



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108884058 B

(45) 授权公告日 2022.04.29

(21) 申请号 201680079604.7

(22) 申请日 2016.11.21

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108884058 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2015/095166 2015.11.20 CN

PCT/CN2016/105042 2016.11.08 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.07.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2016/106598 2016.11.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/084630 EN 2017.05.26

(73) 专利权人 阿奇克斯制药公司

地址 美国加利福尼亚州

专利权人 健泰科生物技术公司

(72) 发明人 陈永胜 彼得·安德鲁·史密斯

塔克·柯伦·罗伯茨

罗伯特·I·希古奇

普拉苏纳·帕拉塞利

迈克尔·F·T·凯勒

雅各布·布拉德利·施瓦兹

詹姆斯·约翰·克劳福德

强·Q·李 艾米丽·J·哈南

胡慧勇 郁志勇

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 陆楠宁 郑霞

(51) Int.Cl.

C07D 245/04 (2006.01)

A61K 31/395 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(56) 对比文件

TW 201300424 A1, 2013.01.01

CN 104284664 A, 2015.01.14

CN 104903302 A, 2015.09.09

王江等.氰基在药物分子设计中的应用.《有机化学》.2012,第32卷1643-1652.

Jian Liu et al..Efforts toward broadening the spectrum of arylomycin antibiotic activity.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2013,第23卷5654-5659.

审查员 张鑫松

权利要求书76页 说明书326页 附图1页

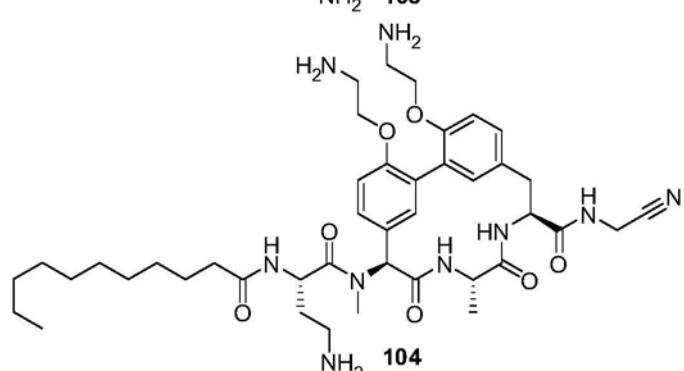
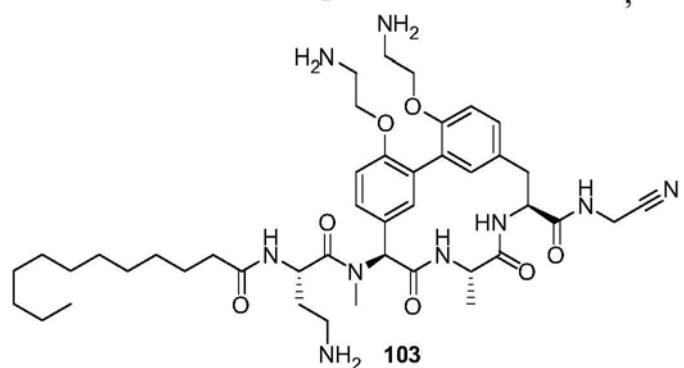
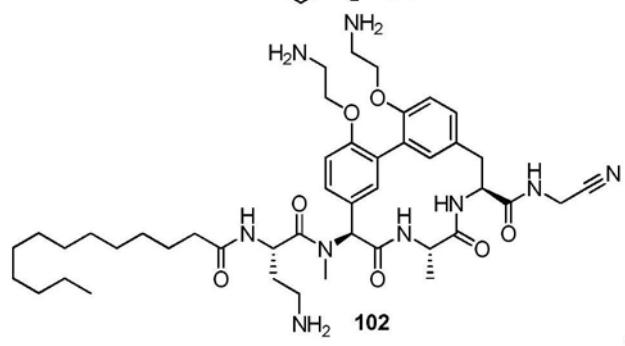
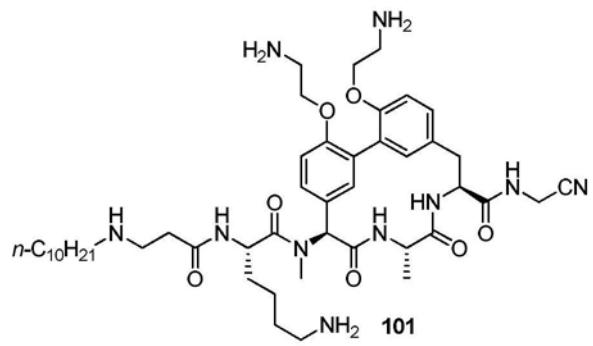
(54) 发明名称

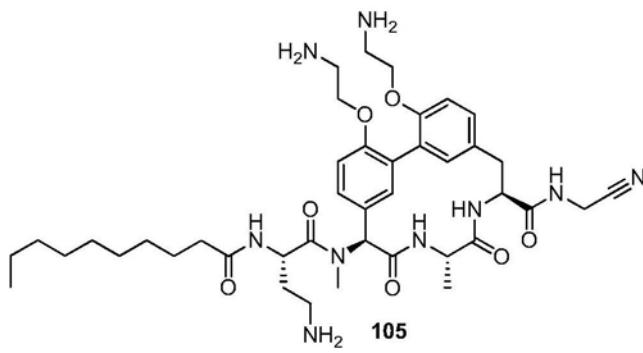
大环广谱抗生素

(57) 摘要

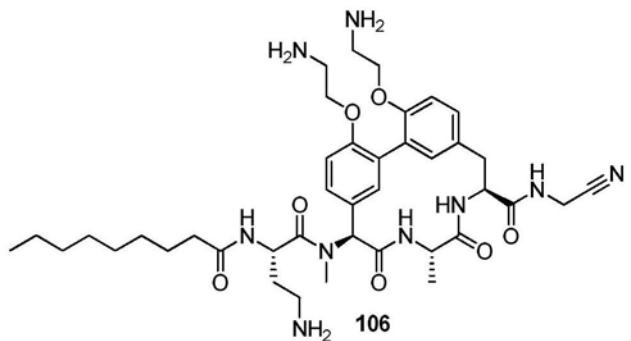
本文提供了抗细菌化合物，其中在一些实施方案中该化合物具有广谱生物活性。在多个实施方案中，该化合物通过抑制细菌中的必需蛋白质——细菌1型信号肽酶(SpsB)而起作用。还提供了使用本文所述化合物的药物组合物和治疗方法。

1. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

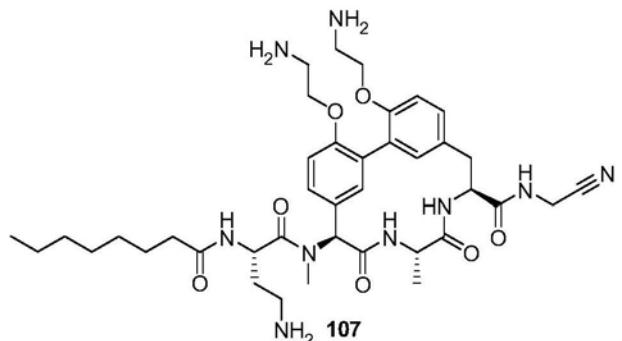




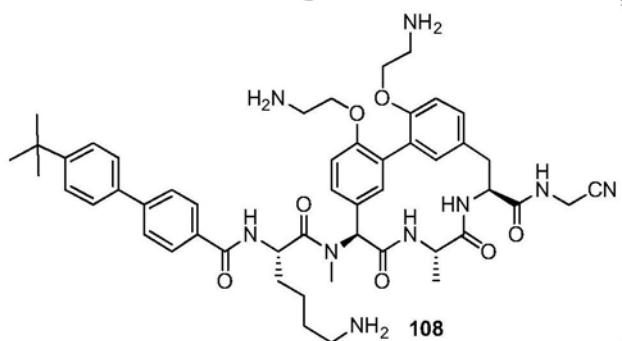
,



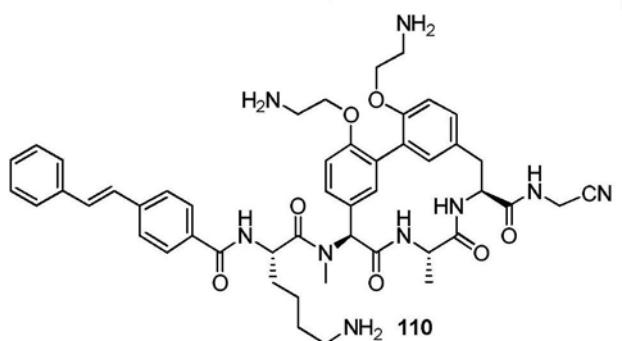
,



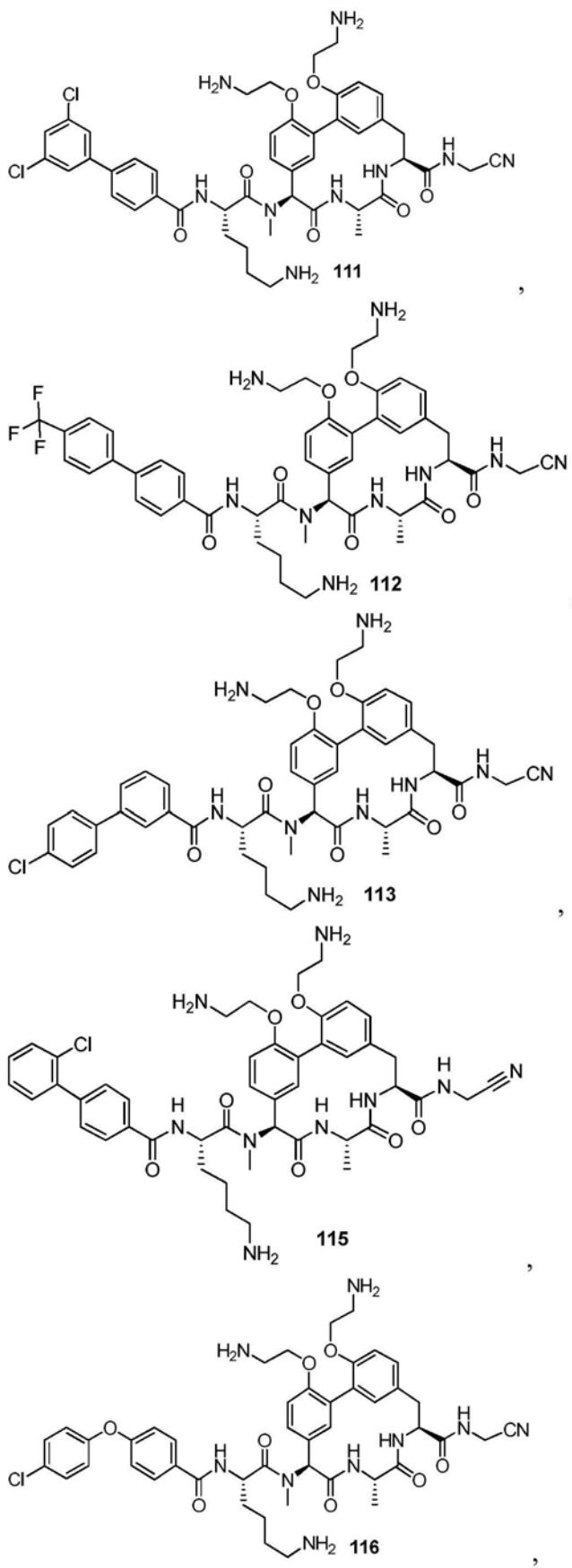
,

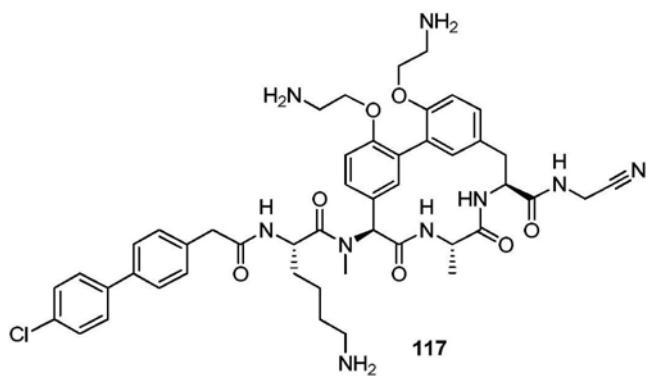


,

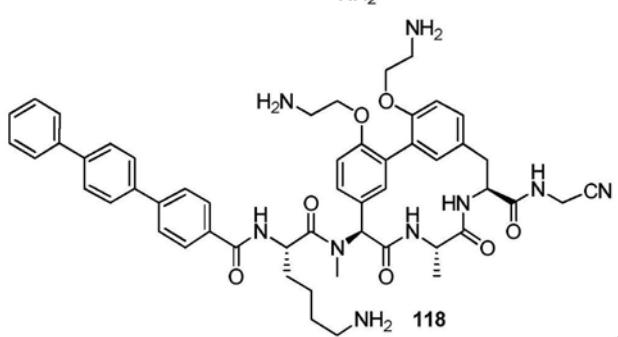


,

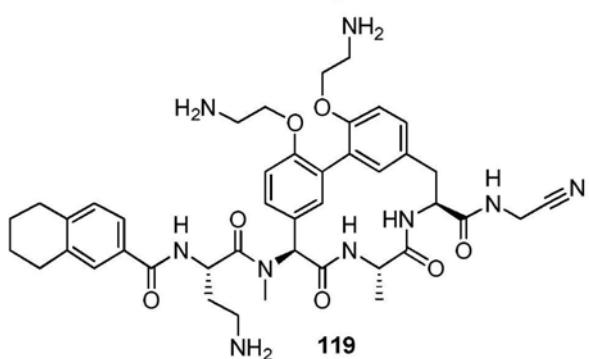




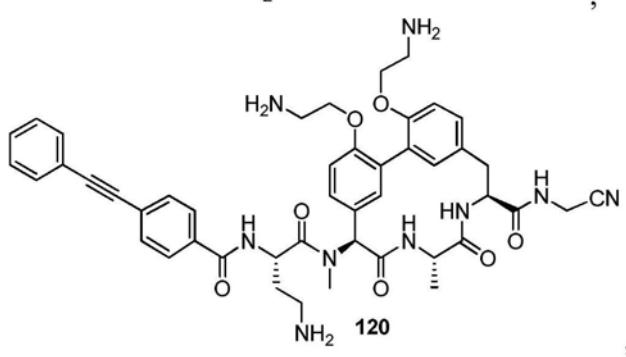
117 ,



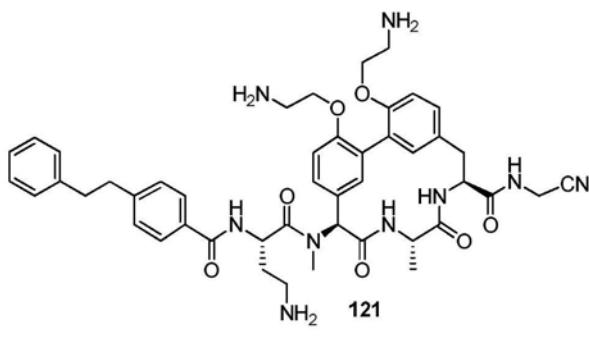
118 ,



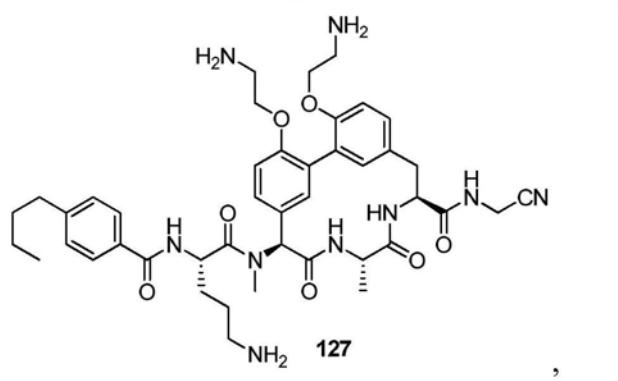
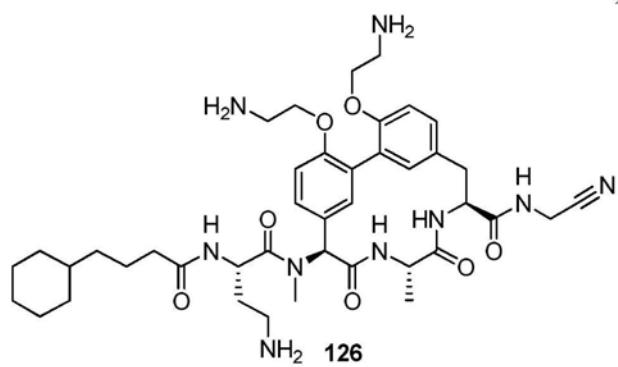
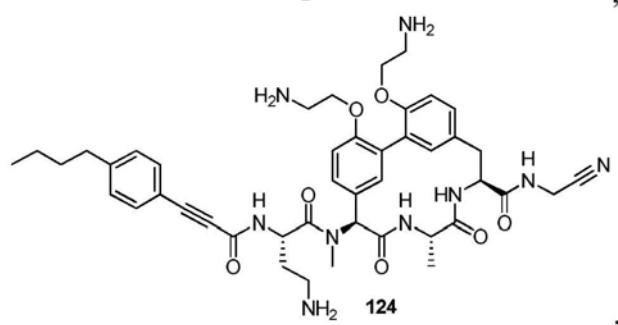
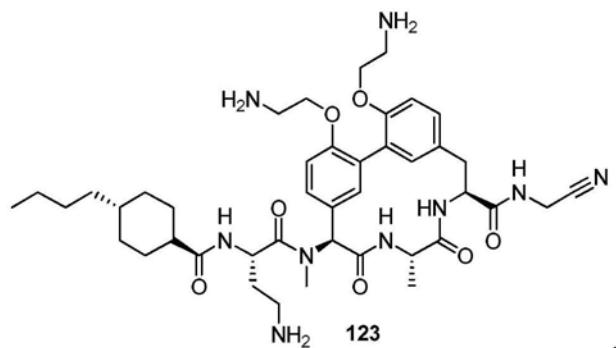
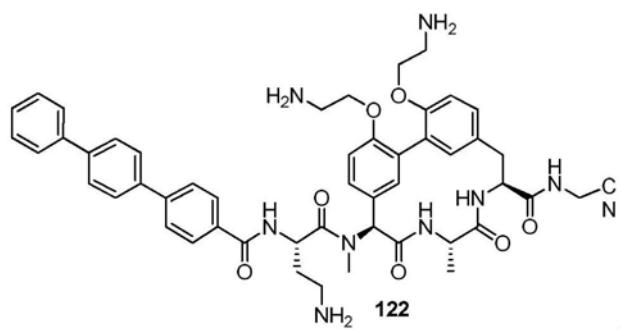
119 ,

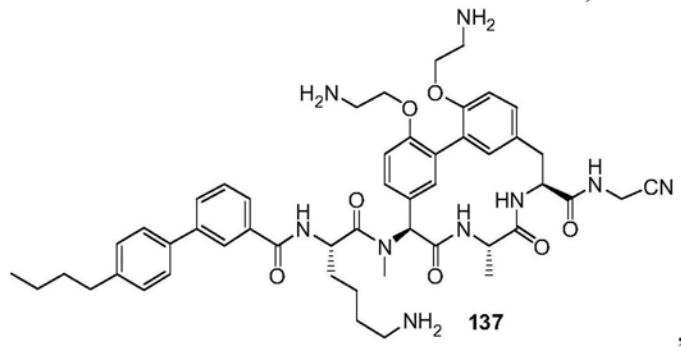
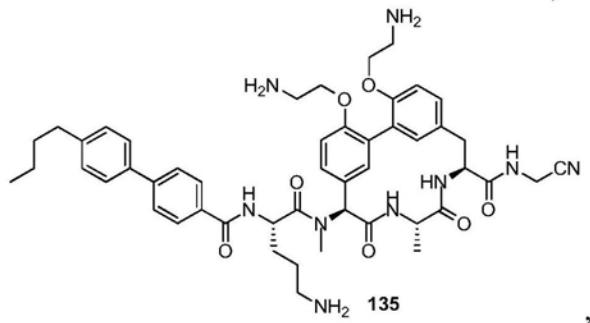
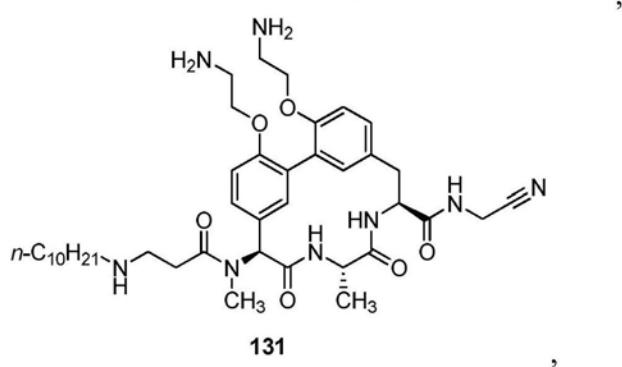
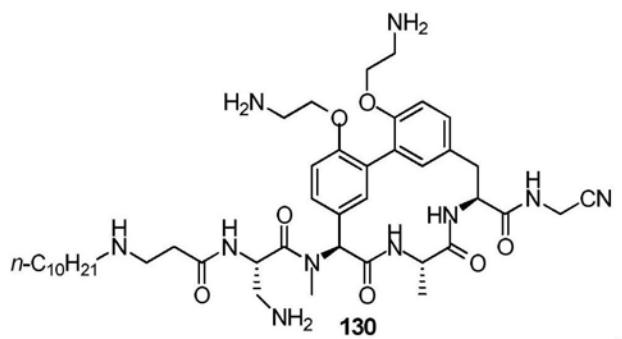
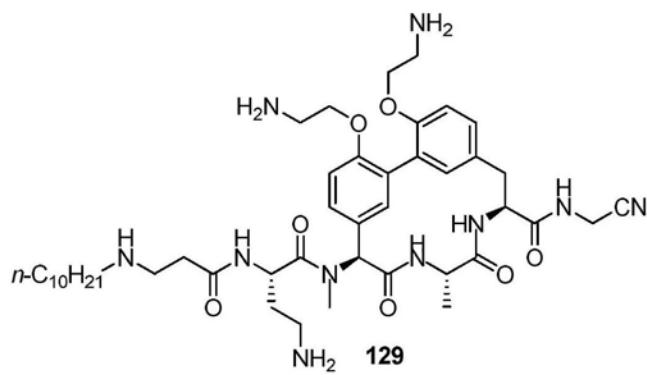


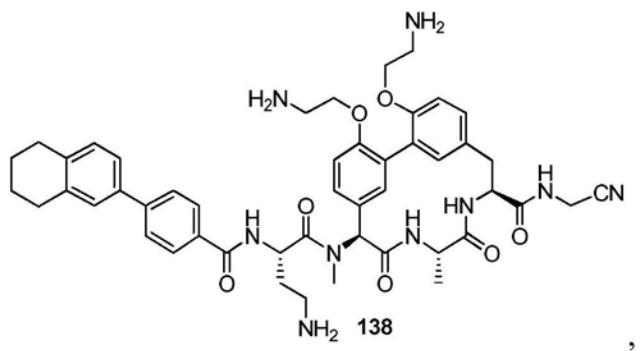
120 ,



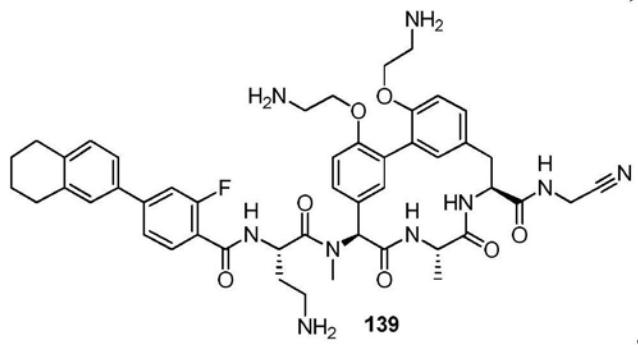
121 ,



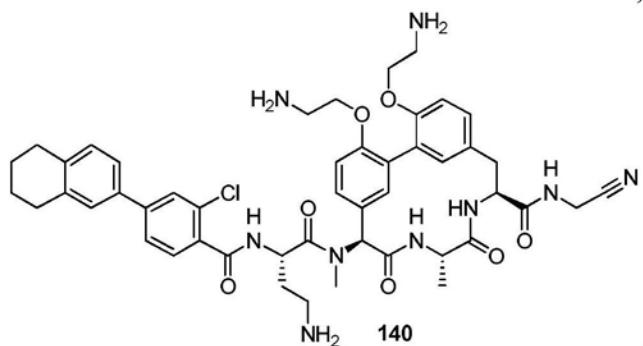




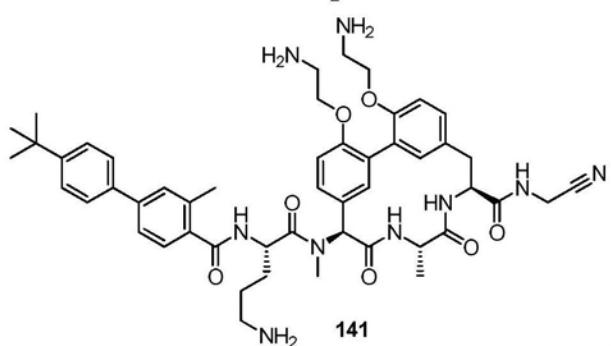
，



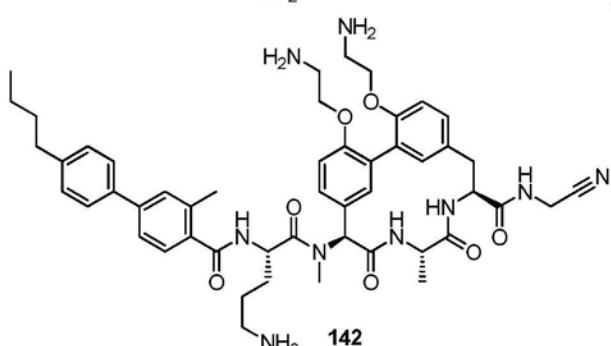
，



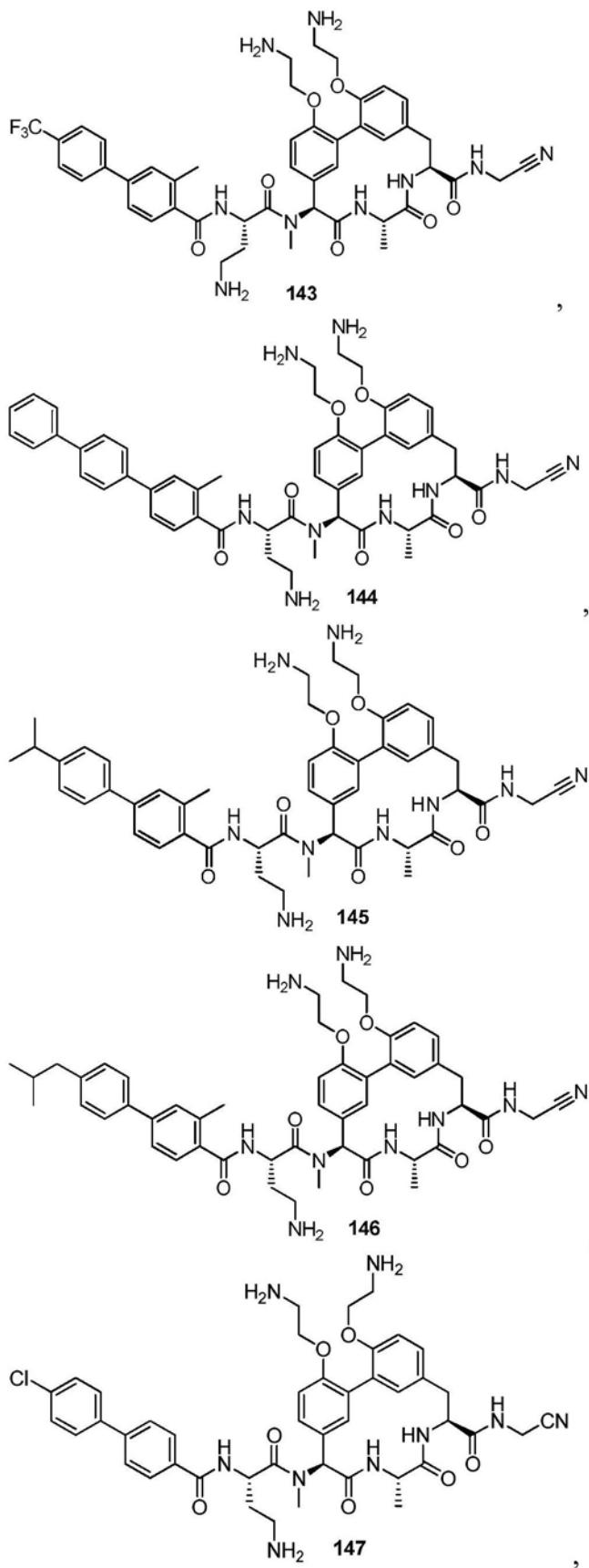
，

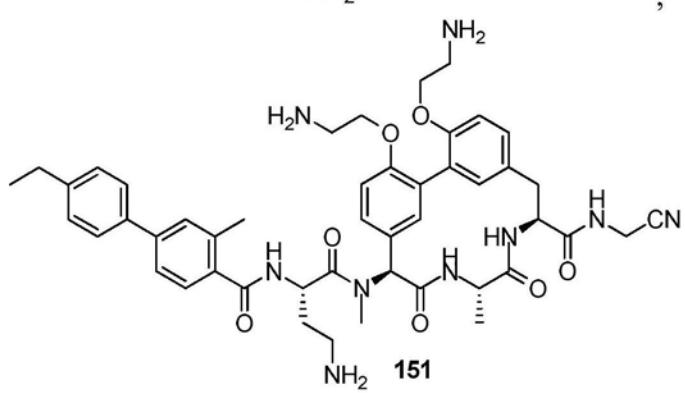
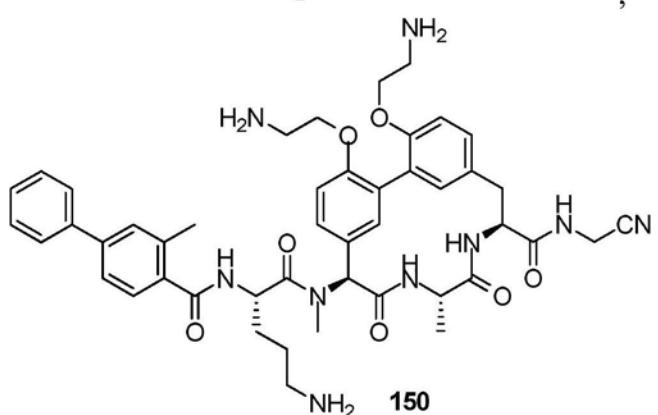
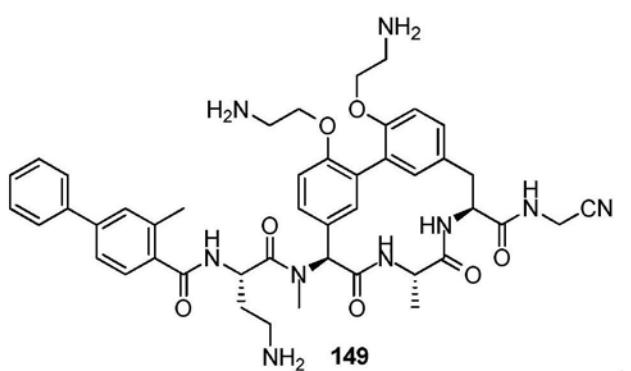
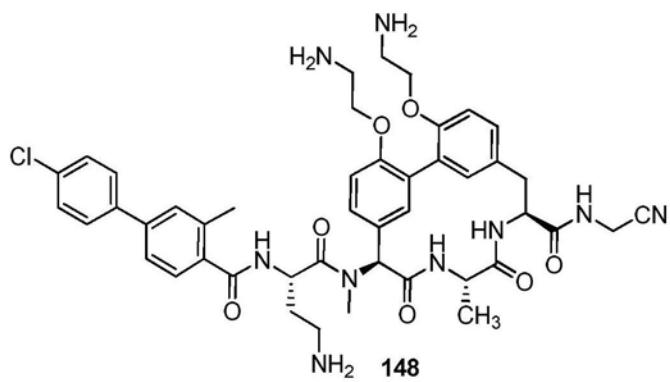


