB、SHB、Pol和/的HBSP蛋白的细胞内、血清和/或器官实质内水平。通过靶向HBV cccDNA和/或整合的HBV DNA中的一个或多个基因,敲除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P和/或SP基因中的一种或多种。

[2019] CAR-T细胞疗法

[2020] 经过工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群,其中CAR包含HBV抗原结合结构域。免疫效应器细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。细胞可以是自体的或同种异体的。

[2021] TCR-T细胞疗法

[2022] T细胞表达HBV特异性T细胞受体。TCR-T细胞经过工程改造以靶向呈现于病毒感染的细胞的表面上的HBV衍生肽。

[2023] 表达HBV表面抗原(HBsAg)特异性TCR的T细胞。

[2024] 针对HBV治疗的TCR-T,例如LTCR-H2-1。

[2025] HBV组合疗法

[2026] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下的一种、两种、三种或四种另外的治疗剂组合:阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与

选自以下的第一另外的治疗剂组合:阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)。在一个实施方案中,提供了药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如,一种、二种、三种、四种、一种或二两种或一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[2027] HBV DNA聚合酶抑制剂联合治疗

[2028] 在特定实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂组合。在另一个特定实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂和至少一种选自以下的另外的治疗剂组合:免疫调节剂、TLR调节剂、干扰素α受体配体、透明质酸酶抑制剂、重组IL-7、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、靶向HBcAg的化合物、亲环蛋白抑制剂、HBV疫苗、HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治疗剂、核酸内切酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、重组SRA蛋白、src激酶抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、sshRNA、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及"抗体样"治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子、核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白调节剂)、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-I样受体的刺激剂、NOD2的刺激剂、NOD1的刺激剂、精氨酸酶抑制剂、STING激动剂、PI3K抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、天然杀伤细胞受体2B4抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、CD160抑制剂、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、CD137抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、TIM-3抑制剂、B-和T-淋巴细胞减毒蛋白抑制剂、CD305抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PEG-干扰素λ、重组胸腺素α-1、BTK抑制剂、TIGIT的调节剂、CD47的调节剂、SIRPα的调节剂、ICOS的调节剂、CD27的调节剂、CD70的调节剂、OX40的调节剂、表观遗传修饰剂、NKG2D的调节剂、Tim-4的调节剂、B7-H4的调节剂、B7-H3的调节剂、NKG2A的调节剂、GITR的调节剂、CD160的调节剂、HEVEM的调节剂、CD161的调节剂、Axl的调节剂、Mer的调节剂、Tyro的调节剂、基因修饰剂或编辑剂例如CRISPR(包括CRISPR Cas9)、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、IAP抑制剂、SMAC模拟物、KDM5抑制剂、IDO抑制剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂。

[2029] 在另一个特定实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂;选自免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及"抗体样"治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2的刺激剂的一种或两种另外的治疗剂;以及选自HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白调节剂)的一种或两种另外的治疗剂组合。

[2030] 在另一个特定实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂和选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及“抗体样”治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2刺激剂。

[2031] 在另一个特定实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HBV DNA聚合酶抑制剂和选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)。

[2032] HBV药物组合疗法

[2033] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:免疫调节剂、TLR调节剂、干扰素α受体配体、透明质酸酶抑制剂、重组IL-7、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、靶向HBcAg的化合物、亲环蛋白抑制剂、HBV疫苗、HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、siRNA、miRNA基因治疗剂、核酸内切酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、重组SRA蛋白、src激酶抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、sshRNA、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及“抗体样”治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子、核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白调节剂)、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-I样受体的刺激剂、NOD2的刺激剂、NOD1的刺激剂、精氨酸酶抑制剂、STING激动剂、PI3K抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、天然杀伤细胞受体2B4抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、CD160抑制剂、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、CD137抑制剂、杀伤细胞凝集素样受体亚家族G成员1抑制剂、TIM-3抑制剂、B-和T-淋巴细胞减毒蛋白抑制剂、CD305抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PEG-干扰素λ、重组胸腺素α-1、BTK抑制剂、TIGIT的调节剂、CD47的调节剂、SIRPα的调节剂、ICOS的调节剂、CD27的调节剂、CD70的调节剂、CD70的调节剂、OX40的调节剂、表观遗传修饰剂、NKG2D的调节剂、Tim-4的调节剂、B7-H4的调节剂、B7-H3的调节剂、NKG2A的调节剂、GITR的调节剂、CD160的调节剂、HEVEM的调节剂、CD161的调节剂、Axl的调节剂、Mer的调节剂、Tyro的调节剂、基因修饰剂或编辑剂例如CRISPR(包括CRISPR Cas9)、锌指核酸酶或合成核酸酶(TALEN)、IAP抑制剂、SMAC模拟物、KDM5抑制剂、IDO抑制剂和乙型肝炎病毒复制抑制剂。

[2034] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺

福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:聚乙二醇化干扰素α-2b(PEG-INTRON®)、MULTIFERON®、干扰素α1b(HAPGEN®)、干扰素α-2b(INTRON A®)、聚乙二醇化干扰素α-2a(PEGASYS®)、干扰素α-n1(HUMOFERON®)、利巴韦林、干扰素β-1a(AVONEX®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag(Inferon)、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干扰素α-2b(AXXO)、Alfaferone、干扰素α-2b(BioGeneric Pharma)、Feron、干扰素-α2(CJ)、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-B、BLAUFERON-A、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、干扰素α-2b(IFN、Laboratorios Bioprofarma)、α干扰素2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素α2b(Zydus-Cadila)、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干扰素α-2b(Amega)、干扰素α-2b(Virchow)、聚乙二醇化干扰素α-2b(Amega)、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素α-2b(Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、MOR-22、白介素-2(IL-2、Immunex)、重组人白介素-2(深圳Neptunus)、Layfferon、Ka Shu Ning、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Alloferon和西莫白介素.

[2035] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及“抗体样”治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1样受体的刺激剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、IDO抑制剂和NOD2刺激剂。

[2036] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自以下的至少一种第二另外的治疗剂组合:HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)。

[2037] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦

(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂;选自免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及"抗体样"治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2刺激剂的一种、两种或三种另外的治疗剂;以及选自HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)的一种或两种另外的治疗剂组合。

[2038] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂;选自免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及"抗体样"治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂和NOD2刺激剂的一种或两种另外的治疗剂;以及选自HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)的一种或两种另外的治疗剂组合。

[2039] 在具体实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自阿德福韦(HEPSERA®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(VIREAD®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩替卡韦(BARACLUDE®)、替比夫定(TYZEKA®)或拉米夫定(EPIVIR-HBV®)的第一另外的治疗剂以及选自以下的一种、两种、三种或四种另外的治疗剂组合:免疫调节剂、TLR7调节剂、TLR8调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或组装抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体(包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体和双特异性抗体以及"抗体样"治疗性蛋白质(例如DARTs®、DUOBODIES®、BITES®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物或TCR样抗体))、亲环蛋白抑制剂、可视黄酸诱导的基因1的刺激剂、RIG-1样受体的刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂、NOD2刺激剂、HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、siRNA、miRNA基因治疗剂、sshRNA、KDM5抑制剂和核蛋白调节剂(HBV核心或衣壳蛋白抑制剂)。

[2040] 在特定实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与化合物组合,所述化合物例如以下中公开的那些:美国公开No.2010/0143301(Gilead Sciences)、美国公开No.2011/0098248(Gilead Sciences)、美国公开No.2009/0047249(Gilead Sciences)、

U.S.Patent No.8722054(Gilead Sciences)、美国公开No.2014/0045849(Janssen)、美国公开No.2014/0073642(Janssen)、WO2014/056953(Janssen)、WO2014/076221(Janssen)、WO2014/128189(Janssen)、美国公开No.2014/0350031(Janssen)、WO2014/023813(Janssen)、美国公开No.2008/0234251(Array Biopharma)、美国公开No.2008/0306050(Array Biopharma)、美国公开No.2010/0029585(Ventirx Pharma)、美国公开No.2011/0092485(Ventirx Pharma)、US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美国公开No.2012/0082658(Ventirx Pharma)、美国公开No.2012/0219615(Ventirx Pharma)、美国公开No.2014/0066432(Ventirx Pharma)、美国公开No.2014/0088085(Ventirx Pharma)、美国公开No.2014/0275167(Novira Therapeutics)、美国公开No.2013/0251673(Novira Therapeutics)、U.S.Patent No.8513184(Gilead Sciences)、美国公开No.2014/0030221(Gilead Sciences)、美国公开No.2013/0344030(Gilead Sciences)、美国公开No.2013/0344029(Gilead Sciences)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics),美国公开No.2014/0343032(Roche)、WO2014037480(Roche)、美国公开No.2013/0267517(Roche)、WO2014131847(Janssen)、WO2014033176(Janssen)、WO2014033170(Janssen)、WO2014033167(Janssen)、WO2015/059212(Janssen)、WO2015118057(Janssen)、WO2015011281(Janssen)、WO2014184365(Janssen)、WO2014184350(Janssen)、WO2014161888(Janssen)、WO2013096744(Novira)、US20150225355(Novira)、US20140178337(Novira)、US20150315159(Novira)、US20150197533(Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258(Novira)、US9181288(Novira)、WO2014184350(Janssen)、WO2013144129(Roche)、US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2014073738(Flexus Biosciences,Inc.)、WO2015188085(Flexus Biosciences,Inc.)、美国公开No.2014/0330015(Ono Pharmaceutical)、美国公开No.2013/0079327(Ono Pharmaceutical)、美国公开No.2013/0217880(Ono pharmaceutical)、WO2016057924(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195(Epitherapeutics)and US20140371214(Epitherapeutics).、US20160102096(Epitherapeutics)、US20140194469(Quanticel)、US20140171432、US20140213591(Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084(Quanticel)、WO2014164708(Quanticel)、US9186337B2(Oryzon Genomics),以及用于治疗HBV的其他化合物和它们的组合。

[2041] 在某些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的任何化合物)可以与一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂组合,式(I)的化合物为任意剂量(例如10mg至1000mg的化合物)。

[2042] 在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10mg、5-15mg、5-20mg、5-25mg、25-30mg、20-30mg、15-30mg或10-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组

合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺组合。本文公开的化合物(例如式I的化合物)可以以任何剂量的化合物(例如50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合均被单独地具体列出一样。

[2043] 在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与100-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与100mg至150mg、100mg至200mg、100mg至250mg、100mg至300mg、100mg至350mg、150mg至200mg、150mg至250mg、150mg至300mg、150mg至350mg、150mg至400mg、200mg至250mg、200mg至300mg、200mg至350mg、200mg至400mg、250mg至350mg、250mg至400mg、350mg至400mg或300mg至400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与250mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。在某些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与150mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯组合。本文公开的化合物(例如式I的化合物)可以以任何剂量的化合物(例如50mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,就如同每种剂量组合均被单独地具体列出一样。

[2044] 在一个实施方案中,提供了试剂盒,所述试剂盒包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,以及一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、或一种至三种或一种至四种)另外的治疗剂。

[2045] 本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过引用的方式以不与本说明书相矛盾的程度整体并入本文。

[2046] 试剂盒中可使用本发明中提供的任何药物组合物,就如同单独地具体列出每一种组合物用于用于试剂盒中一样。

[2047] 制品

[2048] 提供了包括容器的制品,其中包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体。该制品可以是包含本发明提供的药物组合物的瓶、小瓶、安瓿、一次性使用的敷贴器等。容器可以由多种材料形成,例如玻璃或塑料,并且在一方面还包含在容器上或与容器相连的标签,其示出用于治疗癌症或炎性病症的说明。

[2049] 应理解,活性成分可以包装在能够提供合理的化学和物理稳定性的任何材料中,例如铝箔袋。

[2050] 还提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体的药物组合物的单位剂型。

[2051] 本发明中提供的任何药物组合物都可用于制品中,就如同单独地具体列出每一种组合物用于制品一样。

[2052] 还提供了试剂盒,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物或互变异构体;将该化合物用于治疗由PD-1、PD-L1活性或PD-1/PD-L1相

互作用介导的疾病或病症的标签和/或说明书。

[2053] 还提供了一种制品,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、前药或溶剂化物;和容器。在一个实施例中,容器可以是小瓶、罐、安瓿、预装注射器或静脉袋。

[2054] 本发明的一种或多种化合物的制剂,即式(I)的化合物或式(I)的化合物与另外的药剂的组合,可以通过将所述化合物或其盐与一种或多种在本文中统称为赋形剂或载体材料的、无毒的、药学上可接受的媒介物、载体和/或稀释剂和/或佐剂混合来实现。本发明的化合物可以通过任何合适的途径,优选以适合于该途径的药物组合物的形式,以治疗有效剂量施用。本发明的化合物或化合物的组合可以以包含常规药用赋形剂的剂型经口、粘膜、肠胃外递送,包括血管内、静脉内、腹膜内、皮下、肌内和鼻内递送。

[2055] 在一个实施方案中,化合物(I)或其药学上可接受的盐与可用于治疗癌症的另外的药剂的组合可以以固定剂量或组合剂量制剂的形式配制成片剂、胶囊剂或预混IV溶液。在另一个实施方案中,固定剂量组合优选包含式(I)的化合物和另外的抗癌剂。其他固定剂量的制剂可以包括预混合的液体、悬浮剂、酏剂、雾化喷雾剂或贴剂。如本文所用,固定剂量或组合剂量制剂与化合物(I)的活性成分和至少一种另外的药剂的同时组合施用是同义的。

[2056] 合成

[2057] 可以使用本文公开的方法及其常规变化形式来制备本发明的化合物,基于本文的公开内容和本领域熟知的方法,所述常规变化形式是显而易见的。除了本文的教导之外,可以使用常规且众所周知的合成方法。式(I)的典型化合物或其药学上可接受的盐,例如具有由一个或多个式(I)描述的结构的化合物,或本文公开的其他式或化合物的合成,可以如下文实施例中所述完成。如果可获得的话,可以从例如Sigma Aldrich或其他化学制品供应商处购买试剂。

[2058] 一般合成方法

[2059] 可以使用以下描述的一般反应方案和/或实施例合成根据本发明的化合物的典型实施方案。鉴于本文的描述,将显而易见的是,可以通过用具有相似结构的其他材料替代起始材料来改变一般合成方法,从而得到相应不同的产物。随后的对合成方法的描述提供了起始材料如何变化以提供相应产物的大量实例。起始材料通常从商业来源获得或使用公开的合成为本发明的实施方案的化合物的方法合成,对要合成的化合物的结构的检查将提供每个取代基的确认。基于本文的实施例,通过简单的检查过程,最终产品的确认通常使必需的起始材料的确认是显而易见的。在本文的反应方案中使用的基团标记(例如$R^1$、$R^a$、$R^b$)仅用于说明目的,除非另有说明,否则不一定按名称或功能对应于在其他地方用于描述式(I)化合物或其方面或片段的该标记。

[2060] 合成反应参数

[2061] 本发明的化合物可以使用例如以下一般方法和程序从容易获得的起始原料制备。应当理解,在给出了典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情形下,也可以使用其他工艺条件,除非另有说明。最佳反应条件可以随所使用的具体反应物或溶剂而变化,但是这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[2062] 另外,对于本领域技术人员显而易见的是,常规的保护基对于防止某些官能团进

行不希望的反应而言可能是必需的。用于各种官能团的合适的保护基以及用于保护和脱保护特定官能团的合适的条件是本领域众所周知的。例如,在T.W.Greene and G.M.Wuts(1999)Protecting Groups in Organic Synthesis,3rd Edition,Wiley,New York中以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基。

[2063] 此外,本发明的化合物可包含一个或多个手性中心。因此,如果需要,可以将这类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即单独的对映异构体或非对映异构体或立体异构体富集的混合物。除非另有说明,所有这些立体异构体(和富集的混合物)都包括在本发明的范围内。可以使用例如本领域众所周知的光学活性起始材料或立体选择性试剂制备纯的立体异构体(或富集的混合物)。或者,可以使用例如手性柱色谱法,手性拆分剂等分离这些化合物的外消旋混合物。

[2064] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的方法或其明显的变化形式来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商获得,例如Aldrich Chemical Co.(美国,威斯康星州,密尔沃基)。其他化合物可以通过标准参考文献中所描述的方法或其明显变化形式来制备,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,卷1-15(John Wiley和Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,卷1-5,和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);organic Reactions,卷1-40(John Wiley和Sons,1991);March's Advanced Organic Chemistry,(John Wiley,和Sons,第5版,2001)和Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

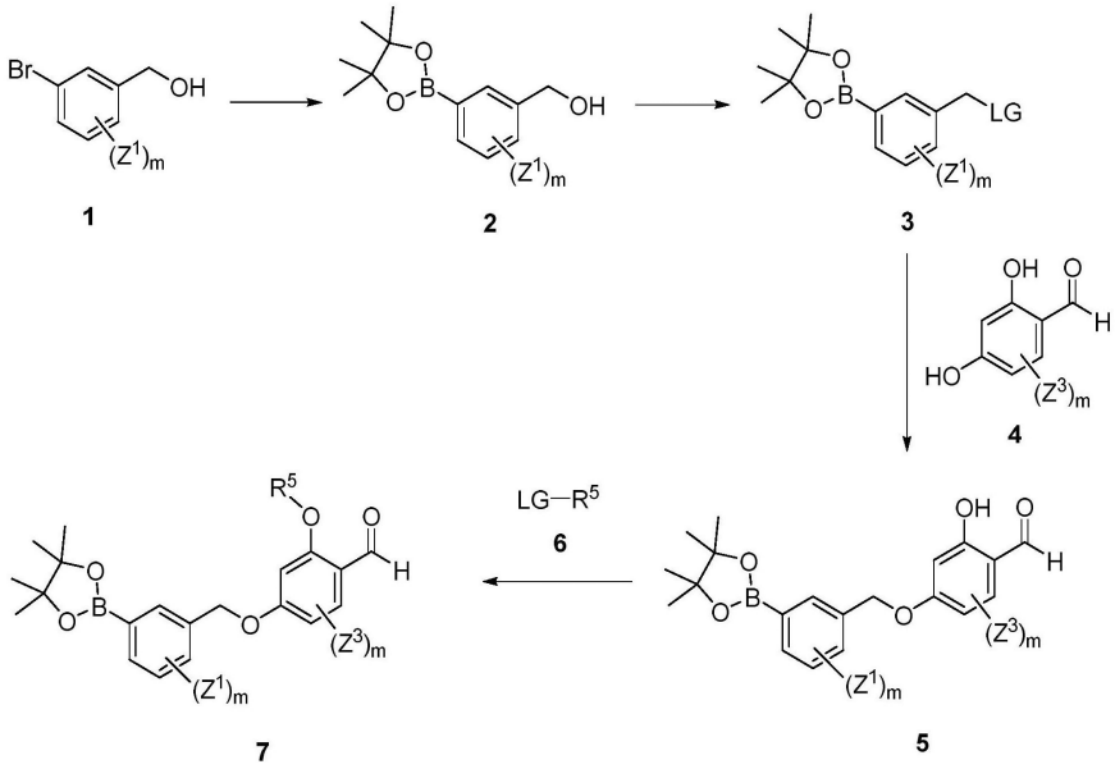
[2065] 术语"溶剂"、"惰性有机溶剂"或"惰性溶剂"是指在与溶剂一起描述的反应条件下为惰性的溶剂(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃("THF")、二甲基甲酰胺("DMF")、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、吡啶等)。除非有相反的说明,否则在本发明的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选氮气下进行。

[2066] 术语"q.s."是指添加的量足以实现所述的功能,例如使溶液达到所需体积(即100%)。

[2067] 本发明的化合物可以根据下面提供的一般方案制备。方案1显示了结构块7的一般合成。

[2068] 方案1

[2069]

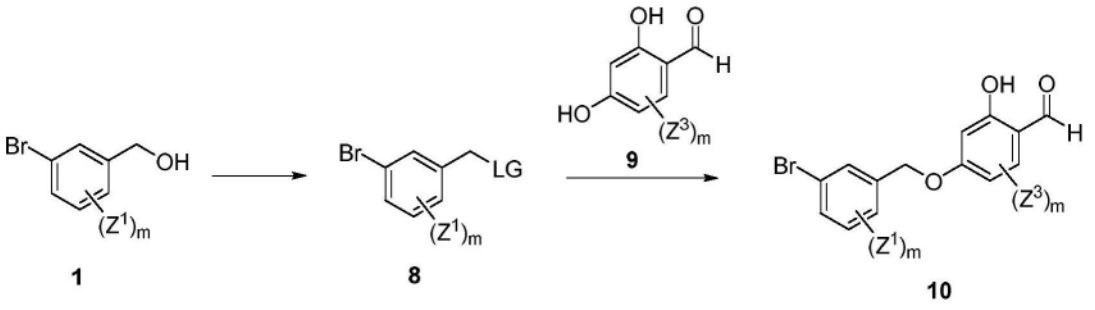



[2070] 使用标准条件(4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷),合适的钯催化剂例如[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)和碱如乙酸钾,在合适的溶剂如1,4-二噁烷中,在加热条件下,将适当取代的3-溴苄醇(1)转化为硼酸酯(2)。将该醇转化为离去基团,例如甲磺酸酯、氯、溴或碘(3),使用温和的碱如碳酸氢钠选择性地烷基化二羟基苯甲醛(4)。用合适的烷基化剂(6)烷基化第二个羟基以提供结构块(7)。

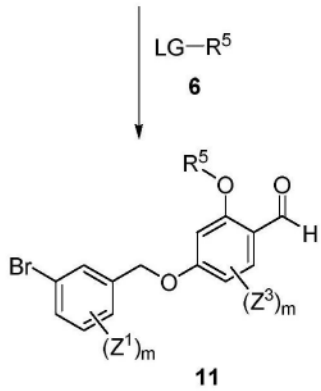
[2071] 如在以下方案中所用的,$Z^1$为卤素、$-OR^a$、$-NO_2$、-CN、$-NR^aR^b$、$-N_3$、$-SO_2R^a$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{1-6}$卤代烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-OC_{1-6}$卤代烷基、$-C_{3-8}$环烷基和$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基,其中每个烷基、烯基、炔基和环烷基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$OR^a$、卤素和氰基的基团取代;$Z^3$为卤素、$-OR^a$、$-N_3$、$-NO_2$、-CN、$-NR^1R^2$、$-SO_2R^a$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2R^a$、$-NR^aC(O)R^a$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)NR^aR^b$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-NR^aC(O)NR^1R^2$、$-OC(O)NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C_{1-6}$烷基、$-C_{2-6}$烯基、$-C_{2-6}$炔基、$-OC_{1-6}$烷基、$-C_{3-8}$环烷基、$-C_{1-6}$烷基$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和$R^N$,其中所述烷基、烯基、炔基、$C_{3-8}$环烷基、芳基、杂芳基或杂环基任选地被1-4个独立地选自氧代、$-NO_2$、$-N_3$、$-OR^a$、卤素、氰基、$-NR^aR^b$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-OC_{1-6}$烷基CN、$-C(O)NR^aR^b$、$NR^aC(O)R^a$、$-NR^aC(O)OR^a$、$-SO_2R^a$、$-NR^aSO_2R^b$、$-SO_2NR^aR^b$、$-NR^aSO_2NR^aR^b$、$-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$和$-C_{3-8}$环烷基的基团取代;并且其中所述杂芳基或杂环基可在氮原子上被氧化形成N-氧化物或在硫原子上被氧化形成亚砜或砜;m为0、1、2、3或4;$R^5$可以是如本文所定义的Q上的任何合适的取代基,例如$—V—L^2—(A)$或$R^a$;剩余的变量如本文所定义。

[2072] 方案2显示了使用与方案1类似的化学反应的结构块(11)的一般合成。

[2073] 方案2



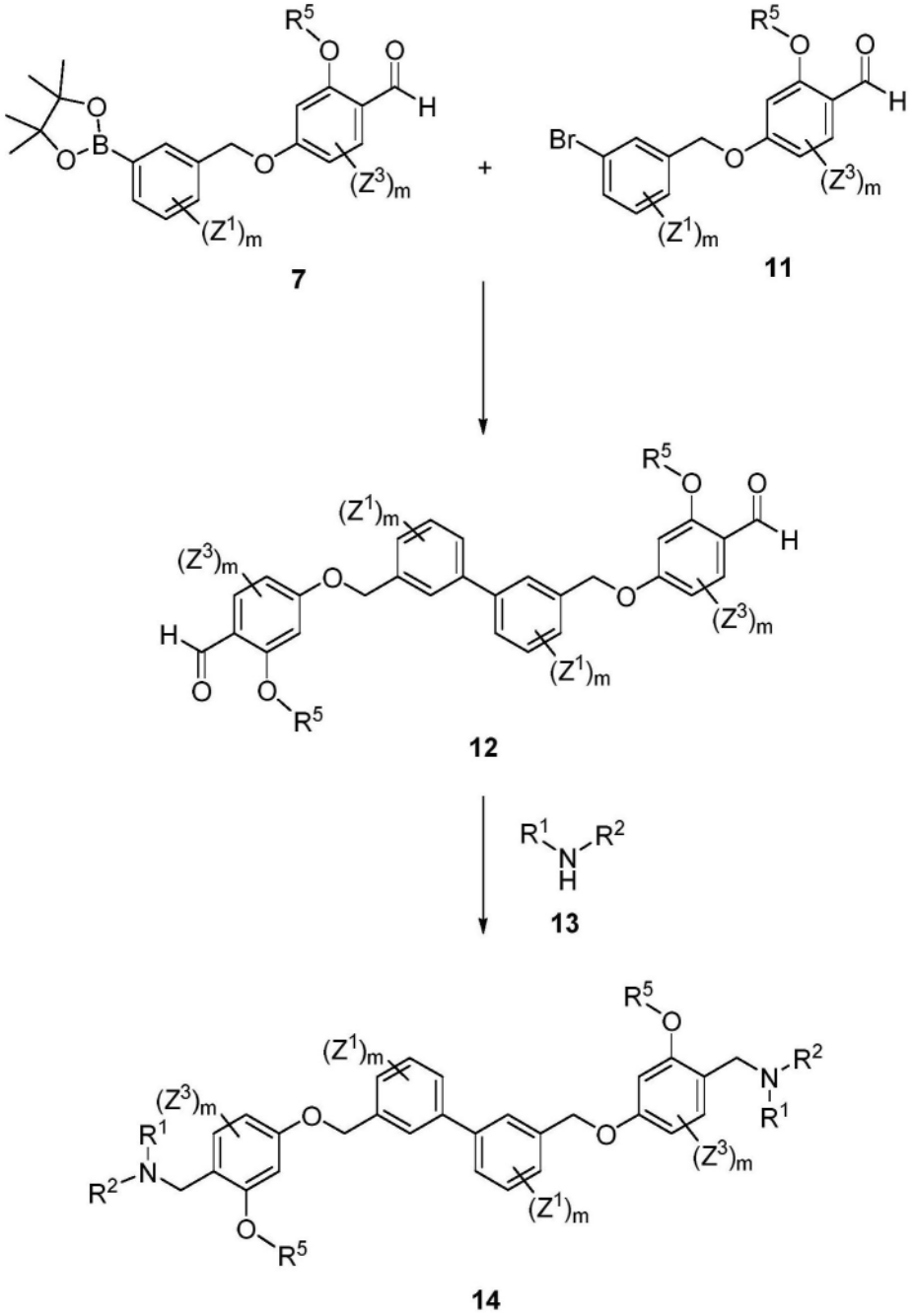

[2074]




[2075] 结构块(7)和(11)可以在钯催化的反应中偶联以形成二醛(12)(方案3)。例如,使用钯催化剂如$Pd(PPh_3)_4$将硼酸酯(7)与偶联配偶体(11)偶联,得到(14)。可实现联芳基的形成但使用其他偶联配偶体和试剂的钯介导的交叉偶联反应包括例如,Negishi、Kumada和Stille反应。将二醛(12)在适当的胺的存在下经受还原胺化条件处理,得到目标化合物(14)。可用于该反应的还原剂包括但不限于在存在或不存在酸(如乙酸)的情况下,在各种溶剂和溶剂混合物(包括但不限于N,N-二甲基甲酰胺、甲醇、乙醇和二甲基亚砜)中的氰基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钠、硼烷-甲基吡啶复合物。

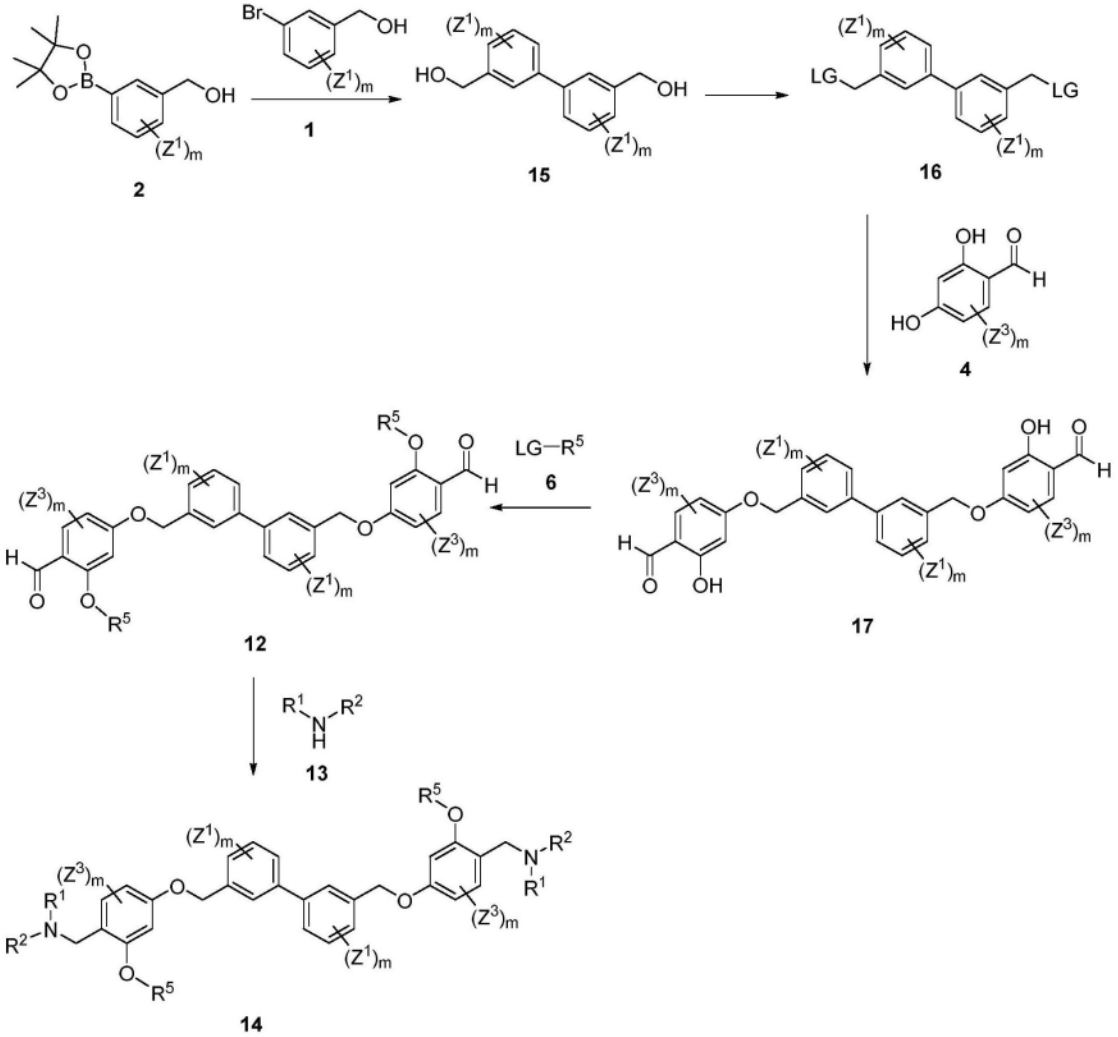
[2076] 方案3

[2077]



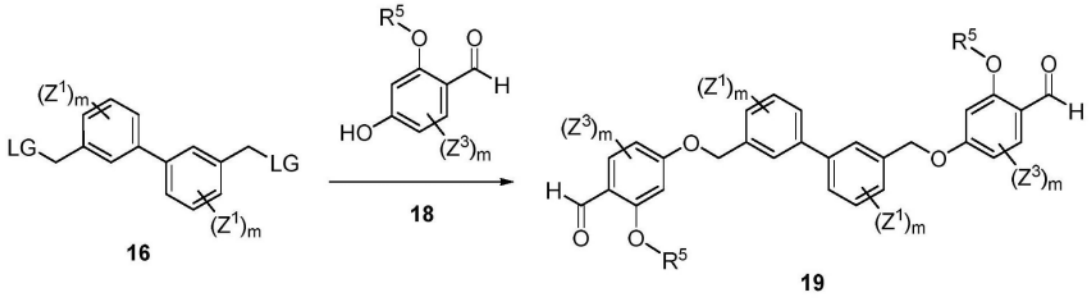

[2078] 或者,可以使用如上所述的类似的化学反应如方案4所示构建本文公开的化合物。

[2079] 方案4

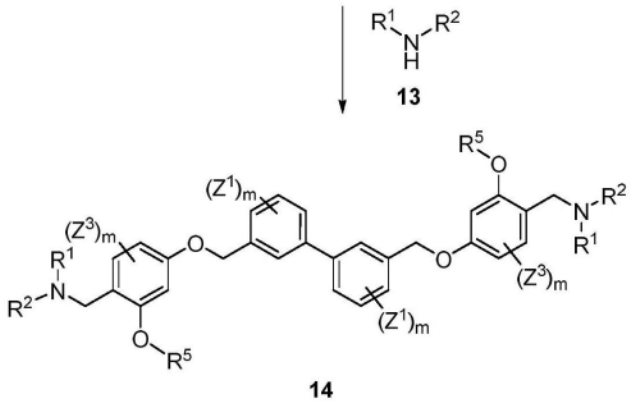
[2080] 

[2081] 或者,在二烷基化反应中可以使用已经适当取代的苯酚(27)。(方案5)。

[2082] 方案5



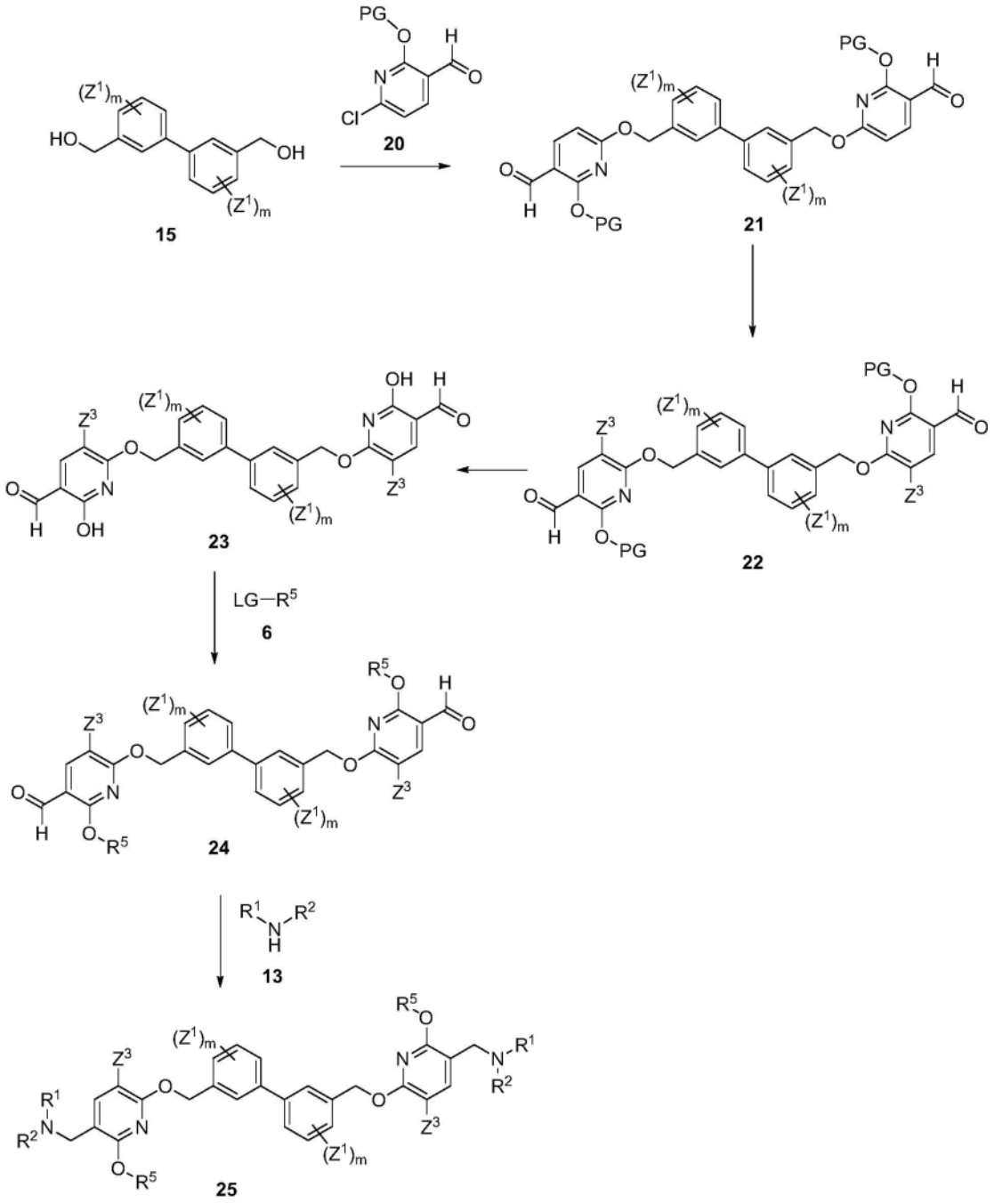

[2083]




[2084] 方案6示出了含吡啶化合物的一般合成。可以使用强碱(例如氢化钠)在加热下,或者使用过渡金属催化的偶联条件(如文献中所述,如使用铜基催化剂的乌尔曼醚合成,以及布赫瓦尔德-哈特维格反应,其使用钯催化剂(例如$Pd(dba)_2$),合适的配体如XPhos,在碱如碳酸铯的存在下),将双苄醇与适当取代的2-氯代吡啶(20)偶联,得到(21)。如果需要,可以使用N-卤代琥珀酰亚胺、Palau'Chlor、溴或类似物,通过亲电芳族取代引入卤素(X=Cl,Br,I),得到(22)。除去保护基后,将羟基吡啶(23)用合适的烷基化剂(6)烷基化以提供二醛(24)。然后在还原胺化条件下使用适当的胺(13)将二醛(24)转化为目标化合物(25)。

[2085] 方案6

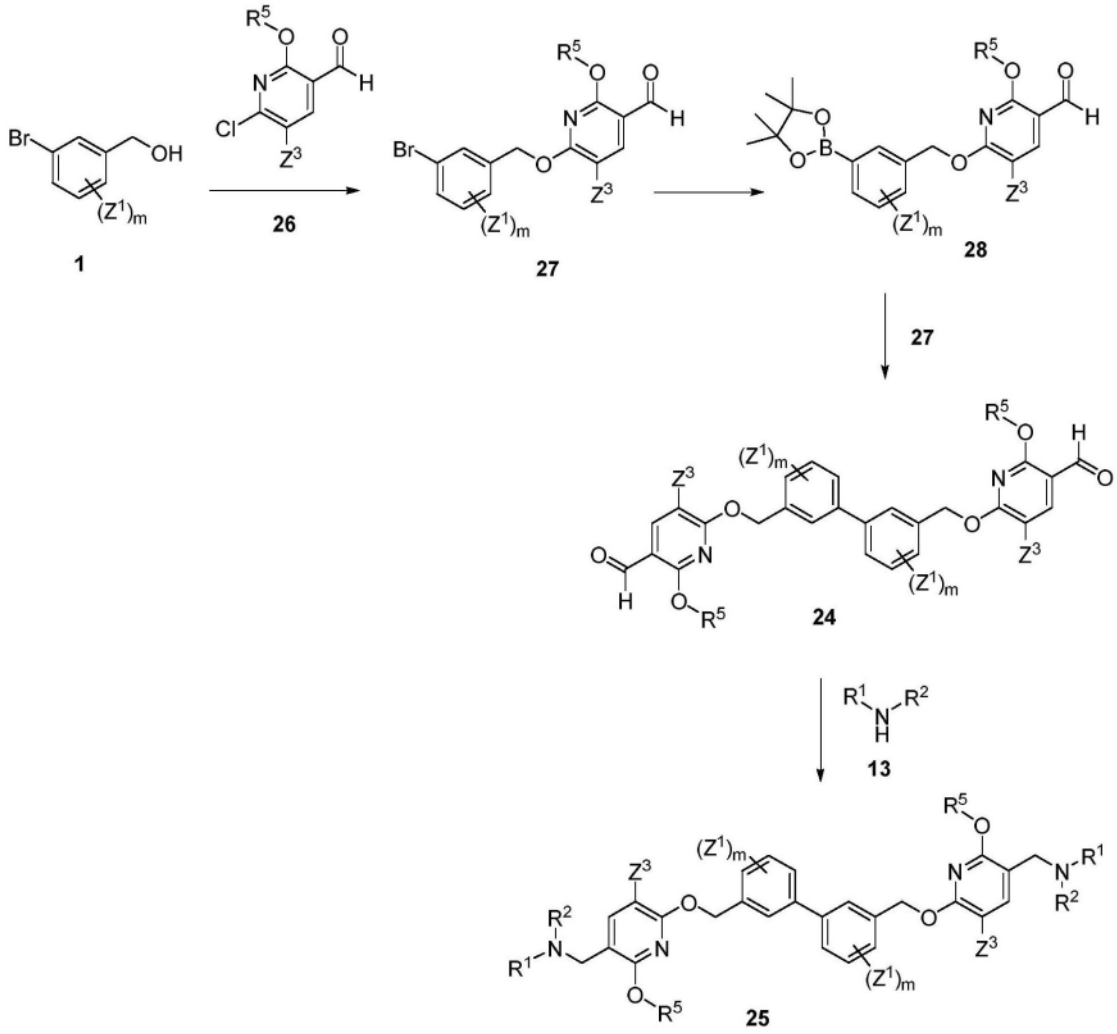
[2086]




[2087] 或者(方案7),可以在加热下使用强碱(例如氢化钠)将取代的2-氯代吡啶(26)与取代的3-溴苄醇(1)偶联,然后进行硼化和联芳基形成,以得到二醛(24)。可以如方案6所述获得目标化合物(25)。

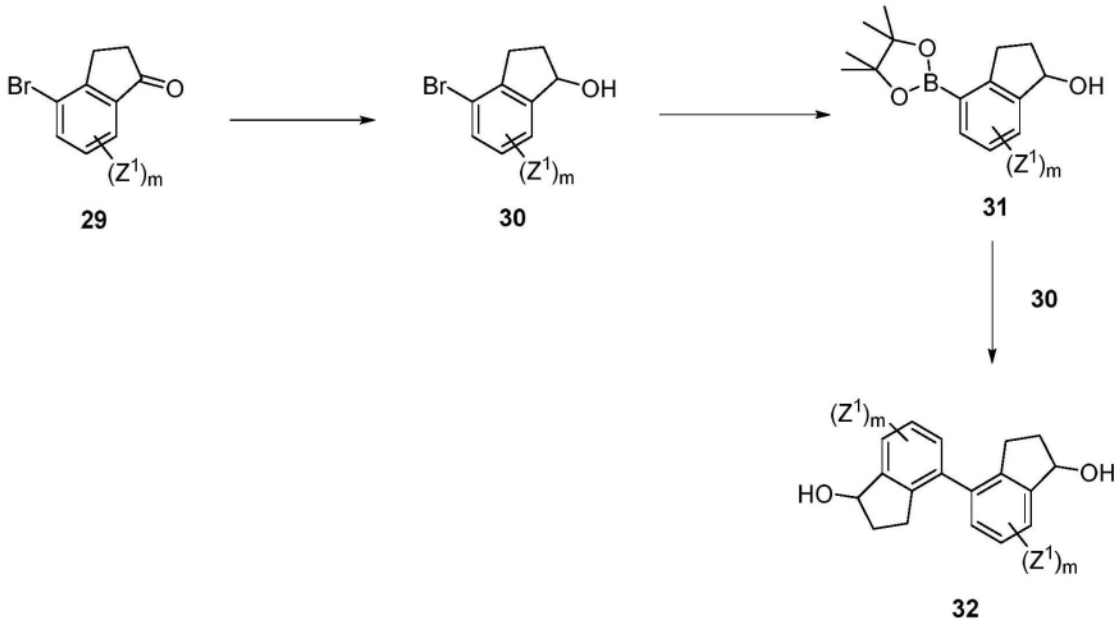
[2088] 方案7

[2089]




[2090] 方案8中示出了双茚醇的一般合成。使用许多可用的还原条件(硼氢化钠、氢化铝锂等)之一将适当取代的溴代茚酮(29)还原为茚醇(30)。如果需要对映体富集(30),也可以使用不对称还原条件,例如Corey的CBS还原。硼化,然后进行过渡金属催化的联芳基偶联,得到双茚醇(32),如方案4、5和6中所示,双茚醇(32)可以进一步精制为目标化合物。

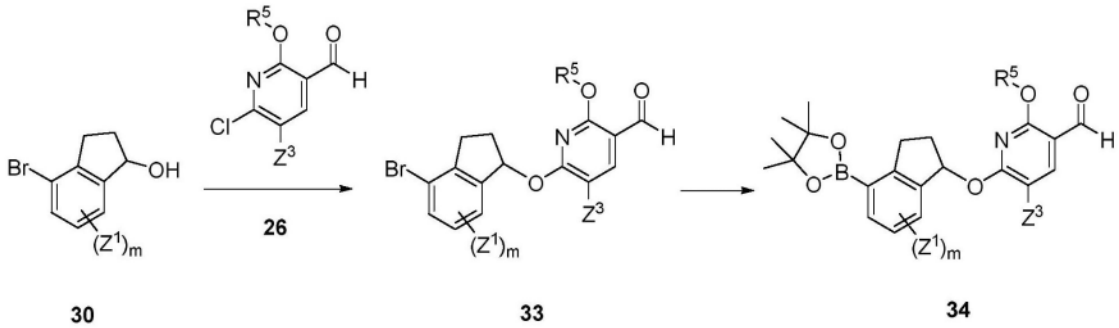
[2091] 方案8




[2092]

[2093] 可以使用强碱(例如氢化钠)在加热下,或使用过渡金属催化的偶联条件(如文献中所述,如使用铜基催化剂的乌尔曼醚合成,以及布赫瓦尔德-哈特维格反应,其使用钯催化剂(例如Pd(dba)$_2$),合适的配体如XPhos,在碱如碳酸铯的存在下)将溴代茚醇(30)与取代的2-氯代吡啶(26)偶联,任选地随后进行硼化,得到结构块(33)和(34)(方案9)。

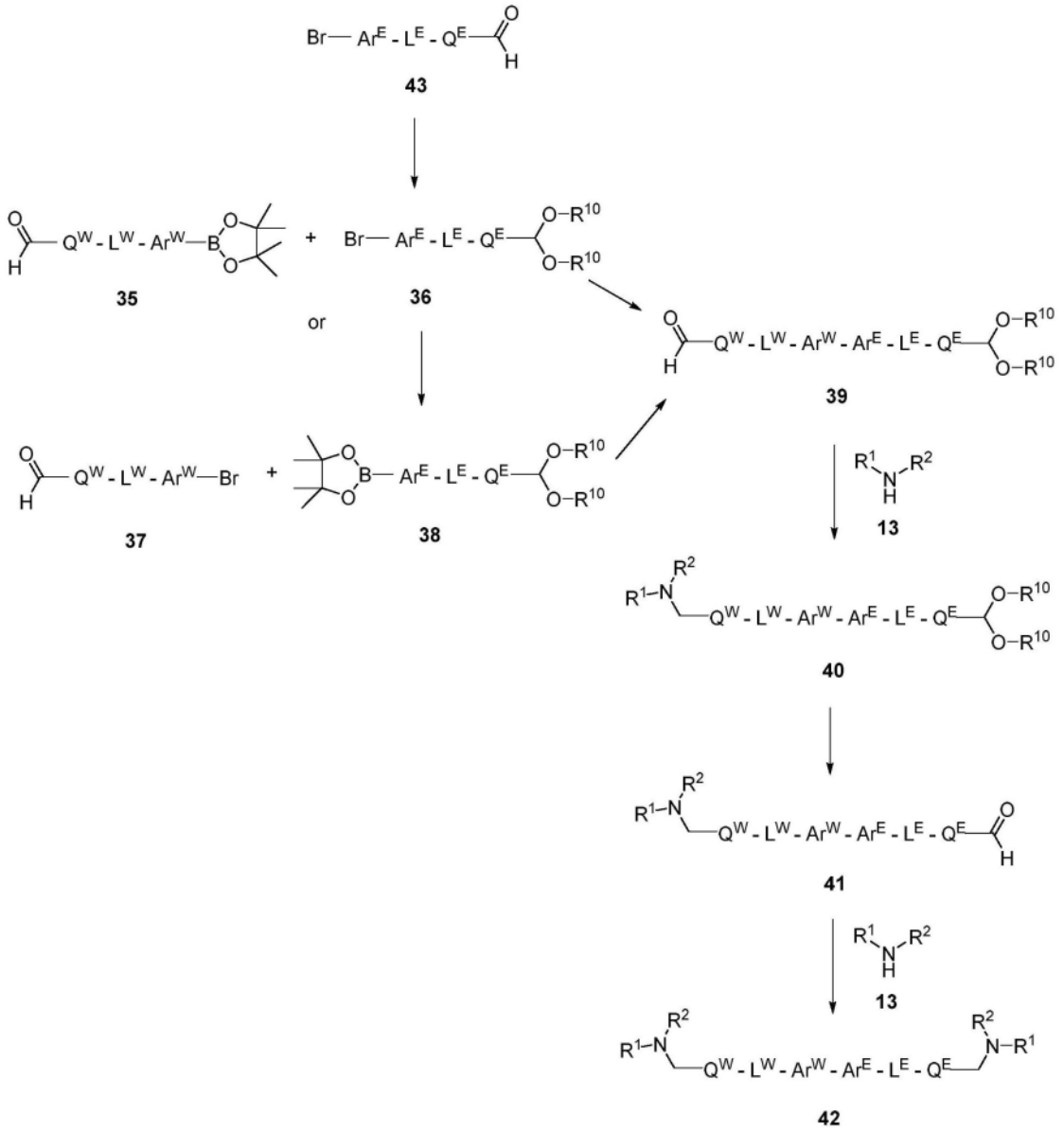
[2094] 方案9

[2095] 


[2096] 方案10中示出了非对称化合物的一般合成($R^{10}$为烷基)。结构块(35)和(36)以及(37)和(38)可以在钯催化的反应中偶联,得到(39)。使用钯催化剂,例如Pd($PPh_3$)$_4$将硼酸酯(35或38)与各自的偶联配偶体(36或37)偶联,得到(39)。能够形成$Ar^E$-$Ar^W$键但使用其他偶联配偶体和试剂的钯介导的交叉偶联反应包括例如Negishi、Kumada和Stille反应。(36)可以通过标准的由醛形成缩醛由(43)而获得,并且(36)可以使用标准的硼化条件转化为硼酸酯(38)。在还原胺化条件下用合适的胺(13)处理(39),得到(40)。在酸性条件下将缩醛脱保护,然后使用不同的胺进行第二次还原胺化反应,得到不对称化合物(42)。

[2097] 方案10

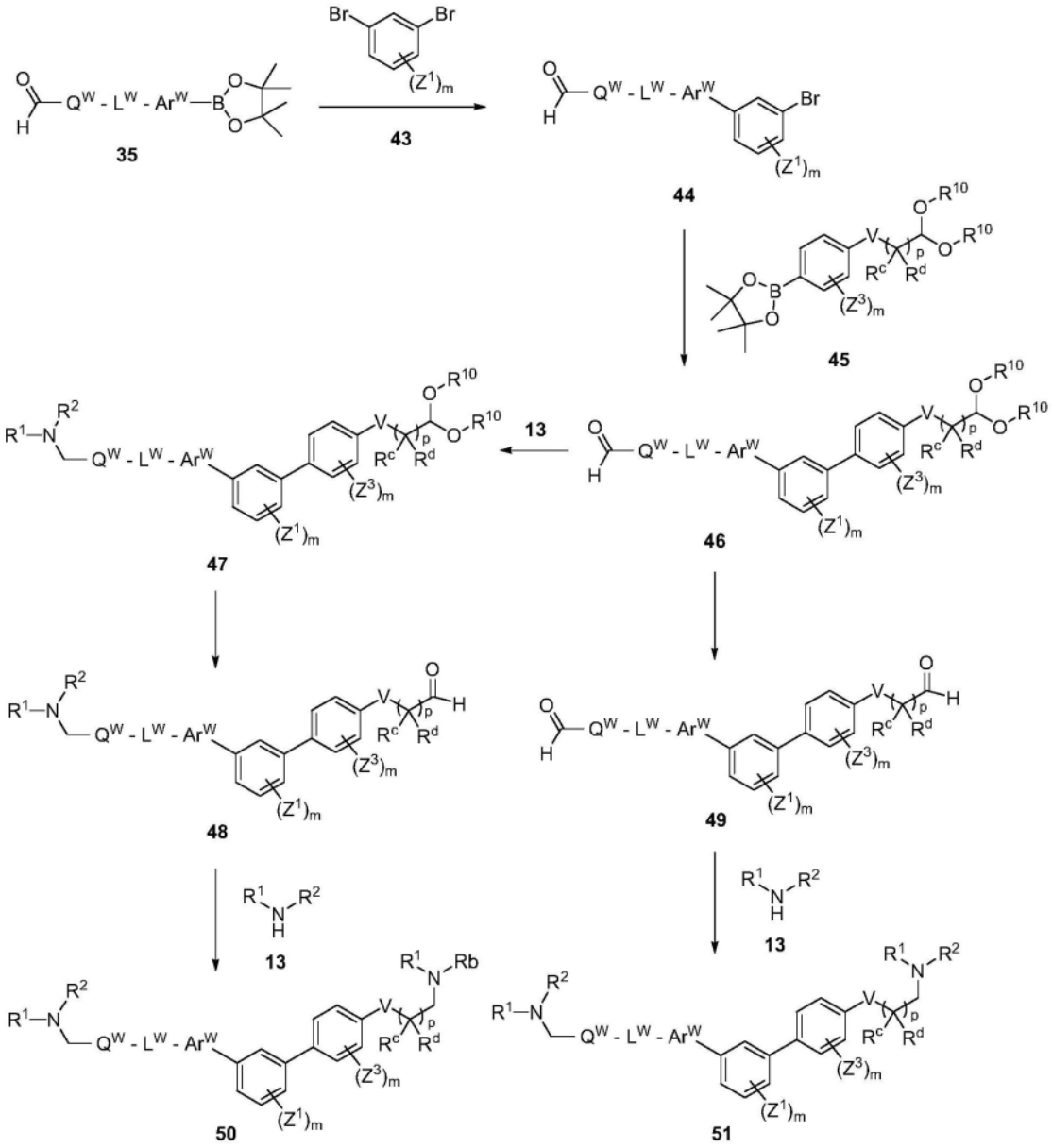
[2098]




[2099] 方案11示出了其中$L^E$为键且$Q^E$为苯基的化合物的一般合成。硼酸酯(35)和取代的1,3-二溴苯(43)可以在钯催化的反应中偶联,得到芳基溴化物(44)。与硼酸酯(45)的第二次钯催化的偶联反应得到(46),(46)可以用胺(13)进行还原胺化得到(47)。(47)在酸性条件下的缩醛水解得到醛(48),醛(48)可以用不同的胺(13)进行另一种还原胺化,得到(50)。缩醛(46)的酸性水解得到二醛(49),将二醛(49)用适当的胺进行还原胺化得到(51)。

[2100] 方案11

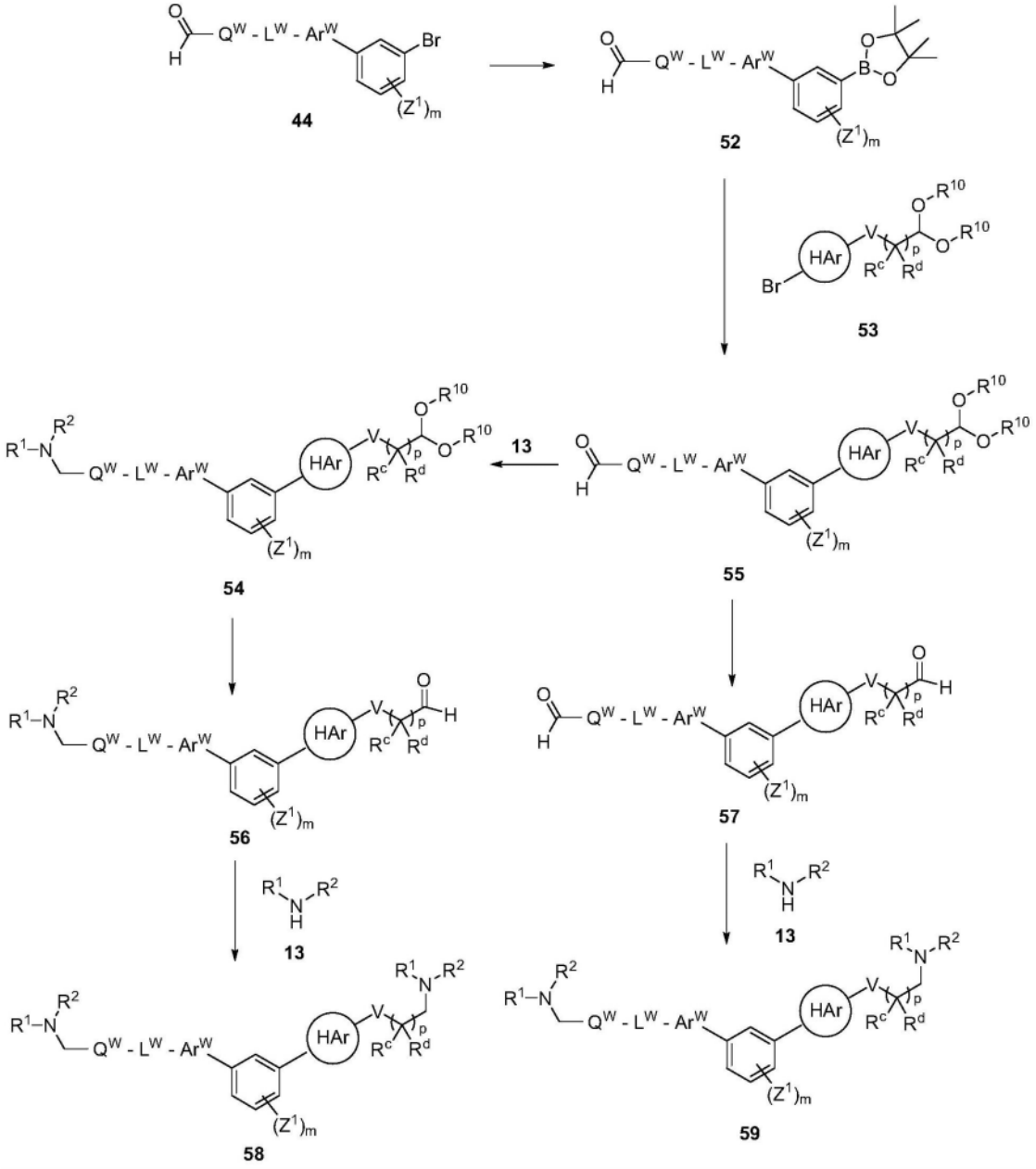
[2101]




[2102] 可以将构建块(44)转化为硼酸酯(52)(方案12),并在钯催化的反应中将其与取代的杂芳基溴化物(53)偶联,得到(55)。可以以类似于方案11的方式转化为目标化合物(58)和(59)。

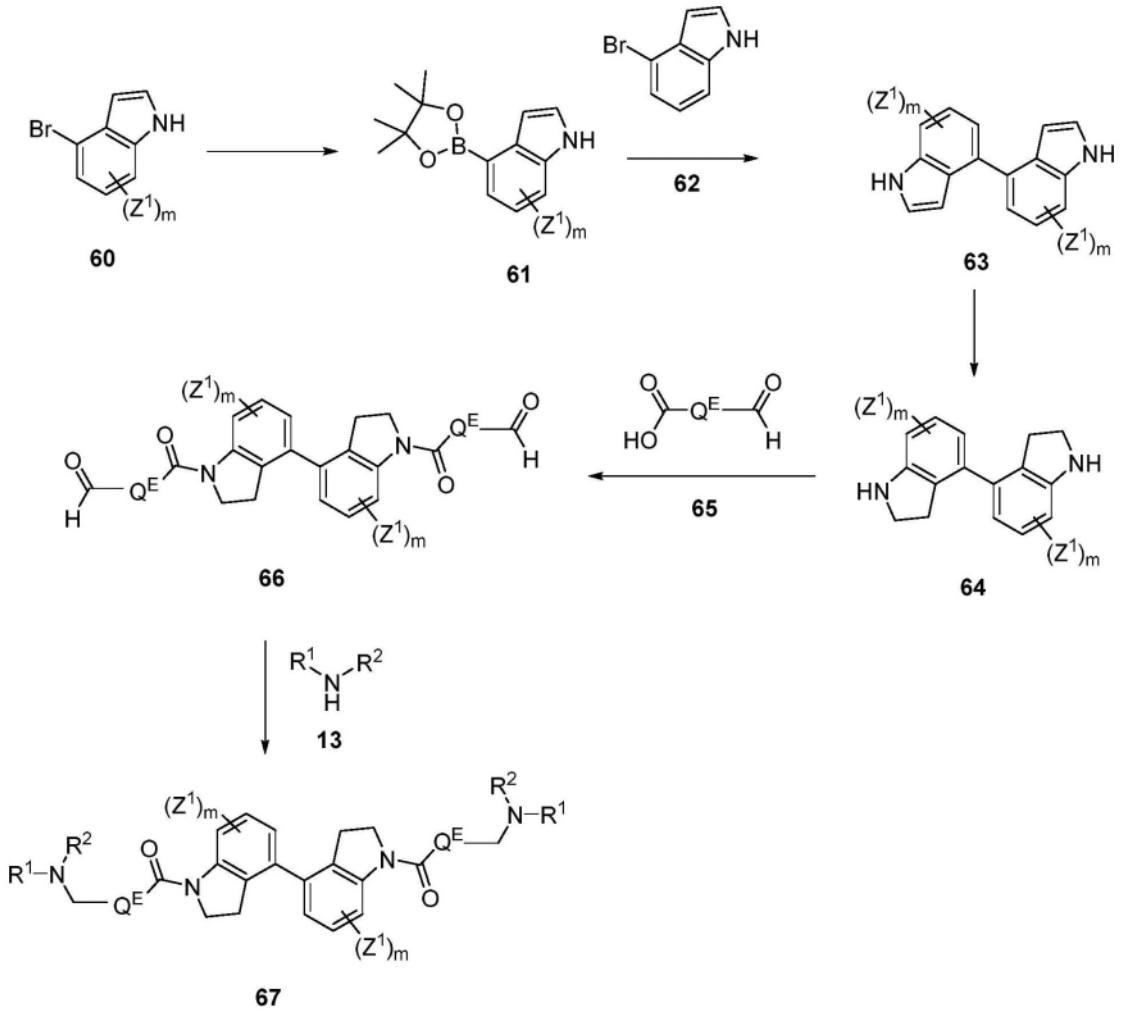
[2103] 方案12

[2104]



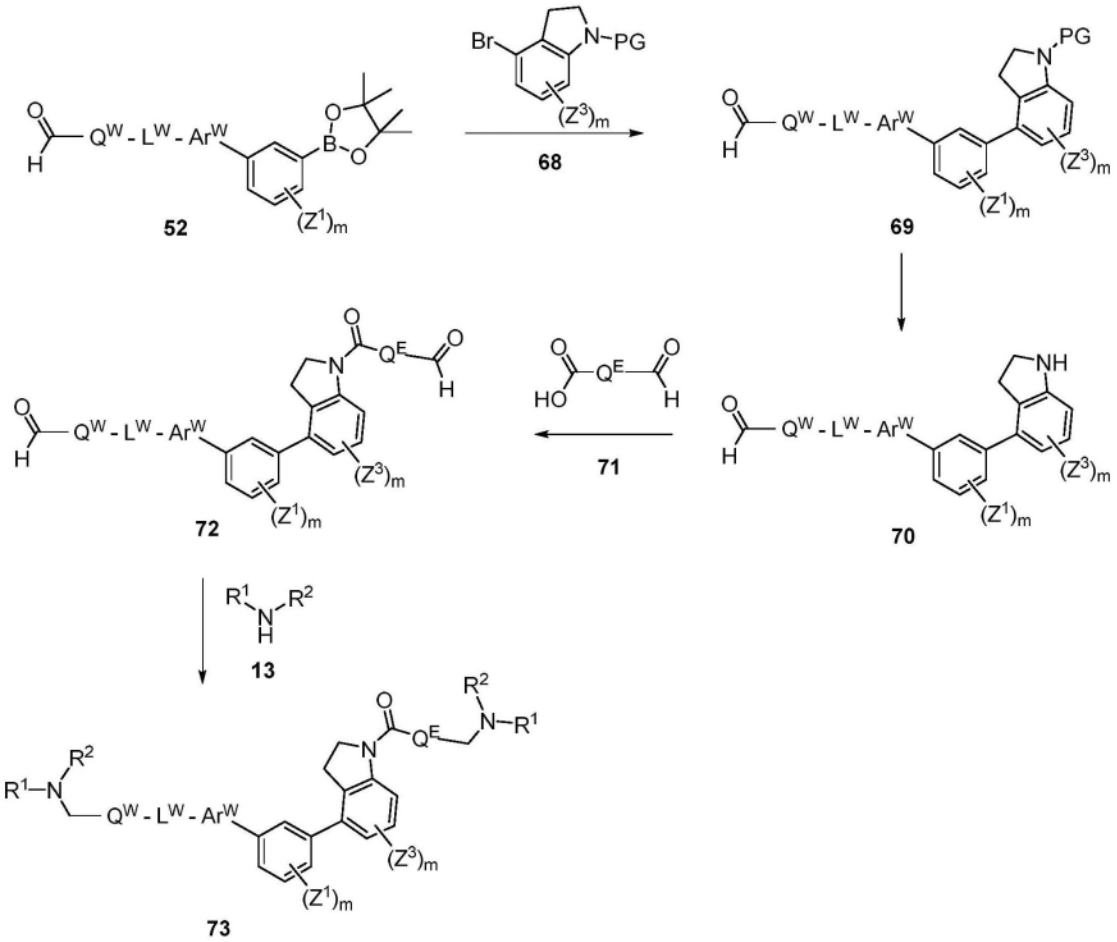

[2105] 方案13中示出了含吲哚啉的化合物的一般合成。可以将取代的4-溴代吲哚(60)转化为硼酸酯(61),并在钯催化的反应中将其与另一种取代的4-溴代吲哚偶联,得到双吲哚(63)。用合适的还原剂(如氰基硼氢化钠)在乙酸中还原,得到双吲哚啉(64),双吲哚啉(64)可以在偶联剂(如HATU或EDCI)存在下用合适的羧酸(65)酰化,得到二醛(66)。在还原胺化条件下用胺处理得到化合物(67)。

[2106] 方案13

[2107] 

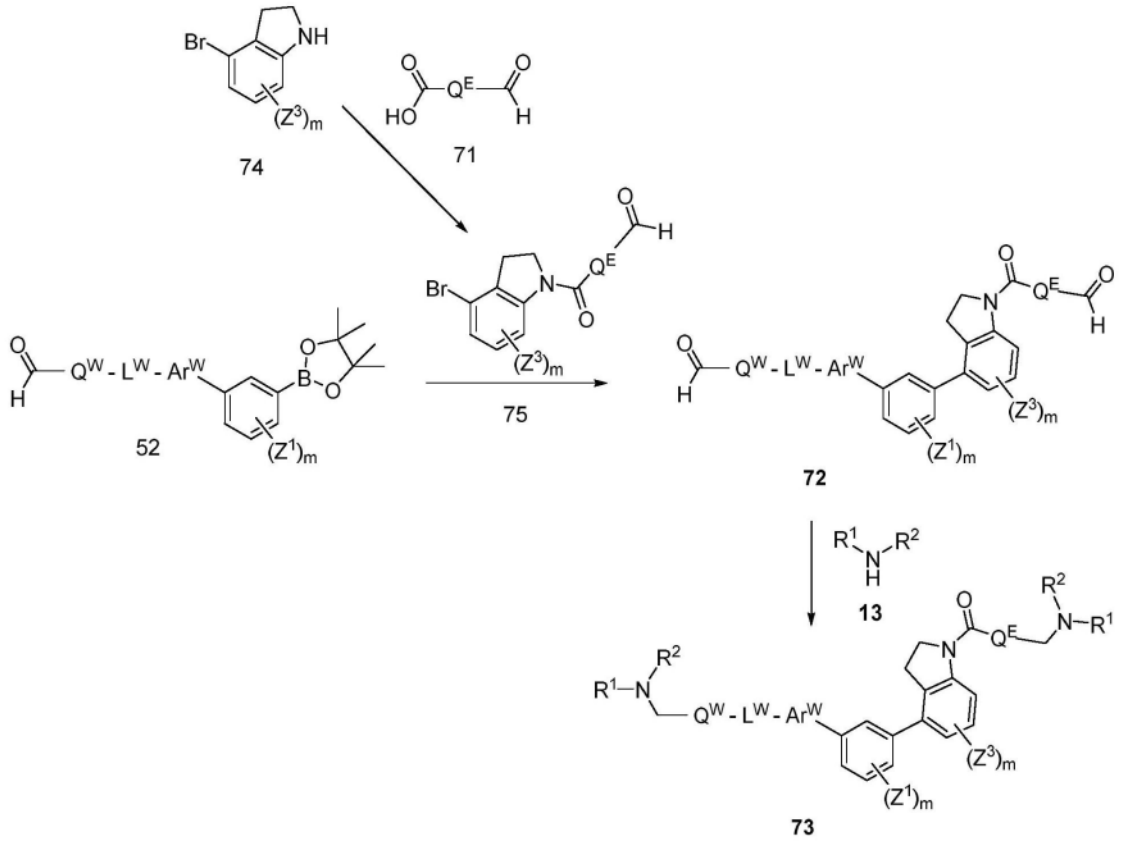

[2108] 硼酸酯(52)可以在钯催化的反应中与取代的N-保护的4-溴代吲哚啉(68)偶联,得到(69)。除去保护基,然后在偶联剂(如HATU或EDCI)存在下用羧酸(71)酰化得到二醛(72)。在还原胺化条件下用胺处理得到化合物(73)。

[2109] 方案14

[2110] 


[2111] 或者,化合物(73)可以通过在偶联剂(如HATU或EDCI)存在下用合适的羧酸(71)将取代的4-溴代吲哚啉(74)酰化为(75),然后在钯催化的反应中与硼酸酯(52)偶联得到二醛(72)来制备。在还原胺化条件下用胺处理得到化合物(73)。

[2112] 方案15

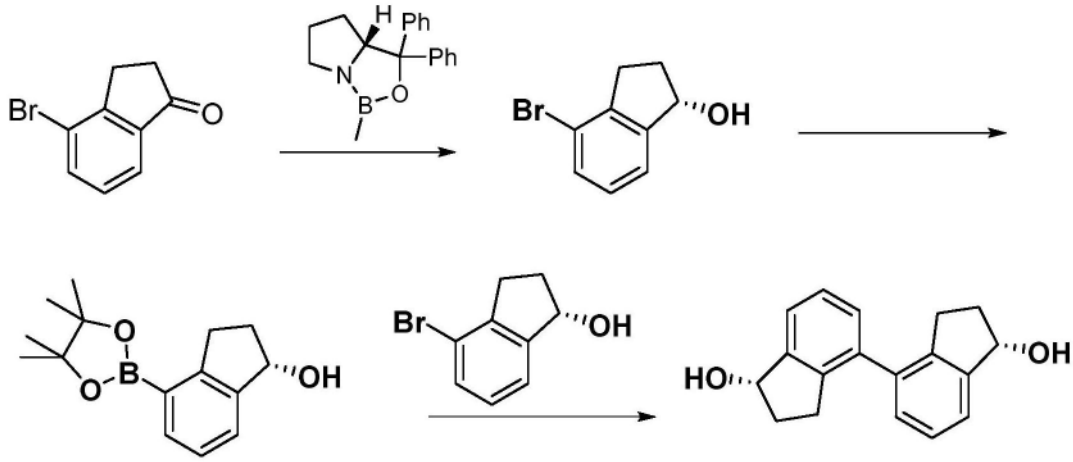
[2113] 

[2114] 实施例

[2115] 使用IUPAC命名规范或使用ChemBioDraw Ultra 14.0版对化合物进行命名。用ChemBioDraw Ultra 14.0版绘制结构。

[2116] 当没有具体描述起始材料的生产时,化合物是已知的或可以以类似于本领域已知的方法或如实施例中所公开的方法制备。本领域技术人员将理解,本文所述的合成方法仅是制备本文所述的化合物的方法的代表,可以使用其他方法和本文所述的方法的变化形式。各实施例中描述的方法或特征可以以各种方式组合或修改以提供制备本文所述的化合物的其他方法。

[2117] 中间体1:(1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二醇

[2118] 

[2119] 步骤1:在$N_2$下,向500mL圆底烧瓶中加入(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(985mg,3.55mmol),甲苯(5mL)和硼烷-二甲基硫醚(12.36mL,130mmol)。将反应在室温下搅拌10分

钟,然后用DCM(20mL)稀释并冷却至-20℃。在30分钟内滴加4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(5g,23.69mmol)的DCM(20mL)溶液,同时将反应温度保持在-20±5℃。添加完成后,将反应搅拌2h,然后通过滴加MeOH(50mL)淬灭反应。将反应混合物用另外的MeOH(60mL)稀释,并在大气压下蒸馏溶剂。分两部分添加MeOH(60mL),并将蒸馏重复两次。最后将所有溶剂减压蒸发,得到固体,将固体通过硅胶柱色谱法(EA/己烷)纯化,提供为固体的(S)-4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。产物可以从5:1的己烷-EtOAc中重结晶。

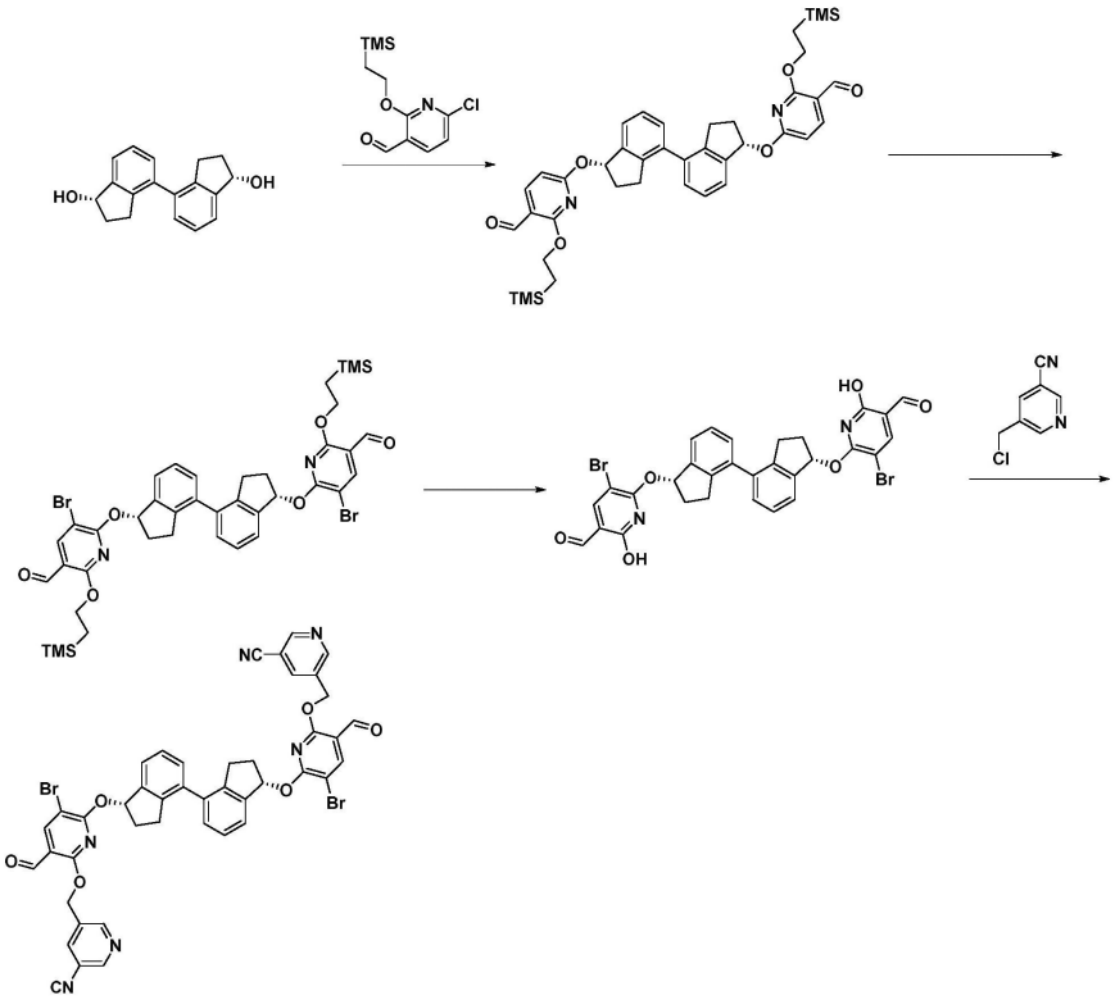
[2120] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.47-7.37(m,1H),7.31(d,J=7.4Hz,1H),7.23-7.05(m,1H),5.36(dd,J=6.1,2.0Hz,1H),5.10(q,J=6.2Hz,1H),2.97-2.79(m,1H),2.68(dt,J=15.6,7.6Hz,1H),2.41-2.22(m,1H),1.77(dt,J=19.0,7.0Hz,1H)。

[2121] 步骤2:向(S)-4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.10g,5.16mmol)的二噁烷(15mL)溶液中添加双(频哪醇合)二硼(1.57g,6.165mmol),KOAc(1.52g,15mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(377mg,0.516mmol)。将$N_2$鼓泡通过混合物2分钟,并将烧瓶加热至90℃,持续2小时。将反应冷却至室温(rt),并用100mL EtOAc稀释,用水洗涤(3次),用$Na_2SO_4$干燥并浓缩以产生油。油用硅胶色谱法纯化,用EtOAc和己烷洗脱,得到油状物的(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇,该油状物在静置时会慢慢结晶。

[2122] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.49(d,J=7.2Hz,1H),7.41(d,J=7.4Hz,1H),7.16(t,J=7.1Hz,1H),5.20-5.08(m,1H),4.98(q,J=6.1,5.6Hz,1H),3.18-3.01(m,1H),2.78(dt,J=16.3,7.9Hz,1H),2.36-2.19(m,1H),1.82-1.61(m,1H),1.27(d,J=1.9Hz,14H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{15}H_{20}BO_2$[M-OH]$^+$计算值:243.1;实测值:243.2.

[2123] 步骤3:在$N_2$下将(S)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.53g,5.90mmol)、(S)-4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.32g,6.19mmol)、Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.431g,0.59mmol)和$Na_2CO_3$(5.89mL,12mmol,2M)的混合物在30mL二噁烷中的溶液在加热器中加热至85℃,持续2h,在此时通过LCMS检测到消耗掉所有的SM。冷却至室温后,将反应物用EtOAc和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到(1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二醇,其为浅色油状物,在静置时结晶。[M-OH]+=249.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.49(d,J=7.2Hz,1H),7.41(d,J=7.4Hz,1H),7.16(t,J=7.1Hz,1H),5.20-5.08(m,1H),4.98(q,J=6.1,5.6Hz,1H),3.18-3.01(m,1H),2.78(dt,J=16.3,7.9Hz,1H),2.36-2.19(m,1H),1.82-1.61(m,1H),1.27(d,J=1.9Hz,14H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{18}H_{17}O$[M-OH]$^+$计算值:249.1;实测值:249.2。

[2124] 中间体2:5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈

[2125] 

[2126] 步骤1:使用与中间体3相同的方法,通过用6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛代替6-氯代-2-甲氧基烟醛,制备6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)。$^{1}$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.25(s,2H),8.06(d,J=8.4Hz,2H),7.46(d,J=7.3Hz,2H),7.32(t,J=7.4Hz,2H),7.00(s,2H),6.59(dd,J=6.8,4.7Hz,2H),6.38(d,J=8.3Hz,2H),4.67-4.51(m,5H),4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.08-2.85(m,4H),2.78(dt,J=15.8,7.0Hz,2H),2.62(dq,J=13.6,7.1Hz,2H),2.50(s,2H),2.29-2.14(m,2H),0.08(s,18H)。

[2127] 步骤2:将6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(200mg,0.231mmol)和氟化铯在DMF(2mL)中的溶液加热至60℃,持续2h。将反应冷却至室温并用100mL DCM稀释,用pH 3.0柠檬酸盐缓冲液洗涤(3次),用$Na_2SO_4$干燥并浓缩,得到为油状物的6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)。

[2128] $^{1}$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.18(s,2H),8.25(s,2H),7.48(d,J=7.4Hz,2H),7.38-7.23(m,4H),6.57(t,J=6.2Hz,2H),4.67-4.58(m,4H),3.03(ddd,J=15.9,8.7,4.3Hz,2H),2.88-2.63(m,4H),2.31-2.15(m,2H),1.32-1.17(m,4H),0.08(s,18H).

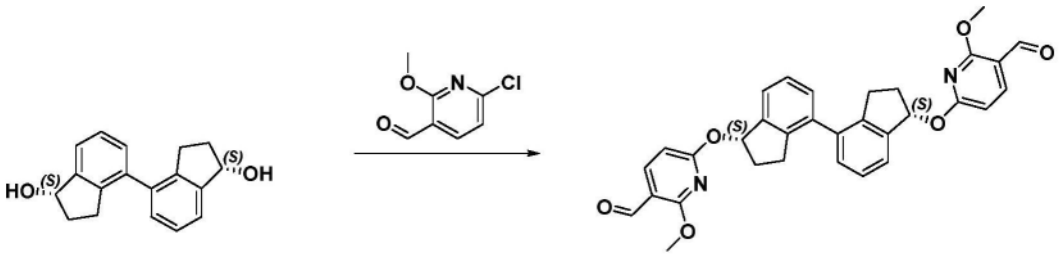
[2129] 步骤3:将6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛(100mg,0.15mmol)放入在20mL小瓶中的2mL DMF中,用$K_2CO_3$(155mg,1.12mmol),5-(氯代甲基)烟腈盐酸盐(71mg,0.325mmol)和碘化钠(45mg,

0.3mmol)处理。在$N_2$下于65℃搅拌2h。反应在pH 3柠檬酸盐缓冲液和DCM之间分配,有机物用水洗涤3次,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩,得到为半固体的6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)。该物质无需纯化即可用于下面的反应。

[2130] 步骤4:将6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)(100mg,0.15mmol)、5-(氯代甲基)烟腈盐酸盐(74mg,0.357mmol)、$K_2CO_3$(155mg,1.13mmol)和NaI(45mg,0.30mmol)在2mLDMF中的混合物在加热器中加热至85℃,保持1h,此时通过LCMS检测到所有SM均被消耗。冷却至室温后,将反应物用DCM和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-DCM洗脱),得到为粉末的5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

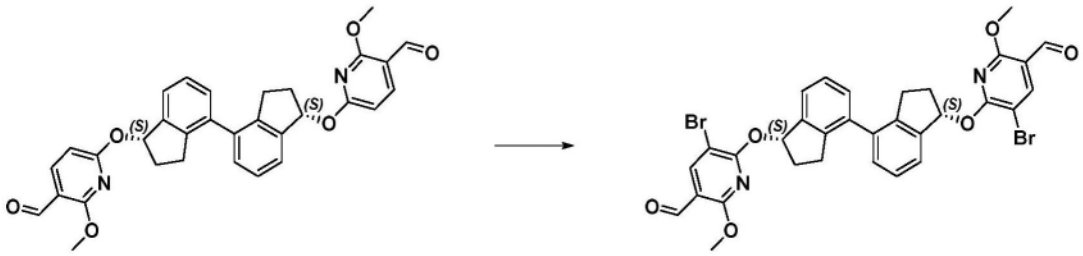
[2131] LCMS-$ESI^+$(m/z):C44H30Br2N6O6[M+H]$^+$计算值:898.07;实测值:898.06

[2132] 中间体3:6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)

[2133] 

[2134] 将中间体1(250mg,0.939mmol)和6-氯代-2-甲氧基烟醛(403mg,2.43mmol)的溶液放入4mL甲苯中,将$N_2$鼓泡通过该溶液5分钟。加入乙酸钯(II)(32mg,0.141mmol),2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯(60mg,0.141mmol)和$Cs_2CO_3$(1.22g,3.76mmol),并再用$N_2$鼓泡2分钟。然后在剧烈搅拌下将反应加热至85℃,持续16小时。冷却至室温后,将反应物用50mL DCM稀释并通过Celite®过滤。滤液通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-己烷洗脱),得到为固体的6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)。$^1H$ NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.24(d,J=0.8Hz,2H),8.07(d,J=8.3Hz,2H),7.47(d,J=7.3Hz,2H),7.37-7.22(m,6H),6.66(dd,J=7.0,4.6Hz,2H),6.41(dd,J=8.3,0.7Hz,2H),4.11(s,6H),3.02(ddd,J=15.7,8.6,5.3Hz,2H),2.79(ddd,J=16.1,8.4,5.8Hz,2H),2.64(dddd,J=13.6,8.4,7.0,5.2Hz,2H),2.22(ddt,J=13.7,8.7,5.4Hz,2H)。

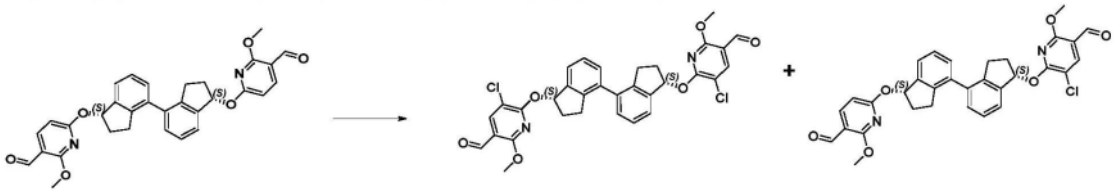
[2135] 中间体4:6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)

[2136] 

[2137] 用10mL DMF稀释中间体3(468mg,0.87mmol)在20mL $CHCl_3$中的溶液,用NBS(310mg,1.74mmol)和TFA(0.01mL,0.131mmol)处理。将反应在50℃下搅拌2h,然后冷却至室

温并搅拌过夜。反应用50mL DCM稀释,并与饱和硫代硫酸钠溶液一起搅拌15分钟。有机层用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc-己烷洗脱,得到为固体的6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.17(s,2H),8.26(s,2H),7.49(d,J=7.4Hz,2H),7.39-7.26(m,6H),6.64(t,J=6.2Hz,2H),4.11(s,6H),3.03(ddd,J=16.0,8.7,4.4Hz,2H),2.83(dt,J=15.7,7.2Hz,2H),2.72(ddd,J=13.8,7.3,4.6Hz,2H),2.25(ddt,J=14.2,8.8,6.0Hz,2H)。

[2138] 中间体5:6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)和中间体6:5-氯代-6-(((1S,1'S)-1'-((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛

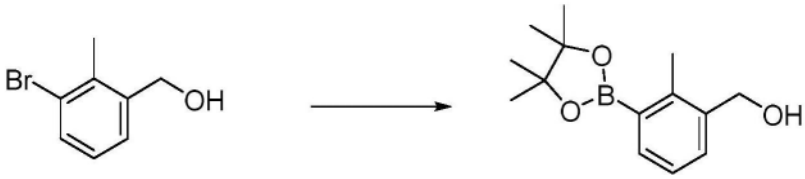
[2139] 

[2140] 用3mL DMF稀释中间体3(94mg,0.175mmol)在720mL $CHCl_3$中的溶液,并用Palau-Cl(81mg,0.38mmol)和TFA(0.0033mL,0.044mmol)处理。将反应在40℃下搅拌2天。反应用50mL DCM稀释,并与饱和硫代硫酸钠一起搅拌15分钟。有机层用pH3柠檬酸盐缓冲液洗涤(2x),用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc-己烷洗脱,提供中间体5和中间体6A。

[2141] 中间体5:$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.19(s,2H),8.11(s,2H),7.52-7.45(m,2H),7.37-7.24(m,4H),6.71-6.63(m,2H),4.12(s,6H),3.04(ddd,J=16.0,8.7,4.6Hz,2H),2.88-2.76(m,2H),2.77-2.64(m,2H),2.33-2.20(m,2H)。

[2142] 中间体6:$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.29(s,1H),10.19(s,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),8.11(s,1H),7.48(m,2H),7.32(m,4H),6.75(d,J=8.2Hz,1H),6.67(t,J=6.1Hz,1H),4.11(s,3H),3.93(s,3H),3.03(td,J=10.4,8.7,4.9Hz,2H),2.82(dt,J=15.8,7.4Hz,2H),2.71(dt,J=13.7,6.5Hz,2H),2.27(dd,J=16.4,8.2Hz,2H)。

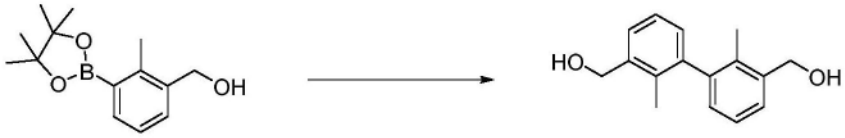
[2143] 中间体7:(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇

[2144] 

[2145] 向(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(7.00g,34.8mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼(10.61g,41.8mmol),KOAc(10.24g,104mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(2.545g,3.48mmol)。将$N_2$鼓泡通过混合物2分钟,将烧瓶加热至90℃,持续2小时。将反应冷却至室温,用100mL EtOAc稀释,用水洗涤(3次),用$Na_2SO_4$干燥并浓缩,得到油状物。将油状物用硅胶色谱法纯化,用EtOAc和己烷洗脱,得到油状物的(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇,该油状物在静置时缓慢结晶。

[M-OH]$^+$=231。H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.52-7.40(m,2H),7.17-7.09(m,1H),5.04(t,J=5.4Hz,1H),4.47(d,J=5.4Hz,2H),2.38(s,3H),1.28(s,12H)。

[2146] 中间体8:(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇

[2147] 

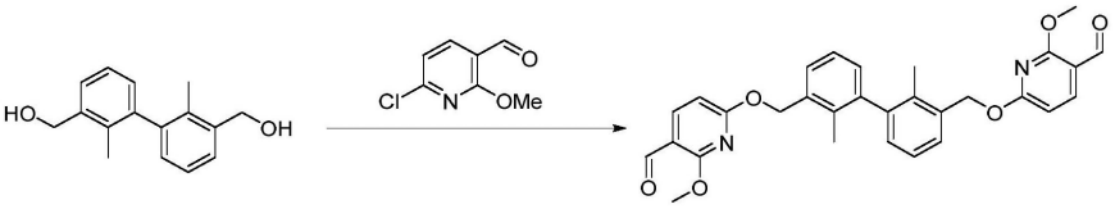
[2148] 在$N_2$气氛下,向(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(1.728g,6,96mmol),(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(1.40g,6.96mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.509g,0.696mmol)和碳酸钾(1.922g,13.93mmol)的混合物中加入溶剂的混合物(20mL二噁烷和5mL水)并在加热器中加热至85℃,保持2小时,此时通过LCMS检测到将所有SM消耗掉。冷却至室温后,将反应物用EtOAc和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇,其为浅色油状物,在静置时缓慢结晶。[M-OH]$^+$=225。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.37(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),7.19(t,J=7.5Hz,2H),6.92(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.10(t,J=5.4Hz,2H),4.52(d,J=5.4Hz,4H),1.88(s,6H)。

[2149] 中间体9:3,3'-双(氯代甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯

[2150] 

[2151] 将(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(3.0g,12.8mmol)放入10mL DCM中,冷却至0℃。加入TEA(17.25mL,加入123.8mmol)和MsCl(9.58mL,123.8mmol),使反应物温热至室温并搅拌24h。在剧烈搅拌下,将反应用水和DCM稀释。分离各层,有机层用1N HCl洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物放入甲苯中,并再次浓缩(2x),得到油状产物。

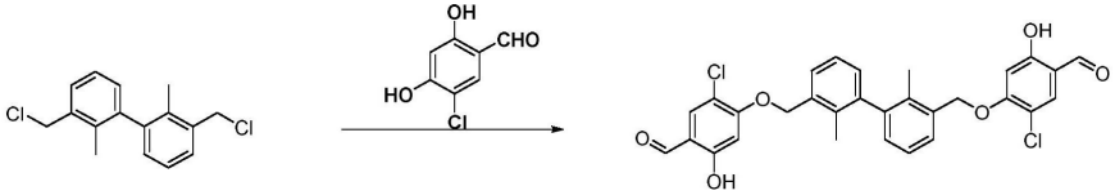
[2152] 中间体10:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)

[2153] 

[2154] 将碳酸铯(1.3g,4.04mmol),乙酸钯(II)(43mg,0.40mmol),2-二叔丁基膦基2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(171mg,0.40mmol),+6-氯代-2-甲氧基烟醛(434mg,2.53mmol)和(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(245mg,1.01mmol)在甲苯(3mL)中的混合物在85℃下在20mL密封微波小瓶(20mL)中加热。4小时后,将反应混合物冷却并通过柱色谱法纯化(ISCO(40g柱,1%乙酸乙酯/已烷-50%乙酸乙酯/已烷,在15分钟内-以干燥量负载),得到固体产物。ES/MS m/z:513.0(M+1)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.08(s,2H),8.02(d,J=8.3Hz,2H),7.46(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.59(dd,J=8.3,0.8Hz,2H),5.54(s,4H),4.01(s,6H),1.98

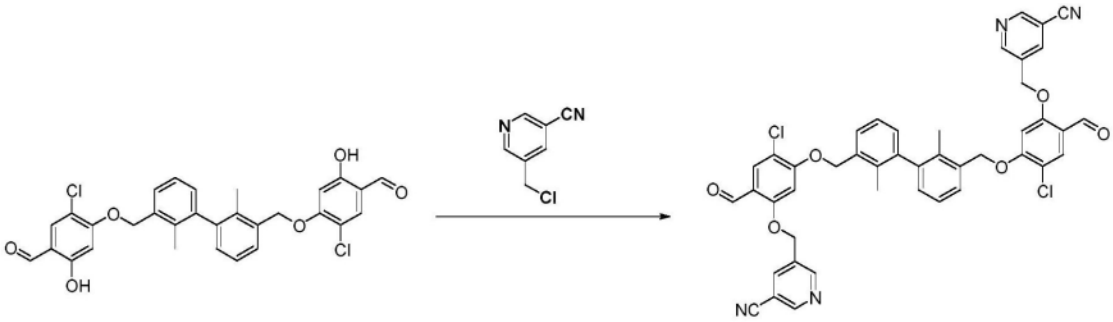
(d,J＝12.3Hz,6H)。

[2155] 中间体11:4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)

[2156] 

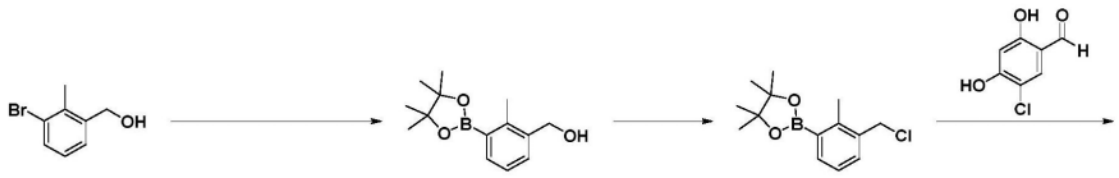
[2157] 将5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛(1.36g,8mmol)在10mL DMF中的悬浮液用$NaHCO_3$(1.50g,8mmol)处理,并在$N_2$下搅拌30分钟。加入在2mL DMF中的3,3'-双(氯代甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯(1.00g,8mmol),随后加入NaI(1.07g,7mmol)。将反应混合物在55℃下加热4h,此时将反应冷却至室温,用EtOAc和pH4柠檬酸盐缓冲液稀释。搅拌5分钟后,将混合物过滤,得到浅色沉淀物。分离滤液,水层再用EtOAc洗涤。合并有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩以提供半固体。合并沉淀物和半固体,得到所需产物4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)。[M+H]＝550.72。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.14(s,2H),10.01(s,2H),7.69(s,2H),7.50(d,J＝7.7Hz,2H),7.31(t,J＝7.6Hz,2H),7.11(d,J＝7.4Hz,2H),6.85(s,2H),5.31(s,4H),2.00(s,6H)。

[2158] 中间体12:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈

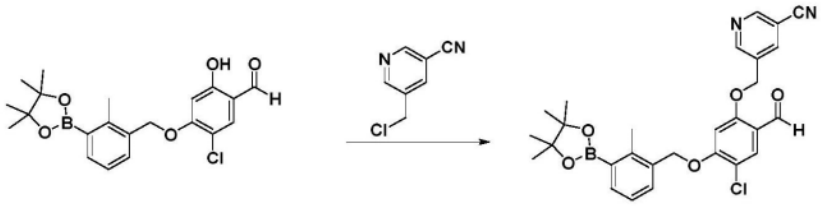
[2159] 

[2160] 4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)(277mg,0.502mmol)在1mLDMF中的溶液在$N_2$下用$Cs_2CO_3$(816mg,2.5mmol)处理,并将混合物于室温在$N_2$下搅拌15分钟。5-(氯代甲基)烟腈(230mg,1.5mmol)和NaI(151mg,1.00mmol),将反应在$N_2$下于60℃搅拌6h。将混合物用EtOAc和水稀释,并剧烈搅拌15分钟。过滤沉淀物以提供为固体的所需产物。滤液用5%LiCl洗涤(2×),用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过ISCO(DCM-MeOH)纯化源自滤液的物质,提供作为固体的额外的产物。通过RP-HPLC纯化制备分析样品以提供固体。[M+H]＝783.01。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.21(s,2H),9.02(m,4H),8.54(t,J＝2.1Hz,2H),7.71(s,2H),7.53(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),7.36-7.25(m,4H),7.14(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),5.47(s,4H),5.42(s,4H),2.02(s,3H)。

[2161] 中间体13:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈



[2162]



[2163] 步骤-1:在氩气气氛下,向搅拌的(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(1.0g,5.0mmol),$B_2(pin)_2$(2.0g,8.0mmol),$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(600mg,0.75mmol)在二噁烷(200mL)中的溶液一次性加入KOAc(1.5g,15mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌16h,通过硅藻土垫过滤,用EtOAc洗涤。粗产物通过快速柱色谱法纯化(0-50%EtOAc的己烷溶液)。合并含有产物的级分,减压除去溶剂,得到油状物,将油状物在己烷中搅拌(或研磨)并过滤,得到产物(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇。$^1H$ NMR:($CDCl_3$,400MHz):δ7.72-7.70(m,1H),7.44-7.42(m,1H),7.21-7.17(m,1H),4.69(s,2H),2.54(s,3H),1.36(s,12H)。

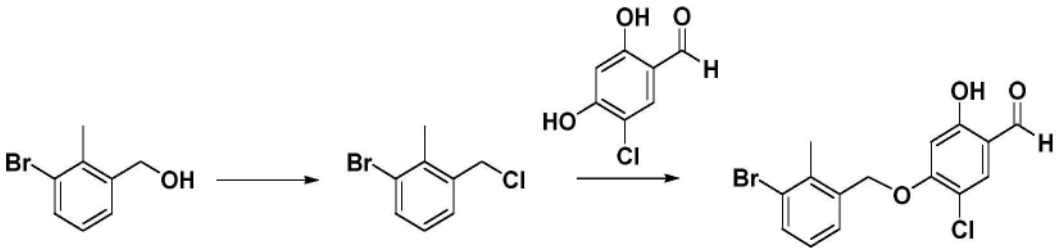
[2164] 步骤-2:在氩气气氛下于0℃,向(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼硼烷-2-基)苯基)甲醇-2(250mg,1.0mmol),DIPEA(260mg,2.0mmol)的搅拌的溶液滴加甲磺酰氯(140mg,1.2mmol),使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。16小时后,在水和$CH_2Cl_2$之间分配,分离的有机层用无水$Na_2SO_4$干燥。减压浓缩溶剂,将粗产物2-(3-(氯代甲基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷用于下一步骤而无需进一步纯化。$^1H$ NMR:($CDCl_3$,400MHz):δ7.76-7.75(m,1H),7.40-7.38(m,1H),7.20-7.16(m,1H),4.64(s,2H),2.64(s,3H),1.36(s,12H)。

[2165] 步骤-3:在氩气氛下,向搅拌的5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛-4(170mg,0.81mmol)的DMF(6mL)溶液中加入碳酸氢钠(120mg,1.4mmol)。将该混合物在室温下搅拌15分钟,一次性加入2-(3-(氯代甲基)-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(180mg,0.68mmol)的THF(6mL)溶液,然后加入碘化钠(100mg,0.68mmol)。将反应在60℃下搅拌16小时。反应混合物用$CH_2Cl_2$稀释,用饱和$NH_4Cl$水溶液淬灭,并用$CH_2Cl_2$(3×10mL)萃取。有机层经$Na_2SO_4$干燥,减压除去溶剂,并通过快速柱色谱法纯化(0→50%EtOAc的己烷溶液),得到5-氯代-2-羟基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯甲醛。$^1H$ NMR:($CDCl_3$,400MHz):δ11.43(s,1H),9.68(s,1H),7.80-7.78(m,1H),7.62-7.45(m,2H),7.26-7.22(m,1H),6.59(s,1H),5.17(s,2H),2.58(s,3H),1.37(s,12H)。

[2166] 步骤-4:在氩气气氛下于室温,向搅拌的5-氯代-2-羟基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯甲醛(100mg,0.25mmol)和碳酸铯(160mg 0.50mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入5-(氯代甲基)烟腈(75mg,0.5mmol)和碘化钠(37mg,0.25mmol),然后加热至75℃。两小时后,用饱和$NH_4Cl$水溶液淬灭。用$CH_2Cl_2$萃取,用无水$Na_2SO_4$干燥。减压除去溶剂,并通过快速柱色谱法纯化,得到产物5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲

基)烟腈。$^1$H NMR:($CDCl_3$,400MHz):δ10.25(s,1H),8.89-8.88(m,2H),8.10-8.05(m,1H),7.88(s,1H),7.79-7.77(m,1H),7.46-7.44(m,1H),7.23-7.19(m,1H),6.56(s,1H),5.21(s,2H),5.17(s,2H),2.57(s,3H),1.37(s,12H)。

[2167] 中间体14:4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛

[2168] 

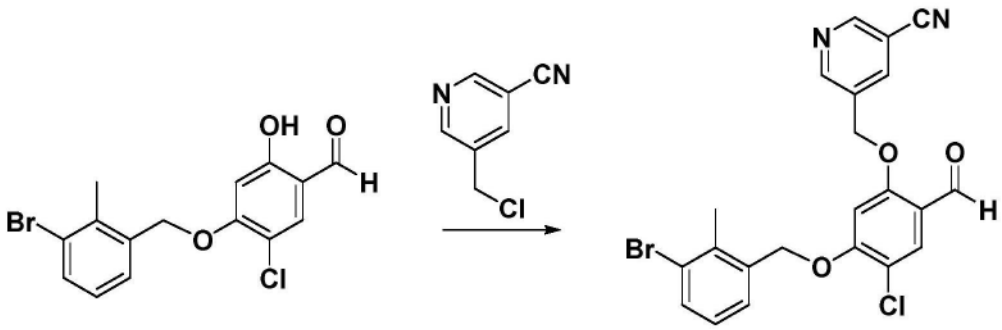

[2169] 步骤-1

[2170] 在氩气气氛下于0℃,向(3-溴-2-甲基苯基)甲醇(5g,24.9mmol)和TEA(5.2mL)在二氯甲烷中的溶液滴加MsCl(2.3mL,29.8mmol)。将溶液温热至环境温度并搅拌16h。将反应混合物在DCM/水中分配,萃取,经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到为液体的1-溴-3-(氯代甲基)-2-甲苯5.1g(纯度>95%,在两周内在室温下是稳定的)。

[2171] 步骤-2

[2172] 在氩气下,向5-氯-2,4-二羟基苯甲醛(1.6g,9.27mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(1.04g,16.86mmol),并搅拌10分钟。加入1-溴代-3-(氯代甲基)-2-甲苯(1.85g,8.43mmol)的THF(15mL)溶液,然后立即加入NaI(1.26g,8.43mmol)。将混合物在60℃加热过夜。向反应物中加入水(~50 mL),发生沉淀并在室温搅拌10分钟(析出产物,有少量杂质),将固体过滤,用水洗涤,真空干燥,得到粗产物。向粗产物(纯度~85%)中加入2%MeOH/DCM(~60-80 mL),在50℃下温热5分钟,以获得最大溶解度(或超声处理2分钟),将不溶垫状物(固体杂质)过滤,用冰冷的2%MeOH/DCM(10mL x 2)冲洗,在过滤的同时在冰冷的溶液中结晶出纯产物。将滤液在0℃下放置30分钟。过滤固体产物(纯产物),用冷的2%MeOH/DCM(10mL×2)冲洗,得到为固体的4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛,将母液在0℃放置30分钟以分离第二批产品。

[2173] 中间体15:5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

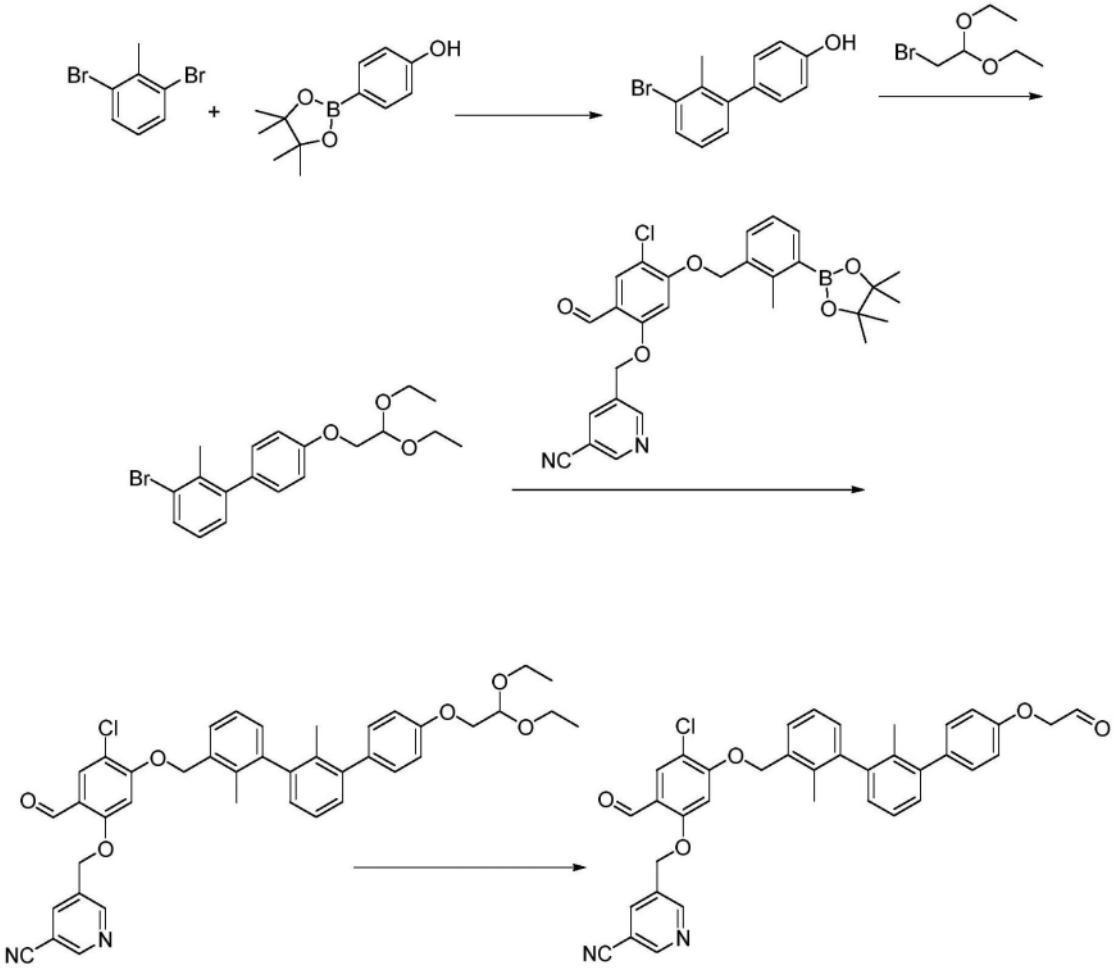
[2174] 


[2175] 将4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛(1.7g,4.78mmol)和$Cs_2CO_3$(3.11g,9.56mmol),DMF(25mL)的混合物加入100mL RB-烧瓶,在氩气下搅拌5分钟。向充分搅拌的混合物中,加入5-(氯代甲基)烟腈(1.45g,9.56mmol),然后立即加入NaI(716mg,4.78mmol),并在75℃下加热3小时。用水(~50-60 mL)稀释,发生沉淀,在室温下

搅拌10分钟(产物析出,有少量杂质),将固体产物过滤,用水洗涤,真空干燥,得到纯度>80%的产物。为了进一步纯化,将(纯度>80%)物料添加到2%MeOH/DCM(~70 mL)中,超声处理2分钟(或在50℃加热5分钟)以溶解。将所得物在0℃下冷却30分钟。过滤,用2%MeOH/DCM(10mL x 2)的冷溶液冲洗,得到纯的5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。将母液在0℃下冷却1小时,以收获第二批产品。

[2176] 中间体16:5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2177]



[2178] 将1,3-二溴代-2-甲苯(7.5g,30mmol),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(2.2g,10mmol),DMF(15mL)和2N碳酸钾(5mL)的混合物用氩气吹扫10分钟。然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(410mg,0.5mmol)的配合物。将所得混合物在50℃下搅拌16h,然后在80℃下搅拌2h。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过Combiflash纯化,得到为固体的3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-醇。$^1$H NMR($CDCl_3$)7.53(d,1H),7.13-7.16(m,3H),7.05(t,1H),6.87(d,2H),4.74(brs,1H),2.31(s,3H)。

[2179] 向3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-醇(1.0g,3.8mmol)在NMP(5mL)中的溶液中加入60%氢化钠的矿物油溶液(460mg,11mmol)。在气体放出停止后,加入2-溴代-1,1-二乙氧基乙烷(2.25g,11.4mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌4h。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过Combiflash纯化,得到为

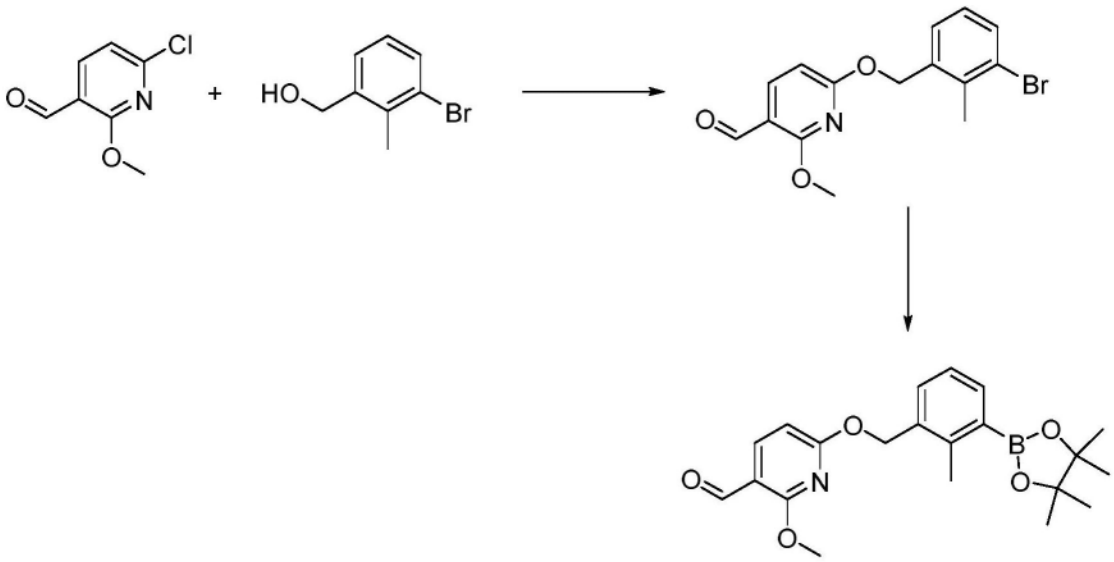
油状物的3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯。$^1$H NMR(CDCl3)7.52(d,1H),7.13-7.20(m,3H),7.05(t,1H),6.96(d,2H),4.86(t,1H),4.05(d,2H),3.78(dq,2H),3.66(dq,2H),2.30(s,3H),1.26(m,6H)。

[2180] 将3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-二苯基(380mg,1mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(519mg,1mmol),DMF(4mL)和2N碳酸钾(0.5mL)的混合物用氩气吹扫10分钟。然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(41mg,0.05mmol)的配合物。将得到的混合物在90℃下搅拌1h。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过Combiflash纯化,得到为固体的5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。$[M+H]^+$690.1。

[2181] 向5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(390mg,0.56mmol)在二噁烷(5mL)中的冰冷溶液添加浓HCl(0.5mL)。然后将混合物在室温搅拌1h。用饱和碳酸氢钠水溶液中和后,混合物用乙酸乙酯萃取。乙酸乙酯层用硫酸钠干燥并浓缩,得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,其无需进一步纯化即可使用。$[M+H]^+$617.0。

[2182] 中间体17:2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)烟醛

[2183]

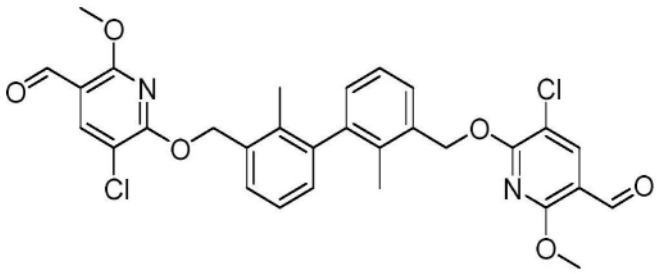



[2184] 将(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(300mg,1.49mmol)溶解在DMF(6ml)中。加入氢化钠(在矿物油中的60%分散体,72mg,1.79mmol)。将悬浮液在室温下搅拌5分钟,然后一次性加入6-氯代-2-甲氧基烟醛(256mg,1.49mmol)。在室温下搅拌30分钟后,检测到完全转化。将EtOAc和水加入到混合物中。减压蒸发有机层。残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛。

[2185] 将6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛(348mg,1.035mmol)溶解于DMF(5mL),用双(频哪醇合)二硼(551mg,2.17mmol),Pd(dppf)$Cl_2$-DCM(114mg,0.156mmol)和乙酸钾(406mg,4.14mmol)处理。用氩气吹扫混合物,然后在85℃下加热1.5小时。冷却至室温

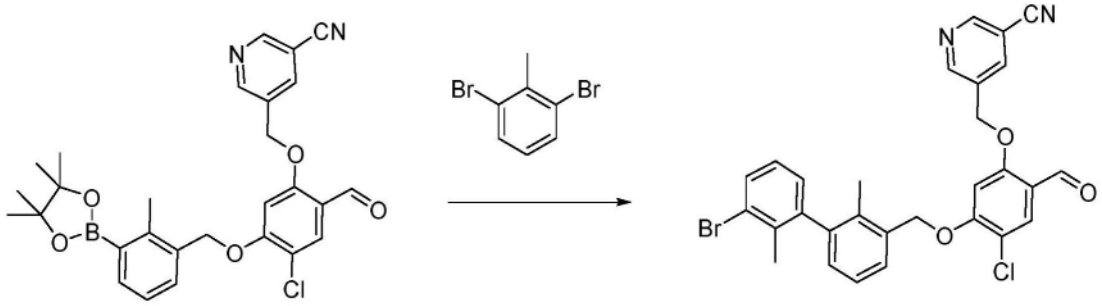
后,将混合物用EtOAc和水稀释。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用已烷/EtOAc作为洗脱液,得到2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)烟醛。

[2186] 中间体18:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)

[2187] 

[2188] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(10.1g,19.7mmol)和Palau'Chlor(9.08g,43.4mmol)在DMF/$CHCl_3$(1:1v/v,600mL)溶液中滴加HCl(4M二噁烷溶液,10.8mL,43.3mmol)。将混合物在环境温度下搅拌30分钟,然后用$CH_2Cl_2$(500mL)稀释,用$NaHCO_3$(饱和水溶液,3×300mL)洗涤,然后用$H_2O$(3×300mL)洗涤,然后用盐水(100mL)洗涤。将有机层干燥($Na_2SO_4$)并浓缩,将残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-100%EtOAc的已烷溶液),得到固体产物。

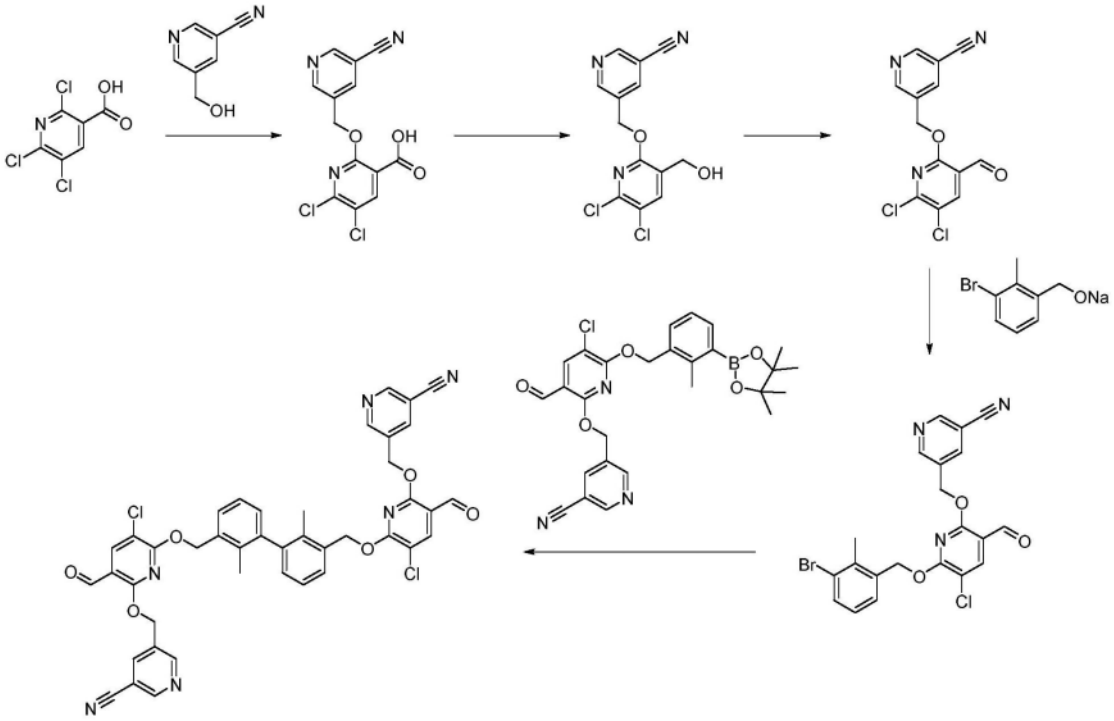
[2189] 中间体19:5-((5-((3'-溴代-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2190] 

[2191] 通过用$N_2$鼓泡30分钟使5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(600mg,1.16mmol)和1,3-二溴代-2-甲苯(578.1mg,2.31mmol,2当量)在6mL 9:1二噁烷:水中的悬浮液脱气。向反应中加入1,1-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(II)(8.46mg,0.0116mmol,1%mol),然后向反应中加入碳酸钾(0.16g,1.16mmol)。将容器密封并在100℃加热16小时。用水稀释反应物,并用DCM萃取,有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。残余物通过硅胶快速色谱法纯化,用70%EA:Hex洗脱,得到固体产物。LCMS 93%m/z=563.0。

[2192] 中间体20:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈

[2193]



[2194] 在0℃下向5-(羟甲基)烟腈(1.51g,9.7mmol,1当量)在THF(10mL)中的溶液中添加NaH(292mg,12.2mmol,1.25当量)。在另外搅拌20分钟之后,将浆液在0℃下添加到2,5,6-三氯烟酸(2.2g,9.7mmol,1当量)在THF中的搅拌的溶液中。使溶液缓慢升温至室温,并搅拌1小时。然后将反应混合物用1M HCl酸化,通过真空过滤收集沉淀的5,6-二氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)烟酸。

[2195] 向5,6-二氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)烟酸(3.0g,9.4mmol,1当量)在THF中的搅拌的溶液中加入催化性DMF(1滴),然后加入草酰氯(1当量)。10分钟后,不再放出气体,将反应冷却至-78℃。然后滴加Li((OtBu)$_3$AlH)(1M,11.3mL,1.2当量)。通过LCMS检测到将起始物料完全消耗掉后,将反应用过量的4M NaOH和水淬灭,然后温热至室温。分离有机层和水层,水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。粗物质无需进一步纯化即可使用。LCMS实测值310.1(M+1)。

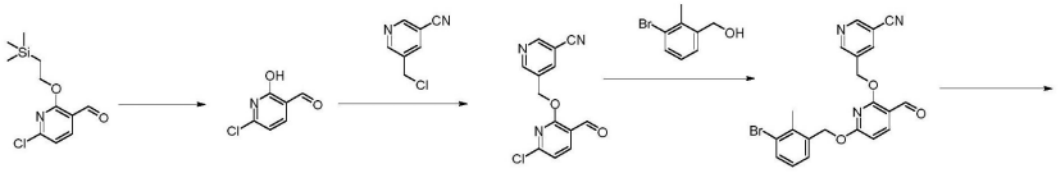
[2196] 在室温下,向5-(((5,6-二氯代-3-(羟基甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(2.5g,8.06mmol,1当量)在二氯甲烷中的浆液中加入Dess-Martin periodane(3.76g,8.87mmol,1.1当量)。搅拌溶液直到LCMS显示出醇被完全消耗掉。将反应混合物直接通过硅胶色谱法(Hex/EtOAc,0至50%)纯化,得到为固体的5-(((5,6-二氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[2197] 在室温下,向(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(750mg,2.4mmol,1当量)的DMF(4mL)溶液中添加NaH(97mg,2.4mmol,1.0当量)。再搅拌20分钟之后,将浆液添加到搅拌的5-(((5,6-二氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(490mg,2.4mmol,1当量)的DMF(4mL)溶液中。通过LCMS检测到将起始物料完全消耗掉后,将反应用水(5mL)稀释,并用5mL乙酸乙酯萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。通过硅胶色谱法(己烷/EtOAc,0至100%)纯化,得到为固体的5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

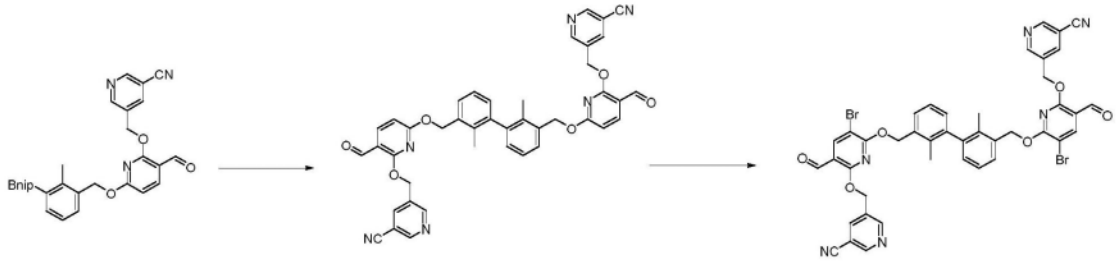
[2198] 在带有搅拌棒的小瓶中装入5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-3-甲

酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(80mg,0.17mmol,1当量),双(频哪醇合)二硼(43mg,0.17mmol,1当量),Pd(dppf)$Cl_2$(14mg,0.017mmol,0.1当量)和乙酸钾(33mg,0.34mmol,2当量)。密封小瓶,并通过注射器加入二噁烷(2mL)。向反应混合物中通入氩气10分钟,然后加热至100℃,直到通过LCMS观察到原料被完全消耗掉。然后向反应混合物中加入5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(80mg,0.17mmol,1当量),Pd(dppf)$Cl_2$(14mg,0.017mmol,0.1当量)和碳酸钾(47mg,.34mmol,2当量)。密封小瓶,并通过注射器添加水(0.4mL)。向反应混合物中通入氩气10分钟,然后加热至100℃,直到通过LCMS观察到原料被完全消耗掉。然后将反应混合物用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤,并真空浓缩至干。通过硅胶色谱法纯化粗物质,得到为固体的5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2199] 中间体21:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈



[2200]



[2201] 在室温下向20mL小瓶中加入6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(500mg,1.9mmol),氟化铯(591mg,3.9mmol,2.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(7.0mL,0.27M)。将该容器在60℃加热1小时,然后冷却至室温。然后向容器中加入5-(氯代甲基)烟腈(350mg,2.3mmol,1.2当量),碳酸钾(390mg,2.9mmol,1.5当量)和碘化钠(72mg,0.47mmol,25mol%)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(40mL)稀释。最后,加入水(30mL),并将有机层用盐水洗涤×1(一次),用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇的洗脱液梯度洗脱,得到5-(((6-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[2202] 在室温下向20mL的小瓶中加入(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(220mg,1.1mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5.5mL,0.2M)。向该容器中加入氢化钠(53mg,在矿物油中的60wt%分散体,1.3mmol,1.2当量),并将混合物搅拌30分钟。在室温下,在单独的20mL小瓶中加入5-(((6-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(300mg,1.1mmol,1.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(5.5mL,0.2M)。在室温下,向混合物中滴加(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇钠盐的悬浮液和N,N-二甲基甲酰胺。将混合物搅拌1小时,然后用乙酸乙酯(40mL)稀释。最后,加入水

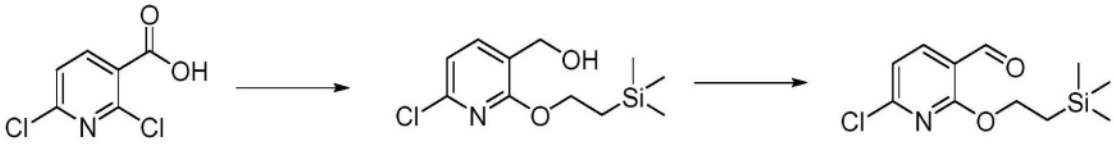
(30mL),有机层用盐水洗涤×1,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇的洗脱液梯度洗脱,得到5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[2203] 在室温下,向20mL小瓶中加入5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(473mg,0.47mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(161mg,0.63mmol,1.35当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(34mg,0.05mmol,10mol%),乙酸钾(94mg,0.94mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(4.7mL,0.1M)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热到90℃,保持3小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),并将小瓶的内容物通过硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩,粗制的5-(((3-甲酰基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈无需进一步纯化即可使用。

[2204] 在室温下向20mL小瓶中加入粗制的5-(((3-甲酰基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈,加入5-(((6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(473mg,0.47mmol),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(34mg,0.05mmol,10mol%),碳酸钾(130mg,0.94mmol,2.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(4.7mL,0.1M)和水(0.5mL)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热至90℃,保持1小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),并将小瓶的内容物通过硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,先后用水和盐水洗涤1次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇的洗脱液梯度洗脱,得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2205] 在室温下,向20mL小瓶中添加5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(716mg,1.0mmol),乙酸钾(294mg,3.0mmol,3.0当量)和乙酸(6.7mL,0.15M)。向混合物中滴加溴(2.2mL,1M乙酸溶液,2.2mmol,2.2当量)。1小时后,加入1M亚硫酸钠水溶液直至红色消失。向该混合物中加入5N氢氧化钠水溶液直至pH=7。最后,加入乙酸乙酯(10mL)和水(10mL),有机层用盐水洗涤1次,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈的粗残余物无需进一步纯化即可使用。

[2206] 中间体22:6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛

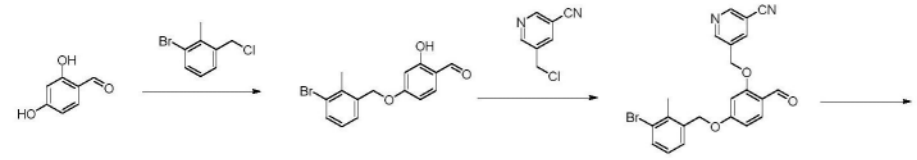
[2207] 


[2208] 将120mL THF装入含有2.5g(62.5mmol)NaH的500mL RB中。逐滴加入2-三甲基甲硅烷基乙醇(6.7mL,46.9mmol),并将得到的悬浮液在室温搅拌1h。通过加料漏斗逐滴加入在100mL THF中的二氯烟酸(3g,15.6mmol)。2小时后,在15分钟内加入硼烷-二甲基硫醚(2M,75mL)。将反应在室温搅拌15h。通过缓慢加入MeOH(50mL),50mL $H_2O$和10mL饱和$NH_4Cl$水溶液淬灭反应。然后加热至90℃,保持30分钟。浓缩溶液,用DCM100mL稀释,并用饱和$NH_4Cl$水溶

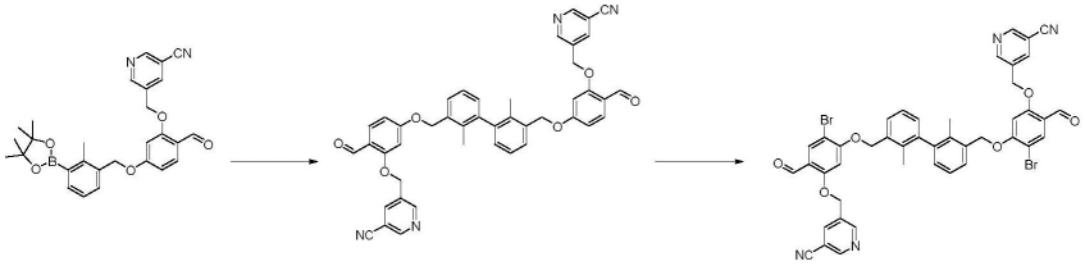
液和盐水洗涤。分离有机层,水层用100mL DCM萃取一次。合并的有机物$Na_2SO_4$干燥,并浓缩。向残余的澄清油状物中加入搅拌棒,并在45℃下在真空(0.3mmHg)中搅拌4h以除去大部分TMS-乙醇。柱(10%乙酸乙酯的己烷溶液)乙酸乙酯,得到为固体的醇。

[2209] 将醇(2.73g,10.51mmol)溶于250mL圆底烧瓶中的40mL DCM中。一次性加入Dess-Martin Periodinane(4.97g,11.77mmol))。将溶液搅拌2分钟,然后滴加0.21mL(11.77mmol)的$H_20$。透明溶液变成乳状悬浮液。将悬浮液搅拌45分钟,然后加入50mL 1M NaOH溶液,并将反应剧烈搅拌15分钟。分离有机层,并将水层用DCM(25mL)萃取两次。将合并的有机物干燥,浓缩,并通过快速过柱(10-20%EA),得到为簇状物的醛。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.31(d,J=0.8Hz,1H),8.04(d,J=7.9Hz,1H),6.98(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),4.87-4.21(m,2H),1.27-1.06(m,2H),0.09(s,9H)。

[2210] 中间体23:5,5'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈



[2211]



[2212] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中加入2,4-二羟基苯甲醛(1.0g,7.25mmol,3.0当量),1-溴代-3-(氯代甲基)-2-甲苯(527mg,2.4mmol),碳酸钾(828mg,6.0mmol,2.5当量),碘化钠(36mg,0.24mmol,10mol%)和N,N-二甲基甲酰胺(20mL,0.12M)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(50mL)稀释。然后将混合物用1N盐酸水溶液酸化至pH=3,然后用水洗涤一次,用盐水洗涤一次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇为洗脱液梯度,得到4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-羟基苯甲醛。

[2213] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中加入4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-羟基苯甲醛(422mg,1.32mmol),5-(氯代甲基)烟腈(241mg,1.6mmol,1.2当量),碳酸钾(273mg,2.0mmol,1.5当量),碘化钠(50mg,0.33mmol,25mol%)和N,N-二甲基甲酰胺(13.2mL,0.1M)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(40mL)稀释。将混合物用水洗涤一次,用盐水洗涤一次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇为洗脱液梯度,得到5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

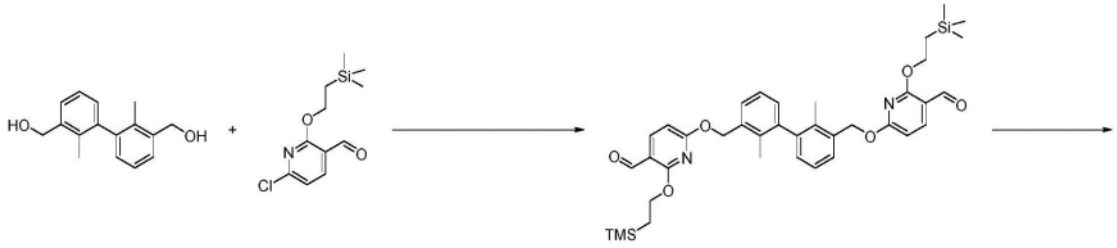
[2214] 在室温下,向20mL小瓶中加入5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(460mg,1.1mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环

戊硼烷)(377mg,1.49mmol,1.35当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(81mg,0.11mmol,10mol%),乙酸钾(215mg,2.20mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(11.0mL,0.1M)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热到90℃,保持3小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),并将小瓶的内容物通过硅藻土过滤。将滤液在真空下浓缩,粗制的5-((2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈无需进一步纯化即可使用。

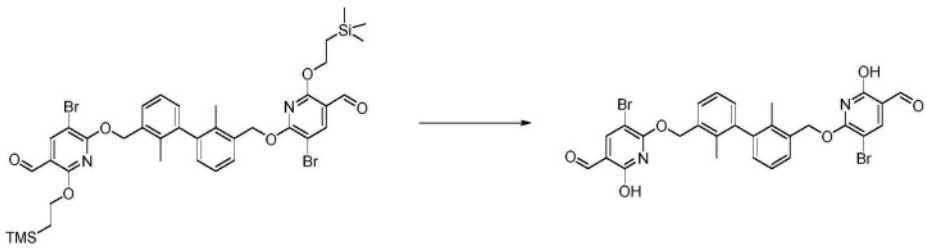
[2215] 在室温下,向20mL的小瓶中加入粗制的5-((2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈,5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(460mg,1.1mmol),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)((81mg,0.11mmol,10mol%),碳酸钾(304mg,2.2mmol,2.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(11.0mL,0.1M)和水(1.1mL)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热至90℃,保持1小时,然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),小瓶的内容物通过硅藻土过滤,滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,先后用水一次,然后用盐水洗涤一次,然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用在二氯甲烷中的0-10%甲醇为洗脱液梯度,得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2216] 在室温下,向20mL小瓶中添加5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(432mg,0.61mmol),乙酸钾(180mg,1.8mmol,3.0当量)和乙酸(4.0mL,0.15M)。向混合物中逐滴添加溴(1.3mL,1M乙酸溶液,1.3mmol,2.2当量)。1小时后,加入1M亚硫酸钠水溶液直至红色消失。向该混合物中加入5N氢氧化钠水溶液直至pH=7。最后,加入乙酸乙酯(10mL)和水(10mL),有机层用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈的粗残余物无需进一步纯化即可使用。

[2217] 中间体24:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)



[2218]



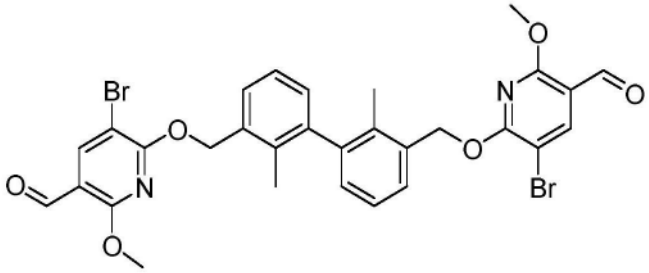
[2219] 将(2,2'-二甲基-[[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(969mg,4mmol),6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(2.37g,9.2mmol),2-二叔丁基膦基-2',4',6'--三异丙

基联苯(424.65mg,1mmol),乙酸钯(II)(179.2mg,0.8mmol)和碳酸铯(5.2g,16mmol)装入150mL的密封管中。将内容物悬浮在甲苯(28mL)中,并用氩气鼓泡15分钟。将管密封,加热至90℃。3小时后,将溶液冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。硅藻土垫用二氯甲烷充分冲洗,将滤液浓缩并通过柱色谱法纯化,得到为固体的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(2.3g85%)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.08(d,J=0.9Hz,2H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.47-7.33(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.57(dd,J=8.3,0.8Hz,2H),5.53(s,4H),4.71-4.40(m,4H),1.98(s,6H),1.28-0.97(m,4H),0.02(s,18H)。

[2220] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(2.3g,3.39mmol)和乙酸钠(694mg,8.47mmol)悬浮在15mL乙酸中,并将得到的悬浮液超声处理5分钟。将溴(0.44mL,8.47mmol)稀释于乙酸(2mL)中,并将所得溶液滴加至搅拌的二醛中。40分钟后,将反应用二氯甲烷(100mL)和2M NaOH水溶液(150mL)稀释。搅拌10分钟后,分离有机层,并将水层用二氯甲烷(75mL)萃取。将合并的有机层干燥,浓缩并通过柱色谱法纯化,得到为固体的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(2.5g,88%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.15(s,2H),8.24(s,2H),7.54-7.35(m,2H),7.29-7.24(m,2H),7.14(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.55(s,4H),4.65-4.39(m,4H),2.10(s,6H),1.24-1.14(m,4H),0.09(s,18H)。

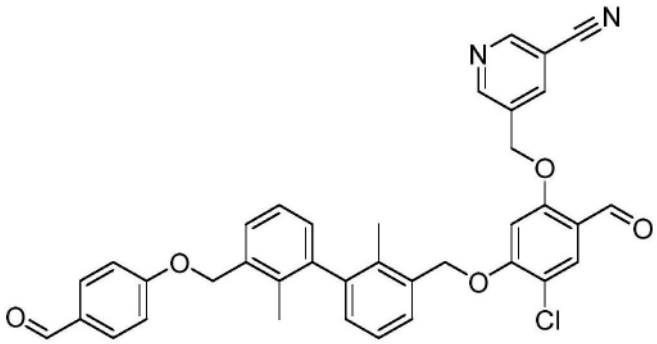
[2221] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(1.25g,1.48mmol)和氟化铯(0.9g,5.93mmol)悬浮在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。将悬浮液加热至60℃,保持1.5小时。反应用饱和氯化铵水溶液、盐水稀释,用乙酸乙酯萃取(2x)。合并的有机物用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到0.9g(94.5%)为粉末的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.50(s,2H),9.98(s,2H),8.12(s,2H),7.53(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),7.29(t,J=7.6Hz,2H),7.10(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),5.53(s,4H),2.01(s,6H)。

[2222] 中间体25:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)

[2223] 

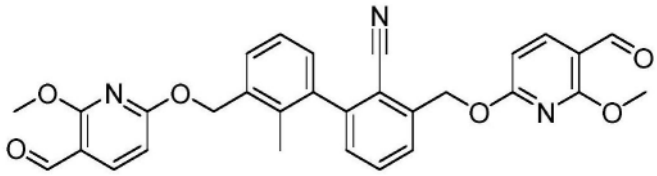

[2224] 使用与针对中间体24所描述的相同的溴化过程,从6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)获得6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)。

[2225] 中间体26:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[2226] 

[2227] 使用1当量的5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛然后是4-羟基苯甲醛,按照类似于用于合成中间体11的12的过程制备标题化合物。

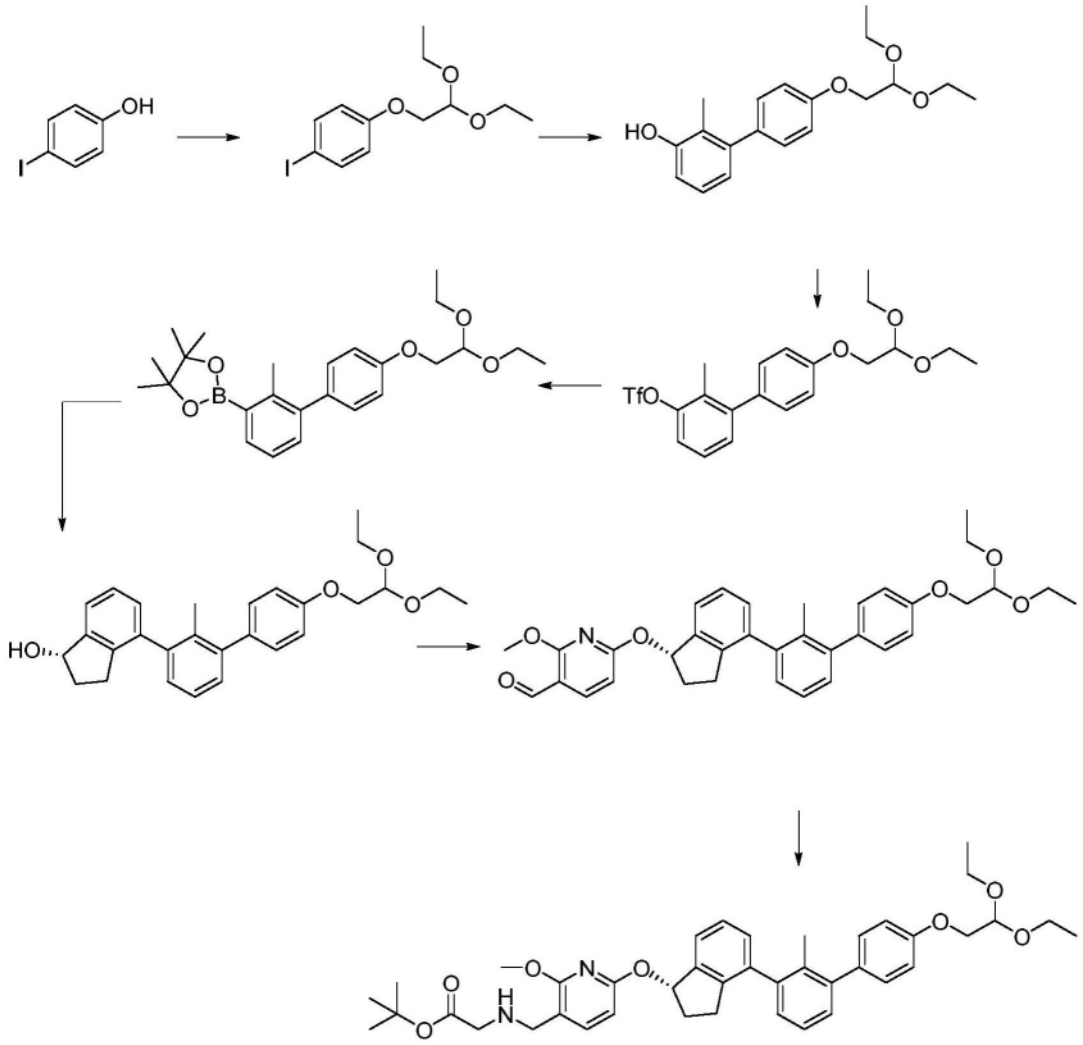
[2228] 中间体27:3,3'-双(((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[2229] 

[2230] 将(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(399mg,1.6mmol),2-溴代-6-(羟基甲基)苯甲腈(310mg,1.46mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(88mg)在DMF和水的混合物(2:1,5mL)中的混合物用$K_2CO_3$(172mg,0.002mol)处理。将混合物在85℃加热2小时。将混合物用EtOAc和水稀释。有机相经$Mg_2SO_4$干燥,减压蒸发,得到3,3'-双(羟基甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[2231] 将3,3'-双(羟基甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈(150mg,0.59mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(223mg,1.3mmol),Pd$(OAc)_2$(25mg,0.237mmol),叔丁基-X-Phos(100mg,0.237mmol)和$Cs_2CO_3$(771mg,2.37mmol)在9mL甲苯中的混合物在搅拌条件下于85℃加热18小时。残余物通过柱色谱法纯化(己烷:乙酸乙酯=2:1),得到标题中间体3,3'-双(((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈。

[2232] 中间体28:(S)-((2-甲氧基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-3-基)甲基)甘氨酸叔丁基酯

[2233] 

[2234] 步骤1.将4-碘代苯酚(5.0g,23mmol),2-溴代-1,1-二乙氧基乙烷(4.45mL,29.5mmol),碳酸钾(4.71g,34.1mmol)和碘化钾(1.89g,11.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的搅拌的混合物加热至109℃。15小时后,将所得混合物冷却至室温。加入乙醚(500mL),将有机层用水(3×500mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷溶液),得到1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-碘代苯。

[2235] 步骤2.将3-溴代-2-甲基苯酚(8.17g,43.7mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(11.1g,43.7mmol),乙酸钾(12.9g,131mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(640mg,0.87mmol)在二噁烷(80mL)中的搅拌的混合物加热至110℃。3小时后,加入1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-碘代苯,碳酸钠水溶液(2M,68mL,140mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(640mg,0.87mmol)。18小时后,使反应混合物冷却至室温,并加入乙酸乙酯(500mL)。有机层用水和盐水的混合物(1:1,v:v;300mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到4′-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1′-联苯]-3-醇。

[2236] 步骤3.在0℃下,通过注射器将三氟甲磺酸酐(0.798mL,4.74mmol)加入到4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-醇(1.00g,3.16mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.38mL,7.90mmol)在二氯甲烷(10mL)中的搅拌的混合物中。30分钟后,加入乙醇(0.5mL)。

5分钟后,将反应混合物在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷溶液),得到4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1′-联苯基]-3-基三氟甲磺酸酯。

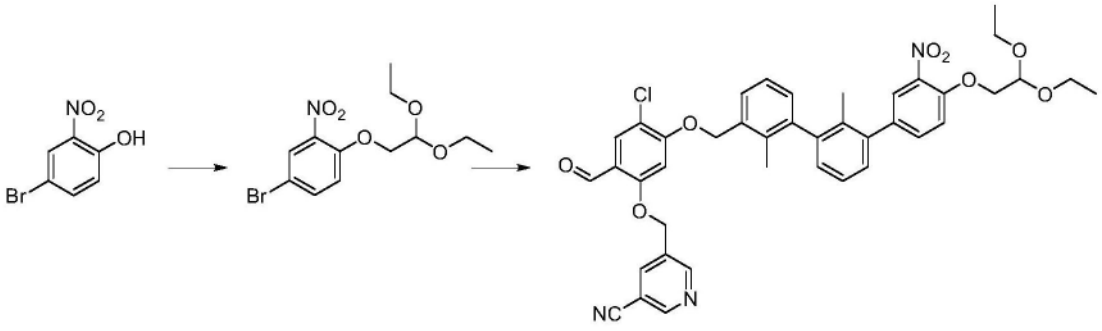
[2237] 步骤4.将4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基三氟甲磺酸酯(1.06g,2.370mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(722mg,2.84mmol),乙酸钾(744mg,7.59mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(173mg,0.237mmol)在二噁烷(8.0mL)中的搅拌的混合物加热至95℃。17小时后,使所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷溶液),得到2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

[2238] 步骤5.将2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(785mg,1.84mmol),(S)-4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(432mg,2.03mmol),碳酸钠水溶液(2M,3.7mL,7mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(73mg,0.092mmol)在二噁烷(8.0mL)和水(0.5mL)中的搅拌的混合物加热至200℃。15小时后,将所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并将滤饼用乙酸乙酯(60mL)萃取。有机层用水和盐水的混合物(1:1,v:v;50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0至50%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(S)-4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

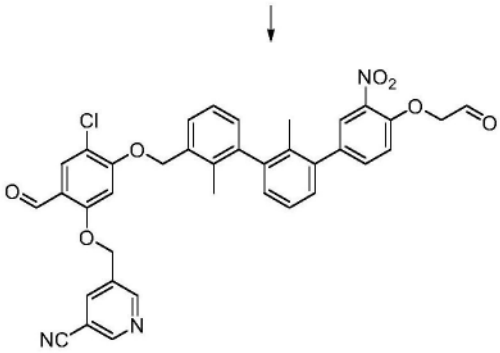
[2239] 步骤6.将(S)-4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(797mg,1.84mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(442mg,2.58mmol),碳酸铯(1.08g,3.32mmol)和甲磺酸[(2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(73mg,0.092mmol)在甲苯(8.0毫升)中的搅拌的混合物加热至200℃。15小时后,将所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-40%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(S)-6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛。

[2240] 步骤7.在室温下,通过注射器将N,N-二异丙基乙胺(0.77mL,4.4mmol)添加至搅拌的(S)-6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛(250mg,0.44mmol)和甘氨酸叔丁酯盐酸盐(591mg,3.52mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)的混合物中。23分钟后,依次添加乙酸(0.3mL),氰基硼氢化钠(221mg,3.52mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(747mg,3.52mmol)。10分钟后,将反应混合物通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到(S)-((6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸叔丁基酯。

[2241] 中间体29:5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-硝基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈



[2242]



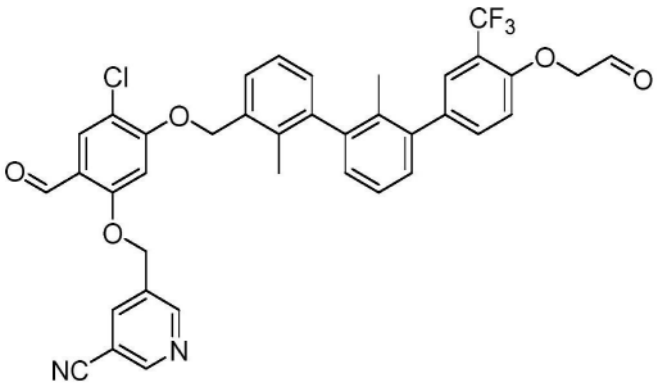
[2243] 步骤1.将4-溴代-2-硝基苯酚(1.00g,4.59mmol),2-溴代-1,1-二乙氧基乙烷(1.04mL,6.88mmol),碳酸钾(1.27g,9.17mmol)和碘化钾(152mg,0.917mmol)在1-甲基吡咯烷-2-酮(7.0mL)中的搅拌的混合物加热至100℃。18h后,使所得混合物冷却至室温。加入乙醚(150mL),有机层用水洗涤(2×100mL),用无水硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法(0-15%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到4-溴代-1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-硝基苯。

[2244] 步骤2.将4-溴代-1-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-硝基苯(123mg,0.370mmol),5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(150mg,0.246mmol),碳酸钠水溶液(2M,0.49mL,1mmol)和(2-二环已基膦-2',4',6'-三异丙基-1,1'-二苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-二苯基)]氯化钯(II)(9.7mg,0.012mmol)在二噁烷(2.0mL)和水(0.5mL)的搅拌的混合物加热至91℃。14小时后,将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(60mL)加入。有机层用水和盐水混合物(1:1,v:v;30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-70%乙酸乙酯的己烷溶液),得到5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2245] 步骤3.在室温下,将浓盐酸(0.25mL)加入至5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(181mg,0.246mmol)在二噁烷(3.0mL)中的搅拌的溶液中。60分钟后,依次加入乙酸乙酯(60mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5.0mL)。有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-硝基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,其无需进一步纯化即

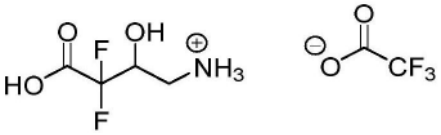
可使用。

[2246] 中间体30:5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-3"-(三氟甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2247] 

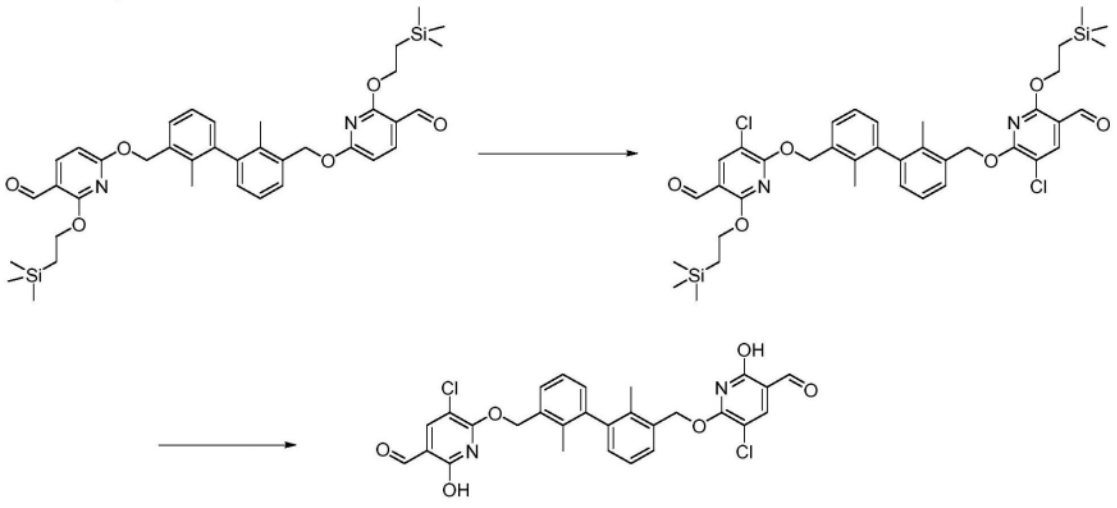
[2248] 使用4-溴代-2-(三氟甲基)苯酚代替4-溴代-2-硝基苯酚,以类似于5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-硝基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈的方式,合成5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-3"-(三氟甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2249] 中间体31:3-羧基-3,3-二氟代-2-羟基丙-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐

[2250] 

[2251] 在室温下,通过注射器将氢氧化钠水溶液(1M,10mL,10mmol)加入4-((叔丁氧基羰基)氨基)-2,2-二氟代-3-羟基丁酸乙酯(1.44g,5.08mmol)在四氢呋喃(10mL)和甲醇(20mL)中的搅拌的溶液中。20分钟后,加入乙醚(140mL),并将有机层用0.5M氯化氢水溶液和盐水的混合物(1:2,v:v;60mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。将残余物溶于二氯甲烷(10mL)中,并将所得混合物在室温下搅拌。加入三氟乙酸(5mL)。2.5小时后,将反应混合物减压浓缩,并通过减压浓缩甲苯溶液(3×20mL)共沸干燥,得到3-羧基-3,3-二氟代-2-羟基丙-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐。

[2252] 中间体32:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基烟醛)

[2253] 

[2254] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(1.8g,2.65mmol)和2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(1.19g,5.7mmol)溶解于氯仿和N,N-二甲基甲酰胺的1:1混合物中(80mL)。将4M HCl的二噁烷溶液(1.46mL,5.8mmol)滴加至经搅拌的溶液中。30分钟后,将反应用二氯甲烷(100mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法纯化,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.16(s,2H),8.07(s,2H),7.48-7.43(m,2H),7.28-7.21(m,2H),7.13(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.55(s,4H),4.60-4.53(m,4H),2.08(s,6H),1.22-1.16(m,4H),0.07(s,18H)。

[2255] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(0.90g,1.2mmol)和氟化铯(0.73g,4.8mmol)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(8mL)。将悬浮液加热至60℃,保持1.5小时。反应用饱和氯化铵水溶液,盐水洗涤,并用乙酸乙酯萃取(2x)。合并的有机物用无水硫酸钠干燥并浓缩,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.48(s,2H),10.00(s,2H),8.01(s,2H),7.52(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),7.29(t,J=7.6Hz,2H),7.10(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.55(s,4H),2.01(s,6H)。

[2256] 中间体33:(S)-4-氨基-3-羟基丁酰胺

[2257] 


[2258] 将4N氯化氢的1,4-二噁烷溶液(7.4mL,7.34mmol)添加到(S)-(4-氨基-2-羟基-4-羟基-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(811mg,3.72mmol)的甲醇溶液中-气体逸出。1小时后,减压除去溶剂。将残余物与二氯甲烷共蒸发,使残余物经受高真空,得到(S)-4-氨基-3-羟基丁酰胺(402mg,91%)。

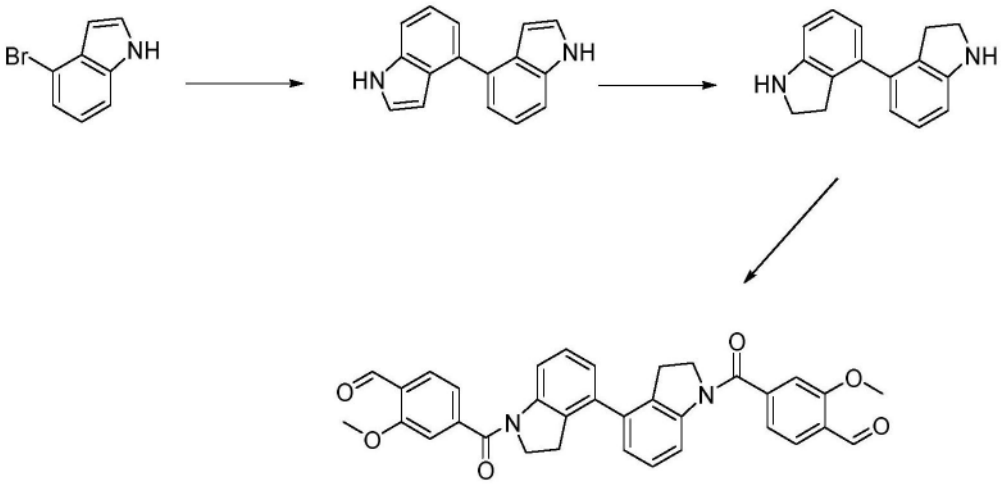
[2259] 按照J.Med.Chem.1985,28,1612-1617中给出的方法制备(S)-(4-氨基-2-羟基-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯。

[2260] 中间体34:(R)-3-氨基-2-氟代丙酸乙酯盐酸盐

[2261] 


[2262] 将氯化氢的1,4-二噁烷溶液(4N,8.8mL,35.3mmol)加入至(R)-3-氨基-2-氟代丙酸盐酸盐(253mg,1.76mmol)的乙醇(8mL)溶液中。2小时后,减压除去溶剂。将残余物与二氯甲烷(10mL)共蒸发。使残余物经受高真空,得到(R)-3-氨基-2-氟代丙酸乙酯盐酸盐(311mg,103%)。

[2263] 中间体35:4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基苯甲醛)

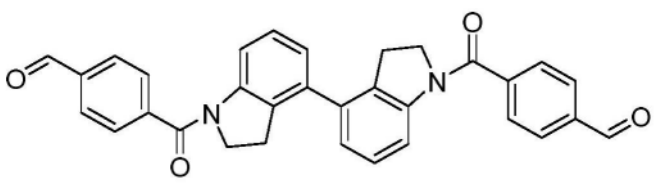
[2264] 

[2265] 步骤1:在微波小瓶中,在室温下,将4-溴代吲哚(1.0g,5.1mmol),Xphos(97.0mg,0.20mmol)和$Pd_2(dba)_3$(52.0mg,0.057mmol)溶解在80.00mL二噁烷中。将小瓶加盖并用氩气吹扫。在室温下,向该小瓶中添加4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.2mL,15.30mmol)和三甲胺(2.1mL,15.30mmol)。将混合物在氩气下于95℃搅拌3小时。将小瓶从热源中取出,冷却至室温。在室温下,向该微波瓶中加入4-溴代吲哚(1.0g,5.1mmol),$Pd_2(dba)_3$(52.0mg,0.057mmol),水合磷酸钾(3.5g,15.20mmol)和8.00mL水。将小瓶加盖并用氩气吹扫。将混合物在95℃下搅拌过夜。将小瓶从热源中移出,将粗品用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤。然后,有机层用盐水洗涤,用硫酸镁干燥。减压除去挥发物,并将粗品干法装载至硅胶柱上,用20%-60%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到4,4'-二吲哚。

[2266] 步骤2:在圆底烧瓶中,在室温下,将4,4'-二吲哚(1.0g,4.31mmol)溶解于30.00mL乙酸中。在室温下于20分钟内向该溶液中分批加入811.00mg氰基硼氢化钠。将混合物在室温下搅拌4小时。用2.0M NaOH淬灭粗品,有机层用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥。减压除去挥发物,将粗品干法装载至硅胶柱上,用80-100%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到4,4'-二吲哚啉。

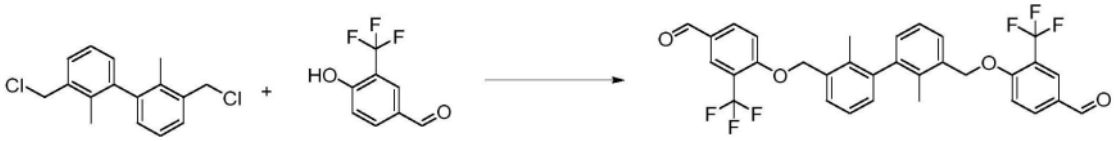
[2267] 步骤3:在圆底烧瓶中,在室温下,将4-甲酰基-3-甲氧基苯甲酸(97.00mg,0.54mmol)溶解在3.00THF中。将溶液冷却至0℃,并滴加草酰氯(0.10mL,1.08mmol),然后滴加一滴DMF。观察到气体逸出。将混合物温热至室温,并搅拌45分钟。减压除去挥发物,并将粗物质重新溶解在3.00THF中。在另一个小瓶中,在室温下,将4,4'-二吲哚啉(51.00mg,0.22mmol)溶于2.00mL THF中。在室温下,将4,4'-二吲哚啉溶液加入到粗物质中,然后加入三甲胺(0.15mmol,1.08mmol)。将混合物在室温下搅拌90分钟。溶液用饱和碳酸氢钠淬灭,有机层用乙酸乙酯萃取。有机层经硫酸钠干燥,并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用20-100%乙酸乙酯/己烷洗脱,得到4,4'-([[4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基苯甲醛)。

[2268] 中间体36:4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)二苯甲醛

[2269] 

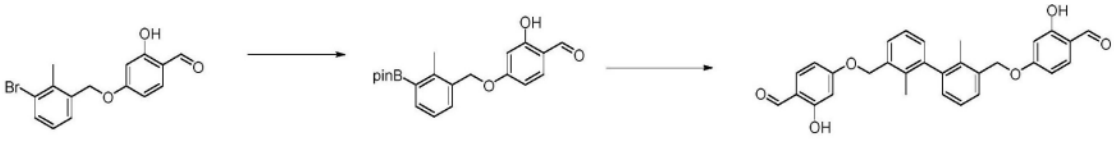
[2270] 使用4-甲酰基苯甲酸代替4-甲酰基-3-甲氧基苯甲酸,以类似于中间体35所示的方式,获得4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)二苯甲醛。

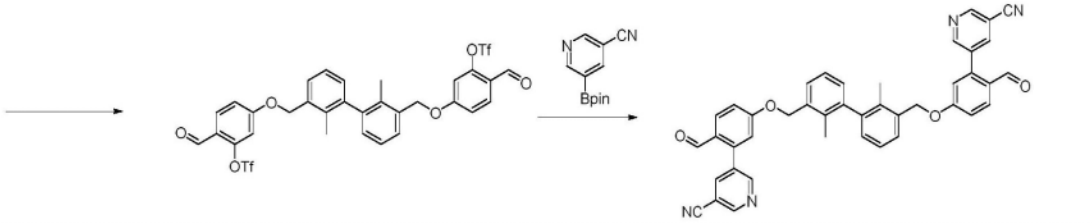
[2271] 中间体37:4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-(三氟甲基)苯甲醛)

[2272] 

[2273] 从4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲醛开始,以类似于中间体11的方式,制备4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-(三氟甲基)苯甲醛)。

[2274] 中间体38:5,5'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))二烟腈



[2275] 

[2276] 在室温下,向20mL小管中加入4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-羟基苯甲醛(300mg,0.94mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(322mg,1.27mmol,1.35当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(69mg,0.09mmol,10mol%),乙酸钾(184mg,1.88mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(9.4mL,0.1M。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热至90℃,保持3小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),将小瓶中的内容物通过硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩,粗品2-羟基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯甲醛无需进一步纯化即可使用。

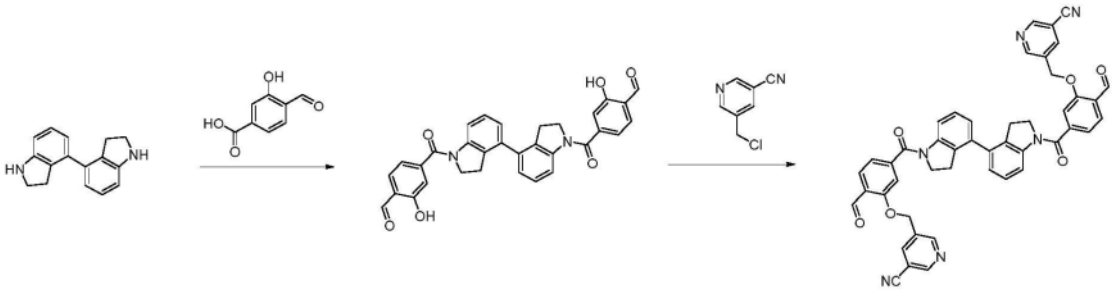
[2277] 在室温下,向20mL小瓶中加入粗品2-羟基-4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯甲醛,4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-羟基苯甲醛(300mg,0.94mmol,1.0当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(69mg,0.09mmol,10mol%),碳酸钾(260mg,1.88mmol,2.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(9.4mL,0.1M)和水(0.9mL)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热到90℃,保持1小时。然后将反应混合物冷却到室温,加入乙酸乙酯(10mL),将小瓶中的内容物用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水洗涤一次,用盐水洗涤一次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-羟基苯甲醛)。

[2278] 在氮气氛下,在室温下,向20mL小瓶中加入4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-

3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-羟基苯甲醛)(250mg,0.52mmol)和二氯甲烷(5.2mL,0.1M)。将该容器冷却至0℃,并滴加三氟甲酸酐(0.19mL,1.14mmol,2.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后缓慢升温至室温。2小时后,将反应混合物加热至室温。用二氯甲烷(10mL)稀释,并将小瓶中的内容物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次,用水洗涤一次,用盐水洗涤一次。然后有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱液梯度,得到(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基)双(三氟甲磺酸酯)。

[2279] 在室温下,向20mL小瓶中加入(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基)双(三氟甲磺酸酯)(279mg,0.34mmol),5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)烟腈(188mg,0.82mmol,2.4当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(26mg,0.03mmol,10mol%),碳酸钾(113mg,0.82mmol,2.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(3.4mL,0.1M)和水(0.4mL)。密封容器,并将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热到90℃,保持1小时。然后将反应混合物冷却到室温,加入乙酸乙酯(10mL),将小瓶中的内容物用硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水洗涤一次,用盐水洗涤一次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤,并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到5,5'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))二烟腈。

[2280] 中间体39:5,5'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈

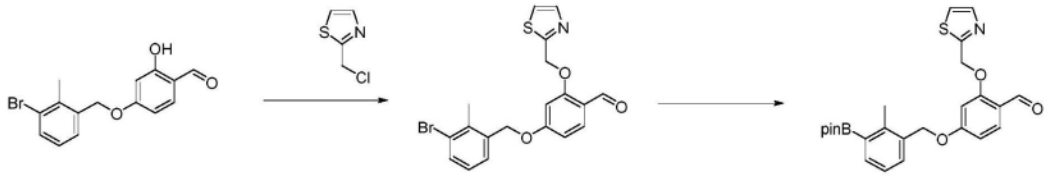
[2281] 

[2282] 在室温下,向20mL小瓶中加入4,4'-二吲哚啉(500mg,2.1mmol),4-甲酰基-3-羟基苯甲酸(872mg,5.25mmol,2.5当量),N,N-二异丙基乙胺(1.83mL,10.5mmol,5.0当量)和N,N-二甲基甲酰胺(21.0mL,0.1M)。向该容器中加入加入1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1.76g,4.6mmol,2.2当量),并将反应混合物在室温下搅拌1小时,然后用乙酸乙酯(10mL)稀释。将混合物用1N盐酸水溶液酸化至pH=2,然后用水洗涤1次,用盐水洗涤1次。然后有机层用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-羟基苯甲醛)。

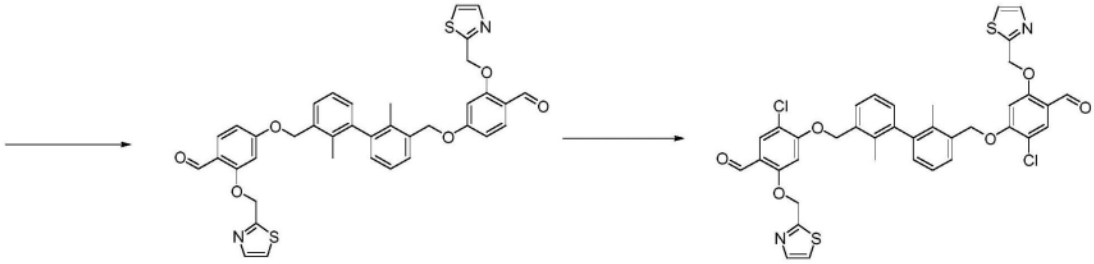
[2283] 在室温下,向20mL小瓶中加入4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-羟基苯甲醛)(492mg,0.92mmol),5-(氯代甲基)烟腈(309mg,2.0mmol,2.2当量),碳酸钾(381mg,2.8mmol,3.0当量),碘化钠(35mg,0.23mmol,25mol%)和N,N-二甲基甲酰胺(9.2mL,0.1M)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(30mL)稀释。然后将混合物用水洗涤1次,用盐水洗涤1次。然后将有机层用硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到5,5'-((((4,4'-

二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2284] 中间体40:4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛)



[2285]



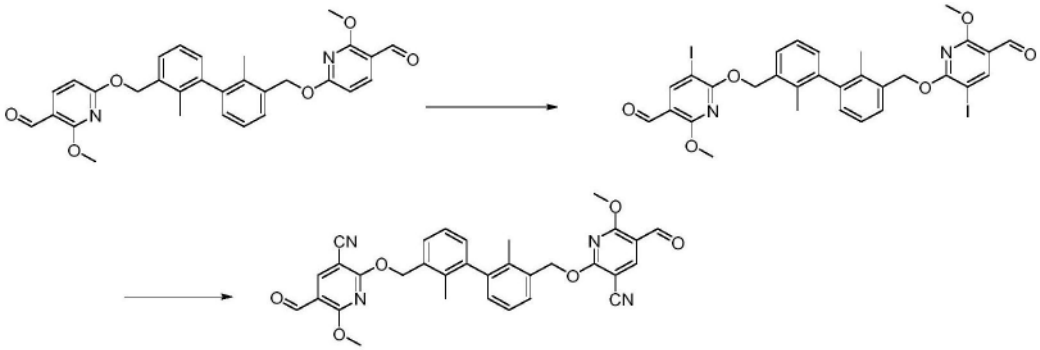
[2286] 在室温下,向100mL圆底烧瓶中加入4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-羟基苯甲醛(750mg,2.3mmol),2-(氯代甲基)噻唑(374mg,3.5mmol,1.2当量),碳酸钾(336mg,2.0mmol,1.5当量),碘化钠(62mg,0.41mmol,25mol%)和N,N-二甲基甲酰胺(23.0mL,0.1M)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时,然后冷却至室温,并用乙酸乙酯(40mL)稀释。然后将混合物用水洗涤1次,用盐水洗涤1次。然后将有机层用硫酸镁干燥。过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛。

[2287] 在室温下,向20mL小瓶中加入4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛(460mg,1.1mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(377mg,1.49mmol,1.35当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(81mg,0.11mmol,10mol%)乙酸钾(215mg,2.20mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(11.0mL,0.1M)。密封容器,将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热至90℃,保持3小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),将小瓶中的内容物通过硅藻土过滤。滤液在真空下浓缩,粗品4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛无需进一步纯化即可使用。

[2288] 在室温下,向20mL小瓶中加入粗品4-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛,4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛(460mg,1.1mmol),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(81mg,0.11mmol,10mol%),碳酸钾(304mg,2.2mmol,2.0当量),N,N-二甲基甲酰胺(11.0mL,0.1M)和水(1.1mL)。密封容器,将混合物用氮气鼓泡5分钟,然后加热至90℃,保持1小时。然后将反应混合物冷却至室温,加入乙酸乙酯(10mL),将小瓶中的内容物通过硅藻土过滤。滤液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水洗涤1次,用盐水洗涤1次。然后有机层用硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2289] 在室温下,向20mL小瓶中加入4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛)(413mg,0.61mmol),N-氯代琥珀酰亚胺(204mg,1.5mmol,2.5当量)和氯仿(6.1mL,0.1M)。向该混合物中加入一滴4M盐酸的二噁烷溶液。2小时后,加入1M亚硫酸钠水溶液直至颜色消失。向该混合物中加入1N氢氧化钠水溶液直至pH=7。最后加入乙酸乙酯(10mL)和水(10mL),有机层用盐水洗涤一次,经硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。粗残余物4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(噻唑-2-基甲氧基)苯甲醛)无需进一步纯化即可使用。

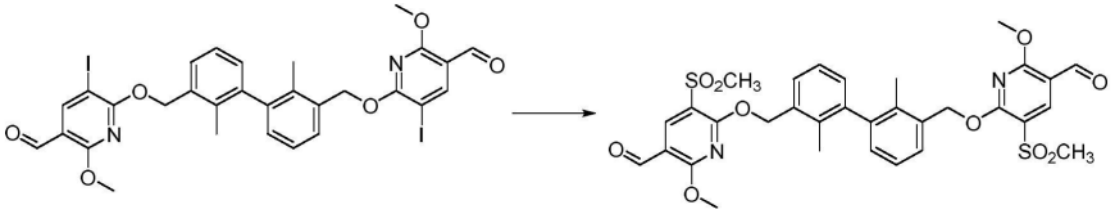
[2290] 中间体41:2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-甲酰基-6-甲氧基烟腈)

[2291] 

[2292] 在室温下,向20mL小瓶中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(150mg,0.29mmol),N-碘代琥珀酰亚胺(144mg,0.64mmol,2.2当量)和二氯甲烷(2.9mL,0.1M)。向该容器中加入一滴三氟乙酸。2小时后,将混合物用二氯甲烷(10mL)和水(10mL)稀释。将有机层用盐水洗涤一次,用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-碘代-2-甲氧基烟醛)。

[2293] 在室温下,向20mL小瓶中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-碘代-2-甲氧基烟醛)(166mg,0.22mmol),氰化铜(I)(59mg,0.66mmol,3.0当量),和乙腈(0.9mL,0.25M)。将该混合物加热至回流,保持2小时,然后冷却至室温。将该混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,并通过硅藻土过滤。2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-甲酰基-6-甲氧基烟腈)的滤液真空浓缩,其无需进一步纯化即可使用。

[2294] 中间体42:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(甲基磺酰基)烟醛)

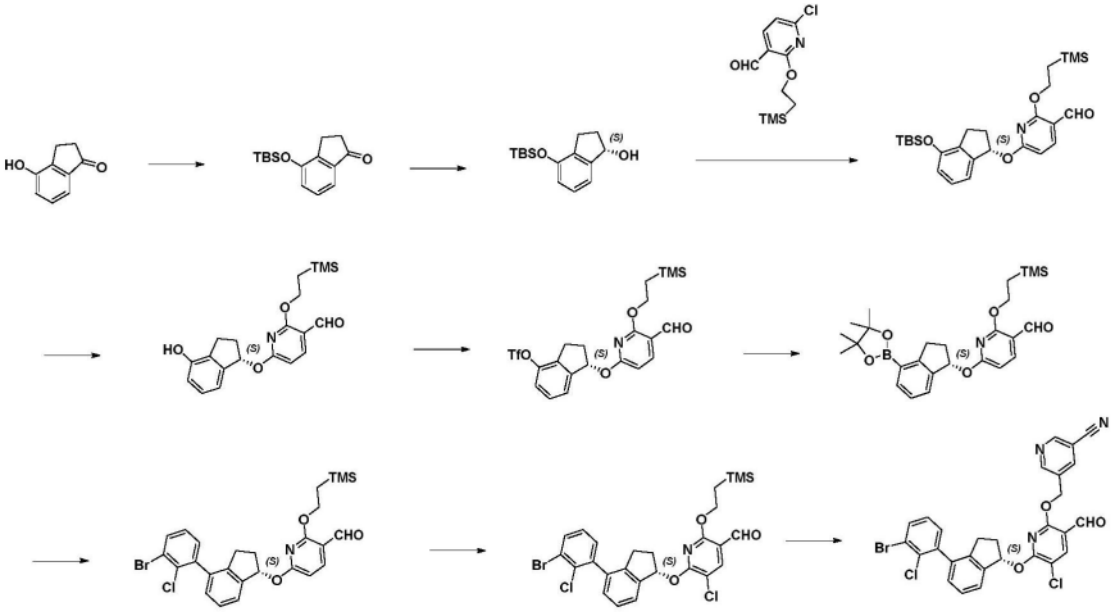
[2295] 

[2296] 在室温下,向2-dram小瓶中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-碘代-2-甲氧基烟醛)(166mg,0.22mmol),焦亚硫酸钾(196mg,0.88mmol,4.0当量),甲酸钠(66mg,0.97mmol,4.4当量),四丁基溴化铵(156mg,0.48mmol,

2.2当量),乙酸钯(II)(5.0mg,0.02mmol,10mol%),三苯基膦(17mg,0.07mmol,30mol%),1,10-菲咯啉(12mg,0.07mmol,30mol%)和DMSO(1.1mL,0.2M)。将混合物用氮气鼓泡5分钟,并搅拌过夜。然后加入碘甲烷(0.041mL,0.66mmol,3.0当量),并将混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,先后用水和盐水洗涤一次。然后将有机层用硫酸镁干燥,过滤并在真空下浓缩。粗物质通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10%甲醇的二氯甲烷溶液梯度洗脱,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(甲基磺酰基)烟醛)。

[2297] 中间体43:(S)-5-(((6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈

[2298]



[2299] 步骤1:向4-羟基茚满-1-酮在$CH_2Cl_2$(500mL)中的溶液中加入咪唑。将混合物搅拌5分钟,在冰浴中冷却的同时向其中分批加入叔丁基二甲基甲硅烷基氯。将混合物在室温下搅拌16小时,并用EtOAc稀释。有机层用柠檬酸,水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩。通过柱色谱法(Hex-EA)纯化粗残余物,得到4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-茚满-1-酮(54g,收率101%).$^1$H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ7.27(d,1H,J=7.5Hz),7.15(t,1H,J=7.5Hz),6.89(d,1H,J=7.5Hz),2.93(t,2H,J=5.7Hz),2.57(t,2H,J=5.7Hz),0.81(s,9H),0.15(s,6H)。

[2300] 步骤2:在氮气下,向3000mL rbf中加入(R)-(+)-2-甲基-CBS-噁唑硼烷(8.397g,30.29mmol),甲苯(30mL)和硼烷-二甲基硫醚(105.35mL,1111mmol)。将反应在室温下搅拌10分钟,然后用DCM(240mL)稀释,并冷却至-20℃。在30分钟滴加4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(53.0g,202mmol)的DCM(240mL)溶液,同时将反应温度保持在-10±5℃。将反应搅拌2小时。通过滴加MeOH(500mL)淬灭Rxn。移去冷却浴,将反应温热至室温,然后使用短程蒸馏装置蒸馏出rxn体积的约一半。然后将所有剩余的溶剂减压蒸发,得到固体,将其通过硅胶柱色谱法纯化,用EA-Hex洗脱,得到期望的产物(58g,收率109%),其为在静置时结晶的油状物。ES/MS m/z:[M-OH]+=247。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.13(dt,J=15.3,0.8Hz,1H),7.02(d,J=7.4Hz,1H),6.70(d,J=8.0Hz,1H),5.23(t,J=6.0Hz,1H),3.00(ddd,J=16.2,8.6,4.7Hz,1H),2.79-2.66(m,1H),2.46(dddd,J=13.1,8.3,6.9,4.7Hz,1H),1.92(dddd,J

＝13.6,8.6,6.3,5.2Hz,1H),1.00(s,9H),0.20(d,J＝1.8Hz,6H)。

[2301] 步骤3:将(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(6.0g,22.7mmol)和6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(11.7g,45.4mmol)在甲苯(40mL)中的溶液通过使$N_2$剧烈鼓泡通过溶液10分钟来脱气。然后加入Pd(OAc)$_2$(1.02g,4.54mmol),t-BuXPhos(3.85g,9.07mmol)和碳酸铯(29.5g,90.8mmol),继续鼓泡5分钟。然后将反应混合物在$N_2$下于35C搅拌48小时。将Rxn冷却至室温,用DCM稀释。通过硅藻土过滤并直接装载到硅胶柱上,用Hex-DCM洗脱,得到(S)-6-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(9.51g,收率86%),其为浅色油状物,在静置时结晶。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.29(d,J＝0.8Hz,1H),8.92(d,J＝2.1Hz,1H),8.86(d,J＝2.0Hz,1H),8.16-8.04(m,2H),7.10(s,1H),7.10(dt,J＝15.5,0.8Hz,1H),6.93(d,J＝7.5Hz,1H),6.79-6.72(m,1H),6.50-6.41(m,2H),5.68-5.53(m,2H),4.12(q,J＝7.1Hz,1H),3.07(ddd,J＝16.3,8.8,5.2Hz,1H),2.86(ddd,J＝16.3,8.6,5.5Hz,1H),2.51(dddd,J＝13.9,8.6,7.1,5.3Hz,1H),2.14(dddd,J＝13.9,8.7,5.5,4.4Hz,1H),2.04(s,1H),1.32-1.19(m,2H),1.01(s,9H),0.23(s,6H)。

[2302] 步骤4:将(S)-6-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(4.69g,9.66mmol)溶于50mL THF中,然后冷却至-78℃。滴加TBAF(9.66mL,9.66mmol),使反应在30分钟内升温至0℃,得到深橙色溶液。逐滴加入AcOH(0.552mL,9,655mmol),除去大部分颜色。然后将Rxn用EtOAc和pH 5的柠檬酸盐缓冲液稀释。将有机层干燥($Na_2SO_4$)并浓缩反应。通过硅胶色谱纯化,得到(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(2.75g,收率77%),其为灰白色固体。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.23(d,J＝0.8Hz,1H),8.04(d,J＝8.4Hz,1H),7.14(t,J＝7.7Hz,1H),7.07-6.96(m,1H),6.78(dd,J＝7.9,1.0Hz,1H),6.53(dd,J＝7.1,4.2Hz,1H),6.34(dd,J＝8.4,0.9Hz,1H),5.20(s,1H),4.66-4.57(m,2H),3.10(ddd,J＝14.5,8.7,5.4Hz,1H),2.89(ddd,J＝15.8,8.7,5.2Hz,1H),2.66(dddd,J＝14.0,8.6,7.0,5.4Hz,1H),2.26(dddd,J＝13.9,8.7,5.2,4.2Hz,1H),0.91(s,2H),0.08(s,9H)。

[2303] 步骤5:将(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(5.00g,13mmol)在55mL DCM中的溶液用吡啶(2.76mL,34mmol),DMAP(164mg,1.3mmol)和TEA(3.75mL,27mmol)处理,并冷却至-78℃,并用Tf2O(2.50mL,15mmol)逐滴处理。搅拌15分钟,然后,升温至室温。1小时后,将反应混合物用EtOAc稀释,用柠檬酸溶液洗涤,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化(hex-DCM),得到(S)-1-((5-甲酰基-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基三氟甲磺酸酯(6.42g,收率94%)。[M+H]＝503.7。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.25(d,J＝0.8Hz,1H),8.07(d,J＝8.3Hz,1H),7.46(d,J＝7.5Hz,1H),7.33(t,J＝7.8Hz,1H),7.23(d,J＝8.1Hz,1H),6.56(dd,J＝7.1,5.0Hz,1H),6.37(dd,J＝8.4,0.8Hz,1H),4.60(td,J＝8.2,1.2Hz,2H),3.27(ddd,J＝16.6,8.9,5.1Hz,1H),3.12-2.99(m,1H),2.72(dddd,J＝13.7,8.5,7.1,5.1Hz,1H),2.29(dddd,J＝13.8,8.8,6.1,4.9Hz,1H),1.55(s,1H),1.24-1.18(m,2H),0.07(s,9H)。19F NMRδ-74.10。

[2304] 步骤6:将(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(6.42g,0.13mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧

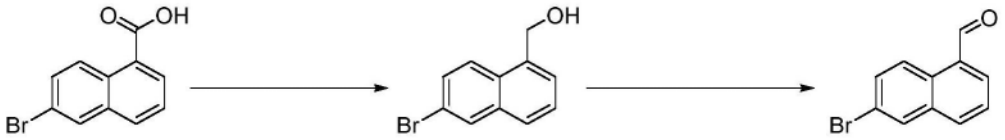
杂环戊硼烷)(3.89g,15mmol),Pd-dppf(0.932g,1.27mmol)和KOAc(3.75g,38mmol)在55mL二噁烷中的溶液在90℃下搅拌过夜。将反应用EtOAc稀释,通过硅藻土过滤并浓缩。通过ISCO(DCM-己烷)纯化源自滤液的物质,得到为黄色油状物的(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(4.89g,收率79%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.24(d,J=0.9Hz,1H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.78(dd,J=7.3,1.3Hz,1H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=7.4Hz,1H),6.51(dd,J=7.1,4.3Hz,1H),6.33(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),4.66-4.57(m,2H),3.36(ddd,J=17.2,8.7,5.7Hz,1H),3.15(ddd,J=17.2,8.7,5.6Hz,1H),2.60(dddd,J=14.1,8.6,7.1,5.6Hz,1H),2.26-2.13(m,1H),1.34(s,12H),1.31-1.18(m,2H),0.07(s,9H)。

[2305] 步骤7:将(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(3.60g,7.5mmol),2,6-二溴代-1-氯代苯(6.06g,22.4mmol),Pd-dppf(471mg,0.748mmol)和$K_2CO_3$(2.58mg,19mmol)在60mL二噁烷中的溶液用10mL水处理,并加热到90℃,保持2小时。然后将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,并用$MgSO_4$干燥。混合物通过硅藻土过滤并浓缩,得到粗品油状物。通过柱色谱法纯化(ISCO,用DCM-己烷洗脱),得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(3.05g,收率75%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.25(d,J=0.9Hz,1H),8.06(d,J=8.3Hz,1H),7.66(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.50(d,J=7.5Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.31-7.13(m,2H),6.61(s,1H),6.47-6.31(m,1H),4.67-4.57(m,2H),2.99(dd,J=15.6,9.6Hz,1H),2.90-2.74(m,1H),2.65(m,1H),2.21(m,J=8.5Hz,1H),1.34-1.18(m,2H),0.07(s,9H)。

[2306] 步骤8:将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(1.20g,2.20mmol)在6mL DCM和3mL DMF中的溶液用Palau-Cl(557mg,2.75mmol)和TFA(33.7μL,0.44mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用DCM稀释,再用10mL饱和硫代硫酸盐和20mL $NaHCO_3$处理。剧烈搅拌10分钟之后,分离有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,用DCM-己烷洗脱)得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(726mg,收率56%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.09(s,1H),7.66(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.14(m,1H),7.20(s,2H),6.58(d,J=22.9Hz,1H),4.61(t,J=8.3Hz,2H),2.94-2.77(m,2H),2.69(m,2H),2.28-2.20(m,1H),1.27-1.17(m,2H),0.07(s,9H)。

[2307] 步骤9:将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(303mg,0.523mmol)在5mL DMF中的溶液用CsF(318mg,2.1mmol)处理,并在60℃下搅拌1小时。$K_2CO_3$(217mg,0.569mmol)和5-(氯代甲基)烟腈盐酸盐(148mg,0.784mmol)。30分钟后,将反应物在EtOAc和2.5%LiCl之间分配。有机层用2%LiCl洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,用EtOAc-己烷洗脱),得到(S)-5-(((6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(中间体43)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{28}H_{18}BrCl_2N_3O_3$[M+H]+计算值:593.99;实测值:593.79。

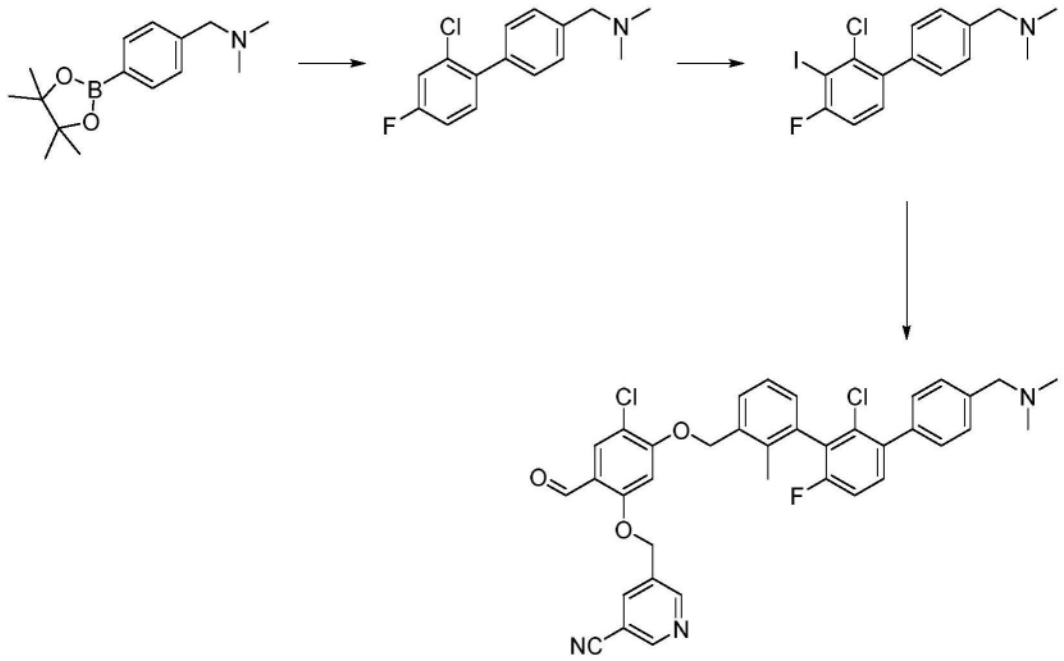
[2308] 中间体44:6-溴代-1-萘甲醛

[2309] 

[2310] 步骤1:在0℃下,将硼烷二甲硫醚(4当量)的2M溶液滴加到6-溴代-1-萘甲酸(250mg,0.996mmol)在THF(2.5mL)中的浆液中。然后将反应容器加热至35℃,保持1小时。LC/MS指示原料的完全消耗。然后将反应容器冷却至0℃,并逐滴添加甲醇,直到不再观察到气体逸出。然后将反应温热至室温,用水(5mL)稀释,并用乙酸乙酯萃取(3×5mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥,真空浓缩,并且无需进一步纯化即可使用。

[2311] 步骤2:将前一步骤的(6-溴代萘-1-基)甲醇溶于二氯甲烷中。在室温下,将Dess-Martin periodinane(1.2当量)一次性加入。将反应在室温搅拌1小时。LC/MS指示原料的完全消耗。将反应真空浓缩。通过柱色谱法(EtOAc/已烷)纯化粗物质,得到6-溴代-1-萘甲醛。

[2312] 中间体45:5-((4-氯代-5-((2'-氯代-4"-((二甲基氨基)甲基)-6'-氟代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2313] 

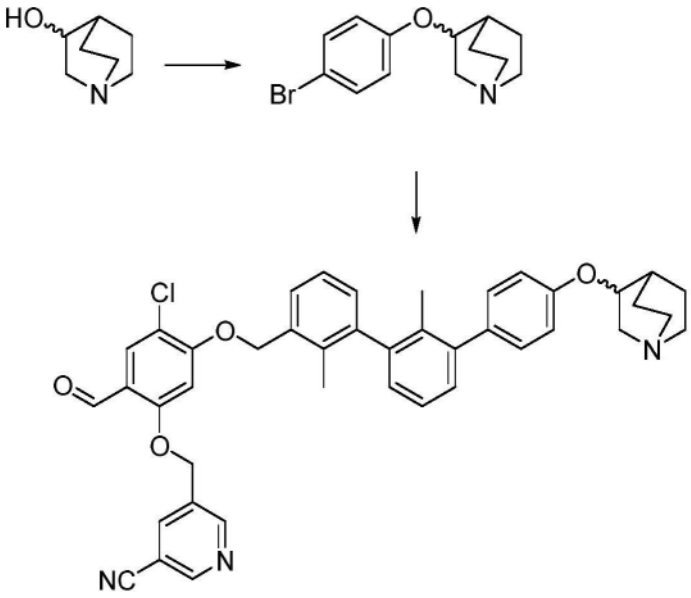
[2314] 步骤1.将N,N-二甲基-1-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲胺盐酸盐(1.00g,3.36mmol),1-溴代-2-氯代-4-氟代苯(1.06g,5.04mmol),碳酸钠水溶液(2.0M,8.4mL,16.8mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-二苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-二苯基)]氯化钯(II)(79mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷中的搅拌的混合物加热至100℃。50分钟后,将所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到1-(2'-氯代-4'-氟代-[1,1'-联苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺。

[2315] 步骤2.在室温下,通过注射器将2,2,6,6-四甲基哌啶基氯化镁氯化锂络合物溶液(1.0M,在四氢呋喃和甲苯中,6.46mL,6.5mmol)添加到1-(2'-氯代-4'-氟代-[1,1'-联苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺(775mg,2.94mmol)在四氢呋喃(7.0mL)中的搅拌的溶液中。2小时后,将所得混合物冷却至0℃,并在氮气气氛下添加固体形式的碘(1.12g,4.41mmol)。20分

钟后,加入硫代硫酸钠水溶液(1.0M,5mL),并在剧烈搅拌下将所得的两相混合物温热至室温。加入乙醚(200mL),并依次用水和饱和碳酸钠水溶液的混合物(10:1,v:v;100mL)和水(100mL)洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥。过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-15%甲醇的二氯甲烷溶液),得到1-(2'-氯代-4'-氟代-3'-碘代-[1,1'-联苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺。

[2316] 步骤3.将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(292mg,0.565mmol),1-(2'-氯代-4'-氟代-3'-碘代-[1,1'-联苯]-4-基)-N,N-二甲基甲胺(200mg,0.513mmol),碳酸钠水溶液(2.0M,1.0mL,2.0mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-二苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-二苯基)]氯化钯(II)(10mg,0.013mmol)在1,4-二噁烷(5.0mL)中的经搅拌的混合物在加热器中加热至105℃。60分钟后,使所得混合物冷却至室温,经硅藻土过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到5-((4-氯代-5-((2'-氯代-4"-((二甲基氨基)甲基)-6'-氟代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2317] 中间体46:5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(奎宁环--3-基氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2318] 

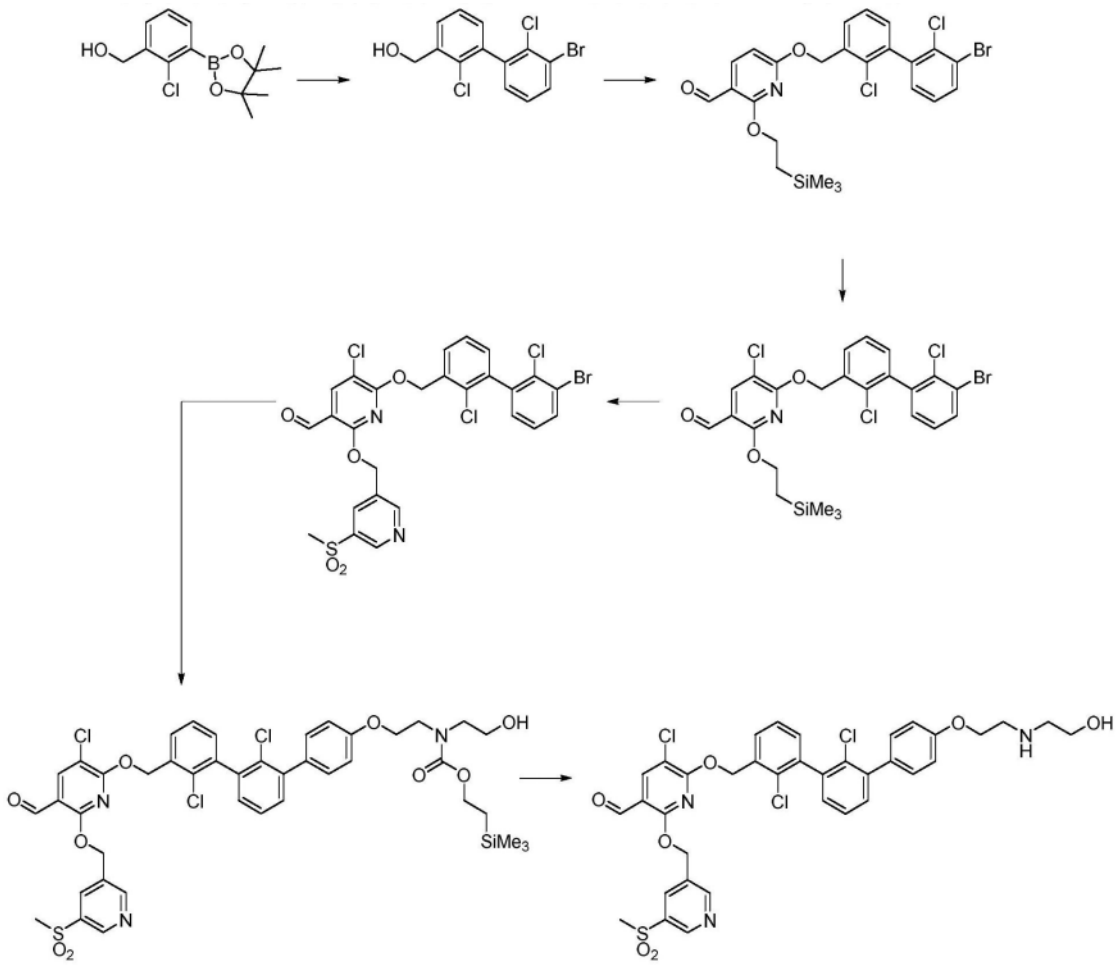

[2319] 步骤1.在室温下,通过注射器将偶氮二羧酸二异丙酯(464mg,2.29mmol)添加到奎宁环-3-醇(117mg,0.918mmol),4-溴代苯酚(476mg,2.75mmol)和三苯基膦(650mg,2.48mmol)在四氢呋喃(5.0mL)中的搅拌的混合物中。5分钟后,将所得混合物在加热器中加热至50℃。2小时后,将所得混合物冷却至室温,并通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的已烷溶液至0-20%甲醇的二氯甲烷溶液至3%三乙胺和20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到3-(4-溴代苯氧基)奎宁环。

[2320] 步骤2.将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(30mg,0.049mmol),3-(4-溴代苯氧基)奎宁环(28mg,0.099mmol),碳酸钠水溶液(2.0M,200μL,0.40mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]

氯化钯(II)(2mg,0.002mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的搅拌的混合物在加热器中加热至105℃。60分钟后,将所得混合物冷却至室温。加入乙醚(20mL)和乙酸乙酯(10mL),有机层用水和饱和碳酸钠水溶液的混合物(10:1,v:v;2×30mL)洗涤,用硫酸镁干燥。过滤并在减压下浓缩,得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(奎宁环-3-基氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2321] 中间体47:5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛2,2,2-三氟乙酸盐

[2322]



[2323] 步骤1.将(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(22.4g,83.3mmol),1,3-二溴代-2-氯代苯(33.8g,125mmol),碳酸钾(27.6g,200mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(1.83g,2.50mmol)在1,4-二噁烷(150mL)和水(40mL)中的搅拌的混合物在加热器中加热至115℃。90分钟后,将所得混合物冷却至室温并经硅藻土过滤。加入乙酸乙酯(500mL),有机层用水和盐水的混合物(1:1,v:v;300mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇。

[2324] 步骤2.在氮气氛下,在0℃下,将氢化钠(在矿物油中的60%w/w分散体,1.70g,42.4mmol)以固体形式加入至搅拌的(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇(11.7g,35.3mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液。45分钟后,在氮气气氛下,以固体形

式加入6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(9.11g,35.3mmol)。13.5小时后,加入饱和氯化铵水溶液(20mL),并将所得混合物减压浓缩。加入乙酸乙酯(267mL),乙醚(400mL)和四氢呋喃(133mL),将有机层用水(800mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

[2325] 步骤3.在室温下,通过注射器在5分钟内将氯化氢溶液(4.0M的1,4-二噁烷溶液,5.46mL,22mmol)加入至6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(11.0g,19.8mmol)和2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(4.58g,21.8mmol)在乙腈(100mL)和氯仿(50mL)中的搅拌的混合物。30分钟后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(300mL)和水(200mL),水层用二氯甲烷(2×250mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

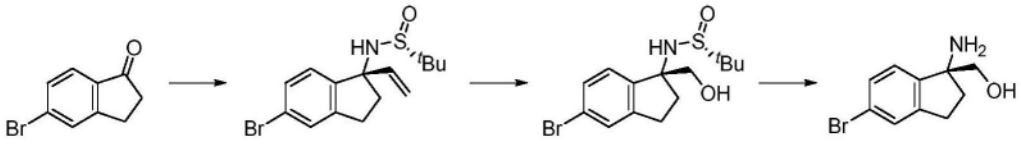
[2326] 步骤4.在氮气气氛下,在室温下,将固体形式的氟化铯(1.55g,10.2mmol)加入至搅拌的6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(1.50g,2.55mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液,并将所得混合物在加热器中加入至70℃。45分钟后,在氮气气氛下,加入固体形式的3-(氯代甲基)-5-(甲基磺酰基)吡啶(577mg,2.81mmol)。75分钟后,将所得混合物冷却至室温。加入乙酸乙酯(83mL)和乙醚(167mL),将有机层用水(2×250mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛。

[2327] 步骤5.将6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛(500mg,0.761mmol),2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-羟基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸酯(412mg,0.914mmol),饱和碳酸钠水溶液(2.0M,1.5mL,3.0mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(28mg,0.076mmol)在1,4-二噁烷(8mL)中的搅拌的混合物在加热器中加热至105℃。5小时后,将所得混合物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-((2',2"-二氯代-3"-(((3-氯代-5-甲酰基-6-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯。

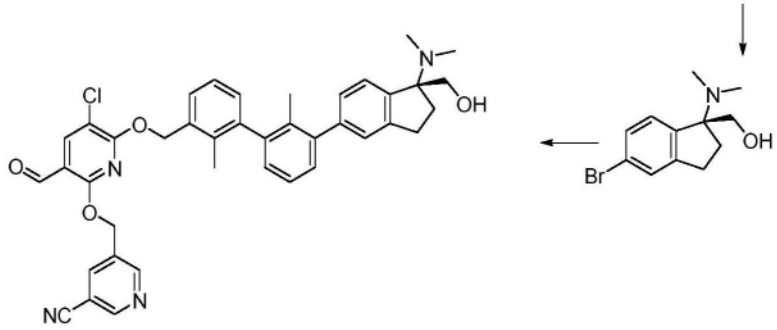
[2328] 步骤6.在室温下,通过注射器将三氟乙酸(2.0mL)加入至搅拌的2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-((2',2"-二氯代-3"-(((3-氯代-5-甲酰基-6-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(100mg,0.111mmol)在二氯甲烷(5.0mL)中的溶液。80分钟后,将所得混合物在减压下浓缩。通过减压浓缩甲苯溶液(2×3mL)将残余物共沸干燥,得到5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛2,2,2-三氟乙酸盐。

[2329] 中间体48:5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,

1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲基磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛2,2,2-三氟乙酸盐



[2330]



[2331] 步骤1.将5-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(10.0g,47.4mmol),(R)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(6.32g,52.2mmol)和四乙氧基钛(14.9mL,71.1mmol)在甲苯(50mL)中的搅拌的混合物在加热器中加热至95℃。15小时后,将所得混合物冷却至室温并将其倒入剧烈搅拌的盐水(50mL)中。将得到的混合物通过硅藻土过滤,并将滤饼用乙醚和乙酸乙酯的混合物(1:1,v:v;100mL)萃取。有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并通过硅胶短塞过滤。用乙醚和乙酸乙酯的混合物(1:1,v:v;100mL)萃取滤饼,将合并的有机层在减压下浓缩,残余物通过在减压下浓缩甲苯溶液进行共沸干燥(2×50mL)。将残余物溶于甲苯(50mL)中,并在室温下搅拌。5分钟后,将所得混合物冷却至-78℃。10分钟后,通过注射器加入三甲基铝溶液(2.0M的甲苯溶液,13.4mL,27mmol)。在另外一个反应容器中,在0℃下,通过注射器将四乙烯基锡烷(2.67mL,14.6mmol)添加到甲基锂溶液(1.6M的乙醚溶液,33.6mL,54mmol)在甲苯(100mL)中的搅拌的混合物中。15分钟后,将所得混合物冷却至-78℃。15分钟后,通过套管在10分钟内加入来自第一反应的干燥残余物与三甲基铝的甲苯溶液的混合物。78分钟后,将所得混合物加热至0℃。100分钟后,通过注射器加入乙烯基溴化镁溶液(1.0M的四氢呋喃溶液,48.8mL,49mmol)。2小时后,在5分钟内加入饱和硫酸钠水溶液,并在剧烈搅拌下将所得混合物加热至室温,并通过硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(200mL)萃取,合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(R)-N-((S)-5-溴代-1-乙烯基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺。

[2332] 步骤2.在-78℃下,使臭氧鼓泡通过(R)-N-((S)-5-溴代-1-乙烯基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(667mg,1.95mmol)在二氯甲烷(20mL)和甲醇(20mL)中的搅拌的溶液,持续9分钟,此时获得持续为蓝色的混合物。向所得混合物中通入氮气鼓泡11分钟,此时蓝色消散。在氮气氛下以固体形式加入硼氢化钠(442mg,11.7mmol)。15分钟后,使所得混合物在15分钟内升温至室温。30分钟后,加入硫代硫酸钠水溶液(1.0M,5mL),并将得到的混合物减压浓缩。加入乙酸乙酯(100mL)和饱和氯化铵水溶液(20mL),有机层用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化

(0-10％甲醇的二氯甲烷溶液),得到(R)-N-((R)-5-溴代-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺。

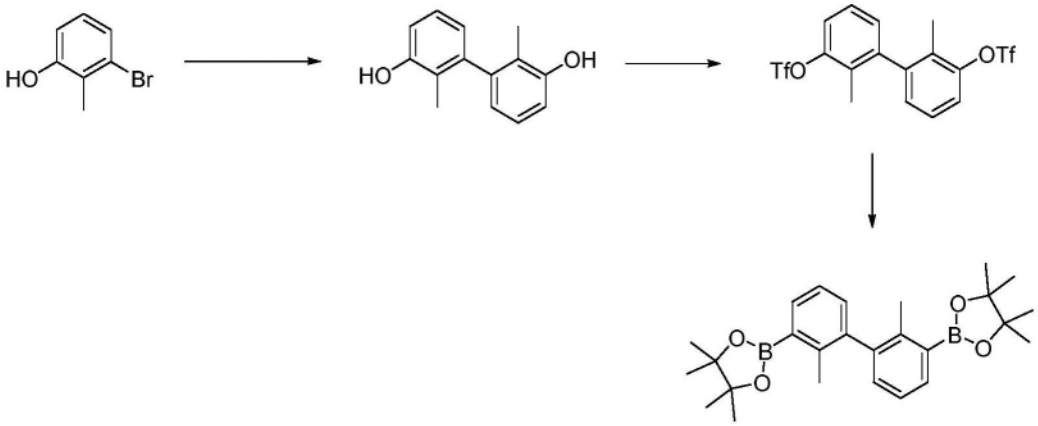
[2333] 步骤3.在0℃下,通过注射器将氯化氢溶液(5.0M的2-丙醇溶液,2.96mL,15mmol)加入至搅拌的(R)-N-((R)-5-溴代-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基丙-2-亚磺酰胺(512mg,1.48mmol)的1,4-二噁烷(5.3mL)溶液,将所得混合物温热至室温。30分钟后,将所得混合物减压浓缩。通过减压浓缩甲苯溶液(2×7mL)将残余物共沸干燥,得到(R)-(1-氨基-5-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲醇盐酸盐。

[2334] 步骤4.在室温下,将三乙酰氧基硼氢化钠(761mg,3.59mmol)以固体形式加入至(R)-(1-氨基-5-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲醇盐酸盐(200mg,0.718mmol),甲醛水溶液(37％w/w,267μL,3.59mmol)和乙酸钾(141mg,1.44mmol)在二氯甲烷(3.6mL)和四氢呋喃(3.6mL)中的剧烈搅拌的溶液。30分钟后,将所得混合物过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过反相制备型hplc(0.1％三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到(R)-(5-溴代-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸盐。

[2335] 步骤5.将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(25mg,0.041mmol),(R)-(5-溴代-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)甲醇2,2,2-三氟乙酸盐(32mg,0.082mmol),饱和碳酸钠水溶液(2.0M,164μL,0.33mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(2mg,0.002mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的搅拌的混合物在加热器中加热至105℃。60分钟后,所得混合物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20％甲醇的二氯甲烷溶液),得到(R)-5-(((5-氯代-6-((3'-(1-(二甲基氨基)-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈.