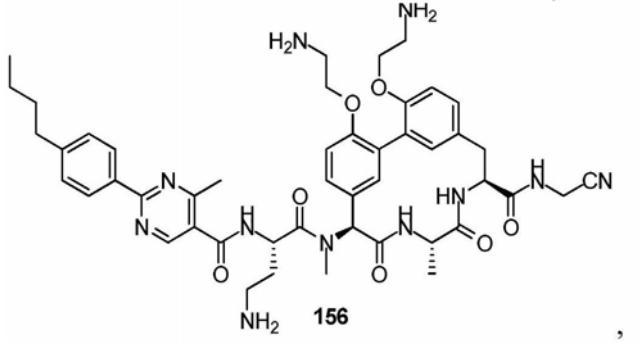
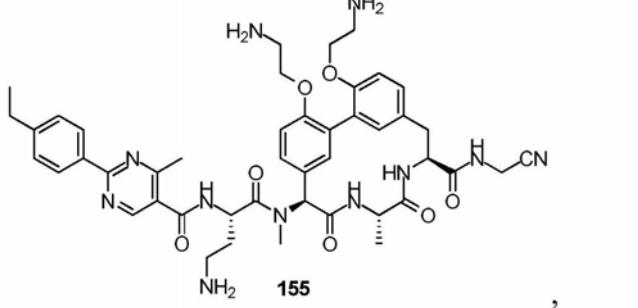
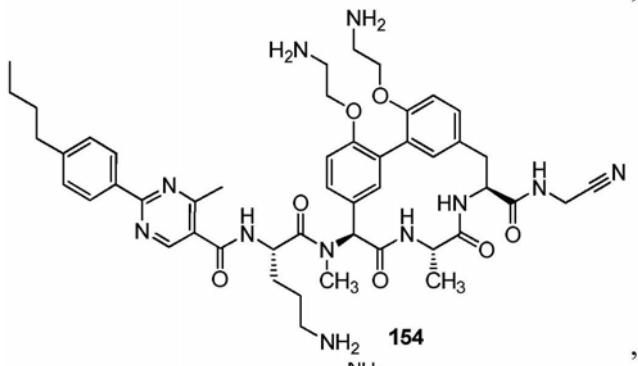
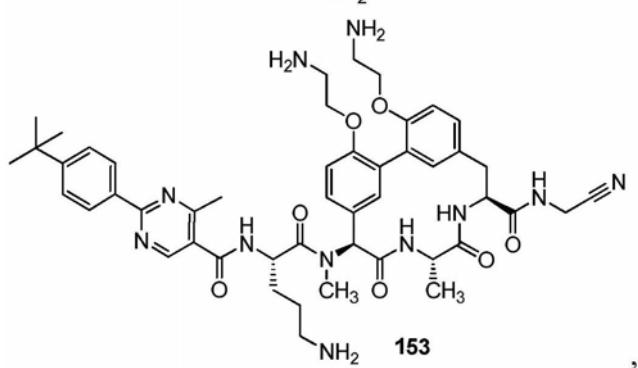
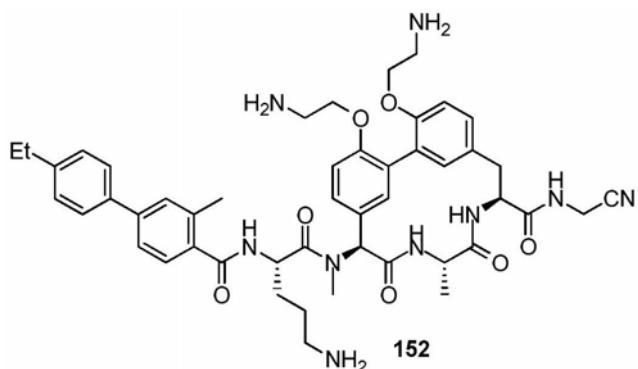
，

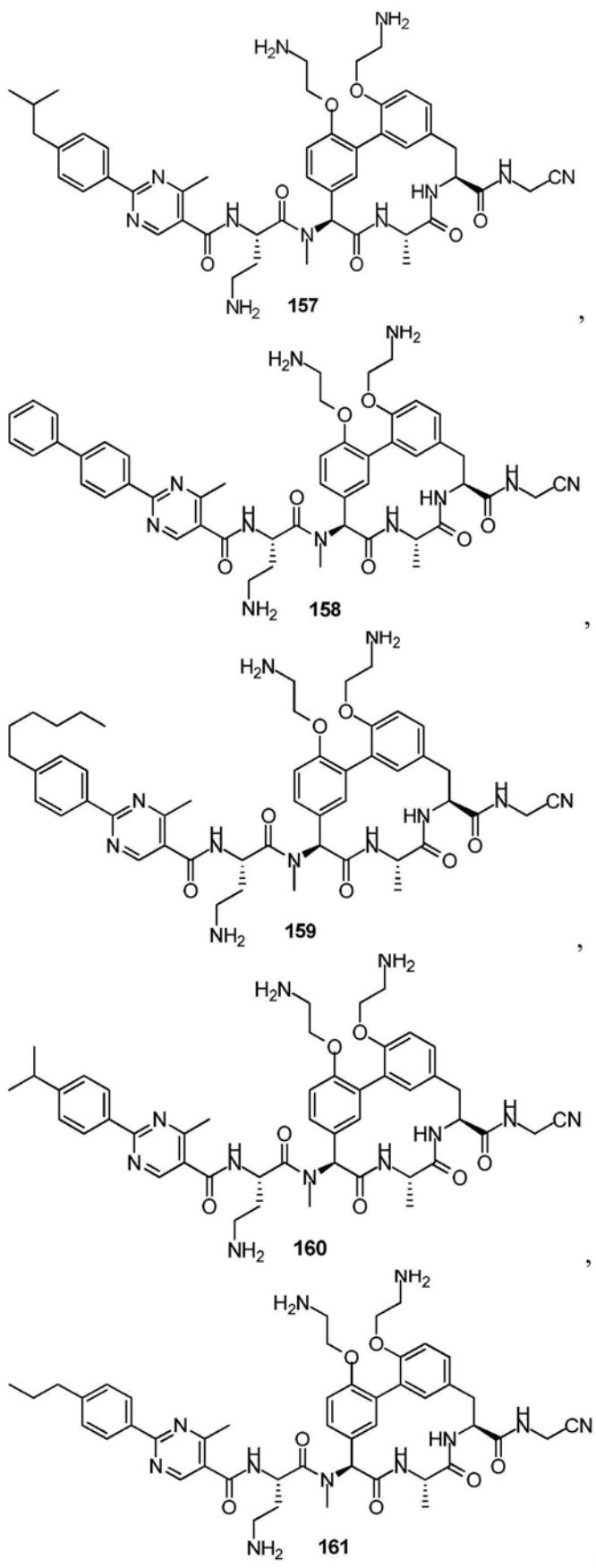


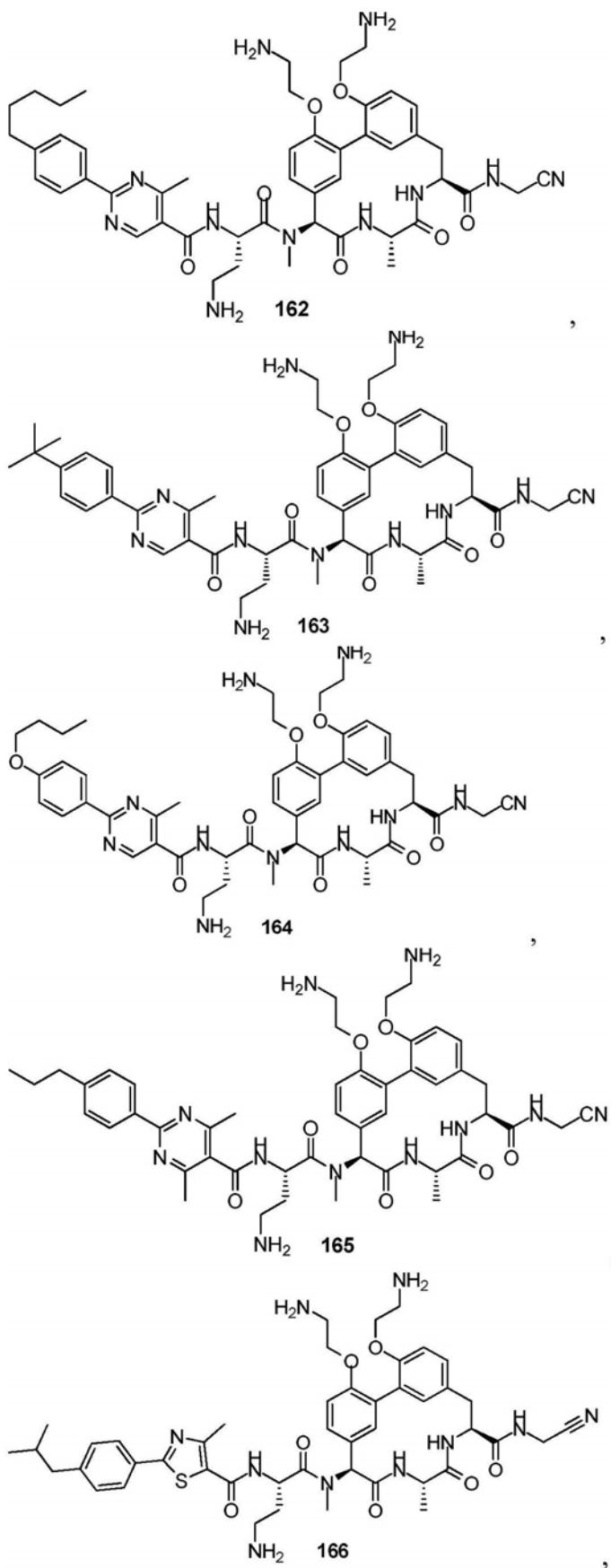
，

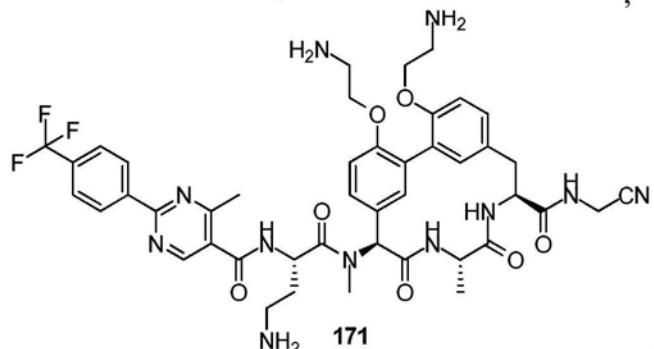
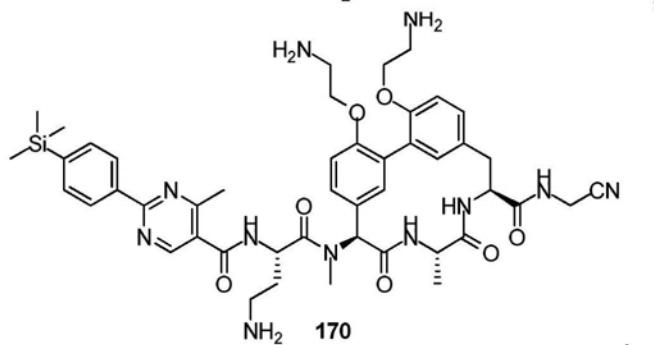
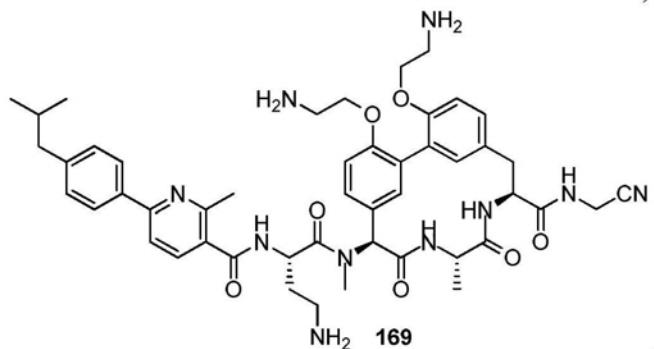
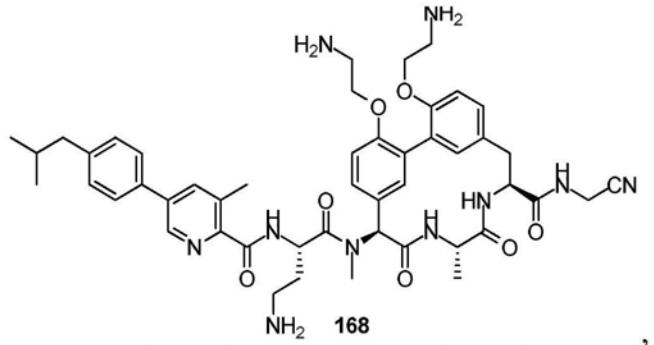
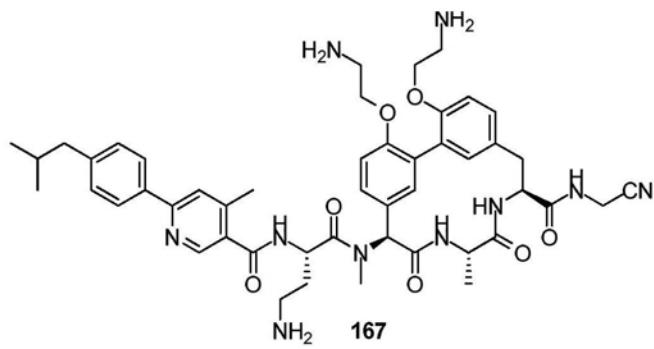


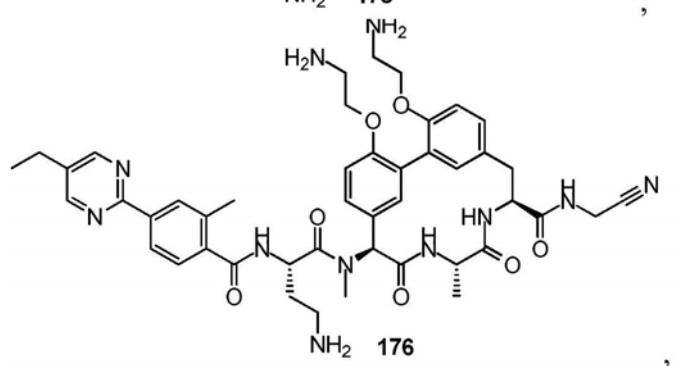
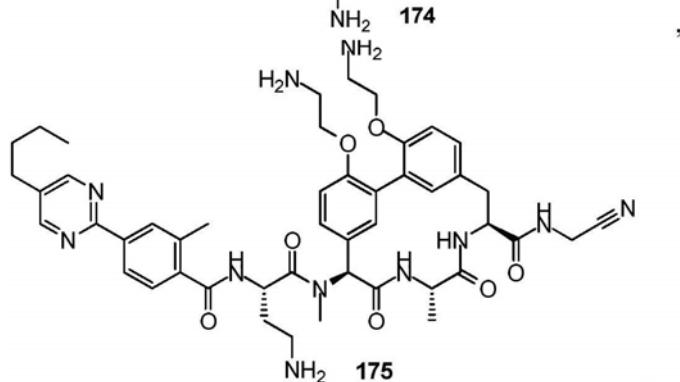
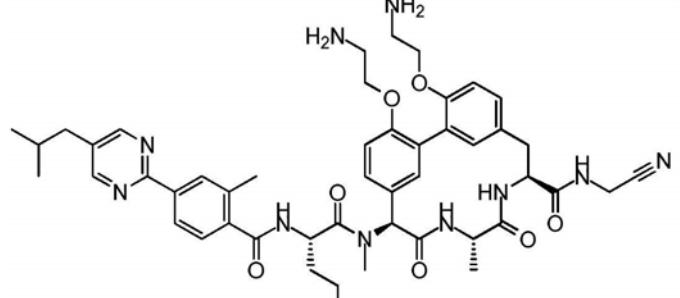
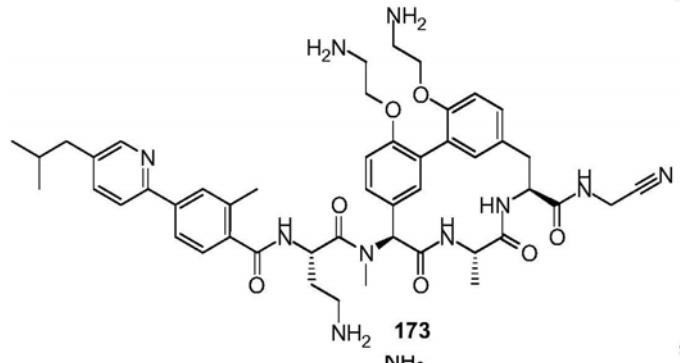
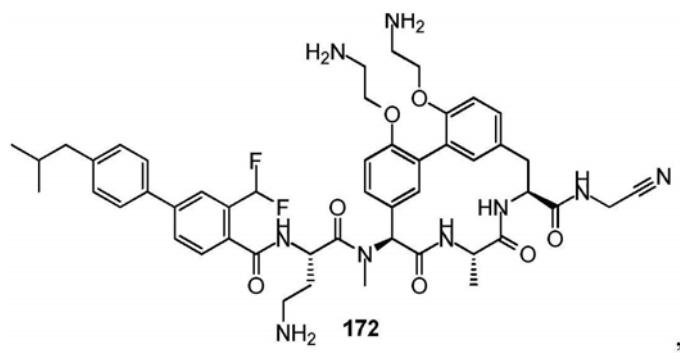


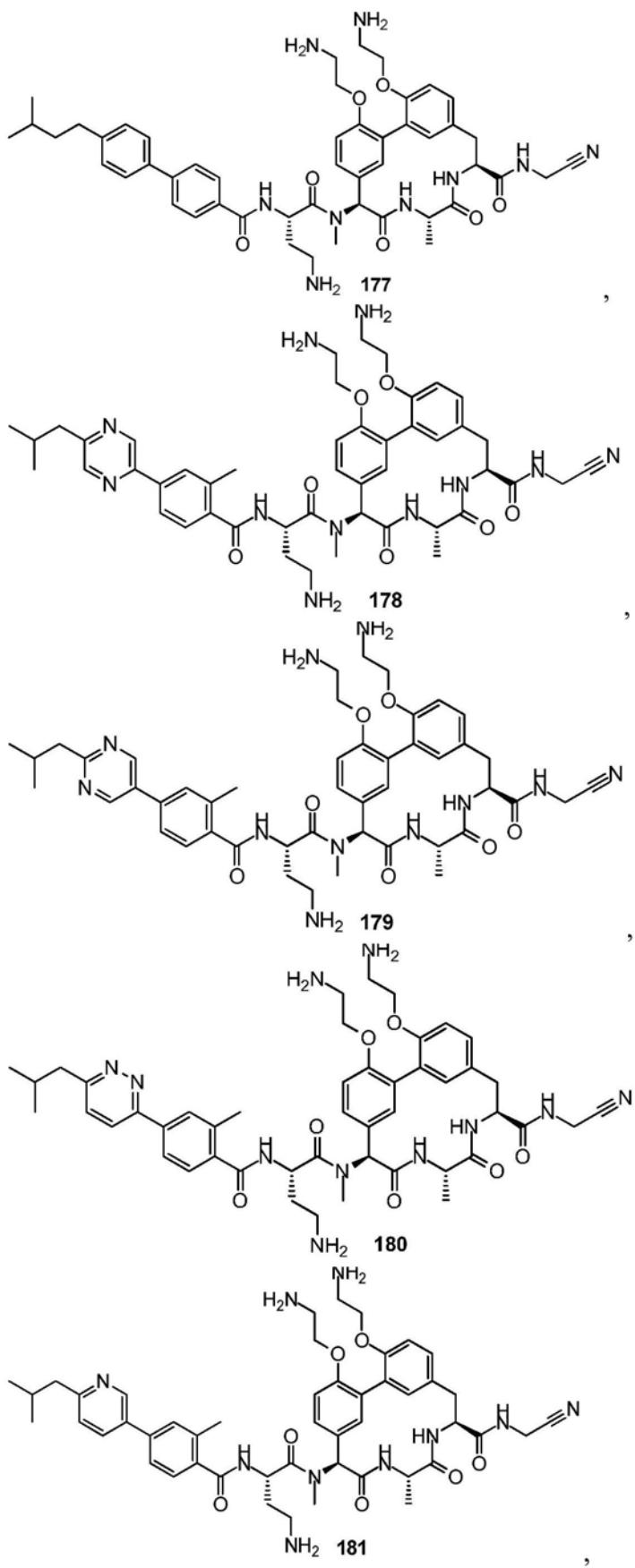


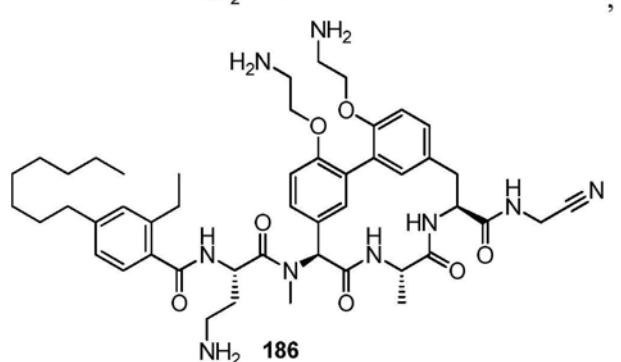
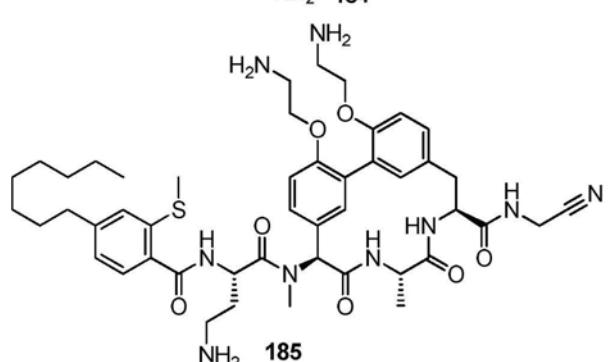
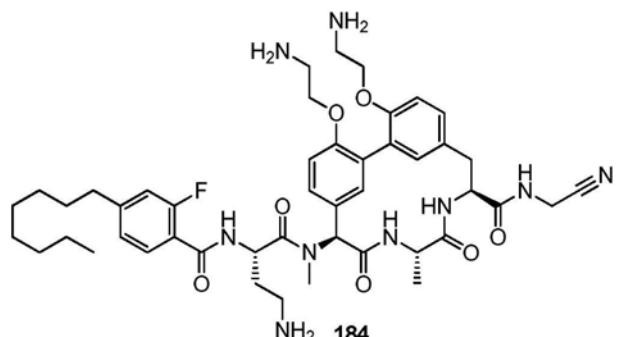
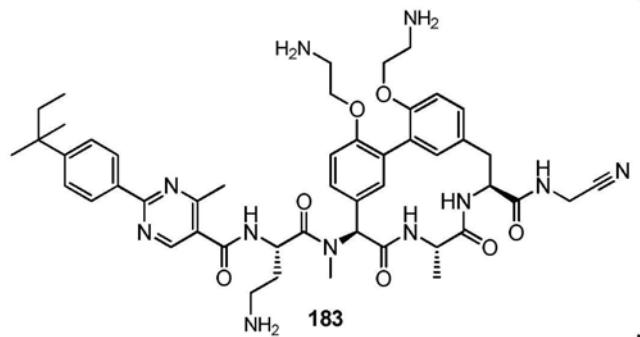
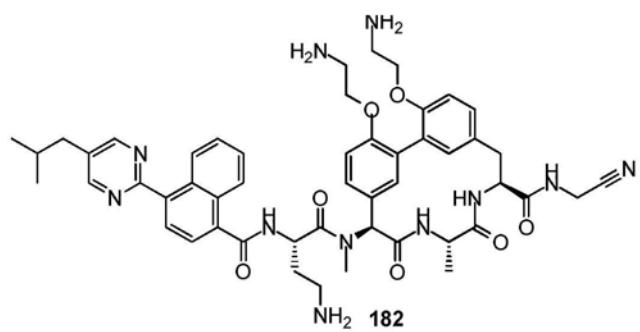