[2336] 中间体49:2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷)

[2337]



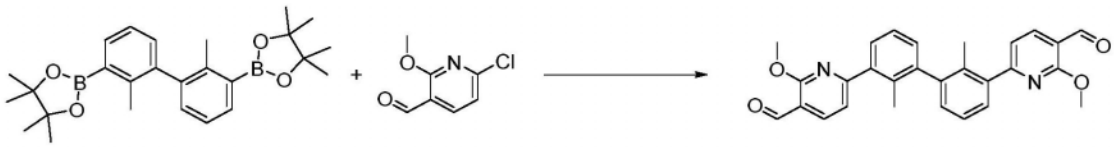

[2338] 将3-溴代-2-甲基苯酚(5g,26.7mmol),$B_2Pin_2$(8.1g,32.1mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(3.3g,4mmol)和KOAc(6.9g,70mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液用氩气鼓泡15分钟。将反应混合物在氩气气氛下于90℃加热5小时。将反应冷却至环境温度,然后加入3-溴代-2-甲基苯酚(5g,26.7mmol)在20mL二噁烷中的溶液和$K_2CO_3$(7.4g,53mmol)在25mL $H_2O$中的溶液。将反应在90℃下再加热16小时。将反应冷却至环境温度,并倒入饱和$NH_4Cl$水溶液与EtOAc的混合物。分离各层,并将水层进一步用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(经

$Na_2SO_4$),过滤并真空浓缩。通过$SiO_2$柱色谱法(ISCO金,120g柱;0-60%EtOAc/Hex)纯化粗品混合物,得到4.4g(77%)的2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二醇1,其为白色固体。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.28(s,1H),6.97(t,J=7.8Hz,1H),6.75(dd,J=8.0,1.2Hz,1H),6.46(dd,J=7.5,1.2Hz,1H),3.30(s,1H),1.76(s,3H)。

[2339] 向在冰-水浴中冷却的2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二醇(824mg,3.85mmol)在$CH_2Cl_2$(20.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(2.68mL,15.4mmol),然后逐滴加入三氟甲磺酸酐(1.58mL,9.61mmol)。将反应混合物保持在冰-水浴中,使其在2小时内升温至室温。通过加入饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭反应混合物。分离各层,并将水层进一步用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤并真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,40g柱;0-100%EtOAc/Hex),得到1.6g(87%)2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基双(三氟甲磺酸酯)。$^1H$ NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40-7.28(m,2H),7.16(dd,J=6.6,2.2Hz,1H),2.05(s,3H)。

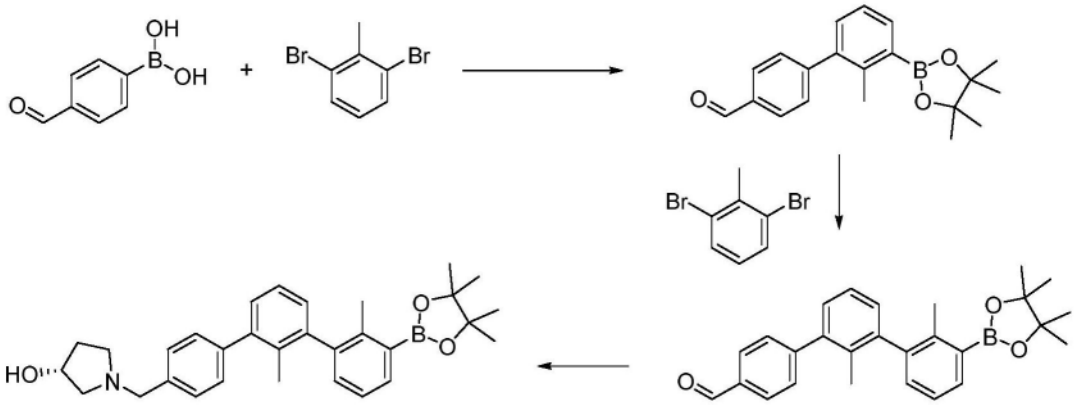
[2340] 将2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基双(三氟甲磺酸酯)(1.6g,3.34mmol),$B_2Pin_2$(2.12g,8.36mmol),KOAc(984mg,10.0mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(553mg,0.67mmol)悬浮在二噁烷(32.0mL)中,并用氩气鼓泡10分钟。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。将混合物冷却至环境温度,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,并将水层进一步用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤并真空浓缩。粗混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,40g柱;0-100%EtOAc/Hex),得到2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷)。$^1H$ NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.74(dd,J=7.3,1.6Hz,1H),7.19(t,J=7.4Hz,1H),7.12(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),2.20(s,3H),1.35(s,12H)。

[2341] 中间体50:6,6'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(2-甲氧基烟醛)

[2342] 

[2343] 将2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(200mg,0.46mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(205mg,1.2mmol),Pd($PPh_3$)$_4$(80mg,0.07mmol)和$K_2CO_3$(254mg,1.84mmol)装入小瓶中,并悬浮在二噁烷(10mL)和水(1mL)中。将混合物用氩气鼓泡5分钟,并用涂覆有特氟隆的盖密封。将混合物在90℃下搅拌8小时。冷却至室温后,将反应用乙酸乙酯和盐水稀释。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到6,6'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(2-甲氧基烟醛)。

[2344] 中间体51:(R)-1-((2',2"-二甲基-3"-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇

[2345] 

[2346] 将(4-甲酰基苯基)硼酸(2g,13.34mmol),1,3-二溴代-2-甲苯(6.67g,26.68mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.55g,0.67mmol)和碳酸钾(3.7g,26.7mmol)悬浮于20mL二噁烷和2mL水中。将混合物用氩气鼓泡10分钟,并在加热器中加热至90℃,保持4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc和盐水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲醛。

[2347] 将3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲醛(1.4g,5.09mmol),双(频哪醇合)二硼(1.42g,5.6mmol),KOAc(1.5g,15.2mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.42g,0.51mmol)悬浮在10mL二噁烷中,并将混合物用氩气鼓泡5分钟。将反应加热至90℃,保持3小时,然后将反应冷却至室温,并用100mL EtOAc稀释。反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到1.32g(80.5%)的2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛。

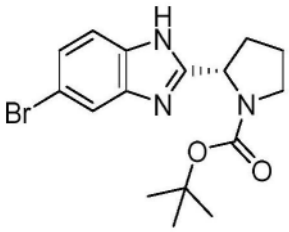
[2348] 将2'-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-4-甲醛(1g,3.1mmol),1,3-二溴代-2-甲苯(1.57g,6.2mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.178g,0.22mmol)和碳酸钾(1.3g,9.3mmol)悬浮于10mL二噁烷和1mL水。将混合物用氩气鼓泡10分钟,并在加热器中加热至90℃,保持4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc和盐水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到0.72g(63%)的3"-溴代-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-甲醛。

[2349] 将3"-溴代-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-甲醛(0.720g,2.0mmol),双(频哪醇合)二硼(0.55g,2.2mmol),KOAc(0.58g,5.9mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.16g,0.2mmol)悬浮于8mL二噁烷中,然后将混合物用氩气鼓泡5分钟。将反应加热至90℃,保持3小时,然后将反应冷却至室温并用100mL EtOAc稀释。反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到600mg(74%)的2',2"-二甲基-3"-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-甲醛。

[2350] 向2',2"-二甲基-3"-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-甲醛(250mg,0.61mmol)的DCM(15mL)溶液加入(R)-吡咯烷-3-醇(80mg,1.5eq)的DCM(10mL)溶液。将所得溶液在室温下搅拌1小时。一次性加入$Na(OAc)_3BH$(192.75mg,0.91mmol),并再搅拌3小时。反应用DCM稀释,并用$NaHCO_3$和盐水洗涤。有机层经$Na_2SO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(20%MeOH的DCM溶液)纯化,得到(R)-1-((2',2"-二甲基-3"-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲

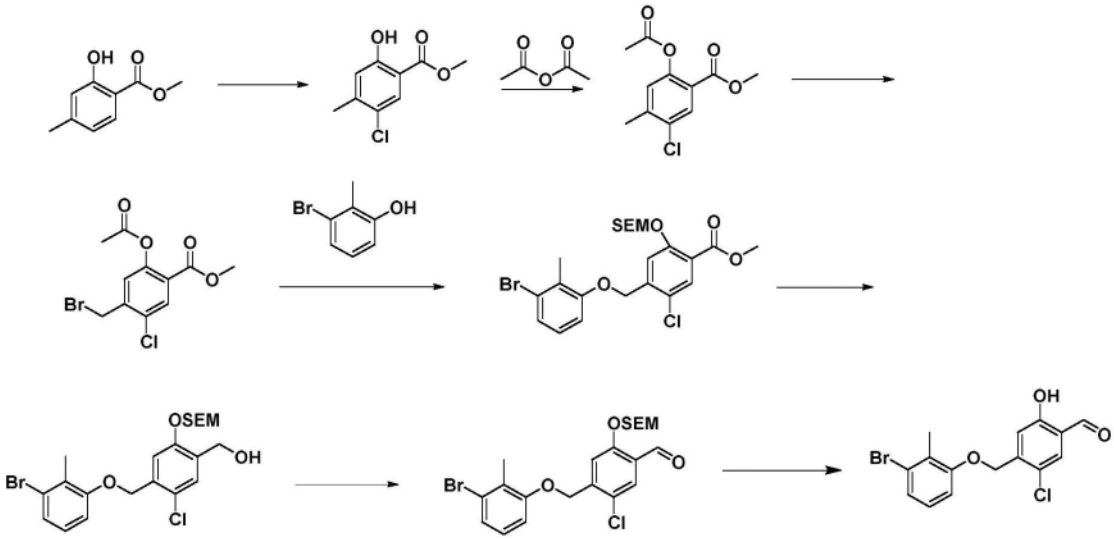
基)吡咯烷-3-醇。

[2351] 中间体52:(S)-2-(5-溴代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[2352] 

[2353] 按照PCT国际申请(2010)WO 2010/132601中的方法合成(S)-2-(5-溴代-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。

[2354] 中间体53:4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛

[2355] 

[2356] 将-4-甲基水杨酸甲酯(6300mg,37.91mmol)和正氯代琥珀酰亚胺(5568.61mg,41.7mmol)在乙腈(200mL)中搅拌并加热至42℃,过夜。用EtAc稀释反应,并用硫代硫酸钠水溶液淬灭。将反应用EtAc萃取(3x),依次用硫代硫酸盐,水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。粗物质通过硅胶色谱法纯化,使用Hex/DCM作为洗脱液,得到6300mg(66.3%)的5-氯代-2-羟基-4-甲基苯甲苯酯。

[2357] 将5-氯代-2-羟基-4-甲基苯甲酸甲酯(6300mg,31.4mmol)溶于吡啶(250mL)中,向其中加入乙酸酐(5.94mL,62.81mmol),并在室温下搅拌反应,过夜。

[2358] 第二天,减压除去溶剂,并与DCM(2x)共沸,然后置于高真空下。粗物质通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtAc作为洗脱液,得到7.4g(97%)2-乙酰氧基-5-氯代-4-甲基苯甲酸甲酯。

[2359] 向2-乙酰氧基-5-氯代-4-甲基苯甲酸甲酯(8300mg,34.2mmol)和N-溴代琥珀酰亚胺(5783.57mg,32.49mmol)中加入$CCl_4$(400mL),并在室温下搅拌反应10分钟,然后加入过氧化苯甲酰(134.76mg,0.56mmol),并将反应加热至82℃,过夜。第二天,减压除去反应溶剂,并通过快速色谱法使用Hex/DCM作为洗脱液纯化粗物质,得到8g(58.2%)的2-乙酰氧基-4-(溴代甲基)-5-氯代苯甲酸甲酯。

[2360] 在氩气气氛下,将2-乙酰氧基-4-(溴代甲基)-5-氯代苯甲酸甲酯(6500mg,20.21mmol),3-溴代-2-甲基苯酚(7561.69mg,40.43mmol),碘化钠(6060.08mg,40.43mmol)

和碳酸铯(19758.82mg,60.64mmol)在DMF(400mL)中搅拌,并加热至50℃。60分钟后,起始材料被消耗掉。将反应物在冰水上冷却,并向其中加入2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(8.94mL,50.54mmol),并使反应温热,保持1小时或直到中间体被消耗掉。

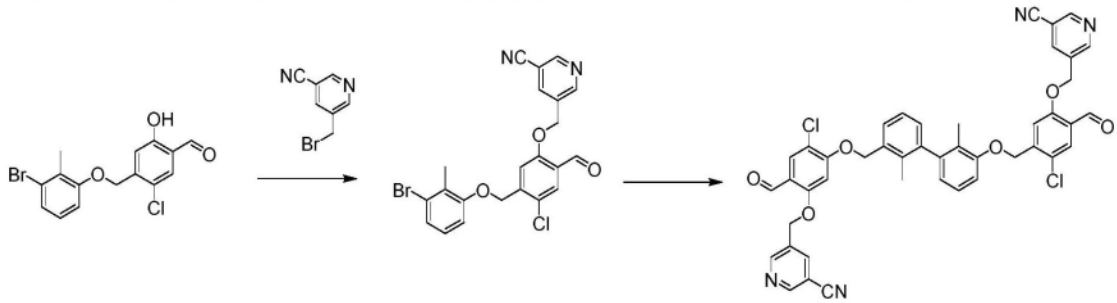
[2361] 反应用EtAc和LiCl(水溶液)稀释,用EtAc萃取3次,用LiCl,水,盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下除去溶剂。通过硅胶色谱法(使用己烷/EtAc)纯化粗物质,得到12.7g(85.2%)的4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基))乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲酯。

[2362] 在室温下,将4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基))乙氧基)甲氧基)苯甲酸甲酯(12.5g,16.96mmol)溶于300mL THF中并用氩气吹扫。向其中加入氢化铝锂(95%)(1.09g,27.29mmol)。消耗掉起始材料后,将十水合硫酸钠(10g)缓慢加入反应中并搅拌过夜。第二天,将固体滤出并将母液在减压下蒸发至干。通过硅胶色谱法(使用己烷/EtAc)纯化粗物质,得到6.2g(74.9%)的(4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)甲醇。

[2363] 在氩气下,在室温下,将(4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯基)甲醇(6.2g,12.71mmol)溶于DCM(250mL)。向其中加入Dess-martin periodinane(6.47g,15.25mmol),并将反应搅拌过夜。完成后,将反应与硫代硫酸钠(水溶液)一起搅拌30分钟,然后用DCM(3x)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。通过硅胶色谱法,使用Hex/DCM作为洗脱液,纯化粗物质,得到4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲醛。

[2364] 在室温下,将4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲氧基)苯甲醛(5500mg,11.32mmol)和溴化镁醚合物(5846.36mg,22.64mmol)在DCM(250mL)中搅拌1小时或直至起始材料被消耗掉。向反应中加入氯化铵(水溶液),并用DCM(3×)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。将粗物质溶于DCM中,对固体进行超声处理,并将其滤出以得到产物。母液通过硅胶色谱法纯化,使用Hex/DCM作为洗脱液,得到4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛。

[2365] 中间体54:5-((4-氯代-5-(((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2366] 

[2367] 将4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛(520mg,1.46mmol),5-(氯代甲基)烟腈盐酸盐(414.64mg,2.19mmol),碘化钠(657.56mg,4.39mmol),碳酸钾(121.25mg,8.77mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(50mL)置于装有搅拌棒的圆底烧瓶中,并加热至65℃,保持12小时。此时,将反应冷却至室温,并用EtAc/LiCl水溶液稀释。将有机物用

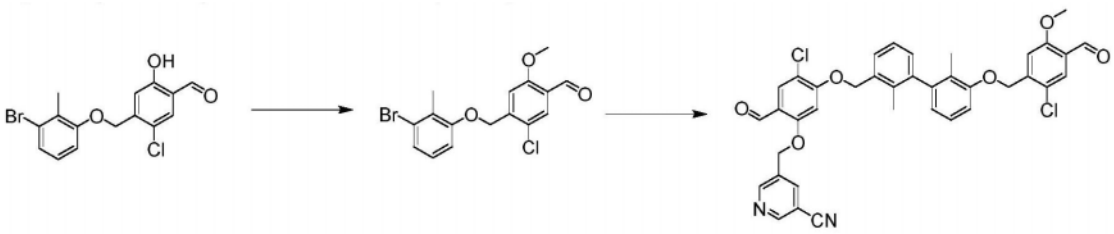
EtAc萃取3次,并用LiCl水溶液洗涤3次,用水洗涤1次,用盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,然后过滤并减压蒸发有机物,得到粗残余物。粗物质通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/乙醚作为洗脱液,得到260mg(37.7%)的5-((5-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2368] 将5-((5-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(50mg,0.11mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈,Pd(dppf)$Cl_2$(10.85mg,0.01mmol)和碳酸钾(43.95mg,0.32mmol)置于装有搅拌棒的微波小瓶中,并向其中加入DMF(5mL),水(1mL),然后将反应容器密封,并于90℃下微波处理45分钟。

[2369] 将反应在EtAc/$H_2O$中稀释,用EtAc萃取(3x)。然后将有机物用氯化锂,水,盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。

[2370] 粗物质通过硅胶色谱法纯化(使用DCM/EtAc作为洗脱液),得到5-((4-氯代-5-(((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2371] 中间体55:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苄基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈

[2372] 


[2373] 将4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛(250mg,0.7mmol)溶于DMF(25mL)中,并向其中加入碳酸钾(388.64mg,2.81),然后加入碘甲烷(0.22mL,2.81mmol),然后在搅拌下将反应加热至45℃,保持3小时。将反应冷却,然后用EtAc/LiCl水溶液稀释,用EtAc萃取(3x)。然后将有机物用氯化锂,水,盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。

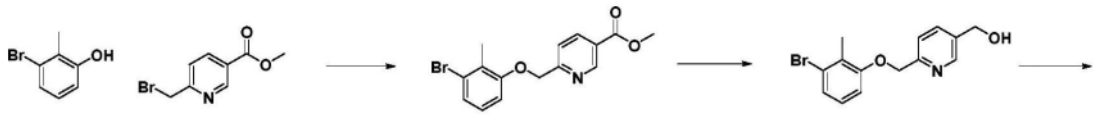
[2374] 通过硅胶色谱法(使用Hex/EtAc作为洗脱液)纯化粗物质,得到210mg(80.8%)的4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-甲氧基苯甲醛。[M+1]=370.8

[2375] 将4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-5-氯代-2-甲氧基苯甲醛(80mg,0.22mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(134.74mg,0.26mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(22.16mg,0.03mmol)和碳酸钾(89.73mg,0.65mmol)放入配有搅拌棒的微波小瓶中,向其中加入DMF(6mL),水(2mL),然后将反应容器密封并在95℃下微波处理45分钟。

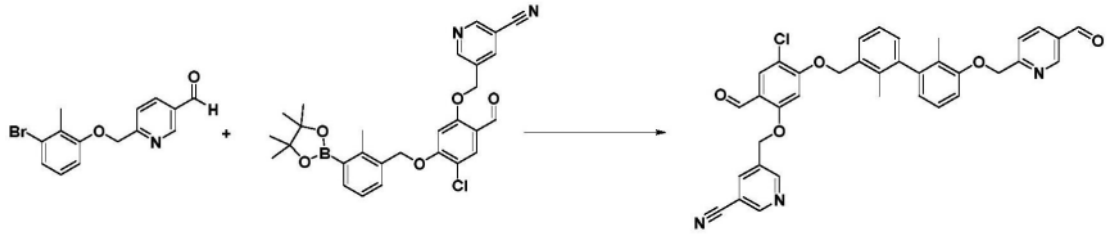
[2376] 将反应物在EtAc/$H_2O$中稀释,用EtAc萃取3次。然后将有机物用氯化铵洗涤1次,用水洗涤1次,用盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。

[2377] 粗物质通过硅胶色谱法(使用DCM/EtAc作为洗脱液)纯化,得到5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苄基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2378] 中间体56:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((5-甲酰基吡啶-2-基)甲氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈



[2379]



[2380] 在室温下,在氩气下,将3-溴代-2-甲基苯酚(0.36mL,2.86mmol)在DMF(15mL)中搅拌,并向其中加入NaH(55%,149.78mg,3.43mmol),并将悬浮液搅拌10分钟。此时,加入6-(溴代甲基)烟酸甲酯(723.88mg,3.15mmol),搅拌反应直至反应完成。将反应物在EtAc和LiCl(水溶液)中稀释,并用EtAc萃取(3x)。有机物用LiCl(水溶液),水,盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到990mg的6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)烟酸甲酯粗品。

[2381] 将6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)烟酸甲酯(990mg,2.94mmol)溶解于醚(100mL)中,向其中加入氢化铝锂(134.12mg,3.53mmol)并搅拌过夜。第二天,LCMS显示起始材料的完全消耗。将反应倒入正在搅拌的EtAc和Rochelle盐水溶液的溶液中,搅拌3小时。将反应用EtAc萃取3次,用水和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干,得到850mg(93.7%)的(6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇。[M+1]=310.1。

[2382] 将(6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)甲醇(850mg,2.76mmol))溶解于100mL DCM中,并向其中加入Dess-martin periodinane(1286.85mg,3.03mmol)并在室温下搅拌过夜。在搅拌下,将反应用硫代硫酸钠淬灭15分钟,并用DCM稀释。将有机物用DCM萃取(3x),用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并蒸发至干。

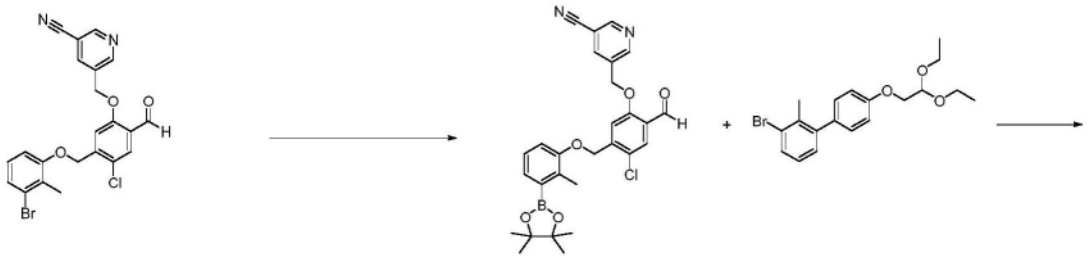
[2383] 粗物质通过硅胶色谱法纯化(使用Hex/EtAc作为洗脱液)纯化,得到830mg(98.3%)的6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)烟醛.[M+1]=308.0。

[2384] 将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(200mg,0.39mmol),6-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)烟醛(129.83mg,0.42mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(39.47mg,0.0482mmol),$K_2CO_3$(79.45mg,0.82mmol),1,4-二噁烷(8mL)和水(4mL)置于配有搅拌棒的微波小瓶中,并于95℃微波处理30分钟。

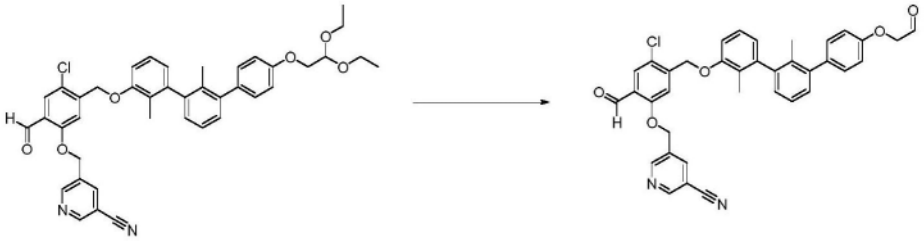
[2385] 将反应在EtAc/$H_2O$中稀释,用EtAc萃取(3x)。然后将有机物用氯化铵,水,盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。

[2386] 粗物质通过硅胶色谱法纯化(使用Hex/EtAc作为洗脱液)纯化,得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((5-甲酰吡啶-2-基)甲氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。[M+1]=618.0。

[2387] 中间体57:5-((4-氯代-5-(((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈



[2388]



[2389] 将5-((5-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(410mg,0.87mmol),双(频哪醇合)二硼(331.06mg,1.3mmol),(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(60.84mg,0.09mmol),乙酸钾(156.58mg,2.61mmol)和二噁烷(5mL)置于配有搅拌棒的密封小瓶中,并于95℃搅拌24小时。将反应冷却,过滤并在减压下除去溶剂。粗物质通过硅胶色谱法纯化(使用己烷/EtAc作为洗脱液),得到210mg(46.6%)的5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

[2390] 将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈(120mg,0.23mmol),3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯(105.28mg,0.28mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(23.68mg,0.03mmol)和碳酸铯(158.26mg,0.49mmol)放入配有搅拌棒的微波小瓶中,并向其中加入1,4-二噁烷(8mL),水(4mL),然后将反应容器密封并在95℃下微波处理45分钟。将反应在EtAc/$H_2O$中稀释,并用EtAc萃取3次。然后将有机物用氯化铵,水,盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。粗物质通过硅胶色谱法纯化(使用DCM/EtAc作为洗脱液),得到100mg(62.5%)的5-((4-氯代-5-(((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈.

[2391] 将5-((4-氯代-5-(((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(100mg,0.14mmol)溶于1,4-二噁烷(8mL),0.2mL(浓,水溶液)HCl中并在室温下搅拌1小时。用饱和碳酸氢铵淬灭反应,并用EtAc(3x)萃取,经硫酸钠干燥并蒸发至干,得到5-((4-氯代-5-(((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)氧基)甲基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2392] 一般还原胺化方法:

[2393] 方法A-使用DMF/TEA;$NaBH(OAc)_3$还原胺化

[2394] 将醛(1当量)悬浮在DMF(0.025M)中,并向其中加入(3S)-4-氨基-3-羟丁酸(6当量),然后加入三乙胺(6当量),并将该反应在室温下搅拌90分钟。向所得物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(6当量)后,将反应再搅拌4小时。此时,TFA缓慢滴加至反应中,直到溶液澄清为止。将反应用2mL水稀释,过滤并通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,冻干

后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2395] 方法B-使用DMF/NaOH水溶液;$NaBH(OAc)_3$还原胺化

[2396] 将醛(1当量)在DMF(0.014M)中的溶液加入至(S)-4-氨基-3-羟丁酸在1N NaOH(10当量)中的溶液中。2小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(10当量)。30分钟后,反应完成并加入TFA。过滤除去固体,然后将固体用MeOH冲洗。减压除去有机相,并将粗品通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2397] 方法C-使用DMF/AcOH;$NaCNBH_3$+$NaBH(OAc)_3$还原胺化

[2398] 在室温下,向在DMF/AcOH(0.02M)的6:1混合物中的醛(1当量)和(S)-3-氨基丁酸(15当量)的搅拌混合物依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。15分钟后,加入三氟乙酸,直到溶液变澄清为止。所得混合物通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冷干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2399] 方法D-使用DMSO/AcOH;$NaBH(OAc)_3$还原胺化

[2400] 在室温下,向DMSO/AcOH(0.008M)的5:1混合物中的醛(1当量)和(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸(15当量)的搅拌的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。1小时后,添加TFA,直到溶液变澄清为止。通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化所得均匀混合物,冻干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2401] 方法E-使用MeOH/AcOH;2-甲基吡啶硼烷还原胺化

[2402] 将醛A(1当量)悬浮在MeOH/AcOH(0.01M)的10:1混合物中,并在室温下向其中添加(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(3当量)。将混合物在室温在氩气下搅拌1小时。在室温下向该溶液中加入2-甲基吡啶硼烷(3当量),并将反应再搅拌2小时。此时,将TFA滴加到反应混合物中直至溶液变澄清。过滤反应物,并通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,冻干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2403] 方法F-使用DMF/MeOH/AcOH;2-甲基吡啶硼烷还原胺化

[2404] 将醛(1当量)悬浮在DMF/MeOH/AcOH(0.01M)的6:3:1混合物中,并在室温下向其中添加(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(10当量)。将混合物在室温在氩气下搅拌1小时。在室温下向该溶液中加入2-甲基吡啶硼烷(10当量),并将反应再搅拌2小时。此时,将TFA滴加到反应混合物中直至溶液变澄清。过滤反应物,并通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,冻干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2405] 方法G-使用DCM/EtOH/KOH;$Na(OAc)_3BH$还原胺化

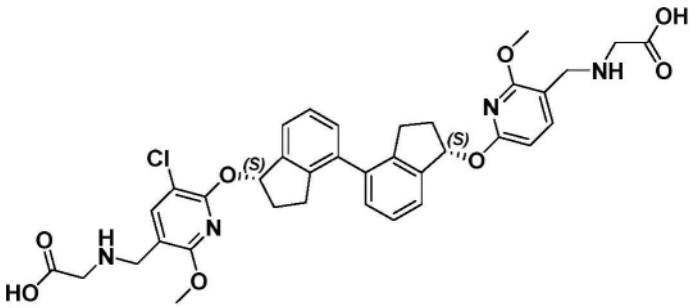
[2406] 向醛的DCM溶液(0.05M)中加入预先超声处理的0.1M KOH溶液(10当量)和(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(10当量)的EtOH溶液。将反应在室温搅拌1小时,然后加入$Na(OAc)_3$ BH(10当量)和AcOH(10当量)。将浑浊的反应物超声处理1分钟,并在室温下搅拌2小时。加入1M HCl淬灭反应直至溶液澄清。将该溶液真空浓缩,用MeCN/$H_2O$/DMF混合物(1:1:1)稀释,并通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2407] 方法H-使用DCM/DMF/DIPEA;$Na(OAc)_3BH$还原胺化

[2408] 将二醛6,6'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代2-甲氧基烟醛)(50mg,1当量)放入小瓶中,并溶于DCM(1.5mL)中。将(2S,4R)-4-羟基哌啶-2-羧酸(125mg,10当量)在另一个小瓶中溶解于DMF(3mL)和DIPEA(0.15mL,10当量)的混合物中。将这两种溶液混合在一起并超声处理5分钟,然后在室温下搅拌1小时。向

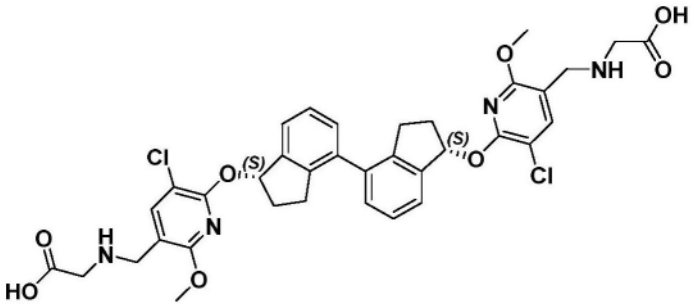
充分搅拌的混合物中一次性添加$Na(OAc)_3BH$,并超声处理5分钟以将所有物质溶解,并搅拌过夜。将该溶液减压浓缩。将粗产物用$MeCN/H_2O$/(2:1,具有0.1%TFA)的混合物稀释,通过过滤除去固体,并通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到最终化合物,为双-TFA盐。

[2409] 实施例1:((6-(((1S,1'S)-1'-((5-(((羧甲基)氨基)甲基)-3-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸

[2410] 

[2411] 使用方法E处理中间体6(65mg,0.11mmol)的溶液,用甘氨酸代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸。通过制备型RP-HPLC(10-75%的乙腈水溶液,0.1%的三氟乙酸)纯化,得到5-(2-(4-吗啉代苯基)-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)-2-((四氢-2H-吡喃-3-基)氧基)苯甲腈。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.09(s,4H),7.92(s,1H),7.72(d,J=8.1Hz,1H),7.42(d,J=6.8Hz,2H),7.36-7.27(m,4H),6.59(dd,J=6.8,5.3Hz,1H),6.53(dd,J=6.9,4.7Hz,1H),6.45(d,J=8.1Hz,1H),4.09(s,4H),3.97(d,J=6.2Hz,6H),3.84(d,J=9.3Hz,4H),2.95-2.85(m,2H),2.81-2.54(m,4H),2.15-2.00(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{37}ClN_4O_8[M+H]^+$计算值:688.2;实测值:688.0。

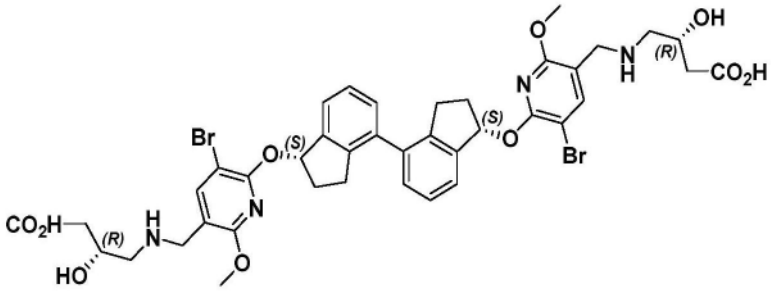
[2412] 实施例2:2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸)

[2413] 

[2414] 使用一般还原胺化方法E处理中间体5(65mg,0.11mmol)的溶液,用甘氨酸代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.16(s,4H),7.92(s,2H),7.43(dd,J=6.8,1.9Hz,2H),7.38-7.29(m,4H),6.60(dd,J=6.9,5.0Hz,2H),4.09(s,4H),3.98(s,6H),3.84(s,4H),2.91(ddd,J=

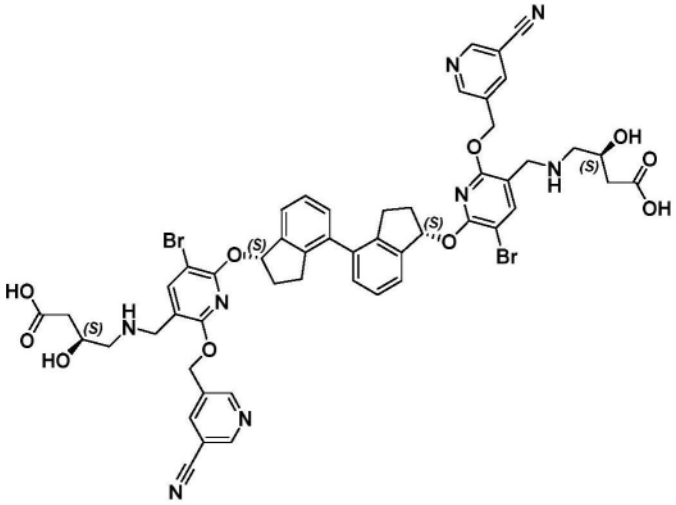
15.6,8.4,4.8Hz,2H),2.78(dt,J＝15.7,7.1Hz,2H),2.71-2.63(m,2H),2.10(dt,J＝10.9,5.6Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{36}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:722.12;实测值:721.99。

[2415] 实施例3:(3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸))

[2416] 

[2417] 使用通用还原胺化方法B处理中间体4的溶液(17mg,0.025mmol),用(R)-4-氨基-3-羟基丁酸代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸。通过制备型RP-HPLC纯化(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)得到(3R,3'R)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.09(s,4H),7.92(s,1H),7.72(d,J＝8.1Hz,1H),7.42(d,J＝6.8Hz,2H),7.36-7.27(m,4H),6.59(dd,J＝6.8,5.3Hz,1H),6.53(dd,J＝6.9,4.7Hz,1H),6.45(d,J＝8.1Hz,1H),4.09(s,4H),3.97(d,J＝6.2Hz,6H),3.84(d,J＝9.3Hz,4H),2.95-2.85(m,2H),2.81-2.54(m,4H),2.15-2.00(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$$C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$计算值:900.14;实测值:900.975。

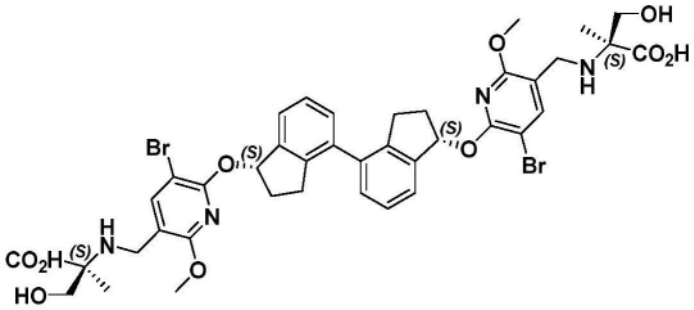
[2418] 实施例4:(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)

[2419] 

[2420] 使用一般还原胺化方法B处理中间体2(100mg,0.11mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡

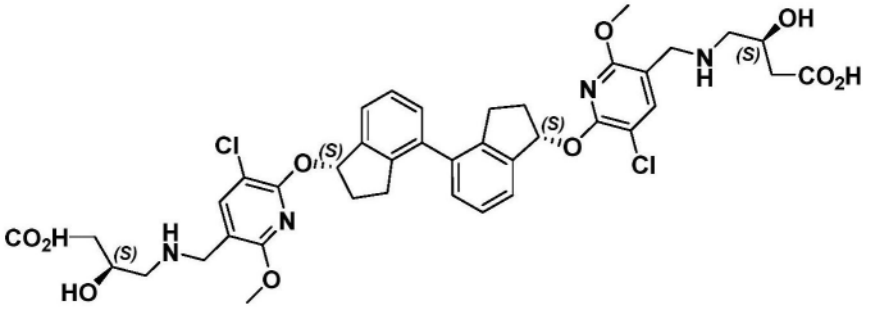
啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,Acetonitrile-$d_3$/$D_2O$-$d_2$)δ8.88(d,J=2.1Hz,2H),8.78(d,J=1.9Hz,2H),8.24(s,2H),7.95(s,2H),7.26-7.24(m,4H),6.42(t,J=6.0Hz,2H),5.57(s,4H),4.26-4.23(m,4H),4.21(s,4H),3.16(dd,J=12.8,3.1Hz,4H),3.02-2.95m,2H),2.76-2.69(m,2H),2.67-2.58(m,5H),2.56-2.41(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{52}H_{48}Br_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1104.18;实测值:1105.1。

[2421] 实施例5:((2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[2422] 

[2423] 使用一般还原胺化方法B处理中间体4(30mg,0.043mmol)的溶液,用(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(2S,2'S)-2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$/$D_2O$-$d_2$)δ7.86(d,J=4.5Hz,2H),7.46(d,J=7.7Hz,2H),7.35-7.22(m,4H),6.63-6.55(m,2H),4.09(d,J=4.2Hz,4H),3.99(d,J=4.1Hz,6H),3.80-3.72(m,2H),2.88(d,J=6.7Hz,2H),2.80-2.59(m,2H),2.10(s,2H),1.48(d,J=4.1Hz,6H).LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:900.1;实测值:900.2。

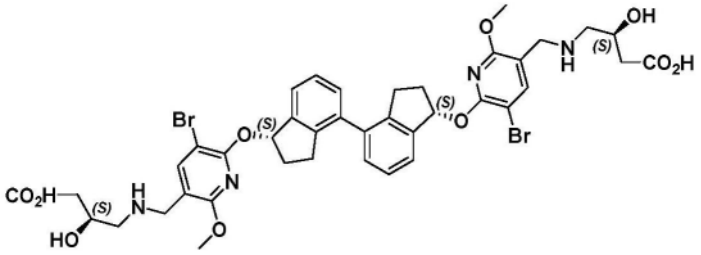
[2424] 实施例6:(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2425] 

[2426] 使用一般的还原胺化方法B处理中间体5的溶液(75mg,0.124mmol)。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ

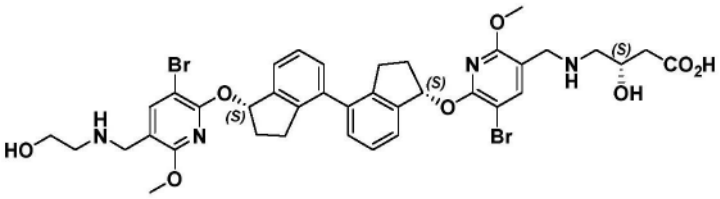
12.35(s,2H),8.70(s,4H),7.96(s,2H),7.42(dd,J＝6.7,1.9Hz,2H),7.39-7.28(m,4H),6.59(t,J＝6.0Hz,2H),5.59(s,2H),4.16(s,2H),4.07(s,4H),3.98(s,6H),3.03(s,2H),2.93-2.84(m,4H),2.85-2.64(m,2H),2.48-2.32(m,2H),2.07(dd,J＝16.8,5.6Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:810.2;实测值:810.2。

[2427] 实施例7:(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2428] 

[2429] 使用一般的还原胺化方法B处理中间体4(40mg,0.043mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.35(s,2H),8.64(s,4H),8.08(s,2H),7.46-7.39(m,2H),7.39-7.27(m,4H),6.57(t,J＝6.1Hz,2H),5.57(s,2H),4.16(s,2H),4.07(s,4H),3.98(s,6H),3.03(m,2H),2.89(m,2H),2.78(m,2H),2.68(m,2H),2.48-2.32(m,2H),2.13-2.00(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{44}Br_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:900.14;实测值:900.0.

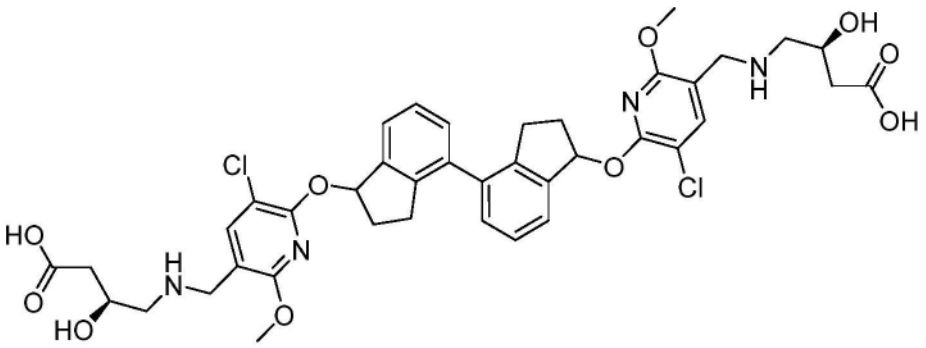
[2430] 实施例8:(S)-4-(((5-溴代-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴代-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2431] 

[2432] 用乙醇胺(111mg,1.81mmol)处理中间体4(126mg,0.181mmol)在2mL DCM和5mL DMSO中的溶液,并搅拌2h。加入三乙酰氧基硼氢化钠(385mg,1.81mmol),并再将反应搅拌1小时。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸缓冲液)纯化,提供为固体的中间体5-溴代-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴代-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛。使用一般还原胺化方法D处理该中间体,并通过RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(S)-4-(((5-溴代-6-(((1S,1'S)-1'-((3-溴代-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.66(s,4H),8.07(d,J＝1.0Hz,2H),7.42(dd,J＝7.1,1.7Hz,2H),7.39-7.28(m,4H),6.57(t,J＝6.1Hz,2H),4.16(s,1H),4.07(s,4H),3.65(t,J＝5.3Hz,2H),3.06-2.95(m,2H),2.95-2.84(m,2H),2.84-

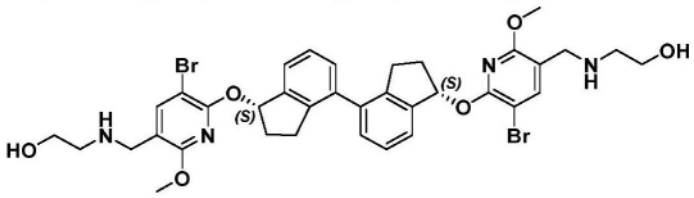
2.74(m,2H),2.74-2.64(m,2H),2.42-2.29(m,2H),2.11-2.00(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{38}H_{42}Br_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:842.13;实测值:842.01。

[2433] 实施例9:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2434] 

[2435] 使用一般还原胺化方法B处理中间体6(17mg,0.28mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$/$D_2O$)δ7.75(s,2H),7.48(d,J=7.5Hz,2H),7.38-7.24(m,4H),6.63(dd,J=6.8,4.4Hz,2H),4.24(t,J=8.5Hz,3H),4.13(s,4H),4.09-3.91(m,9H),3.96(s,23H),3.12(dd,J=13.0,3.1Hz,2H),3.01-2.92(m,2H),2.92(s,2H),2.71(ddt,J=36.6,13.4,7.0Hz,4H),2.50(t,J=6.2Hz,4H),2.16(ddd,J=13.4,8.8,4.4Hz,2H),1.96(t,J=2.5Hz,5H)..。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:810.2;实测值:810.1。

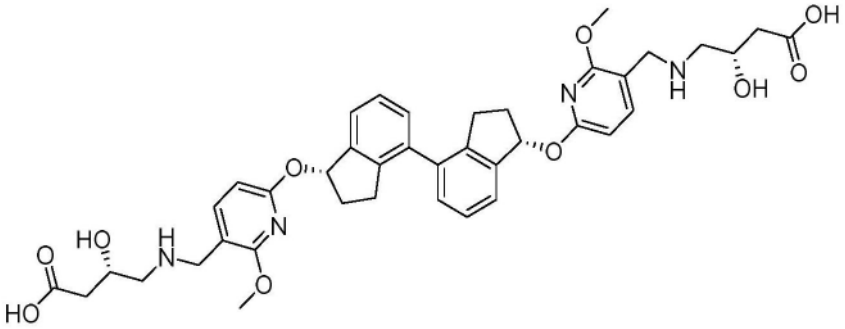
[2436] 实施例10:2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)(或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇))

[2437] 

[2438] 用乙醇胺替换(S)-4-氨基-3-羟基丁酸,使用一般还原胺化方法B处理中间体4(33mg,0.045mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.65(s,4H),8.07(s,2H),7.42(dd,J=6.8,1.7Hz,2H),7.37-7.29(m,4H),6.57(dd,J=6.9,5.3Hz,2H),5.23(s,2H),4.06(d,J=5.1Hz,4H),3.98(s,6H),3.65(s,4H),2.99(s,4H),2.94-2.63(m,6H),2.07(dq,J=13.8,7.6,7.1Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{40}Br_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:784.1;实测值:783.0。

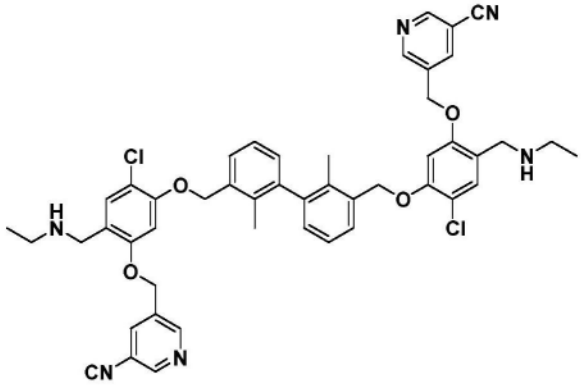
[2439] 实施例11:(3S,3'S)-4,4'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联

茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2440] 

[2441] 使用一般还原胺化方法B处理中间体3(15mg,0.028mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到标题产物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.35(s,2H),8.61(s,4H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.41(dd,J=7.0,1.6Hz,2H),7.36-7.24(m,4H),6.52(dd,J=6.7,4.9Hz,2H),6.46(d,J=8.0Hz,2H),5.58(s,2H),4.17(s,2H),4.10-4.04(m,4H),3.97(s,6H),3.01(m,2H),2.88(m,4H),2.78-2.67(m,2H),2.61(dt,J=13.7,7.1Hz,2H),2.53-2.33(m,4H)2.06(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{46}N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:742.3;实测值:742.2。

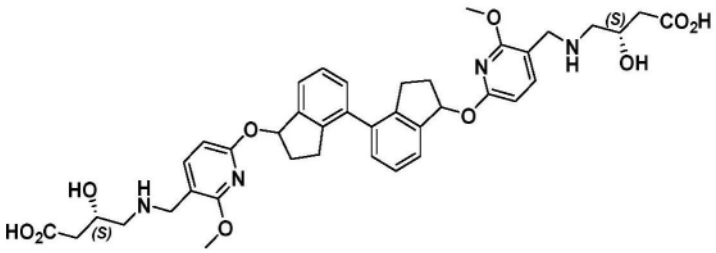
[2442] 实施例12:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-((乙基氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-((乙基氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2443] 

[2444] 用乙胺替换(S)-4-氨基-3-羟基丁酸,使用一般还原胺化方法E处理中间体12(55mg,0.075mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-((乙基氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.04(d,J=2.0Hz,2H),9.03(d,J=2.1Hz,2H),8.49(t,J=2.1Hz,2H),7.55(s,2H),7.49(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.29(t,J=7.6Hz,2H),7.20(s,2H),7.11(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),5.37(s,4H),5.32(d,J=2.9Hz,4H),4.09(t,J=5.8Hz,4H),2.93(h,J=7.0Hz,5H),2.02(s,6H),1.15(t,J=7.2Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{46}Cl_2N_6O_4$[M+H]$^+$计算值:840.3;实测值:840.1。

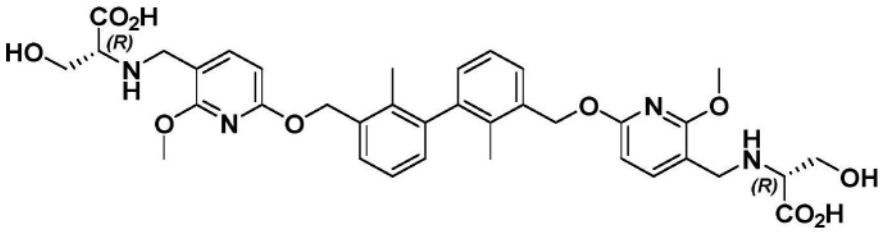
[2445] 实施例13:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二

基)双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2446] 

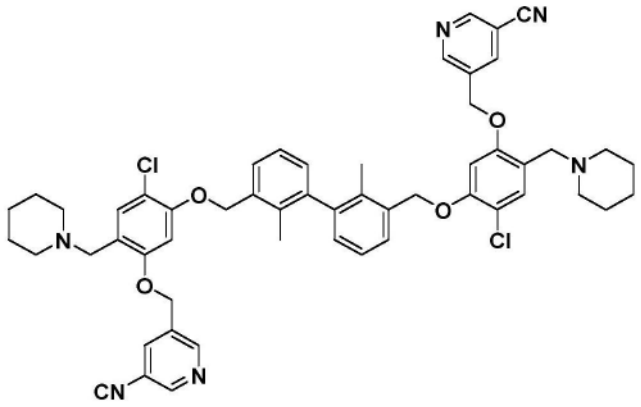
[2447] 使用一般还原胺化方法E处理6,6'-((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(35mg,0.065mmol)的溶液,通过制备型RP-HPLC(10-75%乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸)纯化,得到(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.56(s,4H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),7.42-7.32(m,2H),7.30-7.19(m,4H),6.47(dd,J=6.8,4.7Hz,2H),6.41(d,J=8.1Hz,2H),5.54(d,J=5.6Hz,2H),4.12(s,2H),4.02(s,4H),3.92(s,6H),2.95(s,2H),2.91-2.75(m,4H),2.69(dd,J=16.1,5.1Hz,2H),2.62-2.47(m,2H),2.38-2.23(m,2H),2.10-1.92(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$$C_{40}H_{46}N_4O_{10}$计算值:742.3;实测值:742.2。

[2448] 实施例14:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸))

[2449] 

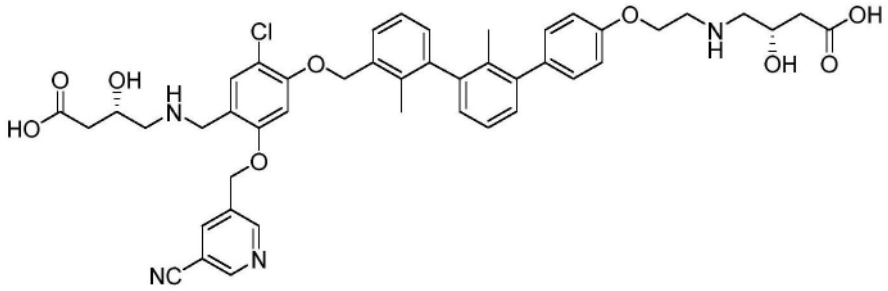
[2450] 使用一般还原胺化方法E处理中间体10(50mg,0.0975mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC纯化(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸),得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.69(d,J=8.1Hz,2H),7.39(d,J=7.4Hz,2H),7.20(t,J=7.6Hz,2H),7.00(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.46(d,J=8.1Hz,2H),5.38(s,4H),4.12-3.98(m,4H),3.87-3.71(m,6H),3.83(s,6H),1.95(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):计算值[M+H]$^+$$C_{36}H_{42}N_4O_{10}$:690.3;实测值:690.1。

[2451] 实施例15:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(哌啶-1-基甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(哌啶-1-基甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2452] 

[2453] 用哌啶代替-4-氨基-3-羟基丁酸,用THF代替DMF,使用一般还原胺化E方法处理中间体12(100mg,0.128mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC纯化(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸),得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(哌啶-1-基甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.04(dd,J=6.6,2.1Hz,4H),8.50(t,J=2.1Hz,2H),7.61(s,2H),7.52(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,2H),7.24(s,2H),7.12(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),5.40-5.27(m,8H),4.19(d,J=4.7Hz,4H),3.29(d,J=11.9Hz,4H),2.87(q,J=10.7Hz,4H),2.03(s,6H),1.76(d,J=14.1Hz,4H),1.59(d,J=15.5Hz,6H),1.33(d,J=12.4Hz,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{54}H_{54}Cl_2N_6O_4$[M+H]$^+$计算值:920.4;实测值:920.3.

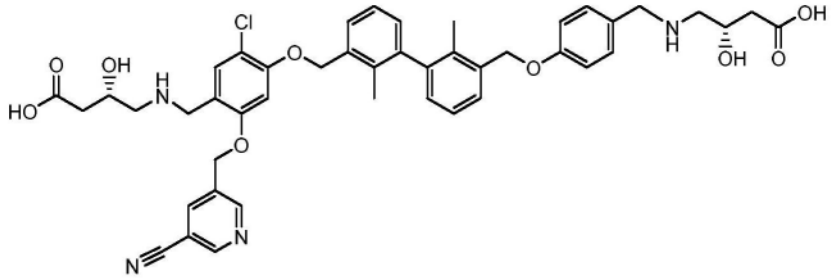
[2454] 实施例16:(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2455] 

[2456] 向(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(120mg,1mmol)在1N NaOH(1mL)和EtOH(3mL)中的澄清溶液中添加在EtOH(1mL)和二噁烷(1mL)中的5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(62mg,0.1mmol,中间体16)。将所得混合物在室温搅拌1h,其变得浑浊。然后将混合物加热以制备澄清溶液。冷却后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(280mg,1.3mmol)。将混合物在室温搅拌16小时。加入稀盐酸(1N,1mL)并浓缩。加入乙腈和甲醇,并再次浓缩。加入DMSO(~3 mL),然后加入几滴水,过滤。将滤液加载到反相HPLC上并纯化,得到(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。[M+H]823.1,$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.45(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.34-7.22(m,4H),7.16(ddd,J=17.3,7.6,1.5Hz,2H),7.07(td,J=7.9,7.5,1.8Hz,4H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.35(dd,J=5.8,

4.3Hz,3H),4.23(s,3H),3.54(dd,J=6.0,4.1Hz,2H),3.36(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),3.25-3.08(m,2H),3.05-2.93(m,1H),2.58(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.0Hz,2H),2.14(s,3H),1.87(s,3H)。

[2457] 实施例17:(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2458] 

[2459] 向(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(2.0g,10mmol)和三乙胺(2.0g,20mmol)的THF(80mL)溶液中滴加甲磺酰氯(1.38g,12mmol)。将所得混合物在室温搅拌16小时。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配。依次用水,5%碳酸氢钠和盐水洗涤乙酸乙酯层。用硫酸钠干燥后,将溶液浓缩至干,得到3-溴代-2-甲基苄基甲磺酸酯,其无需进一步纯化即可用于下一步反应。

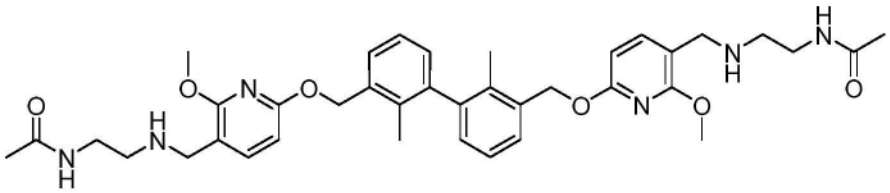
[2460] 向4-羟基苯甲醛(400mg,3.3mmol)和3-溴代-2-甲基苄基甲磺酸盐(920mg,3.3mmol)在DMF(5mL)中的溶液中加入碳酸铯(1.4g,4.3mmol),并在室温下搅拌16小时。然后将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl的水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过Combiflash纯化,得到4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)苯甲醛。$[M+H]^+$305.1。

[2461] 将4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)苯甲醛(31mg,0.1mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(52mg,0.1mmol),DMF(1.5mL)和2N碳酸钾(0.2mL)的混合物用氩气吹扫10分钟。然后加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(8mg,0.01mmol)的配合物。将得到的混合物在80℃下搅拌20分钟。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl的水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过Combiflash纯化,得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。$[M+H]^+$617.0。

[2462] 按照一般还原胺化方法A,将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(44mg,0.071mmol)转化为(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。[M+H]823.1,$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.38(t,J=2.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.50-7.37(m,4H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.16-7.04(m,5H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),5.17(s,2H),4.36-4.18(m,2H),4.24(s,2H),4.18(s,2H),3.18(ddd,J=12.6,11.3,3.1Hz,2H),3.04-2.92(m,2H),2.52(dd,J=6.3,4.2Hz,4H),2.09(s,3H),2.03(d,J=5.7Hz,4H)。

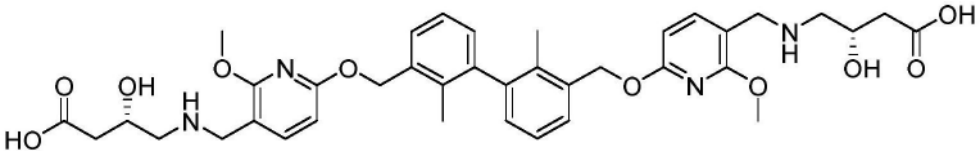
[2463] 实施例18:N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双

(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二乙酰胺(或N,N'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二乙酰胺)

[2464] 

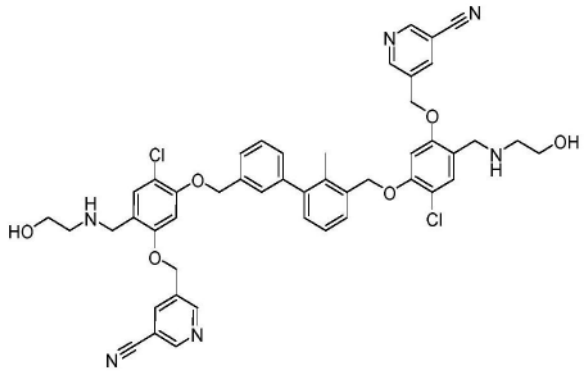
[2465] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(80mg,0.16mmol)在DMF(3.0mL)中的溶液中加入N-(2-氨基乙基)乙酰胺(128mg,1.25mmol),氰基硼氢化钠(78mg,1.25mmol)和乙酸(0.30mL),将混合物在室温下搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,其为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{38}H_{48}N_6O_6$[M+H]$^+$计算值:685.3;实测值:685.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.61(brs),8.08(t,J=5.8Hz,2H),7.74(d,J=8.1Hz,2H),7.44(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),6.53(d,J=8.1Hz,2H),5.44(s,4H),4.04-4.02(m,4H),3.92(s,6H),3.41-3.33(m,4H),3.34-3.25(m,4H),2.96-2.92(m,4H),2.00(s,6H),1.82(s,6H)。

[2466] 实施例19:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2467] 

[2468] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)的溶液)(36mg,0.07mmol)在DMF(2.0mL)中的溶液中加入(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(67mg,0.56mmol),氰基硼氢化钠(35mg,0.56mmol)和乙酸(0.20mL),并将混合物在室温下搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,其为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$$C_{38}H_{46}N_4O_{10}$计算值:719.3;实测值:719.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.65-8.52(m,4H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.44(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.4,1.3Hz,2H),6.52(d,J=8.1Hz,2H),5.57(brs,2H),5.43(s,4H),4.20-3.97(m,6H),3.91(s,6H),2.98-2.86(m,4H),2.39-2.26(m,4H),2.00(s,6H)。

[2469] 实施例20:5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2470] 

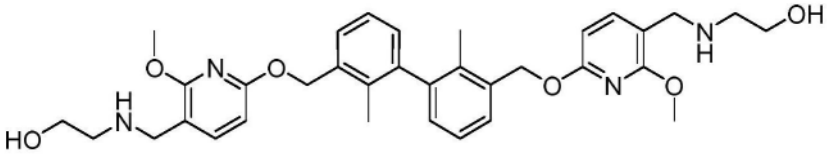
[2471] 步骤1:在室温下,在15分钟后,向5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛(227mg,1.32mmol)的DMF(6mL)溶液和$NaHCO_3$(109mg,1.76mmol)中加入另一种1-溴代-3-(氯代甲基)苯(180mg,0.87mmol)的THF(6mL)溶液,然后立即加入NaI(131mg,0.87mmol)。16小时后,将反应混合物用EtOAc和盐水溶液稀释。然后分离有机层,并将水层用EtOAc反萃取,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩,然后通过柱色谱法($SiO_2$,0%EtOAc/己烷至50%EtOAc/己烷)纯化,得到4-((3-溴代苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛。

[2472] 步骤2:向4-((3-溴代苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛(800mg,2.34mmol)的DMF(3mL)溶液和$Cs_2CO_3$(2.3g,7.02mmol)中加入另一种3-(氯代甲基)吡啶盐酸(885mg,4.68mmol)的DMF(7mL)溶液,然后立即加入NaI。将反应混合物在75℃加热。16小时后,将反应混合物用$CH_2Cl_2$和盐水溶液稀释。然后分离有机层,并将水层用$CH_2Cl_2$反萃取,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩,然后通过柱色谱法($SiO_2$,0%EtOAc/己烷至100%EtOAc/己烷)纯化,得到5-((5-((3-溴代苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2473] 步骤3:向5-((5-((3-溴代苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(53mg,0.12mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(50mg,0.10mmol)在1,4-二噁烷/水(3mL,2:1)中的混合物添加$K_2CO_3$(20mg,0.20mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(8mg,0.01mmol)并将反应混合物在85℃加热,持续16小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc和水稀释。然后分离有机层,并将水层用EtOAc反萃取,并将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩,然后通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0%MeOH/EtOAc至5%MeOH/EtOAc),得到5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

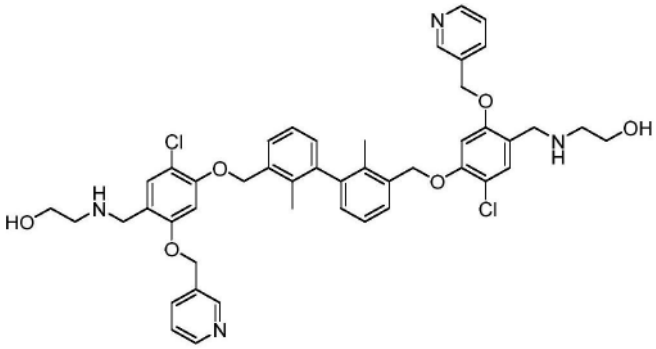
[2474] 步骤4:向5,5'-((((((2-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(36mg,0.05mmol)的DMF(2.0mL)溶液中加入乙醇胺(17mg,0.28mmol),氰基硼氢化钠(35mg,0.56mmol)和乙酸(0.20mL),并将混合物在45℃搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{47}H_{44}Cl_2N_6O_6$[M+H]$^+$计算值:859.2;实测值:859.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.05(dd,J=5.1,2.1Hz,1H),9.00(d,J=2.0Hz,1H),8.56(s,2H),8.48(d,J=13.7Hz,1H),7.58(s,1H),7.51(d,J=6.8Hz,1H),7.46(d,J=9.7Hz,1H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=14.9Hz,1H),7.15(s,1H),5.38(d,J=7.4Hz,2H),5.33(s,2H),5.22(s,1H),4.14(s,2H),3.63(s,2H),2.95(s,2H),2.69-2.65(m,1H),2.35-2.31(m,1H),2.25(s,1H)。

[2475] 实施例21:2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇))

[2476] 

[2477] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(39mg,0.08mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入乙醇胺(0.04mL,0.61mmol),氰基硼氢化钠(38mg,0.61mmol)和乙酸(0.20mL),将混合物在室温下搅拌。45分钟后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$ $C_{34}H_{42}N_4O_6$计算值:603.3;实测值:603.1。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.68-8.62(s,4H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.44(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),6.53(d,J=8.1Hz,2H),5.44(s,4H),4.12-4.05(m,4H),3.92(s,6H),3.68-3.60(m,4H),2.99-2.92(m,4H),2.00(s,6H)。

[2478] 实施例22:2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(吡啶-3-基甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)

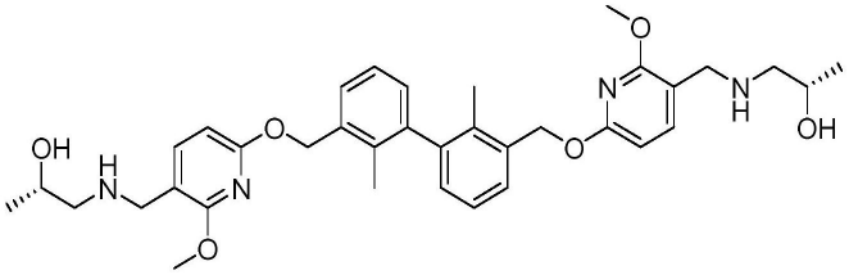
[2479] 

[2480] 步骤1:向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)(85mg,0.15mmol)的DMF(5mL)溶液和$Cs_2CO_3$(121mg,0.37mmol)中加入另一种3-(氯代甲基)吡啶(47mg,0.15mmol)的DMF(2mL)溶液,然后立即加入NaI(277mg,1.85mmol)。将反应混合物加热至75℃。16小时后,将反应混合物用$CH_2Cl_2$和盐水稀释。然后分离有机层,并将水层用$CH_2Cl_2$反萃,干燥合并的有机层($MgSO_4$)。过滤,浓缩,然后通过柱色谱法($SiO_2$,1%EtOAc/已烷至100%EtOAc/已烷)纯化,得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛)。

[2481] 步骤2:向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛)(42mg,0.05mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入乙醇胺(21mg,0.34mmol),氰基硼氢化钠(43mg,0.6mmol)和乙酸(0.20mL),将混合物在45℃下搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{46}H_{48}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:823.2;实测值:823.2.$^1$H NMR(400MHz,DMSO-

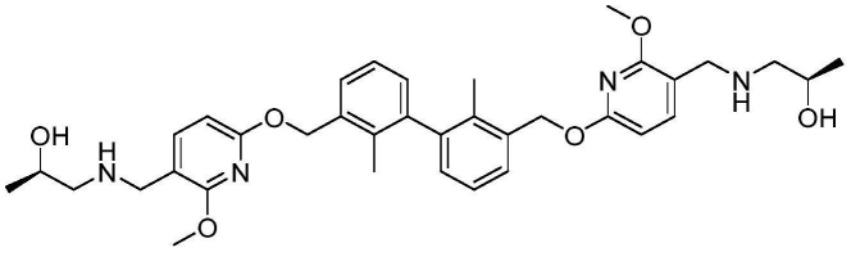
d6)δ8.78(s,1H),8.60(d,J=4.9Hz,1H),7.57(s,1H),7.50(d,J=10.9Hz,2H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.25(s,1H),7.13(d,J=7.0Hz,1H),5.33(d,J=7.6Hz,4H),3.62(s,1H),2.93(s,2H),2.67(t,J=1.8Hz,2H),2.35-2.29(m,2H),2.05(s,3H)。

[2482] 实施例23:(2S,2'S)-1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(丙-2-醇)(或(2S,2'S)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(丙-2-醇))

[2483] 

[2484] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(39mg,0.08mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入(S)-1-氨基丙-2-醇(46mg,0.61mmol),氰基硼氢化钠(38mg,0.61mmol)和乙酸(0.20mL)并将混合物在45℃下搅拌。4小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{34}H_{46}N_4O_6$:631.3[M+H]$^+$计算值;实测值:631.1。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.53(brs,4H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.47-7.39(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.52(d,J=8.1Hz,2H),5.43(s,4H),5.32(brs),4.10-3.98(m,4H),3.93(s,6H),2.90-2.80(m,2H),2.75-2.62(m,4H),2.88(d,J=4.9Hz,2H),2.75-2.61(m,4H),2.00(s,6H),1.09(d,J=6.3Hz,6H)。

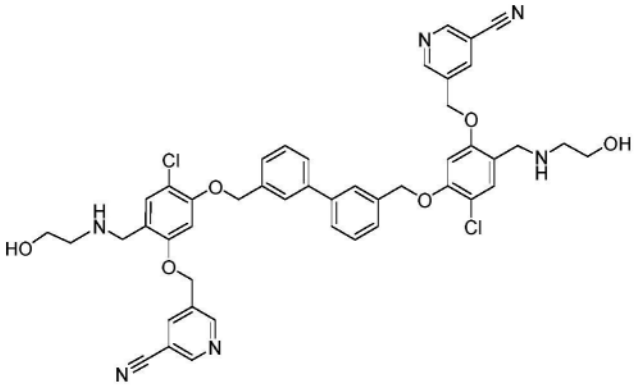
[2485] 实施例24:(2R,2'R)-1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(丙-2-醇)(或(2R,2'R)-1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(丙-2-醇))

[2486] 

[2487] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(39mg,0.08mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入(R)-1-氨基丙-2-醇(46mg,0.61mmol),氰基硼氢化钠(38mg,0.61mmol)和乙酸(0.20mL)并将混合物在45℃下搅拌。4小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{34}H_{46}N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:631.3;实测值:631.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.53(brs,4H),7.75(d,J=8.1Hz,2H),7.44(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),6.52(d,J=8.1Hz,2H),5.43(s,4H),5.31(brs),4.08-3.99(m,4H),

3.91(s,6H),2.90-2.80(m,2H),2.75-2.62(m,4H),2.00(s,6H),1.09(d,J＝6.3Hz,6H)。

[2488] 实施例25:5,5'-(((((1,1'-联苯]-3,3'-二基双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-(((((1,1'-联苯]-3,3'-二基双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2489] 

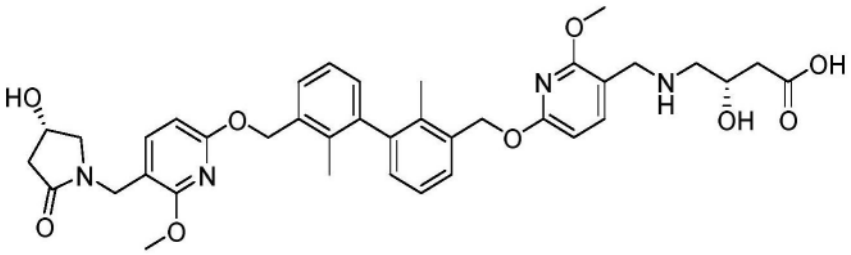
[2490] 步骤1:向5-((5-((3-溴代苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(100mg,0.22mmol),乙酸钾(32mg,0.33mmol),4,4,5,5,-四甲基-2-(4,4,5,5,-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(72mg,0.28mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(II)二氯甲烷加合物(20mg,0.03mmol)的混合物中加入1,4-二噁烷(2mL)。将混合物在微波小瓶中在加热器中于95℃加热1小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc和水稀释。然后分离有机层,将水层用乙酸乙酯反萃,将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈,其无需进一步纯化即可使用。

[2491] 步骤2:向5,5'-(((((1,1'-联苯]-3,3'-二基双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(75mg,0.15mmol)和5-((5-((3-溴代苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(113mg,0.25mmol)在1,4-二噁烷/水(6mL,2:1)中的混合物中加入$Cs_2CO_3$(96mg,0.30mmol)和PEPSI-iPr(5mg,0.007mmol),并将反应混合物于95℃加热30分钟。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc和水稀释。然后分离有机层,将水层用EtOAc反萃,将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩然后通过柱色谱法($SiO_2$,0%MeOH/EtOAc至5%MeOH/EtOAc)纯化,得到5,5'-(((((1,1'-联苯]-3,3'-二基双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2492] 步骤3:向5,5'-(((((1,1'-联苯]-3,3'-二基双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(29mg,0.04mmol)的DMF(2.0mL)溶液中加入乙醇胺(14mg,0.23mmol),氰基硼氢化钠(30mg,0.46mmol)和乙酸(0.20mL),将混合物在45℃下搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{46}H_{42}Cl_2N_6O_6$[M+H]$^+$计算值:845.2;实测值:845.2。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.02(d,J＝2.1Hz,1H),8.99(d,J＝2.1Hz,1H),8.44(s,1H),7.79(s,1H),7.65(d,J＝8.0Hz,1H),7.58(s,1H),7.52(s,1H),7.47(d,J＝7.9Hz,2H),7.15(s,1H),5.37(s,2H),5.34(s,2H),4.13(s,2H),2.68-2.65(m,3H),2.35-2.29(m,3H),2.08(s,1H)。

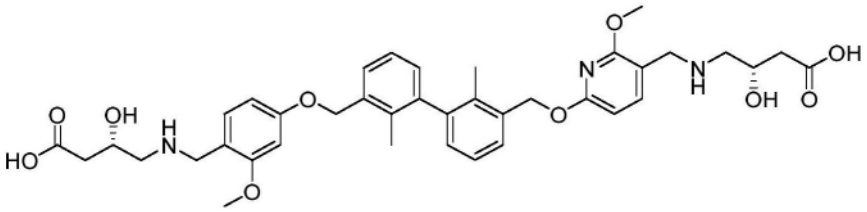
[2493] 实施例26:(S)-3-羟基-4-(((6-((3'-(((5-(((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲

氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)丁酸

[2494] 

[2495] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(28mg,0.06mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(52mg,0.43mmol),氰基硼氢化钠(27mg,0.44mmol)和乙酸(0.20mL),将混合物在室温下搅拌。36小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{38}H_{44}N_4O_9$[M+H]$^+$计算值:701.3;实测值:701.3。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.19(d,J=8.1Hz,1H),8.07-7.96(m,3H),7.81(td,J=7.6,3.9Hz,2H),7.63(td,J=7.5,1.4Hz,2H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),6.92(d,J=7.9Hz,1H),6.08-5.98(m,4H),4.94-4.75(m,4H),4.68(s,2H),4.54(s,3H),4.48(s,3H),4.09-4.04(m,1H),3.72-3.67(m,3H),3.55-3.49(m,2H),3.17-2.90(m,4H),2.59(s,6H)。

[2496] 实施例27:(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2497] 

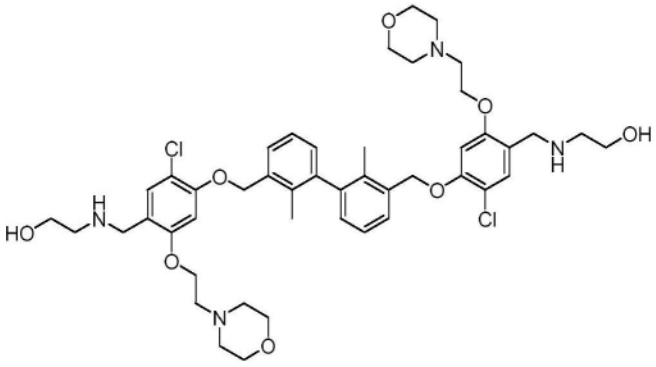
[2498] 步骤1:在0℃下,向4-羟基-2-甲氧基苯甲醛(341mg,2.24mmol),(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(410mg,2.04mmol),$PPh_3$(801mg,3.06mmol)在2-MeTHF(7.0mL)的溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.6mL,3.06mmol)。除去冰浴,然后在室温下搅拌反应混合物。4小时后,将反应混合物直接用柱色谱法纯化($SiO_2$,1%EtOAc/己烷至50%EtOAc/己烷),得到4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基苯甲醛。

[2499] 步骤2:2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)烟醛(70mg,0.18mmol)和4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基苯甲醛(70mg,0.21mmol)在DME/水(3mL,2:1)中的混合物中加入$Cs_2CO_3$(94mg,0.29mmol),KOAc(11mg,0.19mmol)和PEPSI-iPr(7mg,0.01mmol),将反应混合物于110℃微波加热20分钟。冷却至室温后,将反应混合物直接用柱色谱法纯化($SiO_2$,1%EtOAc/己烷至50%EtOAc/己烷),得到6-((3'-((4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛。

[2500] 步骤3:向6-((3'-((4-甲酰基-3-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛(15mg,0.03mmol)的DMF(2.0mL)溶液加入(S)-4-氨基-3-羟丁酸(40mg,0.34mmol),氰基硼氢化钠(30mg,0.48mmol)和乙酸(0.20mL),将混合物在室温下搅拌。18小时后,将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA

盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{39}H_{47}N_3O_{10}$[M+H]$^+$计算值:718.3;实测值:718.2。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.68(d,J=8.1Hz,1H),7.44(dt,J=7.7,1.4Hz,2H),7.35-7.19(m,3H),7.07(ddd,J=7.7,5.1,1.4Hz,2H),6.75(d,J=2.3Hz,1H),6.70(dd,J=8.4,2.3Hz,1H),6.48(d,J=8.1Hz,1H),5.49(s,2H),5.18(s,2H),4.32-4.28(m,2H),4.19-4.17(m,5H),4.03(s,3H),3.91(s,3H),3.22-3.08(m,3H),3.02-2.83(m,3H),2.57-2.50(m,6H),2.07(s,3H),2.05(s,3H)。

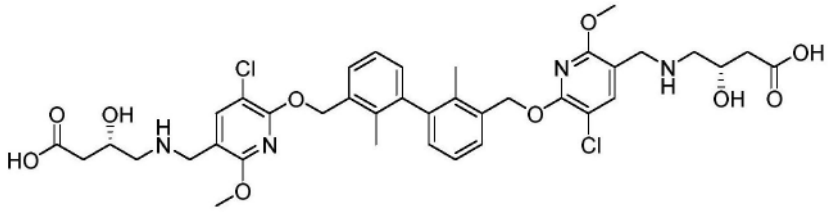
[2501] 实施例28:2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)

[2502] 

[2503] 步骤1:向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)(86mg,0.16mmol)的DMF(3mL)溶液中加入$Cs_2CO_3$(254mg,0.78mmol),4-(2-氯代乙基)吗啉(93mg,0.62mmol)和NaI(47mg,0.31mmol)。将反应混合物在75℃加热。16小时后,反应混合物用EtOAc和盐水稀释。然后分离有机层,并将水层再用EtOAc萃取,将合并的有机层干燥($MgSO_4$)。过滤,浓缩得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)苯甲醛),其无需纯化即可使用。

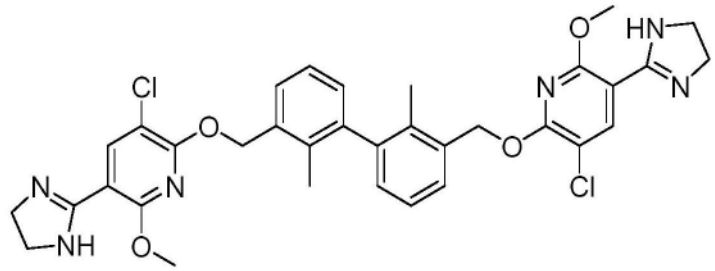
[2504] 步骤2:向4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(吡啶-3-基甲氧基)苯甲醛)的DMF(2.0mL)溶液加入乙醇胺(21mg,0.34mmol),氰基硼氢化钠(43mg,0.6mmol)和乙酸(0.20mL)并将混合物在45℃下搅拌。1小时后,再加入2当量的乙醇胺和氰基硼氢化钠,并加热到45℃。16小时后,加入三乙酰氧基硼氢化钠并在45℃下加热3小时。将反应混合物浓缩并通过反相色谱法纯化,得到标题化合物,为TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{46}H_{60}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:868.2;实测值:868.3。

[2505] 实施例29:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2506] 

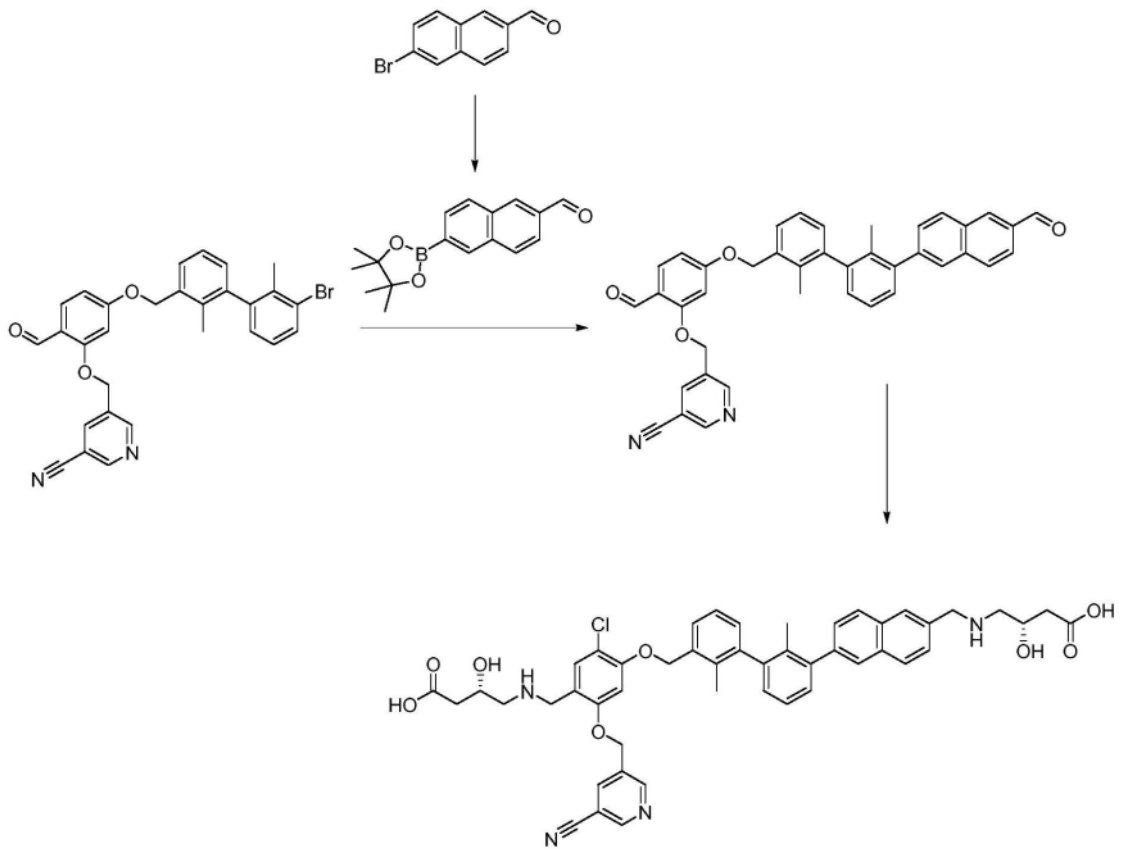
[2507] 使用一般还原胺化方法F将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(6mg,0.01mmol)转化为标题化合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{38}H_{44}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:787.3;实测值:787.2。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ 7.81(s,2H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),5.59(s,4H),4.29(dtd,J=9.4,6.2,3.0Hz,2H),4.16(s,4H),4.05(s,6H),3.21(dd,J=12.8,3.0Hz,2H),3.00(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。

[2508] 实施例30:6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶)

[2509] 

[2510] 在0℃下,向中间体18(1当量)和乙二胺(2.5当量)的搅拌的溶液中一次性添加NBS(2.5当量)。使反应缓慢升温至室温。在室温下18小时后,通过LCMS观察到完全转化。然后将反应混合物用5:1的DMF/$H_2O$稀释至总体积为4.5mL,并通过反相HPLC纯化,以在冻干后得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶),其为双TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.25(s,1H),7.51(dd,J=7.6,1.3Hz,1H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.13(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),5.70(s,2H),4.19(s,3H),4.03(s,4H),2.11(s,3H).LCMS实测值661.276。

[2511] 实施例31:(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)萘-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2512] 

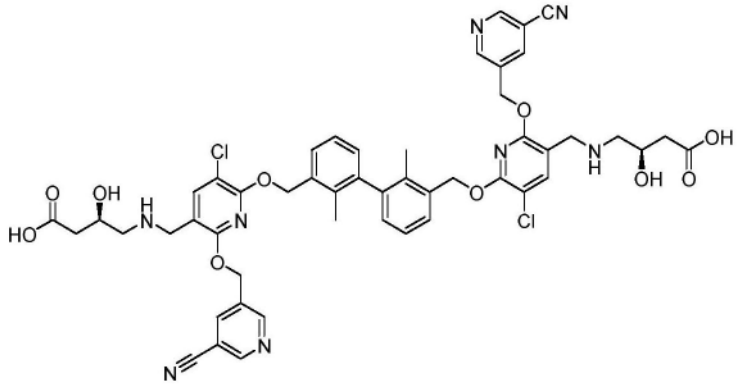
[2513] 向小瓶中装入6-溴代-2-萘甲醛(500mg,2.12mmol,1当量),双(频哪醇合)二硼(648mg,2.55mmol,1.2当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(87mg,0.1mmol)5mol%)和KOAc(420mg,4.24mmol,2当量)。将小瓶密封并用注射器添加干燥二噁烷。然后将混合物用氩气鼓泡10分钟进行脱气。然后将容器加热至100℃,保持2小时。将反应用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤。滤饼并乙酸乙酯萃取(3x 3mL)。将滤液真空浓缩。粗物质用硅胶色谱法纯化(Hex/EtOAc,100:0-0:100),得到6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-萘甲醛。

[2514] 向小瓶中装入中间体19(1当量),6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2-萘甲醛(1.5当量),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(5mol%)和$K_2CO_3$(2当量)。将小瓶密封后,通过注射器加入干燥的二噁烷(2mL)和水(0.4mL)。然后将混合物用氩气鼓泡10分钟进行脱气。然后将容器加热至100℃,保持2小时。将反应用乙酸乙酯稀释并通过硅藻土过滤。滤饼并乙酸乙酯萃取(3x 3mL)。将滤液真空浓缩。粗物质用硅胶色谱法纯化(Hex/EtOAc,100:0-0:100),得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(6-甲酰基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[2515] 将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(6-甲酰基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(1当量)悬浮于DMF(0.025M)中,向其中加入(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(6当量),然后加入三乙胺(6当量),然后将反应在室温下搅拌90分钟。向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(6当量),并再将反应搅拌4小时。此时,TFA缓慢滴加至反应中,直到溶液澄清为止。将反应混合物用DMF稀释至总体积4.5mL,并通过反相HPLC纯化,冻干后得到(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟基丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)萘-2-基)甲基)

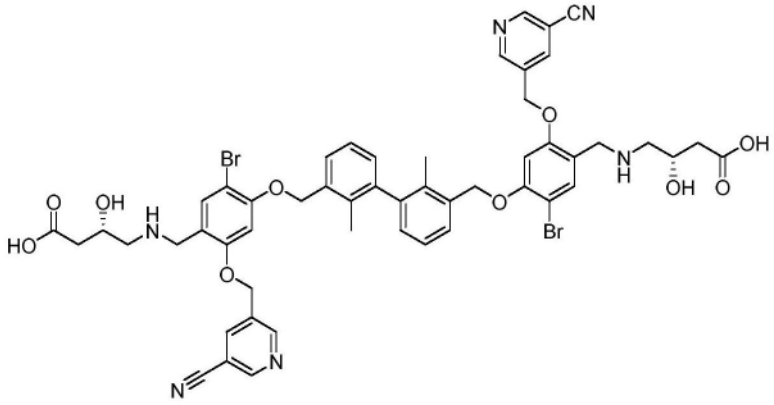
氨基)-3-羟基丁酸,其为双TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=1.9Hz,1H),8.38(s,1H),8.07(s,1H),8.03(d,J=8.6Hz,1H),8.00(d,J=8.6Hz,1H),7.89(s,1H),7.62(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.52(s,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.25(m,4H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),7.17-7.14(m,1H),7.09(s,1H),5.39(s,2H),5.33(s,2H),4.45(s,2H),4.34(dt,J=6.8,3.3Hz,OH),4.24(s,3H),3.27-3.16(m,2H),3.07(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),3.02-2.94(m,1H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.54-2.51(m,2H),2.19(s,3H),1.94(d,J=0.9Hz,4H).LCMS实测值843.231。

[2516] 实施例32:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2517] 

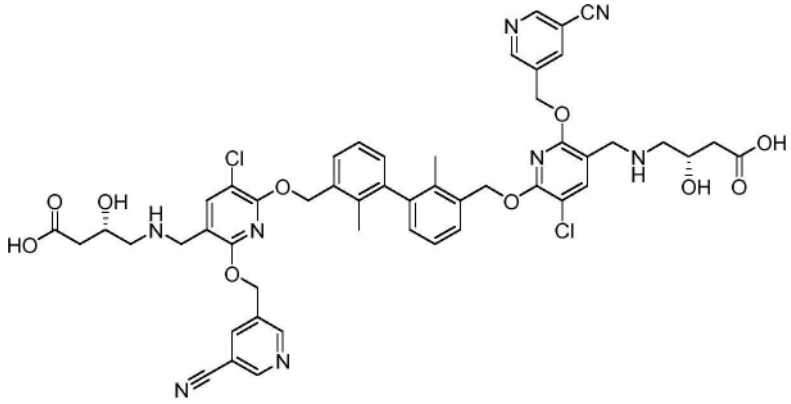
[2518] 在室温下向搅拌的、在DMF/AcOH 6:1混合物(0.02M)中的中间体20(1当量)和(S)-3-氨基丁酸(5当量)的混合物依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。4小时后,在室温下用DMF/$H_2O$(5:1)将反应混合物稀释至总体积4.5mL。将所得混合物通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化并冻干后得到标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(d,J=2.1Hz,1H),8.87(d,J=2.0Hz,1H),8.32(s,1H),7.90(s,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.11-7.06(m,1H),5.60(s,2H),5.49(d,J=4.1Hz,2H),4.31-4.21(m,3H),3.24(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.03(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.54(d,J=6.3Hz,2H),2.03(s,3H)。LCMS实测值991.141(M+1)。

[2519] 实施例33:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2520] 

[2521] 在室温下向搅拌的、在DMF/AcOH 6:1混合物(0.02M)中的中间体21(1当量)和(S)-3-氨基丁酸(5当量)的混合物依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。4小时后,在室温下用DMF/$H_2O$(5:1)将反应混合物稀释至总体积为4.5mL。将所得混合物通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化并冻干后得到标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.04(dd,J=5.1,2.0Hz,4H),8.58(s,4H),8.48(t,J=2.1Hz,2H),7.72(s,2H),7.53(d,J=7.4Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,2H),7.17(s,2H),7.12(d,J=7.3Hz,2H),5.39(s,4H),5.33(s,4H),4.15(s,6H),2.85(s,2H),2.44(d,J=5.3Hz,2H),2.37(dd,J=15.9,7.2Hz,2H),2.05(s,6H).LCMS实测值1077.1(M+1)。

[2522] 实施例34:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

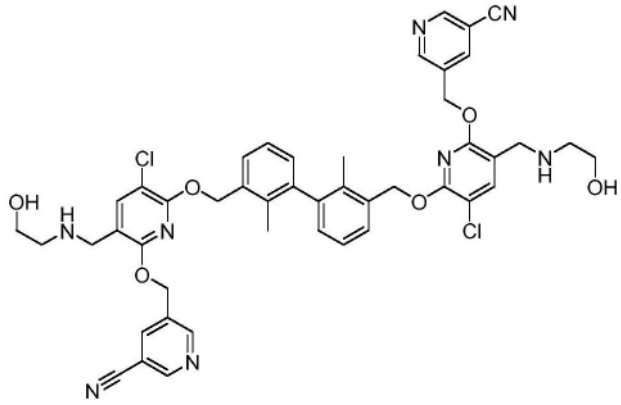
[2523] 

[2524] 在室温下向搅拌的、在DMF/AcOH 6:1混合物(0.02M)中的中间体20(1当量)和(S)-3-氨基丁酸(5当量)的混合物依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。4小时后,在室温下用DMF/$H_2O$(5:1)将反应混合物稀释至总体积为4.5mL。将所得反应混合物通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化并冻干后得到标题化合物,其为双-TFA盐。

[2525] $^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.88(d,J=2.0Hz,1H),8.34(t,J=2.1Hz,1H),7.91(s,1H),7.42-7.38(m,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.11-7.06(m,1H),5.61(t,J=2.3Hz,1H),5.52-5.48(m,1H),4.25(s,3H),3.25(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),

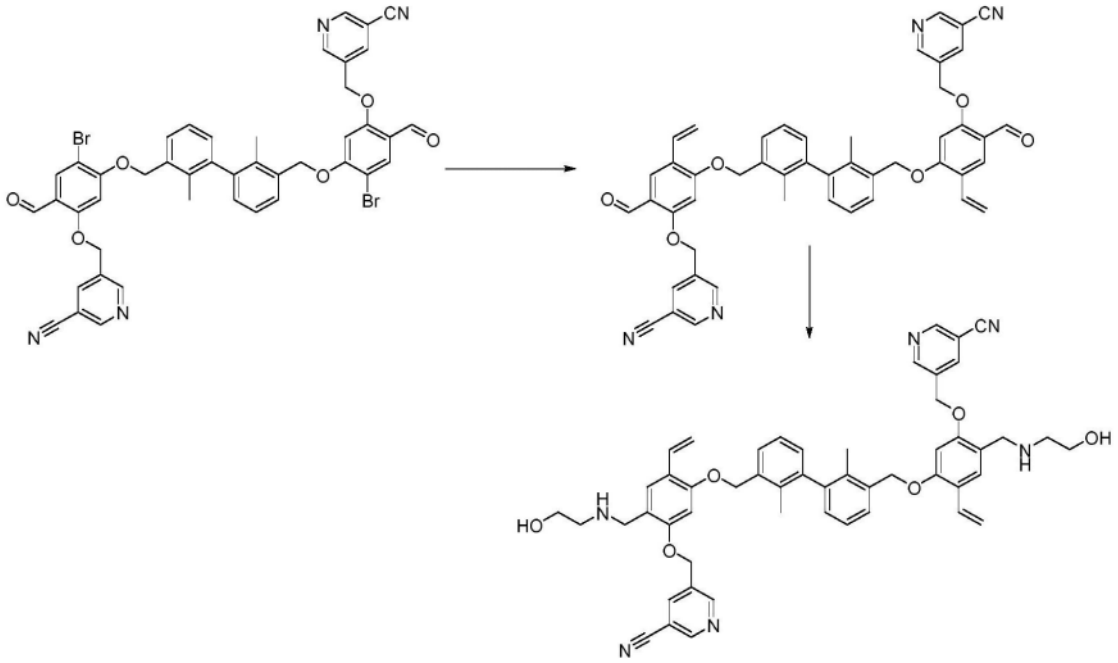
3.04(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.55(d,J＝6.3Hz,2H),2.04(s,3H).LCMS实测值991.178(M+1)。

[2526] 实施例35:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-6,2二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2527] 

[2528] 在室温下向搅拌的、在DMF/AcOH 6:1混合物(0.02M)中的中间体20(1当量)和乙醇胺(5当量)的混合物依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。4小时后,在室温下用DMF/$H_2O$(5:1)将反应混合物稀释至总体积为4.5mL。将所得反应混合物通过反相HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化并冻干后得到标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J＝2.1Hz,1H),8.88(d,J＝1.9Hz,1H),8.34(t,J＝2.1Hz,1H),7.91(s,1H),7.40(dd,J＝7.3,1.3Hz,1H),7.24(t,J＝7.6Hz,1H),7.13-7.05(m,1H),5.50(d,J＝3.8Hz,2H),4.25(s,2H),3.85-3.77(m,2H),3.20-3.13(m,2H),2.04(s,3H)。LCMS实测值875.120(M+1)。

[2529] 实施例36:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-乙烯基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-乙烯基-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

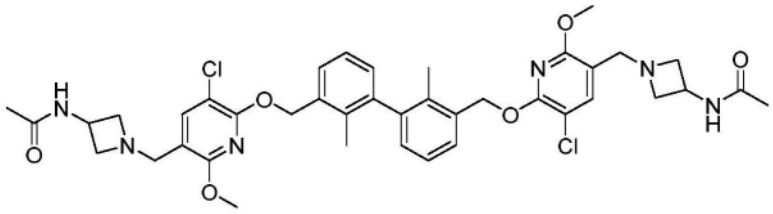
[2530] 

[2531] 在小瓶中装入中间体23(1当量),乙烯三氟硼酸钾(4.0当量),四(三苯基膦)钯(0)(10mol%)和$K_2CO_3$(3当量)。将小瓶密封后,通过注射器加入干燥的DMF(2mL)和水(0.2mL)。然后通过用氩气鼓泡10分钟使混合物脱气。然后将容器加热至100℃保持2小时。用乙酸乙酯稀释反应物,并通过硅藻土过滤。用乙酸乙酯(3×3mL)萃取滤饼。将滤液真空浓缩。粗物质无需进一步纯化即可使用。LCMS实测值767.076(M+1)。

[2532] 在室温下,向在DMF/AcOH(0.02M)的6:1混合物中的双醛(1当量)和乙醇胺(5当量)的搅拌的混合物中依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。在室温下4小时后,将反应混合物用DMF/$H_2O$(5:1)稀释至总体积为4.5mL。所得混合物通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后提供标题化合物,其为双-TFA盐。

[2533] $^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.04(t,J=1.9Hz,2H),8.56(s,2H),8.50(t,J=2.1Hz,1H),7.66(s,1H),7.31(t,J=7.5Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),7.05(s,1H),6.89(dd,J=17.7,11.2Hz,1H),5.69(dd,J=17.7,1.6Hz,1H),5.38(s,2H),5.27(s,2H),5.24-5.14(m,2H),4.16(s,2H),3.65(d,J=5.2Hz,2H),2.97(s,2H),2.55(t,J=5.5Hz,5H),2.02(s,3H)。LCMS实测值857.083(M+1)。

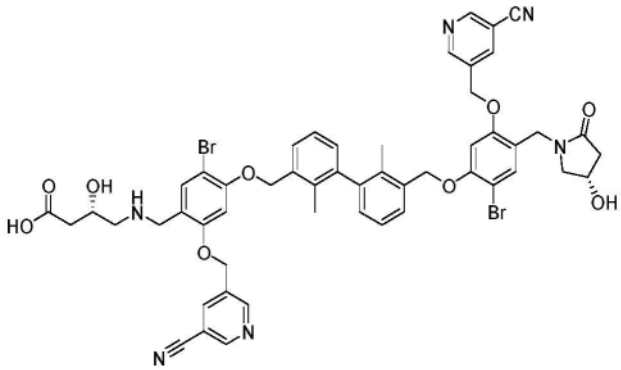
[2534] 实施例37:N,N'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-1,3-二基))二乙酰胺(或N,N'-(1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-3,1-二基))二乙酰胺)

[2535] 

[2536] 将中间体18(1当量)悬浮于DMF(0.025M)中,并向其中加入(3S)-4-氨基-3-羟基丁

酸(6当量),然后加入三乙胺(6当量),并将反应在室温下搅拌2 90分钟。向其中加入三乙酰氧基硼氢化钠(6当量),并再将反应搅拌4小时。此时,将TFA缓慢滴加到反应中,直到溶液变澄清为止。然后将反应混合物用DMF稀释至总体积为4.5mL的,通过反相HPLC纯化,冻干后得到N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-1,3-二基))二乙酰胺,其为双TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.83(s,1H),7.48(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.09(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),5.60(s,2H),4.53(d,J=9.8Hz,1H),4.41-4.33(m,4H),4.28-4.20(m,2H),4.06(s,3H),2.09(s,3H),1.99(s,3H)。LCMS实测值777.178(M+1)。

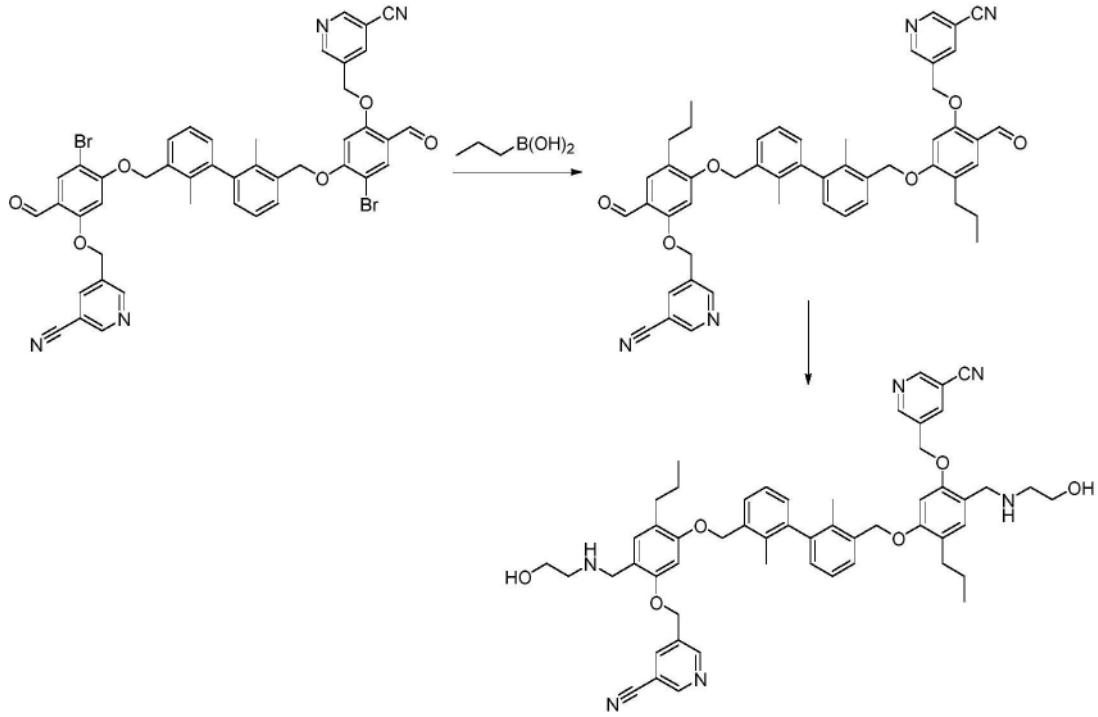
[2537] 实施例38:(S)-4-((5-溴代-4-((3'-((2-溴代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2538] 

[2539] 在室温下,向在DMF/AcOH(0.02M)的6:1混合物中的中间体23(1当量)和乙醇胺(5当量)的搅拌的混合物中依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。在室温下4小时后,将反应混合物用DMF/$H_2O$(5:1)稀释至总体积为4.5mL。所得混合物通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后提供标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.05-8.94(m,3H),8.55(s,1H),8.51-8.39(m,2H),7.70(s,1H),7.64-7.47(m,2H),7.39-7.24(m,2H),7.18-7.06(m,3H),5.31(t,J=19.1Hz,6H),4.39(d,J=15.0Hz,1H),4.25(d,J=15.4Hz,1H),4.13(dq,J=10.7,6.5Hz,2H),4.03(s,1H),3.01(d,J=1.8Hz,1H),2.98(s,1H),2.83(s,1H),2.48-2.30(m,2H),2.02(d,J=11.1Hz,7H)。LCMS实测值1059.0(M+1)。

[2540] 实施例39:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-丙基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-4-丙基-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

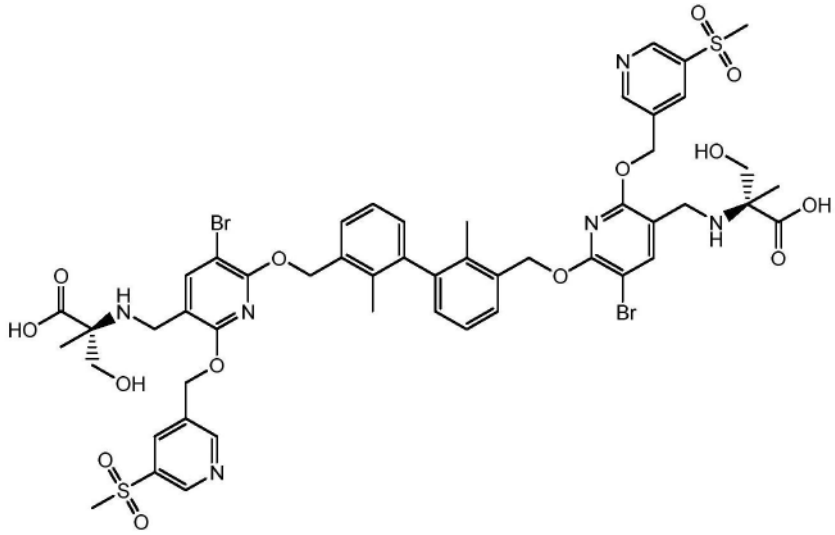
[2541]



[2542] 在小瓶中装入中间体23(1当量),正丙基硼酸(10.0当量),SPhos Pd G3(10mol%)和$K_3PO_4$(6当量)。将小瓶密封后,通过注射器加入干燥的甲苯(2mL)和水(0.2mL)。然后通过用氩气鼓泡10分钟使混合物脱气。然后将容器加热到100℃,保持1小时。用乙酸乙酯稀释反应,并通过硅藻土过滤。用乙酸乙酯(3×3mL)萃取滤饼。将滤液真空浓缩。粗物质无需进一步纯化即可使用

[2543] 在室温下,向在DMF/AcOH(0.02M)的6:1混合物中的双醛(1当量)和乙醇胺(5当量)的搅拌的混合物中依次加入氰基硼氢化钠(9当量)和三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)。在室温下4小时后,将反应混合物用DMF/$H_2O$(5:1)稀释至总体积为4.5mL。所得混合物通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后提供标题化合物,其为双-TFA盐。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.04(t,J=1.6Hz,2H),8.49(t,J=2.1Hz,3H),7.50-7.45(m,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.23(s,1H),7.13-7.09(m,1H),7.02(d,J=2.8Hz,1H),5.34(d,J=3.0Hz,2H),5.22(d,J=4.1Hz,2H),4.12(s,2H),3.64(t,J=5.4Hz,3H),3.00-2.89(m,2H),2.03(s,3H),1.51(q,J=7.5Hz,2H),0.90-0.81(m,4H)。LCMS实测值889.059(M+1)。

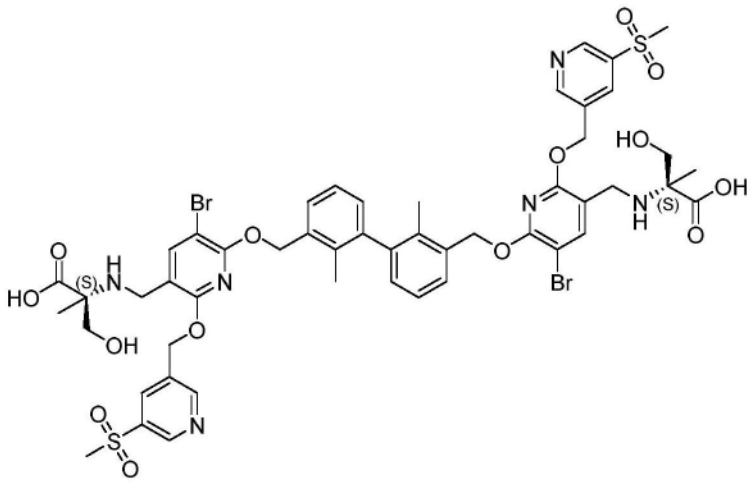
[2544] 实施例40(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2545] 

[2546] 步骤-1:在氩气下向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)(20mg,0.031mmol),(5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲醇(14.6mg,0.078mmol),PPh3(20.4mg,0.078mmol)在THF(2mL)的混合物中一次性加入DIAD(15.8mg,0.078mmol),并在室温搅拌3小时。将溶剂浓缩并通过柱色谱法纯化,得到产物6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:980.8,实测值:980.7。

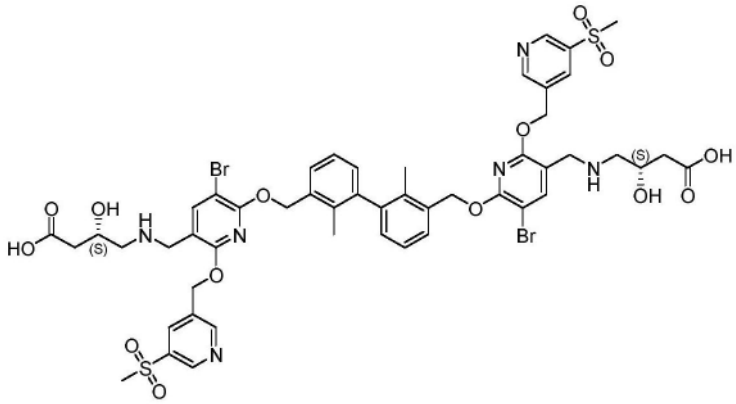
[2547] 步骤-2:将NaOH(4.08mg,0.1mmol),(R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸(12.1mg,0.102mmol)的细粉放入8mL的小瓶中,加入乙醇(1mL),用氩气冲洗并超声处理10分钟。向充分搅拌的混合物中立即加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛)(10mg,0.01mmol)的DCM(0.25mL)溶液并在室温搅拌1小时。向反应混合物中添加$NaBH(OAc)_3$(21.6mg,0.102mmol),之后立即添加AcOH(20uL),超声处理以充分混合并在室温下搅拌过夜。浓缩溶剂,并通过反相HPLC纯化,得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.04(dd,J=4.7,2.0Hz,4H),8.53(t,J=2.1Hz,2H),8.06(s,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.04(m,2H),5.64(t,J=3.1Hz,4H),5.52(d,J=2.1Hz,4H),4.27(s,4H),4.04(d,J=12.1Hz,2H),3.83(d,J=12.1Hz,2H),3.20(s,6H),2.04(s,6H),1.56(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1185.1,实测值:1187.3。

[2548] 实施例41:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2549] 

[2550] 按照实施例10中所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.04(dd,J=4.7,2.0Hz,4H),8.53(t,J=2.1Hz,2H),8.06(s,2H),7.42(d,J=7.8Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.04(m,2H),5.64(t,J=3.1Hz,4H),5.52(d,J=2.1Hz,4H),4.27(s,4H),4.04(d,J=12.1Hz,2H),3.83(d,J=12.1Hz,2H),3.20(s,6H),2.04(s,6H),1.56(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1185.1,实测值:1187.3。

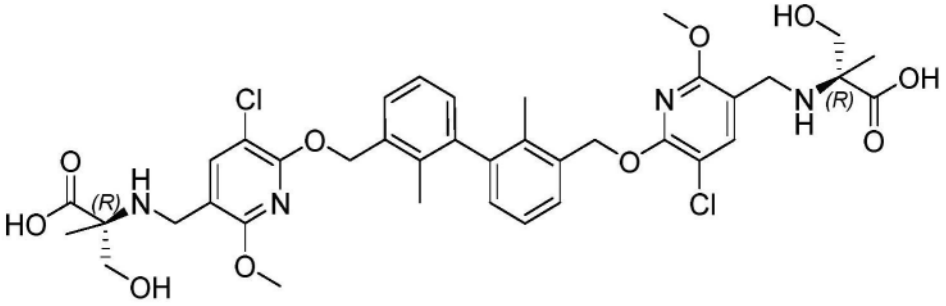
[2551] 实施例42:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2552] 

[2553] 按照实施例40所示的方法合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.33(s,2H),9.05(dd,J=6.1,2.0Hz,4H),8.67(s,4H),8.47(d,J=2.3Hz,2H),8.12(s,2H),7.42(d,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.58(d,J=22.6Hz,6H),5.47(d,J=4.2Hz,4H),4.12(s,8H),3.94(s,2H),3.15(s,2H),3.04(s,2H),2.88(s,2H),2.47-2.25(m,6H),1.99(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1185.1,实测值:1187.3。

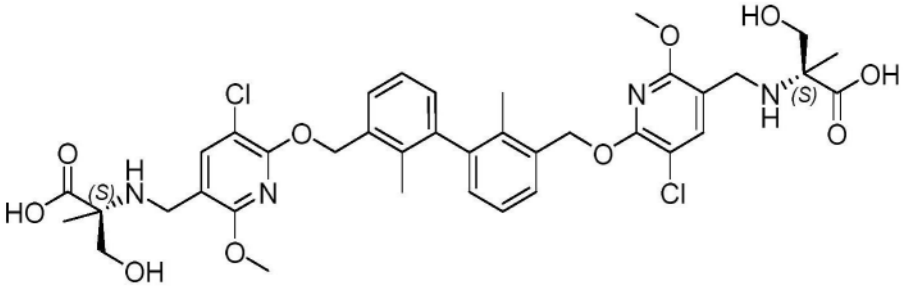
[2554] 实施例43:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2555] 

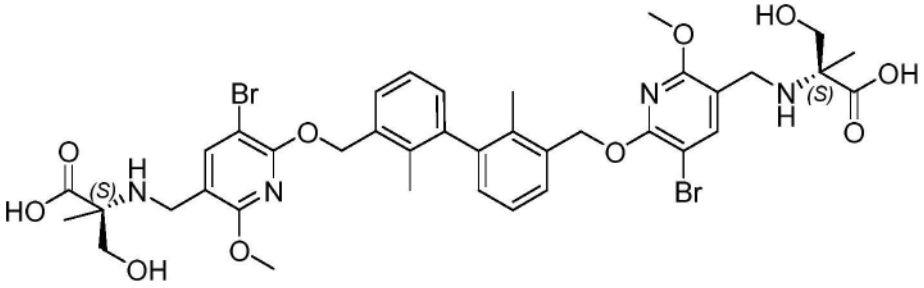
[2556] 按照实施例40所示的方法合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.83(s,2H),7.51-7.42(m,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.26-4.13(m,4H),4.04(d,J=2.2Hz,7H),4.03-3.95(m,2H),3.83(d,J=12.1Hz,2H),2.08(s,6H),1.58(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^{+}$:787.2,实测值:788.3。

[2557] 实施例44:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2558] 

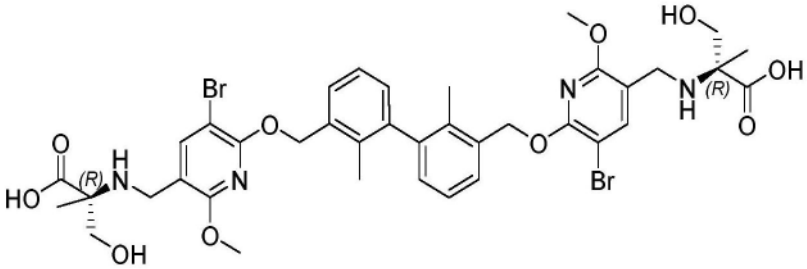
[2559] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.83(s,2H),7.47(dd,J=7.9,1.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.24-4.10(m,4H),4.02(d,J=14.9Hz,8H),3.81(d,J=12.1Hz,2H),2.08(s,5H),1.56(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^{+}$:787.2,实测值:788.0。

[2560] 实施例45:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[2561] 

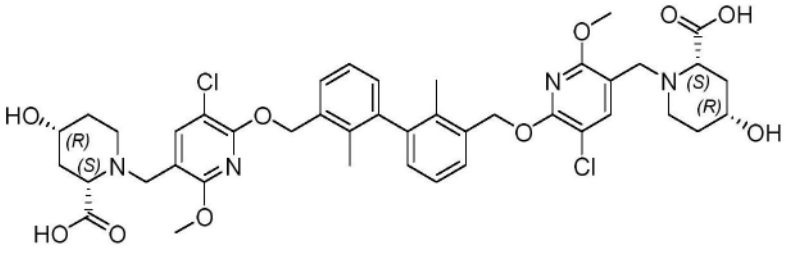
[2562] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:875.1,实测值:877.1。

[2563] 实施例46:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[2564] 

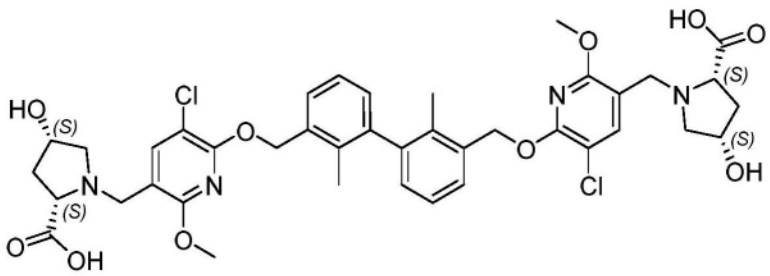
[2565] 按照实施例40所示的方法合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:875.1,实测值:877.1。

[2566] 实施例47:(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基哌啶-2-羧酸)(或(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基哌啶-2-羧酸))

[2567] 

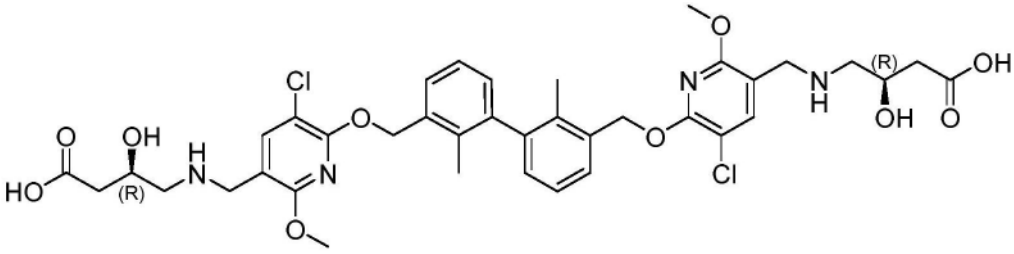
[2568] 按照一般还原胺化方法H合成(2S,2'S,4R,4'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基哌啶-2-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.97(s,1H),7.85(s,2H),7.48(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),5.60(s,4H),4.52-4.21(m,4H),4.02(s,6H),3.93-3.39(m,4H),3.22-3.04(m,2H),2.98(s,2H),2.85(d,J=0.7Hz,2H),2.46(d,J=13.5Hz,2H),2.09(s,8H),1.88-1.15(m,5H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:839.3,实测值:839.5。

[2569] 实施例48:(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基吡咯烷-2-羧酸)(或(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基吡咯烷-2-羧酸))

[2570] 

[2571] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4-羟基吡咯烷-2-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.87(s,2H),7.52-7.43(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.56-4.25(m,8H),4.06(s,6H),3.56(d,J=11.7Hz,2H),3.35(dd,J=11.8,3.8Hz,2H),2.71(ddd,J=13.9,10.9,4.7Hz,2H),2.28-2.18(m,2H),2.09(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:811.2,实测值:812.2。

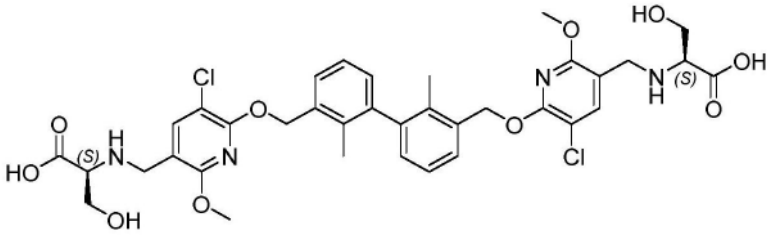
[2572] 实施例49:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2573] 

[2574] 按照实施例40所示的方法合成(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.34(s,2H),8.62(s,4H),7.95(s,2H),7.46(d,J=7.6Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.2Hz,2H),5.56(s,4H),4.14(s,2H),4.03(s,4H),3.94(s,6H),3.01(s,2H),2.86(s,2H),2.47-2.28(m,4H),2.02(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:787.3,实测值:787.2。

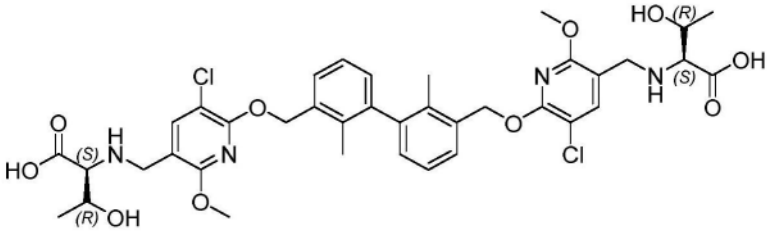
[2575] 实施例50:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-

羟基丙酸))

[2576] 

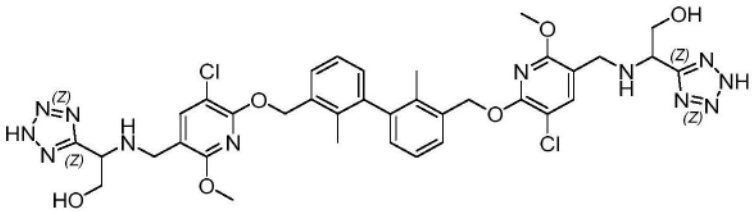
[2577] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.90(s,2H),7.46(d,J=7.6Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.55(s,4H),4.00(s,4H),3.90(s,6H),3.79(s,4H),3.72(d,J=19.1Hz,2H),2.01(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:759.3,实测值:759.2。

[2578] 实施例51:(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2579] 

[2580] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S,3R,3'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.92(s,2H),7.46(d,J=7.6Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.55(d,J=2.2Hz,4H),3.98(d,J=14.1Hz,6H),3.90(s,6H),3.42(s,2H),2.01(s,6H),1.17(d,J=6.3Hz,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:787.2,实测值:787.2。

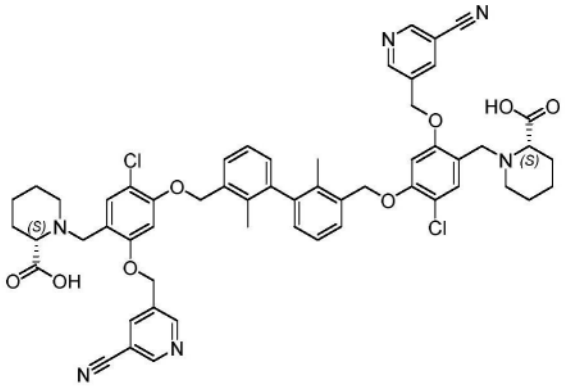
[2581] 实施例52:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇))

[2582] 

[2583] 按照实施例40所示的方法合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二

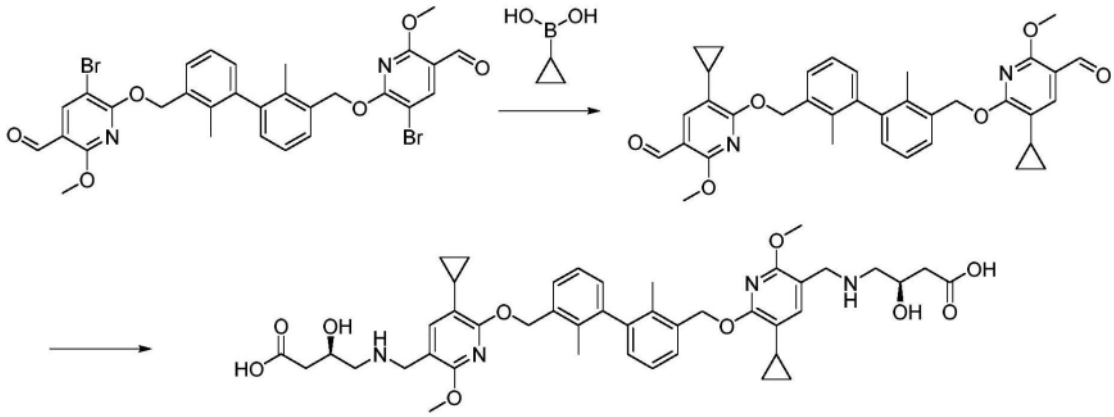
基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-(2H-四唑-5-基)乙-1-醇)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.74(s,2H),7.45(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.57(s,4H),4.85(s,2H),4.24(d,J=4.0Hz,4H),4.10(d,J=5.8Hz,4H),3.96(s,6H),2.07(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:807.3,实测值:807.2。

[2584] 实施例53:(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(哌啶-2-羧酸)

[2585] 

[2586] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(哌啶-2-羧酸)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1009.3,实测值:1009.6。

[2587] 实施例54:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

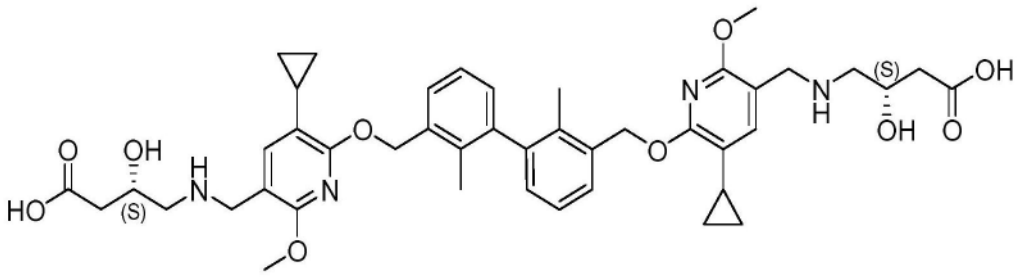
[2588] 

[2589] 步骤-1:在氮气氛下向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)(100mg,0.15mmol),环丙基硼酸(51.4mg,0.59mmol),磷酸钾(140.4mg,1.04mmol)和三环己基膦(33.5mg,0.12mmol)在甲苯(5mL)和水(0.25mL)中的混合物加入乙酸钯(6.4mg,0.06mmol)。将该混合物加热至100℃保持3小时,然后冷却至室温。加入水(10mL),并将混合物用EtOAc(2×15mL)萃取,将合并的有机物

用盐水(10mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。通过柱色谱法纯化(10%EtOAc的己烷溶液),得到所需的化合物6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.18(s,2H),7.65(d,J=0.7Hz,2H),7.49(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.32-7.21(m,2H),7.14(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.57(s,4H),4.04(s,6H),2.11(s,6H),1.95(ttd,J=8.4,5.3,0.7Hz,2H),0.92-0.80(m,4H),0.67-0.53(m,4H)。

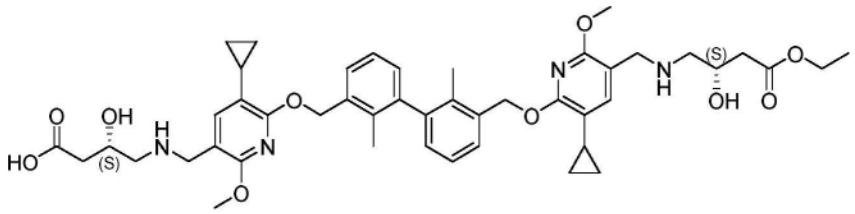
[2590] 步骤-2:按照实施例40所示的方法合成(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.47(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),7.32(s,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.55(s,4H),4.27(dq,J=9.7,3.3Hz,2H),4.12(s,4H),4.01(s,7H),3.16(dd,J=12.8,3.0Hz,2H),2.95(dd,J=12.8,9.8Hz,2H),2.53(d,J=6.3Hz,4H),2.10(s,6H),1.97(td,J=8.5,4.3Hz,2H),0.95-0.79(m,4H),0.69-0.51(m,4H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:799.4,实测值:799.2。

[2591] 实施例55:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2592] 

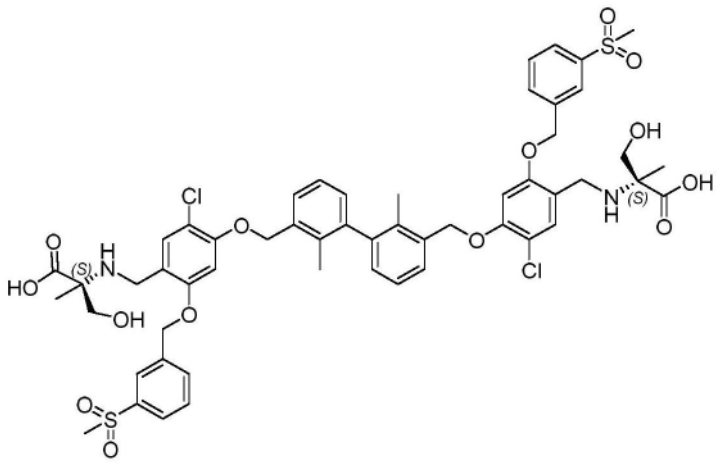
[2593] 按照实施例40所示的方法合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.32(s,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.55(s,4H),4.27(dq,J=9.7,3.3Hz,2H),4.12(s,4H),4.01(s,6H),3.33(d,J=9.6Hz,2H),3.16(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),2.95(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.53(d,J=6.4Hz,4H),2.10(s,6H),1.97(tq,J=10.4,5.1Hz,2H),0.87(dt,J=8.6,3.1Hz,4H),0.75-0.45(m,4H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:799.4,实测值:799.2。

[2594] 实施例56:(S)-4-(((5-环丙基-6-((3'-(((3-环丙基-5-((((S)-4-乙氧基-2-羟基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2595] 

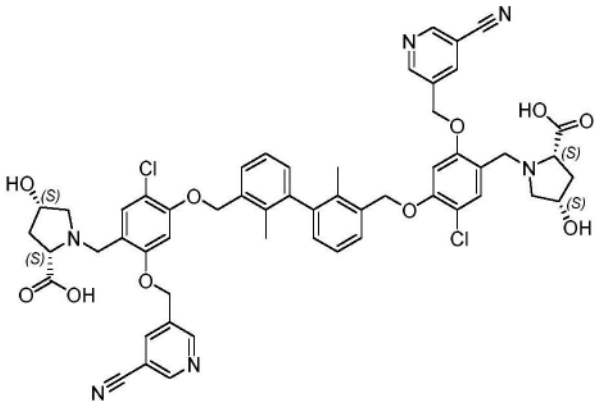
[2596] 从实施例55中分离作为副产物的(S)-4-(((5-环丙基-6-((3'-(((3-环丙基-5-((((S)-4-乙氧基-2-羟基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.47(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.32(s,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.55(s,4H),4.28(dp,J=9.6,2.8Hz,2H),4.14(d,J=9.7Hz,6H),4.01(s,6H),3.15(ddd,J=12.9,10.0,3.0Hz,2H),2.96(dd,J=12.8,9.8Hz,2H),2.54(t,J=6.2Hz,4H),2.10(s,6H),1.97(ddt,J=12.6,9.5,4.7Hz,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H),0.95-0.76(m,4H),0.67-0.53(m,4H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:827.4,实测值:827.2。

[2597] 实施例-57:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3-(甲磺酰基)苄基)氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[2598] 

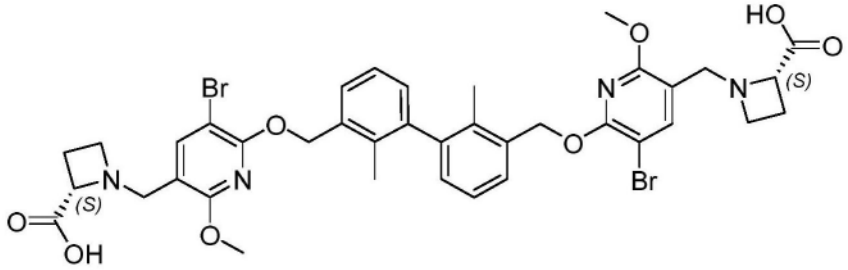
[2599] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3-(甲磺酰基)苄基)氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.14(s,2H),7.93(dd,J=18.1,7.8Hz,4H),7.67(t,J=7.7Hz,2H),7.52(s,2H),7.44(d,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.7Hz,2H),7.10(d,J=7.5Hz,2H),7.03(s,2H),5.33(d,J=27.2Hz,8H),4.34-4.17(m,4H),3.98(d,J=12.0Hz,2H),3.79(d,J=12.1Hz,2H),3.14(s,6H),3.02(s,2H),2.06(s,6H),1.48(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1093.3,实测值:1093.2。

[2600] 实施例58:(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(4-羟基吡咯烷-2-羧酸)

[2601] 

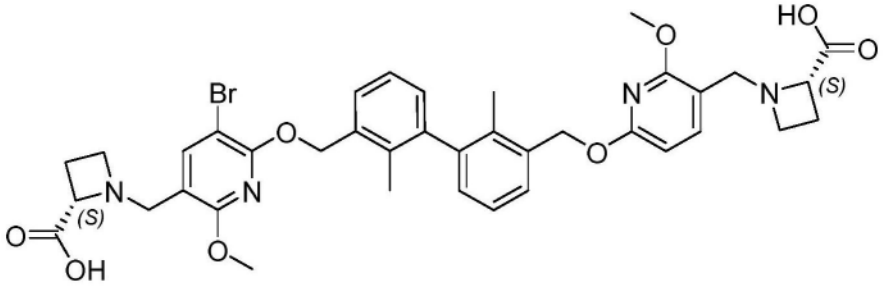
[2602] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S,4S,4'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(4-羟基吡咯烷-2-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.98-8.85(m,4H),8.31(s,2H),7.53(d,J=7.6Hz,2H),7.47(s,2H),7.33(t,J=7.6Hz,3H),7.18(d,J=7.5Hz,3H),6.97(d,J=6.2Hz,2H),5.45-5.12(m,10H),4.44(d,J=12.3Hz,4H),4.32(td,J=8.6,7.4,4.3Hz,4H),3.57-3.14(m,4H),2.57(d,J=10.7Hz,0H),2.25(d,J=14.2Hz,2H),2.05(d,J=7.8Hz,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:1013.3,实测值:1013.4。

[2603] 实施例59:(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-羧酸)(或(2S,2'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-羧酸))

[2604] 

[2605] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-羧酸)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:841.6,实测值:841.2。

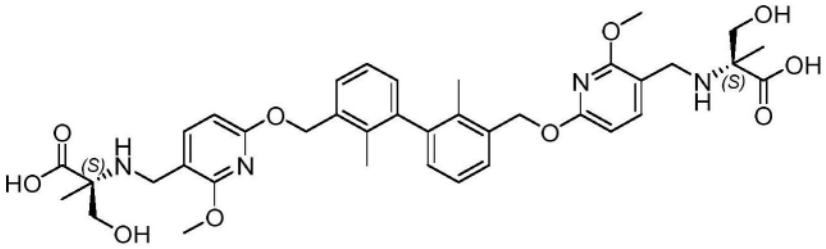
[2606] 实施例60:(S)-1-((6-((3'-(((3-溴代-5-(((S)-2-羧基氮杂环丁烷-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸

[2607] 

[2608] 分离为实施例59的副产物的(S)-1-((6-((3'-(((3-溴代-5-(((S)-2-羧基氮杂环

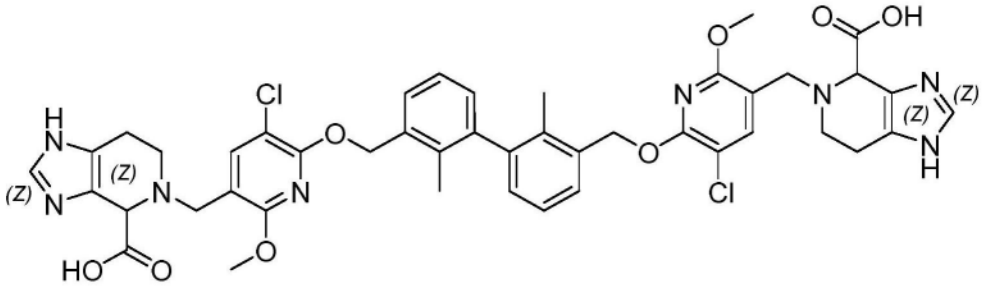
丁烷-1-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-羧酸。LC/MS计算值(M+H)$^+$:761.2,实测值:760.1。

[2609] 实施例61:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[2610] 

[2611] 按照实施例40所示的方法合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.72(d,J=8.1Hz,2H),7.43(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.04(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.47(d,J=8.1Hz,2H),5.49(s,4H),4.31-4.09(m,4H),4.02(s,8H),3.91-3.70(m,2H),2.84(s,1H),2.06(d,J=1.7Hz,6H),1.59(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:719.3,实测值:719.0。

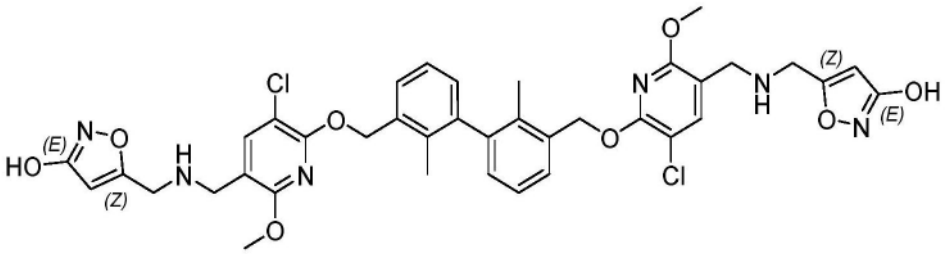
[2612] 实施例62:5,5'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸)(或5,5'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸))

[2613] 

[2614] 按照实施例40所示的方法合成5,5'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.78(s,2H),7.86(s,2H),7.54-7.38(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.56(s,4H),4.68(s,2H),4.03(d,J=2.3Hz,4H),3.96(s,6H),3.46(ddd,J=13.7,9.1,5.3Hz,2H),3.29(s,10H),2.96(dt,J=15.6,6.8Hz,2H),2.87-2.70(m,2H),2.09(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^+$:883.4,实测值:883.3。

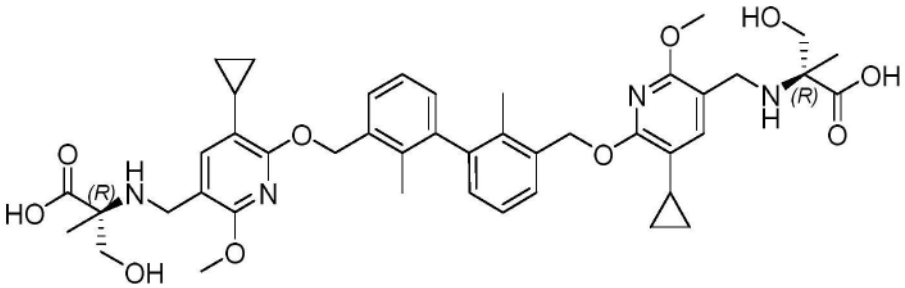
[2615] 实施例63:5,5'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双

(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(异噁唑-3-醇)(或5,5'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(异噁唑-3-醇))

[2616] 

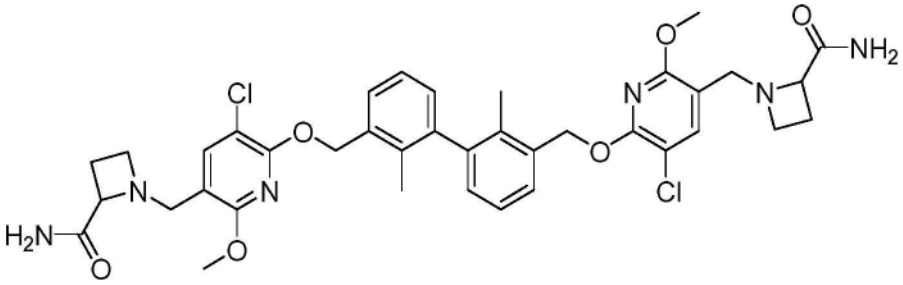
[2617] 按照实施例40所示的方法合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(异噁唑-3-醇)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.78(s,2H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),6.18(s,2H),5.59(s,4H),4.35(s,4H),4.17(s,4H),4.04(s,6H),2.08(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^{+}$:777.2,实测值:779.9。

[2618] 实施例64:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2619] 

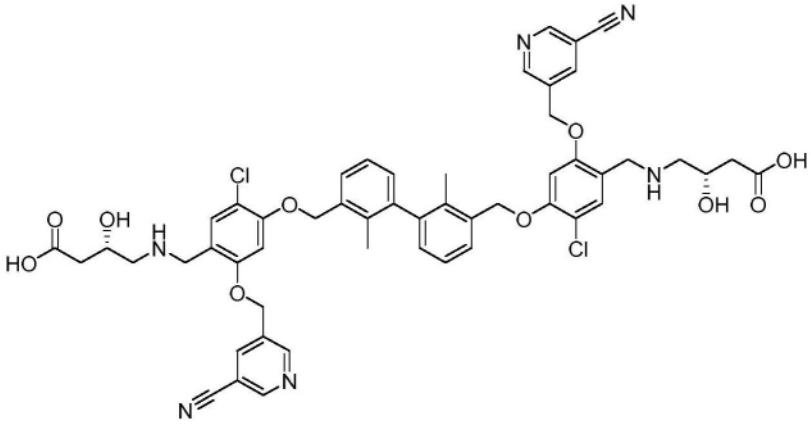
[2620] 按照实施例40所示的方法合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-环丙基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)。LC/MS计算值(M+H)$^{+}$:799.4,实测值:799.2。

[2621] 实施例65:1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-甲酰胺)(或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-甲酰胺))

[2622] 

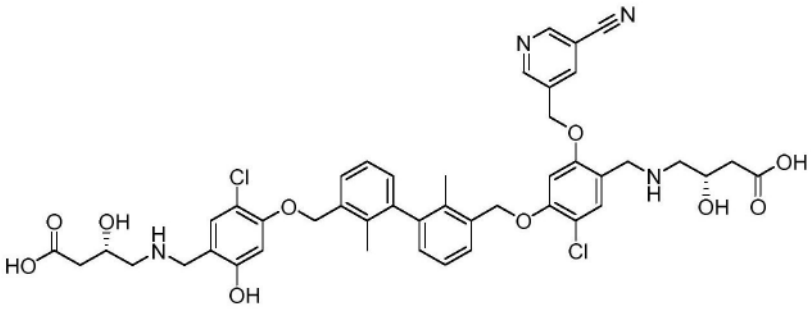
[2623] 按照还原胺化方法H合成1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-2-甲酰胺)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.78(s,2H),7.46(dd,J=7.4,1.1Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.57(s,4H),5.07(t,J=9.4Hz,2H),4.39-4.20(m,4H),4.15(q,J=9.6Hz,2H),4.04(s,6H),3.97(td,J=9.6,3.8Hz,2H),2.80-2.63(m,2H),2.50(dq,J=11.5,9.5Hz,2H),2.08(s,6H)。LC/MS计算值(M+H)$^{+}$:749.3,实测值:749.2。

[2624] 实施例66:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸).