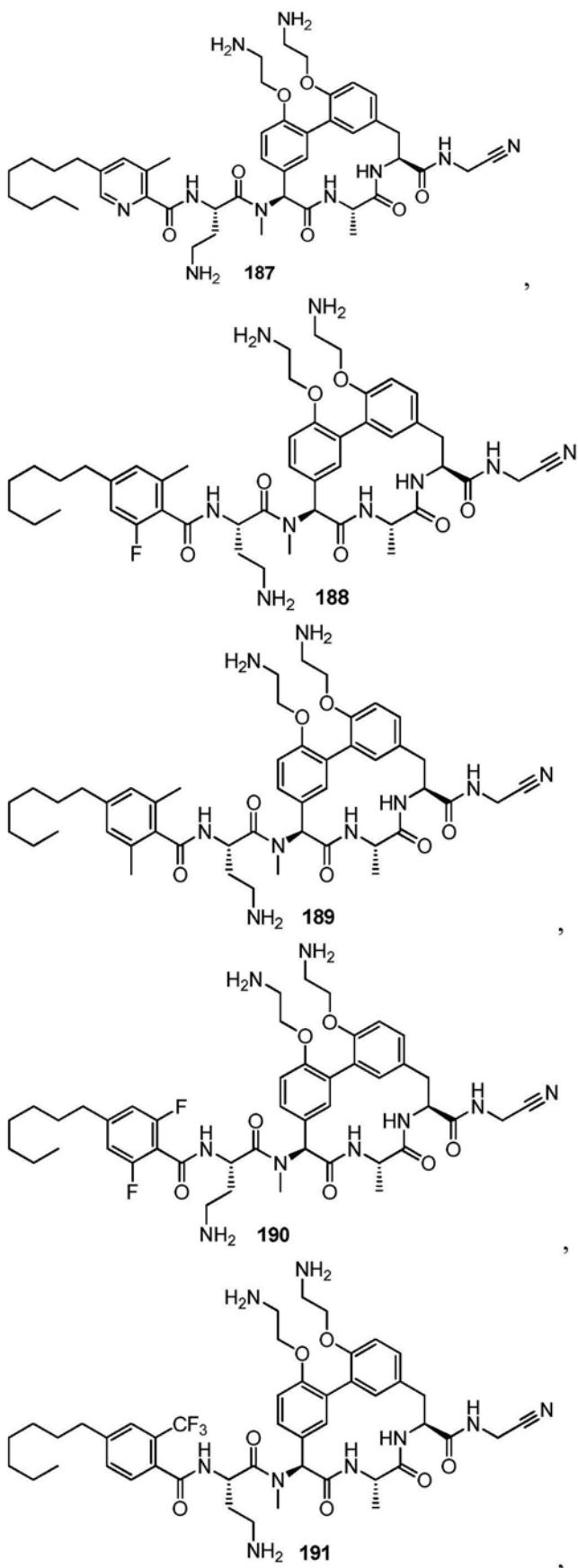


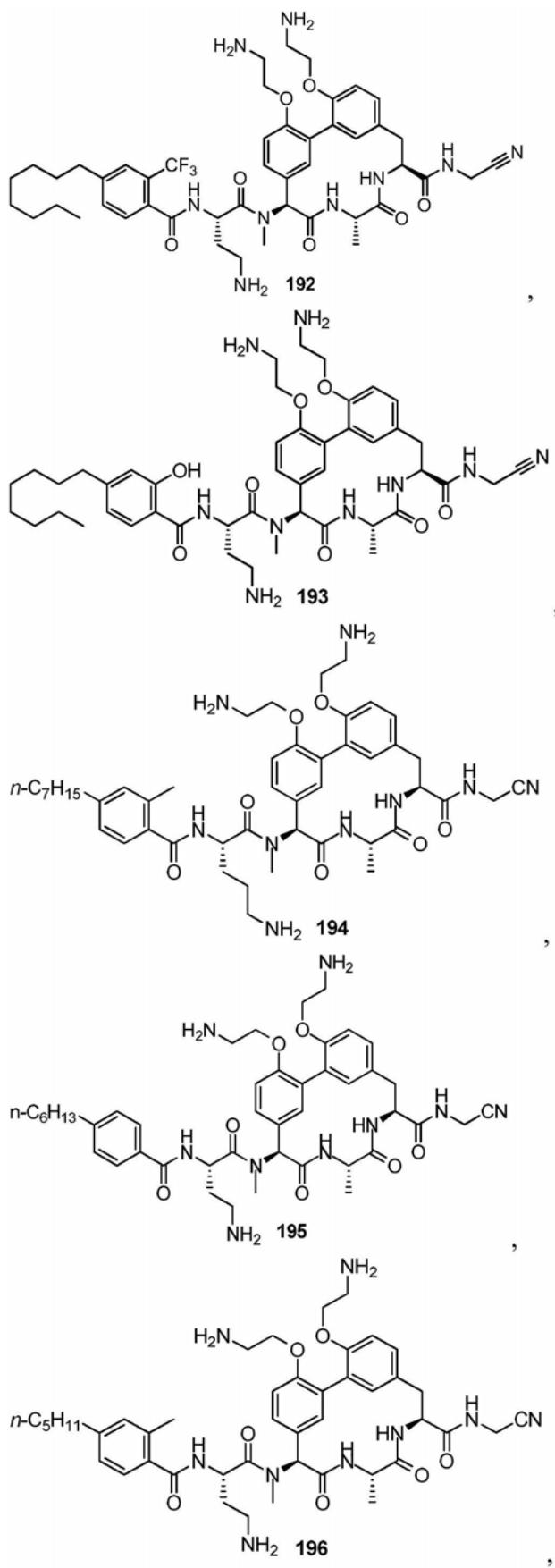


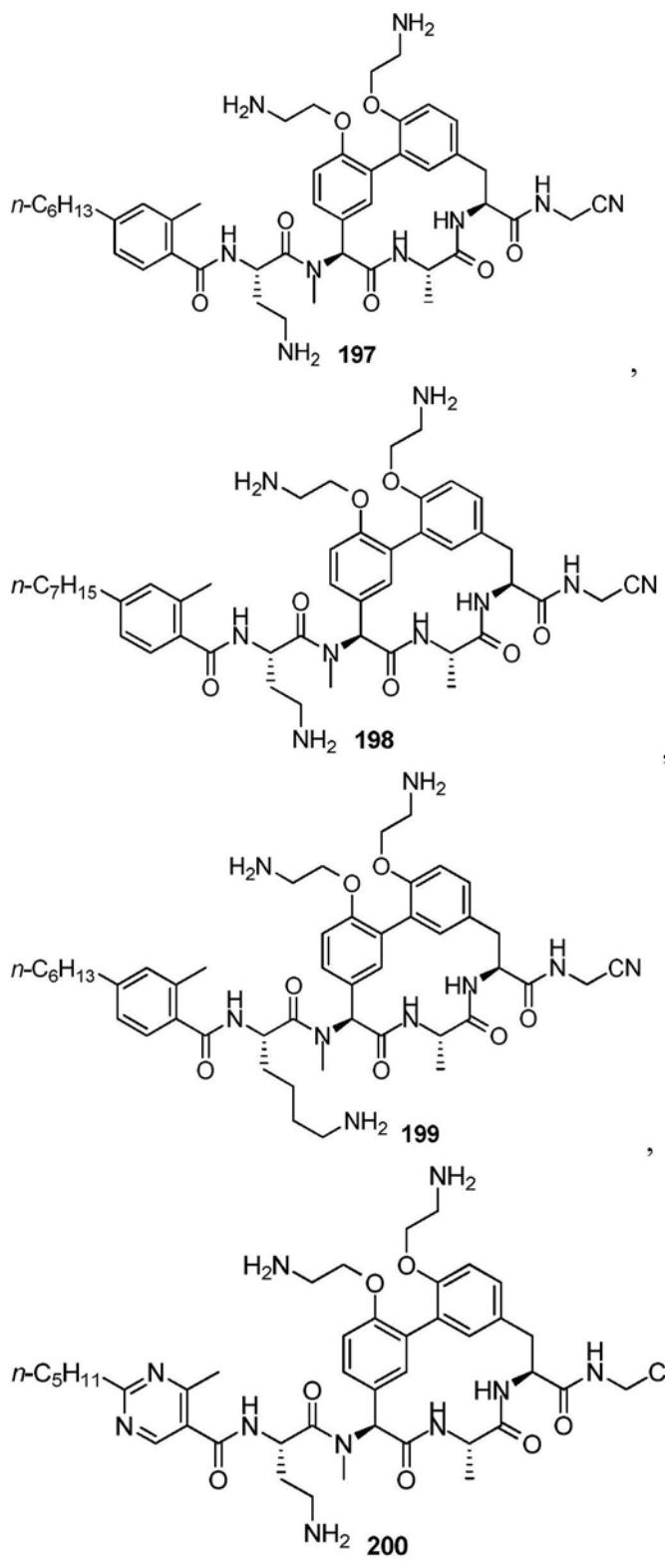


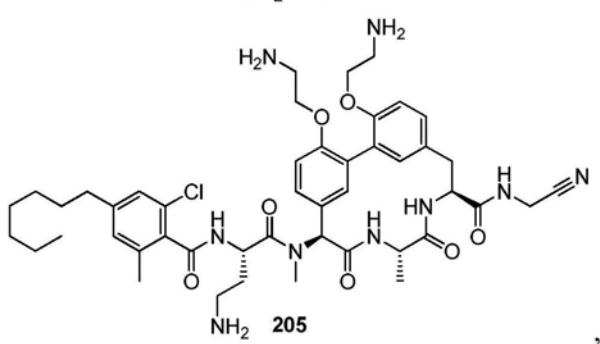
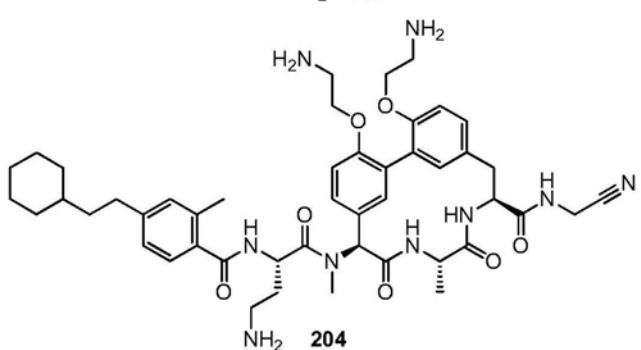
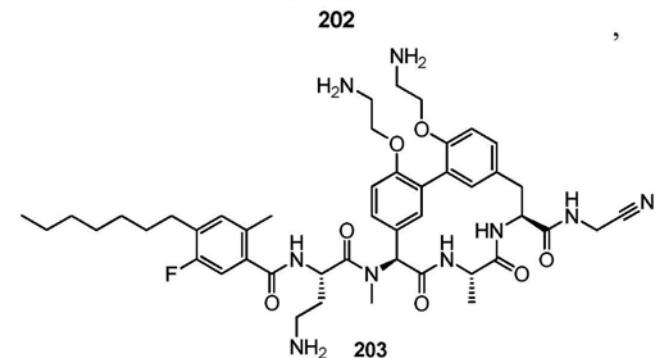
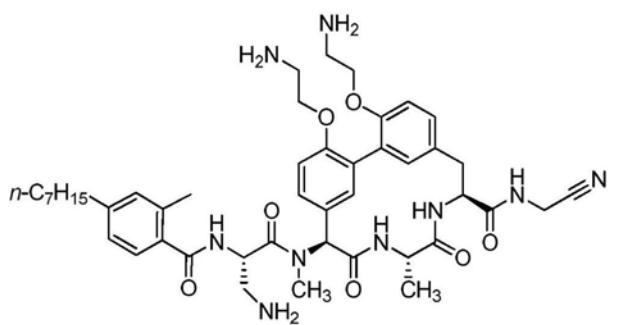
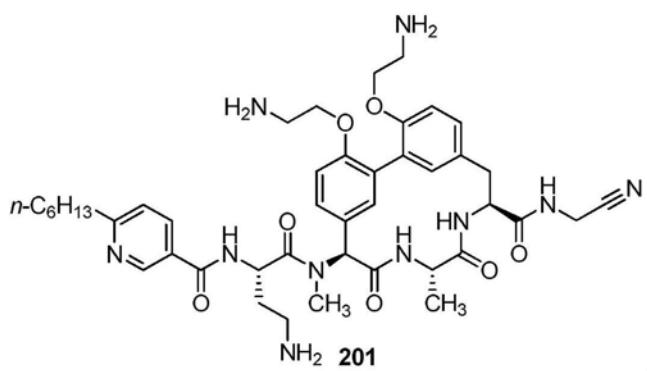


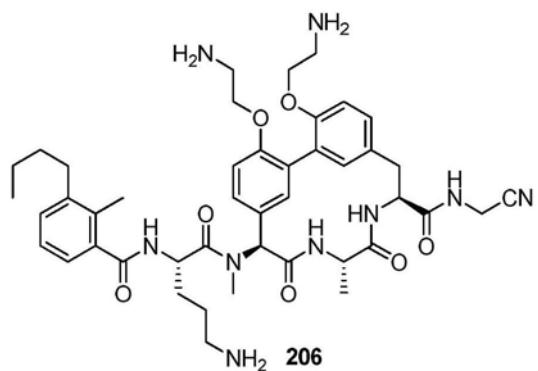




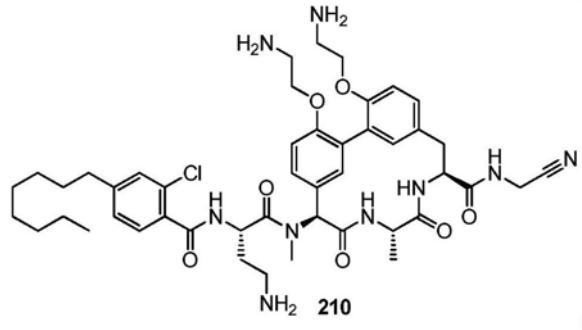
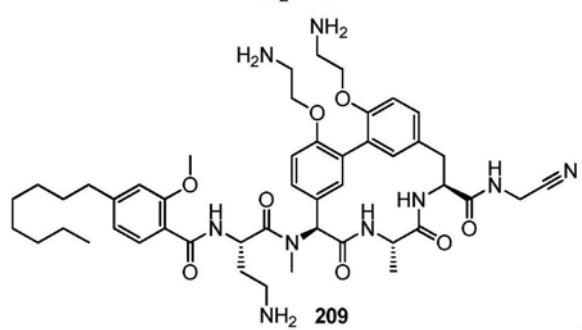
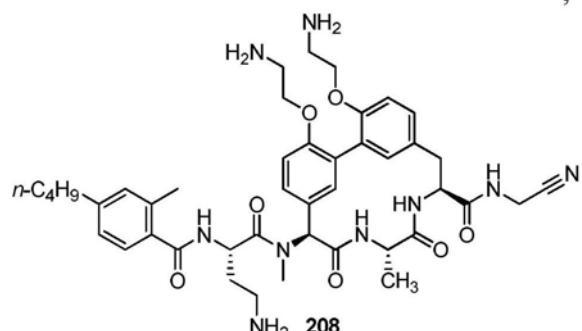
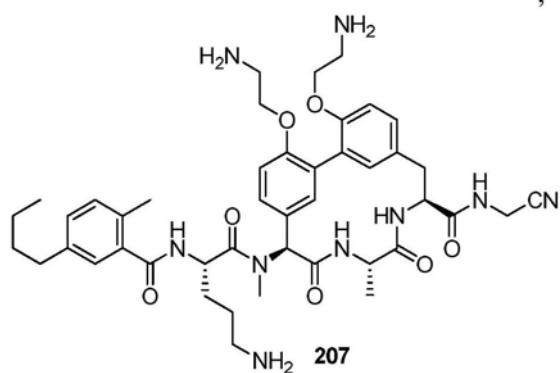


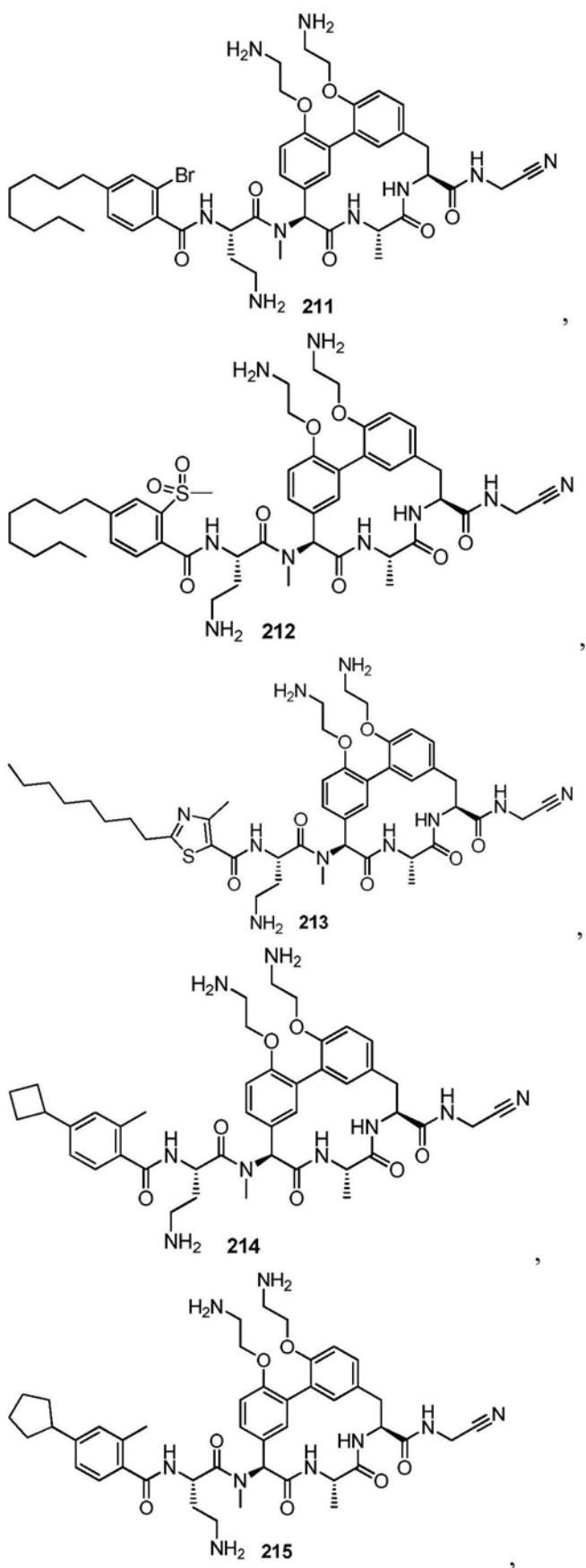


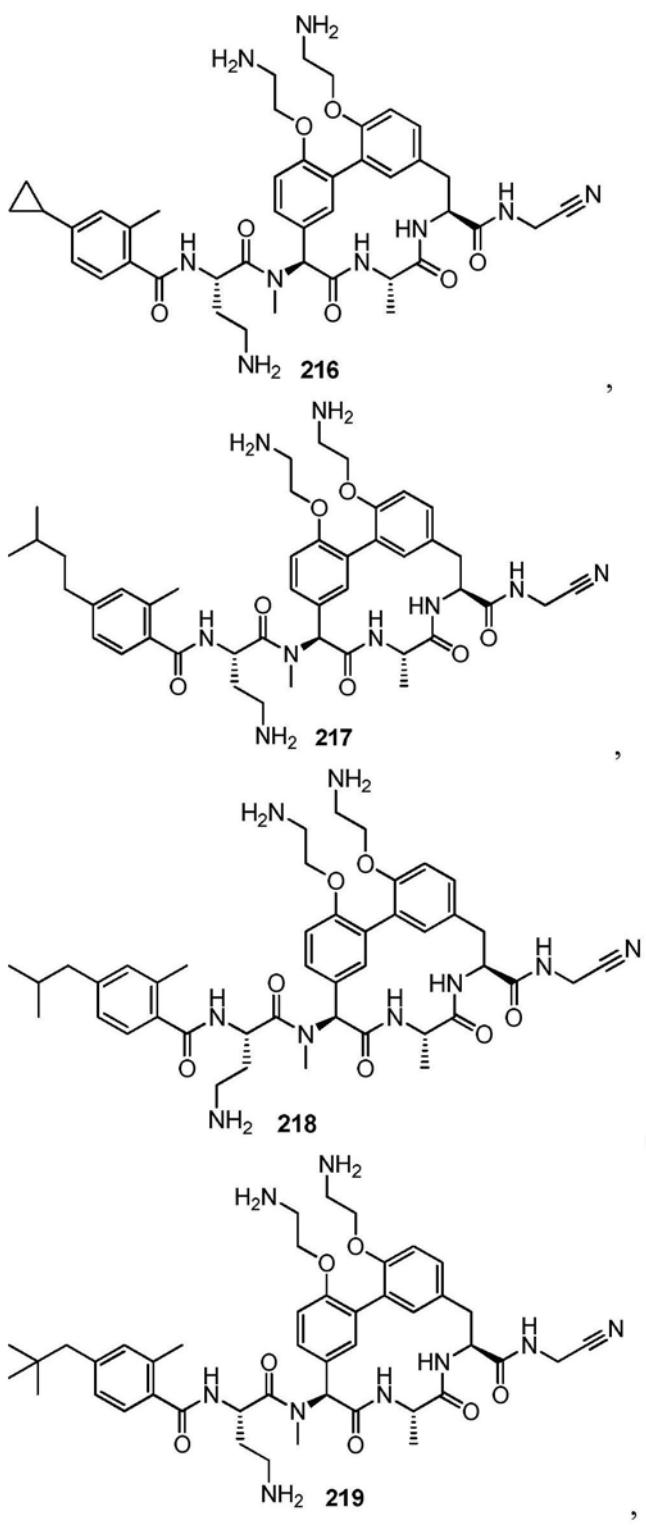


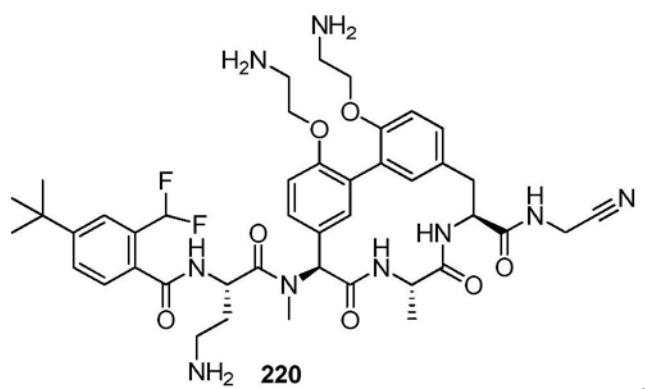


,



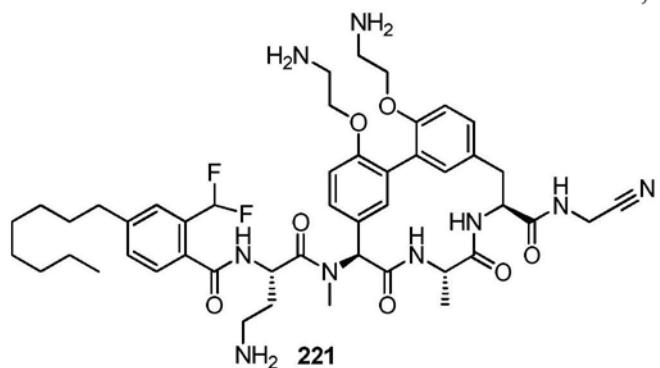






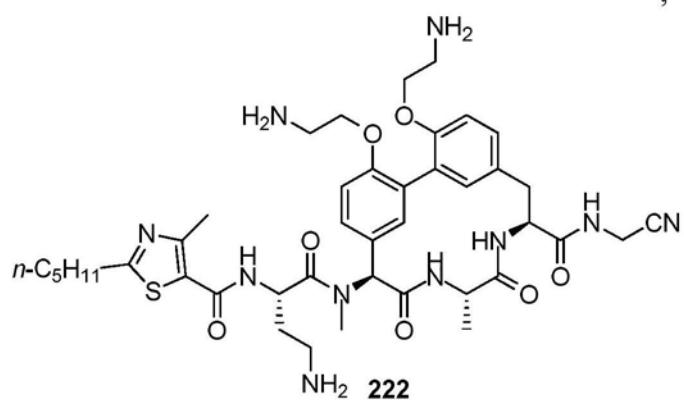
220

,



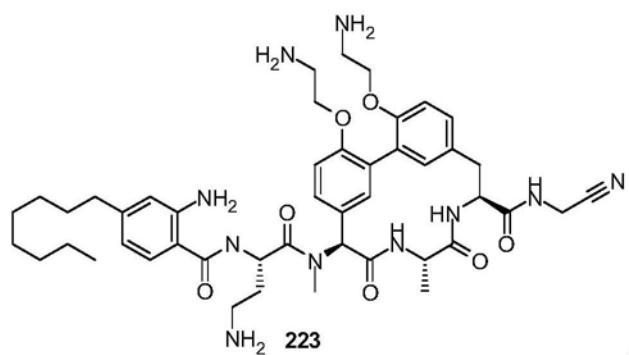
221

,



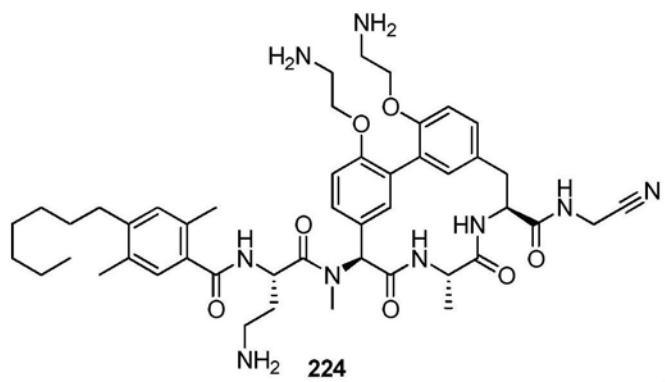
222

,

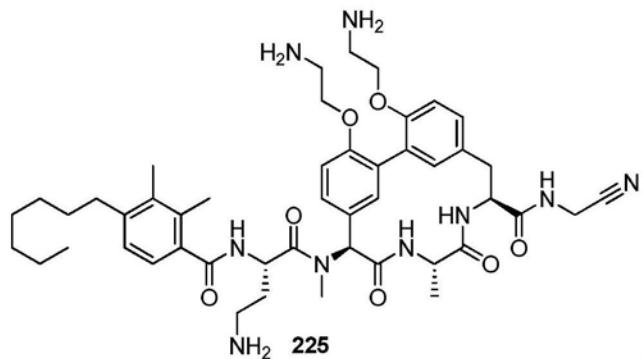


223

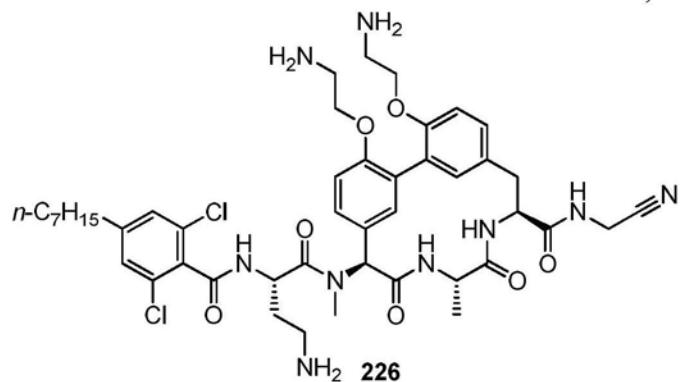
,



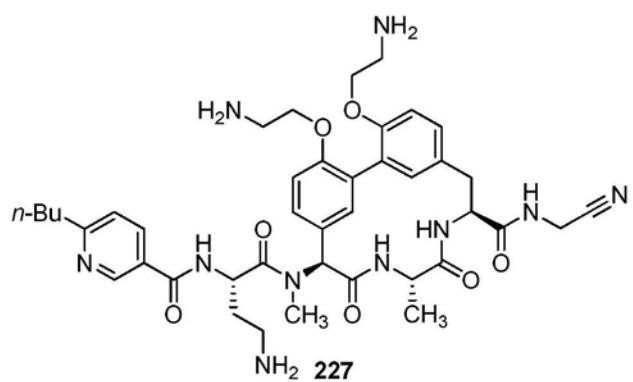
2



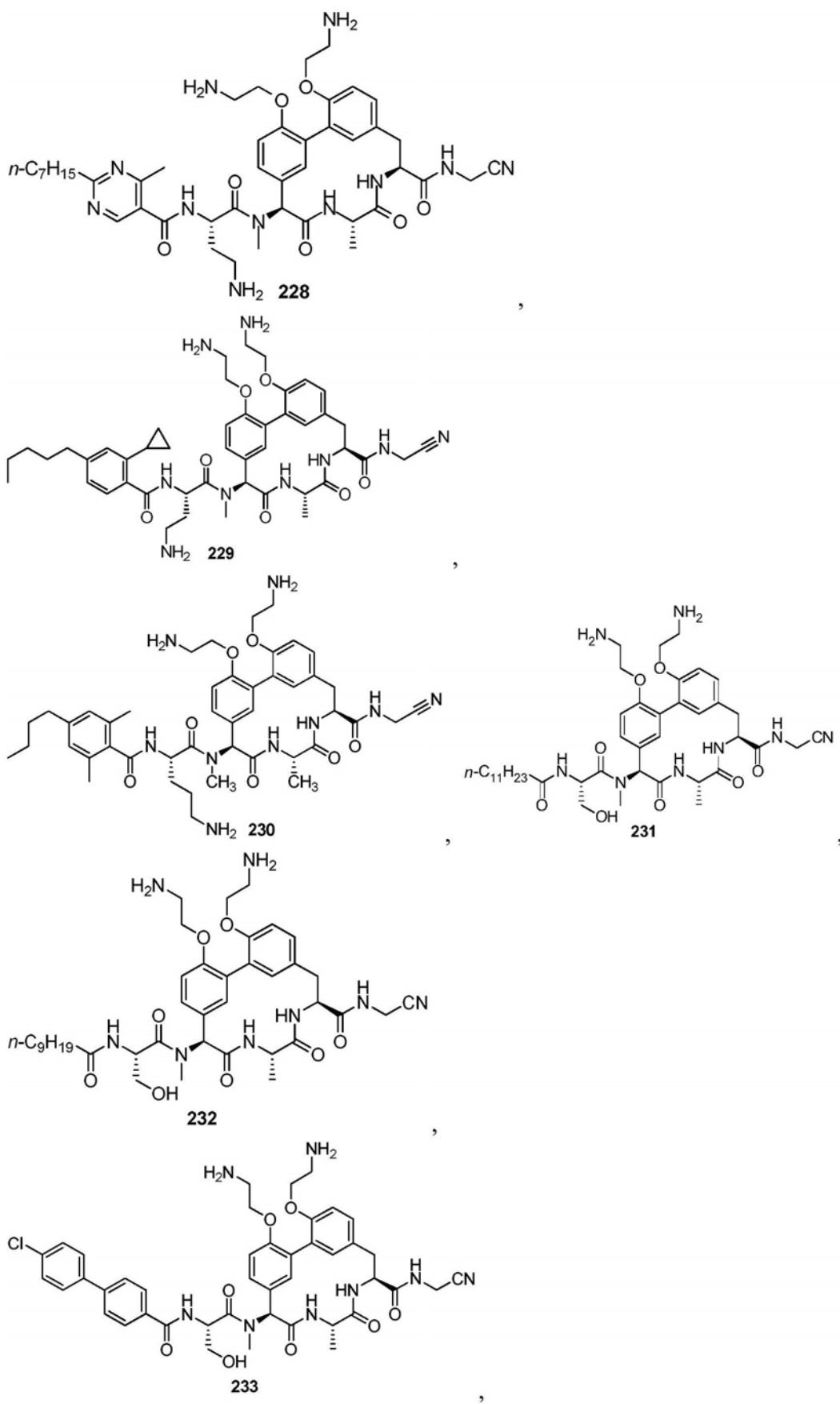
3

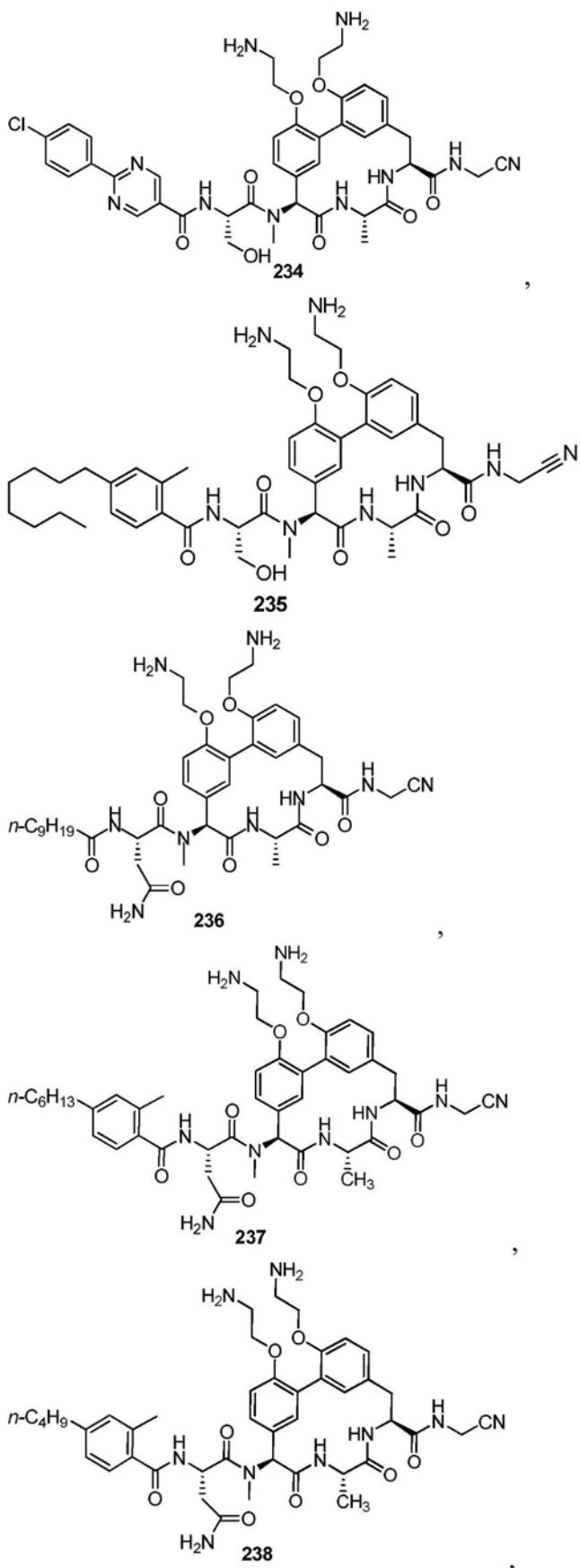


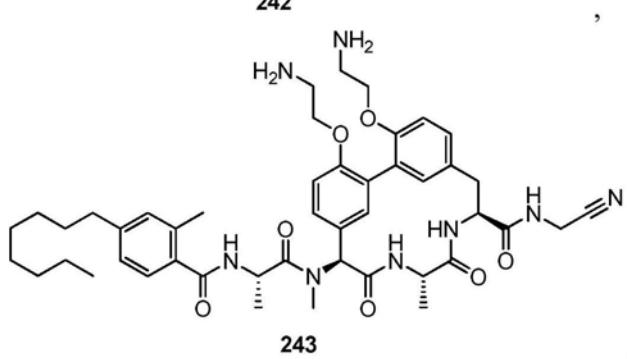
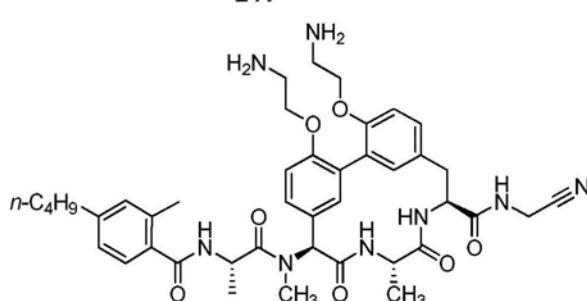
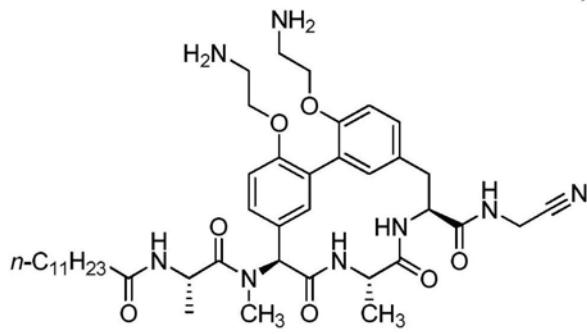
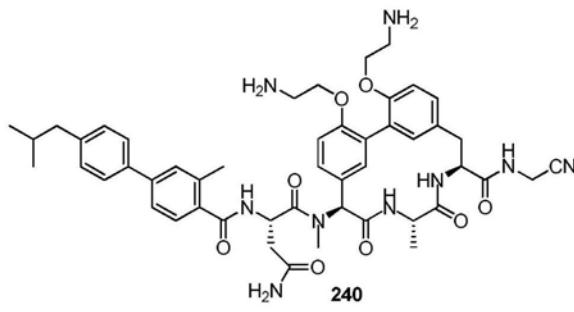
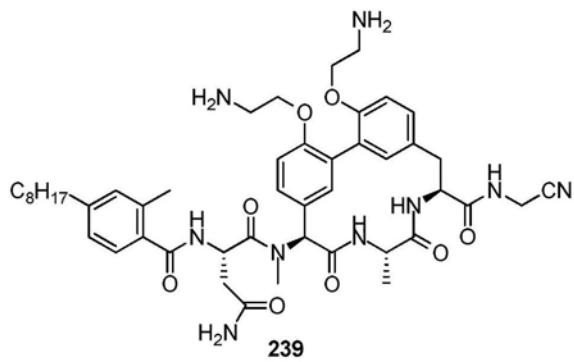
9

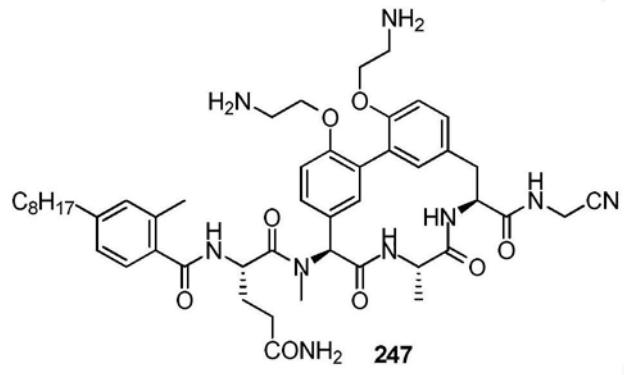
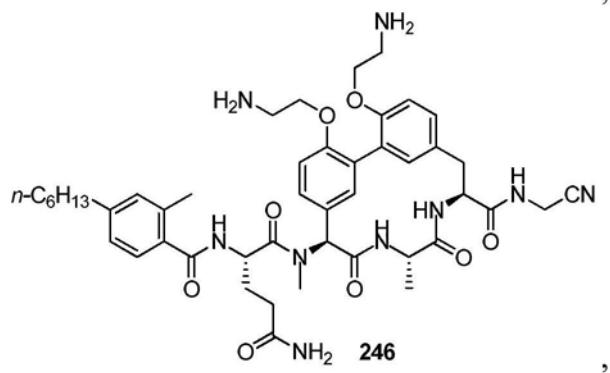
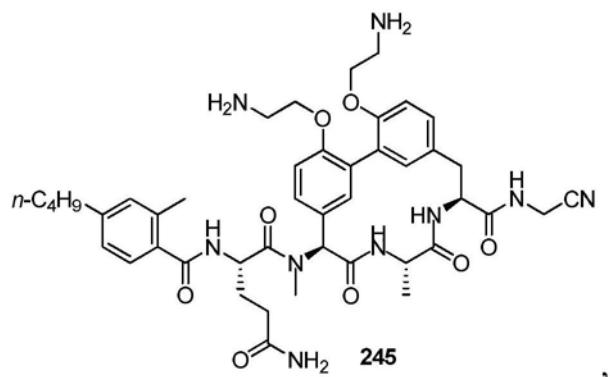
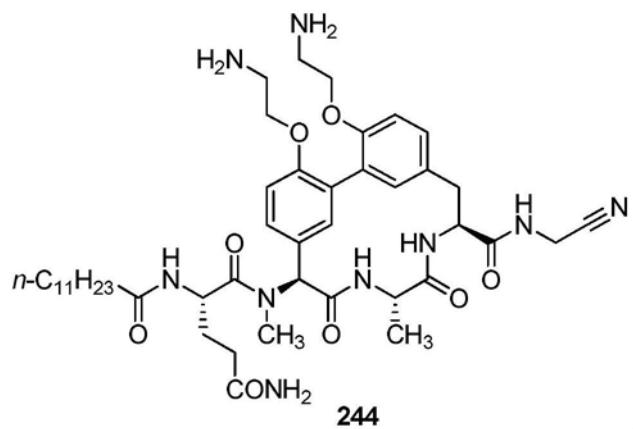


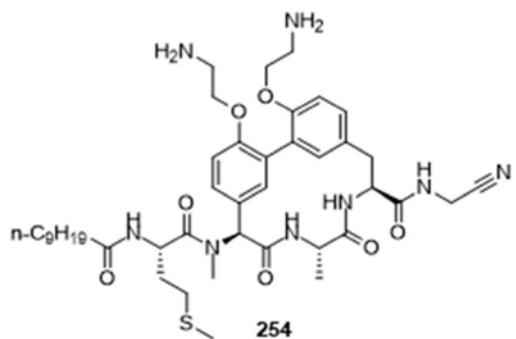
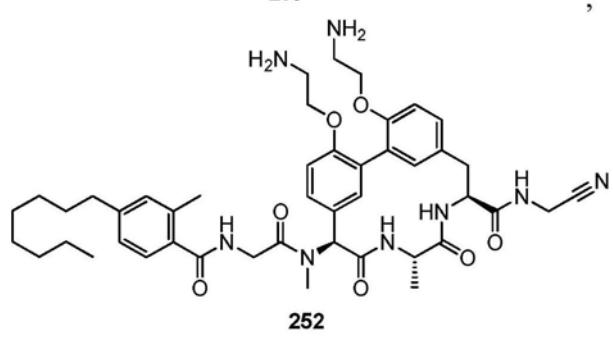
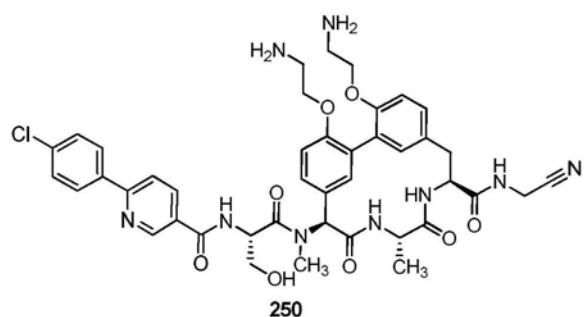
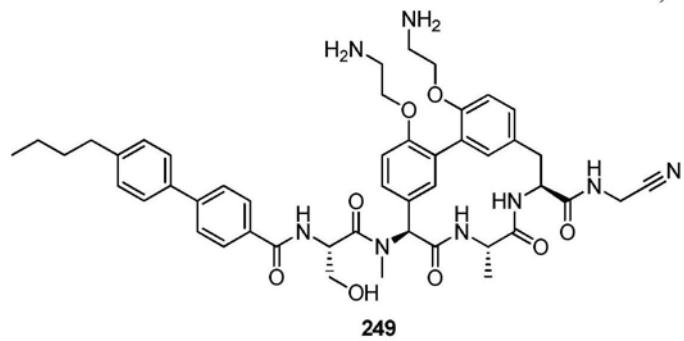
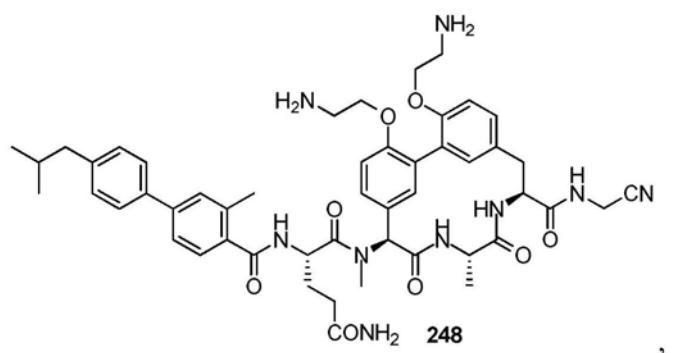
1

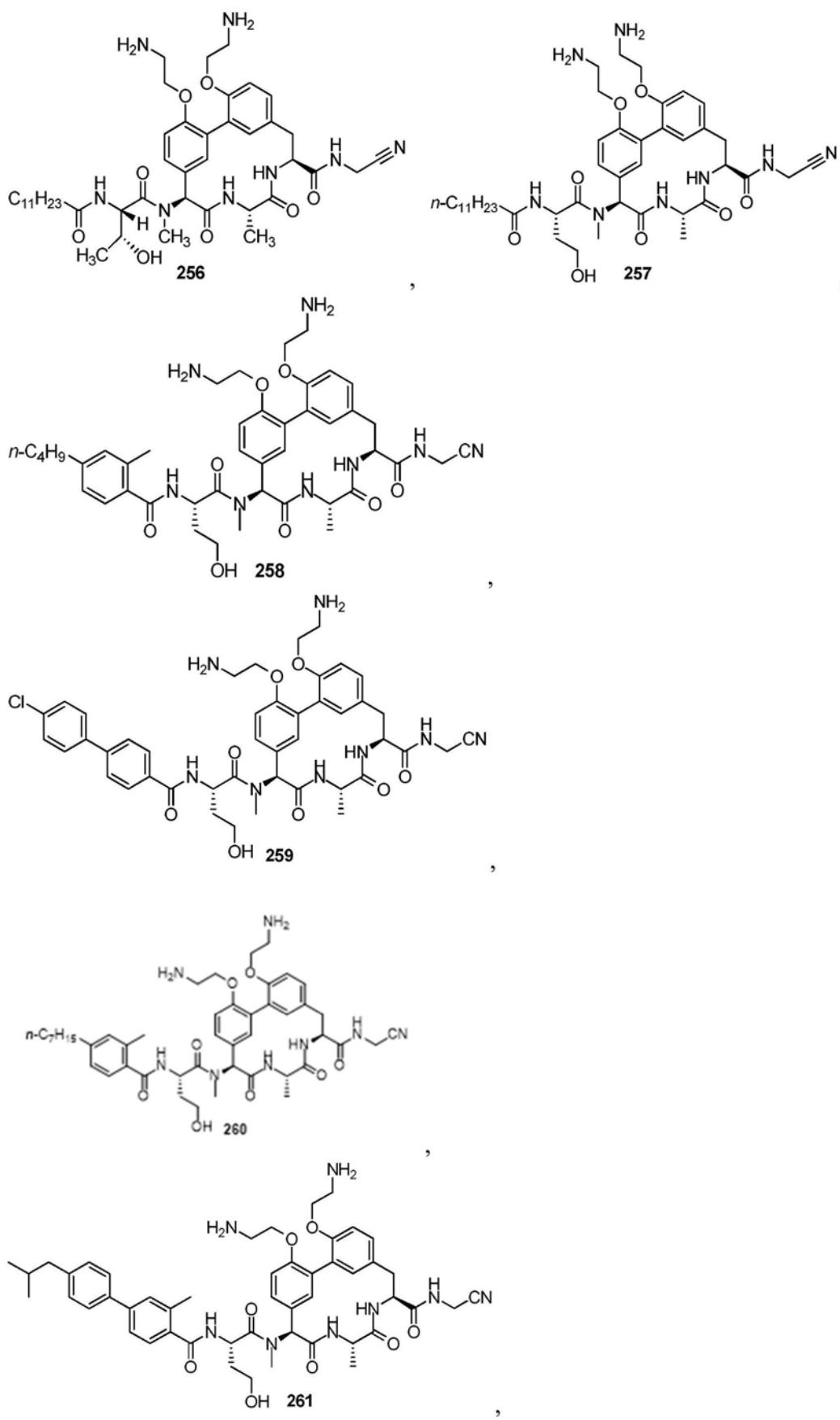


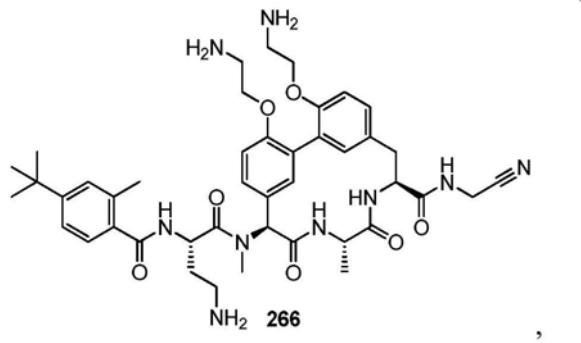
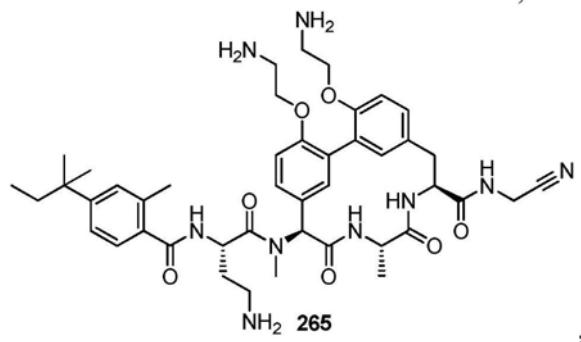
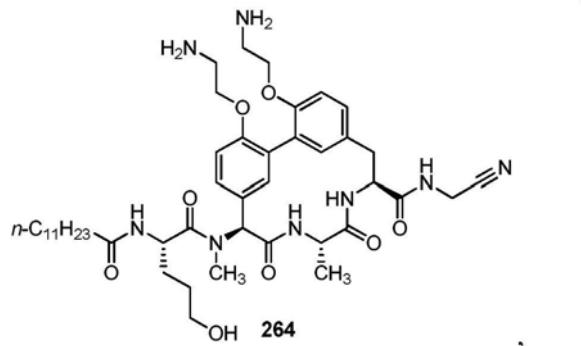
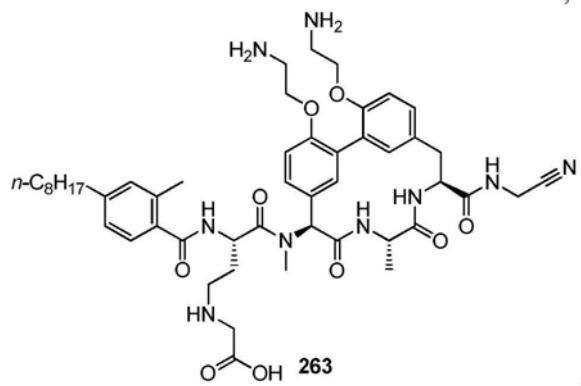
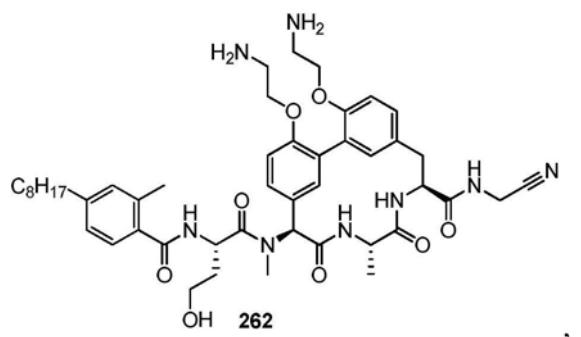


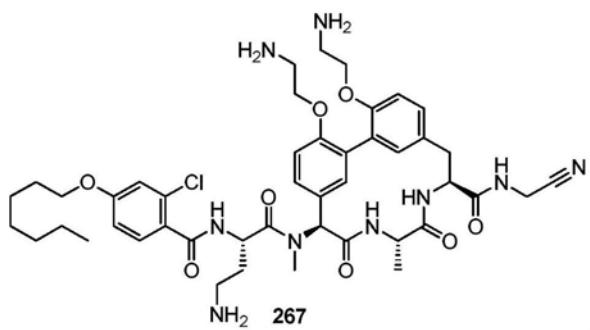




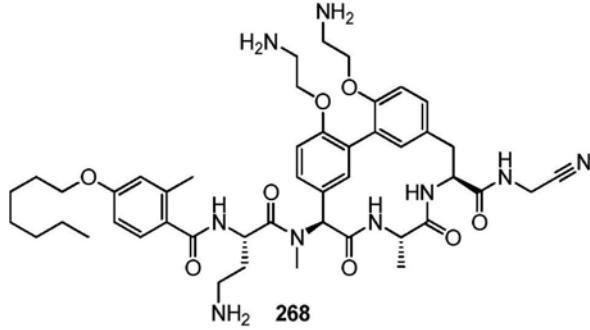




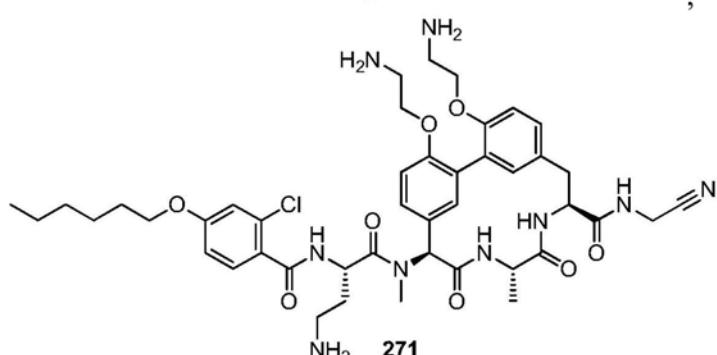
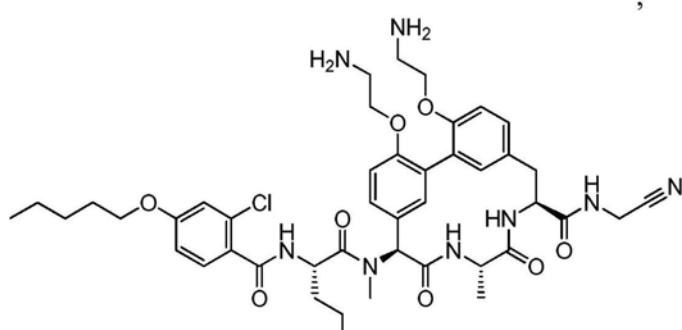
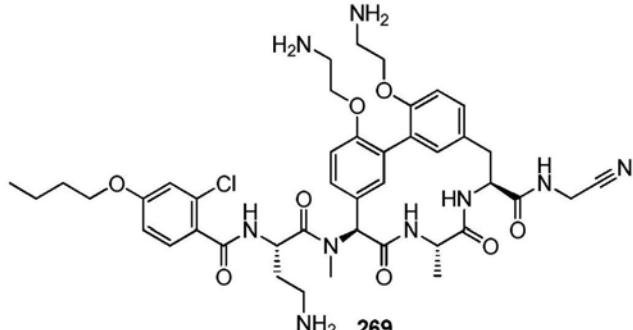




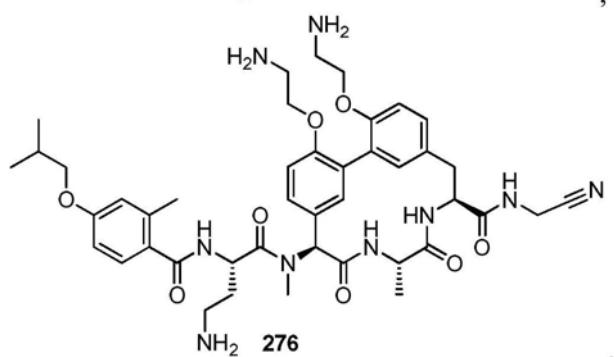
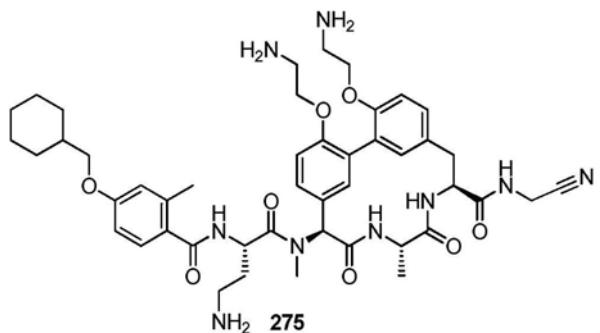
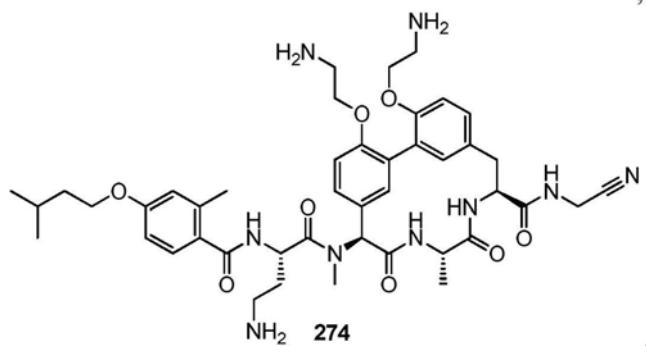
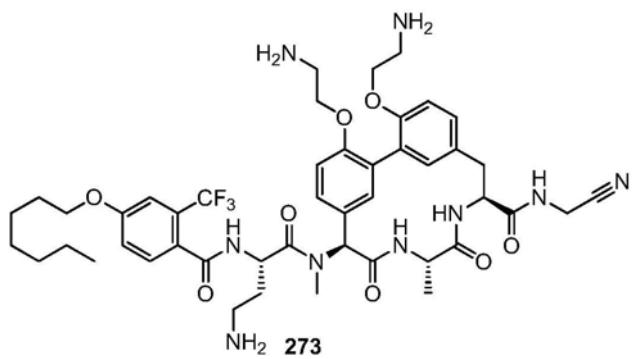
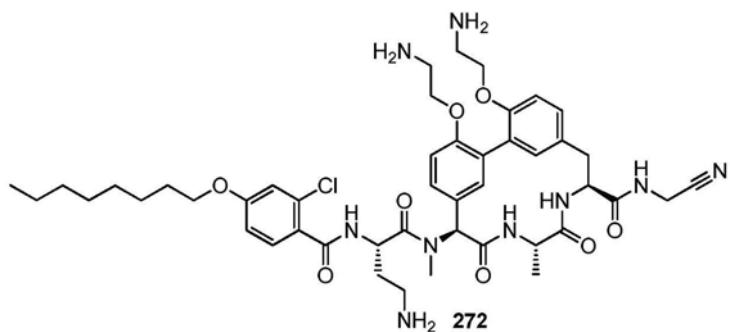
,

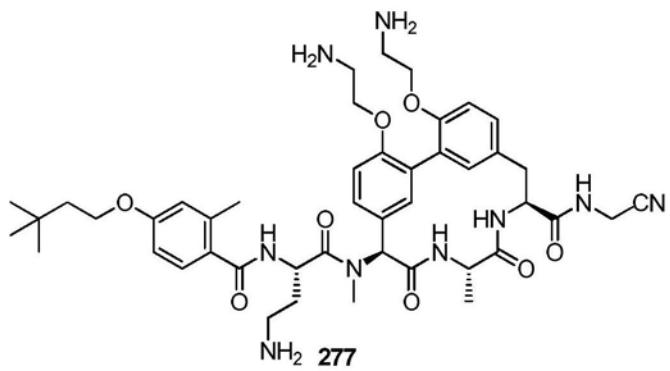


1

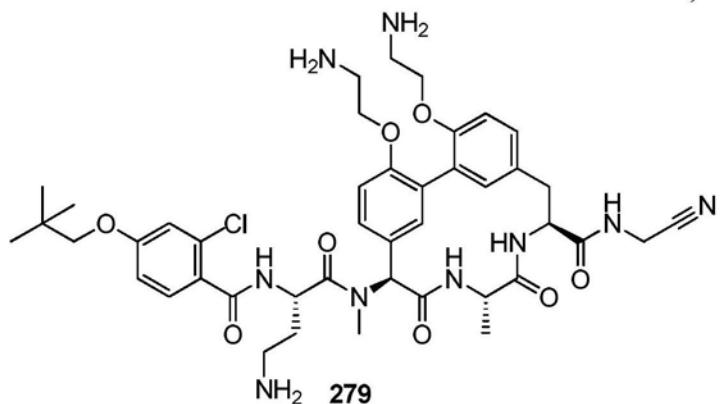
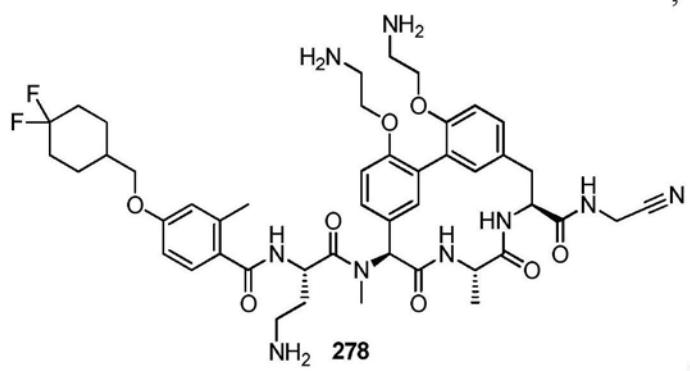


11

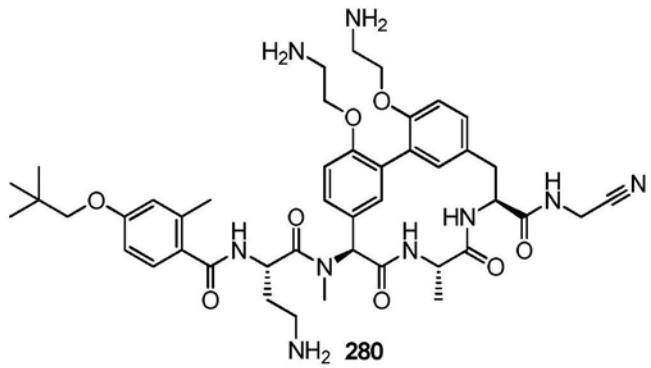




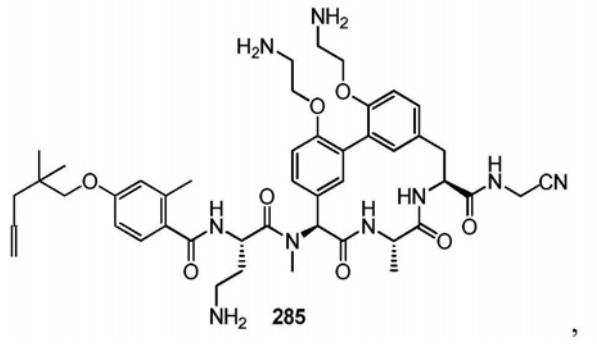
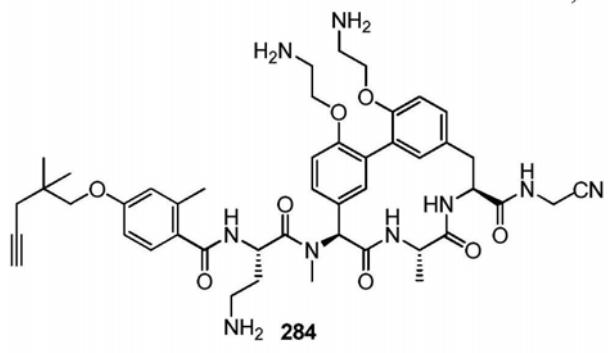
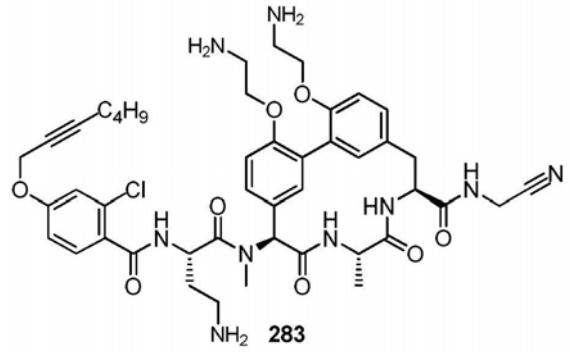
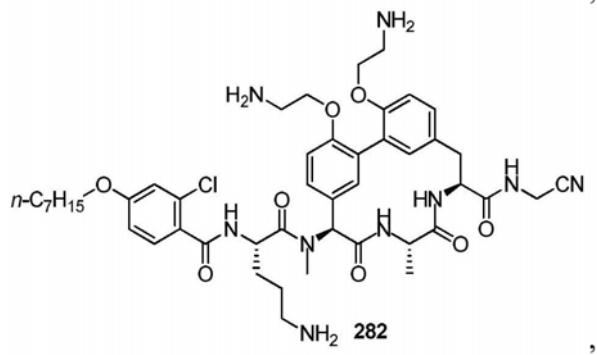
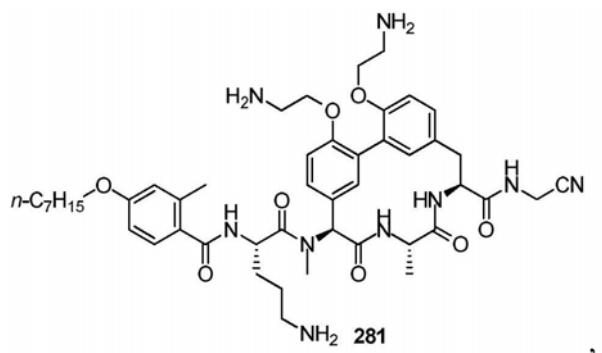
9

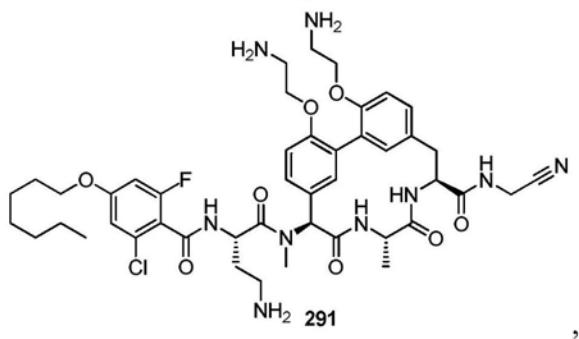
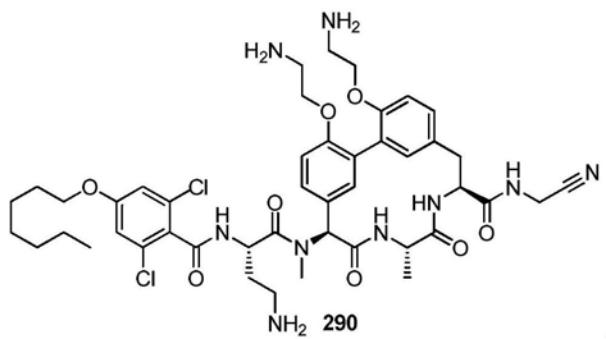
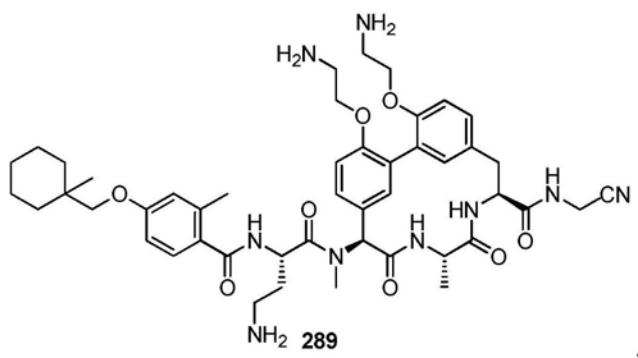
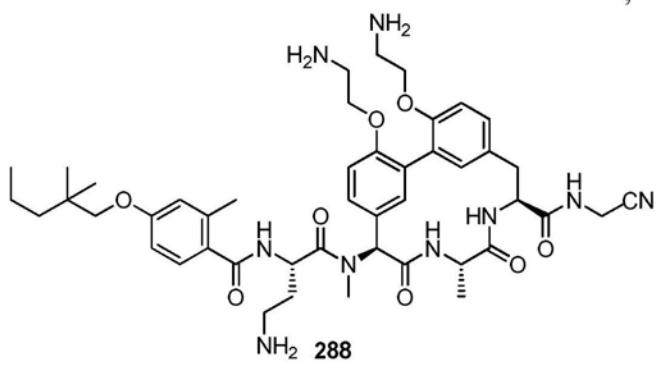
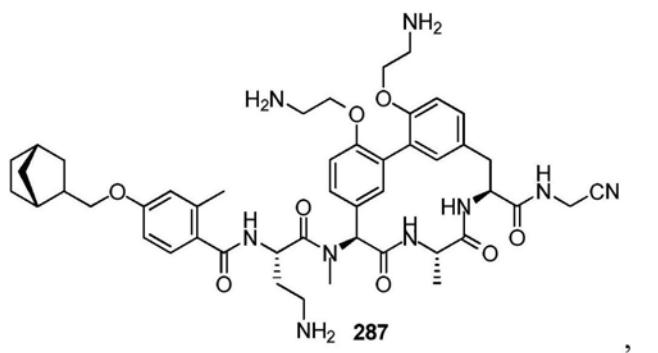