[2625] 

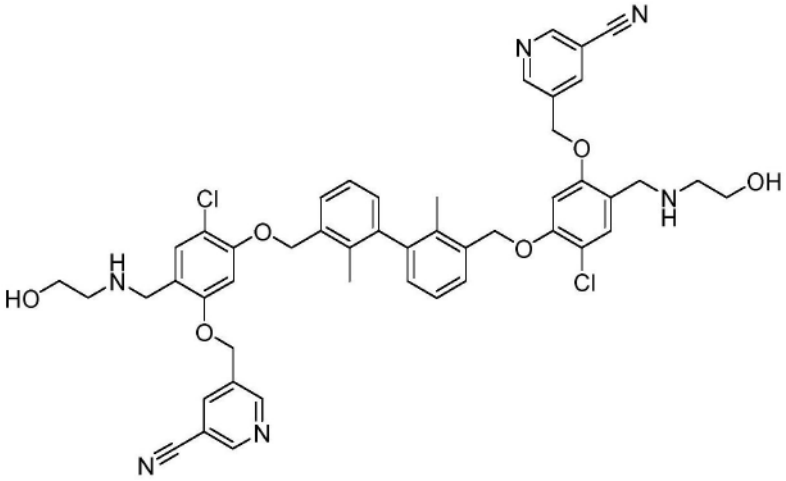
[2626] 使用氰基硼氢化钠作为还原剂,按照还原胺化方法C,由中间体12制备标题化合物。通过制备型HPLC纯化(5-95%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸缓冲液)$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(dd,J=16.2,2.0Hz,4H),8.39(t,J=2.0Hz,2H),7.56-7.42(m,4H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.16-7.05(m,4H),5.38(s,4H),5.31(s,4H),4.30-4.15(m,6H),3.20(dd,J=12.8,3.1Hz,2H),3.03-2.92(m,2H),2.52(d,J=6.3Hz,4H),2.08(s,6H)。LCMS-ESI$^{+}$(m/z):$C_{52}H_{50}Cl_2N_6O_{10}$[M+H]$^{+}$计算值:989.3;实测值:989.3。

[2627] 实施例67:(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-羟基苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2628] 

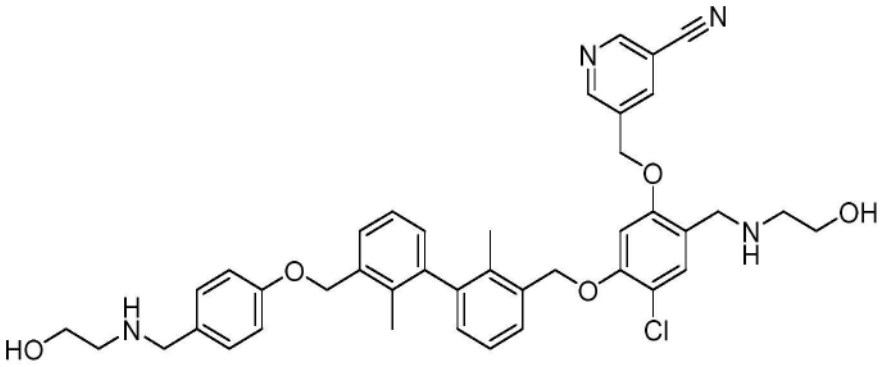
[2629] 标题化合物作为实施例66的副产物分离。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J＝12.8,2.0Hz,2H),8.4(s,1H),7.51(s,1H),7.47(dt,J＝7.7,1.7Hz,2H),7.37(s,1H),7.27(td,J＝7.6,3.2Hz,2H),7.16-7.05(m,3H),6.76(s,1H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),5.20(s,2H),4.34-4.06(m,6H),3.19(ddd,J＝12.7,4.7,3.0Hz,2H),2.97(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.52(dd,J＝6.4,4.1Hz,4H),2.08(d,J＝8.8Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{45}H_{46}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:873.3;实测值:873.4。

[2630] 实施例68:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2631] 

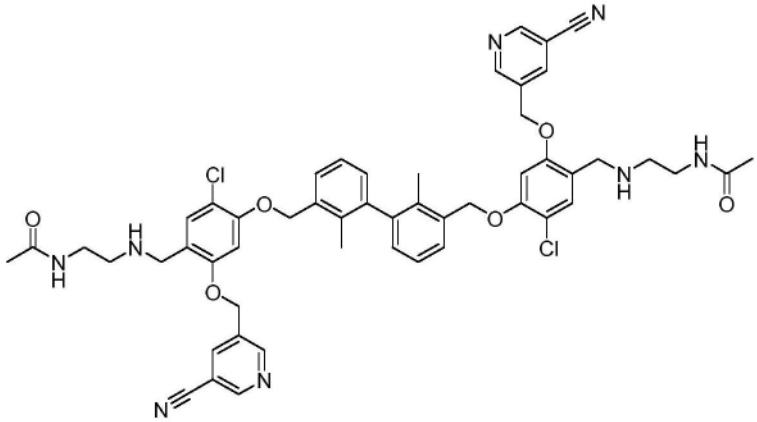
[2632] 使用氰基硼氢化钠作为还原剂,按照还原胺化方法C,由中间体12制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.93(dd,J＝8.3,2.0Hz,4H),8.30(s,2H),8.17(s,4H),7.52(dd,J＝7.6,1.4Hz,2H),7.47(s,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,2H),7.18(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),6.95(s,2H),5.29(s,8H),4.19(s,4H),3.76-3.65(m,4H),3.08(s,4H),2.06(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{46}Cl_2N_6O_6$[M+H]$^+$计算值:873.3;实测值:873.4。

[2633] 实施例69:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[2634] 

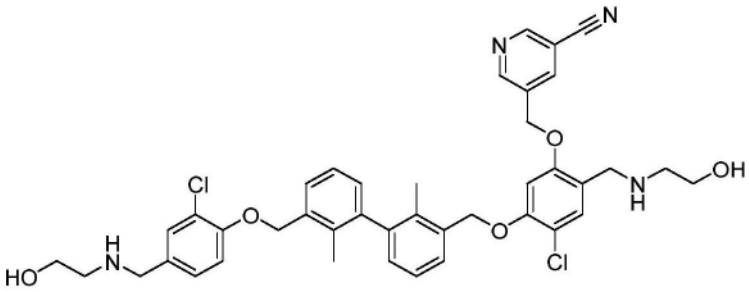
[2635] 使用还原胺化方法C由中间体26制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ9.00(d,J＝7.7Hz,2H),8.31(s,1H),7.57-7.39(m,5H),7.31(td,J＝7.6,5.0Hz,2H),7.15(ddd,J＝7.7,6.3,1.4Hz,2H),7.12-7.05(m,2H),6.96(s,1H),5.30(d,J＝4.6Hz,4H),5.18(s,2H),4.28-4.10(m,4H),3.82-3.67(m,4H),3.09(d,J＝6.7Hz,2H),2.64(t,J＝5.6Hz,2H),2.06(s,3H),2.03(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{41}H_{43}ClN_4O_5$[M+H]$^+$计算值:707.3;实测值:707.2。

[2636] 实施例70:N,N'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二乙酰胺

[2637] 

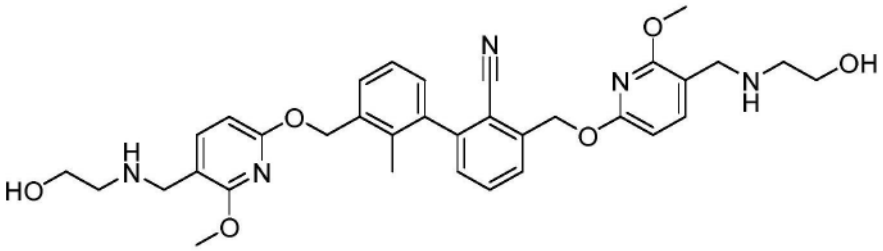
[2638] 使用氰基硼氢化钠作为唯一的还原剂,按照还原胺化方法C,由中间体12制备标题化合物。$^1$H NMR 1H NMR(400MHz,乙腈-d3)δ8.94(dd,J＝15.8,2.0Hz,4H),8.59(s,2H),8.33(t,J＝2.1Hz,2H),7.51(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),7.45(s,2H),7.32(t,J＝7.6Hz,4H),7.17(dd,J＝7.6,1.4Hz,2H),6.94(s,2H),5.30(d,J＝7.5Hz,8H),4.15(s,4H),3.34(d,J＝5.4Hz,4H),3.10(s,4H),2.06(s,6H),1.85(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{52}H_{52}Cl_2N_8O_6$[M+H]$^+$计算值:955.3;实测值:955.4。

[2639] 实施例71:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)烟腈

[2640] 

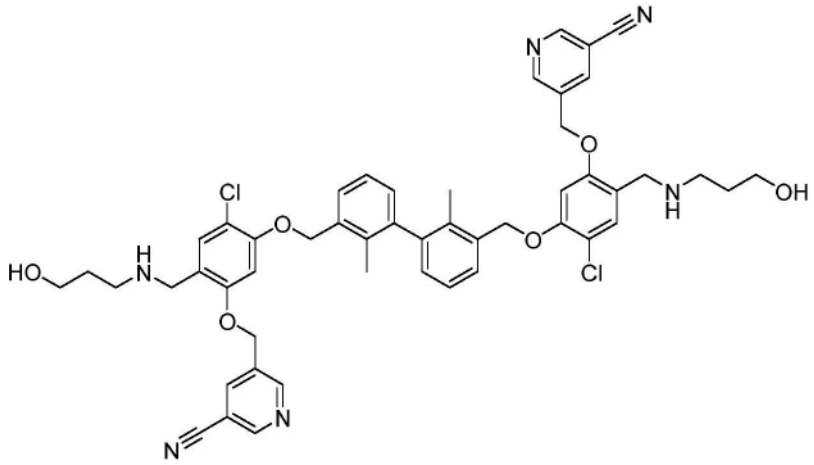
[2641] 按照实施例69中描述的方法使用3-氯代-4-羟基苯甲醛制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.95(s,1H),8.3(s,1H),8.03(s,1H),7.59(d,J＝2.2Hz,1H),7.53(dt,J＝7.6,1.8Hz,2H),7.48-7.41(m,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,2H),7.27(d,J＝8.5Hz,1H),7.17(d,J＝7.6Hz,2H),6.95(s,1H),5.29(d,J＝11.4Hz,6H),4.18(d,J＝14.1Hz,4H),3.75(dt,J＝22.9,5.1Hz,4H),3.10(d,J＝12.9Hz,4H),2.07(d,J＝7.7Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{41}H_{42}Cl_2N_4O_5$[M+H]$^+$计算值:741.3;实测值:741.2。

[2642] 实施例72:3,3'-双(((5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-2-甲腈

[2643] 

[2644] 按照一般还原胺化方法E由中间体27制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.77-7.65(m,4H),7.57-7.50(m,1H),7.38(dd,J＝6.8,2.0Hz,1H),7.29(t,J＝7.6Hz,1H),7.17(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),6.52(dd,J＝21.1,8.0Hz,2H),5.66(d,J＝3.6Hz,2H),5.60-5.46(m,2H),4.16(d,J＝1.9Hz,4H),4.01(d,J＝5.6Hz,6H),3.83-3.70(m,6H),3.15-3.07(m,5H),3.02(t,J＝5.3Hz,2H),2.19(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{34}H_{39}N_5O_6$[M+H]$^+$计算值:614.3;实测值:614.3。

[2645] 实施例73:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((3-羟丙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((3-羟丙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

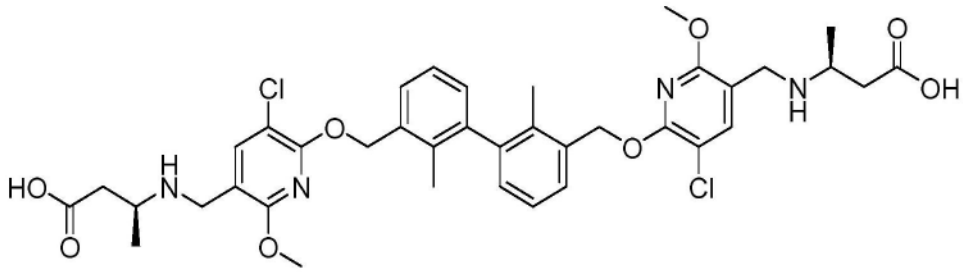
[2646] 

[2647] 将5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(中间体12,500mg,0.64mmol)溶于THF和甲醇(2:1)的12mL混合物中,然后缓慢加入硼氢化钠(48mg,0.001mol)。将反应混合物在室温搅拌10分钟,通过添加水淬灭,然后用EtOAc萃取。有机层经$Mg_2SO_4$干燥并减压蒸发,得到5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(羟基甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。

[2648] 在10分钟内向保持在0℃的5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(羟基甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(2.4mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液加入甲磺酰氯(4.8mmol)。将混合物温热至室温,并搅拌4小时。将反应混合物转移至分液漏斗中,并依次用水和二氯甲烷洗涤。有机相用硫酸钠干燥并蒸发,得到((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基)二甲磺酸酯。

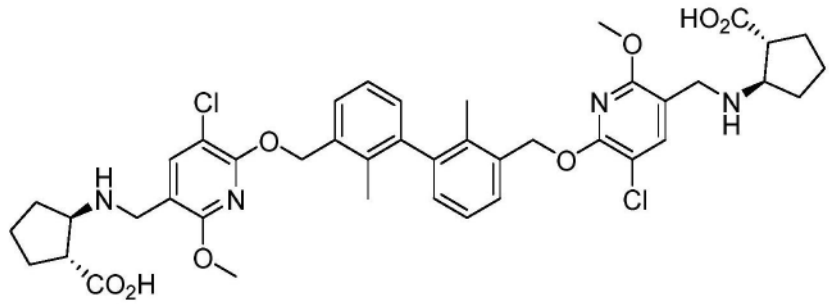
[2649] 在氩气气氛下,向((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基)二甲磺酸酯(752mg,1.36mmol)的DMF溶液中加入3-氨基丙-1-醇(1.6gr,5.4mmol),在室温下搅拌1小时。通过制备型HPLC(5-95%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸)进行纯化。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=10.8,2.1Hz,4H),8.42-8.30(m,2H),7.58-7.42(m,4H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.12(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=6.6Hz,2H),5.34(dd,J=31.2,3.2Hz,8H),4.20(s,2H),3.52-3.48(m,4H),3.15(t,J=7.0Hz,2H),3.05(t,J=7.2Hz,6H),2.86(d,J=0.7Hz,2H),2.07(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{50}H_{50}Cl_2N_6O_6$[M+H]$^+$计算值:901.3;实测值:901.4。

[2650] 实施例74:(3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸((3S,3'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸)

[2651] 

[2652] 在室温下,将三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)和氰基硼氢化钠(9当量)依次加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)和(S)-3-氨基丁酸(15当量)在N,N-二甲基甲酰胺(每mmol底物40mL)和乙酸(每mmol底物7mL)中的搅拌的混合物中。15分钟后,加入三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.20(d,J=13.4Hz,2H),4.14(d,J=13.3Hz,2H),4.06(s,6H),3.64(h,J=6.6Hz,2H),2.75(d,J=6.3,4H),2.08(s,6H),1.42(d,J=6.7Hz,6H);LRMS:755.2。

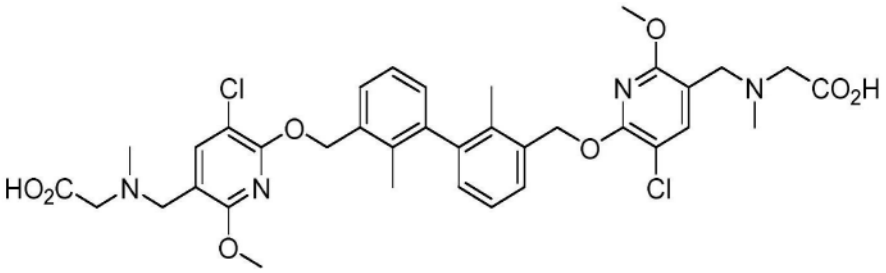
[2653] 实施例75:(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-甲羧酸)(或(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)

[2654] 

[2655] 在室温下,将三乙酰氧基硼氢化钠(9当量)加入至6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)和(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸(15当量)在二甲亚砜(每mmol底物100mL)和乙酸(每mmol底物20mL)中的搅拌的混合物。60分钟后,加入三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.47(dd,J=7.5,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.15(d,J=1.9Hz,4H),4.06(s,6H),3.91(q,J=7.2Hz,2H),2.94(dt,J=9.4,7.0Hz,2H),2.32-2.13(m,4H),2.08(s,6H),2.02-1.67(m,8H);LRMS:807.2。

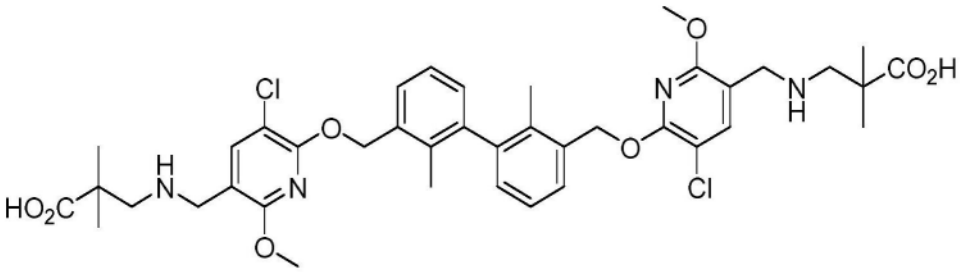
[2656] 实施例76:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双

(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(甲基氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(甲基氮烷二基))二乙酸)

[2657] 

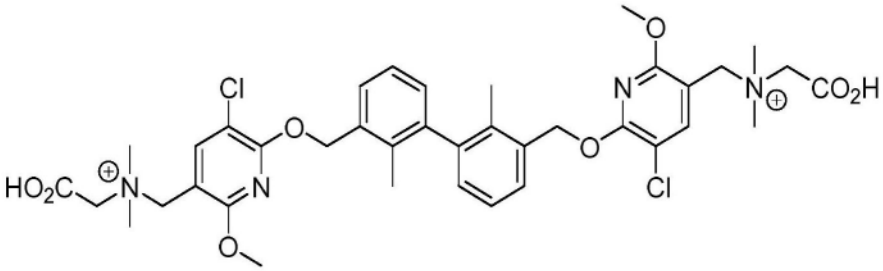
[2658] 使用肌氨酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸以及60℃的反应温度以类似于方法D的方式合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(甲基氮烷二基))二乙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.86(s,2H),7.49(d,J=7.7Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.35(s,4H),4.05(s,6H),4.04(s,4H),2.89(s,6H),2.10(s,6H);LRMS:727.3。

[2659] 实施例77:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二甲基丙酸)(或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二甲基丙酸))

[2660] 

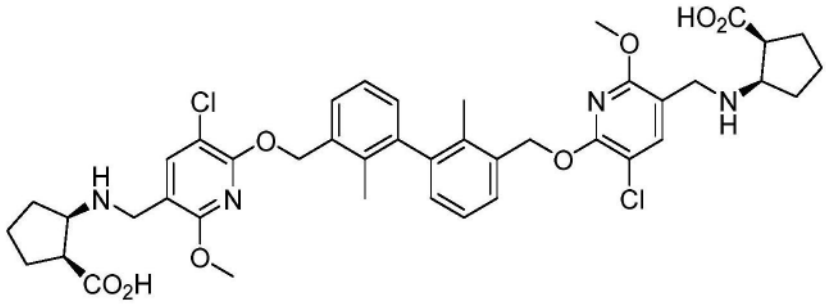
[2661] 使用3-氨基-2,2-二甲基丙酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,以类似于方法D的方式合成3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.80(s,2H),7.48(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.5Hz,2H),5.59(s,4H),4.16(s,4H),4.07(s,6H),3.09(s,4H),2.09(s,6H),1.29(s,12H);LRMS:783.3。

[2662] 实施例78:1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲胺)(或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲胺))

[2663] 

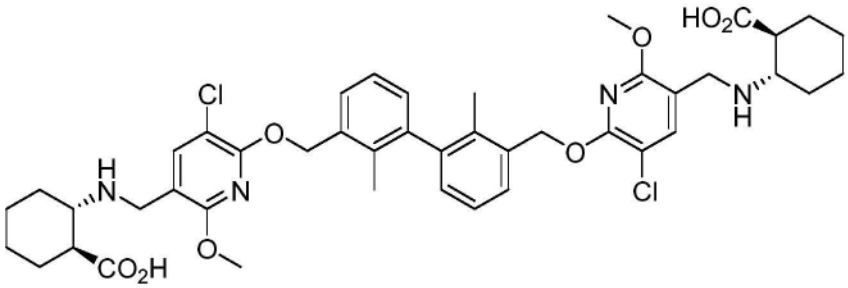
[2664] 在室温下通过注射器将碘甲烷(0.029mL,0.47mmol)加入至2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(甲基氮烷二基))二乙酸(17mg,0.023mmol)在二甲亚砜和氢氧化钠水溶液(2.0M,0.47mL)中的搅拌的溶液。30分钟后,加入三氟乙酸(0.1mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-(羧甲基)-N,N-二甲基甲胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.87(s,2H),7.49(d,J=7.6Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.10(d,J=7.8Hz,2H),5.62(s,4H),4.67(s,4H),4.11(s,4H),4.04(s,6H),3.24(s,12H),2.10(s,6H)。LRMS:378.1([M]$^{2+}$)。

[2665] 实施例79:(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)(或(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸))

[2666] 

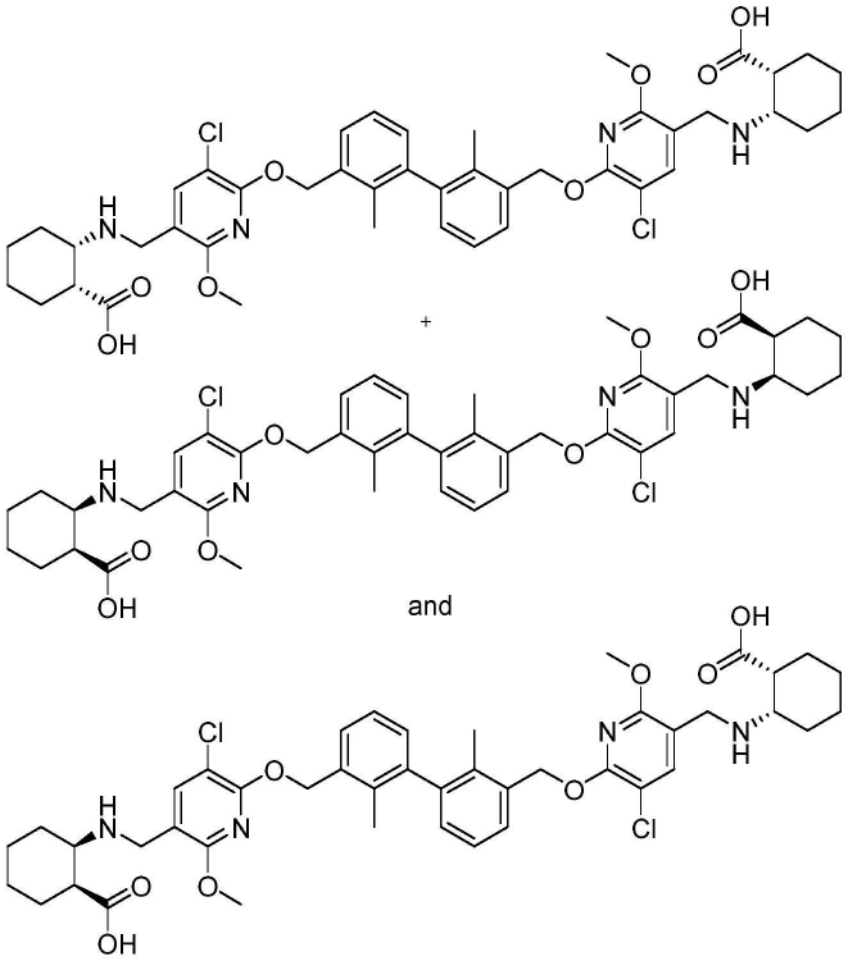
[2667] 使用(1S,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D合成(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.81(s,2H),7.52-7.43(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.11-7.03(m,2H),5.59(s,4H),4.23-4.19(m,4H),4.06(s,6H),3.66(q,J=7.0Hz,2H),3.17(q,J=6.7Hz,2H),2.26-1.64(m,12H),2.09(s,6H);LRMS:807.2。

[2668] 实施例80:(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)(或(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸))

[2669] 

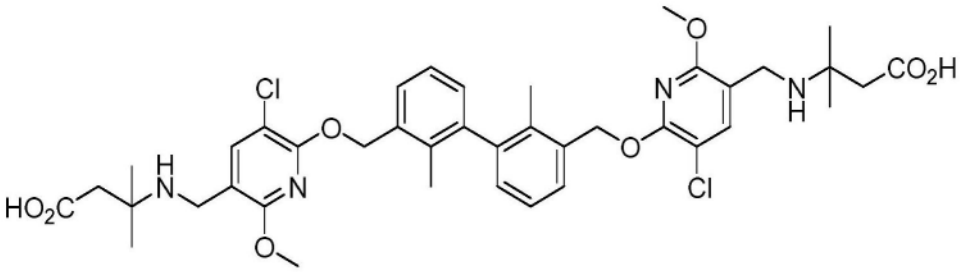
[2670] 使用(1S,2S)-2-氨基环己烷-1-羧酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D合成(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.81(s,2H),7.47(dd,J=7.3,1.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.01(m,2H),5.59(s,4H),4.24(d,J=13.3Hz,2H),4.15(d,J=13.3Hz,2H),4.07(s,6H),3.38-3.28(m,2H),2.54(td,J=11.3,4.0Hz,2H),2.35-2.25(m,4H),2.09(s,6H),1.95-1.87(m,2H),1.85-1.77(m,2H),1.58-1.30(m,8H);LRMS:835.3。

[2671] 实施例81:(±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)(或(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸))和(1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)

[2672] 

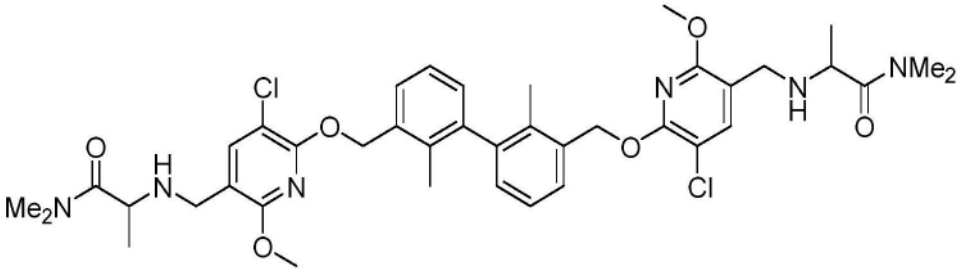

[2673] 使用(±)-(1R,2S)-2-氨基环己烷-1-羧酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(±)-(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)和(1S,1'R,2R,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)的立体异构混合物。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.79(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.14-7.00(m,2H),5.59(s,4H),4.21(d,J=13.4Hz,2H),4.13(d,J=13.3Hz,2H),4.05(s,6H),3.38-3.28(m,2H),3.18(q,J=4.4Hz,2H),2.35-2.25(m,2H),2.09(s,6H),2.04-1.94(m,2H),1.93-1.80(m,4H),1.70-1.57(m,4H),1.55-1.20(m,4H);LRMS:835.3。

[2674] 实施例82:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-甲基丁酸)(或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-甲基丁酸))

[2675] 

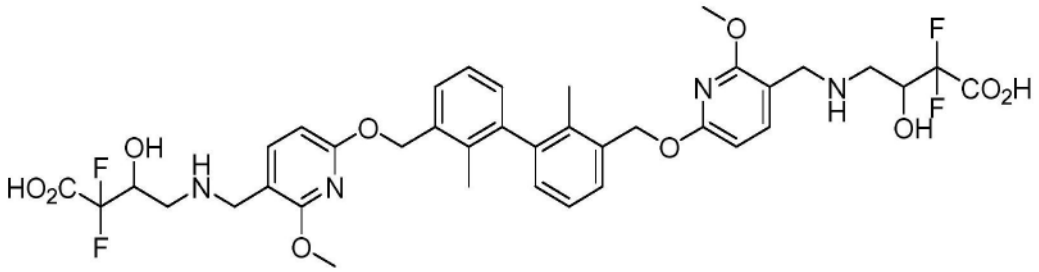
[2676] 使用3-氨基-3-甲基丁酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D合成3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-甲基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.81(s,2H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.23(t,J=7.5Hz,2H),7.06(dd,J=7.5,1.2Hz,2H),5.59(s,4H),4.14(s,4H),4.06(s,6H),2.82(s,4H),2.09(s,6H),1.50(s,12H);LRMS:783.3。

[2677] 实施例83:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N,N-二甲基丙酰胺)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N,N-二甲基丙酰胺))

[2678] 

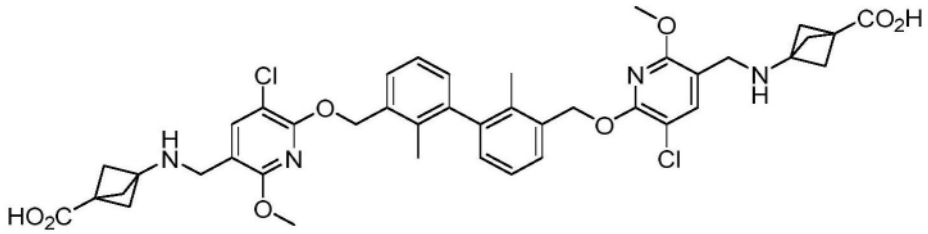
[2679] 使用(±)-2-氨基-N,N-二甲基丙酰胺盐酸盐(15当量)和N,N-二异丙基乙胺(17当量)代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N,N-二甲基丙酰胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.77(s,2H),7.48(d,J=7.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.60(s,4H),4.38(q,J=6.9Hz,2H),4.11(d,J=13.3Hz,2H),4.05(s,6H),4.03(d,J=14.0Hz,2H),3.02(d,J=0.7Hz,6H),2.92(d,J=1.7Hz,6H),2.09(s,6H),1.46(d,J=6.9Hz,6H);LRMS:781.3。

[2680] 实施例84:4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二氟代-3-羟基丁酸)(或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二氟代-3-羟基丁酸))

[2681] 

[2682] 使用3-羧基-3,3-二氟代-2-羟基丙-1-胺2,2,2-三氟乙酸盐(5当量)和三乙胺(10当量)代替(S)-3-氨基丁酸,使用6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),使用一般还原胺化方法C,合成4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2,2-二氟代-3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.68(d,J=8.1Hz,2H),7.43(d,J=7.6Hz,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),6.47(d,J=8.1Hz,2H),5.49(s,4H),4.42-4.28(m,2H),4.18(s,4H),4.03(s,6H),3.33-3.19(m,4H),2.05(S,6H);LRMS:791.1。

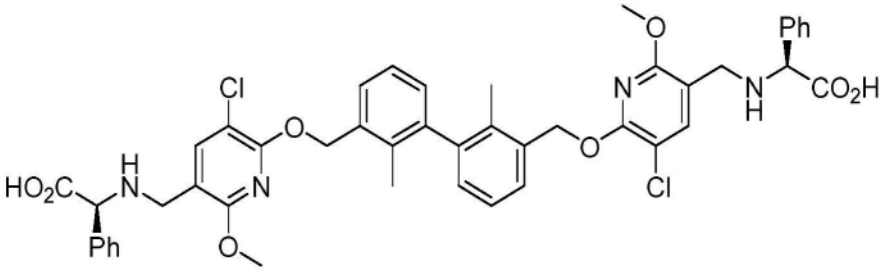
[2683] 实施例85:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸)(或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸))

[2684] 

[2685] 在室温下将三氟乙酸(0.8mL)加入经搅拌的3-((叔丁氧基羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(87.9mg,0.387mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中。25分钟后,将所得混合物减压浓缩。依次加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(15mg,0.026mmol),N,N-二异丙基乙胺(0.135mL,0.774mmol),N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)和乙酸(0.2mL),在室温下搅拌所得混合物。5分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(54.7,0.258mmol)。7分钟后,加入三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.82(s,2H),7.53-7.39(m,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.59(s,4H),4.09(s,4H),4.05(s,6H),2.37(s,12H),2.08(s,6H);LRMS:803.1。

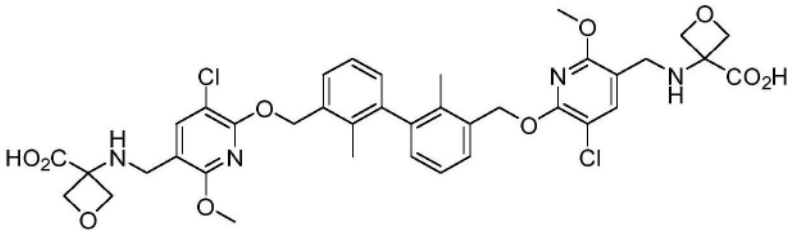
[2686] 实施例86:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-苯基乙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-苯基乙酸))

[2687] 

[2688] 在室温下,通过注射器将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(7.0mg,0.012mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)溶液加入至(S)-2-氨基-2-苯基乙酸(18.2mg,0.120mmol)与氢氧化钠水溶液(0.120mL,0.120mmol)的搅拌的混合物中。30分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(25.5mg,0.120mmol)。40分钟后,将所得混合物加热至85℃。180分钟后,将反应混合物冷却至室温,并加入三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-苯基乙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.70(s,2H),7.47(s,14H),7.23(d,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.57(s,4H),4.87(s,2H),4.12(d,J=15.6Hz,2H),4.09(d,J=15.6Hz,2H),3.98(s,6H),2.08(s,6H);LRMS:851.0。

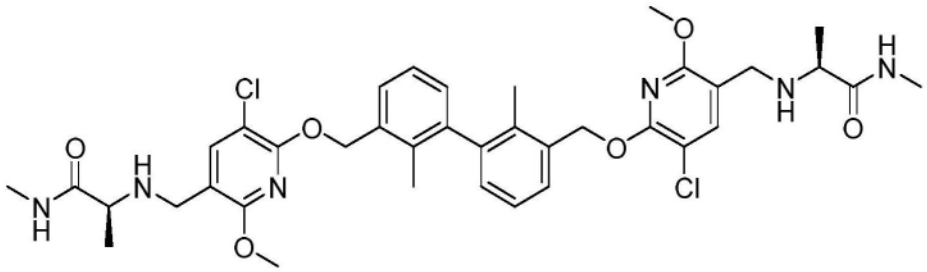
[2689] 实施例87:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(氧杂环丁烷-3-羧酸)(或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(氧杂环丁烷-3-羧酸))

[2690] 

[2691] 使用3-氨基氧杂环丁烷-3-羧酸(6当量)和三乙胺(10当量)代替(S)-3-氨基丁酸,使用一般还原胺化方法C合成-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(氧杂环丁烷-3-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.83(s,2H),7.47(d,J=7.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),5.03(d,J=7.9Hz,4H),4.78(d,J=7.9Hz,4H),4.21(s,4H),4.06(s,6H),2.08(s,6H);LRMS:805.2([M+Na]$^+$)。

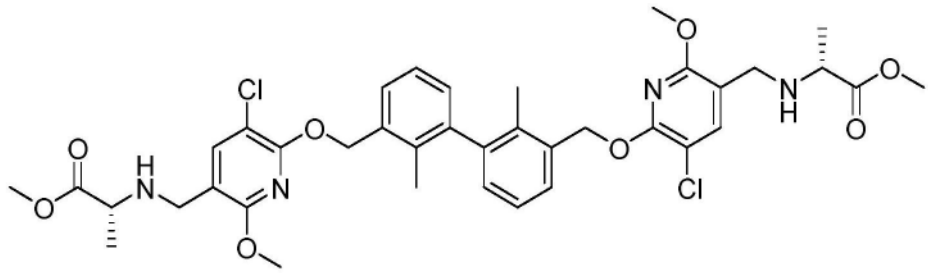
[2692] 实施例88:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-甲基丙酰胺)(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双

(N-甲基丙酰胺))

[2693] 

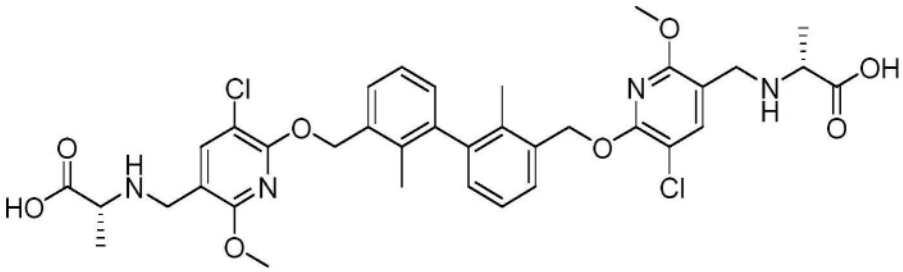
[2694] 使用(S)-2-氨基-N-甲基丙酰胺盐酸盐(15当量)和N,N-二异丙基乙胺(17当量)代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-甲基丙酰胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.77(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.08(d,J=3.4Hz,4H),4.05(s,6H),3.82(q,J=7.0Hz,2H),2.76(s,6H),2.09(s,6H),1.50(d,J=7.0Hz,6H);LRMS:753.3。

[2695] 实施例89:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2R,2'R)-二丙酸二甲酯(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸二甲酯)

[2696] 

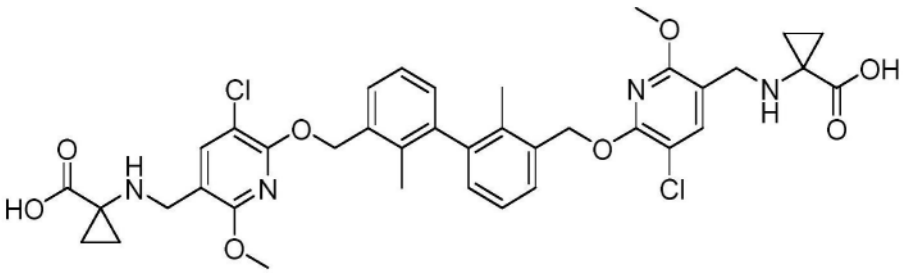
[2697] 使用D-丙氨酸甲酯盐酸盐(12.5当量)和N,N-二异丙基乙胺(20当量)代替(S)-3-氨基丁酸,使用一般还原胺化方法C,合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2R,2'R)-二丙酸二甲酯。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.80(s,2H),7.47(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.10-7.04(m,2H),5.60(s,4H),4.18(s,4H),4.14(q,J=7.2Hz,2H),4.05(s,6H),3.84(s,6H),2.09(s,6H),1.58(d,J=7.2Hz,6H);LRMS:755.3。

[2698] 实施例90:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸)

[2699] 

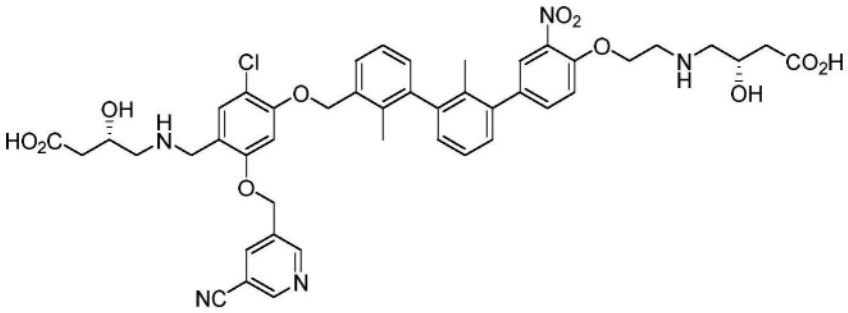
[2700] 在室温下,通过注射器将氢氧化钠水溶液(1M,0.55mL)加入至搅拌的2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2R,2'R)-二丙酸二甲酯(17mg,0.023mmol)的二甲亚砜溶液。120分钟后,加入三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.59(s,4H),4.15(s,4H),4.04(s,6H),3.88(q,J=7.2Hz,2H),2.08(s,6H),1.56(d,J=7.2Hz,6H);LRMS:727.1。

[2701] 实施例91:1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环丙烷-1-羧酸)(或1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环丙烷-1-羧酸))

[2702] 

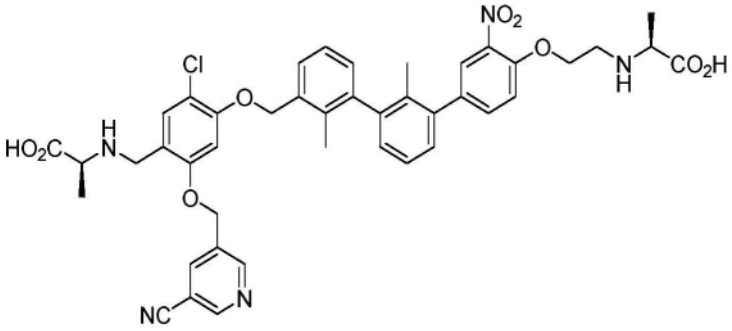
[2703] 使用1-氨基环丙烷-1-甲酸甲酯(12.5当量)代替D-丙氨酸甲酯盐酸盐(12.5当量)和N,N-二异丙基乙胺(20当量),如实施例89所述合成1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环丙烷-1-羧酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.46(d,J=7.6Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.3Hz,2H),5.59(s,4H),4.32(s,4H),4.04(s,6H),2.07(s,6H),1.62-1.45(m,4H),1.38-1.27(m,4H);LRMS:749.3([M-H]$^-$)。

[2704] 实施例92:(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2705] 

[2706] 使用5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-硝基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),使用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=1.9Hz,1H),8.37(s,1H),7.88(d,J=2.2Hz,1H),7.66(dd,J=8.6,2.2Hz,1H),7.51(s,1H),7.47(d,J=7.5Hz,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.26(q,J=7.3Hz,2H),7.19-7.12(m,2H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.55(t,J=5.0Hz,2H),4.38-4.30(m,1H),4.26-4.18(m,3H),3.60(t,J=5.0Hz,2H),3.53-3.36(m,1H),3.20(ddd,J=12.6,6.5,3.4Hz,2H),3.06-2.92(m,1H),2.59(dd,J=6.2,2.4Hz,2H),2.55-2.49(m,2H),2.14(s,3H),1.91(s,3H);LRMS:868.3。

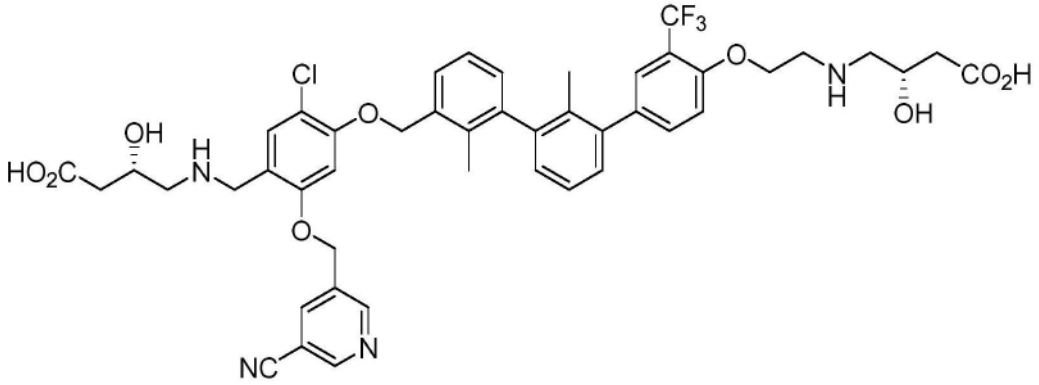
[2707] 实施例93:(4-((4"-(2-(((S)-1-羧基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)-L-丙氨酸

[2708] 

[2709] 使用5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-硝基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),使用L-丙氨酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(4-((4"-(2-(((S)-1-羧基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-硝基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)-L-丙氨酸。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(s,1H),8.92(d,J=1.9Hz,1H),8.40(s,1H),7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),7.51(d,J=4.4Hz,1H),7.47(d,J=7.7Hz,1H),7.42(d,J=8.7Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.31-7.21(m,2H),7.16(s,1H),7.14(s,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.54

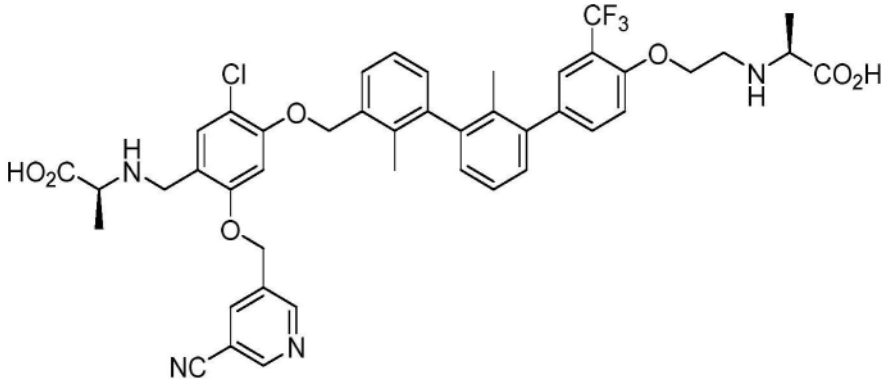
(t,J＝4.9Hz,2H),4.36-4.15(m,3H),4.01(d,J＝7.3Hz,1H),3.62(d,J＝5.1Hz,2H),2.14(s,3H),1.92(d,J＝5.9Hz,3H),1.65(d,J＝7.2Hz,3H),1.54(d,J＝7.2Hz,3H);LRMS:808.3。

[2710] 实施例94:(S)-4-((4-((4”-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2’-二甲基-3”-(三氟甲基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2711] 

[2712] 使用5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3”-(三氟甲基)-4”-(2-氧代乙氧基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6’-(((2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3,3’-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),使用(S)-4-氨基-3-羟丁酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(S)-4-((4-((4”-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2’-二甲基-3”-(三氟甲基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(s,1H),8.93(s,1H),8.37(s,1H),7.61(d,J＝9.3Hz,1H),7.58(s,1H),7.53-7.44(m,3H),7.41-7.06(m,6H),5.37(s,2H),5.33(d,J＝14.4Hz,2H),4.49(t,J＝5.1Hz,2H),4.37-4.27(m,1H),4.26-4.17(m,3H),3.60(t,J＝5.0Hz,2H),3.44-3.37(m,1H),3.29-3.14(m,2H),3.05-2.89(m,1H),2.56(d,J＝6.3Hz,2H),2.51(d,J＝6.2Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H);LRMS:891.2。

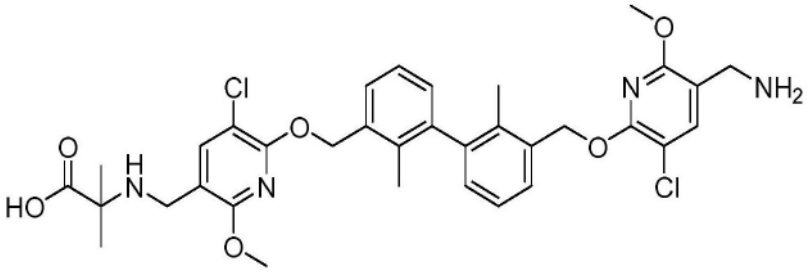
[2713] 实施例95:(4-((4”-(2-(((S)-1-羧基乙基)氨基)乙氧基)-2,2’-二甲基-3”-(三氟甲基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)-L-丙氨酸

[2714] 

[2715] 使用5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3”-(三氟甲基)-4”-(2-氧代乙氧基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6’-(((2,2’-二甲基-

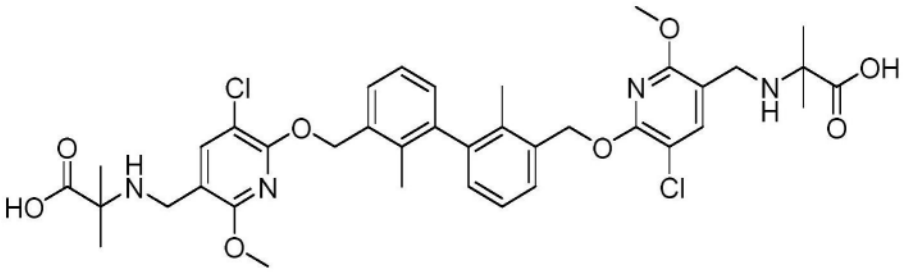
[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),使用L-丙氨酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(4-((4"-(2-(((S)-1-羧基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-(三氟甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)-L-丙氨酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ 8.97(s,1H),8.92(s,1H),8.40(s,1H),7.97(s,1H),7.61(d,J=8.5Hz,1H),7.58(s,1H),7.51(d,J=4.5Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.42-7.06(m,6H),5.37(s,2H),5.33(d,J=10.9Hz,2H),4.49(t,J=5.1Hz,2H),4.38-4.16(m,3H),4.01(q,J=7.4Hz,1H),3.62(d,J=5.5Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H),1.65(d,J=7.2Hz,3H),1.55(d,J=6.2Hz,3H);LRMS:831.3。

[2716] 实施例96:2-(((6-((3'-(((5-(氨基甲基)-3-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基丙酸

[2717] 

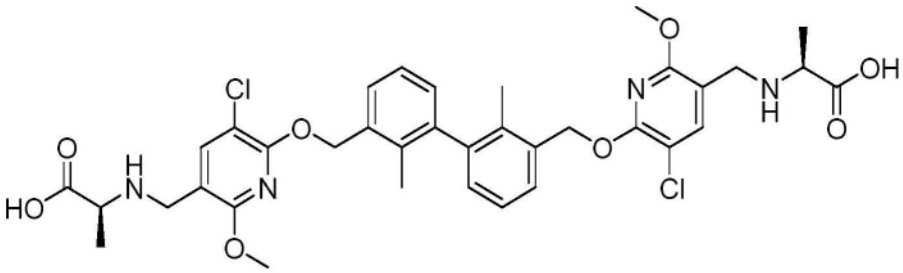
[2718] 在室温下,通过注射器将三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(0.037mL,0.21mmol)加入到2-氨基-2-甲基丙酸(18.6mg,0.181mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.052mL,0.30mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL)中的搅拌的混合物中。50分钟后,添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(7.0mg,0.012mmol),在30秒内将得到的混合物加热至回流,然后冷却至室温。10分钟后,依次加入乙酸(0.15mL),氰基硼氢化钠(6.81mg,0.108mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(23.0mg,0.108mmol)。90分钟后,添加三氟乙酸(0.2mL)。所得混合物通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到2-(((6-((3'-(((5-(氨基甲基)-3-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.84(s,1H),7.81(s,1H),7.53-7.43(m,2H),7.28-7.22(m,2H),7.11-7.04(m,2H),5.60(s,4H),4.21(s,2H),4.13(s,2H),4.06(s,3H),4.05(s,3H),2.09(s,3H),2.09(s,3H),1.65(s,6H);LRMS:755.3。

[2719] 实施例97:2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-甲基丙酸)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-甲基丙酸))

[2720] 

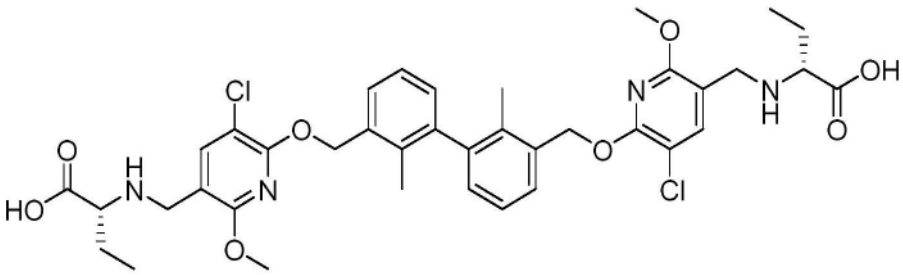
[2721] 使用2-氨基-2-甲基丙酸甲酯盐酸盐代替D-丙氨酸甲酯盐酸盐,如实施例89中所述合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-甲基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.46(d,J=7.6Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.3Hz,2H),5.60(s,4H),4.10(s,4H),4.04(s,6H),2.08(s,6H),1.60(s,12H);LRMS:755.2。

[2722] 实施例98:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸)

[2723] 

[2724] 使用L-丙氨酸甲酯盐酸盐代替D-丙氨酸甲酯盐酸盐,如实施例89中所述合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.59(s,4H),4.15(s,4H),4.04(s,6H),3.86(d,J=7.2Hz,2H),2.08(s,6H),1.55(d,J=7.2Hz,6H);LRMS:727.0。

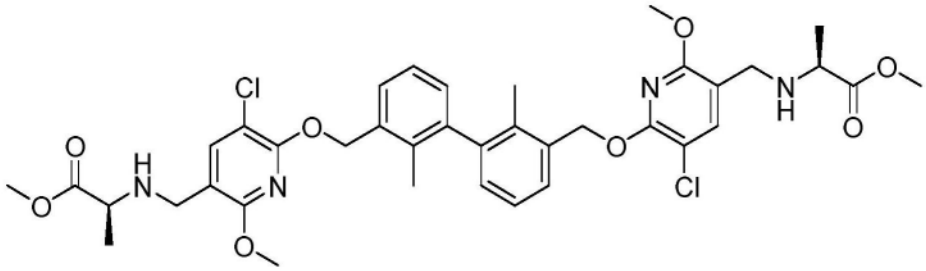
[2725] 实施例99:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸(或(2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸)

[2726] 

[2727] 使用(R)-2-氨基丁酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方

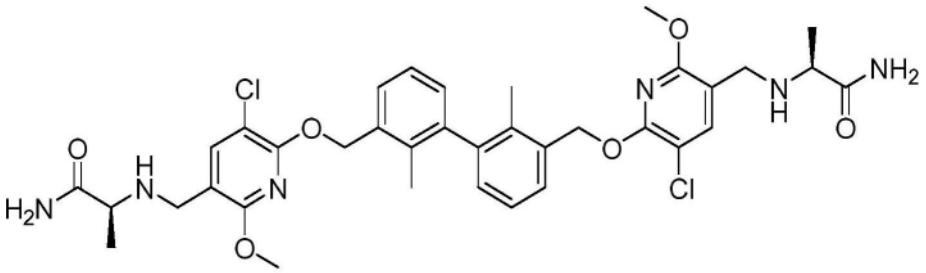
法D,合成(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.79(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.14(d,J=1.5Hz,4H),4.04(s,6H),3.72(t,J=5.8Hz,2H),2.08(s,6H),2.06-1.83(m,4H),1.03(t,J=7.5Hz,6H);LRMS:755.2。

[2728] 实施例100:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-二丙酸二甲酯(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸二甲酯)

[2729] 

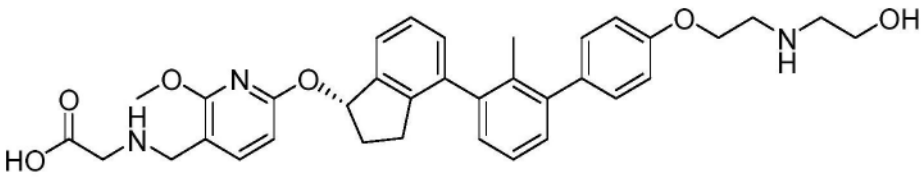
[2730] 使用L-丙氨酸甲酯盐酸盐代替D-丙氨酸甲酯盐酸盐,使用一般还原胺化方法C,合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2S,2'S)-二丙酸二甲酯。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.77(s,2H),7.47(d,J=7.7Hz,2H),7.24(t,J=7.7Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.12-3.97(m,6H),4.08(s,4H),4.04(s,6H),3.80(s,6H),2.09(s,6H),1.53(d,J=7.1Hz,6H);LRMS:755.2。

[2731] 实施例101:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酰胺

[2732] 

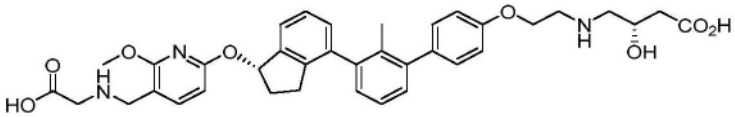
[2733] 使用(S)-2-氨基-丙酰胺盐酸盐(15当量)和N,N-二异丙基乙胺(17当量)代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,使用一般还原胺化方法D,合成(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酰胺。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.76(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.58(s,4H),4.04(s,10H),3.83-3.73(m,2H),2.08(s,6H),1.50(d,J=7.0Hz,6H);LRMS:725.3。

[2734] 实施例102:(S)-((6-((4-(4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸

[2735] 

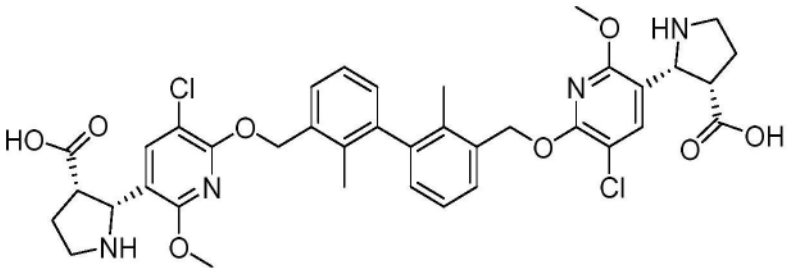
[2736] 在室温下,将四氟硼酸锂(38.4mg,0.410mmol)加入至(S)-((6-((4-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸叔丁酯(28mg,0.041mmol)在乙腈(1.5mL)和水(0.1mL)中的搅拌的溶液,然后将所得混合物加热至60℃。65分钟后,将反应混合物加热至79℃。75分钟后,使反应混合物冷却至室温。依次添加二甲亚砜(0.5mL),乙醇胺(0.025mL,0.41mmol),N,N-二异丙基乙胺(0.071mL,0.41mmol)和乙酸(0.15mL)。15分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(212mg,0.41mmol)。30分钟后,加入三氟乙酸(0.1mL)。将所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(S)-((6-((4-(4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸叔丁酯。将其立即溶解于二甲亚砜(1.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌,加入氢氧化钠水溶液(1M,0.5mL)。30分钟后,加入三氟乙酸(0.1mL)。将所得混合物通过反相制备HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(S)-((6-((4-(4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.67(d,J=8.2Hz,1H),7.49-7.21(m,5H),7.21-7.01(m,5H),6.59(t,J=5.6Hz,1H),6.42(d,J=8.0Hz,1H),4.35(t,J=5.0Hz,2H),4.22(s,2H),4.08(s,3H),3.91-3.79(m,2H),3.87(s,2H),3.53(t,J=5.0Hz,2H),3.26(t,J=5.3Hz,2H),3.00-2.53(m,3H),2.65(s,3H),2.21-2.07(m,1H);LRMS:620.2([M+Na]$^+$)。

[2737] 实施例103:(S)-4-((2-((3'-((S)-1-((5-(((羧甲基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸

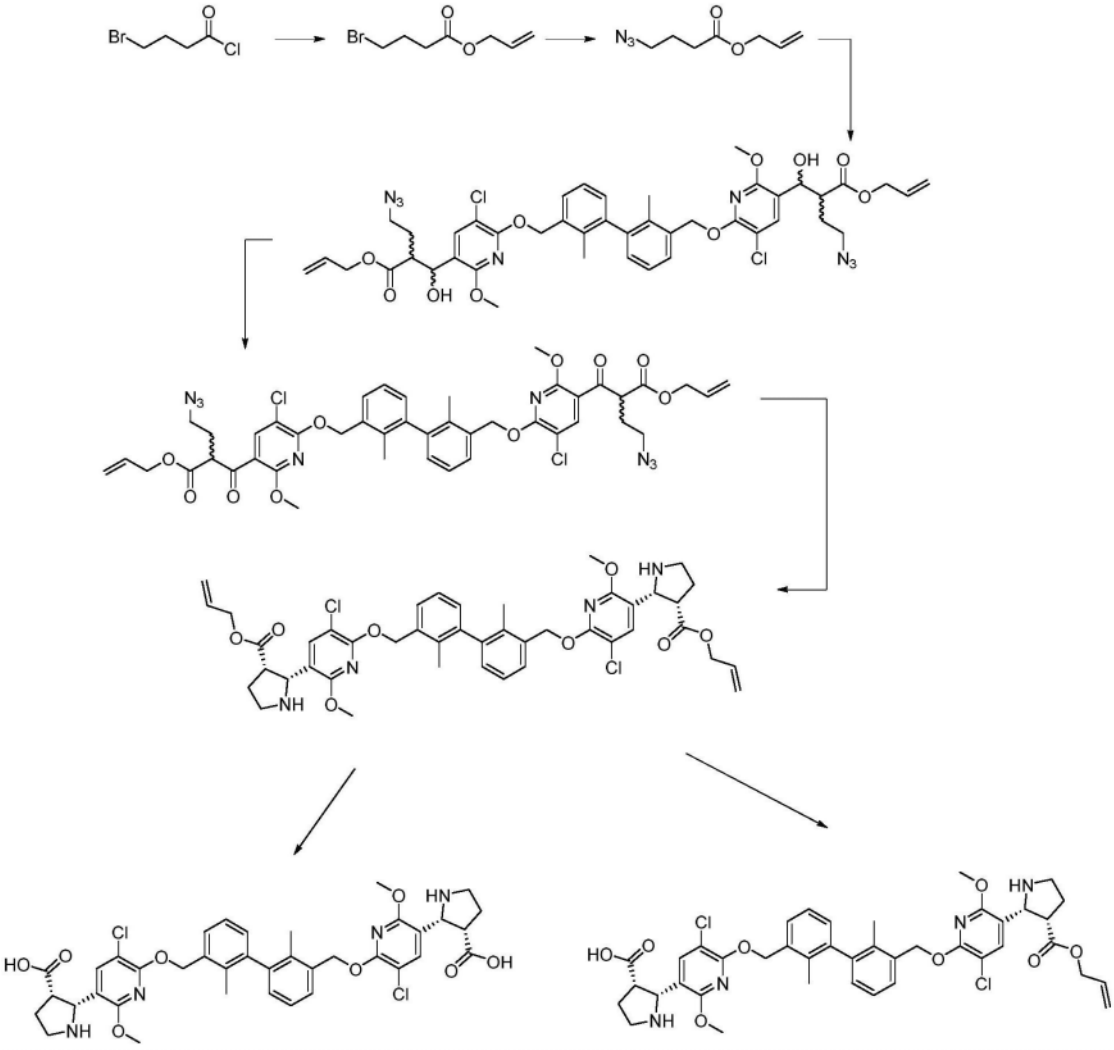
[2738] 

[2739] 使用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸代替乙醇胺,以类似于实施例102的方式,合成(S)-4-((2-((3'-((S)-1-((5-(((羧甲基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.68(d,J=8.1Hz,1H),7.41(t,J=9.7Hz,1H),7.36-6.96(m,9H),6.59(d,J=6.0Hz,1H),6.42(d,J=8.0Hz,1H),4.39-4.31(m,3H),4.22(s,2H),4.08(s,3H),3.89(s,2H),3.57-3.51(m,2H),3.39-3.29(m,1H),3.20-3.02(m,1H),3.02-2.42(m,8H),2.25-2.06(m,1H);LRMS:656.2。

[2740] 实施例104:(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(吡咯烷-3-羧酸)(或(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(吡咯烷-3-羧酸))

[2741] 

[2742] 实施例105:(2R,3S)-2-(6-((3'-(((5-((2R,3S)-3-((烯丙氧基)羰基)吡咯烷-2-基)-3-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-羧酸

[2743] 

[2744] 步骤1:在0℃下,通过注射器将4-溴代丁酰氯(2.00mL,17.3mmol)添加到烯丙醇(2.94mL,43.2mmol)和2,6-二甲基吡啶(3.02mL,25.9mmol)在四氢呋喃(35mL)中的搅拌的混合物中,将所得混合物加热至室温。90分钟后,加入乙醚(250mL),有机层依次用盐酸水溶液(2×150mL),饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)和水(100mL)洗涤。用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩,得到4-溴代丁酸烯丙酯,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[2745] 步骤2:将4-溴代丁酸烯丙酯(3.58g,17.3mmol)和叠氮化钠(1.69g,25.9mmol)在二甲亚砜(30mL)中的搅拌的混合物加热至65℃。20小时后,将反应混合物冷却至室温,并加

入乙醚(600mL)。有机层用水(2×500mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-5%乙酸乙酯的己烷溶液),得到4-叠氮基丁酸烯丙酯。

[2746] 步骤3:在-78℃下,在2分钟内通过注射器将4-叠氮基丁酸烯丙酯(0.086mL,0.516mmol)滴加到二异丙基氨基锂(2.0M的四氢呋喃/庚烷/乙苯溶液,0.318mL,0.64mmol)的四氢呋喃(3.0mL)溶液中。40分钟后,6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(100mg,0.172mmol)的四氢呋喃(3.0mL)溶液。40分钟后,加入乙酸(0.5mL)和四氢呋喃(1.0mL)的混合物,并使所得混合物温热至室温。加入乙酸乙酯(60mL),有机层依次用饱和氯化铵水溶液(40mL)和饱和碳酸氢钠水溶液与盐水的1:1混合物(1:1,v:v;30mL)洗涤。用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液),得到二烯丙基2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(羟基亚甲基))双(4-叠氮基丁酸酯)。

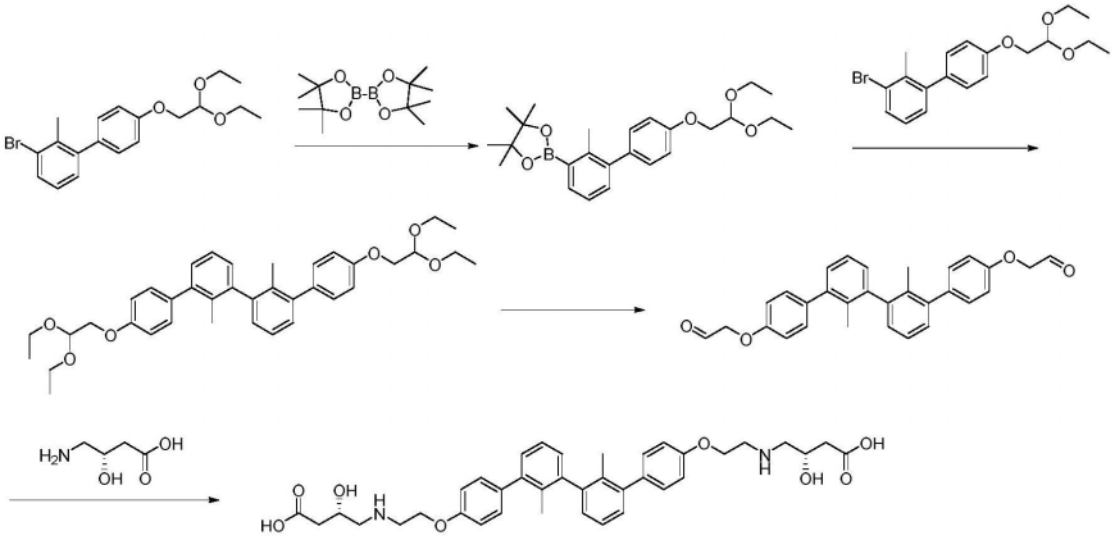
[2747] 步骤4:在室温下将Dess-Martin periodinane(219mg,0.516mmol)加入至经搅拌的二烯丙基2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(羟基亚甲基))双(4-叠氮基丁酸酯)(158mg,0.172mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液。150分钟后,依次加入硫代硫酸钠水溶液(1M,1mL),饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和乙酸乙酯(60mL)。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液),得到二烯丙基2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(4-叠氮基丁酸酯).

[2748] 步骤5:在室温下将三苯基膦(99.2mg,0.378mmol)加入至二烯丙基2,2'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(4-叠氮基丁酸酯)(158mg,0.172mmol)在四氢呋喃(2.0mL)和水(0.015mL)中的搅拌的溶液,将所得混合物加热至65℃。50分钟后,在5分钟内将反应混合物冷却至0℃。依次添加乙腈(6.0mL)和乙酸(0.4mL)。5分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(365mg,1.72mmol),并在14小时内将所得混合物缓慢升温至室温。加入乙酸乙酯(80mL),有机层依次用水和饱和碳酸钠水溶液的混合物(5:1,v:v;60mL),饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液,然后0-10%甲醇的二氯甲烷溶液),得到二-烯丙基2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2R,2'R,3S,3'S)-双(吡咯烷-3-甲酸酯),其为立体异构体的混合物,其中所有吡咯烷环上的邻位取代基的相对立体化学均为顺式。

[2749] 步骤6:在0℃下,将四(三苯基膦)钯(0)(20mg,0.017mmol)加入至二-烯丙基2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2R,2'R,3S,3'S)-双(吡咯烷-3-甲酸酯)(立体异构体的混合物,其中所有吡咯烷环上的邻位取代基的相对立体化学均为顺式,143mg,0.172mmol)、三苯基膦(9.0mg,0.034mmol)和吡咯烷(0.287mL,3.44mmol)在乙腈(5.0mL)中的搅拌的混合物。24分钟后,使反应混合物温热至室温。136分钟后,加入四(三苯基膦)钯(0)(60mg,0.051mmol)。45分钟后,加入四(三苯基膦)钯(0)(60mg,0.051mmol)。12小时后,将反应混合物在减压下

浓缩。依次添加N,N-二甲基甲酰胺(1.0mL),水(0.2mL)和三氟乙酸(0.2mL),并将所得混合物通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到(2R,2'R,3S,3'S)-2,2'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(吡咯烷-3-羧酸),其为立体异构体的混合物,其中所有吡咯烷环上的邻位取代基的相对立体化学均为顺式(1H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.77(s,H),7.46(d,J=7.7Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),5.57(s,4H),4.93(d,J=7.1Hz,2H),4.03(s,6H),3.68(dt,J=11.6,7.8Hz,2H),3.63-3.55(m,2H),3.55-3.43(m,2H),2.46(q,J=7.8Hz,4H),2.08(s,6H);LRMS:751.2)和(2R,3S)-2-(6-((3'-(((5-((2R,3S)-3-((烯丙氧基)羰基)吡咯烷-2-基)-3-氯代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)吡咯烷-3-羧酸(其为立体异构体的混合物,其中所有吡咯烷环上的邻位取代基的相对立体化学均为顺式)。(1H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.76(d,J=1.1Hz,2H),7.72-6.89(m,6H),6.26-6.15(m,1H),5.68-5.53(m,6H),4.93(d,J=7.0Hz,2H),4.05-3.97(m,7H),3.80-3.38(m,6H),2.54-2.40(m,2H),2.09(s,6H);LRMS:791.2)。

[2750] 实施例106:(3S,3'S)-4,4'-((((2',2"-二甲基-[1,1':3',1":3",1"'-四联苯]-4,4"'-二基)双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2751] 


[2752] 将3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯(50mg,0.132mmol)溶解在DMF(1mL)中,双(频哪醇合)二硼(54mg(0.211mmol),Pd(dppf)$Cl_2$-DCM(9.6mg,0.013mmol)和乙酸钾(38.8mg,0.395mmol)处理。混合物用氩气吹扫,然后在85℃下加热1.5小时。冷却至室温后,将混合物用EtOAc和水稀释。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用已烷/EtOAc作为洗脱液,得到2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。

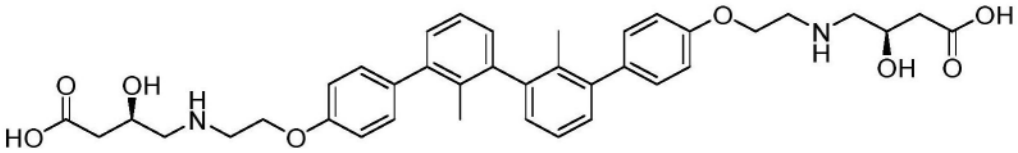
[2753] 将3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯(30mg,0.079mmol)和2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(33mg,0.079mmol)悬浮于1,4-二噁烷和$H_2O$中(1.8mL,5:1),加入加入碳酸钾(55mg,0.395mmol)和四(三苯基膦)钯(18mg,0.015mmol)。用氩气吹扫混合物,然后在85℃加热。1小时后,将混合物冷却至室温。将EtOAc和水加入到混合物中。减压浓缩有机层,残余

物通过硅胶色谱法纯化,使用已烷/EtOAc作为洗脱液,得到4,4”’-双(2,2-二乙氧基乙氧基)-2’,2”-二甲基-1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯。

[2754] 将4,4”’-双(2,2-二乙氧基乙氧基)-2’,2”-二甲基-1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯(21mg,0.035mmol)溶解于1,4-二噁烷(1.8mL)中。将37％盐酸(0.2mL)滴加到该混合物中。在室温下搅拌1h后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc萃取。有机层用硫酸钠干燥,并减压蒸发,得到粗品2,2’-((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))二乙醛。

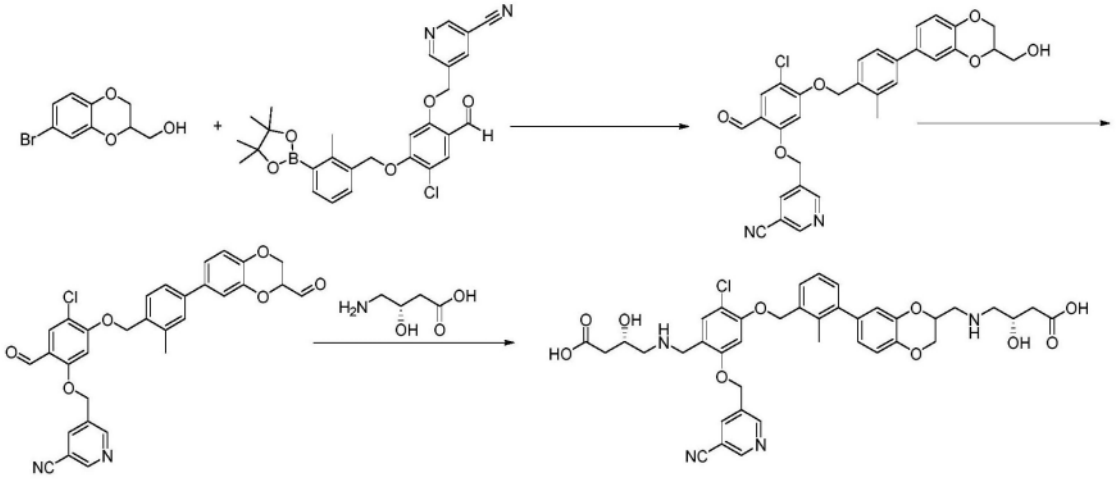
[2755] 使用还原胺化方法G,由2,2’-((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))二乙醛和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(3S,3’S)-4,4’-((((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸),其为双-TFA盐。MS(m/z)657.402$[M+H]^+$。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ 7.39-7.22(m,6H),7.17(dd,J＝7.3,1.4Hz,2H),7.10(d,J＝7.8Hz,2H),7.04(d,J＝8.6Hz,4H),5.60(d,J＝5.6Hz,2H),4.29(t,J＝5.2Hz,4H),4.20(s,2H),3.39(s,2H),3.21(s,2H),2.99(s,2H),2.45-2.23(m,4H),1.90(s,6H)。

[2756] 实施例107:(3R,3’R)-4,4’-((((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)

[2757] 

[2758] 使用还原胺化方法G,由2,2’-((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))二乙醛和(R)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(3R,3’R)-4,4’-((((2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸),其为双-TFA盐。MS(m/z)657.329$[M+H]^+$。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ 7.38-7.23(m,6H),7.17(d,J＝7.1Hz,2H),7.10(d,J＝7.4Hz,2H),7.04(d,J＝8.6Hz,4H),5.60(s,2H),4.29(s,4H),4.19(s,2H),3.38(s,2H),3.16(s,2H),2.99(s,2H),2.45-2.24(m,4H),1.90(s,6H)。

[2759] 实施例108:(3S)-4-((4-((3-(3-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

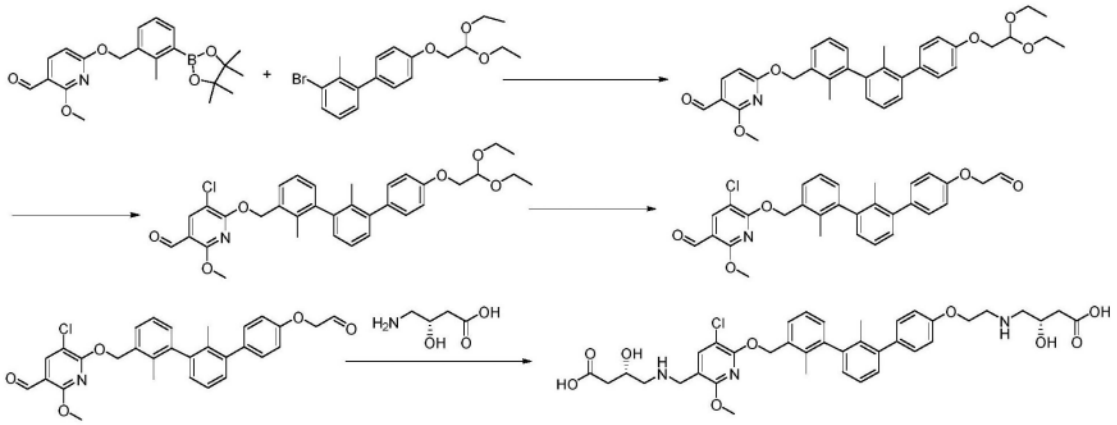
[2760] 

[2761] 将(7-溴代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-2-基)甲醇(使用Ref.European Journal of Medicinal Chemistry 120(2016)227e243合成)(100mg,0.408mmol)和2-(4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(275mg,0.53mmol)悬浮于1,4-二噁烷和$H_2O$(4.8mL,5:1)中,加入碳酸钾(282mg,2.04mmol)和四(三苯基膦)钯(94mg,0.082mmol)。用氩气吹扫混合物,然后在85℃加热。1.5小时后,将混合物冷却至室温。将EtOAc和水加入到混合物中。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用已烷/EtOAc作为洗脱液,得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((4-(3-(羟基甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[2762] 将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((4-(3-(羟基甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(140mg,251mmol)溶解于二氯甲烷(5mL)中,加入Dess-Martin periodinane(213mg,503mmol)。将混合物在室温下搅拌40分钟,然后通过硅藻土短床过滤。滤液用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤,然后用硫代硫酸钠水溶液洗涤。减压蒸发有机层,得到粗品5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((4-(3-甲酰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[2763] 使用还原胺化方法G,由5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((4-(3-甲酰基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(所用粗品)和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(3S)-4-((4-((3-(3-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。MS(m/z)761.068[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ 9.02(dd,J=6.0,2.1Hz,2H),8.81(s,2H),8.56(s,2H),8.45(t,J=2.1Hz,1H),7.57(s,1H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),7.17(d,J=6.5Hz,2H),6.98(d,J=8.3Hz,1H),6.90-6.69(m,2H),5.36(s,2H),5.28(s,2H),4.68-4.38(d,J=11.4Hz,1H),4.13-4.02(m,6H),3.12-2.72(m,6H),2.45-2.31(m,4H),2.23(s,3H)。

[2764] 实施例109:(S)-4-(((6-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2765] 

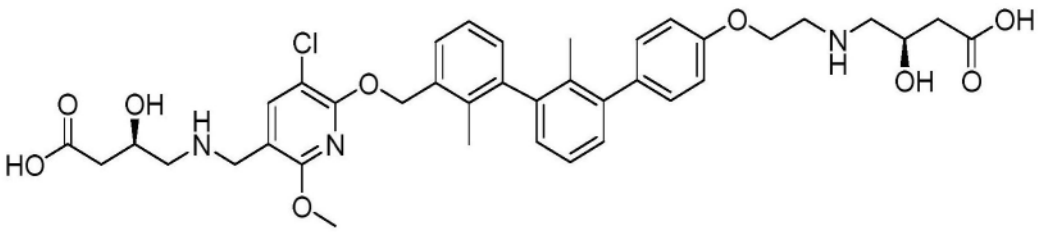
[2766] 将3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯(70mg,0.185mmol)和2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)烟醛(99mg,0.258mmol)悬浮于1,4-二噁烷和$H_2O$(2.4mL,5:1)中,加入碳酸钾(138mg,0.923mmol)和四(三苯基膦)钯(43mg,0.037mmol)。用氩气吹扫混合物,然后在85℃加热。1小时后,将混合物冷却至室温。将EtOAc和水加入到混合物中。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到6-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛。

[2767] 将6-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛(41mg,0.074mmol)溶解于DMF/氯仿(2mL,1:1),一次性加入palau'chlor(29mg,0.139mmol)。逐滴加入4N HCl的1,4-二噁烷(0.031mL,0.124mmol)溶液。在室温下搅拌30分钟后观察到完全转化。然后将混合物用EtOAc稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤。减压蒸发有机层。将残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到5-氯代-6-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛。

[2768] 将5-氯代-6-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛(35mg,0.059mmol)溶解于1,4-二噁烷(2mL)。将37%盐酸(0.2mL)滴加到该混合物中。在室温搅拌2小时后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc萃取。有机层经硫酸钠干燥,并减压蒸发,得到粗品5-氯代-6-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛。

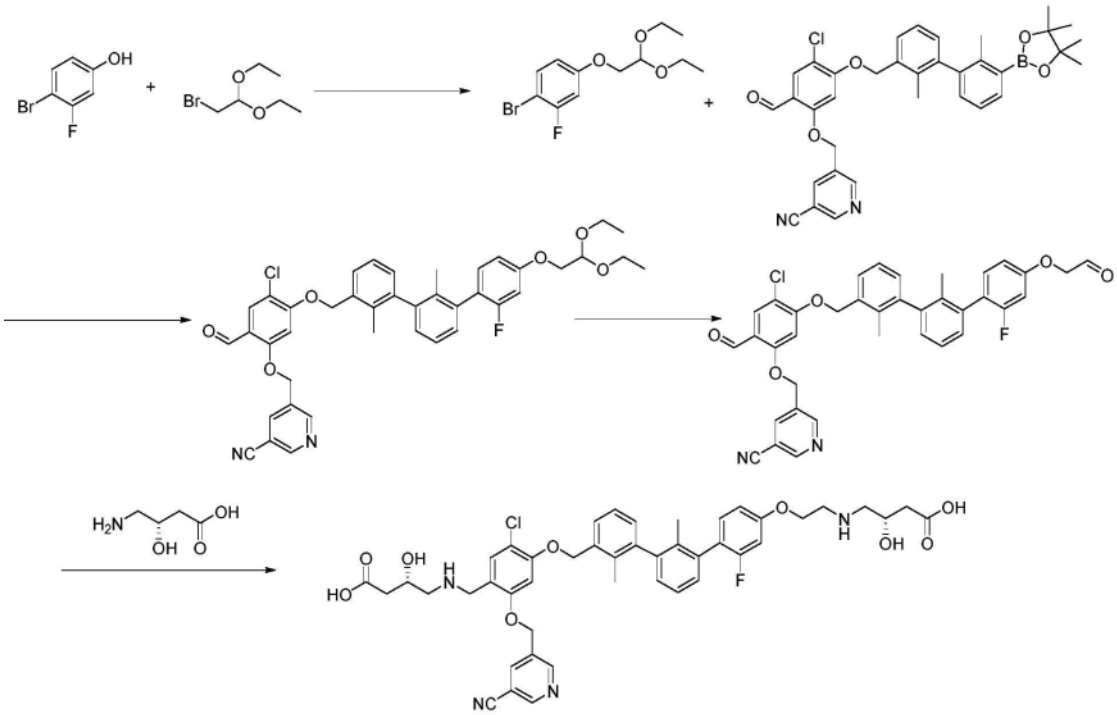
[2769] 使用还原胺化方法G,由5-氯代-6-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛(粗品)和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(S)-4-(((6-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸,其为bis-TFA盐。MS(m/z)722.115$[M+H]^+$。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,1H),7.46(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.38-6.97(m,9H),5.59(s,2H),4.43-4.21(m,4H),4.16(s,2H),4.05(s,3H),3.58-3.47(m,2H),3.35(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.24-3.09(m,2H),3.00(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.56(dd,J=16.1,6.3Hz,4H),2.15(s,3H),1.87(s,3H)。

[2770] 实施例110:(R)-4-(((6-((4"-(2-(((R)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[2771] 

[2772] 使用还原胺化方法G,由5-氯代-6-((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基烟醛(粗品)和(R)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(R)-4-(((6-((4"-(2-(((R)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟丁酸,其为双-TFA盐。MS(m/z)722.066[M+H]$^{+}$。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,1H),7.46(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.36-6.96(m,9H),5.59(s,2H),4.44-4.22(m,4H),4.16(s,2H),4.05(s,3H),3.54(t,J=5.1Hz,2H),3.35(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),3.26-3.05(m,2H),3.00(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.56(dd,J=16.2,6.3Hz,4H),2.15(s,3H),1.87(s,3H)。

[2773] 实施例111:(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2"-氟代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸(或(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2"-氟代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸)

[2774] 

[2775] 将4-溴代-3-氟代苯酚(200mg,1.05mmol)溶解在DMF(2mL)中,添加2-溴代-1,1-二乙氧基乙烷(495mg,2.5mmol),然后添加碳酸铯(1.70g,5.25mmol)。将混合物加热至85℃。3小时后,观察到彻底的完全转化,将EtOAc和水加入混合物中,并将有机层减压蒸发。残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到1-溴代-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-氟代苯。

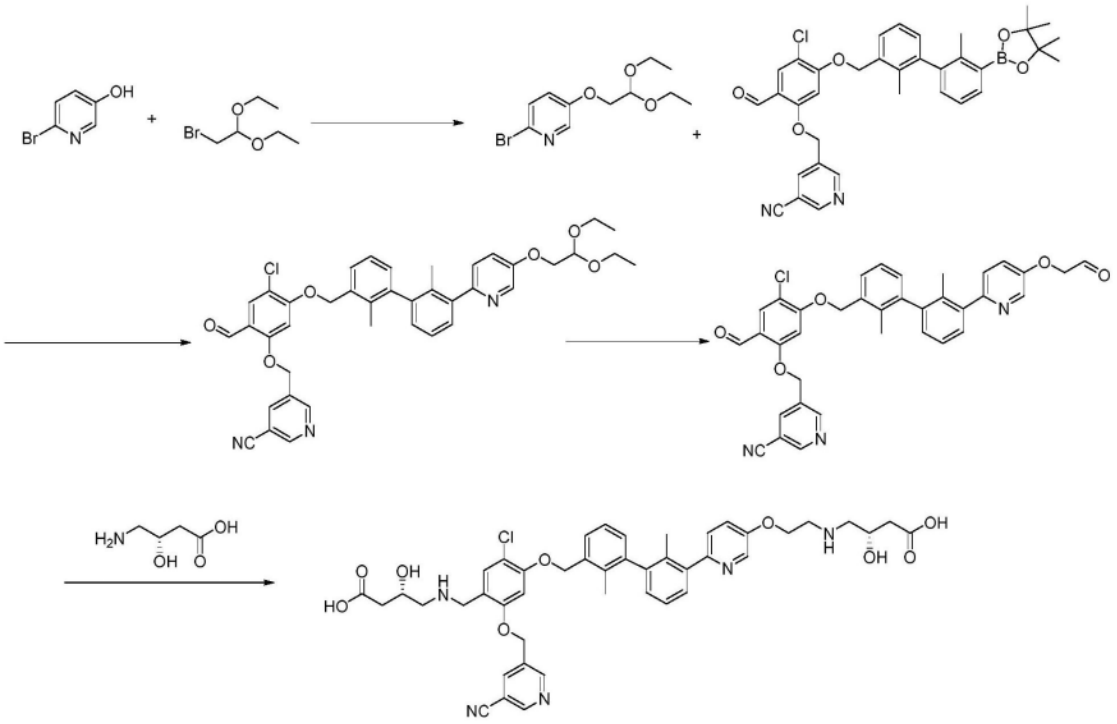
[2776] 将1-溴代-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-氟代苯(38mg,0.128mmol)和5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(25mg,0.041mmol)悬浮于1,4-二噁烷和$H_2O$(1.44mL,5:1)中,加入碳酸钾(22.7mg,0.164mmol)和四(三苯基膦)钯(9mg,0.008mmol)。用氩气吹扫混合物,然后在85℃加热。1小时后,将混合物冷却至室温。将EtOAc和水加入到混合物中。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱剂,得到5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2"-氟代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2777] 将5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2"-氟代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(18mg,0.025mmol)溶解于1,4-二噁烷(1mL)中。将37%盐酸(0.1mL)滴加到该混合物中。在室温搅拌18小时后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc萃取。有机层经硫酸钠干燥,并减压蒸发,得到粗品5-((4-氯代-5-((2"-氟代-2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2778] 使用还原胺化方法G,由5-((4-氯代-5-((2"-氟代-2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(粗品)和(S)-4-氨基-3-羟丁酸合成(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2"-氟代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。MS(m/z)841.044$[M+H]^+$。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=12.0,2.1Hz,2H),8.37(d,J=2.2Hz,1H),7.51(s,1H),7.46(d,J=7.4Hz,1H),7.37-7.02(m,7H),6.99-6.80(m,2H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.36(t,J=5.0Hz,3H),4.23(s,3H),3.54(t,J=5.1Hz,2H),3.41-3.32(m,1H),3.26-3.07(m,2H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.58(d,J=6.3Hz,2H),2.56-2.46(m,2H),2.13(s,3H),1.81(d,J=1.2Hz,3H)。

[2779] 实施例112:(S)-4-((4-((3'-(5-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[2780]



[2781] 将6-溴代吡啶-3-醇(200mg,1.15mmol)溶解在DMF(2mL)中,加入2-溴代-1,1-二乙氧基乙烷(566mg,2.87mmol),然后加入碳酸铯(1.87g,5.75mmol)。将混合物加热至85℃。1小时后观察到彻底的完全转化。将EtOAc和水加入混合物中,并将有机层减压蒸发。残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱剂,得到2-溴代-5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶。

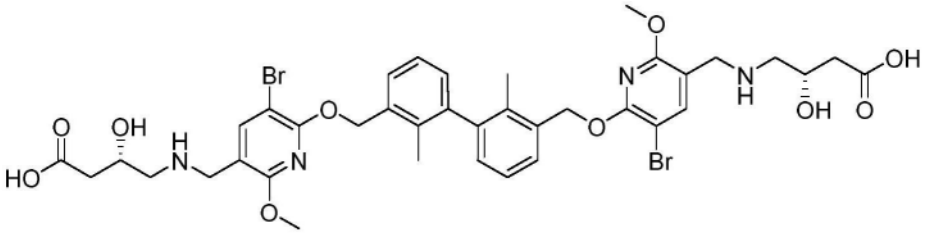
[2782] 将2-溴代-5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶(43mg,0.148mmol)和5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(30mg,0.049mmol)悬浮于1,4-二噁烷和$H_2O$(1.44mL,5:1)中,加入碳酸钾(27mg,0.197mmol)和四(三苯基膦)钯(11mg,0.01mmol)。用氩气吹扫混合物,然后在85℃加热。1小时后,将混合物冷却至室温。将EtOAc和水加入到混合物中。浓缩有机层,残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到5-((4-氯代-5-((3'-(5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2783] 将5-((4-氯代-5-((3'-(5-(2,2-二乙氧基乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(15.9mg,0.023mmol)溶解于1,4-二噁烷(1mL)中。将37%盐酸(0.1mL)滴加到该混合物中。在室温搅拌18小时后,通过加入饱和$NaHCO_3$水溶液将反应淬灭。将混合物用EtOAc萃取。有机层经硫酸钠干燥,并减压蒸发,得到粗品5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(5-(2-氧代乙氧基)吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[2784] 使用还原胺化方法G,由5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(5-(2-氧代乙氧基)吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(粗品)和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸合成(S)-4-((4-((3'-(5-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄

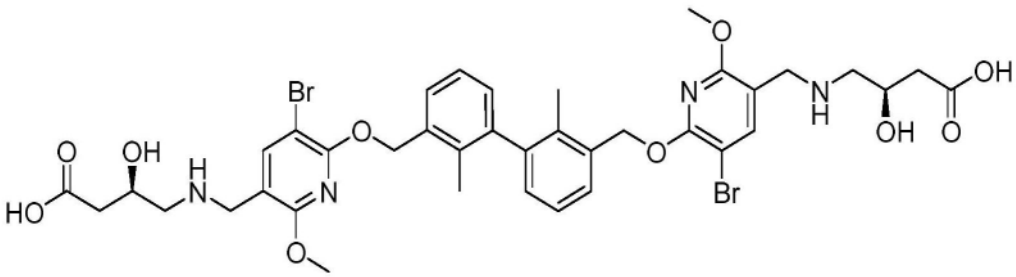
基)氨基)-3-羟丁酸,其为双-TFA盐。MS(m/z)824.129[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=13.2,2.0Hz,2H),8.48-8.26(m,2H),7.72(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),7.60(d,J=8.7Hz,1H),7.52-7.42(m,2H),7.42-7.31(m,2H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.20(dd,J=7.0,2.0Hz,1H),7.14(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.48(t,J=5.0Hz,2H),4.35(dp,J=9.4,3.2Hz,1H),4.27-4.12(m,3H),3.59(t,J=5.0Hz,2H),3.37(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),3.25-3.08(m,2H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.59(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.1Hz,2H),2.15(s,3H),1.91(s,3H)。

[2785] 实施例113:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2786] 

[2787] 按照还原胺化方法G由中间体25制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d)δ7.95(s,2H),7.49(d,J=7.3Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.38-4.23(m,2H),4.16(s,4H),4.07(s,6H),3.21(dd,J=12.8,3.1Hz,2H),3.01(dd,J=12.8,9.8Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,4H),2.11(s,6H)。MS(m/z)876.890(M+H)+。

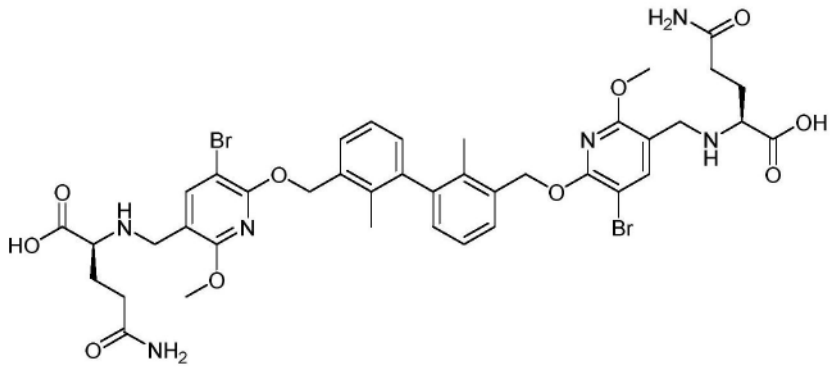
[2788] 实施例114:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2789] 

[2790] 使用(3R)-4-氨基-3-羟基丁酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,按照还原胺化方法G,由中间体25制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.94(s,2H),7.48(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),4.28(dtd,J=9.4,6.3,3.0Hz,2H),4.15(s,4H),4.05(s,6H),3.20(dd,J=12.8,3.1Hz,2H),3.00(dd,J=12.8,9.8Hz,2H),2.54(d J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)876.849(M+H)+。

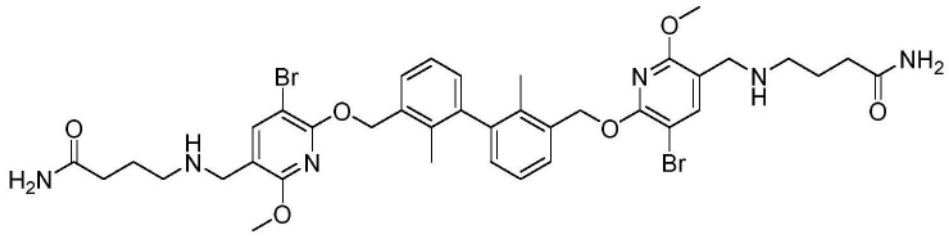
[2791] 实施例115:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(5-

氨基-5-氧代戊酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(5-氨基-5-氧代戊酸))

[2792] 

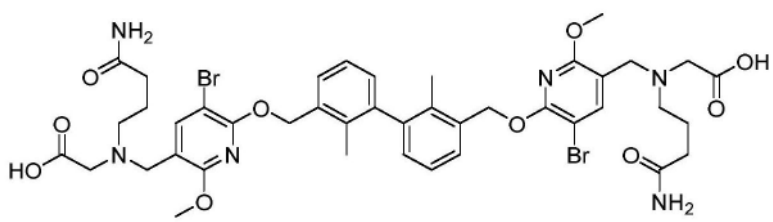
[2793] 使用L-谷氨酰胺代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,按照还原胺化方法G,由中间体25制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.92(s,2H),7.52-7.42(m,2H),7.23(q,J=7.8Hz,2H),7.08(d,J=7.2Hz,2H),5.58(s,4H),4.16(d,J=1.5Hz,4H),4.05(s,6H),3.93-3.87(m,2H),2.63-2.50(m,4H),2.31-2.04(m,10H)。MS(m/z)930.8887(M+H)+。

[2794] 实施例116:4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酰胺(或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酰胺)

[2795] 

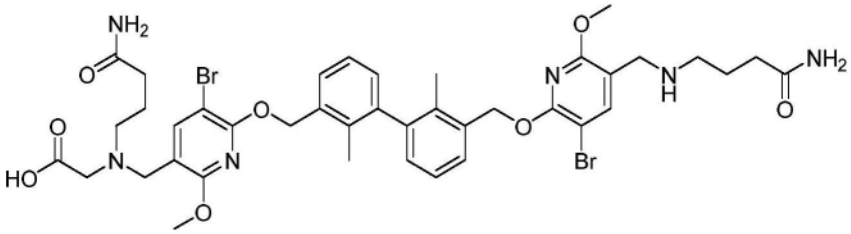
[2796] 使用4-氨基丁酸盐酸盐代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸,按照还原胺化方法G,由中间体25制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.93(s,2H),7.47(d,J=7.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.11-7.04(m,2H),5.58(s,4H),4.10(s,4H),4.05(s,6H),3.08(t,J=7.1Hz,4H),2.41(t,J=6.7Hz,4H),2.09(s,6H),2.00-1.88(m,4H)。MS(m/z)842.933(M+H)+。

[2797] 实施例117:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双((4-氨基-4-氧代丁基)氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双((4-氨基-4-氧代丁基)氮烷二基))二乙酸)

[2798] 

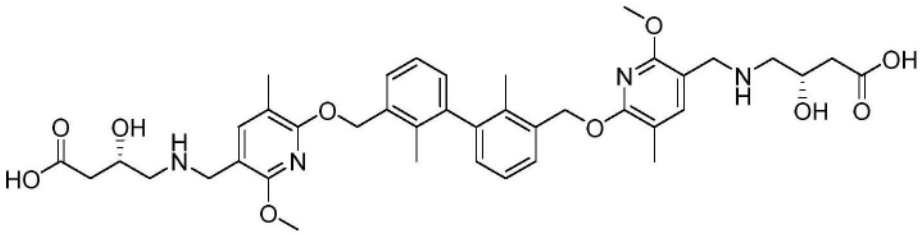
[2799] 向中间体25(50mg,0.075mmol)的二氯甲烷(1.5mL)溶液中加入含有4-氨基丁酸盐酸盐(62mg,0.45mmol)和氢氧化钾(25mg,0.45mmol)的3mL乙醇溶液。将反应在室温搅拌1小时,然后加入Na(OAc)$_3$BH(156mg,0.75mmol)和AcOH(45mg,0.75mmol)。将浑浊的反应物超声处理1分钟,并在室温下搅拌2小时。加入乙醛酸一水合物(137mg,1.5mmol),并再将反应搅拌0.5小时,然后再加入Na(OAc)$_3$BH(156mg,0.75mmol)。1小时后,通过添加1M HCl淬灭反应直至溶液澄清。将该溶液真空浓缩,用MeCN/$H_2O$/DMF(1:1:1)的混合物(1:1:1)稀释,并通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,冻干后得到9mg的标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.03(s,2H),7.55-7.33(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.16-7.00(m,2H),5.58(s,4H),4.39(s,4H),4.05(s,6H),3.98(s,4H),2.46(t,J=6.4Hz,4H),2.10(s,6H),2.05(q,J=6.6Hz,4H)。MS(m/z)958.931(M+H)+。

[2800] 实施例118:N-(4-氨基-4-氧代丁基)-N-((6-((3'-(((5-(((4-氨基-4-氧代丁基)氨基)甲基)-3-溴代-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-溴代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)甘氨酸

[2801] 

[2802] 从实施例117分离作为副产物的6mg标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.03(s,1H),7.93(s,1H),7.55-7.40(m,2H),7.32-7.15(m,2H),7.15-7.00(m,2H),5.58(s,4H),4.38(s,2H),4.10(s,2H),4.05(d,J=2.4Hz,6H),3.95(d,J=3.8Hz,2H),3.08(t,J=7.2Hz,2H),2.50-2.34(m,4H),2.16-2.06(m,6H),2.08-1.98(m,2H),2.01-1.86(m,2H)。MS(m/z)900.996(M+H)+.

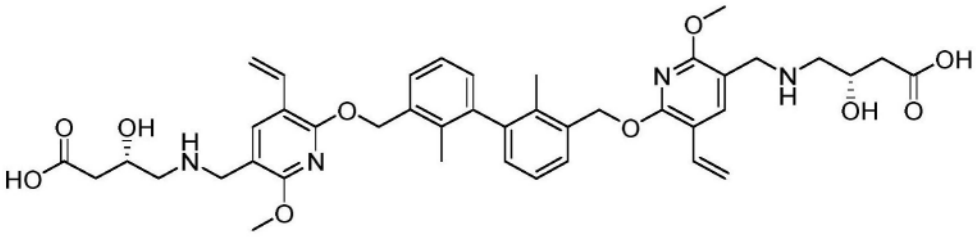
[2803] 实施例119:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-甲基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2804] 

[2805] 将中间体25(25mg,0.037mmol),碳酸钾(20.6mg,0.15mmol),三甲基环硼氧六环(18.7mg,0.15mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(6mg,0.007mmol)悬浮在2-dram小瓶中的二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中。将悬浮液用氮气鼓泡5分钟,密封,并加热至90℃,保持1小时。用乙酸乙酯稀释反应物,用盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗品,其可按照还原胺化方法G直接用于下一步骤,得到6mg标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.51(s,2H),7.44(d,J=7.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),5.53(s,4H),4.28(d,J=6.3Hz,2H),4.14(s,4H),4.01(s,6H),3.18

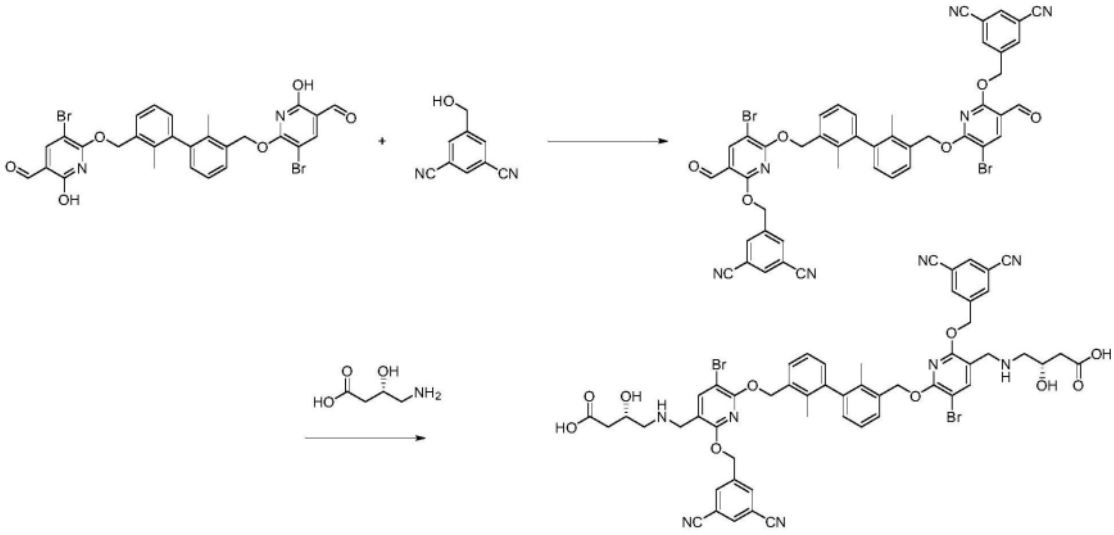
(dd,J＝12.8,3.1Hz,2H),2.97(dd,J＝12.7,9.8Hz,2H),2.53(d,J＝6.3Hz,4H),2.16(s,6H),2.08(s,6H)。MS(m/z)747.073(M+H)+。

[2806] 实施例120:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5乙烯基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5乙烯基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2807] 

[2808] 使用乙烯三氟硼酸钾代替三甲基环硼氧六环按照还原胺化方法G以类似于实施例119的方式合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.89(s,2H),7.44(d,J＝7.7Hz,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.07(d,J＝7.7Hz,2H),6.83(dd,J＝17.8,11.3Hz,2H),5.76(dd,J＝17.8,1.3Hz,2H),5.57(s,4H),5.31-5.14(m,2H),4.35-4.23(m,2H),4.18(s,4H),4.05(s,4H),3.20(dd,J＝12.8,3.1Hz,2H),2.99(dd,J＝12.7,9.8Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.07(s,6H)。MS(m/z)771.103(M+H)+。

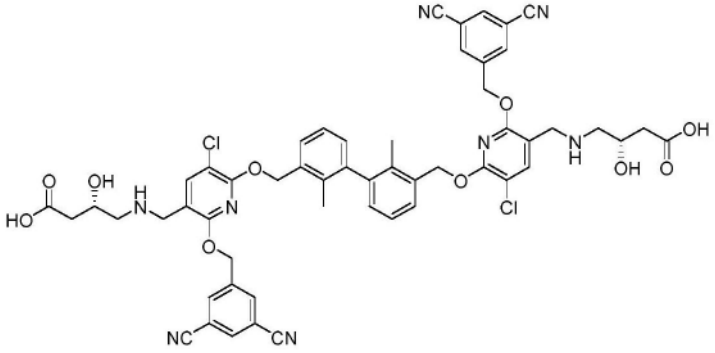
[2809] 实施例121:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2810] 

[2811] 将中间体24(24mg,0.037mmol),5-(羟基甲基)间苯二甲腈(17.7mg,0.11mmol)和三苯基膦(29.4mg,0.11mmol)装入2dram小瓶中。将内容物溶解在四氢呋喃(1mL)中并搅拌,同时逐滴加入偶氮二羧酸二异丙酯(22.7mg,0.11mmol)的THF(0.3mL)溶液。在室温搅拌2小时后,将反应真空浓缩,粗品直接用于按照还原胺化方法G进行的下一步骤,得到11mg的标

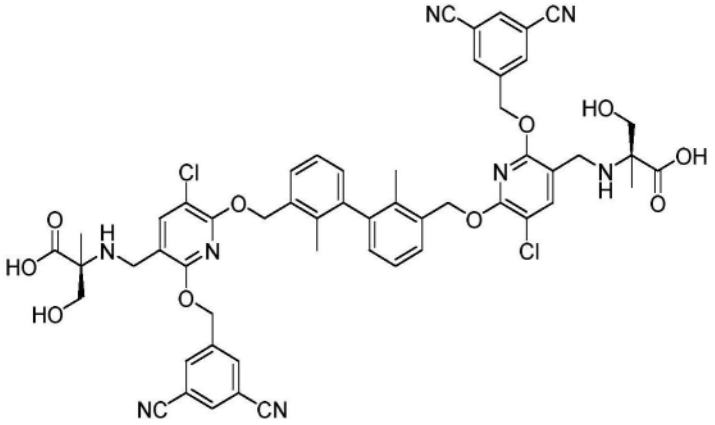
题化合物,其双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.19-8.15(m,4H),8.16-8.12(m,2H),8.04(s,2H),7.38(d,J=7.0Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),5.58(t,J=2.7Hz,4H),5.51-5.37(m,4H),4.36-4.21(m,6H),3.26(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.04(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(dd,J=6.2,0.8Hz,4H),2.02(s,6H)。MS(m/z)1128.910(M+H)+。

[2812] 实施例122:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2813] 

[2814] 使用中间体32代替中间体24,以类似于实施例121的方式合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.17(d,J=1.5Hz,4H),8.15(d,J=1.5Hz,2H),7.90(s,2H),7.45-7.32(m,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.16-7.02(m,2H),5.58(s,4H),5.51-5.41(m,4H),4.33-4.19(m,6H),3.26(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.04(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(dd,J=6.3,1.0Hz,4H),2.02(s,6H)。MS(m/z)1038.8985(M+H)+。

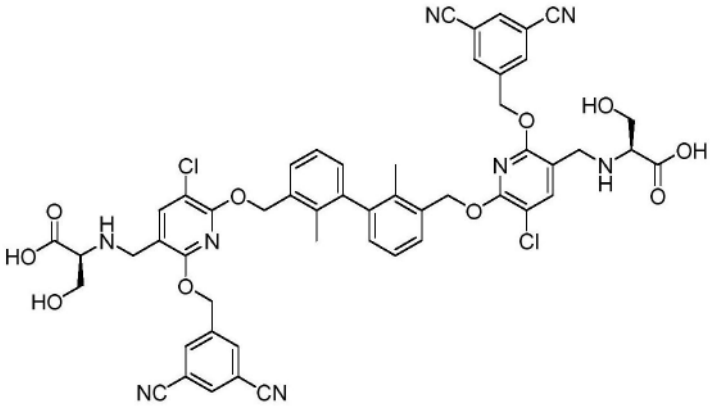
[2815] 实施例123:(2S,2'S)-2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[2816] 

[2817] 按照还原胺化方法G(使用(S)-2-甲基丝氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸)以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-

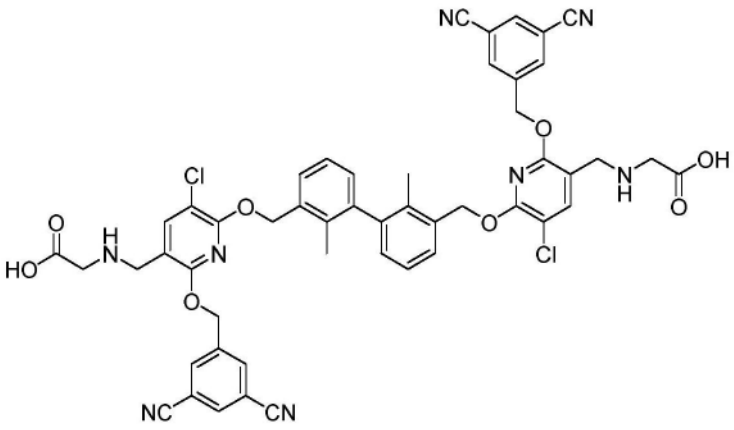
$d_4$)δ8.20(d,J＝1.5Hz,4H),8.14(d,J＝1.5Hz,2H),7.93(s,2H),7.38(d,J＝7.6Hz,2H),7.22(t,J＝7.6Hz,2H),7.07(d,J＝7.3Hz,2H),5.62-5.53(m,4H),5.53-5.43(m,4H),4.29(s,4H),4.06(d,J＝12.1Hz,2H),3.84(d,J＝12.2Hz,2H),2.02(s,6H),1.58(s,6H)。MS(m/z)1039.058(M+H)+。

[2818] 实施例124:(2S,2'S)-2,2'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丙酸)

[2819] 

[2820] 按照还原胺化方法G(使用(L)-丝氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸),以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.18(s,4H),8.14(d,J＝1.6Hz,2H),7.91(s,2H),7.38(d,J＝7.5Hz,2H),7.23(t,J＝7.7Hz,2H),7.07(d,J＝7.5Hz,2H),5.65-5.51(m,4H),5.47(d,J＝3.1Hz,4H),4.33(q,J＝13.5Hz,4H),4.09-3.93(m,6H),2.02(s,6H)。MS(m/z)1010.992(M+H)+。

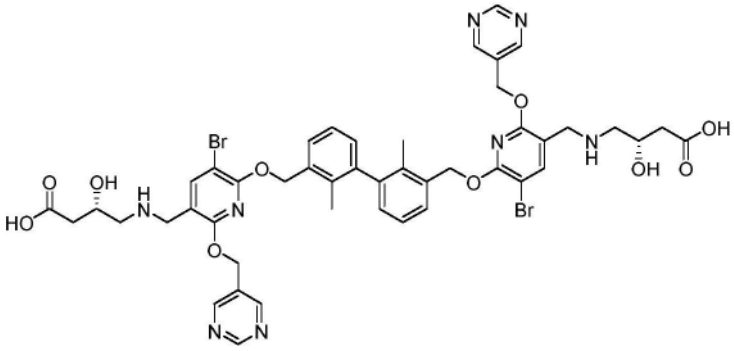
[2821] 实施例125:2,2'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸)

[2822] 

[2823] 按照还原胺化方法G(使用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸)以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.18(d,J＝1.5Hz,4H),8.14(t,J＝1.6Hz,2H),7.89(s,2H),7.45-7.29(m,2H),7.23(t,J＝7.6Hz,2H),7.14-7.03(m,2H),5.65-5.53(m,4H),5.53-5.42(m,4H),4.28(s,4H),3.92(s,

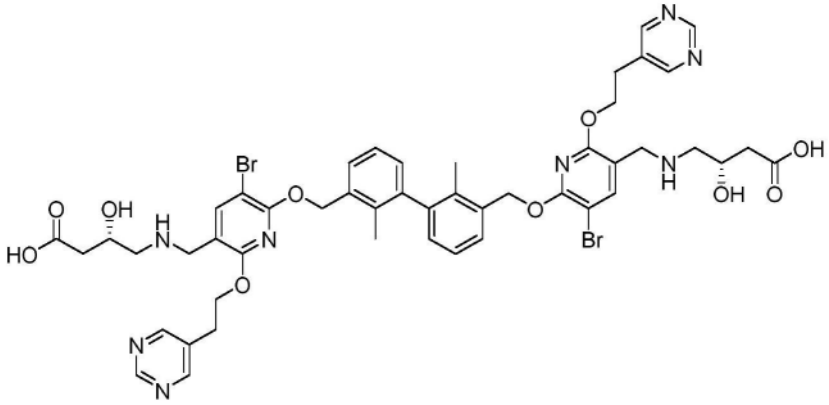
4H),2.02(s,6H)。MS(m/z)950.991(M+H)+。

[2824] 实施例126:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2825] 

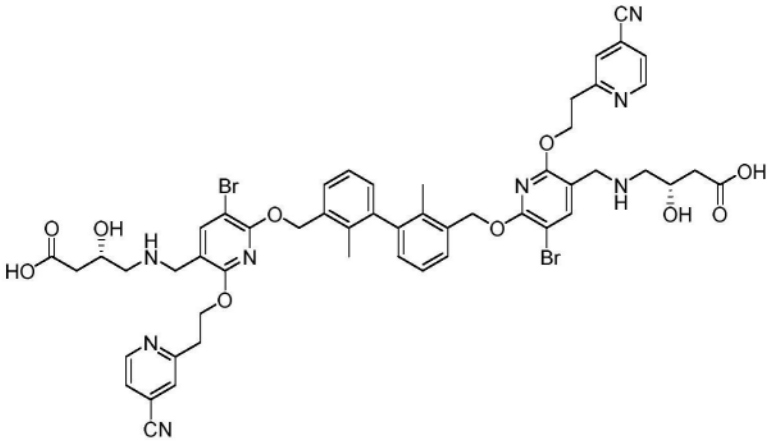
[2826] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用嘧啶-5-基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.13(s,2H),8.94(s,4H),8.03(s,2H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=7.3Hz,2H),5.55(m,8H),4.36-4.18(m,6H),3.23(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.01(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.53(d,J=6.3Hz,4H),2.06(s,6H)。MS(m/z)517.059(M+2H)2+。

[2827] 实施例127:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2828] 

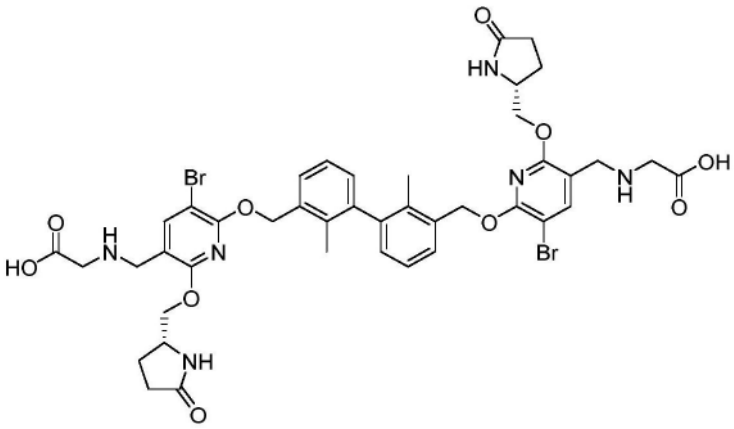
[2829] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用2-(嘧啶-5-基)乙-1-醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.03(s,2H),8.77(s,4H),7.96(s,2H),7.44(d,J=7.2Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.54(s,4H),4.71(t,J=6.4Hz,4H),4.24(dtd,J=9.4,6.3,3.0Hz,2H),4.18-4.04(m,6H),3.25-3.13(m,6H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,4H),2.06(s,6H)。MS(m/z)1060.991(M+H)+。

[2830] 实施例128:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(4-氰基吡啶-2-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2831] 

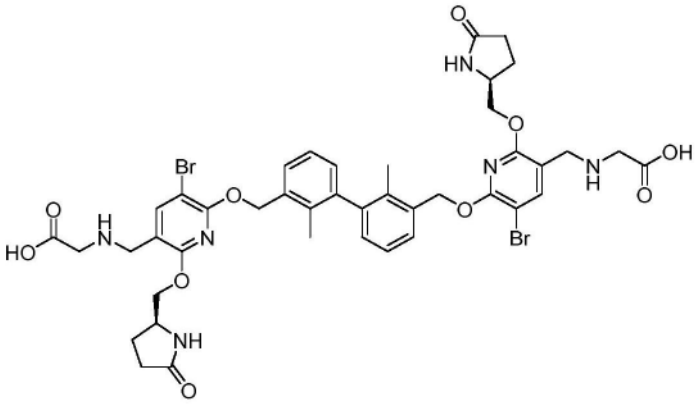
[2832] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用2-(2-羟基乙基)异烟腈代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.76-8.68(m,2H),7.94(s,2H),7.76(s,2H),7.59(dd,J=5.1,1.5Hz,2H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.04(d,J=7.5Hz,2H),5.57-5.50(m,4H),4.26(dd,J=9.3,6.6Hz,2H),4.09(d,J=2.6Hz,4H),3.38(t,J=6.3Hz,5H),3.20(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),2.99(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.06(s,6H)。MS(m/z)1108.987(M+H)+。

[2833] 实施例129:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸

[2834] 

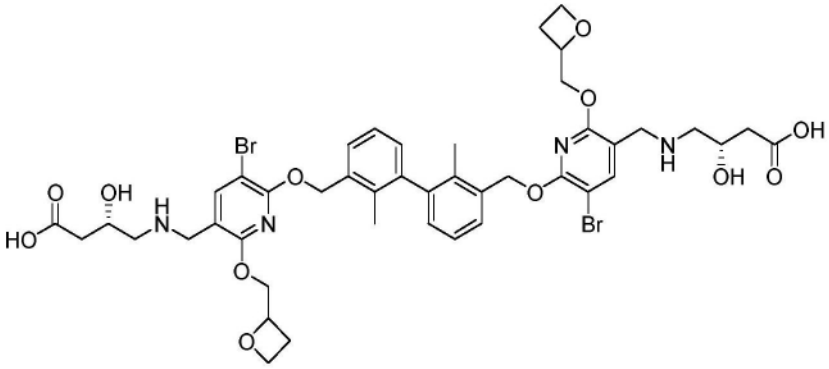
[2835] 按照还原胺化方法G(使用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸),以类似于实施例121的方式(使用(S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(d,J=0.7Hz,2H),7.45(d,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.5Hz,2H),5.57(m,4H),4.60-4.43(m,2H),4.35-4.26(m,2H),4.26-4.10(m,6H),3.93(s,4H),2.55-2.29(m,6H),2.09(s,6H),2.00-1.89(m,2H)。MS(m/z)954.980(M+H)+。

[2836] 实施例130:2,2'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸

[2837] 

[2838] 按照还原胺化方法G(使用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸),以类似于实施例121的方式(使用(R)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(d,J=0.7Hz,2H),7.45(d,J=7.7Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.61-5.51(m,4H),4.55-4.46(m,2H),4.39-4.26(m,2H),4.26-4.09(m,6H),3.91(s,4H),2.50-2.26(m,6H),2.09(s,6H),1.95(m,2H)。MS(m/z)955.025(M+H)+。

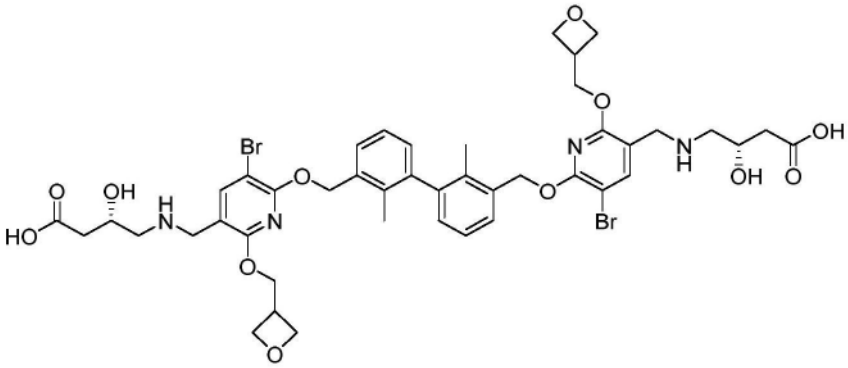
[2839] 实施例131:(3S,3'S)-4,4'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(氧杂环丁烷-2-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2840] 

[2841] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用氧杂环丁烷-2-基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.99(s,2H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.5Hz,2H),5.68-5.49(m,4H),5.33-5.14(m,2H),4.80-4.72(m,2H),4.69-4.60(m,4H),4.56(dt,J=11.9,3.0Hz,2H),4.33-4.23(m,2H),4.23-4.12(m,4H),3.23(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.02(dd,J=12.7,10.0Hz,2H),2.78(q,J=8.5,6.6Hz,2H),2.65(p,J=8.3Hz,2H),2.54(d,J=6.2Hz,4H),2.10(s,6H)。MS(m/z)988.919(M+H)+。

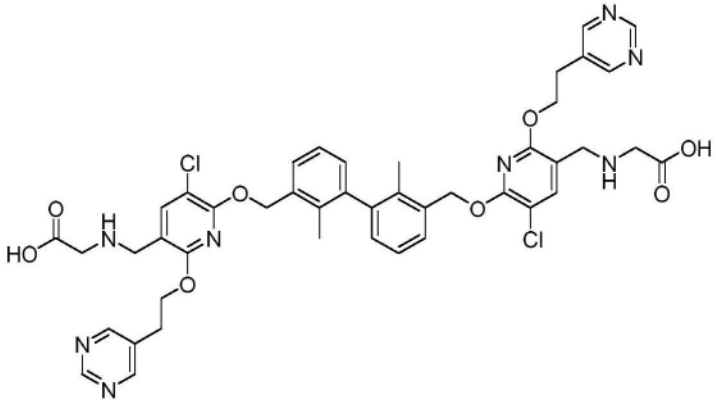
[2842] 实施例132:(3S,3'S)-4,4'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(氧杂环丁烷-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2843] 

[2844] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用氧杂环丁烷-3-基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(s,2H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),5.57(s,4H),4.94-4.87(m,4H),4.72-4.63(m,4H),4.58(q,J=6.4Hz,4H),4.35-4.21(m,2H),4.19(s,4H),3.54-3.40(m,2H),3.24(dd,J=12.6,3.0Hz,2H),3.02(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)988.93(M+H)+。

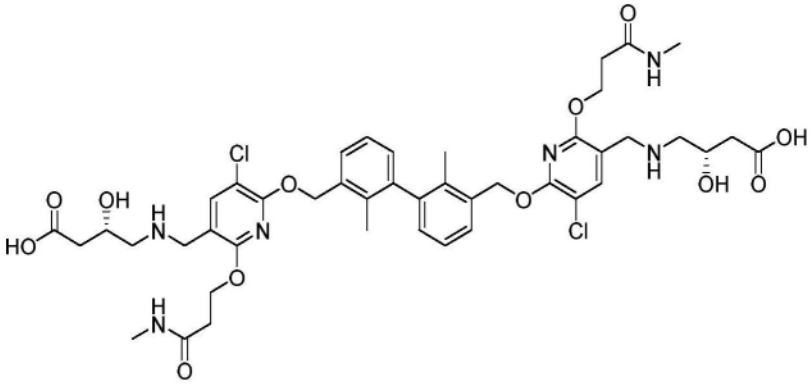
[2845] 实施例133:2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-(嘧啶-5-基)乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸)

[2846] 

[2847] 按照还原胺化方法G(使用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸),以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.02(s,2H),8.77(s,4H),7.82(s,2H),7.44(d,J=7.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.05(d,J=7.1Hz,2H),5.55(s,4H),4.70(t,J=6.0Hz,4H),4.14(s,4H),3.84(s,4H),3.20(t,J=6.3Hz,4H),2.05(s,6H)。MS(m/z)883.010(M+H)+。

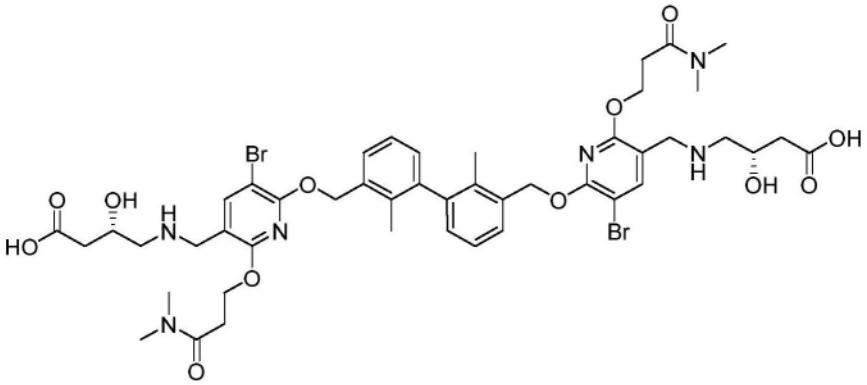
[2848] 实施例134:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲

基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(3-(甲基氨基)-3-氧代丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2849] 

[2850] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24并使用3-羟基-N-甲基丙酰胺代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.46(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.57(d,J=1.7Hz,4H),4.67(t,J=5.8Hz,4H),4.36(dtd,J=9.4,6.3,2.9Hz,2H),4.14(s,4H),3.20(dd,J=12.8,3.0Hz,2H),3.00(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.74(s,6H),2.69(t,J=5.8Hz,4H),2.55(dd,J=6.3,2.2Hz,4H),2.08(s,6H)。MS(m/z)929.116(M+H)+。

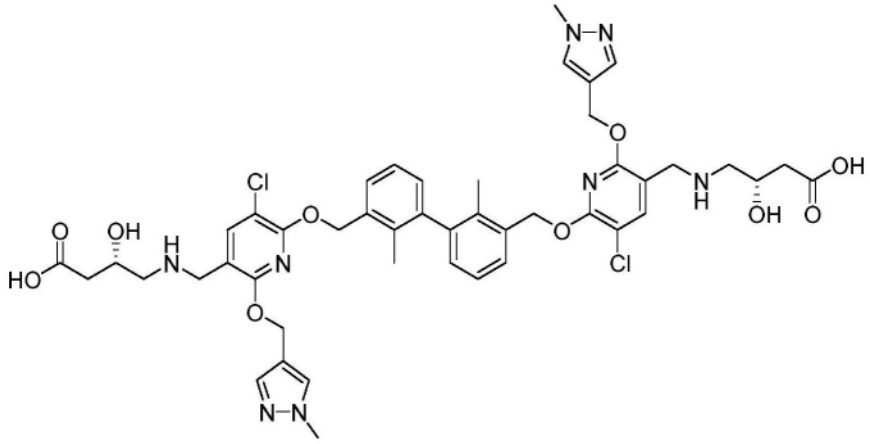
[2851] 实施例135:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-(二甲基氨基)-3-氧代丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2852] 

[2853] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用3-羟基-N,N-二甲基丙酰胺代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.94(s,2H),7.52-7.43(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.2Hz,2H),5.62-5.50(m,4H),4.72-4.62(m,4H),4.40-4.26(m,2H),4.13(s,4H),3.19(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.08(s,6H),3.03-2.98(m,2H),2.96(s,6H),2.92(t,J=5.8Hz,4H),2.54(dd,J=6.3,1.8Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)524.252(M+2H)2+。

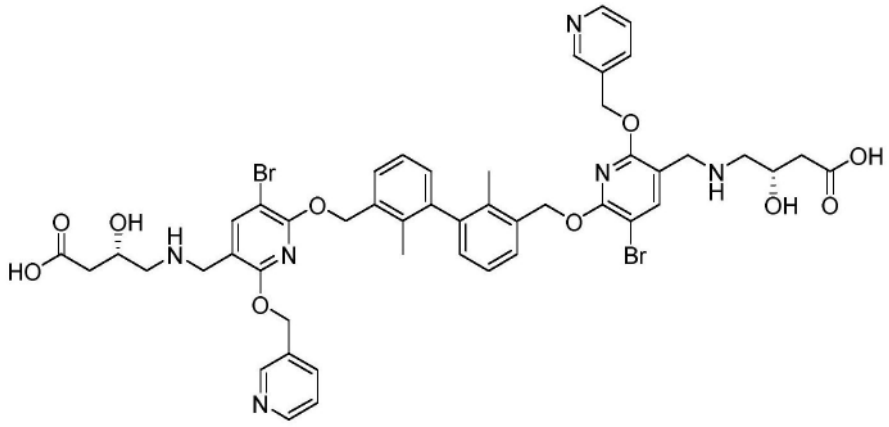
[2854] 实施例136:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2855] 

[2856] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用中间体32代替中间体24并使用(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.83(s,2H),7.59(s,2H),7.51(s,2H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),5.72-5.53(m,4H),5.50-5.31(m,4H),4.20(dp,J=9.6,3.2Hz,2H),4.12(s,4H),3.83(s,6H),3.13(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),2.92(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.47(dd,J=6.3,2.6Hz,4H),2.07(s,6H)。MS(m/z)947.046(M+H)+。

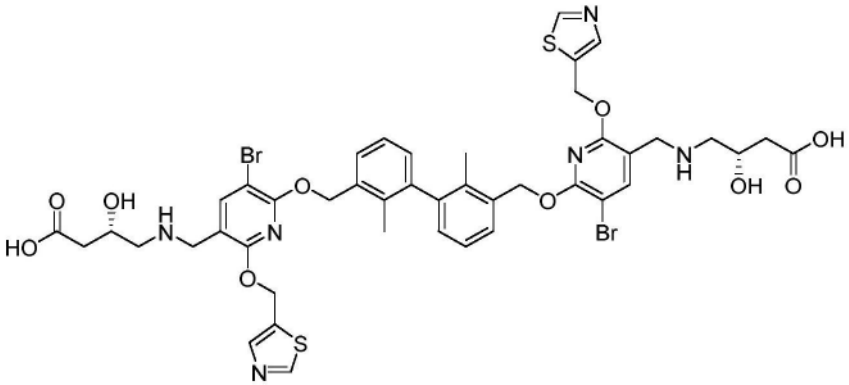
[2857] 实施例137:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(吡啶-3-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2858] 

[2859] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用吡啶-3-基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.74(s,2H),8.60-8.50(m,2H),8.07(d,J=7.8Hz,2H),8.02(s,2H),7.54(dd,J=8.0,5.0Hz,2H),7.41(d,J=8.0Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.7Hz,2H),5.60(s,4H),5.50(s,4H),4.33-4.13(m,6H),3.22(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.01(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.52(d,J=

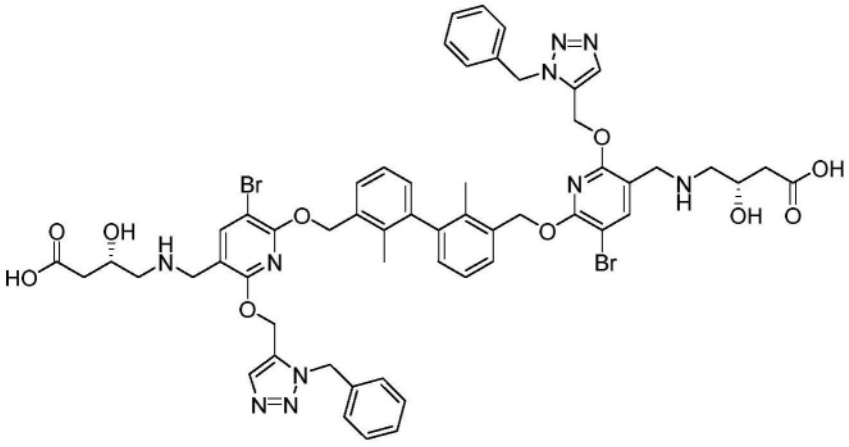
6.3Hz,4H),2.05(s,6H)。MS(m/z)1030.966(M+H)+。

[2860] 实施例138:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(噻唑-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(噻唑-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2861] 

[2862] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用噻唑-5-基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.00(d,J=0.8Hz,2H),8.07-7.91(m,4H),7.49-7.40(m,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),5.96-5.72(m,4H),5.62(s,4H),4.35-3.88(m,6H),3.17(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),2.96(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.49(dd,J=6.3,1.7Hz,4H),2.08(s,6H)。MS(m/z)1042.936(M+H)+。

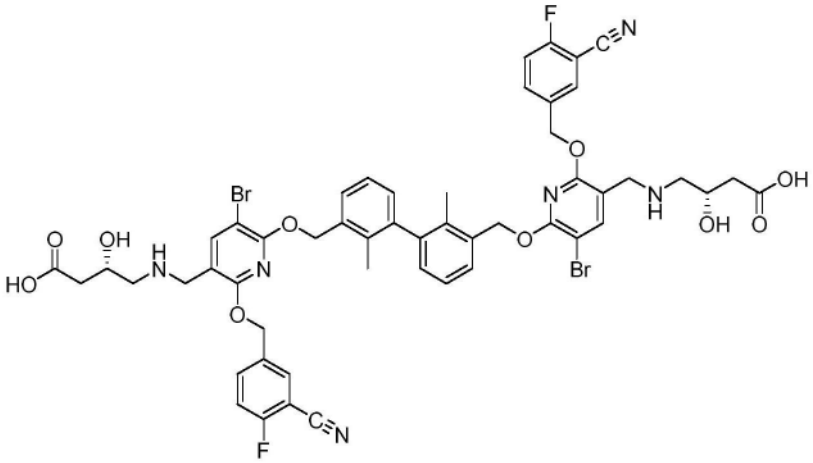
[2863] 实施例139:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((1-苄基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((1-苄基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2864] 

[2865] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(d,J=0.9Hz,4H),7.40(d,J=7.3Hz,2H),7.35-7.25(m,10H),7.20(t,J=7.6Hz,2H),7.08-6.98(m,2H),5.57(d,J=2.7Hz,8H),5.47(s,4H),4.27(dtd,J=9.5,6.3,3.0Hz,2H),4.16(s,4H),3.17(dd,J=12.8,3.0Hz,2H),2.97(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.50(d,J=

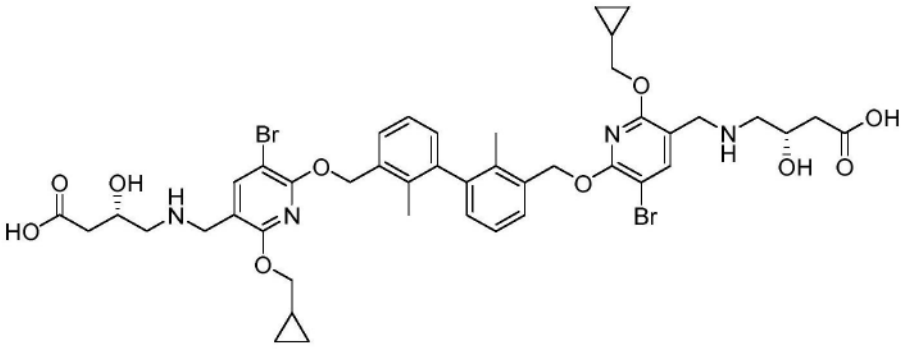
6.2Hz,4H),2.00(s,6H)。MS(m/z)1191.132(M+H)+.

[2866] 实施例140:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((3-氰基-4-氟代苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((3-氰基-4-氟代苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2867] 

[2868] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用2-氟代-5-(羟基甲基)苯甲腈代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.01(s,2H),7.89(dd,J=6.0,2.2Hz,2H),7.83(ddd,J=7.9,5.1,2.3Hz,2H),7.44-7.29(m,4H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.13-7.01(m,2H),5.62-5.37(m,8H),4.34-4.11(m,6H),3.22(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.01(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.53(dd,J=6.3,1.4Hz,4H),2.04(s,6H)。MS(m/z)1114.939(M+H)+。

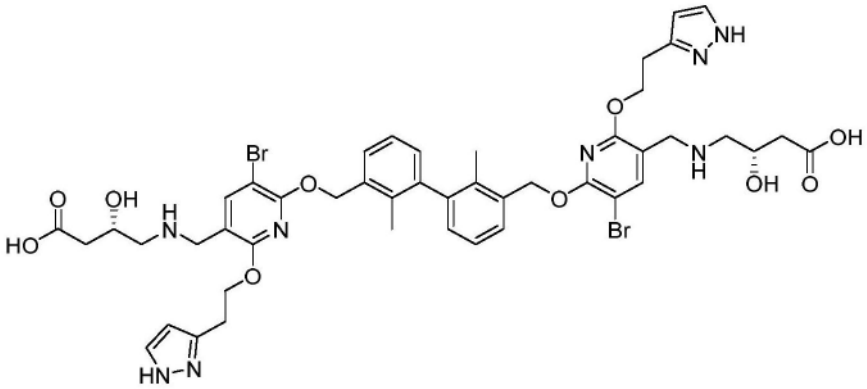
[2869] 实施例141:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(环丙基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(环丙基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2870] 

[2871] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用环丙基甲醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.95(s,2H),7.42(d,J=7.5Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.3Hz,2H),5.54(s,4H),4.34-4.21(m,6H),4.18(s,4H),3.24(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.02(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(d,J=

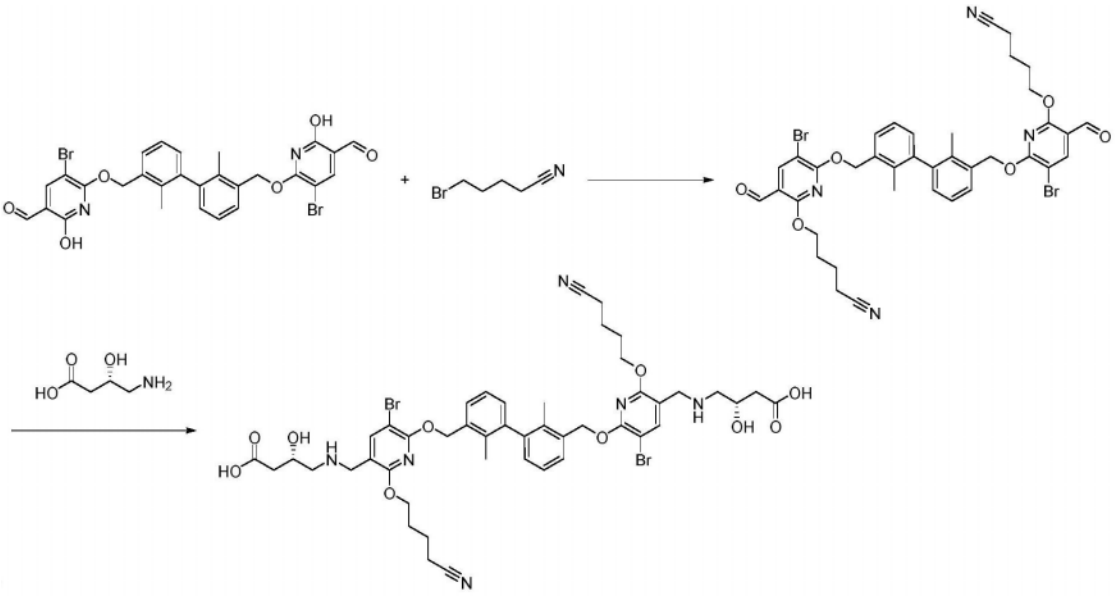
6.3Hz,4H),2.08(s,6H),1.32(td,J＝7.8,4.3Hz,2H),0.67-0.49(m,4H),0.45-0.30(m,4H)。MS(m/z)956.889(M+H)+。

[2872] 实施例142:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(1H-吡唑-3-基)乙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(1H-吡唑-3-基)乙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2873] 

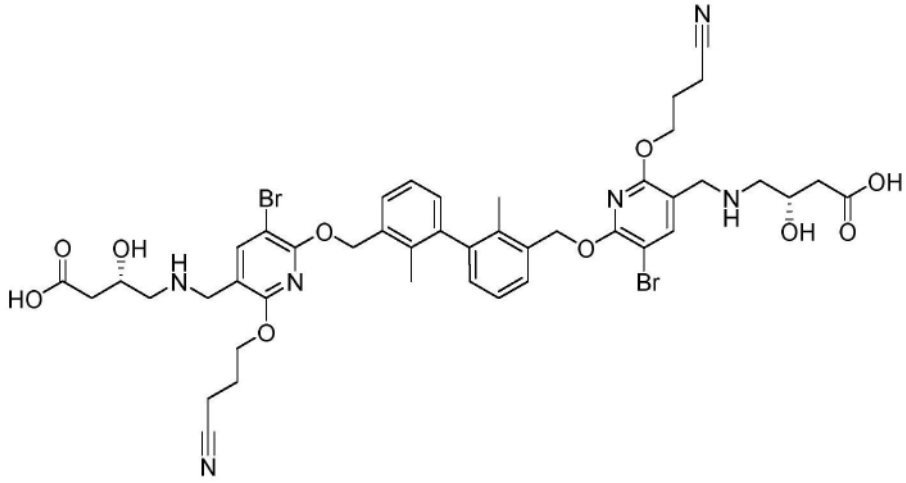
[2874] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用2-(1H-吡唑-3-基)乙-1-醇代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.94(s,2H),7.57(d,J＝2.2Hz,2H),7.44(d,J＝7.6Hz,2H),7.22(t,J＝7.5Hz,2H),7.09-6.97(m,2H),6.23(d,J＝2.2Hz,2H),5.54(s,4H),4.74-4.59(m,4H),4.41-4.20(m,2H),4.12(s,4H),3.20-3.12(m,6H),2.99(dd,J＝12.8,9.9Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.07(s,6H)。MS(m/z)1037.019(M+H)+。

[2875] 实施例143:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(4-氰基丁氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(4-氰基丁氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))



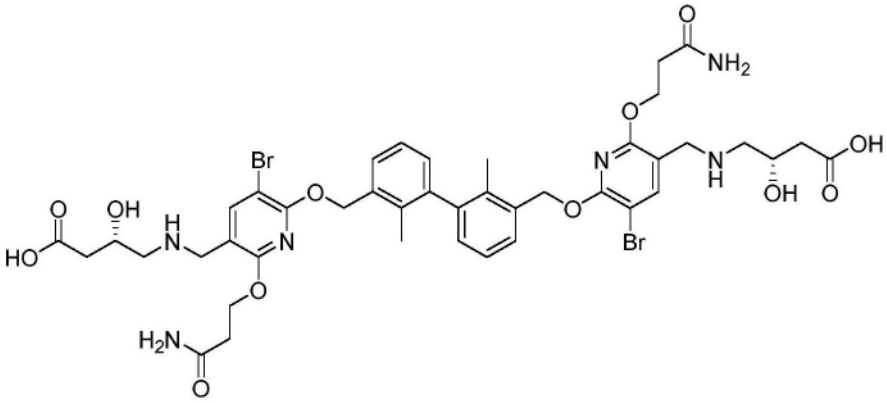
[2876] 将中间体24(24mg,0.037mmol),5-溴代戊腈(24.2mg,0.15mmol)和碳酸钾(20.7mg,0.15mmol)装入2dram小瓶中。将内容物悬浮在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中,并在70℃下搅拌。4小时后,将反应真空浓缩,用二氯甲烷稀释,过滤除去不溶盐,浓缩,得到粗品,其可按照还原胺化方法G直接用于下一步骤,得到15mg标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.96(s,2H),7.45(d,J=7.2Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.56(s,4H),4.60-4.38(m,4H),4.27(dtd,J=9.4,6.3,3.0Hz,2H),4.17(s,4H),3.24(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.03(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.59-2.50(m,8H),2.09(s,6H),2.06-1.91(m,4H),1.91-1.71(m,4H)。MS(m/z)1011.002(M+H)+。

[2877] 实施例144:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-氰基丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-氰基丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2878] 

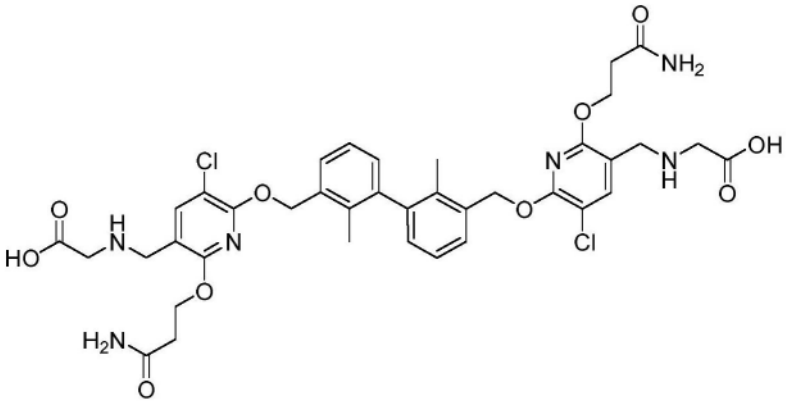
[2879] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用4-溴代丁腈代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.98(s,2H),7.46(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.57(s,4H),4.56(td,J=5.6,5.0,2.8Hz,4H),4.28(dtd,J=9.5,6.3,3.1Hz,2H),4.21(s,4H),3.25(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.04(dd,J=12.7,9.7Hz,2H),2.66(t,J=6.8Hz,4H),2.17(p,J=6.4Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)982.991(M+H)+。

[2880] 实施例145:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(3-氨基-3-氧代丙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(3-氨基-3-氧代丙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2881] 

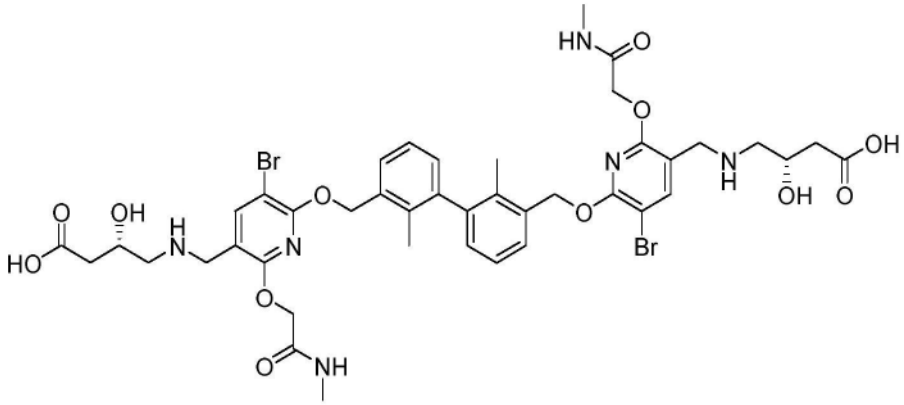
[2882] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用3-溴代丙酰胺代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.95(s,2H),7.47(d,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.5Hz,2H),5.56(s,4H),4.68(t,J=5.7Hz,4H),4.32(d,J=5.4Hz,2H),4.14(s,4H),3.19(dd,J=12.8,2.9Hz,2H),3.00(dd,J=12.8,9.9Hz,2H),2.74(t,J=5.8Hz,4H),2.55(dd,J=6.4,2.5Hz,4H),2.10(s,6H)。MS(m/z)990.943(M+H)+。

[2883] 实施例146:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(3-氨基-3-氧代丙氧基)-5-氯代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(3-氨基-3-氧代丙氧基)-5-氯代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸)

[2884] 

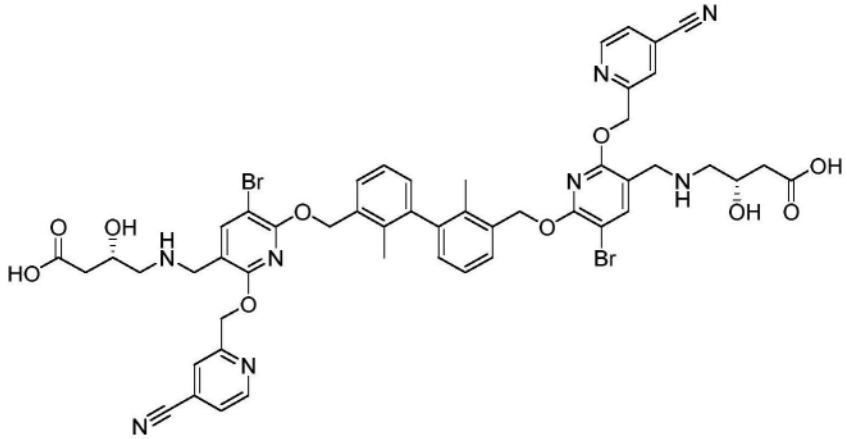
[2885] 按照还原胺化方法G(使用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸),以类似于实施例143的方式(使用中间体32代替中间体24并且使用3-溴代丙酰胺代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.54-7.37(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.11-7.03(m,2H),5.58(m,4H),4.68(t,J=5.9Hz,4H),4.17(s,4H),3.87(s,4H),2.74(t,J=5.8Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)813.011(M+H)+。

[2886] 实施例147:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(甲基氨基)-2-氧代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2887] 

[2888] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用2-溴代-N-甲基乙酰胺代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.02(s,2H),7.45(d,J＝7.3Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.10(d,J＝7.4Hz,2H),5.55-5.40(m,4H),4.96(s,4H),4.40-4.29(m,2H),4.23(d,J＝1.7Hz,4H),3.28-3.23(m,2H),3.07(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.77(s,6H),2.56(dd,J＝6.3,2.3Hz,4H),2.07(s,6H)。MS(m/z)510.251(M+2H)2+。

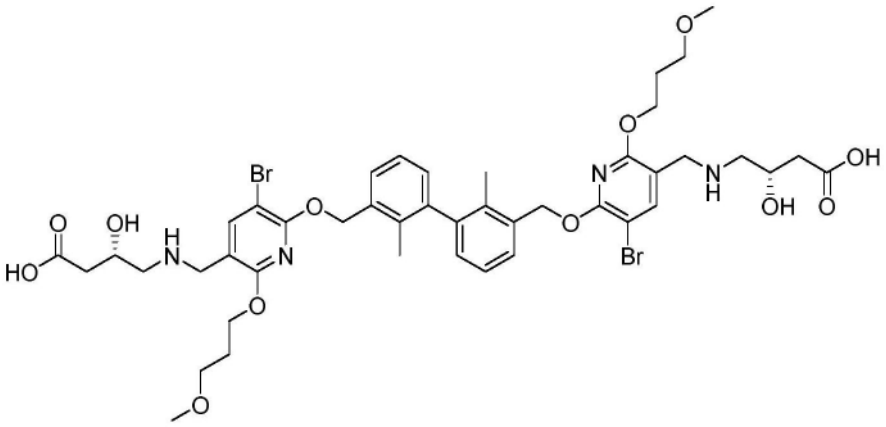
[2889] 实施例148:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2890] 

[2891] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用2-(溴代甲基)异烟腈代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.76(dd,J＝5.1,0.9Hz,2H),7.97(s,2H),7.93-7.89(m,2H),7.67(dd,J＝5.2,1.5Hz,2H),7.39-7.28(m,2H),7.19(t,J＝7.6Hz,2H),7.05(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),5.78-5.57(m,4H),5.44-5.23(m,4H),4.40-4.19(m,6H),3.32-3.28(m,2H),3.10(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.56(d,J＝6.3Hz,4H),1.99(s,6H)。MS(m/z)541.107(M+2H)2+.

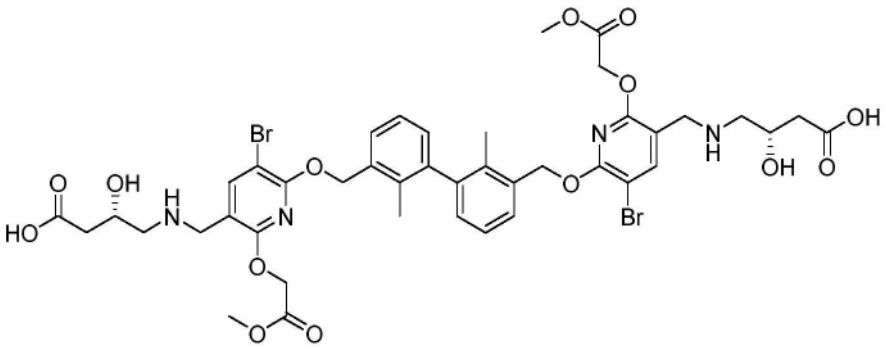
[2892] 实施例149:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(3-甲氧基丙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲

基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2893] 

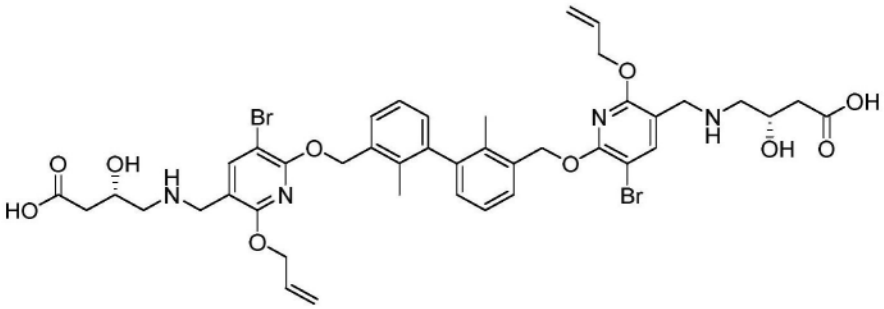
[2894] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用1-溴代-3-甲氧基丙烷代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.94(s,2H),7.56-7.34(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.56(d,J=1.8Hz,4H),4.57-4.44(m,4H),4.27(dtd,J=9.4,6.3,2.9Hz,2H),4.16(s,4H),3.57(t,J=5.9Hz,4H),3.33(s,6H),3.23(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.01(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,4H),2.09(m,10H)。MS(m/z)993.001(M+H)+。

[2895] 实施例150:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-甲氧基-2-氧代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2896] 

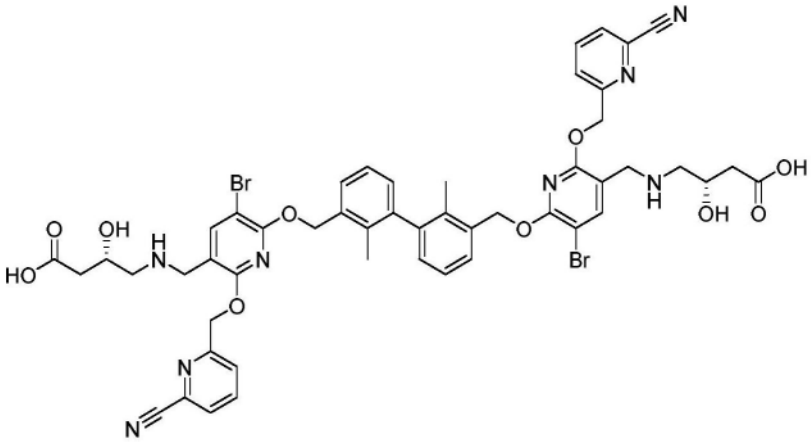
[2897] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用2-溴代乙酸甲酯代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.04(s,2H),7.41(d,J=7.2Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),5.67-5.34(m,4H),5.19-4.97(m,4H),4.42-4.16(m,6H),3.75(s,6H),3.26(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.05(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.68-2.46(m,4H),2.07(s,6H)。MS(m/z)992.861(M+H)+。

[2898] 实施例151:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(烯丙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(烯丙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2899] 

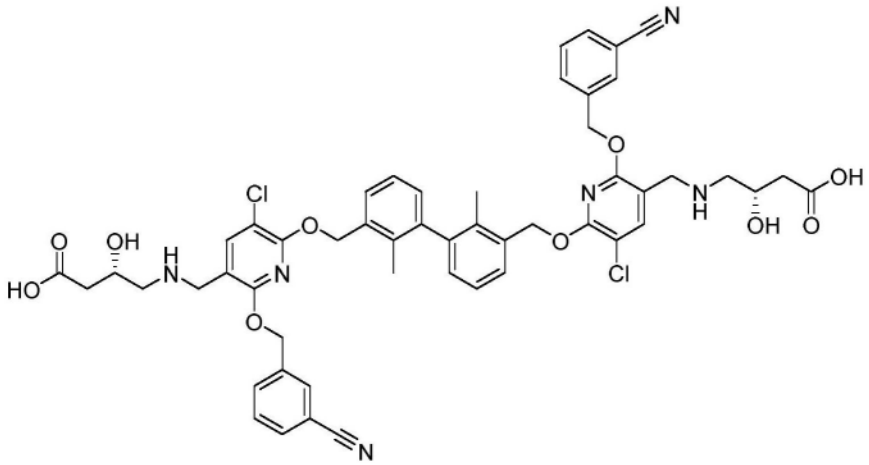
[2900] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用3-溴代丙-1-烯代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.97(s,2H),7.51-7.38(m,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.16-6.99(m,2H),6.22-5.96(m,2H),5.55(s,4H),5.50-5.34(m,2H),5.28(dd,J＝10.6,1.4Hz,2H),4.95(dd,J＝5.9,1.5Hz,4H),4.33-4.21(m,2H),4.18(s,4H),3.22(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),3.01(dd,J＝12.8,9.8Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)928.882(M+H)+。

[2901] 实施例152:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2902] 

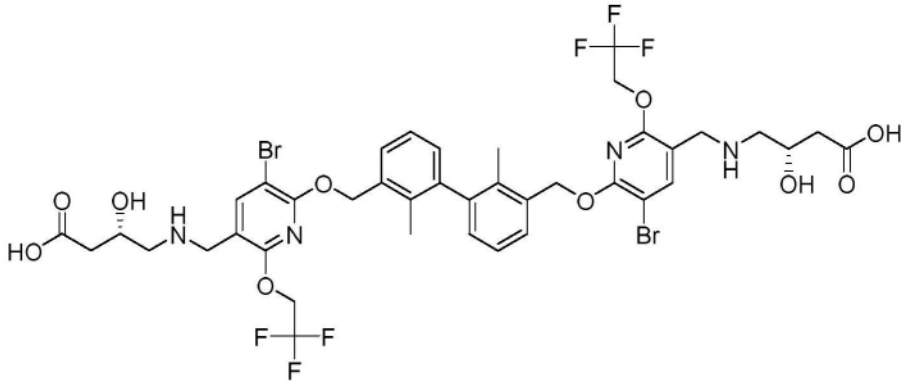
[2903] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用6-(溴代甲基)2-氰基吡啶代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.07-7.93(m,6H),7.81(d,J＝7.8Hz,4H),7.31(dd,J＝7.7,1.3Hz,2H),7.19(t,J＝7.6Hz,2H),7.10-6.95(m,2H),5.63(d,J＝2.6Hz,4H),5.35(d,J＝1.7Hz,4H),4.47-4.18(m,6H),3.09(dd,J＝12.8,9.9Hz,2H),2.56(d,J＝6.3Hz,4H),1.99(s,6H)。MS(m/z)541.155(M+2H)2+。

[2904] 实施例153:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3-氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3-氰基苄基)氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2905] 

[2906] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用中间体32代替中间体24且使用3-(溴代甲基)苯甲腈代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.87(d,J=9.3Hz,4H),7.78(d,J=7.9Hz,2H),7.68(d,J=7.9Hz,2H),7.55(t,J=7.7Hz,2H),7.40-7.30(m,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.05(d,J=7.4Hz,2H),5.63-5.41(m,8H),4.34-4.19(m,6H),3.23(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.01(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.53(dd,J=6.3,1.2Hz,4H),2.01(s,6H)。MS(m/z)989.001(M+H)+。

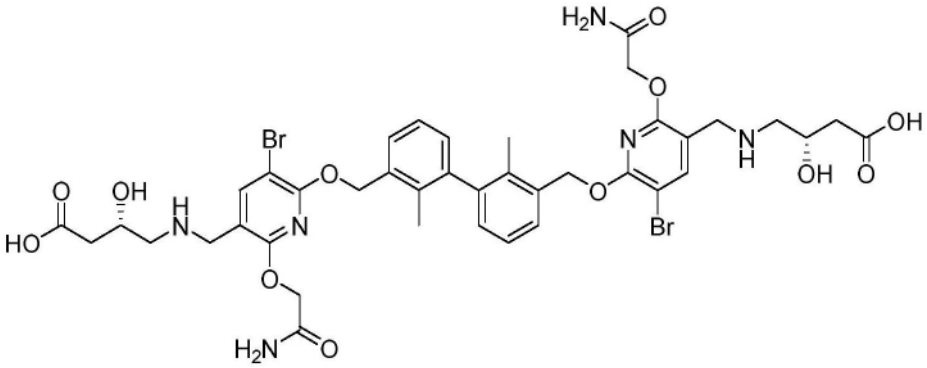
[2907] 实施例154:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2908] 

[2909] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.08(s,2H),7.45(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.57(s,4H),5.02-4.94(m,4H),4.41-4.08(m,6H),3.23(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.02(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.53(d,J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。MS(m/z)507.070(M+2H)2+.

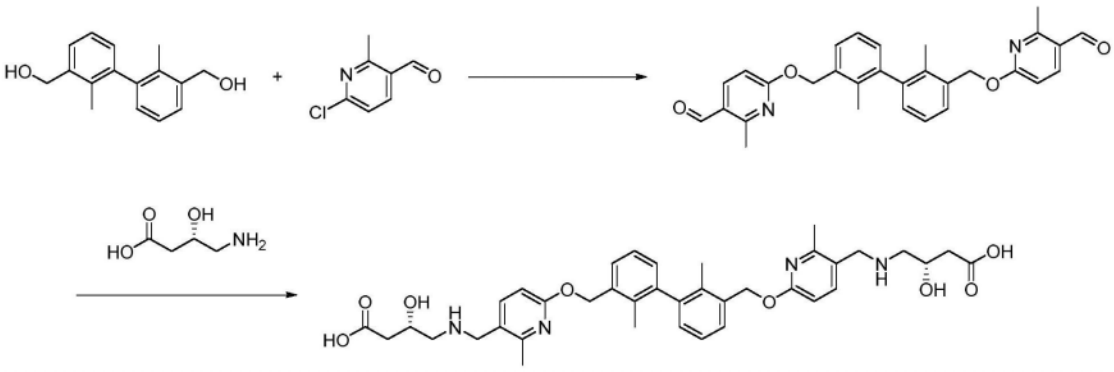
[2910] 实施例155:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-5-溴代吡啶-6,3-二

基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2911] 

[2912] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例143的方式(使用2-溴代乙酰胺代替5-溴代戊腈)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.01(s,2H),7.48(d,J=7.5Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=7.3Hz,2H),5.51(s,4H),5.00(d,J=3.5Hz,4H),4.32(s,2H),4.28-4.17(m,4H),3.27-3.22(m,2H),3.06(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.55(dd,J=6.3,3.0Hz,4H),2.08(s,6H)。MS(m/z)962.931(M+H)+。

[2913] 实施例156:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

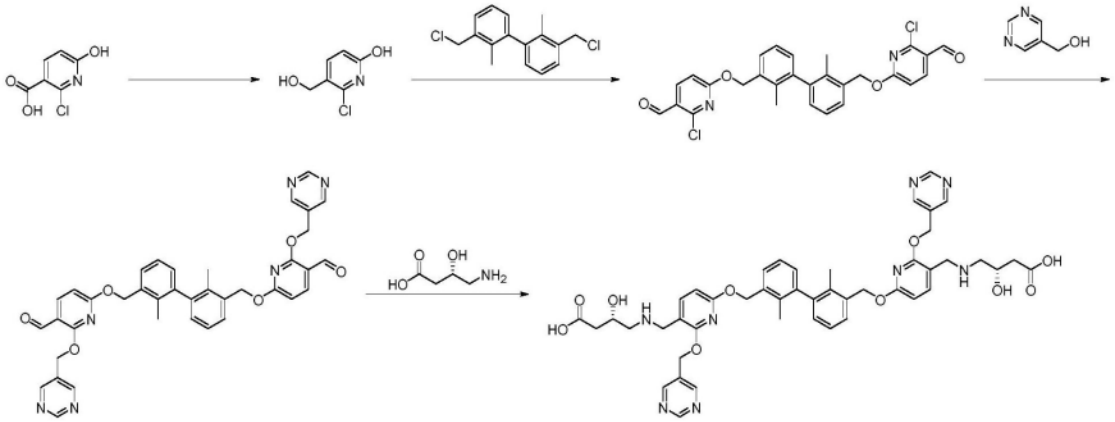
[2914] 

[2915] 按照一般钯芳基化反应,使用叔丁基Xantphos代替叔丁基XPhos,使(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(60.6mg,0.25mmol)和6-氯代-2-甲基烟醛(86mg,0.55mmol)反应,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲基烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ10.24-10.01(m,2H),8.14-7.99(m,2H),7.52-7.34(m,2H),7.34-7.19(m,2H),7.14-7.00(m,2H),6.90-6.71(m,2H),5.64-5.43(m,4H),2.85-2.69(m,6H),2.15-1.94(m,6H)。

[2916] 按照还原胺化方法E,使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲基烟醛)(12mg,0.025mmol)反应,得到标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.72(d,J=8.5Hz,2H),7.47-7.39(m,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.05(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),6.77(d,J=8.4Hz,2H),5.45(d,J=1.3Hz,4H),4.33(dtd,J=9.3,6.3,3.1Hz,2H),4.27(s,4H),3.28-3.24(m,2H),3.08(dd,J=12.8,10.0Hz,2H),2.60-2.52(m,10H),2.06(s,6H)。MS(m/z)687.157(M+H)+。

[2917] 实施例157:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(嘧啶-5-基甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2918] 

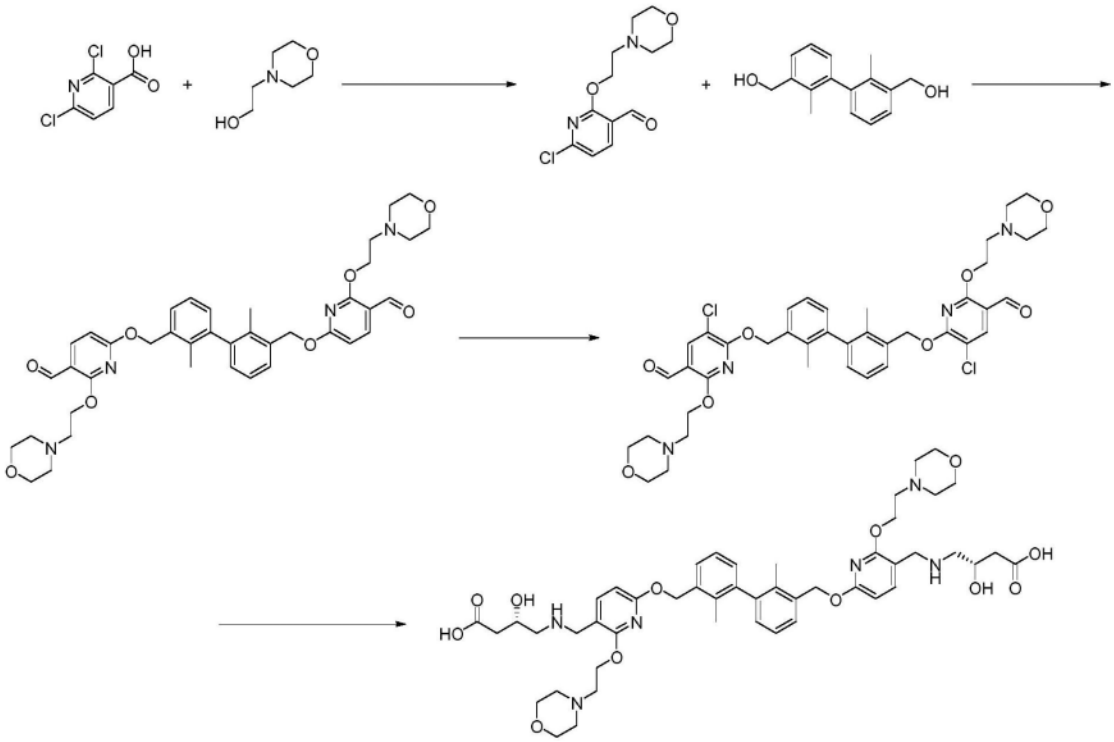
[2919] 将2-氯代-6-羟基烟酸(2.3g,12mmol)研成细粉,装入200mL烧瓶中。逐滴加入硼烷-二甲基硫醚的THF溶液(2M,50mL),并将所得悬浮液搅拌16小时。通过缓慢加入甲醇(50mL)淬灭反应,回流1小时。将该溶液冷却至室温,浓缩,并用乙醚研磨成粉末。过滤固体,得到6-氯代-5-(羟基甲基)吡啶-2-醇。从母液中获得第二批产物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ11.23(s,1H),7.72(d,J=8.2Hz,1H),6.62(d,J=8.2Hz,1H),5.27(t,J=5.6Hz,1H),4.41(d,J=5.5Hz,2H)。

[2920] 将6-氯代-5-(羟基甲基)吡啶-2-醇(1.22g,7.63mmol),3,3'-双(氯代甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯(888mg,3.18mmol),碳酸钾(879mg,6.36mmol)和碘化钠(45mg,0.3mmol)悬浮于丙酮(20mL)中。将悬浮液加热至65℃,保持4小时。将所得的紫色悬浮液用饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用二氯甲烷萃取(3×)。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-氯代吡啶-6,3-二基))二甲醇。将粗物质悬浮于二氯甲烷(25mL)中,并在室温下剧烈搅拌。一次性加入Dess-Martin periodinane(2.7g,6.36mmol),搅拌10分钟,然后滴加水(114mg,6.36mmol)。14小时后,加入1M氢氧化钠水溶液(30mL),并将反应剧烈搅拌30分钟。分离有机层,经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法纯化,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-氯代烟醛)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.16(d,J=0.8Hz,2H),8.15(d,J=8.4Hz,2H),7.47(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.08(ddd,J=8.5,7.1,1.1Hz,4H),5.50(s,4H),2.02(s,6H)。

[2921] 在室温下,用氢化钠(7mg,0.176mmol)处理在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的嘧啶-5-基甲醇(19.4mg,0.176mmol)。搅拌15分钟后,将混浊的醇盐溶液滴加到(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-氯代烟醛)(40mg,0.077mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)中的悬浮液中。在室温下搅拌15分钟后,将反应用饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯稀释。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,得到粗品,将其直接用于按照还原胺化方案A进行的下一步骤,以得到为bis-TFA盐的标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.11(s,2H),8.93(s,4H),7.76(d,J=8.2Hz,2H),7.38(d,J=7.8Hz,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.7Hz,2H),6.56(d,J=8.1Hz,2H),5.58(d,

J＝2.5Hz,4H),5.50-5.36(m,4H),4.23(s,6H),3.22(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),3.00(dd,J＝12.7,9.8Hz,2H),2.53(d,J＝6.3Hz,4H),2.01(s,6H)。MS(m/z)875.153(M+H)+。

[2922] 实施例158:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2923] 

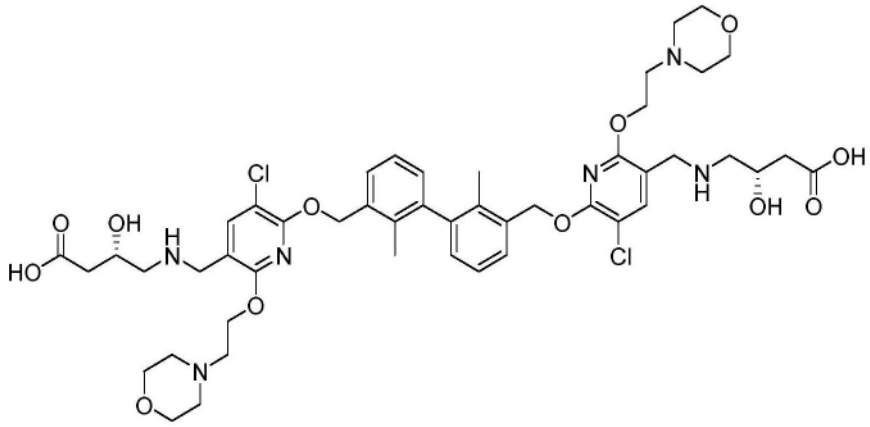
[2924] 将氢化钠(300mg,7.5mmol)装入200mL RB中,并添加THF(40mL)。逐滴加入2-吗啉代乙-1-醇(0.911mL,7.5mmol),搅拌15分钟。逐滴加入2,6-二氯烟酸(576mg,3mmol)的THF(10mL)溶液,搅拌2h。在室温下逐滴加入硼烷二甲硫醚络合物的THF溶液(10.5mL,21mmol,2M)。搅拌16小时后,通过缓慢加入甲醇(20mL)淬灭反应,并回流1小时。将该溶液冷却至室温,浓缩,并通过柱色谱法纯化,得到(6-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)甲醇。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.70(dt,J＝7.7,0.9Hz,1H),6.97(d,J＝7.6Hz,1H),4.55(d,J＝0.9Hz,2H),4.50(t,J＝5.6Hz,2H),3.75-3.64(m,4H),2.79(t,J＝5.6Hz,2H),2.65-2.49(m,4H)。

[2925] 将(6-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-基)甲醇(200mg,0.73mmol)溶解在二氯甲烷中,并分批加入Dess-Martin periodinane(373mg,0.88mmol)。搅拌5分钟后,加入水(12mg,0.88mmol)。1.5小时后,将反应倒入15mL的1N氢氧化钠水溶液中,并用二氯甲烷萃取(3x)。合并的有机物用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法纯化,得到6-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)烟醛(184mg,93%),其为橙色油状物。$^1$H NMR以以下形式展示醛至缩醛在甲醇中的混合物-$d_4$醛的$^1$H NMR:(400MHz,甲醇-$d_4$)δ10.27(d,J＝0.8Hz,1H),8.11(d,J＝7.9Hz,1H),7.14(dd,J＝7.9,0.8Hz,1H),4.70-4.55(m,2H),3.69(m,4H),2.86(t,J＝5.6Hz,2H),2.61(m,4H)。

[2926] 按照一般钯芳基化反应,使(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(72.5mg,0.30mmol)和6-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)烟醛(180mg,0.66mmol)反应,得到为油状物的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-吗啉代乙氧基)烟醛)(120mg,25%)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ10.16(d,J=0.8Hz,2H),8.07(d,J=8.4Hz,2H),7.49-7.32(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.53(dd,J=8.4,0.9Hz,2H),5.56(s,4H),4.71-4.55(m,4H),3.73-3.62(m,8H),2.84(t,J=5.6Hz,4H),2.57(t,J=4.8Hz,8H)。

[2927] 按照还原胺化方法G,使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-吗啉代乙氧基)烟醛)(30mg,0.042mmol)反应,得到17mg标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.76(d,J=8.2Hz,2H),7.42(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),6.57(d,J=8.1Hz,2H),5.55-5.31(m,4H),4.33(dtd,J=9.3,6.2,3.1Hz,2H),4.23(q,J=13.3Hz,4H),3.94(s,8H),3.69(t,J=4.8Hz,4H),3.45(s,8H),3.26(d,J=3.1Hz,2H),3.08(dd,J=12.8,9.7Hz,2H),2.58(d,J=6.2Hz,4H),2.05(s,6H)。MS(m/z)917.263(M+H)+。

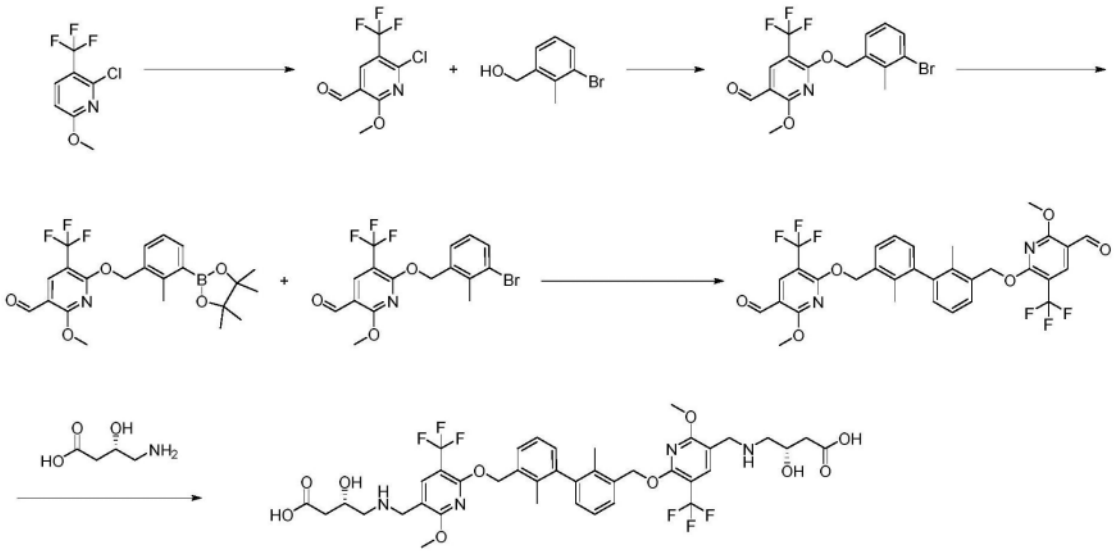
[2928] 实施例159:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2929] 

[2930] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-吗啉代乙氧基)烟醛)(46mg,0.065mmol)和N-氯代琥珀酰亚胺(60mg,0.45mmol)溶解于1mL $CDCl_3$。将所得的澄清溶液在50℃加热1.5小时。将反应冷却至室温,并真空浓缩,得到粗品,将其按照还原胺化方法G直接用于下一步骤,得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.88(s,2H),7.47(dd,J=7.0,1.4Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.10(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.67-5.42(m,4H),4.43-4.31(m,2H),4.31-4.18(m,4H),4.09-3.82(m,8H),3.80-3.63(m,6H),3.43(s,8H),3.29-3.26(m,2H),3.22(q,J=7.4Hz,2H),3.09(dd,J=12.8,9.5Hz,2H),2.61-2.56(m,4H),2.08(s,6H)。MS(m/z)985.234(M+H)+。

[2931] 实施例160:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二

基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(三氟甲基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[2932] 

[2933] 在-78℃下,向经搅拌的2-氯代-6-甲氧基-3-(三氟甲基)吡啶(255mg,1.2mmol)的四氢呋喃(3mL)溶液中加入t-BuLi(1.7M的正庚烷溶液,0.9mL,1.57mmol)。在该温度下1小时后,滴加N,N-二甲基甲酰胺(264mg,3.6mmol)。搅拌15分钟后,使反应缓慢升温至室温。将所得混合物用1M HCl水溶液,盐水淬灭,并用乙醚萃取(3x)。合并的有机层经无水硫酸镁干燥,浓缩并通过柱色谱法纯化,得到为澄清油状物的6-氯代-2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛(183mg,63%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.30(s,1H),8.39(s,1H),4.16(s,3H)。

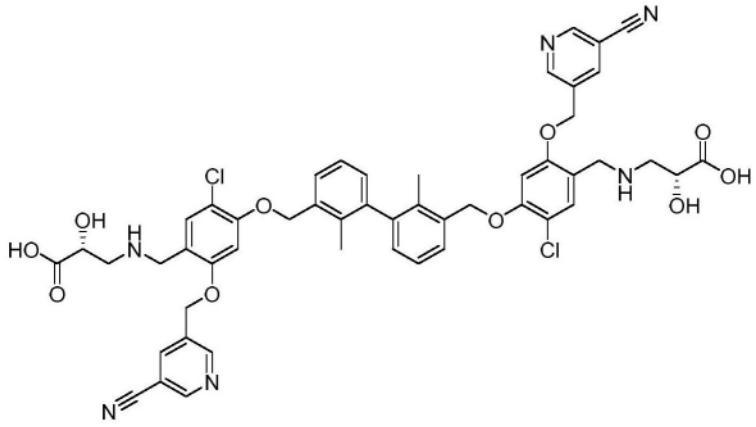
[2934] 在室温下,用氢化钠(37mg,0.92mmol)处理(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(184mg,0.92mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液。搅拌15分钟后,将混浊的醇盐溶液滴加到6-氯代-2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛(183mg,0.764mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)溶液中。在室温下搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯稀释。有机层用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过柱色谱法纯化,得到为固体的6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛(43mg,14%)。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.40-8.24(m,1H),7.56(d,J=8.0Hz,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),7.06(t,J=7.9Hz,1H),5.58(s,2H),4.11(s,3H),2.47(s,3H)。

[2935] 将6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛(15mg,0.037mmol)[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3mg,0.004mmol),乙酸钾(11mg,0.11mmol)和双(频哪醇合)二硼(9.5mg,0.037mmol)悬浮于二噁烷(0.3mL)中。将悬浮液用氮气鼓泡1分钟,然后在90℃下加热2小时。冷却至室温后,将反应用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩并直接用于下一步。将粗品2-甲氧基-6-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-5-(三氟甲基)烟醛(16mg,0.36mmol),6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛(15mg,0.38mmol),[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(3mg,0.004mmol)和碳酸钾(15.6mg,0.11mmol)悬浮于二噁烷(0.7mL)和水(0.07mL)中。将悬浮液用氮气鼓泡5分钟,然后在95℃下加热3小时。冷却至室温后,将反应用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,浓缩并通过硅胶色谱法纯化,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二

基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛)(20mg,82%)。

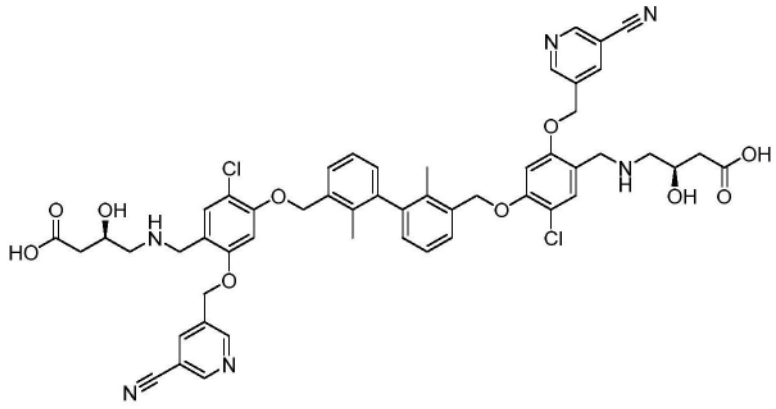
[2936] 按照还原胺化方法G,使6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(三氟甲基)烟醛)(20mg,0.031mmol)反应,得到9mg of标题化合物,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.04(s,2H),7.47(dd,J=7.8,1.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.65(s,4H),4.29(dtd,J=9.4,6.3,3.0Hz,2H),4.21(s,4H),4.13(s,6H),3.23(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),3.02(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,4H),2.06(s,6H)。MS(m/z)854.996(M+H)+。

[2937] 实施例161:(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)

[2938] 

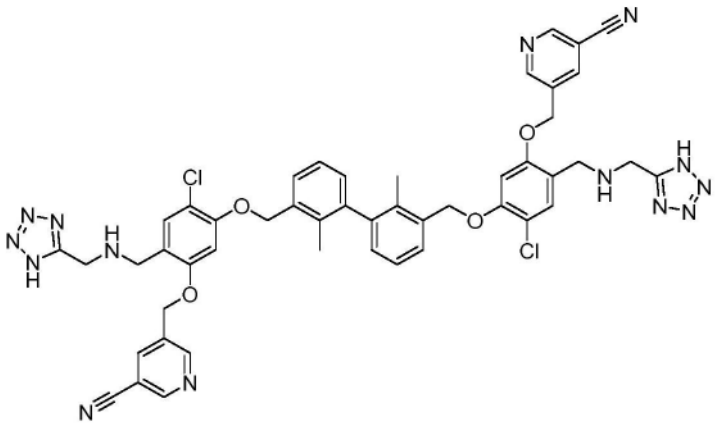
[2939] 使用一般还原胺化方法B,用(R)-3-氨基-2-羟基丙酸代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸制备(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.0Hz,2H),8.92(d,J=2.0Hz,2H),8.37(t,J=2.0Hz,2H),7.51(s,2H),7.47(d,J=7.5Hz,2H),7.26(t,J=7.5Hz,2H),7.12(d,J=7.5Hz,2H),7.08(s,2H),5.38(s,4H),5.31(s,4H),4.40(dd,J=8.7,4.0Hz,2H),4.26(d,J=1.7Hz,4H),3.36(dd,J=12.9,4.0Hz,2H),3.17(dd,J=12.9,8.7Hz,2H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):961.4

[2940] 实施例162:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2941] 

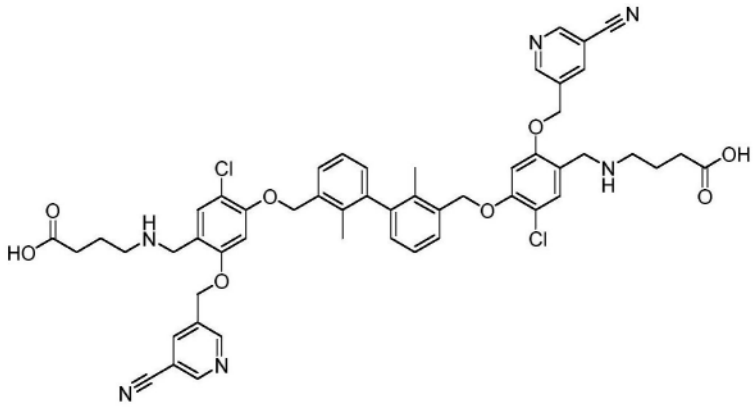
[2942] 使用一般还原胺化方法A,用(R)-4-氨基-3-羟基丁酸代替(S)-4-氨基-3-羟丁酸制备(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,2H),8.92(d,J=2.0Hz,2H),8.37(t,J=2.0Hz,2H),7.51(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.15-7.09(m,2H),7.07(s,2H),5.37(s,4H),5.31(s,4H),4.23(m,5H),3.20(dd,J=12.7,3.1Hz,2H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.52(dd,J=6.3,1.2Hz,4H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):989.1。

[2943] 实施例163:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-((((1H-四唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-4-氯代-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((((1H-四唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-4-氯代-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[2944] 

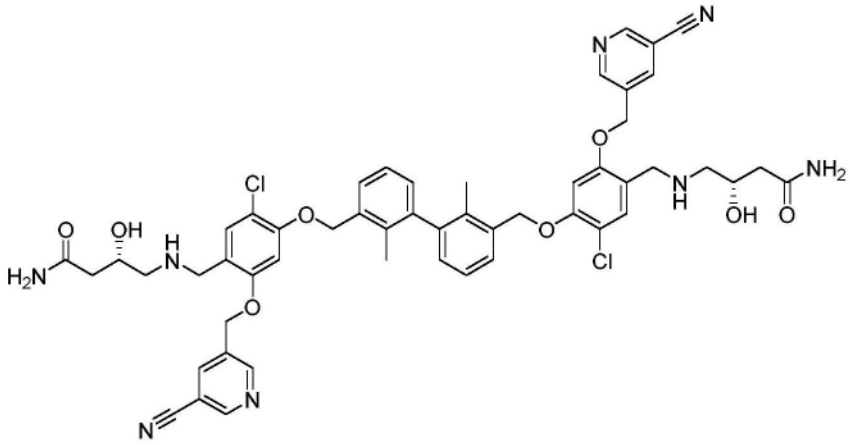
[2945] 使用一般还原胺化方法A,用(1H-四唑-5-基)甲胺代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸并省去三乙胺,制备5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-((((1H-四唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-4-氯代-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.92(dd,J=5.8,2.0Hz,4H),8.34(d,J=2.0Hz,2H),7.52(s,2H),7.46(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.12(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.06(s,2H),5.34(s,4H),5.31(s,4H),4.58(s,4H),4.37(s,4H),2.07(s,6H)。ES/MS(M+1):948.9。

[2946] 实施例164:4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸

[2947] 

[2948] 使用一般还原胺化方法G,用4-氨基丁酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,2H),8.92(d,J=2.0Hz,2H),8.36(t,J=2.1Hz,2H),7.50(s,2H),7.46(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.12(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),7.06(s,2H),5.38(s,4H),5.31(s,4H),4.20(s,4H),3.12-3.03(m,4H),2.41(t,J=6.9Hz,4H),2.07(s,6H),1.97-1.86(m,4H)。ES/MS(M+1):957.2。

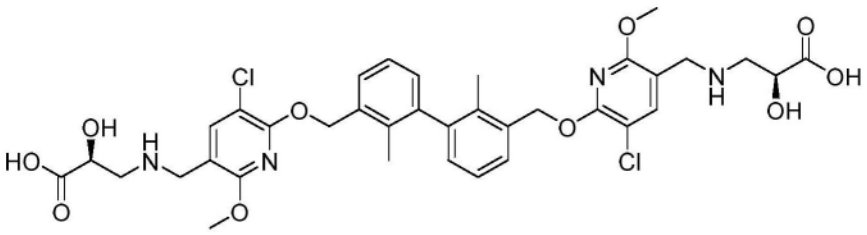
[2949] 实施例165:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酰胺)

[2950] 

[2951] 使用一般还原胺化方法G,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酰胺替换(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酰胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,2H),8.92(d,J=2.0Hz,2H),8.39(t,J=2.1Hz,2H),7.50(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.30-7.23(m,2H),7.12(d,J=7.3Hz,2H),7.07(s,2H),5.37(s,43H),5.31(s,4H),4.28-4.14(m,6H),3.22-3.17(m,1H),3.04-2.93(m,2H),2.45(dd,J=6.0,2.2Hz,4H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):987.1。

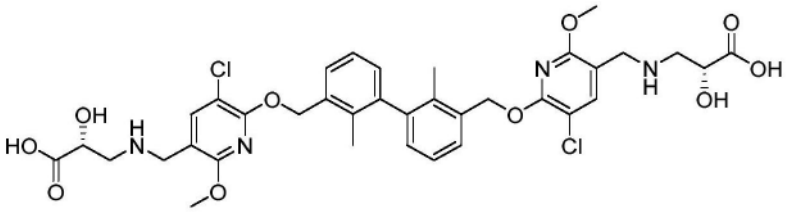
[2952] 实施例166:(2S,2'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-

羟基丙酸)(或(2S,2'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸))

[2953] 

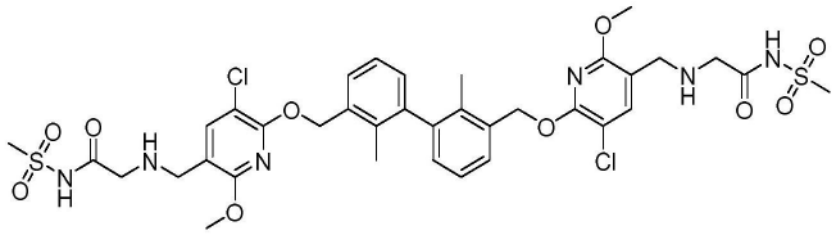
[2954] 使用一般还原胺化方法G,用1-异丝氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备(2S,2'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.04(m,2H),5.59(s,4H),4.42(dd,J=8.7,4.0Hz,2H),4.18(s,4H),4.05(s,6H),3.38(dd,J=12.9,4.0Hz,2H),3.19(dd,J=12.9,8.7Hz,2H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):759.0。

[2955] 实施例167:(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)(或(2R,2'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸))

[2956] 

[2957] 使用一般还原胺化方法G,用d-异丝氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸,制备(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),5.59(s,4H),4.44(dd,J=8.8,3.9Hz,2H),4.18(s,4H),4.05(s,6H),3.39(dd,J=12.9,3.9Hz,2H),3.19(dd,J=12.9,8.8Hz,2H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):758.9.

[2958] 实施例168:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(甲磺酰基)乙酰胺)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(甲磺酰基)乙酰胺))

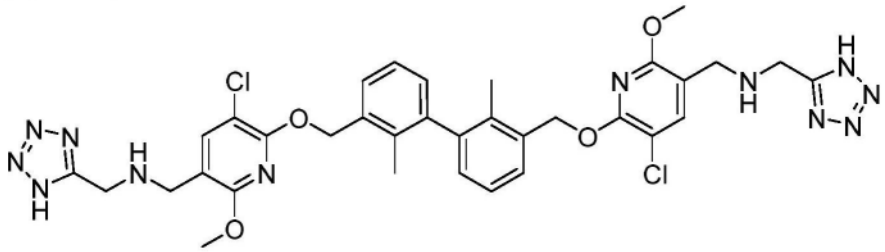
[2959] 

[2960] (2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯:将羰基二咪唑(1.55g,956mmol)加入到((苄氧基)羰基)甘氨酸(2.00g,9.56mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液中。观察到轻微的气体逸出。30分钟后,将溶液加热回流1.5小时。将该溶液冷却至室温,并加入甲磺酰胺(0.909g,9.56mmol)。将该溶液在室温下搅拌15分钟。加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯的四氢呋喃(5mL)溶液。22小时后,将反应倒入冰冷的0.75N盐酸(100mL)中。固体逐渐形成。通过用水洗过滤分离固体。将该固体在真空下干燥,得到(2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯。

[2961] 2-氨基-N-(甲磺酰基)乙酰胺:将10%的钯碳(746mg,0.701mmol)添加到(2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯(2.008g,7.01mmol)的乙醇(30mL)溶液中。用氢气(气球)交换气氛。搅拌1小时后,有固体沉淀。除去氢气。通过硅藻土过滤除去固体(连同催化剂)。用水(30mL)洗涤固体。水相通过注射滤器过滤,并冻干,得到2-氨基-N-(甲磺酰基)乙酰胺。

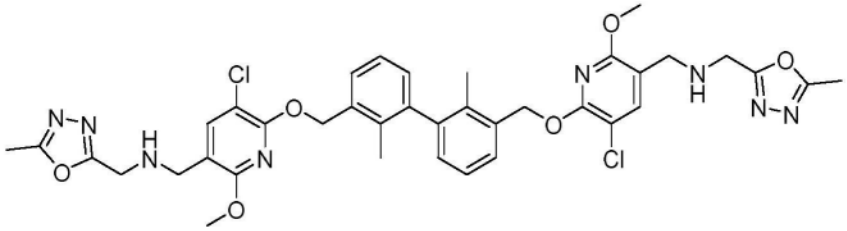
[2962] 使用一般还原胺化方法G,用2-氨基-N-(甲磺酰基)乙酰胺替代(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(甲磺酰基)乙酰胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.47(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.19(s,4H),4.06(s,6H),3.90(s,4H),3.24(s,6H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):853.1。

[2963] 实施例169:1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-四唑-5-基)甲基)甲胺)(或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-四唑-5-基)甲基)甲胺))

[2964] 

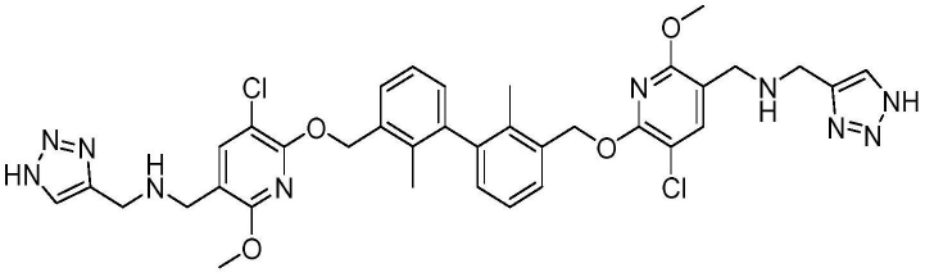
[2965] 使用一般还原胺化方法A,用(1H-四唑-5-基)甲胺代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,省去三乙胺并添加与二甲基甲酰胺(0.0125M)等比例的二氯甲烷,制备1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-四唑-5-基)甲基)甲胺。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.50-7.44(m,2H),7.24(td,J=7.6,0.7Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.57(s,4H),4.27(s,4H),4.03(s,6H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):747.3。

[2966] 实施例170:1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺)(或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺))

[2967] 

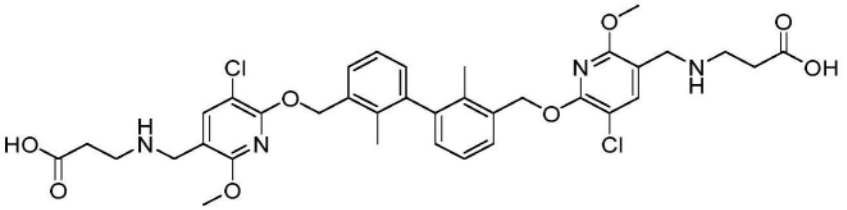
[2968] 使用一般还原胺化方法A,用(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基)甲胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.47(dd,J=7.5,1.3Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.56(s,4H),4.30(s,4H),4.05(s,6H),2.56(s,6H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):775.2。

[2969] 实施例171:1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺)(或1,1'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺))

[2970] 

[2971] 使用一般还原胺化方法A,用(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲胺盐酸盐代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸并添加与二甲基甲酰胺(0.0125M)等比例的二氯甲烷,制备1,1'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(N-((1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)甲胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.79(s,2H),7.47(d,J=7.7Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.39(s,4H),4.18(s,4H),4.03(s,6H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):745.0。

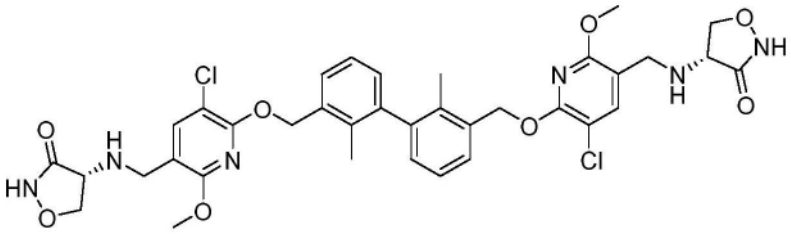
[2972] 实施例172:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸

[2973] 

[2974] 使用一般还原胺化方法G,用3-氨基丙酸代替(3S)-4-氨基-3-羟丁酸,制备3,3'-

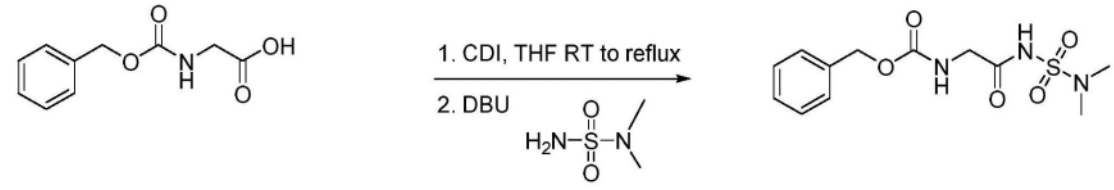
((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.15(s,4H),4.06(s,6H),3.27(t,J=6.5Hz,4H),2.75(t,J=6.5Hz,4H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):726.9。

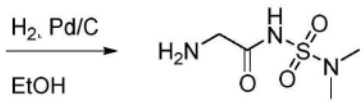
[2975] 实施例173:(4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(异噁唑烷-3-酮)(或(4R,4'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(异噁唑烷-3-酮))

[2976] 

[2977] 使用一般还原胺化方法A,用(R)-4-氨基异噁唑烷-3-酮代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸并添加与二甲基甲酰胺(0.0125M)等比例的二氯甲烷,制备(4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(异噁唑烷-3-酮)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.70(dd,J=9.7,8.0Hz,2H),4.51(t,J=8.1Hz,2H),4.45-4.32(m,4H),4.21(d,J=13.3Hz,2H),4.05(s,6H),2.08(s,6H)。ES/MS(M+1):752.8。

[2978] 实施例174:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺)-2-氨基-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺))

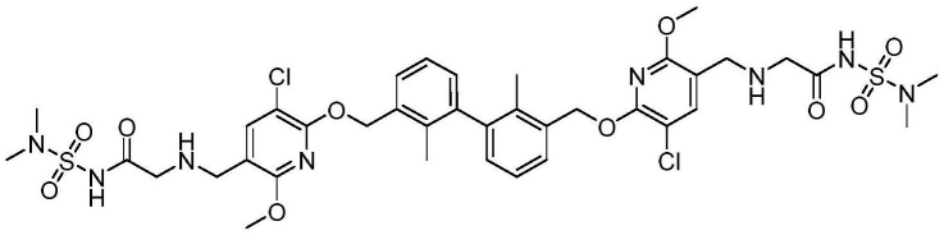
[2979] 


[2980] (2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯:将羰基二咪唑(1.55g,956mmol)添加到((苄氧基)羰基)甘氨酸(2.00g,9.56mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液中。观察到轻微的气体逸出。30分钟后,将溶液加热回流1.5小时。将溶液冷却至室温,并加

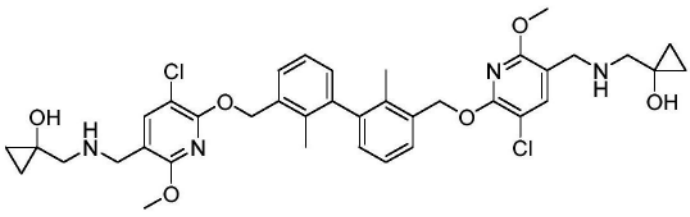
入N,N-二甲基磺酰胺(1.18g,9.56mmol)。将该溶液在室温搅拌15分钟。加入1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯的四氢呋喃(5mL)溶液。22小时后,将反应倒入冰冷的0.75N盐酸(100mL)中。用乙酸乙酯(3×50mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到(2-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯。

[2981] 2-氨基-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺:将10%的钯碳(628mg,0.590mmol)添加到(2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)氨基甲酸苄酯(1.86g,5.90mmol)的乙醇(30mL)溶液。用氢气(气球)交换气氛。搅拌1小时后,有固体沉淀。除去氢气。通过硅藻土过滤除去固体(连同催化剂)。用水(30mL)洗涤固体。水相通过注射滤器过滤,并冻干,得到2-氨基-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺。

[2982] 

[2983] 使用一般还原胺化方法G,用2-氨基-N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(N-(N,N-二甲基氨磺酰基)乙酰胺)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.19(s,4H),4.06(s,6H),3.90(s,4H),2.90(s,12H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):910.9。

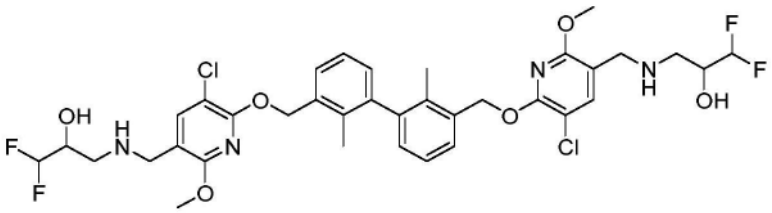
[2984] 实施例175:1,1'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(环丙-1-醇)(或1,1'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(环丙-1-醇))

[2985] 

[2986] 使用一般还原胺化方法G,用1-(氨基甲基)环丙-1-醇代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,用甲醇代替乙醇并省去氢氧化钾,制备1,1'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(亚甲基))双(环丙-1-醇)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.11-7.04(m,2H),5.59(s,4H),4.21(s,4H),4.05(s,6H),3.12(s,5H),2.09(s,6H),0.93-0.85(m,4H),0.74-0.66(m,4H)。ES/MS(M+1):722.9。

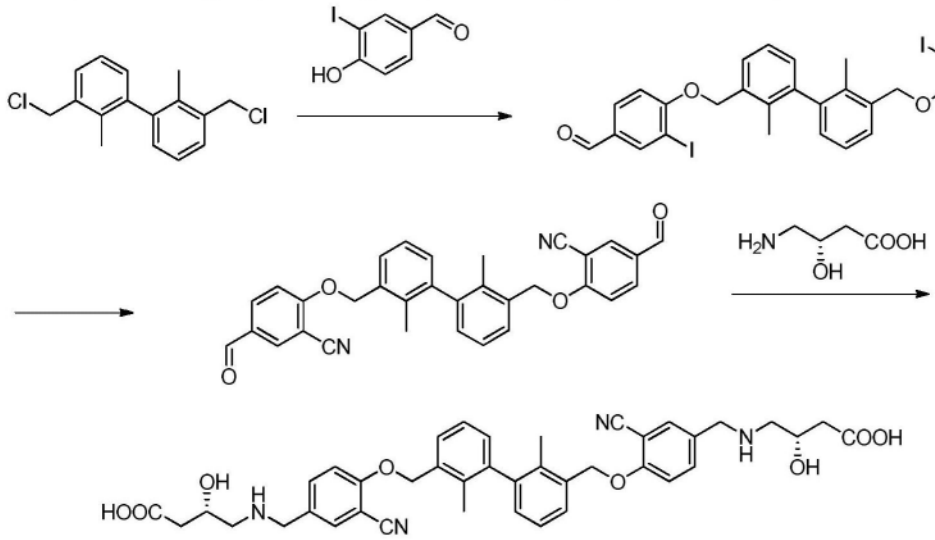
[2987] 实施例176:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双

(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(1,1-二氟代丙-2-醇)(或3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(1,1-二氟代丙-2-醇))

[2988] 

[2989] 使用一般还原胺化方法A,用3-氨基-1,1-二氟代丙-2-醇盐酸盐代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,用二异丙基乙胺代替三乙胺并添加与二甲基甲酰胺(0.0125M)等比例的乙醇,制备3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(1,1-二氟代丙-2-醇)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),5.98-5.66(m,2H),5.59(s,4H),4.18(d,J=1.3Hz,4H),4.17-4.05(m,2H),4.05(s,6H),3.24(dd,J=12.8,3.3Hz,2H),3.12(dd,J=13.0,9.9Hz,2H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):770.8。

[2990] 实施例177:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氰基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[2991] 

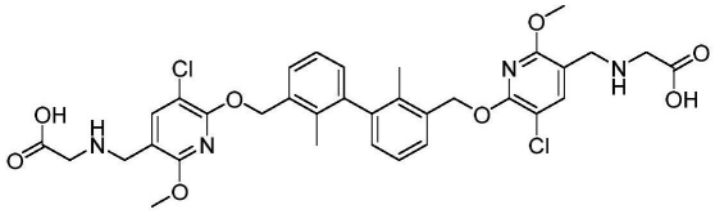
[2992] 在20℃下将3,3'-双(氯代甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯(100mg,0.358mmol),4-羟基-3-碘代苯甲醛(266mg,1.07mmol),碳酸铯(350mg,1.07mmol)和碘化钠(161mg,1.07mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中的悬浮液搅拌20小时。将混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,并用水(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-碘代苯甲醛)。

[2993] 将4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-

碘代苯甲醛)(75mg,0.107mmol)与氰化铜(I)(24mg,0.267mmol)以及二甲基甲酰胺(2mL)合并,并在微波反应器中于140℃加热20分钟。该反应具有单CN和期望的物质。将反应用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。形成的固体通过过滤除去。用水(2×10mL)和盐水(10mL)洗涤有机相。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-甲酰基苯甲腈)。

[2994] 如下制备(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氰基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸):按照还原胺化方法A,用甘氨酸(10当量)代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(6当量),使用10当量而非6当量的三甲胺并且反应时间为16小时。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(d,J=2.3Hz,2H),7.77(dd,J=8.8,2.3Hz,2H),7.52-7.47(m,2H),7.44(d,J=8.8Hz,2H),7.28(t,J=7.6Hz,2H),7.16-7.09(m,2H),5.36(s,4H),4.33-4.24(m,1H),4.23(s,4H),3.20(dd,J=12.6,3.1Hz,2H),3.01(dd,J=12.4,9.5Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):707.1。

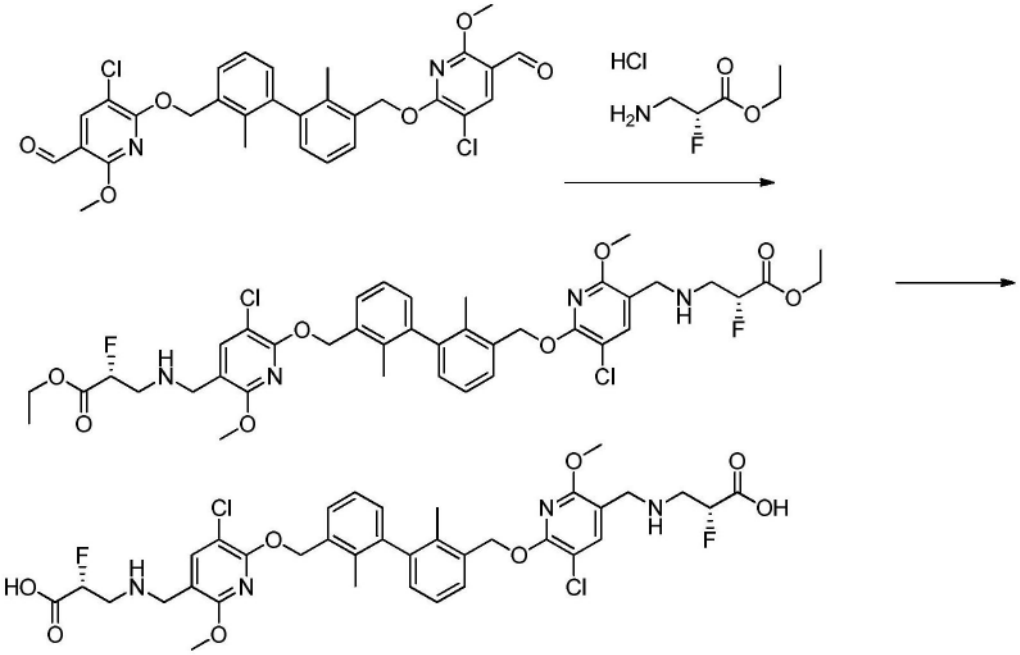
[2995] 实施例178:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸)

[2996] 

[2997] 按照还原胺化方法G,用甘氨酸代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.51-7.44(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.08(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),5.59(s,4H),4.18(s,4H),4.05(s,6H),3.87(s,4H),2.09(s,6H)。ES/MS(M+1):698.8。

[2998] 实施例179:(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-氟代丙酸)(或(2R,2'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-氟代丙酸))

[2999]

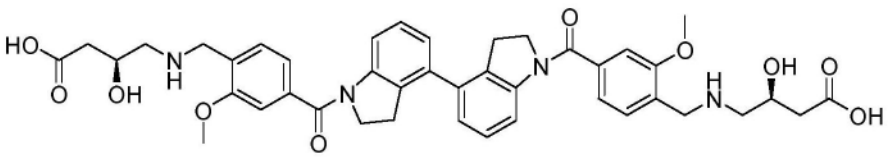


[3000] 按照还原胺化方法G,用(R)-3-氨基-2-氟代丙酸乙酯盐酸盐代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,制备二乙基3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2R,2'R)-双(2-氟代丙酸酯)双三氟乙酸盐。

[3001] 将氢氧化锂(4.57mg,0.191mmol)水(0.5mL)溶液加入至二乙基3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))(2R,2'R)-双(2-氟代丙酸酯)双三氟乙酸盐(20mg,0.0191mmol)的甲醇溶液中。1小时后,加入三氟乙酸(0.2mL),并在减压下除去约一半的溶剂。将该溶液进行制备型HPLC处理(洗脱液:0.1%三氟乙酸/0.1乙腈)。合并含有产物的澄清级分并冻干,得到(2R,2'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-氟代丙酸)。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.50-7.43(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.07(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.60(s,4H),5.36(dd,J=8.4,3.2Hz,1H),5.24(dd,J=8.3,3.4Hz,1H),4.21(s,4H),4.06(s,6H),3.69-3.45(m,4H),2.08(s,6H)。$^{19}$F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ-195.66。ES/MS(M+1):762.9。

[3002] 实施例180:(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

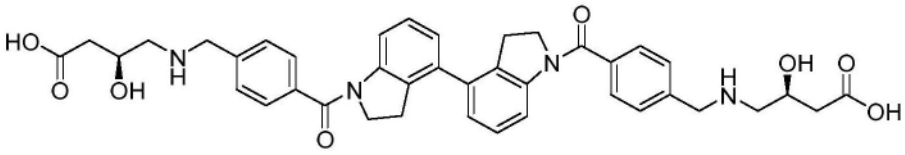
[3003]



[3004] 在圆底烧瓶中,将4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基苯甲醛)(27.00mg,0.048mmol)溶解于12.00mL甲醇和1.20mL乙酸的混合物中。在室温下向该溶液中添加(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(18.00mg,0.151mmol)。盖上烧瓶,将溶液在室温下搅拌30分钟。在室温下向该溶液中加入2-甲基吡啶硼烷(16.00mg,0.150mmol)。盖上烧瓶,将混合物

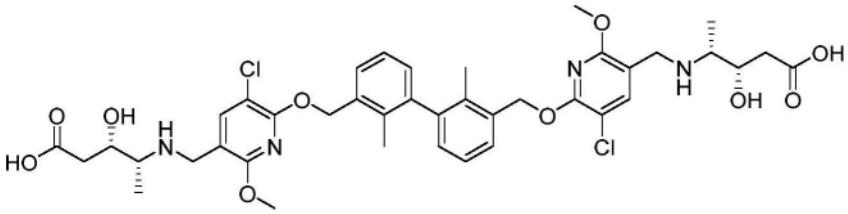
在室温下再搅拌2小时。将反应过滤并通过反相HPLC纯化,冻干后得到(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基-4,1-亚苯基))双(氮烷二基))双-(3-羟基丁酸),其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.16(s,1H),7.60-7.46(m,1H),7.36-7.18(m,3H),7.02(s,1H),4.41-4.23(m,3H),4.07(s,2H),4.03-3.87(m,3H),3.26-3.16(m,1H),3.01(dq,J=22.1,9.0,7.1Hz,3H),2.55(q,J=5.4Hz,2H)。ES/MS $M^{+1}$:767.33。

[3005] 实施例181:(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3006] 

[3007] 在圆底烧瓶中,4,4'-([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基苯甲醛)(22.00mg,0.044mmol)溶解于5.00mL的甲醇和5.50mL乙酸的混合物中。在室温下向该溶液中添加(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸(16.00mg,0.13mmol)。盖上烧瓶,将溶液在室温下搅拌30分钟。在室温下向该溶液中加入2-甲基吡啶硼烷(14.00mg,0.013mmol)。盖上烧瓶,将混合物在室温下再搅拌2小时。过滤反应,并通过反相HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后得到(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸),其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.65-8.51(m,1H),8.27(td,J=7.9,1.7Hz,1H),7.77-7.57(m,5H),4.25(s,3H),4.03(s,2H),3.17(dd,J=12.6,3.0Hz,1H),3.03-2.90(m,3H),2.52(t,J=6.2Hz,2H)。ES/MS $M^{+1}$:707.31。

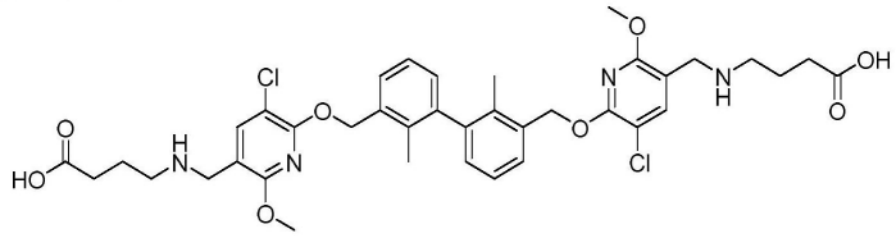
[3008] 实施例182:(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基戊酸)(或(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基戊酸))

[3009] 

[3010] 在室温下,在圆底烧瓶中,将(3S)-4-氨基-3-羟基-4-甲基丁酸HCl盐(183.77mg,1.08mmol)在室温下溶解于6.0mL DMF中,并将该溶液在室温下搅拌5分钟。在室温下,向该溶液加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(63.00mg,0.108mmol),然后加入三乙胺(0.100mL)。盖上烧瓶,并在室温下搅拌溶液。30分钟后,在室温下将氰基硼氢化钠(68.00mg,1.08mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(230.00mg,1.08mmol)加入到混合物中,并将溶液再搅拌4小时。过滤反应,并通过反相HPLC(在乙腈/水中的0.1%三氟乙酸)纯化,冻干后得到(3S,3'S,4R,4'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基戊酸),其为双-TFA盐。$^1$H NMR

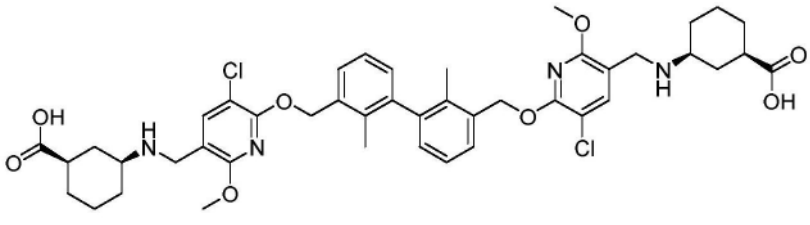
(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,1H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),5.58(s,2H),4.43(td,J=6.6,2.8Hz,1H),4.17(d,J=2.6Hz,2H),4.04(s,3H),3.39(qd,J=6.7,2.7Hz,1H),2.53(d,J=6.6Hz,2H),2.08(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H)。ES/MS $M^{+1}$:815.28。

[3011] 实施例183:4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸(或4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸)

[3012] 

[3013] 在室温下,在圆底烧瓶中,将(3S)-4-氨基-3-羟基-4-甲基丁酸(124.15mg,1.20mmol)溶解于6.0mL的DMF,并在室温下将该溶液搅拌5分钟。在室温下,向该溶液中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(70.00mg,0.120mmol)。按照一般还原胺化方法C,冻干后得到4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丁酸(8.00,0.01mmol),其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,1H),7.47(dd,J=7.7,1.3Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),5.59(s,2H),4.12(s,2H),4.05(s,3H),3.19-3.03(m,2H),2.98(s,1H),2.85(t,J=1.1Hz,1H),2.46(t,J=6.9Hz,2H),2.08(s,3H),1.96(dt,J=14.8,7.2Hz,2H)。)。ES/MS $M^{+1}$:755.26。

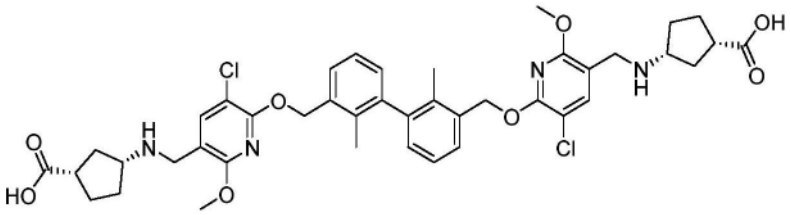
[3014] 实施例184:(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)(或(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸))

[3015] 

[3016] 在室温下,在圆底烧瓶中,将(3S)-4-氨基-3-羟基-4-甲基丁酸(123.15mg,0.86mmol)溶解于3.0mL的DMF,并在室温下将该溶液搅拌5分钟。在室温下,向该溶液中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(50.00mg,0.086mmol)。按照一般还原胺化方法C,冻干后得到(1R,1'R,3S,3'S)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己烷-1-羧酸)(20.00mg,

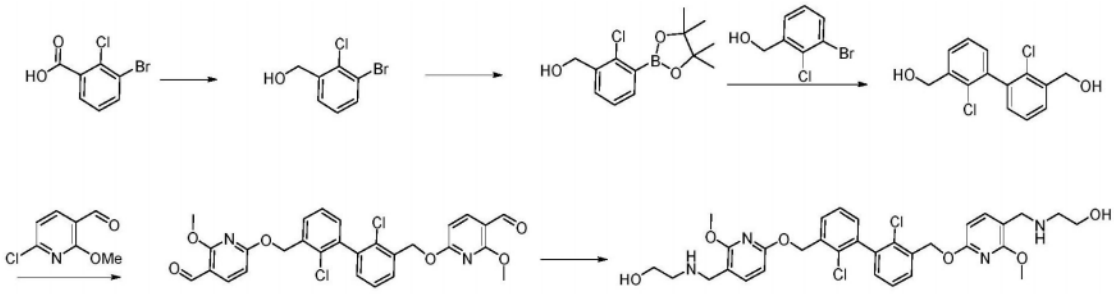
0.02mmol),其为bis-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,1H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.06(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),5.60(s,2H),4.15(s,2H),4.05(s,3H),3.30-3.11(m,1H),2.53-2.35(m,2H),2.18(d,J=11.9Hz,1H),2.11-1.87(m,5H),1.67-1.16(m,4H)。)。ES/MS $M^{+1}$:835.32。

[3017] 实施例185:(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)(或(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸))

[3018] 

[3019] 在室温下,在圆底烧瓶中,将(3S)-4-氨基-3-羟基-4-甲基丁酸(37.00mg,0.28mmol)溶解于3.0mL的DMF,并在室温下将该溶液搅拌5分钟。在室温下,向该溶液中加入6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(50.00mg,0.086mmol)。按照一般还原胺化方法C,冻干后得到(1S,1'S,3R,3'R)-3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊烷-1-羧酸)(35.00mg,0.04mmol,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,1H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.07(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),5.59(s,2H),4.12(s,2H),4.05(s,3H),3.74-3.60(m,1H),2.98(s,3H),2.85(d,J=0.7Hz,2H),2.38(dt,J=13.6,7.7Hz,1H),2.22(dd,J=13.6,6.9Hz,1H),2.12-1.95(m,7H),1.83(dd,J=13.8,7.0Hz,1H)。ES/MS $M^{+1}$:807.29。

[3020] 实施例186:2,2'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇))

[3021] 

[3022] 步骤1:(3-溴代-2-氯代苯基)甲醇:在氮气和0℃下,向3-溴代-2-氯代苯甲酸(4.128g,17.5mmol)的无水THF(30mL)溶液中滴加硼烷-二甲基硫醚络合物(1.6mL)。添加完成后,将混合物加热至回流,保持3小时。将混合物冷却至室温并缓慢倒入水中。用DCM萃取水层,并将合并的有机层干燥($Na_2SO_4$),并真空除去溶剂,得到产物。

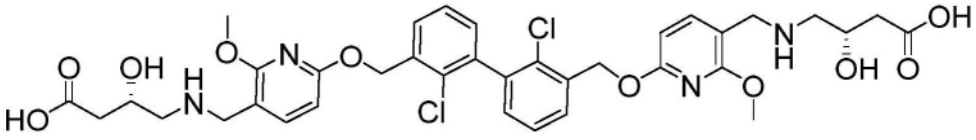
[3023] 步骤2:(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇:将二噁烷(30mL)装入圆底烧瓶中,并用氮气鼓泡10分钟。加入(3-溴代-2-氯代苯基)甲醇(2g,9.03mmol),并用氮气鼓泡一段时间。加入乙酸钾(2.66g,27.1mmol)。添加双(频哪醇合)二硼(3.67g,23.87mmol),然后添加$PdCl_2$(dppf)-$CH_2Cl_2$(0.66g,1.94mmol)。将反应在80℃加热过夜。将反应用乙酸乙酯稀释,通过硅藻土床过滤,并将硅藻土床用乙酸乙酯洗涤。将合并的有机部分在真空下浓缩,得到黑色糊状残余物。该粗残余物通过硅胶柱纯化(使用5-30%EtOAc的己烷溶液),得到固体产物。

[3024] 步骤3:(2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇:将(3-溴代-2-氯代苯基)甲醇(600mg,2.71mmol),(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(728mg,2.71mmol),K2CO3(936mg,6.77mmol)在1,4-二噁烷(9mL)和水(2.3mL)中的溶液用氮气吹扫5分钟。加入Pd(dppf)$Cl_2$.DCM(198mg,0.27mmol),并将反应混合物在100℃加热12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将该垫用MeOH洗涤。将滤液浓缩至干,残余物通过硅胶柱纯化(使用0-30%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3025] 步骤4:6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛):将碳酸铯(1.3g,4.04mmol),乙酸钯(II)(46mg,0.20mmol),2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(171mg,0.40mmol),,6-氯代-2-甲氧基烟醛(434mg,2.53mmol)和(2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(286mg,1.01mmol)在甲苯(6mL)中的混合物在85℃下加热4小时。将反应混合物冷却并通过柱色谱法纯化(1%乙酸乙酯/己烷-50%乙酸乙酯/己烷),得到固体产物。

[3026] 步骤5:2,2'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇):使用还原胺化方法E制备该化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.83-8.59(m,4H),7.77(d,2H),7.61(dd,2H),7.44(t,2H),7.30(dd,2H),6.56(d,2H),5.58-5.44(m,4H),4.04(d,4H),3.87(s,6H),3.64(t,4H),2.95(t,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{32}H_{36}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:643.2;实测值:643.1。

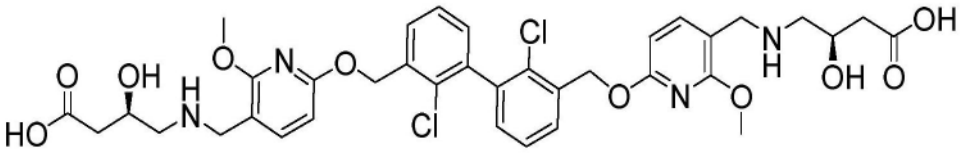
[3027] 实施例187:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3028] 

[3029] 使用还原胺化方法E,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.77-8.49(m,4H),7.77(d,2H),7.71-7.53(m,4H),7.45(t,2H),7.30(dd,2H),6.56(d,2H),5.65-5.40(m,4H),4.15(d,2H),4.04(d,4H),3.87(s,6H),2.98(s,2H),2.86(d,2H),2.60(s,2H),2.46-2.27(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:759.2.2;实测值:759.1。

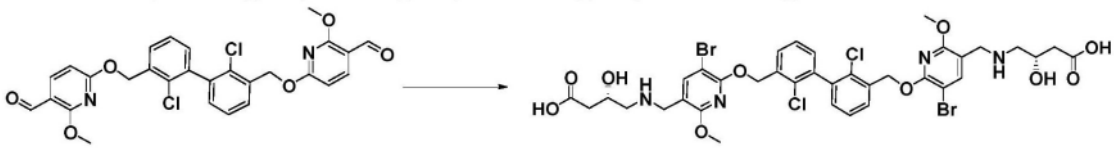
[3030] 实施例188:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3031] 

[3032] 使用还原胺化方法E,用(R)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.71(d,2H),7.58(dd,2H),7.38(t,2H),7.23(dd,2H),6.55(d,2H),5.59(d,4H),4.28(m,2H),4.17(s,4H),3.97(d,6H),3.19(dd,2H),2.98(dd,2H),2.54(d,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{36}H_{40}Cl_2N_4O_{10}$:759.2;实测值:759.0.