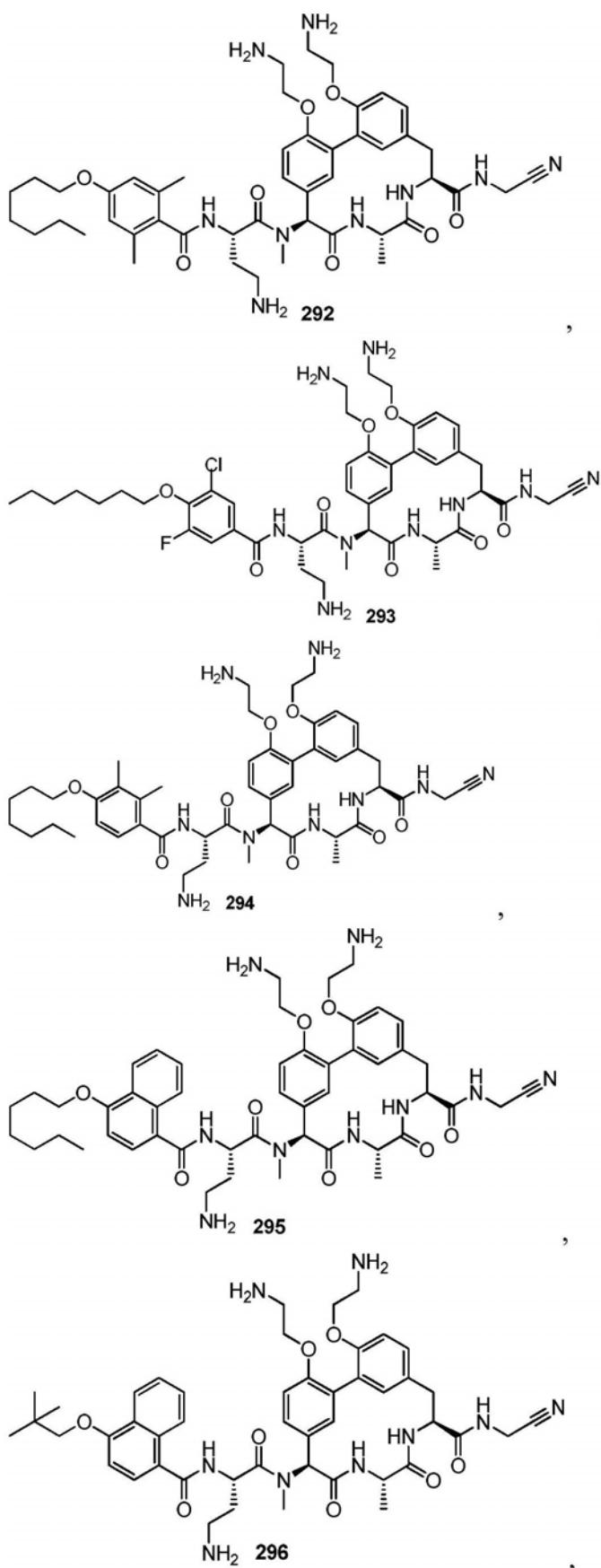
2

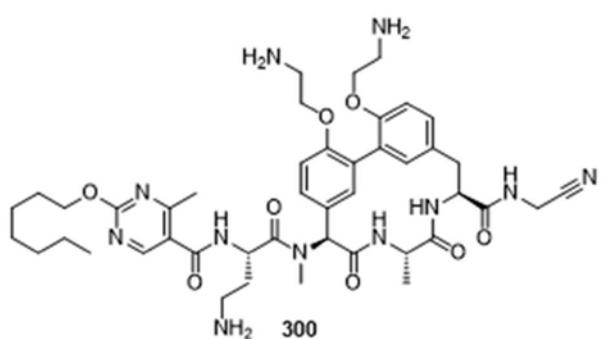
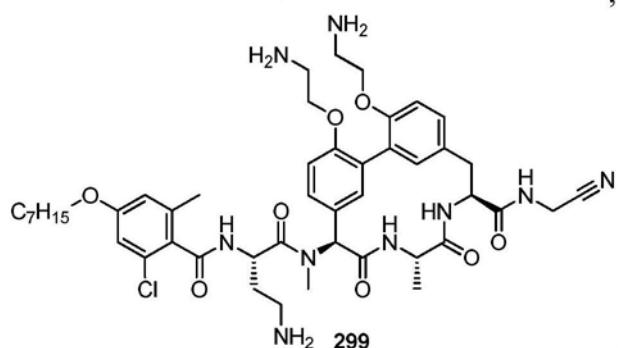
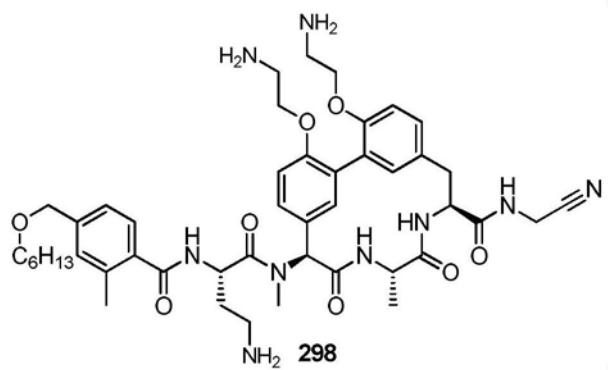
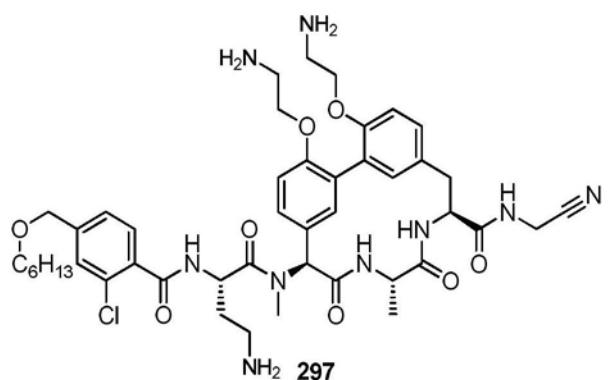


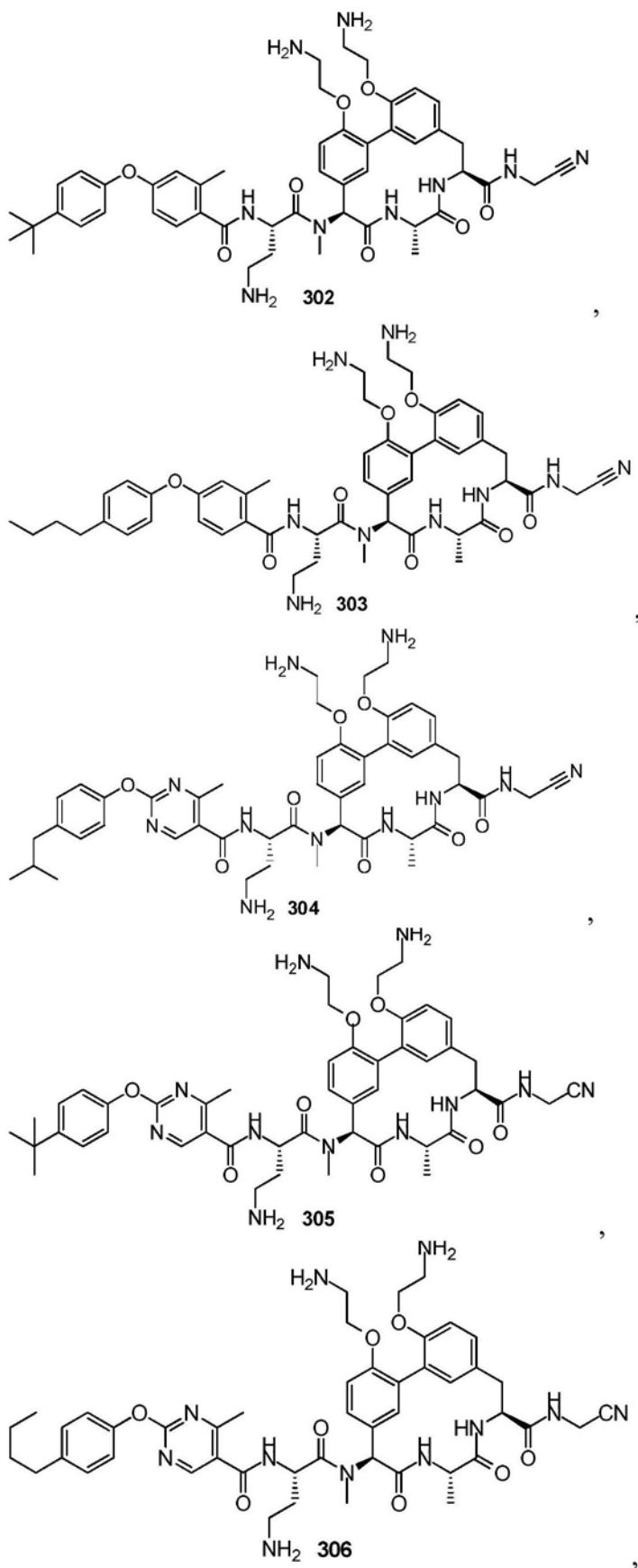
,

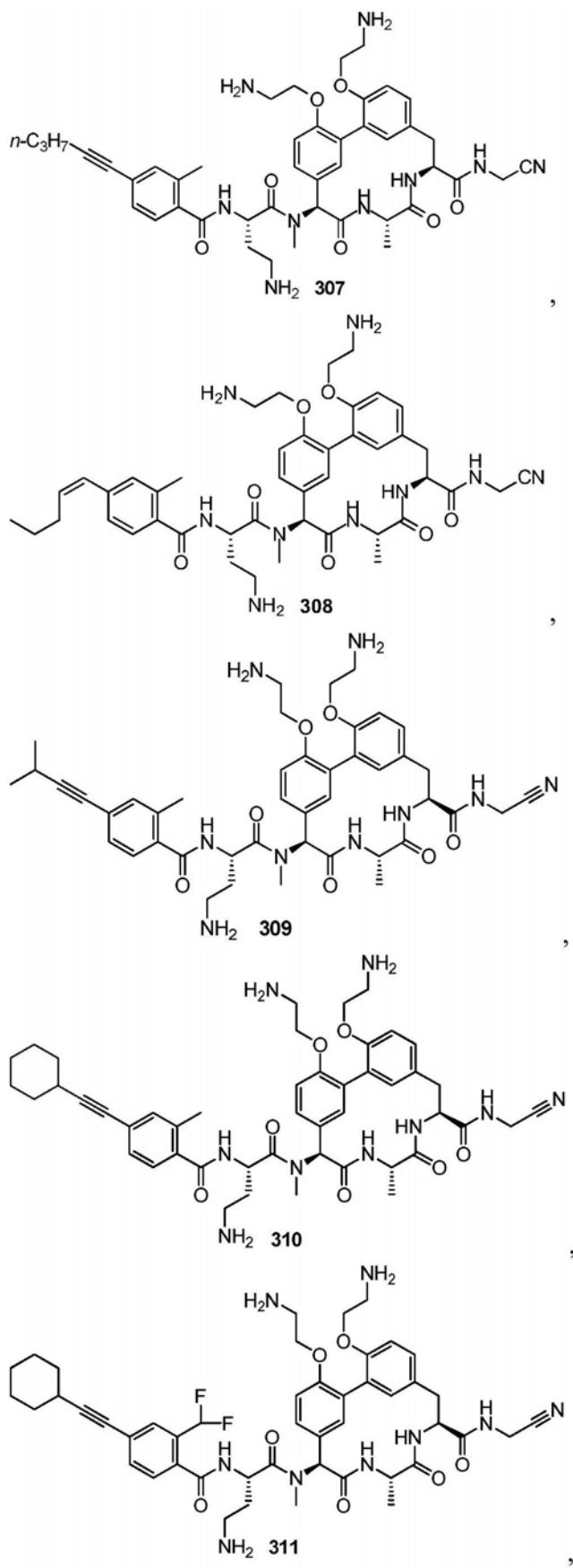


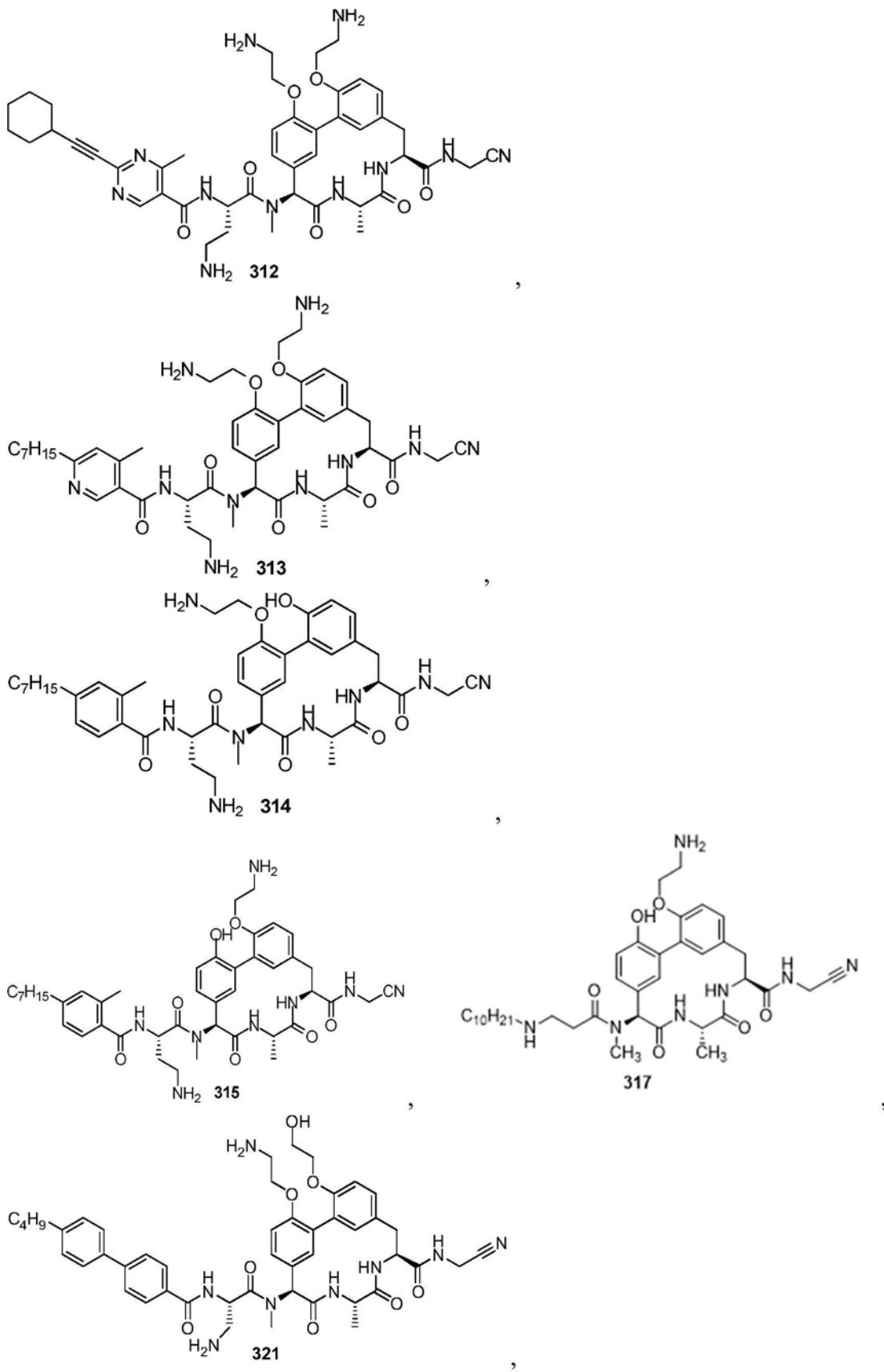


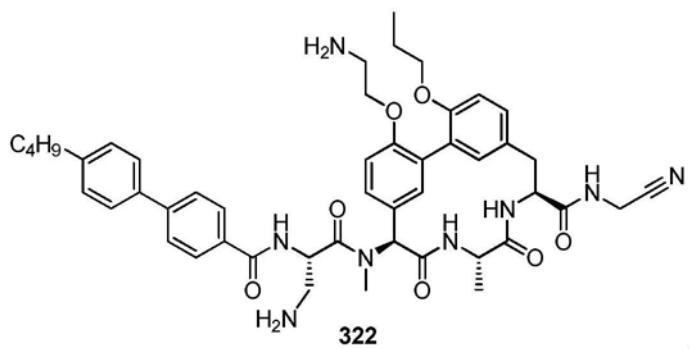




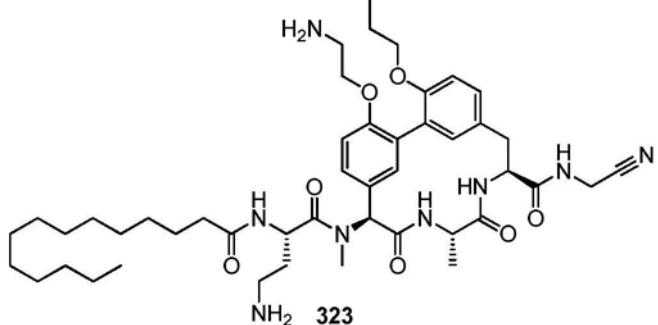




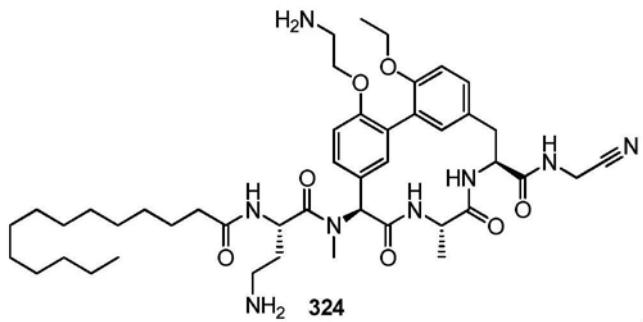




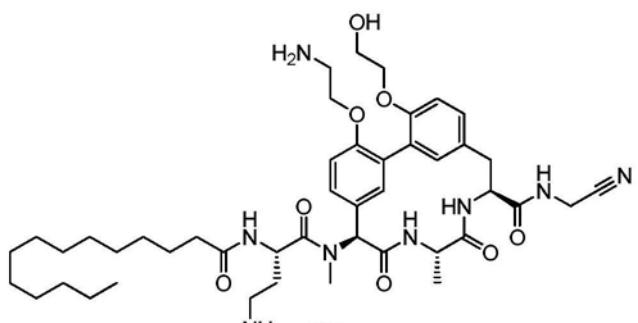
1



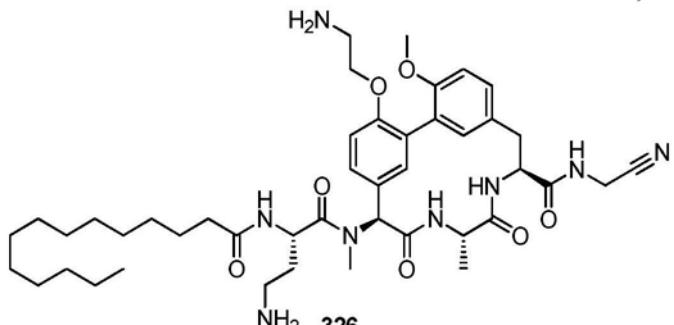
1



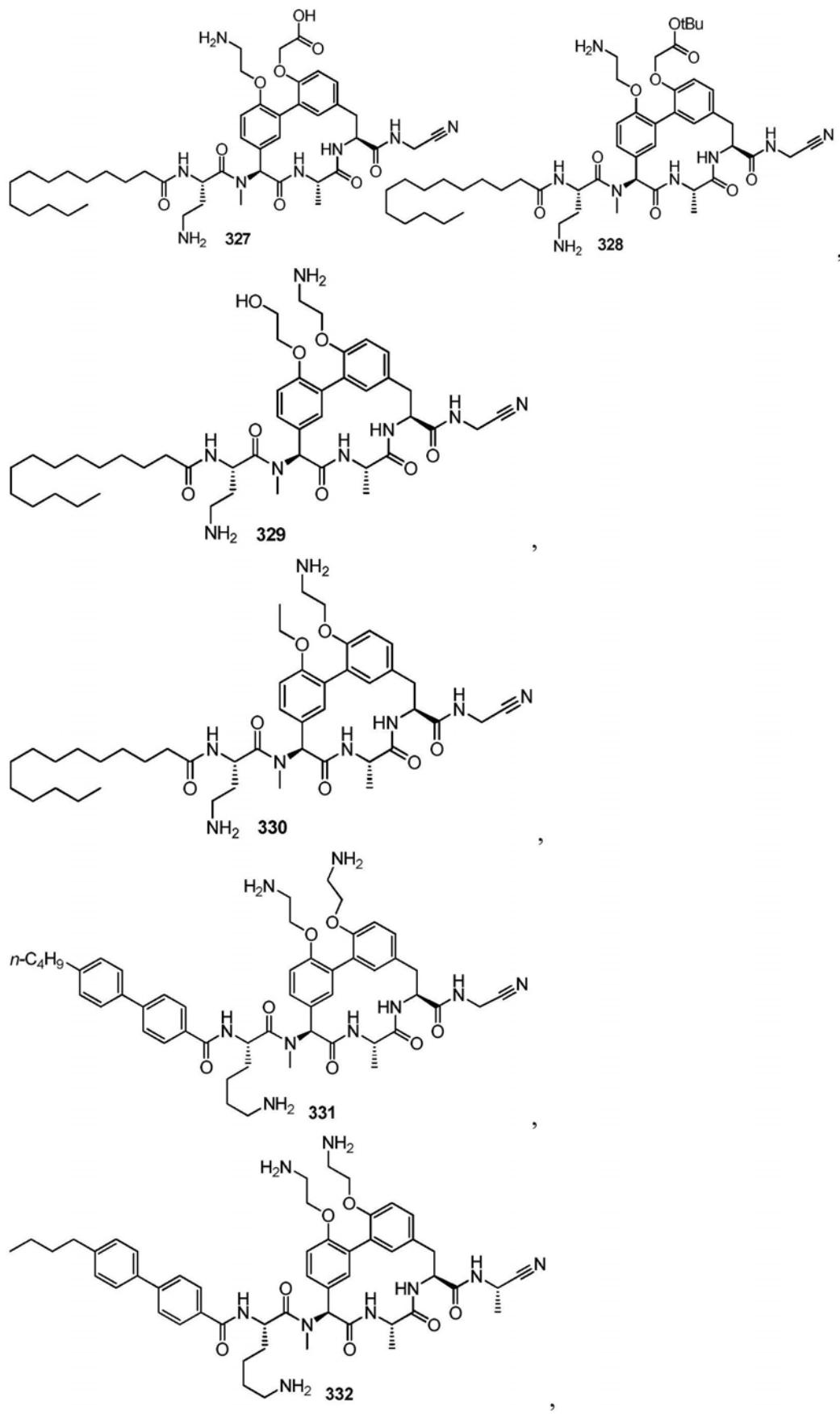
,

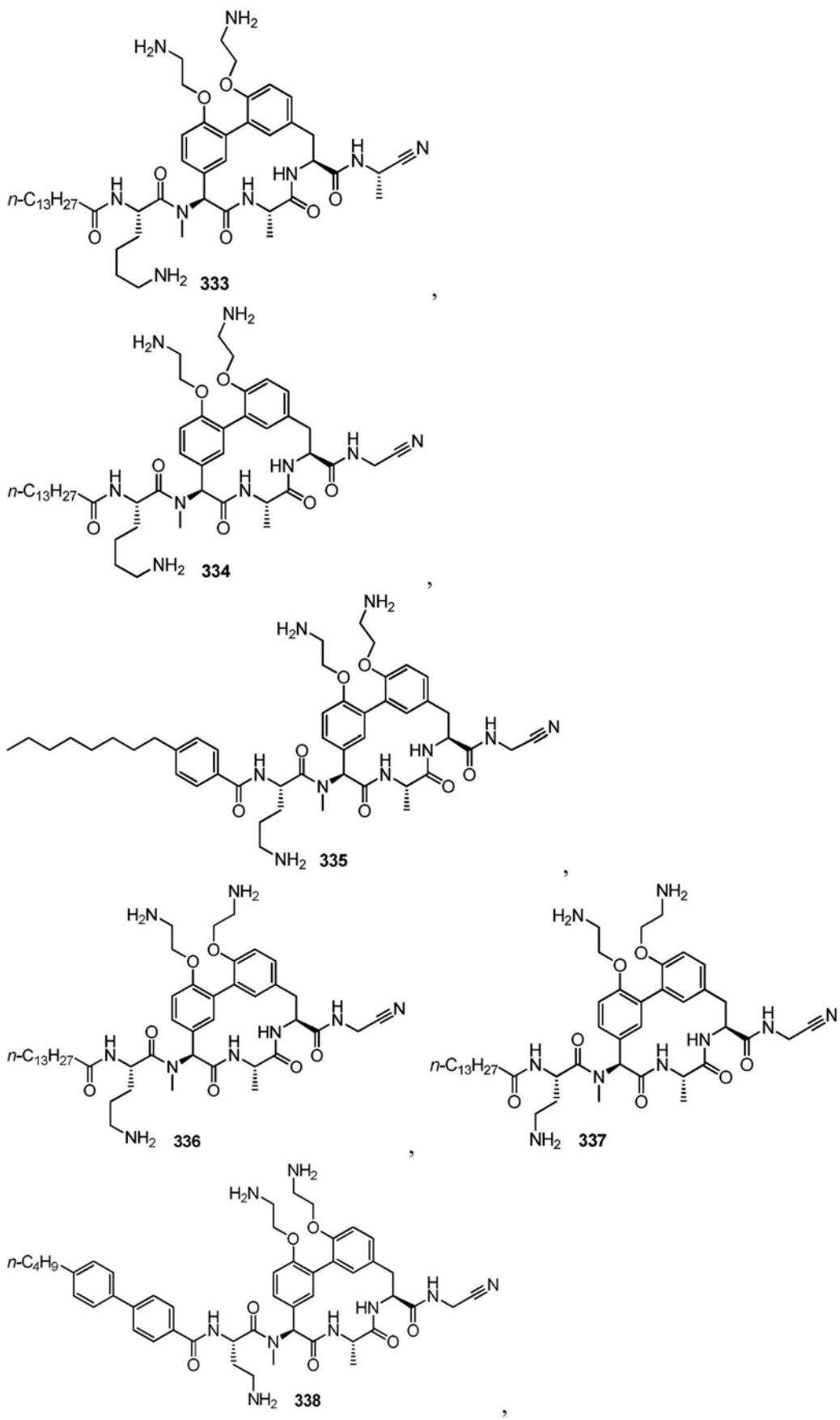


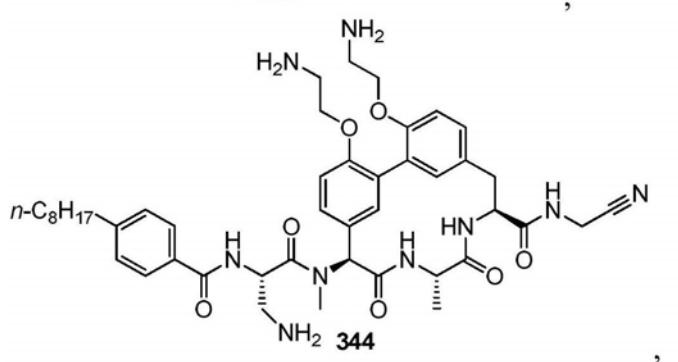
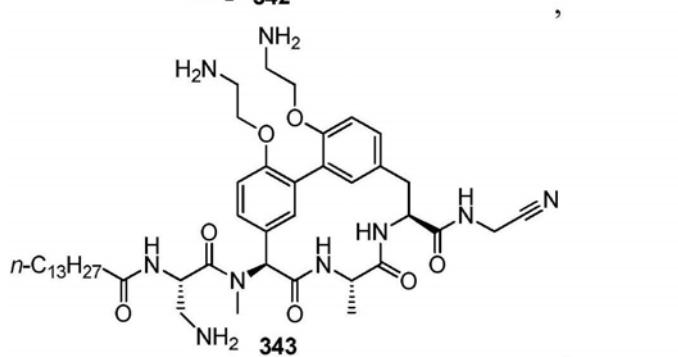
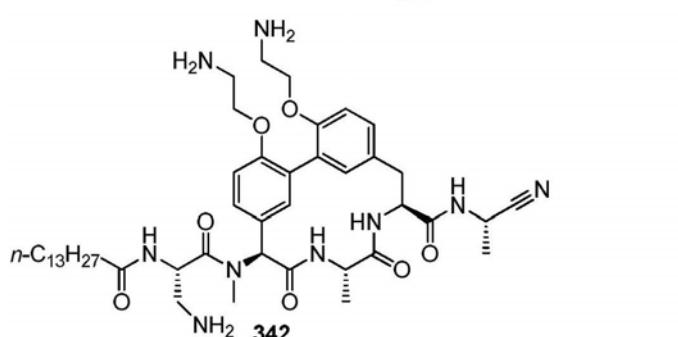
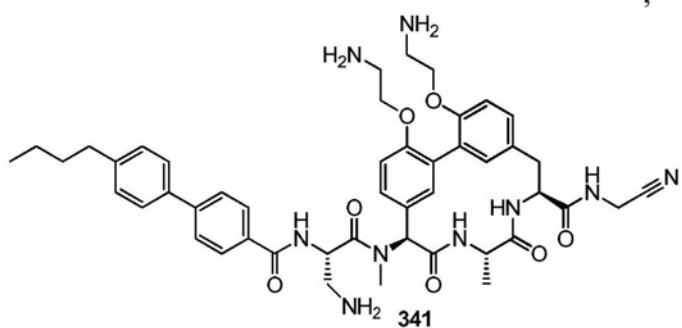
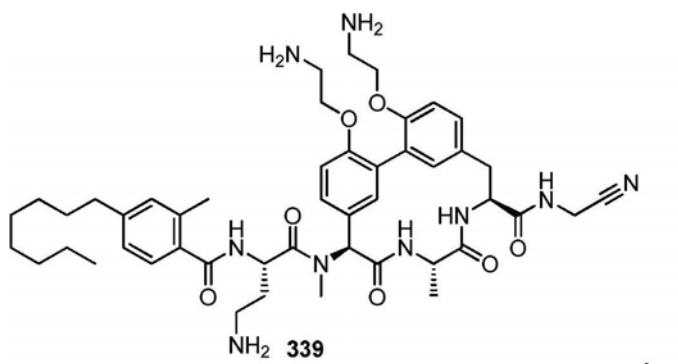
9

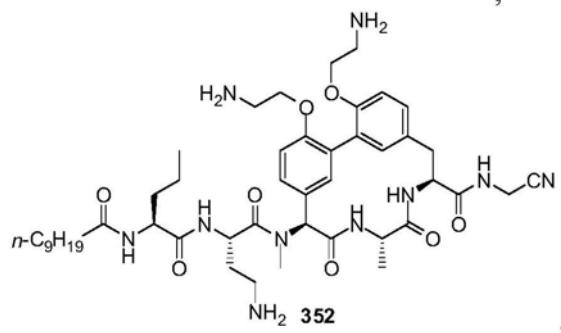
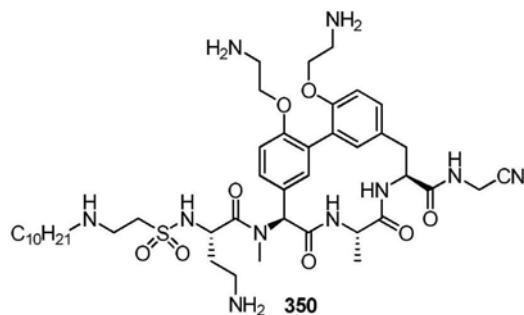
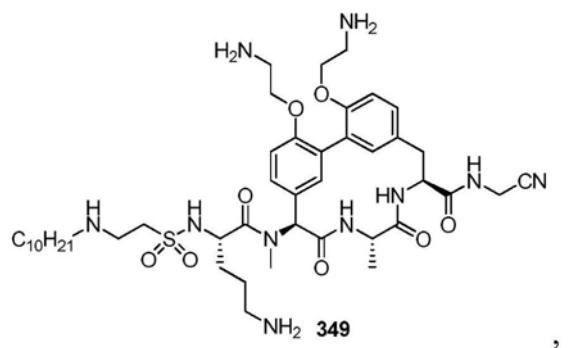
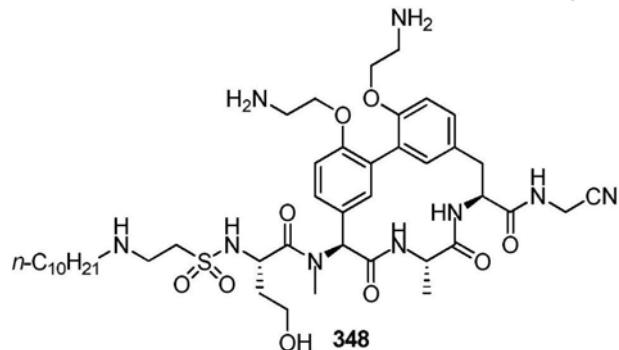
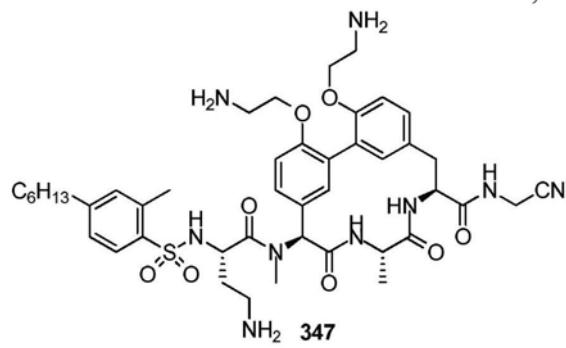
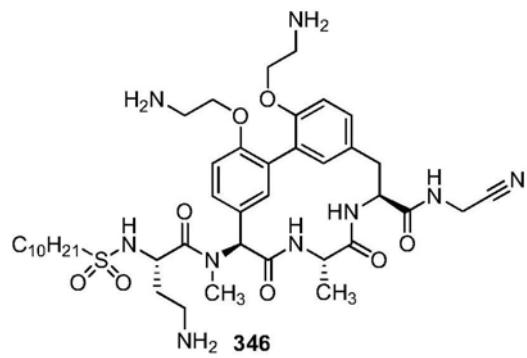


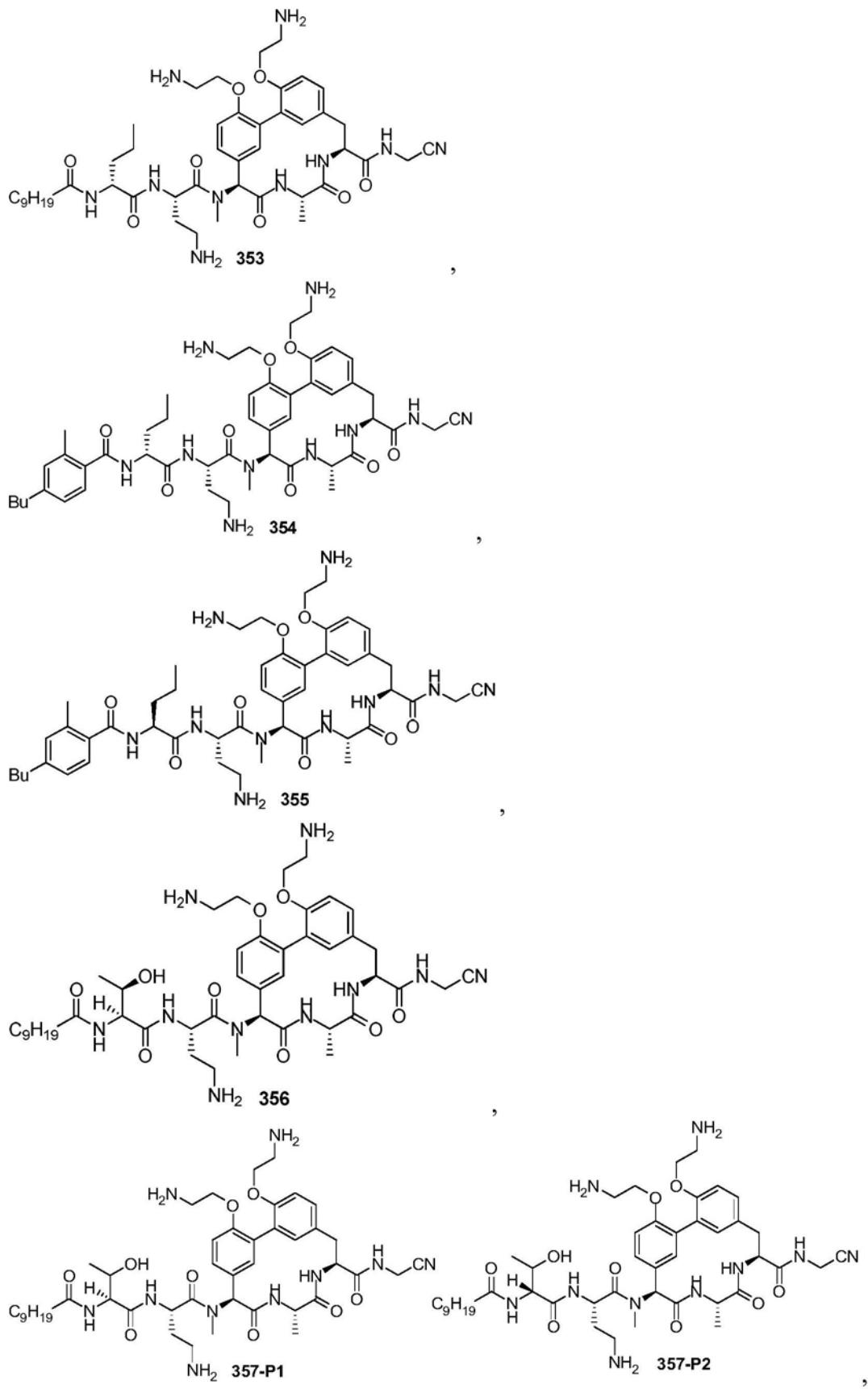
9

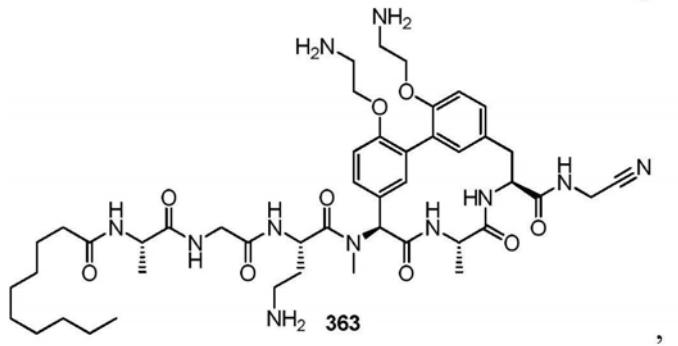
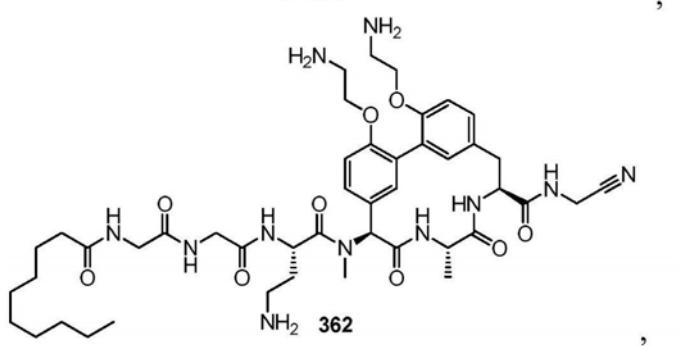
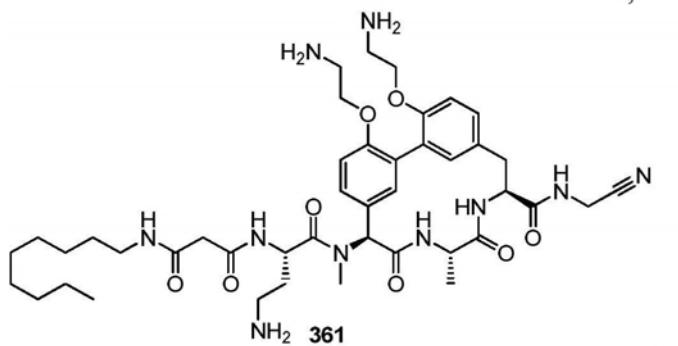
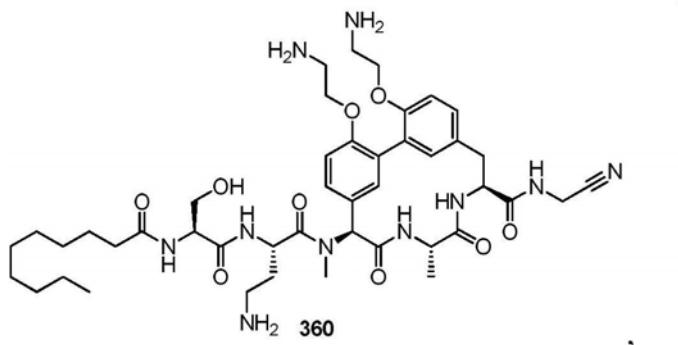
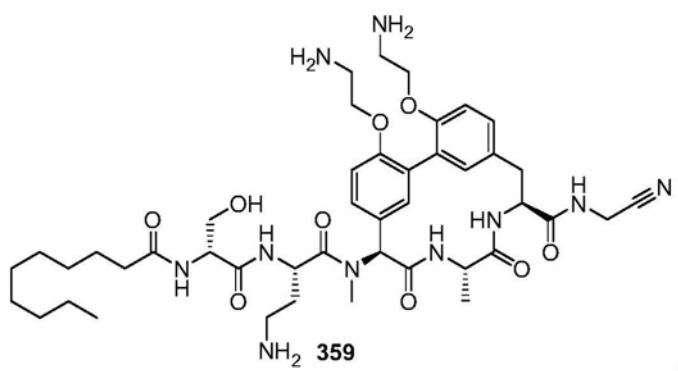


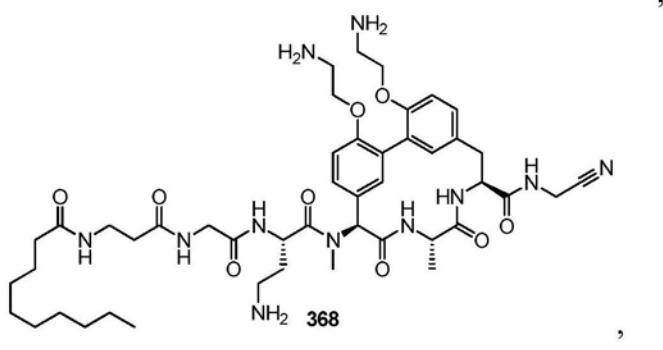
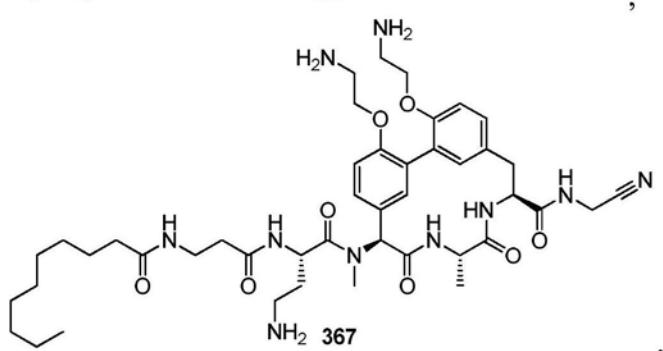
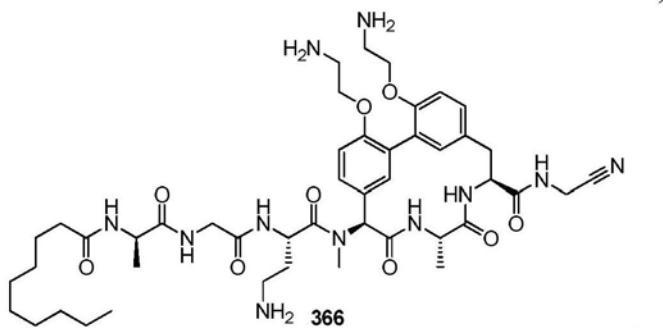
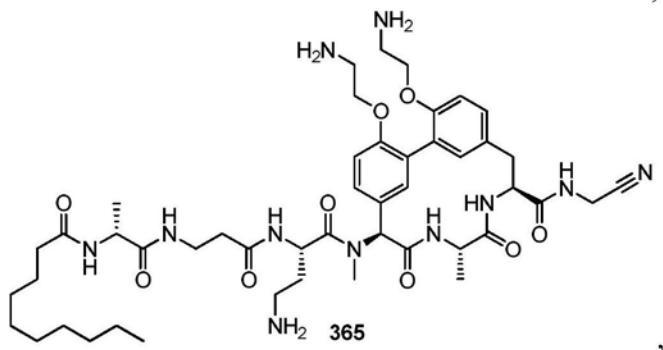
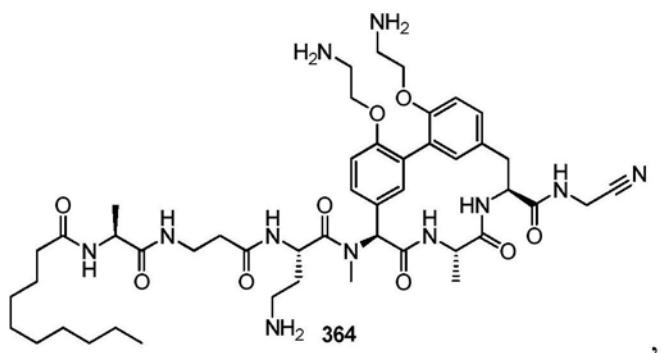


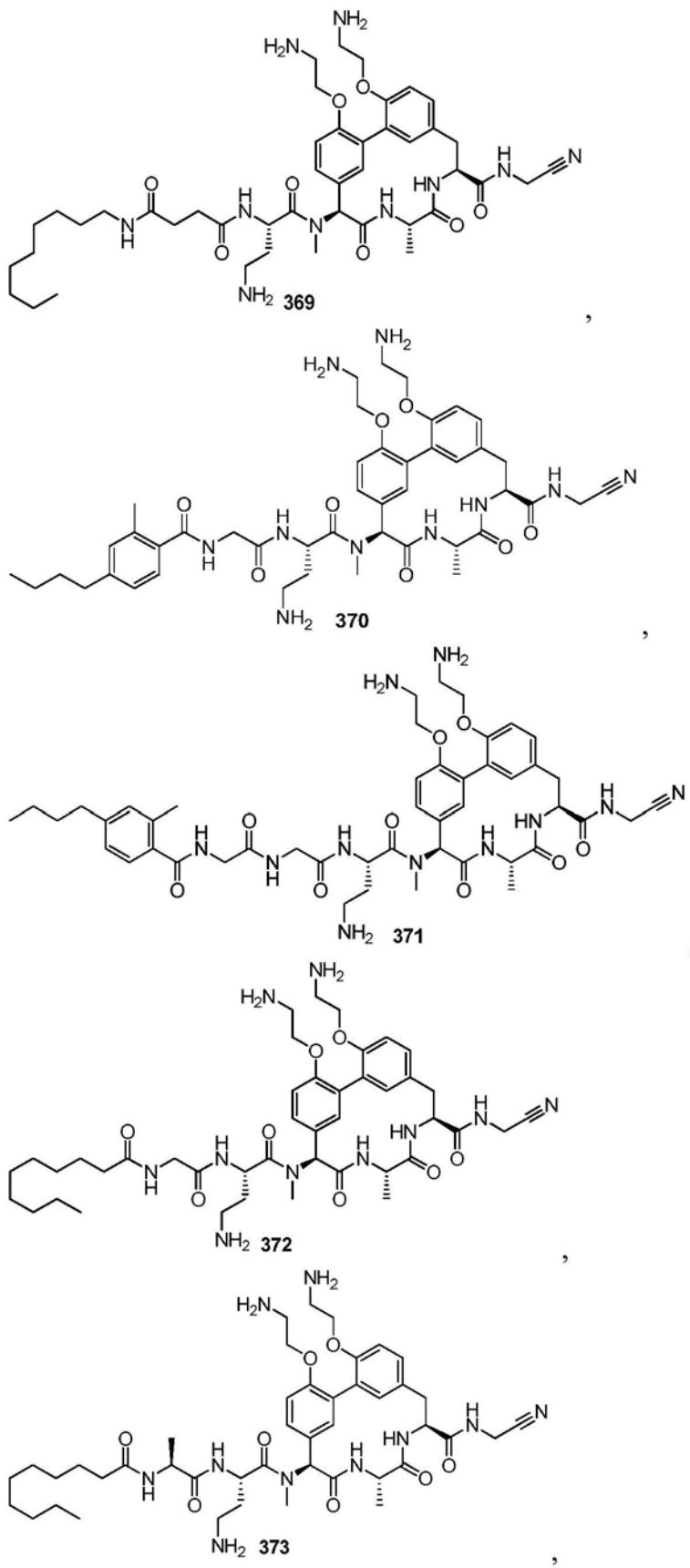


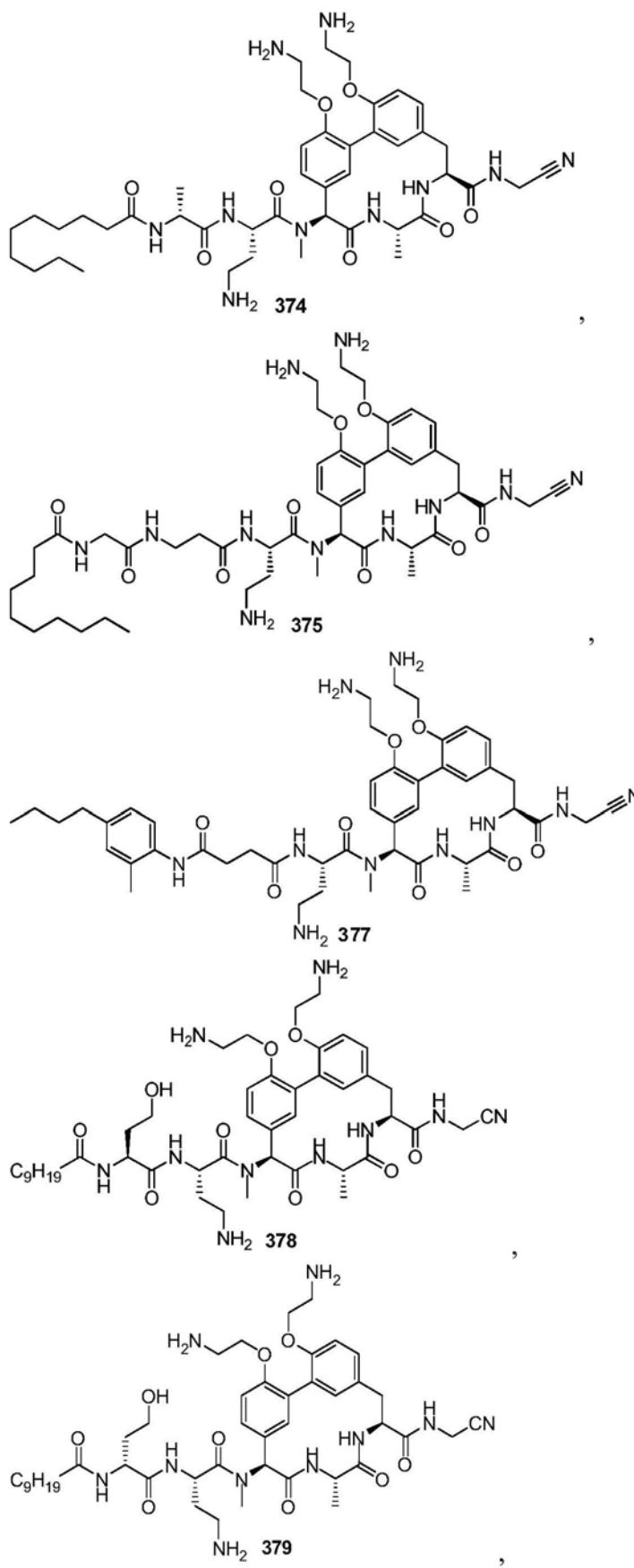


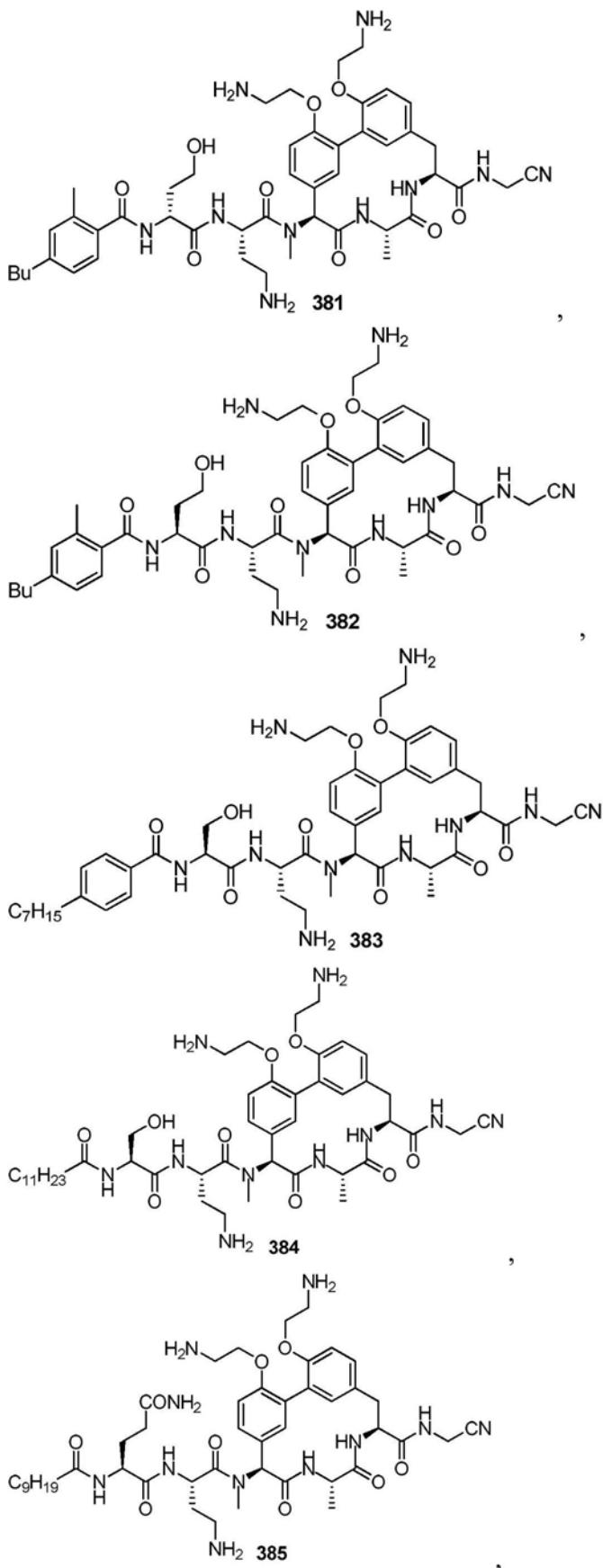


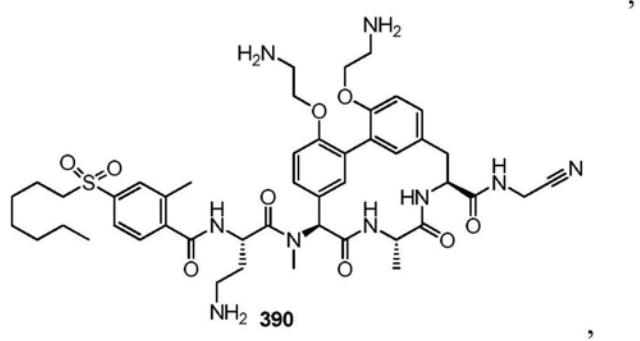
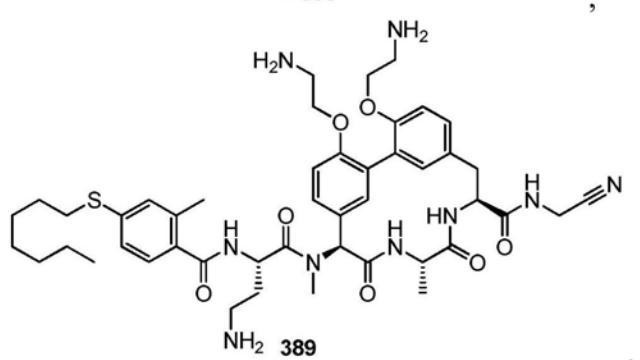
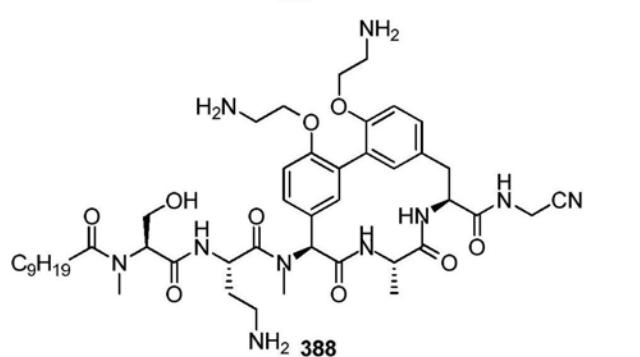
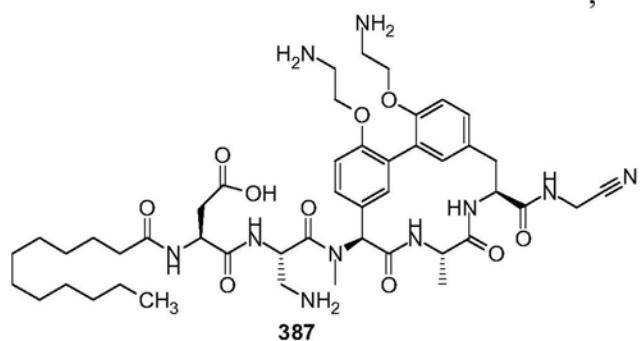
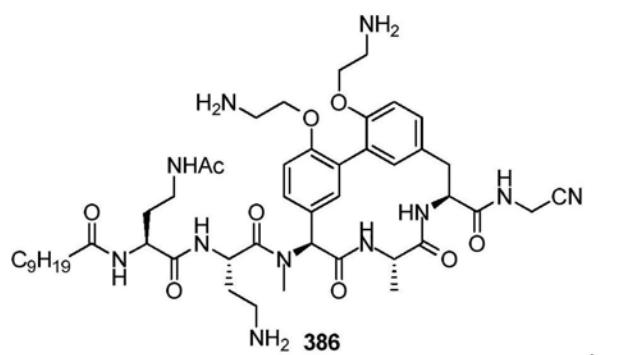


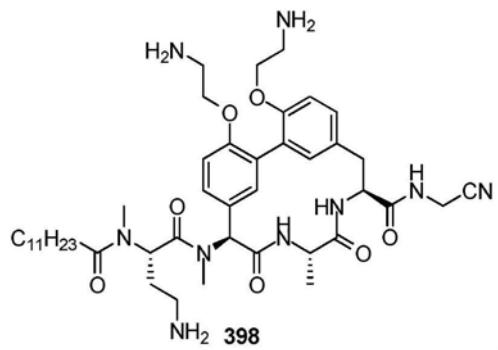
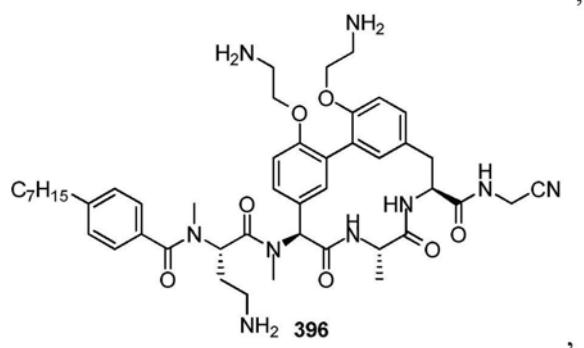
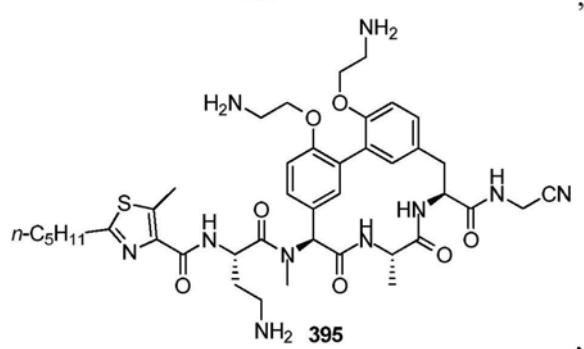
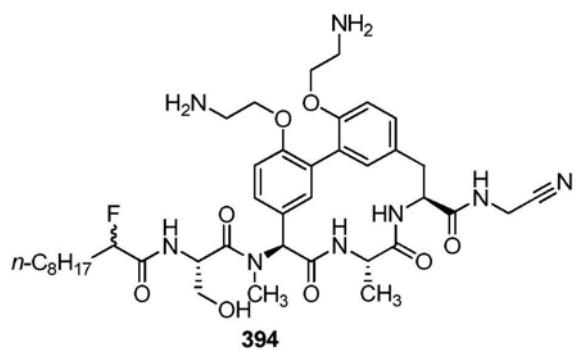
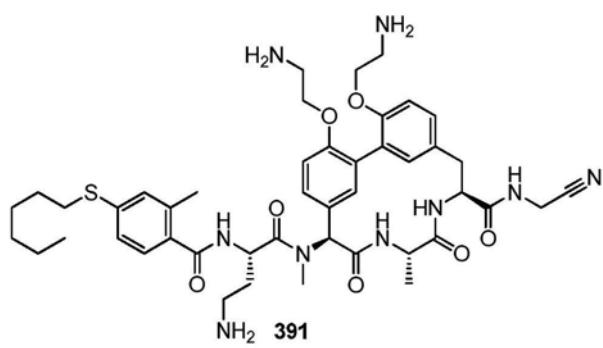