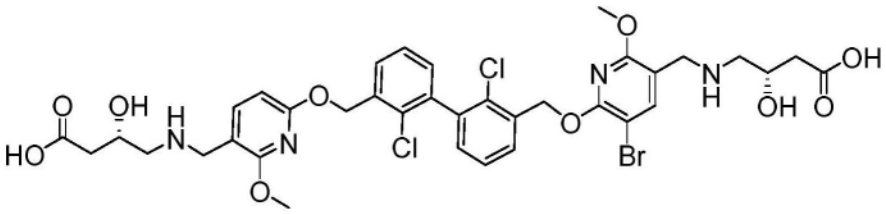
[3033] 实施例189:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3034] 

[3035] 步骤1:将6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(60mg,0.11mmol)称重放入小烧瓶中,并加入DCM(1.5mL)直至所有固体溶解。将反应混合物用1.5mL DMF稀释,并用NBS(43mg,0.24mmol)和10mol%TFA(0.085mL,1%的DMF溶液)处理。5小时后,将反应混合物用DCM稀释,并用5%硫代硫酸钠洗涤。有机层用$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。粗品残余物不经进一步纯化即可用于下一步骤。

[3036] 步骤2:使用还原胺化方法G,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.99(s,2H),7.63(dd,2H),7.41(t,2H),7.26(dd,2H),5.67(d,4H),4.28(m,2H),4.16(s,4H),3.99(s,6H),3.21(dd,2H),3.00(dd,2H),2.54(d,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{38}Br_2Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:915.0;实测值:916.7。

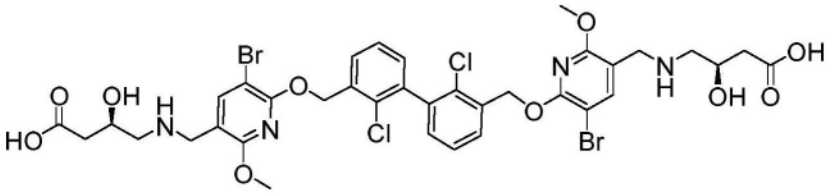
[3037] 实施例190:(S)-4-(((6-((3'-(((3-溴代-5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3038] 

[3039] 从实施例189分离为副产物的标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(s,1H),

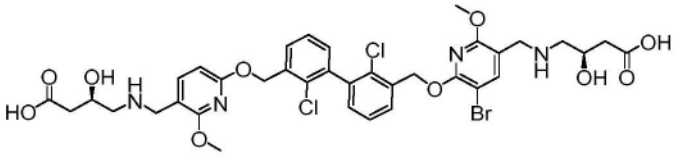
7.71(d,1H),7.66-7.55(m,2H),7.40(m,2H),7.30-7.20(m,2H),6.55(d,1H),5.67(d,2H),5.63-5.54(m,2H),4.37-4.22(m,2H),4.16(d,4H),3.98(d,6H),3.20(m,2H),2.99(m,2H),2.54(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{36}H_{39}BrCl_2N_4O_{10}$:837.1;实测值:838.8.

[3040] 实施例191:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3041] 

[3042] 使用还原胺化方法G,用与(R)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(s,2H),7.63(dd,2H),7.41(t,2H),7.26(dd,2H),5.77-5.53(m,4H),4.40-4.23(m,2H),4.16(s,4H),3.21(dd,2H),3.00(dd,2H),2.54(d,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{38}Br_2Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:915.0;实测值:917.0。

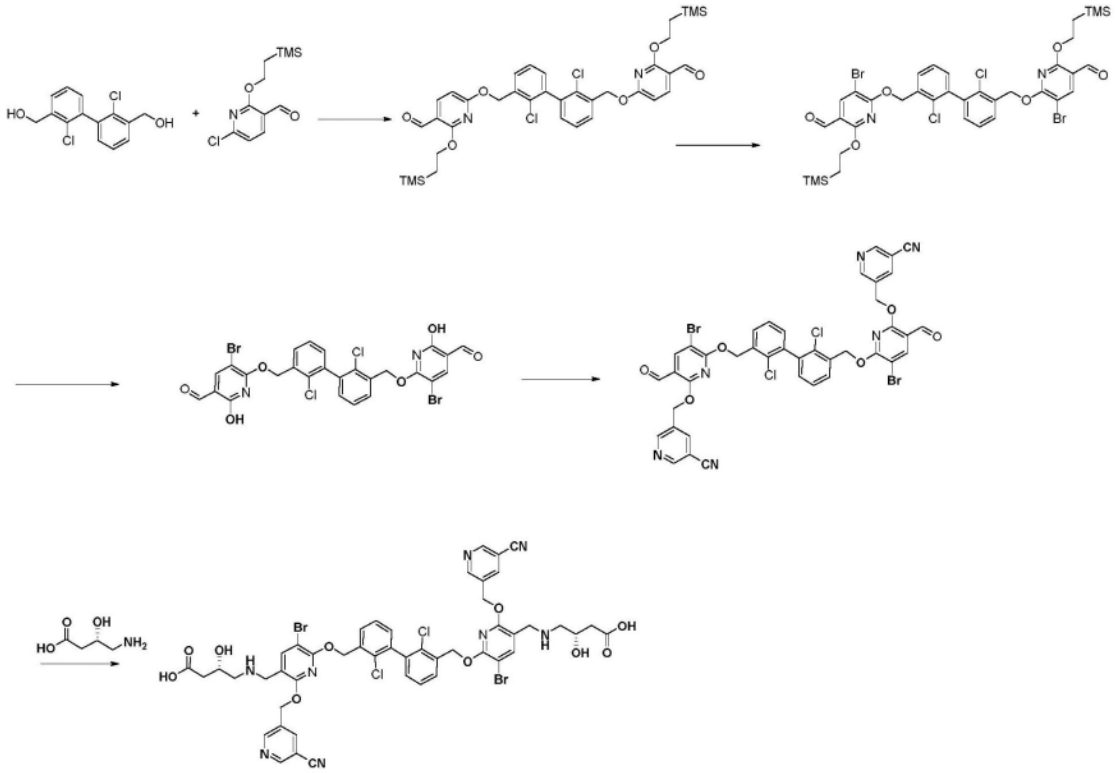
[3043] 实施例192:(R)-4-(((6-((3'-(((3-溴代-5-((((R)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3044] 

[3045] 从实施例191分离为副产物的标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(s,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.60(m,2H),7.40(dt,2H),7.24(dt,2H),6.55(d,1H),5.67(d,2H),5.63-5.53(m,2H),4.28(m,2H),4.16(d,4H),3.98(d,6H),3.20(m,2H),2.99(m,2H),2.54(dd,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{36}H_{39}BrCl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:837.1;实测值:839.0。

[3046] 实施例193:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3047]



[3048] 步骤1:6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛):将碳酸铯(2.75g,8.47mmol),乙酸钯(II)(95mg,0.42mmol),2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(225mg,0.53mmol),6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(1.256g,4.87mmol)和(2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(600mg,2.12mmol)在甲苯(6mL)中的混合物在密封管中于95℃加热。3小时后,将反应混合物冷却并通过硅藻土垫过滤并用DCM冲洗。浓缩滤液,残余物通过柱色谱纯化(使用10%-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到产物。

[3049] 步骤2:6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛):将6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(726mg)悬浮在4.5mL AcOH中,并超声处理10分钟。加入在0.6mL AcOH中的乙酸钠(205mg)和溴(400mg,0.13mL)。40分钟后,将反应物用30mL DCM和45mL 2M NaOH稀释。搅拌10分钟后,分离有机层,并用DCM(20mL)萃取水层。干燥有机层,浓缩,得到粗产物。

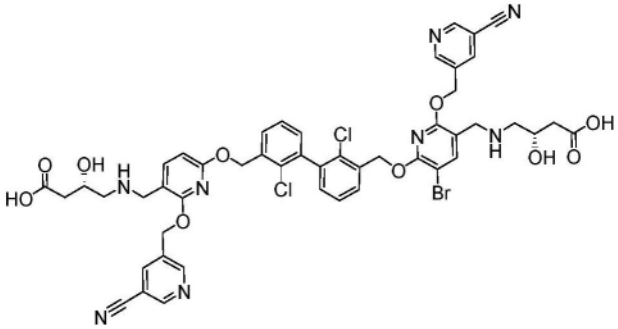
[3050] 步骤3:6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛):将在DMF(4mL)中的6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛)(550mg)和CsF(390mg)的混合物在60℃下搅拌90分钟。然后将反应混合物用$NH_4Cl$水溶液淬灭,并用$CH_2Cl_2$萃取。有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。残留物用于下一步骤。

[3051] 步骤4:5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈:将6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-羟基烟醛)(385mg),5-(氯代甲基)烟腈(258mg)和$K_2CO_3$(390mg)溶解于5mL DMF。添加NaI(190mg)。然后

将溶液加热到60℃。将反应混合物用DCM和水稀释。有机层经$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。残留物用于下一步骤。

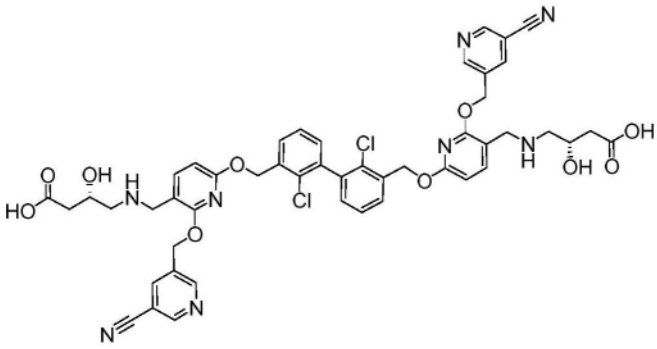
[3052] 步骤5:使用还原胺化方法G,用(S)-4-氨基-3-羟丁酸还原胺化5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.86(dd,4H),8.27(t,2H),8.07(s,2H),7.57(dd,2H),7.41(t,2H),7.32-7.24(m,2H),5.71-5.41(m,8H),4.34-4.20(m,6H),3.25(dd,2H),3.03(dd,2H),2.54(dd,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1119.1;实测值:1121.1。

[3053] 实施例194:(S)-4-(((6-((3'-(((3-溴代-5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3054] 

[3055] 从实施例193分离为副产物的标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.93-8.72(m,4H),8.32-8.18(m,2H),7.84-7.70(m,2H),7.66-7.43(m,2H),7.36(m,2H),7.30-7.13(m,2H),6.68-6.53(m,1H),5.73-5.36(m,8H),4.37-4.09(m,6H),3.27-2.93(m,4H),2.53(m,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{43}BrCl_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1041.2;实测值:1042.9。

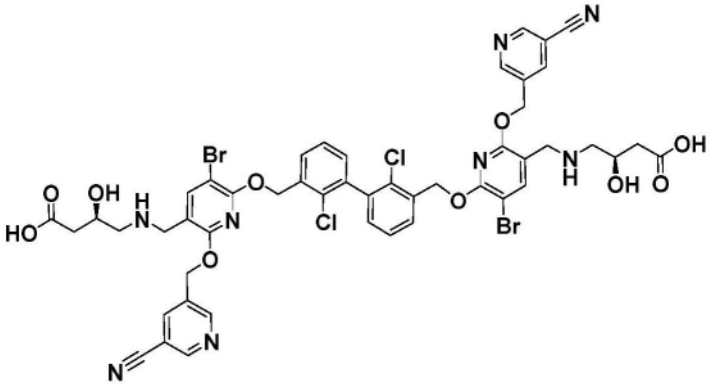
[3056] 实施例195:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3057] 

[3058] 使用还原胺化方法G,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.88(d,2H),8.86-8.75(m,2H),8.25(t,2H),7.80(d,2H),7.60-7.45(m,2H),7.43-7.32(m,2H),7.25(m,2H),

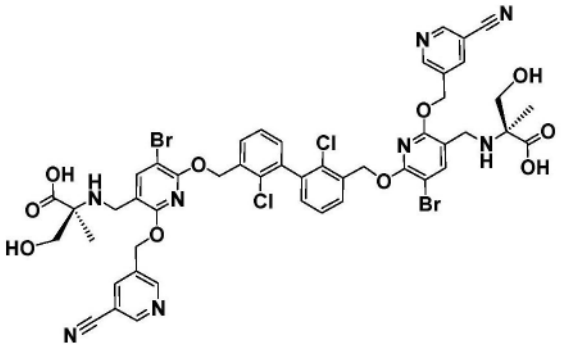
6.63(dd,2H),5.53(m,8H),4.26(d,6H),3.23(dd,2H),3.13-2.95(m,2H),2.54(dd,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{48}H_{44}Cl_2N_8O_{10}$:963.3;实测值:963.2.

[3059] 实施例196:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3060] 

[3061] 使用还原胺化方法G,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.89(d,2H),8.84(dd,2H),8.26(t,2H),8.07(s,2H),7.57(d,2H),7.41(t,2H),7.27(dd,2H),5.71-5.30(m,8H),4.26(m,6H),3.25(dd,1H),3.13-2.93(m,2H),2.54(dd,4H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1119.1;实测值:1120.9。

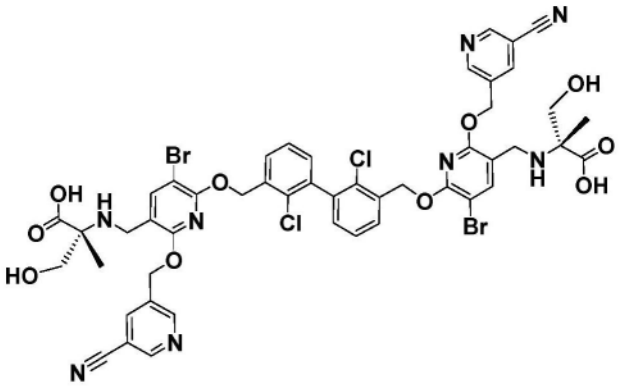
[3062] 实施例197:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸))

[3063] 

[3064] 使用还原胺化方法G,用(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸还原胺化5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.90(d,2H),8.87-8.76(m,2H),8.29(t,2H),8.15-8.07(m,2H),7.63-7.50(m,2H),7.40(t,2H),7.27(dd,2H),5.66-5.43(m,8H),4.25(s,4H),4.00(d,2H),3.80(d,2H),1.54(d,J=9.9Hz,

6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1119.1;实测值:1120.8。

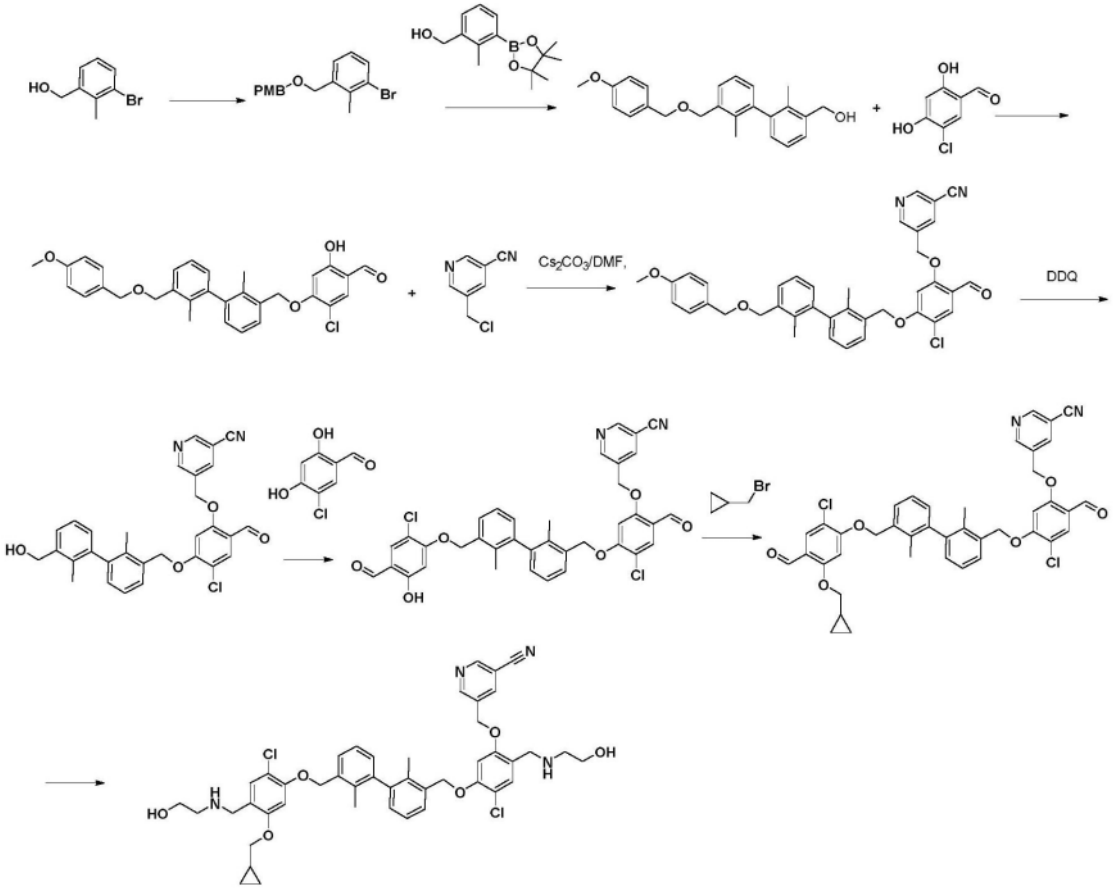
[3065] 实施例198:(2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[3066] 

[3067] 使用还原胺化方法G,用(R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸还原胺化5,5'-((((((2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-3-甲酰吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.90(s,2H),8.81(d,2H),8.29(t,2H),8.10(s,2H),7.62-7.51(m,2H),7.40(t,2H),7.27(dd,2H),5.69-5.41(m,8H),4.25(s,4H),4.01(d,2H),3.80(d,2H),1.54(d,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{48}H_{42}Br_2Cl_2N_8O_{10}$[M+H]$^+$计算值:1119.1;实测值:1120.9。

[3068] 实施例199:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-(环丙基甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈

[3069]




[3070] 步骤1:1-溴代-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2-甲苯:向搅拌的(3-溴代-2-甲基苯基)甲醇(2g,9.95mmol)的无水DMF中溶液中加入(16mL)60%NaH(418mg,10.44mmol)。将反应混合物搅拌30分钟后,在0℃下加入1-(氯代甲基)-4-甲氧基苯(1.636g,10.44mmol),并将反应混合物在室温下再搅拌2小时。然后将反应物用Et2O和水稀释。有机相用盐水洗涤,并用Na2SO4干燥,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-15%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3071] 步骤2:(3'-(((4-M乙氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇:将1-溴代-3-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2-甲苯(400mg,1.245mmol),(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(340mg,1.37mmol),K2CO3(516mg,3.74mmol)在1,4-二噁烷(6mL)和水(1.5mL)中的溶液用氮气吹扫30分钟。加入Pd(dppf)$Cl_2$.DCM(102mg,0.125mmol),并将反应混合物在100℃加热12小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将该垫用MeOH洗涤。将滤液浓缩至干,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-30%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3072] 步骤3:5-氯代-2-羟基-4-((3'-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯甲醛:将偶氮二甲酸二异丙酯(176mg,0.87mmol)的四氢呋喃(1.4mL)溶液滴加至5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛(136mg,0.79mmol),三苯基膦(217mg,0.88mmol)和(3'-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇(315mg,0.87mmol)在干燥四氢呋喃(2.6mL)中的冷(0℃)溶液。将所得反应混合物在缓慢升温至室温并搅拌过夜。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-20%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3073] 步骤4:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:将碳酸铯(291mg,0.89mmol),5-氯代-2-羟基-4-((3'-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯甲醛(234mg,0.45mmol)合并在二甲基甲酰胺(2.2mL)中。加入5-(氯代甲基)烟腈(138mg,0.91mmol),并在75℃下搅拌过夜。将该混合物用$CH_2Cl_2$和水处理。分离有机相,经$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-20%EtOAc的己烷溶液),得到固体产物。

[3074] 步骤5:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(羟基甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:在室温下将2,3-二氯代-5,6-二氰基苯醌(263mg,1.16mM)加入至5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(((4-甲氧基苄基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(612mg,0.967mM)在$CH_2Cl_2$(20mL)和水(4mL)中的剧烈搅拌的两相溶液中。用铝箔覆盖反应烧瓶以挡光。将反应混合物在室温下搅拌3小时。粗物质用$CH_2Cl_2$和水稀释。分离有机相,经$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-5%MeOH的$CH_2Cl_2$溶液),得到固体产物。

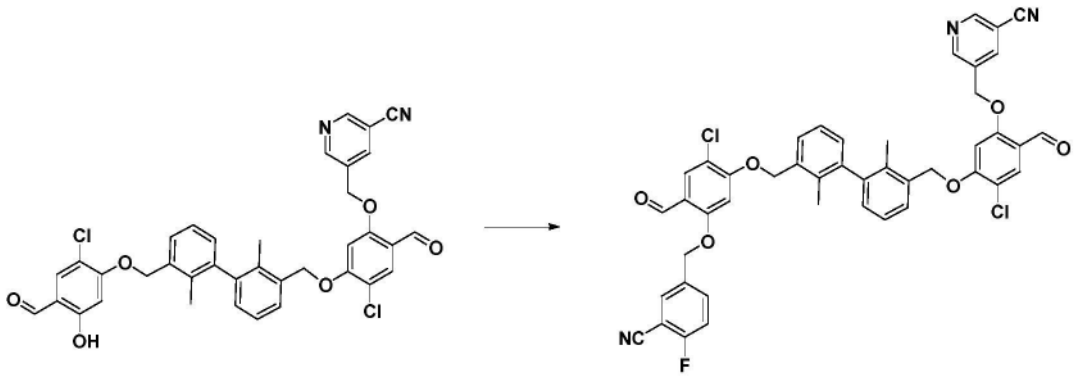
[3075] 步骤6:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-羟基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:将偶氮二甲酸二异丙酯(116mg,0.57mmol)的四氢呋喃(1.1mL)溶液滴加至5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛(90mg,0.522mmol),三苯基膦(143mg,0.58mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(羟基甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(200mg,0.39mmol)在干燥的四氢呋喃(14mL)中的冷(0℃)溶液中。将所得反应混合物缓慢升温至室温,过夜搅拌。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱纯化(使用0-20%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3076] 步骤7:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-(环丙基甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:将5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-羟基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(22mg,0.033mmol)悬浮于二甲基甲酰胺(0.3mL)中,加入碳酸铯(16mg,0.042mmol),搅拌反应约5分钟,其中它似乎表现出改善的溶解度。将(溴代甲基)环丙烷(9mg,0.066mmol)加入至反应。将反应加盖并在65℃下搅拌1.5小时。将该混合物用$CH_2Cl_2$和水处理。分离有机相,经$Na_2SO_4$,干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(使用0-20%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

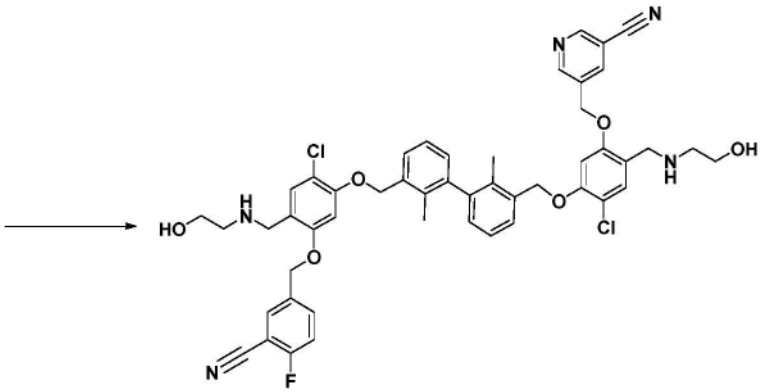
[3077] 步骤8:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-(环丙基甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈:使用还原胺化方法C,用2-氨基乙-1-醇还原胺化5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-(环丙基甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈得到标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.03(m,2H),8.57(s,3H),8.51-8.43(m,1H),7.61-7.53(m,1H),7.49(m,3H),7.35-7.25(m,2H),7.21(d,1H),7.10(d,J=7.4Hz,2H),7.01(s,1H),5.36(d,2H),5.35-5.22(m,4H),4.10(d,4H),3.96(d,2H),3.62(m,4H),2.94(d,4H),2.01(d,6H),1.24(m,1H),0.66-0.50(m,2H),0.42-0.27(m,2H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{45}H_{48}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:811.3;实测值:811.2。

[3078] 实施例200:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-((3-氰基-4-氟代苄基)氧基)-4-

(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈



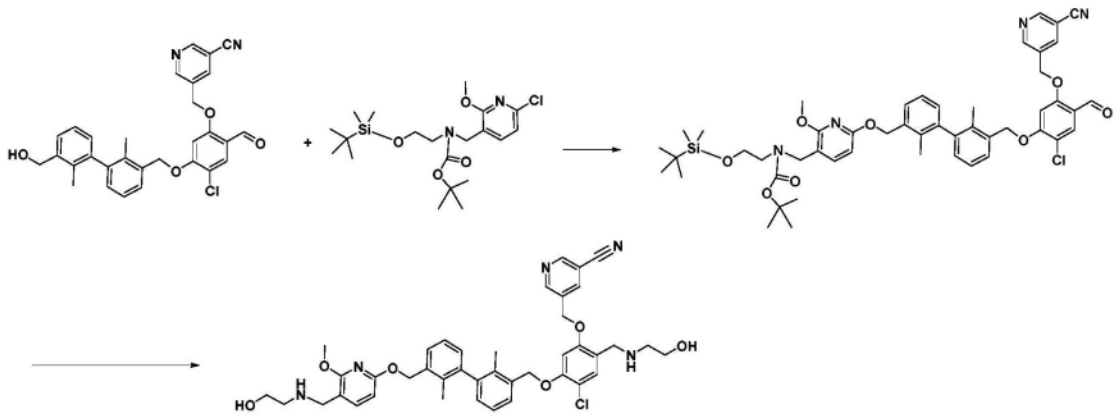
[3079]



[3080] 步骤1:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-((3-氰基-4-氟代苄基)氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:将5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-羟基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(22mg,0.033mmol)悬浮于二甲基甲酰胺(0.4mL),加入碳酸铯(13.5mg,0.042mmol),搅拌反应约5分钟,其中它似乎表现出改善的溶解度。将5-(溴代甲基)-2-氟代苯甲腈(8mg,0.036mmol)加入至反应。将反应加盖并在室温下过夜搅拌。将该混合物用$CH_2Cl_2$和水处理。分离有机相,经$Na_2SO_4$,干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱纯化(使用0-5%MeOH的$CH_2Cl_2$溶液),得到产物。

[3081] 步骤2:使用还原胺化方法C,用2-氨基乙-1-醇还原胺化5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-((3-氰基-4-氟代苄基)氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈得到标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,2H),8.57(d,4H),8.48(t,1H),8.10(dd,1H),7.93(m,1H),7.62-7.52(m,3H),7.49(m,2H),7.29(t,m 2H),7.19(s,1H),7.15(s,1H),7.10(m,2H),5.42-5.22(m,8H),4.12(m,4H),3.62(m,4H),2.94(s,4H),2.02(s,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{49}H_{46}Cl_2FN_5O_6$[M+H]$^+$计算值:890.3;实测值:890.1。

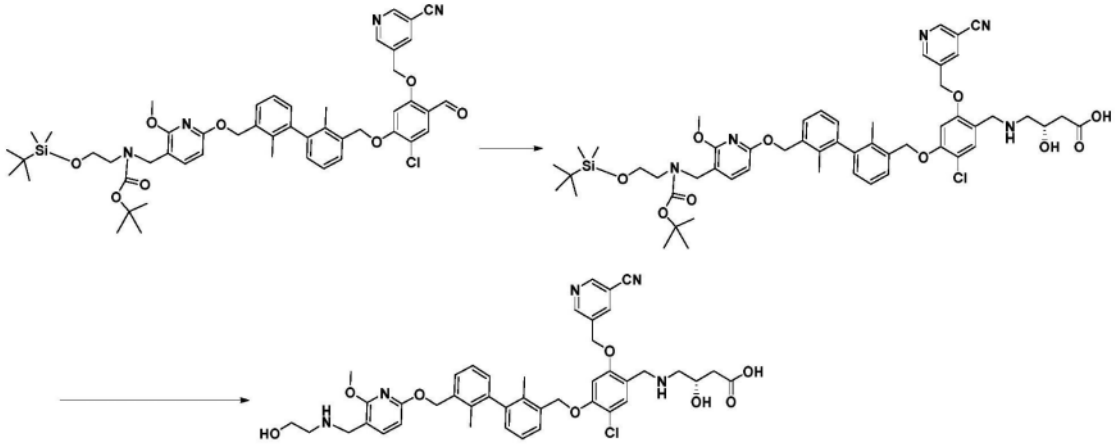
[3082] 实施例201:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-(((5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:

[3083] 

[3084] 步骤1:叔丁基(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯:将碳酸铯(121mg,0.37mmol),乙酸钯(II)(8.4mg,0.037mmol),2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(16mg,0.037mmol),叔丁基(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-氯代-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯(80mg,0.186mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(羟基甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(95mg,185.6μmol)合并。加入甲苯(1.2mL)。加入甲苯(2mL),将混合物用氩气流吹扫5分钟,将反应密封并在80℃过夜加热。过滤反应混合物,将滤液浓缩至干燥。残余物通过色谱法纯化(使用0-60%乙酸乙酯的己烷溶液),得到产物。

[3085] 步骤2:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-(((5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:用还原胺化方法C,用2-氨基乙-1-醇进行还原胺化,然后三氟乙酸脱保护,得到标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.01(m,2H),8.57(s,4H),8.51-8.43(m,1H),7.74(d,1H),7.56(s,1H),7.46(dd,2H),7.27(m,2H),7.18(s,1H),7.07(t,2H),6.52(d,1H),5.44(s,2H),5.40-5.12(m,6H),4.12(t,2H),4.03(t,2H),3.91(s,3H),3.62(q,4H),2.94(s,4H),2.11-1.90(m,6H)。LCMS-ESI$^{+}$(m/z):$C_{41}H_{44}ClN_5O_6$[M+H]$^{+}$计算值:738.3;实测值:738.1。

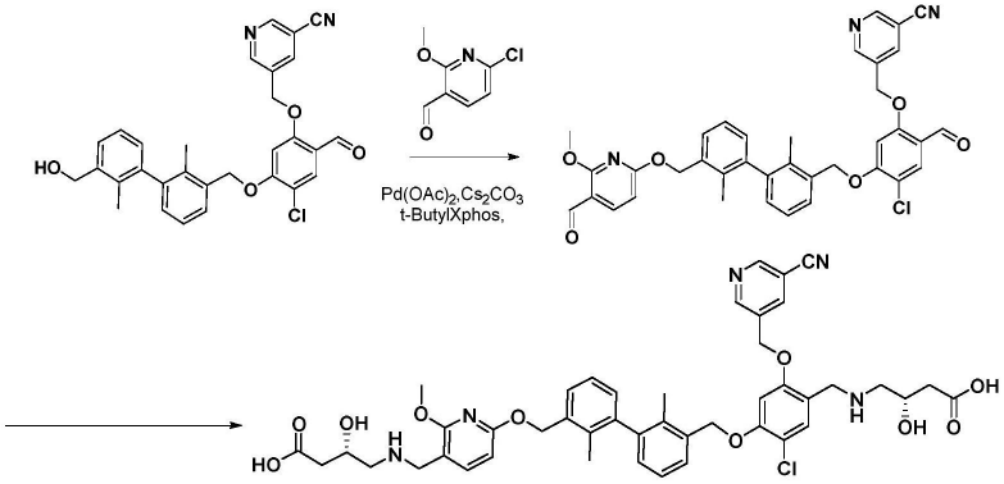
[3086] 实施例202:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(((5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3087] 

[3088] 步骤1:(S)-4-((4-((3'-(((5-(((叔丁氧基羰基)(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸:使用还原胺化方法C,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化叔丁基(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)((6-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酸酯,得到中间体。

[3089] 步骤2:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(((5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸:在0℃下,将氟化四丁基铵的四氢呋喃溶液(1M,0.03mL,0.03mmol)添加至上述中间体的四氢呋喃(1.5mL)溶液中。使溶液温热至室温并搅拌1小时。然后将混合物冷却至0℃,并用水淬灭。将混合物用$CH_2Cl_2$萃取,并用盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并减压浓缩,得到残余物。将上述残余物在$CH_2Cl_2$/TFA混合物(1.25mL,4:1)中搅拌2小时。通过制备型HPLC进行分离,得到标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.93(s,2H),8.28(s,1H),8.08(m,1H),7.66(d,1H),7.49(d,3H),7.30(d,3H),7.14(d,2H),6.93(d,1H),6.57-6.28(m,1H),5.50(s,2H),5.28(d,4H),4.17(m,4H),3.99(m,3H),3.77(s,2H),3.08(d,4H),2.50(m,2H),2.05(d,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{43}H_{46}ClN_5O_8$[M+H]$^+$计算值:796.3;实测值:796.2。

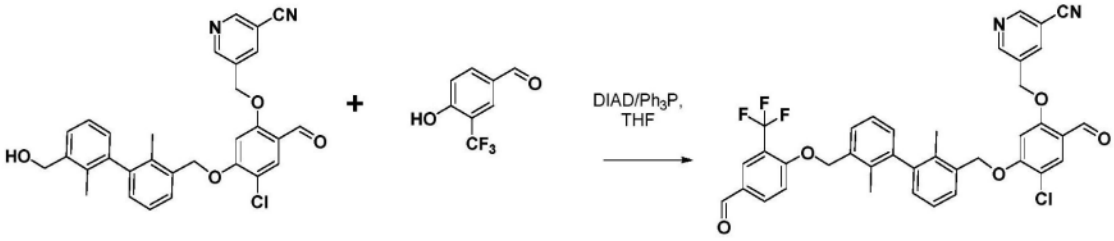
[3090] 实施例203:(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3091] 

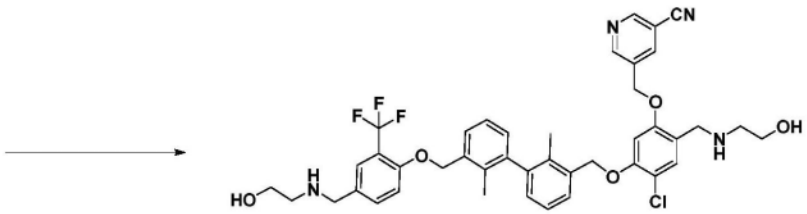

[3092] 步骤1:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:将碳酸铯(46mg,0.14mmol),乙酸钯(II)(2mg,0.007mmol),2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(6mg,0.014mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(12mg,0.07mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(羟基甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(34mg,66mol)合并,加入甲苯(0.4mL)。将反应密封并在80℃过夜加热。过滤反应混合物,将滤液浓缩至干燥。残余物通过硅胶柱纯化(使用0-50%乙酸乙酯的己烷溶液),得到产物。

[3093] 步骤2:(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸:使用还原胺化方法C,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(((5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈,得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(d,2H),8.37(s,1H),7.97(s,2H),7.68(d,1H),7.51(s,1H),7.45(t,2H),7.24(m,2H),7.14-7.01(m,3H),6.48(d,1H),5.49(s,2H),5.38(s,2H),5.30(s,2H),4.36-4.19(m,2H),4.17(s,2H),4.03(s,3H),3.25-2.98(m,4H),2.85(m,4H),2.63-2.41(m,4H),2.07(d,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{45}H_{48}ClN_5O_{10}$[M+H]$^+$计算值:854.3;实测值:854.2。

[3094] 实施例204:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈




[3095]

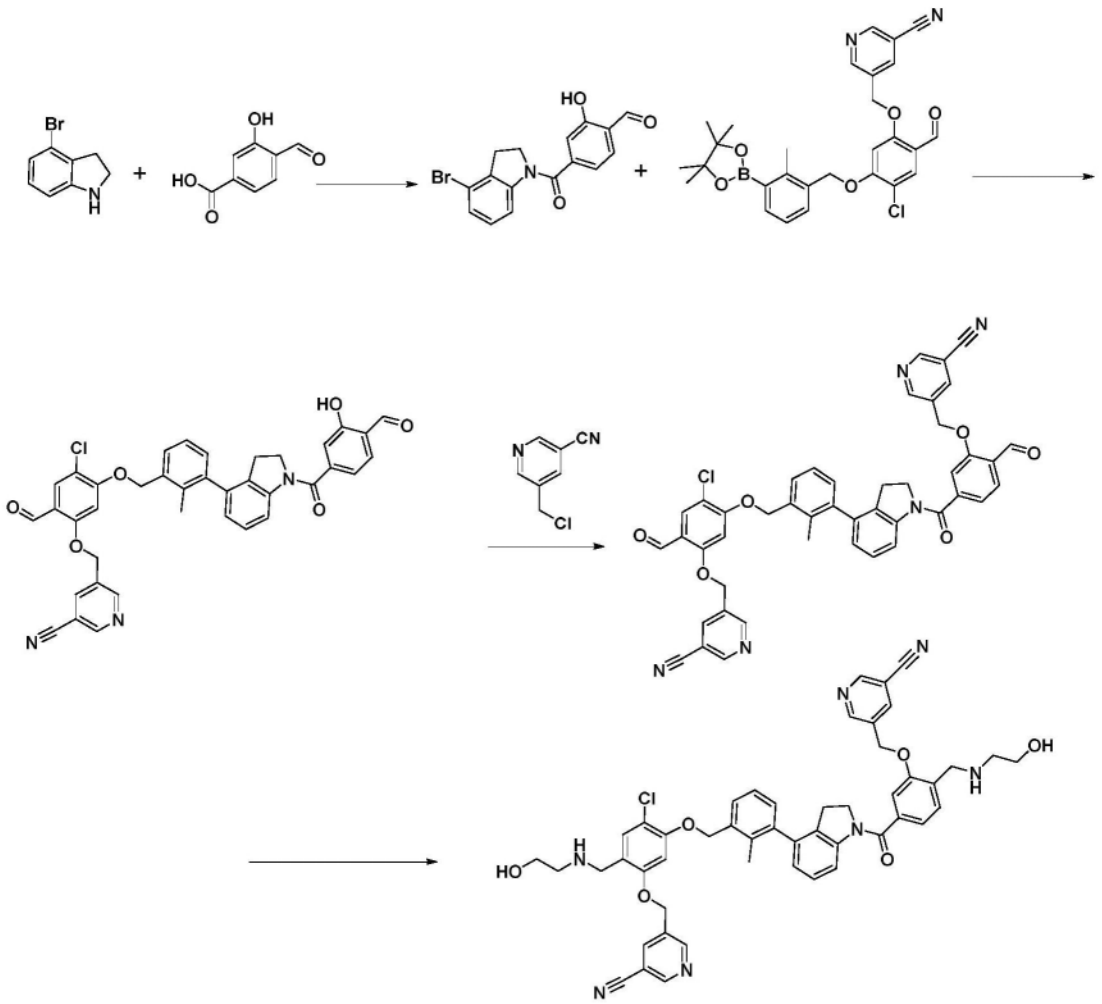



[3096] 步骤1:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:将偶氮二甲酸二异丙酯(50mg)四氢呋喃(0.4mL)溶液滴加至4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲醛(43mg),三苯基膦(61.5mg)和(5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(羟基甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(115mg)在干燥四氢呋喃(0.75mL)中的冷(0℃)溶液中。将所得反应混合物缓慢升温至室温,并搅拌过夜。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用20-90%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

[3097] 步骤2:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-((4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈:使用还原胺化方法C用2-氨基乙-1-醇还原胺化5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基-2-(三氟甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈,得到标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.95(s,2H),8.45(s,2H),8.29(s,1H),7.93(s,2H),7.83(s,1H),7.75(d,1H),7.57-7.49(m,2H),7.47(s,1H),7.41-7.28(m,3H),7.17(d,2H),6.96(s,1H),5.30(d,6H),4.21(d,4H),3.75(m,4H),3.10(m,4H),2.07(s,3H),2.03(s,3H)。LCMS-ESI$^{+}$(m/z):$C_{42}H_{42}ClF_3N_4O_5$[M+H]$^{+}$计算值:775.3;实测值:775.2。

[3098] 实施例205:5-((4-氯代-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯甲酰基)吖啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈

[3099]



[3100] 步骤1:4-(4-溴代吲哚啉-1-羰基)-2-羟基苯甲醛:将4-甲酰基-3-羟基苯甲酸(830mg,5mmol)与4-溴代吲哚啉(1089mg,5.5mmol),三乙胺(0.77mL,5.5mmol)和(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐(PyBOP,2.86g,5.5mmol)在$CH_2Cl_2$(10mL)中合并。将混合物在室温下搅拌过夜,然后浓缩并通过硅胶柱色谱法纯化(0-5%MeOH的$CH_2Cl_2$溶液)得到产物。

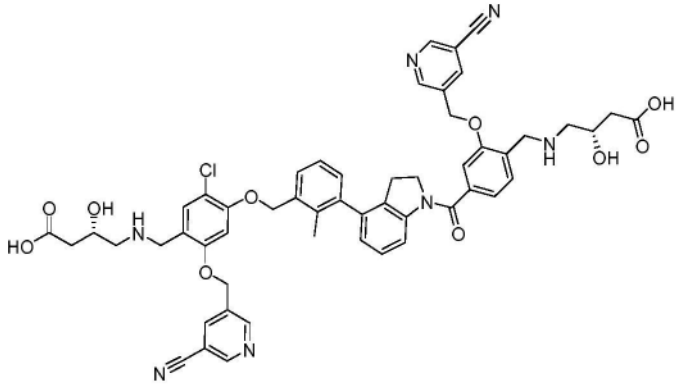
[3101] 步骤2:5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3-(1-(4-甲酰基-3-羟基苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈:向4-(4-溴代吲哚啉-1-羰基)-2-羟基苯甲醛(150mg,0.433mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(220mg,0.424mmol),NaHCO3(117mg,0.85mmol)在DMF(12mL)和水(3mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(61mg,0.12当量)。将反应混合物在80℃加热1h。将水和EtOAc添加到反应混合物中。将有机层干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-10%MeOH的$CH_2Cl_2$溶液),得到产物。

[3102] 步骤3:5-((4-氯代-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:在75℃下将碳酸铯(248mg,0.76mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3-(1-(4-甲酰基-3-羟基苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(250mg,0.38mmol)和5-(氯代甲基)烟腈(116mg,0.76mmol)和NaI(12mg)在二甲基甲酰胺(2.5mL)中搅拌45分钟。反应用$CH_2Cl_2$和水萃取。干燥有机相,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-10%MeOH的$CH_2Cl_2$溶

液),得到产物。

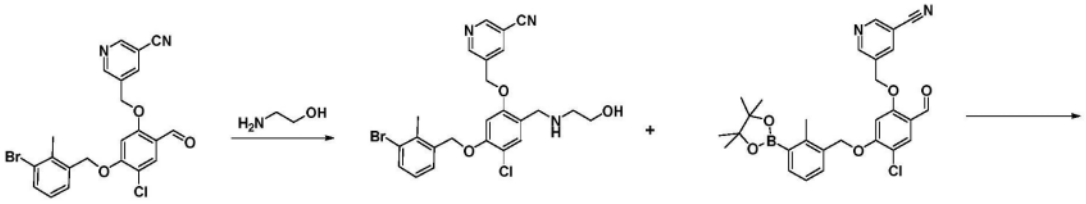
[3103] 步骤4:5-((4-氯代-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈:使用还原胺化方法E,用2-氨基乙-1-醇还原胺化5-((4-氯代-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.06-8.96(m,4H),8.78(s,2H),8.74-8.58(m,4H),8.47(m,2H),8.27(m,2H),7.75(d,2H),7.70(m,2H),7.60-7.53(m,2H),7.49(d,2H),7.27(m,2H),7.21-7.10(m,2H),6.96-6.81(m,1H),5.42-5.24(m,6H),4.27(s,2H),4.13(s,2H),3.89(s,2H),3.63(m,4H),2.97(d,4H),2.64(s,4H),2.12(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{49}H_{46}ClN_7O_6$[M+H]$^+$计算值:864.3;实测值:864.2。

[3104] 实施例206:(S)-4-((4-(4-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吲哚啉-1-羰基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

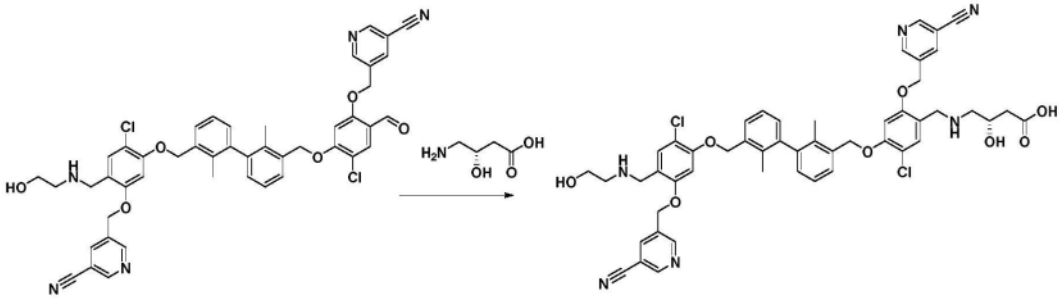
[3105] 

[3106] 使用还原胺化方法E,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5-((4-氯代-5-((3-(1-(3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯甲酰基)吲哚啉-4-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.00-8.85(m,4H),8.44-8.34(m,2H),7.60(d,1H),7.51(s,1H),7.50-7.44(m,1H),7.40(s,1H),7.35-7.23(m,2H),7.18(dd,1H),7.08(s,1H),6.94(s,1H),5.45-5.37(m,4H),5.30(s,2H),4.39(s,2H),4.32-4.12(m,4H),3.99(s,2H),3.26-2.70(m,6H),2.61-2.44(m,4H),2.18(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{53}H_{50}ClN_7O_{10}$[M+H]$^+$计算值:980.3;实测值:980.3。

[3107] 实施例207:(S)-4-((5-氯代-4-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸



[3108]

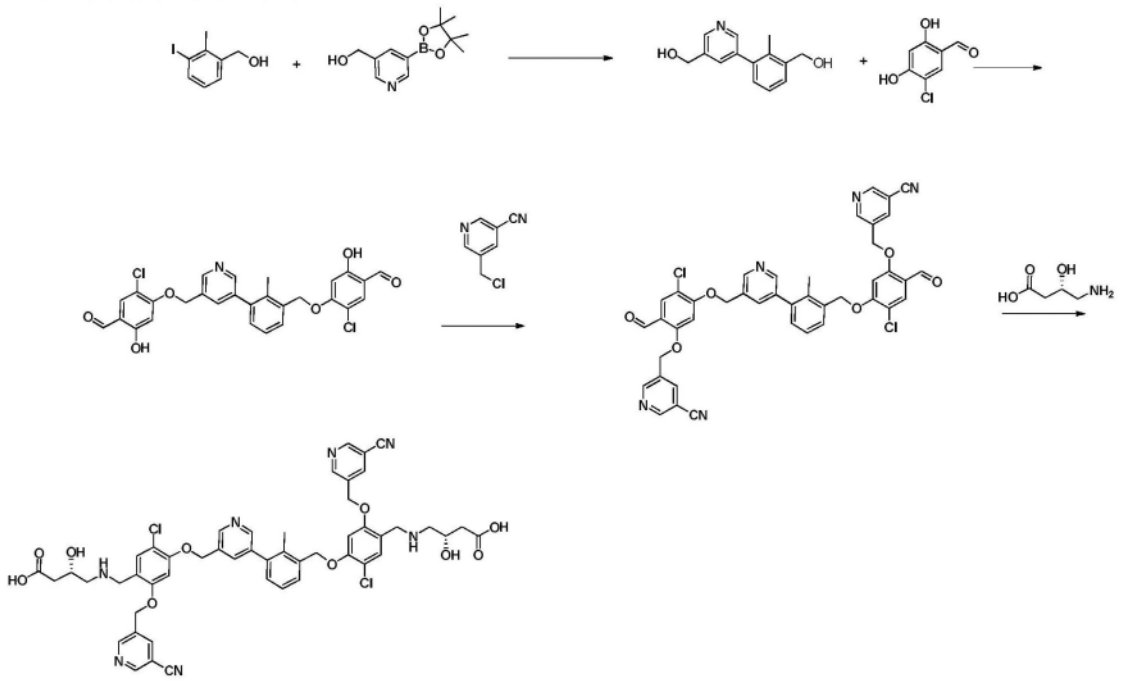


[3109] 步骤1:5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈:使用还原胺化方法E,用2-氨基乙-1-醇还原胺化5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,得到产物。

[3110] 步骤2:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:向5-((5-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈(86mg,0.166mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(98mg,0.189mmol),NaHCO3(65mg,0.47mmol)在DMF(4mL)和水(1mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(40mg)。将反应混合物在80℃下加热1小时。将反应混合物过滤,滤液通过制备型HPLC纯化,得到产物。

[3111] 步骤3:(S)-4-((5-氯代-4-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸:使用还原胺化方法E,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,得到标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.01-8.87(m,4H),8.38(q,2H),7.51(s,2H),7.50-7.41(m,2H),7.27(t,2H),7.12(dd,2H),7.08(s,2H),5.37(s,4H),5.31(s,4H),4.23(m,5H),3.86-3.68(m,2H),3.25-2.87(m,4H),2.51(d,2H),2.08(s,6H)。LCMS-$ESI^+$(m/z):$C_{50}H_{48}Cl_2N_6O_8$:931.3$[M+H]^+$计算值;实测值:931.2。

[3112] 实施例208:(S)-4-((4-((5-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3113] 

[3114] 步骤1:(5-(3-(羟基甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲醇:将(3-碘代-2-甲基苯基)甲醇(200mg,0.806mmol),(5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲醇(199mg,0.847mmol),K2CO3(334mg,2.42mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(1mL)中的溶液用氮气吹扫30分钟。加入Pd(dppf)$Cl_2$:DCM(66mg,0.081mmol),并将反应混合物在微波下于100℃加热1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将该垫用MeOH洗涤。将滤液浓缩至干,并将残余物通过硅胶柱纯化(使用1-5%MeOH的$CH_2Cl_2$)洗脱,得到产物。

[3115] 步骤2:5-氯代-4-((5-(3-((2-氯代-4-甲酰基-5-羟基苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-羟基苯甲醛:将偶氮二甲酸二异丙酯(387mg,1.9mmol)的四氢呋喃(3.7mL)溶液滴加至5-氯代-2,4-二羟基苯甲醛(300mg,1.738mmol),三苯基膦(477mg,1.93mmol)和(5-(3-(羟基甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲醇(200mg,0.86mmol)在干燥四氢呋喃(7.5mL)中的冷(0℃)溶液。将所得反应混合物缓慢升温至室温并过夜搅拌。浓缩反应混合物,残余物通过硅胶柱纯化(使用20-60%EtOAc的己烷溶液),得到产物。

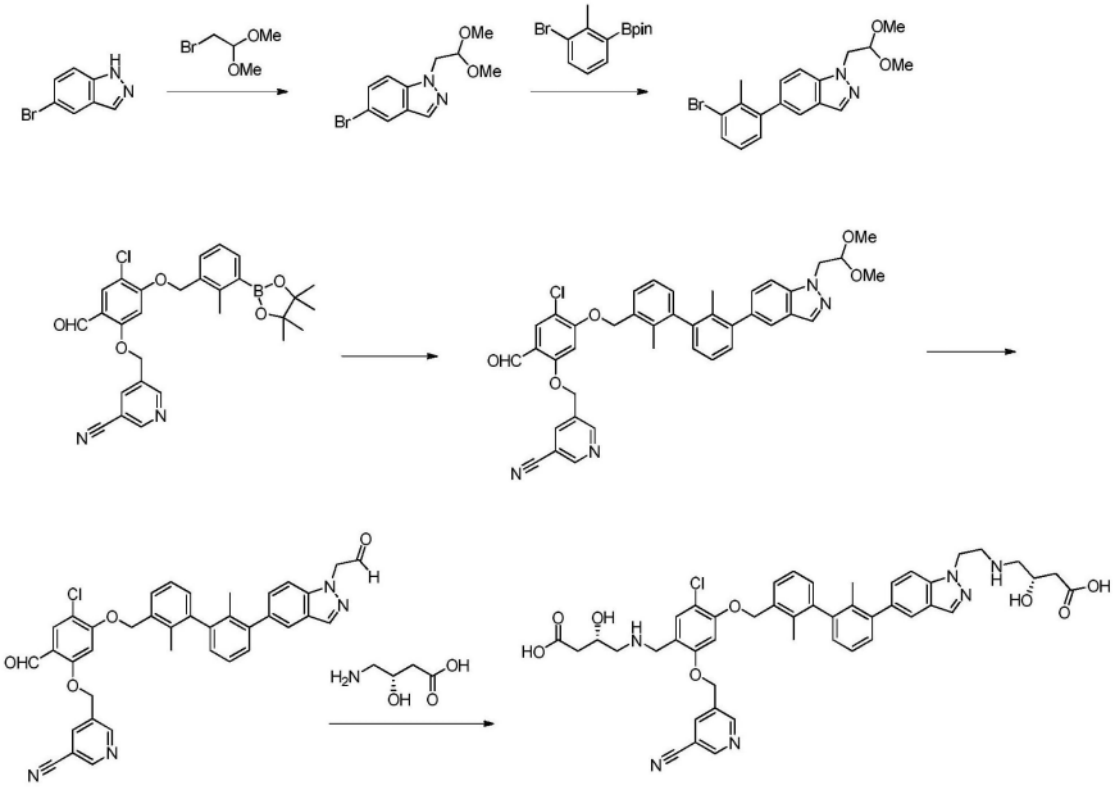
[3116] 步骤3:5-((4-氯代-5-((3-(5-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈:将碳酸铯(138mg,0.42mmol),5-氯代-4-((5-(3-((2-氯代-4-甲酰基-5-羟基苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-2-羟基苯甲醛(58mg,0.411mmol)在二甲基甲酰胺(1mL)中合并。加入5-(氯代甲基)烟腈(138mg,0.91mmol)和NaI(0.1当量),并将混合物在75℃下搅拌过夜。将该混合物用$CH_2Cl_2$和水处理。分离有机相,经$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化,得到产物。

[3117] 步骤4:(S)-4-((4-((5-(3-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2-甲基苯基)吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸:使用还原胺化方法C,用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸还原胺化5-((4-氯代-5-((3-(5-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)吡啶-3-基)-2-甲基苄基)氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈,

得到标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.99-8.86(m,4H),8.70(s,1H),8.54(s,1H),8.36(d,2H),8.01(s,1H),7.53(dd,3H),7.36-7.24(m,2H),7.08(d,2H),5.38(m,8H),4.24(m,6H),3.27-3.09(m,2H),3.06-2.92(m,2H),2.52(m,4H),2.29(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{50}H_{47}Cl_2N_7O_{10}$[M+H]$^+$计算值:976.3;实测值:976.2。

[3118] 实施例209:(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3119]



[3120] 步骤1:向5-溴代-1H-吲唑(820mg,4.16mmol),溴乙醛二甲基乙缩醛(0.980mL,8.32mmol)在DMSO(8.00mL)中的溶液中加入碳酸铯(5.42g,16.7mmol)。将反应混合物在40℃下搅拌24小时。通过tlc/LCMS分析表明形成了所需的产物,并且剩余了大量的起始材料。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,40g柱;0-100%EtOAc/Hex),得到5-溴代-1-(2,2-二甲氧基乙基)吲唑。

[3121] 步骤2:将5-溴代-1-(2,2-二甲氧基乙基)吲唑(300mg,1.05mmol),(3-溴代-2-甲基苯基)硼酸(283mg,1.32mmol),碳酸钾(436mg,3.16mmol)和四(三苯基膦)钯(122mg,0.105mmol)合并在反应容器中。注入二噁烷(10.0mL)和水(2.0mL),将所得悬浮液中用氩气鼓泡10分钟(通过装有氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时。通过tlc/LCMS分析指示溴化物起始材料的消耗和所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,24g柱;0-50%EtOAc/Hex),得到5-(3-溴代-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑。(M+1=

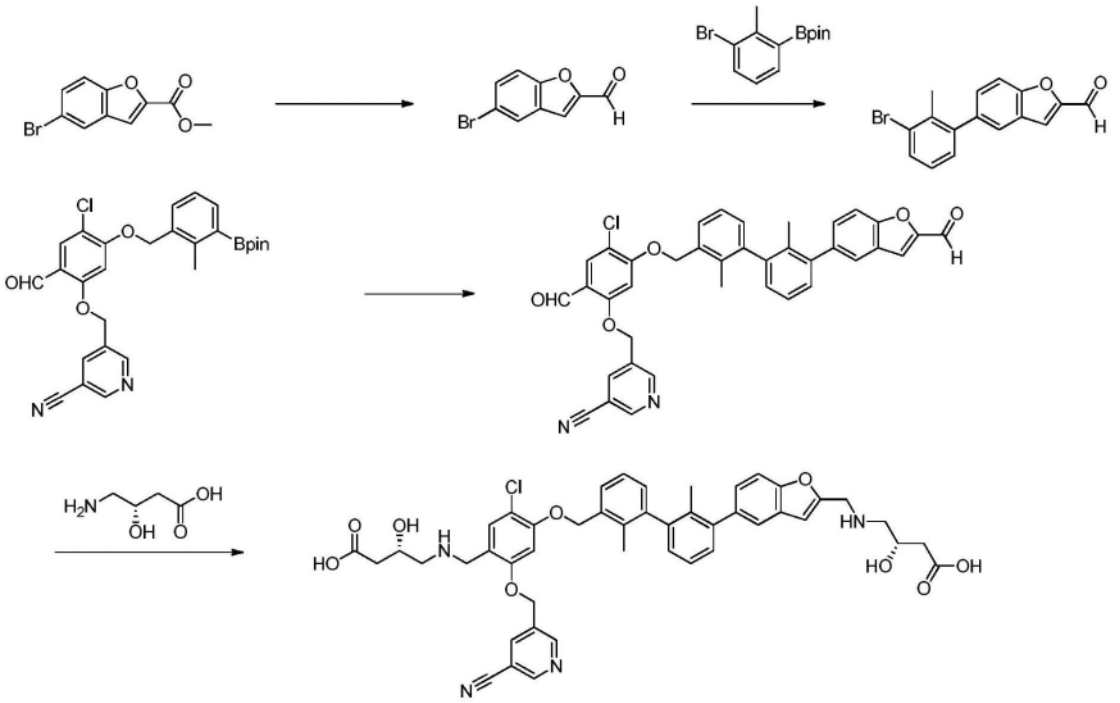
375.08,377.05).

[3122] 步骤3:将5-[[4-氯代-2-甲酰基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(120mg,0.23mmol),5-(3-溴代-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑(纯度80%,160mg,0.35mmol),碳酸钾(110mg,0.81mmol)和四(三苯基膦)钯(67mg,0.058mmol)合并在密封的小瓶中。注入二噁烷(3.0mL)和水(0.75mL),将所得悬浮液中用氩气鼓泡10分钟(通过装有氩气的气球)。将反应混合物在95℃下搅拌5小时。通过tlc/LCMS分析指示硼酸酯起始材料的消耗和所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,12g柱;0-50%EtOAc/Hex),得到5-((4-氯代-5-((3'-(1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。(M+1=688.09)。

[3123] 步骤4:向5-((4-氯代-5-((3'-(1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈的THF(1.0mL)溶液中加入(0.50mL)的4N HCl,然后加入10滴浓HCl。将混合物在室温下搅拌过夜。通过LCMS分析表明形成了所需产物(在LCMS色谱图中观察到所需产物与水合物和半缩醛衍生物的混合物)。将反应混合物倒入盐水和EtOAc的混合物中。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物立即用于下一步骤(M+1=641.35;粗物质的1H NMR表明形成了所需的醛产物)。

[3124] 步骤5:使用修改版的方法G(如本文所述后处理的修改),通过还原胺化,用(3S)-4-氨基-3-羟基-丁酸(160mg,1.3mmol)将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(1-(2-氧代乙基)-1H-吲唑-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(85mg,0.13mmol)转化为所需的产物。将粗品混合物真空浓缩,然后重新溶解于DMF(3mL)和TFA(0.1mL)中。所得溶液通过反相HPLC纯化(10-90%MeCN/H2O+0.1%TFA),得到(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),8.16(d,J=0.9Hz,1H),7.74(t,J=1.1Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),7.51(s,1H),7.49-7.43(m,2H),7.34-7.22(m,3H),7.17(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.11(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),7.07(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.83-4.74(m,2H),4.31(dtd,J=9.5,6.3,3.1Hz,1H),4.26-4.15(m,3H),3.82-3.59(m,2H),3.37-3.31(m,1H),3.24-3.07(m,2H),3.06-2.92(m,1H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.51(d,J=6.3Hz,2H),2.16(s,3H),1.88(s,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ-77.6;ES/MS:M+1=847.12。

[3125] 实施例210:(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(或(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸)

[3126] 

[3127] 步骤1:向在冰水浴中冷却的5-溴代苯并呋喃-2-羧酸甲酯(250mg,0.98mmol)的THF(20mL)溶液中加入2M硼氢化锂(0.98mL),然后加入甲醇(79μL,2.0mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温。通过TLC分析指示起始材料的消耗。通过添加饱和$NaHCO_3$和EtOAc使反应混合物淬灭。搅拌5分钟后(观察到大量气体逸出),分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物立即用于下一步骤。

[3128] 步骤2:向在冰水浴中冷却的前一步骤的中间体的二氯甲烷(20mL)溶液中加入Dess-Martin periodinane(620mg,1.5mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温,并放置过夜。通过TLC分析指示起始材料的消耗。通过加入饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭反应混合物。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,12g柱;0-50%EtOAc/Hex),得到5-溴代苯并呋喃-2-甲醛。

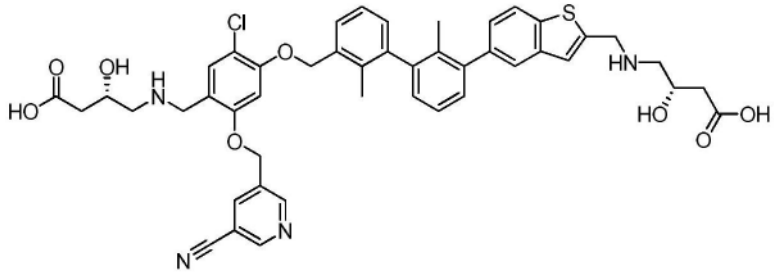
[3129] 步骤3:将5-溴代苯并呋喃-2-甲醛(180mg,0.78mmol),(3-溴-2-甲基苯基)硼酸(210mg,0.97mmol),碳酸钾(320mg,2.3mmol)和四(三苯基膦)钯(90mg,0.078mmol)在密封的小瓶中合并。注入二噁烷(2.0mL)和水(0.50mL),将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌过夜。通过tlc分析指示溴化物起始材料的消耗。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,12g柱;0-50%EtOAc/Hex),得到5-(3-溴代-2-甲基-苯基)苯并呋喃-2-甲醛(与proto-脱溴化副产物的2:1混合物,$CH_3$基团的$^1H$ NMR信号分别为2.30和2.19ppm)。

[3130] 步骤4:将5-(3-溴代-2-甲基-苯基)苯并呋喃-2-甲醛(66%,210mg,0.43mmol),5-[[4-氯代-2-甲酰基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(150mg,0.29mmol),碳酸钾(140mg,1.0mmol)和四

(三苯基膦)钯(84mg,0.072mmol)在密封的小瓶中合并。注入二噁烷(2.0mL)和水(0.50mL),将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。通过tlc/LCMS分析指示硼酸酯起始材料的消耗以及所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$柱色谱法纯化(ISCO金,12g柱;0-50%EtOAc/Hex),得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(2-甲酰基苯并呋喃-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(M+1=627)。

[3131] 步骤5:使用修改版的方法G(如本文所述后处理的修改),通过还原胺化,用(3S)-4-氨基-3-羟基-丁酸(31mg,0.56mmol)将来自前一步骤的5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(2-甲酰基苯并呋喃-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(35mg,0.056mmol)转化为所需的产物。将粗品混合物真空浓缩,然后重新溶解于DMF(2mL)和TFA(0.1mL)中。所得溶液通过反相HPLC纯化(10-90%MeCN/H2O+0.1%TFA),得到(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.51(s,1H),7.46(d,J=7.2Hz,1H),7.35(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),7.35-7.20(m,3H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),7.14-7.05(m,3H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.53(d,J=15.0Hz,1H),4.49(d,J=14.1Hz,1H),4.32(ddt,J=12.8,6.4,3.0Hz,1H),4.28-4.17(m,3H),3.20(dd,J=12.8,3.1Hz,1H),3.10(dd,J=12.6,9.9Hz,1H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.2Hz,2H),2.16(s,3H),1.88(s,3H)(注意:质子与甲醇(溶剂)峰重合或未被检测到,因此未列出);$^{19}F$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δ-77.7;ES/MS:M+1=833.02。

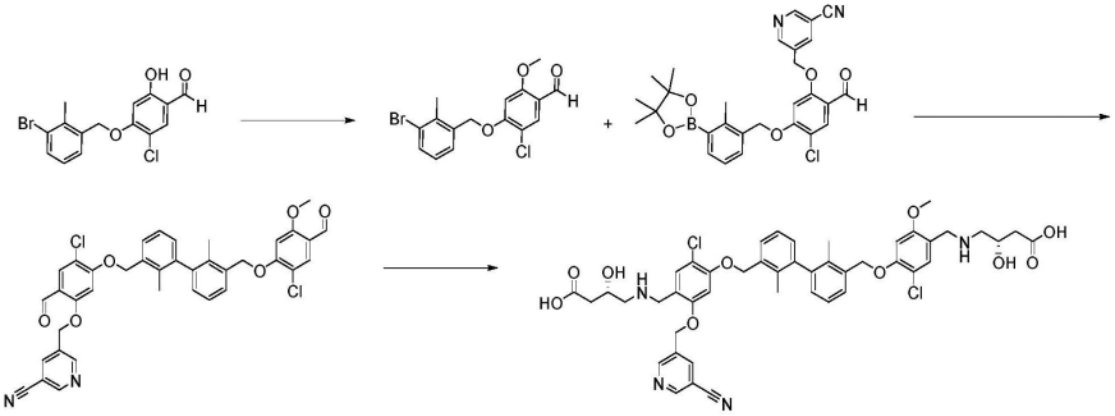
[3132] 实施例211:(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸3.2

[3133] 


[3134] 从5-溴代苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(而非5-溴代苯并呋喃-2-甲酸酯)开始,以与制备实施例210的路线相同的顺序制备(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-3-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸,为双-TFA盐:$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.61(s,1H),7.51(s,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.40(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.36-7.24(m,3H),7.17(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.12(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.60(s,2H),4.32(dtd,J=9.5,6.3,3.0Hz,

1H),4.28-4.17(m,3H),3.29-3.26(m,1H),3.20(dd,J＝12.7,3.1Hz,1H),3.08(dd,J＝12.7,9.9Hz,1H),3.00-2.93(m,1H),2.55(d,J＝6.3Hz,2H),2.51(dd,J＝6.3,1.1Hz,2H),2.16(s,3H),1.90(s,3H);19F NMR(400MHz,甲醇-d4)δ-77.7;ES/MS:M+1＝849.29。

[3135] 实施例212:(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基苄基)氨基)-3-羟基丁酸

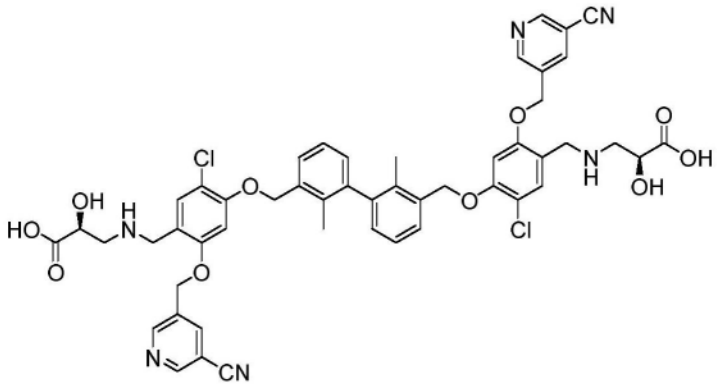
[3136] 

[3137] 在氮气下,将4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-羟基苯甲醛(750mg,2.1mmol)的5mL DMF溶液用$K_2CO_3$(585mg,2.5mmol,2当量)处理,将混合物在氮气下于室温搅拌15分钟。加入碘甲烷(0.39mL,6.3mmol,3当量),将反应在$N_2$中在40℃下搅拌4小时。将该混合物用水稀释并用EtOAc(2x)萃取,然后用饱和$NH_4Cl$溶液洗涤,用MgSO4干燥,过滤并在减压下浓缩,得到为固体的4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-甲氧基苯甲醛。[M+H]＝370.88。

[3138] 将3-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)苯甲腈(280mg,0.54mmol),4-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-5-氯代-2-甲氧基苯甲醛(200mg,0.54mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(55mg,0.068mmol,0.125当量)和碳酸钾(80mg,0.81mmol,1.5当量)的混合物与DMF(9mL)和水(1mL)一起放入微波小瓶中,并微波加热至100℃,保持30分钟。冷却至室温后,将反应用EtOAc和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用DCM-MeOH洗脱),得到5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。[M+H]＝681.04。

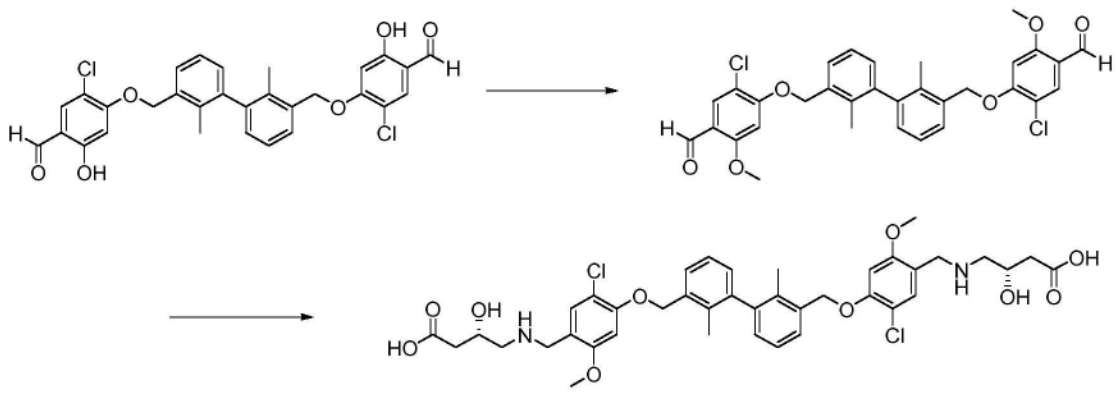
[3139] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈合成标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝14.7,2.0Hz,2H),8.38(t,J＝2.1Hz,1H),7.56-7.37(m,4H),7.27(q,J＝7.4Hz,2H),7.18-7.02(m,3H),6.95(s,1H),5.37(s,2H),5.31(s,3H),4.39-4.13(m,7H),3.96(s,3H),3.19(ddd,J＝12.2,8.8,3.1Hz,2H),2.97(ddd,J＝12.7,9.8,2.7Hz,2H),2.52(dd,J＝7.8,6.2Hz,4H),2.08(d,J＝1.9Hz,6H)。

[3140] 实施例213:(2S,2'S)-3,3'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丙酸)

[3141] 

[3142] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从中间体12合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝15.1,2.0Hz,4H),8.37(t,J＝2.1Hz,2H),7.48(d,J＝21.4Hz,4H),7.26(t,J＝7.6Hz,2H),7.16-7.05(m,4H),5.38(s,4H),5.31(s,4H),4.40(dd,J＝8.7,3.9Hz,2H),4.26(d,J＝1.8Hz,4H),3.36(dd,J＝12.9,4.0Hz,4H),3.17(dd,J＝12.9,8.8Hz,4H),2.08(s,6H)。19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.68(d,J＝7.6Hz)。[M+H]＝961.15。

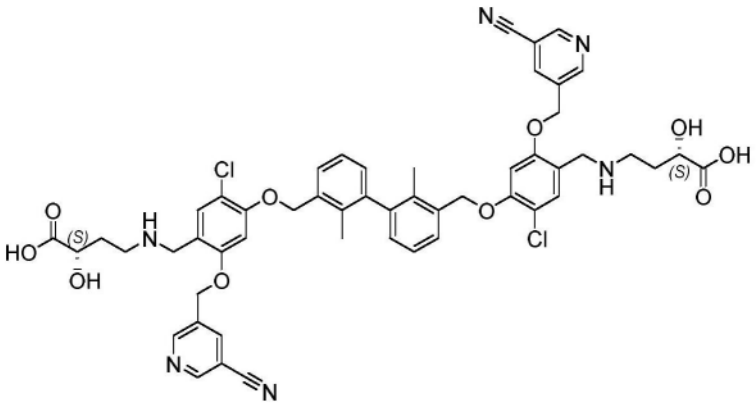
[3143] 实施例214:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3144] 

[3145] 在$N_2$下,将4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-羟基苯甲醛)(550mg,0.99mmol)的5mL DMF溶液用CS2CO3(975mg,2.99mmol,3当量)处理,并将混合物在氮气下于室温搅拌15分钟。加入碘甲烷(0.25mL,3.99mmol,4当量),并将反应在$N_2$中在40℃下搅拌6h。将混合物用水稀释并用EtOAc(2×)萃取,然后用饱和$NH_4Cl$溶液洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩。通过ISCO(己烷/EtOAc)进行纯化,得到为固体的4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基苯甲醛)。[M+H]＝580.62。

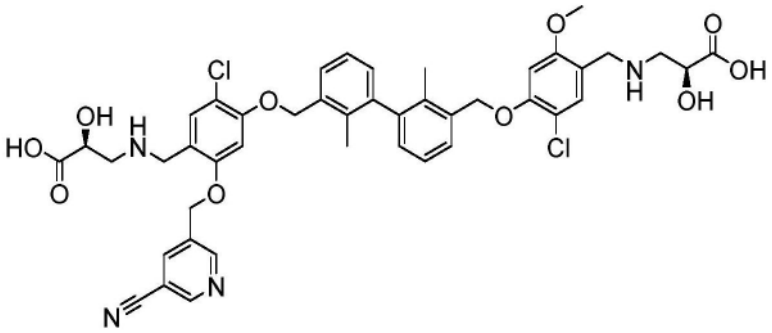
[3146] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基苯甲醛)合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.56-7.47(m,2H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.14-7.07(m,1H),7.04(s,1H),5.33(d,J＝2.2Hz,2H),4.14(s,1H),4.02(s,2H),3.88(s,3H),3.37(s,2H),2.95(d,J＝12.7Hz,1H),2.85-2.75(m,1H),2.35(dd,J＝15.8,7.2Hz,1H),2.02(s,3H)。19F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-73.95。[M+H]＝785.18

[3147] 实施例215:(2S,2'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(2-羟基丁酸)

[3148] 

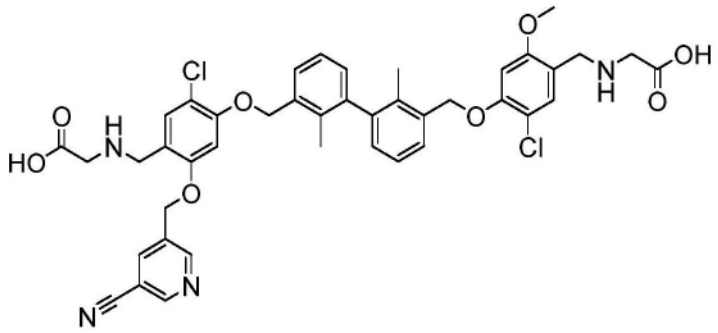
[3149] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从中间体12合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(t,J=2.4Hz,2H),8.63-8.34(m,4H),7.56(s,2H),7.48(d,J=7.4Hz,2H),7.28(t,J=7.6Hz,2H),7.19(s,2H),7.10(d,J=7.2Hz,2H),5.56(s,2H),5.44-5.18(m,8H),4.13(s,6H),4.04(dd,J=8.5,4.0Hz,4H),2.99(s,6H),2.02(s,8H)。$^{19}$F NMR(376MHz,DMSO-d6)δ-74.33。[M+H]=989.50。

[3150] 实施例216:(S)-3-((4-((3'-((4-((((S)-2-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基苄基)氨基)-2-羟基丙酸

[3151] 

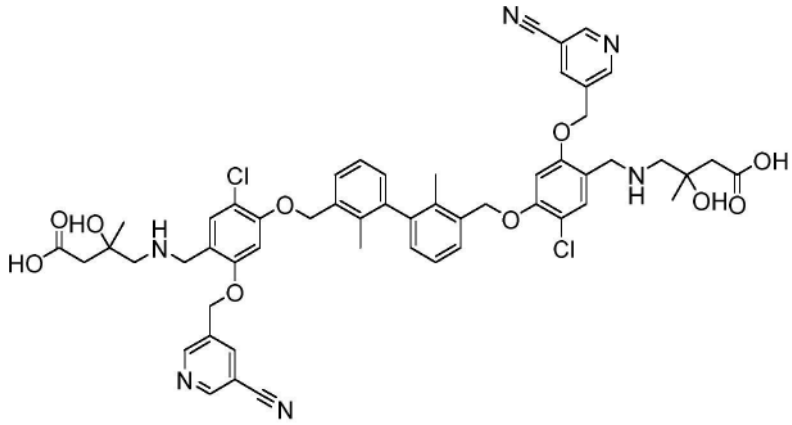
[3152] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=15.3Hz,4H),7.56-7.35(m,4H),7.27(q,J=7.3Hz,2H),7.19-7.05(m,2H),6.96(s,2H),5.38(s,2H),5.32(s,3H),4.43(ddd,J=19.4,8.8,3.9Hz,2H),4.30-4.15(m,4H),3.97(s,3H),3.44-3.35(m,3H),3.17(ddd,J=12.9,8.9,3.9Hz,3H),2.09(d,J=2.2Hz,6H)。19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.74。[M+H]=859.26。

[3153] 实施例217:(4-((3'-((4-(((羧甲基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-甲氧基苄基)甘氨酸

[3154] 

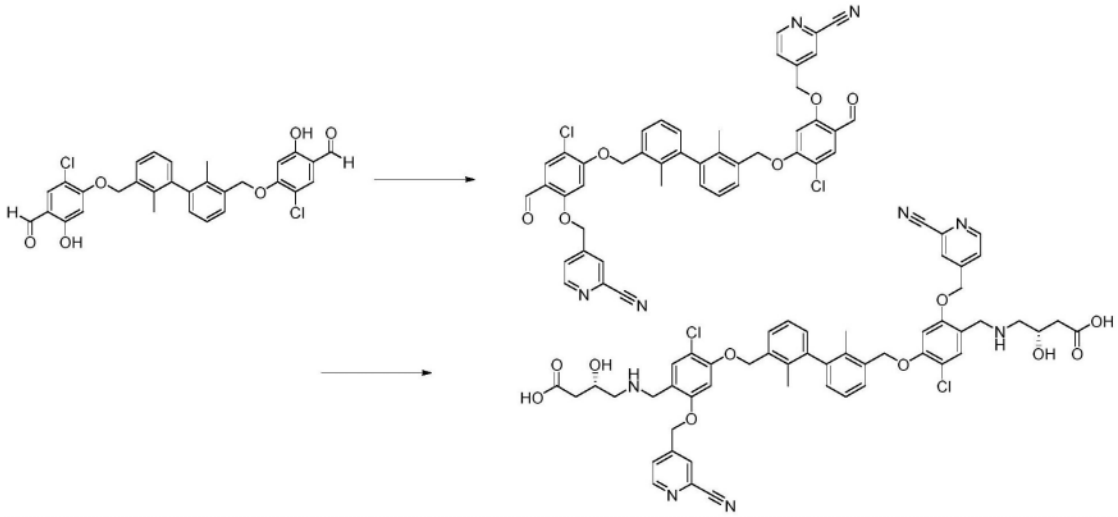
[3155] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-甲酰基-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(d,J=16.3Hz,4H),8.39(t,J=2.1Hz,2H),7.59-7.45(m,2H),7.42(s,2H),7.27(q,J=7.3Hz,4H),7.17-7.04(m,2H),5.38(s,2H),5.32(s,3H),4.27(s,1H),4.20(s,2H),3.96(s,2H),3.84(d,J=8.6Hz,3H),2.09(d,J=1.6Hz,6H)。19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.71.[M+H]=799.11.

[3156] 实施例218:4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-3-甲基丁酸)

[3157] 

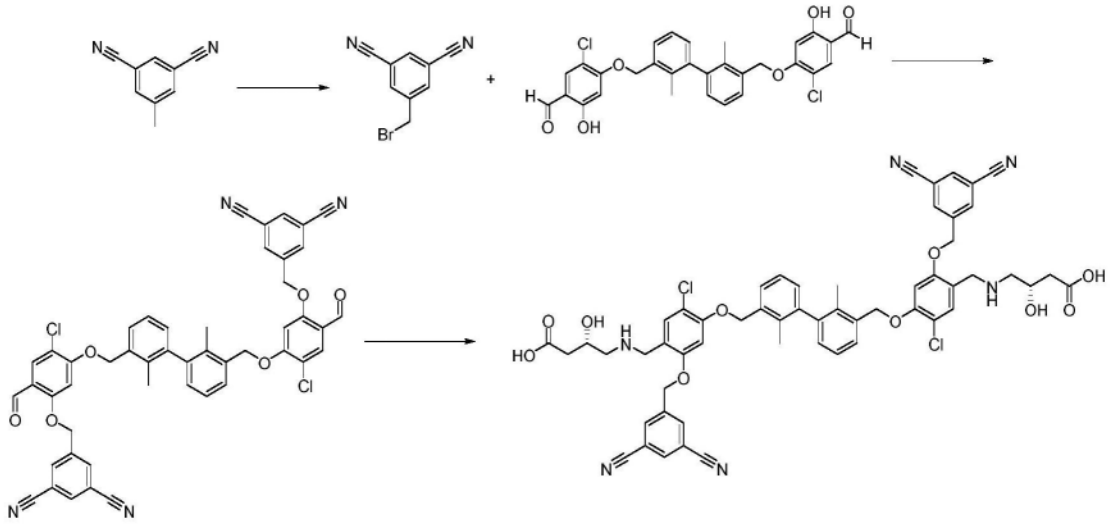
[3158] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从中间体12合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=16.2,2.0Hz,6H),8.38(t,J=2.1Hz,4H),7.48(d,J=15.8Hz,4H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.17-6.95(m,4H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.40-4.05(m,4H),),3.25(d,J=12.7Hz,2H),3.08(d,J=12.7Hz,2H),2.67-2.49(m,4H),2.09(s,6H),1.31(s,6H)。19F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.67。[M+H]=1017.32。

[3159] 实施例219:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((2-氰基吡啶-4-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3160] 

[3161] 使用4-(氯代甲基)2-氰基吡啶代替碘甲烷,以类似于实施例214的方式合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.71(ddd,J=12.2,5.1,0.8Hz,2H),8.01(dd,J=1.7,0.8Hz,2H),7.79(dd,J=5.1,1.6Hz,2H),7.52(s,2H),7.40(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.09(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),6.97(s,2H),5.40(s,4H),5.33(s,2H),5.28(s,4H),4.41-4.24(m,6H),3.25(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.03(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.09(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,甲醇-d4)δ-77.74。[M+H]=989.35。

[3162] 实施例220:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3163] 

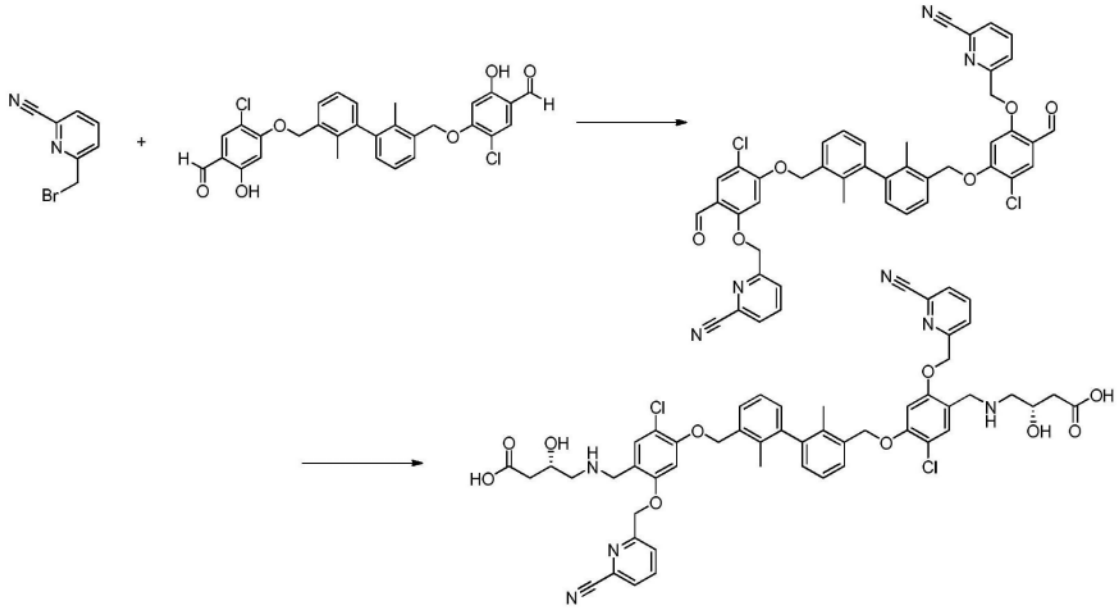
[3164] 向包含3,5-二氰基甲苯(0.5g,3.52mmol,得自Alfa-Aeser,Ward Hill,MA,USA)的烧瓶中加入NBS(0.75g,4.22mmol,1.1当量),2,2'-偶氮二异丁腈,98%(0.12g,0.7mmol,0.2当量)和$CCl_4$(10mL)。将溶液加热至85℃,保持16小时,冷却后,将混合物过滤并将滤液减压浓缩。通过ISCO(已烷/EtOAc)纯化,得到5-(溴代甲基)间苯二甲腈。$^{1}$H NMR(400MHz,CDCl3)δ7.87(s,2H),7.69(s,1H),4.48(s,2H)。

[3165] 以类似于实施例214的方式合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.20(s,

2H),7.51(s,2H),7.45(d,J=7.4Hz,2H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.11(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.01(s,2H),5.36(s,4H),5.29(s,4H),4.26(s,4H),3.21(dd,J=12.8,3.0Hz,4H),2.99(dd,J=12.7,9.8Hz,4H),2.53(dd,J=6.3,1.5Hz,6H),2.07(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,甲醇-$d_4$)δ-77.65。[M+H]=1037.18。

[3166] 实施例221:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((6-氰基吡啶-2-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

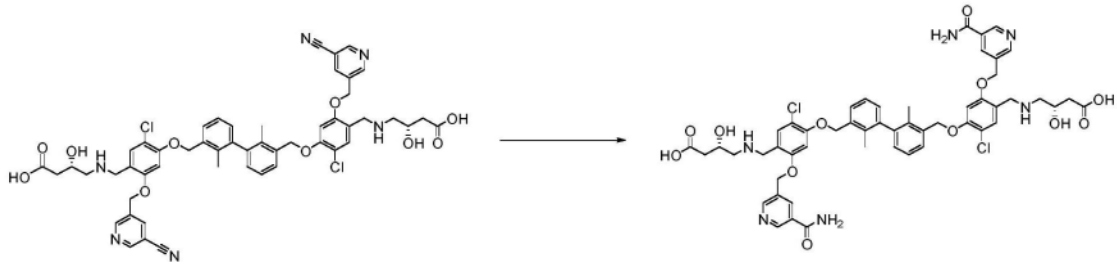
[3167]



[3168] 使用6-(溴代甲基)2-氰基吡啶代替碘甲烷,以类似于实施例214的方式合成标题化合物。$^1$HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.07(t,J=7.9Hz,2H),7.87(dd,J=7.9,3.7Hz,4H),7.51-7.40(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,4H),7.13-7.02(m,4H),5.44(s,4H),5.27(s,4H),4.30(dd,J=10.4,5.0Hz,4H),3.26(d,J=3.0Hz,2H),3.06(dd,J=12.8,9.9Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,2H),2.07(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,甲醇-$d_4$)δ-77.54。[M+H]=989.18。

[3169] 实施例222:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氨甲酰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-氯代-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

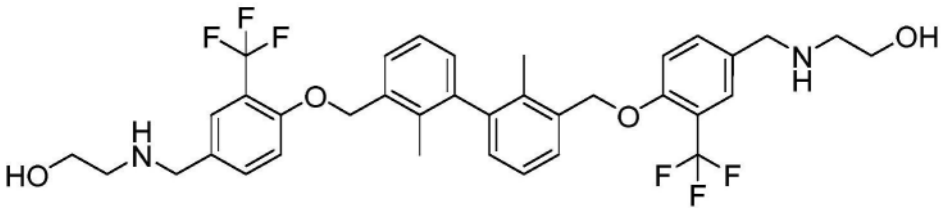
[3170]



[3171] 向包含实施例66化合物((S)-4-((4-((3'-((4-((((R)-2-羧基-2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸(20mg,0.020mmol)的烧瓶中加入DMSO(3mL),过氧化氢(0.01mL,0.05mmol)和碳酸钾(5.66mg,0.04mmol)。将反应搅拌数小时,之后反应完全,通过RP-HPLC直接纯化得到标题化

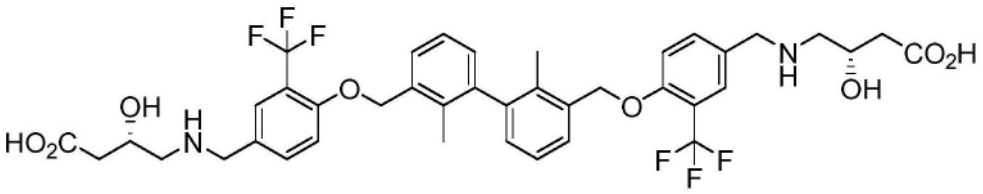
合物。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.05(s,2H),8.87(s,2H),8.50(q,J＝3.3,2.1Hz,2H),7.52-7.43(m,3H),7.26(t,J＝7.6Hz,2H),7.12(d,J＝1.3Hz,2H),7.10(d,J＝3.3Hz,2H),5.40(s,4H),5.31(s,4H),4.30-4.18(m,6H),3.21(dd,J＝12.8,3.1Hz,2H),2.99(dd,J＝12.7,9.8Hz,2H),2.52(d,J＝6.3Hz,4H),2.08(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,甲醇-$d_4$)δ-78.03。bis TFA盐。[M+H]＝1025.2。

[3172] 实施例223:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-(三氟甲基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)

[3173] 

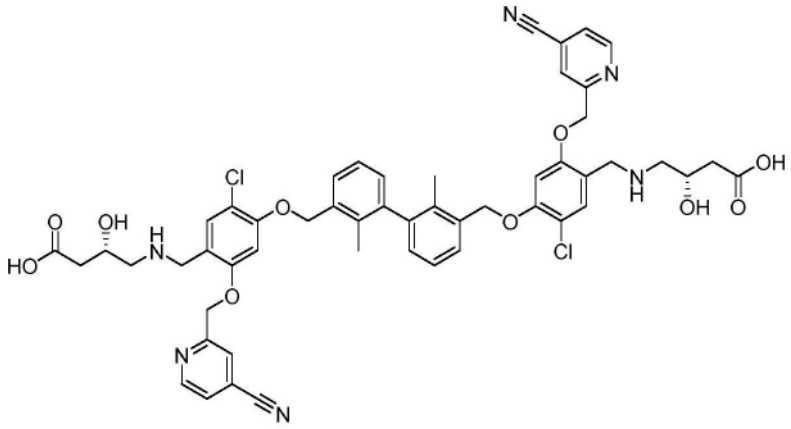
[3174] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从中间体37合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.34(s,2H),8.80(s,2H),7.85(d,J＝2.1Hz,2H),7.77(dd,J＝8.4,2.2Hz,2H),7.61-7.44(m,4H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(dd,J＝7.8,1.4Hz,2H),5.58(s,2H),5.32(d,J＝2.4Hz,4H),4.17(s,2H),3.02(s,2H),2.86(d,J＝10.2Hz,2H),2.44-2.27(m,2H),1.97(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,DMSO-$d_6$)δ-61.48,-74.03(d,J＝4.2Hz)。[M+H]＝677.2。

[3175] 实施例224:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-(三氟甲基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3176] 

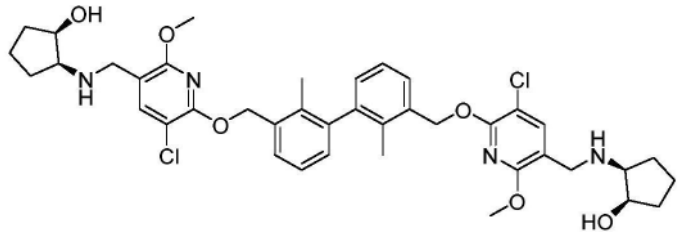
[3177] 以类似于一般还原胺化方法A的方式从中间体37合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.34(s,2H),8.80(s,2H),7.85(d,J＝2.1Hz,2H),7.77(dd,J＝8.4,2.2Hz,2H),7.61-7.44(m,2H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(dd,J＝7.8,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),5.32(d,J＝2.4Hz,4H),4.17(s,4H),3.02(s,2H),2.86(d,J＝10.2Hz,2H),2.44-2.27(m,4H),1.97(s,6H)。$^{19}$F NMR(376MHz,DMSO-$d_6$)δ-61.48,-74.03(d,J＝4.2Hz)。[M+H]＝793.32。

[3178] 实施例225:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((4-氰基吡啶-2-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3179] 

[3180] 使用2-(氯代甲基)异烟腈代替碘甲烷,以类似于实施例214的方式合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.82(dd,J=5.1,0.9Hz,2H),7.92(t,J=1.2Hz,2H),7.71(dd,J=5.1,1.5Hz,2H),7.48(s,2H),7.42(dd,J=7.6,1.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.13-7.04(m,3H),5.49(s,4H),5.26(s,4H),4.33(td,J=6.5,3.1Hz,2H),4.28(s,4H),3.34(s,3H),3.26(dd,J=12.7,3.0Hz,2H),3.07(dd,J=12.7,9.9Hz,2H),2.55(d,J=6.3Hz,4H),2.05(s,6H)。[M+H]=989.30。

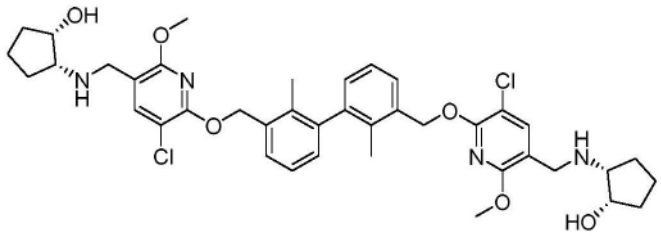
[3181] 实施例226:(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇)(或(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇))

[3182] 

[3183] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(60mg,0.10mmol)的DMF(1mL)溶液中加入(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇(142mg,1.03mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,然后加入NaBH(OAc)$_3$(219mg,1.03mmol)。将混合物再搅拌2小时,然后加入TFA直至反应混合物达到pH 5(ca.0.1mL)。将混合物过滤,并通过制备型反相HPLC(5-95%MeCN的水溶液)纯化,得到固体产物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.58(s,4H),4.40-4.29(m,2H),4.13(q,J=13.3Hz,4H),4.03(s,6H),3.42(td,J=8.8,4.8Hz,2H),3.30(dt,J=3.3,1.6Hz,2H),2.08(s,6H),2.00-1.73(m,8H),1.65(td,J=15.9,15.4,6.2Hz,2H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:751.30;实测值:751.22。

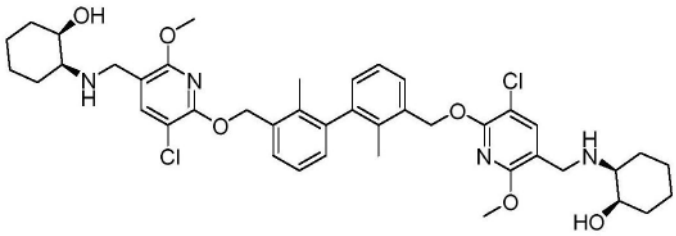
[3184] 实施例227:(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇)(或(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-

3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇))

[3185] 

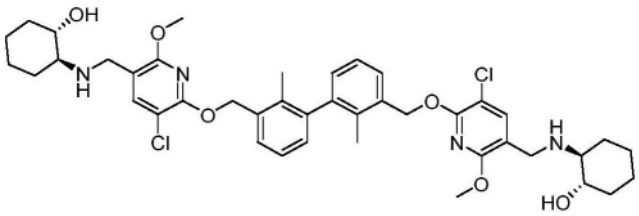
[3186] 使用(1S,2R)-2-氨基环戊-1-醇代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.58(s,4H),4.40-4.29(m,2H),4.13(q,J=13.3Hz,4H),4.03(s,6H),3.42(td,J=8.8,4.8Hz,2H),3.30(dt,J=3.3,1.6Hz,2H),2.08(s,6H),2.00-1.73(m,8H),1.65(td,J=15.9,15.4,6.2Hz,2H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:751.30;实测值:751.16。

[3187] 实施例228:(1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己-1-醇)

[3188] 

[3189] 使用(1R,2S)-2-氨基环己-1-醇代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.80(s,2H),7.46(d,J=7.4Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.58(s,4H),4.22-4.04(m,6H),4.03(s,6H),3.15(dt,J=10.6,4.1Hz,2H),2.07(s,6H),1.98-1.68(m,8H),1.71-1.18(m,8H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:779.33;实测值:779.22。

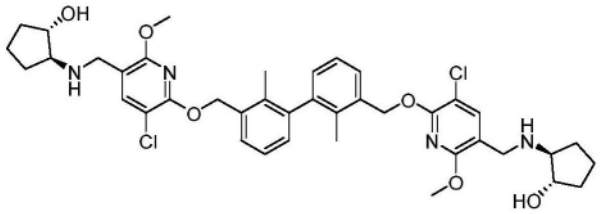
[3190] 实施例229:(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己-1-醇)

[3191] 

[3192] 使用(1S,2S)-2-氨基环己-1-醇代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.47(d,J=7.6Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.58(s,4H),4.18(d,J=1.8Hz,4H),4.04(s,6H),3.54(td,J=9.8,4.9Hz,2H),2.91-2.80(m,2H),2.22(d,J=13.1Hz,2H),2.14-2.02(m,8H),

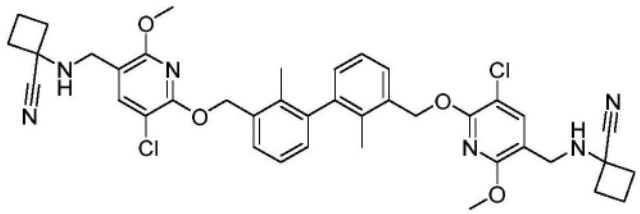
1.90-1.72(m,4H),1.54-1.22(m,8H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{42}H_{53}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:779.33;实测值:779.24。

[3193] 实施例230:(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇)(或(1S,1'S,2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环戊-1-醇))

[3194] 

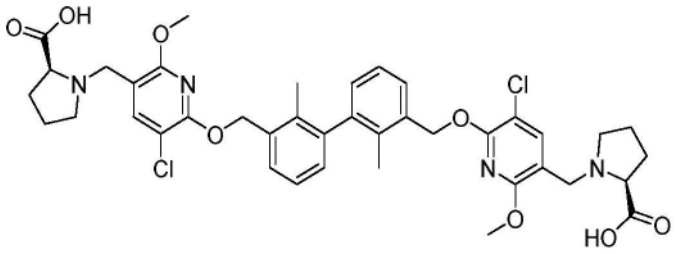
[3195] 使用(1S,2S)-2-氨基环戊-1-醇代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.82(s,2H),7.47(d,J=7.3Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.27(d,J=13.4Hz,2H),4.20(q,J=6.7Hz,2H),4.14(d,J=13.4Hz,2H),4.05(s,6H),3.38-3.31(m,2H),2.23(dt,J=13.5,6.7Hz,2H),2.08(s,6H),2.04-1.99(m,2H),1.79(dq,J=15.2,7.5Hz,4H),1.65(ddd,J=13.1,9.8,5.9Hz,4H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$[M+H]$^+$计算值:751.30;实测值:751.10。

[3196] 实施例231:1,1'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环丁烷-1-甲腈)(或1,1'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环丁烷-1-甲腈))

[3197] 

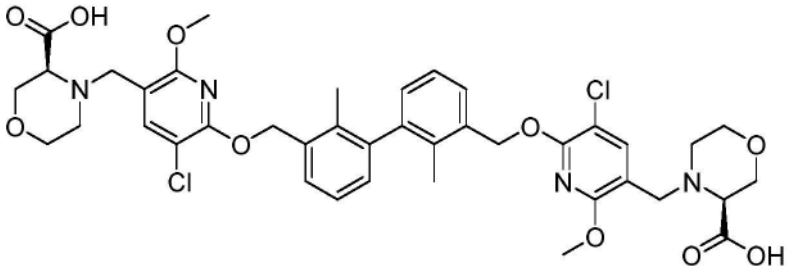
[3198] 使用1-氨基环丁烷-1-甲腈代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.81(s,2H),7.46(d,J=7.5Hz,2H),7.22(t,J=7.6Hz,2H),7.06(d,J=7.5Hz,2H),5.58(s,4H),4.11(s,3H),4.04(s,6H),2.96-2.43(m,8H),2.33-2.20(m,2H),2.20-2.10(m,2H),2.07(s,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{42}Cl_2N_6NaO_4$[M+Na]$^+$计算值:763.2;实测值:762.9。

[3199] 实施例232:(2'S)-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))二-L-脯氨酸(或(2'S)-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))二-L-脯氨酸)

[3200] 

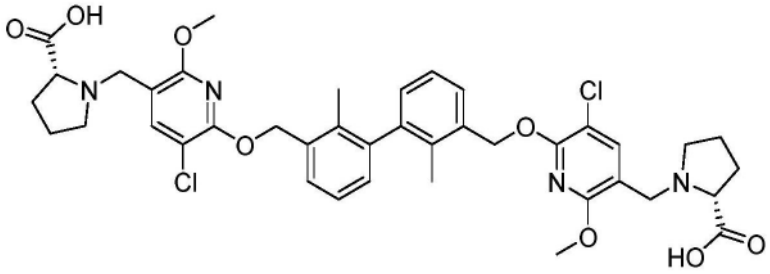
[3201] 使用L-脯氨酸代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$HNMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.84(s,2H),7.47(d,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=6.7Hz,2H),5.59(s,4H),4.38(q,J=13.9Hz,4H),4.32-4.26(m,2H),4.05(s,6H),3.61(ddd,J=11.0,7.5,3.9Hz,2H),3.41-3.31(m,2H),2.62-2.51(m,2H),2.25-2.11(m,4H),2.09(s,6H),2.06-1.96(m,2H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:779.26;实测值:779.10。

[3202] 实施例233:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吗啉-3-羧酸)(或(3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吗啉-3-羧酸))

[3203] 

[3204] 使用(S)-吗啉-3-羧酸代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.86(s,2H),7.48(d,J=7.1Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.1Hz,2H),5.60(s,4H),4.52-4.33(m,4H),4.30-4.14(m,4H),4.13-3.90(m,8H),3.87-3.70(m,4H),3.55-3.43(m,2H),3.28-3.18(m,2H),2.09(s,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_{10}$[M+H]$^+$计算值:811.25;实测值:810.97。

[3205] 实施例234:(2'R)-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))二-D-脯氨酸(或(2'R)-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))二-D-脯氨酸)

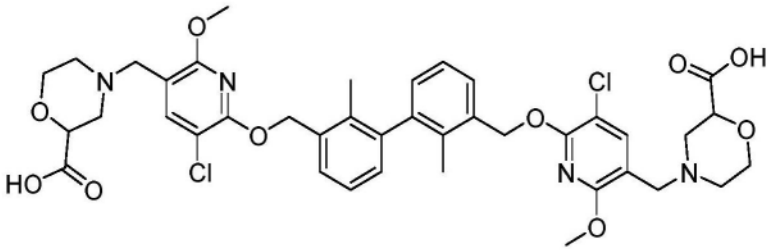
[3206] 

[3207] 使用D-脯氨酸代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$HNMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.84(s,2H),7.47(d,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,2H),7.09

(d,J＝6.7Hz,2H),5.59(s,4H),4.38(q,J＝13.9Hz,4H),4.32-4.26(m,2H),4.05(s,6H),3.61(ddd,J＝11.0,7.5,3.9Hz,2H),3.41-3.31(m,2H),2.62-2.51(m,2H),2.25-2.11(m,4H),2.09(s,6H),2.06-1.96(m,2H)。LCMS-ESI+(m/z):$[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$计算值:779.26;实测值:779.09。

[3208] 实施例235:4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吗啉-2-羧酸)(或4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吗啉-2-羧酸))

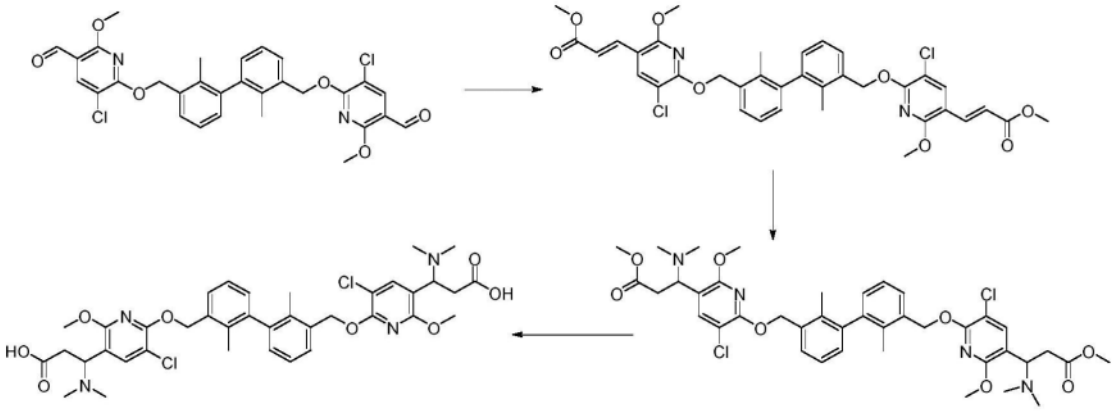
[3209]



[3210] 使用吗啉-2-羧酸代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇,以类似于实施例226的方式制备:$^1$HNMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.86(s,2H),7.48(d,J＝7.9Hz,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(d,J＝7.4Hz,2H),5.60(s,4H),4.43(d,J＝6.6Hz,2H),4.29(s,4H),4.12(dt,J＝12.4,2.8Hz,2H),4.05(s,6H),3.90-3.81(m,2H),3.65(d,J＝12.8Hz,2H),3.43-3.31(m,4H),3.23-3.15(m,2H),2.08(s,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_{10}[M+H]^+$计算值:811.25;实测值:811.00。

[3211] 实施例236:3,3'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸)(或3,3'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸))

[3212]



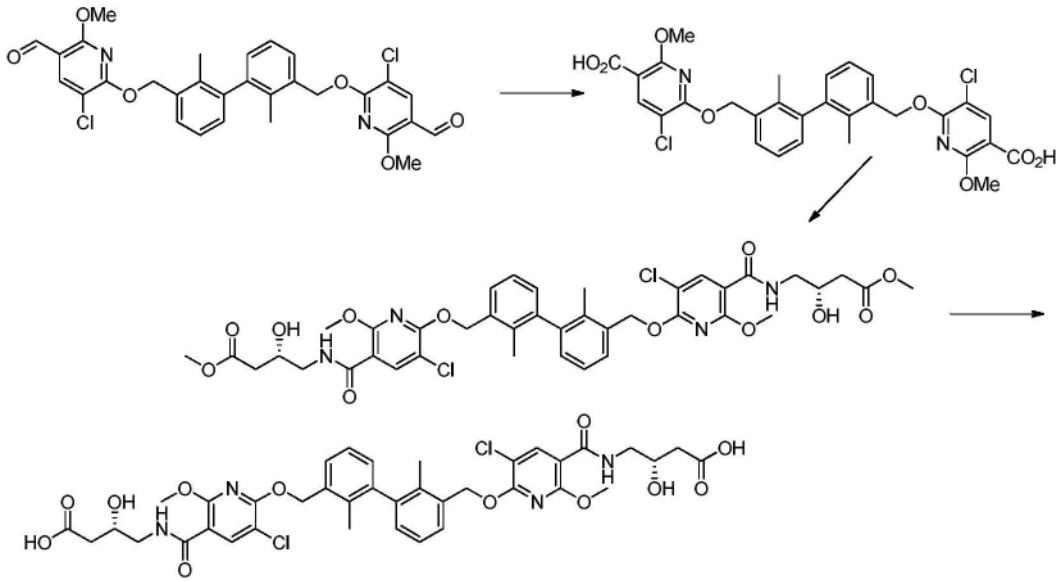
[3213] 在0℃下,向2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(0.083mL,0.52mmol)的THF(3mL)溶液中滴加n-BuLi(1.94M的己烷溶液,0.27mL,0.52mmol)。使混合物温热至室温并搅拌20分钟。然后,一次性加入为固体形式的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(100mg,0.172mmol),并将混合物在室温下再搅拌30分钟。将混合物倒入$H_2O$,将水层用$CH_2Cl_2$(3×5mL)萃取。将合并的有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-30%EtOAc的己烷溶液),得到为固体的3,3'-

((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2E,2'E)-二丙烯酸二甲酯。

[3214] 在-78℃下,向二甲胺(2.0M的THF溶液,0.43mL,0.87mmol)中滴加n-BuLi(1.94M的己烷溶液,0.45mL,0.87mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1h,然后滴加3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))(2E,2'E)-二丙烯酸二甲酯(60mg,0.087mmol)的THF(1mL)溶液。将混合物在-78℃下再搅拌1小时,然后滴加MeOH(1mL)。将该混合物温热至室温,浓缩,并通过制备型反相HPLC(25-95%MeCN的$H_2O$溶液)纯化,得到为固体的3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸二甲酯)。

[3215] 向3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸二甲酯)(65mg,0.083mmol)的THF/$H_2O$/DMSO(体积比1:1:1,3mL)加入LiOH(14mg,0.33mmol)。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后通过制备型反相HPLC(25-98%MeCN的水溶液)纯化,得到3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸),其为非对映异构体的不可分离混合物。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.91(d,J=1.7Hz,2H),7.47(t,J=8.5Hz,2H),7.25(d,J=8.5Hz,2H),7.12-7.06(m,2H),5.60(s,4H),4.95-4.91(m,2H),4.07(d,J=2.7Hz,6H),3.26-3.10(m,4H),2.82(s,12H),2.09(d,J=4.0Hz,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{38}H_{45}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:755.26;实测值:755.33。

[3216] 实施例237:(3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3217] 

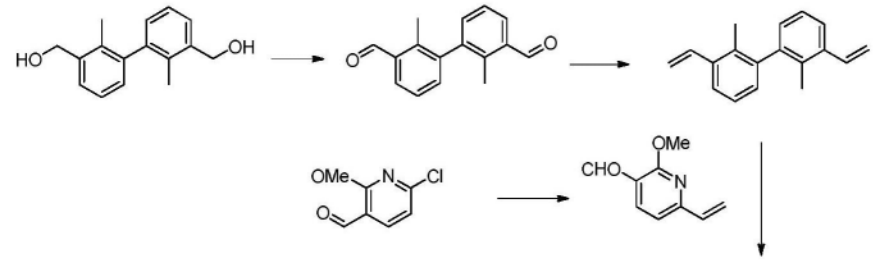
[3218] 向6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(390mg,0.67mmol)和2-甲基-2-丁烯(1.28mL,12.1mmol)在tBuOH/THF(2:3v/v,50mL)的浆液中加入$NaClO_2$(728mg,8.05mmol)和$NaH_2PO_4$(1.21g,10.1mmol)在$H_2O$(20mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌16小时,然后用EtOAc(50mL)稀释,用$NH_4Cl$(3X50mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$)和浓缩。残余物通过制备型柱色谱法纯化($SiO_2$,0-13%MeOH的

$CH_2Cl_2$溶液),得到为固体的6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酸)。

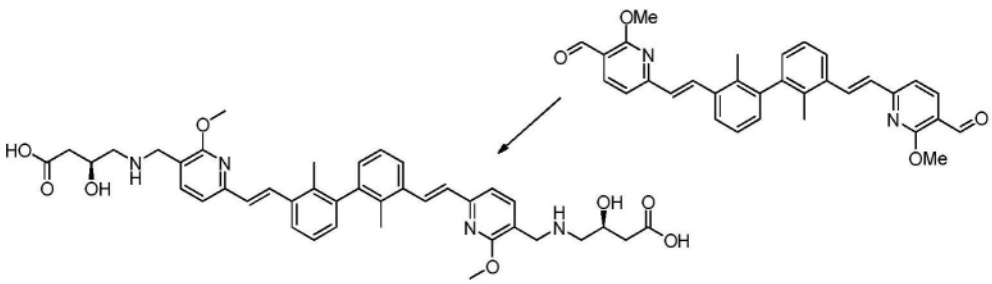
[3219] 将6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酸)(389mg,0.63mmol),(S)-4-氨基-3-羟基丁酸甲酯(253mg,2mmol),HATU(579mg,2mmol)和DIPEA(0.74mL,3mmol)在DMF(20mL)中搅拌15分钟。将混合物浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化(35-98%MeCN的$H_2O$溶液),得到为固体的4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(氮烷二基))(3S,3'S)-双(3-羟基丁酸二甲酯)。

[3220] 使用4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(氮烷二基))(3S,3'S)-双(3-羟基丁酸二甲酯)代替3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(3-(二甲基氨基)丙酸二甲酯),以类似于实施例36的方式,制备(3S,3'S)-4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟酰基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,丙酮-$d_6$)δ8.35(s,2H),7.54(d,J=7.6Hz,2H),7.30(t,J=7.6Hz,2H),7.13(d,J=7.3Hz,2H),5.68(s,4H),4.21(s,2H),4.14(s,6H),3.66-3.55(m,2H),3.50-3.39(m,2H),2.56(dd,J=15.6,4.7Hz,2H),2.46(dd,J=15.7,7.9Hz,2H),2.12(s,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{38}H_{41}Cl_2N_4O_{12}[M+H]^+$计算值:815.21;实测值:815.31。

[3221] 实施例238:(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))



[3222]



[3223] 2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二甲醛:向(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)二甲醇(150mg,0.62mmol)的$CH_2Cl_2$溶液中加入Dess-Martin periodinane(630mg,1.55mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟,然后用$CH_2Cl_2$(10mL)稀释,倾倒入$Na_2S_2O_3$(1M水

溶液,10mL),并用$NaHCO_3$(饱和水溶液,2×10mL)洗涤。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-25%EtOAc的己烷溶液),得到固体产物。

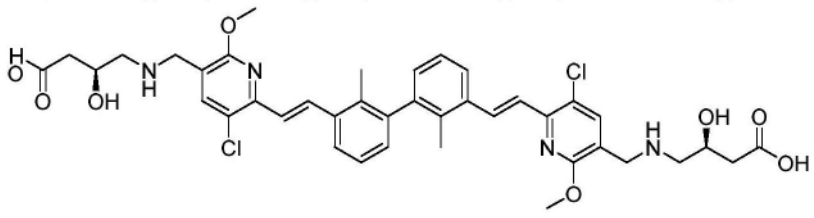
[3224] 2,2'-二甲基-3,3'-二乙烯基-1,1'-联苯:在0℃下,向甲基三苯基溴化鏻(19.9g,53mmol)在THF(50mL)中的浆液中滴加n-BuLi(1.8M己烷溶液,29mL,53mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后滴加2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二甲醛(4.85g,20mmol)的THF(25mL)溶液。使混合物温热至室温并搅拌12小时,然后用$Et_2O$(400mL)稀释,用$NH_4Cl$(饱和水溶液,300mL)洗涤。将有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,己烷),得到固体产物。

[3225] 2-甲氧基-6-乙烯基烟醛:将6-氯代-2-甲氧基烟醛(2.69g,16mmol),4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.22mL,39mmol),四(三苯基膦)钯(287mg,0.78mmol)和$Na_2CO_3$(4.99g,47mmol)在二噁烷(20mL)和$H_2O$(4mL)中的混合物进行3次真空/氩气循环,然后加热至80℃,保持12小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-15%EtOAc的己烷溶液),得到为油状物的产物。

[3226] 6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(2-甲氧基烟醛):将2,2'-二甲基-3,3'-二乙烯基-1,1'-联苯(500mg,2mmol)和2-甲氧基-6乙烯基烟醛(870mg,5mmol)在1,2-二氯代乙烷(20mL)中的混合物用氩气鼓泡15分钟。然后加入Hoveyda-Grubbs第二代复分解催化剂(267mg,0.427mmol),将混合物加热至回流,保持20小时。浓缩混合物,残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-30%EtOAc的己烷溶液),得到固体产物。

[3227] 使用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸代替(1R,2S)-2-氨基环戊-1-醇并使用6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(2-甲氧基烟醛)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛),以类似于实施例226的方式制备(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸):$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.14(d,J=15.7Hz,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.70(d,J=7.7Hz,1H),7.28(t,J=7.7Hz,1H),7.12(d,J=5.1Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),4.37-4.29(m,1H),4.25(s,2H),4.10(s,3H),3.24(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),3.03(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.15(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{47}N_4O_8[M+H]^+$计算值:711.34;实测值:711.03。

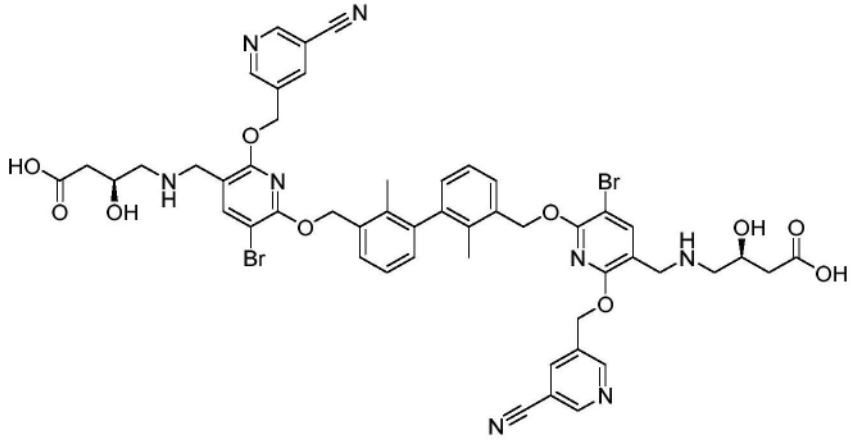
[3228] 实施例239:(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3229] 

[3230] 5-氯代-2-甲氧基-6-乙烯基烟醛:将5,6-二氯代-2-甲氧基烟醛(1.4g,6.7mmol),三丁基(乙烯基)锡(2.2mL,7.4mmol),LiCl(346mg,将8.04mmol)的四(三苯基膦)钯(550mg,0.48mmol)在二噁烷(30mL)中的混合物用氩气鼓泡15分钟。将该混合物加热至95℃,保持24小时,然后冷却至室温,经硅藻土过滤并浓缩。将残余物放入$CH_2Cl_2$(30mL)中,并用KF(饱和的水溶液,3×20mL)洗涤。将有机物干燥($MgSO_4$),浓缩,残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-30%EtOAc的己烷溶液),得到固体产物。

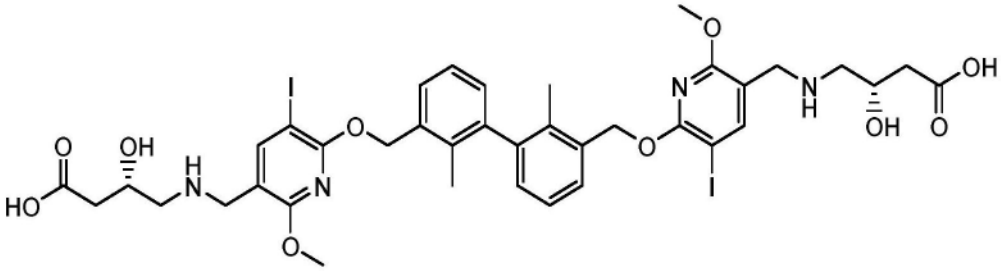
[3231] 使用5-氯代-2-甲氧基-6乙烯基烟醛代替2-甲氧基-6乙烯基烟醛,以类似于实施例238的方式制备(3S,3'S)-4,4'-(((((1E,1'E)-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(乙烯-2,1-二基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.32(d,J=15.4Hz,2H),7.86(s,2H),7.73(d,J=7.9Hz,2H),7.49(d,J=15.4Hz,2H),7.32(t,J=7.7Hz,2H),7.12(d,J=7.2Hz,2H),4.32(dtd,J=8.0,5.7,5.0,2.4Hz,2H),4.25(s,4H),4.11(s,6H),3.26(dd,J=12.8,2.9Hz,2H),3.05(dd,J=12.7,9.8Hz,2H),2.56(d,J=6.3Hz,4H),2.17(s,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{40}H_{45}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:779.26;实测值:779.01。

[3232] 实施例240:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3233] 

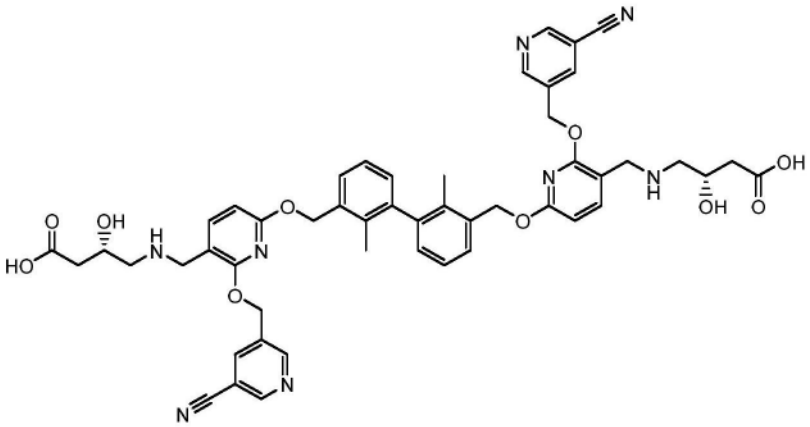
[3234] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=1081.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.91(dd,J=28.7,2.1Hz,5H),8.33(s,2H),7.40(d,J=7.6Hz,2H),7.23(t,J=7.6Hz,2H),7.08(d,J=7.5Hz,2H),5.61(s,2H),5.48(s,6H),4.24(s,4H),3.47(s,2H),3.26-3.21(m,2H),3.12(s,2H),3.04(d,J=10.0Hz,2H),2.54(d,J=6.3Hz,4H),2.04(s,4H)。

[3235] 实施例241:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-碘代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-碘代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3236] 

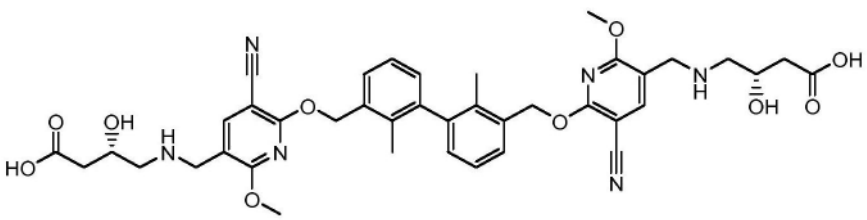
[3237] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝971.6。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.09(s,2H),7.49(d,J＝7.5Hz,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.11-7.05(m,2H),5.55(s,4H),4.31-4.22(m,2H),4.14(s,4H),4.05(s,6H),3.20(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),2.99(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.12(s,6H)。

[3238] 实施例242:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3239] 

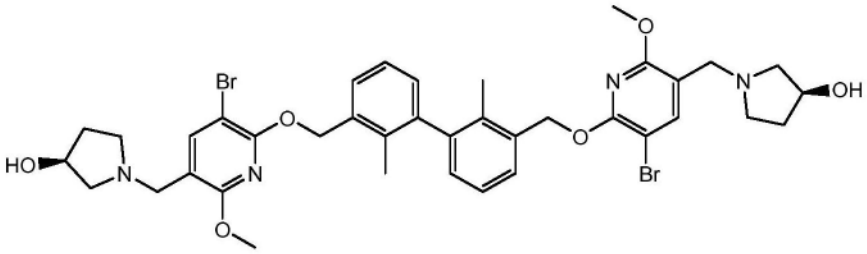
[3240] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝924.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94-8.81(m,3H),8.25(dd,J＝48.8Hz,2H),7.77(dd,J＝8.1,5.8Hz,2H),7.38(dd,J＝17.4,7.6Hz,2H),7.28-7.20(m,2H),7.09-7.03(m,2H),6.58(dd,J＝15.5,8.1Hz,2H),5.63-5.55(m,1H),5.54-5.35(m,3H),4.30-4.20(m,4H),3.49-3.46(m,2H),3.25-2.80(m,9H),2.54(d,J＝6.4Hz,2H0,2.49-2.45(m,2H),2.01(d,J＝16.2Hz,6H)。

[3241] 实施例243:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氰基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氰基-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3242] 

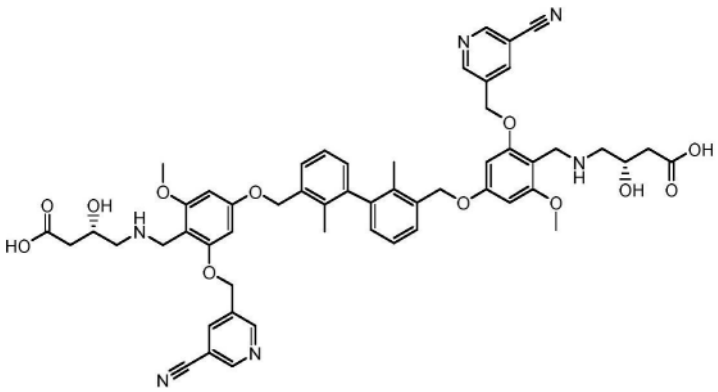
[3243] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝769.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.06(s,2H),7.50(d,J＝7.8Hz,2H),7.27(t,J＝7.6Hz,2H),7.10(dd,J＝7.5,1.3Hz,2H),5.67(s,4H),4.33-4.25(m,2H),4.18(s,4H),4.14(s,6H),3.23(dd,J＝12.8,3.0Hz,2H),3.02(dd,J＝12.8,9.9Hz,2H),2.55(d,J＝6.3Hz,4H),2.11(s,6H)。

[3244] 实施例244:(3S,3'S)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吡咯烷-3-醇)(或(3S,3'S)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吡咯烷-3-醇))

[3245] 

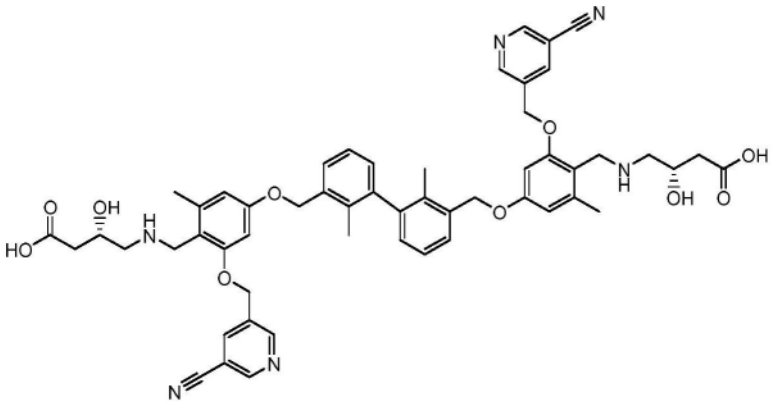
[3246] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝813.6。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.00(s,2H),7.49(d,J＝7.6Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.09(d,J＝7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.55-4.50(m,2H),4.33(d,J＝37.0Hz,4H),4.06(d,J＝3.3Hz,6H),3.74-3.40(m,7H)3.25-3.10(m,4H),2.10(s,7H)。

[3247] 实施例245:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲氧基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3248] 

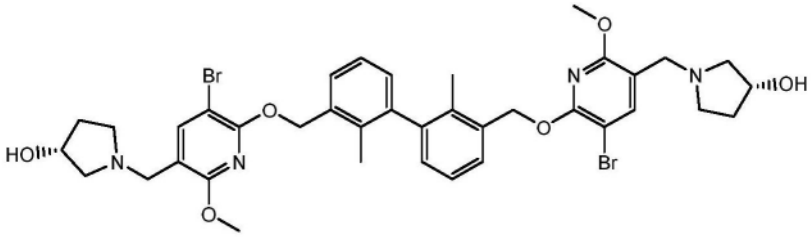
[3249] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝982.1。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.91(dd,J＝13.5,2.0Hz,4H),8.35(t,J＝2.1Hz,2H),7.44(d,J＝7.6Hz,2H),7.26(t,J＝7.6Hz,2H),7.17-7.01(m,2H),6.65-6.34(m,4H),5.25(d,J＝35.1Hz,6H),4.28(s,4H),3.91(s,6H),3.14(dd,J＝12.9,3.1Hz,2H),2.93(dd,J＝12.8,10.0Hz,2H),2.50(dd,J＝6.3,1.7Hz,4H),2.05(s,6H)。

[3250] 实施例246:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-甲基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3251] 

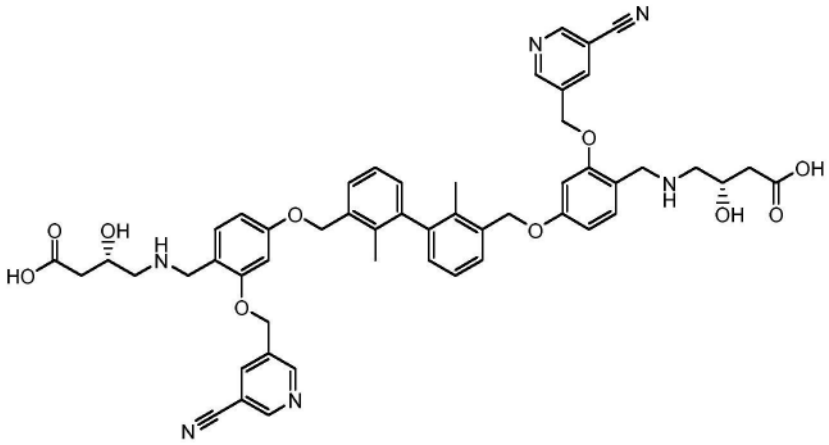
[3252] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝950.1。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.91(dd,J＝13.5,2.0Hz,4H),8.35(t,J＝2.1Hz,2H),7.44(d,J＝7.6Hz,2H),7.26(t,J＝7.6Hz,2H),7.14-7.03(m,2H),6.58-6.40(m,4H),5.24(d,J＝35.1Hz,6H),4.28(s,4H),3.95(s,6H),3.14(dd,J＝12.9,3.1Hz,2H),2.90(dd,J＝12.8,10.0Hz,2H),2.50(dd,J＝6.3,1.7Hz,4H),2.02(s,6H)。

[3253] 实施例247:(3R,3'R)-1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吡咯烷-3-醇)(或(3R,3'R)-1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(吡咯烷-3-醇))

[3254] 

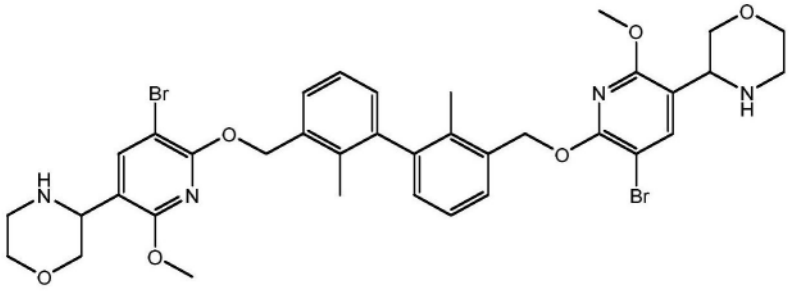
[3255] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝813.6。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.00(s,2H),7.49(d,J＝7.6Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.09(d,J＝7.6Hz,2H),5.59(s,4H),4.55-4.50(m,2H),4.33(d,J＝37.0Hz,4H),4.06(d,J＝3.3Hz,6H),3.74-3.40(m,7H)3.25-3.10(m,4H),2.10(s,7H)。

[3256] 实施例248:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3257] 

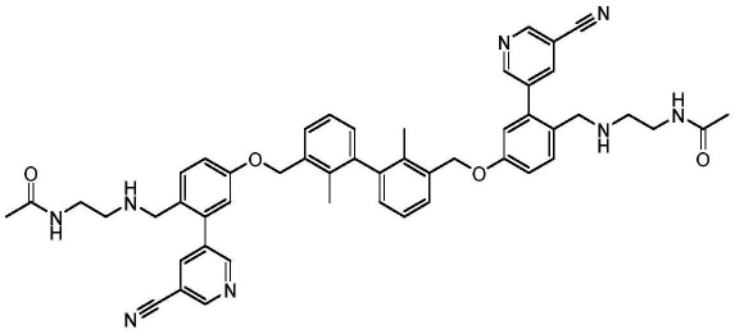
[3258] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝922.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.55-8.40(m,6H),7.45(d,J＝7.6Hz,2H),7.38(d,J＝8.4Hz,2H),7.27(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(d,J＝7.5Hz,2H),6.88(d,J＝2.3Hz,2H),6.77(dd,J＝8.4,2.2Hz,2H),5.28(s,4H),5.17(s,4H),4.20-4.05(m,6H),3.05-2.75(m,4H),2.55-2.45(m,4H),1.99(s,6H)。

[3259] 实施例249:3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二吗啉(或3,3'-(6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二吗啉)

[3260] 

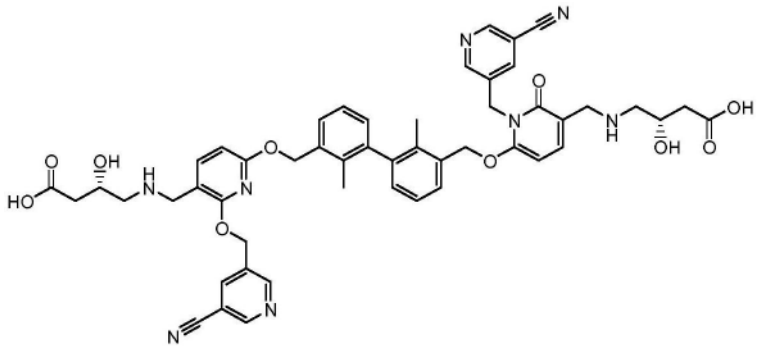
[3261] 在室温下向2-dram小瓶中添加6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基烟醛)(100mg,0.15mmol),2-((三丁基甲锡烷基)甲氧基)乙-1-胺(55mg,0.15mmol,1.0当量),4埃分子筛(15mg)和二氯甲烷(1.0mL,0.15M)。将混合物搅拌2小时。在室温下,向另一个小瓶中添加三氟甲磺酸铜(II)(54mg,0.15mmol,1.0当量),2,6-二甲基吡啶(18L,0.15mmol,1.0当量),二氯甲烷(1.0mL)和六氟代-2-丙醇(0.6mL)。将混合物搅拌2小时。向铜溶液中滴加锡试剂的悬浮液(滤出分子筛后),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将该悬浮液用N,N-二甲基甲酰胺稀释并直接加载到反相制备型HPLC上,得到3,3'-((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))二吗啉。[M+1]＝785.5。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.96(s,2H),7.47(dd,J＝7.4,1.3Hz,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.07(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),4.57(dd,J＝9.7,3.9Hz,2H),4.18-3.93(m,12H),3.83(ddd,J＝13.3,9.3,4.3Hz,2H),3.36(d,J＝3.5Hz,4H),2.09(s,6H)。

[3262] 实施例250:N,N'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(5-氰基吡啶-3-基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二乙酰胺

[3263] 

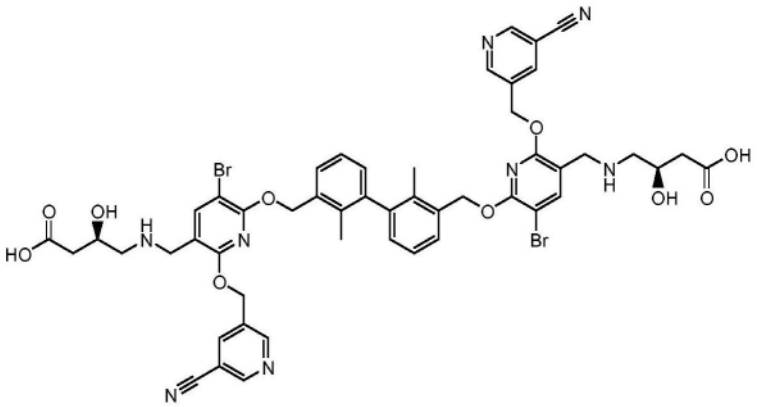
[3264] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝828.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝1.9Hz,2H),8.82(d,J＝2.1Hz,2H),8.25(t,J＝2.1Hz,2H),7.63(d,J＝8.6Hz,2H),7.48-7.36(m,2H),7.34-7.19(m,4H),7.14-6.98(m,4H),5.23(s,4H),4.16(s,4H),3.35(t,J＝5.6Hz,4H),3.04(t,J＝5.6Hz,4H),2.03(s,6H),1.94(s,6H)。

[3265] 实施例251:(S)-4-(((6-((3'-(((5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-1-((5-氰基吡啶-3-基)甲基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3266] 

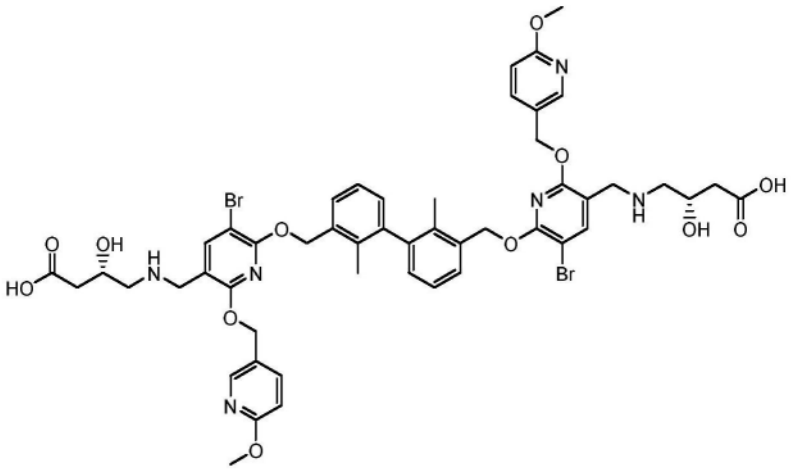
[3267] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝924.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.92-8.80(m,3H),8.20(dd,J＝48.0Hz,2H),7.75(dd,J＝8.0,5.8Hz,2H),7.38(dd,J＝17.4,7.6Hz,2H),7.28-7.20(m,2H),7.09-7.00(m,2H),6.58(dd,J＝15.5,8.1Hz,2H),5.63-5.55(m,1H),5.54-5.35(m,3H),4.30-4.20(m,4H),3.49-3.46(m,2H),3.25-2.80(m,9H),2.54(d,J＝6.4Hz,2H0,2.49-2.45(m,2H),2.01(d,J＝16.2Hz,6H)。

[3268] 实施例252:(3R,3'R)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3269] 

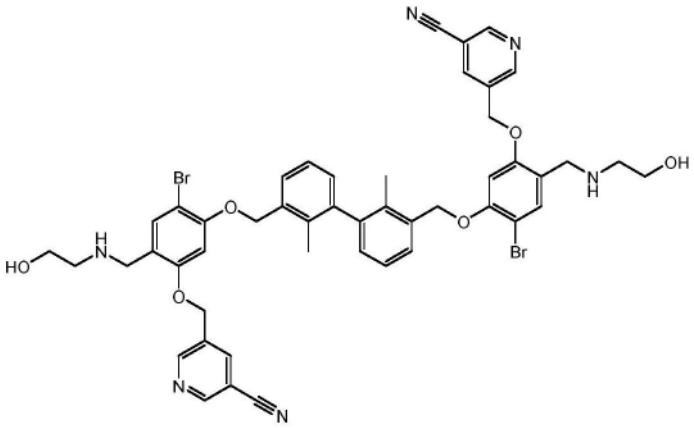
[3270] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1081.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.91(dd,J＝28.7,2.1Hz,5H),8.33(s,2H),7.40(d,J＝7.6Hz,2H),7.23(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(d,J＝7.5Hz,2H),5.61(s,2H),5.48(s,6H),4.24(s,4H),3.47(s,2H),3.26-3.21(m,2H),3.12(s,2H),3.04(d,J＝10.0Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.04(s,4H)。

[3271] 实施例253:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3272] 

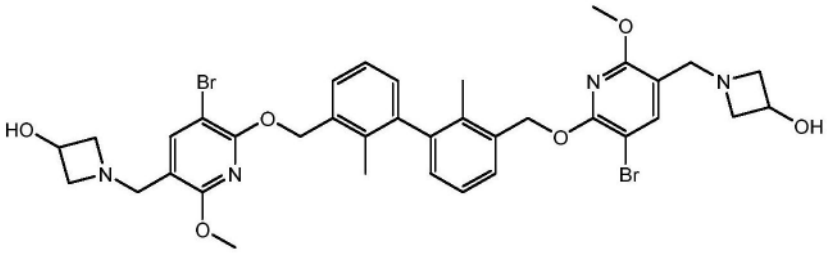
[3273] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1091.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94-8.79(m,3H),8.24(dd,J＝48.8Hz,2H),7.77(dd,J＝8.1,5.8Hz,2H),7.38(dd,J＝17.0,7.5Hz,2H),7.28-7.20(m,2H),7.00-7.03(m,2H),6.49(dd,J＝15.4,8.1Hz,2H),5.63-5.55(m,1H),5.54-5.35(m,3H),4.30-4.19(m,4H),3.49-3.46(m,2H),3.25-2.80(m,9H),2.54(d,J＝6.4Hz,2H0,2.49-2.45(m,2H),1.98(d,J＝16.2Hz,6H)。

[3274] 实施例254:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3275] 

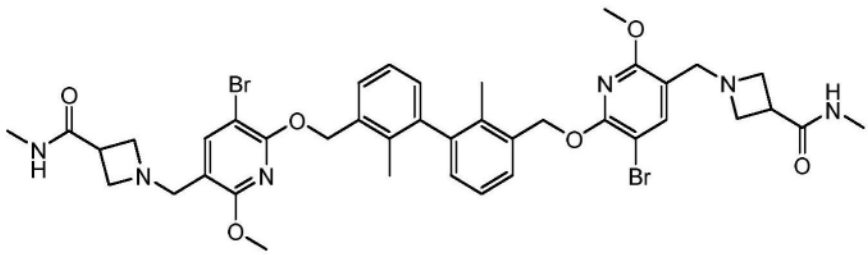
[3276] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝103.3。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.94(dd,J＝7.2,2.0Hz,4H),8.29(t,J＝2.1Hz,2H),7.62(s,2H),7.57-7.48(m,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,2H),7.18(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),6.94(s,2H),5.30(d,J＝7.8Hz,8H),4.21(s,4H),3.75-3.67(m,4H),3.08(d,J＝6.6Hz,4H),2.11(s,6H)。

[3277] 实施例255:1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-3-醇)(或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮杂环丁烷-3-醇))

[3278] 

[3279] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝785.5。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.96(s,2H),7.48(d,J＝7.3Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),4.63-4.53(m,2H),4.35-4.45(m,8H),4.10-4.00(m,10H),2.09(s,6H)。

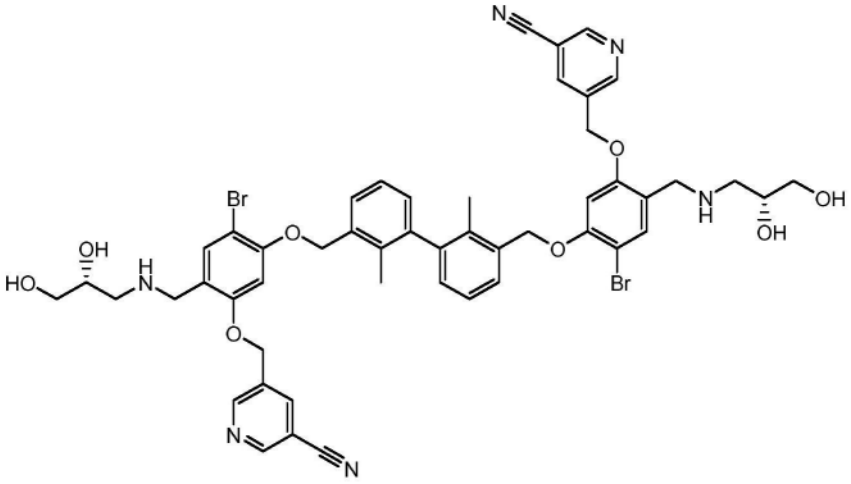
[3280] 实施例256:1,1'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺)(或1,1'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺))

[3281] 

[3282] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝867.6。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.96(s,2H),7.48(d,J＝7.2Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),4.63-4.53(m,2H),4.35-4.45(m,8H),4.15-4.05(m,10H),3.52(s,6H),

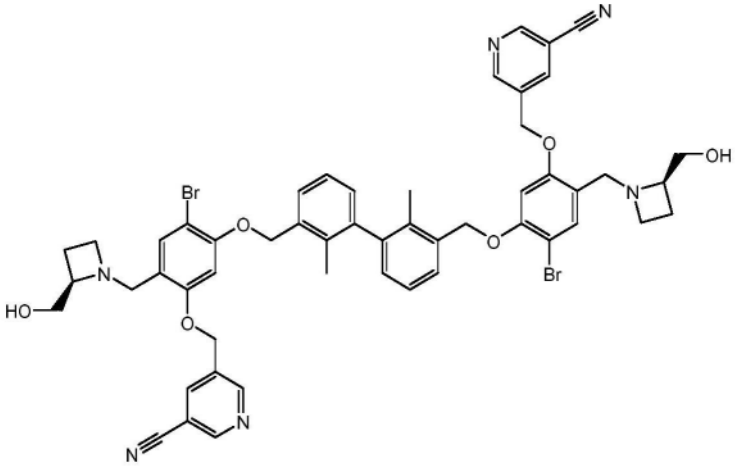
2.05(s,6H)。

[3283] 实施例257:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-((((R)-2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-2-((((R)-2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3284] 

[3285] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=1023.8。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.98-8.84(m,4H),8.28(s,2H),7.62(d,J=6.0Hz,2H),7.54(d,J=7.6Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.18(d,J=7.5Hz,2H),6.93(s,2H),5.30(d,J=6.9Hz,8H),4.21(d,J=10.3Hz,4H),3.53(s,4H),3.09(d,J=38.5Hz,6H),2.08(s,6H)。

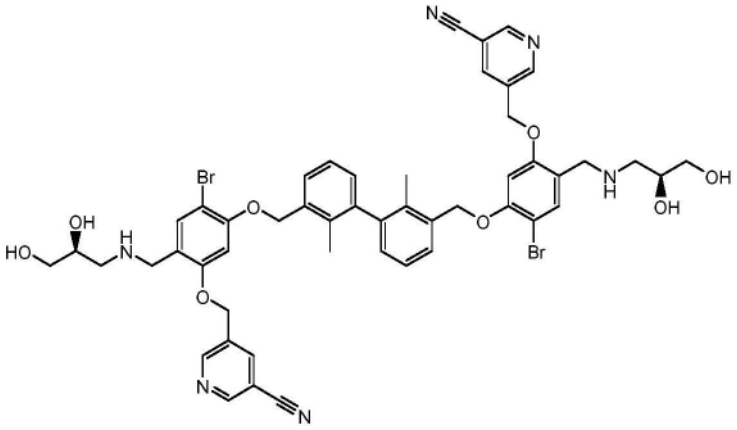
[3286] 实施例258:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-(((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-2-(((R)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3287] 

[3288] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=1015.8。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.03(dd,J=6.5,2.0Hz,4H),8.50(s,2H),7.69(s,2H),7.52(d,J=7.6Hz,2H),7.29(t,J=7.6Hz,2H),7.18(s,2H),7.16-6.99(m,2H),5.37(s,4H),5.31(s,4H),4.53-4.12(m,

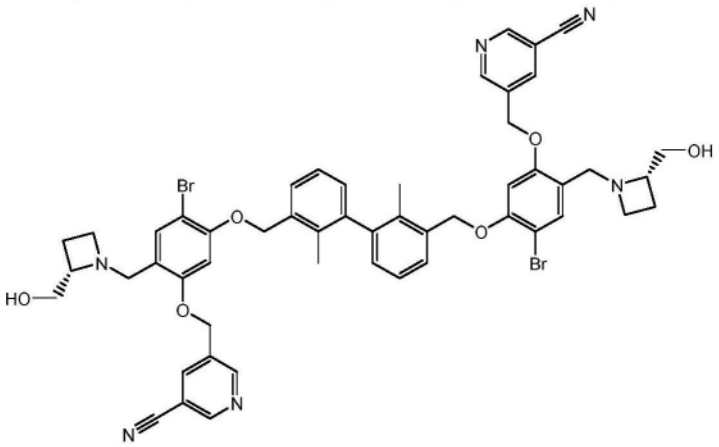
6H),3.92(d,J＝8.2Hz,2H),3.77(t,J＝6.9Hz,2H),3.55(d,J＝5.6Hz,4H),2.21(q,J＝8.4Hz,4H),2.03(s,6H)。

[3289] 实施例259:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-((((S)-2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((S)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-2-((((S)-2,3-二羟丙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3290] 

[3291] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1023.8。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.98-8.84(m,4H),8.28(s,2H),7.62(d,J＝6.0Hz,2H),7.54(d,J＝7.6Hz,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,2H),7.18(d,J＝7.5Hz,2H),6.93(s,2H),5.30(d,J＝6.9Hz,8H),4.21(d,J＝10.3Hz,4H),3.53(s,4H),3.09(d,J＝38.5Hz,6H),2.08(s,6H)。

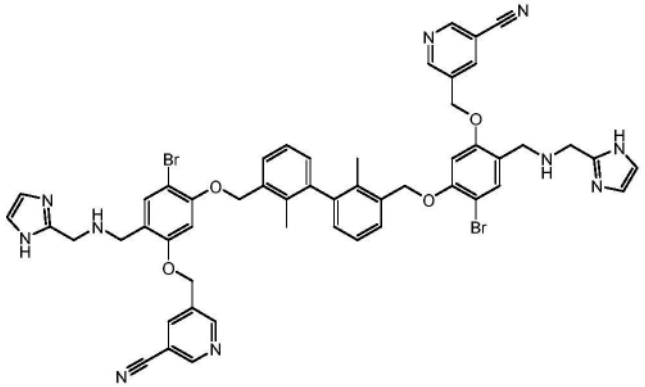
[3292] 实施例260:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-(((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((S)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-2-(((S)-2-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3293] 

[3294] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1015.8。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.03(dd,J＝6.5,2.0Hz,4H),8.50(s,2H),7.69(s,2H),7.52(d,J＝7.6Hz,2H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.18(s,2H),7.16-6.99(m,2H),5.37(s,4H),5.31(s,4H),4.53-4.12(m,6H),3.92(d,J＝8.2Hz,2H),3.77(t,J＝6.9Hz,2H),3.55(d,J＝5.6Hz,4H),2.21(q,J＝

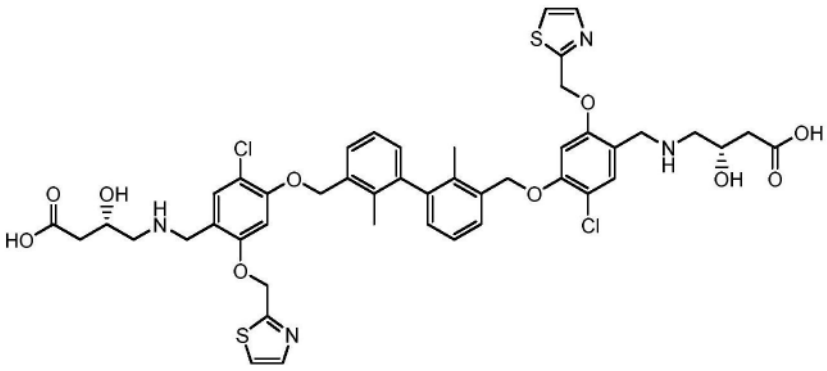
8.4Hz,4H),2.03(s,6H)。

[3295] 实施例261:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(6-((((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)-4-溴代-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((((1H-咪唑-2-基)甲基)氨基)甲基)-4-溴代-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3296] 

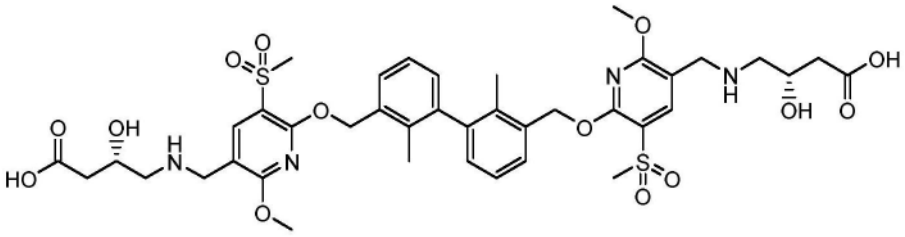
[3297] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=1035.8。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.09-8.89(m,4H),8.43(s,2H),7.68(s,2H),7.51(d,J=7.6Hz,2H),7.36-7.19(m,6H),7.15(s,2H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),5.32(d,J=15.7Hz,8H),4.15(d,J=11.4Hz,8H),2.03(s,6H)。

[3298] 实施例262:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-(噻唑-2-基甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3299] 

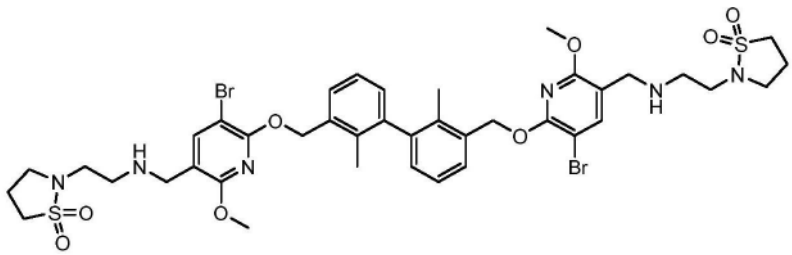
[3300] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=952.9。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ7.83(d,J=3.3Hz,2H),7.59(d,J=2.8Hz,2H),7.50(d,J=7.6Hz,2H),7.44(s,2H),7.30(t,J=7.6Hz,2H),7.15(d,J=7.6Hz,2H),7.07(s,2H),5.67(s,4H),5.25(s,4H),4.29(d,J=43.0Hz,6H),3.14(d,J=52.2Hz,4H),2.53(t,J=7.8Hz,4H),2.05(s,6H)。

[3301] 实施例263:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(甲磺酰基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基-5-(甲磺酰基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3302] 

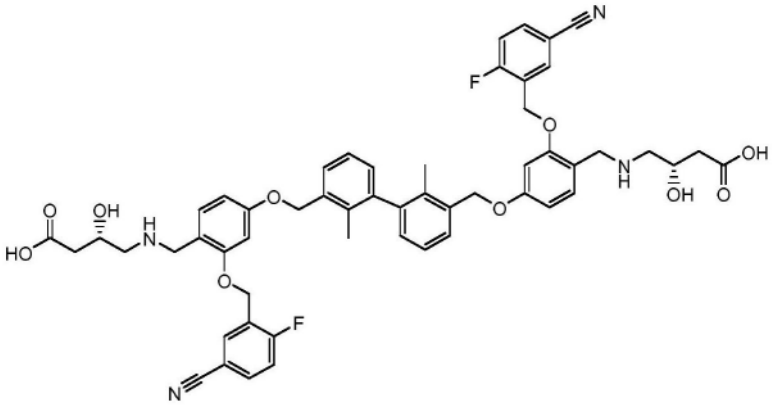
[3303] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝875.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.21(s,2H),7.50(d,J＝7.5Hz,2H),7.28(t,J＝7.6Hz,2H),7.11-7.00(m,2H),5.55(s,4H),4.31-4.22(m,2H),4.14(s,4H),4.05(s,6H),3.20(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),3.01(s,6H),2.99(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.54(d,J＝6.3Hz,4H),2.12(s,6H)。

[3304] 实施例264:2,2'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(异噻唑烷1,1-二氧化物)(或2,2'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))双(异噻唑烷1,1-二氧化物))

[3305] 

[3306] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝967.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.95(s,2H),7.52-7.42(m,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.13-7.02(m,2H),5.58(s,4H),4.18(s,4H),4.06(s,6H),3.54-3.03(m,8H),2.37(p,J＝6.9Hz,4H),2.09(s,6H)。

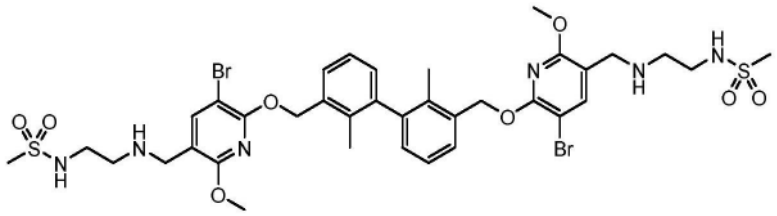
[3307] 实施例265:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-((5-氰基-2-氟代苄基)氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3308] 

[3309] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝956.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.92(dd,J＝6.1,2.3Hz,2H),7.89-7.82(m,2H),7.46-7.32(m,6H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.11-7.05(m,2H),6.82(d,J＝2.3Hz,2H),6.76(dd,J＝8.4,2.3Hz,2H),5.22(s,4H),5.17(s,4H),4.23(s,6H),3.18(dd,J＝12.7,3.0Hz,2H),2.96(dd,J＝12.7,9.8Hz,2H),

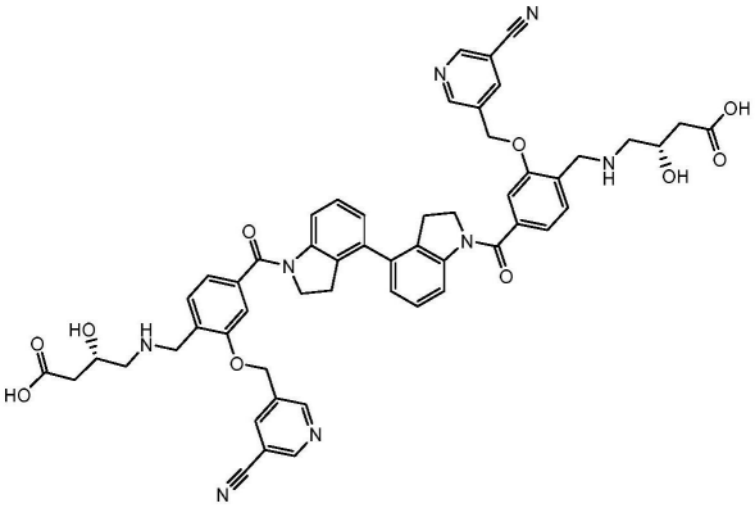
2.51(dd,J＝6.4,2.5Hz,4H),2.03(s,6H)。

[3310] 实施例266:N,N'-(((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二甲磺酰胺(或N,N'-((((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二甲磺酰胺)

[3311] 

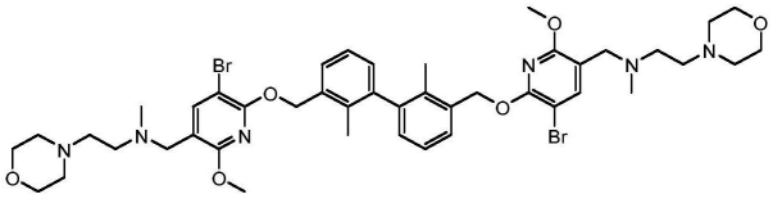
[3312] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝915.7。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.94(s,2H),7.53-7.39(m,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.07(dd,J＝7.8,1.4Hz,2H),5.58(s,4H),4.17(s,4H),4.06(s,6H),3.41(t,J＝5.8Hz,4H),3.18(t,J＝5.8Hz,4H),3.00(s,6H),2.09(s,6H)。

[3313] 实施例267:(3S,3'S)-4,4'-((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3314] 

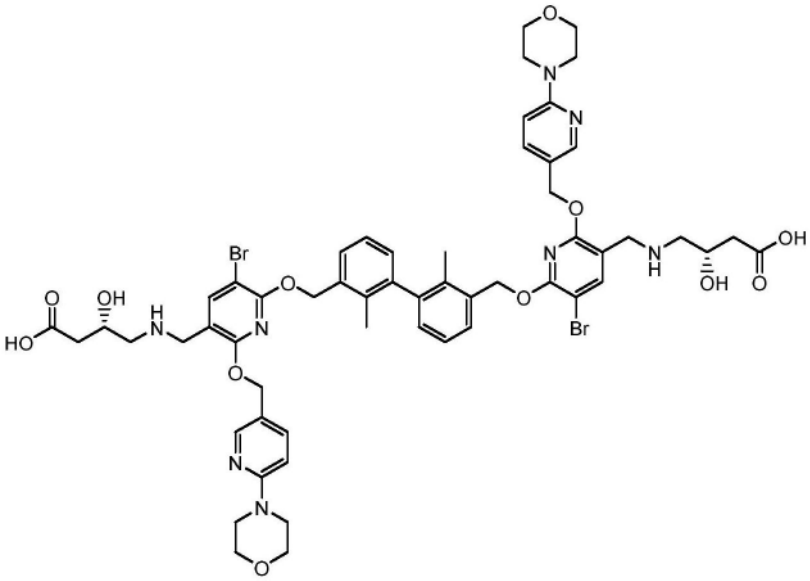
[3315] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝972.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.50-8.39(m,6H),7.44(d,J＝7.6Hz,2H),7.38(d,J＝8.4Hz,2H),7.20(t,J＝7.6Hz,2H),7.08(d,J＝7.5Hz,2H),6.89(d,J＝2.3Hz,2H),6.65(dd,J＝8.4,2.2Hz,2H),5.26(s,4H),4.25-4.01(m,10H),3.64(t,J＝5.4Hz,4H),3.05-2.75(m,4H),2.55-2.45(m,4H)。

[3316] 实施例268:N,N'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(N-甲基-2-吗啉代乙-1-胺)(或N,N'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(N-甲基-2-吗啉代乙-1-胺))

[3317] 

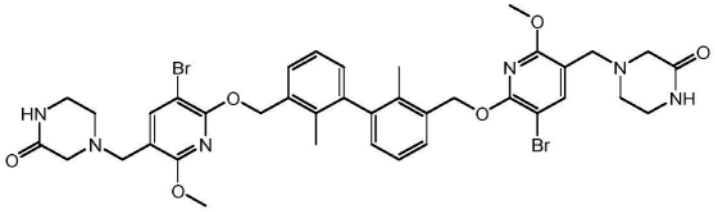
[3318] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝927.8。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.98(s,2H),7.48(d,J＝7.6Hz,2H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.16-6.99(m,2H),5.60(s,4H),4.23(s,4H),4.06(s,6H),3.70(t,J＝4.8Hz,6H),3.47(dd,J＝3.3,1.6Hz,2H),3.26(d,J＝6.2Hz,4H),3.12(t,J＝1.6Hz,2H),2.88(t,J＝5.9Hz,2H),2.82(s,4H),2.63(s,6H),2.10(s,6H)。

[3319] 实施例269:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-((6-吗啉代吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3320] 

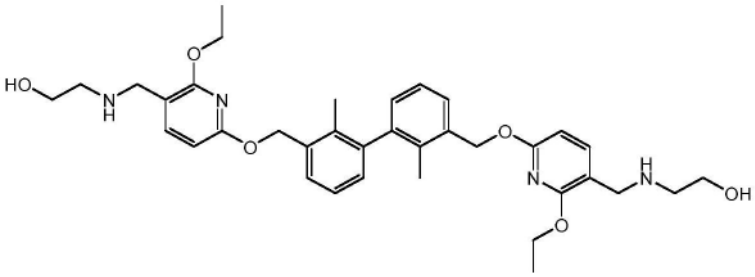
[3321] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1202.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.19(d,J＝2.1Hz,2H),8.11(dd,J＝9.4,2.2Hz,2H),8.01(s,2H),7.54-7.43(m,2H),7.35-7.20(m,4H),7.13-7.02(m,2H),5.56(d,J＝2.1Hz,2H),5.48(s,4H),4.19(s,2H),3.92-3.79(m,6H),3.70-3.52(m,10H),3.22-3.10(m,4H),3.03-2.90(m,2H),2.50(d,J＝7.6Hz,2H),2.09(s,4H),1.28(s,8H)。

[3322] 实施例270:4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(哌嗪-2-酮)(或4,4'-((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(哌嗪-2-酮))

[3323] 

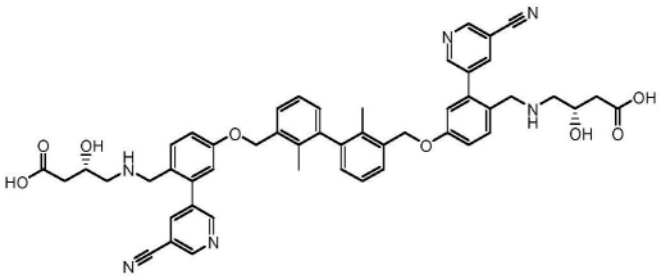
[3324] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝839.6。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.95(s,2H),7.48(d,J＝7.6Hz,2H),7.25(t,J＝7.7Hz,2H),7.08(d,J＝7.5Hz,2H),5.58(s,4H),5.48(s,2H),4.11(s,4H),4.04(s,4H),3.63(s,4H),3.57(s,2H),3.47(t,J＝1.6Hz,4H),3.12(t,J＝1.7Hz,2H),2.09(s,6H)。

[3325] 实施例271:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-乙氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇)(或2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-乙氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙-1-醇))

[3326] 

[3327] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝631.8。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.74(d,J＝8.1Hz,2H),7.40(dd,J＝7.8,1.4Hz,2H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.03(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),6.51(d,J＝8.1Hz,2H),5.41(s,4H),4.35(qd,J＝7.0,1.7Hz,4H),4.02(t,J＝5.2Hz,4H),3.63(t,J＝5.3Hz,4H),3.09-2.83(m,4H),1.98(s,6H),1.30(t,J＝7.0Hz,6H)。

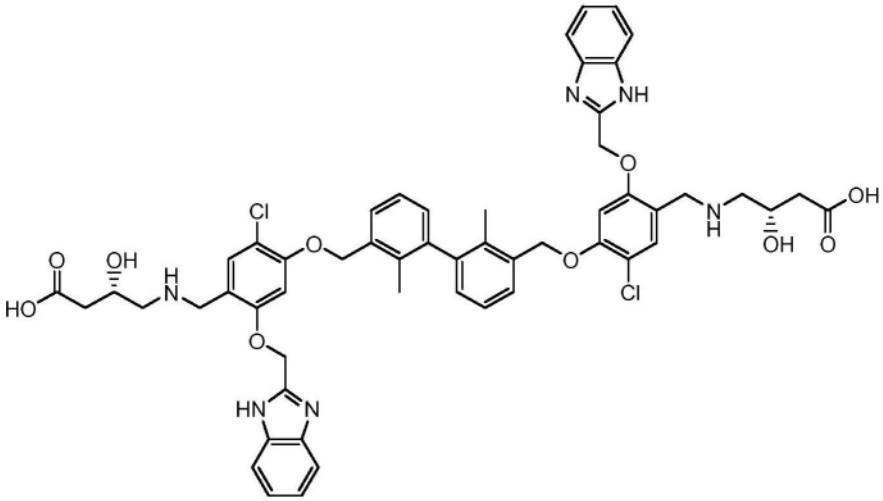
[3328] 实施例272:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-(5-氰基吡啶-3-基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3329] 

[3330] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝862.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.0Hz,2H),8.83(d,J＝2.2Hz,2H),8.26(t,J＝2.1Hz,2H),7.65(d,J＝8.7Hz,2H),7.44(d,J＝7.7Hz,2H),7.34-7.19(m,4H),7.15-7.03(m,4H),5.23(s,4H),4.18(d,J＝5.4Hz,2H),4.15-4.02(m,2H),3.61-3.43(m,2H),3.17-3.02(m,2H),2.86(dd,J＝13.0,9.6Hz,2H),2.46(d,J＝6.3Hz,4H),2.03(s,6H)。

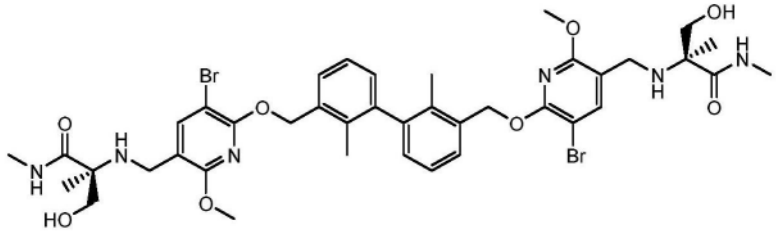
[3331] 实施例273:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(2-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲氧基)-5-氯代-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3332] 

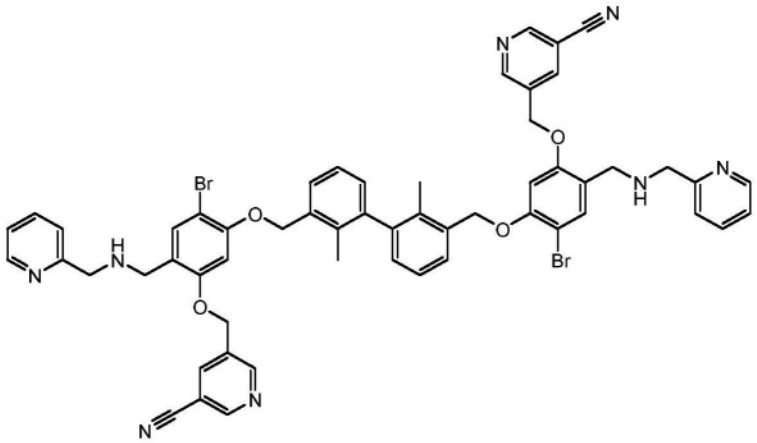
[3333] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1018.9。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.56(dd,J＝5.9,3.3Hz,4H),7.51(s,2H),7.42(d,J＝7.4Hz,2H),7.32(s,2H),7.23-7.10(m,6H),7.01(d,J＝7.6Hz,2H),5.58(s,4H),5.25(s,4H),4.15(s,6H),3.03(d,J＝12.3Hz,2H),2.92-2.76(m,2H),2.33(dd,J＝15.9,7.4Hz,4H),1.95(s,6H)。

[3334] 实施例274:(2S,2'S)-2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺)(或(2S,2'S)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-N,2-二甲基丙酰胺))

[3335] 

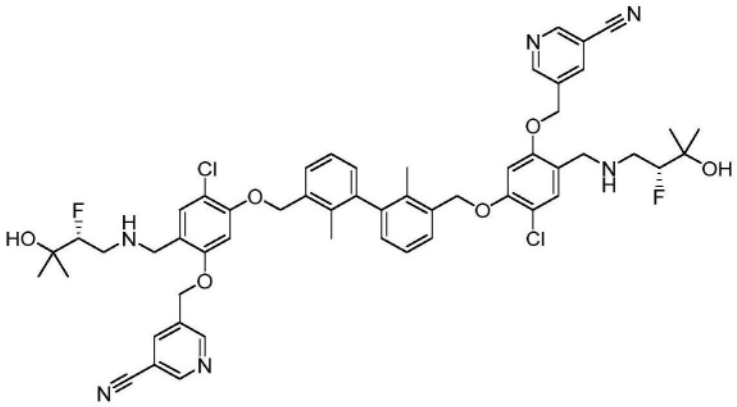
[3336] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝903.7。

[3337] 实施例275:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-溴代-6-(((吡啶-2-基甲基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈

[3338] 

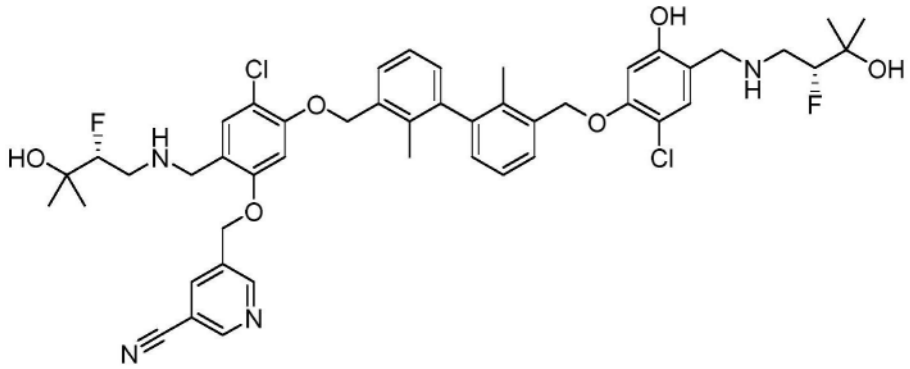
[3339] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝1057.8。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J＝12.5,2.1Hz,4H),8.53(d,J＝5.0Hz,2H),8.43(t,J＝2.0Hz,2H),7.82(td,J＝7.8,1.8Hz,2H),7.69(s,2H),7.52(d,J＝7.7Hz,2H),7.44(d,J＝7.8Hz,2H),7.37(dd,J＝7.5,5.0Hz,2H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.15(s,2H),7.11(d,J＝7.5Hz,2H),5.33(d,J＝11.6Hz,8H),4.24(d,J＝34.5Hz,8H),2.04(s,6H)。

[3340] 实施例276:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-((((R)-2-氟代-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((R)-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-((((R)-2-氟代-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3341] 

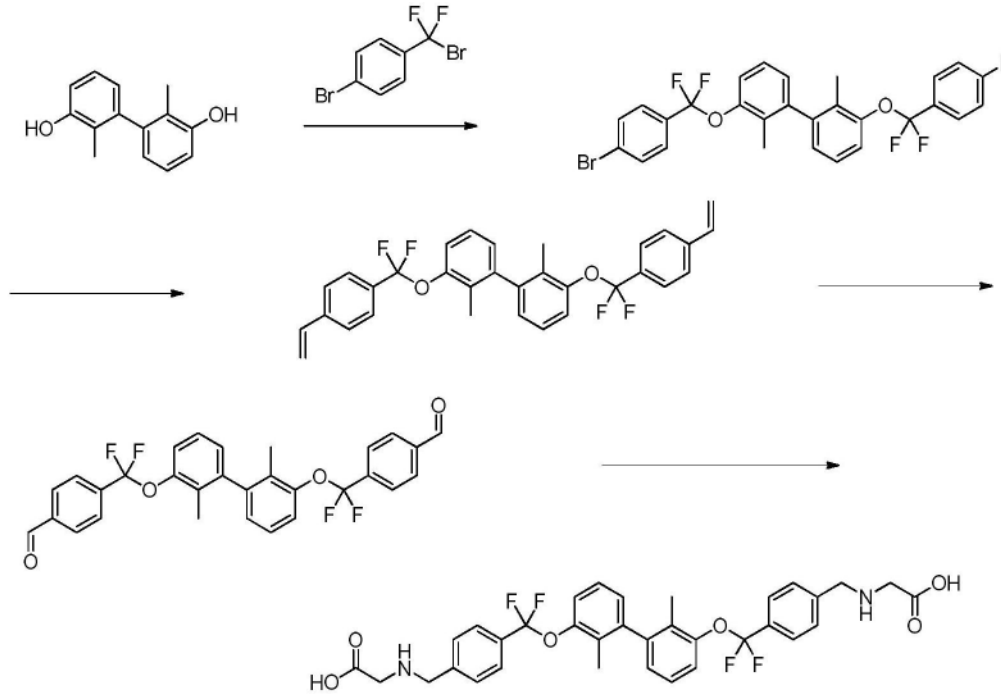
[3342] 按照一般还原胺化方法E合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(m,4H),8.89(m,4H),8.48(d,J＝2.1Hz,2H),7.56(s,2H),7.50(d,J＝7.6Hz,2H),7.29(t,J＝7.6Hz,2H),7.20(s,2H),7.11(d,J＝7.6Hz,2H),5.35(m,8H),4.62-4.37(m,2H),4.19(s,4H),3.27(m 4H),2.02(s,6H),1.09(s,12H)。ES/MS m/z:993.5(M+H$^+$)。

[3343] 实施例277:5-((4-氯代-5-((3'-((2-氯代-4-((((R)-2-氟代-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)-5-羟基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((((R)-2-氟代-3-羟基-3-甲基丁基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈

[3344] 

[3345] 作为实施例276的副产物分离标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J＝6.6,2.0Hz,2H),8.85(s,4H),8.48(t,J＝2.1Hz,1H),7.56(s,1H),7.49(dd,J＝7.6,2.6Hz,2H),7.44(s,1H),7.29(td,J＝7.5,4.8Hz,2H),7.21(s,1H),7.10(d,J＝7.5Hz,2H),6.83(s,1H),5.35(d,J＝14.4Hz,3H),5.19(s,2H),4.52(ddd,J＝48.7,15.4,8.9Hz,2H),4.19(s,2H),4.08(s,2H),3.27(d,J＝45.4Hz,4H),2.09-1.91(m,6H),1.10(2xs,12H)。ES/MS m/z:877.6(M+H$^+$)。

[3346] 实施例278:2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氧基))双(二氟代亚甲基))双(4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸

[3347] 

[3348] 将2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二醇1和氢化钠(60％)溶解在DMF中。5分钟后,加入纯的1-溴代-4-(溴代二氟代甲基)苯。在室温下继续搅拌。2小时后,将反应加热至60℃。19小时后,将反应混合物冷却至室温。加入EtOAc,反应物用盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂,得到3,3'-双((4-溴代苯基)二氟代甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯,其通过硅胶色谱法纯化(洗脱液:EtOAc/hex)。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.77(d,J＝8.6Hz,4H),7.71(d,J＝8.6Hz,4H),7.48-7.23(m,4H),7.05(dd,J＝6.8,2.0Hz,2H),1.87(s,6H)。

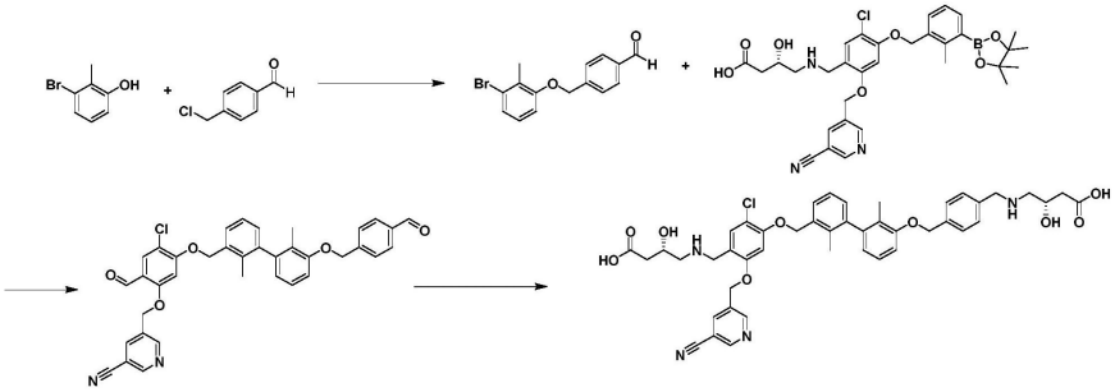
[3349] 向反应容器中装入3,3'-双((4-溴代苯基)二氟代甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-联

苯(500mg,0.8mmol),乙烯基三氟硼酸钾(227mg,2.4mmol),Pd-dppf(140mg,0.2mmol),碳酸铯(298mg,4.8mmol),DME和水,在90℃下加热2小时。将反应冷却至室温。除去挥发物,并通过硅胶快速色谱法纯化粗品(洗脱液EtOAc hex),得到3,3'-双(二氟代(4-乙烯基苯基)甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.72(d,J=8.1Hz,4H),7.50(d,J=8.1Hz,4H),7.37(dd,J=8.3,1.6Hz,2H),7.26-7.18(m,2H),7.02(dd,J=7.7,1.3Hz,2H),6.76(dd,J=17.6,10.9Hz,2H),5.83(dd,J=17.6,0.8Hz,2H),5.35(dd,J=10.9,0.8Hz,2H),1.98(s,6H)。

[3350] 将3,3'-双(二氟代(4-乙烯基苯基)甲氧基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯(150mg,0.29mmol)溶解在THF/水中。加入四氧化锇(50uL;2.5%的叔丁醇溶液),然后加入二甲基吡啶(50uL)和$NaIO_4$(160mg,0.75mmol)。将反应在室温搅拌14小时,并用EtOAc稀释。将反应用硫代硫酸钠水溶液和盐水洗涤,并用硫酸钠干燥。过滤并蒸发溶剂,得到粗品4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氧基))双(二氟代亚甲基))二苯甲醛,其用于下一步骤中。$^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.11(s,2H),8.08-7.87(m,8H),7.47-7.32(m,2H),7.33-7.24(m,6H),7.05(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),1.99(s,6H)。

[3351] 根据一般还原胺化方法E,进行适当的替换,合成2,2'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(氧基))双(二氟代亚甲基))双(4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.88(d,J=8.1Hz,4H),7.67(d,J=8.1Hz,4H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),7.29(t,J=7.9Hz,2H),7.03(dd,J=7.6,1.3Hz,2H),4.33(s,4H),3.85(s,4H),1.97(s,6H)。ES/MS m/z:640.9.

[3352] 实施例279:(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)甲基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3353] 

[3354] 在室温和氮气氛下,将3-溴代-2-甲基苯酚(850mg,4.54mmol)放入DMF(15mL)中。向其中加入氢化钠在矿物油中的60%分散体(218.12mg,5.45mmol),并搅拌15分钟。

[3355] 此时加入4-(溴代甲基)苯甲醛(904.58mg,4.54mmol),并再将反应搅拌15分钟。反应用EtOAc稀释,用稀氯化铵水溶液缓慢淬灭。将反应用EtOAc萃取3次,有机物用饱和LiCl(2x),水,盐水(1x)洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤并减压除去溶剂,得到固体粗品。

[3356] 通过硅胶色谱法,使用Hex:EtAc作为洗脱剂纯化粗品,得到为固体的4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)苯甲醛。

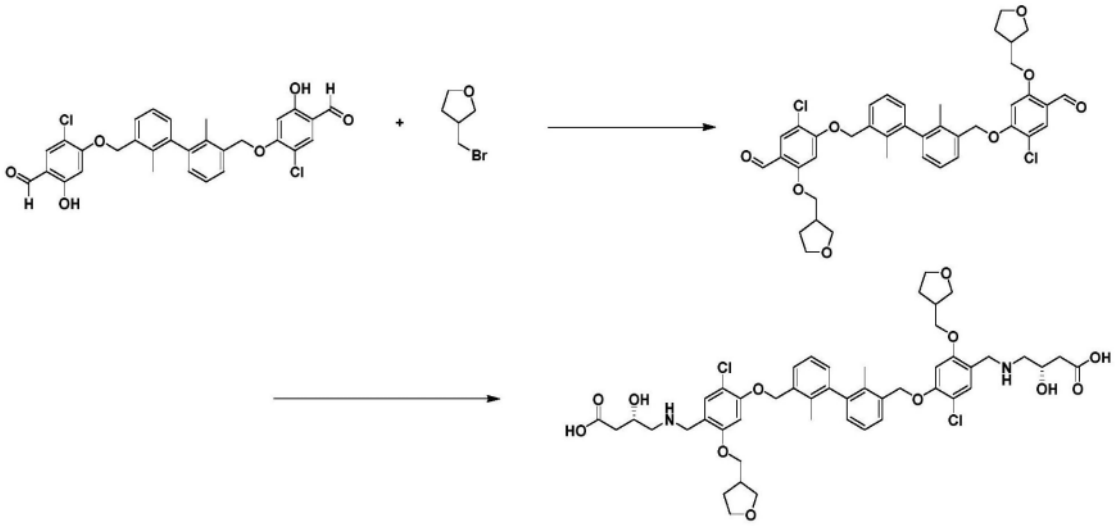
[3357] 将5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼

烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(250mg,0.48mmol),4-((3-溴代-2-甲基苯氧基)甲基)苯甲醛(161.76mg,0.53mmol),Pd(dppf)Cl2-DCM(49.33mg,0.06mmol),碳酸钾(99.31mg,1.01mmol)和12mL的二噁烷/水2:1混合物放入装有搅拌棒的微波小瓶中,密封并于95℃微波加热30分钟。将反应用在EtAc/$H_2O$稀释,并用EtAc萃取3次。将有机物用氯化铵(1x),水(1x),盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。粗物质通过硅胶色谱法纯化,使用已烷/EtAc作为洗脱液(0至100%EtAc),得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基苄基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3358] 使用还原胺化方法A,从5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-((4-甲酰基苄基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈合成(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)甲基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,得到期望的产物,其为双-TFA盐。MS(m/z)823.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J=5.2,2.0Hz,2H),8.89(s,2H),8.61(s,2H),8.46(t,J=2.1Hz,1H),7.56(d,J=3.6Hz,1H),7.53(s,3H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.29-7.15(m,3H),7.10-7.02(m,2H),6.70(d,J=7.5Hz,1H),5.36(s,2H),5.30(d,J=2.9Hz,2H),5.17(d,J=3.1Hz,2H),4.15(m,6H),3.00(s,2H),2.84(s,3H),2.46-2.28(m,4H),2.04(d,J=9.8Hz,3H),1.86(s,3H)。

[3359] 实施例280:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

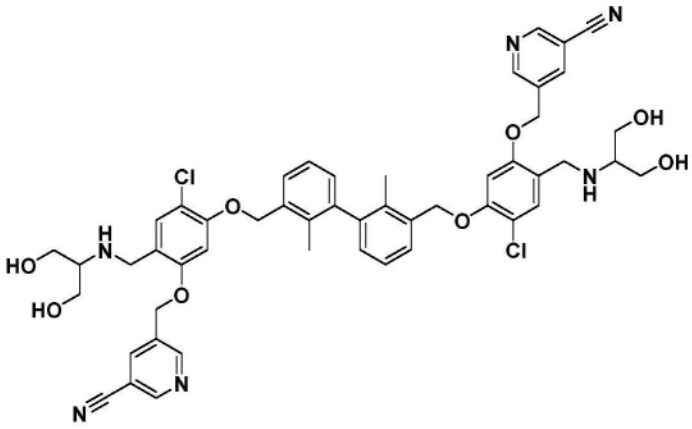
[3360]



[3361] 将4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-氯代-5-羟基苯甲醛)(100mg,0.18mmol),碘化钠(81.55mg,0.54mmol),碳酸钾(150.38mg,1.09mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(5mL)放入密封容器中,搅拌并加热至70℃,保持12小时。将反应冷却,然后在EtAc和氯化锂水溶液中稀释,用EtAc萃取(3x)。将有机物用氯化锂(3x),水,盐水洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物。粗物质通过硅胶色谱法,使用已烷/EtAc作为洗脱液(0至100%EtAc)纯化,得到4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-氯代-5-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛)。

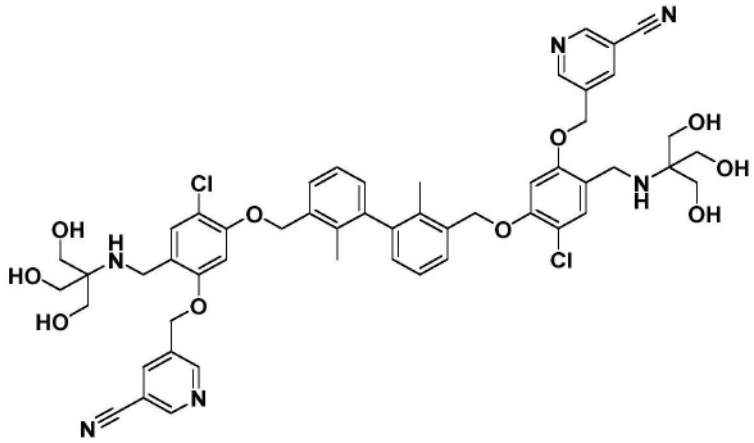
[3362] 按照还原胺化方法A,从4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯甲醛)合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸),得到的产物为双-TFA盐。MS(m/z)925.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.50(dd,J=7.8,1.4Hz,2H),7.44(s,2H),7.27(t,J=7.6Hz,2H),7.11(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),6.94(d,J=1.1Hz,2H),5.31(s,4H),4.31-4.05(m,10H),4.01-3.86(m,4H),3.82-3.69(m,4H),3.21(ddd,J=12.7,5.2,3.0Hz,2H),2.99(ddd,J=12.3,9.8,2.0Hz,2H),2.90-2.75(m,2H),2.54(dd,J=6.4,1.1Hz,4H),2.20(tdd,J=13.1,9.0,4.9Hz,2H),2.09(s,6H),1.90-1.76(m,2H)。

[3363] 实施例281:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((1,3-二-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((1,3-二-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3364] 

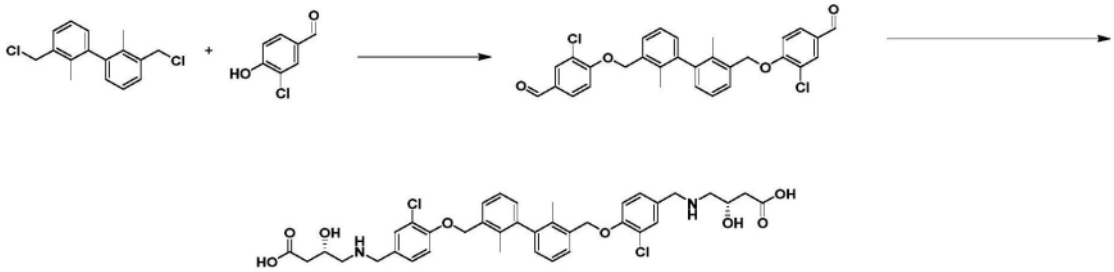
[3365] 按照还原胺化方法F(使用丝氨醇代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸),从5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((1,3-二-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈,得到为双-TFA盐的产物。MS(m/z)933.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(d,J=2.1Hz,2H),8.92(d,J=2.0Hz,2H),8.44-8.40(m,2H),7.53(s,2H),7.50-7.45(m,2H),7.31-7.24(m,2H),7.16-7.09(m,2H),7.08(s,2H),5.37(s,4H),5.32(s,4H),4.33(s,4H),3.81(dd,J=12.0,4.5Hz,4H),3.71(dd,J=12.0,6.4Hz,4H),3.29-3.22(m,2H),2.08(s,6H)。

[3366] 实施例282:5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((1,3-二-羟基-2-(羟基甲基)丙-2-基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(或5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((1,3-二-羟基-2-(羟基甲基)丙-2-基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈)

[3367] 

[3368] 按照还原胺化方法A(使用Trizma HCl代替(3S)-4-氨基-3-羟基丁酸,以及10当量的TEA),从5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-甲酰基-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈合成5,5'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((1,3-二-羟基-2-(羟基甲基)丙-2-基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈,得到为双-TFA盐的产物。MS(m/z)993.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.01(t,J=2.1Hz,4H),8.50(t,J=2.1Hz,2H),8.22(d,J=8.3Hz,4H),7.53(s,2H),7.51-7.46(m,2H),7.28(t,J=7.6Hz,2H),7.16(s,2H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),5.33(d,J=8.0Hz,8H),5.23(s,4H),4.23(s,4H),3.58(s,12H),2.02(s,6H)。

[3369] 实施例283:(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氯代-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

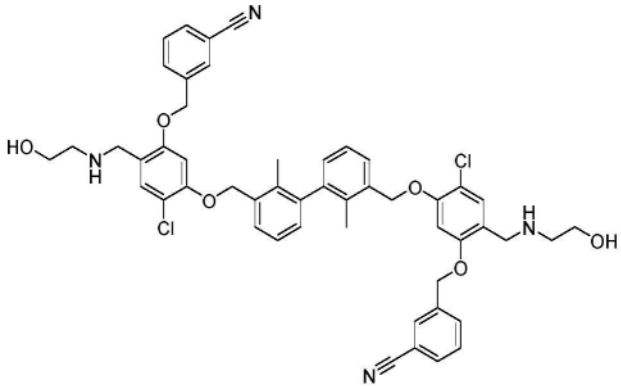
[3370] 

[3371] 将3,3'-双(氯代甲基)-2,2'-二甲基-1,1'-联苯(150mg,0.54mmol),3-氯代-4-羟基苯甲醛(176.64mg,1.13mmol),碘化钠(241.59mg,1.61mmol),碳酸钠(227.76mg,2.15mmol)和DMF(10mL)加入到装有搅拌棒的圆底烧瓶中,并在氮气下加热至45℃,搅拌12小时,将反应冷却,然后在EtAc和氯化锂水溶液中稀释,用EtAc萃取(3x)。将有机物用氯化锂(3x),水,盐水洗涤,用硫酸钠干燥,然后过滤并在减压下蒸发有机物,得到粗残余物4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氯代苯甲醛)。

[3372] 使用还原胺化方法A,从4,4'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氯代苯甲醛)合成(3S,3'S)-4,4'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(3-氯代-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸),得到所需的为双-TFA盐的产物。MS(m/z)725.3[M+H]$^+$。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.58(d,J=2.2Hz,2H),7.48(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),7.42(dd,J=8.5,2.2Hz,2H),7.26(dd,J=16.1,8.1Hz,4H),7.10(dd,J=7.7,1.4Hz,2H),5.25(s,4H),4.29(m,2H),4.18

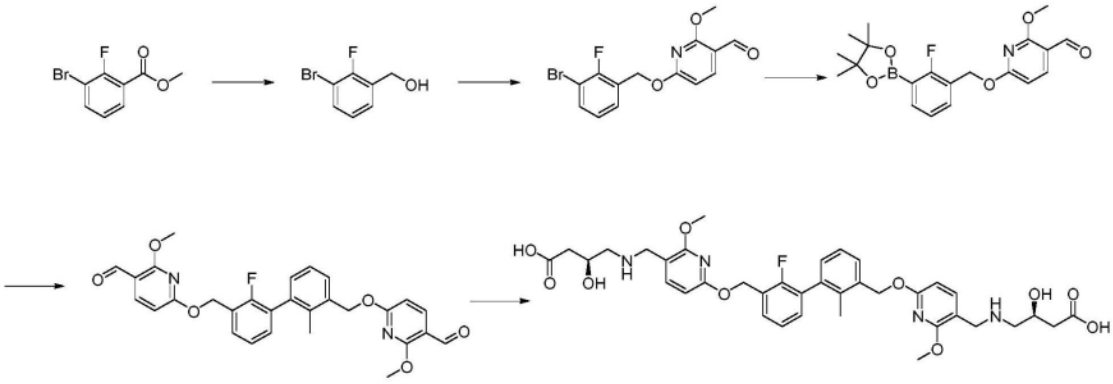
(s,4H),3.19(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),2.99(dd,J＝12.7,9.9Hz,2H),2.53(d,J＝6.3Hz,4H),2.06(s,6H)。

[3373] 实施例284:3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-6-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-3,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二苯甲腈(或3,3'-((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5,1-亚苯基))双(氧基))双(亚甲基))二苯甲腈)

[3374] 

[3375] 使用还原胺化方法C,使用2-氨基乙-1-醇和乙酸,合成标题化合物。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.61(s,4H),8.00(d,J＝1.7Hz,2H),7.88-7.78(m,3H),7.62(t,J＝7.8Hz,2H),7.55(s,2H),7.47(d,J＝7.7Hz,2H),7.28(dq,J＝8.1,5.3,4.4Hz,2H),7.17(s,2H),7.12-7.08(m,2H),5.30(d,J＝6.7Hz,7H),4.15-4.05(m,4H),3.62(t,J＝5.4Hz,5H),2.94(t,J＝5.8Hz,4H),2.08-1.98(m,6H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{49}H_{49}Cl_2N_3O_6$[M+H]+计算值:871.3;实测值:871.2。

[3376] 实施例285:(3S,3'S)-4,4'-((((((2-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)(或(3S,3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸))

[3377] 

[3378] 步骤1:将溶于乙醚(15mL)中的3-溴代-2-氟苯甲酸甲酯(500mg,2.15mmol)冷却至0℃,并用氢化铝锂(81mg,2.13mmol)处理。将反应混合物缓慢温热至室温,并搅拌6小时。再次将反应混合物冷却至0℃,并缓慢滴加甲醇,然后加水。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。浓缩有机层,得到(3-溴代-2-氟代苯基)甲醇。

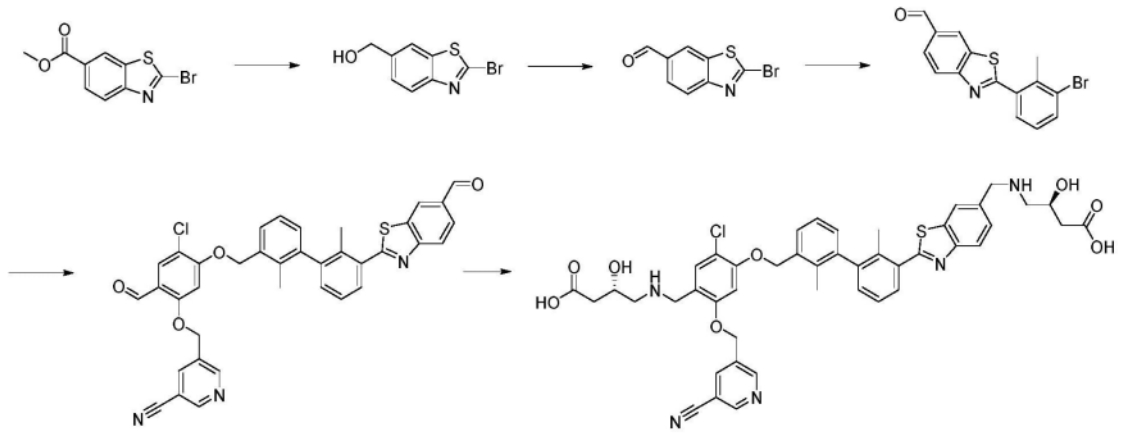
[3379] 步骤2:6-((3-溴代-2-氟代苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛的制备。将溶于二甲基甲酰胺(10mL)的(3-溴代-2-氟代苯基)甲醇(342mg,1.67mmol)用氢化钠(72mg,1.80mmol,在矿物油中的60%分散体)处理。将悬浮液在室温下搅拌10分钟,然后加入6-氯代-2-甲氧基烟醛(287mg,1.67mmol)。将反应混合物在90℃加热2小时。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。浓缩有机层,通过柱色谱法纯化,得到6-((3-溴代-2-氟代苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛。

[3380] 步骤3:6-((2-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛的制备。将溶解在1,4-二噁烷(3mL)中的6-((3-溴代-2-氟代苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛(100mg,0.29mmol)用双(频哪醇合)二硼(112mg,0.44mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(25mg,0.031mmol)和乙酸钾(87mg,0.89mmol)处理。将反应混合物在85℃加热4小时。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到6-((2-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛。

[3381] 步骤4:6,6'-(((2-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)的制备。将溶解于2-甲基四氢呋喃(2mL)的6-((2-氟代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛(88mg,0.23mmol)和6-((3-溴代-2-甲基苄基)氧基)-2-甲氧基烟醛(83mg,0.24mmol)用四(三苯基膦)钯(0)(28mg,0.02mmol)和碳酸钠(190μl,0.38mmol,2M水溶液)处理。将反应混合物在105℃微波加热90分钟。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到6,6'-(((2-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)。

[3382] 步骤5:(3S,3'S)-4,4'-((((((2-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)的制备。使用一般还原胺化方法B合成标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ8.62(s,2H),7.74(d,J=8.1Hz,1H),7.60-7.48(m,1H),7.28(qd,J=7.4,3.1Hz,1H),7.18(d,J=7.3Hz,1H),6.51(d,J=8.0Hz,1H),5.45(t,J=8.4Hz,2H),4.21-4.11(m,1H),4.11-3.98(m,2H),3.90(d,J=12.8Hz,3H),3.00(d,J=12.2Hz,1H),2.84(s,1H),2.44-2.35(m,1H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{37}H_{43}FN_4O_{10}$[M+H]+计算值:723.3;实测值:723.2。

[3383] 实施例286:(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3384] 

[3385] 步骤1:将溶于乙醚(13mL)中的2-溴代苯并[d]噻唑-6-甲酸甲酯(500mg,1.84mmol)冷却至0℃,并用氢化铝锂(70mg,1.84mmol)处理。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌4小时。再次将反应混合物冷却至0℃,并缓慢滴加甲醇,然后加水。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。浓缩有机层,得到(2-溴代苯并[d]噻唑-6-基)甲醇。

[3386] 步骤2:将溶于二氯甲烷(12mL)的(2-溴代苯并[d]噻唑-6-基)甲醇(374mg,1.53mmol)用Dess-Martin periodinane(682mg,1.61mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌过夜,并通过缓慢滴加饱和硫代硫酸钠溶液淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤。浓缩有机层,得到2-溴代苯并[d]噻唑-6-甲醛。

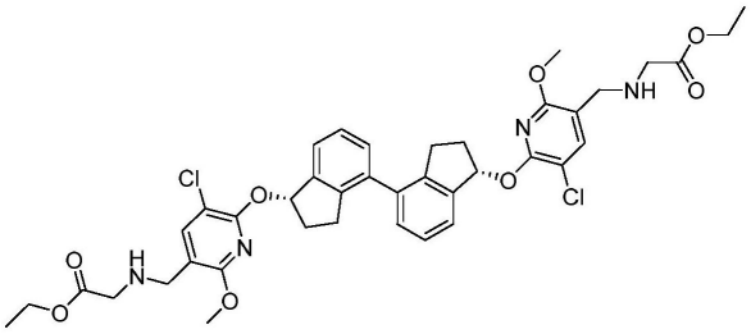
[3387] 步骤3:将溶于2-甲基四氢呋喃(3mL)中的2-溴代苯并[d]噻唑-6-甲醛(50mg,0.21mmol)和(3-溴代-2-甲基苯基)硼酸(25mg,0.12mmol)用四(三苯基膦)钯(0)(14mg,0.01mmol)和碳酸钠(130μl,0.26mmol,2M水溶液)处理。将反应混合物于105℃微波加热25分钟。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到2-(3-溴代-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-甲醛。

[3388] 步骤4:将溶解于2-甲基四氢呋喃(3mL)的2-(3-溴代-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-甲醛(28mg,0.08mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(28mg,0.05mmol)用四(三苯基膦)钯(0)(7mg,0.01mmol)和碳酸钠(60μl,0.12mmol,2M水溶液)处理。将反应混合物于105℃微波加热90分钟。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(6-甲酰基苯并[d]噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3389] 步骤5:使用一般还原胺化方法B合成(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J=5.8,2.1Hz,2H),8.93(s,2H),8.56(s,2H),8.46(t,J=2.1Hz,1H),8.28(d,J=1.6Hz,1H),8.14(d,J=8.4Hz,1H),7.78(dd,J=7.9,1.3Hz,1H),7.69(dd,J=8.5,1.7Hz,1H),7.57(s,1H),7.55-7.44(m,2H),7.32(t,J=7.6Hz,2H),7.21-7.12(m,2H),5.55(s,2H),5.40-5.29(m,4H),4.33(s,2H),4.13(d,J=11.1Hz,4H),3.02(s,3H),2.86(d,J=3.9Hz,3H),2.23(s,3H),2.08(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{45}H_{44}ClN_5O_8S$[M+H]+计算值:850.3;实测值:850.2。

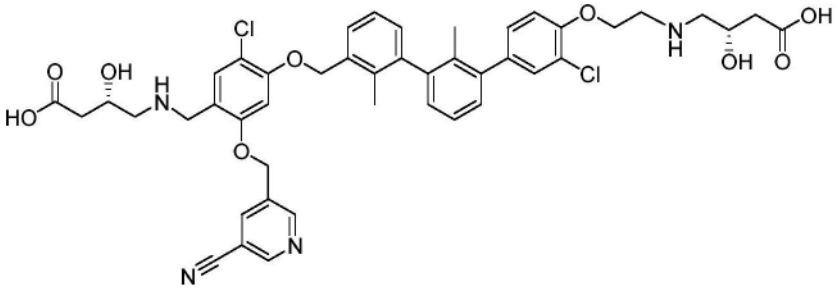
[3390] 实施例287:2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-

二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸二乙酯(或2,2'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸二乙酯)

[3391] 

[3392] 将6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(130mg,0.215mmol)的溶液使用一般还原胺化方法E(用甘氨酸乙酯代替(S)-4-氨基-3-羟基丁酸)处理。通过制备型RP-HPLC纯化(10-75%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸),得到为固体的2,2'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二乙酸二乙基酯。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.26(s,4H),7.93(s,2H),7.43(dd,J=6.9,1.9Hz,2H),7.39-7.28(m,4H),6.60(dd,J=6.9,5.1Hz,2H),4.20(q,J=7.1Hz,4H),4.10(s,4H),3.97(d,J=6.5Hz,10H),2.91(ddd,J=13.4,8.4,4.8Hz,2H),2.85-2.60(m,4H),2.16-2.02(m,2H),1.23(t,J=7.1Hz,6H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{44}Cl_2N_4O_8$[M+H]$^+$计算值:778.3;实测值:777.8。

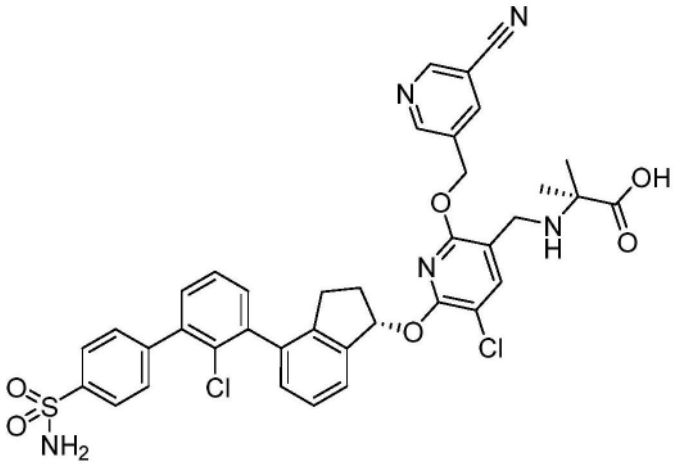
[3393] 实施例288:(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-3"-氯代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3394] 

[3395] 以类似于实施例16的方式合成(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-3"-氯代-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=12.2,2.1Hz,2H),8.37(d,J=2.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.46(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.39(d,J=2.1Hz,1H),7.35-6.99(m,8H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.44(dd,J=5.6,4.4Hz,2H),4.35(dt,J=9.8,3.2Hz,1H),4.23(s,3H),3.60(dd,J=5.6,4.4Hz,2H),3.47(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.26-3.13(m,2H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.58(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.2Hz,2H),2.13(s,3H),1.88(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{45}H_{47}Cl_2N_4O_9$[M+H]$^+$计

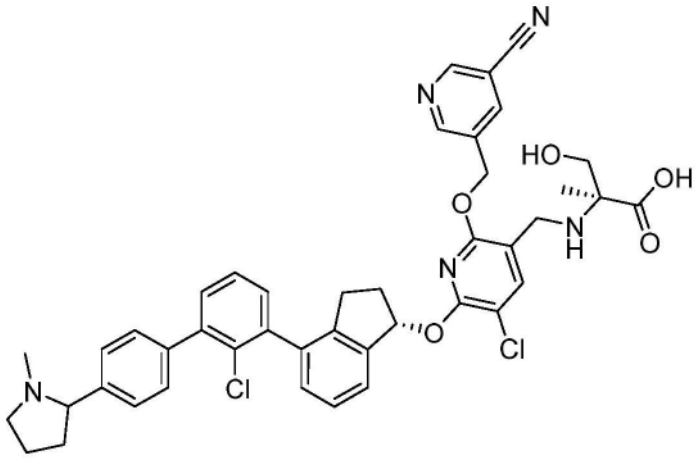
算值:857.27;实测值:857.07。

[3396] 实施例289:(S)-2-(((5-氯代-6-((4-(2-氯代-4'-氨磺酰基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基丙酸

[3397] 

[3398] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=757.99,759.82。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.12-9.02(m,3H),8.97(d,J=2.0Hz,1H),8.48(s,1H),7.98(s,1H),7.90(d,J=8.4Hz,2H),7.66(d,J=8.4Hz,2H),7.57-7.42(m,2H),7.42(s,2H),7.34-7.22(m,3H),6.55(s,1H),5.57(s,2H),4.16(s,2H),2.84(s,2H),2.73(d,J=12.4Hz,1H),2.52(s,1H),1.95(dq,J=13.8,7.3Hz,1H),1.53(s,6H)。

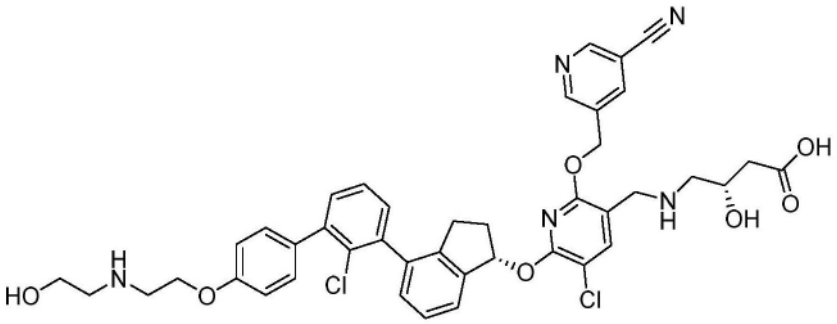
[3399] 实施例290:(2S)-2-(((5-氯代-6-(((1S)-4-(2-氯代-4'-(1-甲基吡咯烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3400] 

[3401] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=778.05。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.84(s,1H),9.06-9.00(m,2H),8.96(s,1H),8.47(s,1H),8.01(d,J=9.3Hz,1H),7.67-7.56(m,4H),7.51(t,J=7.6Hz,1H),7.43(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.34-7.24(m,2H),6.53(s,1H),5.56(s,2H),4.46-4.37(m,1H),4.17(d,J=7.4Hz,2H),3.75(d,J=11.6Hz,2H),3.28-3.18(m,2H),2.82(s,2H),2.71(d,J=4.4Hz,3H),2.26-2.09(m,1H),2.15(s,2H),1.94(s,2H),1.43(s,3H),1.20(d,J=6.7Hz,1H)。

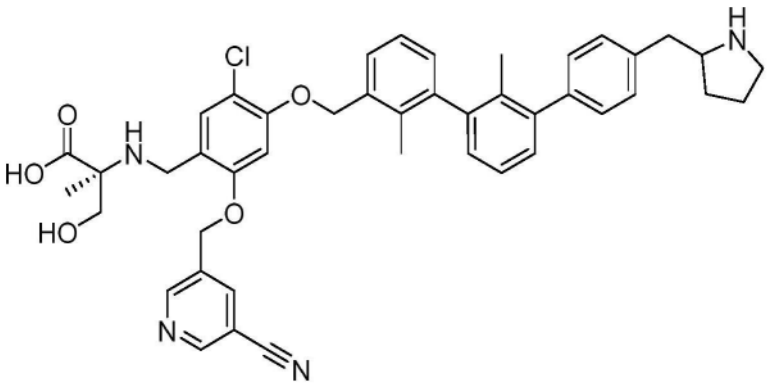
[3402] 实施例291:(S)-4-(((5-氯代-6-(((S)-4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)

乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3403] 

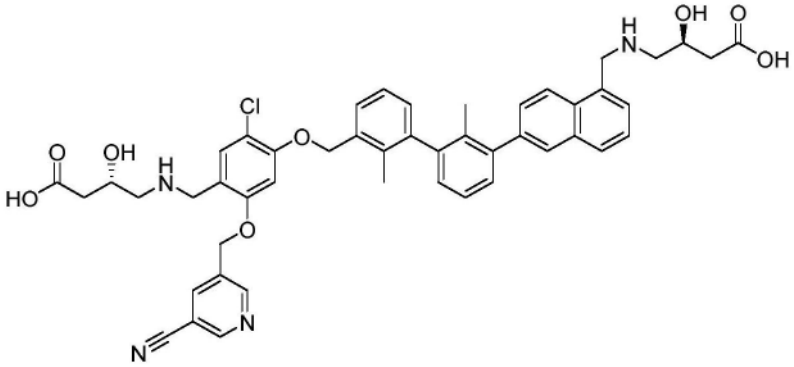
[3404] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝798.03。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(d,J＝2.0Hz,1H),8.96(s,1H),8.73(s,4H),8.46(s,1H),8.02(s,1H),7.46(t,J＝7.5Hz,1H),7.44-7.37(m,3H),7.37-7.18(m,4H),7.07(d,J＝8.8Hz,2H),6.50(d,J＝5.9Hz,1H),5.63(s,1H),5.57(s,2H),5.27(s,1H),4.30(t,J＝5.1Hz,2H),4.17(s,4H),3.68(t,J＝5.3Hz,2H),3.11(d,J＝7.8Hz,3H),3.00-2.59(m,3H),2.48-2.32(m,2H),1.93(d,J＝6.1Hz,1H)。

[3405] 实施例292:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-(吡咯烷-2-基甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3406] 

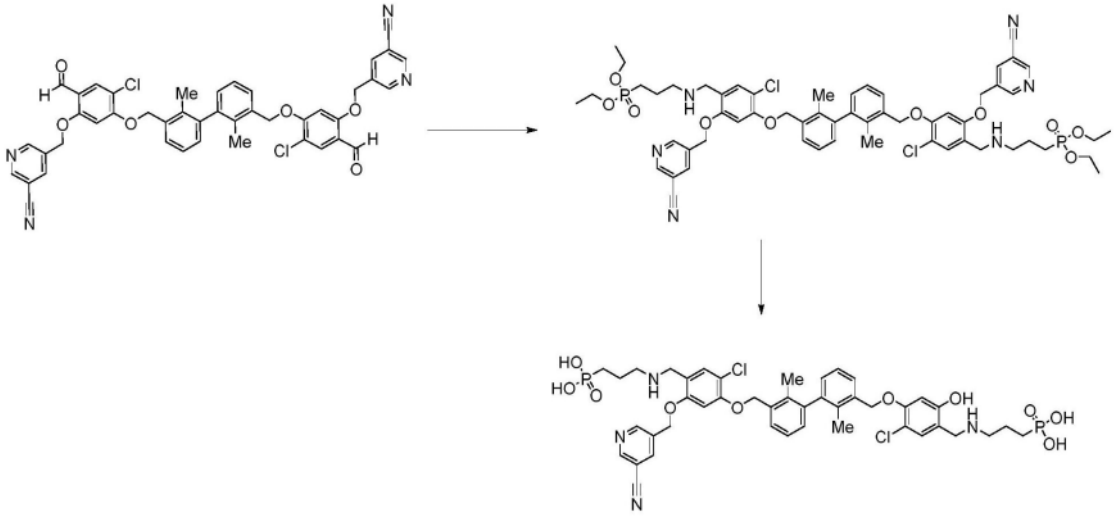
[3407] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝745.07。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ12.37(s,1H),9.86(d,J＝47.2Hz,1H),9.02(d,J＝2.1Hz,1H),8.96(s,1H),8.67(s,3H),8.46(s,1H),7.80(d,J＝8.2Hz,1H),7.36(t,J＝7.9Hz,1H),7.25(s,3H),7.16(dd,J＝15.4,3.0Hz,1H),7.16(s,1H),6.92(d,J＝7.4Hz,1H),6.49(d,J＝7.9Hz,1H),6.43(s,1H),5.62(s,1H),5.55(s,2H),5.49(s,1H),4.44(s,1H),4.38(s,1H),4.16(d,J＝5.8Hz,mH),3.67(s,1H),3.37(s,1H),3.30(d,J＝6.0Hz,1H),3.17-3.02(m,1H),2.94(d,J＝32.1Hz,1H),2.73(q,J＝7.9,7.4Hz,1H),2.60(dt,J＝15.8,7.3Hz,1H),2.52(s,2H),2.48-2.32(m,2H),2.29-2.22(m,1H),2.16(s,2H),1.97-1.78(m,2H)。

[3408] 实施例293:(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)萘-1-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3409] 

[3410] 按照一般还原胺化方法A合成标题化合物。843.427(M+1)。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.38(t,J=2.1Hz,1H),8.25(d,J=8.7Hz,1H),8.07(d,J=8.2Hz,1H),7.75-7.71(m,1H),7.69(dd,J=8.7,1.8Hz,1H),7.61(dd,J=8.3,7.1Hz,1H),7.52(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.40-7.32(m,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.18(ddd,J=11.9,7.4,1.7Hz,2H),7.09(s,1H),5.39(s,2H),5.33(s,2H),4.82(s,2H),4.42(dtd,J=9.4,6.2,3.0Hz,1H),4.24(s,3H),3.38(dd,J=12.8,3.1Hz,1H),3.24-3.14(m,2H),3.02-2.94(m,1H),2.59(d,J=6.2Hz,2H),2.55-2.50(m,2H),2.19(s,3H),1.95(s,3H)。

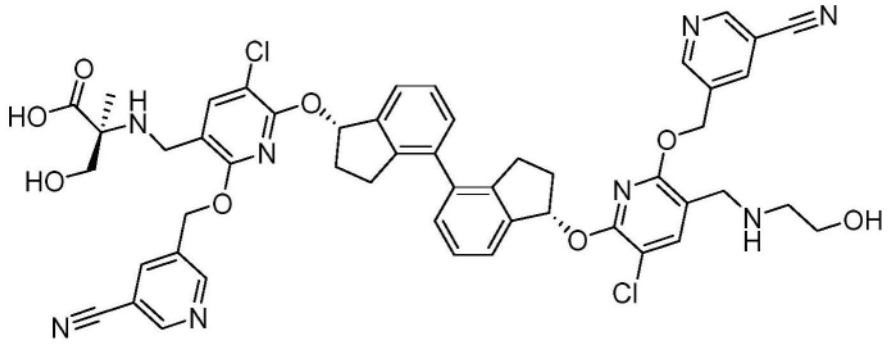
[3411] 实施例294:(3-((5-氯代-4-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((3-膦酰基丙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-羟基苄基)氨基)丙基)膦酸

[3412] 

[3413] 按照一般还原胺化方法D合成四乙基((((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(丙烷-3,1-二基))双(膦酸酯)。MS(化学电离,TFA):m/z 1041.3[M($^{35}$Cl)$_2$+H$^+$],1043.3[M($^{35}$Cl)($^{37}$Cl)+H$^+$],1045.3[M($^{37}$Cl)$_2$+H$^+$]。在室温下,将磷酸二酯(10.2mg,0.010mmol)溶解于ACN,加入2,6-二甲基吡啶(20μL,0.17mmol),然后,分批加入TMSBr(63.5μL,0.48mmol),每次一小份。通过制备型HPLC分离(3-((5-氯代-4-((3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((3-膦酰基丙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-羟基苄基)氨基)丙基)膦酸。MS(化学电离,TFA):m/z 913.2[M($^{35}$Cl)$_2$+H$^+$],915.2[M($^{35}$Cl)($^{37}$Cl)+H$^+$],917.2[M($^{37}$Cl)$_2$+H$^+$]。$^1$H NMR

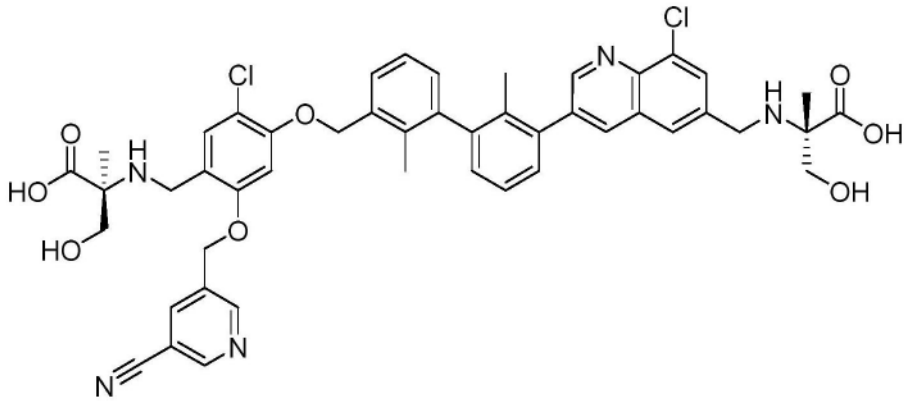
(400MHz,DMSO-$d_6$):δ9.01(宽s,2H);8.48(broad s,1H);7.51(s,1H);7.46(m,2H);7.38(s,1H);7.25(m,2H);7.10(m,4H);6.77(s,1H);5.35(m,4H);5.19(m,2H);4.00(s,2H);3.92(s,2H);2.91(m,4H);1.93(s,3H),1.83(s,3H);1.78(m,4H);1.53(m,4H)。

[3414] 实施例295:(S)-2-(((5-氯代-6-(((1S,1'S)-1'-((3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3415] 

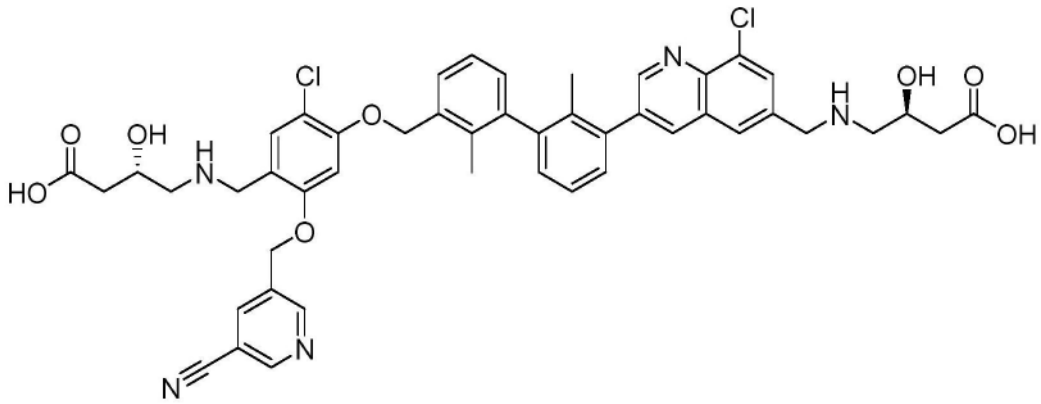
[3416] 向在40mL小瓶中的(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸(88.27mg,0.74mmol)和KOH(41.58mg,0.74mmol)的混合物中加入EtOH(3mL)并超声处理5分钟。向该混合物中立即加入5,5'-((((((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-3-甲酰基吡啶-6,2-二基))双(氧基))双(亚甲基))二烟腈(60mg,0.074mmol)的$CH_2Cl_2$(0.5mL)溶液,并搅拌50分钟。向该混合物中加入2-氨基乙-1-醇(45.27mg,0.741mmol),并再搅拌50分钟。向充分搅拌的混合物中加入$NaBH(OAc)_3$(157mg,0.741mmol),然后加入AcOH(60μL)。再将混合物在室温下搅拌2小时。此时,将反应用2N HCl(2mL,pH∽2)淬灭并搅拌5分钟。在真空下将溶剂浓缩至干。通过制备型RP-HPLC纯化(10-90%的乙腈水溶液,0.1%三氟乙酸),得到产物(S)-2-(((5-氯代-6-(((1S,1'S)-1'-((3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基)氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。[M+1]=958.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,2H),8.84(d,J=2.0Hz,2H),8.37(t,J=2.1Hz,2H),7.90(d,J=3.2Hz,2H),7.33-7.13(m,6H),6.50(t,J=6.1Hz,2H),5.64(s,4H),4.28(m,4H),3.89-3.78(m,4H),3.20(t,J=5.2Hz,3H),3.02-2.70(m,4H),2.69-2.45(m,4H),2.20-1.73(m,3H)。

[3417] 实施例296:(S)-2-(((3-(3'-((4-((((S)-2-羧基-1-羟基丙-2-基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-8-氯代喹啉-6-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3418] 

[3419] 按照实施例31中所描述的标准Suzuki偶联方法,然后进行实施例40所示出的还原胺化,合成标题化合物。[M+1]＝879.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.03(d,J＝2.1Hz,1H),8.98(d,J＝2.1Hz,1H),8.91(d,J＝2.0Hz,1H),8.45(d,J＝2.1Hz,1H),8.42(t,J＝2.0Hz,1H),8.14(s,2H),7.55(s,1H),7.50(d,J＝7.5Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.25(dd,J＝7.3,1.7Hz,1H),7.22-7.16(m,1H),7.10(s,1H),5.36(d,J＝14.5Hz,4H),4.49(d,J＝3.5Hz,2H),4.29(s,2H),4.14(d,J＝12.2Hz,1H),4.01(d,J＝12.1Hz,1H),3.92(d,J＝12.2Hz,1H),3.81(d,J＝12.2Hz,1H),2.19(s,3H),1.97(s,3H),1.67(s,4H),1.53(s,3H)。

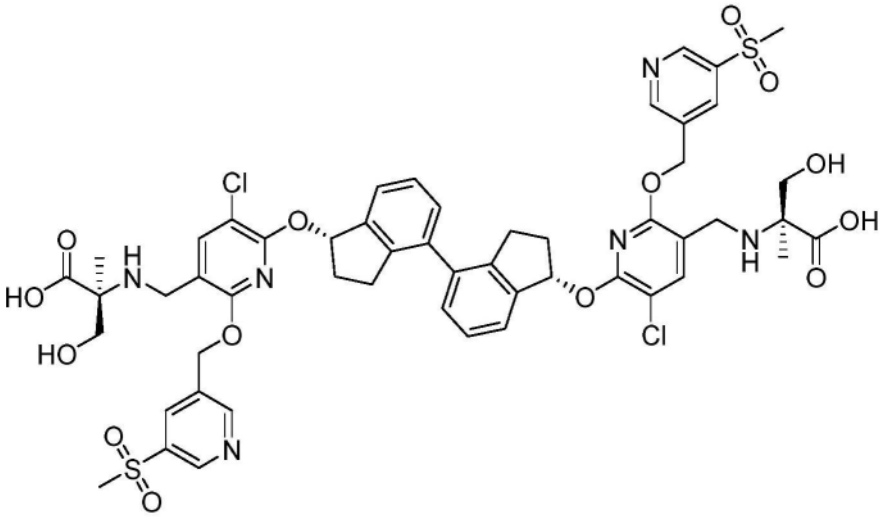
[3420] 实施例297:(S)-4-(((3-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-8-氯代喹啉-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3421] 

[3422] 按照实施例31中所描述的标准Suzuki偶联方法,然后进行实施例42所示出的还原胺化,合成标题化合物。[M+1]＝879.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.03(d,J＝2.1Hz,1H),8.96(d,J＝2.1Hz,1H),8.92(d,J＝2.0Hz,1H),8.44(d,J＝2.1Hz,1H),8.38(t,J＝2.1Hz,1H),8.12(d,J＝1.9Hz,1H),8.10(d,J＝1.8Hz,1H),7.50(d,J＝11.1Hz,2H),7.47-7.37(m,2H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.25(dd,J＝7.3,1.7Hz,1H),7.19(d,J＝7.6Hz,1H),7.09(s,1H),5.38(s,2H),5.33(s,2H),4.47(s,2H),4.33(ddd,J＝9.5,6.3,3.0Hz,1H),4.24(s,3H),3.28(s,1H),3.20(dd,J＝12.7,3.0Hz,1H),3.10(dd,J＝12.6,9.8Hz,1H),2.97(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.56(d,J＝6.3Hz,2H),2.52(dd,J＝6.3,1.2Hz,2H),2.18(s,3H),1.97(s,3H)。

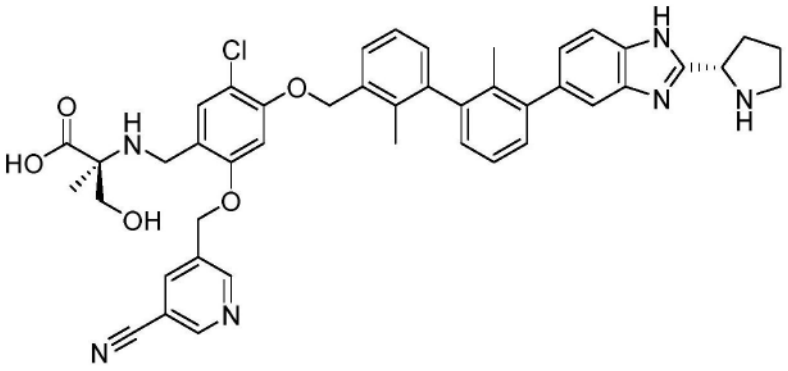
[3423] 实施例298:(2S,2'S)-2,2'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚

甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)

[3424] 

[3425] 按照实施例4中所描述的标准合成方法,使用中间体6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛)和(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸,合成标题化合物。[M+1]=1122.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.05(dd,J=11.3,2.1Hz,4H),8.53(t,J=2.1Hz,2H),7.93(s,2H),7.31-7.14(m,6H),6.53(dd,J=6.8,4.9Hz,2H),5.70(s,4H),4.33(s,4H),4.08(d,J=12.2Hz,2H),3.87(d,J=12.2Hz,2H),3.31(s,4H),3.17(s,6H),3.02-2.69(m,4H),2.57(dq,J=13.4,7.1Hz,2H),2.20-1.99(m,2H),1.61(s,6H)。

[3426] 实施例299:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

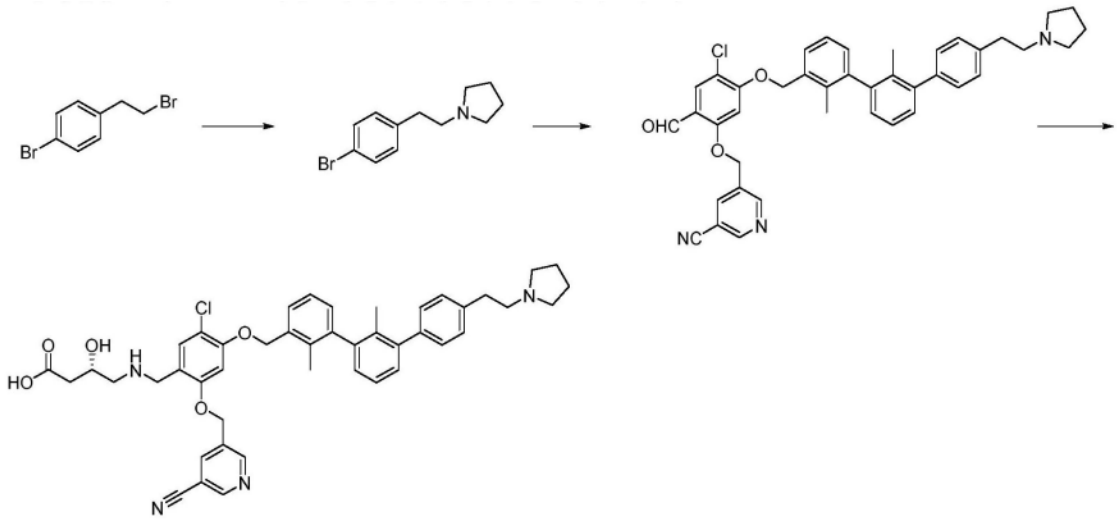
[3427] 

[3428] 按照先前描述的Suzuki交叉偶联,还原胺化和和TFA脱保护方法合成标题化合物。[M+1]=771.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.90(d,J=2.0Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.70(d,J=8.3Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.55(s,1H),7.47(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.37-7.21(m,4H),7.16(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),5.36(s,2H),5.33(s,2H),5.11(t,J=7.8Hz,1H),4.28(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.81(d,J=12.2Hz,1H),3.70-3.45(m,2H),2.70-2.59(m,1H),2.44(dd,J=13.2,7.9Hz,1H),2.40-2.20(m,2H),2.17(s,3H),1.88(s,3H),1.53(s,3H)。

[3429] 实施例300:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-

4”-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3430]

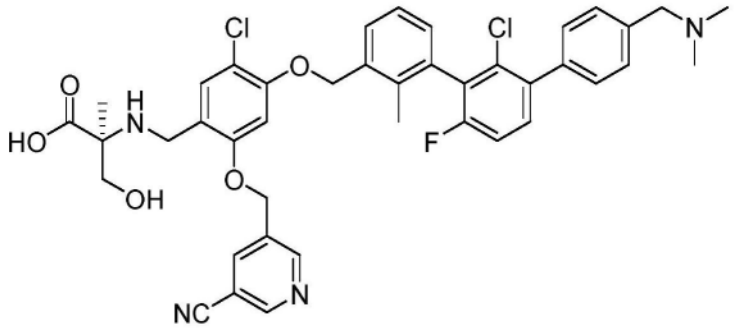


[3431] 步骤1:将1-溴代-4-(2-溴代乙基)苯(300mg,1.13mmol),碳酸钾(471.24mg,3.41mmol)和吡咯烷(0.09ml,1.14mmol)在乙腈(6mL)中的反应混合物于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物过滤。浓缩滤液,残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到1-(4-溴代苯乙基)吡咯烷。

[3432] 步骤2:将5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3’-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(100mg,0.16mmol),1-(4-溴代苯乙基)吡咯烷(101.28mg,0.4mmol),四(三苯基膦)钯(0)(18.98mg,0.02mmol)和碳酸钾(68.09mg,0.49mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.4mL)中的反应混合物在90℃下搅拌2h。冷却后,将反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。残余物通过硅胶柱纯化,得到5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-4”-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。$[M+H]^+$656.9

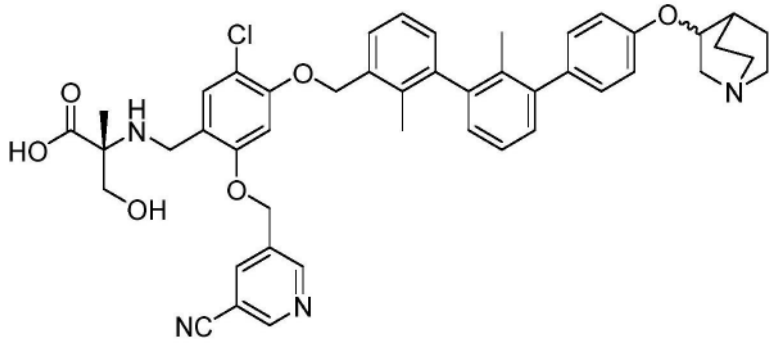
[3433] 步骤-3:按照一般还原胺化方法G,将5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-4”-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈转化为(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2’-二甲基-4”-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。[M+1]=759.9。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=14.7,2.0Hz,2H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.50(s,1H),7.46(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.42-7.23(m,6H),7.16(ddd,J=16.5,7.7,1.5Hz,2H),7.13-7.01(m,2H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.23(s,3H),3.54-3.45(m,2H),3.24-3.06(m,5H),2.97(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.51(d,J=6.3Hz,2H),2.18(s,2H),2.14(s,3H),2.04(s,2H),1.87(s,3H)。

[3434] 实施例301:(2S)-2-((5-氯代-4-((2’-氯代-4”-((二甲基氨基)甲基)-6’-氟代-2-甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。

[3435] 

[3436] 按照一般还原胺化方法D,使用5-((4-氯代-5-((2'-氯代-4"-((二甲基氨基)甲基)-6'-氟代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)并使用(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,合成(2S)-2-((5-氯代-4-((2'-氯代-4"-((二甲基氨基)甲基)-6'-氟代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.40(s,1H),7.59(s,4H),7.59-7.48(m,2H),7.46(dd,J=8.6,6.0Hz,1H),7.36-7.26(m,2H),7.19(d,J=7.6Hz,1H),7.04(s,1H),5.35(s,2H),5.33(s,2H),4.37(s,2H),4.27(s,2H),4.00(d,J=12.1Hz,1H),3.79(d,J=12.1Hz,1H),2.90(s,6H),2.19(s,3H),1.51(s,3H);LRMS:757.2。

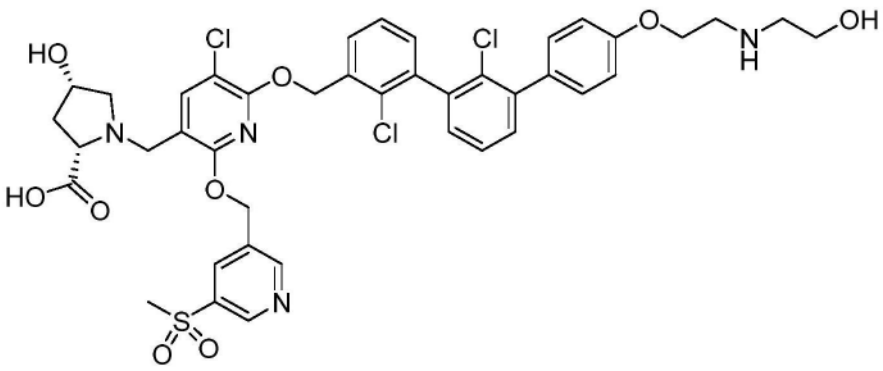
[3437] 实施例302:(2R)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-(奎宁环-3-基氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3438] 

[3439] 按照一般还原胺化方法D,使用5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(奎宁环-3-基氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)并使用(R)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,合成(2R)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-(奎宁环-3-基氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.42(s,1H),7.64(dd,J=12.7,7.5Hz,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.28(dd,J=13.2,7.9Hz,4H),7.18(d,J=6.8Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.09-6.98(m,3H),5.36(s,2H),5.32(s,2H),4.93(s,1H),4.28(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.89-3.72(m,2H),3.58-3.30(m,5H),2.55(s,1H),2.43-

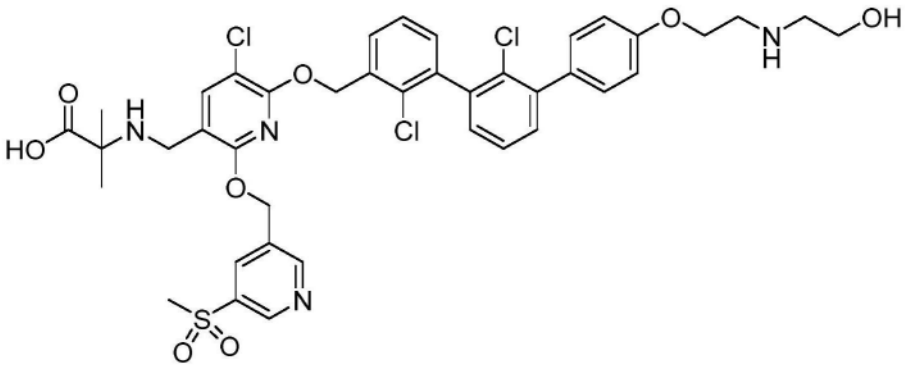
2.30(m,1H),2.22-2.06(m,1H),2.14(s,3H),2.01(d,J＝8.7Hz,1H),1.96-1.81(m,1H),1.88(s,3H),1.52(s,3H);LRMS:787.3。

[3440] 实施例303:(2S,4S)-1-((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸.

[3441] 

[3442] 按照一般还原胺化方法D,使用5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛2,2,2-三氟乙酸盐(1当量)和N,N-二异丙基乙胺(3当量)代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)并使用(2S,4S)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,合成(2S,4S)-1-((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.04(d,J＝2.3Hz,1H),8.96(d,J＝2.0Hz,1H),8.49(s,1H),7.98(s,1H),7.58(d,J＝7.6Hz,1H),7.46-7.34(m,5H),7.30(d,J＝7.6Hz,1H),7.26(d,J＝7.3Hz,1H),7.09(d,J＝8.3Hz,2H),5.75-5.49(m,4H),4.61-4.26(m,6H),3.90-3.84(m,2H),3.58-3.51(m,3H),3.40-3.27(m,1H),3.29-3.21(m,2H),3.17(d,J＝0.9Hz,3H),2.74-2.67(m,1H),2.23(d,J＝13.9Hz,1H);LRMS:871.2。

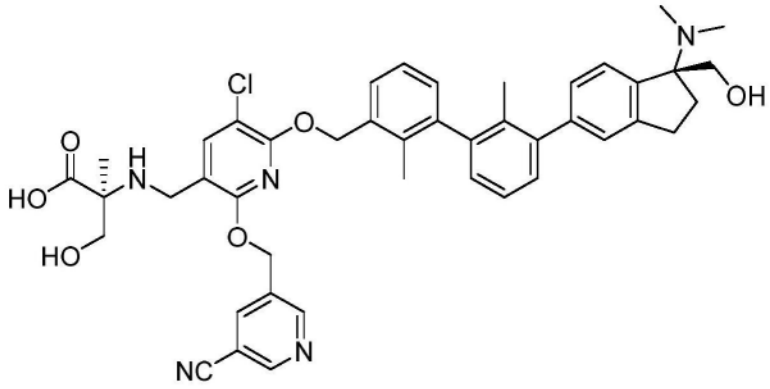
[3443] 实施例304:2-(((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基丙酸

[3444] 

[3445] 在室温下,通过注射器将N,N-二异丙基乙胺(155μL,0.888mmol)添加到2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-((2',2"-二氯代-3"-(((3-氯代-5-甲酰基-6-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙

基)氨基甲酸酯(100mg,0.111mmol)和2-氨基-2-甲基丙酸甲酯盐酸盐(102mg,0.666mmol)在二甲亚砜(2.5mL)中的经搅拌的混合物,并将所得混合物在加热器中加热至60℃。10分钟后,加入固体三乙酰氧基硼氢化钠(141mg,0.666mmol)。1小时后,将所得混合物冷却至室温。依次加入饱和碳酸钠水溶液(10mL),乙醚(40mL)和乙酸乙酯(20mL),有机层用水(3×60mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物用二氯甲烷(5.0mL)溶解,并将所得混合物在室温下搅拌。通过注射器加入三氟乙酸(2.0mL)。60分钟后,将所得混合物减压浓缩,并将残余物通过减压浓缩甲苯溶液(2×3mL)共沸干燥。将残余物用二甲亚砜溶解,并将所得混合物在室温下搅拌。通过注射器加入氢氧化钠水溶液(2.0M,370μL,0.64mmol)。15分钟后,通过注射器加入三氟乙酸(200μL),过滤所得混合物,并通过反相制备型HPLC(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)纯化,得到2-(((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-甲基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.04(d,J=2.2Hz,1H),8.96(d,J=2.0Hz,1H),8.46(s,1H),7.95(s,1H),7.54(d,J=7.2Hz,1H),7.47-7.35(m,5H),7.28(d,J=6.8Hz,1H),7.25(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),7.08(d,J=8.6Hz,2H),5.71(d,J=13.6Hz,1H),5.65-5.47(m,3H),4.40-4.31(m,2H),4.21(s,2H),3.90-3.82(m,2H),3.54(t,J=5.0Hz,2H),3.28-3.23(m,2H),3.16(s,3H),1.61(s,6H);LRMS:843.3。

[3446] 实施例305:(S)-2-(((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((3'-((R)-1-(二甲基氨基)-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

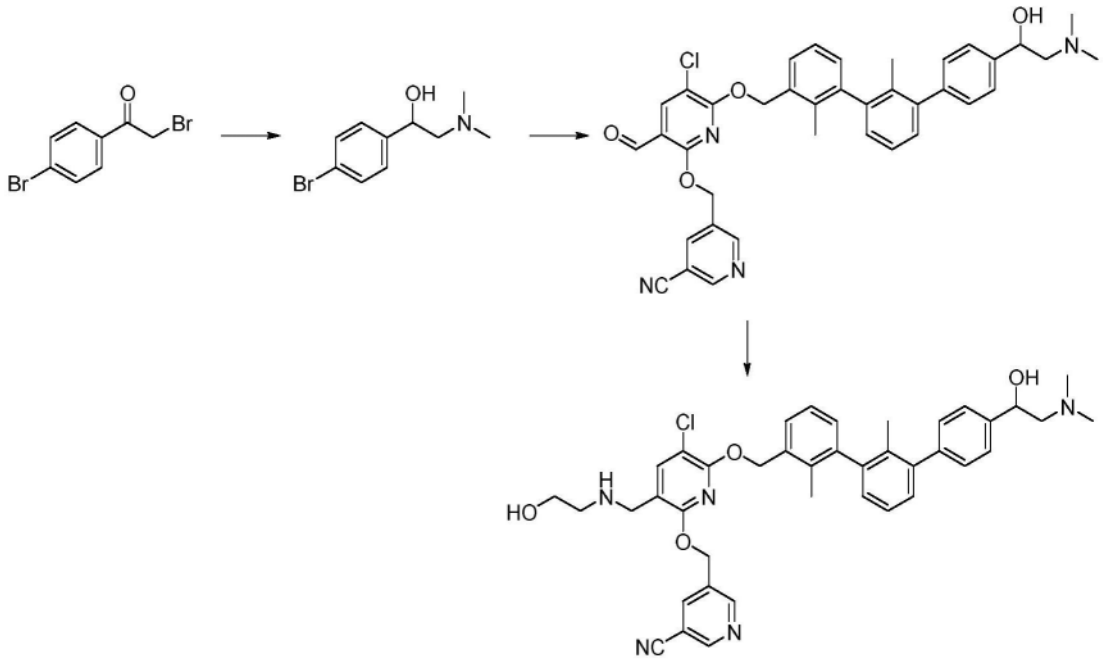
[3447] 


[3448] 使用5(R)-5-(((5-氯代-6-((3'-(1-(二甲基氨基)-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)并使用(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,以类似于方法D的方式合成(S)-2-(((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((3'-((R)-1-(二甲基氨基)-1-(羟基甲基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.42(s,1H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.55(s,1H),7.47(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.23(m,4H),7.21(d,J=7.4Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.28(s,2H),4.05(d,J=12.2Hz,1H),4.01(d,J=12.2Hz,1H),3.93(d,J=12.1Hz,1H),3.80(d,J=12.2Hz,1H),3.23-3.13(m,2H),2.92(s,3H),2.70-2.51(m,1H),2.65(s,3H),2.26-2.16(m,

1H),2.15(s,3H),1.89(s,3H),1.52(s,3H);LRMS:775.3。

[3449] 实施例306:5-(((5-氯代-6-((4"-(2-(二甲基氨基)-1-羟基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈

[3450]



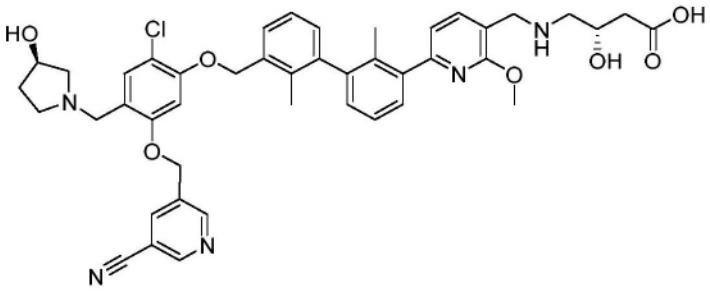
[3451] 步骤1.在室温下,将2-溴代-1-(4-溴代苯基)乙-1-酮(1.50g,5.40mmol)以固体形式加入到二甲胺溶液(2.0M的四氢呋喃溶液,8.10mL,16mmol),碳酸钠(572mg,5.40mmol)和水(2.0mL)的经搅拌混合物中。将所得混合物在加热器中加热至65℃。25分钟后,添加甲醇(10.0mL),将所得混合物冷却至0℃。5分钟后,在氮气氛下以固体形式加入硼氢化钠(613mg,16.2mmol),将所得混合物温热至室温。15分钟后,加入乙酸乙酯(70mL)。将有机层用盐水(40mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到1-(4-溴代苯基)-2-(二甲基氨基)乙-1-醇。

[3452] 步骤2.将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(25mg,0.041mmol),1-(4-溴代苯基)-2-(二甲基氨基)乙-1-醇(20mg,0.082mmol),饱和碳酸钠水溶液(2.0M,164μL,0.33mmol)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(2mg,0.002mmol)在1,4-二噁烷(1.5mL)中的经搅拌的混合物在加热器中加热至105℃。60分钟后,将所得混合物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%甲醇的二氯甲烷溶液),得到5-(((5-氯代-6-((4"-(2-(二甲基氨基)-1-羟基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-3-甲酰吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[3453] 步骤3.使用5-(((5-氯代-6-((4"-(2-(二甲基氨基)-1-羟基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-3-甲酰吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈代替6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)并使用乙醇胺代替(1R,2R)-2-氨基环戊烷-1-羧酸,以类似于方法D的方式,合成5-(((5-氯代-6-((4"-(2-(二甲基氨基)-1-羟基乙基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-

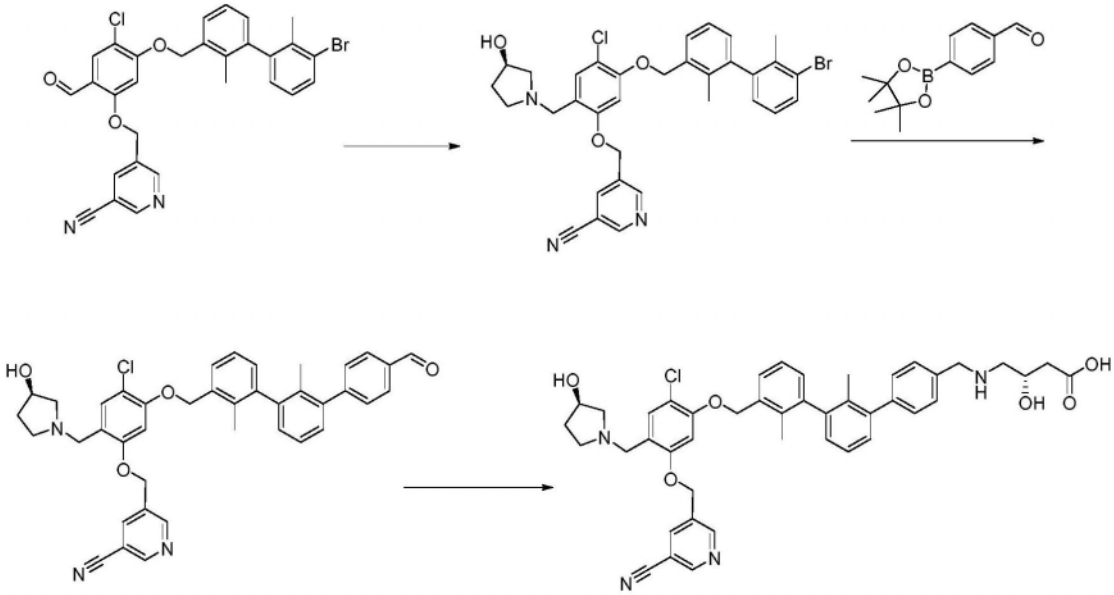
$d_4$)δ8.95(d,J＝2.1Hz,1H),8.93(d,J＝2.0Hz,1H),8.38(s,1H),7.53(d,J＝8.1Hz,2H),7.51(s,1H),7.46(d,J＝7.5Hz,1H),7.38(d,J＝8.1Hz,2H),7.33-7.23(m,2H),7.19(d,J＝7.5Hz,1H),7.15(d,J＝7.5Hz,1H),7.13-7.04(m,2H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),5.12(dd,J＝10.4,3.7Hz,1H),4.23(s,2H),3.81-3.75(m,2H),3.17-3.08(m,2H),3.03(s,3H),2.96(s,3H),2.14(s,3H),1.87(s,3H);LRMS:691.3。

[3454] 实施例307:(S)-4-(((6-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3455] 

[3456] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]＝792.084。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.04-8.81(m,2H),8.37(d,J＝8.4Hz,1H),7.86(d,J＝7.5Hz,1H),7.56(s,1H),7.51-7.02(m,8H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.50(d,J＝21.8Hz,2H),4.33(d,J＝19.1Hz,4H),3.69-3.40(m,2H),3.42-3.15(m,3H),3.15-2.98(m,1H),2.91(s,3H),2.57(d,J＝6.3Hz,2H),2.42-2.00(m,2H),2.14(s,3H),2.04(s,3H)。

[3457] 实施例308:(S)-4-(((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3458] 

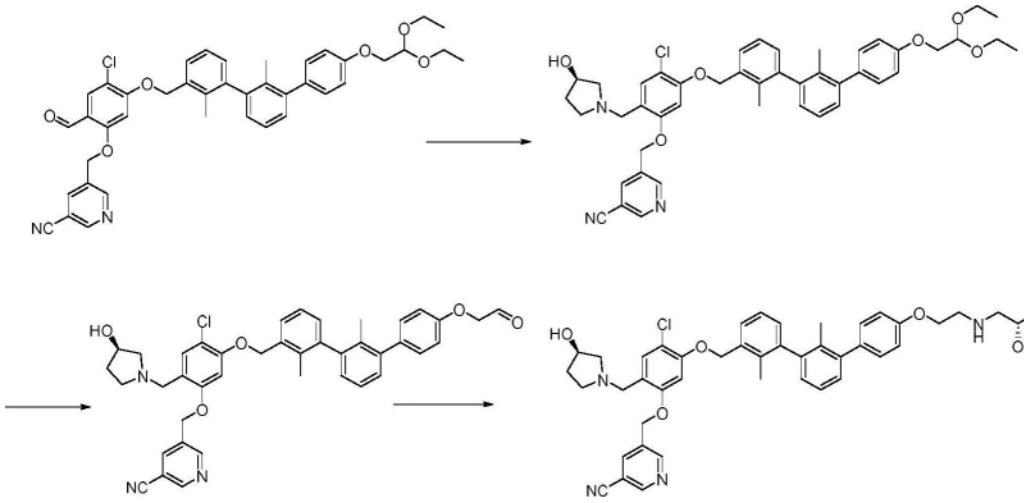
[3459] 将5-((5-((3'-溴代-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(500mg,0.89mmol)溶解于DMF(8ml)和乙醇(1.6ml),加入(R)-吡咯烷-3-醇(388mg,4.45mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟;加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.13g,5.34mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。发生彻底完全转化。加入乙酸乙酯和水淬灭反

应。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后在真空下浓缩,得到粗品(R)-5-((5-((3'-溴代-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。将粗品(180mg,0.28mmol)和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛(106mg,0.46mmol)溶解于1,4-二噁烷(4ml)和水(0.8ml)中,加入$K_2CO_3$(78.6mg,0.57mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(65.7mg,0.057mmol)。将混合物用氩气吹扫,然后加热至82℃。搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释。有机层用盐水洗涤,真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,使用EtOAc/MeOH作为洗脱剂,得到(R)-5-((4-氯代-5-((4"-甲酰基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3460] 按照一般还原胺化方法G合成(S)-4-(((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=761.111。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.01-8.88(m,2H),8.37(s,1H),7.57(d,J=8.6Hz,3H),7.53-7.40(m,3H),7.38-7.00(m,6H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.50(d,J=21.8Hz,2H),4.42-4.18(m,4H),3.72-3.41(m,2H),3.38-3.22(m,2H),3.25(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.05(dd,J=12.7,9.9Hz,1H),2.38-2.05(m,2H),2.55(d,J=6.3Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3461] 实施例309:(S)-4-((2-((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸

[3462]

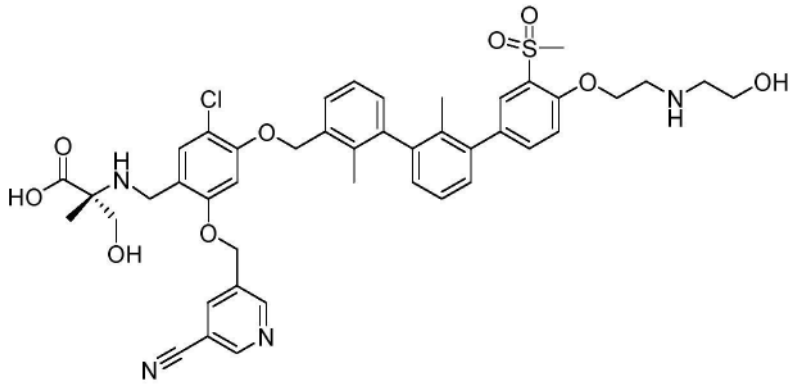


[3463] 将5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(200mg,0.29mmol)溶解于DMF(2ml)和乙醇(0.4ml),加入(R)-吡咯烷-3-醇(126mg,1.45mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟;加入三乙酰氧基硼氢化钠(429mg,2.03mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟。发生彻底完全转化。加入乙酸乙酯和水淬灭反应。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后在真空下浓缩,得到粗品(R)-5-((4-氯代-5-((4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。将粗品溶解于1,4-二噁烷(4ml),滴加盐酸(浓,0.4ml),将混合物在室温下搅拌2小时。向混合物加入乙酸乙酯和水。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后真空浓缩,得到粗品(R)-5-((4-氯代-5-

((2,2'-二甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

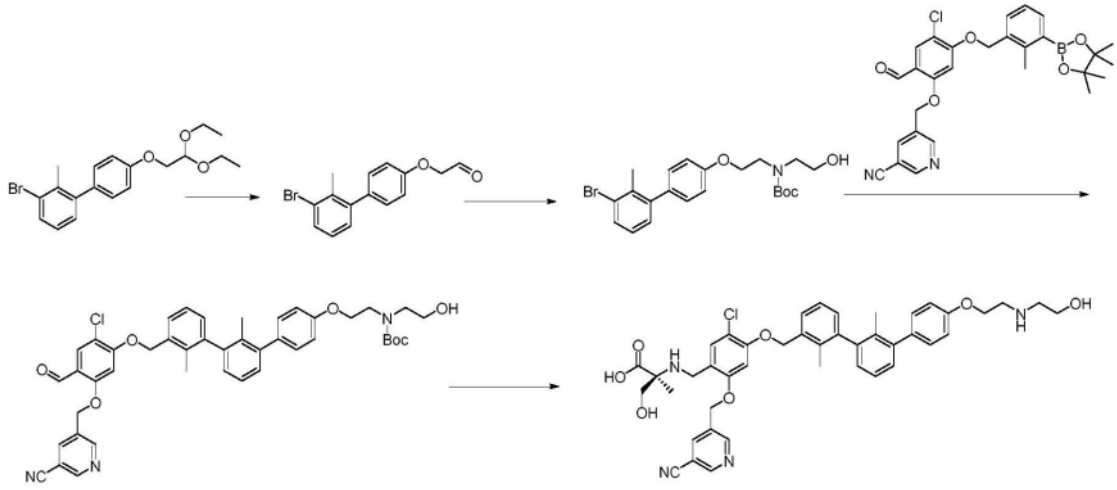
[3464] 按照一般还原胺化方法G合成(S)-4-((2-((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=791.105。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ 9.01-8.89(m,2H),8.37(s,1H),7.56(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.36-7.22(m,5H),7.23-7.00(m,5H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.50(d,J=22.2Hz,2H),4.35(t,J=5.0Hz,4H),3.54(t,J=5.1Hz,3H),3.35-3.20(m,3H),3.18-3.05(m,2H),2.58(d,J=6.3Hz,2H),2.35-1.82(m,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3465] 实施例310:(R)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-3"-(甲磺酰基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3466] 

[3467] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]=843.111。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(s,1H),8.91(s,1H),8.42(s,1H),7.87(d,J=2.2Hz,1H),7.74(dd,J=8.5,2.3Hz,1H),7.55(s,1H),7.53-7.11(m,7H),7.08(s,1H),5.36(s,2H),5.33(s,2H),4.66-4.52(m,2H),4.28(s,2H),4.01(d,J=12.2Hz,1H),3.93-3.72(m,3H),3.71-3.59(m,2H),3.33(s,3H),3.35-3.30(m,2H),2.15(s,3H),1.90(s,3H),1.52(s,3H)。

[3468] 实施例311:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3469] 

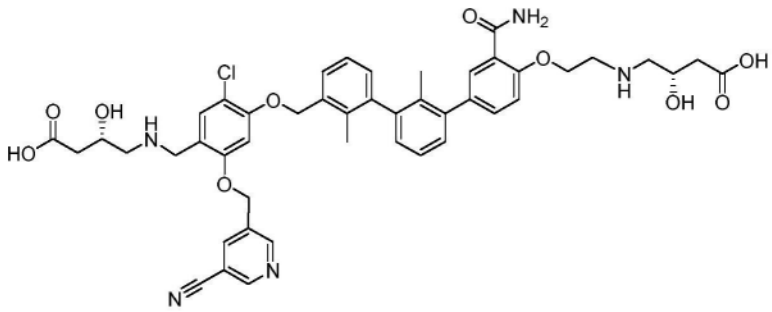
[3470] 将3-溴代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-1,1'-联苯(1.6g,4.22mmol)溶于1,4-二噁烷(4ml)中。滴加盐酸(浓,0.8ml),将混合物在室温下搅拌2小时。将乙酸乙酯和水加入到混合物中。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,然后真空浓缩,得到粗品2-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙醛。

[3471] 将2-氨基乙-1-醇(1.29g,21.1.3mmol)溶于乙醇(20ml),加入2-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙醛(上述粗产物,4.22mmol)的$CH_2Cl_2$(8ml)溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(5g,23.6mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,发生完全转化。加入乙酸乙酯和水以淬灭反应。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,并真空浓缩。然后将残余物粗品溶解在THF(15ml)中,加入二碳酸二叔丁酯(2g,9.19mmol),随后加入三甲胺(1.49g,14.7mmol)。将混合物在室温下搅拌。15分钟后,LCMS显示完全转化。将乙酸乙酯和水加入到混合物中。有机层在真空下浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到(2-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[3472] 将(2-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.45g,3.22mmol)和5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(2.04g,3.93mmol)悬浮于DMF(25.5ml)和$H_2O$(3.7ml)中,加入$K_2CO_3$(0.54g,3.91mmol)和[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷(0.26g,0.32mmol)的配合物。用氩气吹扫混合物,然后加热到83℃。搅拌1小时后,将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯和水稀释。有机层用盐水洗涤,真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化,使用己烷/EtOAc作为洗脱液,得到(2-((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯。

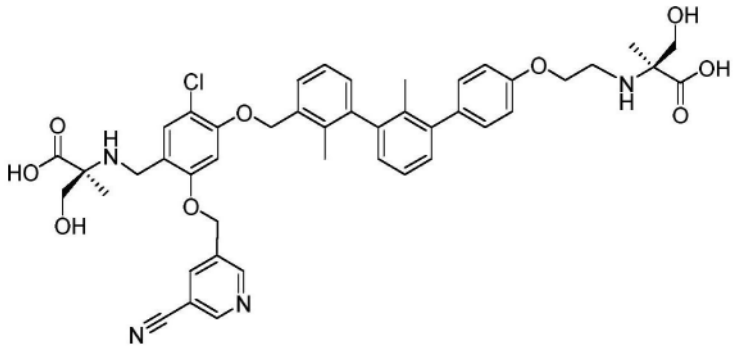
[3473] 按照一般还原胺化方法G(之后使用20%TFA的$CH_2Cl_2$溶液进行Boc-脱保护)合成标题化合物((S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸)。[M+1]=765.37。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.39-6.91(m,10H),5.36(s,2H),5.32(s,2H),4.39-4.28(m,2H),4.28(s,2H),4.00(d,J=12.1Hz,1H),3.92-3.81(m,2H),3.79(d,J=12.2Hz,1H),3.57-3.48(m,2H),3.29(s,2H),2.14(s,3H),1.87(s,3H),1.52(s,3H)。

[3474] 实施例312:(S)-4-((2-((3-氨甲酰基-3"-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸

[3475] 

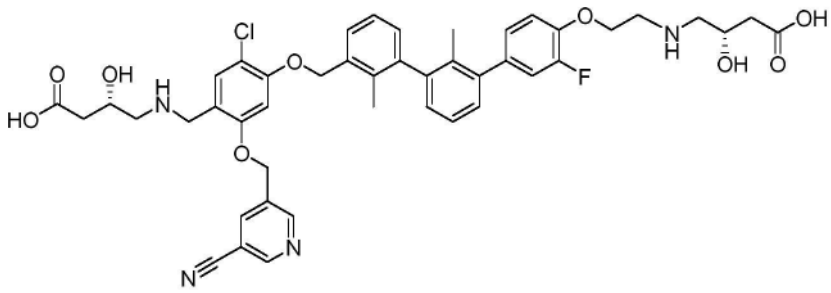
[3476] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]＝866.134。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝10.8,2.1Hz,2H),8.37(s,1H),7.62(d,J＝2.3Hz,1H),7.55-7.41(m,3H),7.37-6.94(m,7H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.53-4.44(m,2H),4.23(s,3H),3.54(d,J＝5.0Hz,2H),3.24-3.07(m,2H),2.97(dd,J＝12.8,9.8Hz,1H),2.65(s,2H),2.58(dd,J＝6.3,3.7Hz,2H),2.52(dd,J＝6.2,1.3Hz,2H),2.14(s,3H),1.90(s,3H)。

[3477] 实施例313:(S)-2-((4-((4”-(2-(((S)-2-羧基-1-羟基丙-2-基)氨基)乙氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3478] 

[3479] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]＝823.064。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.1Hz,1H),8.91(d,J＝2.0Hz,1H),8.42(s,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J＝7.6Hz,1H),7.36-6.97(m,9H),5.36(s,2H),5.32(s,2H),4.37(t,J＝5.1Hz,2H),4.28(s,2H),4.03(dd,J＝14.7,12.1Hz,2H),3.82(dd,J＝16.0,12.1Hz,2H),3.56(t,J＝5.2Hz,2H),2.15(s,3H),1.88(s,3H),1.60(s,3H),1.52(s,3H)。

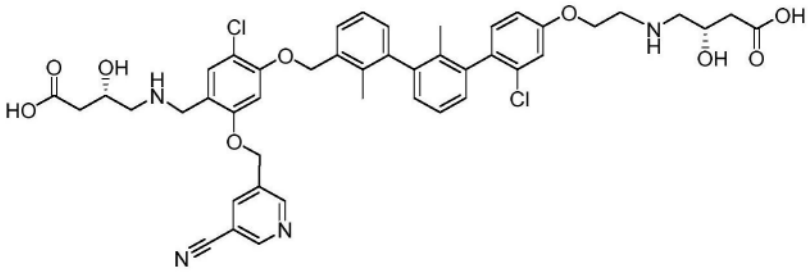
[3480] 实施例314:(S)-4-((4-((4”-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-3”-氟代-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟丁酸

[3481] 

[3482] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]＝841.176。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝11.9,2.0Hz,2H),8.37(t,J＝2.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.50-7.40(m,

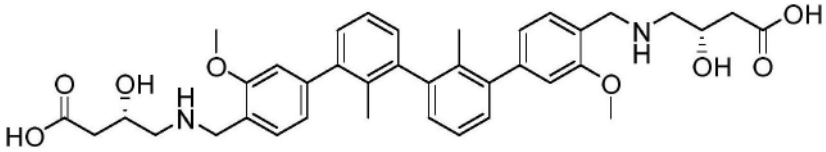
1H),7.35-7.00(m,9H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.50-4.36(m,2H),4.35(dt,J＝9.8,3.3Hz,1H),4.23(s,2H),3.60-3.52(m,2H),3.38(dd,J＝12.7,3.0Hz,1H),3.24-3.09(m,2H),2.97(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.65(s,1H),2.58(d,J＝6.3Hz,2H),2.51(dd,J＝6.3,1.0Hz,2H),2.13(s,3H),1.89(s,3H)。

[3483] 实施例315:(S)-4-((4-((4”-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2”-氯代-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3484] 

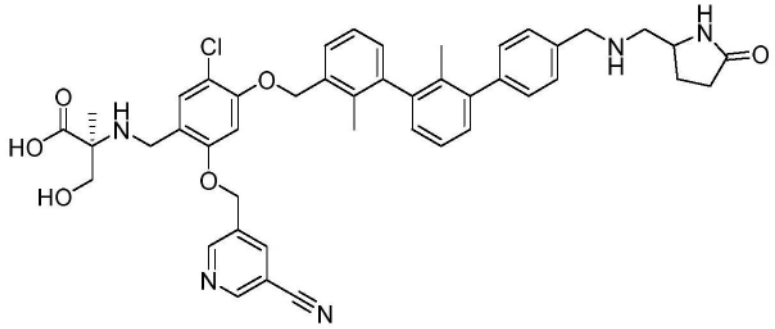
[3485] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。[M+1]＝857.047。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝11.0,2.0Hz,2H),8.37(s,1H),7.50(d,J＝1.3Hz,1H),7.46(d,J＝7.5Hz,1H),7.35-6.98(m,9H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.35(q,J＝6.1,5.5Hz,3H),4.23(s,3H),3.54(t,J＝5.1Hz,2H),3.41-3.32(m,1H),3.23-3.05(m,2H),2.97(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.58(d,J＝6.3Hz,2H),2.51(dd,J＝6.2,1.1Hz,2H),2.13(d,J＝4.2Hz,3H),1.74(d,J＝2.5Hz,3H)。

[3486] 实施例317:(3S,3’S)-4,4’-(((3,3”’-二甲氧基-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4,4”’-二基)双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟丁酸)

[3487] 

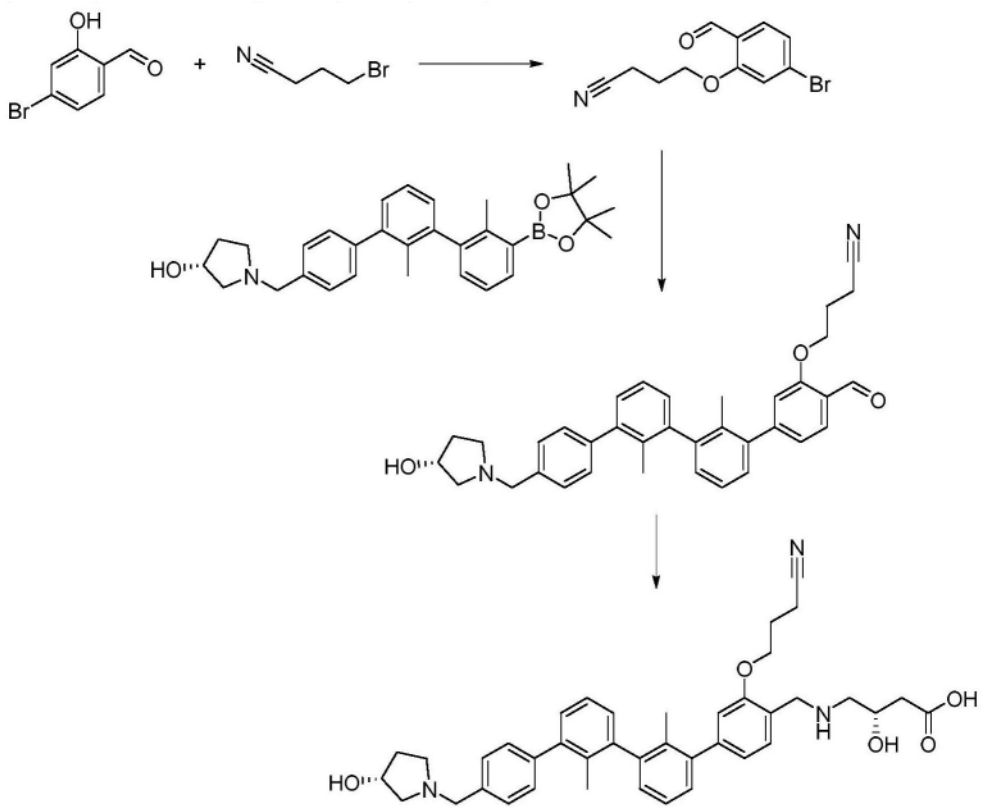
[3488] 按照一般还原胺化方法G,以类似于实施例322的方式合成标题化合物。[M+1]＝657.32。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.44(d,J＝7.7Hz,2H),7.32(t,J＝7.6Hz,2H),7.22(dd,J＝7.7,1.4Hz,2H),7.15(dd,J＝7.5,1.5Hz,2H),7.06(d,J＝1.4Hz,2H),7.00(dd,J＝7.6,1.5Hz,2H),4.36-4.24(m,6H),3.95(s,6H),3.24(dd,J＝12.7,3.1Hz,2H),3.03(dd,J＝12.8,9.8Hz,2H),2.56(d,J＝6.3Hz,4H),1.96(s,6H)。

[3489] 实施例323:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2’-二甲基-4”-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3490] 

[3491] 按照一般还原胺化方法H(用5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐代替(2S,4R)-4-羟基哌啶-2-羧酸)合成标题化合物。[M+1]＝788.98。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.1Hz,1H),8.91(d,J＝1.9Hz,1H),8.45-8.35(m,1H),7.58(d,J＝8.1Hz,2H),7.55(s,1H),7.47(d,J＝8.2Hz,3H),7.32(t,J＝7.6Hz,1H),7.27(t,J＝7.6Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.17-7.10(m,2H),7.08(s,1H),5.36(s,2H),5.32(s,2H),4.37-4.25(m,4H),4.06-3.97(m,2H),3.80(d,J＝12.1Hz,1H),3.27-3.20(m,2H),2.50-2.30(m,3H),2.14(s,3H),2.00-1.81(m,4H),1.52(s,3H)。

[3492] 实施例324:(S)-4-(((3-(3-氰基丙氧基)-4”’-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3493] 

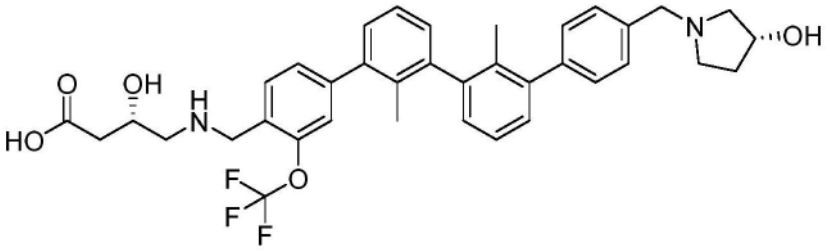
[3494] 将4-溴代-2-羟基苯甲醛(220mg,1.1mmol),4-溴代丁腈(148mg,1mmol)和$K_2CO_3$(276mg,2mmol)悬浮于DMF(4mL)。将混合物密封,并在70℃下加热12小时。将混合物用乙醚(50mL)稀释,用1M NaOH水溶液和盐水洗涤。将有机层用$Mg_2SO_4$干燥并浓缩,得到260mg(97%)的4-(5-溴代-2-甲酰基苯氧基)丁腈。

[3495] 将2,2’-(2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3,3’-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

氧杂环戊硼烷)(20mg,0.04mmol),4-(5-溴代-2-甲酰基苯氧基)丁腈(14mg,0.05mmol),Pd($PPh_3$)$_4$(5mg,0.004mmol)和$K_2CO_3$(20mg,0.14mmol)装入小瓶中并悬浮在二噁烷(1mL)和水(0.1mL)中。将混合物用氩气鼓泡2分钟,并用涂覆有特氟隆的帽密封。将混合物在90℃下搅拌4小时。冷却至室温后,将反应用乙酸乙酯和盐水稀释。分离有机层,用无水$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到粗产物(R)-4-((4-甲酰基-4”’-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-3-基)氧基)丁腈。

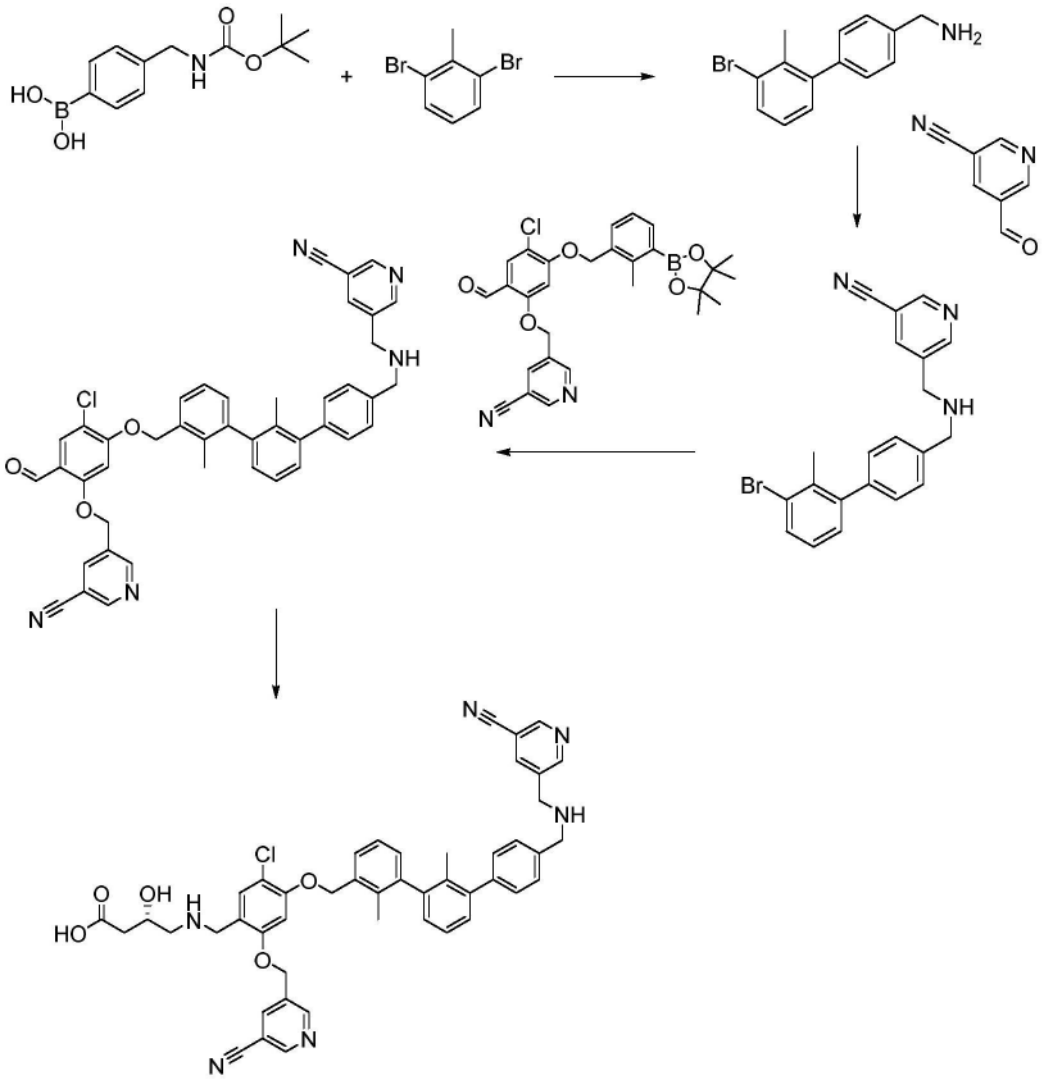
[3496] 按照一般还原胺化方法G,使用(R)-4-((4-甲酰基-4”’-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-3-基)氧基)丁腈作为粗起始材料合成标题化合物。[M+1]=648.38。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.64-7.55(m,2H),7.47(d,J=7.8Hz,3H),7.32(t,J=7.9Hz,2H),7.27-7.19(m,2H),7.15(dt,J=7.5,1.8Hz,2H),7.08(d,J=1.5Hz,1H),7.03(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),4.67-4.28(m,6H),4.25(t,J=5.7Hz,2H),3.82-3.41(m,2H),3.40-3.21(m,3H),3.08(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.71(t,J=6.8Hz,2H),2.57(d,J=6.3Hz,2H),2.50-1.98(m,4H),1.95(d,J=5.7Hz,6H)。

[3497] 实施例325:(S)-3-羟基-4-(((4”’-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2’,2”-二甲基-3-(三氟甲氧基)-[1,1’:3’,1”:3”,1”’-四联苯]-4-基)甲基)氨基)丁酸

[3498] 

[3499] 按照一般还原胺化方法G(在先前的Suzuki交叉偶联步骤中,使用4-溴代-2-(三氟甲氧基)苯甲醛代替4-(5-溴代-2-甲酰基苯氧基)丁腈)以类似于实施例324的方式合成标题化合物。[M+1]=649.40。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.53-7.45(m,3H),7.45-7.39(m,1H),7.39-7.29(m,2H),7.29-7.10(m,4H),4.70-4.17(m,6H),3.83-3.42(m,2H),3.33(m,3H),3.11(dd,J=12.7,9.9Hz,1H),2.57(d,J=6.3Hz,2H),2.51-1.99(m,2H),1.99-1.88(m,6H)。

[3500] 实施例326:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4”-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3501] 

[3502] 将(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(1g,4mmol),1,3-二溴代-2-甲苯(2g,8mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.32g,0.4mmol)和碳酸钾(1.6g,12mmol)悬浮于10mL二噁烷和1mL水。将混合物用氩气鼓泡5分钟,并在加热器中加热至90℃,保持4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc和盐水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[3503] 将((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(135mg,0.36mmol)溶解于5mL DCM。逐滴加入1mL的TFA并搅拌2h。将反应物用DCM稀释,并用饱和$NaHCO_3$小心淬灭。分离有机层,并用DCM萃取水层。合并的有机物经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩,得到粗品胺。向该胺中加入5-甲酰基烟腈(53mg,0.4mmol)和DCM(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1小时。一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(230.22mg,1.09mmol),并再搅拌3小时。反应用DCM稀释,并用$NaHCO_3$和盐水洗涤。有机层经$Na_2SO_4$干燥,浓缩并硅胶色谱法纯化(20%MeOH的DCM溶液),得到5-((((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)甲基)烟腈。

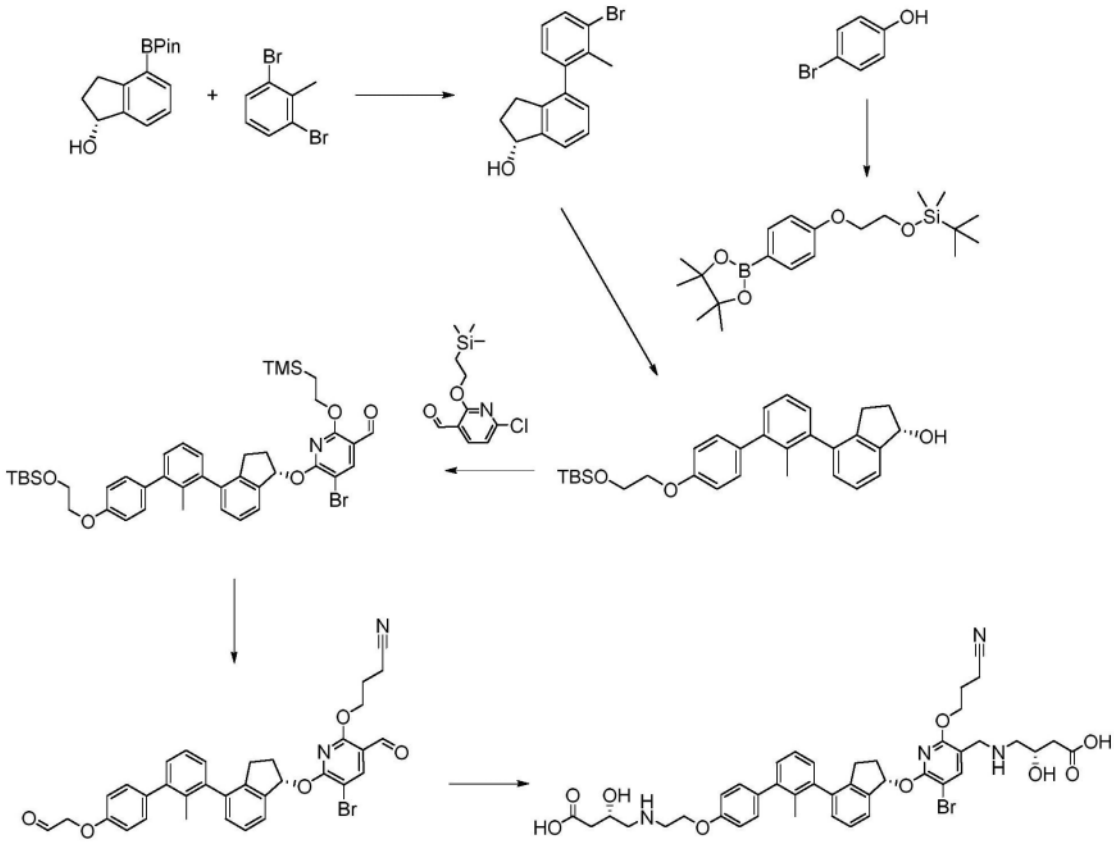
[3504] 将5-((((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)氨基)甲基)烟腈(40mg,0.1mmol),中间体13(40mg,0.08mmol),Pd(PPh3)4(9mg,0.008mmol)和$K_2CO_3$(32mg,0.23mmol)装入小瓶中并悬浮于二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中。将混合物用氩气鼓泡2分钟,

用涂覆有特氟隆的盖密封。将混合物在90℃下搅拌4小时。冷却至室温后,将反应用乙酸乙酯和盐水稀释。分离有机层,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到5-((4-氯代-5-((4”-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3505] 按照一般还原胺化方法G,使用5-((4-氯代-5-((4”-((((5-氰基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈作为粗起始材料合成标题化合物。[M+1]=807.73。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.00(d,J=1.9Hz,1H),8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.93(t,J=2.4Hz,2H),8.34(d,J=20.0Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.52-7.38(m,4H),7.37-7.09(m,5H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.45(s,2H),4.39(s,2H),4.30-4.17(m,3H),3.20(dd,J=12.8,3.0Hz,1H),3.01-2.92(m,1H),2.57-2.46(m,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3506] 实施例327:(S)-4-((2-((3’-((S)-1-((3-溴代-5-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-6-(3-氰基丙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2’-甲基-[1,1’-联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸

[3507]




[3508] 将(R)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(2g,7.7mmol),1,3-二溴代-2-甲苯(3.8g,15.4mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.44g,0.77mmol)和碳酸钾(2.1g,15.4mmol)悬浮于20mL二噁烷和2mL水中。将混合物用氩气鼓泡10分钟,并在加热器中加热至90℃,保持4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc和盐水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到(R)-4-(3-溴代-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[3509] 将4-溴代苯酚(2g,11.6mmol),$K_2CO_3$(3.2g,23.12mmol)和2-溴代乙-1-醇(4.3g,

34.7mmol)悬浮于DMF(15mL)中。将反应在110℃下加热16小时。将反应冷却,并用乙醚(200mL)稀释。醚层用水,1M NaOH水溶液和盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到粗品醇。向该粗品醇中加入TBSC1(5.2g,34mmol),并将其悬浮在DMF(15mL)中。分批加入咪唑(2.4g,34.7mmol),将混合物在室温下搅拌6小时。将反应用醚(200mL)稀释,用水(2x),盐水洗涤,经无水MgSO4干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到(2-(4-溴代苯氧基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷。

[3510] 将(2-(4-溴代苯氧基)乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.15g,6.5mmol),双(频哪醇合)二硼(2.0g,7.8mmol),KOAc(1.5g,15mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(0.41g,0.50mmol)悬浮于10mL二噁烷中,并将混合物用氩气鼓泡5分钟。将反应加热至90℃,保持3小时,然后将反应冷却至室温并用100mL EtOAc稀释。反应混合物通过硅藻土垫过滤,在减压下浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,得到叔丁基二甲基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙氧基)硅烷。

[3511] 将(R)-4-(3-溴代-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.5g,4.9mmol),叔丁基二甲基(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙氧基)硅烷(2.06g,5.4mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(0.20g,0.25mmol)和碳酸钾(2.1g,15mmol)悬浮于15mL二噁烷和1.5mL水中。将混合物用氩气鼓泡10分钟,并在加热器中加热至90℃,保持4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc和盐水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱法纯化(用EtOAc-Hex洗脱),得到(S)-4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[3512] 将在甲苯(20mL)中的(S)-4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.75g,3.7mmol),6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(1.9g,7.37mmol),碳酸铯(2.4g,7.37mmol),乙酸钯(II)(83mg,0.37mmol),2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(叔丁基Xphos)(235mg,0.55mmol)加热至85℃。3小时后,使所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法纯化(乙酸乙酯的己烷溶液),得到(S)-6-((4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

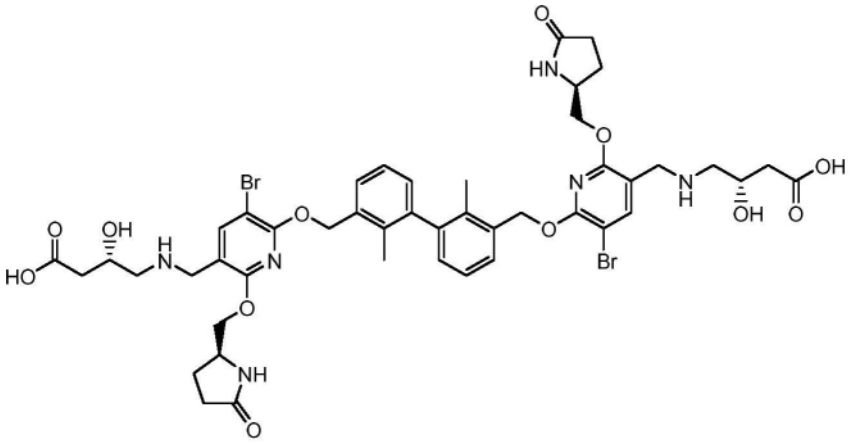
[3513] 将(S)-6-((4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛487mg,0.7mmol)和乙酸钠(126mg,2.1mmol)悬浮在12mL乙酸中,将所得悬浮液超声处理5分钟。将溴(0.043ml,0.84mmol)用乙酸(1mL)稀释,并将所得溶液滴加至所述醛中。40分钟后,将反应用二氯甲烷(50mL)和2M NaOH水溶液(100mL)稀释。搅拌10分钟后,分离有机层,将水层用二氯甲烷(75mL)萃取。将合并的有机层干燥,浓缩并通过柱色谱法纯化,得到(S)-5-溴代-6-((4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

[3514] 将(S)-5-溴代-6-((4-(4'-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(70mg,0.09mmol)和氟化铯(109mg,0.72mmol)悬浮于N,N-二甲基甲酰胺(1mL)。将悬浮液加热至60℃,保持1.5小时。通过LCMS观察到完全脱甲硅基化后,加入4-溴代丁腈(80.21mg,

0.54mmol),并将所得溶液在75℃下再搅拌3小时。将反应冷却,用乙酸乙酯(25mL)稀释。有机层用水,盐水洗涤,用无水$MgSO_4$干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗品醇。将粗品醇溶解于DCM(1mL)中,加入Dess-Martin periodinane(115mg,0.27mmol)。在室温下搅拌12小时后,将反应倒入15mL的1N氢氧化钠水溶液中,并用二氯甲烷萃取(3x)。合并的有机物用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产品(S)-4-((5-溴代-3-甲酰基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)丁腈。

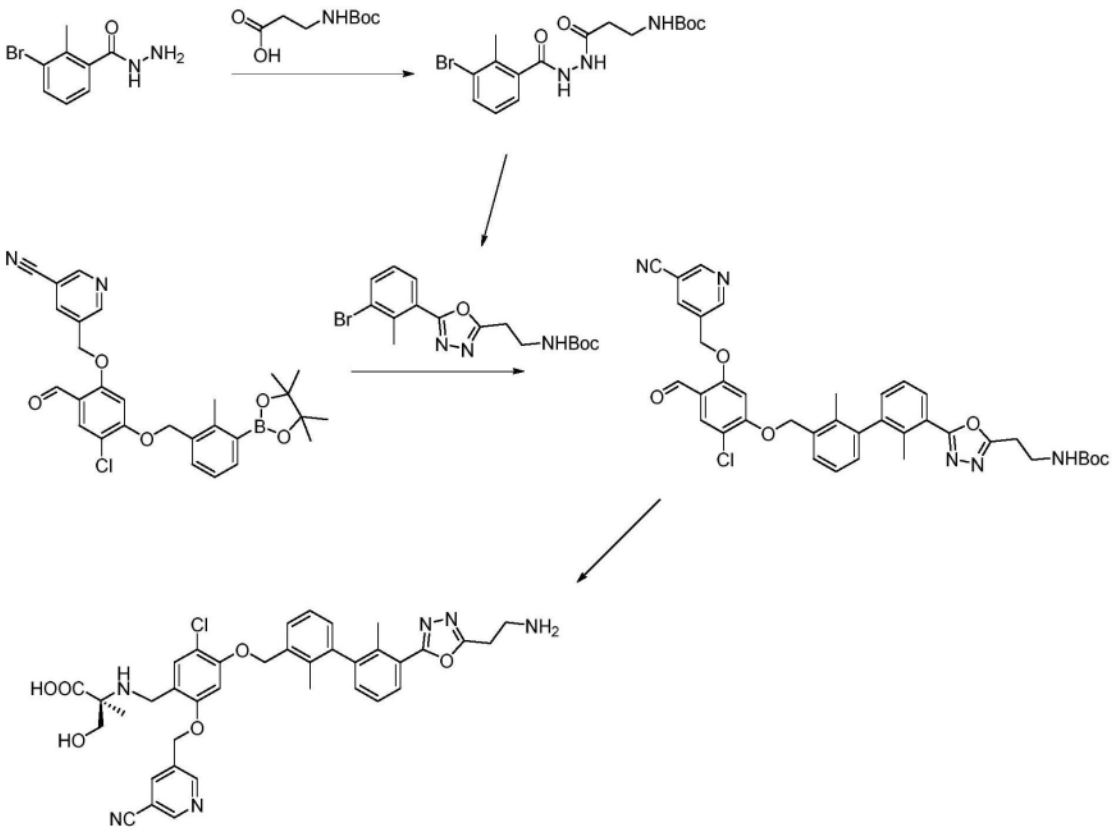
[3515] 按照一般还原胺化方法G,使用(S)-4-((5-溴代-3-甲酰基-6-((4-(2-甲基-4'-(2-氧代乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)丁腈作为粗起始材料合成标题化合物。[M+1]=831.295。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.99(s,1H),7.42(t,J=7.3Hz,1H),7.36-7.23(m,4H),7.21-7.16(m,2H),7.15-7.05(m,3H),6.60(t,J=5.7Hz,1H),4.61(t,J=5.9Hz,2H),4.42-4.26(m,4H),4.26-4.21(m,2H),3.54(t,J=5.2Hz,2H),3.35(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.29-3.25(m,1H),3.18-3.01(m,2H),3.00-2.62(m,5H),2.61-2.48(m,4H),2.33-2.05(m,3H),2.02-1.92(m,3H)。

[3516] 实施例328:(3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-(((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲氧基)吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3517] 

[3518] 按照还原胺化方法G,以类似于实施例121的方式(使用(S)-5-(羟基甲基)吡咯烷-2-酮代替5-(羟基甲基)间苯二甲腈),合成标题化合物。MS(m/z)522.23(M+2H)$^{2+}$。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.96(s,2H),7.50-7.41(m,2H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.02(m,2H),5.66-5.48(m,4H),4.71-4.58(m,2H),4.58-4.44(m,2H),4.38-4.26(m,2H),4.22-4.07(m,4H),3.53-3.34(m,4H),3.26-3.13(m,2H),3.07-2.86(m,4H),2.64-2.46(m,4H),2.45-2.27(m,2H),2.15-1.93(m,8H)。

[3519] 实施例329:(S)-2-((4-((3'-(5-(2-氨基乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3520] 

[3521] 将N,N-二异丙基乙胺(380μL,2.18mmol)添加到1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(830mg,2.18mmol),3-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(413mg,2.18mmol)和3-溴代-2-甲基苯甲酰肼(500mg,2.18mmol)在二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中。18小时后,反应完成。将反应用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用水(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到(3-(2-(3-溴代-2-甲基苯甲酰基)肼基-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯。

[3522] 将4-甲苯磺酰氯(539mg,2.83mmol)添加到(3-(2-(3-溴代-2-甲基苯甲酰基)肼基)-3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(755mg,1.89mmol)和三乙胺(789μL,5.66mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中。45分钟后,减压除去溶剂。将残余物溶于乙酸乙酯(70mL)中,并用饱和氯化铵(20mL),饱和碳酸氢钠(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到(2-(5-(3-溴代-2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

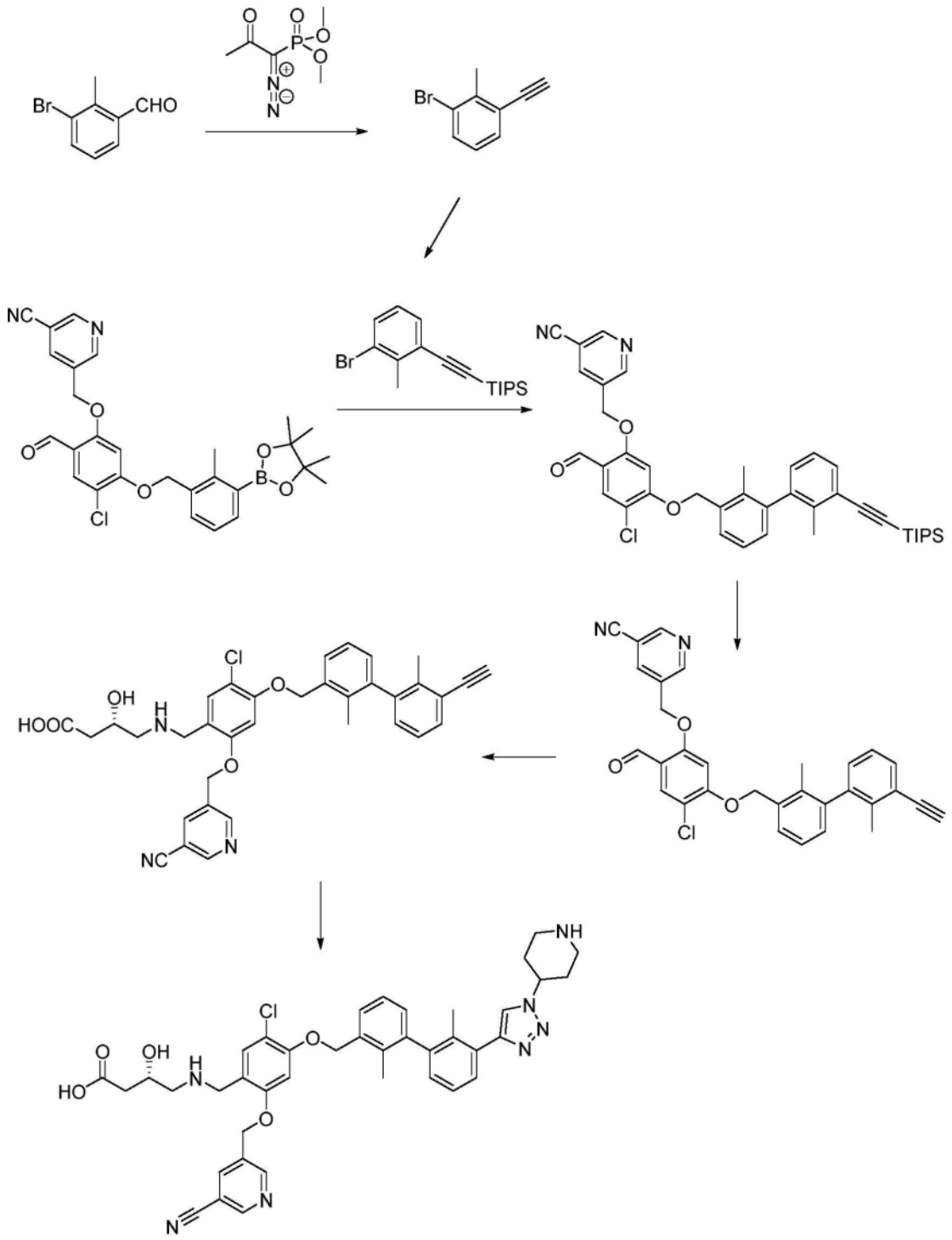
[3523] 将在水(1mL)和二甲基甲酰胺(10mL)中的5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(200mg,0.386mmol),(2-(5-(3-溴代-2-甲基苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(221mg,0.578mmol),四(三苯基膦)钯(0)(44.5mg,0.0386mmol),碳酸钾(107mg,0.771mmol)用氩气脱气2分钟。将以上物质合并。并在90℃下加热1小时。将反应用乙酸乙酯(20mL)稀释,并用水(3×10mL)和盐水(10mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷)。合并含有产物的级分,并减压

除去溶剂,得到(2-(5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[3524] 对(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸(86mg,0.76mmol),氢氧化钾(40.4mg,0.76mmol)在乙醇(3mL)中的混合物进行超声处理,直至大部分物质溶解。(2-(5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.144mmol)的溶液。5分钟后,乙酸(1滴)和三乙酰氧基硼氢化钠(153mg,0.76mmol)。45分钟后,减压除去溶剂。将残余物溶于二甲基甲酰胺(0.7mL),水(0.5ml),甲醇(0.5mL)和0.1mL三氟乙酸中,并过滤。对该溶液进行制备型HPLC(洗脱液:0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)。合并含有产物的级分并冻干。将残余物溶于二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(0.5mL)中。40分钟后,将反应物用乙腈(5mL)稀释并共蒸发直至剩余~1mL。将物料再用乙腈共蒸发两次。将残余物溶于甲醇(0.5mL)和水(0.5mL)中。对该溶液进行制备型HPLC(洗脱液:0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)。合并含有产物的级分并冻干,得到(S)-2-((4-((3'-(5-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)-1,3,4-噁二唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。[M+1]=697.14。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.43(d,J=2.1Hz,1H),7.93(dd,J=7.9,1.4Hz,1H),7.56(s,1H),7.52(d,J=7.6Hz,1H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.30(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.09(s,1H),5.38(s,2H),5.34(s,2H),4.28(s,2H),4.00(d,J=12.1Hz,1H),3.79(d,J=12.1Hz,1H),3.52(t,J=6.8Hz,2H),3.38(t,J=6.8Hz,2H),2.33(s,3H),2.11(s,3H),1.52(s,3H)。

[3525] 实施例330:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3526]




[3527] 将碳酸钾(4.44g,32.2mmol)加入至3-溴代-2-甲基苯甲醛(3.2g,16.1mmol)和(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(3.7g,19.3mol)在甲醇(30mL)中的溶液。1小时后,通过过滤除去固体。减压除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并在减压下除去溶剂,得到1-溴代-3-乙炔基-2-甲苯。

[3528] 在-78℃下,在两分钟内,将双(三甲基甲硅烷基)胺基锂的四氢呋喃(1M,19.9mL,19.9mmol)溶液添加到1-溴代-3-乙炔基-2-甲苯(2.59g,13.3mmol)的四氢呋喃(30mL中)溶液中。15分钟后,滴加三异丙基氯硅烷(3.1mL,14.6mmol)。10分钟后,将反应温热至0℃。再过20分钟后,反应完成。用饱和氯化铵(75mL)淬灭反应。用DCM(3×50mL)萃取水相。合并的

有机相用盐水(50mL)洗涤,并用硫酸钠干燥。减压除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到((3-溴代-2-甲基苯基)乙炔基)三异丙基硅烷。

[3529] 将在水(5mL)和二甲基甲酰胺(30mL)中的5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(3.0g,5.78mmol),((3-溴代-2-甲基苯基)乙炔基)三异丙基硅烷(2.64g,7.52mmol),四(三苯基膦)钯(0)(668mg,0.578mmol),碳酸钾(1.60g,11.6mmol)用氩气脱气2分钟。将以上物质合并,并在90℃下加热1小时。将反应用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用水(3×50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷)。合并含有产物的级分并减压除去溶剂,得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

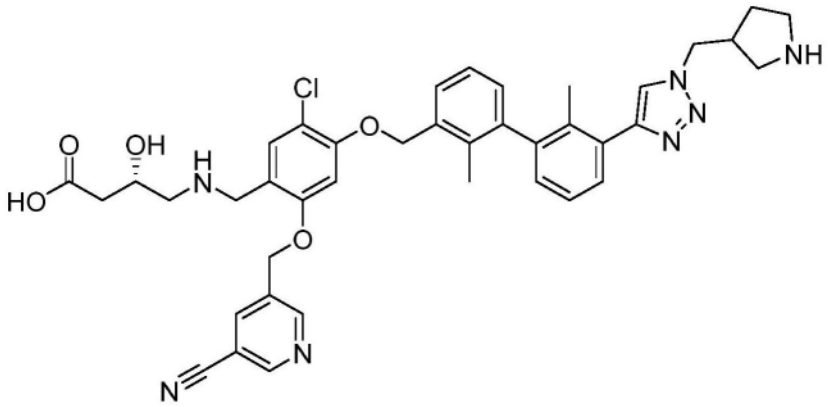
[3530] 在0℃下,将氟化四丁基铵(1M,4.7mL,4.69mmol)的四氢呋喃溶液加入至5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(2.83g,4.27mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液。10分钟后,将反应用乙酸乙酯(150ml)稀释,并用水(2×50mL)氯化锂(1M,2×50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到5-((4-氯代-5-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3531] 按照一般还原胺化方法G合成(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。

[3532] 将4-叠氮基哌啶-1-甲酸叔丁酯(14mg 0.0621mmol)加入至(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-乙炔基-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸(30mg,0.0414mmol),铜粉(26.3mg,0.00415mmol),饱和硫酸铜(II)(1.26M,32μL,0.00416mmol)在四氢呋喃(3mL)中的混合物。24小时后,减压除去溶剂。将残余物溶于二甲基甲酰胺(0.7mL),水(0.5ml),甲醇(0.5mL)和0.1mL三氟乙酸中,并过滤。对该溶液进行制备型HPLC(洗脱液:0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)。合并含有产物的级分并冻干。

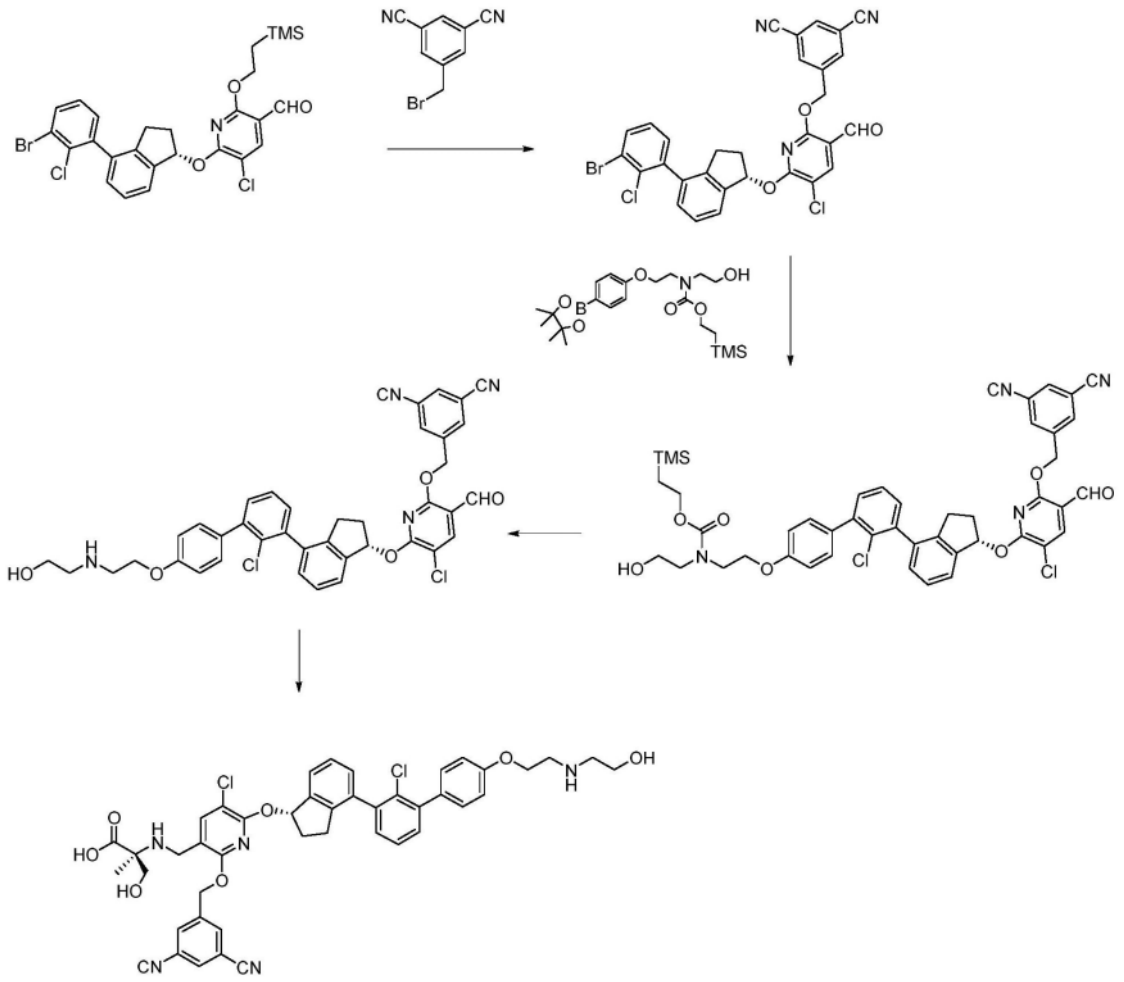
[3533] 将残余物溶于二氯甲烷(5mL)和三氟乙酸(0.5mL)中。40分钟后,将反应用乙腈(5mL)稀释,并共蒸发直至剩余~1 mL。将该物料再用乙腈共蒸发两次。将残余物溶于甲醇(0.5mL)和水(0.5mL)中。对该溶液进行制备型HPLC(洗脱液:0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)。合并含有产物的级分并冻干,得到(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(哌啶-4-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸双三氟乙酸盐。[M+1]=736.11。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.38(t,J=2.1Hz,1H),8.23(s,1H),7.60-7.54(m,1H),7.51(s,1H),7.50-7.46(m,1H),7.39-7.32(m,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.21-7.11(m,2H),7.09(s,1H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),5.00-4.89(m,1H),4.30-4.18(m,3H),3.64(t,J=4.1Hz,1H),3.60(t,J=4.1Hz,1H),3.28-3.16(m,1H),2.98(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.57-2.48(m,3H),2.48-2.35(m,2H),2.13(s,3H),2.08(s,3H)。

[3534] 实施例331:5-[[5-[[3-(3-溴代-2-甲基-苯基)-2-甲基-苯基]甲氧基]-4-氯代-2-甲酰基-苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈

[3535] 

[3536] 以类似于实施例330的方式,用3-(叠氮基甲基)吡咯烷代替4-叠氮基哌啶-1-甲酸叔丁酯,合成标题化合物。[M+1]＝736.1。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.10(s,1H),9.03(d,J＝2.0Hz,1H),9.02(d,J＝2.2Hz,1H),8.86(s,1H),8.56(s,2H),8.47(t,J＝2.1Hz,1H),8.45(d,J＝0.9Hz,1H),7.74-7.67(m,1H),7.57(s,1H),7.50(d,J＝7.5Hz,1H),7.37(t,J＝7.6Hz,1H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.19(s,1H),7.18-7.07(m,2H),5.54(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.85-4.66(m,2H),4.21-4.08(m,4H),4.03(s,1H),3.26(s,1H),3.19(m,1H),2.99(s,1H),2.85(d,J＝15.5Hz,1H),2.44-2.36(m,1H),2.14(m,1H),2.08(s,3H),2.06(s,3H),2.02-1.84(m,1H),1.74(dt,J＝12.9,8.6Hz,1H)。

[3537] 实施例332:(S)-2-(((5-氯代-6-(((S)-4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3538] 

[3539] 在玻璃小瓶中,将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(172.00mg,0.30mmol)溶解在5.00ml的DMF中。在室温下向该溶液中加入CsF(180.00mg,1.0mmol),并将混合物在60℃下搅拌。2小时后,LCMS显示形成所需产物。在同一反应烧瓶中,在室温下加入5-(溴代甲基)间苯二甲腈(140.00mg,0.63mmol)和$K_2CO_3$(160.00mg,1.0mmol)。然后将混合物在60℃在氩气下搅拌1小时。粗品用DCM稀释并用水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,并用0-20%DCM/EtOAc洗脱,得到(S)-5-(((6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)间苯二甲腈。

[3540] 在圆底烧瓶中,将2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-羟基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸酯(146.00mg,0.32mmol),(S)-5-(((6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)间苯二甲腈(200.00mg,0.32mmol),$PdCl_2$(dppf)(24.00mg,0.032mmol)和$K_2CO_3$(89.00mg,0.65mmol)溶解于10.00ml二噁烷和1.00ml水。将烧瓶抽真空并充满氩气。将混合物在85℃下搅拌过夜。粗品用EtOAc稀释,并通过硅藻土过滤。减压除去挥发物,将粗品干法装载至硅胶柱上,用0-30%EtOAc/己烷洗脱,得到2-(三甲基甲硅烷基)乙基(S)-(2-((2'-氯代-3'-(1-((3-氯代-6-((3,5-二氰基苄基)氧基)-5-甲酰基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯。

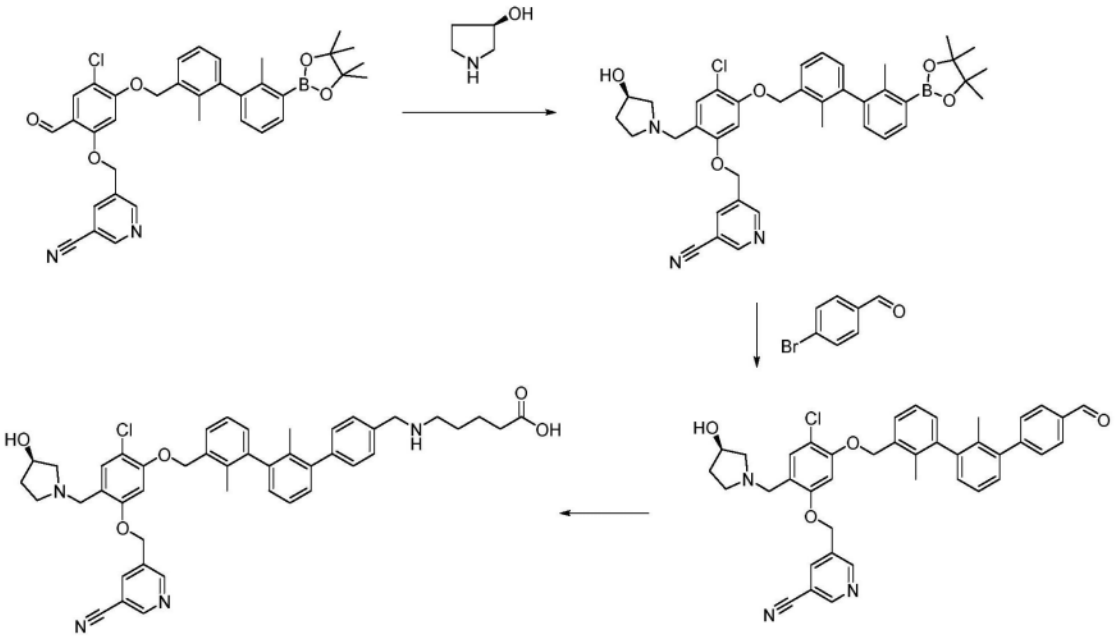
[3541] 在圆底烧瓶中,将2-(三甲基甲硅烷基)乙基(S)-(2-((2'-氯代-3'-(1-((3-氯代-

6-((3,5-二氰基苄基)氧基)-5-甲酰吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(268.00mg,0.31mmol)溶解于5.00ml DMF,在室温下加入CsF(188.00mg,1.0mmol)。将混合物在60℃下搅拌3小时。LCMS显示形成所需产物。粗品用EtOAc稀释并用水洗涤。有机层经硫酸镁干燥,并在减压下除去挥发物。减压除去挥发物,并将粗品干法装载至硅胶柱上,用30-100%EtOAc/Hex洗脱,得到(S)-5-(((5-氯代-6-((4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-3-甲酰剂吡啶-2-基)氧基)甲基)间苯二甲腈。

[3542] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-2-(((5-氯代-6-(((S)-4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。[M+1]=822.25。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.22(d,J=8.7Hz,2H),8.05(d,J=18.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.48-7.33(m,4H),7.20(d,J=6.0Hz,2H),7.10(d,J=8.5Hz,2H),6.48(s,2H),5.60(d,J=10.3Hz,3H),4.36(t,J=5.0Hz,2H),4.29(s,2H),4.02(d,J=12.1Hz,2H),3.88-3.77(m,3H),3.53(t,J=4.9Hz,2H),3.47(s,1H),3.28-3.20(m,2H),3.11(s,2H),1.54(s,3H)。

[3543] 实施例333:(R)-5-(((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氨基)戊酸

[3544]



[3545] 按照一般还原胺化方法D合成(R)-5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

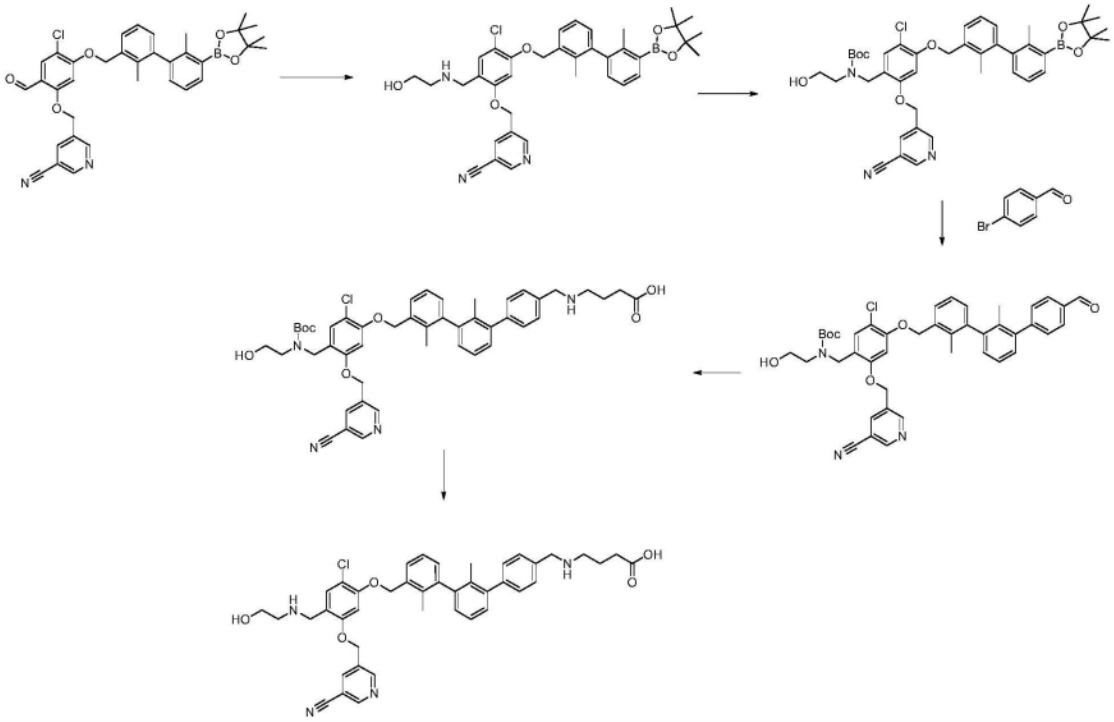
[3546] 在圆底烧瓶中,将(R)-5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈(560.00mg,0.87mmol),4-溴代苯甲醛(166.00mg,0.87mmol),$PdCl_2$dppf(80.00mg,0.13mmol)和$Cs_2CO_3$(565.00mg,2.0mmol)溶解于15.00ml二噁烷和1.50ml水。将烧瓶排空并充满氩气。混合物在85℃下搅拌过夜。粗品用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。减压

除去挥发物,将粗品干法装载到硅胶柱上,并用0-100%EtOAc/Hex洗脱,得到(R)-5-((4-氯代-5-((4”-甲酰基-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3547] 按照一般还原胺化方法D合成(R)-5-(((3”-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-基)甲基)氨基)戊酸。[M+1]=759.33。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.08-8.79(m,2H),8.37(d,J=7.6Hz,1H),7.60-7.52(m,3H),7.51-7.42(m,3H),7.29(dt,J=15.8,7.6Hz,2H),7.20(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.19-7.07(m,4H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.50(d,J=22.4Hz,2H),4.35(s,1H),4.25(s,2H),3.55(td,J=34.3,30.5,9.9Hz,2H),3.29(s,2H),3.15-3.04(m,2H),2.38(t,J=6.9Hz,2H),2.14(s,3H),2.05(d,J=35.0Hz,2H),1.88(s,3H),1.83-1.62(m,4H)。

[3548] 实施例334:4-(((3”-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-基)甲基)氨基)丁酸

[3549]



[3550] 按照一般还原胺化方法E合成5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3’-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3551] 在圆底烧瓶中,将Boc酸酐(1.0g,2.0mmol)和5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3’-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈(337.05mg,将2.0mmol)溶于10.00ml DCM中。在室温下向该溶液中加入一粒4-DMAP。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS显示部分转化为所需产物。在室温下再添加337.00mg Boc酸酐,并将混合物再搅拌30分钟。将甲醇加入到反应混合物中,并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载到硅胶柱上,并用50-100%EtOAc/Hex洗脱,得到(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2’-二甲基-3’-(4,4,5,5-四甲基-1,

3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯。

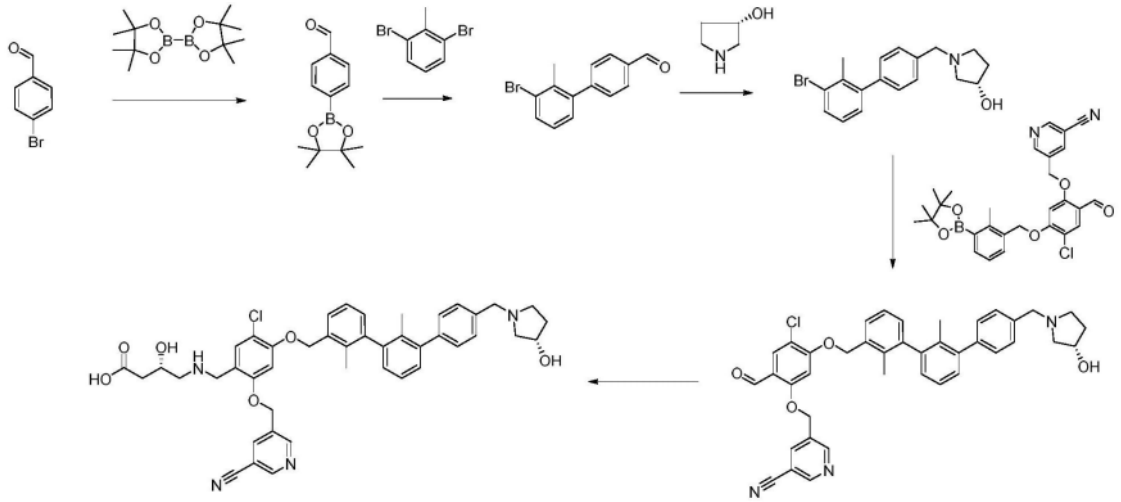
[3552] 在圆底烧瓶中,将(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(230.00mg,0.31mmol),4-溴代苯甲醛(56.50mg,0.31mmol),$PdCl_2$dppf(9.00mg,0.013mmol)和$Cs_2CO_3$(198.00mg,0.6mmol)溶解于10.00ml二噁烷和1.00ml水。将烧瓶排空并充满氩气。混合物在100℃下搅拌过夜。粗品用EtOAc稀释并通过硅藻土过滤。减压除去挥发物,将粗品干法装载到硅胶柱上,并用0-100%EtOAc/Hex洗脱,得到(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-甲酰基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[3553] 按照一般还原胺化方法D合成4-(((3"-((4-(((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氨基)丁酸。

[3554] 在圆底烧瓶中,将4-(((3"-((4-(((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氨基)丁酸溶解于5.00mL DCM,在室温下加入0.8mL TFA。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下除去挥发物,将粗品溶解于乙腈/水混合物,并装载至Gilson,通过反相色谱法纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)冻干后得到为双-TFA盐的最终化合物。[M+1]=719.30。$^1$HNMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(d,J=13.9Hz,2H),8.38(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.39(m,6H),7.40-7.10(m,5H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.25(d,J=13.0Hz,4H),3.83-3.70(m,2H),3.20-3.07(m,4H),2.48(t,J=7.0Hz,2H),2.14(s,3H),2.04-1.98(m,2H),1.87(s,3H)。

[3555] 实施例335:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3556]



[3557] 在圆底烧瓶中,将4-溴代苯甲醛(2.0g,11.00mmol),$B_2Pin_2$(3.00g,12.00mmol),$PdCl_2$(dppf)(328.00mg,0.5mmol)和KOAc(3.2g,32.00mmol)溶解于100.00ml二噁烷。将烧瓶加盖,然后抽真空并充入氩气。将混合物在氩气下于100℃搅拌整个周末。将粗品通过硅

藻土过滤并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用0-30%EtOAc/Hex洗脱,得到4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛。

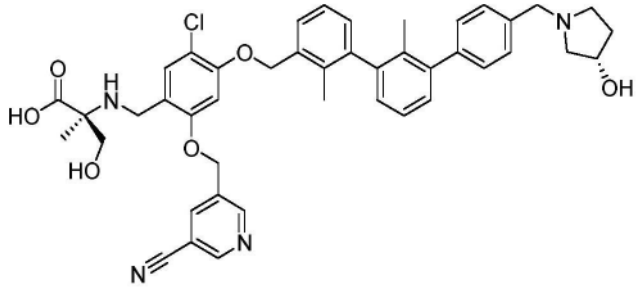
[3558] 在圆底烧瓶中,将4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛(2.5g,11.00mmol),2,6-二溴代甲苯(2.85g,11.00mmol),$PdCl_2$(dppf)(457.00mg,0.7mmol)和$Cs_2CO_3$(8.8g,27.00mmol)溶解于100.00ml二噁烷和10.00ml水。将烧瓶加盖,然后抽真空并充入氩气。将混合物在氩气下于100℃搅拌过夜。将粗品通过硅藻土过滤并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用0-30%EtOAc/Hex洗脱,得到3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-甲醛。

[3559] 按照一般还原胺化方法E合成(S)-1-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇。

[3560] 在圆底烧瓶中,将(S)-1-((3'-溴代-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)甲基)吡咯烷-3-醇(445.00mg,1.10mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(600.00mg,1.10mmol),$PdCl_2$(dppf)(24.00mg,0.05mmol)和$Cs_2CO_3$(942.00mg,3.00mmol)溶解于10.00ml二噁烷和1.00ml水。将烧瓶加盖,然后抽真空并充入氩气。将混合物在氩气下于100℃搅拌6小时。将粗品通过硅藻土过滤并在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用80-100%%EtOAc/Hex洗脱,得到(S)-5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((4"-((3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3561] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=761.31。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=11.1,2.1Hz,2H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.59(d,J=8.1Hz,2H),7.48(dd,J=14.2,7.0Hz,4H),7.37-7.09(m,5H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.76-4.30(m,4H),4.23(s,3H),3.76-3.30(m,2H),3.20(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.65(s,0H),2.51(dd,J=6.2,1.2Hz,2H),2.14(s,3H),1.89(s,3H)。

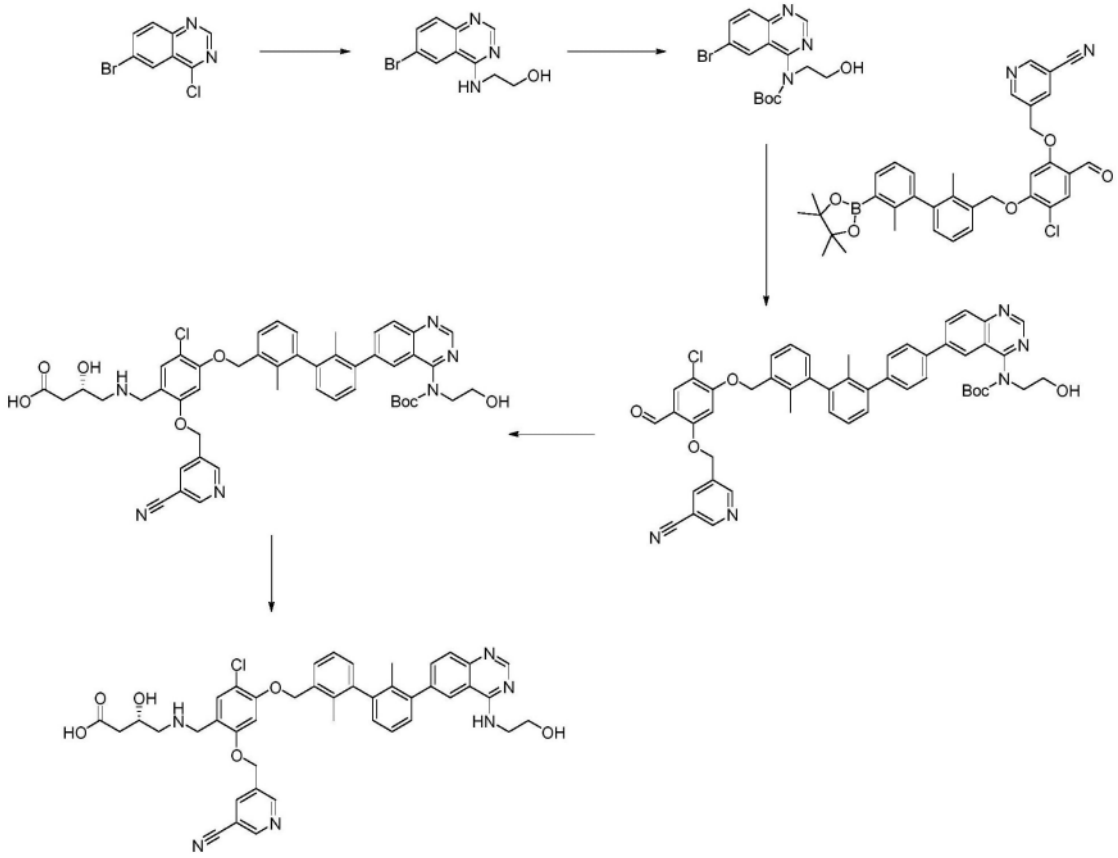
[3562] 实施例336:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3563] 


[3564] 按照实施例35合成标题化合物。[M+1]=761.31。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ9.07-8.93(m,1H),8.96-8.85(m,1H),8.42(t,J=2.0Hz,1H),7.63-7.56(m,2H),7.55(s,1H),7.49-7.45(m,3H),7.35-7.19(m,3H),7.13(ddd,J=11.3,7.6,1.4Hz,2H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.49(dd,J=45.7,26.2Hz,3H),4.28(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.81(d,J=12.1Hz,1H),3.77-3.42(m,2H),3.40-3.32(m,2H),2.65(s,2H),2.14(s,

3H),1.88(s,3H),1.53(s,3H)。

[3565] 实施例337:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(4-((2-羟基乙基)氨基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3566] 

[3567] 在室温下,在玻璃小瓶中将6-溴代-4-氯代喹唑啉(100mg,0.41mmol)溶于3.00ml乙醇胺中。将小瓶加盖,并将溶液在110℃下搅拌过夜。LCMS显示形成所需产物。粗品用EtOAc稀释并用水洗涤。有机层用硫酸镁干燥,并在减压下除去挥发物,得到2-((6-溴代喹唑啉-4-基)氨基)乙-1-醇,其无需进一步纯化即可用于下一步。

[3568] 在圆底烧瓶中,将2-((6-溴代喹唑啉-4-基)氨基)乙-1-醇(110.00mg,0.41mmol)溶解在5.00ml DCM中。在室温下向该溶液中加入Boc酸酐(223.8mg,1.0mmol)和三乙胺(166.00mg,2.0mmol)。将烧瓶加盖,将反应混合物在室温下搅拌1小时。LCMS显示转化为所需产物。减压除去挥发物,得到(6-溴代喹唑啉-4-基)(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯。

[3569] 在圆底烧瓶中,将(6-溴代喹唑啉-4-基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯(80.00mg,0.22mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(80.00mg,0.13mmol),$PdCl_2$(dppf)(5.00mg,0.008mmol)和$Cs_2CO_3$(96.00mg,0.29mmol)溶解于10.00ml二噁烷和1.00ml水。将烧瓶加盖,然后抽真空并充满氩气。将混合物在氩气下于100℃搅拌过夜。粗品通过硅藻土过滤,在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用80-100%EtOAc/Hex洗脱,得到((6-(3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)喹唑啉-4-基)(2-羟基乙基)氨基甲酸叔丁酯。

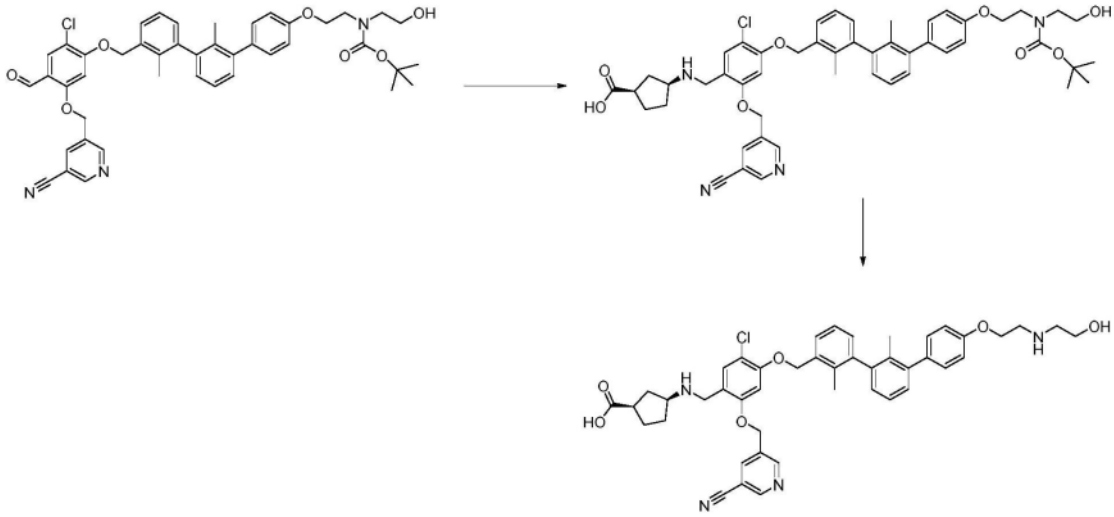
[3570] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-4-((4-((3'-(4-((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙

基)氨基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。

[3571] 在圆底烧瓶中,在室温下,将(S)-4-((4-((3'-(4-((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)喹唑啉-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸溶解于5.00mLDCM,将0.8ml TFA添加到所述溶液中。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下除去挥发物,将粗品溶解于乙腈/水混合物,并装载至Gilson,通过反相色谱法纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)冻干后得到为双-TFA盐的最终化合物。[M+1]=773.29。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ9.00-8.88(m,2H),8.77(s,1H),8.39(d,J=14.6Hz,2H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),7.83(d,J=8.6Hz,1H),7.49(d,J=14.0Hz,2H),7.41-7.14(m,5H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),4.29-4.15(m,3H),3.97(t,J=5.5Hz,2H),3.86(t,J=5.4Hz,2H),3.23-3.09(m,1H),3.03-2.91(m,1H),2.56-2.46(m,2H),2.16(s,3H),1.94(s,3H)。

[3572] 实施例338:(1R,3S)-3-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)环戊烷-1-羧酸

[3573]



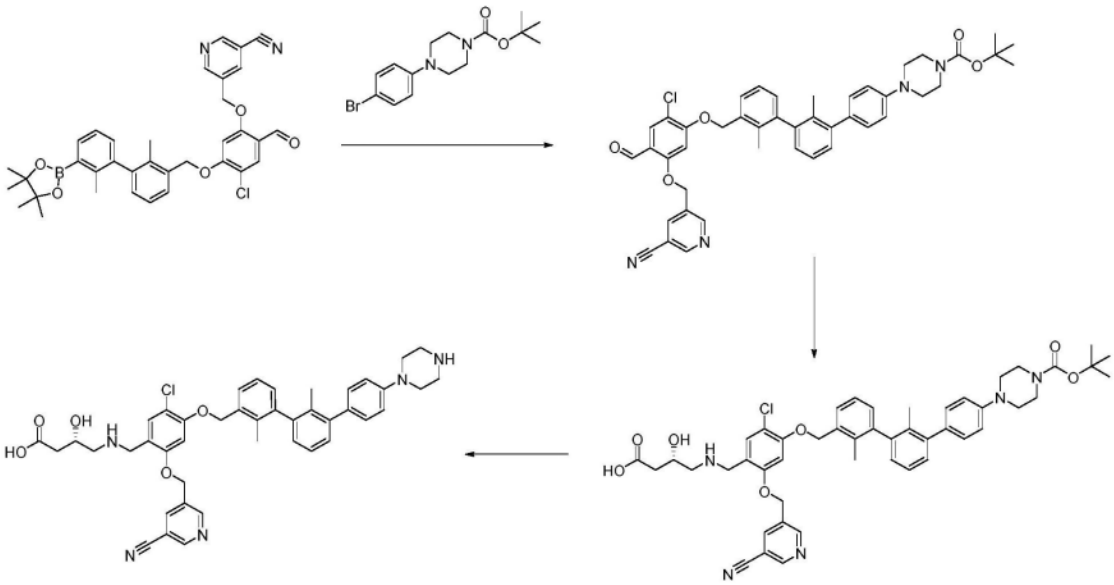
[3574] 按照一般还原胺化方法E合成(1R,3S)-3-((4-((4"-(2-((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)环戊烷-1-羧酸。

[3575] 在圆底烧瓶中,在室温下,将(1R,3S)-3-((4-((4"-(2-((叔丁氧基羰基)(2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)环戊烷-1-羧酸溶解于5.00mLDCM中,将0.8ml TFA加入到所述溶液。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下除去挥发物,将粗品溶解于乙腈/水混合物,并装载至Gilson,通过反相色谱法纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),冻干后得到为双-TFA盐的最终化合物。[M+1]=775.33。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.95(dd,J=12.8,2.0Hz,2H),8.37(t,J=2.0Hz,1H),7.50(s,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.21(m,4H),7.16(ddd,J=17.9,7.7,1.4Hz,2H),7.12-7.03(m,4H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.40-4.32(m,2H),4.19(s,2H),3.91-3.81(m,2H),3.68(p,J=7.2Hz,1H),3.53(t,J=5.0Hz,2H),3.28-3.19(m,2H),2.91(p,J=7.3Hz,1H),2.29(dt,J=14.8,7.7Hz,1H),2.14

(s,4H),2.02-1.84(m,6H),1.72(dq,J＝14.6,7.7Hz,1H)。

[3576] 实施例339:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-(哌嗪-1-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3577]

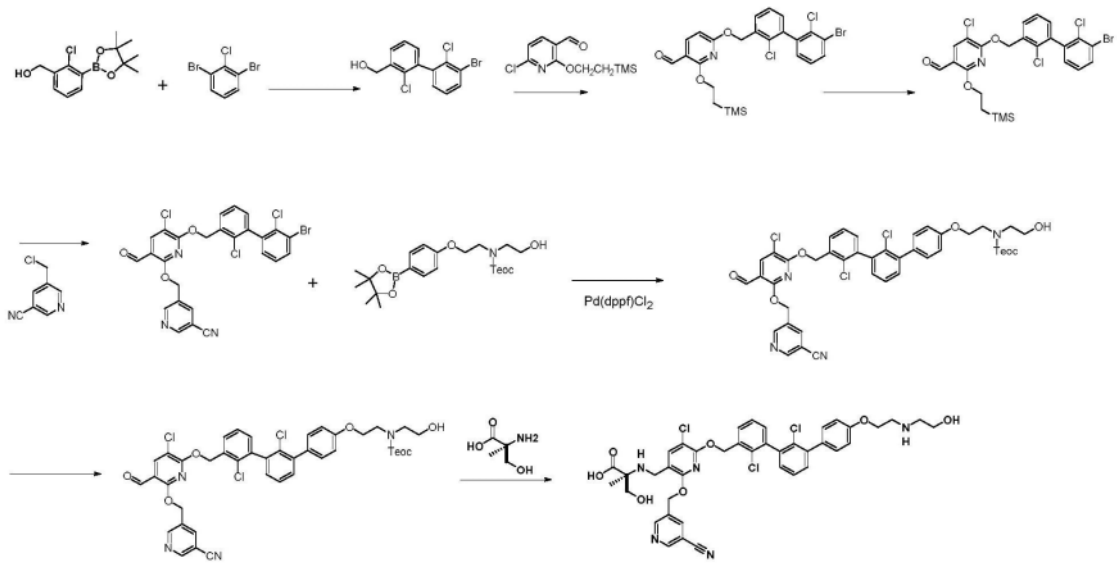


[3578] 在圆底烧瓶中,将4-(4-溴代苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(69.00mg,0.20mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(117.00mg,0.19mmol),$PdCl_2$(dppf)(5.00mg,0.008mmol)和$Cs_2CO_3$(125.00mg,0.38mmol)溶解于10.00ml二噁烷和1.00ml水。将烧瓶加盖,然后抽真空并充满氩气。将混合物在氩气下于100℃搅拌过夜。粗品通过硅藻土过滤,在减压下除去挥发物。将粗品干法装载至硅胶柱上,用50-100%EtOAc/Hex洗脱,得到4-(3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[3579] 按照一般还原胺化方法E合成(S)-4-((4-((4"-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。

[3580] 在圆底烧瓶中,在室温下,将(S)-4-((4-((4"-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸溶解于5.00ml DCM,将0.8ml TFA加入至所述溶液。将混合物在环境温度下搅拌30分钟。在减压下除去挥发物,将粗品溶解于乙腈/水混合物,并装载至Gilson,通过反相色谱法纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)冻干后得到为双-TFA盐的最终化合物。[M+1]＝746.31。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(dd,J＝12.2,2.0Hz,2H),8.38(t,J＝2.1Hz,1H),7.51(s,1H),7.45(d,J＝7.5Hz,1H),7.36-7.00(m,10H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.23(s,3H),3.50-3.37(m,8H),3.19(dd,J＝12.7,3.0Hz,1H),2.97(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.51(dd,J＝6.3,1.0Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3581] 实施例340:(S)-2-(((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3582] 


[3583] 步骤1:在氮气下,向(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)甲醇(2.5g,9.3mmol),1,3-二溴代-2-氯代苯(3.775g,14.0mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(760mg,0.93mmol)和碳酸钾(2.57g,18.62mmol)的混合物中,加入溶剂混合物(30mL二噁烷和7.5mL水),并加热至85℃,保持2小时。冷却至室温后,将反应浓缩并用$CH_2Cl_2$和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(用5%-40%EtOAc-Hex洗脱),得到(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇。

[3584] 步骤2:在0℃下,向(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲醇(2.90g,8.73mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加NaH(60%,420毫克)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。将6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(2.25g,8.73mmol)一次性加入到混合物中,并将混合物在室温下搅拌12小时。然后将混合物用$NH_4Cl$(45mL)水溶液处理,用$CH_2Cl_2$(3×50mL)萃取。有机相用水(3×50mL)洗涤,经$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-30%EtOAc/Hex),得到6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

[3585] 步骤3:在0℃下,向在乙腈(10mL)和氯仿(10mL)的混合物中的6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(2.35g,4.25mmol)加入CMBG(980mg,5mmol)。然后,在15分钟内逐滴加入4N HCl的二噁烷溶液(1.17mL)。将反应混合物加热至室温并搅拌30分钟。然后将混合物用$NaHCO_3$水溶液处理,用DCM(3X 30mL)萃取,用水(10mL)洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-15%EtOAc/Hex),得到6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。

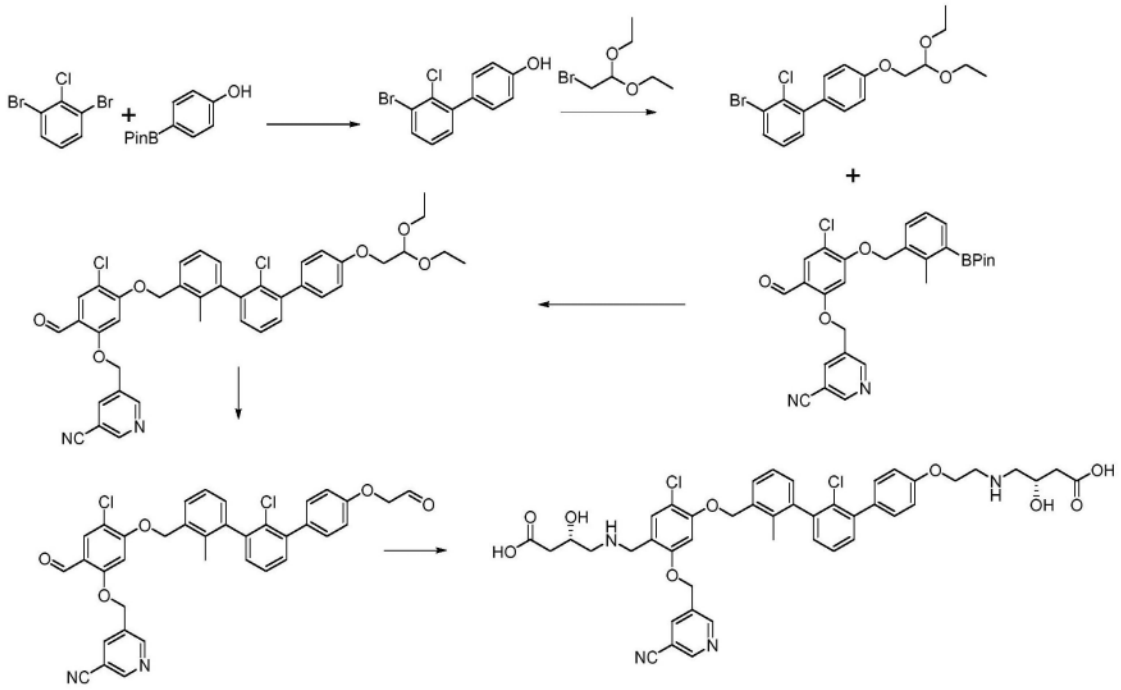
[3586] 步骤4:向6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(954mg,1.62mmol)的DMF(8mL)溶液加入CsF(986mg,6mmol)。将混合物加热至60℃,保持30分钟。加入5-(氯代甲基)烟腈(371mg,2mmol),并将混合物在60℃下再搅拌90分钟。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,并真空浓缩,用DCM萃取,用水洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(0-70%EtOAc/Hex),得到5-(((6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[3587] 步骤5:在氮气下,向5-(((6-((3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-3-甲酰吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(217mg,0.36mmol),2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-羟基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸酯(243mg,0.54mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(14mg,0.018mmol)和碳酸钠(152mg,1mmol)的混合物中加入溶剂混合物(2mL二噁烷和0.2mL水),并加热至90℃,保持12小时。将反应混合物冷却至室温,经硅藻土过滤并真空浓缩。加入$CH_2Cl_2$和水。用$CH_2Cl_2$萃取水层。将有机层干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化(使用0-70%EtOAc的己烷溶液),得到2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-((2',2"-二氯代-3"-(((3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲酰吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯。

[3588] 步骤6:向2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-((2',2"-二氯代-3"-(((3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5-甲酰吡啶-2-基)氧基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(300mg,0.35mmol)的DMF(8mL)溶液中加入CsF(215mg,1mmol)。将该混合物加热至60℃,保持90分钟。将反应混合物冷却至室温,用水处理,用DCM萃取。有机相用水洗涤,干燥($Na_2SO_4$)并浓缩。残余物直接用于下一步反应。

[3589] 步骤7:向(S)-2-氨基-3-羟基-2-甲基丙酸(115mg,0.96mmol)和5-(((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-3-甲酰基吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(85mg,0.12mmol)在DMSO(2.5mL)中的混合物中加入DIPEA(125mg,168μL,0.97mmol)。将混合物加热至60℃,保持15分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在60℃下搅拌60分钟。将混合物用乙腈和水稀释,过滤并通过Gilson制备型HPLC纯化(20分钟内,30-85%B),得到(S)-2-(((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ 8.91(s,1H),8.84(s,1H),8.29(s,1H),7.96(s,1H),7.57(m,1H),7.47-7.33(m,5H),7.32-7.16(m,2H),7.09(m,2H),5.73-5.38(m,4H),4.43(m,1H),4.36(m,2H),4.27(s,2H),4.04(m,1H),3.96-3.79(m,5H),3.61-3.34(m,4H),3.26(m,2H),1.56(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{40}H_{38}Cl_3N_5O_7$[M+H]$^+$计算值:806.2;实测值:808.0。

[3590] 实施例341:(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2'-氯代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3591] 

[3592] 步骤1:在氮气气氛下,向1,3-二溴代-2-氯代苯(1.47g,5.45mmol),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(800mg,3.64mmol),Pd(dppf)$Cl_2CH_2Cl_2$(297mg,0.36mmol)和碳酸钾(1.005g,7.27mmol)的混合物中加入溶剂混合物(12mL和3mL水)并加热至85℃,保持2小时。冷却至室温后,将反应用$CH_2Cl_2$和水稀释。分离有机层,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(用5%-40%EtOAc-Hex洗脱),得到3'-溴代-2'-氯代-[1,1'-联苯]-4-醇。

[3593] 步骤2:将粉末状碳酸钾(1250mg,9.05mmol)添加至3'-溴代-2'-氯代-[1,1'-联苯]-4-醇(1026mg,3.6mmol),溴乙醛二乙缩醛(1.13mL,7.24mmol)在无水DMF(10mL)中的经搅拌的溶液中。将所得混合物在95℃在氮气下搅拌过夜。将该混合物冷却至环境温度;然后将水和$CH_2Cl_2$添加到混合物中。分离有机层,经$Na_2SO_4$干燥,过滤并浓缩。将油状物在硅胶上色谱分离(梯度:5-20%EtOAc的己烷溶液),得到3-溴代-2-氯代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1,1'-联苯。

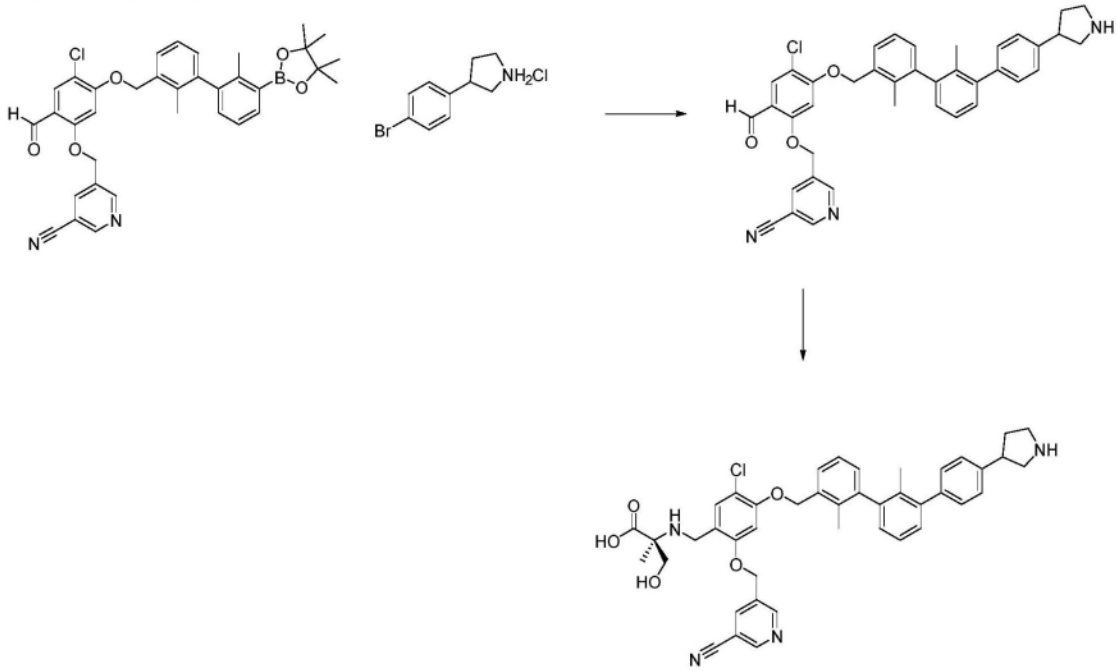
[3594] 步骤3:在$N_2$下,向3-溴代-2-氯代-4'-(2,2-二乙氧基乙氧基)-1,1'-联苯(285mg,0.71mmol),5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(370mg,0.71mmol),四(三苯基膦)钯(0)(103mg,0.089mmol)和碳酸氢钠(197mg,1.42mmol)的混合物加入溶剂混合物(8mL DMF和2mL水)并加热至85℃,保持1小时。将反应混合物真空浓缩,加入$CH_2Cl_2$和水。用$CH_2Cl_2$萃取水层。将有机层干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-70%EtOAc的己烷溶液洗脱,得到5-((4-氯代-5-((2'-氯代-4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3595] 步骤4:将5-((4-氯代-5-((2'-氯代-4"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(55mg,0.077mmol)溶解于1,4-二噁烷(2mL),将0.2mlHCl(浓,水溶液)添加至澄清溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。将饱和$NaHCO_3$溶液和EtOAc加入到混合物中。有机层在真空中浓缩。粗品用于下一步骤。

[3596] 步骤5:将KOH的细粉(34mg,0.61mmol),(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(73mg,0.61mmol)放入小的圆瓶烧瓶中,加入乙醇(3mL),用$N_2$冲洗,超声处理得到澄清溶液。向溶液中立即加入5-((4-氯代-5-((2'-氯代-2-甲基-4"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(49mg,0.061mmol)的DCM(3mL)溶液。将混合物在室温下搅拌30分钟。向其中立即添加$NaBH(OAc)_3$(130mg,0.61mmol),之后加入3滴AcOH。将反应混合物在室温下搅拌3小时。反应混合物用水(2-3mL)稀释,加入2N HCl溶液至~pH 4,浓缩至小体积,过滤,通过Gilson制备型HPLC纯化(20分钟内30-90%B),得到(S)-4-((4-((4"-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)-2'-氯代-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.93(m,2H),8.36(m,1H),7.53-7.45(m,2H),7.45-7.38(m,3H),7.36(m,1H),7.31-7.19(m,2H),7.16(m,1H),7.13-7.05(m,2H),7.04(s,1H),5.33(m,4H),4.35(m,3H),4.29-4.15(m,3H),3.61-3.49(m,2H),3.41-3.31(m,1H),3.24-3.07(m,2H),2.97(m,1H),2.58(d,2H),2.51(m,2H),2.18(s,3H)。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{44}H_{44}Cl_2N_4O_9$[M+H]$^+$计算值:843.3;实测值:843.2。

[3597] 实施例342:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-((R)-吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸和(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-((S)-吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3598]



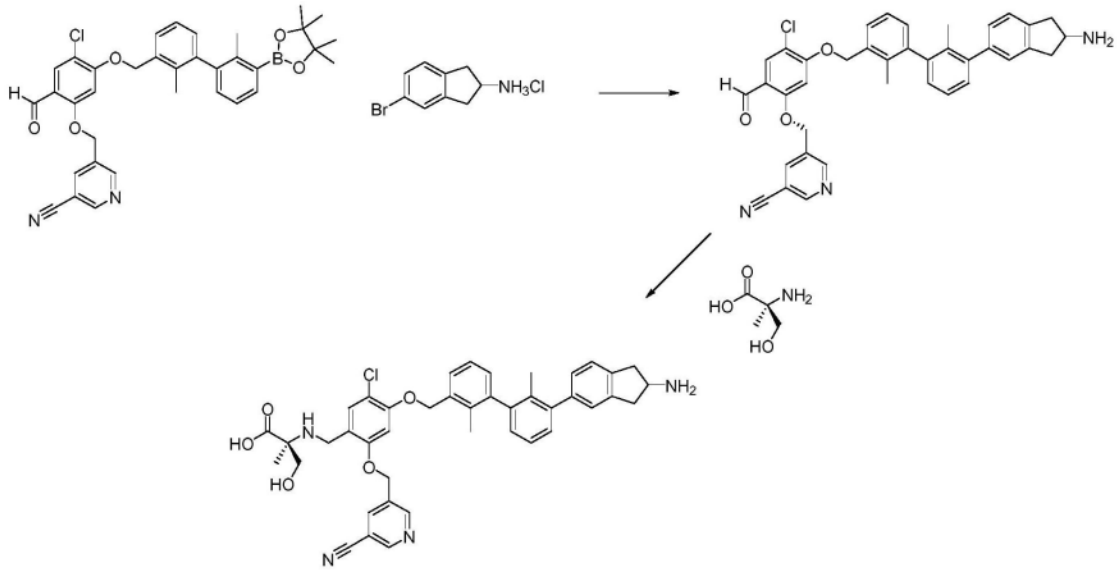
[3599] 将5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(60mg,0.099mmol),3-(4-溴代苯基)吡咯烷盐酸盐(32mg,0.12mmol),碳酸钾(41mg,0.30mmol)和四(三苯基膦)钯(11mg,0.010mmol)在反应容器中合并。注入二噁烷(2.0mL)和水(0.40mL),并将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时。通过tlc/LCMS分析指示硼酸酯起始材料的消耗和所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通

过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥($Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将所需产物5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(62mg,[M+1]=628.97)无需纯化进一步使用。

[3600] 使用一般还原胺化方法G处理5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(25mg,0.040mmol)的溶液。通过制备型RP-HPLC纯化(10-90%乙腈的水溶液,0.1%三氟乙酸),得到(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-((R)-吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸和(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-((S)-吡咯烷-3-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸,其为双-TFA盐的差向异构体混合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{43}H_{43}ClN_4O_5$:731.30;实测值:731.71。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ 8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.45-8.38(m,1H),7.55(s,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.44-7.38(m,2H),7.38-7.33(m,2H),7.33-7.24(m,3H),7.22-7.18(m,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.12-7.07(m,2H),5.36(s,2H),5.32(s,2H),4.27(s,2H),3.99(d,J=12.1Hz,1H),3.82-3.70(m,2H),3.67-3.51(m,2H),3.46-3.33(m,1H),3.25(t,J=11.0Hz,1H),3.04(s,1H),2.57-2.41(m,1H),2.23-2.15(m,1H),2.14(s,3H),1.87(s,3H),1.51(s,3H)。

[3601] 实施例343:(S)-2-((4-((3'-((R)-2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸和(S)-2-((4-((3'-((S)-2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

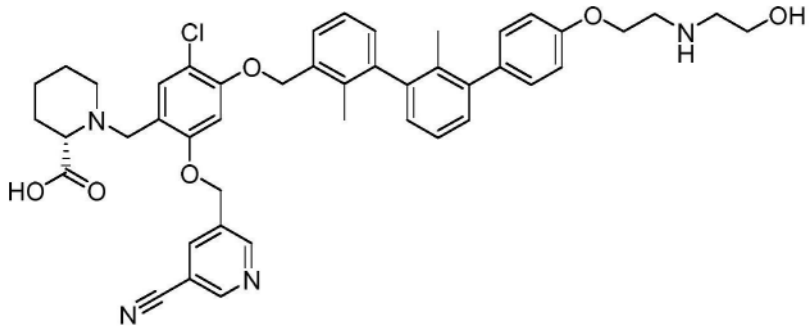
[3602]



[3603] 除了用5-溴代-2,3-二氢-1H-茚-2-胺盐酸盐代替3-(4-溴代苯基)吡咯烷盐酸盐并在还原胺化(通过方法G)之前通过$SiO_2$色谱法(0-10%MeOH/$CH_2Cl_2$)纯化中间体之外,通过与用于制备实施例342的路线相同的顺序制备(S)-2-((4-((3'-((R)-2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)

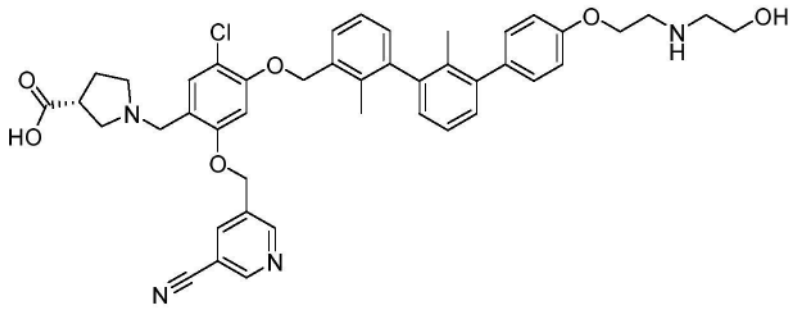
甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸和(S)-2-((4-((3'-((S)-2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸,其为双-TFA盐的差向异构体混合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{42}H_{41}ClN_4O_5$:717.28;实测值:717.78。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.06-8.96(m,2H),8.87(s,2H),8.48(t,J=2.1Hz,1H),8.03(m,2H),7.57(s,1H),7.50-7.44(m,1H),7.37-7.24(m,4H),7.16(dt,J=9.9,7.3Hz,4H),7.07(dd,J=7.4,1.4Hz,1H),5.76(s,1H),5.38-5.26(m,4H),4.23-3.98(m,3H),3.79(d,J=11.8Hz,1H),3.70(d,J=11.8Hz,1H),2.96(d,J=16.4Hz,2H),2.08(s,3H),1.84(s,3H),1.33(s,3H)。

[3604] 实施例344:(S)-1-(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)哌啶-2-羧酸

[3605] 