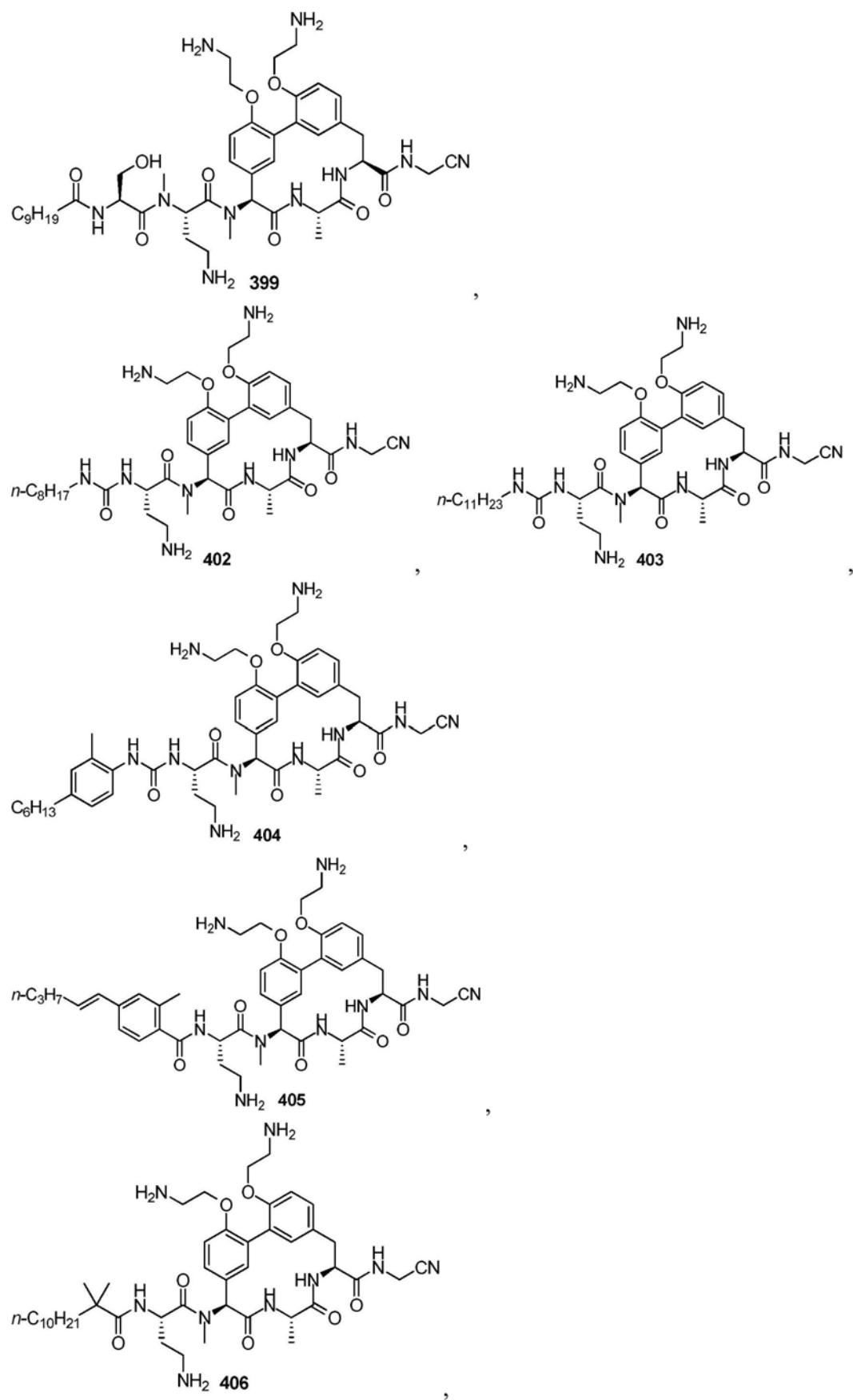


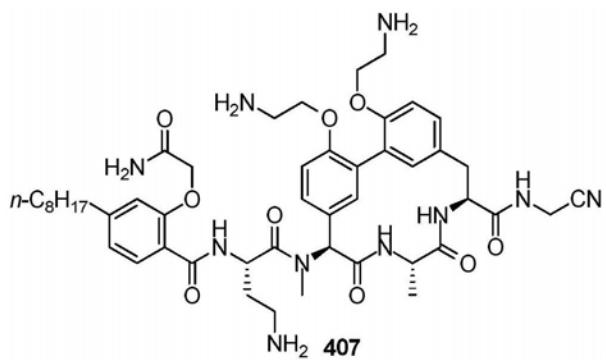




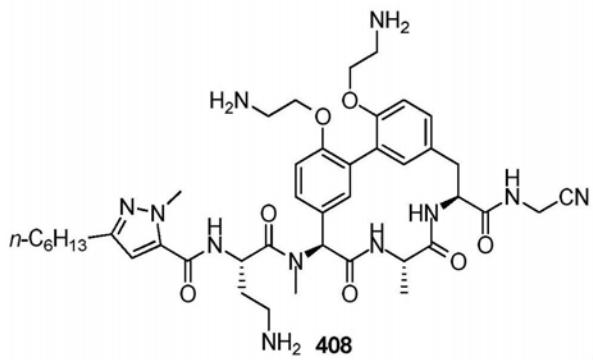




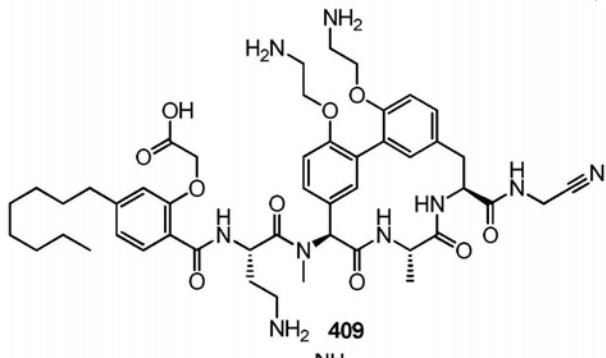




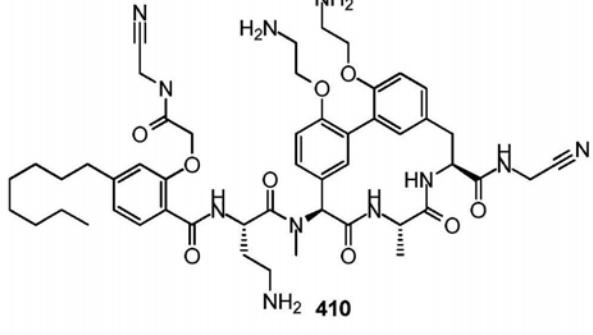
,



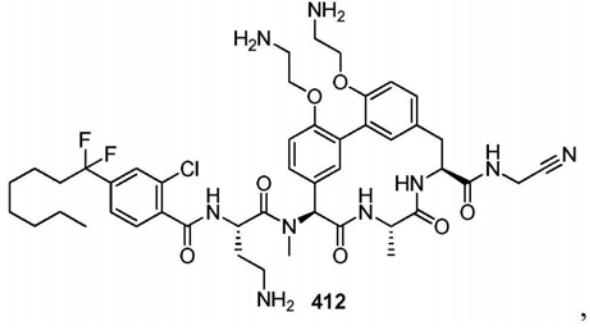
,



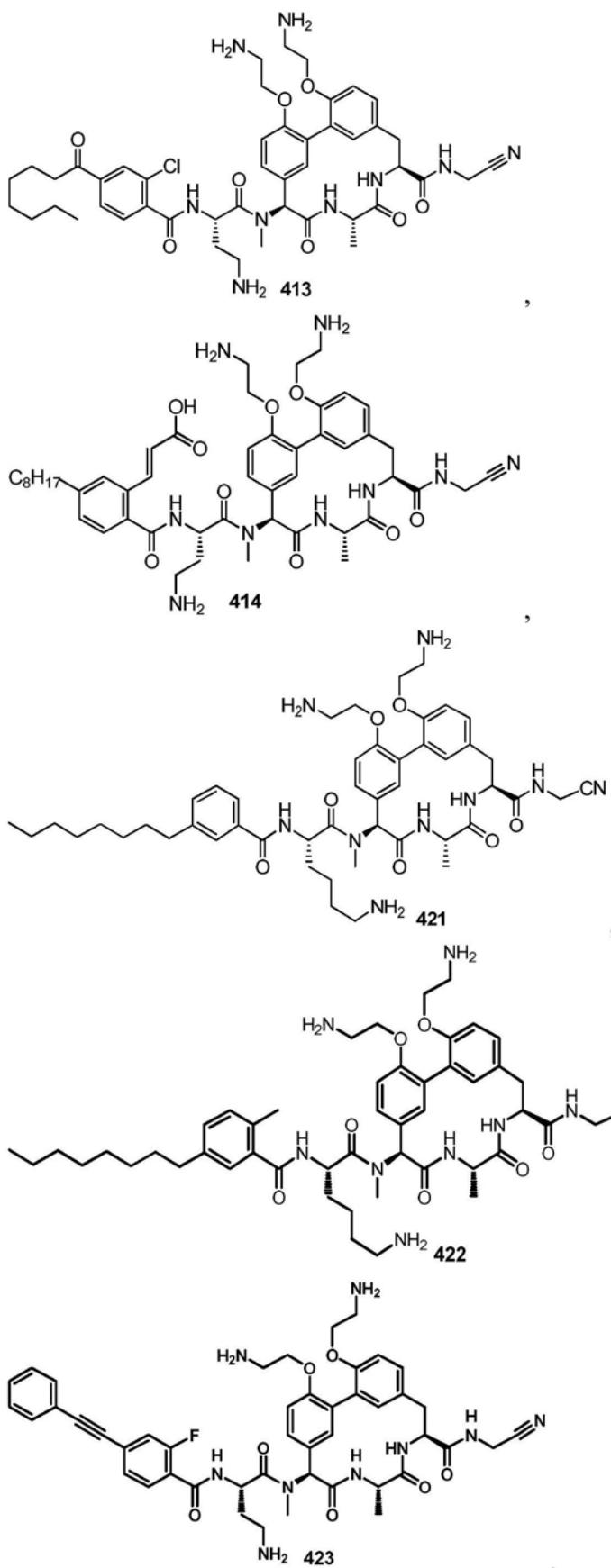
,

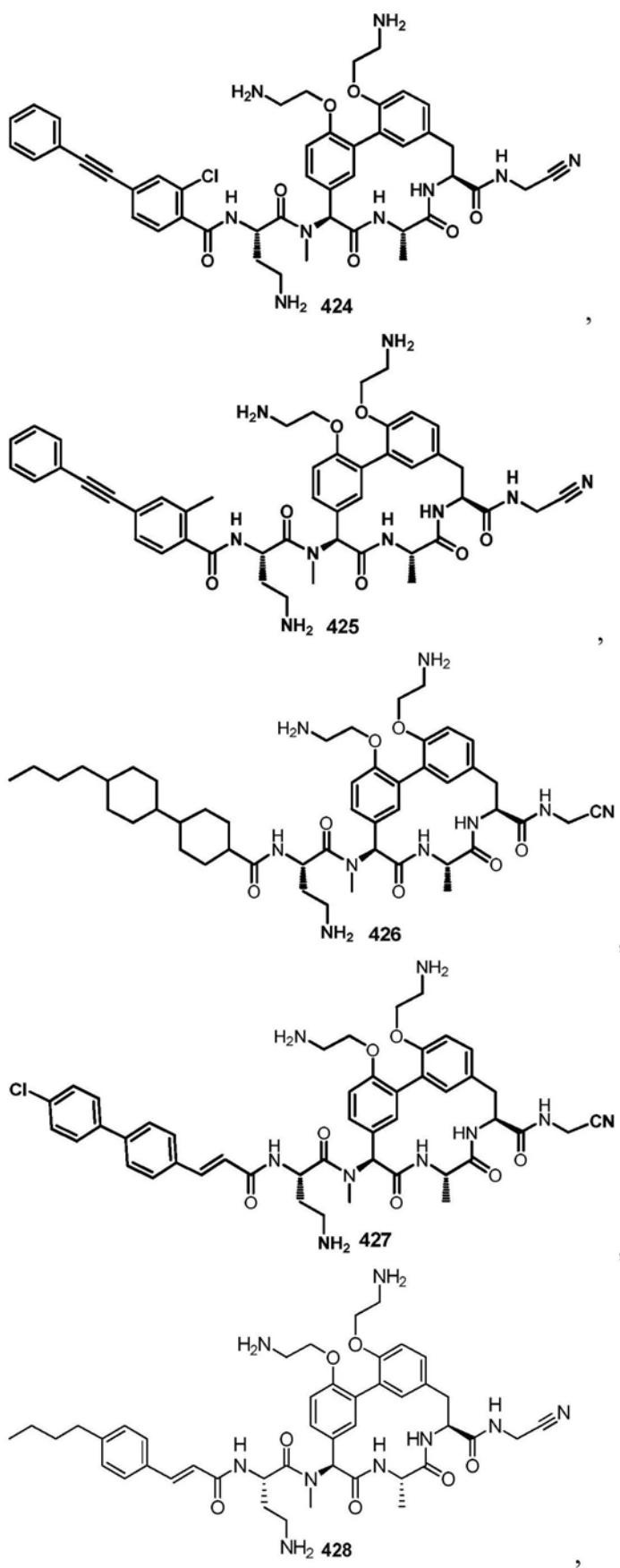


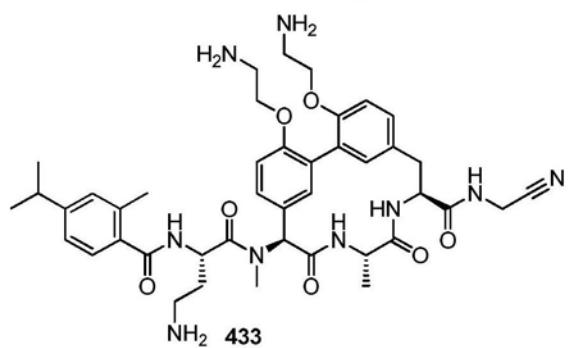
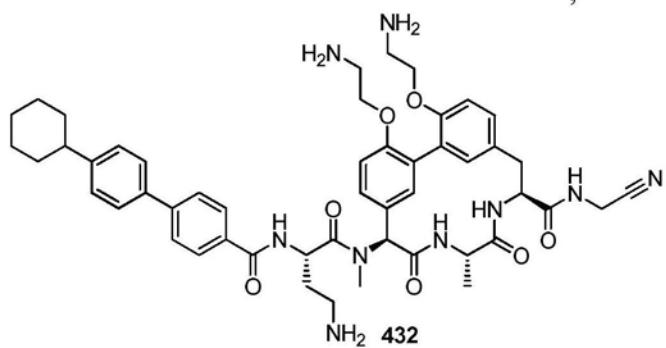
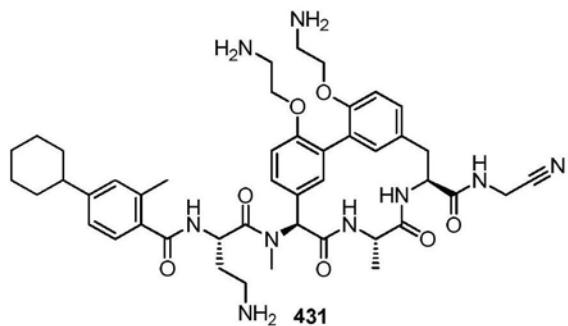
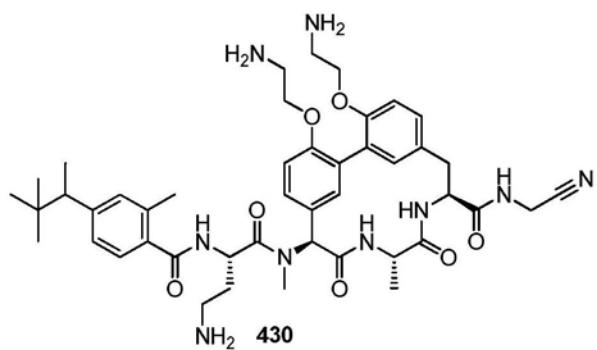
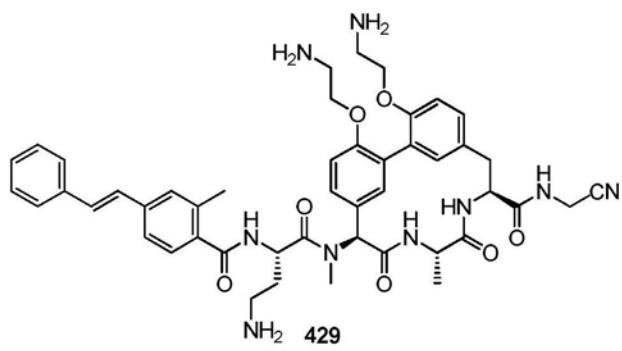
,

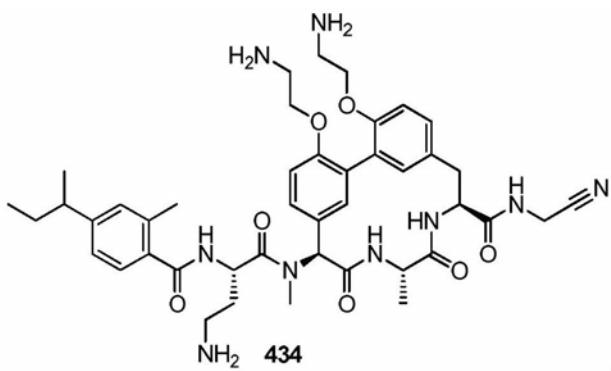


,



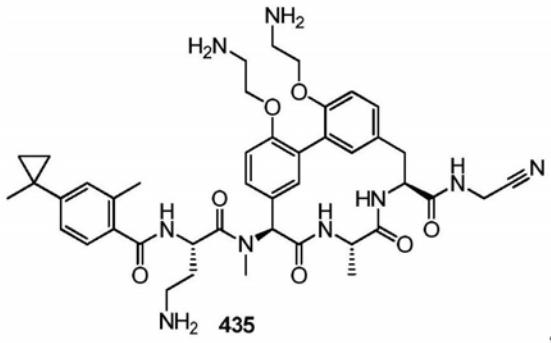






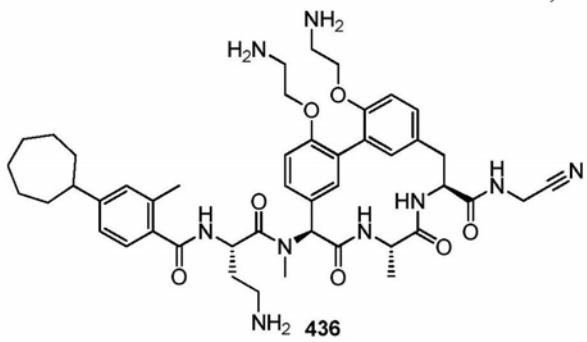
434

，



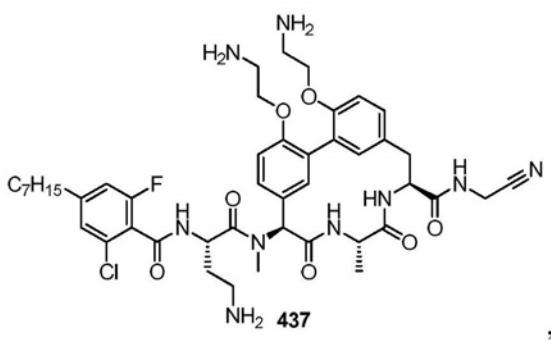
435

，



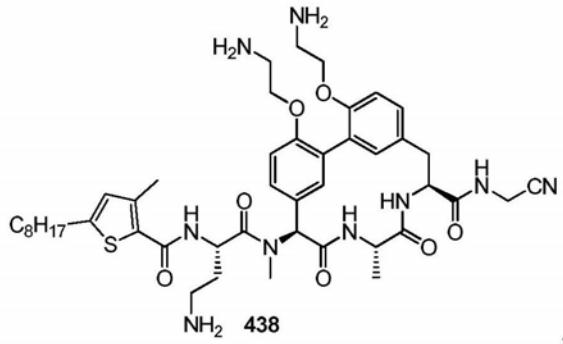
436

，



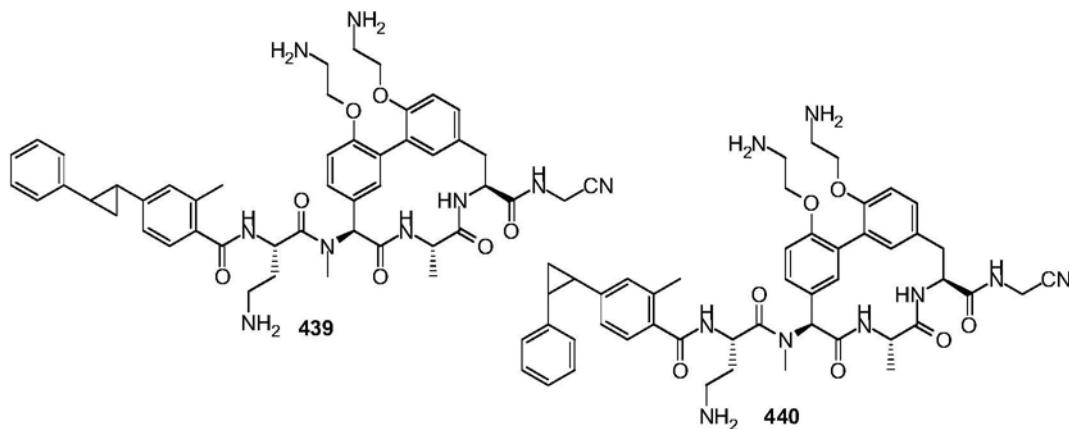
437

，

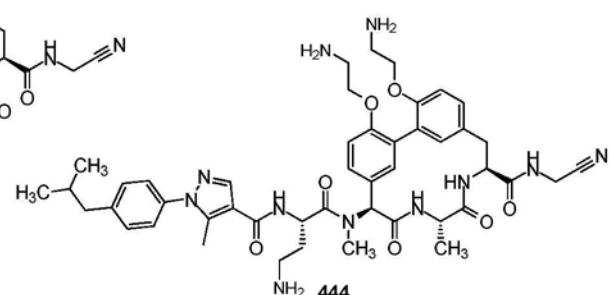
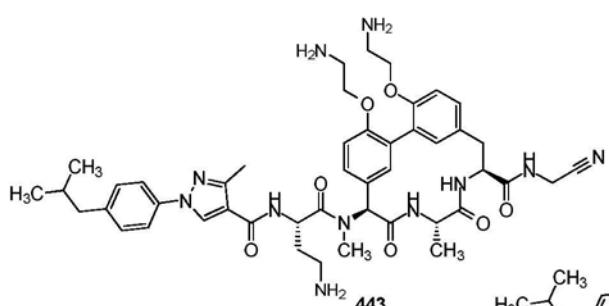
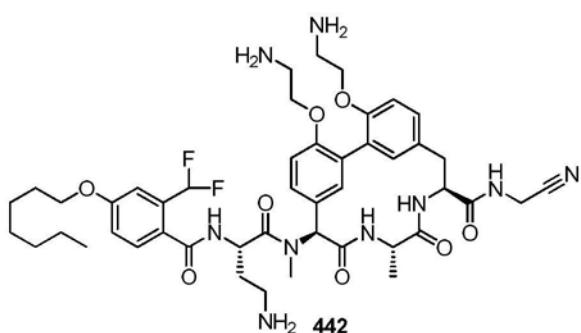
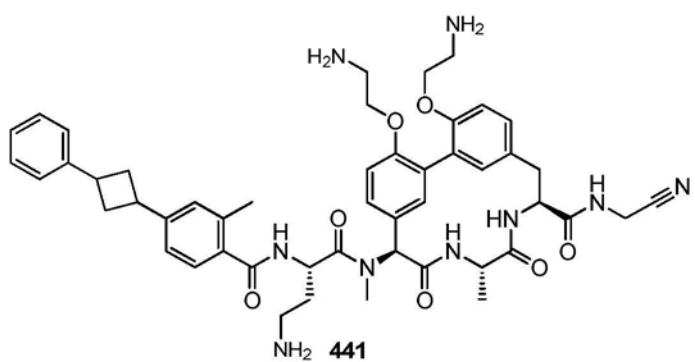


438

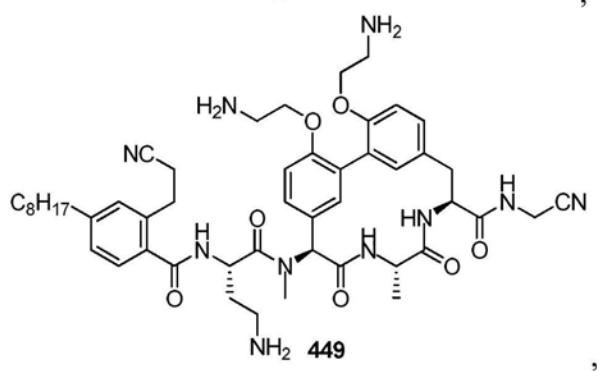
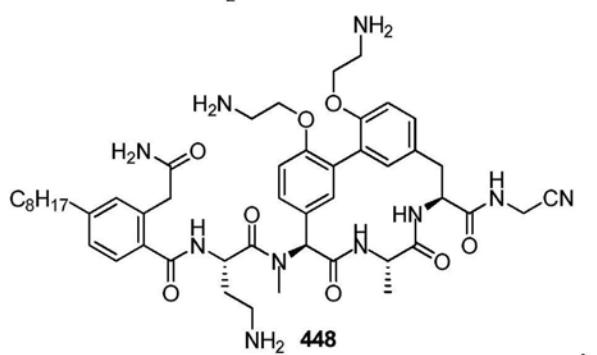
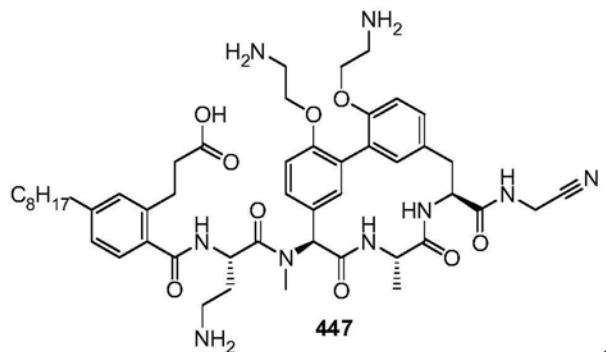
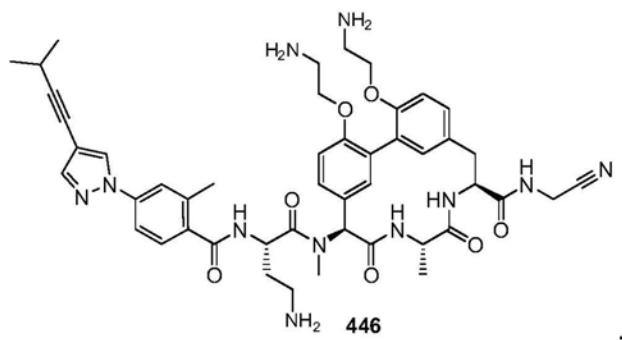
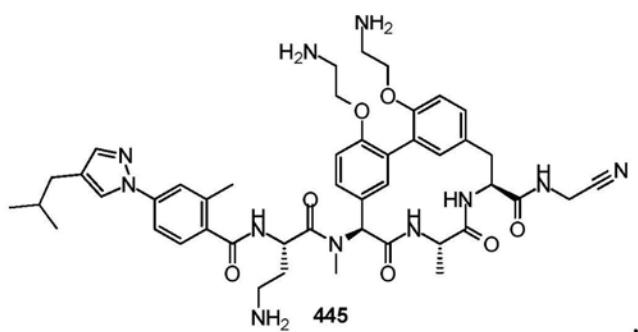
，

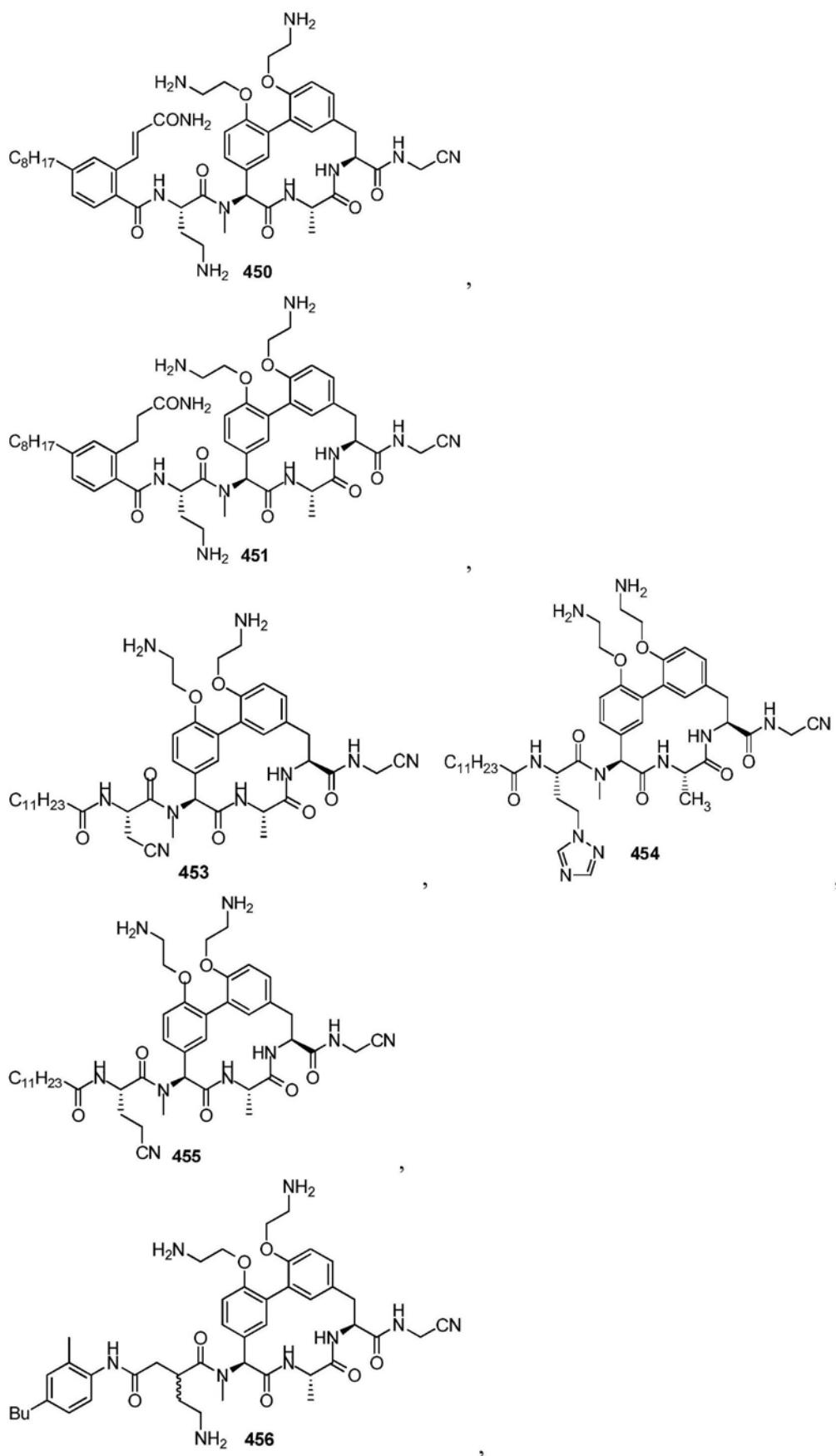


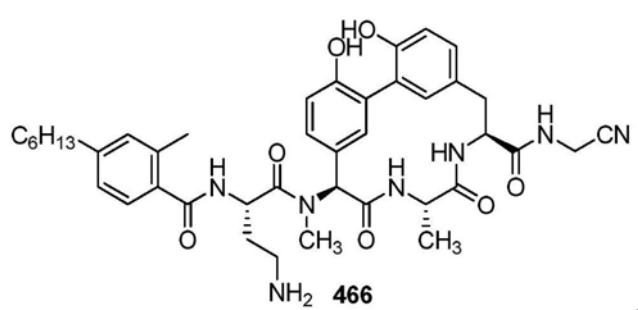
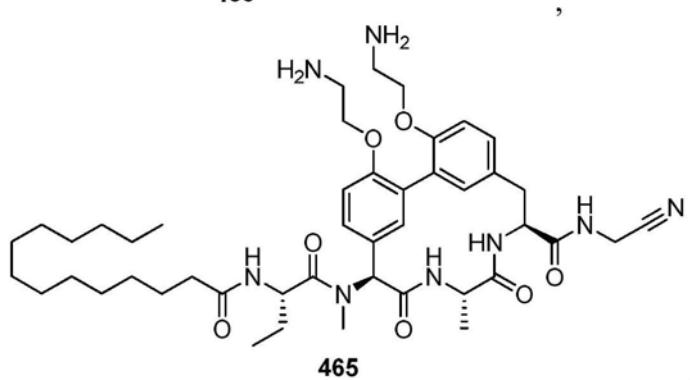
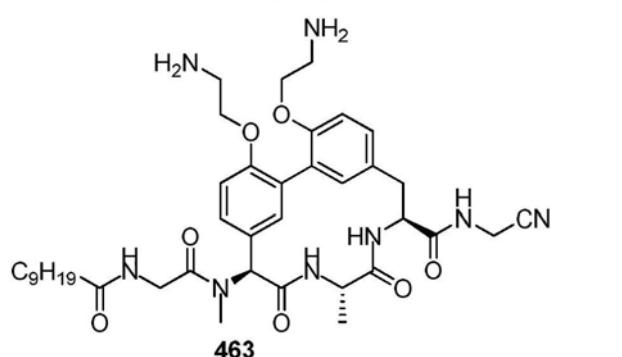
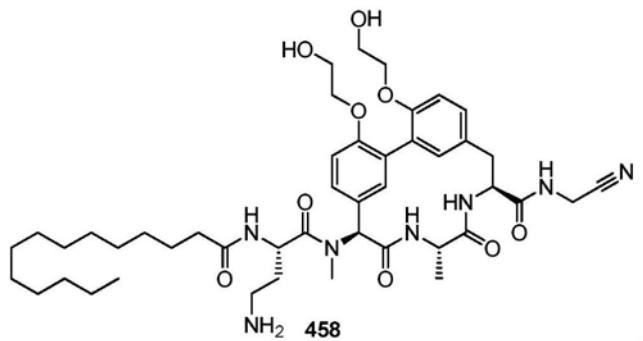
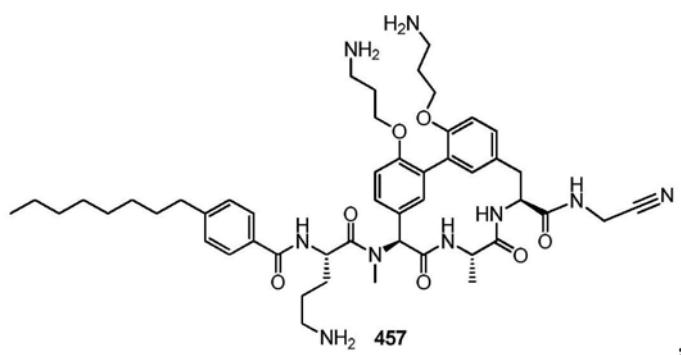
1