[3606] 按照一般还原胺化方法H(存在一处改动:DMF用作唯一的溶剂)合成标题化合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{45}H_{47}ClN_4O_6$:775.33;实测值:775.90。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.38(q,J=1.8Hz,1H),7.57(s,1H),7.46(dd,J=7.8,1.9Hz,1H),7.32-7.24(m,4H),7.21-7.12(m,2H),7.11-7.05(m,4H),5.35(s,2H),5.32(s,2H),4.51-4.40(m,1H),4.35(dd,J=6.8,3.3Hz,3H),3.98-3.76(m,3H),3.53(t,J=5.0Hz,2H),3.39(s,1H),3.28-3.21(m,2H),3.08-2.88(m,1H),2.35-2.17(m,1H),2.13(s,3H),1.90-1.49(m,9H)。

[3607] 实施例345:(R)-1-(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)吡咯烷-3-羧酸

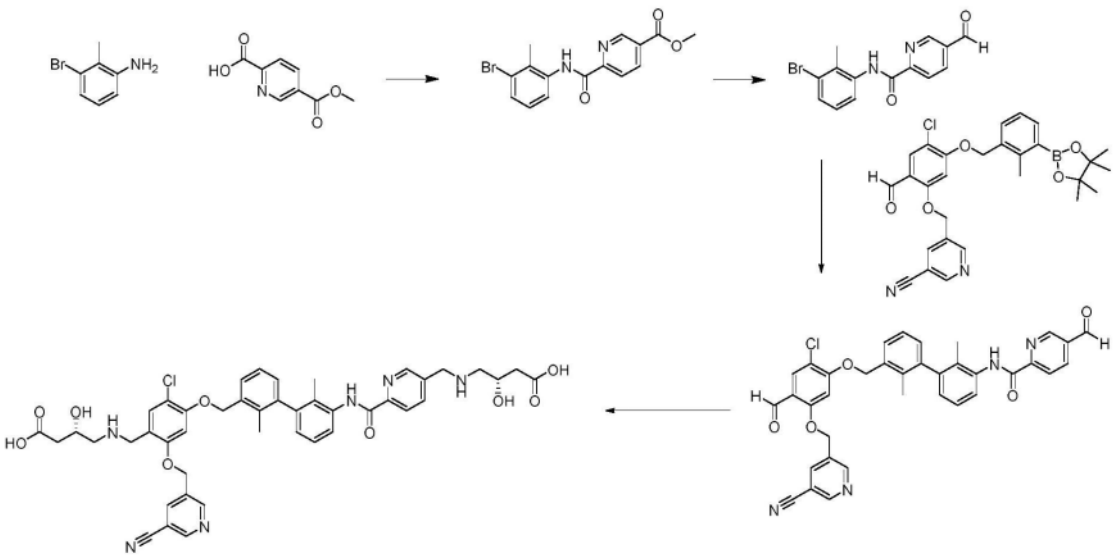
[3608] 

[3609] 按照一般还原胺化方法G合成标题化合物。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{44}H_{45}ClN_4O_6$:761.31;实测值:761.68。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.56(s,1H),7.46(dd,J=7.5,1.3Hz,1H),7.34-7.23(m,4H),7.17(ddd,J=15.3,7.7,1.4Hz,2H),7.12-7.00(m,4H),5.39(s,2H),

5.32(s,2H),4.40(s,2H),4.38-4.30(m,2H),3.94-3.81(m,2H),3.80-3.20(m,9H),2.55-2.25(m,2H),2.14(s,3H),1.87(s,3H)。

[3610] 实施例346:(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3611]



[3612] 步骤1:向5-(甲氧基羰基)吡啶-2-羧酸(500mg,2.76mmol)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU试剂,1.36g,3.59mmol)在DMF(6.0mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.44mL,8.28mmol)。10分钟后,将2-氨基-6-溴代甲苯(0.410mL,3.31mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物在室温下保持过夜,然后通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用10%LiCl水溶液洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/hex洗脱),得到6-((3-溴代-2-甲基苯基)氨甲酰基)烟酸甲酯([M+1]=319.19,351.20)。

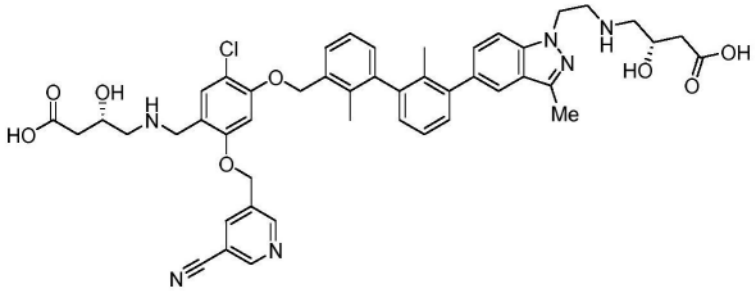
[3613] 步骤2:向6-((3-溴-2-甲基苯基)氨甲酰基)烟酸甲酯(450mg,1.29mmol)的thf(13mL)溶液中加入2M硼氢化锂(1.61mL),然后加入甲醇(0.130mL,3.22mmol,注释:加料过程中会析出气体,因此需要对反应容器进行足够的通风)。通过TLC分析指示起始材料的消耗。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc使反应混合物淬灭,并将混合物搅拌10分钟。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将所得的醇中间体溶解在二氯甲烷(26mL)中,在冰水浴中冷却,然后将Dess-Martin periodinane(820mg,1.93mmol)加入到反应混合物中。将反应混合物在冰水浴中搅拌3小时(使混合物缓慢升温至室温)。通过tlc/LCMS分析指示醇中间体的消耗和所需产物的形成。通过添加10%硫代硫酸钠水溶液和EtOAc淬灭反应混合物,并将混合物搅拌10分钟。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(0-100%EtOAc/Hex),得到N-(3-溴代-2-甲基苯基)-5-甲酰基吡啶甲酰胺([M+1]=319.28,321.24)。

[3614] 步骤3:将N-(3-溴代-2-甲基苯基)-5-甲酰基吡啶甲酰胺(48mg,0.15mmol),5-[[4-氯代-2-甲酰基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯

基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(60mg,0.12mmol),碳酸钾(56mg,0.41mmol)和XPhos Palladacycle预催化剂(18mg,24umol)在反应容器中合并。注入二噁烷(1.0mL)和水(0.20mL),并将所得悬浮液中用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在95℃下搅拌10小时。通过tlc/LCMS分析指示硼酸酯起始材料的消耗和所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/hex洗脱),得到N-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲酰基吡啶甲酰胺([M+1]=631.41)。

[3615] 步骤4:通过N-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-5-甲酰基吡啶甲酰胺(39mg,0.062mmol)和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸的还原胺化(一般方法G)制备为双-TFA盐的(S)-4-(((6-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氨甲酰基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(30mg,46%)。LCMS-ESI$^+$(m/z):[M+H]$^+$计算值$C_{44}H_{45}ClN_6O_9$:837.30;实测值:837.49。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ1H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.82(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),8.38(t,J=2.1Hz,1H),8.31(dd,J=8.1,0.8Hz,1H),8.18(dd,J=8.1,2.2Hz,1H),7.85(dd,J=8.0,1.3Hz,1H),7.51(s,1H),7.48(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.33(t,J=7.8Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.15(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.09(s,1H),7.04(dd,J=7.6,1.3Hz,1H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),4.43(s,2H),4.33(dtd,J=9.4,6.3,3.0Hz,1H),4.23(d,J=6.5Hz,3H),3.20(dd,J=12.8,3.1Hz,1H),3.11(dd,J=12.6,9.9Hz,1H),3.05-2.92(m,1H),2.57(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,0.9Hz,2H),2.13(s,3H),2.04(s,3H)。

[3616] 实施例347:(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲哚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

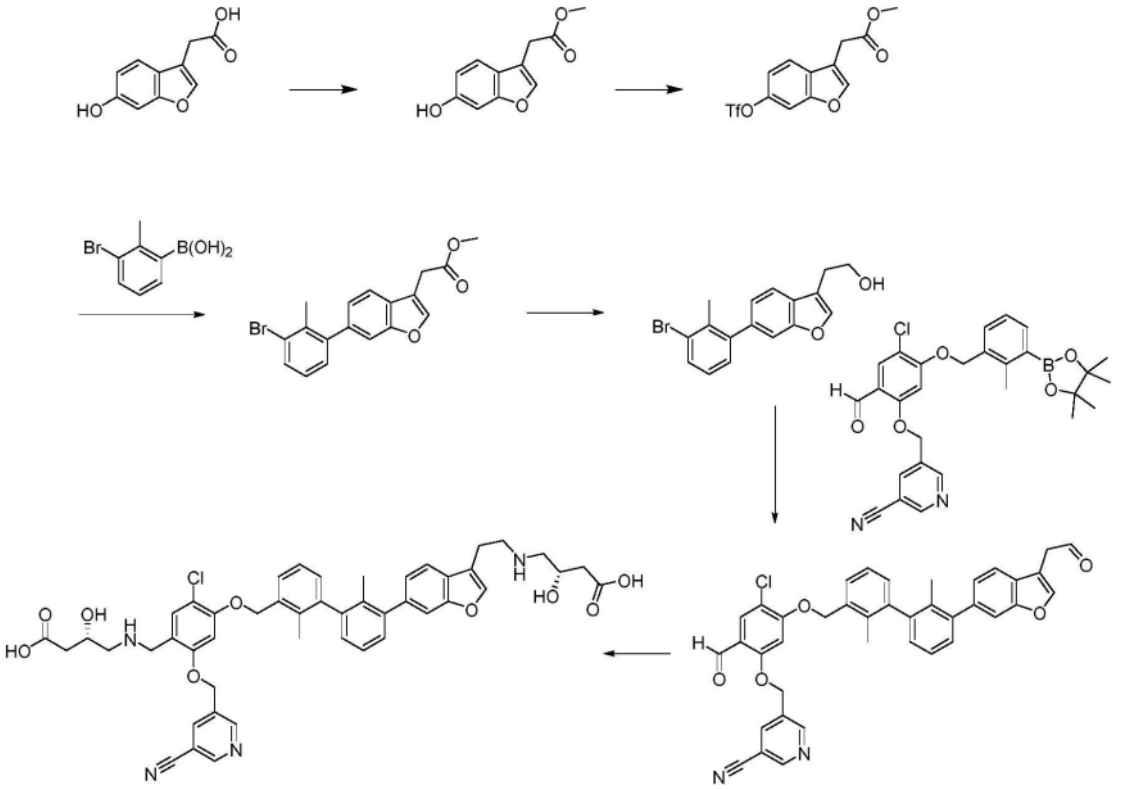
[3617] 

[3618] 从5-溴代-3-甲基-1H-吲唑(代替5-溴代-1H-吲唑)开始,以与用于制备实施例209的路线相同的顺序制备(S)-4-((4-((3'-(1-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{47}H_{50}ClN_6O_8$[M+H]$^+$计算值:861.34;实测值:861.37。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.75-7.63(m,1H),7.64-7.55(m,1H),7.51(s,1H),7.49-7.37(m,2H),7.37-7.21(m,3H),7.21-7.15(m,1H),7.11(dd,J=7.4,1.6Hz,

1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.78-4.59(m,2H),4.31(dtd,J=9.6,6.5,3.2Hz,1H),4.26-4.16(m,3H),3.64(tq,J=12.9,6.6,5.8Hz,2H),3.38-3.31(m,1H),3.25-3.07(m,2H),2.97(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.58(s,3H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.1Hz,2H),2.16(s,3H),1.88(s,3H)。

[3619] 实施例348:(S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3620]



[3621] 步骤1:向2-(6-羟基-1-苯并呋喃-3-基)乙酸(2.00g,10.4mmol)在甲醇(11.0mL)中的溶液中加入浓硫酸(1.2mL)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。通过tlc/LCMS分析指示起始材料的消耗和胺产物的形成([M+1]=207.09)。将反应混合物冷却至室温,然后通过添加1N NaOH(至pH~6-7)小心地淬灭,并用EtOAc(3×)萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩,得到2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.15g,定量),将其立即用于随后的步骤中。

[3622] 步骤2:向在冰-水浴中冷却的2-(6-羟基苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(2.15g,10.4mmol)和N,N-二异丙基乙胺(4.53mL,26.0mmol)在二氯甲烷(25mL)中的溶液中,以稳定的流的形式顺着反应容器的侧面缓慢地加入三氟甲磺酸酐(2.01mL,12.0mmol)。将反应混合物在冰-水浴中保持1小时,然后通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-50%EtOAc/hex洗脱),得到所需产物2-(6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯([M+1]=339.50)。

[3623] 步骤3:将2-(6-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(500mg,1.48mmol),2(3-溴代-2-甲基苯基)硼酸(3.18g,1.48mmol),碳酸钾(613mg,4.44mmol)和四

(三苯基膦)钯(128mg,0.111mmol)在反应容器中合并。加入二噁烷(10.0mL)和水(2.00mL),并将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时。通过tlc/LCMS分析指示启示材料的消耗。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(0-100%EtOAc/Hex),得到2-(6-(3-溴代-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯。

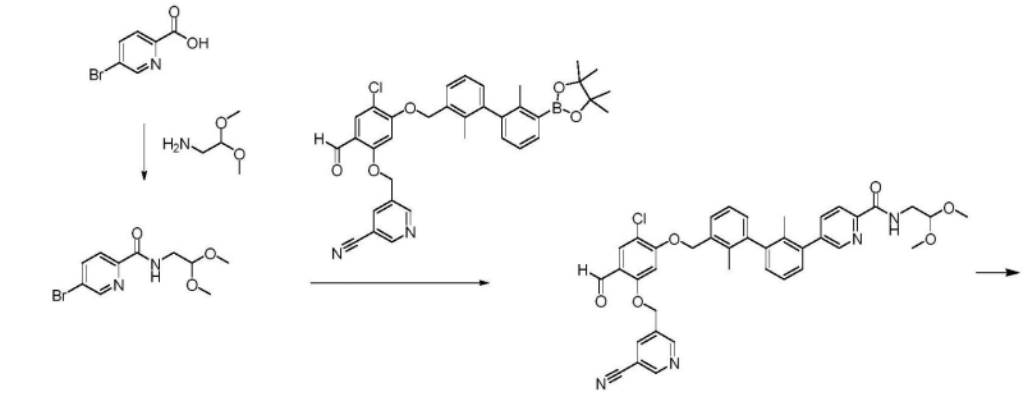
[3624] 步骤4:向2-(6-(3-(溴代-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙酸甲酯(350mg,0.974mmol)在thf(10.0mL)和二氯甲烷(10.0mL)中的溶液加入2M硼氢化锂(1.46mL),然后加入甲醇(0.118mL,2.92mmol,注释:加料过程中会析出气体,因此需要对反应容器进行充分的通风)。通过TLC分析指示起始材料的消耗。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc使反应混合物淬灭,并将混合物搅拌10分钟。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩,得到所需产物2-(6-(3-(溴代-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙醇,并立即将其用于后续步骤中。

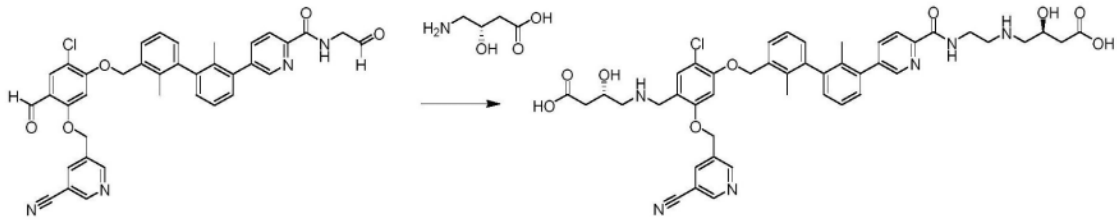
[3625] 步骤5:将2-(6-(3-溴代-2-甲基苯基)苯并呋喃-3-基)乙醇(58mg,0.17mmol),5-[[4-氯代-2-甲酰基-5-[[2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]甲氧基]苯氧基]甲基]吡啶-3-甲腈(60mg,0.12mmol),碳酸钾(56mg,0.41mmol)和四(三苯基膦)钯(21mg,0.017mmol)在反应容器中合并。加入二噁烷(0.80mL)和水(0.20mL),并将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌5小时。通过tlc/LCMS分析指示原料的消耗。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将粗品混合物(110mg粗品,[M+1]=643.35)溶解在二氯甲烷(2.0mL)中,并在冰-水浴中冷却。将Dess-Martin periodinane(59mg,0.14mmol)加入到反应混合物中,将混合物过夜搅拌并加热至室温。通过tlc/LCMS分析指示起始材料的消耗。通过添加10%硫代硫酸钠水溶液和EtOAc淬灭反应混合物,将混合物搅拌10分钟。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将粗品混合物通过通过$SiO_2$色谱法纯化(0-100%EtOAc/Hex),得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(3-(2-oxo乙基)苯并呋喃-6-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈([M+1]=641.39)。

[3626] 步骤6:通过5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(3-(2-氧代乙基)苯并呋喃-6-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈和(S)-4-氨基-3-羟丁酸的还原胺化(一般方法G)制备(S)-4-((4-((3'-(3-(2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{47}H_{47}ClN_4O_9$[M+H]$^+$计算值:847.31;实测值:847.37。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.95(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=1.9Hz,1H),8.42-8.31(m,1H),7.76(s,1H),7.71(d,J=8.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.49-7.42(m,2H),7.36-7.23(m,4H),7.21-7.14(m,1H),7.11(d,J=7.4Hz,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.41-4.22(m,1H),4.22(d,J=12.9Hz,3H),3.51-3.38(m,3H),3.24-3.05(m,6H),3.03-2.93(m,1H),2.57(d,J=6.3Hz,2H),2.51(dd,J=6.3,1.2Hz,2H),2.16(s,3H),1.90(s,3H)。

[3627] 实施例349:(S)-4-((4-((4”-((2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)氨甲酰基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3628]





[3629] 步骤1:向5-溴代吡啶-2-羧酸(1.00g,4.95mmol),0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N’,N’-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU试剂,2.35g,6.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.73mL,9.90mmol)在DMF(10.0mL)中的溶液,加入2,2-二甲氧基乙胺(0.810mL,7.43mmol)。将反应混合物在室温下保持过夜,然后通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用10%LiCl水溶液洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/Hex洗脱),得到5-溴代-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲酰胺。

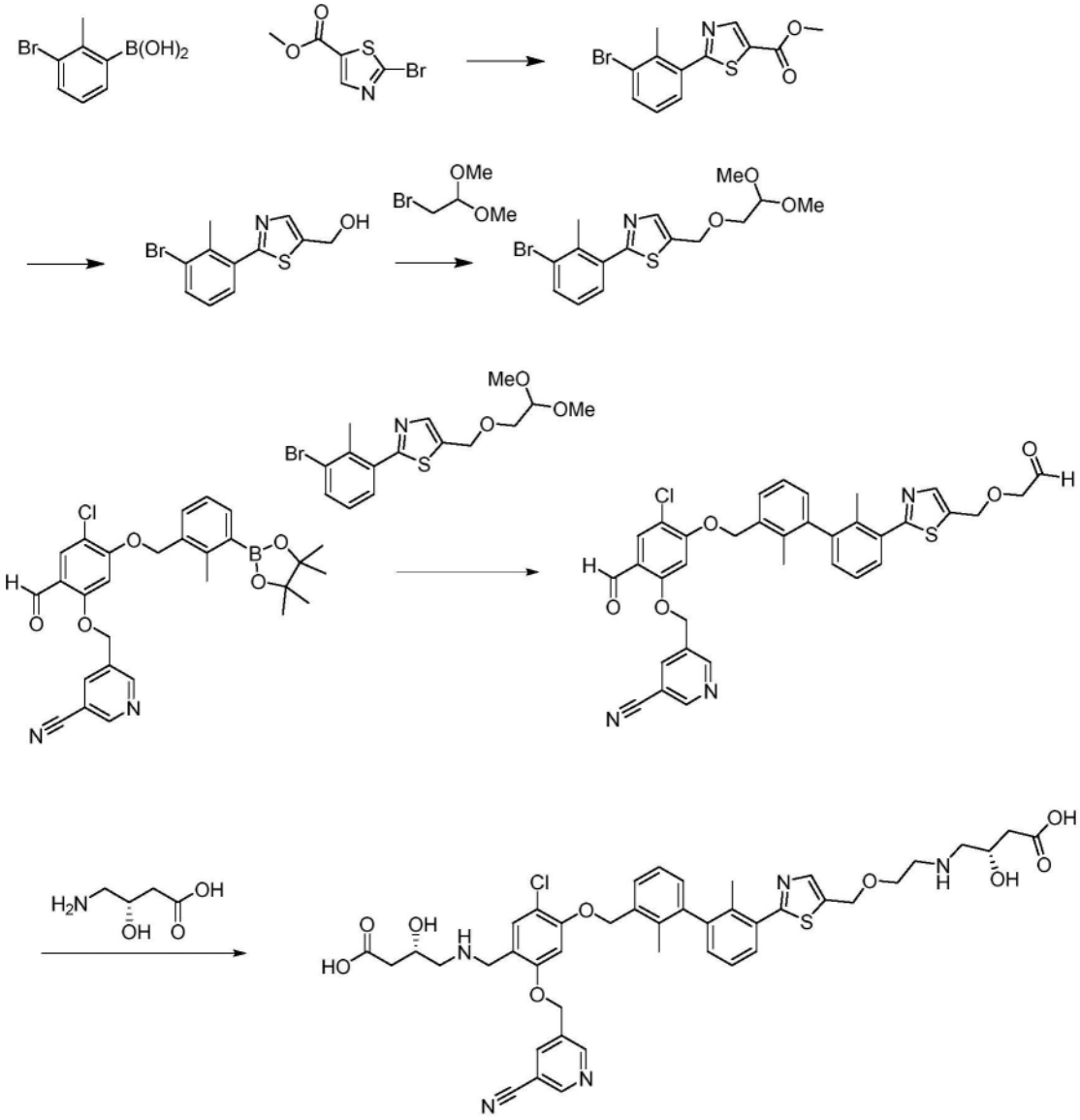
[3630] 步骤2:将5-((4-氯代-5-((2,2’-二甲基-3’-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(100mg,0.16mmol),4-溴代-N-(2,2-二甲氧基乙基)苯甲酰胺(57mg,0.20mmol),碳酸钾(68mg,0.49mmol)和四(三苯基膦)钯(9.5mg,8.0umol)在反应容器中合并。注入二噁烷(2.0mL)和水(0.40mL),并将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在90℃下搅拌3小时。通过tlc/LCMS分析指示硼酸酯起始材料的消耗和所需产物的形成。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/Hex洗脱),得到5-(3’-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲酰胺([M+1]=691.22)。

[3631] 步骤3:向5-(3’-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3-基)-N-(2,2-二甲氧基乙基)吡啶甲酰胺(60mg,0.087mmol)的THF(1.0mL)溶液加入(0.50mL)4N HCl,然后加入20滴浓HCl。将混合物在室温

下过夜搅拌。通过LCMS分析指示所需产物的形成。将反应混合物倒入盐水和EtOAc的混合物中。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(2-氧代乙基)吡啶甲酰胺([M+1]=645.42)被立即用于下一步骤中。

[3632] 步骤4:通过5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-N-(2-氧代乙基)吡啶甲酰胺和(S)-4-氨基-3-羟基丁酸的还原胺化(一般方法G)制备((S)-4-((4-((4"-((2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙基)氨甲酰基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸(13mg,16%),其为双-TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$C_{45}H_{48}ClN_6O_9$[M+H]$^+$计算值:851.32;实测值:851.41。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.66(dd,J=2.3,0.9Hz,1H),8.38(d,J=2.2Hz,1H),8.20(d,J=8.0Hz,1H),7.99(dd,J=8.0,2.2Hz,1H),7.51(s,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),7.28(dd,J=7.6,4.2Hz,2H),7.24-7.17(m,1H),7.20-7.13(m,1H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.39-4.13(m,4H),3.79(t,J=5.9Hz,2H),3.20(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.10(dd,J=12.5,9.7Hz,1H),3.03-2.91(m,1H),2.56(d,J=6.3Hz,2H),2.53-2.48(m,2H),2.15(s,3H),1.91(s,3H)。

[3633] 实施例350:(S)-4-((4-((3'-(5-((2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3634] 

[3635] 步骤1:将(3-溴代-2-甲基苯基)硼酸(350mg,1.63mmol),2-溴代噻唑-5-甲酸甲酯(470mg,2.12mmol),碳酸钾(788mg,5.70mmol)和四(三苯基膦)钯(113mg,98.0umol)在反应容器中合并。加入二噁烷(12.0mL)和水(3.00mL),并将所得的悬浮液用氩气鼓泡10分钟(通过充满氩气的气球)。将反应混合物在95℃下搅拌7小时。将反应混合物冷却至室温,并通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/Hex洗脱),得到2-(3-溴代-2-甲基苯基)噻唑-5-甲酸甲酯。

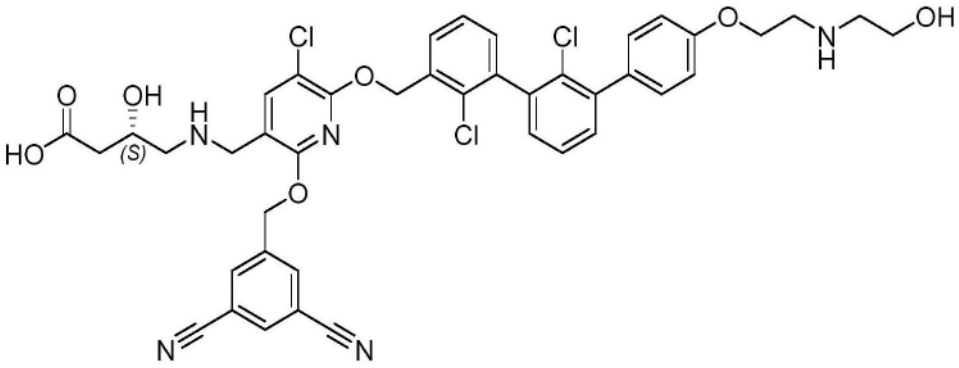
[3636] 步骤2:向2-(3-溴代-2-甲基苯基)噻唑-5-甲酸甲酯(250mg,0.801mmol)的thf(7.00mL)溶液中加入2M硼氢化锂(1.20mL),然后加入甲醇(0.097mL,2.40mmol,注:加料过程中会析出气体,因此需要对反应容器进行足够的通风)。通过TLC分析指示起始材料的消耗。通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液和EtOAc使反应混合物淬灭,并将混合物搅拌10分钟。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩,得到(2-(3-溴代-2-甲基苯基)噻唑-5-基)甲醇([M+1]=284.35,286.22)。

[3637] 步骤3:向在冰-水浴中冷却的(2-(3-溴代-2-甲基苯基)噻唑-5-基)甲醇(100mg,

0.35mmol)的DMF(2.0mL)的溶液,加入氢化钠(60wt%,16mg,0.42mmol),然后加入溴乙醛二甲基乙缩醛(0.21mL,1.8mmol)。将反应混合物在冰-水浴中搅拌过夜(缓慢升温至室温)。通过添加饱和$NH_4Cl$水溶液和EtOAc使反应混合物淬灭。分离各层,将水层进一步用EtOAc萃取。合并有机层,用盐水洗涤,干燥(经$Na_2SO_4$),过滤,然后真空浓缩。将粗品混合物通过$SiO_2$色谱法纯化(用0-100%EtOAc/hex洗脱),得到2-(3-溴代-2-甲基苯基)-5-((2,2-二甲氧基乙氧基)甲基)噻唑([M+1]=372.48,374.23)。

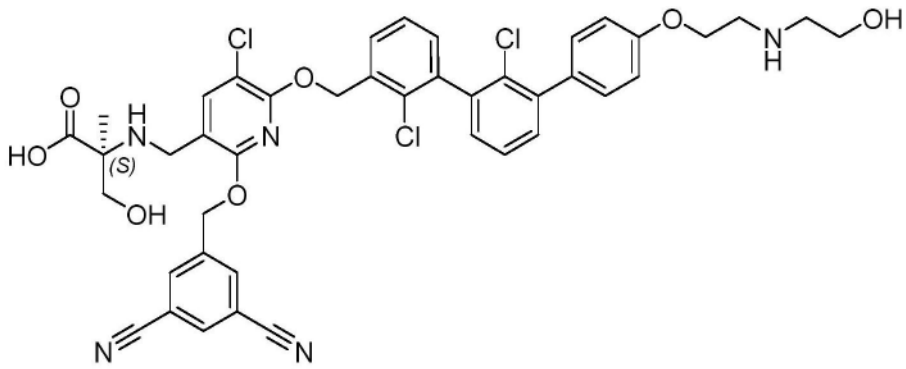
[3638] 步骤4:从2-(3-溴代-2-甲基苯基)-5-((2,2-二甲氧基乙氧基)甲基)噻唑(代替5-(3-溴代-2-甲基苯基)-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吲唑)开始,以与用于制备实施例209的路线相同的顺序,制备(S)-4-((4-((3'-(5-((2-(((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)乙氧基)甲基)噻唑-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸,其为双-TFA盐。LCMS-ESI$^+$(m/z):$[M+H]^+$计算值$C_{43}H_{46}ClN_5O_9S$:844.28;实测值:844.14。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(s,1H),8.93(s,1H),8.38(d,J=2.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.58(d,J=7.7Hz,1H),7.56-7.45(m,2H),7.38(t,J=7.7Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),4.89(s,2H),4.33-4.09(m,3H),3.83(t,J=5.3Hz,2H),3.28-3.15(m,3H),3.09-2.92(m,2H),2.54(d,J=6.3Hz,2H),2.52(d,J=6.4Hz,2H),2.16-2.07(m,6H)。

[3639] 实施例351:(S)-4-(((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3640] 

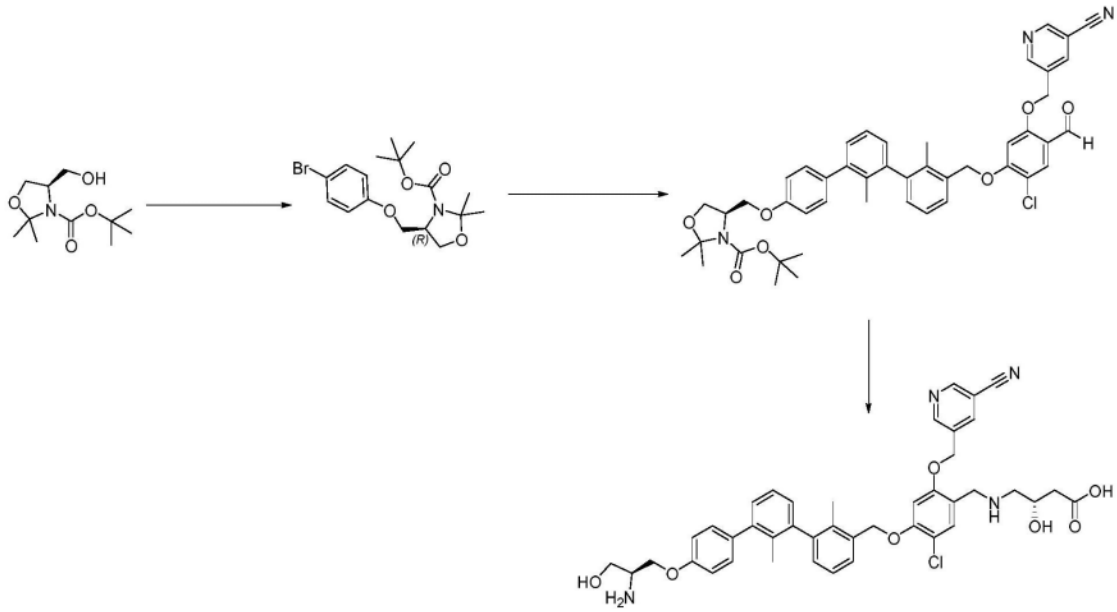
[3641] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=833.01。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.15-8.07(m,3H),7.95(s,1H),7.56-7.49(m,1H),7.48-7.36(m,5H),7.27(ddd,J=23.0,7.4,1.9Hz,2H),7.14-7.06(m,2H),5.63-5.49(m,2H),5.49(s,2H),4.88(s,5H),4.40-4.33(m,2H),4.26(s,3H),3.90-3.82(m,2H),3.58-3.50(m,2H),3.30-3.21(m,3H),3.04(dd,J=12.8,9.8Hz,1H),2.55(d,J=6.4Hz,2H)。

[3642] 实施例352:(S)-2-(((5-氯代-6-((2,2'-二氯代-4"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((3,5-二氰基苄基)氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3643] 

[3644] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝833.01。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.10(dd,J＝7.7,1.5Hz,3H),7.84(d,J＝8.1Hz,1H),7.51-7.31(m,6H),7.24(ddd,J＝17.7,7.3,1.8Hz,2H),7.13-7.06(m,2H),6.64(d,J＝8.1Hz,1H),5.54(d,J＝13.8Hz,1H),5.47(s,3H),4.40-4.32(m,2H),4.29(s,2H),4.05(d,J＝12.1Hz,1H),3.89-3.79(m,3H),3.54(t,J＝5.0Hz,2H),3.30-3.22(m,2H),1.57(s,3H),1.30(d,J＝16.3Hz,2H)。

[3645] 实施例353:(S)-4-((4-((4”-((S)-2-氨基-3-羟基丙氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3646] 

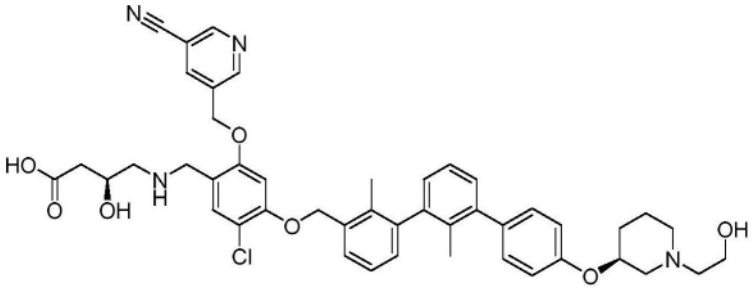
[3647] 向(R)-4-羟基甲基-2,2-二甲基-噁唑烷-3-羧酸叔丁酯(0.66g,2.86mmol)和DMF的溶液中加入NaH(14mg,2单量)。5分钟后,加入1-溴代-4-氟代苯99%(0.31ml,2.86mmol。将混合物温热至80C。16小时后,将烧瓶冷却,并向其中加入水,用EtAOc萃取。有机层用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩。使用己烷-EtOAc,进行快速柱色谱法,分离(R)-4-((4-溴代苯氧基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯。[M+1]＝387.3。

[3648] 以类似于中间体23的方式制备(R)-4-(((3”-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2’,2”-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-4-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基噁唑烷-3-甲酸叔丁酯。[M+1]＝789.40.

[3649] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-4-((4-((4”-((S)-2-氨基-3-羟基丙氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)

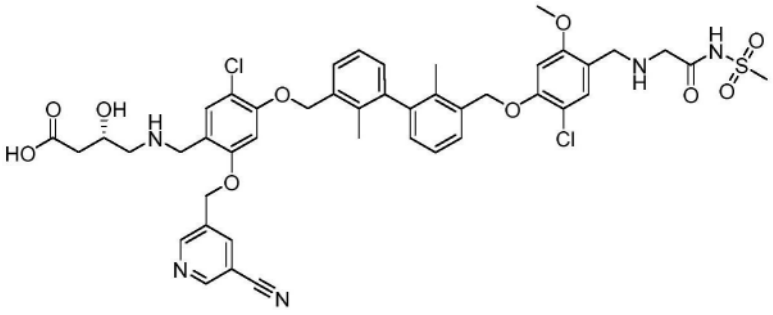
苄基)氨基)-3-羟基丁酸,之后在用TFA和DCM处理之前,后处理混合物(EtOAc和水,萃取,用MgSO4干燥,过滤并减压浓缩)。[M+1]＝751.01。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(dd,J＝11.3,2.0Hz,2H),8.37(t,J＝2.1Hz,1H),7.48(d,J＝24.9Hz,2H),7.33-7.22(m,4H),7.22-7.11(m,2H),7.12-7.04(m,3H),5.34(d,J＝25.9Hz,4H),4.88-4.79(m,1H),4.30(dd,J＝10.4,4.0Hz,1H),4.24(s,3H),4.25-4.17(m,1H),3.95-3.78(m,2H),3.67(s,1H),3.20(dd,J＝12.7,3.0Hz,1H),2.98(dd,J＝12.7,9.8Hz,1H),2.52(dd,J＝6.2,1.3Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3650] 实施例354:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4”-(((S)-1-(2-羟基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3651] 

[3652] 以类似于实施例353的方式制备(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4”-(((S)-1-(2-羟基乙基)哌啶-3-基)氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]＝805.37。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.94(dd,J＝11.5,2.1Hz,3H),8.37(s,1H),7.55-7.39(m,4H),7.38-6.91(m,17H),5.34(d,J＝24.9Hz,7H),4.93(s,1H),4.24(s,4H),4.04-3.76(m,5H),3.66-3.34(m,1H),3.20(dd,J＝12.7,3.0Hz,2H),3.06-2.90(m,4H),2.86(d,J＝0.7Hz,2H),2.52(dd,J＝6.3,1.2Hz,4H),2.14(s,5H),1.89(s,6H)。

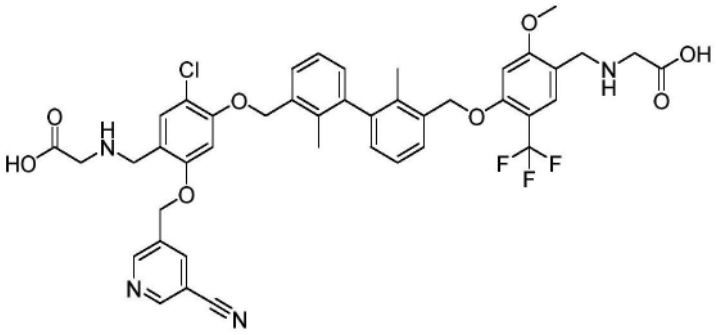
[3653] 实施例355:(S)-4-((5-氯代-4-((3’-((2-氯代-5-甲氧基-4-(((2-(甲基磺酰胺基)-2-氧代乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3654] 

[3655] 按照还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝920.32。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝14.9,2.0Hz,2H),8.38(t,J＝2.1Hz,1H),7.97(s,1H),7.60-7.38(m,4H),7.27(q,J＝7.5Hz,1H),7.12(ddd,J＝7.7,2.9,1.4Hz,1H),6.96(s,1H),5.38(s,2H),5.31(d,J＝3.0Hz,2H),4.32-4.15(m,2H),3.97(s,3H),3.87(s,H),3.26(s,2H),2.99(s,2H),2.86(d,J＝0.7Hz,1H),2.08(d,J＝1.6Hz,6H)。

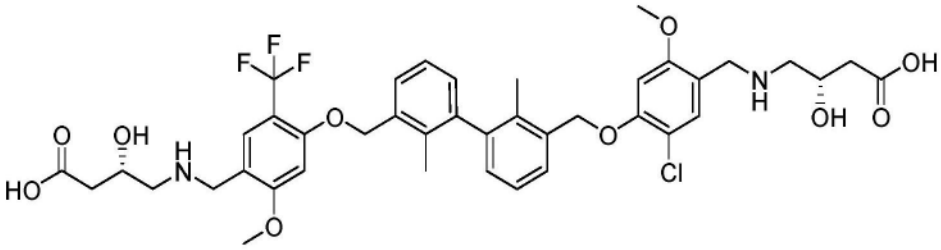
[3656] 实施例356:(4-((3’-((4-(((羧甲基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-

基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)甘氨酸

[3657] 

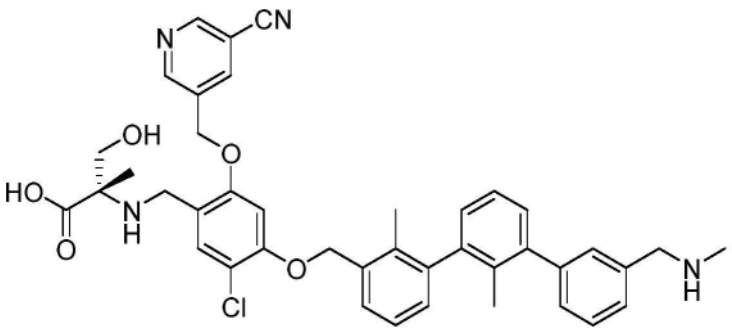
[3658] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=833.27。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=16.9,2.0Hz,2H),8.40(t,J=2.1Hz,1H),7.55-7.44(m,3H),7.28(q,J=7.7Hz,2H),7.13(ddd,J=7.7,4.7,1.3Hz,2H),7.09(s,1H),7.02(s,1H),5.41-5.30(m,5H),4.27(d,J=5.7Hz,3H),4.04(s,3H),3.87(d,J=0.7Hz,3H),2.07(d,J=9.6Hz,5H)。

[3659] 实施例357:(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-甲氧基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲氧基-5-(三氟甲基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3660] 

[3661] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=819.18。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.51(dt,J=7.7,1.7Hz,1H),7.43(s,1H),7.29(td,J=7.7,2.2Hz,1H),7.12(ddd,J=7.7,2.7,1.4Hz,1H),7.02(s,2H),5.40-5.27(m,3H),4.29(tdd,J=9.5,6.4,4.2Hz,1H),4.23(s,1H),4.17(s,1H),4.04(s,2H),3.96(s,2H),3.19(ddd,J=12.7,8.3,3.1Hz,2H),2.98(ddd,J=12.8,9.8,8.7Hz,2H),2.54(dd,J=6.3,3.3Hz,3H),2.20-2.03(m,3H)。

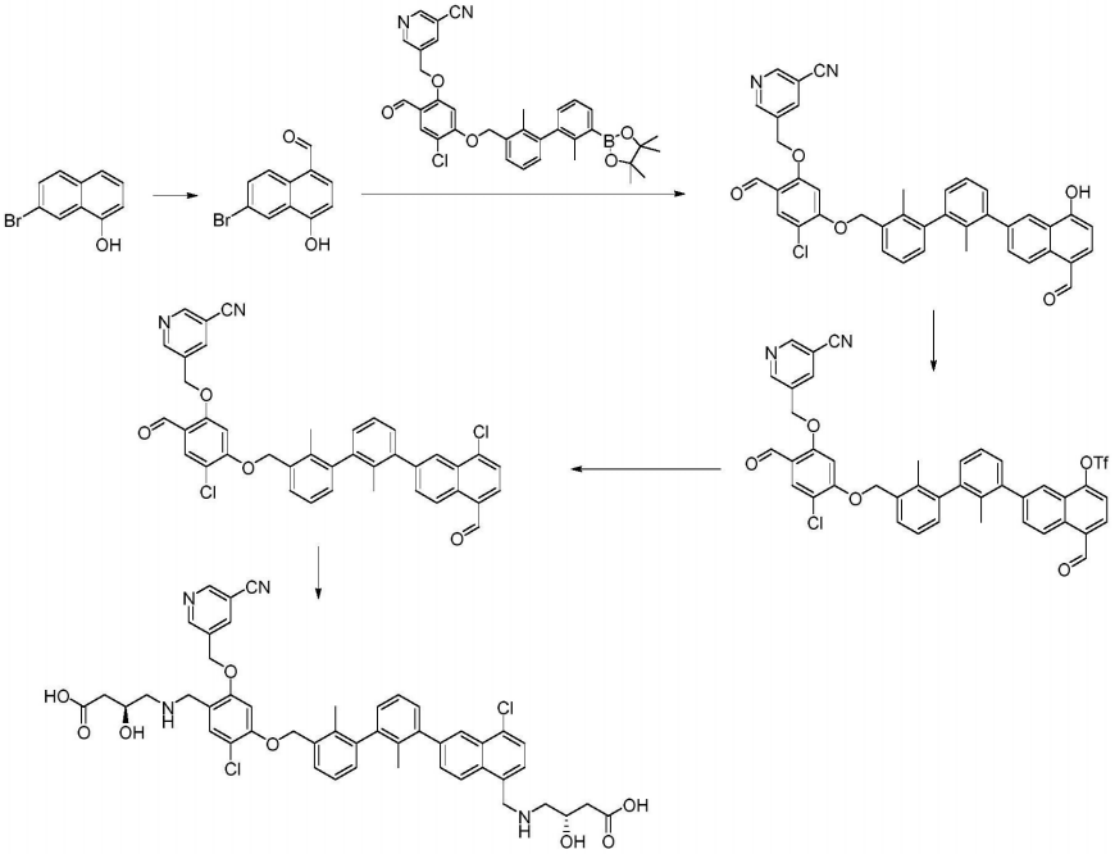
[3662] 实施例358:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3"-((甲基氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3663] 

[3664] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=705.4。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.59-7.51(m,

2H),7.51-7.38(m,4H),7.34-7.22(m,3H),7.17-7.06(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.29(s,2H),4.25(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.81(d,J=12.1Hz,1H),2.74(s,3H),2.14(s,3H),1.89(s,3H),1.53(s,3H)。

[3665] 实施例359:(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氯代萘-1-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3666] 

[3667] 向烧瓶中加入$TiCl_4$(1M的DCM溶液,15.8mL,15.8mmol)和DCM(12mL)。加入二氯甲基甲醚(1.27mL,14.4mmol),并将混合物冷却至0℃。然后逐滴加入7-溴代萘-1-醇(1.6g,7.2mmol)的DCM(10mL)溶液。将混合物加热至室温并搅拌3小时,这时TLC显示起始材料完全消耗掉。将混合物用DCM(100mL)稀释,并小心地加入2N HCl(100mL)。过滤两相混合物以除去钛盐,分离两相混合物。将水层用DCM(3×100mL)萃取,将合并的有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩。残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-100%EtOAc/Hex),得到6-溴代-4-羟基-1-萘甲醛。

[3668] 向烧瓶中装入5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(70mg,0.115mmol),6-溴代-4-羟基-1-萘甲醛(35mg,0.138mmol),$Na_2CO_3$(61mg,0.58mmol),Pd XPhos G2(4mg,0.06mmol),二噁烷(2mL)和水(0.2mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持2小时。将混合物冷却至室温,用硅藻土过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-100%EtOAc/hex),得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(5-甲酰基-8-羟基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3669] 向5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(5-甲酰基-8-羟基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(60mg,0.092mmol)和吡啶(0.02mL,0.3mmol)在

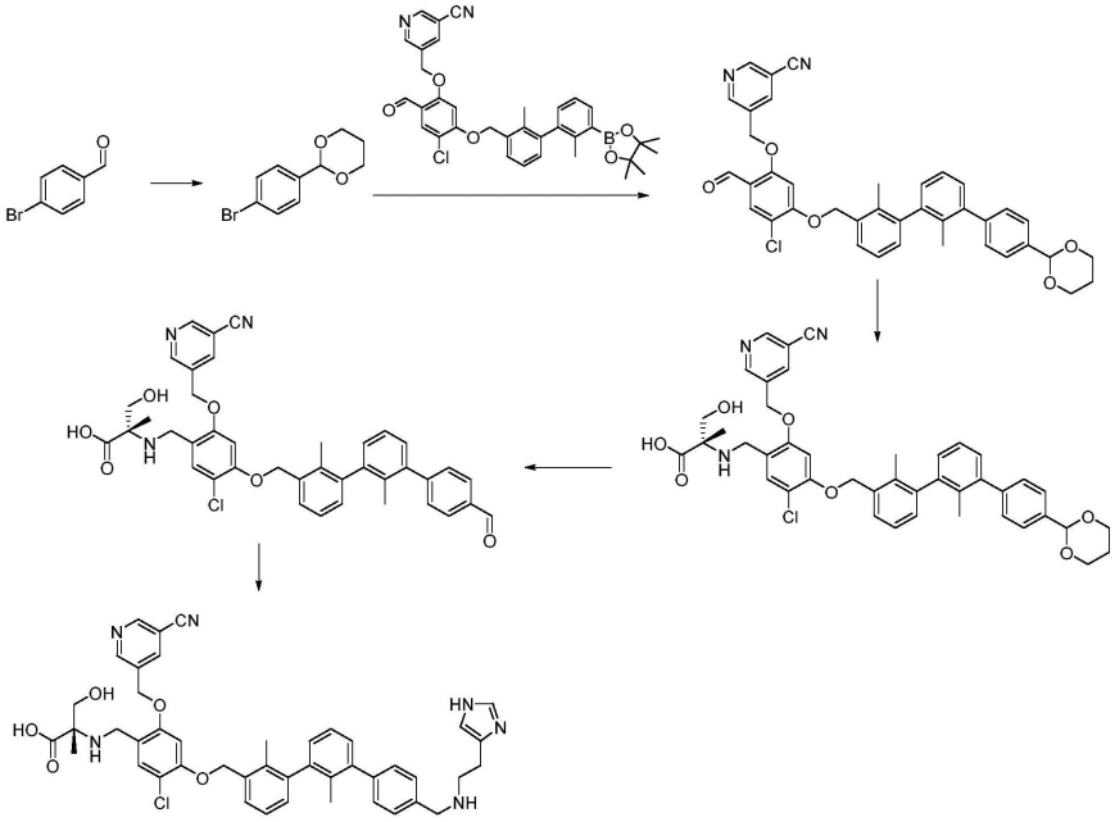
DCM(5mL)中的溶液加入加入三氟甲磺酸酐(0.02mL,0.1mmol)。将混合物搅拌30分钟,然后倒在水(10mL)上。将水层用EtOAc(4×10mL)萃取,将合并的有机物干燥($MgSO_4$),浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-90%EtOAc/hex),得到7-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-甲酰基萘-1-基三氟甲磺酸酯。

[3670] 向小瓶中装入$Pd_2(dba)_3$(1mg,0.001mmol),tBuBrettPhos(2mg,0.005mmol)和二噁烷(1mL)。将混合物进行3次真空/氩气循环,然后加热至120℃,保持5分钟。然后将溶液冷却至室温。

[3671] 向另外一个小瓶装入KCl(6mg,0.07mmol),KF(1mg,0.02mmol),7-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-甲酰基萘-1-基三氟甲磺酸酯(30mg,0.038mmol)和二噁烷(2mL)。将该混合物进行3次真空/氩气循环,然后加入催化剂溶液。将所得溶液在100℃下搅拌16小时,然后浓缩并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-75%EtOAc/hex),得到5-((4-氯代-5-((3'-(8-氯代-5-甲酰基萘-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3672] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-4-(((6-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-氯代萘-1-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=877.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.0Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.38(t,J=2.0Hz,1H),8.34-8.25(m,2H),7.81-7.73(m,2H),7.68(d,J=7.8Hz,1H),7.51(s,1H),7.48(dd,J=7.6,1.4Hz,1H),7.41-7.33(m,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.23-7.16(m,2H),7.08(s,1H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),4.81(s,2H),4.41(dtd,J=9.4,6.2,3.0Hz,1H),4.28-4.19(m,3H),3.39(dd,J=12.8,3.1Hz,1H),3.22-3.15(m,2H),2.97(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.58(d,J=6.3Hz,2H),2.51(d,J=6.3Hz,2H),2.19(s,3H),1.93(s,3H)。

[3673] 实施例360:(S)-2-((4-((4"-(((2-(1H-咪唑-4-基)乙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3674] 

[3675] 向装配有Dean-Stark的烧瓶中装入4-溴代苯甲醛(2.73g,14.8mmol),甲苯磺酸(381mg,2mmol),1,3-丙二醇(21.4mL)和甲苯(25mL)。将混合物加热至回流,保持3小时,然后冷却至室温,用EtOAc稀释,并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将有机层干燥($Na_2SO_4$)并浓缩,将残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-50%EtOAc/Hex),得到2-(4-溴代苯基)-1,3-二噁烷。

[3676] 向烧瓶装入5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(1.00g,1.64mmol),2-(4-溴代苯基)-1,3-二噁烷(1.20g,4.93mmol),$Na_2CO_3$(696mg,7mmol),Pd XPhos G2(62mg,0.82mmol),二噁烷(10mL),和水(1mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持5小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-100%EtOAc/hex),得到5-((5-((4"-(1,3-二噁烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

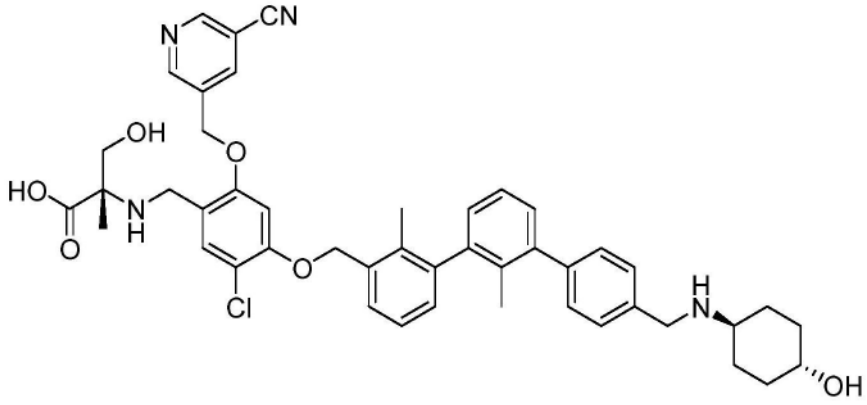
[3677] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-2-((4-((4"-(1,3-二噁烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。

[3678] 向(S)-2-((4-((4"-(1,3-二噁烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸(800mg,1.07mmol)的THF(10mL)溶液加入1N HCl(5mL,5mmol)。将两相混合物剧烈搅拌1h,然后真空浓缩,得到(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-甲酰基-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸,其无需进一步纯化即可使用。

[3679] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-2-((4-((4"-(((2-(1H-咪唑-4-基)乙基)氨基)

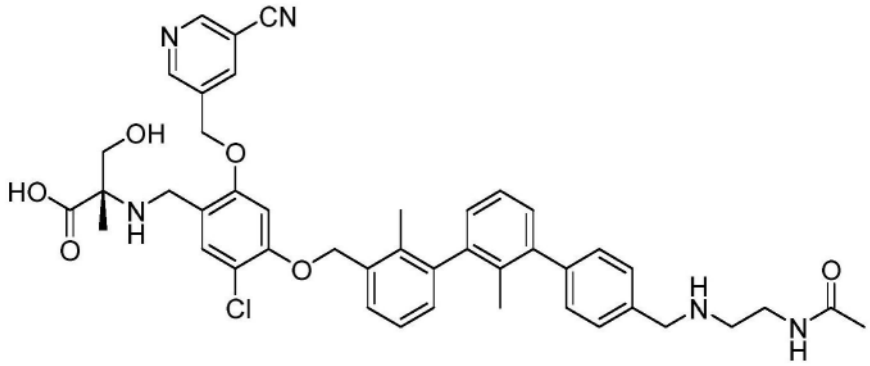
甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。[M+1]=785.4。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ 8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=2.0Hz,1H),8.87(d,J=1.4Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.61-7.53(m,3H),7.50-7.42(m,4H),7.33-7.24(m,2H),7.20(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.16-7.07(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.33(s,2H),4.29(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.81(d,J=12.2Hz,1H),3.46(t,J=7.0Hz,2H),3.23(t,J=7.7Hz,2H),2.14(s,3H),1.87(s,3H),1.53(s,3H)。

[3680] 实施例361:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-((((1r,4r)-4-羟基环己基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3681] 

[3682] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=789.5。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.0Hz,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.63-7.52(m,3H),7.52-7.41(m,3H),7.34-7.24(m,2H),7.20(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.17-7.06(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.28(d,J=3.5Hz,4H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.81(d,J=12.2Hz,1H),3.57(td,J=10.7,5.4Hz,1H),3.16(dtd,J=10.2,7.0,6.3,3.0Hz,1H),2.24(d,J=12.3Hz,2H),2.14(s,3H),2.08(d,J=12.6Hz,2H),1.87(s,3H),1.59-1.45(m,5H),1.42-1.33(m,2H)。

[3683] 实施例362:(S)-2-((4-((4"-(((2-乙酰胺基乙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

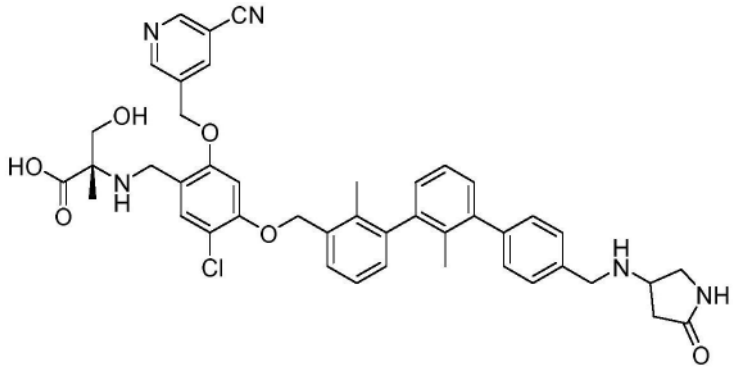
[3684] 

[3685] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]=776.5。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),7.66-7.52(m,

3H),7.51-7.37(m,3H),7.35-7.24(m,2H),7.20(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.18-7.04(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.39-4.20(m,4H),4.01(d,J＝12.2Hz,1H),3.81(d,J＝12.2Hz,1H),3.53(t,J＝5.8Hz,2H),3.22(t,J＝5.8Hz,2H),2.15(s,3H),1.98(s,3H),1.87(s,3H),1.53(s,3H)。

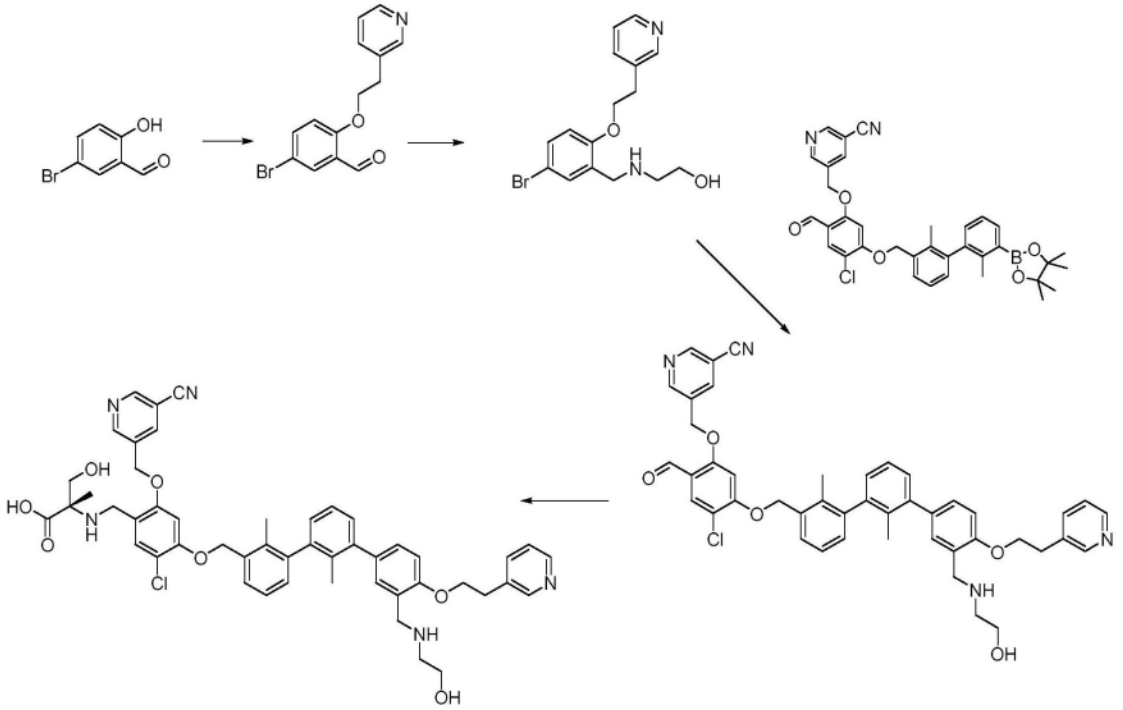
[3686] 实施例363:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-4"-(((5-氧代吡咯烷-3-基)氨基)甲基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3687]




[3688] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝774.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.1Hz,1H),8.91(d,J＝1.9Hz,1H),8.42(t,J＝2.1Hz,1H),7.58(d,J＝8.1Hz,2H),7.55(s,1H),7.51-7.41(m,3H),7.32(t,J＝7.6Hz,1H),7.27(t,J＝7.6Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.17-7.06(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.33(d,J＝2.0Hz,2H),4.28(s,2H),4.22(tt,J＝8.8,4.5Hz,1H),4.01(d,J＝12.1Hz,1H),3.88-3.79(m,2H),3.57(dd,J＝11.5,4.2Hz,1H),2.87(dd,J＝17.7,8.8Hz,1H),2.58(dd,J＝17.7,5.0Hz,1H),2.14(s,3H),1.87(s,3H),1.53(s,3H)。

[3689] 实施例364:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3"-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-4"-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3690] 

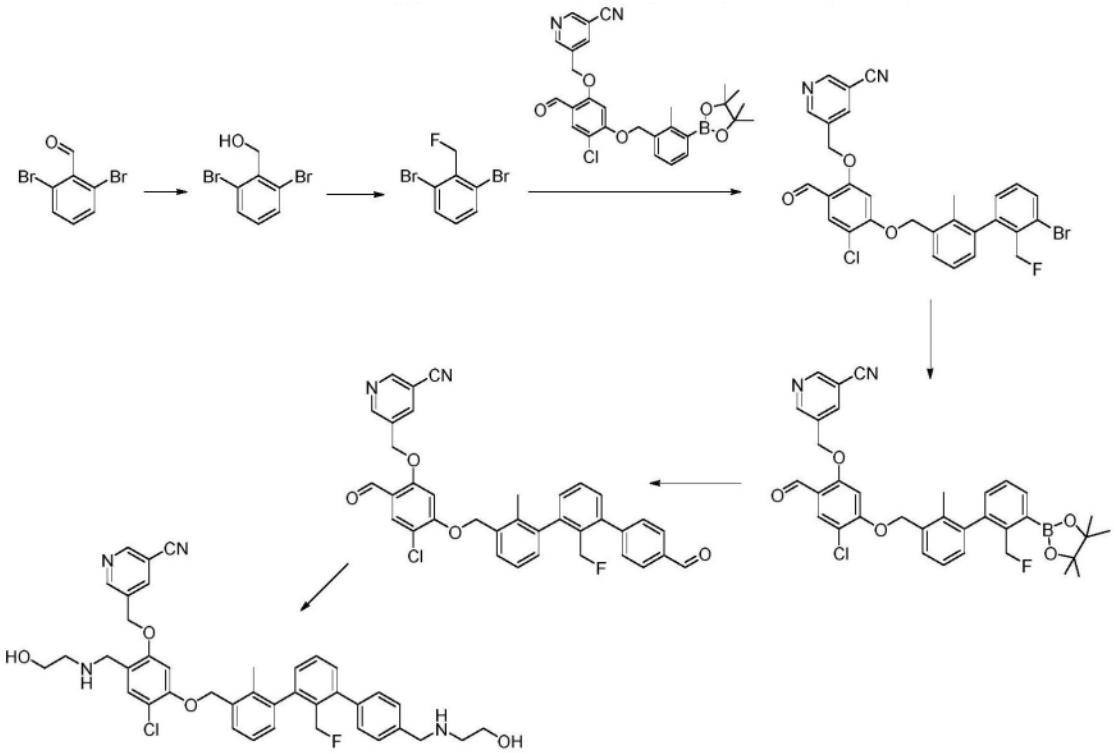
[3691] 向5-溴水杨醛(500mg,2.49mmol)的DMF(8mL)溶液中加入$Cs_2CO_3$(973mg,3.00mmol)和4-(2-溴代乙基)吡啶(431mg,2.32mmol)。将该混合物加热至80℃,保持12小时,然后冷却至室温,用$Et_2O$(50mL)稀释,并用水(3×10mL)洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)并浓缩,并将残余物通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-100%EtOAc/己烷),得到5-溴代-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苯甲醛。

[3692] 按照一般还原胺化方法D合成2-((5-溴代-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苄基)氨基)乙-1-醇。

[3693] 向烧瓶中装入5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(100mg,0.164mmol),2-((5-溴代-2-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)苄基)氨基)乙-1-醇(231mg,0.657mmol),$Na_2CO_3$(139mg,1.35mmol),Pd XPhos G2(6mg,0.08mmol),二噁烷(2mL)和水(0.2mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持12小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩,并通过制备型HPLC纯化,得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3"-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-4"-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3694] 按照一般还原胺化方法D合成(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3"-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-4"-(2-(吡啶-3-基)乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸。[M+1]=856.4。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J=2.1Hz,1H),8.94(s,1H),8.90(d,J=2.0Hz,1H),8.76(d,J=5.6Hz,1H),8.65(dd,J=8.1,1.7Hz,1H),8.42(t,J=2.1Hz,1H),8.04(dd,J=8.1,5.7Hz,1H),7.55(s,1H),7.49-7.38(m,3H),7.32-7.18(m,4H),7.15-7.05(m,3H),5.37(s,2H),5.32(s,2H),4.51(t,J=6.2Hz,2H),4.29(s,2H),4.26(s,2H),4.01(d,J=12.1Hz,1H),3.87-3.76(m,3H),3.48(t,J=6.1Hz,2H),3.15(t,J=5.2Hz,2H),2.13(s,3H),1.88(s,3H),1.53(s,3H)。

[3695] 实施例365:5-((4-氯代-5-((2'-(氟代甲基)-4"-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈

[3696] 

[3697] 向2,6-二溴代苯甲醛(1.00g,3.80mmol)的THF(10mL)溶液中加入$NaBH_4$(215mg,5.69mmol)。将混合物搅拌12小时,然后倾倒在饱和$NH_4Cl$溶液上。用EtOAc萃取水层,将合并的有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩,得到为白色固体的(2,6-二溴代苯基)甲醇(1.00g,99%),其无需进一步纯化即可使用。

[3698] 向特氟隆反应管中装入(2,6-二溴代苯基)甲醇(1.00g,3.76mmol)和DCM(10mL)。将溶液冷却至0℃,并添加DAST(0.55mL,4.1mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入$NaHCO_3$(饱和溶液,10mL)。用DCM萃取水层,将合并的有机物干燥($MgSO_4$)并浓缩。通过柱色谱法($SiO_2$,0-30%EtOAc/hex)纯化残余物,得到1,3-二溴代-2-(氟代甲基)苯。

[3699] 向烧瓶中装入55-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(300mg,0.578mmol),1,3-二溴代-2-(氟代甲基)苯(465mg,1.74mmol),$Na_2CO_3$(245mg,2.89mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(21mg,0.028mmol),二噁烷(4mL)和水(0.4mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持12小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-70%EtOAc/hex),得到5-((5-((3'-溴代-2'-(氟代甲基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3700] 向烧瓶中装入5-((5-((3'-溴代-2'-(氟代甲基)-2-甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-4-氯代-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(270mg,0.466mmol),双(频哪醇合)二硼(142mg,0.559mmol),乙酸钾(123mg,1.21mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(17mg,0.023mmol)和二噁烷(2mL)。使混合物经历三个真空/氩气循环,然后在90℃下搅拌3小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-90%EtOAc/hex),得到5-((4-氯代-5-

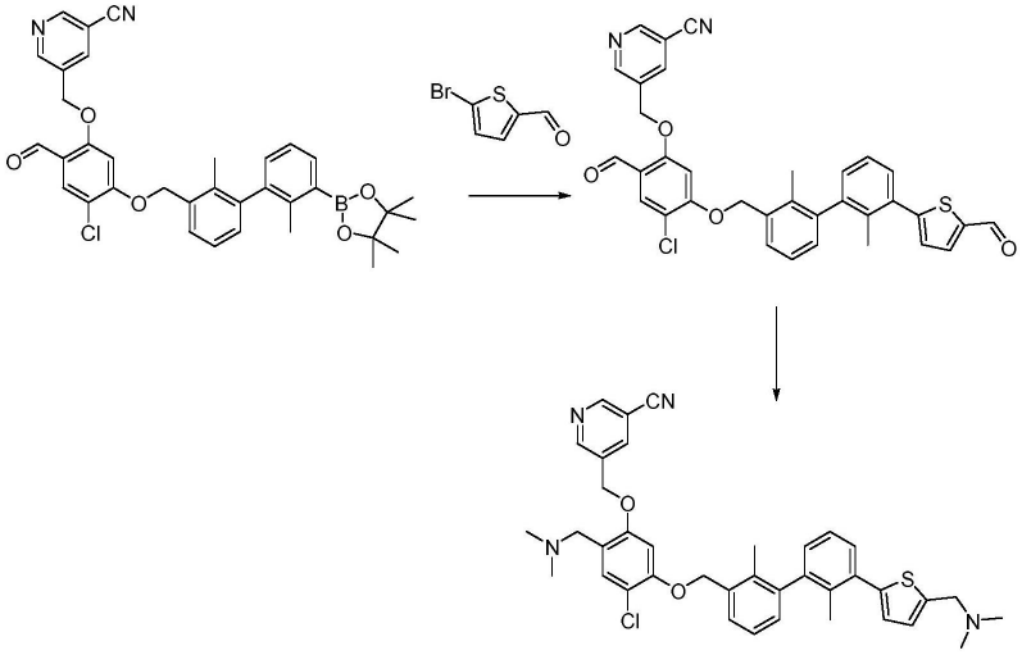
((2'-(氟代甲基)-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3701] 向烧瓶中装入5-((4-氯代-5-((2'-(氟代甲基)-2-甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(232mg,0.370mmol),4-溴代苯甲醛(205mg,1.11mmol),$Na_2CO_3$(157mg,1.48mmol),Pd(dppf)$Cl_2$(14mg,0.019mmol),二噁烷(4mL)和水(0.4mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持12小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-70%EtOAc/hex),得到5-((4-氯代-5-((2'-(氟代甲基)-4"-甲酰基-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3702] 按照一般还原胺化方法D合成5-((4-氯代-5-((2'-(氟代甲基)-4"-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-2-甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。[M+1]=695.2。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(d,J=1.9Hz,1H),8.89(d,J=1.8Hz,1H),8.38(t,J=2.0Hz,1H),7.61(d,J=8.3Hz,2H),7.58-7.45(m,5H),7.39(d,J=7.7Hz,1H),7.25(t,J=7.7Hz,2H),7.19(d,J=7.4Hz,1H),7.04(s,1H),5.40-5.27(m,4H),4.90(td,J=38.7,38.7,10.7Hz,2H),4.32(s,2H),4.24(s,2H),3.85(t,J=5.3Hz,2H),3.78(t,J=5.8Hz,2H),3.19(t,J=5.1Hz,2H),3.12(t,J=5.8,5.3Hz,2H),2.12(s,3H)。

[3703] 实施例366:5-((4-氯代-2-((二甲基氨基)甲基)-5-((3'-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[3704]



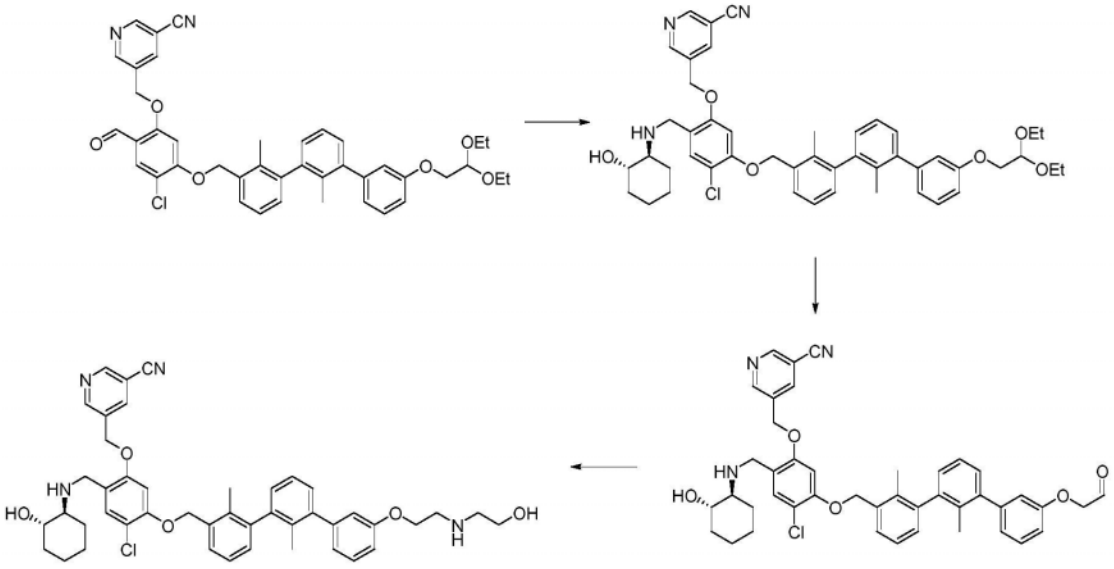
[3705] 向烧瓶中装入5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(104mg,0.171mmol),5-溴代噻吩-2-甲醛(0.06mL,0.5mmol),$Na_2CO_3$(72mg,0.68mmol),Pd XPhos G2(6mg,0.08mmol),二噁烷(2mL)和水(0.2mL)。将烧瓶进行3次真空/氩气循环,然后加热至90℃,保持3小时。将混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,浓缩,并通过柱色谱法纯化($SiO_2$,0-90%EtOAc/hex),得到5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(5-甲酰基噻吩-2-基)-2,2'-二甲

基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3706] 按照一般还原胺化方法D合成5-((4-氯代-2-((二甲基氨基)甲基)-5-((3'-(5-((二甲基氨基)甲基)噻吩-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。[M+1]=651.2。$^1$HNMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.96(d,J=2.1Hz,1H),8.92(d,J=2.0Hz,1H),8.37(t,J=2.1Hz,1H),7.54(s,1H),7.48(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.40(dd,J=7.8,1.4Hz,1H),7.35-7.24(m,3H),7.18-7.05(m,4H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.58(s,2H),4.30(s,2H),2.92(s,6H),2.83(s,6H),2.12(s,3H),2.05(s,3H)。

[3707] 实施例367:5-((4-氯代-2-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-5-((3"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[3708]



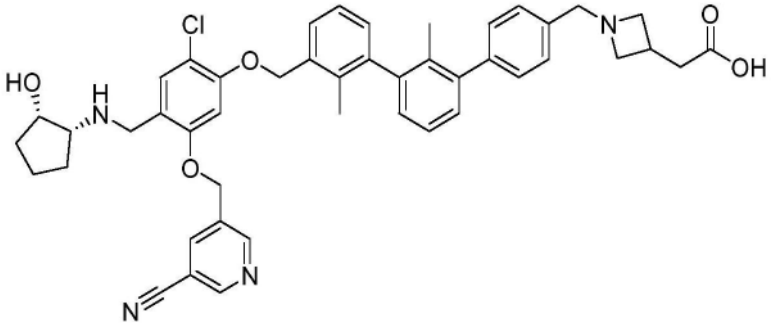
[3709] 按照一般还原胺化方法D合成5-((4-氯代-5-((3"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3710] 向5-((4-氯代-5-((3"-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈(183mg,0.16mmol)的二噁烷(3mL)溶液加入HCl(浓,0.3mL)。将混合物搅拌3小时,然后浓缩得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3"-(2-氧代乙氧基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈,其无需纯化即可使用。

[3711] 按照一般还原胺化方法D合成5-((4-氯代-2-((((1S,2S)-2-羟基环己基)氨基)甲基)-5-((3"-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。[M+1]=761.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(d,J=1.7Hz,1H),8.92(d,J=1.6Hz,1H),8.40(s,1H),7.50(s,1H),7.46(d,J=7.4Hz,1H),7.31-7.21(m,4H),7.18(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.00(m,4H),5.35(s,2H),5.31(s,2H),4.35(t,2H),4.25(d,J=13.1Hz,1H),4.18-4.10(m,2H),3.86(t,2H),3.54(t,2H),3.26(t,2H),3.11(dt,J=11.2,3.5Hz,1H),2.14(s,3H),1.86(s,3H),1.76-1.57(m,4H),1.52-1.24(m,4H)。

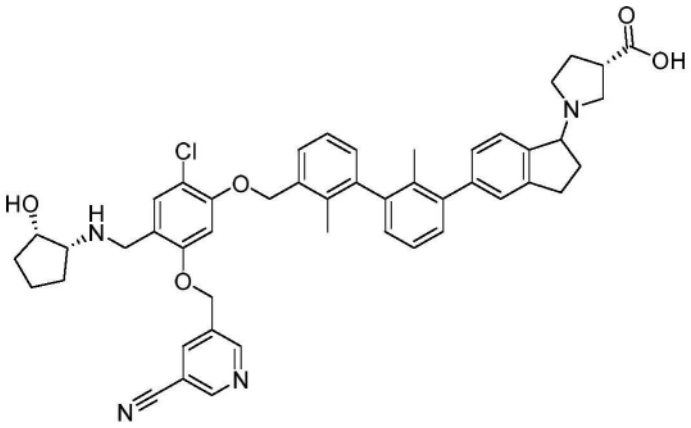
[3712] 实施例368:2-(1-((3"-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((((1R,

2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2',2"-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-4-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)乙酸

[3713] 

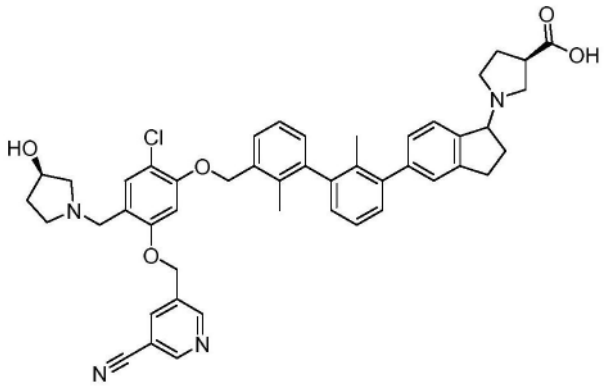
[3714] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=771.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=11.8,2.0Hz,2H),8.38(s,1H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.50-7.44(m,3H),7.34-7.06(m,7H),5.34(d,J=19.0Hz,3H),4.57-4.47(m,2H),4.29(s,3H),4.18-4.05(m,3H),3.48-3.34(m,3H),3.28-3.21(m,2H),3.12(s,1H),3.05-2.94(m,2H),2.79(dd,J=17.5,8.6Hz,2H),2.47(dd,J=17.5,7.7Hz,2H),2.14(s,3H),1.87(s,3H)。

[3715] 实施例369:(3S)-1-(5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((((1R,2S)-2-羟基环戊基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[3716] 

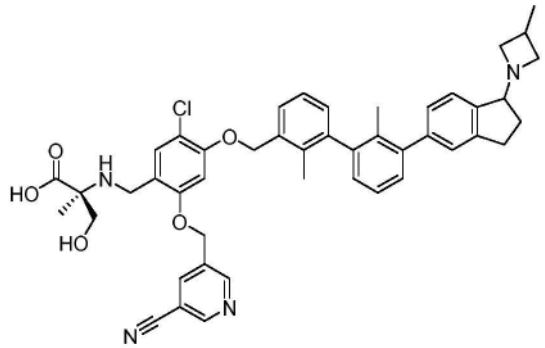
[3717] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=797.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=10.5,2.0Hz,2H),8.39(s,1H),7.66(d,J=8.0Hz,1H),7.51(s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.39(s,1H),7.34-7.07(m,7H),5.34(d,J=16.6Hz,4H),5.00(d,J=7.6Hz,1H),4.27(d,J=13.1Hz,2H),4.15(d,J=13.2Hz,1H),3.49-3.37(m,3H),3.10(d,J=17.7Hz,3H),2.61(s,4H),2.14(s,3H),2.02(s,2H),1.87(s,4H),1.82-1.56(m,5H)。

[3718] 实施例370:(3R)-1-(5-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-(((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)甲基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)吡咯烷-3-羧酸

[3719] 

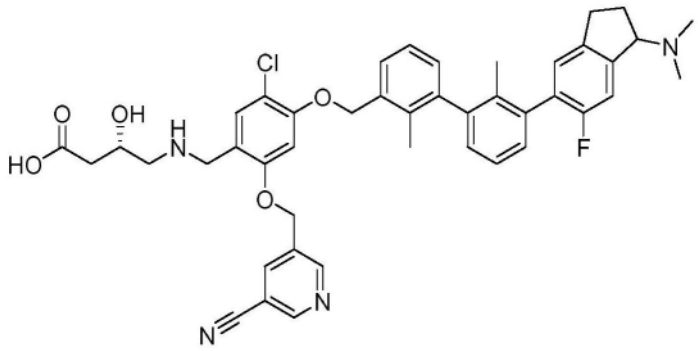
[3720] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝783.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝8.7,2.0Hz,2H),8.37(s,1H),7.66(d,J＝7.6Hz,1H),7.56(s,1H),7.47(d,J＝7.6Hz,1H),7.40(s,1H),7.37-7.25(m,3H),7.18(dd,J＝20.1,7.4Hz,2H),7.11(d,J＝4.5Hz,2H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),5.00(d,J＝7.7Hz,1H),4.53(s,2H),4.41(s,2H),3.78-3.35(m,8H),3.10(d,J＝17.7Hz,2H),2.63(dd,J＝15.4,7.7Hz,2H),2.49(s,1H),2.14(s,3H),2.04(s,1H),1.88(s,3H)。

[3721] 实施例371:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((2,2'-二甲基-3'-(1-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3722] 

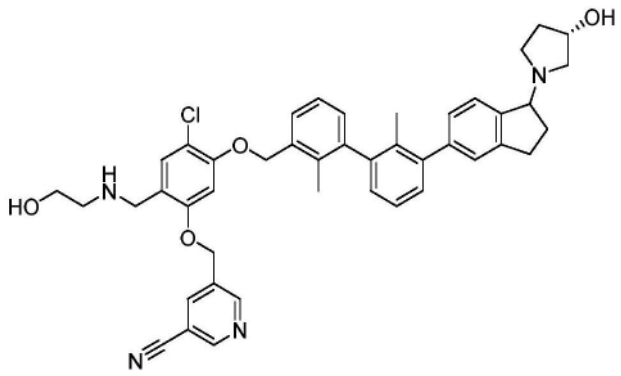
[3723] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝771.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(s,2H),8.41(s,1H),7.60-7.44(m,3H),7.37(s,1H),7.28(dt,J＝15.9,7.4Hz,3H),7.21-7.05(m,4H),5.34(d,J＝17.9Hz,4H),4.36-4.06(m,6H),4.00(d,J＝12.1Hz,2H),3.79(d,J＝12.2Hz,2H),3.14-2.94(m,3H),2.55(s,1H),2.14(s,3H),1.86(s,3H),1.52(s,3H),1.36(d,J＝7.0Hz,1H),1.28(d,J＝6.6Hz,2H)。

[3724] 实施例372:(3S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(1-(二甲基氨基)-6-氟代-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3725] 

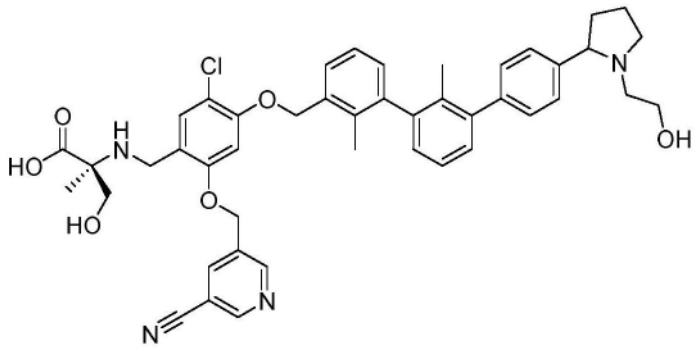
[3726] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝763.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝11.3,2.1Hz,2H),8.37(s,1H),7.51(s,1H),7.49-7.33(m,4H),7.33-7.19(m,3H),7.16(s,1H),7.08(s,1H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),5.06(d,J＝8.2Hz,1H),4.23(s,3H),3.24-3.15(m,2H),3.09(d,J＝8.4Hz,1H),2.97(dd,J＝12.8,9.8Hz,2H),2.91(s,2H),2.76(s,2H),2.69-2.56(m,2H),2.51(d,J＝6.3Hz,3H),2.13(s,3H),1.82(s,3H)。

[3727] 实施例373:5-((4-氯代-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-5-((3'-(1-((S)-3-羟基吡咯烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[3728] 

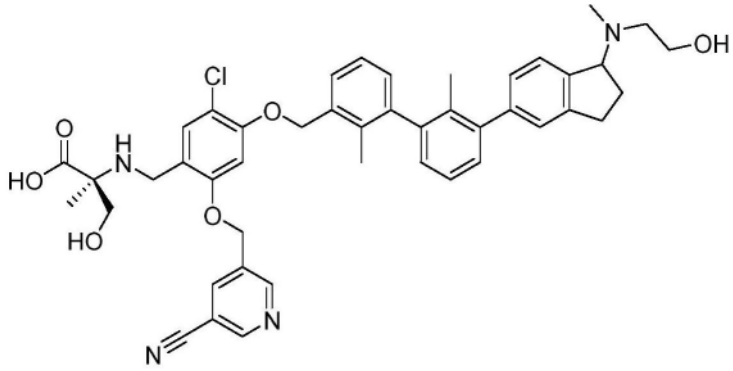
[3729] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝729.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98-8.88(m,2H),8.38(s,1H),7.66(d,J＝8.2Hz,1H),7.53-7.43(m,2H),7.38(s,1H),7.34-7.07(m,7H),5.48(s,4H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),5.08-4.96(m,2H),4.61-4.51(m,2H),4.23(s,2H),3.77(s,3H),3.47(d,J＝1.7Hz,2H),3.10(d,J＝5.2Hz,3H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3730] 实施例374:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-(1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3731] 

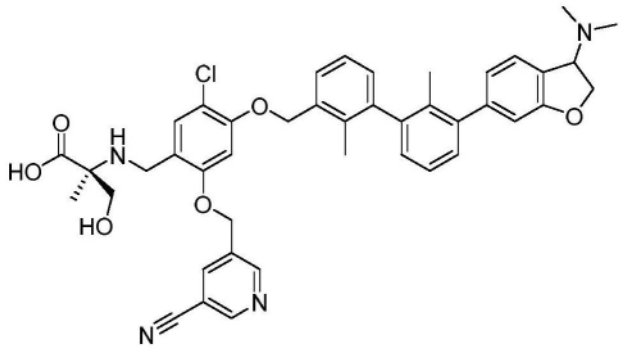
[3732] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝775.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.90(s,2H),7.63(d,J＝8.1Hz,2H),7.57-7.47(m,3H),7.31-7.07(m,6H),5.34(d,J＝18.0Hz,4H),4.26(s,2H),3.98(d,J＝12.2Hz,2H),3.81-3.67(m,4H),3.47(t,J＝1.6Hz,2H),3.12(s,2H),2.37-2.28(m,3H),2.15(s,3H),1.89(s,3H),1.50(s,3H)。

[3733] 实施例375:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(1-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3734] 

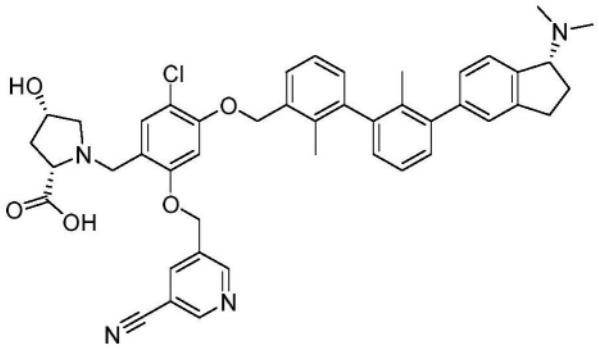
[3735] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝775.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.1Hz,1H),8.91(d,J＝2.0Hz,1H),8.42(s,1H),7.64(d,J＝8.2Hz,1H),7.55(s,1H),7.47(d,J＝7.4Hz,1H),7.39-7.07(m,8H),5.34(d,J＝17.0Hz,4H),4.27(s,2H),4.00(d,J＝12.1Hz,2H),3.92(s,1H),3.79(d,J＝12.2Hz,2H),3.12(t,J＝1.7Hz,2H),2.94(s,2H),2.79(s,1H),2.68-2.57(m,2H),2.47(s,2H),2.15(s,3H),1.88(s,3H),1.52(s,3H)。

[3736] 实施例376:(2S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-(3-(二甲基氨基)-2,3-二氢苯并呋喃-6-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3737] 

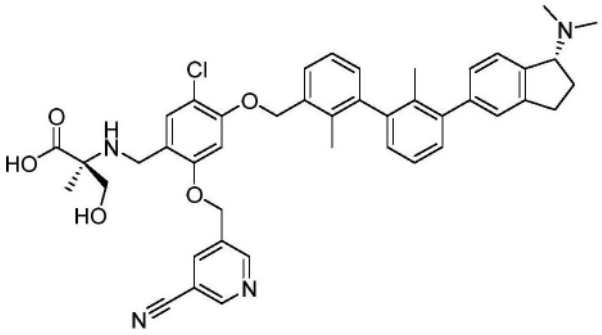
[3738] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝747.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.41(s,1H),7.64(d,J＝7.9Hz,1H),7.55(s,1H),7.47(d,J＝7.7Hz,1H),7.33-7.19(m,3H),7.18-7.03(m,4H),6.99(s,1H),5.34(d,J＝16.8Hz,4H),5.22(d,J＝7.2Hz,1H),5.02(d,J＝12.6Hz,1H),4.71(d,J＝12.1Hz,1H),4.27(s,2H),3.99(d,J＝12.2Hz,2H),3.78(d,J＝12.1Hz,2H),2.83(s,4H),2.14(s,3H),1.89(s,3H),1.51(s,3H)。

[3739] 实施例377:(2S,4S)-1-(5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-((R)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)-4-羟基吡咯烷-2-羧酸

[3740] 

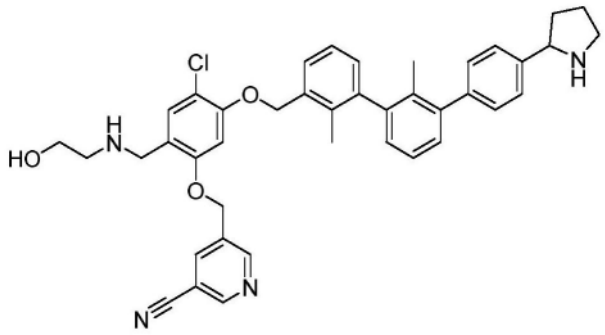
[3741] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝757.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.97(s,1H),8.92(d,J＝1.8Hz,1H),8.42(s,1H),7.60(d,J＝7.9Hz,1H),7.49(d,J＝13.9Hz,2H),7.41-7.08(m,8H),5.40(s,1H),5.31(s,1H),5.04(d,J＝6.5Hz,1H),4.46(d,J＝13.9Hz,2H),4.37(d,J＝13.9Hz,1H),4.20(dd,J＝10.9,3.8Hz,1H),3.34(s,4H),3.22(dd,J＝16.8,8.7Hz,2H),2.90(s,2H),2.75(s,2H),2.67-2.53(m,3H),2.49(d,J＝8.4Hz,1H),2.25(d,J＝12.9Hz,2H),2.14(s,3H),1.88(s,3H)。

[3742] 实施例378:(S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3'-((R)-1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3743] 

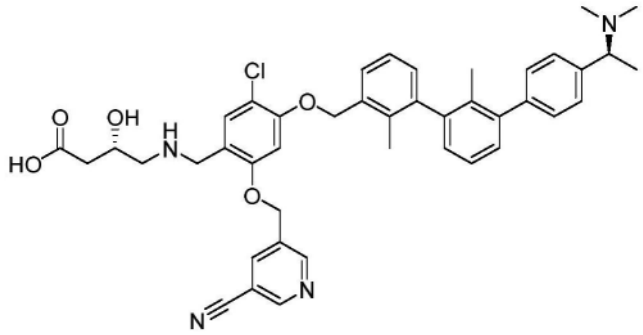
[3744] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝745.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.98(d,J＝2.0Hz,1H),8.91(d,J＝1.9Hz,1H),8.41(s,1H),7.62-7.54(m,2H),7.47(d,J＝7.5Hz,1H),7.40(s,1H),7.36-7.05(m,7H),5.34(d,J＝16.8Hz,4H),5.04(d,J＝8.7Hz,1H),4.27(s,2H),4.00(d,J＝12.1Hz,1H),3.79(d,J＝12.2Hz,1H),3.26-3.18(m,1H),2.90(s,2H),2.75(s,2H),2.62-2.43(m,3H),2.15(s,3H),1.88(s,3H),1.52(s,3H)。

[3745] 实施例379:5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-4"-(吡咯烷-2-基)-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈

[3746] 

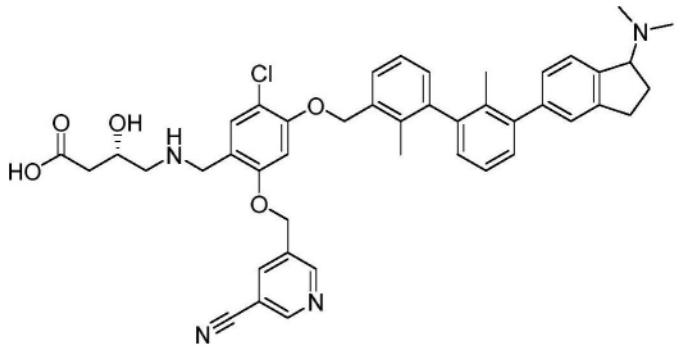
[3747] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝673.3。HPLC $T_R$＝4.87min。

[3748] 实施例380:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4”-((S)-1-(二甲基氨基)乙基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3749] 

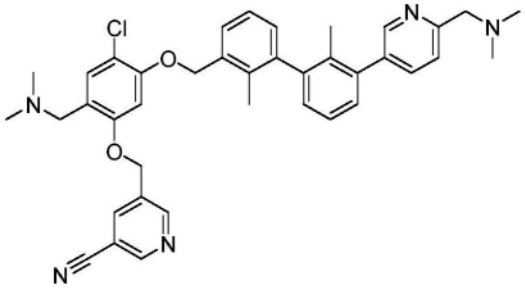
[3750] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝733.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝12.0,2.0Hz,2H),8.37(s,1H),7.57(d,J＝8.0Hz,2H),7.53-7.42(m,4H),7.35-7.19(m,3H),7.17-7.05(m,3H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.37(s,2H),4.23(s,3H),3.20(dd,J＝12.7,3.0Hz,2H),3.00-2.94(m,1H),2.90(s,6H),2.51(dd,J＝6.3,1.1Hz,2H),2.14(s,3H),1.89(s,3H)。

[3751] 实施例381:(3S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((3’-(1-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3752] 

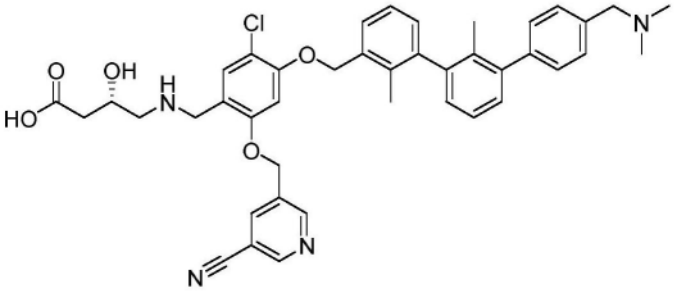
[3753] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝745.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J＝12.6,2.1Hz,2H),8.37(s,1H),7.58-7.42(m,3H),7.29(td,J＝13.6,7.0Hz,4H),7.22-7.05(m,4H),5.37(s,2H),5.31(s,2H),4.23(s,4H),3.29-3.15(m,3H),3.02(ddd,J＝37.3,13.9,8.8Hz,3H),),2.90(s,6H),2.74-2.60(m,2H),2.51(dd,J＝6.3,1.1Hz,2H),2.14(s,3H),2.04-1.91(m,1H),1.86(s,3H)。

[3754] 实施例382:5-((4-氯代-2-((二甲基氨基)甲基)-5-((3'-(6-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[3755] 

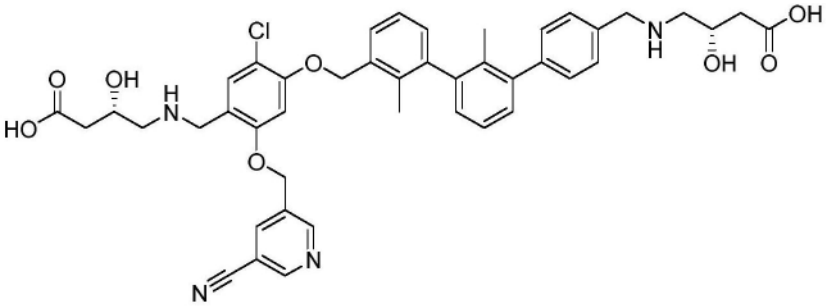
[3756] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=646.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=6.3,2.0Hz,2H),8.69(s,1H),8.36(d,J=2.2Hz,1H),7.92(dd,J=7.9,2.2Hz,1H),7.59-7.45(m,3H),7.41-7.34(m,1H),7.29(t,J=7.9Hz,2H),7.23-7.09(m,3H),5.40(s,2H),5.32(s,2H),4.54(s,2H),4.30(s,2H),2.99(s,6H),2.83(s,6H),2.15(s,3H),1.92(s,3H)。

[3757] 实施例383:(S)-4-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-((二甲基氨基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3758] 

[3759] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=719.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.95(dd,J=12.0,2.0Hz,2H),8.35(s,1H),7.57(d,J=8.0Hz,2H),7.53-7.43(m,4H),7.37-7.19(m,3H),7.19-7.00(m,3H),5.40(s,2H),5.31(s,2H),4.36(s,2H),4.23(s,3H),3.20(dd,J=12.7,3.0Hz,1H),3.01-2.94(m,1H),2.90(s,5H),2.51(dd,J=6.3,1.1Hz,2H),2.10(s,3H),1.90(s,3H)。

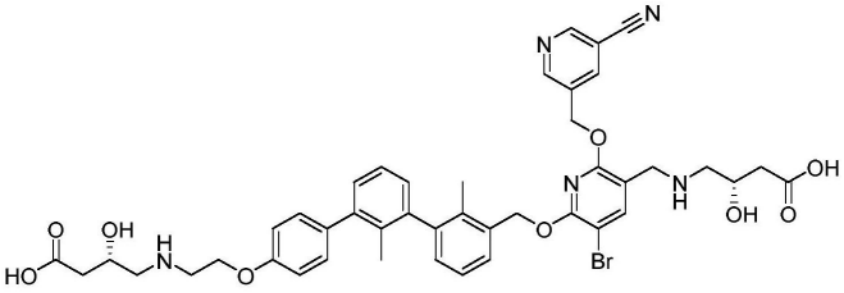
[3760] 实施例384:(S)-4-((4-((4"-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3761] 

[3762] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]=793.3。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(dd,J=11.8,2.0Hz,2H),8.38(s,1H),7.59(d,J=8.0Hz,2H),7.51-7.45(m,3H),

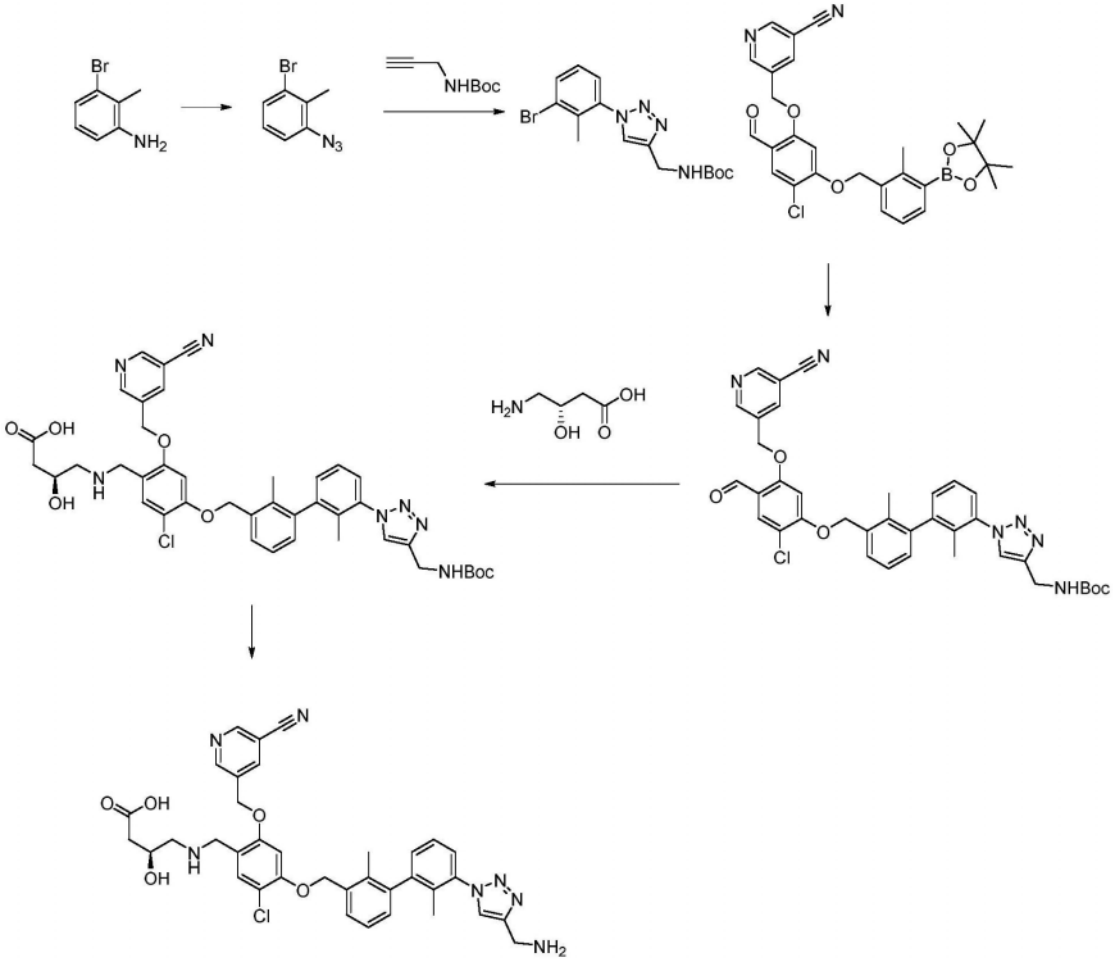
7.35-7.06(m,7H),5.38(s,2H),5.31(s,2H),4.42(s,2H),4.23(s,3H),4.06(s,1H),3.74(s,1H),3.42(s,1H),3.20(dd,J＝12.8,3.0Hz,2H),3.02-2.92(m,2H),2.51(d,J＝6.3Hz,2H),2.14(s,3H),1.89(s,3H)。

[3763] 实施例385:(S)-4-((2-((3”-(((3-溴代-5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-2',2”-二甲基-[1,1':3',1”-三联苯]-4-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸

[3764] 

[3765] 按照一般还原胺化方法C合成标题化合物。[M+1]＝868.3。HPLC $T_R$＝4.98分钟。

[3766] 实施例386:(S)-4-((4-((3'-(4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3767] 

[3768] 将2-叠氮基-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐(1.149g,4.03mmol)添加到3-溴代-2-甲基苯胺(500mg,2.69mmol)和4-(二甲基氨基)吡啶(657mg,5.37mmol))在二氯甲烷

(15mL)中的溶液。14小时后,加入饱和碳酸氢钠(15mL)。用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水相。合并的有机萃取物用饱和碳酸氢钠(25mL)和盐水(25mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到1-叠氮基-3-溴代-2-甲苯。

[3769] 将1-叠氮基-3-溴代-2-甲苯(50mg,0.236mmol)加入至丙-2-炔-1-基氨基甲酸叔丁基酯(73.2mg,0.472mmol)和噻吩-2-甲酸酮(I)(3.02mg,0.02mmol)在四氢呋喃(1mL)中的混合物。14小时后,减压除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯/己烷)。合并含有产物的级分,并在减压下除去溶剂,((1-(3-溴代-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

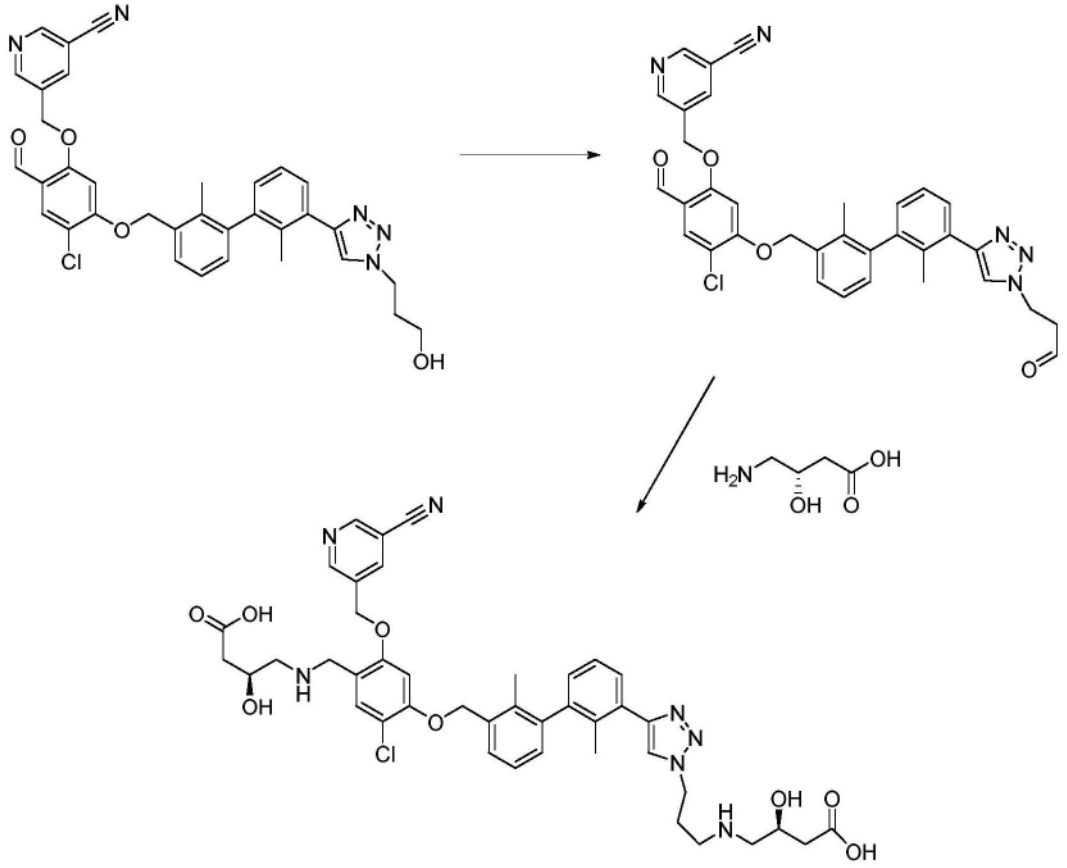
[3770] 将在水(0.4mL)和二甲氧基乙烷(4mL)中的5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苄基)氧基)苯氧基)甲基)烟腈(80mg,0.154mmol),((1-(3-溴代-2-甲基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(79.3mg,0.216mmol),四(三苯基膦)钯(0)(17.8mg,0.015mmol),碳酸钾(19mg,0.308mmol)用氩气脱气2分钟。将上述物质合并,并在85℃下加热3小时。将反应用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(3x 50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在减压下除去溶剂。将残余物进行快速色谱法纯化(0-100%EtOAc/己烷)。合并含有产物的级分,并减压除去溶剂,得到((1-(3'-((2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-甲酰基苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯。

[3771] 按照一般还原胺化方法G合成(S)-4-((4-((3'-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。

[3772] 将三氟乙酸(0.3mL)加入至(S)-4-((4-((3'-(4-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸(42mg,0.0537mmol)的二氯甲烷(0.7mL)溶液,20分钟后,将反应用乙腈(5mL)稀释,共蒸发直至剩余~1 mL。将该物料再用乙腈共蒸发两次。将残余物溶于甲醇(0.5mL)和水(0.5mL)中。对该溶液进行制备型HPLC(洗脱液:0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液)。合并含有产物的级分并冻干,得到(S)-4-((4-((3'-(4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=682.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(m,2H),8.38(s,1H),8.32(s,1H),7.58-7.46(m,3H),7.40(ddd,J=10.5,7.6,1.5Hz,2H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.22-7.13(m,1H),7.09(s,1H),5.39(s,2H),5.32(s,2H),4.36(s,2H),4.24(m,3H),3.20(dd,J=12.7,3.1Hz,1H),3.05-2.91(m,1H),2.52(dd,J=6.2,1.1Hz,2H),2.15(s,3H),1.82(s,3H)。

[3773] 实施例387:(S)-4-((3-(4-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)氨基)-3-羟基丁酸

[3774]

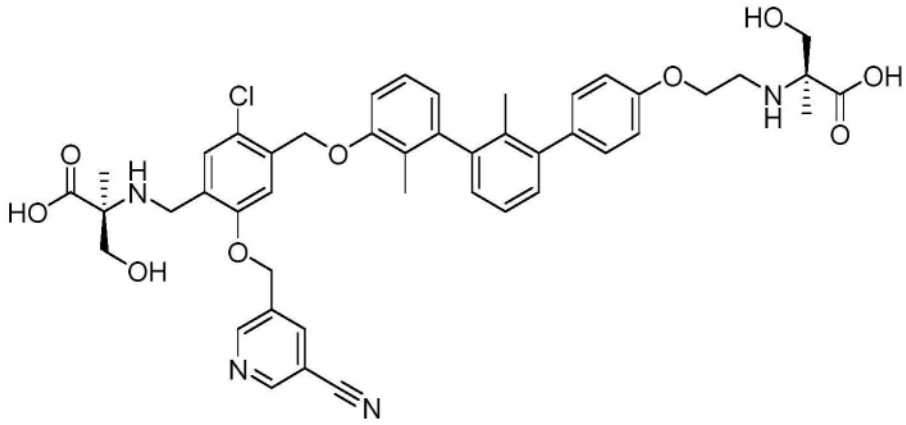


[3775] 以类似于实施例330的方式制备5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(1-(3-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈。

[3776] 将Dess-martin periodinane加入至5-((4-氯代-2-甲酰基-5-((3'-(1-(3-羟丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈(70mg,0.115mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液。30分钟后,将反应用乙酸乙酯(25mL)稀释,用饱和碳酸氢钠(15mL)和盐水(15mL)洗涤。有机相用硫酸钠干燥并减压除去溶剂,得到5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(1-(3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

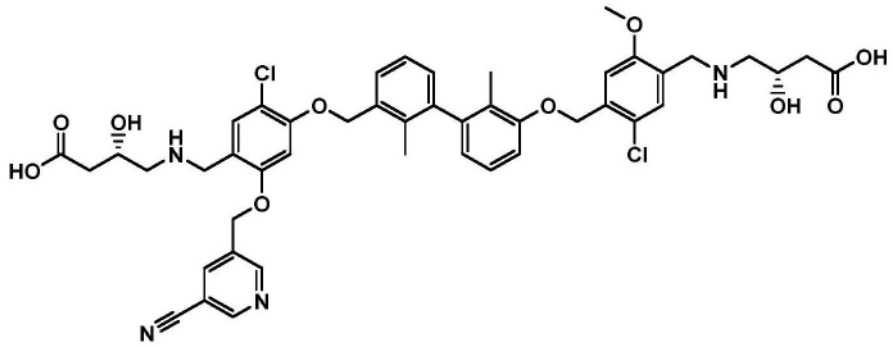
[3777] 按照一般还原胺化方法G合成(S)-4-((3-(4-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)氨基)-3-羟基丁酸。[M+1]=812.0。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.94(m,2H),8.38(s,1H),8.20(s,1H),7.63-7.55(m,1H),7.54-7.43(m,2H),7.35(t,J=7.6Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.21-7.01(m,3H),5.38(s,2H),5.32(s,2H),4.63(t,J=6.8Hz,2H),4.35-4.12(m,4H),3.25-3.10(m,4H),3.11-2.89(m,4H),2.62-2.48(m,4H),2.48-2.29(m,2H),2.13(s,3H),2.08(s,3H)。

[3778] 实施例388:(S)-2-((4-(((4"-(2-(((S)-2-羧基-1-羟基丙-2-基)氨基)乙氧基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)氧基)甲基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸

[3779] 

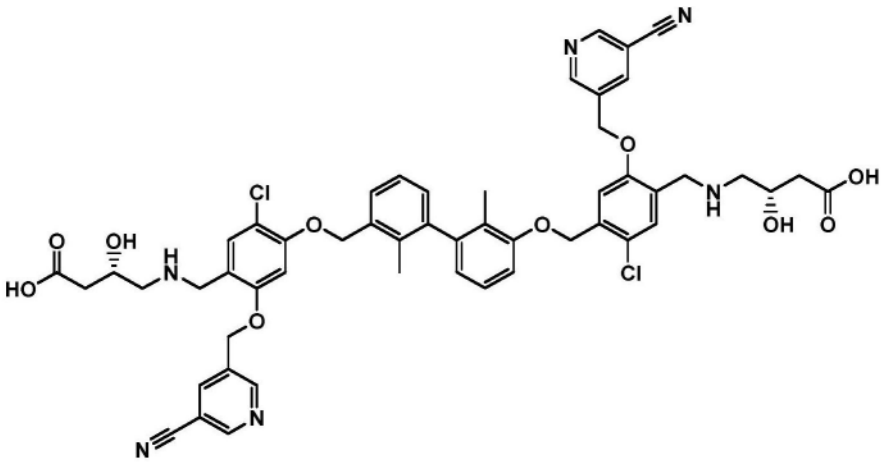
[3780] 按照一般还原胺化方法D合成标题化合物。[M+1]＝823.2。$^1$H NMR(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.88(s,1H),8.84(s,1H),8.24(s,1H),7.55(s,1H),7.36-7.11(m,6H),7.09-7.01(m,4H),6.80(d,J＝7.6Hz,1H),5.28(s,2H),5.21(s,2H),4.33(t,J＝5.0Hz,2H),4.28(s,2H),3.95(dd,J＝18.4,12.4Hz,2H),3.79(dd,J＝18.9,12.4Hz,2H),3.50(t,J＝5.0Hz,2H),1.95(s,3H),1.88(s,3H),1.54(s,3H),1.49(s,3H)。

[3781] 实施例389:(S)-4-((4-(((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)氧基)甲基)-5-氯代-2-甲氧基苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3782] 

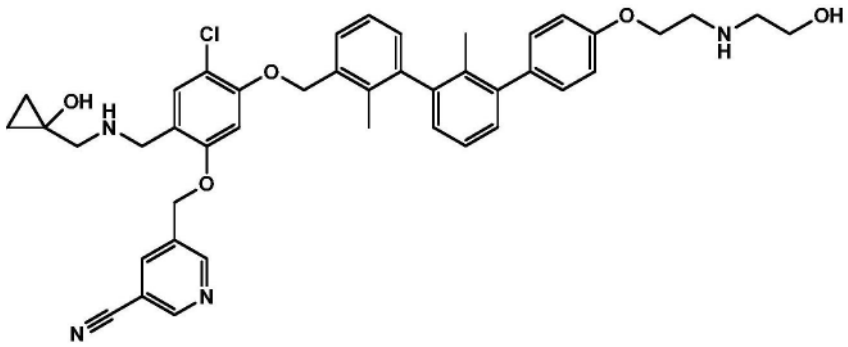
[3783] 按照一般还原胺化方法A合成标题化合物。[M+1]＝887.1。$^1$H(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.91(dd,J＝8.3,2.0Hz,2H),8.27(t,J＝2.1Hz,1H),7.91(s,1H),7.46(d,J＝3.9Hz,2H),7.34(s,1H),7.27(q,J＝8.0Hz,2H),7.13(dd,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.10-7.05(m,1H),6.95(s,1H),6.81-6.74(m,1H),5.32(s,2H),5.25(s,2H),5.23(s,2H),4.36-4.09(m,6H),3.87(s,3H),3.17-3.06(m,4H),2.79(d,J＝0.7Hz,3H),2.48(ddd,J＝12.8,6.3,3.4Hz,4H),2.07(s,3H)。

[3784] 实施例390:(S)-4-((4-((3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氧基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基丁酸

[3785] 

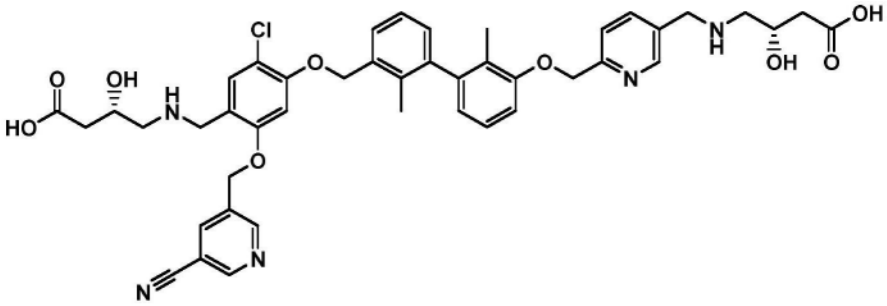
[3786] 按照一般还原胺化方法A合成标题化合物。[M+1]＝989.1。$^1$H(400MHz,乙腈-$d_3$)δ8.89(d,J＝21.5Hz,4H),8.28(s,1H),8.22(s,1H),7.54(s,1H),7.49(d,J＝7.5Hz,1H),7.46(s,1H),7.35(s,1H),7.30(t,J＝7.6Hz,1H),7.25(t,J＝7.9Hz,1H),7.15(d,J＝7.5Hz,1H),7.04(d,J＝8.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.79(d,J＝7.6Hz,1H),5.32(s,2H),5.29(s,2H),5.27(s,2H),5.22(s,2H),4.40-3.99(m,6H),3.16(ddd,J＝17.9,12.8,3.1Hz,2H),2.96(ddd,J＝17.2,12.8,9.7Hz,2H),2.48(td,J＝6.7,6.2,4.1Hz,4H),2.07(s,3H),1.90(s,3H)。

[3787] 实施例391:5-((4-氯代-2-((((1-羟基环丙基)甲基)氨基)甲基)-5-((4”-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-2,2’-二甲基-[1,1’:3’,1”-三联苯]-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)烟腈

[3788] 

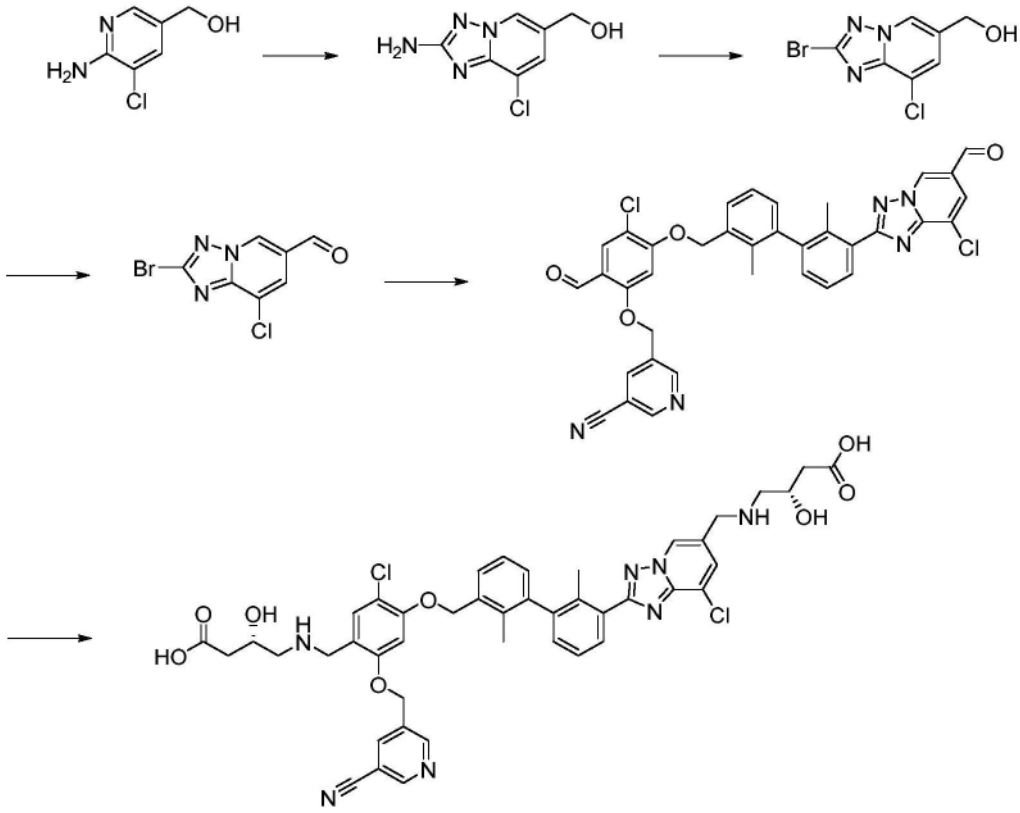
[3789] 按照一般还原胺化方法A(然后进行DCM/TFA Boc脱保护)合成标题化合物。[M+1]＝733.1。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J＝5.4,2.1Hz,2H),8.72(s,4H),8.48(t,J＝2.1Hz,1H),7.56(s,1H),7.52-7.43(m,1H),7.36-7.24(m,4H),7.22-7.11(m,3H),7.09-7.01(m,3H),5.35(s,2H),5.32(d,J＝2.3Hz,2H),4.29(t,J＝5.1Hz,2H),4.18(d,J＝5.6Hz,2H),3.68(t,J＝5.3Hz,2H),3.40(t,J＝5.5Hz,2H),3.15-3.07(m,2H),2.99(t,J＝5.6Hz,2H),2.08(s,3H),1.85(s,3H),0.72-0.66(m,2H),0.60(t,J＝3.3Hz,2H)。

[3790] 实施例392:(S)-4-(((6-(((3’-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2’-二甲基-[1,1’-联苯]-3-基)氧基)甲基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3791] 

[3792] 按照一般还原胺化方法A合成标题化合物。[M+1]＝824.4。$^1$H(400MHz,DMSO-d6)δ 9.04(dd,J＝5.6,2.0Hz,2H),8.99(s,2H),8.71(d,J＝2.1Hz,1H),8.62(s,2H),8.49(t,J＝2.1Hz,1H),8.01(dd,J＝8.1,2.2Hz,1H),7.66(d,J＝8.1Hz,1H),7.59(s,1H),7.50(d,J＝7.6Hz,1H),7.29(t,J＝7.6Hz,1H),7.26-7.16(m,2H),7.13-7.02(m,2H),6.73(d,J＝7.5Hz,1H),5.38(s,2H),5.31(dd,J＝11.8,3.0Hz,2H),5.26(d,J＝3.1Hz,2H),4.25(s,2H),4.17(d,J＝15.3Hz,4H),3.04(d,J＝27.4Hz,2H),2.86(s,2H),2.48-2.28(m,4H),2.05(s,3H),1.93(s,3H)。

[3793] 实施例393:(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-8-氯代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3794] 

[3795] 步骤1:将乙氧羰基异硫氰酸酯(480μL,4.07mmol)滴加到溶解在1,4-二噁烷(9mL)中的6-氨基-5-氯吡啶-3-基)甲醇(550mg,3.47mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤沉淀物,并用二氯甲烷洗涤。将母液浓缩并再次过滤。将两批固体产物合并,干燥。将产物溶于甲醇(7mL)和乙醇(7mL)中,并用N,N-二异丙基乙胺(900μL,5.17mmol)和盐酸羟胺(600mg,8.63mmol)处理。将反应混合物在50℃下加热2小时。冷却至室温后,将反应混合物

浓缩并将残余物用于下一步骤。

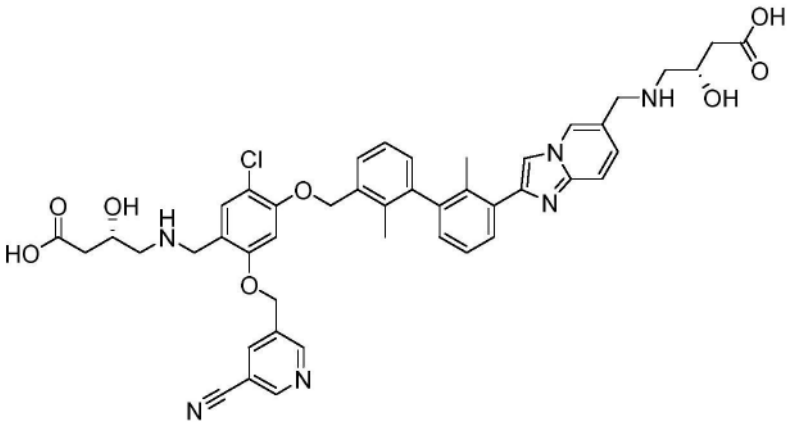
[3796] 步骤2:将悬浮在乙腈(35mL)中的(2-氨基-8-氯代[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇(690mg,3.47mmol)用溴化铜(II)(1160mg,5.19mmol)和亚硝酸叔丁酯(990μL,8.29mmol)处理。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯中,并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到(2-溴代-8-氯代[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇。

[3797] 步骤3:将溶于二氯甲烷(20mL)中的(2-溴代-8-氯代[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲醇(500mg,1.91mmol)用Dess-Martin periodinane(848mg,2.00mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。反应混合物通过加入饱和硫代硫酸钠溶液淬灭,然后浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯,并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到2-溴代-8-氯代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛。

[3798] 步骤4:将悬浮于2-甲基四氢呋喃(3mL)中的2-溴代-8-氯代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-甲醛(70mg,0.27mmol)和5-((4-氯代-5-((2,2'-二甲基-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈(96mg,0.16mmol)用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(14mg,0.02mmol)和2M碳酸钠溶液(240μL,0.48mmol)处理。将反应混合物在110℃下微波加热3小时。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯中,并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到5-((4-氯代-5-((3'-(8-氯代-6-甲酰基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)甲氧基)-2-甲酰基苯氧基)甲基)烟腈。

[3799] 步骤5:使用(S)-4-氨基-3-羟丁酸,以与方法C相同的方式合成(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-8-氯代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.01(d,J=6.5Hz,4H),8.46(s,2H),7.97(d,J=8.2Hz,2H),7.56-7.47(m,4H),7.42(s,5H),7.30(d,J=7.6Hz,3H),7.24(d,J=7.4Hz,3H),7.16(d,J=7.4Hz,4H),6.49(s,3H),5.34(d,J=10.7Hz,6H),2.52(s,2H),2.26(s,3H),2.07(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):C44H43Cl2N7O8[M+H]+计算值:868.3;实测值:868.1。

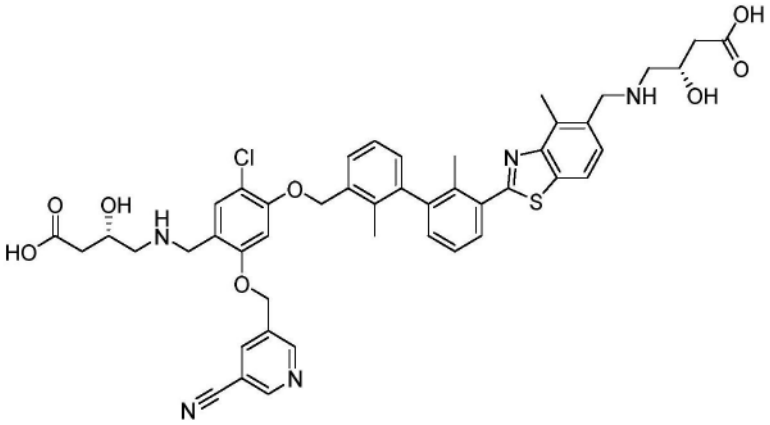
[3800] 实施例394:(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3801] 

[3802] 步骤1:将溶解于乙醚(12mL)中并冷却至0℃的2-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(300mg,1.18mmol)用氢化铝锂(46mg,1.21mmol)处理。使反应混合物升温至室温,并搅拌过夜。再次冷却至0℃后,通过添加硫酸钠十水合物淬灭反应混合物。将混合物搅拌20分钟并过滤。浓缩滤液,得到(2-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇。

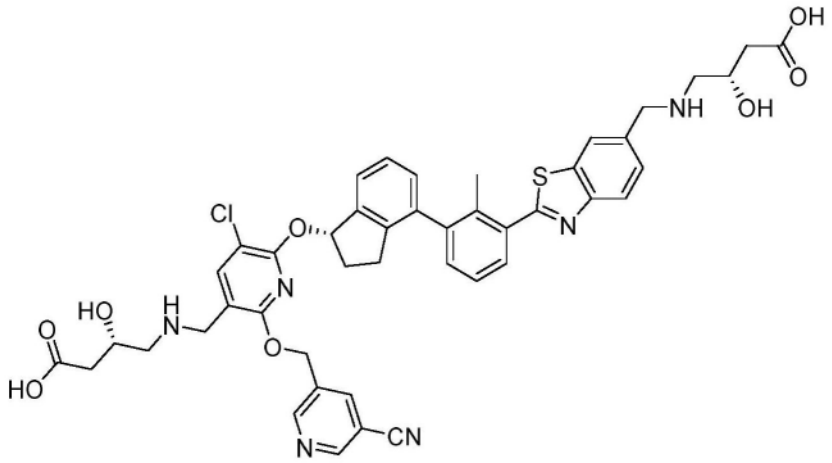
[3803] 步骤2-4:以与实施例393的步骤3-5相同的方式制备。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ 9.02(dd,J=5.6,2.0Hz,2H),8.94(s,2H),8.72(s,1H),8.58(s,2H),8.47(t,J=2.1Hz,1H),8.36(s,1H),7.80-7.71(m,2H),7.57(s,1H),7.56-7.48(m,2H),7.38(t,J=7.7Hz,1H),7.30(t,J=7.6Hz,1H),7.19(s,1H),7.14(d,J=7.8Hz,2H),5.59(d,J=28.8Hz,4H),5.41-5.30(m,3H),4.24(s,3H),4.12(d,J=9.9Hz,4H),3.06(s,4H),2.85(s,3H),2.15(s,3H),2.08(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{45}H_{45}ClN_6O_8$[M+H]+计算值:833.3;实测值:833.3。

[3804] 实施例395:(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)-4-甲基苯并[d]噻唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3805] 

[3806] 使用适当的杂环溴醛以类似于实施例393的方式合成。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ 9.02(dd,J=6.0,2.0Hz,2H),8.90(s,2H),8.57(s,2H),8.46(t,J=2.0Hz,1H),7.57(s,1H),7.51(d,J=3.8Hz,2H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.31(t,J=7.7Hz,2H),7.18(d,J=7.6Hz,2H),5.56(s,2H),5.35(d,J=10.1Hz,4H),4.27(s,2H),4.14(d,J=23.4Hz,5H),3.00(d,J=16.5Hz,2H),2.85(d,J=11.1Hz,3H),2.69(s,3H),2.40-2.33(m,3H),2.25(s,3H),2.08(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{46}H_{46}ClN_5O_8S$[M+H]+计算值:864.3;实测值:864.0。

[3807] 实施例396:(S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

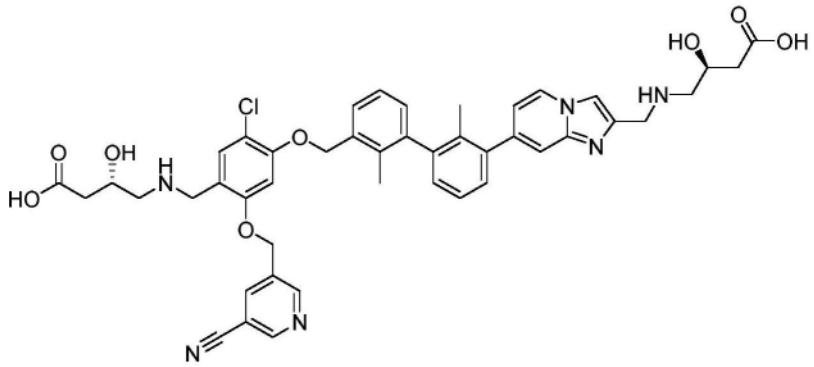
[3808] 

[3809] 步骤1:将溶解于1,4-二噁烷(8mL)中的(S)-5-(((2-((4-(3-溴代-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-6-氯代-4-甲酰基吡啶-3-基)氧基)甲基)烟腈(40mg,0.07mmol)用双(频哪醇合)二硼(27mg,0.11mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(6mg,0.007mmol)和乙酸钾(21mg,0.21mmol)处理。将反应混合物在80℃加热过夜。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。将有机层浓缩并通过柱色谱法纯化,得到(S)-5-(((5-氯代-3-甲酰基-6-((4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

[3810] 步骤2:将悬浮于2-甲基四氢呋喃(2mL)中的2-溴代苯并[d]噻唑-6-甲醛(25mg,0.10mmol)和(S)-5-(((5-氯代-3-甲酰基-6-((4-(2-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈(40mg,0.06mmol)用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(6mg,0.007mmol)和2M碳酸钠溶液(90μL,0.18mmol)处理。将反应混合物于110℃微波加热90分钟。冷却至室温后,将反应混合物浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯中,并用水洗涤。浓缩有机层,并通过柱色谱法纯化,得到(S)-5-(((5-氯代-3-甲酰基-6-((4-(3-(6-甲酰基苯并[d]噻唑-2-基)-2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)吡啶-2-基)氧基)甲基)烟腈。

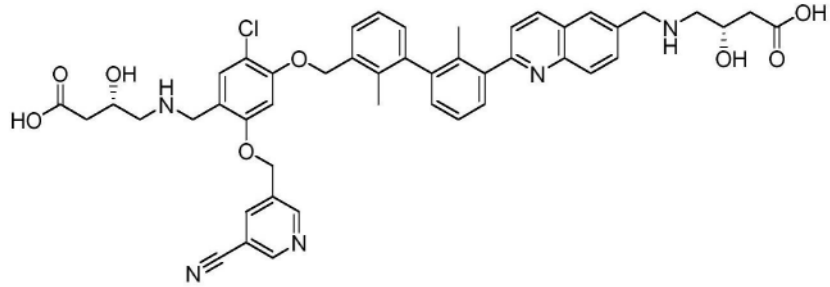
[3811] 步骤3:使用(S)-4-氨基-3-羟基丁酸,按照一般还原胺化方法C制备(S)-4-(((2-(3-((S)-1-((5-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-3-氯代-6-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-2-甲基苯基)苯并[d]噻唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。$^{1}$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(d,J=2.1Hz,1H),8.69(s,2H),8.45(s,1H),8.28(d,J=1.4Hz,1H),8.14(d,J=8.4Hz,1H),8.03(s,1H),7.82-7.75(m,1H),7.70(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.32(m,1H),7.32-7.25(m,1H),7.23(d,J=6.7Hz,1H),6.51(s,1H),5.58(s,4H),4.32(d,J=5.7Hz,3H),4.17(s,5H),3.07(s,3H),2.88(s,3H),2.69(s,1H),2.39-2.34(m,2H),2.31(d,J=9.9Hz,5H),1.95(s,2H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{45}H_{43}ClN_6O_8S$[M+H]+计算值:863.3;实测值:863.0。

[3812] 实施例397:(S)-4-(((7-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3813] 

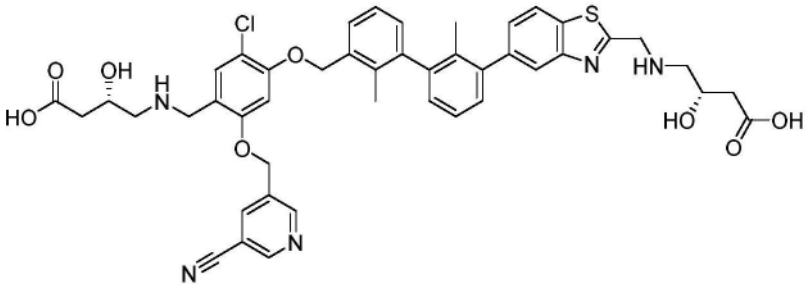
[3814] 使用7-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛,以与实施例393相同的方式制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J=6.3,2.0Hz,2H),8.56(s,2H),8.46(t,J=2.1Hz,1H),8.07(s,1H),7.55(d,J=14.3Hz,2H),7.49(d,J=7.6Hz,1H),7.32(ddd,J=17.2,14.8,7.5Hz,4H),6.49(s,3H),5.54(s,3H),5.34(d,J=17.4Hz,4H),4.30(s,2H),4.13(s,5H),3.09(d,J=12.9Hz,2H),2.91(d,J=60.1Hz,5H),2.36(dd,J=8.0,6.1Hz,3H),2.10(s,3H),1.92(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{45}H_{45}ClN_6O_8$[M+H]+计算值:833.3;实测值:833.4。

[3815] 实施例398:(S)-4-(((2-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)喹啉-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3816] 

[3817] 使用2-氯代喹啉-6-甲醛,以与实施例393相同的方式制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(dd,J=5.3,2.1Hz,3H),8.57(s,2H),8.46(dd,J=5.4,3.3Hz,2H),8.14(d,J=1.9Hz,1H),8.08(d,J=8.7Hz,1H),7.90(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),7.76(d,J=8.5Hz,1H),7.57(s,1H),7.53-7.46(m,2H),7.42(t,J=7.5Hz,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.23-7.10(m,3H),5.56(s,3H),5.34(d,J=13.5Hz,4H),4.38(s,2H),4.23-4.05(m,4H),3.07(s,4H),2.90(s,4H),2.11(s,3H),1.97(s,3H),1.10(d,J=6.1Hz,1H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{47}H_{46}ClN_5O_8$[M+H]+计算值:844.3;实测值:844.3.

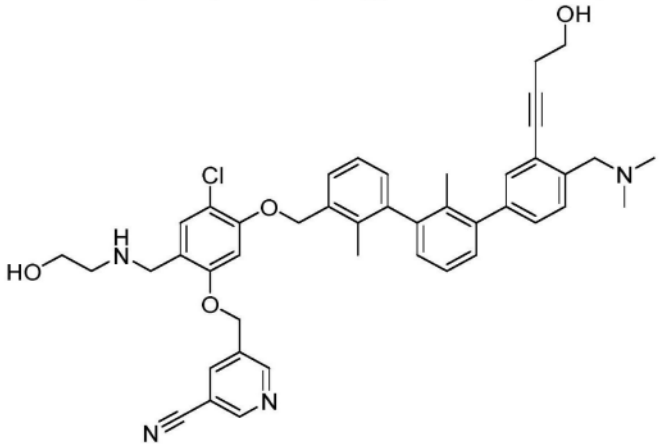
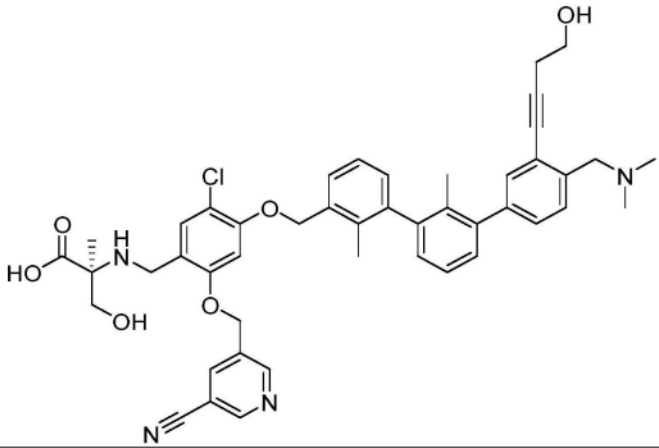
[3818] 实施例399:(S)-4-(((5-(3'-((4-((((S)-3-羧基-2-羟丙基)氨基)甲基)-2-氯代-5-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)苯氧基)甲基)-2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3-基)苯并[d]噻唑-2-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

[3819] 

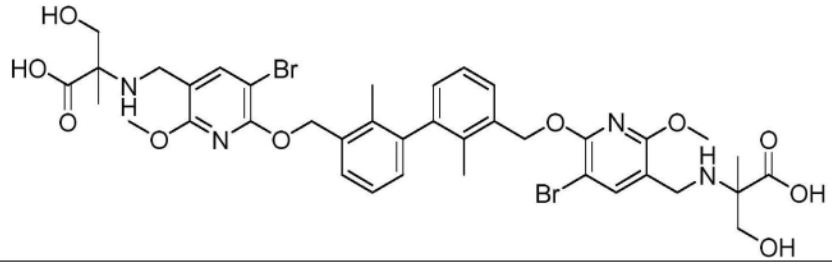
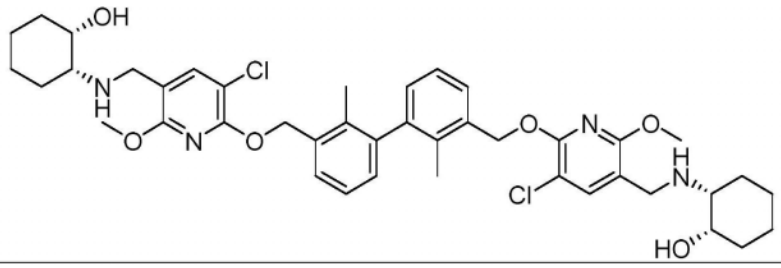
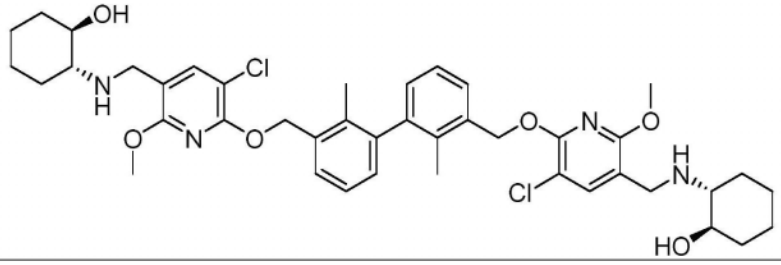
[3820] 使用5-溴代苯并[d]噻唑-2-甲醛,以与实施例393的方式制备标题化合物。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.44(d,J=66.6Hz,2H),9.02(dd,J=6.2,2.1Hz,2H),8.58(s,2H),8.24(d,J=8.4Hz,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),7.60-7.43(m,3H),7.41-7.23(m,3H),7.22-7.06(m,3H),5.55(s,2H),5.34(d,J=17.4Hz,4H),4.77(s,2H),4.12(s,5H),3.24(d,J=12.5Hz,2H),2.98(s,3H),2.83(s,2H),2.36(ddd,J=18.1,15.5,6.9Hz,2H),2.11(s,3H),1.88(s,3H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{45}H_{44}ClN_5O_8S$[M+H]+计算值:850.3;实测值:850.3。

[3821] 按照本文提供的方法,使用适当的起始材料制备以下化合物。

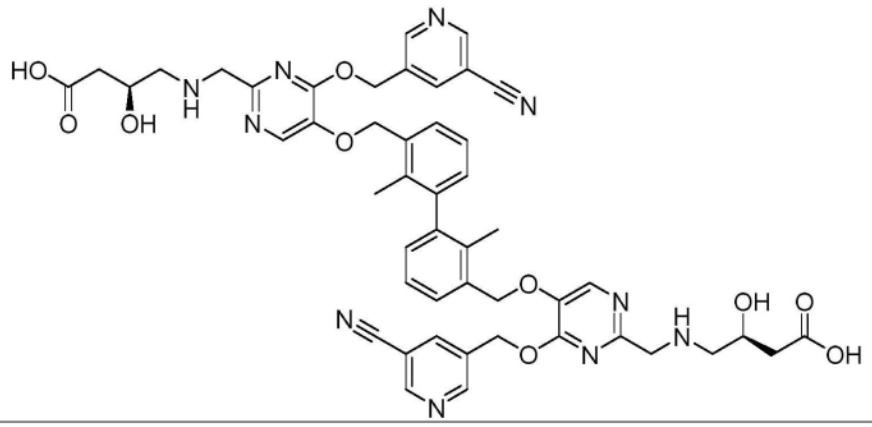
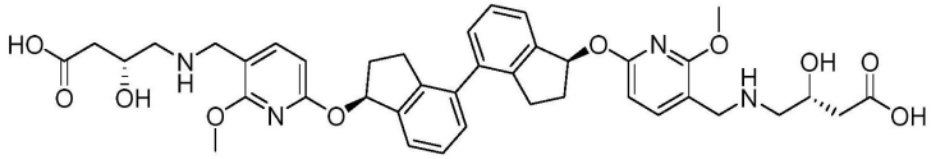
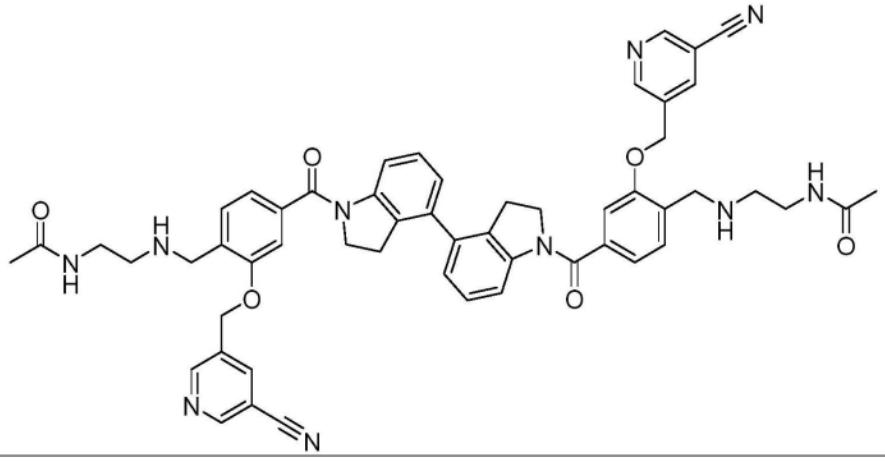
[3822]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 400 | 5-((4-氯代-5-((4"-((二甲基氨基)甲基)-3"-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)-2-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯氧基)甲基)烟腈  |
| 401 | (S)-2-((5-氯代-2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4-((4"-((二甲基氨基)甲基)-3"-(4-羟基丁-1-炔-1-基)-2,2'-二甲基-[1,1':3',1"-三联苯]-3-基)甲氧基)苄基)氨基)-3-羟基-2-甲基丙酸  |

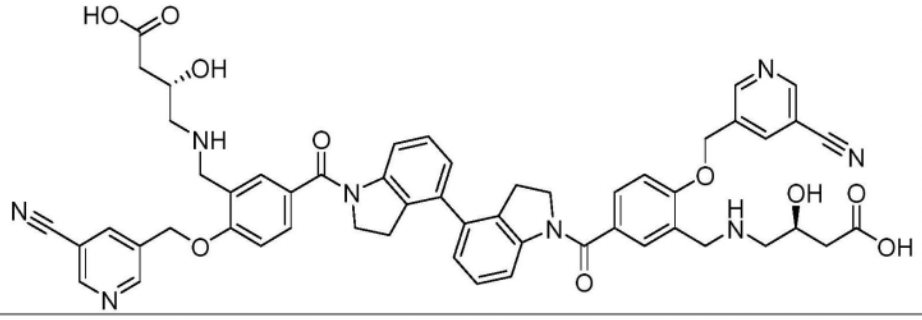
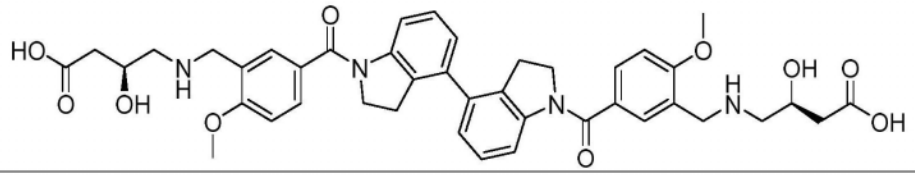
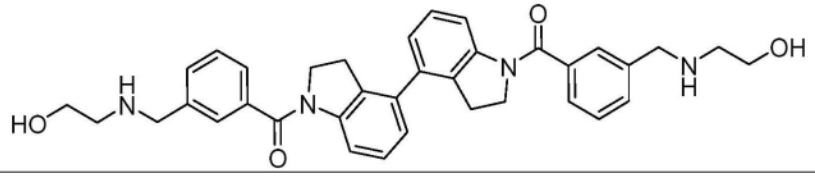
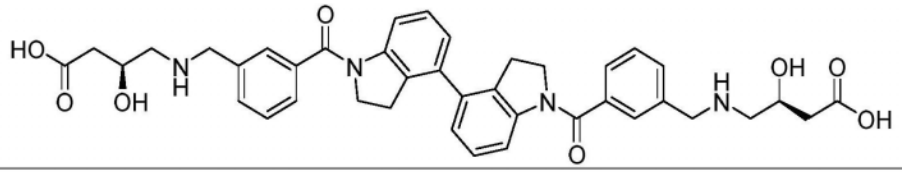
[3823]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 402 | 2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-溴代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基-2-甲基丙酸)  |
| 404 | (1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己-1-醇)  |
| 405 | (1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(环己-1-醇)  |

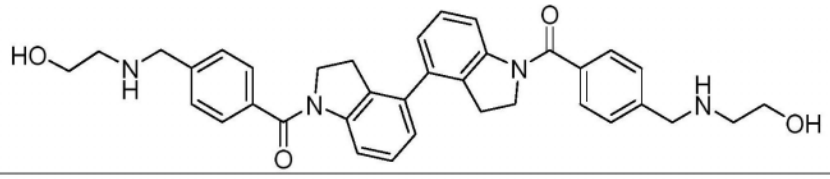
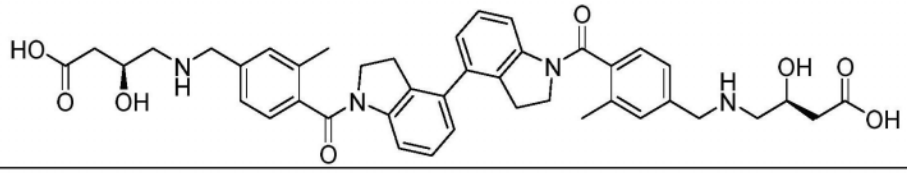
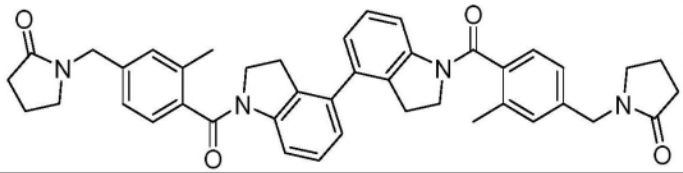
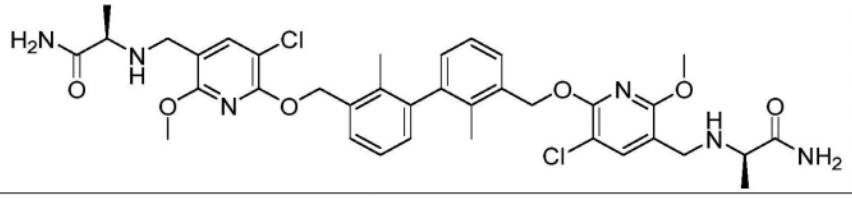
[3824]

| 实施例 No. | 结构 |
| --- | --- |
| 406 | (3S,3'S)-4,4'-(((2,2'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(4-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)嘧啶-5,2-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 407 | (3R,3'R)-4,4'-(((6,6'-(((1S,1'S)-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 408 | N,N'-(((((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(乙烷-2,1-二基))二乙酰胺  |

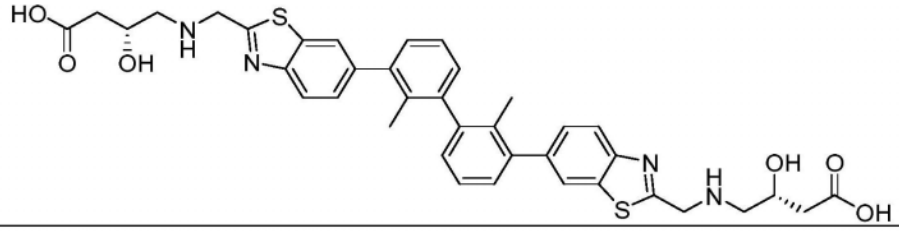
[3825]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 409 | (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-((5-氰基吡啶-3-基)甲氧基)-5,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 410 | (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(2-甲氧基-5,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 411 | [4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二基双((3-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯基)甲酮)  |
| 412 | (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(3,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 413 | (S)-4-羟基-1-(4-(1'-(4-(((R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-甲基苯甲酰基)-[4,4'-二吲哚啉]-1-羰基)-3-甲基苄基)吡咯烷-2-酮[4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二基双(苯基甲酮) |
| 414 | [4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二基双((4-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)苯基)甲酮) |

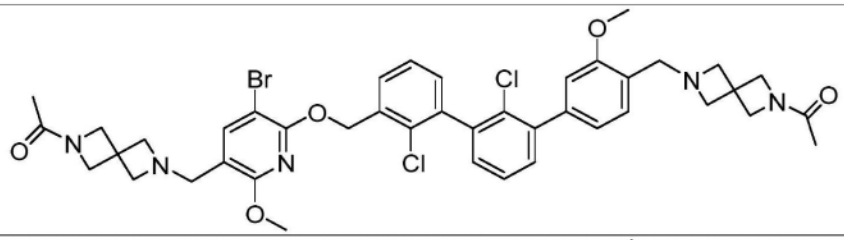
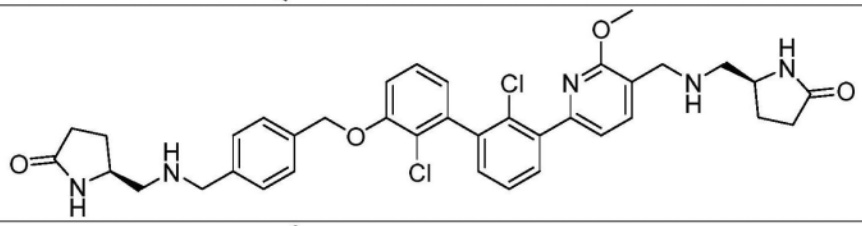
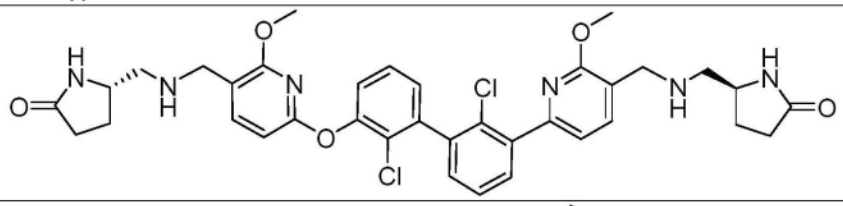
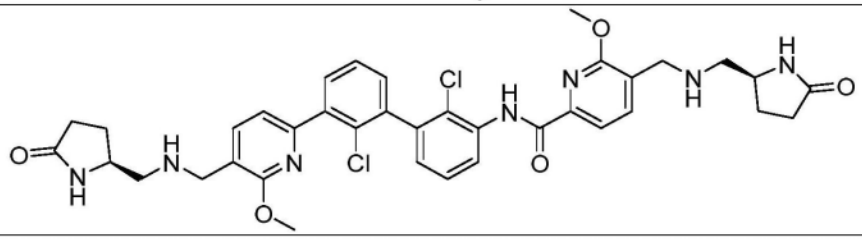
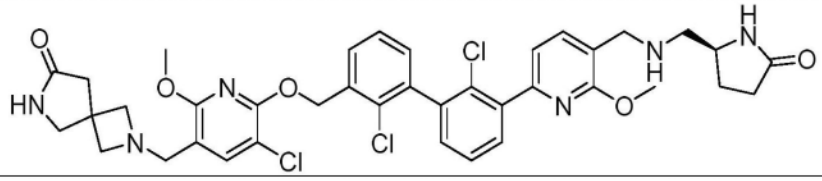
[3826]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 415 | (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(4-甲基-3,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 416 | (S)-4-羟基-1-(3-(1'-(5-(((R)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-甲基苯甲酰基)-[4,4'-二吲哚啉]-1-羰基)-4-甲基苄基)吡咯烷-2-酮 |
| 417 | (S)-3-羟基-4-((3-(1'-(5-(((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-甲基苯甲酰基)-[4,4'-二吲哚啉]-1-羰基)-4-甲基苄基)氨基)丁酸 |
| 418 | (3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(3-甲基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |
| 419 | (S)-3-羟基-4-((4-(1'-(4-(((S)-4-羟基-2-氧代吡咯烷-1-基)甲基)-2-甲基苯甲酰基)-[4,4'-二吲哚啉]-1-羰基)-3-甲基苄基)氨基)丁酸 |
| 420 | 1,1'-((([4,4'-二吲哚啉]-1,1'-二羰基)双(3-甲基-4,1-亚苯基))双(亚甲基))双(吡咯烷-2-酮)  |
| 422 | (2R,2'R)-2,2'-(((6,6'-(((2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(亚甲基))双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))二丙酰胺  |

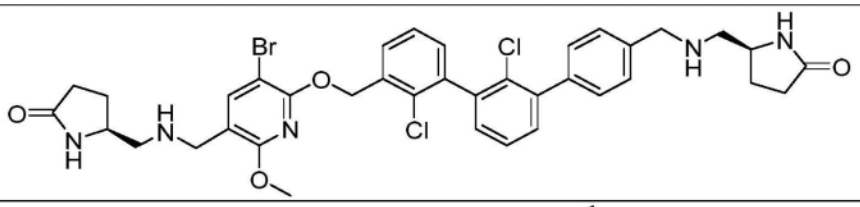
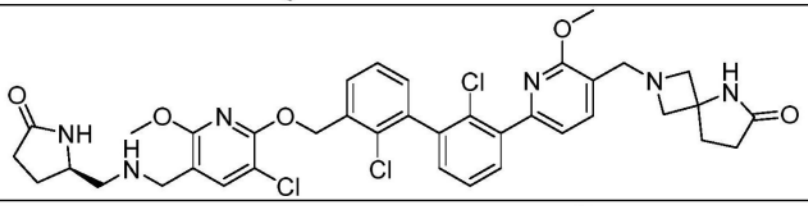
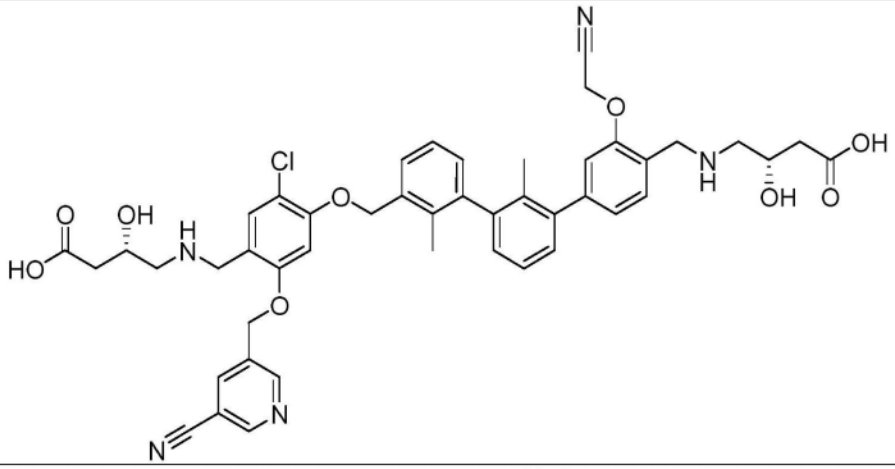
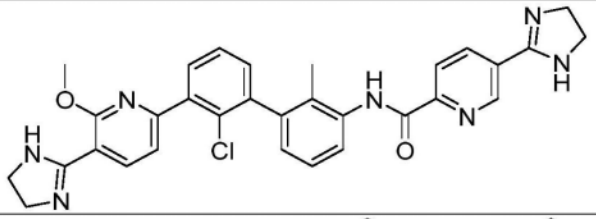
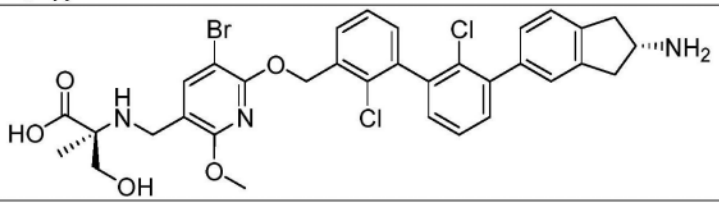
[3827]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 423 | (3R,3'R)-4,4'-(((2,2'-(2,2'-二甲基-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(苯并[d]噻唑-6,2-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)  |

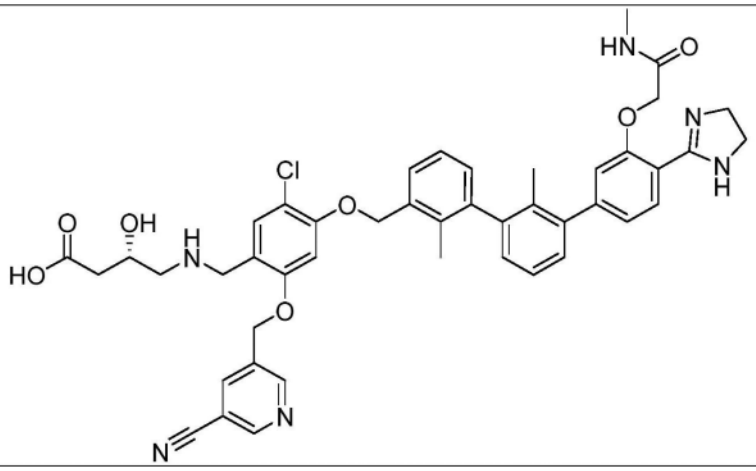
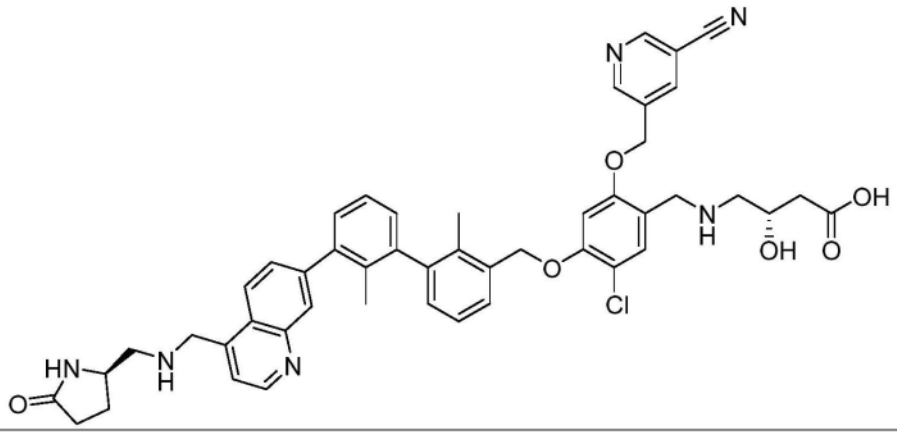
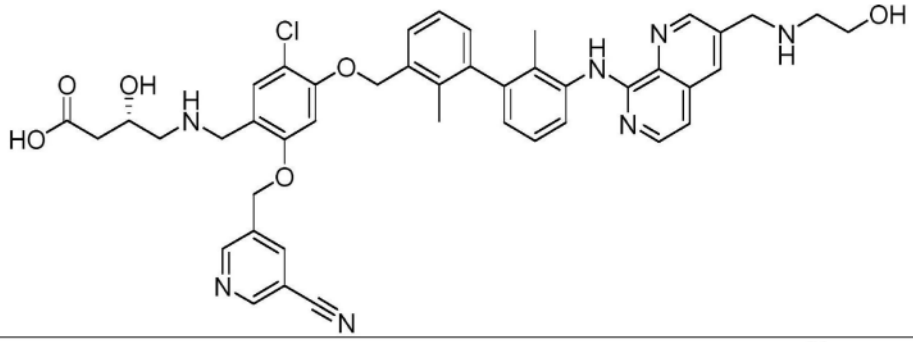
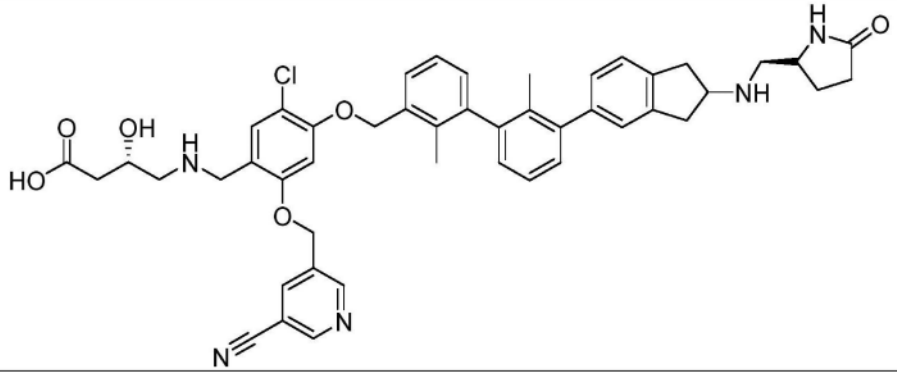
[3828]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 425 |  |
| 426 |  |
| 428 |  |
| 429 |  |
| 430 |  |

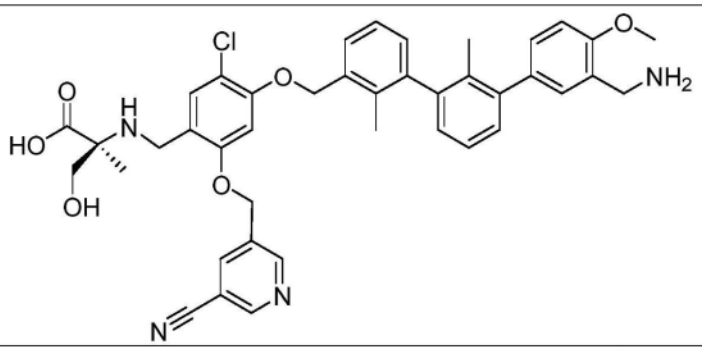
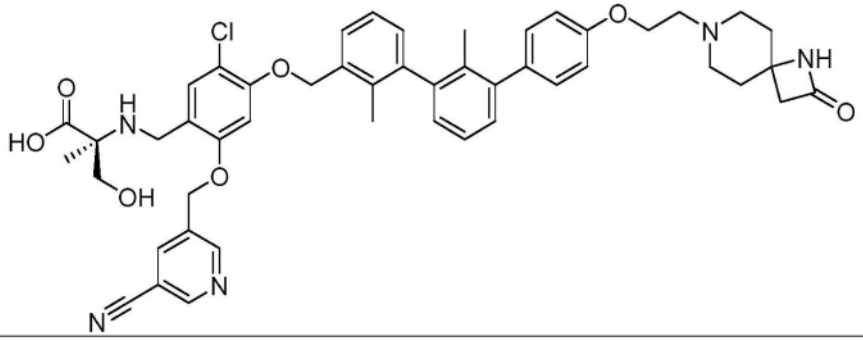
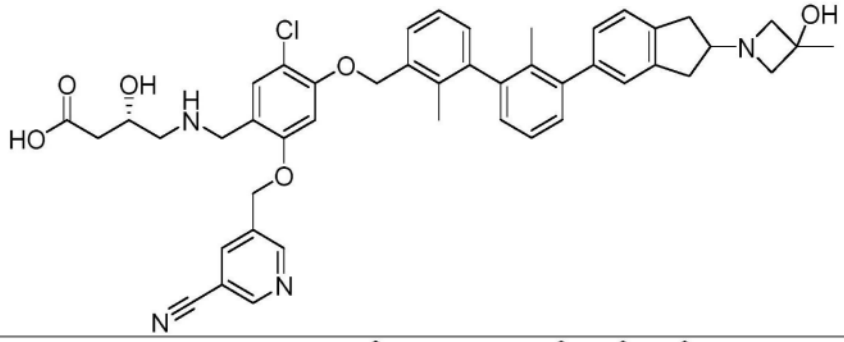
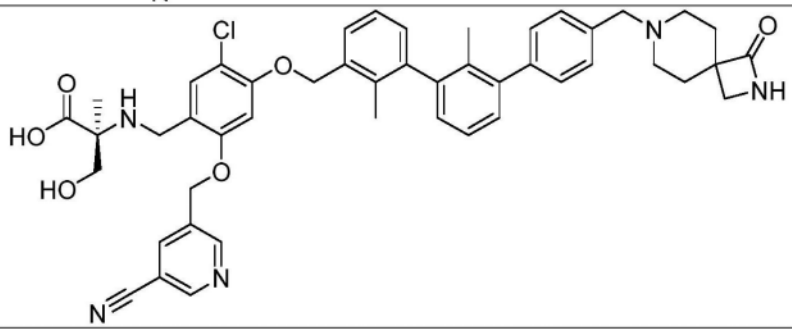
[3829]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 431 |  |
| 432 |  |
| 433 |  |
| 434 |  |
| 435 |  |

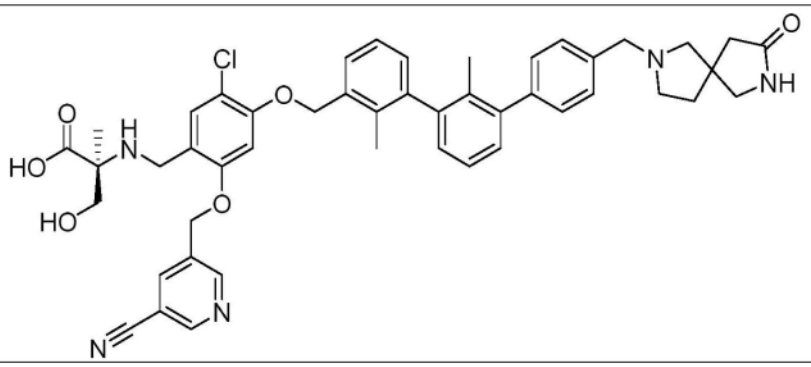
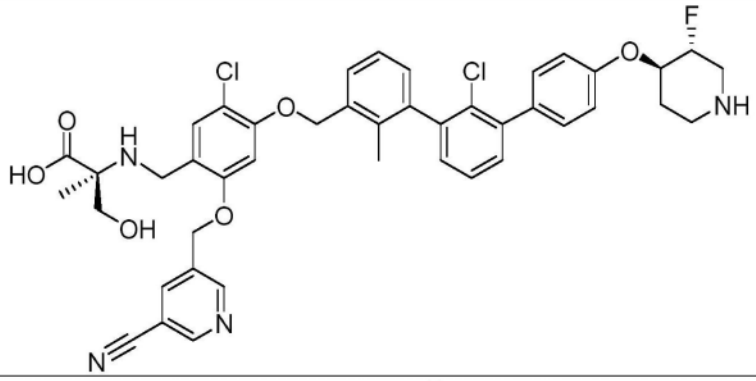
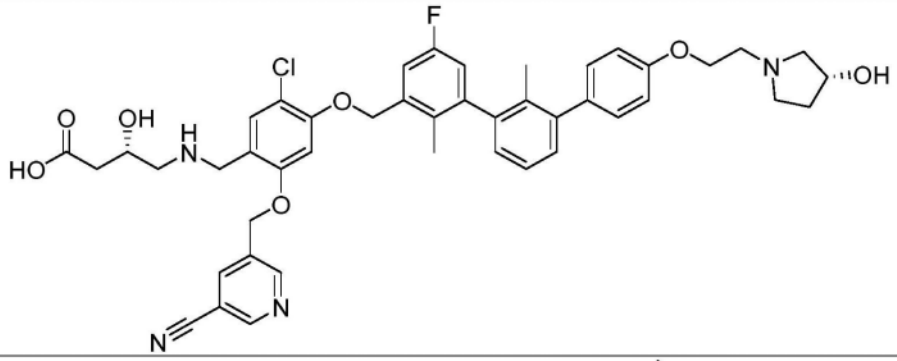
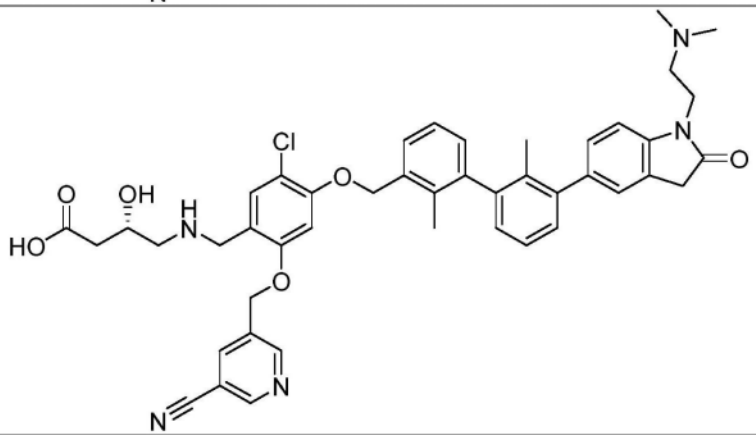
[3830]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 436 |  |
| 437 |  |
| 438 |  |
| 439 |  |

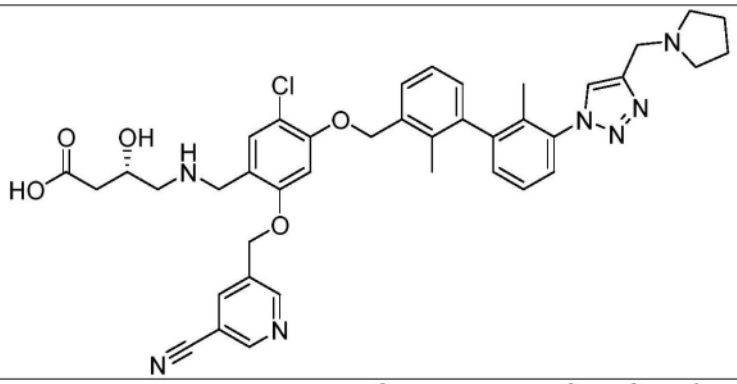
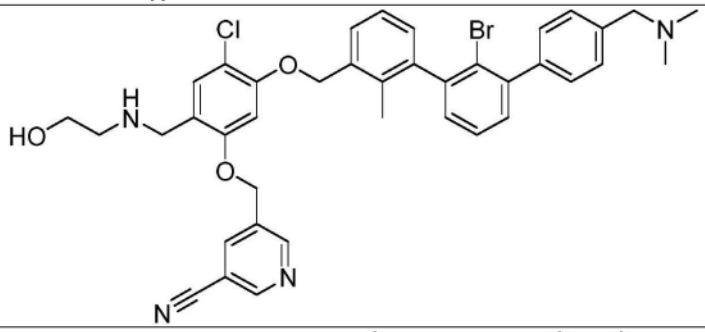
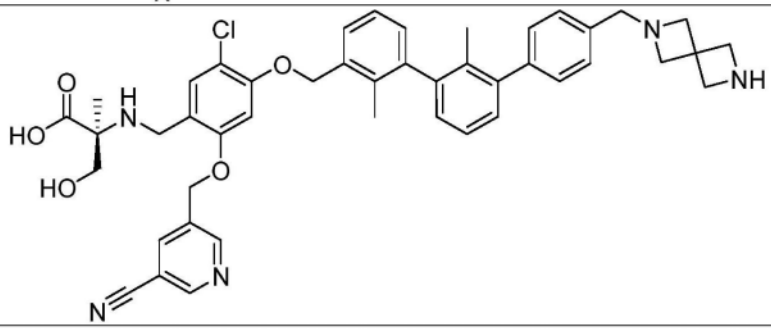
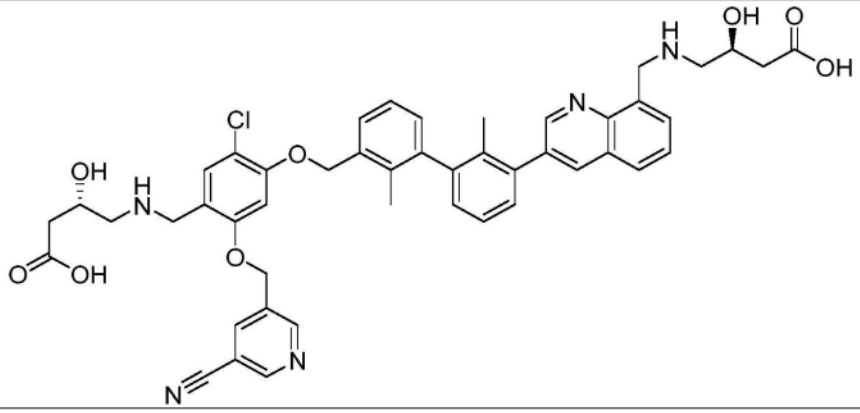
[3831]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 440 |  |
| 441 |  |
| 442 |  |
| 443 |  |

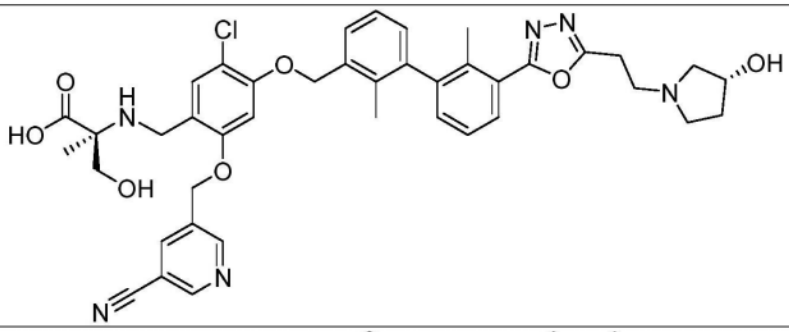
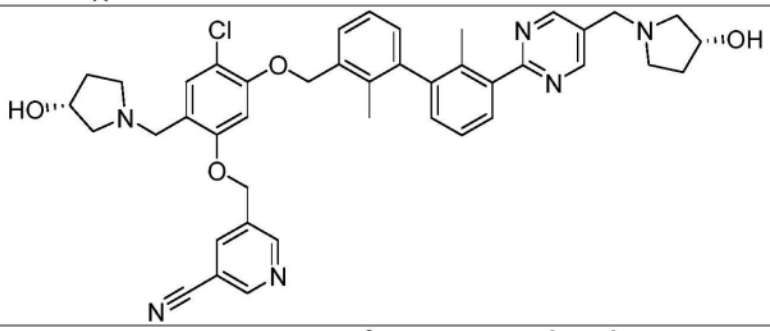
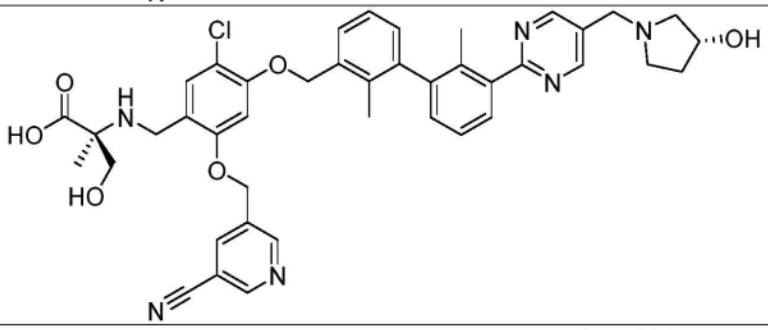
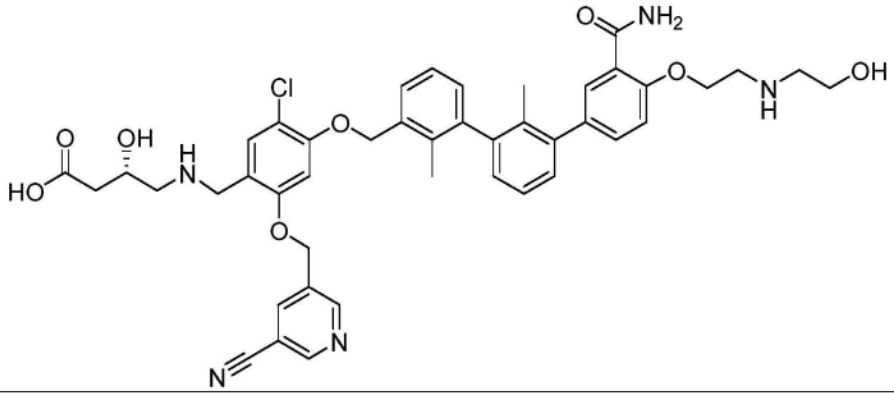
[3832]

| 实施例 No. | 结构 |
| --- | --- |
| 444 |  |
| 445 |  |
| 446 |  |
| 448 |  |

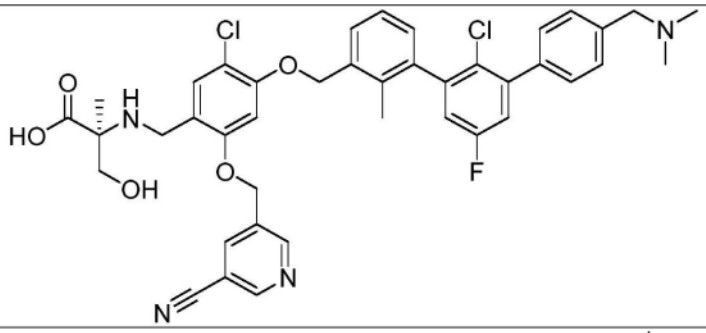
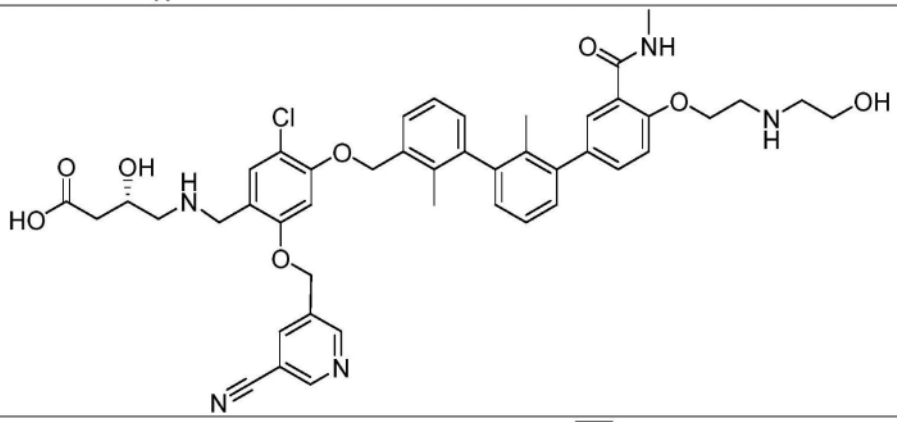
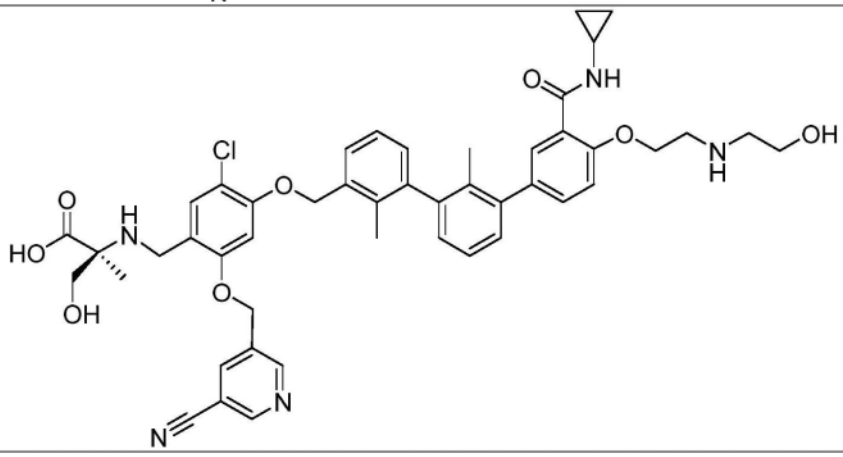
[3833]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 449 |  |
| 450 |  |
| 451 |  |
| 452 |  |

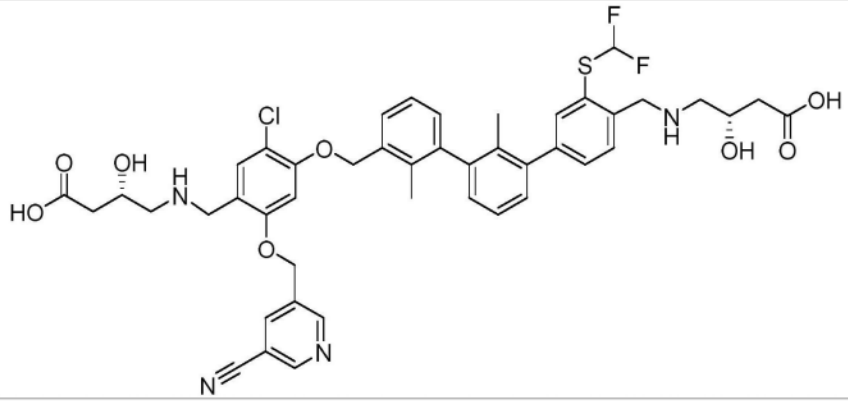
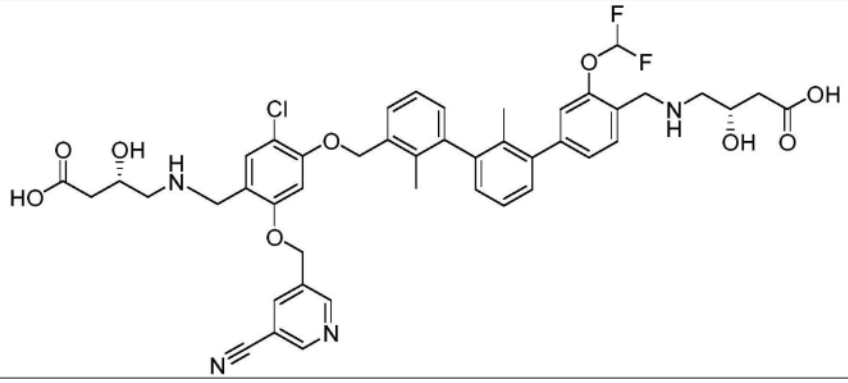
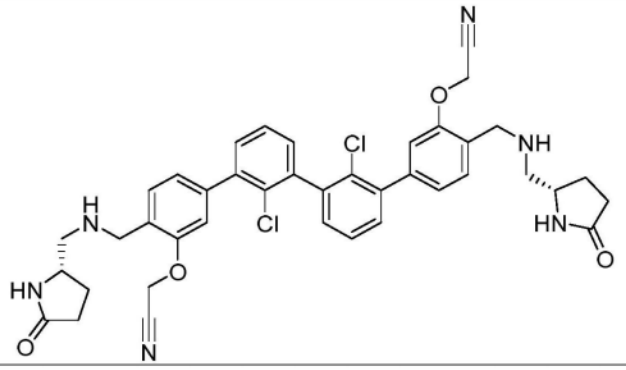
[3834]

| 实施例 No. | 结构 |
|---|---|
| 453 |  |
| 454 |  |
| 455 |  |
| 456 |  |

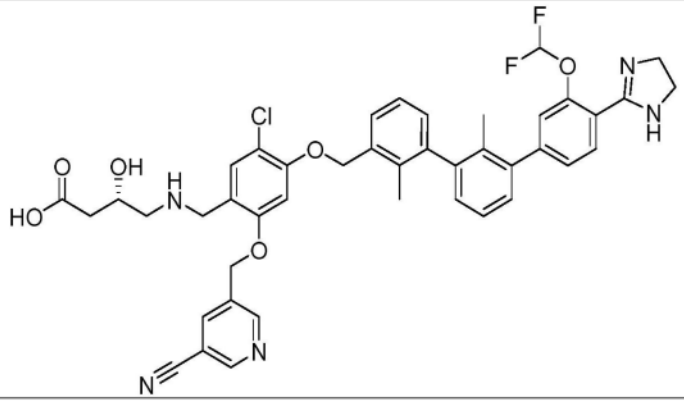
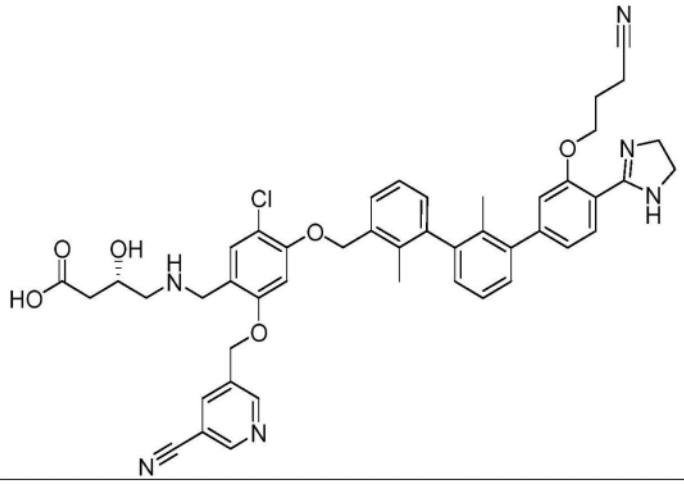
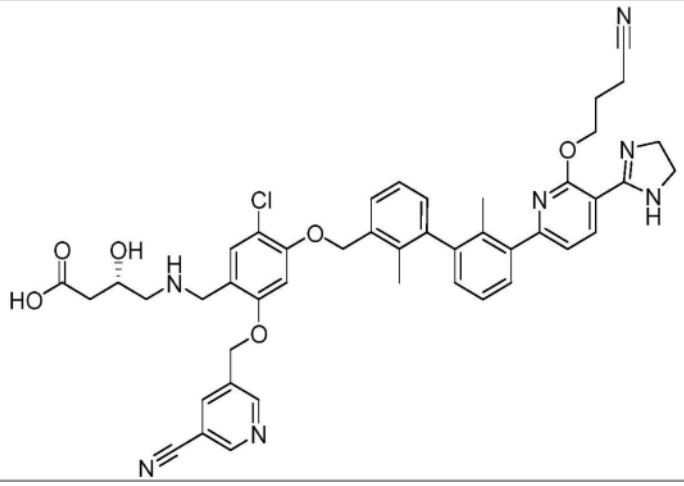
[3835]

| 实施例 No. | 结构 |
| --- | --- |
| 457 |  |
| 458 |  |
| 459 |  |

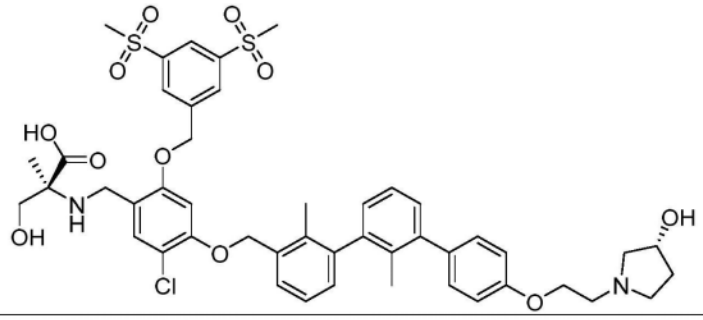
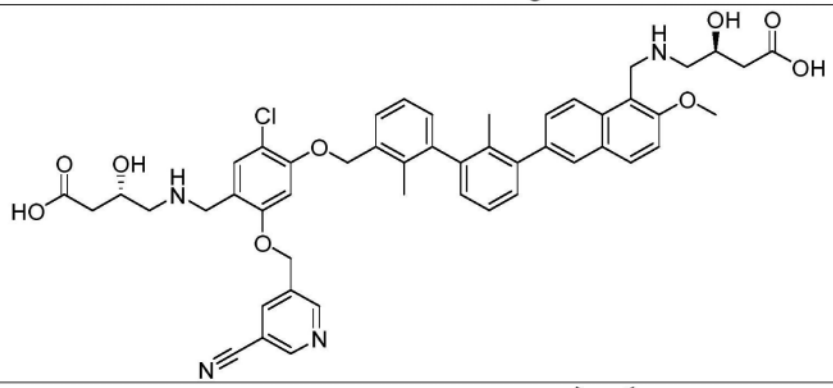
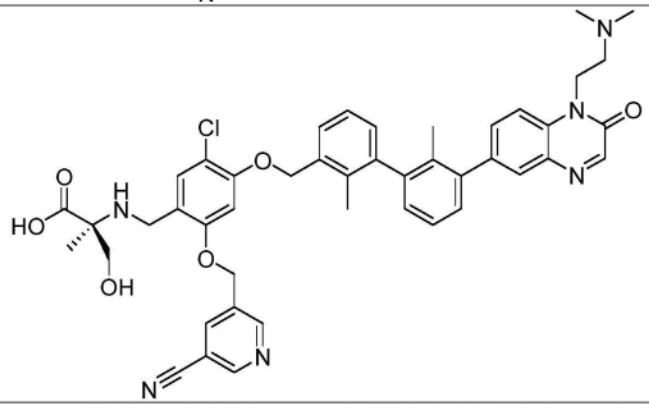
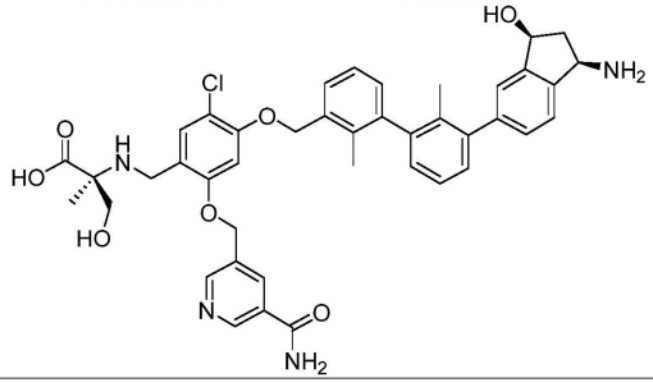
[3836]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 460 |  | 875.03 |
| 461 |  | 859.06 |
| 463 |  | 737.17 |

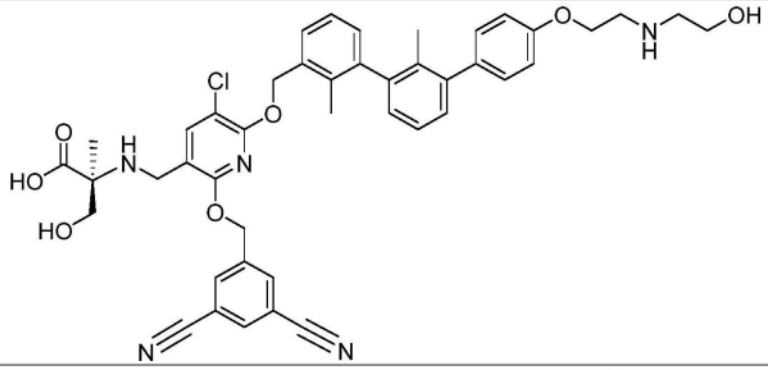
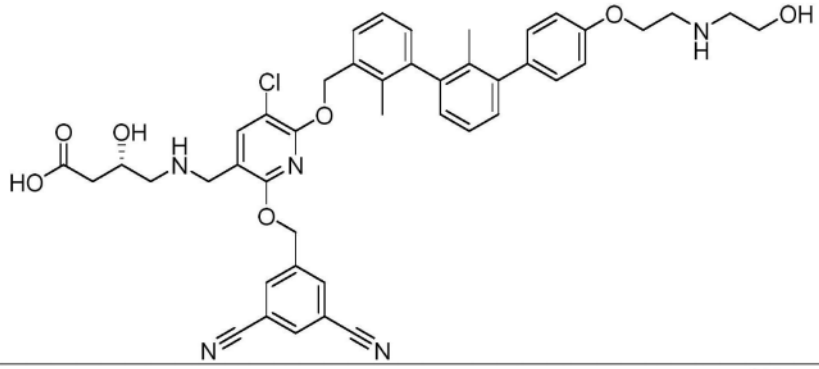
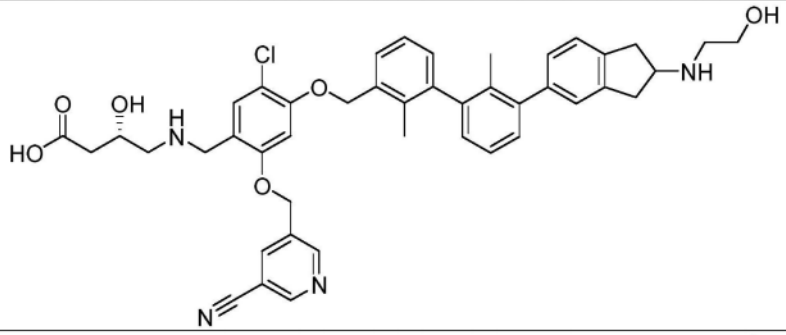
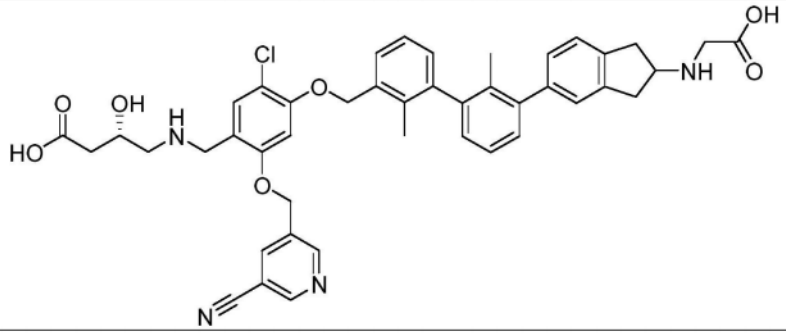
[3837]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 464 |  | 796.31 |
| 465 |  | 813.17 |
| 466 |  | 814.21 |

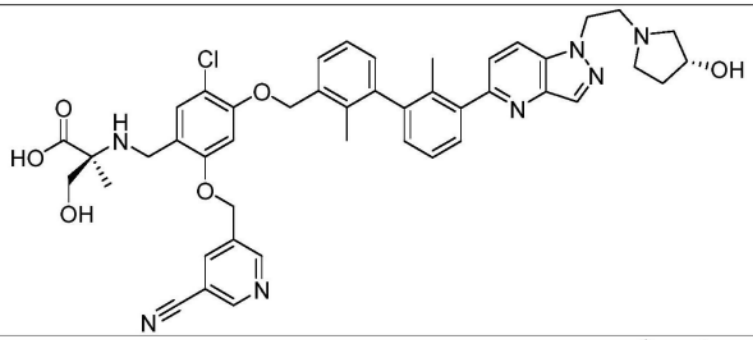
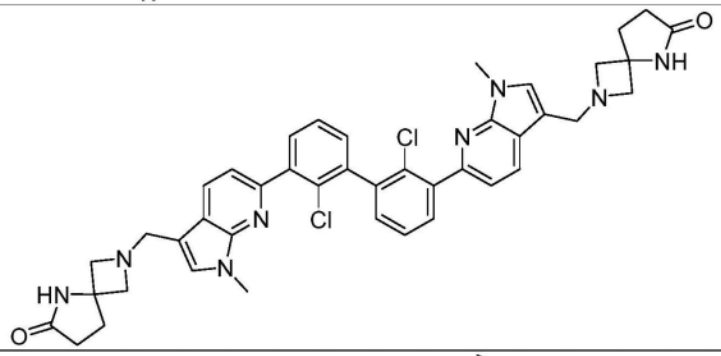
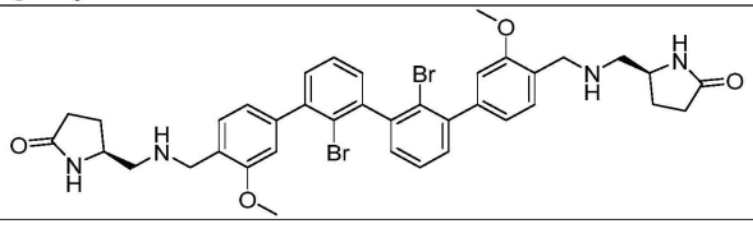
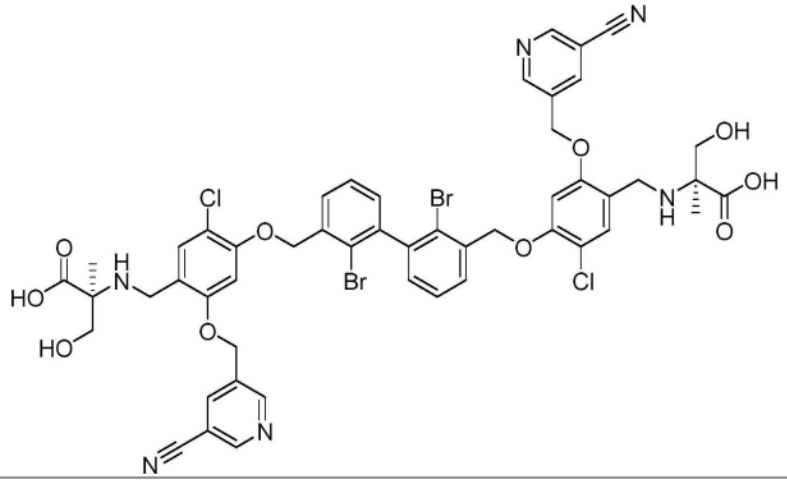
[3838]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H$^+$) |
|---|---|---|
| 467 |  | 921.2 |
| 468 |  | 873.9 |
| 469 |  | 801.12 |
| 470 |  | 751.3 |

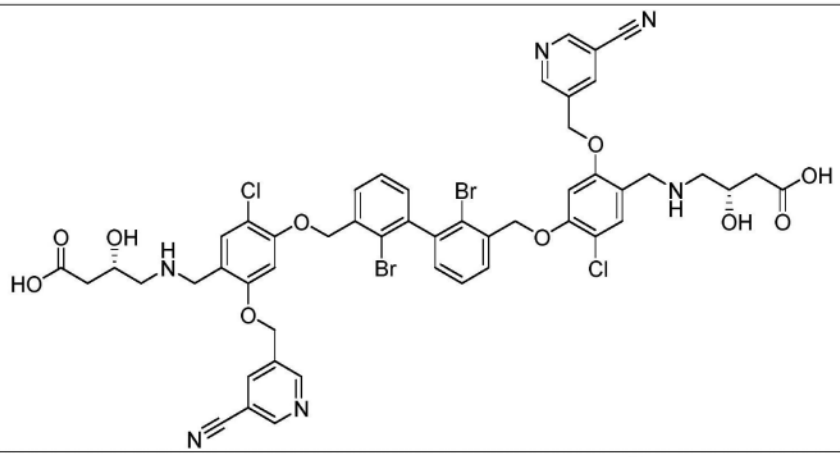
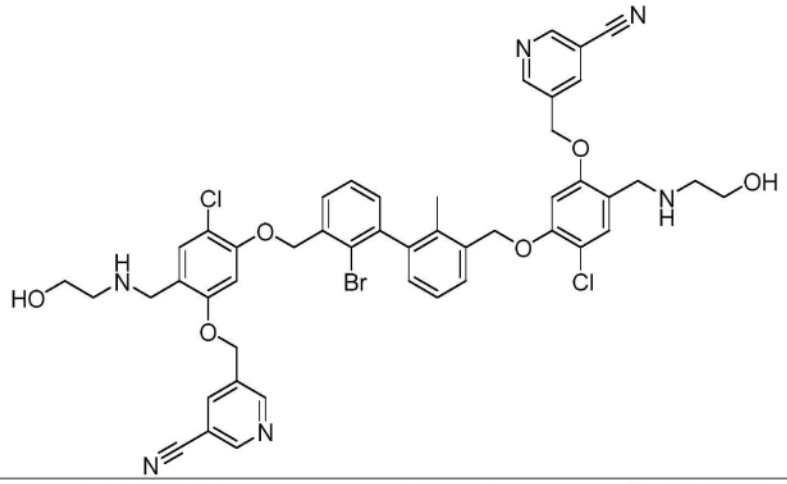
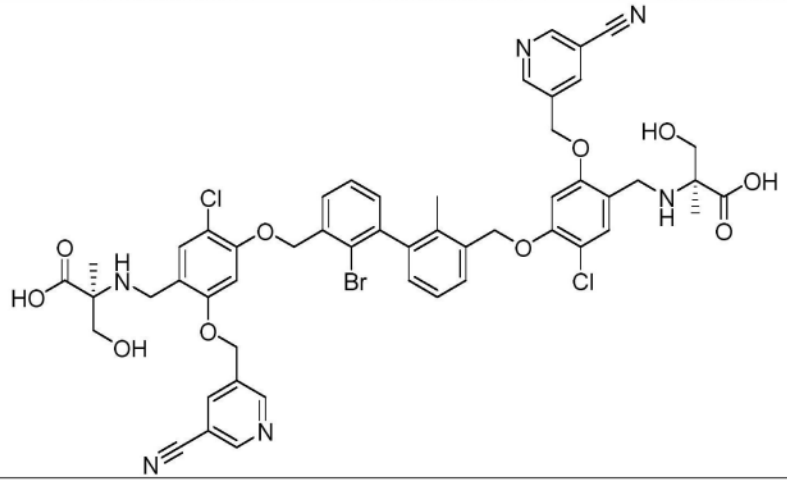
[3839]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 471 |  | 790.3 |
| 472 |  | 790.3 |
| 473 |  | 761.1 |
| 474 |  | 775.2 |

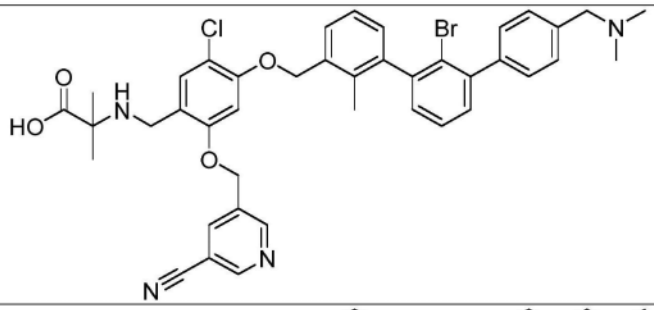
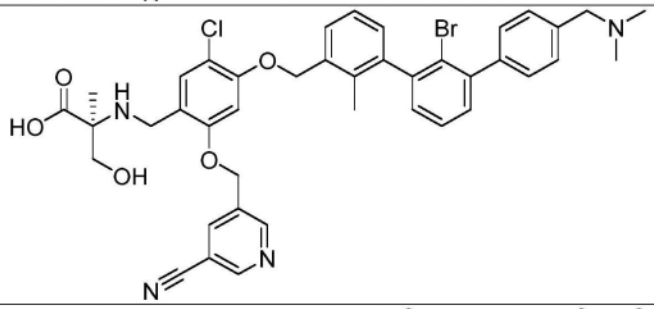
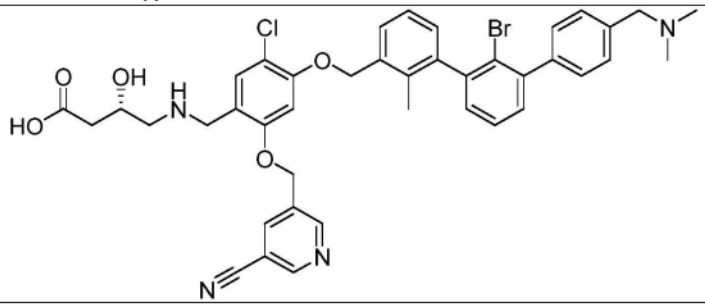
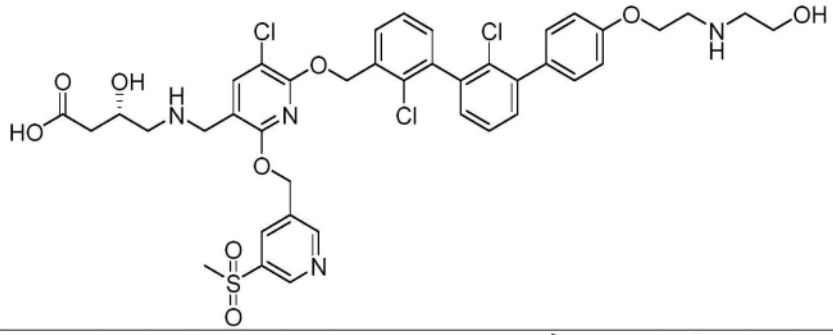
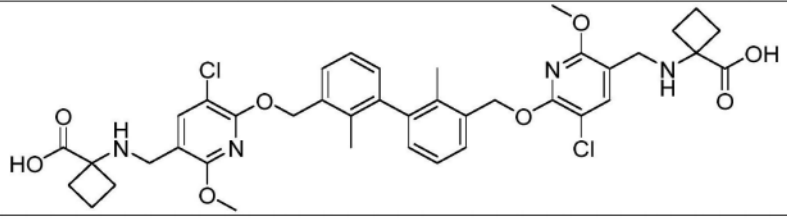
[3840]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 475 |  | 816.2 |
| 476 |  | 759.2 |
| 477 |  | 775 |
| 478 |  | 1117.1 |

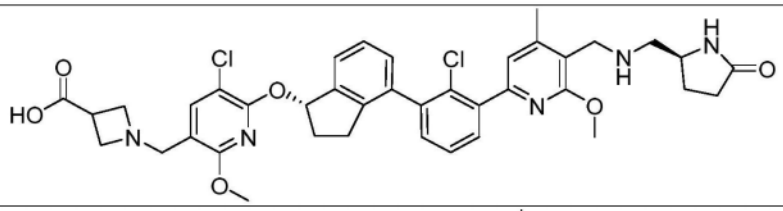
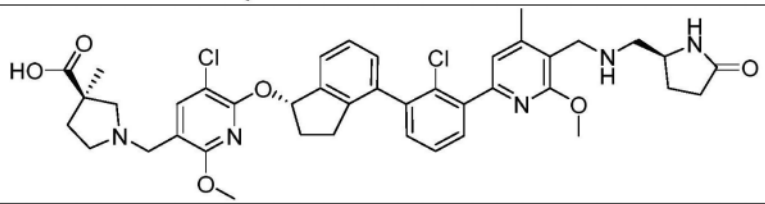
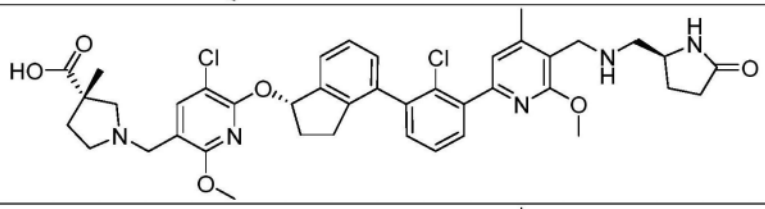
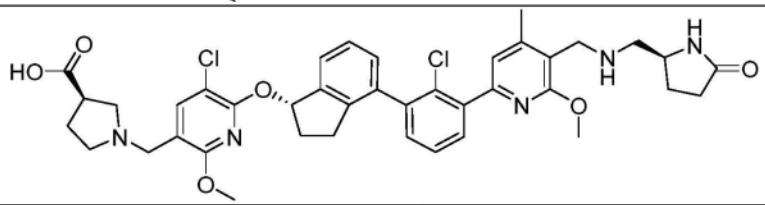
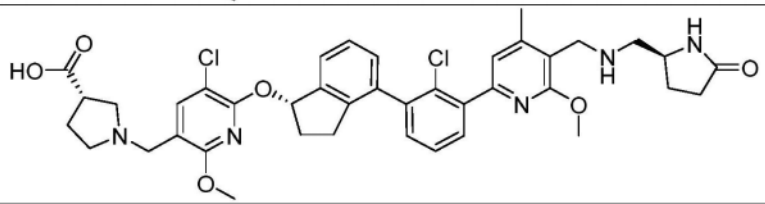
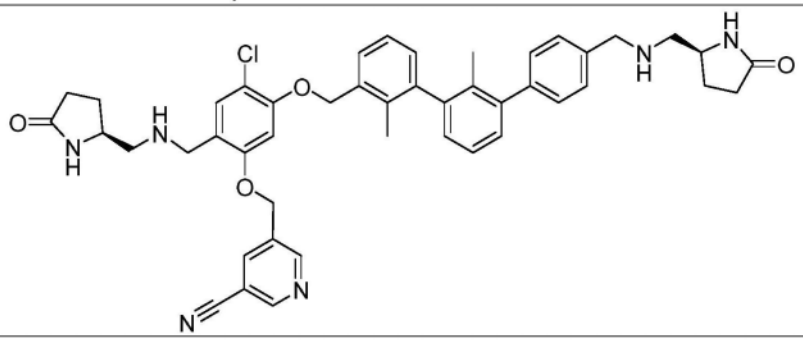
[3841]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 479 |  | 1117.1 |
| 480 |  | 937.2 |
| 481 |  | 1053.2 |

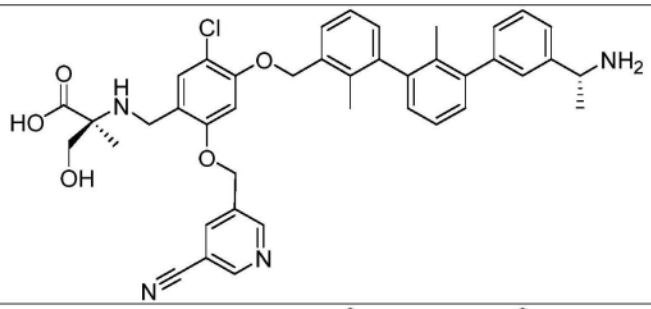
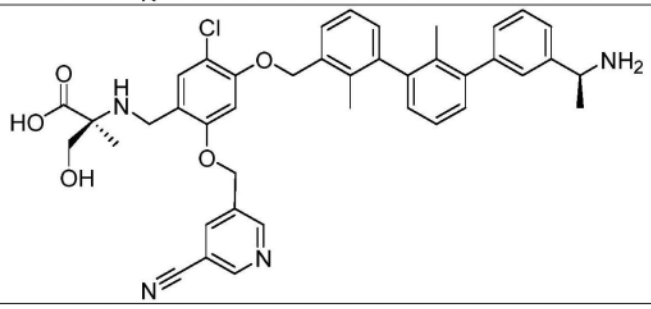
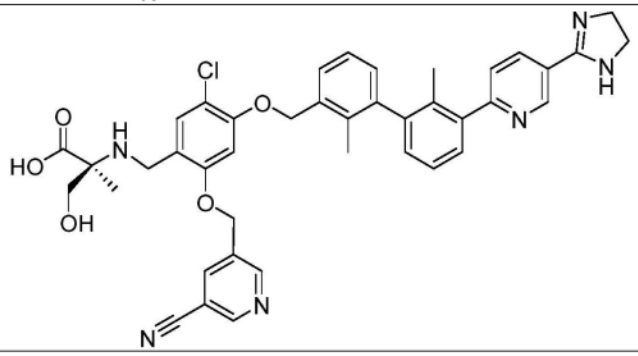
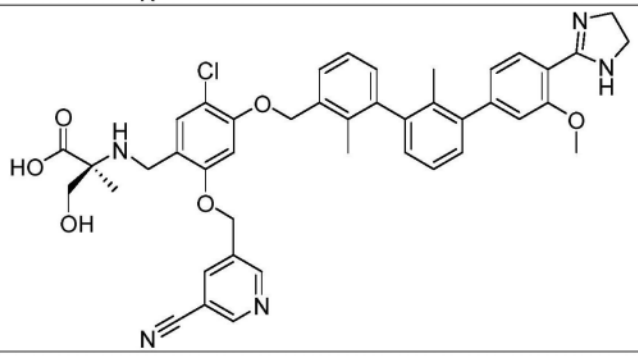
[3842]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 482 |  | 767.2 |
| 483 |  | 783.2 |
| 484 |  | 783.2 |
| 485 |  | 859.3 |
| 486 |  | 779.2 |

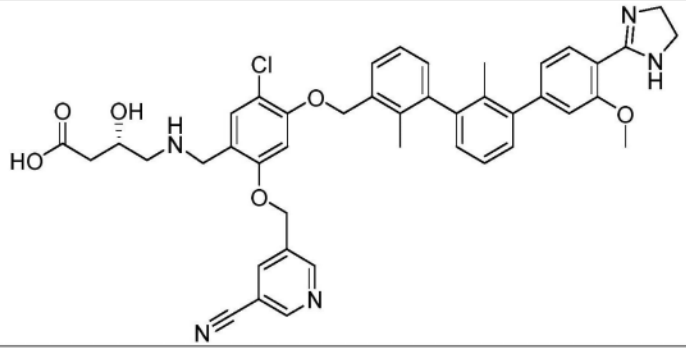
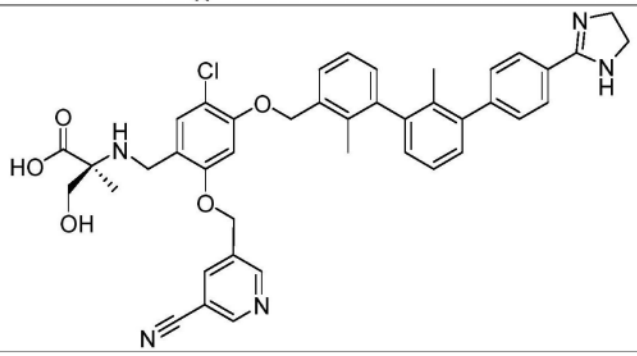
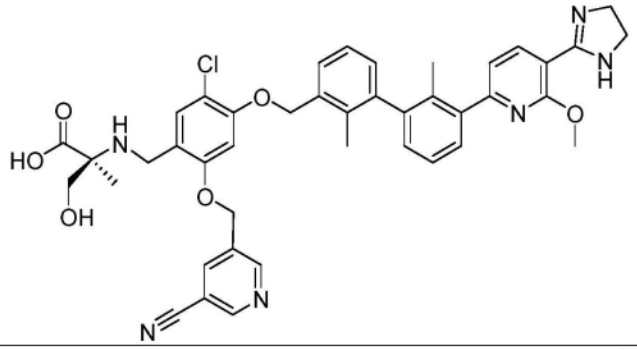
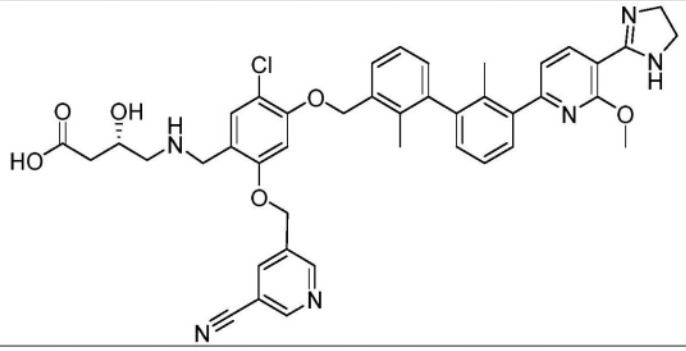
[3843]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 487 |  | 745.98 |
| 488 |  | 773.942 |
| 489 |  | 773.946 |
| 490 |  | 759.991 |
| 491 |  | 759.933 |
| 497 |  | 783.164 |

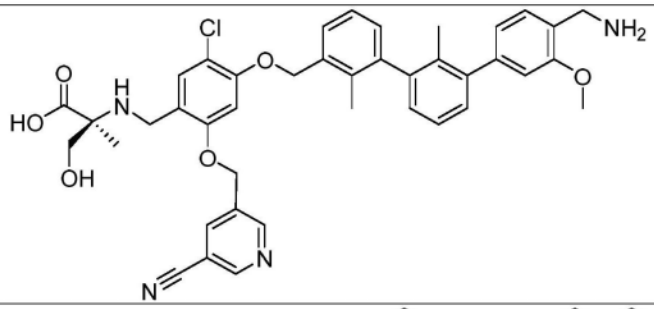
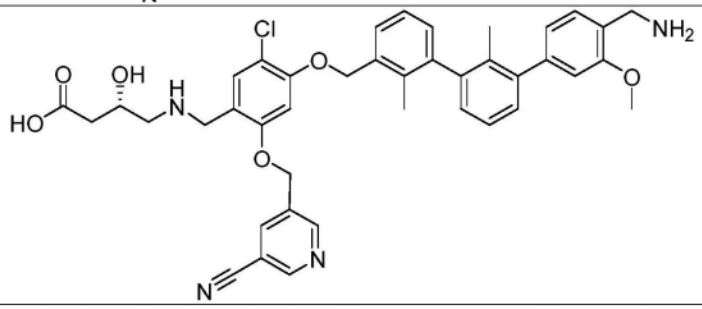
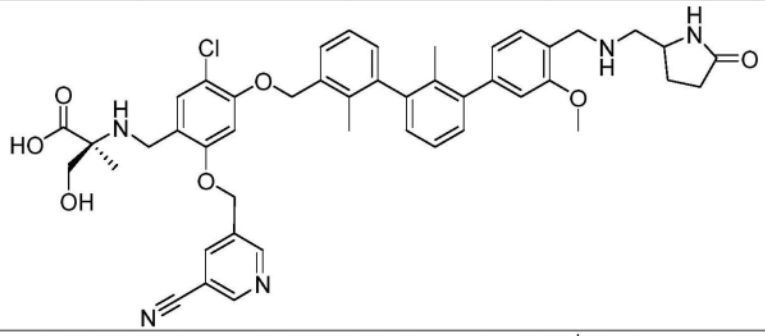
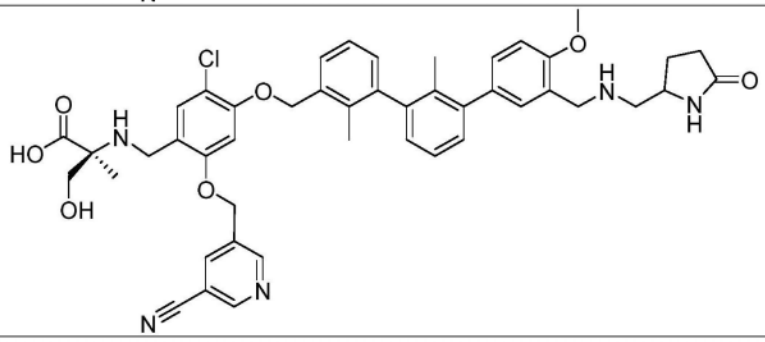
[3844]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H$^+$) |
|---|---|---|
| 498 |  | 705.004 |
| 499 |  | 705.008 |
| 500 |  | 731.089 |
| 501 |  | 760.244 |

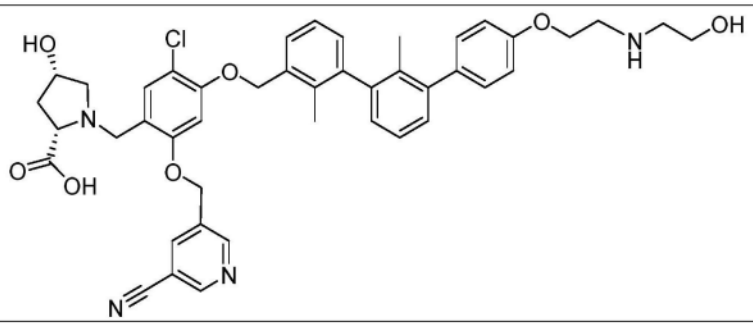
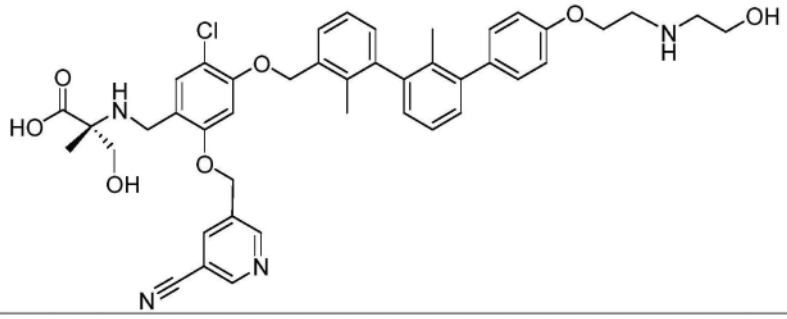
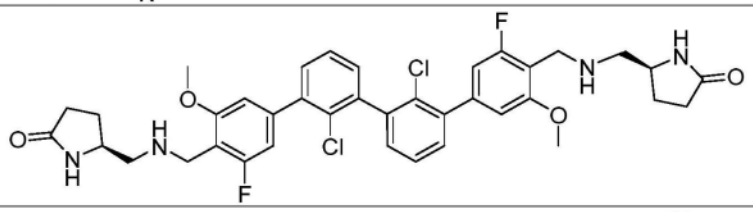
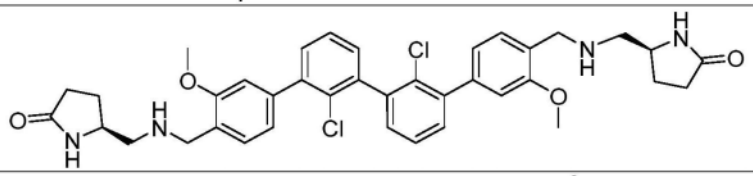
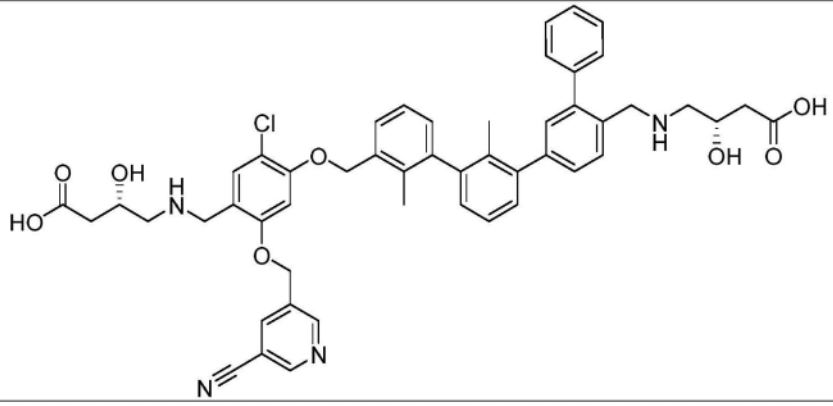
[3845]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 502 |  | 760.31 |
| 503 |  | 730.131 |
| 504 |  | 761.175 |
| 505 |  | 761.175 |

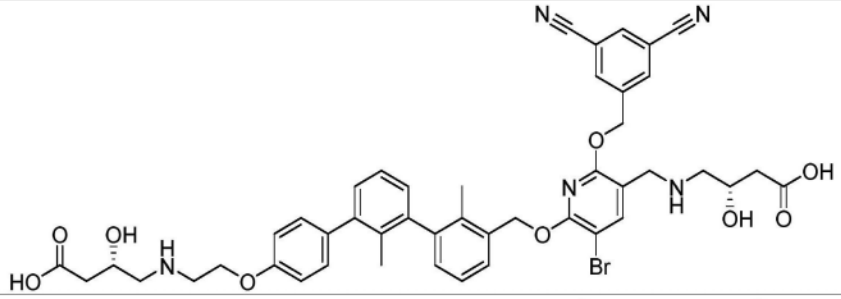
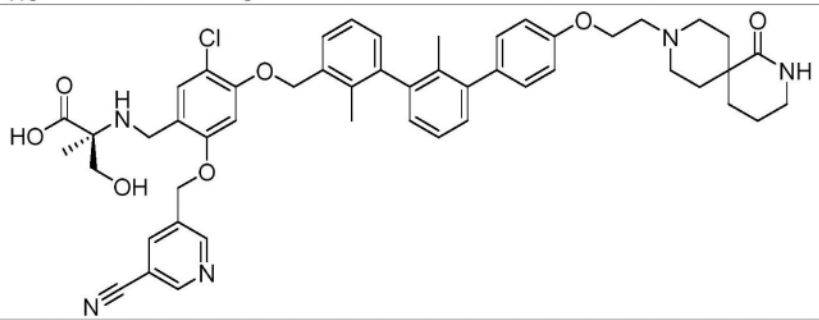
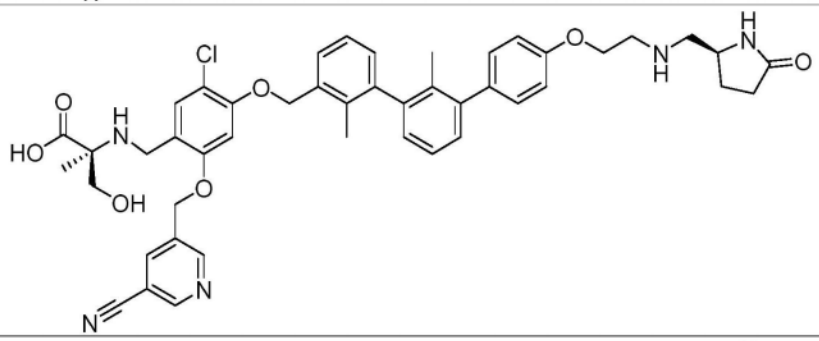
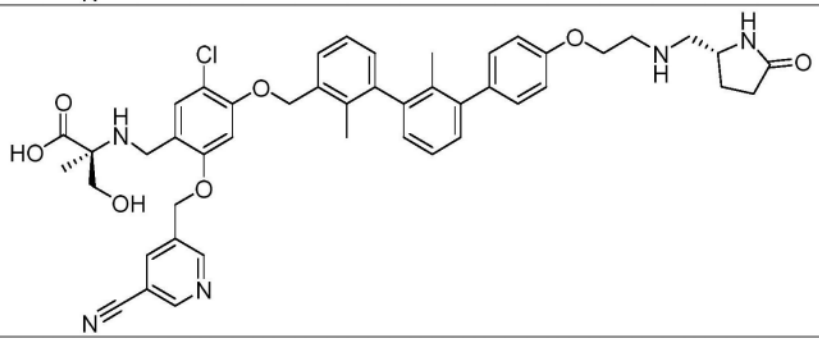
[3846]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 506 |  | 721.033 |
| 507 |  | 721.087 |
| 508 |  | 818.131 |
| 509 |  | 818.128 |

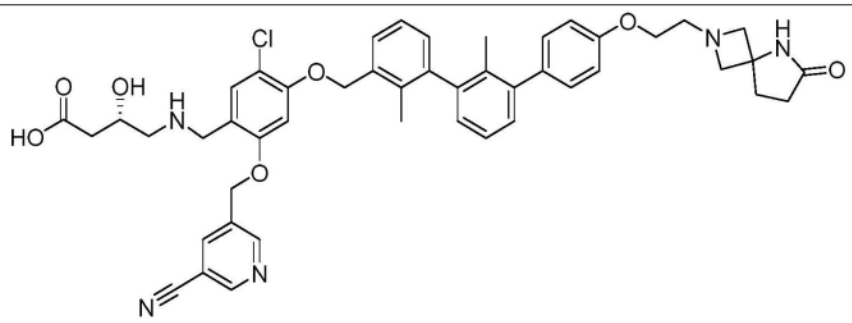
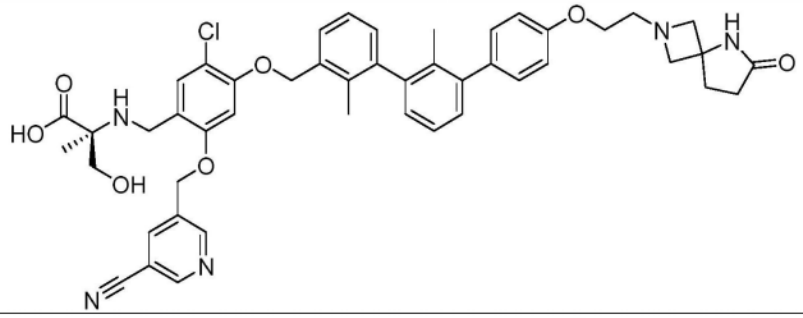
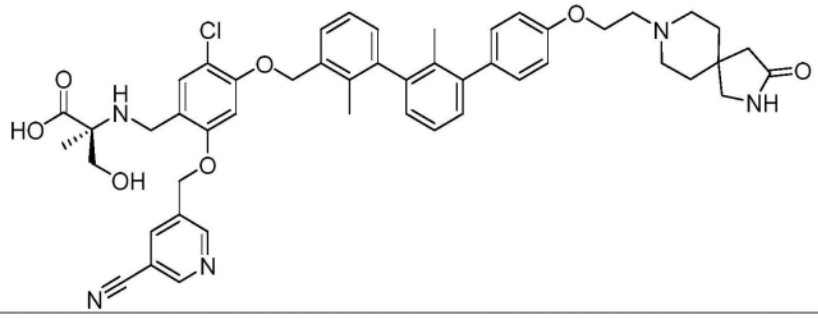
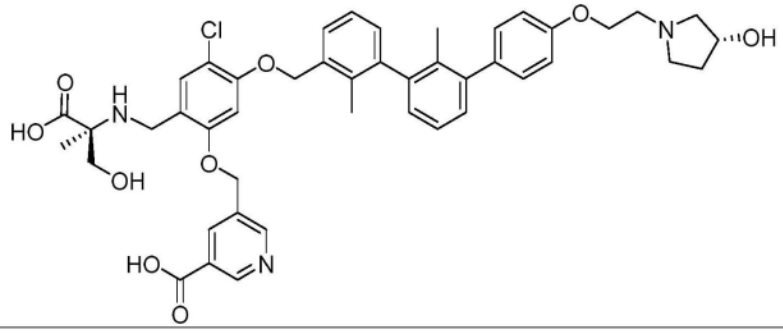
[3847]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 510 |  | 777.1 |
| 511 |  | 765.053 |
| 512 |  | 723.65 |
| 513 |  | 687.67 |
| 514 |  | 869.62 |

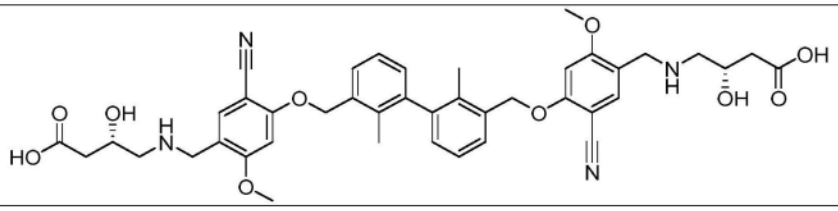
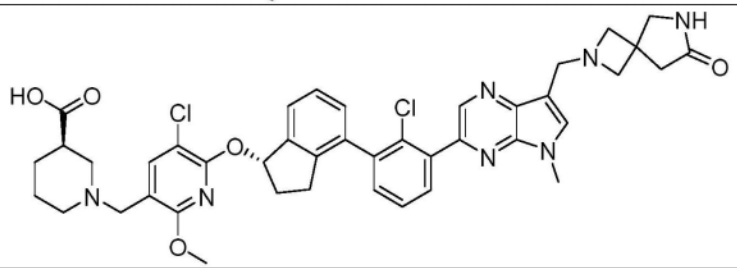
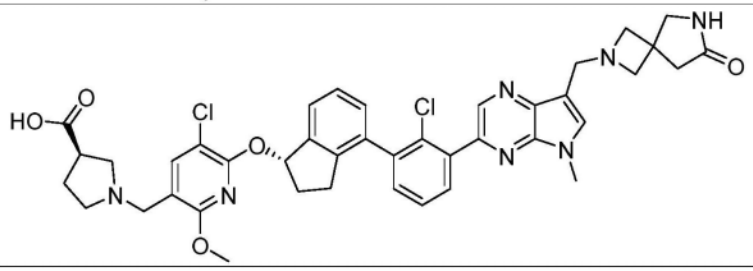
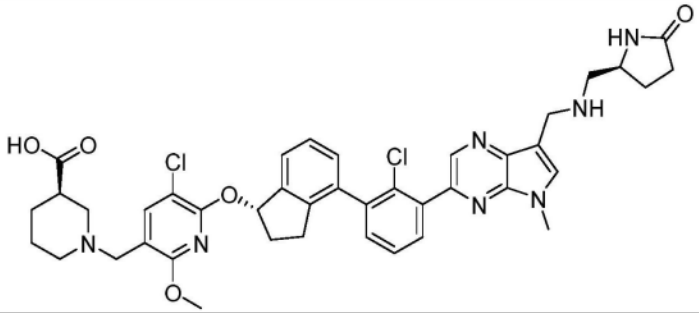
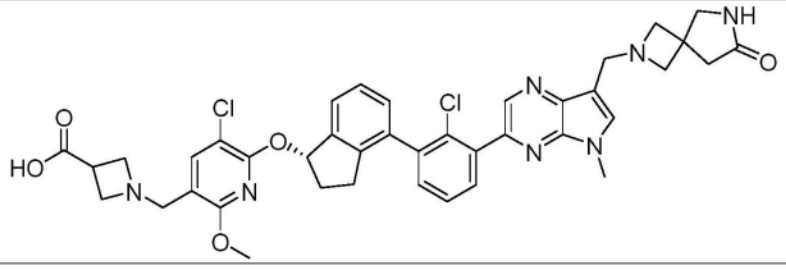
[3848]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 515 |  | 892.19 |
| 516 |  | 872.26 |
| 517 |  | 818.12 |
| 518 |  | 818.1 |

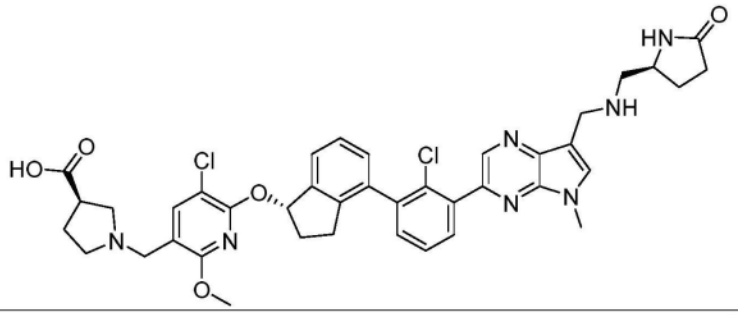
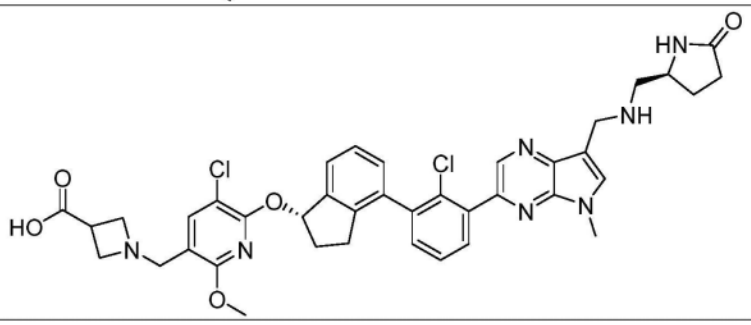
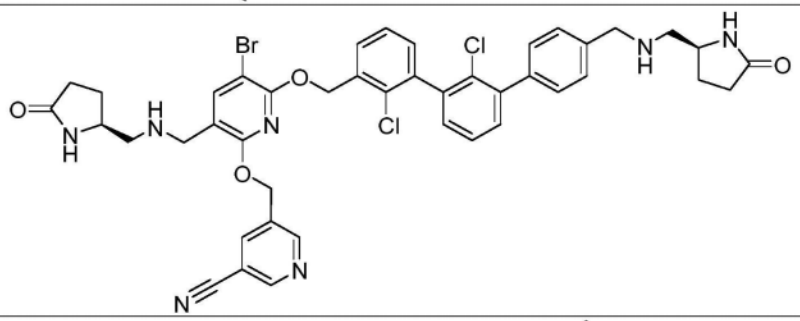
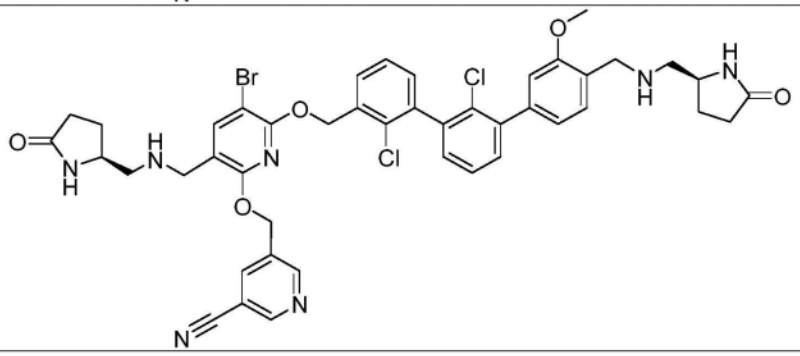
[3849]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 519 |  | 830.12 |
| 520 |  | 830.07 |
| 521 |  | 858.05 |
| 522 |  | 810.01 |

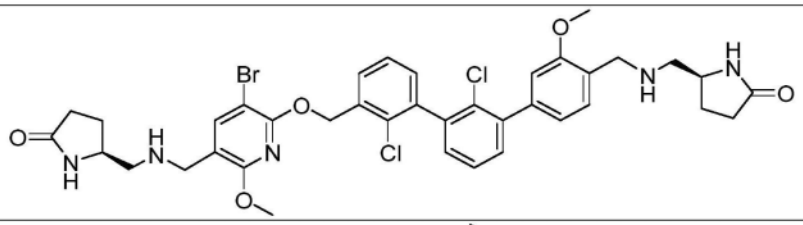
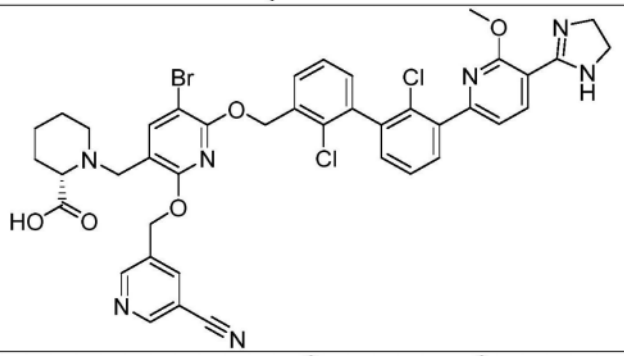
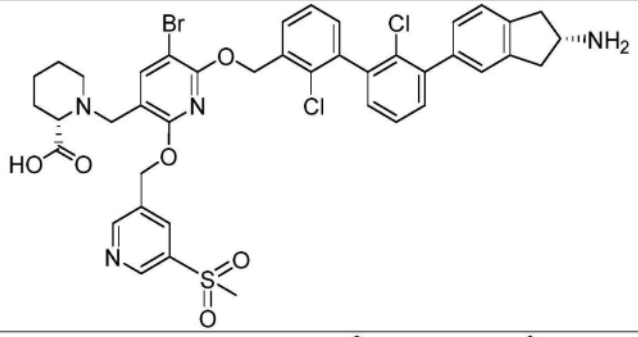
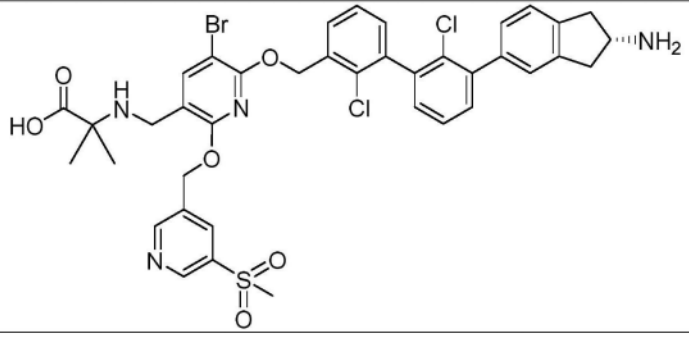
[3850]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 523 |  | 767.16 |
| 524 |  | 796.09 |
| 525 |  | 782.06 |
| 526 |  | 784.1 |
| 527 |  | 768.05 |

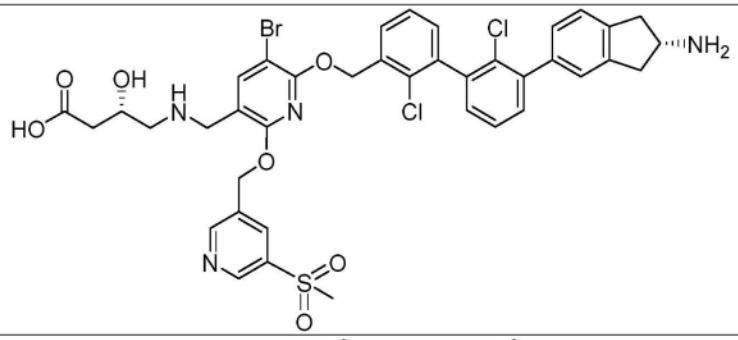
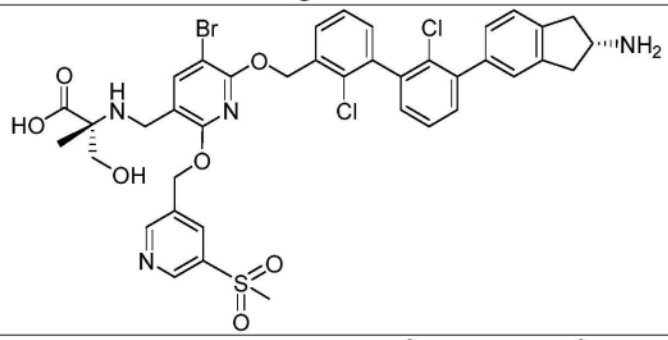
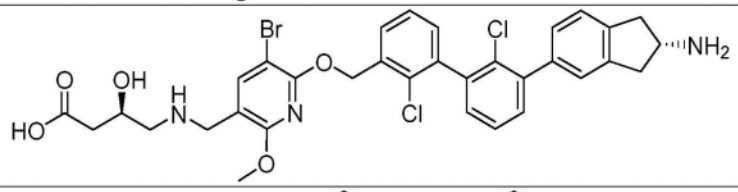
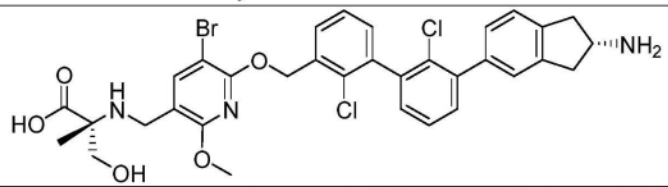
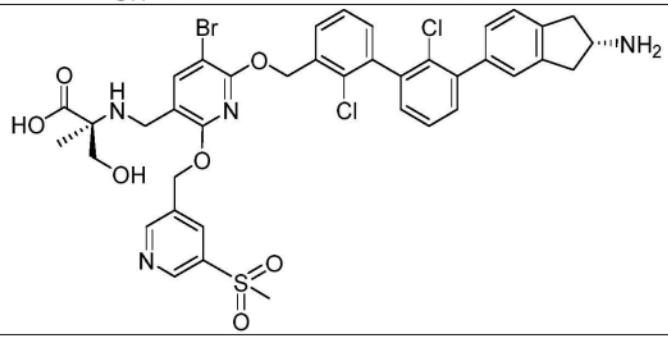
[3851]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 528 |  | 770.07 |
| 529 |  | 756.04 |
| 540 |  | 869.99 |
| 541 |  | 900.02 |

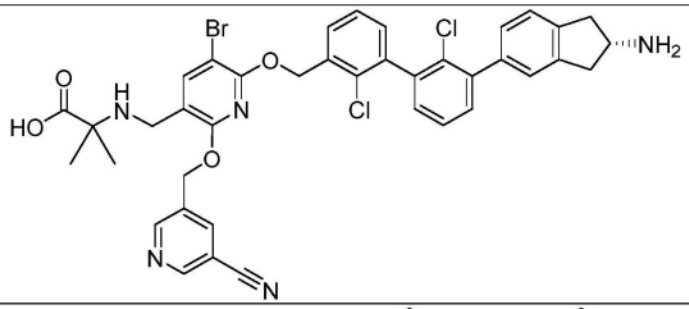
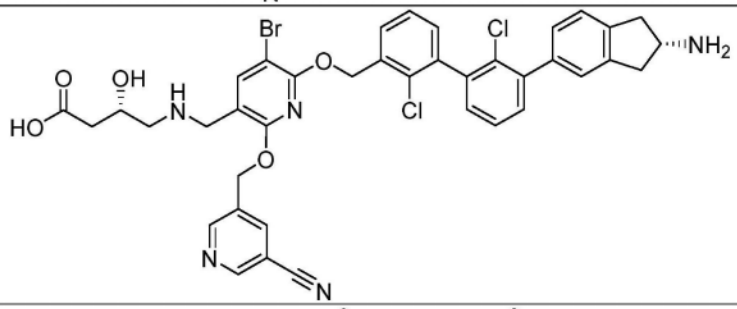
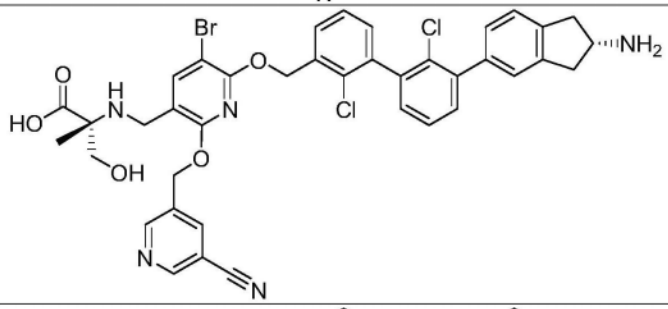
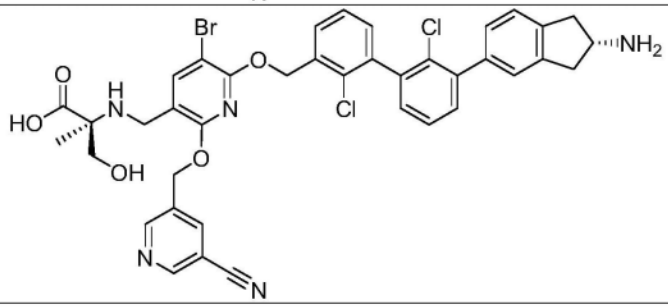
[3852]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 542 |  | 797.93 |
| 543 |  | 858.11 |
| 544 |  | 867.01 |
| 545 |  | 840.91 |

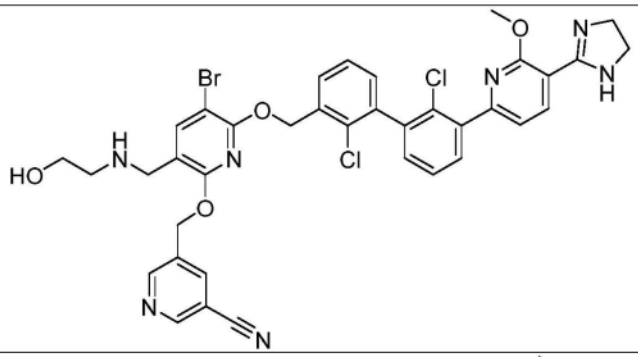
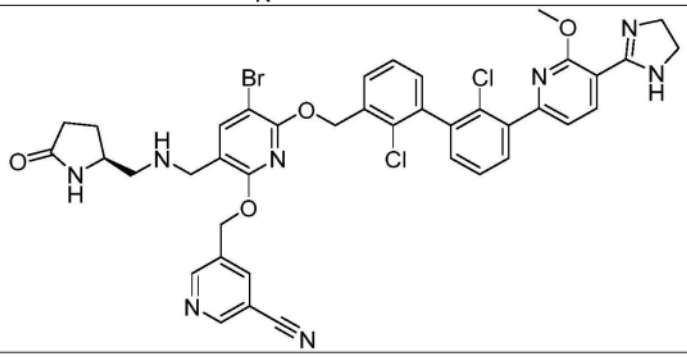
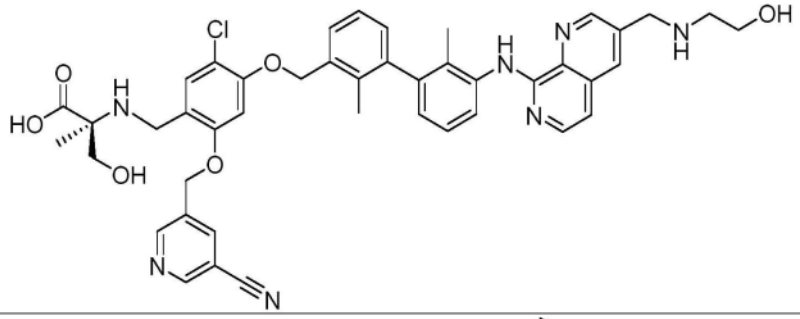
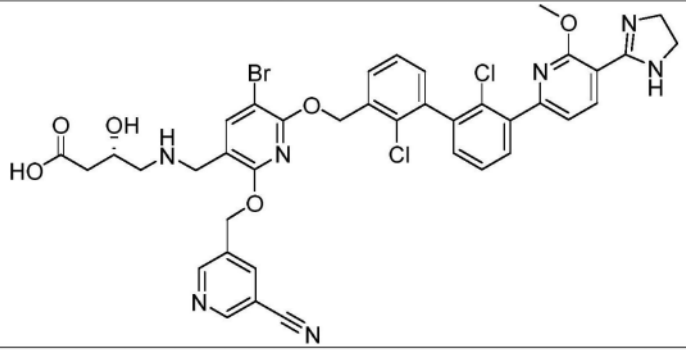
[3853]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 546 |  | 857 |
| 547 |  | 856.96 |
| 548 |  | 701.85 |
| 549 |  | 701.78 |
| 550 |  | 856.88 |

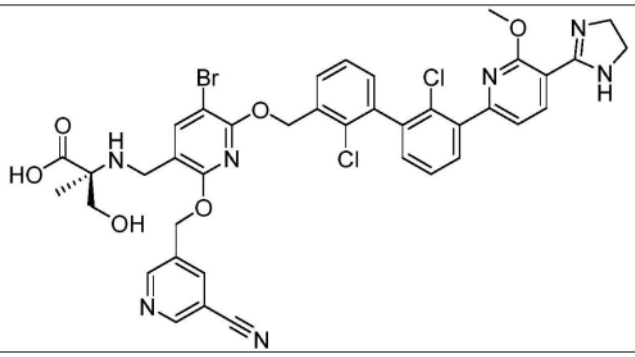
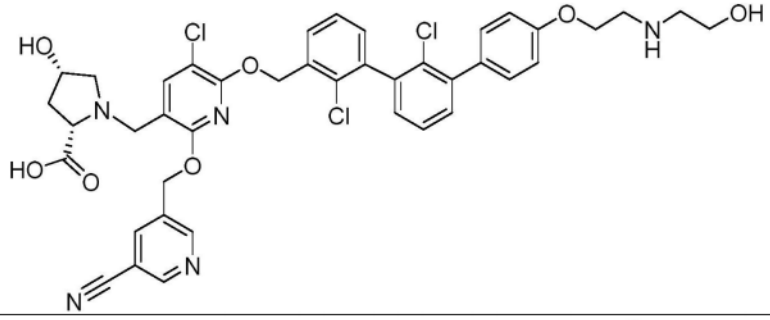
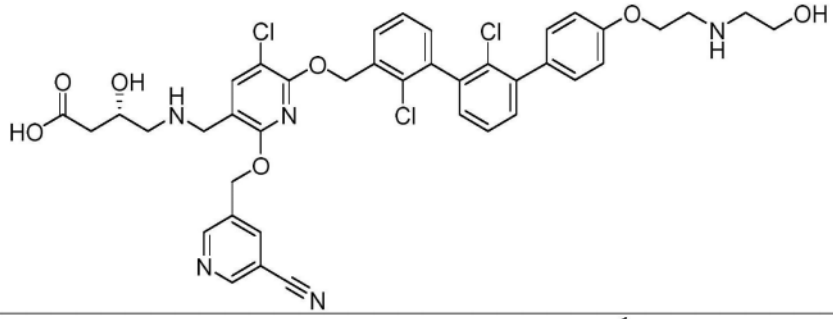
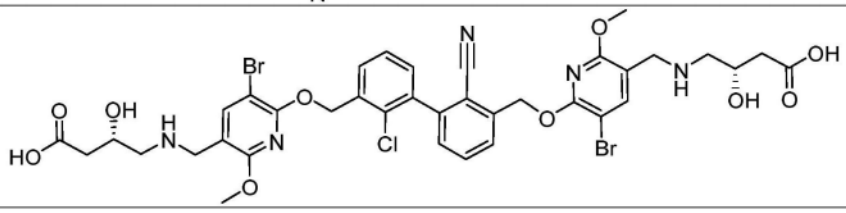
[3854]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 551 |  | 787.9 |
| 552 |  | 803.99 |
| 553 |  | 803.91 |
| 554 |  | 803.85 |

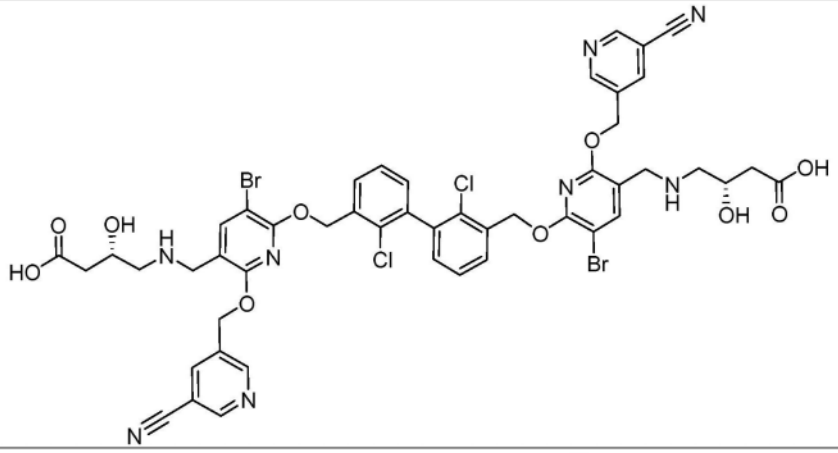
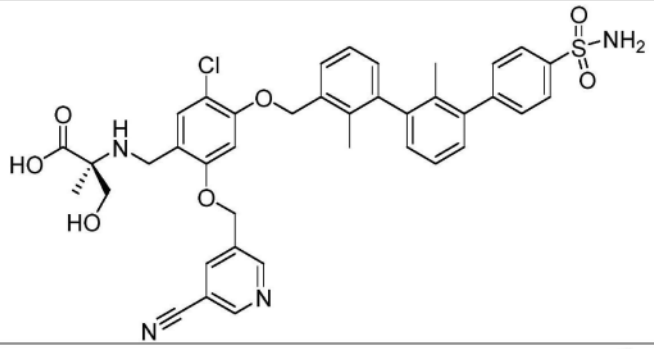
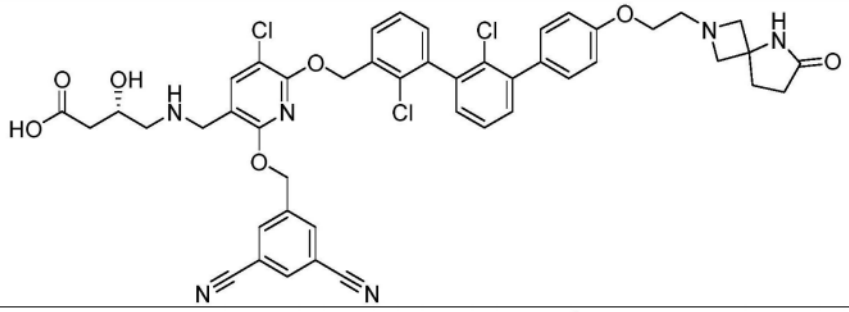
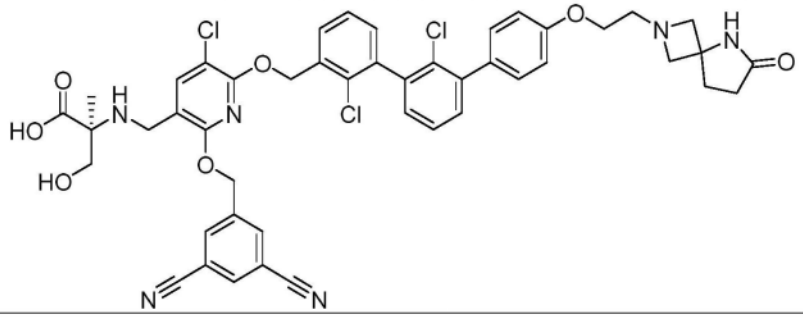
[3855]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 555 |  | 788.07 |
| 556 |  | 843.19 |
| 557 |  | 803.28 |
| 558 |  | 846.09 |

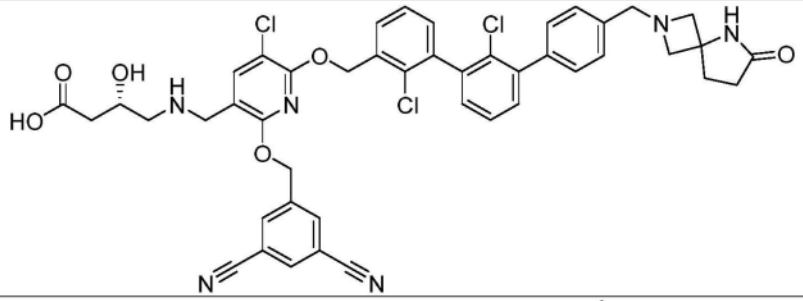
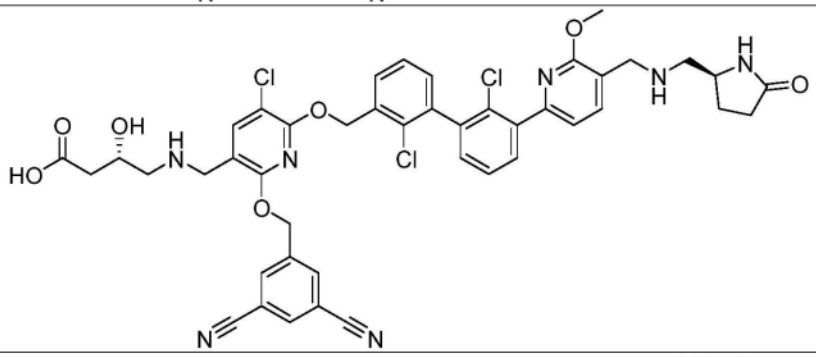
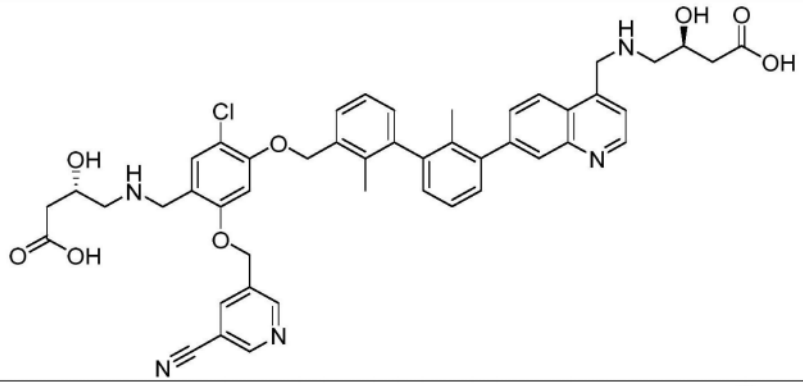
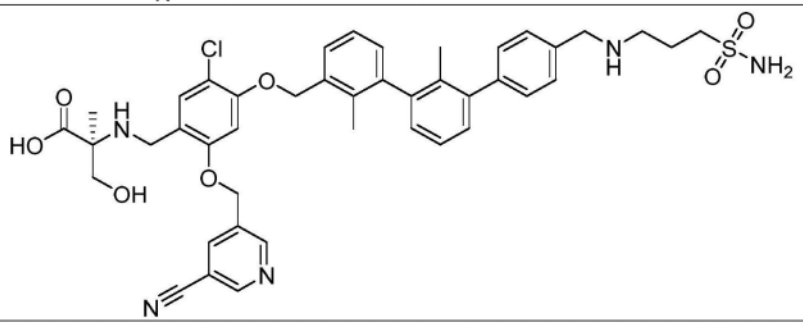
[3856]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H$^+$) |
|---|---|---|
| 559 |  | 848.05 |
| 560 |  | 818.05 |
| 561 |  | 808.02 |
| 562 |  | 907.7 |

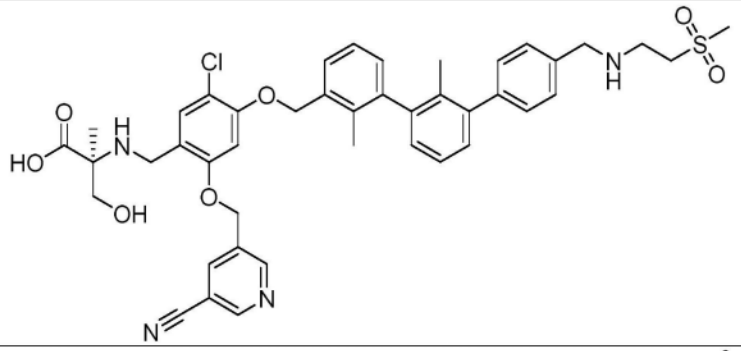
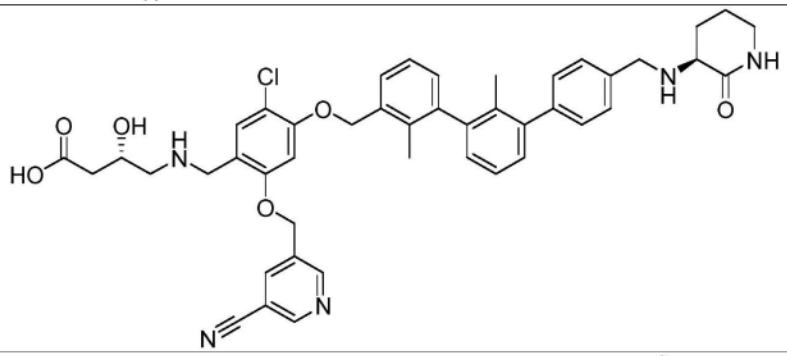
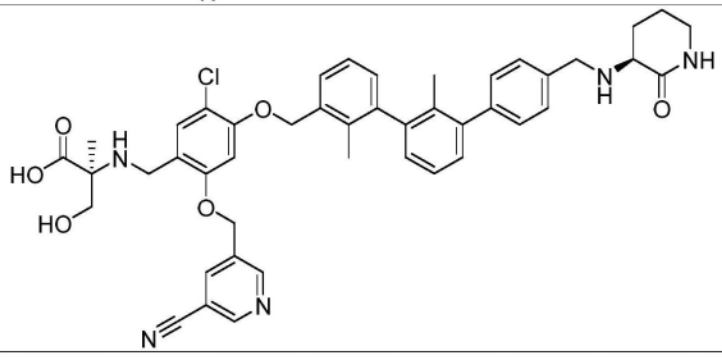
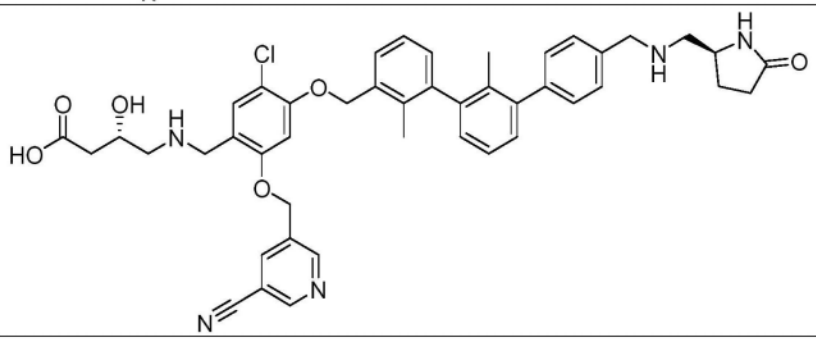
[3857]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H$^+$) |
|---|---|---|
| 563 |  | 1120.94 |
| 564 |  | 741.2 |
| 565 |  | 895.02 |
| 566 |  | 894.96 |

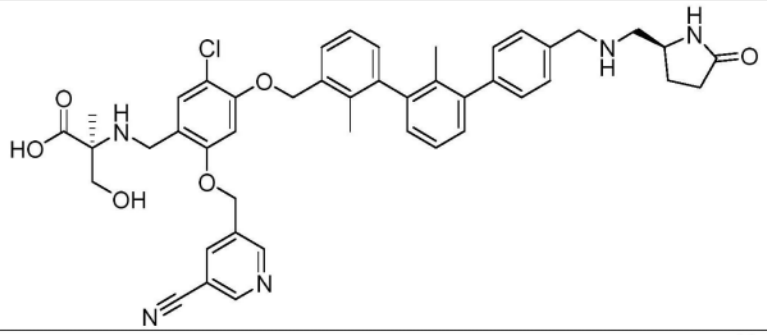
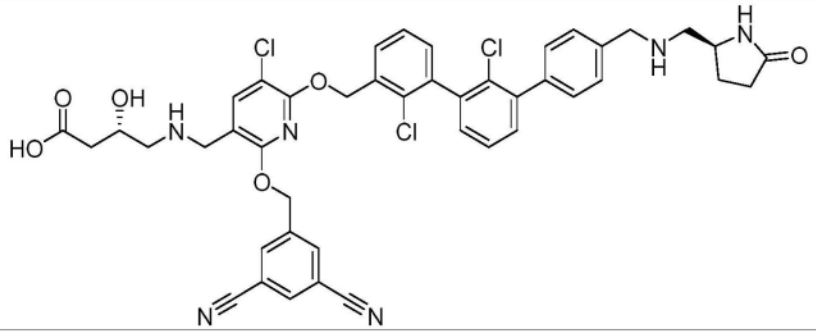
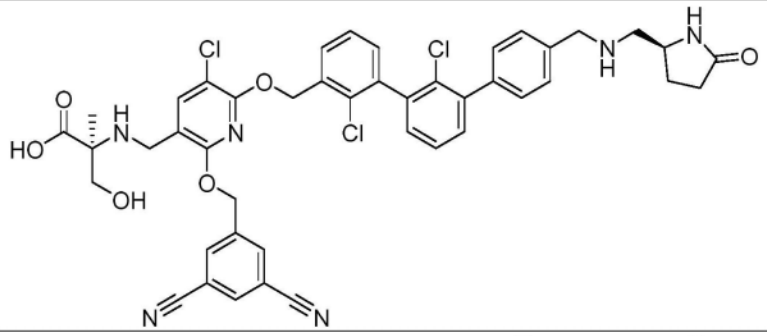
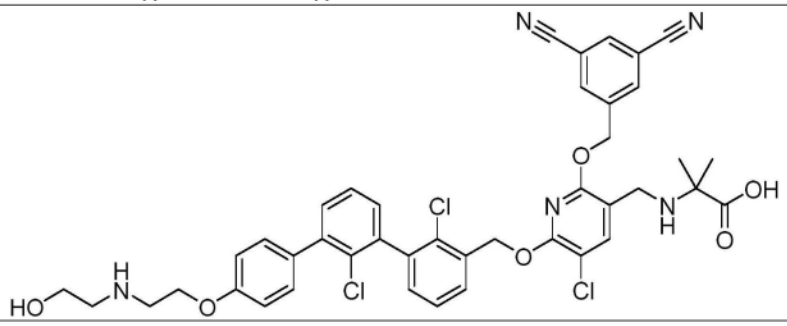
[3858]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 567 |  | 867.01 |
| 568 |  | 856.21 |
| 569 |  | 844.15 |
| 570 |  | 812.06 |

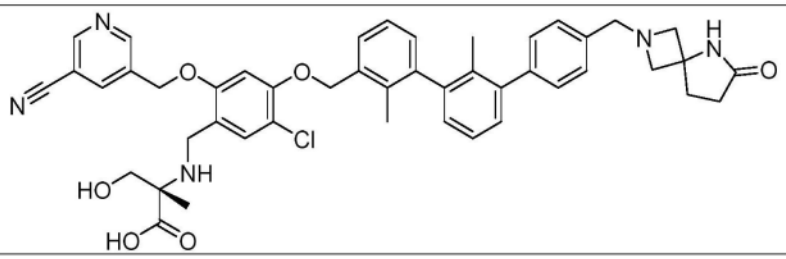
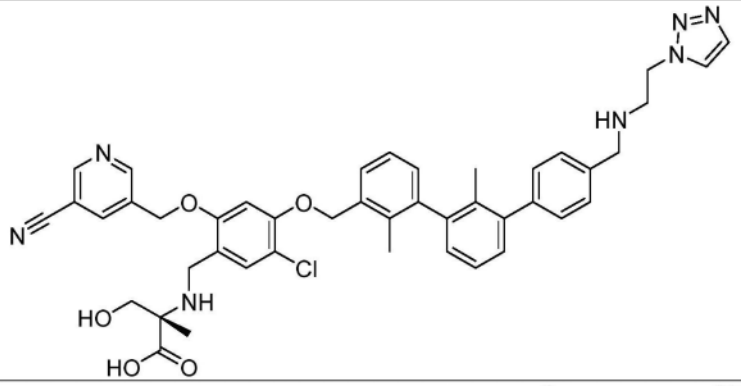
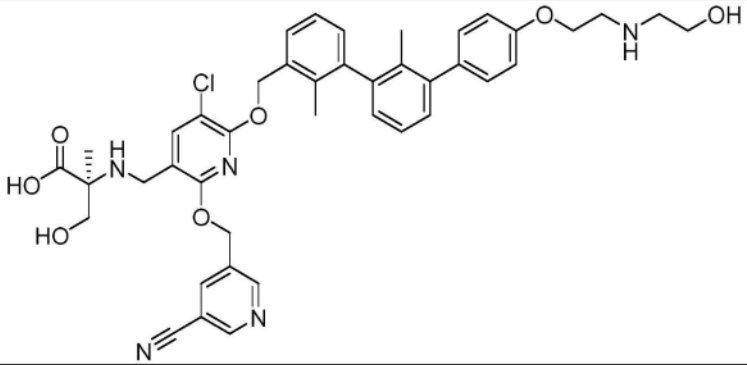
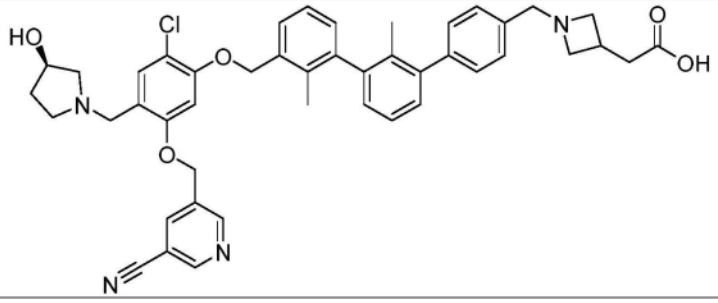
[3859]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 571 |  | 797.05 |
| 572 |  | 788.16 |
| 573 |  | 788.12 |
| 574 |  | 788.12 |

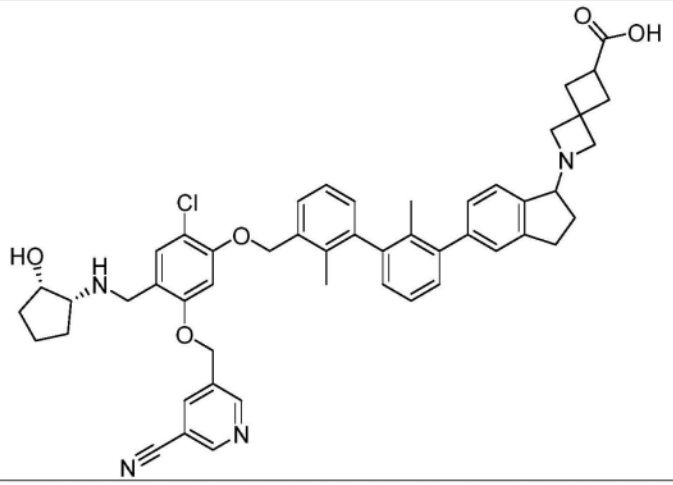
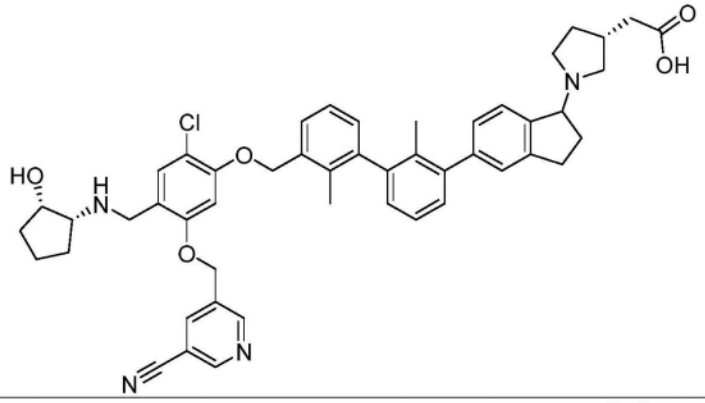
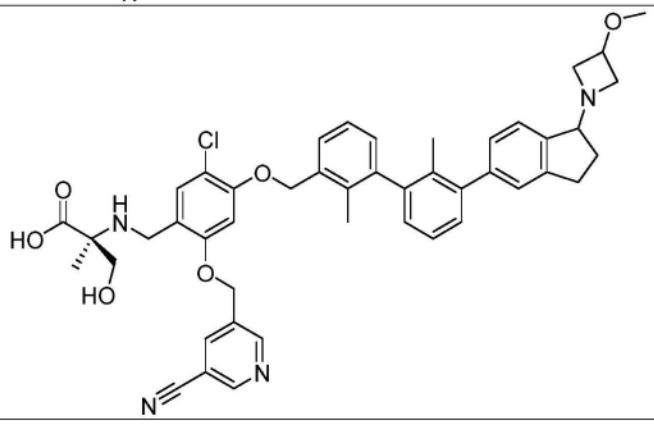
[3860]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 575 |  | 788.17 |
| 576 |  | 855.06 |
| 577 |  | 853.03 |
| 578 |  | 814 |

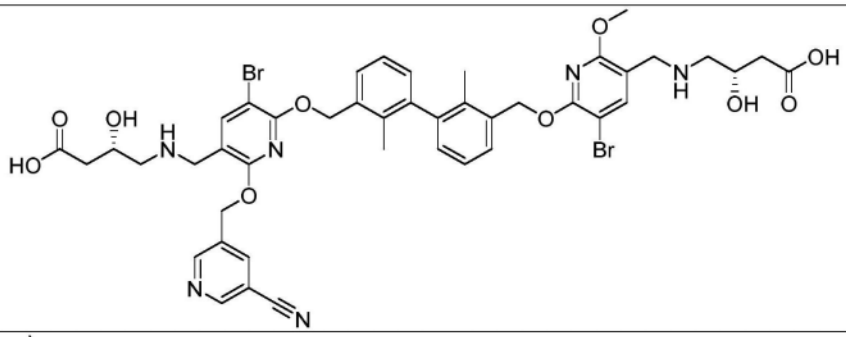
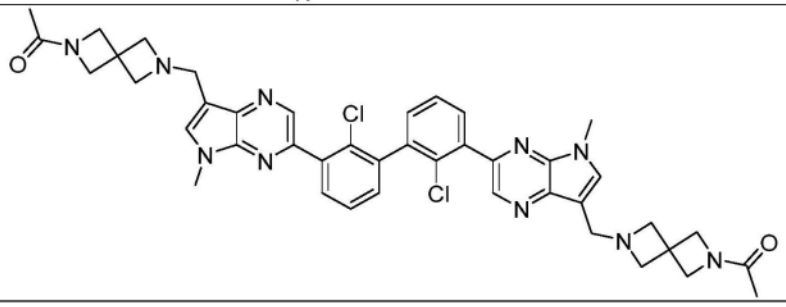
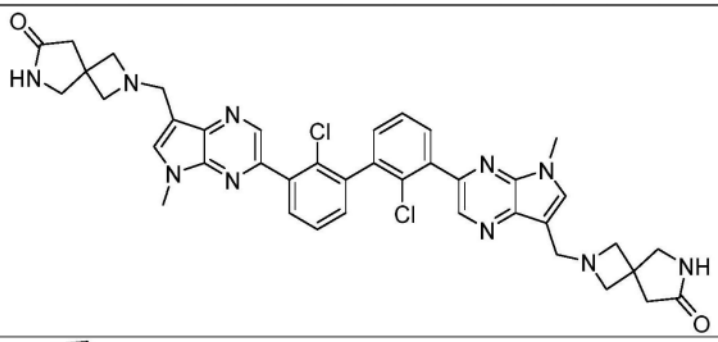
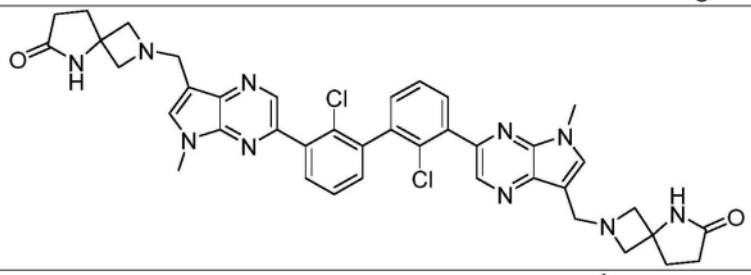
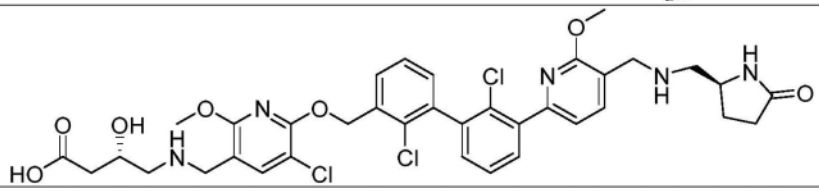
[3861]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 579 |  | 800.2 |
| 580 |  | 786.1 |
| 581 |  | 766.2 |
| 582 |  | 757.3 |

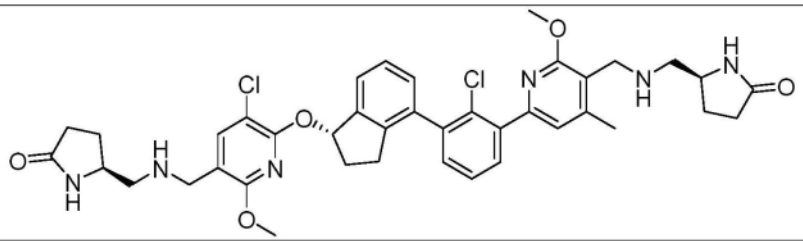
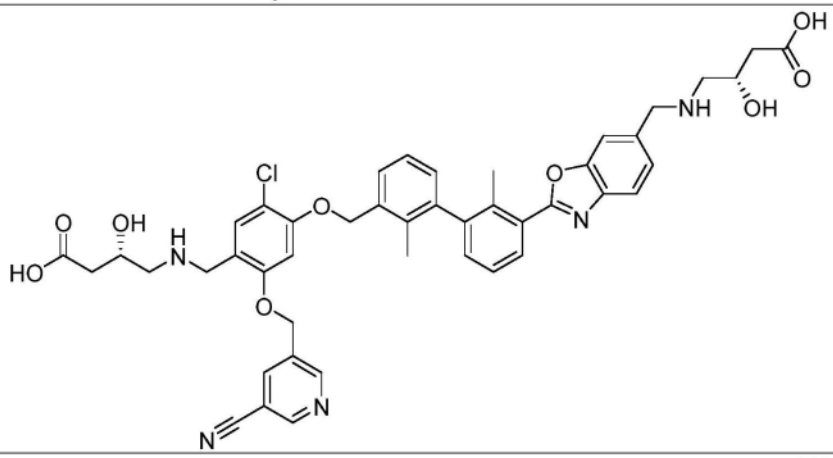
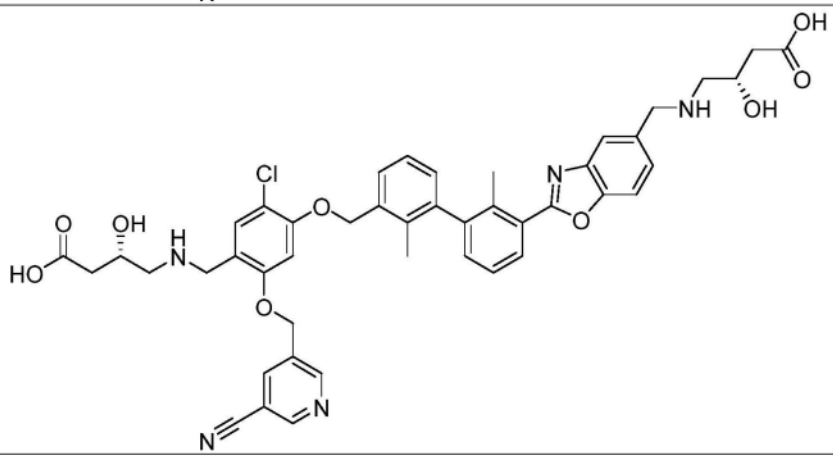
[3862]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 583 |  | 823.2 |
| 584 |  | 811 |
| 585 |  | 787.1 |

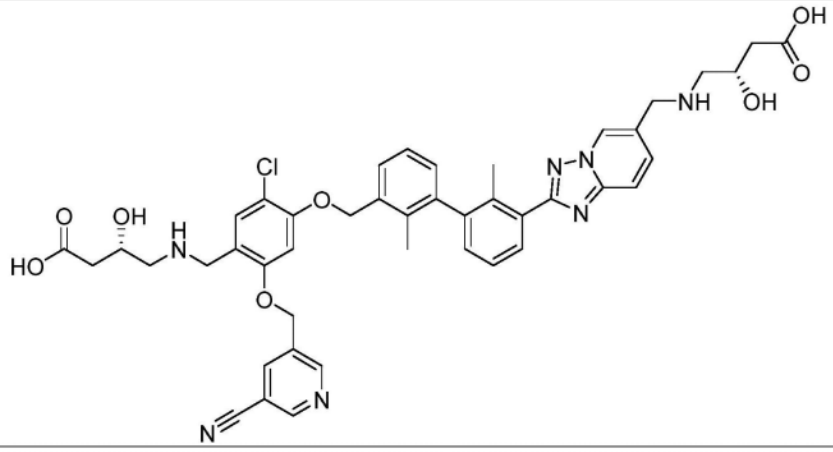
[3863]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 586 |  | 977.2 |
| 587 |  | 789.2 |
| 588 |  | 761.136 |
| 589 |  | 761.195 |
| 590 |  | 757.9 |

[3864]

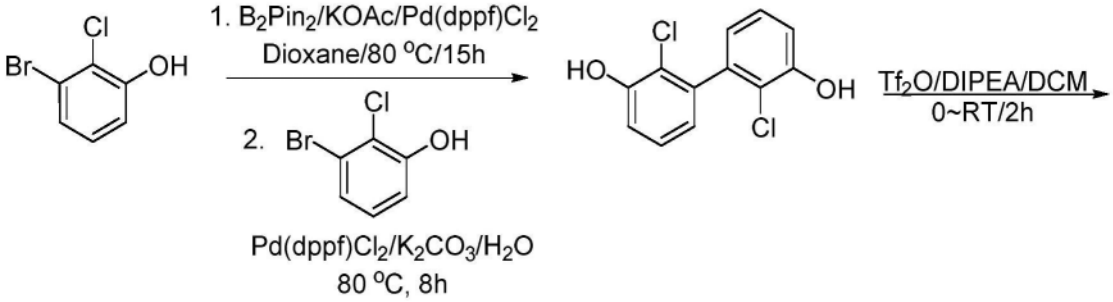
| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 591 |  | 758.9 |
| 592 |  | 834.1 |
| 593 |  | 834.2 |

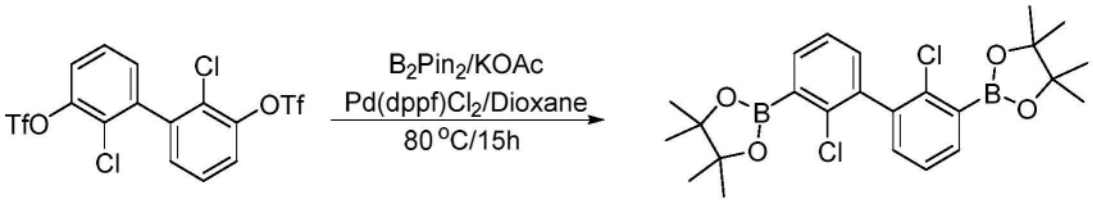
[3865]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 595 |  | 835.1 |

[3866] 中间体58:2,2'-(2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基)双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[3867]




[3868] 将悬浮于二噁烷(1.2L)中的3-溴代-2-氯代苯酚(73.5g,0.355mol,1.0eq),$B_2Pin_2$(98g,0.391mol,1.1当量),KOAc(96.7g,0.987mol,2.78eq)和Pd(dppf)$Cl_2$-DCM(25.97g,35.5mmol,0.1eq)的混合物于80℃在氮气正压下搅拌15小时。将所得混合物冷却至环境温度并过滤。滤饼用二噁烷(500mL)洗涤。合并滤液。

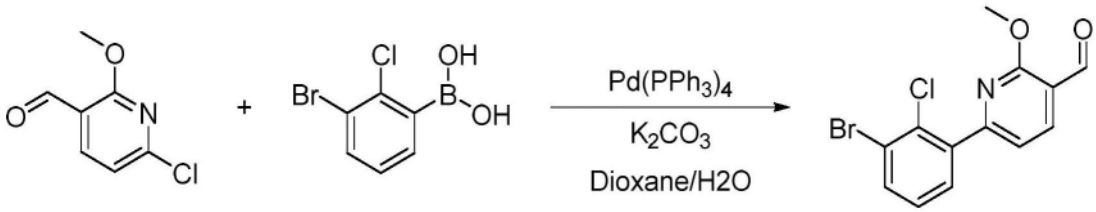
[3869] 将3-溴代-2-氯代苯酚(73.5g,0.355mol,1.0eq),$K_2CO_3$(122g,0.888mol,2.5eq)和Pd(dppf)$Cl_2$-DCM(8.8g,10.65mmol,0.03eq)添加到以上制备的滤液。将反应在氮气正压下于80℃搅拌8小时。将所得混合物冷却至环境温度并过滤。滤饼用二噁烷(500mL)洗涤。合并滤液并浓缩。将残余物用乙酸乙酯(2L)溶解。用水,盐水洗涤溶液,经硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EA=5:1)纯化粗品,得到2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二醇。

[3870] 在0℃下,向化合物2(63.8g,0.251mol,1.0当量)和DIPEA(121.5g,0.944mol,

3.76eq)在DCM(2L)中的溶液中缓慢滴加$Tf_2O$(166g,0.590mol,2.35当量)。然后将反应加热至室温并搅拌2小时。反应溶液的pH大于7。加入水(2L)。分离各层,将有机相用$NaHCO_3$水溶液和盐水洗涤,并用无水硫酸钠干燥并浓缩。粗品通过硅胶色谱法纯化,用PE/DCM/EtOAc(1:1:0-1:1:0.2)洗脱,得到2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基双(三氟甲磺酸酯)。

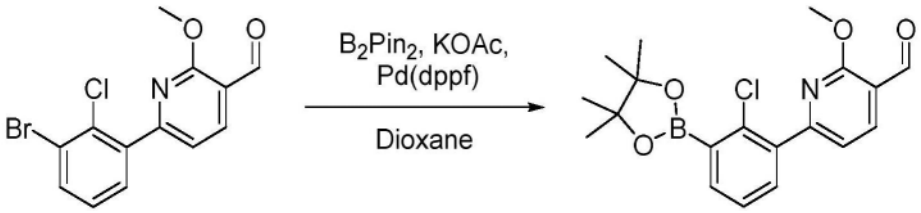
[3871] 将2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3,3'-二基双(三氟甲磺酸酯)(150g,0.289mol,1.0当量),$Bin_2Pin_2$(180g,0.722mol,2.5当量),KOAc(113g,1.156mol,4.0当量)和Pd(dppf)$Cl_2$-DCM(31.72g,0.0434mol,0.15eq)在二噁烷(1.5L)中的混合物于80℃以及氮气正压下搅拌15小时。将所得混合物冷却至环境温度。加入DCM(1.5L),并将混合物在室温下搅拌15分钟。将混合物过滤并将滤饼用DCM(500mL)洗涤。合并滤液并浓缩。通过硅胶色谱法(PE:EA,10:1-5:1)纯化粗品,得到标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.63(d,J=6.7Hz,2H),7.46-7.30(m,4H),1.34(s,24H)。

[3872] 中间体59:6-(3-溴代-2-氯代苯基)-2-甲氧基烟醛

[3873] 


[3874] 将6-氯代-2-甲氧基烟醛(1.2g,7.01mmol),(3-溴代-2-氯代苯基)硼酸(1.5g,6.38mmol),碳酸钾(1.76g,12.75mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.37g,0.32mmol)悬浮在30mL的二噁烷和水的10:1混合物中。将该混合物用氩气鼓泡10分钟,并在95℃的热板上加热3小时。将溶液冷却至室温,并用二氯甲烷(100mL),水(50mL)和盐水(50mL)稀释。分离有机层,水层用二氯甲烷(50mL)萃取1次。合并的有机物经$Na_2SO_4$干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法(二氯甲烷洗脱液)纯化(干法装载,如果不使用DCM则存在溶解度问题)。浓缩含有产物的级分,得到黄色固体粗品,其被未反应的6-氯代-2-甲氧基烟醛污染。压碎黄色固体,用$Et_2O$稀释,超声处理并过滤。滤液用$Et_2O$洗涤两次,得到6-(3-溴代-2-氯代苯基)-2-甲氧基烟醛。$^1H$ NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.30(s,1H),8.22(d,J=7.7Hz,1H),7.93(dd,J=8.1,1.5Hz,1H),7.65(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.53-7.31(m,2H),4.04(s,3H)。

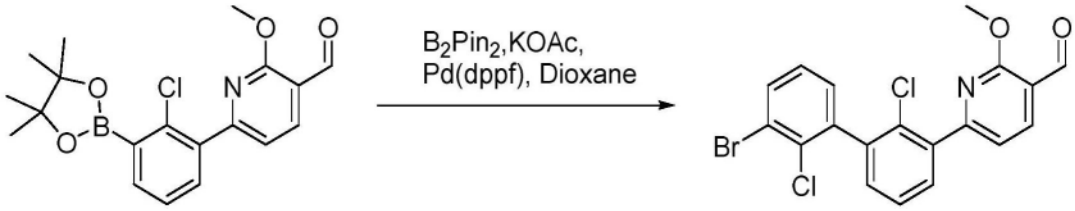
[3875] 中间体60:6-(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基烟醛

[3876] 


[3877] 将6-(3-溴代-2-氯代苯基)-2-甲氧基烟醛(720mg,2.2mmol),双(频哪醇合)二硼烷(615.85mg,2.43mmol),乙酸钾(605.85mg,6.17mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(182.27mg,0.22mmol)悬浮在20mL的二噁烷中。将所得悬浮液用氩气鼓泡5分钟。将反应密封,并在95℃下搅拌6小时。将反应用EtOAc稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc(0-10%)的己烷溶液洗脱,得到6-(2-氯

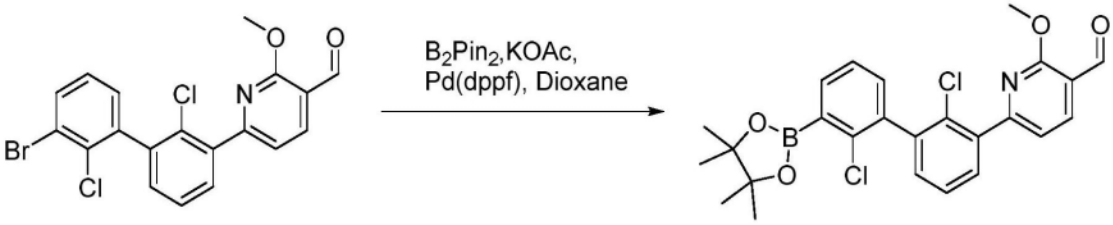
代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基烟醛。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.30(s,1H),8.20(d,J=7.7Hz,1H),7.88-7.61(m,2H),7.49(t,J=7.5Hz,1H),7.42(d,J=7.7Hz,1H),4.04(s,3H),1.34(s,12H)。

[3878] 中间体61:6-(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛

[3879] 


[3880] 将6-(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基烟醛(400mg,1.07mmol),碳酸钾(354.57mg,2.57mmol),1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(88.5mg,0.11mmol)和1,3-二溴代-2-氯代苯(578.84mg,2.14mmol)悬浮于10mL的二噁烷:水的9:1混合物中。将所得悬浮液用氩气鼓泡10分钟,密封,并在95℃下搅拌4小时。将悬浮液冷却并用EtOAc稀释。有机层用水和盐水洗涤。合并的有机物经$Na_2SO_4$干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化,用己烷/EtOAc(0-10%)洗脱。收集级分,得到6-(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.31(s,1H),8.22(d,J=7.7Hz,1H),7.88(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.76(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.54-7.29(m,4H),4.07(s,3H)。

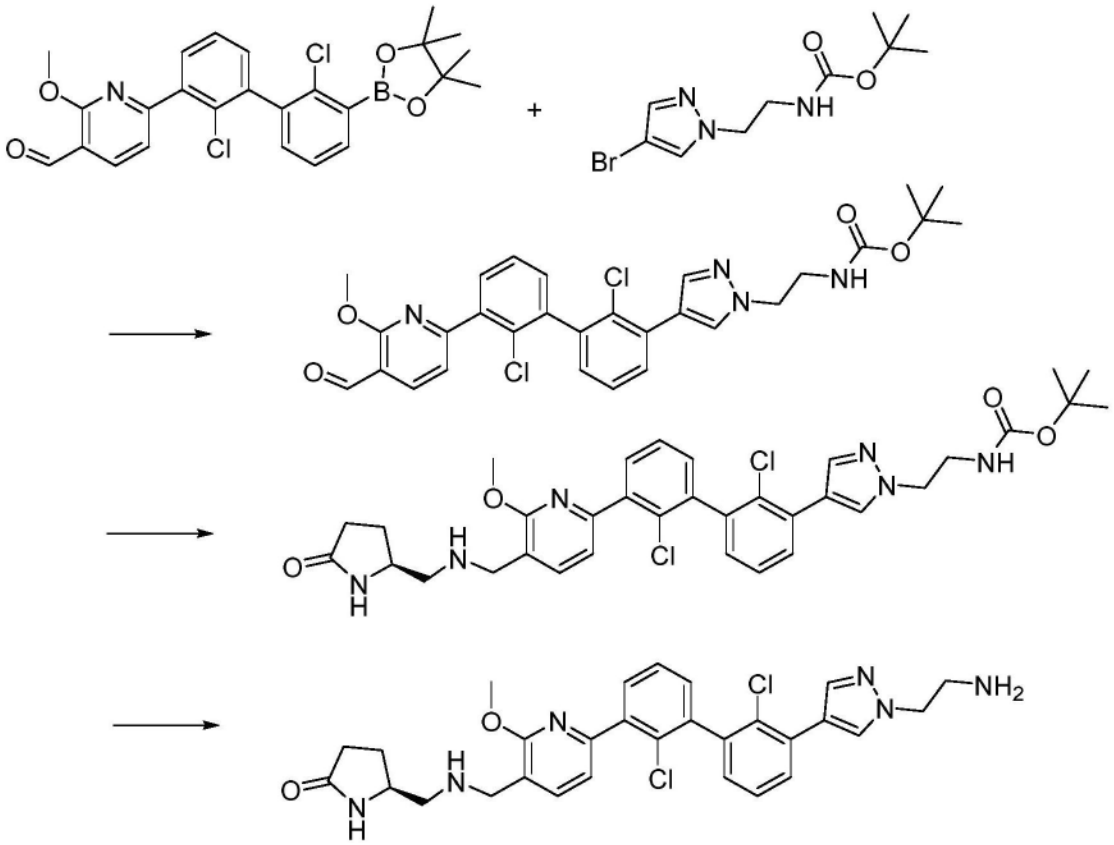
[3881] 中间体62:6-(2,2'-二氯代-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛

[3882] 


[3883] 将6-(3'-溴代-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛(200mg,0.46mmol),双(频哪醇合)二硼烷(127.81mg,0.5mmol),乙酸钾(125.73mg,1.28mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(37.83mg,0.05mmol)悬浮在5mL二噁烷中。将所得悬浮液用氩气鼓泡5分钟。将反应密封,并在95℃下搅拌4小时。将反应用EtOAc稀释,并通过硅藻土塞过滤。将滤液浓缩并通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc(0-10%)的己烷溶液洗脱,得到6-(2,2'-二氯代-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ10.31(s,1H),8.22(d,J=7.8Hz,1H),7.71(ddd,J=15.5,7.2,1.9Hz,2H),7.58(t,J=7.6Hz,1H),7.54-7.41(m,4H),4.07(s,3H),1.33(s,12H)。

[3884] 实施例596:(S)-5-((((6-(3'-(1-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3885]



[3886] 将(2-(4-溴代-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(290mg,1mmol),6-(2,2'-二氯代-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛(484mg,1mmol),DMF(3mL)和2N碳酸钾(0.5mL)用氩气吹扫10分钟。然后加入[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(41mg,0.05mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌1小时。冷却后,将混合物在乙酸乙酯和3%LiCl的水溶液之间分配。取出乙酸乙酯层并浓缩。将残余物通过Combiflash(70%EtOAc的己烷溶液)纯化,得到(2-(4-(2,2'-二氯代-3'-(5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。$[M+H]^+$566.9。

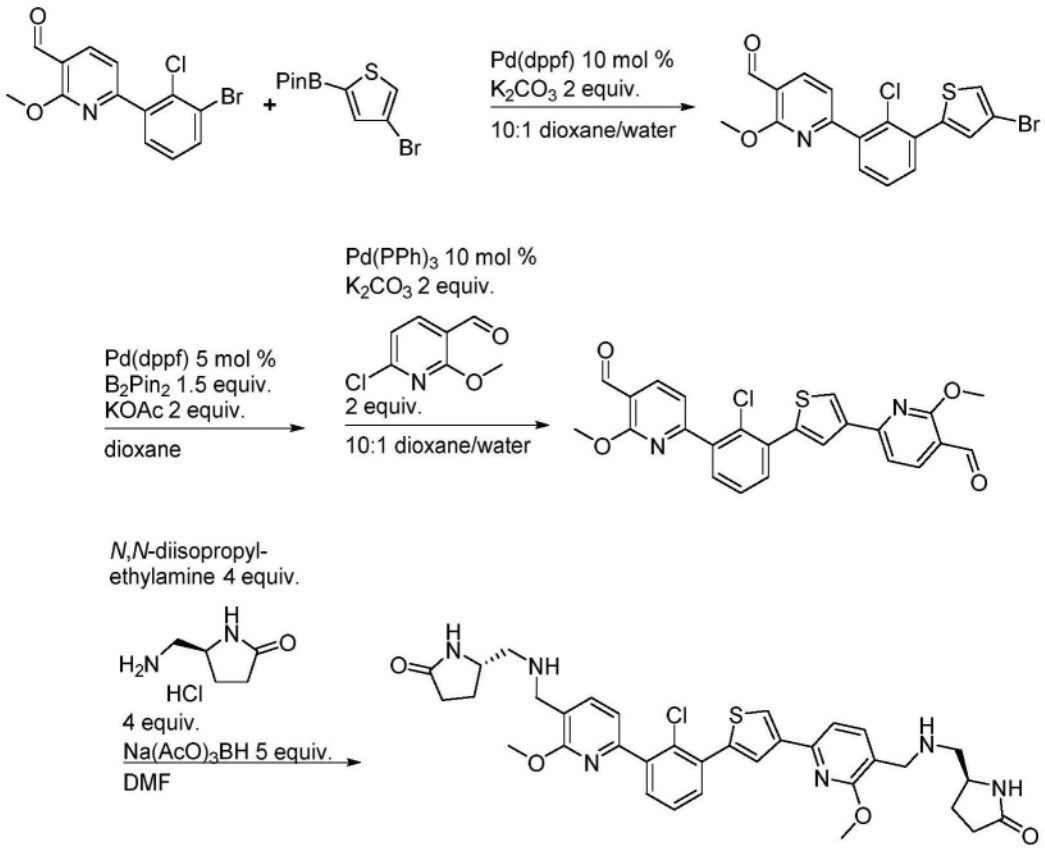
[3887] 然后使用(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮和三乙酰氧基硼氢化钠对(2-(4-(2,2'-二氯代-3'-(5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯进行还原胺化,得到(S)-(2-(4-(2,2'-二氯代-3'-(6-甲氧基-5-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯。$[M+H]^+$664.8。

[3888] 向(S)-(2-(4-(2,2'-二氯代-3'-(6-甲氧基-5-((((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.15mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL)。在室温下搅拌30分钟后,将混合物浓缩,残余物通过反相HPLC纯化,得到(S)-5-((((6-(3'-(1-(2-氨基乙基)-1H-吡唑-4-基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮,其为双TFA盐。$^1$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.14(d,J=0.8Hz,1H),7.96(d,J=0.8Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.69-7.59(m,2H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.24(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),4.55-4.45(m,2H),4.34(dd,J=2.6Hz,

2H),4.09(s,3H),4.06(t,J=6.5Hz,1H),3.48(t,J=5.7Hz,2H),3.25(dd,J=6.2,4.2Hz,2H),2.52-2.30(m,3H),1.99-1.84(m,1H)。$[M+H]^+$565.1。

[3889] 实施例597:(S)-5-((((6-(2-氯代-3-(4-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3890]




[3891] 向装有搅拌棒的40mL反应小瓶中装入2-(4-溴代噻吩-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(0.150g),6-(3-溴代-2-氯代苯基)-2-甲氧基烟醛(0.203g),Pd(dppf)(0.018g)和碳酸钾(0.143g)。然后通过注射器加入DriSolv 1,4-二噁烷(5mL)和蒸馏水(0.5mL),并在混合的同时用氩气鼓泡5分钟使混合物脱气。然后将反应小瓶用血清帽(septum cap)密封,并使用加热器将反应加热至85℃,通过LC/MS监控反应。起始材料完全消耗掉后,加入NaCl饱和水溶液,反应混合物用乙酸乙酯萃取3次。收集有机层,除去挥发物,并将粗品混合物通过硅胶柱色谱法纯化。LCMS m/z 410.00M+1。

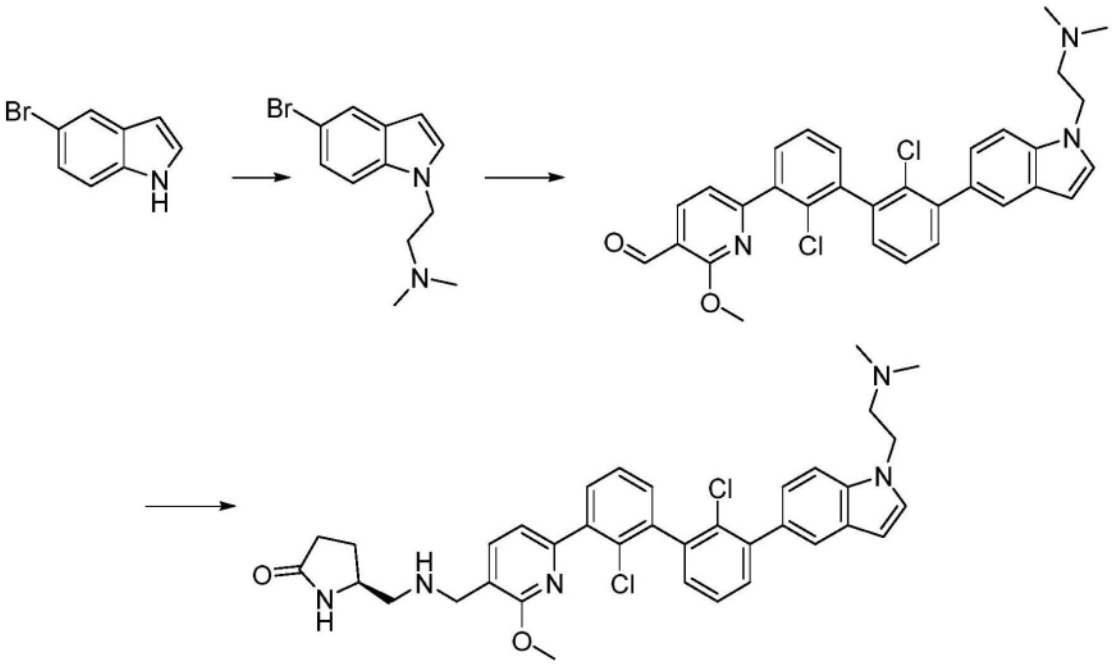
[3892] 在装有搅拌棒的40mL螺帽小瓶中装入6-(3-(4-溴代噻吩-2-基)-2-氯代苯基)-2-甲氧基烟醛(0.070g),双(频哪醇合)二硼(0.065g),乙酸钾(0.034g)和Pd(dppf)(0.007g)。然后通过注射器加入DriSolv 1,4-二噁烷(2mL),并在混合的同时用氩气鼓泡5分钟使混合物脱气。然后将小瓶密封并将混合物加热至85℃,通过LC/MS监测反应,并且在起始材料完全耗尽掉后,将粗品混合物直接用于下一步反应而无需任何纯化(硼酸酯中间体,LCMSm/z 456.128M+1)。向先前的反应中加入6-氯代-2-甲氧基烟醛(0.059g),$Pd(PPh_3)_4$(0.020g),碳酸钾(0.047g)和蒸馏水(0.2mL),通过用氩气鼓泡5分钟使混合物脱气。用血清帽密封小瓶,并使用加热器将混合物加热至85℃,通过LC/MS监测反应。芳基硼酸酯完全消耗掉后,将饱和的NaCl水溶液以与初始反应体积相等的体积加入到反应混合物中。所得混合物用乙酸乙

酯萃取3次,收集有机层,真空除去挥发物,并通过硅胶柱色谱法纯化。LCMS m/z 465.100M+1.

[3893] 向装有搅拌棒的20mL反应小瓶中装入6-(2-氯代-3-(4-(5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基烟醛(0.028g),(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(0.036g),N,N-二异丙基-乙胺(0.042mL)和二甲基甲酰胺(1mL),并混合0.5小时。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.064g),并使反应过夜混合。第二天,将反应用三氟乙酸(1.205mmol)淬灭,过滤,用DMF/水的1:4溶液稀释,并通过HPLC纯化,得到(S)-5-((((6-(2-氯代-3-(4-(6-甲氧基-5-(((((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)噻吩-2-基)苯基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮。$^{1}$H NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ8.23(d,J=1.4Hz,1H),7.93(d,J=1.4Hz,1H),7.89(d,J=7.5Hz,1H),7.81(d,J=7.7Hz,1H),7.68(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.55(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.52-7.46(m,2H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),4.40-4.23(m,4H),4.18-3.99(m,8H),3.28-3.14(m,3H),2.49-2.31(m,6H),1.99-1.82(m,2H)。ES/MS m/z:661.281M+1。

[3894] 实施例598:(S)-5-((((6-(2,2'-二氯代-3'-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮

[3895]



[3896] 在室温下向经搅拌的5-溴代吲哚(200mg)的DMF溶液中加入NaH(2.2当量)。气体逸出停止后,加入(2-氯代乙基)二甲胺盐酸盐(1.2当量)。搅拌反应直至通过LC/MS观察到完全消耗。然后将反应用水稀释,并用EtOAc萃取3×5mL。合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将粗品进行柱色谱法分离(0%-10%MeOH/DCM+0.1%$NEt_3$),得到2-(5-溴代-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺。

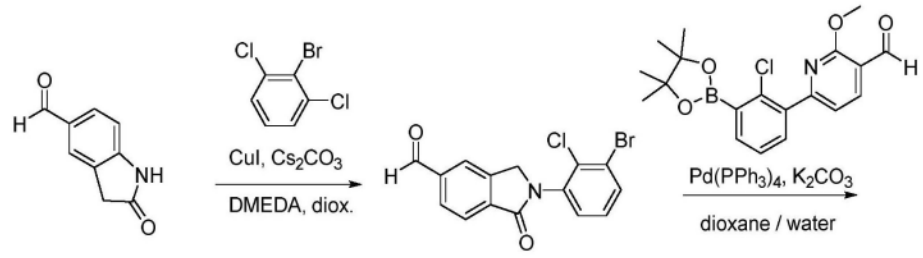
[3897] 将2-(5-溴代-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙-1-胺(1.2当量),$Pd(PPh_3)_4$(0.1当量),$K_2CO_3$(2.0当量)和6-(2,2'-二氯代-3'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛(40mg,1.0当量)放入小瓶中。向小瓶装入搅拌棒并密封。通过注射器加入二噁烷(1mL)和水(0.25mL)。然后对小瓶进行4个如下的循环:抽真空然后回充氩气。然后将反应容器加热至90℃,保持2小时。LC/MS指示已完全消耗掉频哪醇硼

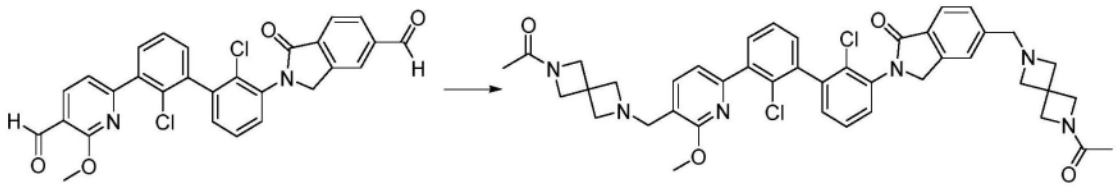
酸酯。然后将反应混合物用水(3mL)稀释,用EtOAc萃取(3×5mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥并真空浓缩。将该粗品进行柱色谱法纯化(0%-10%MeOH/DCM+0.1%$NEt_3$),得到6-(2,2'-二氯代-3'-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛。

[3898] 向装有6-(2,2'-二氯代-3'-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基烟醛(20mg,1.0当量),(S)-5-(氨基甲基)吡咯烷-2-酮盐酸盐(3.0当量)和三乙胺(3.0当量)的小瓶中加入0.75ml DMF。向该浆液中加入氰基硼氢化钠(5.0当量)。根据LC/MS检测到完全消耗掉起始材料后,反应混合物用5:1DMF/水溶液稀释至总体积为4mL。通过反相HPLC纯化得到(S)-5-((((6-(2,2'-二氯代-3'-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-1H-吲哚-5-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)吡咯烷-2-酮,其为双-TFA盐。ES/MS(m/z,$M+H^+$):642.2。

[3899] 实施例599:5-((6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-2-(3'-(5-((6-乙酰基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)-2,2'-二氯代-[1,1'-联苯]-3-基)异吲哚啉-1-酮

[3900]



[3901] 向包含2-氧代吲哚啉-5-甲醛1(500mg,3.1mmol)的烧瓶中加入1,3-二溴代-2-氯代苯(1677.51mg,6.21mmol),以及碳酸铯(2022mg,6.21mmol),N,N'-二甲基乙二胺99%(0.34mL,3.1mmol)和二噁烷(15mL)。在用氮气冲洗反应几次之后,通过使$N_2$通过所得的悬浮液使反应鼓泡30分钟,然后加入碘化亚铜(i)(295mg,1.55mmol)。在烧瓶上连接回流冷凝器,并将反应混合物在105℃加热过夜。将混合物冷却至室温并过滤。将滤液用乙酸乙酯(40mL)和水(20mL)稀释,并分离各层。用乙酸乙酯(50mL)萃取水层,合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥。通过过滤除去干燥剂。减压浓缩滤液,并将所得残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,80:20Hex/EtOAc)纯化,得到2-(3-溴代-2-氯代苯基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛。MS(ESI+)m/z 352.1(M+H)。

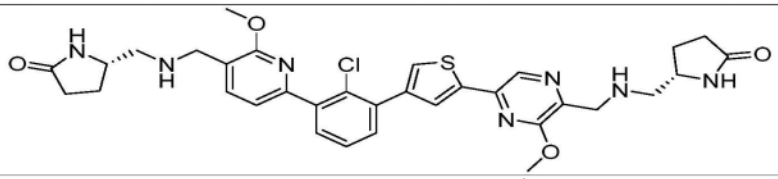
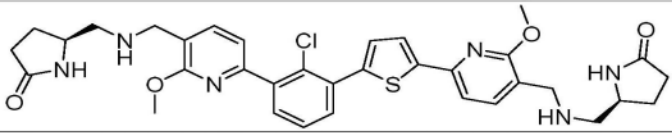
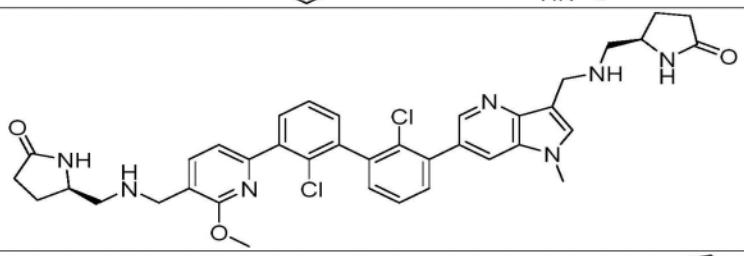
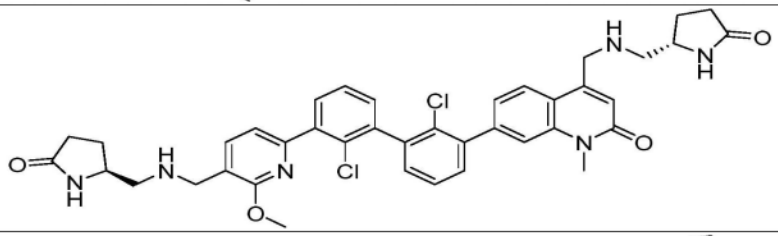
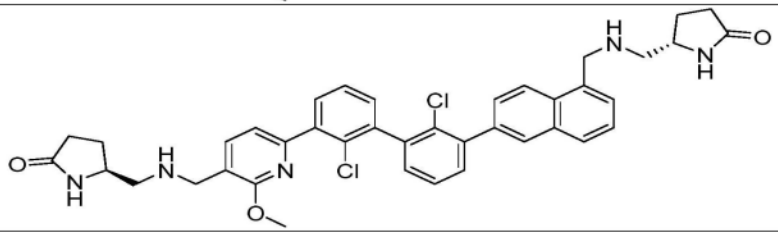
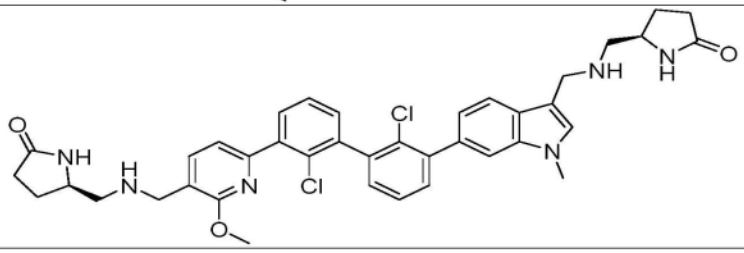
[3902] 向微波小瓶中放入2-(3-溴代-2-氯代苯基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛(250mg,0.71mmol),6-(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2-甲氧基烟醛(293mg,0.78mmol),碳酸钾(197mg,1.43mmol),四(三苯基膦)钯(0)(82mg,0.07mmol和二噁烷/水(4:1,10mL)。用$N_2$冲洗混合物,并在110℃下加热1小时。用EtOAc和水稀释混合物。分离有机层,用盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,然后所得残余物用快速柱色

谱法(二氧化硅,80:20Hex/EtOAc)纯化,得到2-(2,2'-二氯代-3'-(5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)-[1,1'-联苯]-3-基)-1-氧代异吲哚啉-5-甲醛。MS(ESI+)m/z 517.31(M+H)。

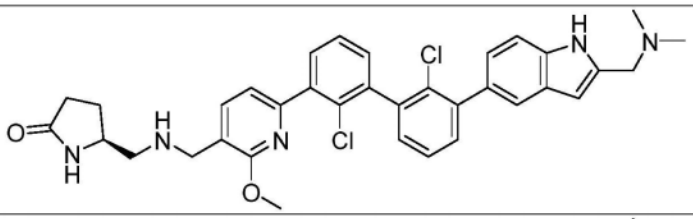
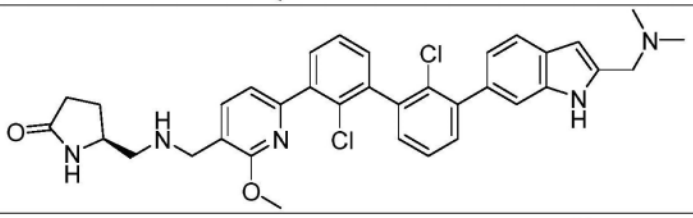
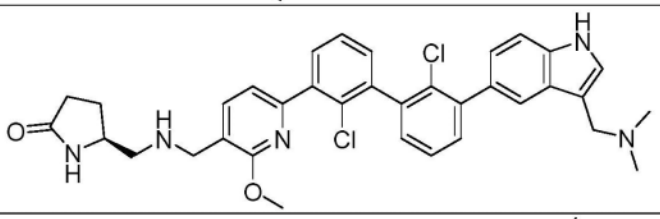
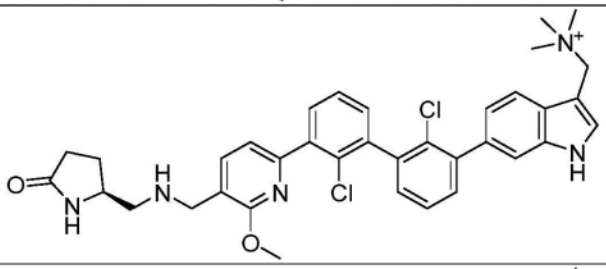
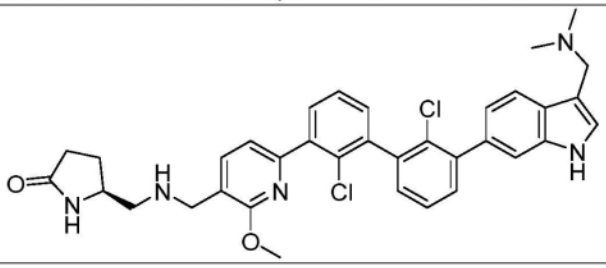
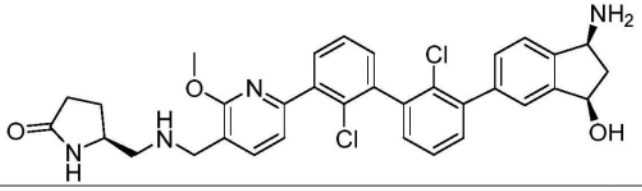
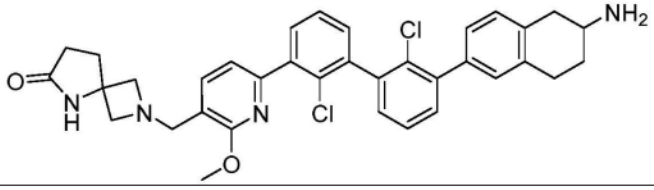
[3903] 使用还原胺化条件A(DCM/MeOH,然后是$Na(OAc)_3BH$和AcOH)以及随后的HPLC纯化合成标题化合物。$^1H$ NMR(400MHz,甲醇-$d_4$)δ7.97(d,J=7.9Hz,1H),7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.75(s,1H),7.66(ddd,J=6.0,2.9,1.7Hz,2H),7.67-7.39(m,6H),7.36(d,J=7.5Hz,1H),4.97(s,2H),4.53(s,2H),4.47-4.36(m,18H),4.16(s,5H),4.08(s,3H),1.84(s,6H)。$^{19}F$ NMR(376MHz,甲醇-$d_4$)δ-77.63。MS(ESI+)m/z 765.15(M+H)。

[3904] 按照先前描述的方法,使用一种或多种适当的起始材料和适当的保护基化学(根据需要),制备以下化合物。

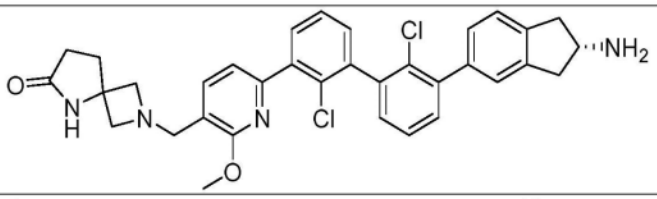
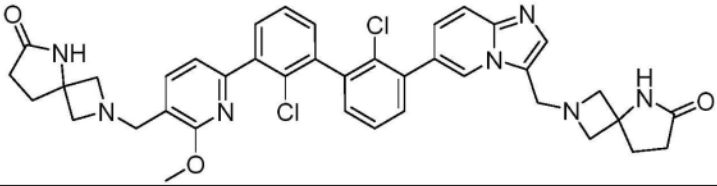
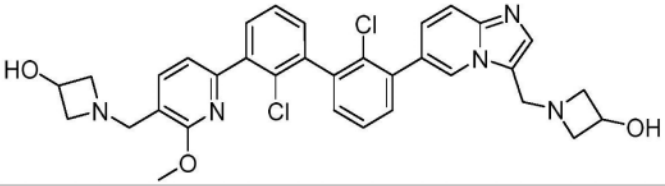
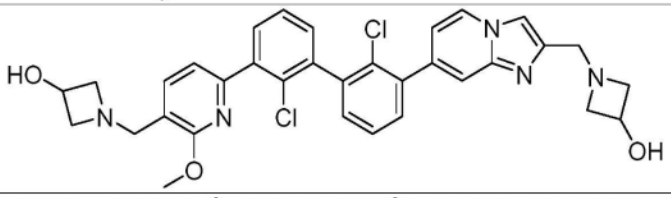
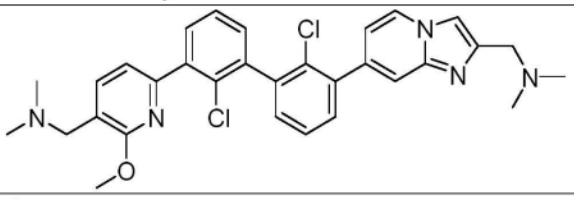
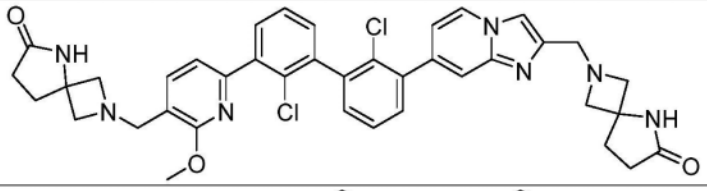
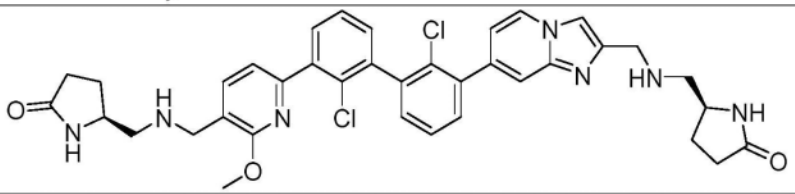
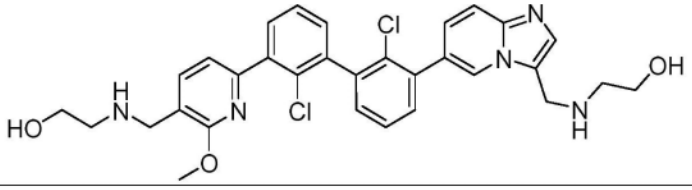
[3905]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, $M+H^+$) |
|---|---|---|
| 600 |  | 662.264 |
| 601 |  | 660.809 |
| 602 |  | 712.3 |
| 603 |  | 739.3 |
| 604 |  | 708.2 |
| 605 |  | 711.4 |

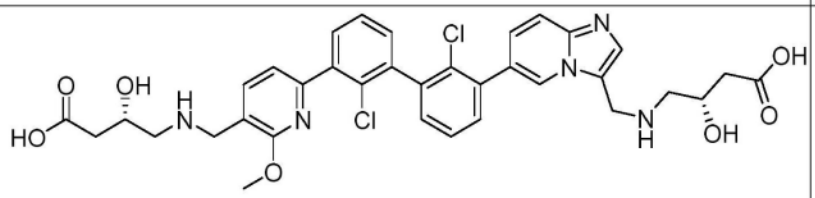
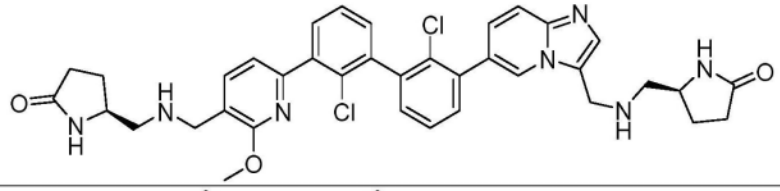
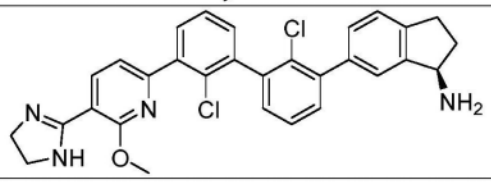
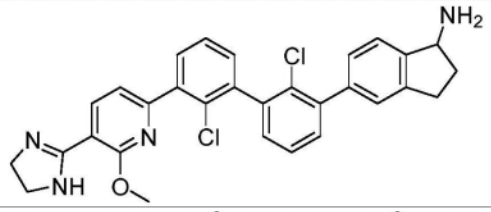
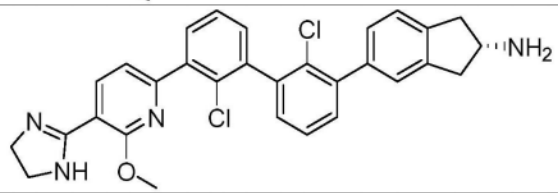
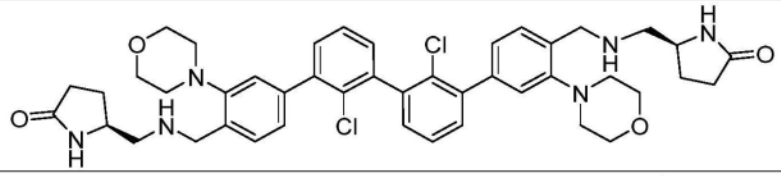
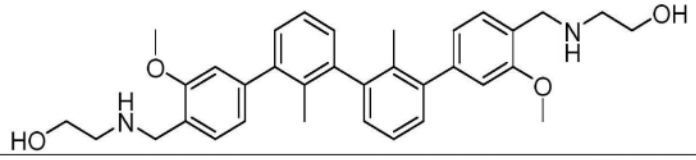
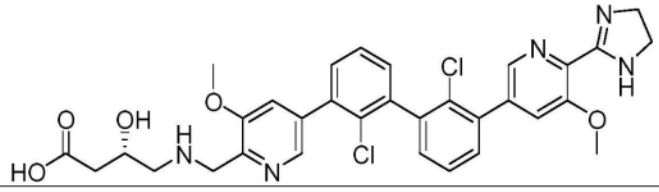
[3906]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 606 |  | 628.2 |
| 607 |  | 628.2 |
| 608 |  | 628.2 |
| 609 |  | 642.2 ($M^+$) |
| 610 |  | 628.9 |
| 611 |  | 603.2 |
| 612 |  | 613.1 |

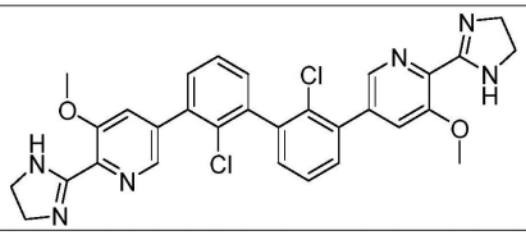
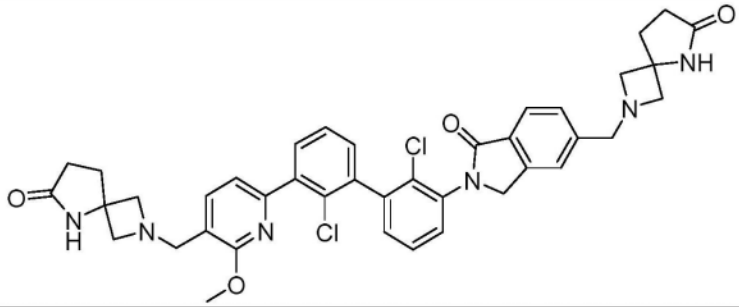
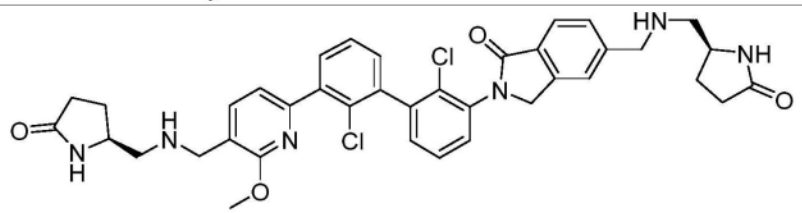
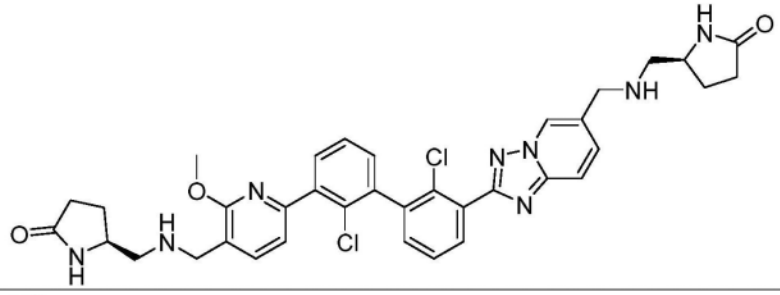
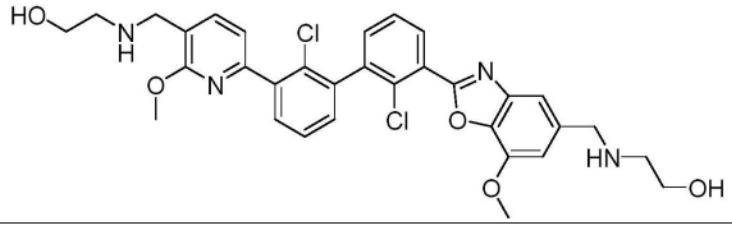
[3907]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 613 |  | 599 |
| 614 |  | 722.2 |
| 615 |  | 616.1 |
| 616 |  | 616.1 |
| 617 |  | 560.2 |
| 618 |  | 722.2 |
| 619 |  | 698.2 |
| 620 |  | 592.1 |

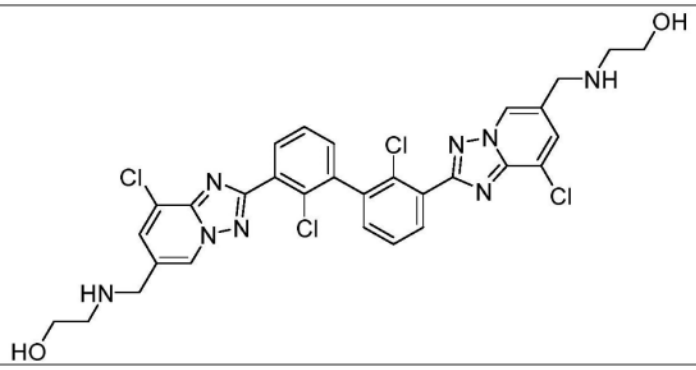
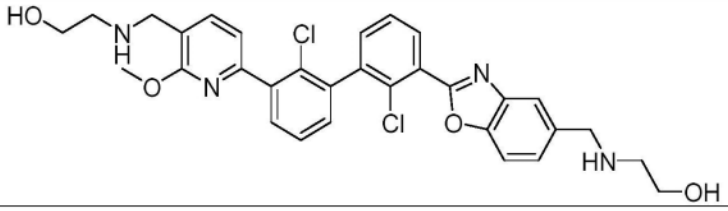
[3908]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 621 |  | 708.1 |
| 622 |  | 698.1 |
| 623 |  | 530 |
| 624 |  | 529.9 |
| 625 |  | 529.6 |
| 626 |  | 797.65 |
| 627 |  | 541.2 |
| 629 |  | 636.33 |

[3909]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 630 |  | 573.27 |
| 631 |  | 737.16 |
| 632 |  | 713.12 |
| 633 |  | 699.1 |
| 634 |  | 623.0 |

[3910]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 635 |  | 673.2 |
| 636 |  | 593.0 |

[3911] 选定化合物的NMR数据示于下文中。

[3912]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 600 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 13.5, 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 18.6 Hz, 7H), 2.51 – 2.28 (m, 6H), 2.04 – 1.83 (m, 2H)。 |
| 601 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 24.8, 2.6 Hz, 4H), 4.20 – 4.01 (m, 7H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 5H), 2.03 – 1.84 (m, 2H)。 |
| 602 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 3.8, 3.0 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.7, 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 6H), 1.92 (ddd, J = 10.5, 6.5, 2.8 Hz, 2H)。 |

[3913]

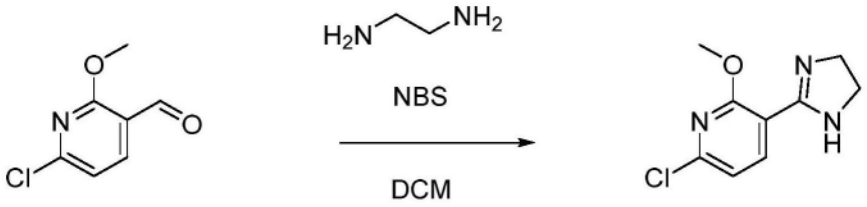
| | |
|---|---|
| 603 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.74-4.66 (m, 2H), 4.35 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.49-3.34 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.52-2.31 (m, 6H), 2.02-1.86 (m, 2H)。 |
| 605 | $^1$H NMR (400 MHz, 甲醇-$d_4$) δ 7.89 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J$ = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, $J$ = 8.5 Hz, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, $J$ = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, $J$ = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J$ = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.35 (d, $J$ = 2.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09 – 3.97 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (ddd, $J$ = 13.4, 6.0, 3.4 Hz, 4H), 2.38 (dtd, $J$ = 16.9, 10.8, 9.9, 6.6 Hz, 7H), 1.99 – 1.84 (m, 2H)。 |
| 611 | $^1$H (MeOH-$d_4$, 400 MHz, d): 7.87 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.62-7.57 (m, 3H); 7.54-7.45 (m, 3H); 7.42-7.33 (m, 4H); 5.25 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.04 (dt, 1H); 2.50-2.30 (m, 2H); 2.02-1.85 (m, 2H)。 |
| 619 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.61 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (dt, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 2.52 – 2.28 (m, 6H), 2.05 – 1.84 (m, 2H)。 |
| 631 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.40 (m, 8H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 4.37 (d, J = 19.8 Hz, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 2.50 (q, J = 6.4, 4.8 Hz, 4H), 2.44 – 2.35 (m, 4H)。 |
| 633 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.15 (s, 1H), 7.91-7.80 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.75 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.87 (qd, J = 12.9, 5.9 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 7H), 1.77 (h, J = 8.8, 7.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 2H)。 |

[3914]

| | |
|---|---|
| 634 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21-8.15 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.99 (s, 2H)。 |
| 635 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.87 (s, 2H)。 |
| 636 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.19 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 3H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dt, J = 12.1, 5.1 Hz, 4H), 3.05 (d, J = 33.0 Hz, 4H)。 |

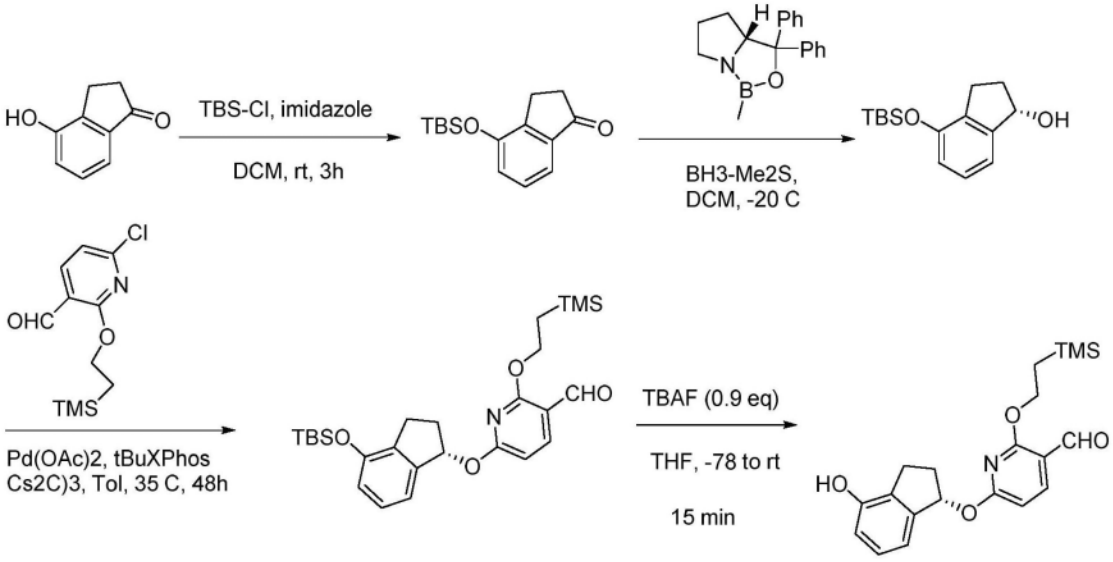
[3915] 中间体63:6-氯代-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶

[3916]

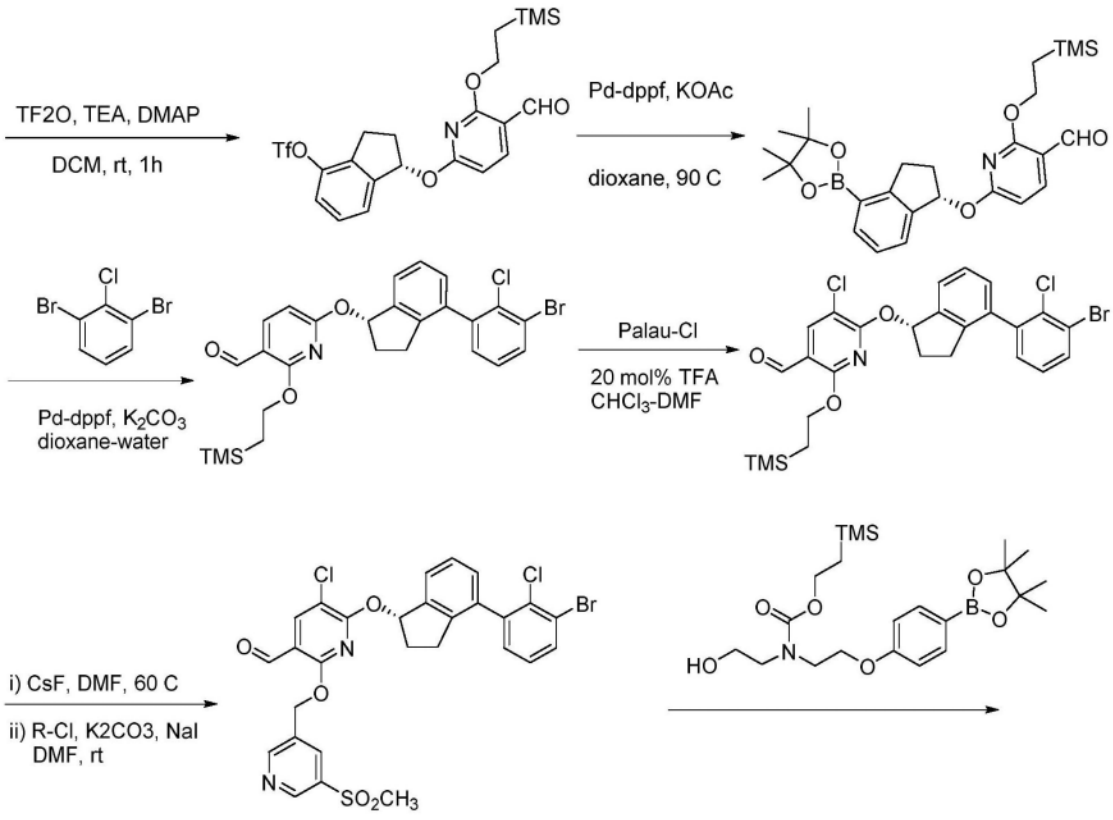



[3917] 在0℃下,向醛(3.5g,20.4mmol)在60mL DCM中的溶液中逐滴加入乙二胺(1.50mL,22.44mmol)。将该溶液在0℃下搅拌30分钟,然后一次性加入N-溴代琥珀酰亚胺(3.99g,22.44mmol),并将该反应混合物搅拌16小时并逐渐升温至环境温度。将反应放入DCM中,并与1:1的饱和硫代硫酸钠和饱和碳酸钠一起剧烈搅拌15分钟。稍后用$MgSO_4$干燥有机层,过滤并浓缩,得到6-氯代-3-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-2-甲氧基吡啶.

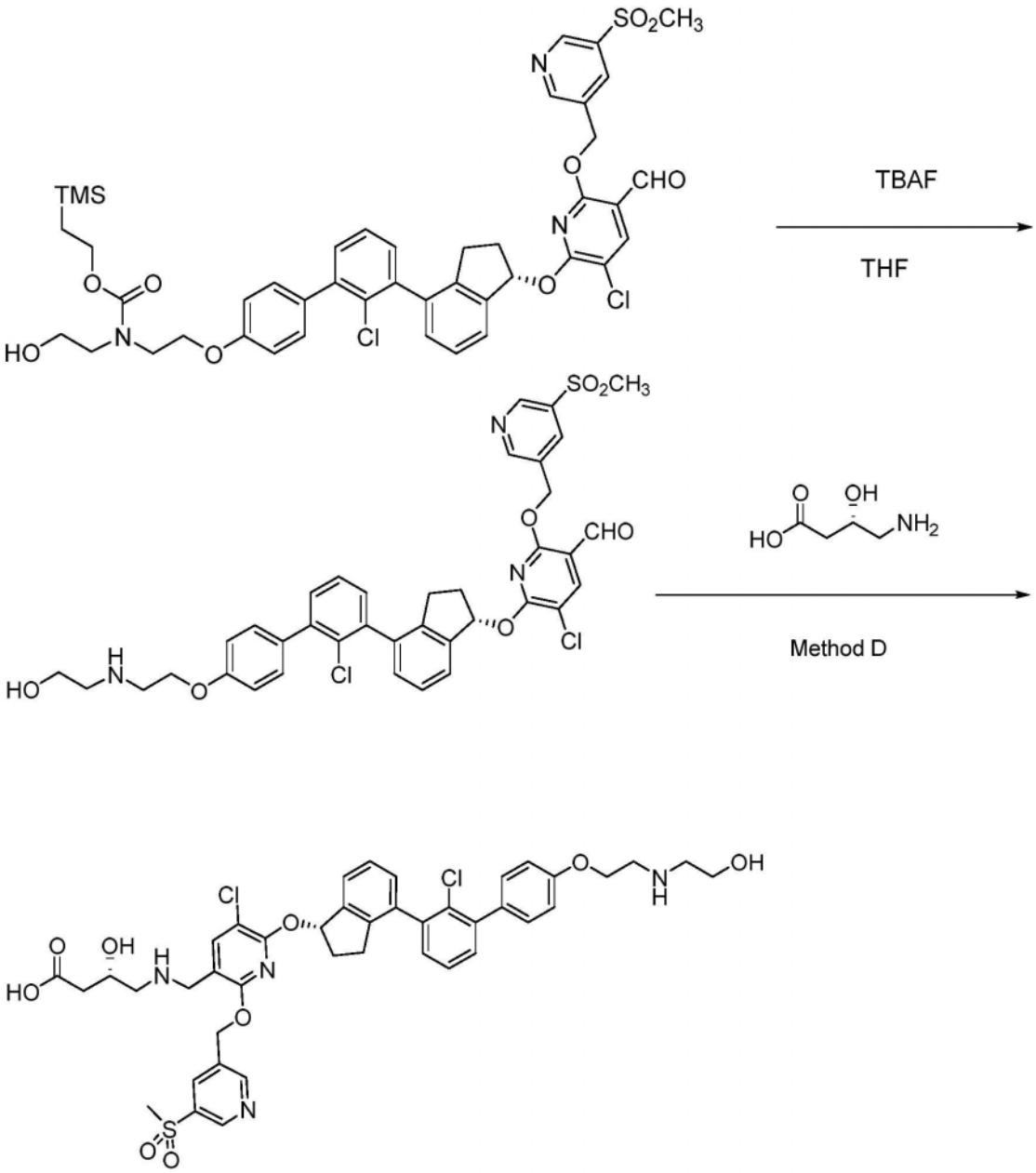
[3918] 实施例637:(S)-4-(((5-氯代-6-(((S)-4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸


TBS-Cl, imidazole
DCM, rt, 3h
BH3-Me2S,
DCM, -20 C
Pd(OAc)2, tBuXPhos
Cs2C)3, Tol, 35 C, 48h
TBAF (0.9 eq)
THF, -78 to rt
15 min

[3919]


TF2O, TEA, DMAP
DCM, rt, 1h
Pd-dppf, KOAc
dioxane, 90 C
Pd-dppf, K2CO3
dioxane-water
Palau-Cl
20 mol% TFA
CHCl3-DMF
i) CsF, DMF, 60 C
ii) R-Cl, K2CO3, NaI
DMF, rt

[3920]




[3921] 向4-羟基茚满-1-酮的$CH_2Cl_2$(500mL)溶液中加入咪唑。将混合物搅拌5分钟,在冰浴中冷却的同时向其中分批加入叔丁基二甲基氯硅烷。将混合物在室温下搅拌16小时,用EtOAc稀释。有机层用柠檬酸,水和盐水洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将粗品残余物通过柱色谱法(Hex-EA)纯化,得到4-(叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基)-茚满-1-酮。1H NMR(400MHz,CDCl3):δ7.27(d,1H,J=7.5Hz),7.15(t,1H,J=7.5Hz),6.89(d,1H,J=7.5Hz),2.93(t,2H,J=5.7Hz),2.57(t,2H,J=5.7Hz),0.81(s,9H),0.15(s,6H)。

[3922] 在$N_2$下,向3000mL rbf中添加(R)-(+)-2-甲基-CBS-恶唑硼烷(8.397g,30.29mmol),甲苯(30mL)和硼烷-二甲基硫醚(105.35mL,1111mmol)。将反应在室温搅拌10分钟,然后用DCM(240mL)稀释,并冷却至-20℃。在30分钟内滴加4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮的溶液(53.0g,202mmol)的DCM(240mL)溶液,同时将反应温度保持在-10±5℃。将反应搅拌2小时。通过滴加MeOH(500mL)淬灭Rxn。移去冷却浴,并将反应温热至室温。使用短程蒸馏装置蒸馏出rxn体积的约一半。然后将所有剩余的溶剂减压蒸发,得到固体,将其通过硅

胶柱色谱法纯化,用EA-Hex洗脱,得到(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。ES/MS m/z:[M-OH]+=247。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.13(dt,J=15.3,0.8Hz,1H),7.02(d,J=7.4Hz,1H),6.70(d,J=8.0Hz,1H),5.23(t,J=6.0Hz,1H),3.00(ddd,J=16.2,8.6,4.7Hz,1H),2.79-2.66(m,1H),2.46(dddd,J=13.1,8.3,6.9,4.7Hz,1H),1.92(dddd,J=13.6,8.6,6.3,5.2Hz,1H),1.00(s,9H),0.20(d,J=1.8Hz,6H)。

[3923] 将(S)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(6.0g,22.7mmol)和6-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(11.7g,45.4mmol)在甲苯(40mL)中的溶液用$N_2$通过溶液剧烈鼓泡10分钟来脱气。然后加入Pd(OAc)2(1.02g,4.54mmol),t-BuXPhos(3.85g,9.07mmol)和碳酸铯(29.5g,90.8mmol),再继续鼓泡5分钟。然后将反应在$N_2$下在35℃下搅拌48小时。将Rxn冷却至室温,并用DCM稀释。通过硅藻土过滤并直接装载到硅胶柱上,用Hex-DCM洗脱,得到(S)-6-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.29(d,J=0.8Hz,1H),8.92(d,J=2.1Hz,1H),8.86(d,J=2.0Hz,1H),8.16-8.04(m,2H),7.10(s,1H),7.10(dt,J=15.5,0.8Hz,1H),6.93(d,J=7.5Hz,1H),6.79-6.72(m,1H),6.50-6.41(m,2H),5.68-5.53(m,2H),4.12(q,J=7.1Hz,1H),3.07(ddd,J=16.3,8.8,5.2Hz,1H),2.86(ddd,J=16.3,8.6,5.5Hz,1H),2.51(dddd,J=13.9,8.6,7.1,5.3Hz,1H),2.14(dddd,J=13.9,8.7,5.5,4.4Hz,1H),2.04(s,1H),1.32-1.19(m,2H),1.01(s,9H),0.23(s,6H)。

[3924] 将(S)-6-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(4.69g,9.66mmol)溶于50mL THF,并冷却至-78℃。逐滴加入TBAF(9.66mL,9.66mmol),使反应在30分钟内升温至0℃,得到深橙色溶液。逐滴加入AcOH(0.552mL,9,655mmol),除去大部分颜色。用EtOAc和pH 5柠檬酸盐缓冲液稀释。将有机层干燥($Na_2SO_4$)并浓缩。通过硅胶色谱法纯化,得到(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.23(d,J=0.8Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.14(t,J=7.7Hz,1H),7.07-6.96(m,1H),6.78(dd,J=7.9,1.0Hz,1H),6.53(dd,J=7.1,4.2Hz,1H),6.34(dd,J=8.4,0.9Hz,1H),5.20(s,1H),4.66-4.57(m,2H),3.10(ddd,J=14.5,8.7,5.4Hz,1H),2.89(ddd,J=15.8,8.7,5.2Hz,1H),2.66(dddd,J=14.0,8.6,7.0,5.4Hz,1H),2.26(dddd,J=13.9,8.7,5.2,4.2Hz,1H),0.91(s,2H),0.08(s,9H)。

[3925] 将(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(5.00g,13mmol)在55mL DCM中的溶液用吡啶(2.76mL,34mmol),DMAP(164mg,1.3mmol)和TEA(3.75mL,27mmol)处理,冷却至-78℃,并滴加Tf2O(2.50mL,15mmol)处理。搅拌15分钟后,使其升温至室温。1小时后,将反应用EtOAc稀释,用柠檬酸溶液洗涤,用$Na_2SO_4$干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化(hex-DCM),得到(S)-1-((5-甲酰基-6-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基三氟甲磺酸酯(6.42g,收率94%)。[M+H]=503.7。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.25(d,J=0.8Hz,1H),8.07(d,J=8.3Hz,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.33(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=8.1Hz,1H),6.56(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),6.37(dd,J=8.4,0.8Hz,1H),4.60(td,J=8.2,1.2Hz,2H),3.27(ddd,J=16.6,8.9,5.1Hz,1H),3.12-2.99(m,1H),2.72(dddd,J=13.7,8.5,7.1,5.1Hz,1H),2.29(dddd,J=

13.8,8.8,6.1,4.9Hz,1H),1.55(s,1H),1.24-1.18(m,2H),0.07(s,9H)。$^{19}$F NMRδ-74.10.

[3926] 将(S)-6-((4-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(6.42g,0.13mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(3.89g,15mmol),Pd-dppf(0.932g,1.27mmol)和KOAc(3.75g,38mmol)在55mL二噁烷中的溶液为在90℃下过夜搅拌。将反应用EtOAc稀释,经硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化(DCM-己烷)纯化源自滤液的物质,得到(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.24(d,J=0.9Hz,1H),8.03(d,J=8.3Hz,1H),7.78(dd,J=7.3,1.3Hz,1H),7.53(d,J=7.6Hz,1H),7.23(d,J=7.4Hz,1H),6.51(dd,J=7.1,4.3Hz,1H),6.33(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),4.66-4.57(m,2H),3.36(ddd,J=17.2,8.7,5.7Hz,1H),3.15(ddd,J=17.2,8.7,5.6Hz,1H),2.60(dddd,J=14.1,8.6,7.1,5.6Hz,1H),2.26-2.13(m,1H),1.34(s,12H),1.31-1.18(m,2H),0.07(s,9H)。

[3927] 将(S)-6-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(3.20g,6.71mmol),1,3-二溴代-2-氯代苯(5,44g,20.1mmol),Pd-dppf(0.490g,0.67mmol)和$K_2CO_3$(2.34g,17mmol)在60mL二噁烷和6mL水中的溶液在90℃下搅拌5小时。将反应用EtOAc稀释,用$MgSO_4$干燥,经硅藻土过滤并浓缩。通过硅胶色谱(DCM-己烷)纯化源自滤液的物质,得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.24(d,J=0.8Hz,1H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),7.66(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.50(d,J=7.6Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,1H),7.26-7.13(m,3H),6.59(d,J=16.5Hz,1H),6.38(s,1H),4.62(t,J=8.3Hz,2H),2.82(tq,J=16.5,8.5,6.8Hz,1H),2.68-2.59(m,2H),2.24-2.15(m,1H),1.30-1.18(m,3H),0.07(s,9H)。

[3928] 将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(1.31g,2.41mmol)在6mL氯仿和3mL DMF中的溶液用Palau-Cl(2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(Baran CBMG Reagent)631mg,3.01mmol)和TFA(37uL,0.48mmol)(为在DMF中的10%溶液)处理。将反应在室温下搅拌16h,然后用DCM稀释,用10mL饱和硫代硫酸盐和20mL $NaHCO_3$处理。剧烈搅拌10分钟后,分离有机层,用$MgSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,用DCM-己烷洗脱),得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛。还获得120mg的起始材料。1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.09(s,1H),7.66(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.51(d,J=7.5Hz,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.14(m,1H),7.20(s,2H),6.58(d,J=22.9Hz,1H),4.61(t,J=8.3Hz,2H),2.94-2.77(m,2H),2.69(m,2H),2.28-2.20(m,1H),1.27-1.17(m,2H),0.07(s,9H)。

[3929] 将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(500mg,0.86mmol)在6mL DMF中的溶液用CsF(524mg,3.45mmol)处理,并在60℃下搅拌1小时。冷却至0℃,用$K_2CO_3$(357mg,2.6mmol),3-(氯代甲基)-5-(甲磺酰基)吡啶盐酸盐(251mg,1.04mmol)和NaI(130mg,0.86mmol)处理。温热至室温,并过夜搅拌。将反应在EtOAc和水之间分配。有机层用2%LiCl洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,用EtOAc-己烷洗脱),得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯

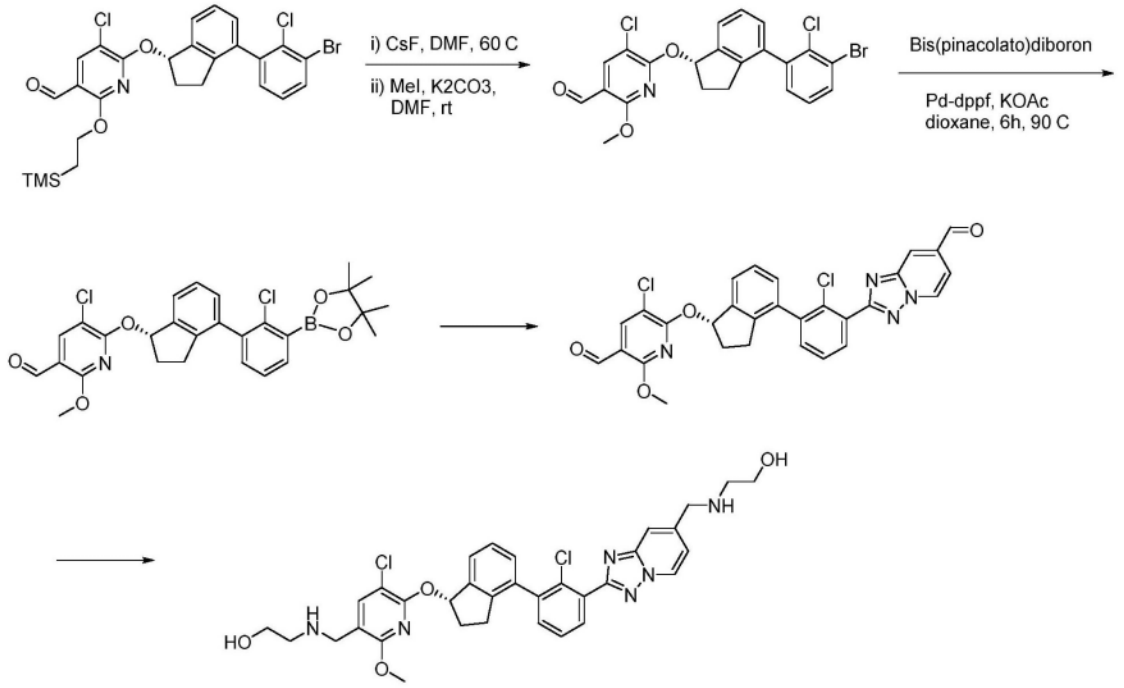
基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛。LCMS-ESI+(m/z):C28H22BrCl2N2O5S[M+H]+计算值:648.97;实测值:648.94。

[3930] 将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛(291mg,0.45mmol)在5mLDMF和0.5mL H2O中的溶液用2-(三甲基甲硅烷基)乙基(2-羟基乙基)(2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)乙基)氨基甲酸酯(233mg,0.52mmol),K2CO3(186mg,1.4mmol)和Pd-dppf(33mg,0.045mmol)处理,并在80℃下搅拌16小时。冷却至室温,并用EtOAc稀释,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(ISCO,用EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到2-(三甲基甲硅烷基)乙基(S)-(2-((2'-氯代-3'-(1-((3-氯代-5-甲酰基-6-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯。LCMS-ESI+(m/z):C44H48Cl2N3O9SSi[M+H]+计算值:892.22;实测值:891.83。

[3931] 将2-(三甲基甲硅烷基)ethyl(S)-(2-((2'-氯代-3'-(1-((3-氯代-5-甲酰基-6-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)乙基)(2-羟基乙基)氨基甲酸酯(290mg,0.32mmol)在2mL THF中的溶液用1.0M TBAF的THF(0.487mL,0.487mmol)溶液处理,并在20℃下搅拌18小时。将反应在EtOAc和水之间分配。有机层用水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(S)-5-氯代-6-((4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛。LCMS-ESI+(m/z):C38H36Cl2N3O7S[M+H]+计算值:748.12;实测值:748.03。

[3932] 使用一般还原胺化方法D,从(S)-5-氯代-6-((4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)烟醛制备(S)-4-(((5-氯代-6-(((S)-4-(2-氯代-4'-(2-((2-羟基乙基)氨基)乙氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-((5-(甲磺酰基)吡啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸。1H NMR(400MHz,甲醇-d4)d 9.03(s,2H),8.50(s,1H),7.90(s,1H),7.54(s,4H),7.45(t,J=7.5Hz,1H),7.41-7.32(m,2H),7.29-7.18(m,3H),6.52(s,1H),5.70(s,2H),4.29(s,2H),4.18(s,2H),,3.27(d,J=3.1Hz,1H),3.17(d,J=5.5Hz,3H),3.07(dd,J=12.7,9.8Hz,1H),2.95-2.87(m,2H),2.76(s,1H),2.57(d,J=6.3Hz,3H),2.10(s,1H)。LCMS-ESI+(m/z):$C_{42}H_{45}Cl_2N_4O_9S$[M+H]+计算值:851.22;实测值:851.00。

[3933] 实施例638:(S)-2-(((2-(2-氯代-3-(1-((3-氯代-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)氨基)乙-1-醇

[3934] 


[3935] 将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)烟醛(400mg,0.69mmol)在3mL DMF中的溶液用CsF(419mg,2.76mmol)处理,并在60℃下搅拌1小时。冷却至0℃,用$K_2CO_3$(286mg,2.07mmol)和碘甲烷(64μL,1.04mmol)处理。加热至室温并搅拌2小时。将反应在EtOAc和水之间分配。有机层用2%LiCl洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化(ISCO,用EtOAc-己烷洗脱),得到(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-甲氧基烟醛。LCMS-ESI+(m/z):$C_{22}H_{17}BrCl_2NO_3$[M+H]+计算值:491.97;实测值:491.83。

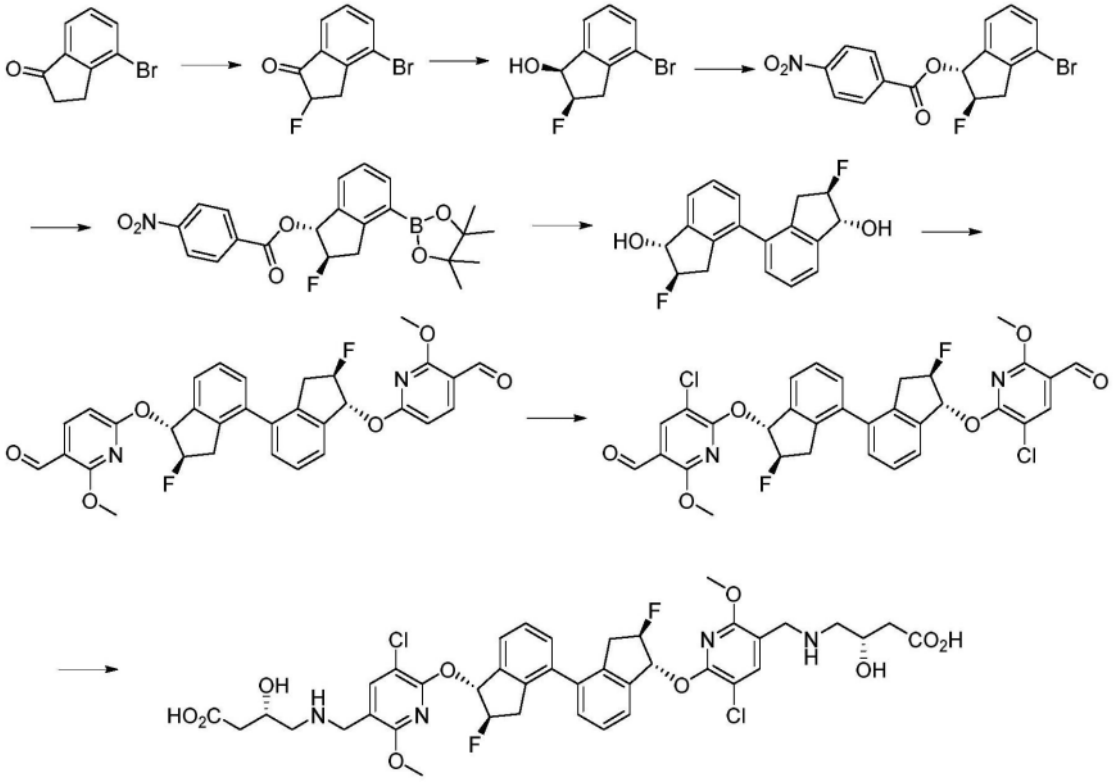
[3936] 将(S)-6-((4-(3-溴代-2-氯代苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-5-氯代-2-甲氧基烟醛(357mg,0.72mmol)在5mL二噁烷中的溶液用双(频哪醇合)二硼烷(221mg,0.87mmol),Pd-dppf(53mg,0.073mmol)和KOAc(213mg,2.2mmol)处理,并在90℃下加热1h。将反应用EtOAc稀释并过滤。通过柱色谱法(ISCO,用EtOAc-己烷洗脱)纯化,得到(S)-5-氯代-6-((4-(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛。LCMS-ESI+(m/z):C28H28BCl2NO5[M+H]+计算值:540.14;实测值:540.32。

[3937] (S)-5-氯代-6-((4-(2-氯代-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛(45mg,0.083mmol),2-溴代-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(26mg,0.115mmol),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(7mg,0.009mmol)和碳酸钠(120μL,0.24mmol,2M水溶液)的溶液。将反应混合物于110℃微波加热45分钟。冷却至室温后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液,并通过ISCO硅胶色谱法纯化,得到(S)-2-(2-氯代-3-(1-((3-氯代-5-甲酰基-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛。

[3938] 首先,将乙醇胺(15μL,0.25mmol)溶解于二甲亚砜(3mL)和乙酸(0.6mL)中,搅拌10分钟之后,缓慢滴加溶解于二甲亚砜(1mL)的(S)-2-(2-氯代-3-(1-((3-氯代-5-甲酰基-6-

甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-甲醛(17mg,0.03mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4h,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(57mg,0.27mmol)。1小时后,通过加入400μL三氟乙酸将反应淬灭。通过反相HPLC纯化,得到(S)-2-(((2-(2-氯代-3-(1-((3-氯代-5-(((2-羟基乙基)氨基)甲基)-6-甲氧基吡啶-2-基)氧基)-2,3-二氢-1H-茚-4-基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-7-基)甲基)氨基)乙-1-醇。$^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ9.15(d,J=7.1Hz,2H),8.70(s,2H),8.07(d,J=1.5Hz,1H),7.99(s,1H),7.94(dd,J=7.3,2.2Hz,1H),7.60(d,J=7.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.44-7.37(m,2H),7.31(dd,J=7.6,1.2Hz,1H),6.64(s,1H),5.30(d,J=21.2Hz,2H),4.39(s,2H),4.09(s,2H),4.02(s,3H),3.68(dt,J=9.3,4.6Hz,3H),3.04(d,J=19.4Hz,4H),2.93-2.83(m,1H),2.79-2.66(m,2H),2.11(d,J=19.3Hz,1H)。ES/MS(m/z,M+H$^+$):648.9。

[3939] 实施例639:(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3940] 

[3941] 将4-溴代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(3.00g,14.2mmol),1-(氯代甲基)-4-氟代-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓四氟硼酸盐(6.04g,17.1mmol)和硫酸(75.8μL,1.42mmol)在甲醇(30mL)中的经搅拌的混合物加热至62℃。22小时后,将所得混合物冷却至室温。加入乙酸乙酯(50mL)和乙醚(200mL)。将有机层用水(200mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷溶液),得到4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。

[3942] 在室温下,将N-[(1R,2R)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲苯磺酰胺合-κN]氯代[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-钌(21mg,0.033mmol)加入至4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(750mg,3.27mmol),甲酸(890μL,24mmol),三乙胺(2.7mL,

20mmol)和二氯甲烷(400μL)的经搅拌的混合物。24小时后,加入乙醚(50mL)。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(1S,2R)-4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[3943] 在0℃下,通过注射器在两分钟内将偶氮二甲酸二异丙酯(572μL,2.95mmol)加入至(1S,2R)-4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(455mg,1.97mmol),4-硝基苯甲酸(494mg,2.95mmol)和三苯基膦(826mg,3.15mmol)在四氢呋喃(10mL)中的经搅拌的混合物。5分钟后,将所得混合物温热至室温。13小时后,将所得混合物减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(1R,2R)-4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-基4-硝基苯甲酸酯。

[3944] 将(1R,2R)-4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-基4-硝基苯甲酸酯(287mg,0.754mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(230mg,0.905mmol),乙酸钾(197mg,2.01mmol)和双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(28mg,0.038mmol)在1,4-二噁烷(7.0mL)中的经剧烈搅拌的混合物加热至95℃。13小时后,将所得混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-12%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(1R,2R)-2-氟代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基4-硝基苯甲酸酯。

[3945] 将(1R,2R)-4-溴代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-基4-硝基苯甲酸酯(287mg,0.754mmol),(1R,2R)-2-氟代-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基4-硝基苯甲酸酯(322mg,0.754mmol),饱和碳酸钠水溶液(943μL)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(59mg,0.075mmol)在1,4-二噁烷(3.0mL)中的经剧烈搅拌的混合物加热至90℃。5小时后,将所得混合物冷却至室温,并加入乙酸乙酯(60mL)。有机层用盐水和水的混合物(2:1,v:v;30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基双(4-硝基苯甲酸酯),(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-1'-羟基-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1-基4-硝基苯甲酸酯和(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二醇的混合物。将该混合物溶于四氢呋喃(15mL)和甲醇(15mL)中,并在室温下搅拌。加入氢氧化钠水溶液(1.0M,6.0mL,6.0mmol)。20分钟后,加入乙酸乙酯(63mL)和乙醚(63mL)。依次用水(100mL),饱和碳酸氢钠水溶液和水的混合物(1:1,v:v;100mL),以及水(100mL)洗涤有机层,用无水硫酸镁干燥。过滤,并减压浓缩,得到(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二醇。

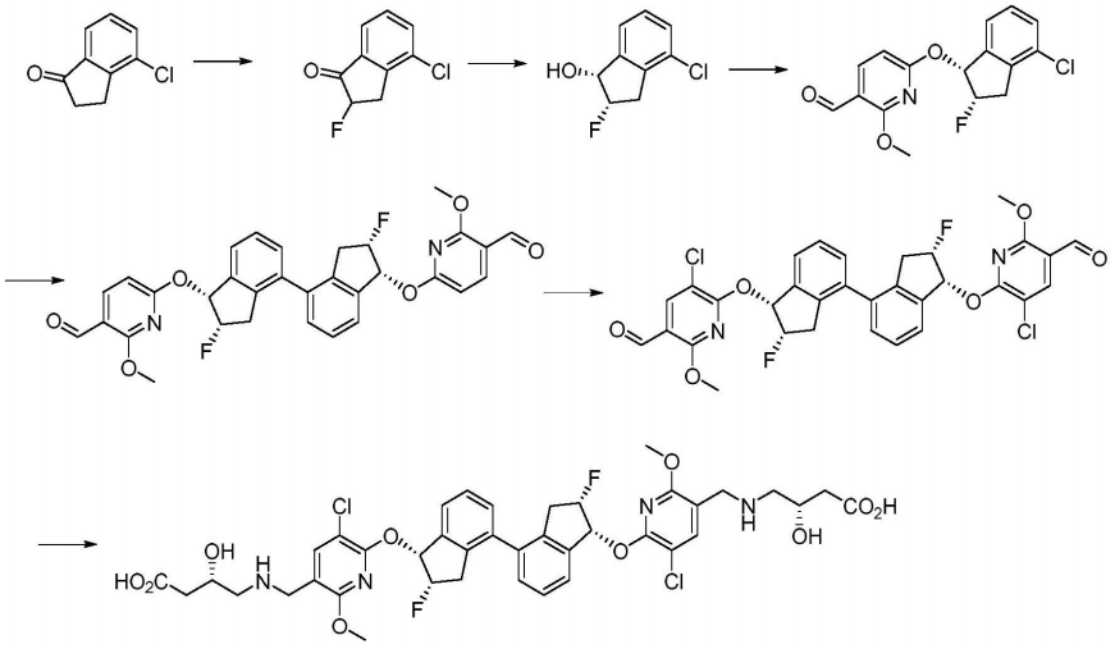
[3946] 将(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二醇(185mg,0.612mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(420mg,2.45mmol),碳酸铯(917mg,2.82mmol)和[(2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(97mg,0.12mmol)在甲苯(7.0mL)中的经剧烈搅拌的混合物加热至100℃。14.5小时后,将所得混合物冷却至室温,经硅藻土过滤,减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-

2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)。

[3947] 在室温下,通过注射器将盐酸溶液(4.0M的1,4-二噁烷溶液,96.3μL,0.385mmol)加入至6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(103mg,0.179mmol)和2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(82.7mg,0.394mmol)在乙腈(8.0mL)和氯仿(8.0mL)中的经搅拌的混合物中。40分钟后,加入2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(37.6mg,0.179mmol)。1分钟后,通过注射器加入盐酸溶液(4.0M的1,4-二噁烷溶液,44.8μL,0.179mmol)。30分钟后,加入乙酸乙酯(60mL)。有机层依次用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)。

[3948] 在室温下将三乙酰氧基硼氢化钠(126mg,0.596mmol)加入至6,6'-(((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(38mg,0.060mmol),(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(85.1mg,0.715mmol)和乙酸(0.20mL)在二甲亚砜(1.5mL)中的搅拌的混合物中。45分钟后,加入三氟乙酸(60μL),所得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。ES/MS(m/z,$M+H^+$):847.2。

[3949] 实施例640:(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)

[3950] 

[3951] 将4-氯代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(3.00g,18.0mmol),1-(氯代甲基)-4-氟代-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎓四氟硼酸盐(7.66g,21.6mmol)和硫酸(96.0μL,1.80mmol)在甲醇(40mL)中的经搅拌的混合物加热至65℃。18小时后,将所得混合物冷却至

室温。加入乙酸乙酯(50mL)和乙醚(200mL)。将有机层用水(200mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-10%乙酸乙酯的己烷溶液),得到4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮。

[3952] 在室温下,将N-[(1R,2R)-2-(氨基-κN)-1,2-二苯基乙基]-4-甲苯磺酰胺合-κN]氯代[(1,2,3,4,5,6-η)-1-甲基-4-(1-甲基乙基)苯]-钌(90.9mg,0.143mmol)加入至4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(2.64g,14.3mmol),甲酸(3.88mL,0.3mmol),三乙胺(12mL,86mmol)和二氯甲烷(1.5L)的经搅拌的混合物。18小时后,加入乙醚(150mL)。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×90mL)洗涤,用无水硫酸镁干燥,过滤,并减压浓缩。将残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到(1S,2R)-4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇。

[3953] 将(1R,2S)-4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-醇(1.00g,5.36mmol),6-氯代-2-甲氧基烟醛(1.10g,6.43mmol),碳酸铯(2.27g,6.97mmol),和[(2-二叔丁基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)-2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]钯(II)甲磺酸盐(128mg,0.161mmol)在甲苯(8.0mL)中的经剧烈搅拌的混合物加热至105℃。3.5小时后,将所得冷却至室温,经硅藻土过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6-(((1R,2S)-4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛。

[3954] 将6-(((1R,2S)-4-氯代-2-氟代-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-2-甲氧基烟醛(312mg,0.970mmol),4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(123mg,0.485mmol),饱和碳酸钠水溶液(1.94mL)和(2-二环已基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯)]氯化钯(II)(76mg,0.097mmol)在1,4-二噁烷(9.0mL)中的经剧烈搅拌的混合物加热至100℃。15小时后,将所得混合物冷却至室温,加入已酸乙酯(50mL)。有机层用盐水和水的混合物(2:1,v:v;30mL)洗涤,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)。

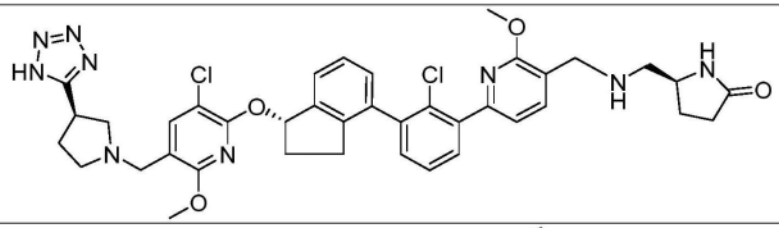
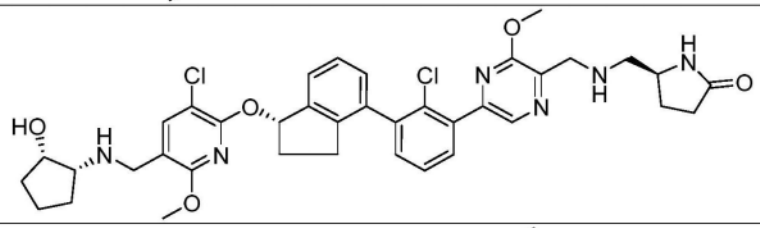
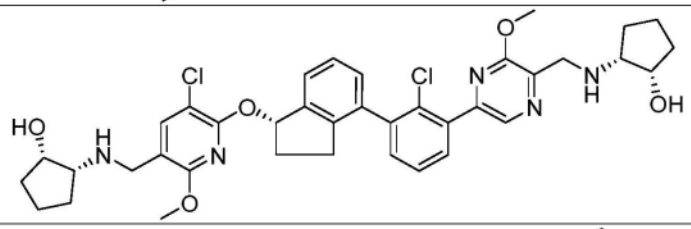
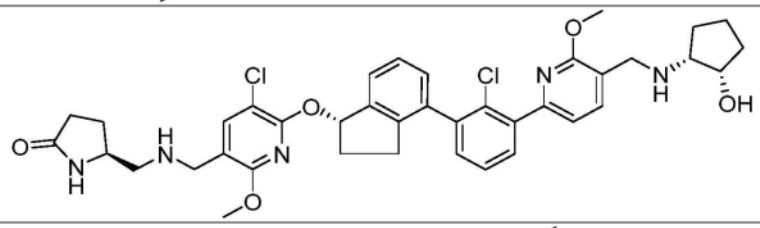
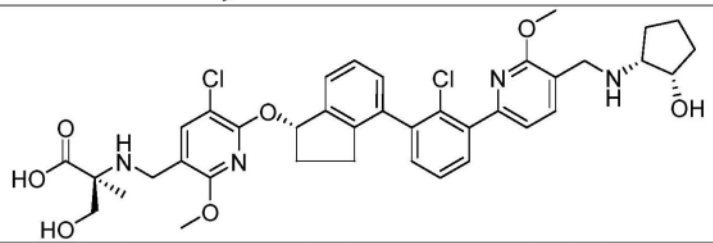
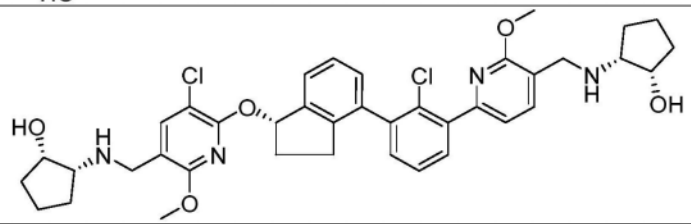
[3955] 在室温下,通过注射器将盐酸溶液(4.0M的1,4-二噁烷溶液,136μL,0.542mmol)加入加入至6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(2-甲氧基烟醛)(144mg,0.252mmol)和2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(116mg,0.555mmol)在乙腈(8.0mL)和氯仿(8.0mL)中的经搅拌的混合物。65分钟后,加入2-氯代-1,3-双(甲氧基羰基)胍(29.1mg,0.139mmol)。1分钟后,通过注射器加入盐酸溶液(4.0M的1,4-二噁烷溶液,31.5μL,0.126mmol)。15分钟后,加入乙酸乙酯(60mL)。有机层依次用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱法纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液),得到6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)。

[3956] 在室温下,将三乙酰氧基硼氢化钠(463mg,2.18mmol)加入至6,6'-(((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基烟醛)(140mg,0.218mmol),(S)-4-氨基-3-羟基丁酸(156mg,1.31mmol)和乙酸(0.20mL)在二甲亚砜(1.5mL)中的经搅拌的混合物。60分钟后,加入三氟乙酸(150μL),将所

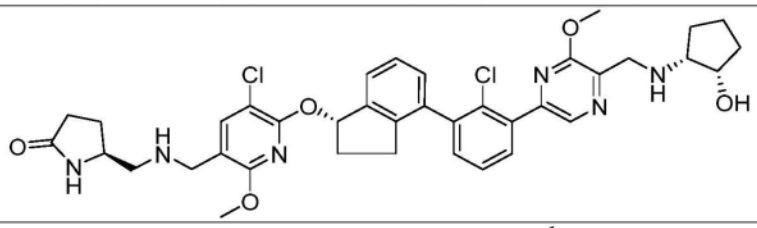
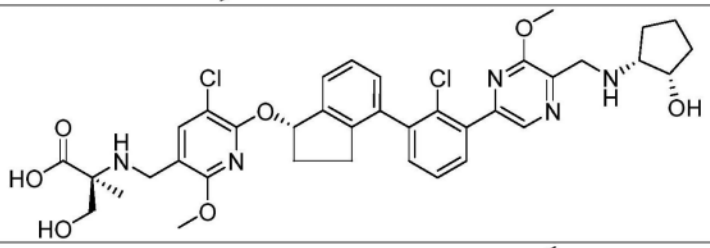
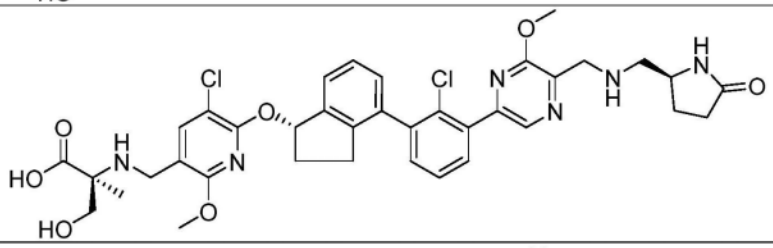
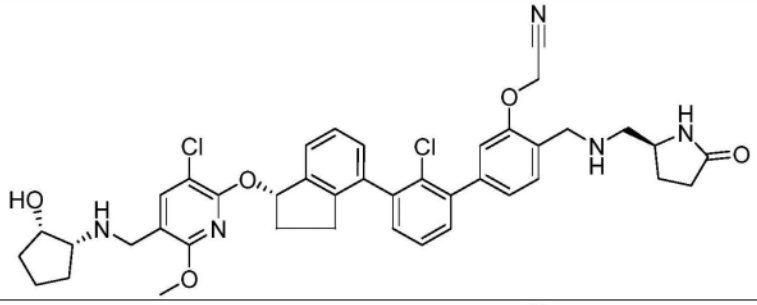
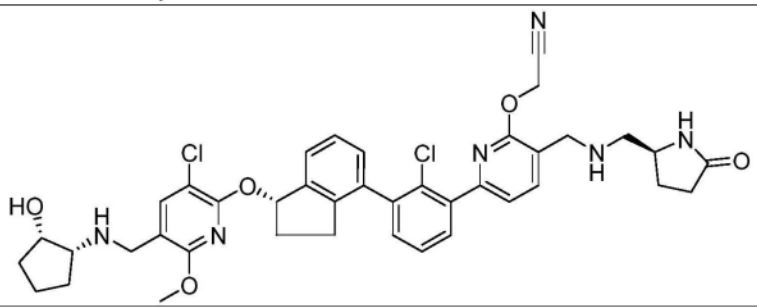
得混合物通过反相制备型HPLC纯化(0.1%三氟乙酸的乙腈/水溶液),得到(3S,3'S)-4,4'-((((((1R,1'R,2S,2'S)-2,2'-二氟代-2,2',3,3'-四氢-1H,1'H-[4,4'-联茚]-1,1'-二基)双(氧基))双(5-氯代-2-甲氧基吡啶-6,3-二基))双(亚甲基))双(氮烷二基))双(3-羟基丁酸)。ES/MS(m/z,$M+H^+$):847.2。

[3957] 根据本文所述的方法(例如,根据实施例637或638),使用适当的起始原料和适当的保护基化学(根据需要)来制备以下化合物。

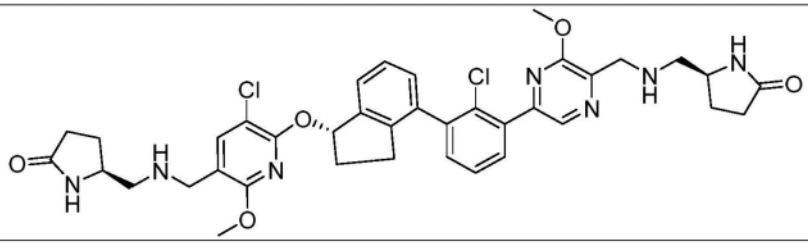
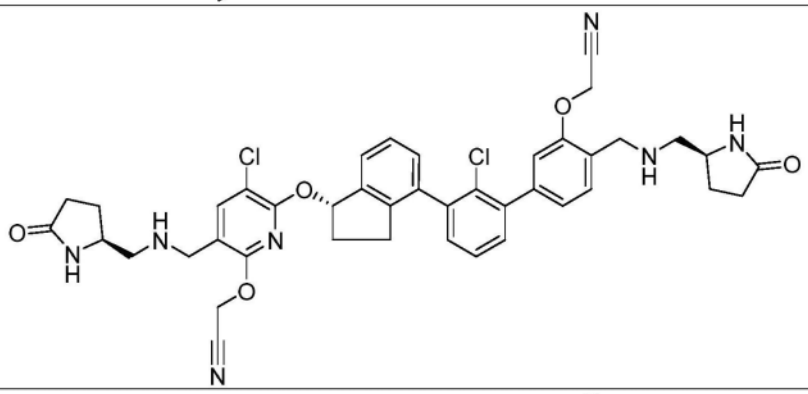
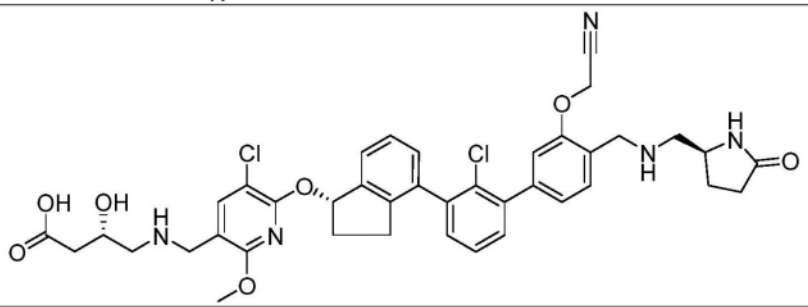
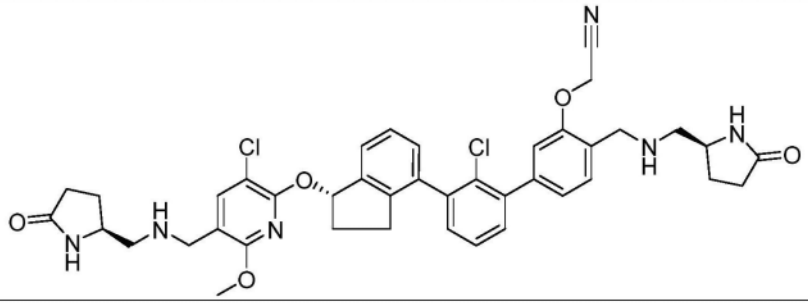
[3958]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 641 |  | 769.92 |
| 642 |  | 733.03 |
| 643 |  | 720.07 |
| 644 |  | 732.06 |
| 645 |  | 736.98 |
| 646 |  | 718.97 |

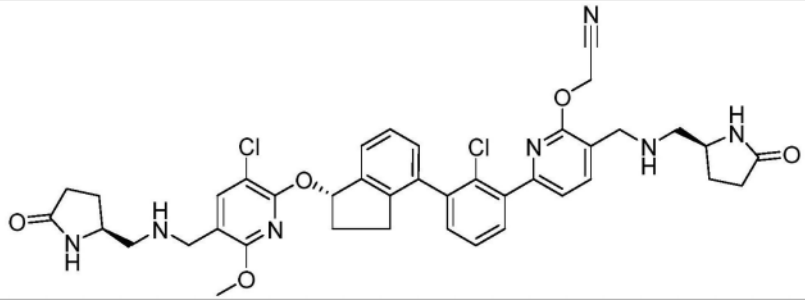
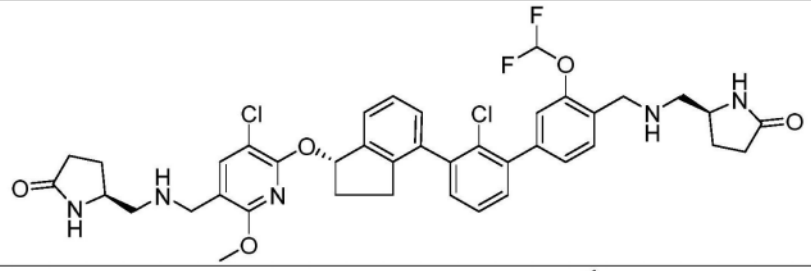
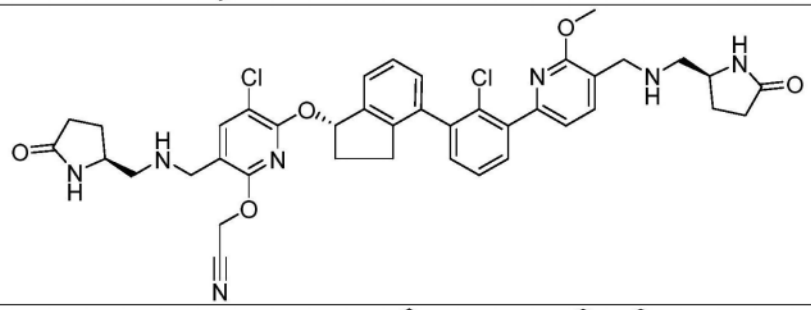
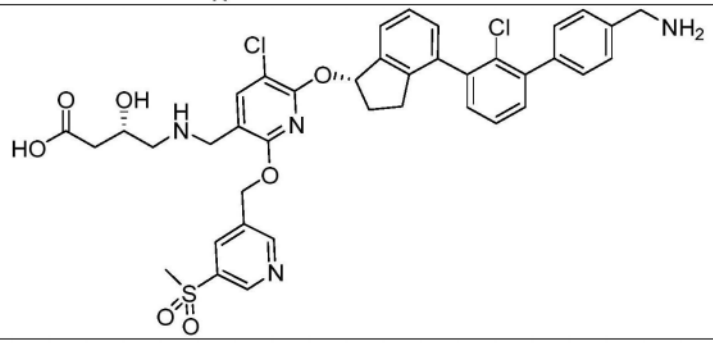
[3959]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 647 |  | 733.08 |
| 648 |  | 737.98 |
| 649 |  | 750.9 |
| 650 |  | 756.03 |
| 651 |  | 757 |

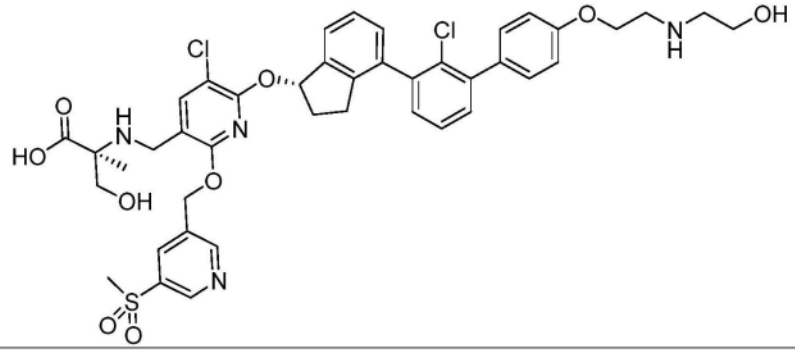
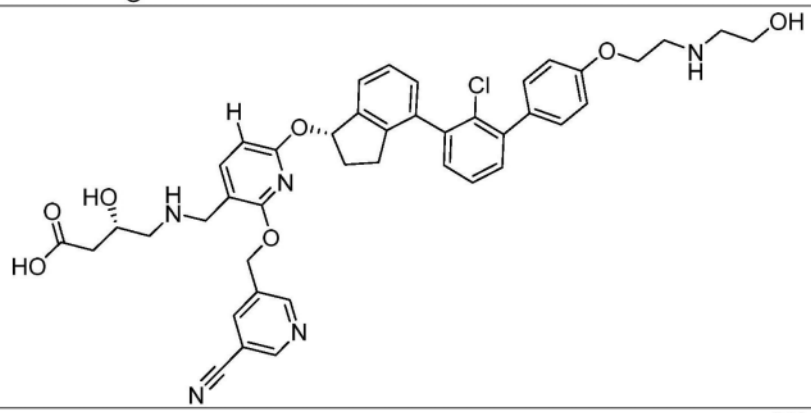
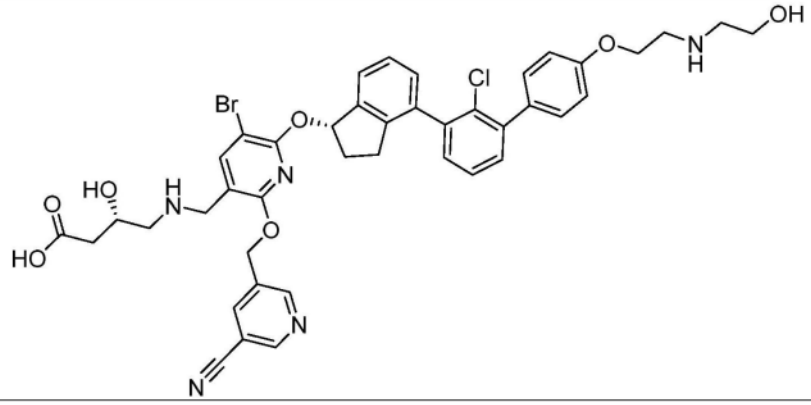
[3960]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 652 |  | 745.93 |
| 653 |  | 794.02 |
| 654 |  | 774 |
| 655 |  | 769.01 |

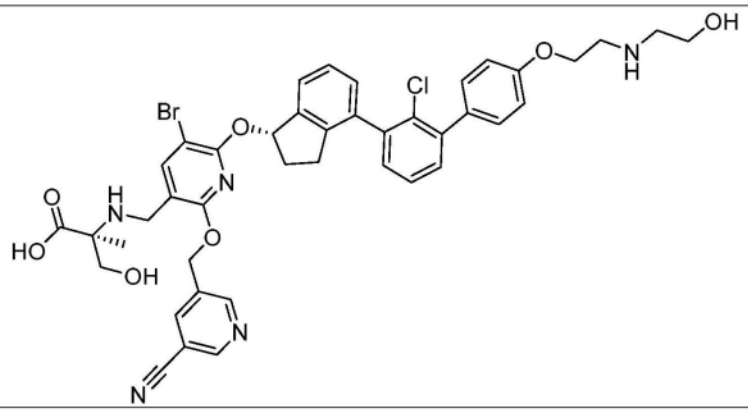
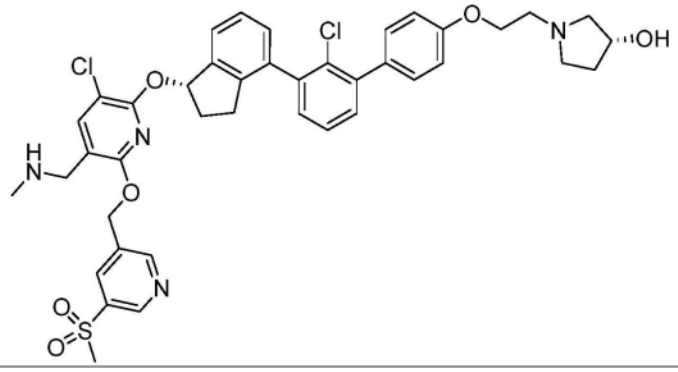
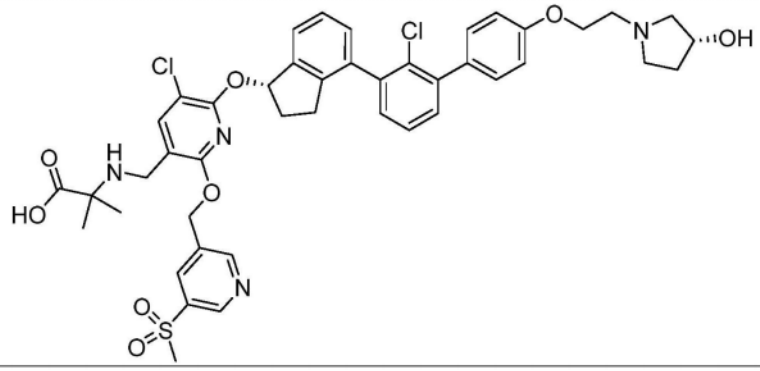
[3961]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 656 |  | 769.9 |
| 657 |  | 779.91 |
| 658 |  | 769.97 |
| 659 |  | 776.97 |

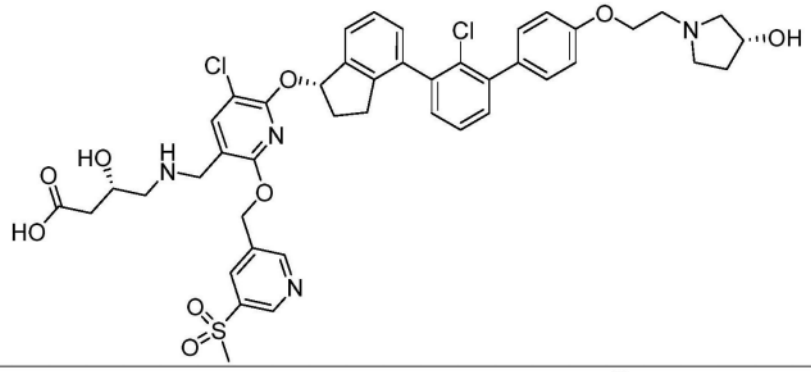
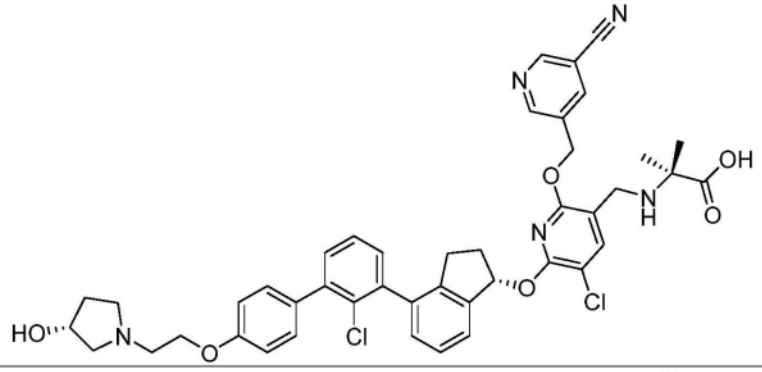
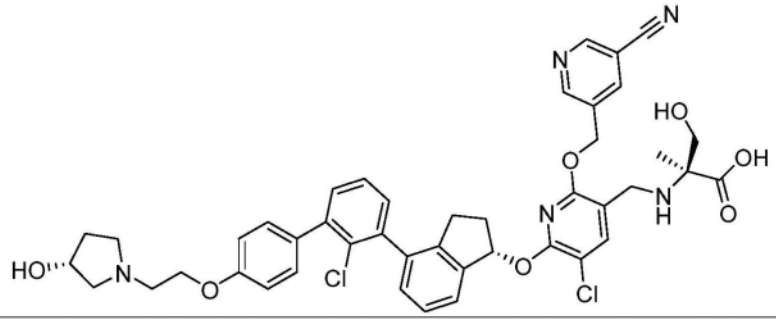
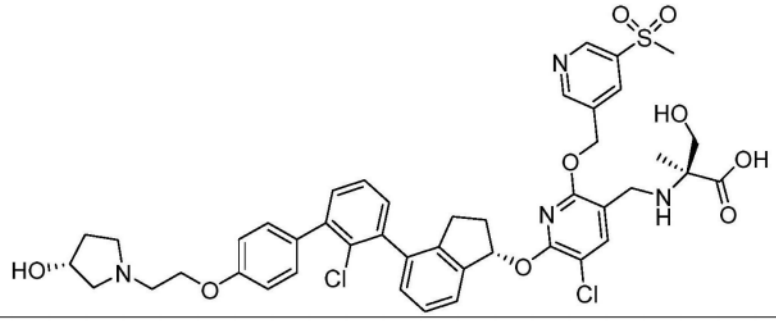
[3962]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 660 |  | 851.05 |
| 661 |  | 763.96 |
| 662 |  | 841.93 |

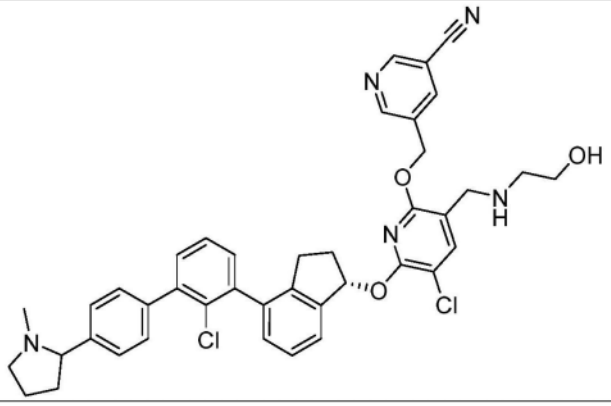
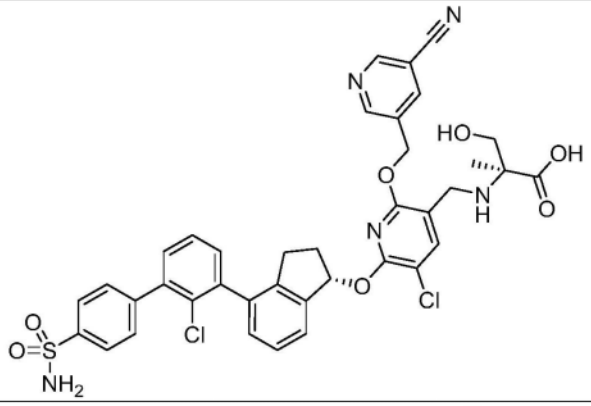
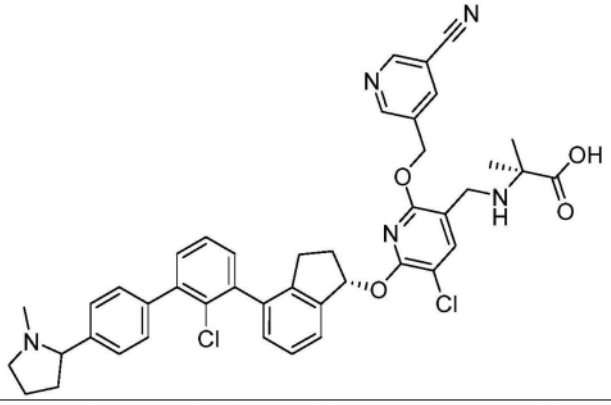
[3963]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 663 |  | 841.88 |
| 664 |  | 789.23 |
| 665 |  | 860.97 |

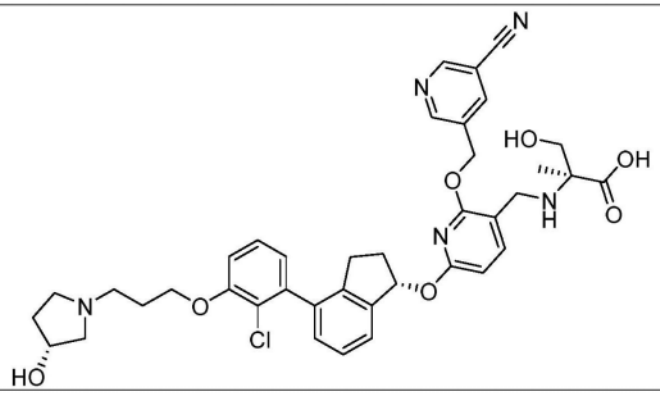
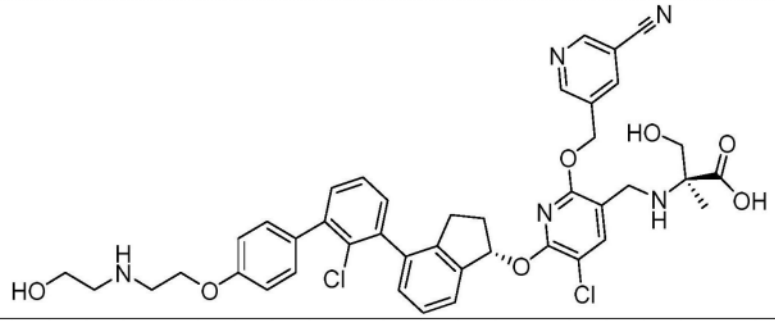
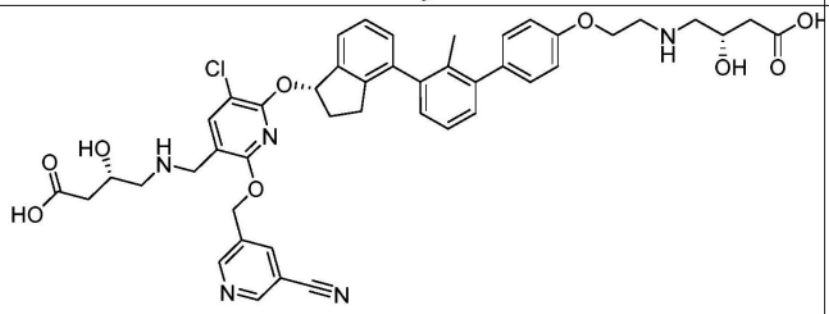
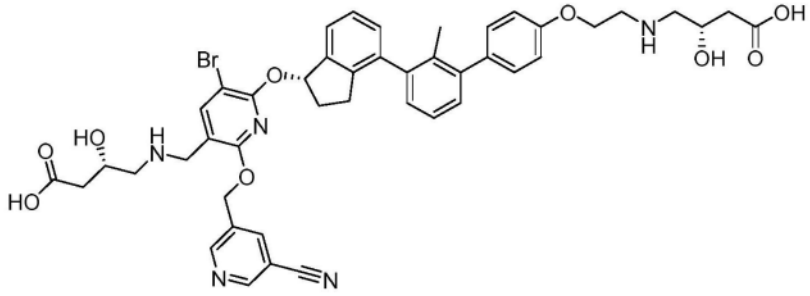
[3964]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 666 |  | 877.03 |
| 667 |  | 808.07 |
| 668 |  | 824.09 |
| 669 |  | 876.99 |

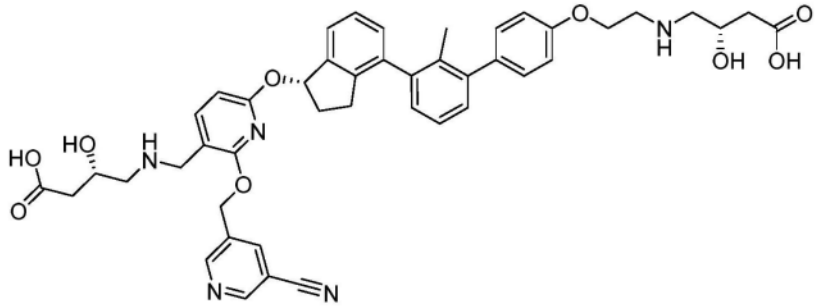
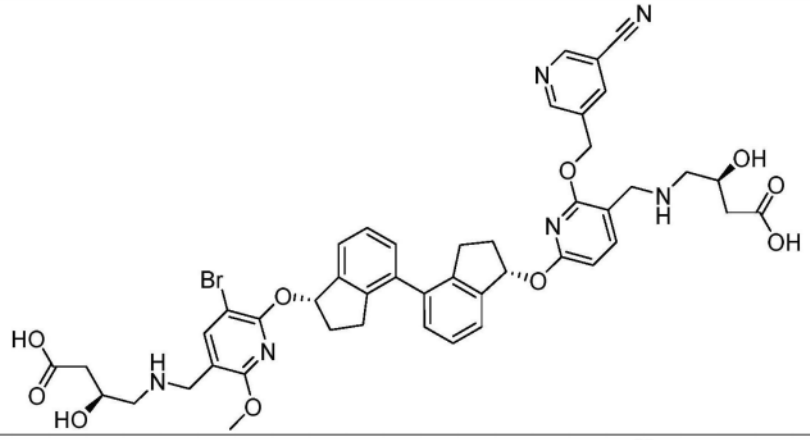
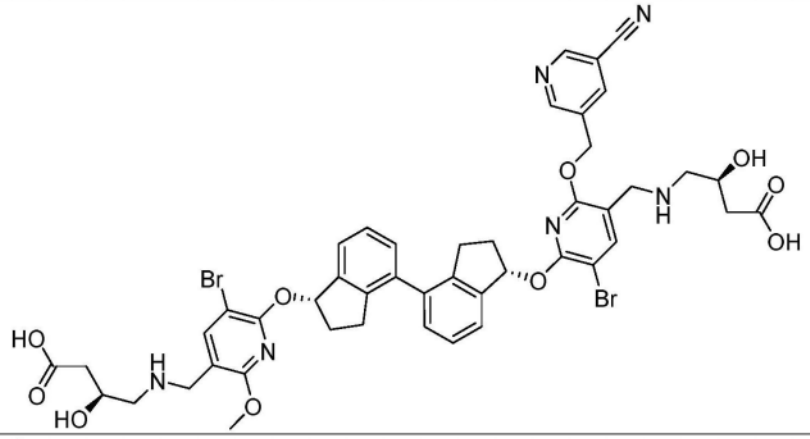
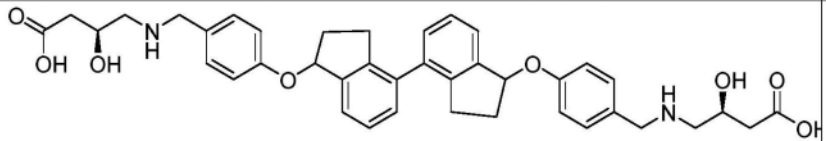
[3965]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 670 |  | 720.02 |
| 671 |  | 773.88 |
| 672 |  | 762.04 |

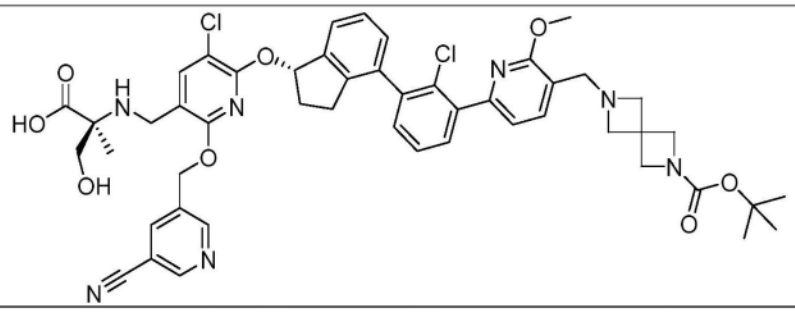
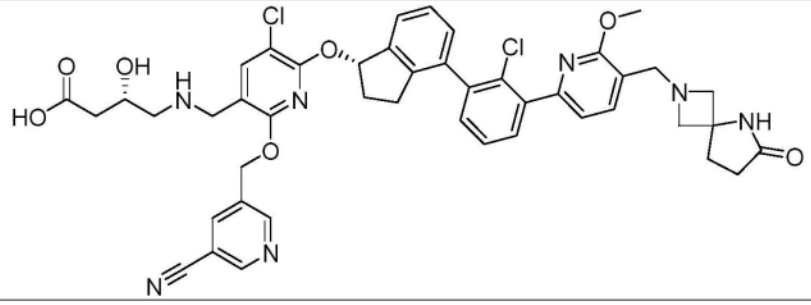
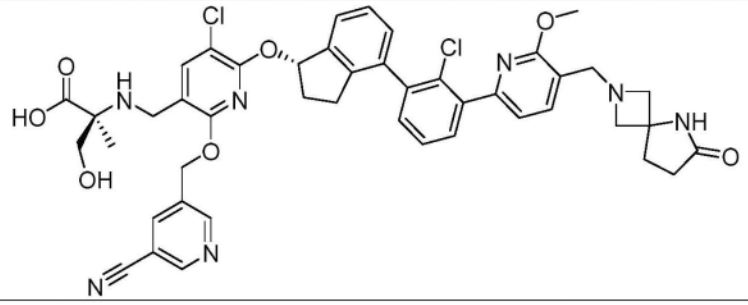
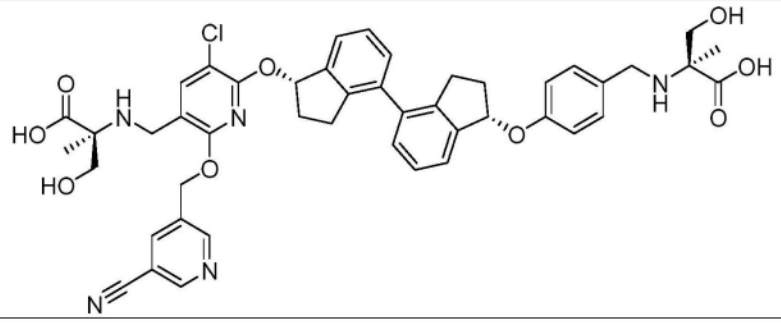
[3966]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 673 |  | 728.08 |
| 674 |  | 797.96 |
| 675 |  | |
| 676 |  | 882.12 |

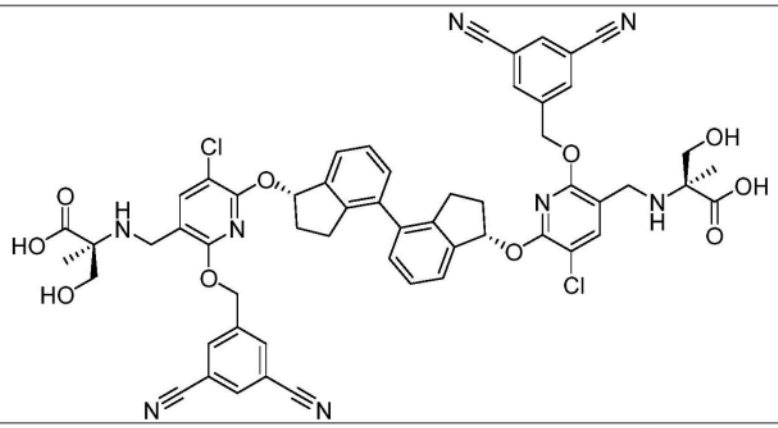
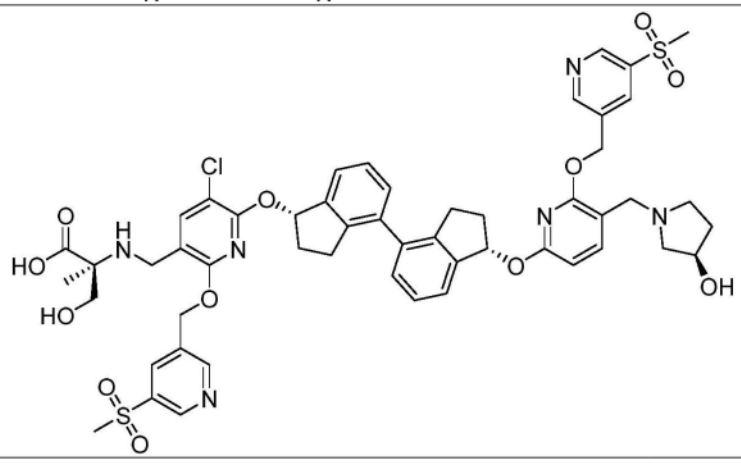
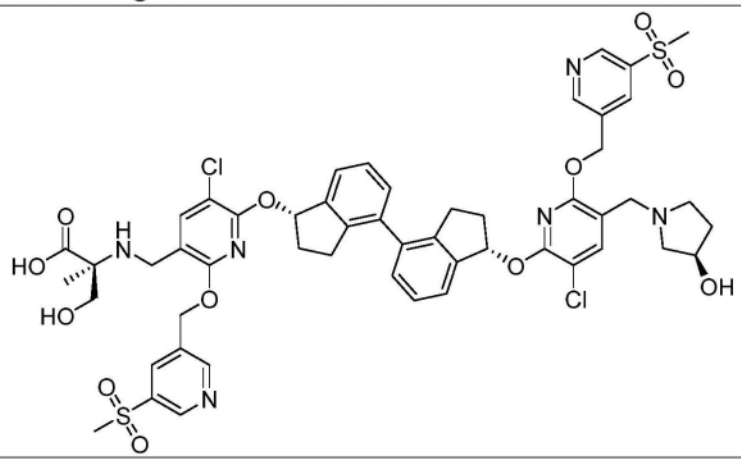
[3967]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 677 |  | 802.22 |
| 678 |  | 923.25 |
| 679 |  | 1003.13 |
| 681 |  | 679.93 |

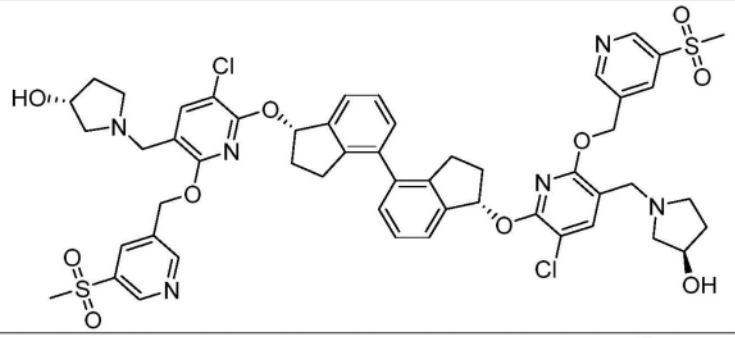
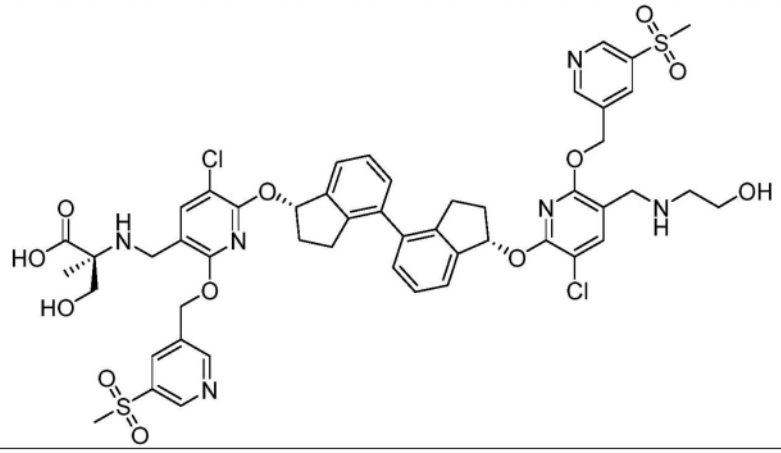
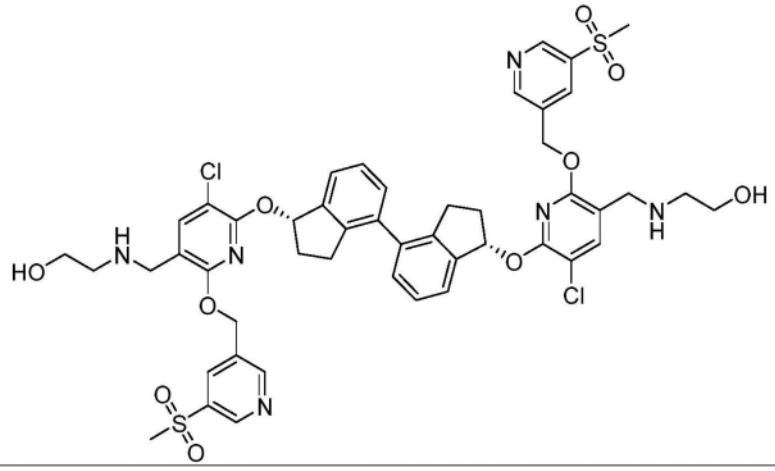
[3968]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 682 |  | 936 |
| 683 |  | 863.9 |
| 684 |  | 863.9 |
| 685 |  | 848 |

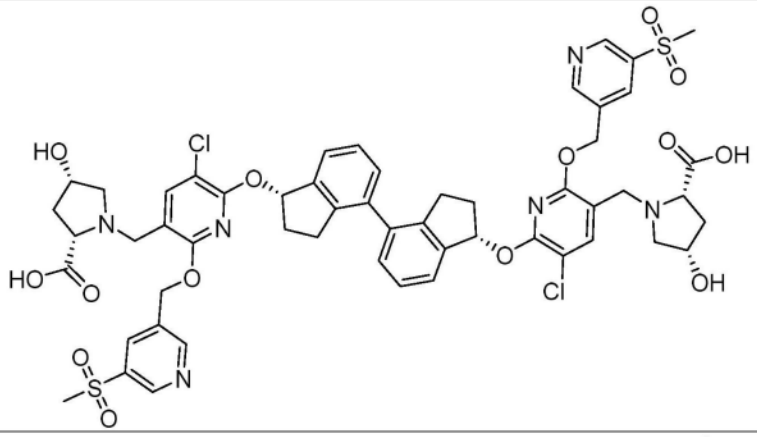
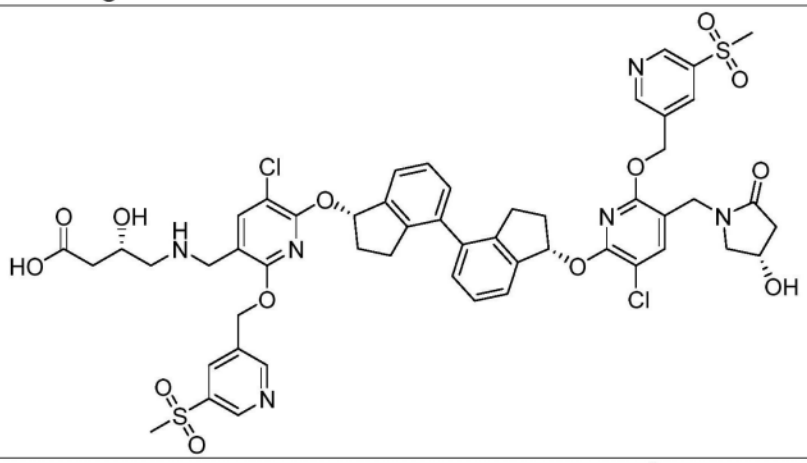
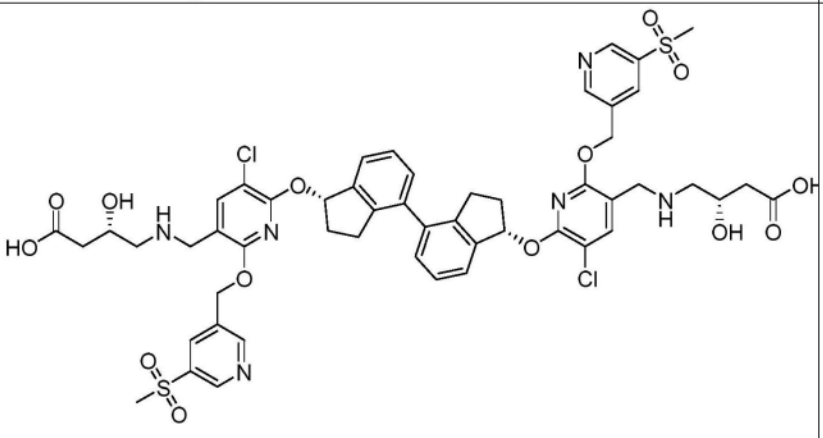
[3969]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 686 |  | 1063 |
| 687 |  | 1056.8 |
| 688 |  | 1088.9 |

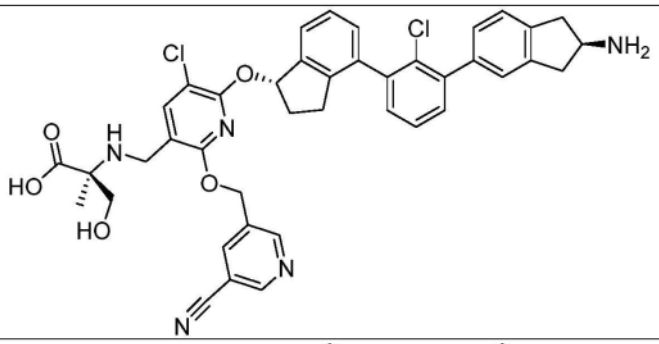
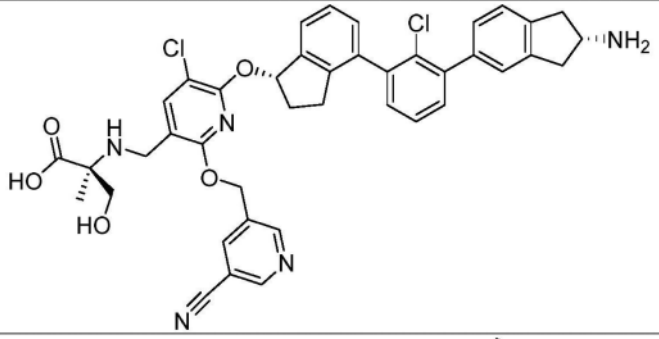
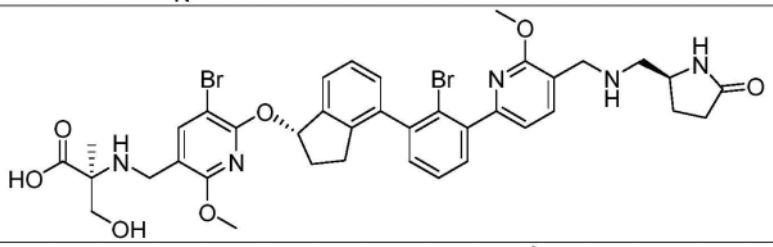
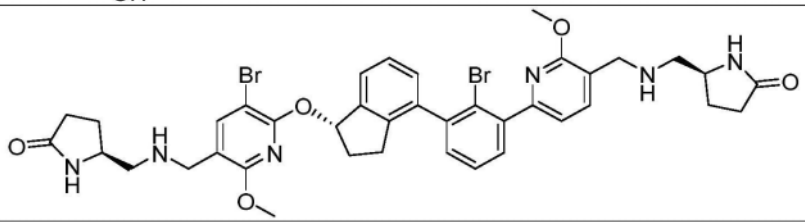
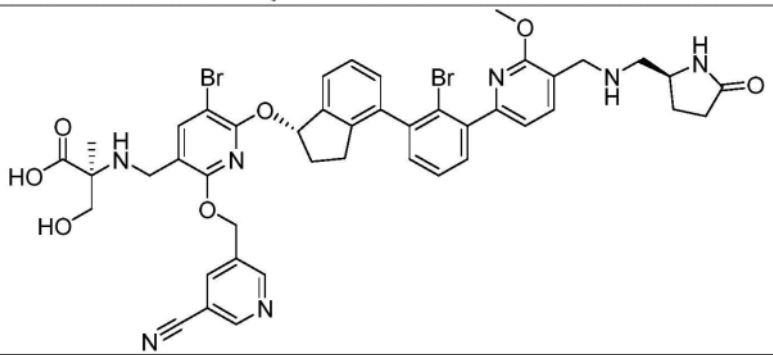
[3970]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 689 |  | 1056.8 |
| 690 |  | 1063.5 |
| 691 |  | 899.1 |

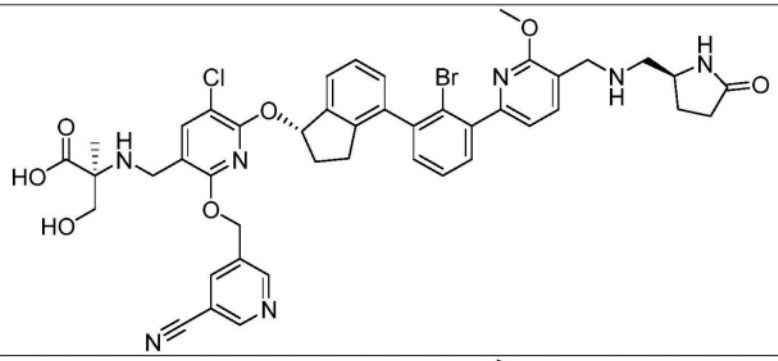
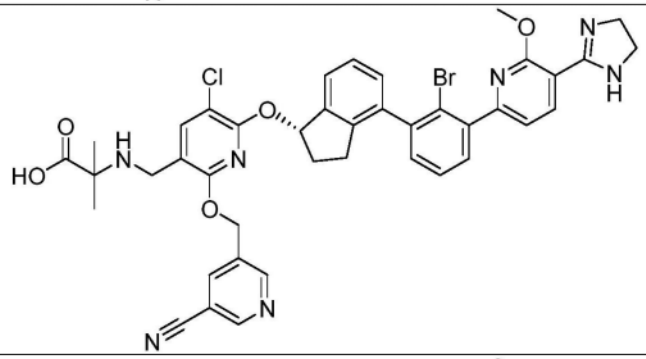
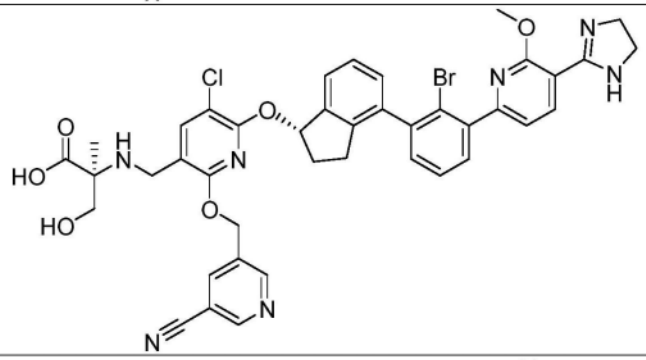
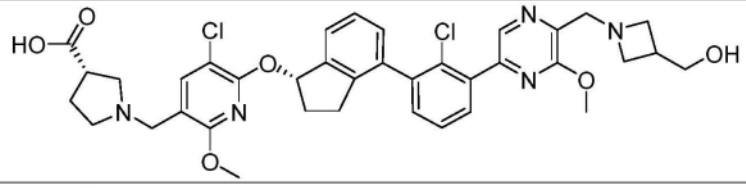
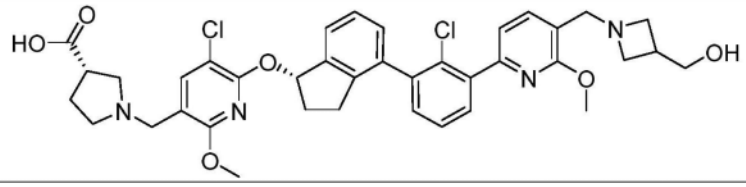
[3971]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 692 |  | 1121.7 |
| 693 |  | 1103.5 |
| 694 |  | 1121.3 |

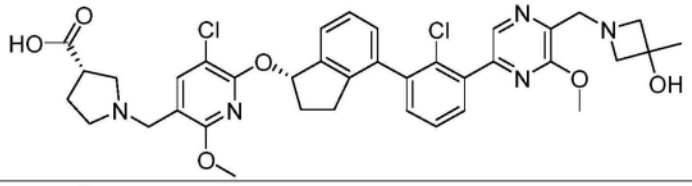
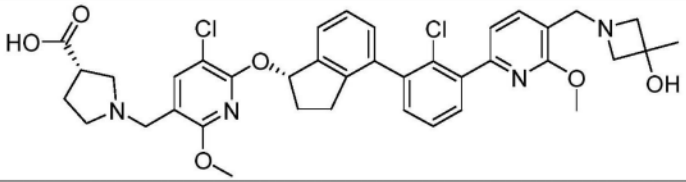
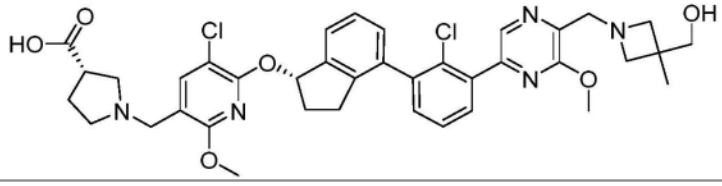
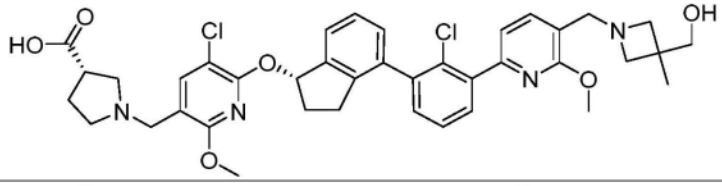
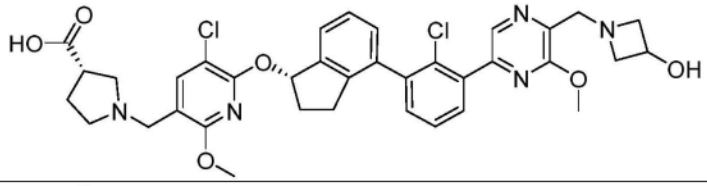
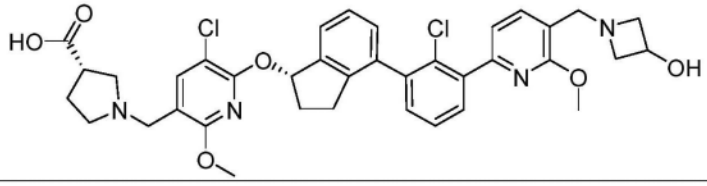
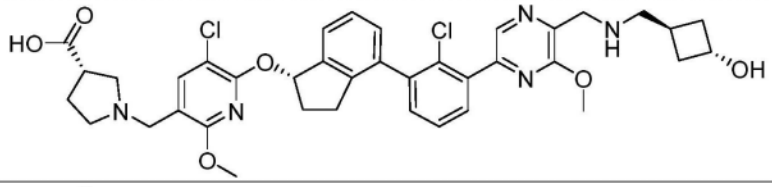
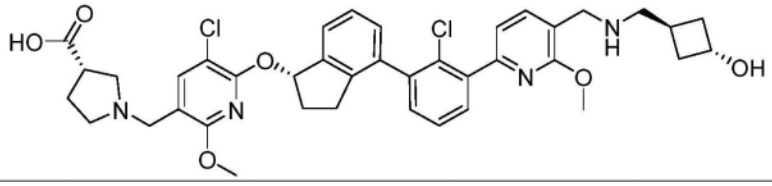
[3972]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 695 |  | 751.1 |
| 696 |  | 750.8 |
| 697 |  | 860.0 (M+Na)+ |
| 698 |  | 855.2 (M+Na)+ |
| 699 |  | 940 |

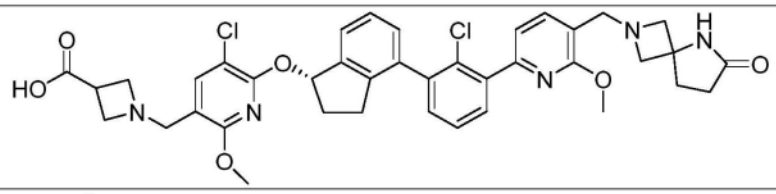
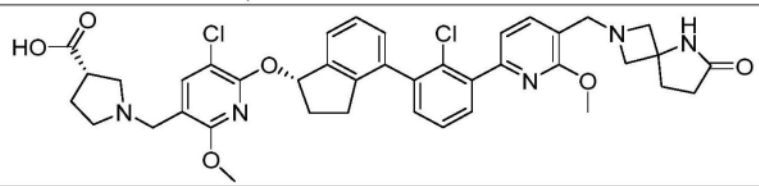
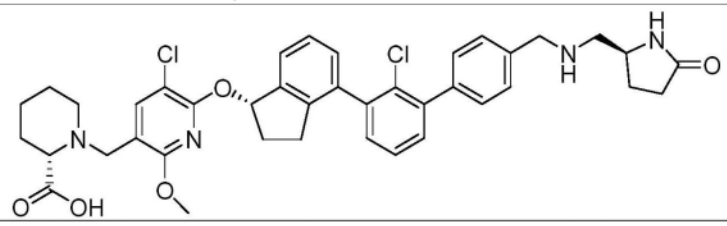
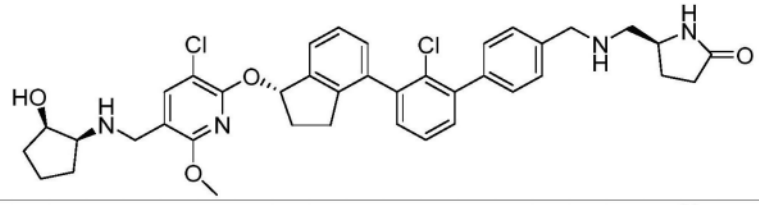
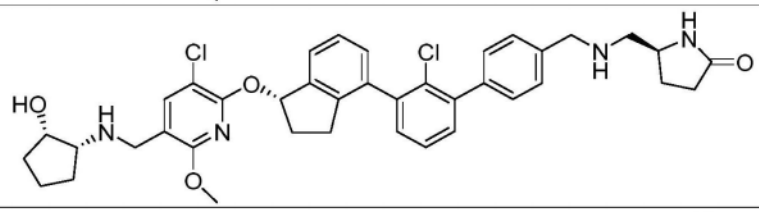
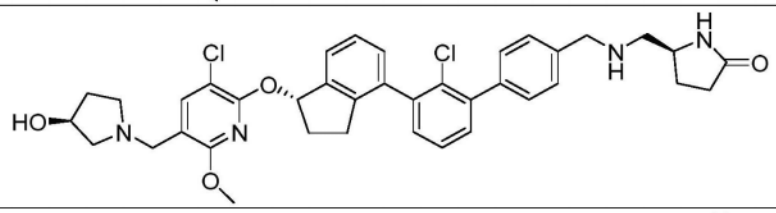
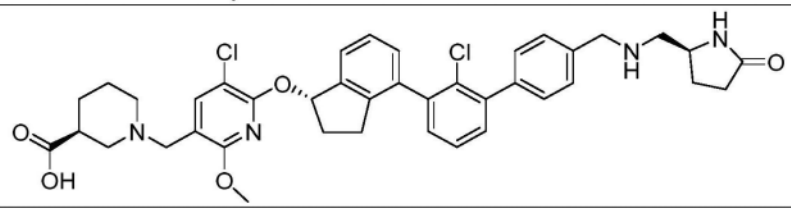
[3973]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 700 |  | 896.3 |
| 701 |  | 822.3 |
| 702 |  | 838.3 |
| 703 |  | 719.992 |
| 704 |  | 718.945 |

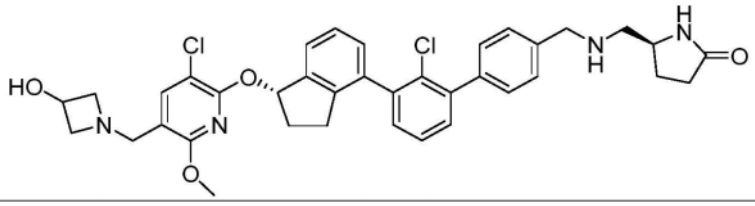
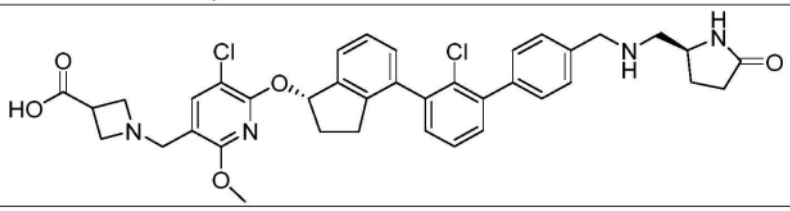
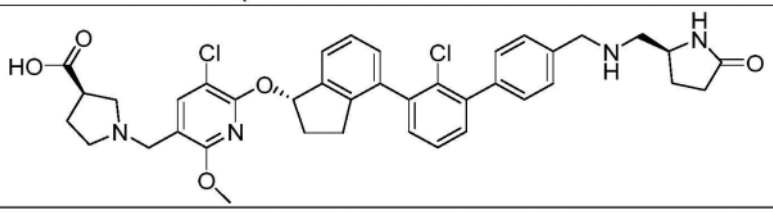
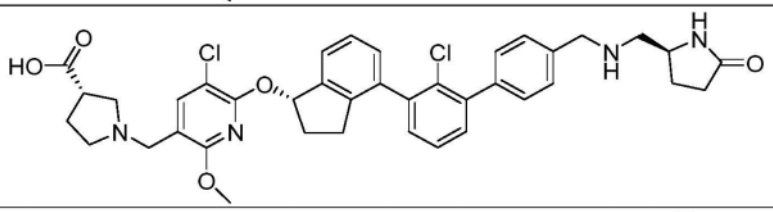
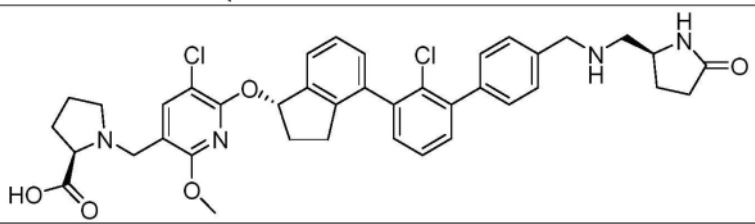
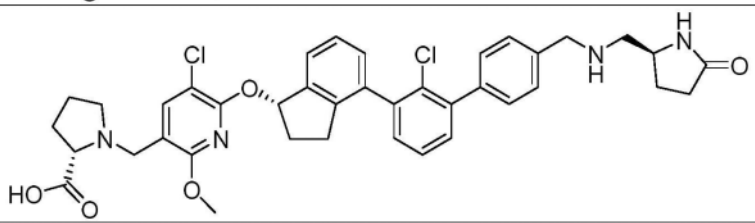
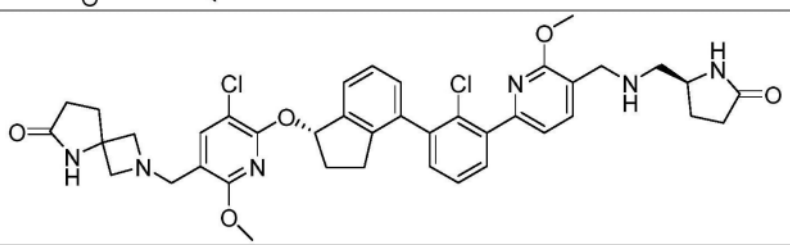
[3974]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 705 |  | 719.956 |
| 706 |  | 718.918 |
| 707 |  | 733.933 |
| 708 |  | 732.974 |
| 709 |  | 705.9 |
| 710 |  | 704.884 |
| 711 |  | 733.881 |
| 712 |  | 732.962 |

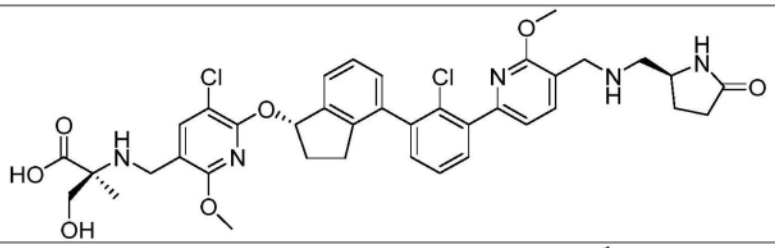
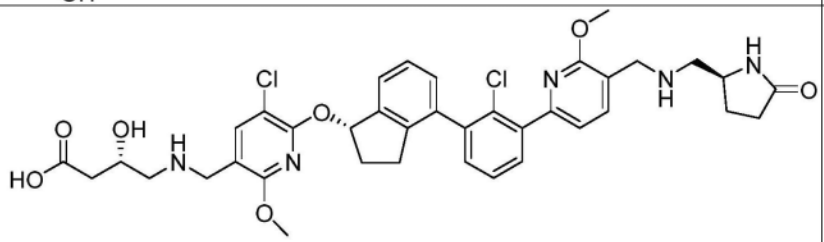
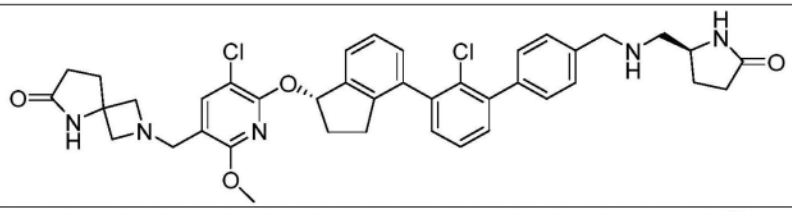
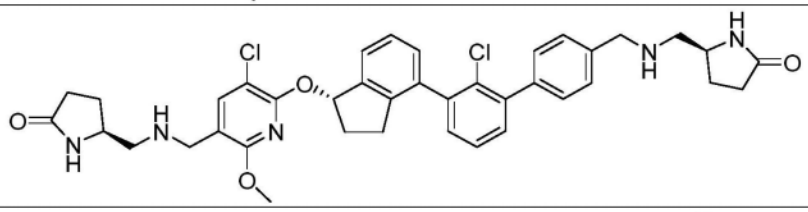
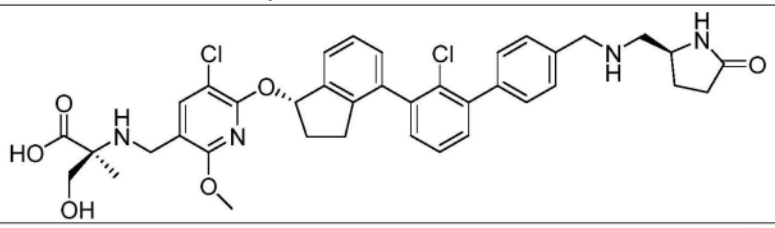
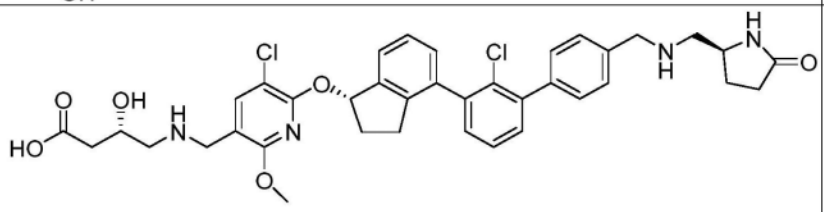
[3975]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 713 |  | 743.963 |
| 714 |  | 757.982 |
| 715 |  | 729.004 |
| 716 |  | 700.996 |
| 717 |  | 700.961 |
| 718 |  | 686.973 |
| 719 |  | 728.979 |

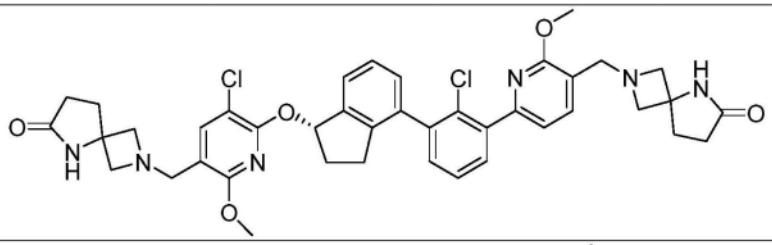
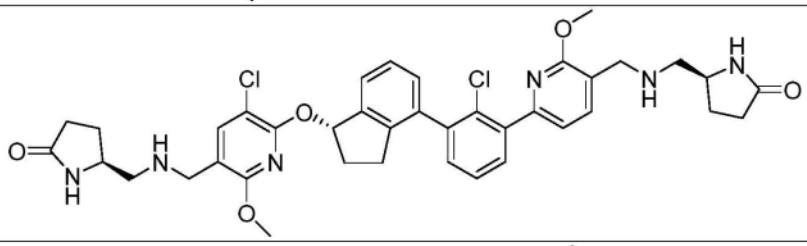
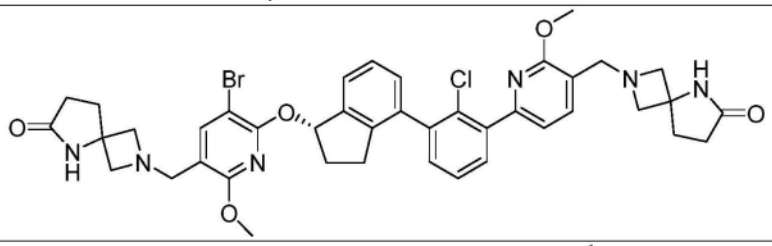
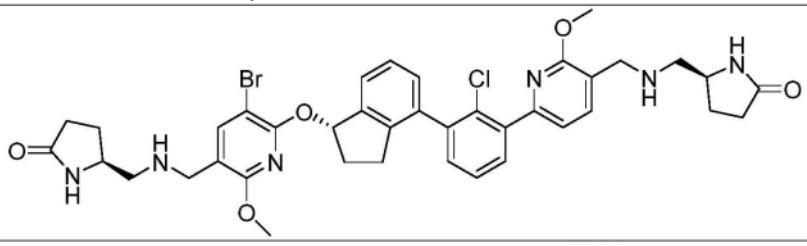
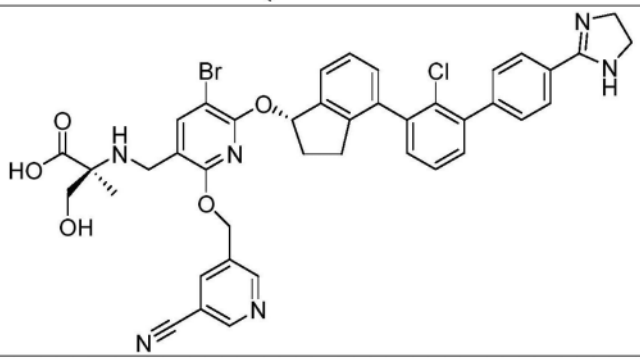
[3976]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 720 |  | 672.956 |
| 721 |  | 700.951 |
| 722 |  | 715.035 |
| 723 |  | 714.998 |
| 724 |  | 715.028 |
| 725 |  | 714.965 |
| 726 |  | 756.972 |

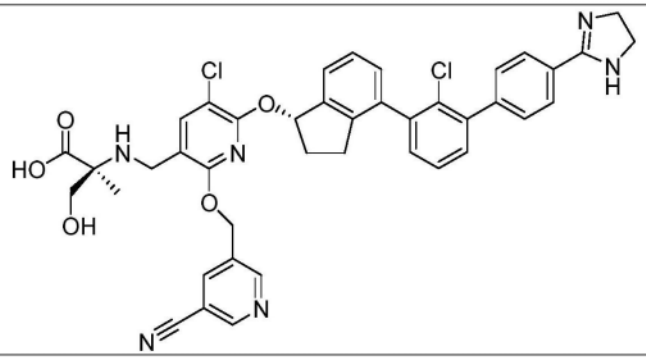
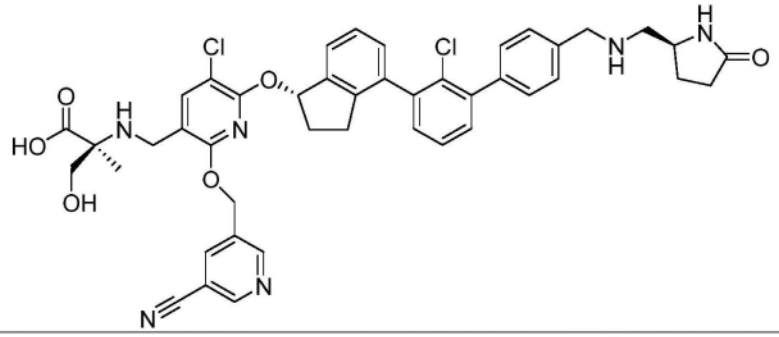
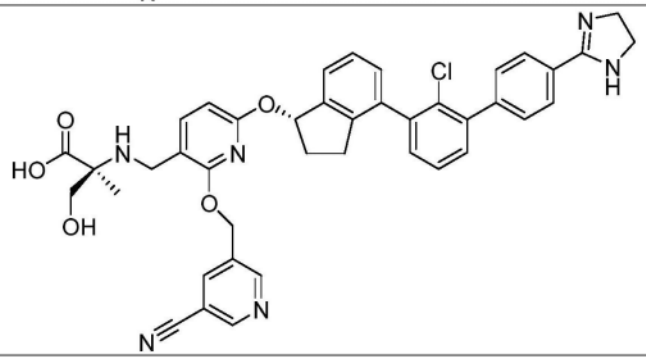
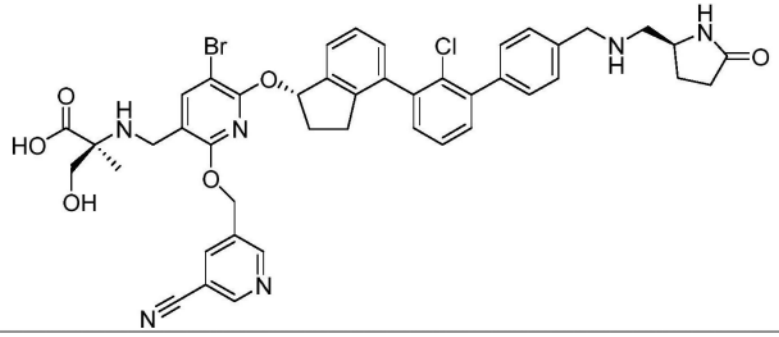
[3977]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 727 |  | 749.9 |
| 728 |  | 750.001 |
| 729 |  | 726.012 |
| 730 |  | 713.977 |
| 731 |  | 718.946 |
| 732 |  | 718.958 |

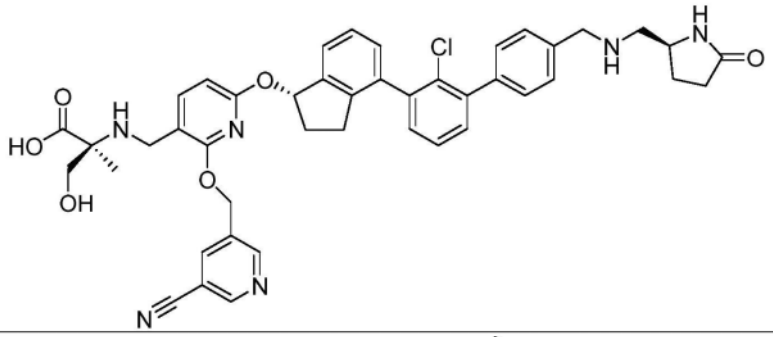
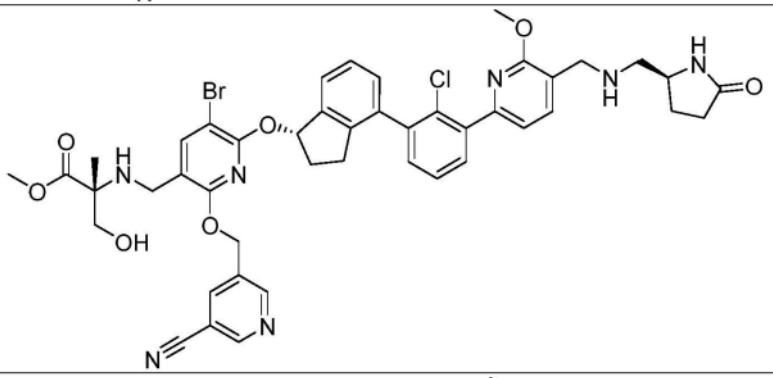
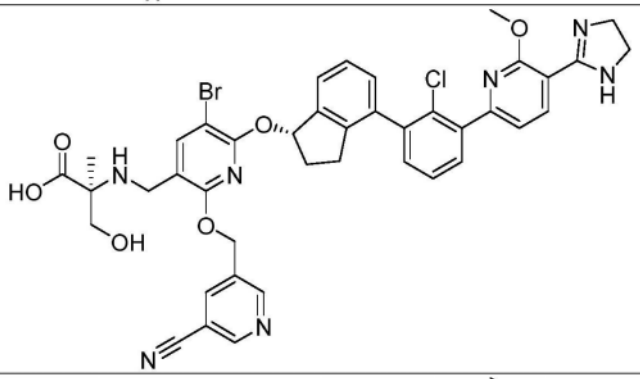
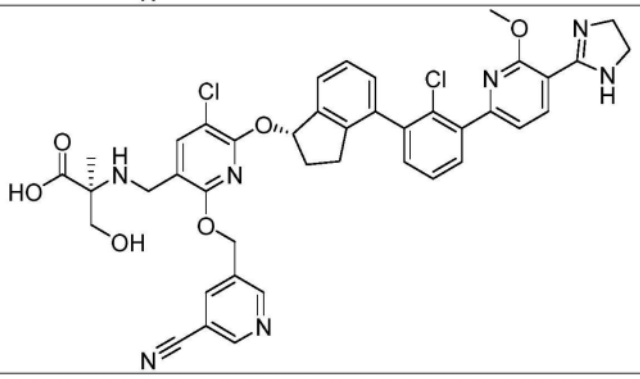
[3978]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 733 |  | 769.015 |
| 734 |  | 744.933 |
| 735 |  | 812.906 |
| 736 |  | 788.853 |
| 737 |  | 807.022 |

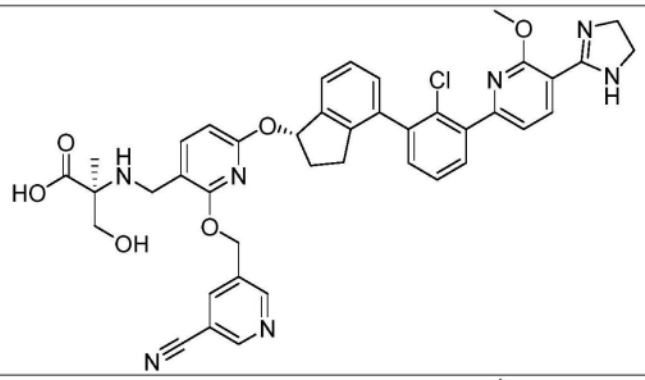
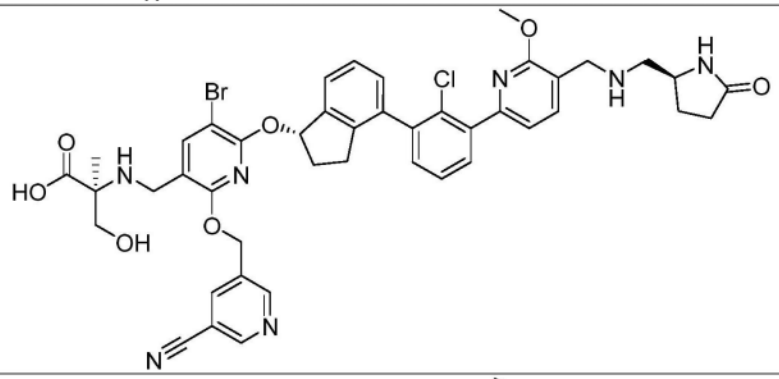
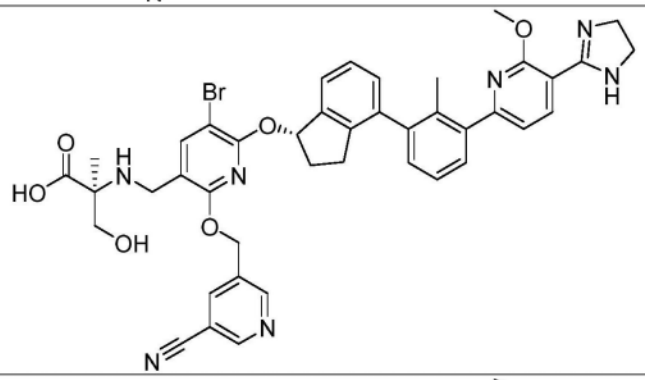
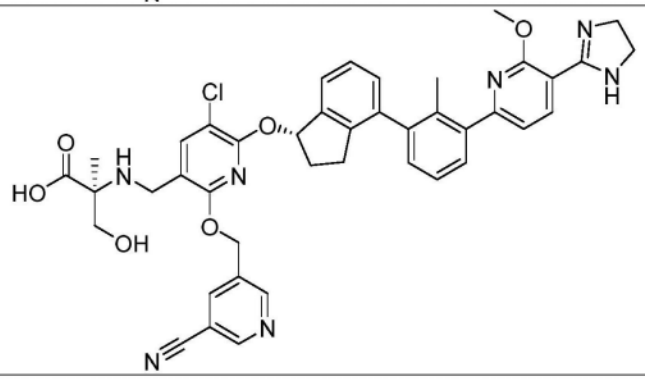
[3979]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 738 |  | 763.09 |
| 739 |  | 788.853 |
| 740 |  | 729.093 |
| 741 |  | 864.968 |

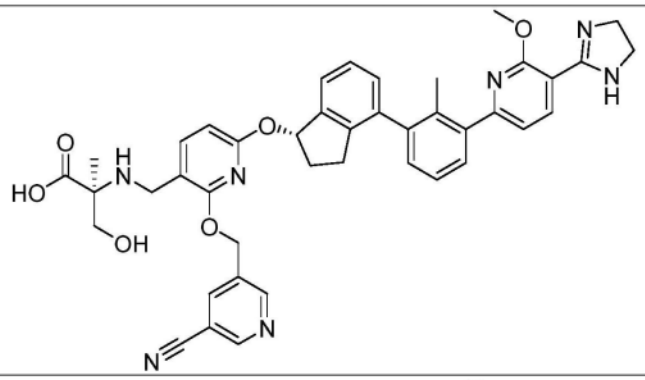
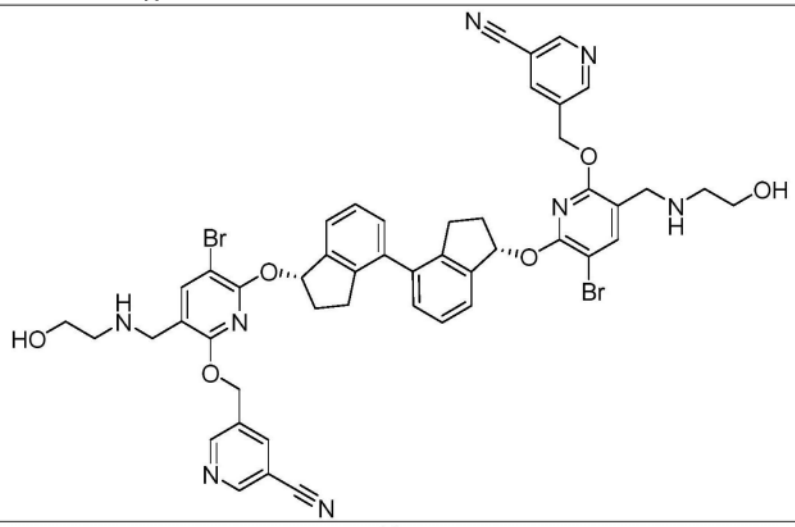
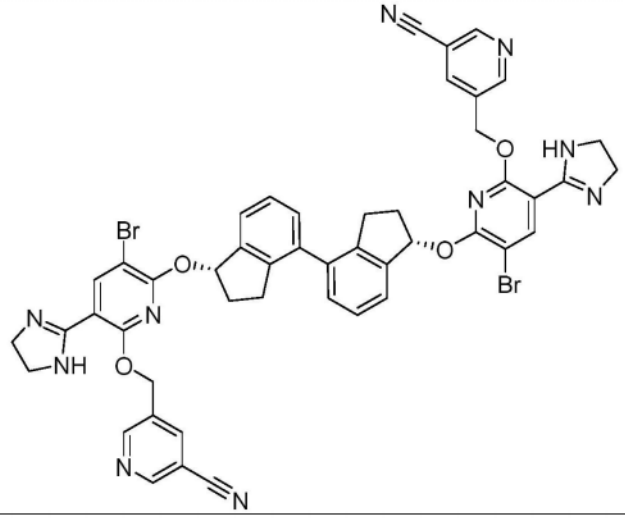
[3980]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 742 |  | 787.071 |
| 743 |  | 910.49 |
| 744 |  | 838.88 |
| 745 |  | 794.76 |

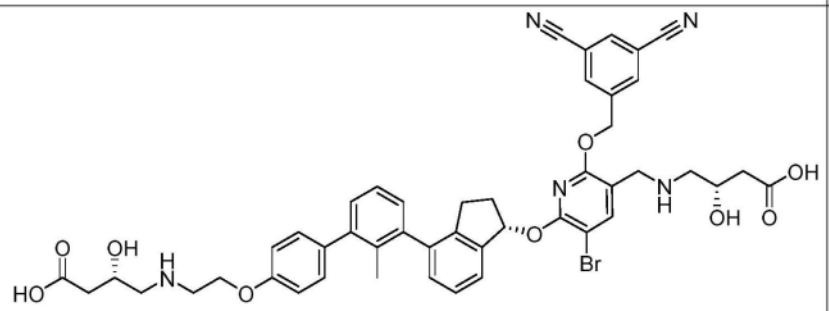
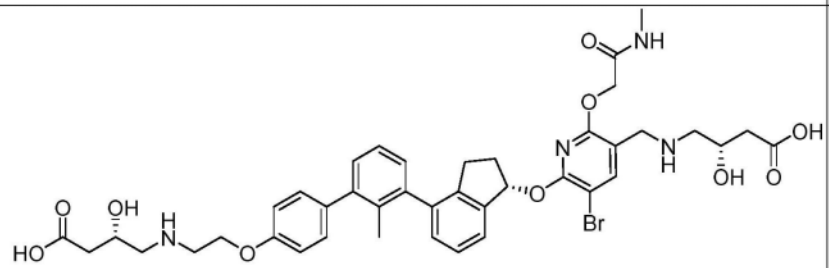
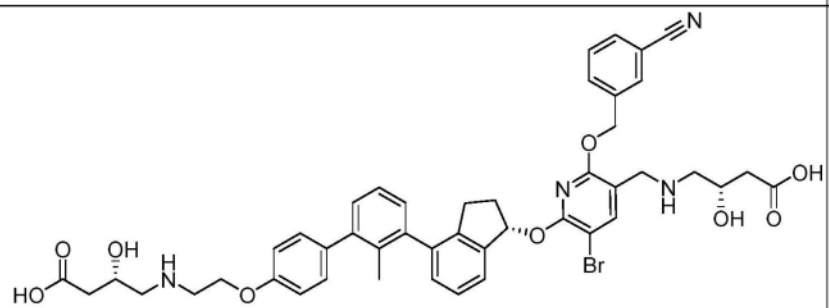
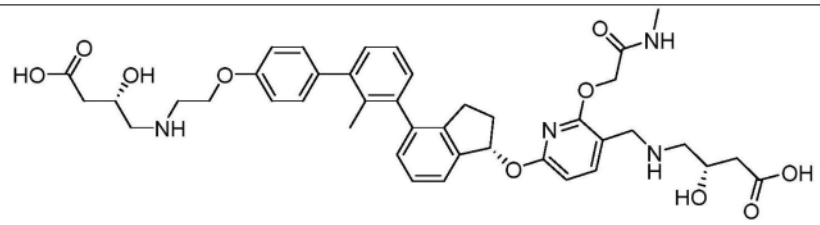
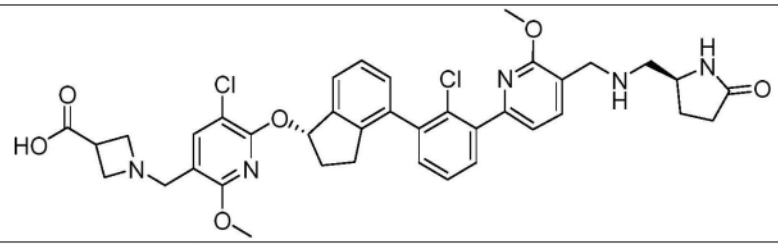
[3981]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 746 |  | 760.86 |
| 747 |  | 896.48 |
| 748 |  | 818.59 |
| 749 |  | 774.74 |

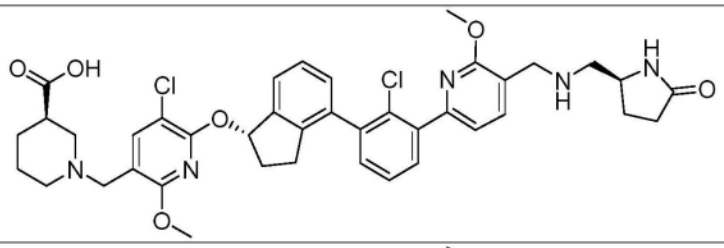
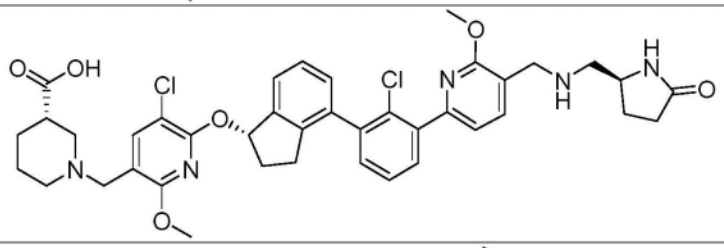
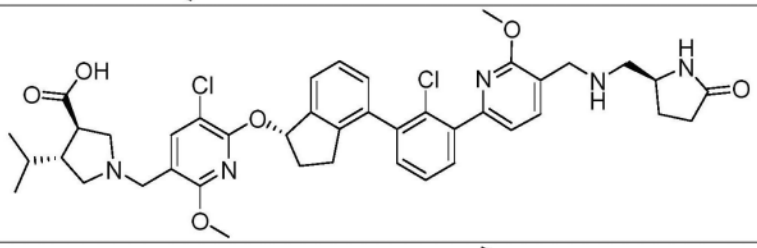
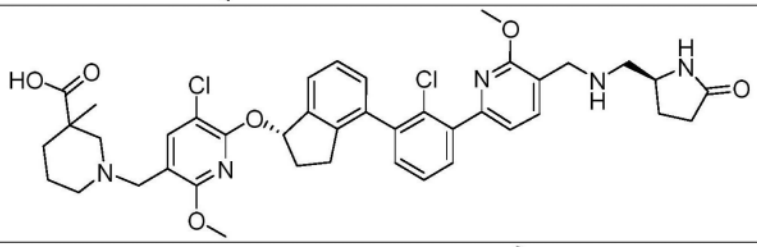
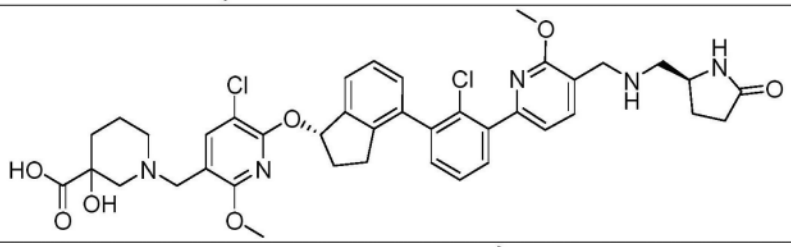
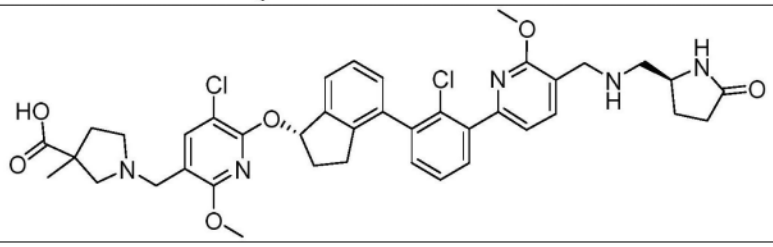
[3982]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 750 |  | 740.48 |
| 751 |  | 987.2 |
| 752 |  | 977.78 |

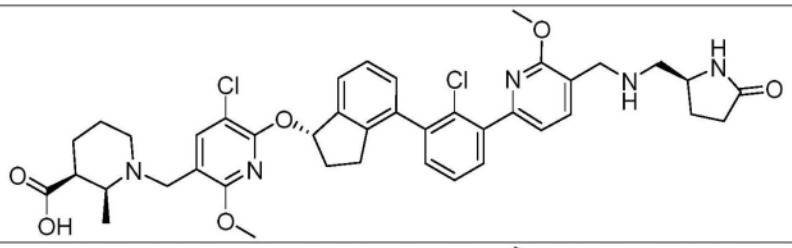
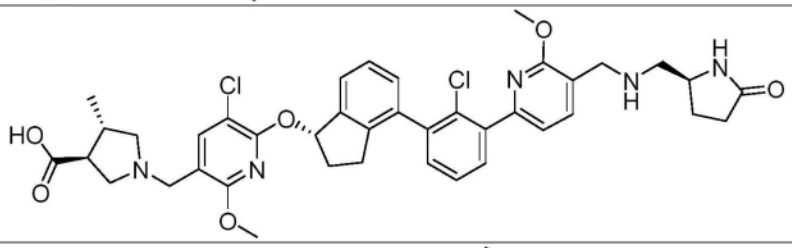
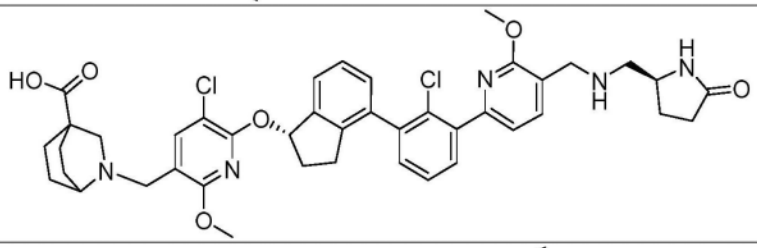
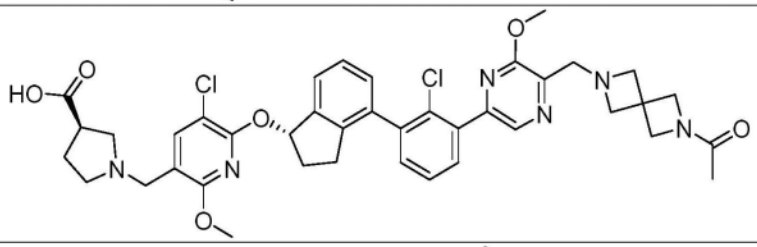
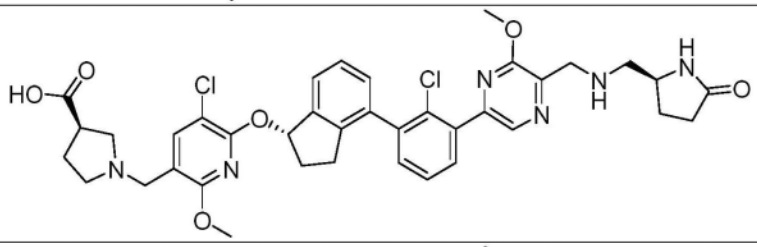
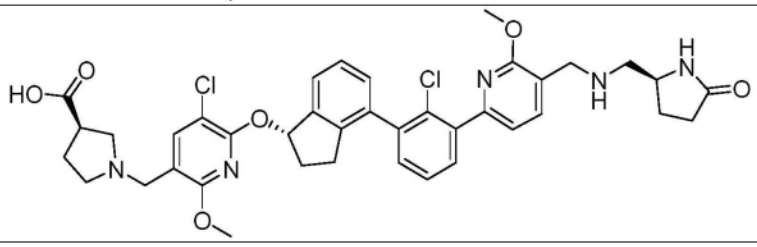
[3983]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 753 |  | 903.94 |
| 754 |  | 835.11 |
| 755 |  | 879.99 |
| 756 |  | 757.06 |
| 757 |  | 731.99 |

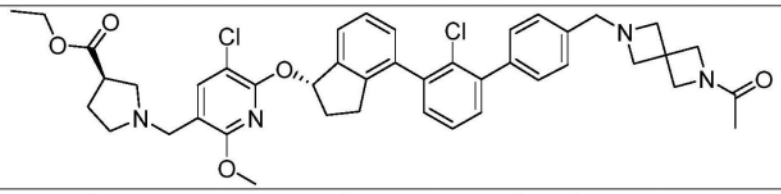
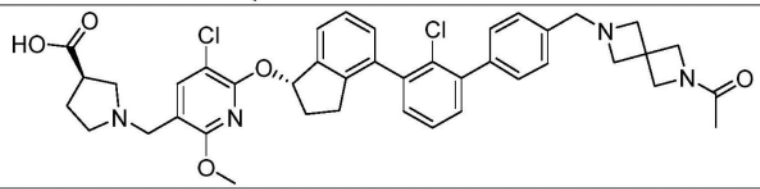
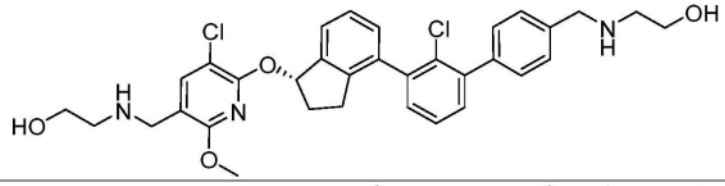
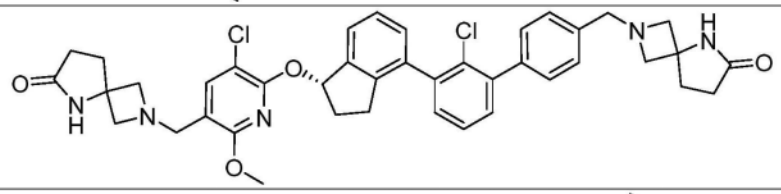
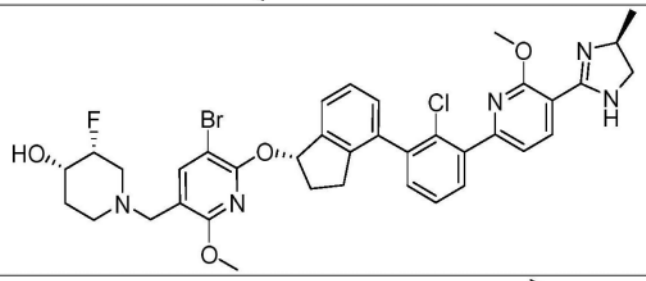
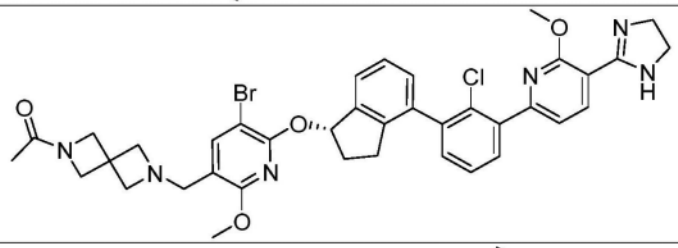
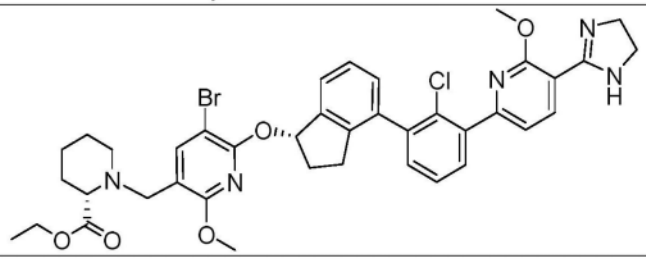
[3984]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 758 |  | 761.23 |
| 759 |  | 760.12 |
| 760 |  | 789.08 |
| 761 |  | 774.14 |
| 762 |  | 776 |
| 763 |  | 760.14 |

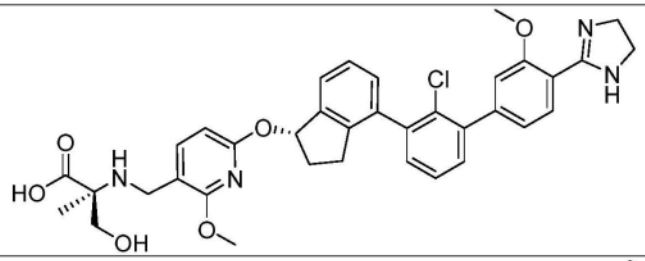
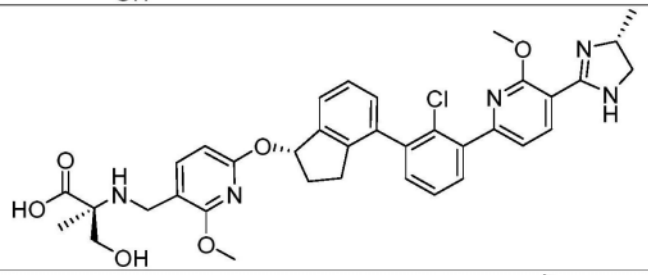
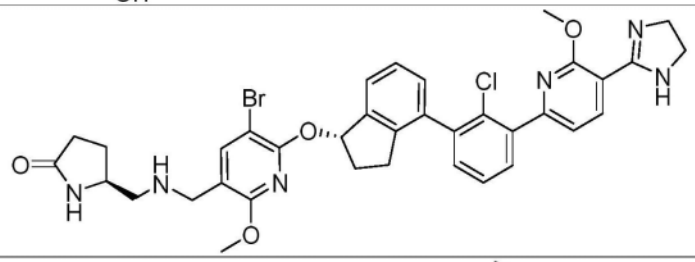
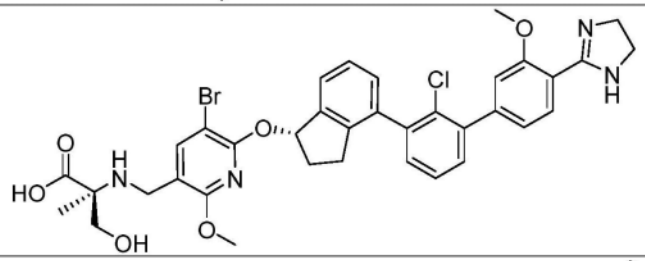
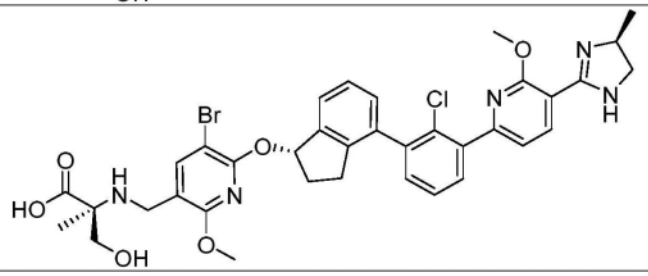
[3985]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 764 |  | 774.13 |
| 765 |  | 760.09 |
| 766 |  | 786.09 |
| 767 |  | 773.02 |
| 768 |  | 746.98 |
| 769 |  | 745.93 |

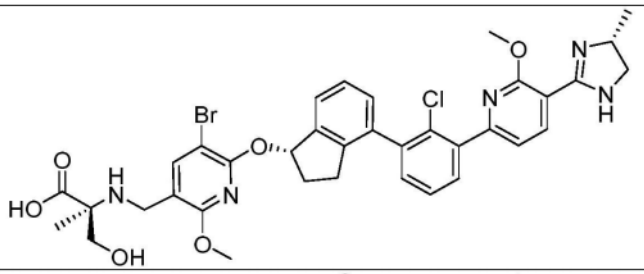
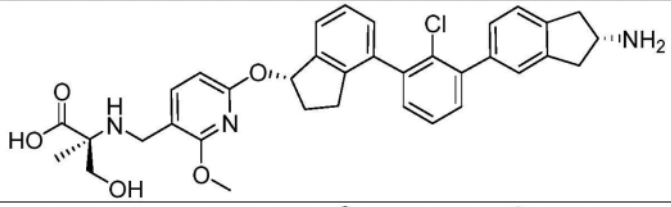
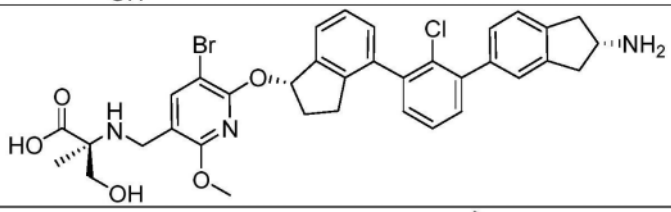
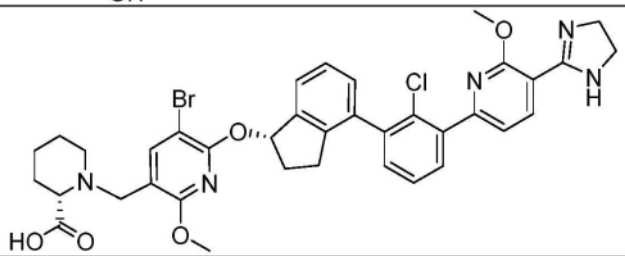
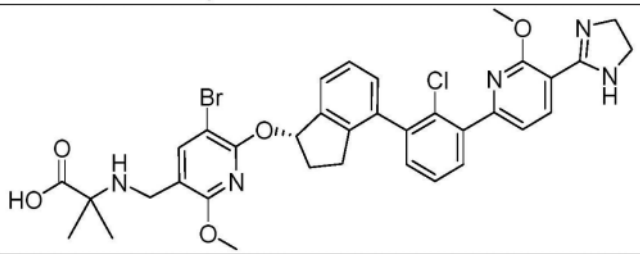
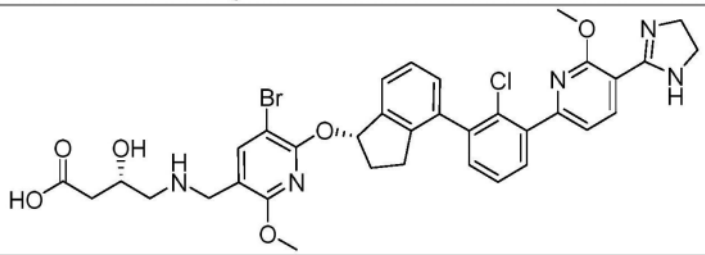
[3986]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 770 |  | 769.18 |
| 771 |  | 740.95 |
| 772 |  | 608.11 |
| 773 |  | 737.25 |
| 774 |  | 752.06 |
| 775 |  | 759.19 |
| 776 |  | 775.96 |

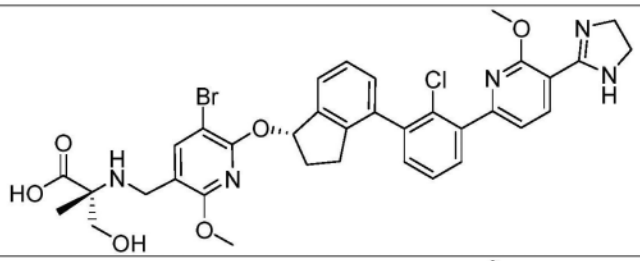
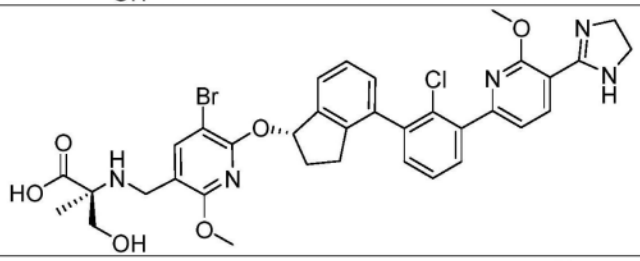
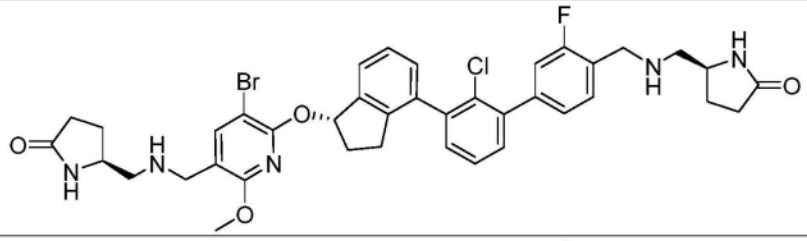
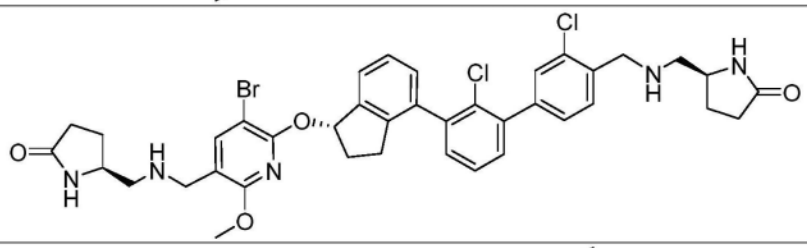
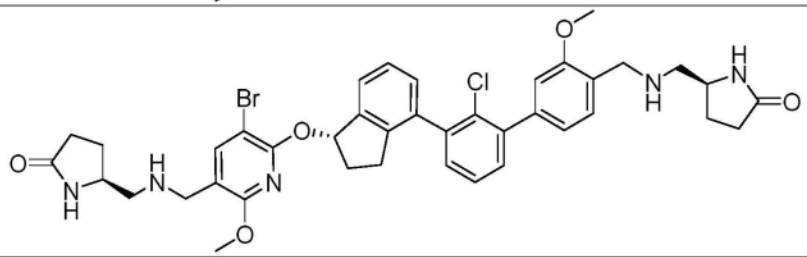
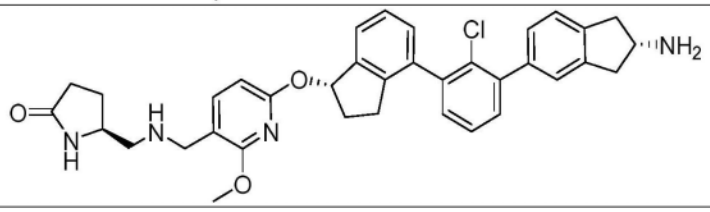
[3987]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 777 |  | 657。16 |
| 778 |  | 672.11. |
| 779 |  | 733.15 |
| 780 |  | 737.03 |
| 781 |  | 752.06 |

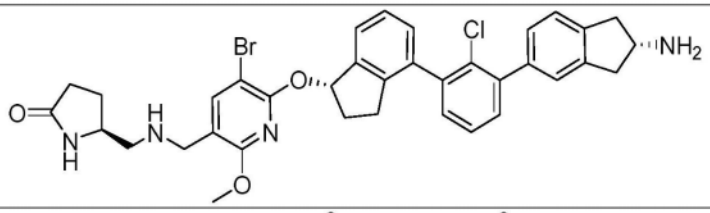
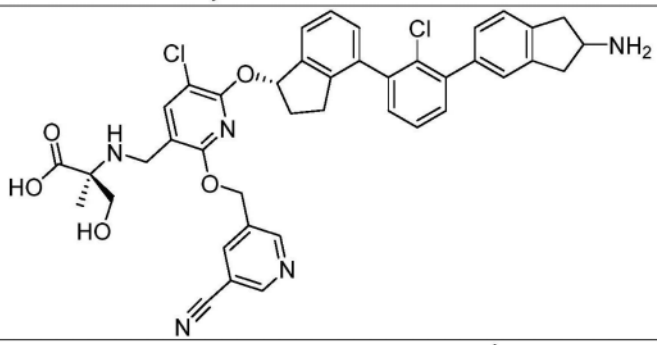
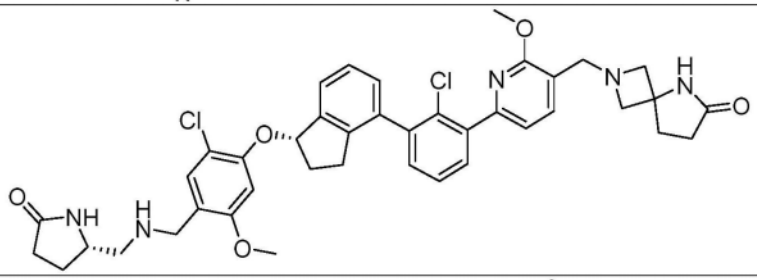
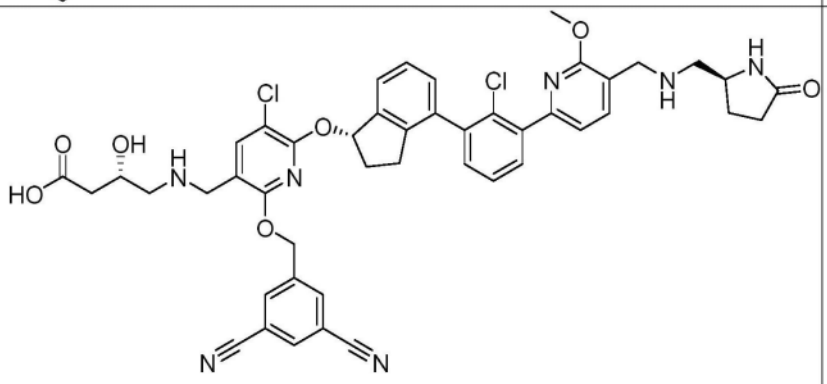
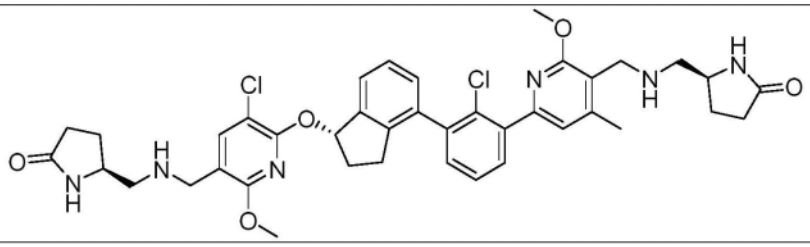
[3988]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 782 |  | 751.94 |
| 783 |  | 613.89 |
| 784 |  | 693.84 |
| 785 |  | 748.08 |
| 786 |  | 720.2 |
| 787 |  | 738.04 |

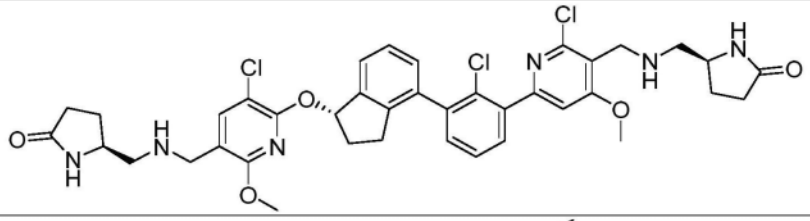
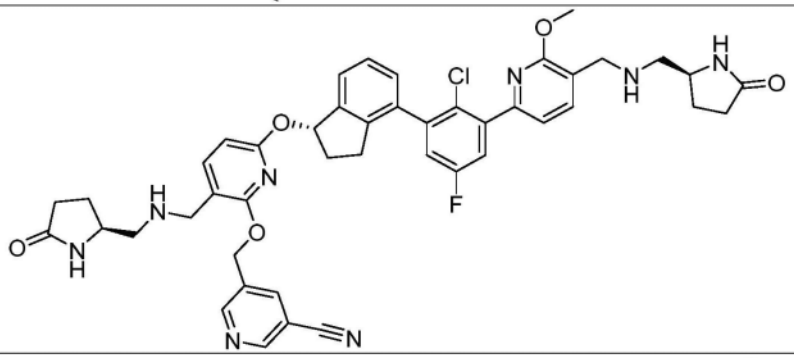
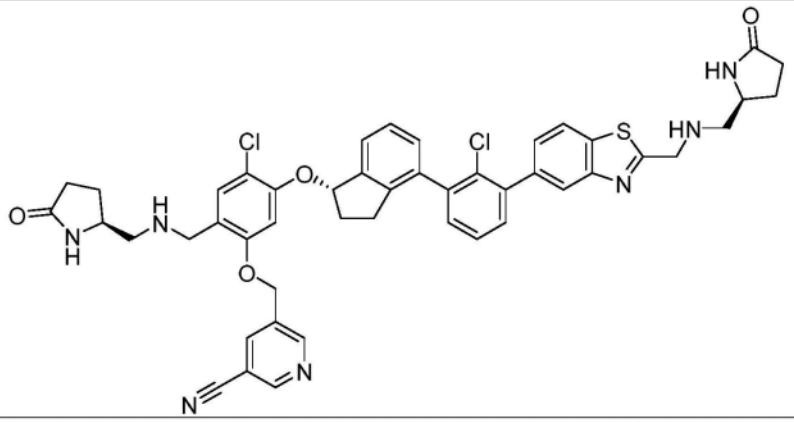
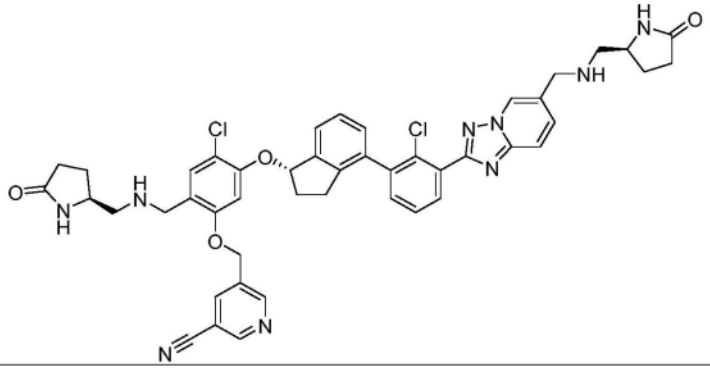
[3989]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 788 |  | 738.01 |
| 789 |  | 738.01 |
| 790 |  | 777.86 |
| 791 |  | 793.16 |
| 792 |  | 789.92 |
| 793 |  | 608.78 |

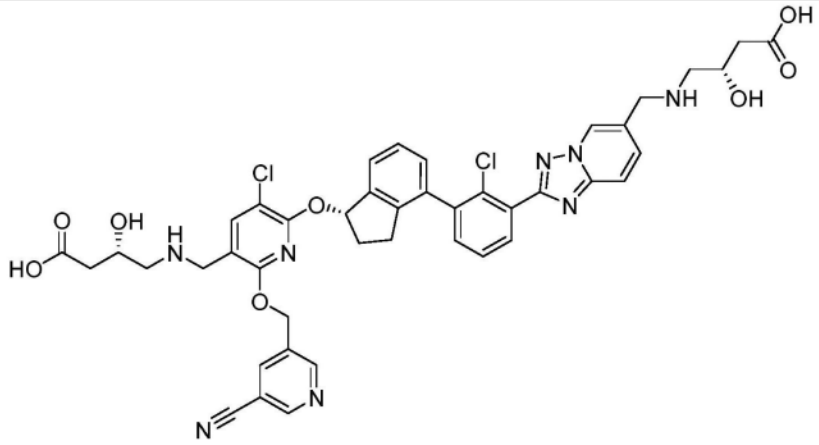
[3990]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 794 |  | 688.75 |
| 795 |  | 750.2 |
| 796 |  | 756 |
| 797 |  | 876.2 |
| 798 |  | 758.9 |

[3991]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 799 |  | 780.1 |
| 800 |  | 831.1 |
| 801 |  | 873.0 |
| 802 |  | 857.0 |

[3992]

| 实施例 No. | 结构 | ES/MS (m/z, M+H+) |
|---|---|---|
| 803 |  | 867.0 |

[3993] 选定化合物的NMR数据在下文中示出。

[3994]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 637 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H)。 |
| 638 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.30 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.11 (d, J = 19.3 Hz, 1H)。 |

[3995]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 641 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H),, 4.33 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.42 (m, 6H), 3.10 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.34 – 2.03 (m, 5H), 1.85 – 1.71 (m, 1H)。 |
| 642 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 3.11 – 2.62 (m, 5H), 2.40 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.62 (m, 3H), 1.57 (d, J = 1.2 Hz, 3H)。 |
| 643 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 – 8.70 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.95 – 2.63 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.79 (td, J = 8.8, 8.1, 5.2 Hz, 4H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H)。 |
| 644 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) ? 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 7.38 (q, J = 10.1, 7.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.6 Hz, 7H), 3.39 (td, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.05 (ddt, J = 12.2, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.52 (m, 4H)。 |

[3996]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 645 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.22 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 14.6 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.83 – 2.55 (m, 4H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 3H)。 |
| 650 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 5H), 1.53 (m, 1H)。 |
| 651 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 3H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.83 – 1.63 (m, 2H) , 1.53 (m, 1H)。 |
| 652 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.79 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 6H), 1.88 – 1.76 (m, 2H)。 |

[3997]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 653 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 – 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.27 – 3.00 (m, 8H), 3.01 – 2.63 (m, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H)。 |
| 654 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.51 (d, J = 4.9 Hz, 0H), 2.45 (s, 0H), 2.37 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 1.78 (q, J = 9.8 Hz, 1H)。 |
| 655 | 1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) d 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 – 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.27 – 3.00 (m, 8H), 3.01 – 2.63 (m, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H)。 |
| 658 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.83 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.40 – 5.26 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.97 – 2.71 (m, 3H), 2.27 – 2.03 (m, 5H), 1.77 (s, 2H)。 |
| 659 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H)。 |

[3998]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 675 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 8H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 – 6.39 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.6, 5.8 Hz, 3H), 4.23 (dd, J = 15.5, 1.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H)。 |
| 676 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 9H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 4H), 4.21 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.22 – 3.04 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 – 2.37 (m, 6H)。 |
| 679 | 1H NMR (400 MHz, 乙腈-d3) d 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 6.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.11 (ddd, J = 16.3, 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.02 – 2.76 (m, 4H), 2.69 (ddt, J = 26.4, 13.1, 7.0 Hz, 3H), 2.57 – 2.42 (m, 4H), 2.41 (dt, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 13.8, 9.1, 5.0 Hz, 1H)。 |
| 683 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.54 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.59 – 4.25 (m, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.27 – 2.78 (m,3H), 2.69 – 2.46 (m, 6H), 2.40 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H)。 |

[3999]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 684 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.65 – 4.26 (m, 8H), 4.15 – 4.04 (m, 4H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.03 – 2.67 (m, 1H), 2.54 (dt, J = 31.0, 7.2 Hz, 3H), 2.40 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 2.10 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 694 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) d 9.03 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 5.70 (s, 4H), 4.41 – 4.19 (m, 6H), 3.27 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.69 (m, 4H), 2.68 – 2.41 (m, 6H), 2.16 – 1.98 (m, 2H)。 |
| 697 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60-7.25 (m, 6H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.67-6.57 (m, 1H), 4.42-4.30 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.09-3.76 (m, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.08-2.52 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 4H), 2.27-2.08 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H)。 1.59 (s, 3H)。 |
| 700 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (td, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 4H), 6.53 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.99 – 2.62 (m, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 1H), 2.49 – 2.30 (m, 3H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.58 (s, 3H)。 |
| 703 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63-7.31 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83-4.06 (m, 14H), 4.00-2.10 (m, 14H)。 |
| 704 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59-4.01 (m, 14H), 4.00-2.11(m, 14H)。 |

[4000]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 705 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62-7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 4.55-4.17 (m, 5H), 4.13 (s, 7H), 4.03-2.12 (m, 11H), 1.59 (d, J = 22.4 Hz, 3H)。 |
| 706 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.60-4.32 (m, 4H), 4.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 4.19-4.03 (m, 8H), 4.01-2.10 (m, 11H), 1.56 (s, 3H)。 |
| 707 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.70 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.24-4.06 (m, 8H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 -2.15 (m, 13H), 1.36 (d, J = 32.1 Hz, 3H)。 |
| 708 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 7.58-7.31 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 10.9, 4.6 Hz, 2H), 4.16-4.05 (m, 6H), 4.07- 2.11 (m, 15H), 1.32 (d, J = 11.0 Hz, 3H)。 |
| 709 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 4.36 (d, J = 25.7 Hz, 4H), 4.13 (d, J = 1.1 Hz, 8H), 3.99-2.13 (m, 10H)。 |
| 710 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.81-4.57 (m, 1H), 4.56-4.26 (m, 7H), 4.12 (d, J = 11.3 Hz, 8H), 4.01-2.14 (m, 10H)。 |
| 711 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46-4.28 (m, 3H), 4.14 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 4.04-2.12 (m, 18H)。 |

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 712 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.47-4.30 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.95-2.21 (m, 18H)。 |
| 713 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.99-7.83 (m, 2H), 7.72-7.21 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 4.56-4.27 (m, 11H), 4.13 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.13-2.15 (m, 9H)。 |
| 714 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 2H), 7.68-7.21 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.58-4.25 (m, 8H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 3.56 (d, J = 46.3 Hz, 4H), 3.14-2.15 (m, 11H)。 |
| 715 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.59-7.17 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.55-4.25 (m, 4H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.22-1.52 (m, 16H)。 |
| 721 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 7.57-7.31 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48-4.27 (m, 7H), 4.13 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.16- 1.84 (m, 9H)。 |
| 722 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.50 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 23.8, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52-4.29 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.17-2.62 (m, 4H), 2.55-2.34 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.02-1.85 (m, 1H)。 |
| 723 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 7.51 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 23.7, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49-4.27 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00-3.41 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.12-2.53 (m, 4H), 2.53-2.32 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.05-1.82 (m, 1H)。 |
| 725 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49-4.30 (m, 4H), 4.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.14-1.83(m, 13H)。 |

[4001]

[4002]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 726 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98-7.79 (m, 2H), 7.71-7.19 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.54-4.23 (m, 8H), 4.14 (d, J = 2.6 Hz, 7H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.14-2.63 (m, 3H), 2.45 (tt, J = 17.1, 9.7 Hz, 7H), 2.23 (s, 1H), 2.04-1.80 (m, 1H)。 |
| 727 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.00-7.83 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.60-7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.20-4.02 (m, 8H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.15-2.66(m, 3H), 2.58-2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.13-1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 3H)。 |
| 728 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 7.60-7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 7H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.14-2.67 (m, 3H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55-2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.04-1.84 (m, 1H)。 |
| 730 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 7.57-7.21 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.25 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 4H), 3.11-2.64 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 6H), 2.23 (s, 1H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H)。 |
| 731 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.88 (s, 1H), 7.70-7.16 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 4.36 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, J = 22.7 Hz, 5H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.14-2.62 (m, 3H), 2.56-2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。 |
| 732 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 7.57-7.17 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.48-4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.11-2.64 (m, 3H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56-2.30 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H)。 |

[4003]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 734 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.57-7.31 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.20-3.98 (m, 8H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.13-2.63 (m, 3H), 2.58-2.33 (m, 6H), 2.24 (s, 1H), 2.07-1.77 (m, 2H)。 |
| 735 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59-7.17 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 4.62-4.23 (m, 12H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 3.10-2.65 (m, 3H), 2.68-2.32 (m, 8H), 2.22 (s, 1H)。 |
| 736 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20-3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15-2.61 (m, 3H), 2.59-2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07-1.83 (m, 2H)。 |
| 737 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 26.0 Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 47.3, 25.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.13 (dq, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)。 |
| 738 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11-7.91 (m, 3H), 7.88-7.67 (m, 3H), 7.65-7.12 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.05-2.71 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)。 |
| 739 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58-7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20-3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15-2.61 (m, 3H), 2.59-2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07-1.83 (m, 2H)。 |

[4004]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 741 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74-7.14 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.44-4.28 (m, 4H), 4.20-4.00 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11-2.52 (m, 3H), 2.53-2.32 (m, 3H), 2.13 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.94 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H)。 |
| 743 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.21 (m, 5H), 6.67 – 6.49 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.45 – 4.24 (m, 4H), 4.20 – 3.99 (m, 5H), 3.96 – 3.84 (m, 4H), 3.31 – 3.26 (m, 2H), 3.10 – 2.70 (m, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 1H), 2.53 – 2.27 (m, 3H), 2.22 – 2.05 (m, 1H), 2.05 – 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)。 |
| 744 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 3H), 6.60 – 6.48 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.18 – 4.04 (m, 5H), 3.99 – 3.84 (m, 1H), 3.07 – 2.68 (m, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.04 (m, 1H), 1.63 (s, 3H)。 |
| 747 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.17 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 4H), 4.18 – 4.01 (m, 5H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.06 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H)。 |
| 748 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 4H), 6.59 – 6.48 (m, 1H), 5.69 – 5.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 – 4.04 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.01 – 2.41 (m, 3H), 2.17 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H)。 |

[4005]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 749 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.12 (m, 4H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 – 4.03 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.98 – 2.44 (m, 3H), 2.27 – 2.03 (m, 4H), 1.61 (s, 3H)。 |
| 753 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.21 – 8.18 (m, 2H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.37 – 7.03 (m, 10H), 6.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 2H), 4.47 – 4.14 (m, 6H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.60 (m, 2H), 2.60 – 2.41 (m, 5H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H)。 |
| 757 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95-7.84 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.41-4.29 (m, 7H), 4.13 (d, J = 0.9 Hz, 7H), 3.72 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.71 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H)。 |
| 758 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43-4.32 (m, 2H), 4.31 (ddd, J = 9.0, 7.3, 2.0 Hz, 5H), 4.13 (s, 4H), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 3H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 3H), 2.00-1.88 (m, 2H)。 |
| 759 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95-7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43-4.29 (m, 3H), 4.17-3.96 (m, 7H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.87-2.70 (m, 2H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H)。 |

[4006]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 761 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95-7.82 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 6H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.29 (s, 3H)。 |
| 762 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.95-7.87 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.40-4.26 (m, 4H), 4.16-4.02 (m, 7H), 3.37 (s, 3H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.26-2.18 (m, 3H), 1.95 (ddd, J = 19.9, 16.9, 8.4 Hz, 5H)。 |
| 763 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 7.43-7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.34 (m, 4H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 16.3 Hz, 4H)。 |
| 764 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.96-7.85 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 3H), 4.15 (d, J = 16.4 Hz, 6H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31-3.23 (m, 4H), 3.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.79-2.65 (m, 3H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 2H)。 |
| 765 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43-4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.51-2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H)。 |

[4007]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 766 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97-7.88 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44-7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49-4.31 (m, 4H), 4.13 (s, 6H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.31-3.21 (m, 4H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.51-2.33 (m, 3H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 6H), 1.38-1.27 (m, 1H)。 |
| 769 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.49 – 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.61 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H)。 |
| 775 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.33 (d, J = 18.8 Hz, 7H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.07 – 2.61 (m, 3H), 2.20 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H)。 |
| 779 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.29 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.29 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 1.9 Hz, 7H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.27 – 3.11 (m, 2H), 3.07 – 2.61 (m, 3H), 2.47 – 2.29 (m, 2H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 1.98 – 1.84 (m, 1H)。 |
| 780 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 – 7.18 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.14 – 3.99 (m, 12H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.10 – 2.58 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.61 (s, 3H)。 |

[4008]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 781 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.32 – 8.23 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.37 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.70 – 6.55 (m, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 1H), 4.23 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 4.18 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 3.12 – 2.60 (m, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 1.60 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。 |
| 782 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.54 (ddd, J = 11.3, 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.28 – 4.21 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (d, J = 21.7 Hz, 4H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.17 – 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。 |
| 785 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.22 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (s, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.34 (s, 5H), 3.18 – 2.61 (m, 3H), 2.42 – 1.54 (m, 6H)。 |
| 786 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 5H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 4.10 (d, J = 3.5 Hz, 8H), 3.16 – 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.66 (s, 6H)。 |
| 787 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.29 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dtd, J = 9.6, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 4.10 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.09 – 2.64 (m, 3H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H)。 |

[4009]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 788 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 7H), 4.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 789 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.28 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 9H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.14 – 2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H)。 |
| 790 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (p, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 5H), 3.07 – 2.61 (m, 2H), 2.51 – 2.28 (m, 6H), 2.17-1.82 (m, 4H)。 |
| 792 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 – 7.29 (m, 5H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.29 (m, 6H), 2.17-1.90 (m, 5H)。 |
| 797 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.18 (s, 2H), 8.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 19.9, 9.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 4H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.05 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 1H)。 |

[4010]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 798 | 1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 4.06 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 31.1, 13.1 Hz, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.34 (m, 6H), 2.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.05-1.86 (m, 2H)。 |
| 799 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.89 (d, J = 50.9 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 29.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 3.88 (dt, J = 13.0, 8.1 Hz, 3H), 3.28-2.96 (m, 5H), 2.96-2.65 (m, 4H), 2.25-2.13 (m, 5H), 1.88-1.74 (m, 2H)。 |
| 800 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.05 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63-7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19 (tq, J = 12.3, 6.5 Hz, 6H)。 |
| 801 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69-7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.85 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 5H), 1.98 (s, 2H), 1.79 (d, J = 22.4 Hz, 3H)。 |
| 802 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 8.50 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 2.19 (d, J = 7.9 Hz, 4H)。 |

[4011]

| 实施例 No. | NMR |
|---|---|
| 803 | 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.16 (s, 1H), 8.99 (d, J = 23.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.30 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 3H), 5.51 (d, J = 52.9 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (d, J = 56.2 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 40.3 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.24-1.87 (m, 5H)。 |

[4012] 生物活性

[4013] PD-1/PD-L1&CTLA/CD80生化蛋白-蛋白相互作用分析:

[4014] 在生化蛋白质-蛋白质相互作用分析中测试化合物,以确定它们是否可以特异性阻断PD-1/PD-L1或CTLA/CD80的胞外结构域之间的相互作用。使用基于珠的放大发光邻近均相分析(ALPHA)平台测量蛋白质对的结合。每个蛋白对的结合导致供体珠和受体珠的接近,这导致ALPHA信号的增加。测试化合物对蛋白-蛋白相互作用的破坏导致ALPHA信号降低。在25mM Hepes(pH 7.4),150mM NaCl,3.4mM EDTA,0.005%Tween 20和0.01%BSA中进行分析。分析中的最终蛋白质浓度为0.3nM(His标记的PD-L1),2.5nM(生物素化的Fc-PD-1),1nM(His标记的CTLA4)和1nM(生物素化的CD80)。在25℃下,经过60分钟的分析反应时间后,通过添加20μg/mL ALPHA分析受体珠(抗His包被的)和20μg/mL ALPHA分析供体珠(链霉亲和素包被的)来测量结合。由剂量反应曲线对四参数方程的拟合计算$IC_{50}$值。代表性数据如下表1所示。

[4015] 表1

[4016]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 0.2 | 5 | 0.1 | 7 | 0.1 |
| 4 | 0.1 | 6 | 0.1 | 9 | 0.5 |

[4017]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 0.4 | 38 | 2.8 | 126 | 0.1 |
| 12 | 11.1 | 39 | 166.6 | 127 | 0.2 |
| 13 | 2.2 | 40 | 0.1 | 132 | 0.3 |
| 14 | 2.1 | 41 | 0.2 | 137 | 0.6 |
| 15 | 1250 | 42 | 0.3 | 138 | 1 |
| 16 | 0.1 | 58 | 0.3 | 139 | 5.1 |
| 17 | 0.3 | 59 | 0.1 | 141 | 3.6 |
| 18 | 16.2 | 60 | 2.3 | 147 | 0.3 |
| 19 | 1.1 | 61 | 0.7 | 150 | 0.5 |
| 20 | 12.6 | 66 | 0.4 | 151 | 2.2 |
| 21 | 17 | 67 | 1 | 154 | 3.8 |
| 22 | 34.9 | 68 | 10.3 | 155 | 0.2 |
| 23 | 40.6 | 69 | 14.2 | 156 | 2.3 |
| 24 | 41.7 | 70 | 10.6 | 157 | 0.2 |
| 25 | 20.9 | 71 | 26.5 | 158 | 2 |
| 26 | 16.2 | 72 | 8 | 159 | 0.5 |
| 27 | 2.3 | 73 | 56.1 | 160 | 0.6 |
| 28 | 12.7 | 84 | 0.9 | 161 | 2.8 |
| 29 | 0.8 | 106 | 0.4 | 162 | 0.2 |
| 32 | 0.3 | 113 | 0.6 | 163 | 0.6 |
| 33 | 0.4 | 114 | 0.5 | 164 | 0.2 |
| 34 | 0.4 | 119 | 0.8 | 165 | 5.8 |
| 35 | 15.6 | 120 | 2 | 166 | 2 |
| 36 | 21.6 | 121 | 1.4 | 167 | 2.2 |

[4018]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 177 | 0.1 | 223 | 34.6 | 269 | 12.3 |
| 178 | 0.2 | 224 | 1.8 | 271 | 56 |
| 180 | 4.6 | 238 | 0.9 | 272 | 2.5 |
| 181 | 3.3 | 239 | 8.1 | 273 | 200.2 |
| 186 | 18.8 | 240 | 0.4 | 275 | 153.9 |
| 187 | 0.6 | 241 | 0.6 | 276 | 77.8 |
| 188 | 0.3 | 242 | 0.2 | 277 | 124.8 |
| 199 | 187.8 | 243 | 0.2 | 280 | 0.3 |
| 200 | 138.3 | 245 | 0.6 | 281 | 8.7 |
| 201 | 31.2 | 246 | 1 | 283 | 0.8 |
| 202 | 3.2 | 248 | 0.2 | 287 | 456.6100 |
| 203 | 1 | 250 | 63.6 | 289 | 0.075 |
| 204 | 25.7 | 251 | 2 | 290 | 0.068 |
| 205 | 6.9 | 252 | 0.3 | 291 | 0.175 |
| 206 | 0.2 | 253 | 4.6 | 292 | 0.509 |
| 207 | 2 | 254 | 20.8 | 293 | 0.226 |
| 208 | 1.4 | 257 | 24 | 294 | 9.237 |
| 213 | 1.6 | 258 | 6.3 | 295 | 0.312 |
| 214 | 0.2 | 259 | 22.7 | 296 | 0.064 |
| 215 | 1.26 | 261 | 120 | 297 | 0.187 |
| 219 | 0.2 | 262 | 1.5 | 298 | 0.051 |
| 220 | 2 | 263 | 1.8 | 299 | 0.761 |
| 221 | 1.5 | 265 | 3.2 | 300 | 0.673 |
| 222 | 0.3 | 267 | 1.1 | 301 | 0.109 |

[4019]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 302 | 0.348 | 332 | 0.114 | 356 | 0.264 |
| 303 | 0.166 | 333 | 0.289 | 357 | 0.358 |
| 304 | 0.064 | 334 | 0.143 | 358 | 0.137 |
| 305 | 0.158 | 335 | 0.414 | 359 | 2.108 |
| 306 | 1.972 | 336 | 0.124 | 360 | 1.116 |
| 307 | 0.536 | 337 | 0.287 | 361 | 0.13 |
| 308 | 0.346 | 338 | 0.179 | 362 | 0.104 |
| 309 | 0.168 | 339 | 1.304 | 363 | 0.081 |
| 310 | 0.069 | 340 | 0.087 | 364 | 0.304 |
| 311 | 0.064 | 341 | 0.064 | 365 | 1.574 |
| 312 | 0.051 | 342 | 0.4 | 366 | 2.335 |
| 313 | 0.051 | 343 | 0.218 | 367 | 2.534 |
| 314 | 0.064 | 344 | 0.064 | 368 | 1.879 |
| 315 | 0.242 | 345 | 0.09 | 369 | 0.164 |
| 317 | 0.577 | 346 | 0.074 | 370 | 0.139 |
| 323 | 0.074 | 347 | 0.211 | 371 | 0.074 |
| 324 | 0.505 | 348 | 0.122 | 372 | 1.126 |
| 325 | 1.375 | 349 | 0.064 | 373 | 2.59 |
| 326 | 1.15 | 350 | 0.105 | 374 | 0.136 |
| 327 | 0.051 | 351 | 0.982 | 375 | 0.21 |
| 328 | 0.142 | 352 | 0.207 | 376 | 0.346 |
| 329 | 0.284 | 353 | 0.311 | 377 | 0.178 |
| 330 | 0.188 | 354 | 0.241 | 378 | 0.127 |
| 331 | 0.273 | 355 | 0.148 | 379 | 2.382 |

[4020]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 380 | 0.282 | 433 | 0.08 | 458 | 0.325 |
| 381 | 0.158 | 434 | 0.077 | 459 | 0.064 |
| 382 | 0.304 | 435 | 0.234 | 460 | 0.147 |
| 383 | 0.252 | 436 | 0.064 | 461 | 0.064 |
| 384 | 0.112 | 437 | 1.608 | 463 | 0.159 |
| 385 | 0.051 | 438 | 0.476 | 464 | 0.099 |
| 386 | 0.302 | 439 | 0.376 | 465 | 0.116 |
| 387 | 0.051 | 440 | 0.115 | 466 | 0.064 |
| 389 | 0.374 | 441 | 0.212 | 467 | 0.161 |
| 390 | 0.324 | 442 | 0.697 | 468 | 0.558 |
| 391 | 1.415 | 443 | 0.064 | 469 | 0.064 |
| 392 | 0.051 | 444 | 0.064 | 470 | 0.096 |
| 393 | 0.064 | 445 | 0.719 | 471 | 0.205 |
| 394 | 0.102 | 446 | 0.453 | 473 | 0.159 |
| 395 | 0.217 | 448 | 0.618 | 474 | 0.064 |
| 396 | 0.064 | 449 | 0.653 | 475 | 0.088 |
| 397 | 0.064 | 450 | 1.562 | 476 | 1.109 |
| 425 | 0.755 | 451 | 0.104 | 477 | 1.038 |
| 426 | 0.397 | 452 | 0.076 | 478 | 0.064 |
| 428 | 1.37 | 453 | 0.111 | 479 | 0.098 |
| 429 | 0.14 | 454 | 1.012 | 480 | 1.125 |
| 430 | 2.056 | 455 | 0.172 | 481 | 0.064 |
| 431 | 1.316 | 456 | 0.269 | 482 | 0.064 |
| 432 | 1.525 | 457 | 0.064 | 483 | 0.064 |

[4021]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 484 | 0.205 | 513 | 0.301 | 547 | 0.363 |
| 485 | 0.321 | 514 | 0.735 | 548 | 0.676 |
| 486 | 0.146 | 515 | 0.203 | 549 | 0.355 |
| 487 | 0.064 | 516 | 0.065 | 550 | 0.134 |
| 488 | 0.064 | 517 | 0.064 | 551 | 0.064 |
| 489 | 0.064 | 518 | 0.064 | 552 | 0.716 |
| 490 | 0.064 | 519 | 0.064 | 553 | 0.101 |
| 491 | 0.064 | 520 | 0.064 | 554 | 0.15 |
| 497 | 1.433 | 521 | 0.064 | 555 | 0.396 |
| 498 | 0.115 | 522 | 0.064 | 556 | 0.194 |
| 499 | 0.093 | 523 | 0.295 | 557 | 0.201 |
| 500 | 0.064 | 524 | 0.064 | 558 | 0.065 |
| 501 | 0.064 | 525 | 0.064 | 559 | 0.064 |
| 502 | 0.081 | 526 | 0.064 | 560 | 0.135 |
| 503 | 0.064 | 527 | 0.064 | 561 | 0.531 |
| 504 | 0.064 | 528 | 0.068 | 562 | 0.102 |
| 505 | 0.064 | 529 | 0.064 | 563 | 0.317 |
| 506 | 0.239 | 540 | 0.593 | 564 | 0.293 |
| 507 | 0.693 | 541 | 0.641 | 565 | 0.259 |
| 508 | 0.084 | 542 | 1.243 | 566 | 0.11 |
| 509 | 0.097 | 543 | 0.07 | 567 | 0.327 |
| 510 | 0.064 | 544 | 0.09 | 568 | 0.064 |
| 511 | 0.082 | 545 | 0.089 | 569 | 0.085 |
| 512 | 0.526 | 546 | 0.515 | 570 | 0.092 |

[4022]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 571 | 0.091 | 596 | 0.671 | 620 | 2.842 |
| 572 | 0.431 | 597 | 1.26 | 621 | 1.039 |
| 573 | 0.154 | 598 | 3.004 | 622 | 0.567 |
| 574 | 0.071 | 599 | 0.214 | 623 | 5.197 |
| 575 | 0.073 | 600 | 0.39 | 624 | 0.109 |
| 576 | 0.169 | 601 | 5.267 | 625 | 0.238 |
| 577 | 0.064 | 602 | 0.236 | 626 | 3.075 |
| 578 | 0.111 | 603 | 0.206 | 627 | 2.443 |
| 579 | 0.064 | 604 | 4.867 | 629 | 0.0640 |
| 580 | 0.215 | 605 | 1.055 | 630 | 0.0640 |
| 581 | 0.182 | 606 | 6.234 | 631 | 0.13 |
| 582 | 1.304 | 607 | 1.187 | 632 | 0.147 |
| 583 | 0.296 | 608 | 1.718 | 633 | 1.261 |
| 584 | 0.124 | 609 | 0.387 | 634 | 0.208 |
| 585 | 0.098 | 610 | 0.746 | 635 | 0.1 |
| 586 | 0.836 | 611 | 0.482 | 636 | 0.188 |
| 587 | 0.145 | 612 | 2.446 | 637 | 0.0640 |
| 588 | 0.081 | 613 | 1.381 | 638 | 0.0640 |
| 589 | 0.163 | 614 | 11.52 | 639 | 1.8540 |
| 590 | 0.186 | 615 | 7.883 | 640 | 1.0940 |
| 591 | 0.064 | 616 | 0.295 | 641 | 0.0640 |
| 592 | 0.095 | 617 | 0.17 | 642 | 2.3580 |
| 593 | 0.064 | 618 | 0.224 | 643 | 0.7340 |
| 595 | 0.064 | 619 | 0.159 | 644 | 1.9450 |

[4023]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 645 | 0.0640 | 669 | 0.0640 | 694 | 0.0510 |
| 646 | 6.2550 | 670 | 1.7390 | 695 | 0.0640 |
| 647 | 1.8850 | 671 | 0.1590 | 696 | 0.0990 |
| 648 | 0.0640 | 672 | 0.0640 | 697 | 0.0680 |
| 649 | 0.0640 | 673 | 0.1540 | 698 | 0.7040 |
| 650 | 0.2880 | 674 | 0.0640 | 699 | 0.1200 |
| 651 | 0.2970 | 675 | 0.0640 | 700 | 0.0640 |
| 652 | 0.1580 | 676 | 0.0640 | 701 | 0.8180 |
| 653 | 0.1700 | 677 | 0.0630 | 702 | 0.3160 |
| 654 | 0.0900 | 678 | 0.1050 | 703 | 0.0640 |
| 655 | 0.4040 | 679 | 0.0580 | 704 | 0.0640 |
| 656 | 0.2900 | 681 | 8.9150 | 705 | 0.0640 |
| 657 | 0.7950 | 682 | 0.4210 | 706 | 0.0640 |
| 658 | 0.2210 | 683 | 0.1040 | 707 | 0.0640 |
| 659 | 0.0640 | 684 | 0.0640 | 708 | 0.0640 |
| 660 | 0.0640 | 685 | 0.5520 | 709 | 0.0640 |
| 661 | 0.2560 | 686 | 0.2820 | 710 | 0.0640 |
| 662 | 0.1390 | 687 | 0.6590 | 711 | 0.0690 |
| 663 | 0.0640 | 688 | 0.4120 | 712 | 0.0640 |
| 664 | 2.6040 | 689 | 0.0640 | 713 | 0.0640 |
| 665 | 0.0640 | 690 | 0.2800 | 714 | 0.0640 |
| 666 | 0.0760 | 691 | 2.3500 | 715 | 0.0640 |
| 667 | 0.0640 | 692 | 0.0510 | 716 | 0.4030 |
| 668 | 0.0640 | 693 | 0.5850 | 717 | 0.5720 |

[4024]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 718 | 0.2420 | 742 | 0.0640 | 766 | 0.0640 |
| 719 | 0.0640 | 743 | 0.3120 | 767 | 0.0640 |
| 720 | 0.2620 | 744 | 0.0640 | 768 | 0.0640 |
| 721 | 0.0640 | 745 | 0.0640 | 769 | 0.0640 |
| 722 | 0.0640 | 746 | 0.0640 | 770 | 0.4180 |
| 723 | 0.0640 | 747 | 0.0640 | 771 | 0.0640 |
| 724 | 0.0640 | 748 | 0.0640 | 772 | 0.5520 |
| 725 | 0.0640 | 749 | 0.0640 | 773 | 0.6380 |
| 726 | 0.1250 | 750 | 0.0640 | 774 | 1.3120 |
| 727 | 0.0640 | 751 | 4.5080 | 775 | 0.2760 |
| 728 | 0.0640 | 752 | 0.7790 | 776 | 8.3100 |
| 729 | 0.9350 | 753 | 0.0640 | 777 | 0.0640 |
| 730 | 0.7400 | 754 | 0.0910 | 778 | 0.1130 |
| 731 | 0.0640 | 755 | 0.1550 | 779 | 0.3530 |
| 732 | 0.0740 | 756 | 1.1610 | 780 | 0.0640 |
| 733 | 0.2220 | 757 | 0.0640 | 781 | 0.0640 |
| 734 | 0.4630 | 758 | 0.0640 | 782 | 0.0640 |
| 735 | 0.3450 | 759 | 0.0640 | 783 | 0.2590 |
| 736 | 0.1530 | 760 | 0.0640 | 784 | 0.0640 |
| 737 | 0.0640 | 761 | 0.0640 | 785 | 0.0640 |
| 738 | 0.0640 | 762 | 0.0640 | 786 | 0.0640 |
| 739 | 0.0640 | 763 | 0.0640 | 787 | 0.0660 |
| 740 | 0.0640 | 764 | 0.0640 | 788 | 0.0640 |
| 741 | 0.0640 | 765 | 0.0640 | 789 | 0.0640 |

[4025]

| 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) | 实施例 | $IC_{50}$ PD-L1-PD-1 α $IC_{50}$- 单 PD-L1-fcP-D1 (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 790 | 0.8650 | 796 | 0.7620 | 802 | 0.0840 |
| 791 | 2.8370 | 797 | 0.0640 | 803 | 0.0640 |
| 792 | 0.5340 | 798 | 0.0640 | | |
| 793 | 1.7450 | 799 | 0.3410 | | |
| 794 | 1.7340 | 800 | 1.2940 | | |
| 795 | 0.0640 | 801 | 9.6910 | | |

[4026] 以上数据表明,本发明的化合物通常在阻断PD-1/PD-L1相互作用方面是有效的。

[4027] $EC_{50}$-CHO/PD-L1-捕获测定:

[4028] 在细胞捕获试验中测试化合物,以确定它们是否可以特异性阻断PD-1的重组细胞外结构域(ECD)与天然细胞结合的PD-L1之间的相互作用。通过计数“捕获的”细胞的数量,测量了过表达PD-L1的稳定CHO细胞与其包被在板上的其同源重组配体的结合亲和力。将高容量链霉亲合素包被的板与生物素化的Fc-PD-1在PBS中温育2小时。洗掉未结合的配体。将CHO-PD-L1细胞(重悬于PBS pH 7.4,0.5mM EDTA和2%牛血清白蛋白中)与化合物预温育1小时,分配到每个PD-1ECD包被的孔中,然后在室温下温育75分钟。为了终止捕获试验,将固定/染色液(最终浓度为1.3%戊二醛和1.67μM Draq5)缓慢添加到细胞中,并在室温下温育2小时。然后将未结合的细胞洗掉,并使用高内涵显微镜系统对“捕获的”细胞进行计数。EC50值是根据剂量反应曲线对四参数方程的拟合计算得出的。代表性数据如下表2所示。

[4029] 表2

[4030]

| 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 | 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 | 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 381.5 | 49 | 123.5 | 123 | 137.3 |
| 2 | 1274.4 | 54 | 232.8 | 124 | 146.8 |
| 4 | 15.6 | 55 | 314.6 | 126 | 179.6 |
| 5 | 38.1 | 61 | 199.9 | 127 | 68.6 |
| 6 | 63.8 | 68 | 279.2 | 129 | 220.7 |
| 7 | 56 | 74 | 175.7 | 130 | 123.4 |
| 8 | 79.7 | 76 | 83.2 | 131 | 231 |
| 9 | 101.5 | 78 | 187.4 | 132 | 194.2 |
| 10 | 185 | 90 | 218.6 | 133 | 129.1 |
| 11 | 169.8 | 91 | 195.8 | 134 | 111.9 |
| 13 | 456.7 | 92 | 25.9 | 135 | 221.4 |
| 16 | 6 | 93 | 44.4 | 143 | 296.3 |
| 29 | 217.5 | 94 | 228.2 | 145 | 63.6 |
| 30 | 52.1 | 106 | 110.2 | 146 | 184.3 |
| 31 | 30.1 | 109 | 7.5 | 147 | 116.9 |
| 32 | 42.1 | 110 | 6.5 | 148 | 131.8 |
| 34 | 321.2 | 111 | 45.7 | 149 | 275.4 |
| 35 | 263.6 | 112 | 34.4 | 155 | 210.7 |
| 39 | 267.2 | 113 | 148.5 | 157 | 81.1 |
| 41 | 248.4 | 114 | 140.3 | 159 | 189.8 |
| 42 | 149.2 | 116 | 134.2 | 160 | 190.9 |
| 43 | 65.2 | 117 | 158.2 | 162 | 262.5 |
| 45 | 165.6 | 118 | 169.4 | 165 | 155.8 |
| 47 | 225.8 | 121 | 176.2 | 166 | 41.6 |
| 48 | 297.5 | 122 | 191.6 | 167 | 62.3 |

[4031]

| 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 |
|---|---|
| 172 | 50.6 |
| 178 | 71.6 |
| 179 | 318.7 |
| 182 | 91.4 |
| 183 | 69.1 |
| 185 | 276.9 |
| 192 | 31.2 |
| 198 | 100.91 |
| 203 | 316.7 |
| 205 | 394 |
| 206 | 160.8 |
| 208 | 752 |

| 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 |
|---|---|
| 209 | 13.1 |
| 211 | 45.6 |
| 212 | 92.2 |
| 213 | 165.3 |
| 214 | 22.3 |
| 216 | 205.6 |
| 217 | 71.6 |
| 231 | 276.6 |
| 232 | 141.8 |
| 234 | 131.8 |
| 240 | 216.7 |
| 241 | 165.6 |

| 实施例 No. | $EC_{50}$-CHO/ PD-L1-捕获 |
|---|---|
| 242 | 129.4 |
| 243 | 90.6 |
| 245 | 308.5 |
| 248 | 200.3 |
| 279 | 27.7 |
| 280 | 207.9 |
| 282 | 253.7 |
| 288 | 10.3 |

[4032] 上述数据表明,本发明的化合物通常在抑制或特异性阻断PD-1的重组细胞外结构域(ECD)与天然细胞结合的PD-L1之间的相互作用方面是有效的。

[4033] PD-1/PD-L1 NFAT报告分子测定:

[4034] 在功能共培养报告分子试验中测试化合物,在该试验中,PD-1与PD-L1的衔接抑制了TCR介导的NFAT活性。阻断PD-1/PD-L1相互作用会损害由PD-1介导的TCR信号减弱,并显著增加NFAT介导的萤光素酶的转录。首先将表达表面结合抗CD3抗体和PD-L1的CHO细胞(人工抗原呈递细胞,aAPC-PD-L1)接种过夜。将过表达PD-1并在NFAT控制下表达荧光素酶构建体的Jurkat细胞在RPMI试验培养基(含2%FBS的RPMI 1640)中稀释,与化合物混合,然后立即接种在单层的aAPC-PD-L1上。然后将共培养物在37℃下温育6小时。通过添加ONE-Glo试剂并用酶标仪测量发光来评估萤光素酶活性。$EC_{50}$值是根据剂量反应曲线对四参数方程的拟合计算得出的(表3)。

[4035] PD-L1/PD-L1二聚化生化蛋白-蛋白质相互作用测定:

[4036] 在生化蛋白-蛋白相互作用试验中测试化合物,以确定它们是否可以特异性二聚化PD-L1的胞外结构域。蛋白(带有His标签的PD-L1和带有FLAG标签的PD-L1)的二聚化使用基于珠的扩大发光邻近均相分析(ALPHA)平台进行测量。化合物诱导的PD-L1二聚化导致供体珠和受体珠的接近,从而导致ALPHA信号增加。在25mM Hepes(pH 7.4),150mM NaCl,3.4mM EDTA,0.005%Tween 20和0.01%BSA中进行试验。试验中的最终蛋白质浓度为0.5nM(His标记的PD-L1)和0.5nM(FLAG标记的PD-L1)。在25℃下经过2小时的试验反应时间后,添加20μg/mL(最终试验浓度)ALPHA分析受体珠(抗His包被的)并在25℃下温育60分钟。在与

40μg/mL(最终试验浓度)的ALPHA分析供体珠(抗FLAG包被的)一起温育最后的60分钟后,测量结合。根据剂量反应曲线对四参数方程的拟合计算出$AC_{50}$值(表3)。

[4037] 表3

[4038]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 | Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | | 516 | 16 | 100.07 | 88 |
| 2 | | 456 | 17 | | 1607 |
| 3 | | 48 | 18 | | 50000 |
| 4 | 67.228 | 17 | 19 | | 5136 |
| 5 | | 29 | 20 | | 1198 |
| 6 | 90.878 | 148 | 21 | | 1372 |
| 7 | 140.42 | 89 | 22 | | 2073 |
| 8 | | 290 | 23 | | 50000 |
| 9 | | 340 | 24 | | 1887 |
| 10 | | 502 | 25 | | 3763 |
| 11 | | 1100 | 26 | | 18881 |
| 12 | | 653 | 27 | | 25293 |
| 13 | | 4802 | 28 | | 663 |
| 14 | | 13076 | 29 | | 244 |
| 15 | | 5706 | 30 | 369.04 | 50000 |

[4039]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 31 | | 687 |
| 32 | | 127 |
| 33 | | 322 |
| 34 | | 195 |
| 35 | | 296 |
| 36 | | 1070 |
| 37 | | 894 |
| 38 | | 2667 |
| 39 | | 50000 |
| 40 | | 176 |
| 41 | | 188 |
| 42 | | 123 |
| 43 | 10000 | 79 |
| 44 | | 62 |
| 45 | | 75 |
| 46 | | 87 |
| 47 | | 503 |
| 48 | | 412 |
| 49 | | 274 |
| 50 | | 76 |
| 51 | | 105 |
| 52 | | 19786 |
| 53 | | 722 |
| 54 | | 997 |
| 55 | | 1516 |
| 56 | | 50000 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 57 | | 351 |
| 58 | | 822 |
| 59 | | 1247 |
| 60 | | 50000 |
| 61 | | 6780 |
| 62 | | 19476 |
| 63 | | 50000 |
| 64 | | 9781 |
| 65 | | 3348 |
| 66 | 369.76 | 338 |
| 67 | | 1317 |
| 68 | | 553 |
| 69 | | 1744 |
| 70 | | 902 |
| 71 | | 1030 |
| 72 | | 2512 |
| 73 | | 2618 |
| 74 | 10000 | 138 |
| 75 | | 384 |
| 76 | | 1056 |
| 77 | | 50000 |
| 78 | | 395 |
| 79 | | 381 |
| 80 | | 50000 |
| 81 | | 50000 |
| 82 | | 1706 |

[4040]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 83 | | 1680 |
| 84 | | 10003 |
| 85 | | 9771 |
| 86 | | 50000 |
| 87 | | 50000 |
| 88 | | 4146 |
| 89 | | 670 |
| 90 | 10000 | 113 |
| 91 | 10000 | 523 |
| 92 | 170.13 | 63 |
| 93 | 145.16 | 127 |
| 94 | | 210 |
| 95 | | 639 |
| 96 | | 912 |
| 97 | | 28 |
| 98 | | 70 |
| 99 | | 157 |
| 100 | | 482 |
| 101 | | 1799 |
| 102 | | 13240 |
| 103 | | 14939 |
| 104 | | 50000 |
| 105 | | 50000 |
| 106 | | 5271 |
| 107 | | 35026 |
| 108 | | 13867 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 109 | 112.6 | 662 |
| 110 | 194.34 | 354 |
| 111 | | 129 |
| 112 | 183.78 | 286 |
| 113 | | 193 |
| 114 | | 186 |
| 115 | | 50000 |
| 116 | | 702 |
| 117 | 361.32 | 779 |
| 118 | | 823 |
| 119 | | 863 |
| 120 | | 1302 |
| 121 | | 74 |
| 122 | | 79 |
| 123 | 198.44 | 75 |
| 124 | 10000 | 74 |
| 125 | | 158 |
| 126 | | 327 |
| 127 | 166.03 | 193 |
| 128 | | 234 |
| 129 | 166.51 | 198 |
| 130 | 236.56 | 164 |
| 131 | | 964 |
| 132 | 279.48 | 391 |
| 133 | 281.64 | 288 |
| 134 | | 660 |

[4041]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 135 | 249.98 | 812 |
| 136 | | 529 |
| 137 | 195.02 | 1453 |
| 138 | | 392 |
| 139 | | 23869 |
| 140 | | 239 |
| 141 | | 50000 |
| 142 | | 235 |
| 143 | 395.15 | 217 |
| 144 | 205.78 | 201 |
| 145 | | 362 |
| 146 | 334.48 | 2300 |
| 147 | | 1202 |
| 148 | | 124 |
| 149 | | 668 |
| 150 | | 50000 |
| 151 | | 50000 |
| 152 | | 594 |
| 153 | | 329 |
| 154 | | 50000 |
| 155 | | 6487 |
| 156 | | 34156 |
| 157 | | 465 |
| 158 | | 28121 |
| 159 | | 538 |
| 160 | | 139 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 161 | | 310 |
| 162 | 236.19 | 160 |
| 163 | | 343 |
| 164 | | 500 |
| 165 | | 352 |
| 166 | | 139 |
| 167 | 10000 | 109 |
| 168 | | 308 |
| 169 | | 225 |
| 170 | | 50000 |
| 171 | | 7716 |
| 172 | 10000 | 139 |
| 173 | | 50000 |
| 174 | | 50000 |
| 175 | | 808 |
| 176 | | 2875 |
| 177 | | 20608 |
| 178 | 10000 | 115 |
| 179 | | 655 |
| 180 | | 24816 |
| 181 | | 30930 |
| 182 | | 439 |
| 183 | 260.25 | 141 |
| 184 | | 1390 |
| 185 | | 195 |
| 186 | | 1512 |

[4042]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 187 | | 3201 |
| 188 | | 1550 |
| 189 | | 106 |
| 190 | | 516 |
| 191 | 10000 | 60 |
| 192 | 267.46 | 197 |
| 193 | 132.45 | 99 |
| 194 | | 1261 |
| 195 | | 408 |
| 196 | 222.8 | 151 |
| 197 | | 98 |
| 198 | | 69 |
| 199 | | 2151 |
| 200 | | 893 |
| 201 | | 1115 |
| 202 | | 1919 |
| 203 | | 696 |
| 204 | | 927 |
| 205 | | 1431 |
| 206 | | 672 |
| 207 | | 1547 |
| 208 | | 10575 |
| 209 | 70.478 | 73 |
| 210 | 83.051 | 114 |
| 211 | 81.193 | 304 |
| 212 | 229.64 | 306 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 213 | 255.38 | 182 |
| 214 | 187.53 | 172 |
| 215 | | 413 |
| 216 | | 514 |
| 217 | | 589 |
| 218 | | 680 |
| 219 | | 558 |
| 220 | | 177 |
| 221 | | 274 |
| 222 | | 856 |
| 223 | | 50000 |
| 224 | | 24920 |
| 225 | 422.99 | 145 |
| 226 | | 775 |
| 227 | | 615 |
| 228 | | 844 |
| 229 | | 1222 |
| 230 | | 821 |
| 231 | | 962 |
| 232 | 313.88 | 331 |
| 233 | | 11557 |
| 234 | | 444 |
| 235 | | 50000 |
| 236 | | 5030 |
| 237 | | 50000 |
| 238 | | 2124 |

[4043]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 239 | | 1118 |
| 240 | 366.95 | 108 |
| 241 | | 275 |
| 242 | | 288 |
| 243 | | 393 |
| 244 | | 390 |
| 245 | | 3436 |
| 246 | | 1200 |
| 247 | | 776 |
| 248 | | 540 |
| 249 | | 50000 |
| 250 | | 7492 |
| 251 | | 25882 |
| 252 | | 333 |
| 253 | | 304 |
| 254 | | 689 |
| 255 | | 50000 |
| 256 | | 758 |
| 257 | | 657 |
| 258 | | 419 |
| 259 | | 511 |
| 260 | | 463 |
| 261 | | 3168 |
| 262 | | 8621 |
| 263 | | 36360 |
| 264 | | 1293 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 265 | | 7058 |
| 266 | | 1381 |
| 267 | | 8541 |
| 268 | | 993 |
| 269 | | 50000 |
| 270 | | 50000 |
| 271 | | 50000 |
| 272 | | 37700 |
| 273 | | 50000 |
| 274 | | 1203 |
| 275 | | 10367 |
| 276 | | 2049 |
| 277 | | 50000 |
| 278 | | 50000 |
| 279 | 109.03 | 260 |
| 280 | | 592 |
| 281 | | 488 |
| 282 | 326.84 | 463 |
| 283 | | 20893 |
| 284 | | 1462 |
| 285 | | 9688 |
| 286 | | 232 |
| 287 | | 958 |
| 288 | | 57 |
| 289 | 10000 | 70 |
| 290 | 25.132 | 311 |

[4044]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 291 | 27.528 | 46 |
| 292 | 230.22 | 615 |
| 293 | 125.16 | 73 |
| 294 | 547.21 | 714 |
| 295 | 67.628 | 279 |
| 296 | 108.27 | 844 |
| 297 | 187.45 | 266 |
| 298 | | 21 |
| 299 | 161.64 | 326 |
| 300 | 222.67 | 3720 |
| 301 | 95.867 | 1023 |
| 302 | 76.204 | 283 |
| 303 | 101.04 | 289 |
| 304 | 16.481 | 79 |
| 305 | 150.01 | 1765 |
| 306 | 291.81 | 547 |
| 307 | 598.97 | 702 |
| 308 | 203.4 | 373 |
| 309 | 102.96 | 240 |
| 310 | 120.6 | 215 |
| 311 | 75.526 | 104 |
| 312 | 143.95 | 97 |
| 313 | 91.301 | 152 |
| 314 | | 188 |
| 315 | | 1248 |
| 317 | 1179.2 | 1099 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 323 | 67.101 | 168 |
| 324 | 1023.6 | 894 |
| 325 | 633.12 | 2575 |
| 326 | 1211.6 | 439 |
| 327 | | 114 |
| 328 | 241 | 146 |
| 329 | 289.72 | 466 |
| 330 | 209.33 | 1638 |
| 331 | 500.24 | 232 |
| 332 | 18.738 | 47 |
| 333 | 202.79 | 481 |
| 335 | 230.8 | 437 |
| 336 | 108.74 | 398 |
| 337 | | 1924 |
| 338 | 140.24 | 1058 |
| 339 | | 2216 |
| 340 | 27.769 | 217 |
| 341 | 38.336 | 284 |
| 342 | 118.42 | 447 |
| 343 | 81.128 | 158 |
| 344 | 55 | 475 |
| 345 | 228.95 | 552 |
| 346 | 181.34 | 214 |
| 347 | 124.8 | 142 |
| 348 | 80.408 | 381 |
| 349 | 62.843 | 320 |

[4045]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 350 | 252.44 | 527 |
| 351 | 168.24 | 235 |
| 352 | 56.314 | 105 |
| 353 | 214.6 | 153 |
| 354 | 341.99 | 1882 |
| 355 | | 712 |
| 356 | 237.38 | 733 |
| 357 | 10000 | 202 |
| 358 | 100.37 | 2090 |
| 359 | 540.45 | 216 |
| 360 | 223.56 | 520 |
| 361 | 137.79 | 314 |
| 362 | 108.06 | 221 |
| 363 | 170.84 | 168 |
| 364 | 98.276 | 353 |
| 365 | 174.12 | 408 |
| 366 | | 2842 |
| 367 | 227.46 | 376 |
| 368 | 274.21 | 118 |
| 369 | 57.569 | 107 |
| 370 | 81.369 | 577 |
| 371 | 78.017 | 210 |
| 372 | 425.11 | 860 |
| 373 | 168 | 339 |
| 374 | 164.76 | 788 |
| 375 | 173.05 | 389 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 376 | | 770 |
| 377 | 231.43 | 262 |
| 378 | | 191 |
| 379 | 153.36 | 415 |
| 380 | 184.26 | 652 |
| 381 | 143.98 | 219 |
| 382 | 334.26 | 1232 |
| 383 | 157.24 | 467 |
| 384 | 153.77 | 154 |
| 385 | | 84 |
| 386 | | 868 |
| 387 | | 362 |
| 388 | 10000 | 225 |
| 389 | 119.85 | 306 |
| 390 | 97.456 | 120 |
| 391 | 242.51 | 305 |
| 392 | 232.4 | 351 |
| 393 | 84.033 | 118 |
| 394 | 130.25 | 435 |
| 395 | 89.645 | 151 |
| 396 | 37.94 | 105 |
| 397 | | 709 |
| 398 | 728.01 | 1096 |
| 399 | 288.86 | 319 |
| 425 | 225.89 | 544 |
| 426 | 408.29 | 634 |

[4046]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 428 | 525.26 | 282 |
| 429 | 240.33 | 680 |
| 430 | 290.48 | 268 |
| 431 | 249.39 | 275 |
| 432 | 538.83 | 289 |
| 433 | 166.99 | 290 |
| 434 | 105.68 | 332 |
| 435 | 86.182 | 316 |
| 436 | 77.818 | 544 |
| 437 | 476.69 | 476 |
| 438 | 168.29 | 222 |
| 439 | 153.58 | 270 |
| 440 | 112.89 | 251 |
| 441 | 301.38 | 260 |
| 442 | 327.98 | 930 |
| 443 | 154.06 | 276 |
| 444 | 133.01 | 296 |
| 445 | 265.84 | 1493 |
| 446 | 457.95 | 315 |
| 448 | 902.63 | 1005 |
| 449 | 1493.4 | 2566 |
| 450 | 110.23 | 277 |
| 451 | 105.3 | 472 |
| 452 | 144.49 | 253 |
| 453 | 325.73 | 895 |
| 454 | 942.69 | 953 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 455 | 686.13 | 1544 |
| 456 | 182.03 | 1230 |
| 457 | 49.346 | 1557 |
| 458 | 138.59 | 429 |
| 459 | 89.904 | 1201 |
| 460 | 302.01 | 112 |
| 461 | 127.63 | 47 |
| 463 | 71.305 | 123 |
| 464 | 87.623 | 152 |
| 465 | 84.765 | 193 |
| 466 | 44.128 | 93 |
| 467 | 111.22 | 197 |
| 468 | 131.28 | 183 |
| 469 | 73.532 | 125 |
| 470 | 126.83 | 217 |
| 471 | 79.996 | 144 |
| 472 | | 51 |
| 473 | 76.813 | 86 |
| 474 | 137.4 | 59 |
| 475 | 134.26 | 117 |
| 476 | 149.11 | 196 |
| 477 | 359.77 | 179 |
| 478 | 267.83 | 48 |
| 479 | 347.71 | 45 |
| 480 | 113.77 | 147 |
| 481 | 92.888 | 155 |

[4047]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 482 | 25.491 | 47 |
| 483 | 40.947 | 69 |
| 484 | 107.98 | 138 |
| 485 | 61.295 | 200 |
| 486 | | 112 |
| 487 | 25.228 | 16 |
| 488 | 25.557 | 26 |
| 489 | 18.276 | 18 |
| 490 | 14.082 | 19 |
| 491 | 19.794 | 21 |
| 497 | 302.1 | 182 |
| 498 | 84.694 | 111 |
| 499 | 86.519 | 59 |
| 500 | 50.08 | 97 |
| 501 | 35.261 | 60 |
| 502 | 85.226 | 100 |
| 503 | 42.089 | 81 |
| 504 | 47.85 | 68 |
| 505 | 54.984 | 80 |
| 506 | 172.49 | 204 |
| 507 | 262.46 | 210 |
| 508 | 77.969 | 156 |
| 509 | 128.55 | 89 |
| 510 | 232.49 | 147 |
| 511 | 36.86 | 197 |
| 512 | 255.17 | 131 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 513 | 89.301 | 47 |
| 514 | 358.78 | 156 |
| 515 | | 95 |
| 516 | 104.22 | 92 |
| 517 | 91.652 | 154 |
| 518 | 96.106 | 159 |
| 519 | 102.68 | 125 |
| 520 | 57.454 | 97 |
| 521 | 124.63 | 106 |
| 522 | 74.343 | 195 |
| 523 | 10000 | 129 |
| 524 | 67.668 | 39 |
| 525 | 34.846 | 27 |
| 526 | 73.609 | 110 |
| 527 | 69.901 | 46 |
| 528 | 63.33 | 89 |
| 529 | 56.181 | 165 |
| 540 | 126.03 | 103 |
| 541 | 70.351 | 93 |
| 542 | 135.98 | 197 |
| 543 | 49.676 | 187 |
| 544 | 17.344 | 109 |
| 545 | 24.445 | 145 |
| 546 | 39.174 | 109 |
| 547 | 20.054 | 51 |
| 548 | 74.563 | 197 |

[4048]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 549 | 54.558 | 177 |
| 550 | 47.657 | 163 |
| 551 | 12.434 | 100 |
| 552 | 74.724 | 152 |
| 553 | 17.727 | 70 |
| 554 | 39.501 | 148 |
| 555 | 23.089 | 84 |
| 556 | 37.72 | 86 |
| 557 | 137.33 | 135 |
| 558 | 33.558 | 51 |
| 559 | 18.667 | 53 |
| 560 | 77.784 | 163 |
| 561 | 193.04 | 146 |
| 562 | 126.34 | 162 |
| 563 | | |
| 564 | | 80 |
| 565 | 73.433 | 112 |
| 566 | 39.38 | 86 |
| 567 | 68.718 | 85 |
| 568 | 44.311 | 65 |
| 569 | 128.37 | 74 |
| 570 | 56.457 | 115 |
| 571 | 155.58 | 126 |
| 572 | 452.86 | 129 |
| 573 | 215.25 | 120 |
| 574 | 55.956 | 72 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 575 | 40.589 | 34 |
| 576 | 24.313 | 32 |
| 577 | 9.732 | 16 |
| 578 | 37.182 | 135 |
| 579 | 34.754 | 191 |
| 580 | 231.43 | 200 |
| 581 | 60.308 | 158 |
| 582 | 346.58 | 147 |
| 583 | 38.272 | 180 |
| 584 | 38.566 | 149 |
| 585 | | 182 |
| 586 | | 181 |
| 587 | 324.37 | 45 |
| 588 | 206.48 | 50 |
| 589 | 164.01 | 89 |
| 590 | 134.21 | 140 |
| 591 | 22.717 | 20 |
| 592 | 107.3 | 172 |
| 593 | 124.18 | 113 |
| 595 | 77.049 | 65 |
| 596 | 415.02 | 169 |
| 597 | 310.22 | 231 |
| 598 | 480.36 | 1836 |
| 599 | 7925.6 | 50000 |
| 600 | 261.4 | 240 |
| 601 | 1125.1 | 748 |

[4049]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 602 | 124.08 | 242 |
| 603 | 235.05 | 158 |
| 604 | 934.65 | 552 |
| 605 | 351.78 | 130 |
| 606 | 557.85 | 50000 |
| 607 | 296.48 | 1732 |
| 608 | 214.46 | 50000 |
| 609 | 143.28 | 541 |
| 610 | 104.78 | 50000 |
| 611 | 408.3 | 223 |
| 612 | 728.92 | 50000 |
| 613 | 157.64 | 484 |
| 614 | 10000 | 50000 |
| 615 | 10000 | 50000 |
| 616 | 155.9 | 50000 |
| 617 | 264.72 | 50000 |
| 618 | 389.37 | 50000 |
| 619 | 118.12 | 187 |
| 620 | 10000 | 50000 |
| 621 | 10000 | 50000 |
| 622 | 10000 | 50000 |
| 623 | 10000 | 50000 |
| 624 | 20.923 | 50000 |
| 625 | 98.154 | 50000 |
| 626 | 10000 | 50000 |
| 627 | 480.39 | 50000 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 629 | 10000 | 251 |
| 630 | 10000 | 165 |
| 631 | 440.7 | 50000 |
| 632 | 313.61 | 2985 |
| 633 | 2841.4 | 2275 |
| 634 | 96.94 | 495 |
| 635 | 340.05 | 50000 |
| 636 | 83.554 | 180 |
| 637 | 20.779 | 90 |
| 638 | 23.809 | 429 |
| 639 | | 942 |
| 640 | | 50000 |
| 641 | 34.707 | 60 |
| 642 | 67.167 | 194 |
| 643 | 39.001 | 89 |
| 644 | 135.96 | 82 |
| 645 | 30.693 | 30 |
| 646 | 73.171 | 145 |
| 647 | 211.12 | 234 |
| 648 | 60.881 | 57 |
| 649 | 38.806 | 29 |
| 650 | 8.201 | 39 |
| 651 | 29.501 | 41 |
| 652 | 140.25 | 59 |
| 653 | 105.23 | 93 |
| 654 | 10.897 | 27 |

[4050]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 655 | 25.985 | 28 |
| 656 | 37.666 | 24 |
| 657 | 156.4 | 197 |
| 658 | 78.516 | 51 |
| 659 | 22.096 | 51 |
| 660 | 15.245 | 107 |
| 661 | 125.67 | 159 |
| 662 | 14.486 | 83 |
| 663 | 6.56 | 118 |
| 664 | 10000 | 50000 |
| 665 | 16.491 | 150 |
| 666 | 22.851 | 418 |
| 667 | 17.028 | 1893 |
| 668 | 16.485 | 886 |
| 669 | 17.179 | 637 |
| 670 | 74.789 | 50000 |
| 671 | 10000 | 235 |
| 672 | 24.53 | 435 |
| 673 | 398.99 | 583 |
| 674 | 11.32 | 44 |
| 675 | | 95 |
| 676 | | 62 |
| 677 | 180.38 | 145 |
| 678 | 253.53 | 264 |
| 679 | 100.56 | 64 |
| 681 | | 50000 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 682 | 193.69 | 243 |
| 683 | 115.93 | 98 |
| 684 | 41.209 | 36 |
| 685 | 1822.3 | 625 |
| 686 | 136.97 | 46 |
| 687 | 3096.1 | 605 |
| 688 | 140.78 | 50000 |
| 689 | 114.12 | 139 |
| 690 | 80.795 | 287 |
| 691 | 193.17 | 443 |
| 692 | | 198 |
| 693 | | 120 |
| 694 | | 96 |
| 695 | 21.64 | 26 |
| 696 | 16.885 | 12 |
| 697 | 51.001 | 50 |
| 698 | 111.18 | 152 |
| 699 | 24.684 | 136 |
| 700 | 22.122 | 43 |
| 701 | 332.27 | 3053 |
| 702 | 332.32 | 1311 |
| 703 | 24.212 | 11 |
| 704 | 66.777 | 11 |
| 705 | 60.582 | 20 |
| 706 | 42.831 | 14 |
| 707 | 39.298 | 31 |

[4051]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 708 | 38.593 | 34 |
| 709 | 49.36 | 21 |
| 710 | 54.611 | 22 |
| 711 | 102.77 | 69 |
| 712 | 32.999 | 12 |
| 713 | 69.421 | 25 |
| 714 | 66.315 | 26 |
| 715 | 7.886 | 35 |
| 716 | 15.094 | 343 |
| 717 | 16.161 | 484 |
| 718 | 70.434 | 704 |
| 719 | 32.67 | 110 |
| 720 | 94.892 | 558 |
| 721 | 18.996 | 14 |
| 722 | 16.05 | 47 |
| 723 | 35.134 | 41 |
| 724 | 21.158 | 120 |
| 725 | 14.262 | 88 |
| 726 | 81.94 | 76 |
| 727 | 15.841 | 27 |
| 728 | 14.976 | 25 |
| 729 | 48.994 | 652 |
| 730 | 40.706 | 100 |
| 731 | 15.975 | 26 |
| 732 | 2.694 | 14 |
| 733 | 129.31 | 120 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 734 | 45.993 | 36 |
| 735 | 104.09 | 95 |
| 736 | 18.388 | 22 |
| 737 | 8.231 | 80 |
| 738 | 8.059 | 72 |
| 739 | 3.815 | 10 |
| 740 | 53.577 | 288 |
| 741 | 3.104 | 12 |
| 742 | 42.007 | 32 |
| 743 | 82.234 | 50 |
| 744 | 9.532 | 44 |
| 745 | 19.203 | 113 |
| 746 | 103.63 | 143 |
| 747 | 5.356 | 10 |
| 748 | 10.056 | 24 |
| 749 | 16.809 | 77 |
| 750 | 72.114 | 222 |
| 751 | 181.6 | 355 |
| 752 | 82.454 | 471 |
| 753 | | 35 |
| 754 | | 434 |
| 755 | 39.227 | 139 |
| 756 | | 6586 |
| 757 | 17.559 | 15 |
| 758 | 36.654 | 29 |
| 759 | 18.894 | 16 |

[4052]

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 760 | 44.242 | 63 |
| 761 | 13.202 | 10 |
| 762 | 13.558 | 18 |
| 763 | 11.335 | 10 |
| 764 | 31.93 | 23 |
| 765 | 13.146 | 11 |
| 766 | 19.366 | 21 |
| 767 | 75.724 | 57 |
| 768 | 47.439 | 33 |
| 769 | 28.129 | 25 |
| 770 | 700.16 | 856 |
| 771 | 45.017 | 130 |
| 772 | 19.477 | 50000 |
| 773 | 10000 | 2100 |
| 774 | 2726.7 | 463 |
| 775 | 68.021 | 84 |
| 776 | 10000 | 1443 |
| 777 | 45.788 | 179 |
| 778 | 258.91 | 212 |
| 779 | 112.82 | 68 |
| 780 | 14.393 | 50 |
| 781 | 23.265 | 34 |
| 782 | 23.072 | 38 |
| 783 | 823.38 | 2987 |
| 784 | 28.933 | 182 |
| 785 | 16.139 | 66 |

| Ex. | $AC_{50}$ PDL1 二聚体 α 1nM | $EC_{50}$ NFAT 荧光素酶 |
|---|---|---|
| 786 | 12.246 | 86 |
| 787 | 35.352 | 58 |
| 788 | 11.785 | 39 |
| 789 | 17.884 | 58 |
| 790 | 75.688 | 84 |
| 791 | 205.9 | 175 |
| 792 | 22.685 | 40 |
| 793 | 186.83 | 1813 |
| 794 | 94.243 | 794 |
| 795 | 9.646 | 41 |
| 796 | 227.82 | 151 |
| 797 | 41.412 | 30 |
| 798 | 22.717 | 20 |
| 799 | 150.12 | 167 |
| 800 | 536.96 | 246 |
| 801 | 10000 | 50000 |
| 802 | 55.521 | 177 |
| 803 | 11.741 | 49 |