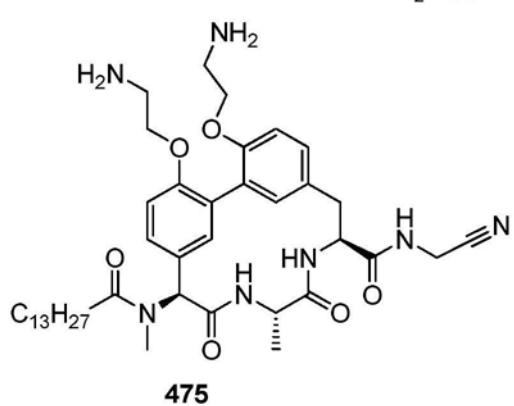
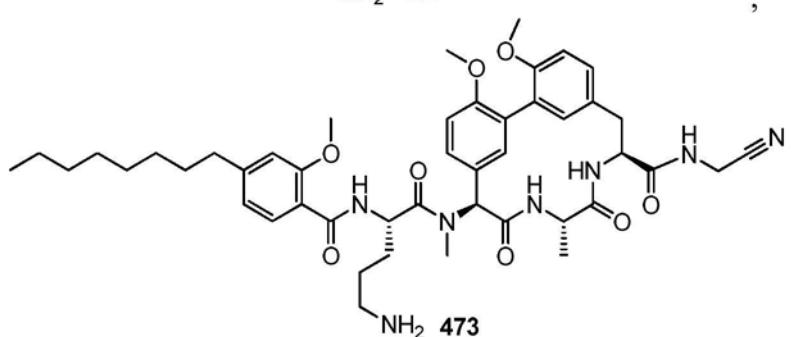
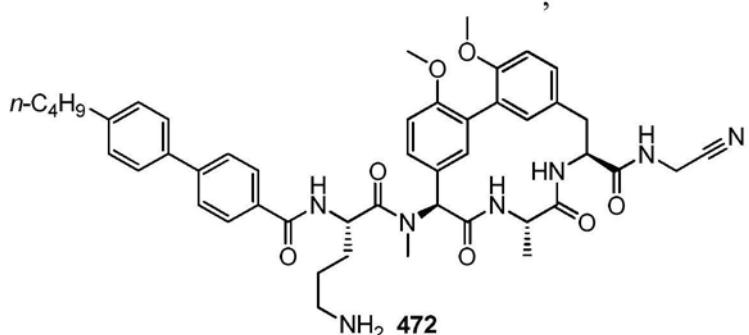
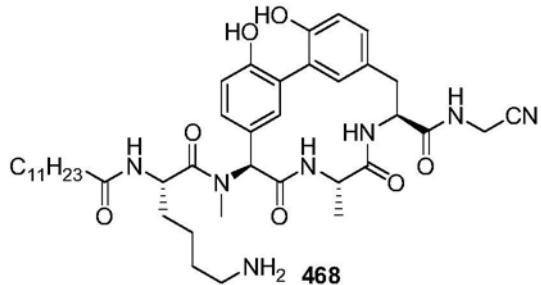
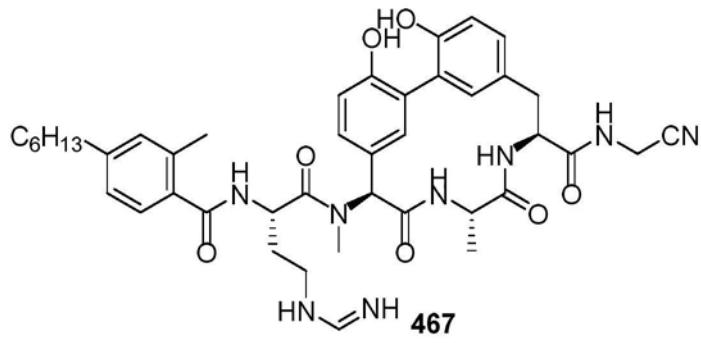


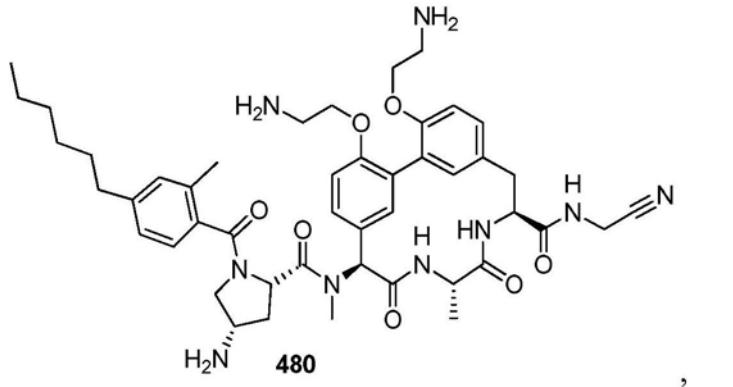
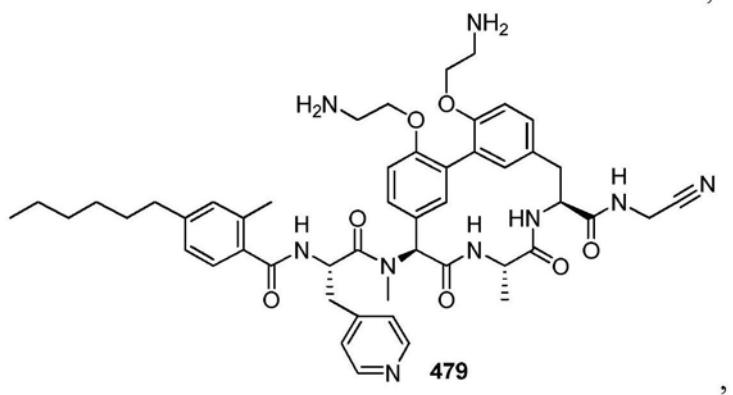
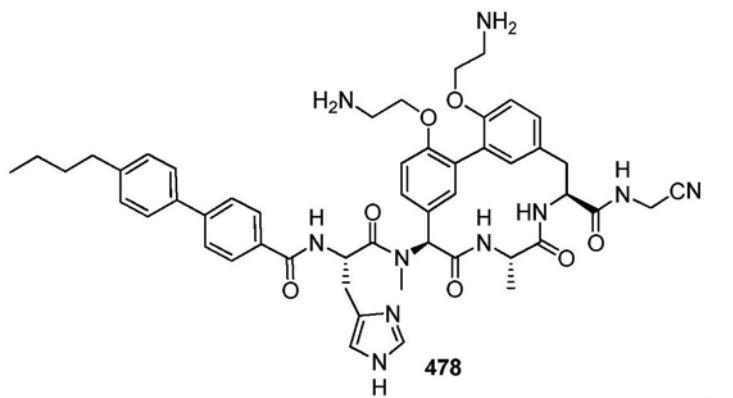
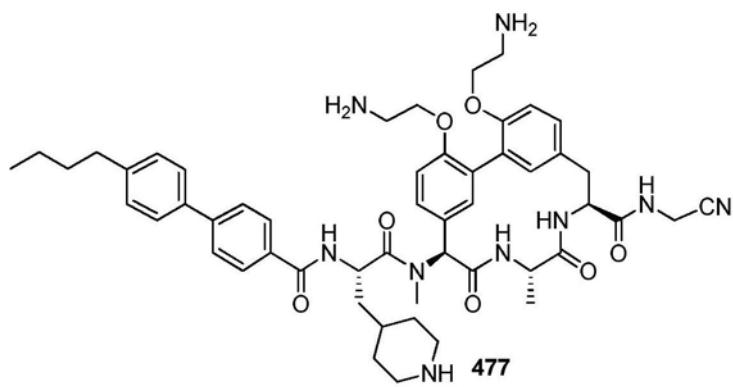
9

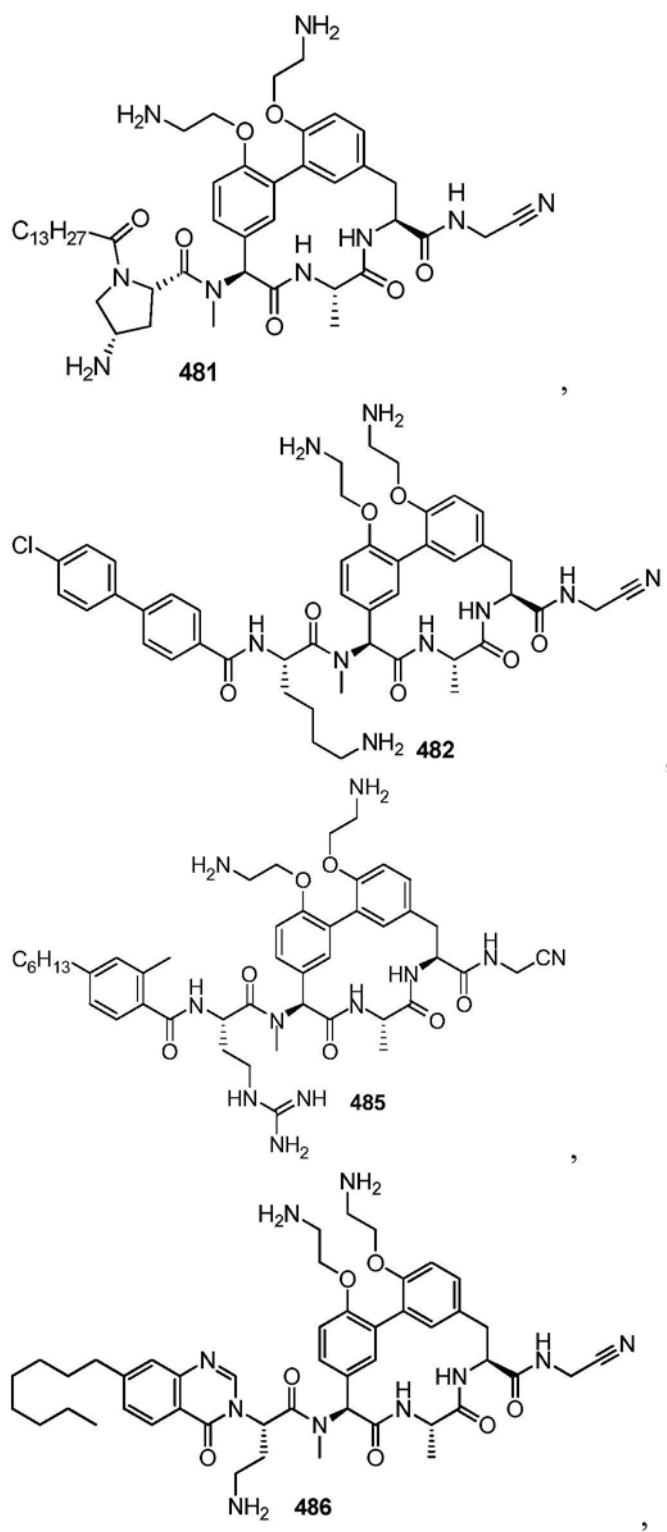


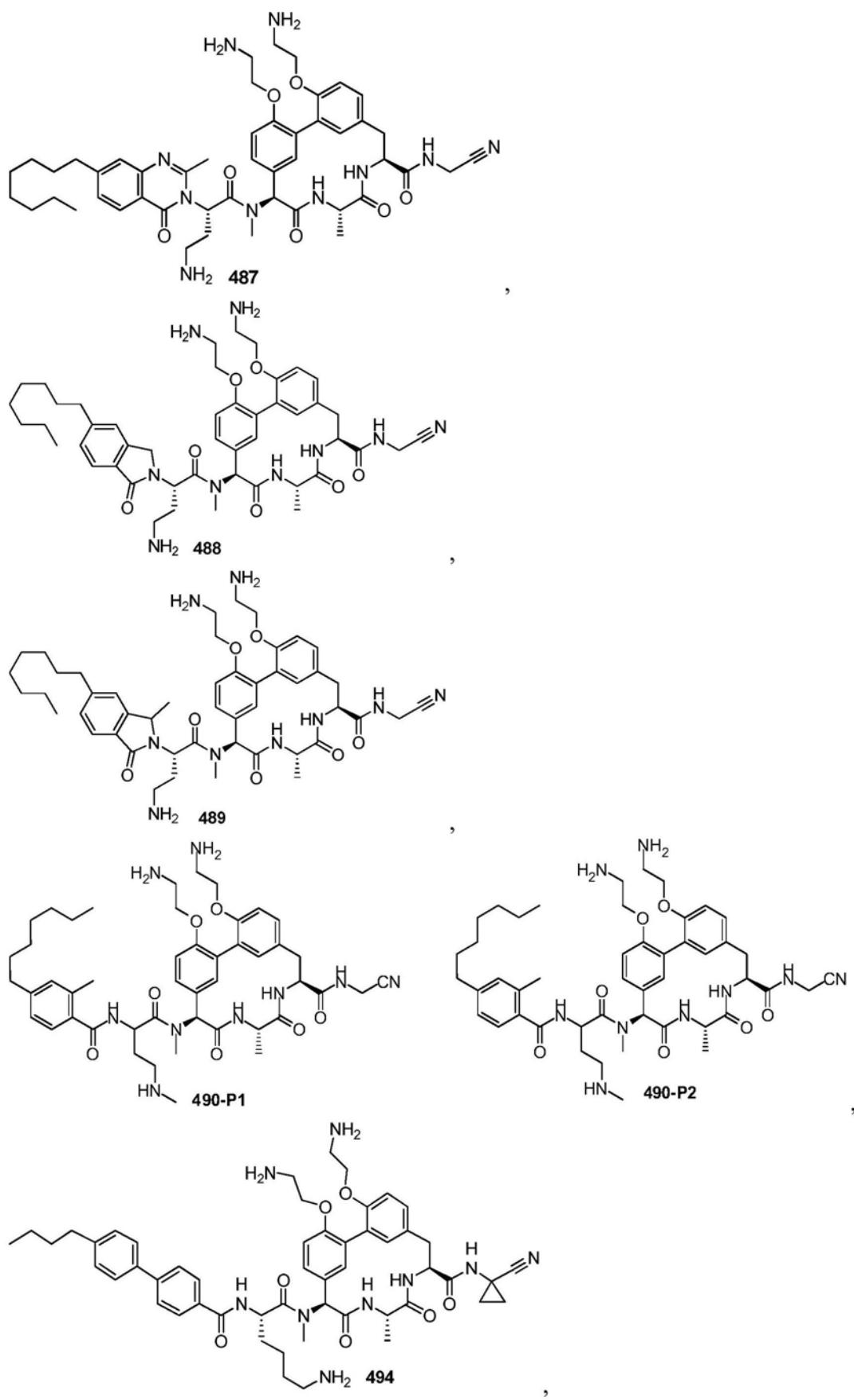


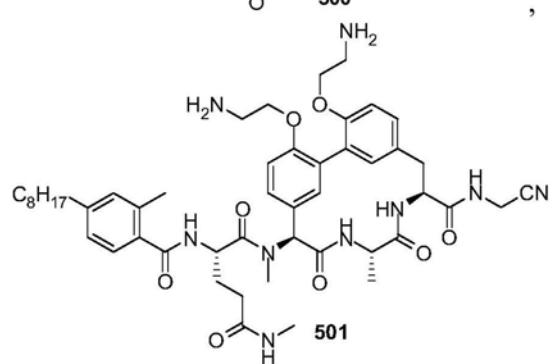
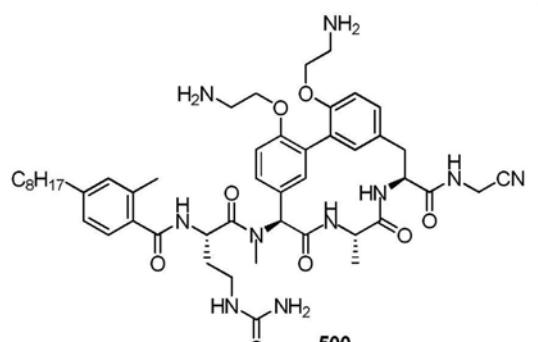
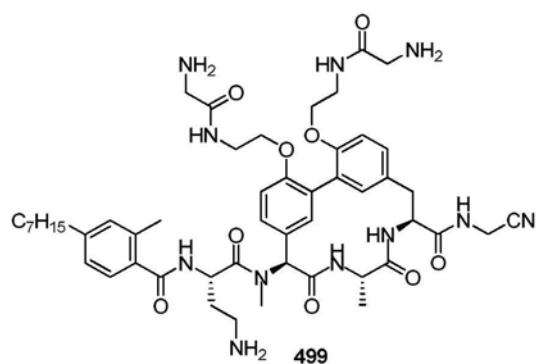
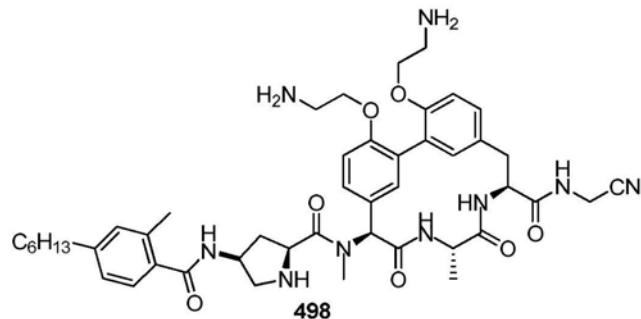
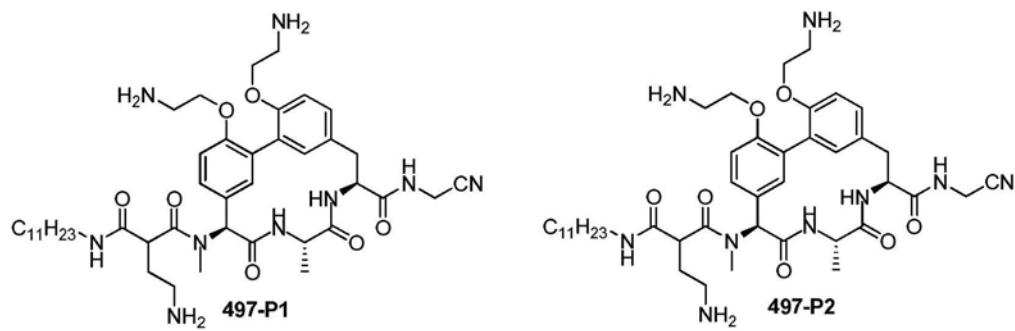


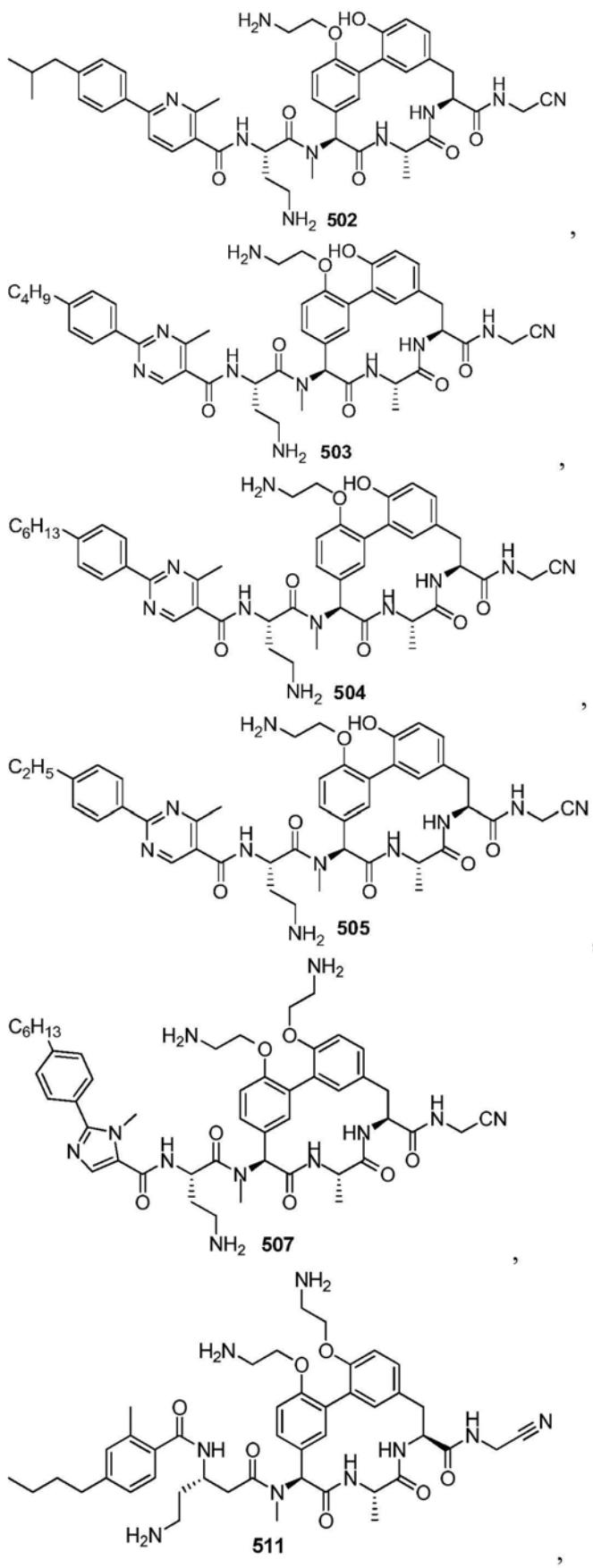


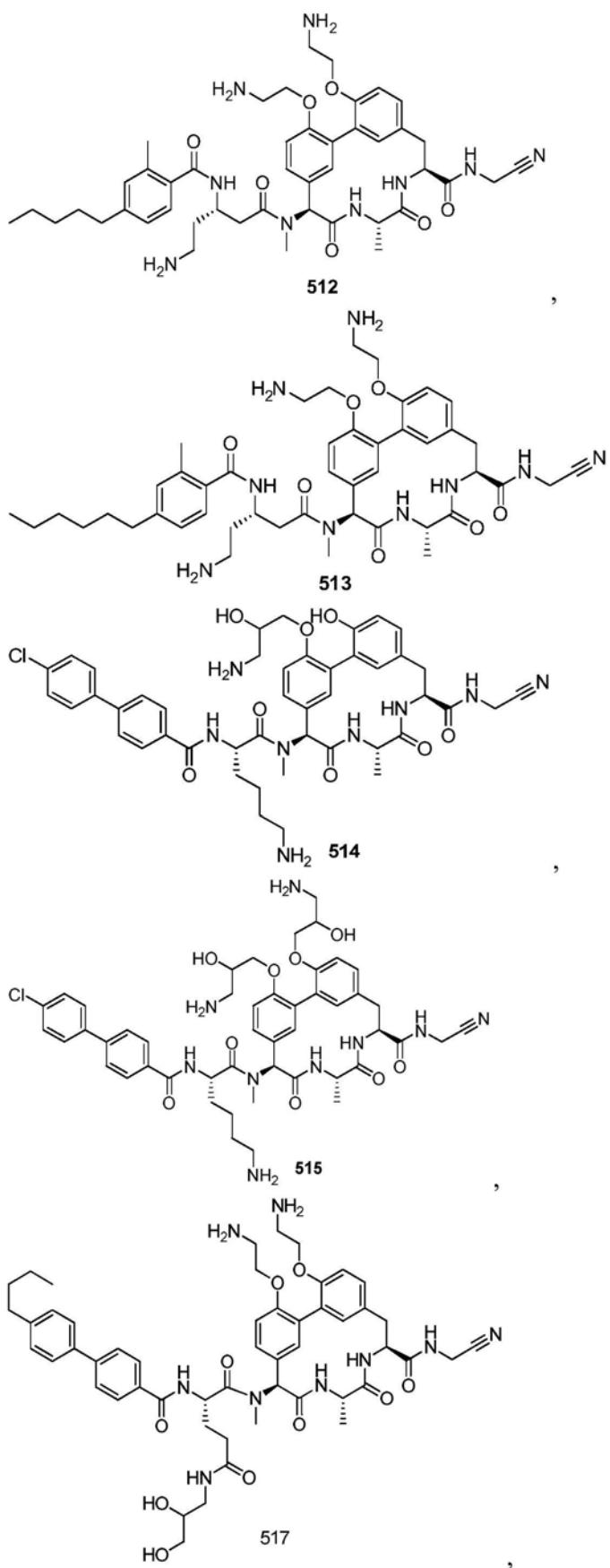


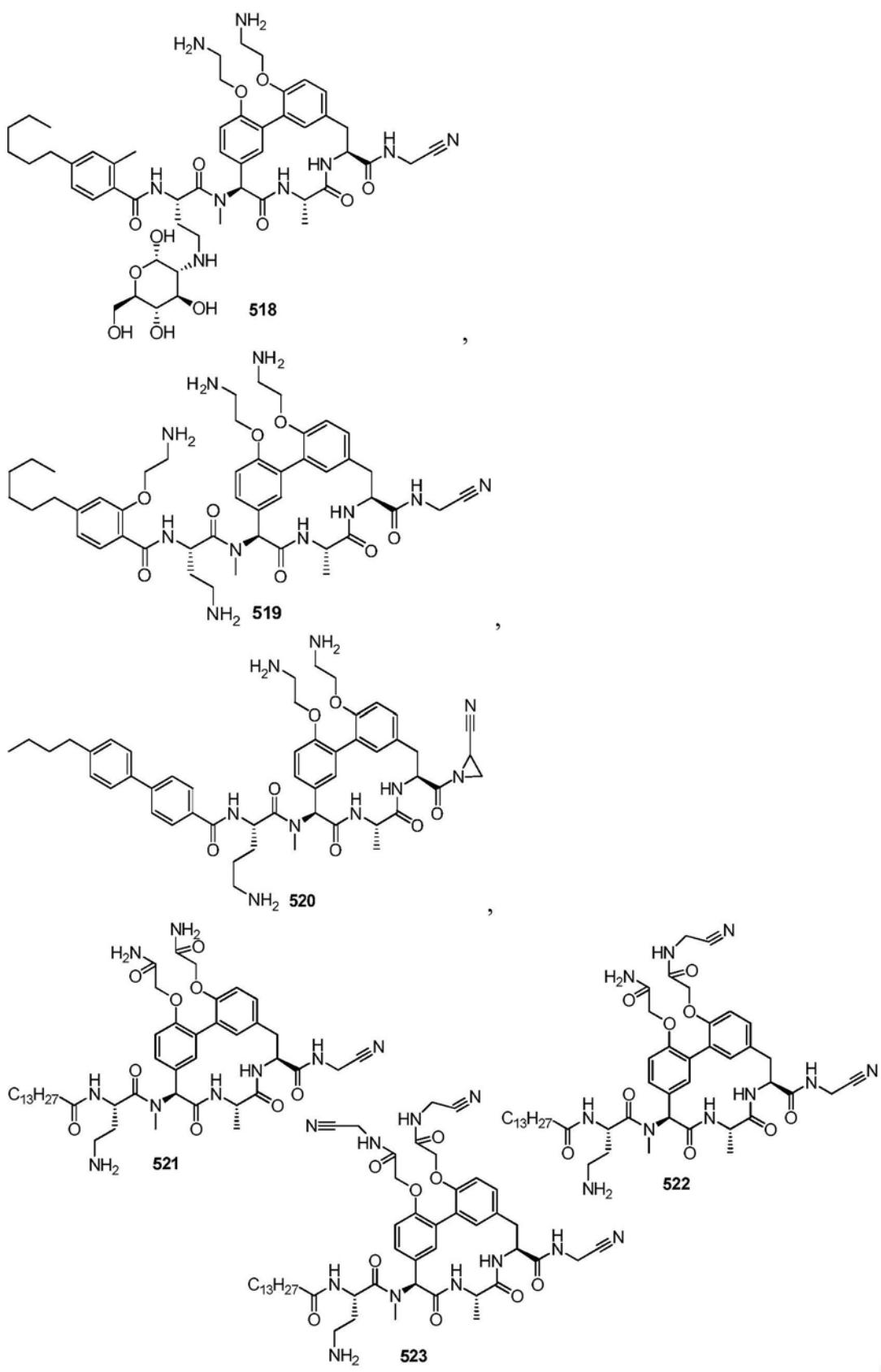


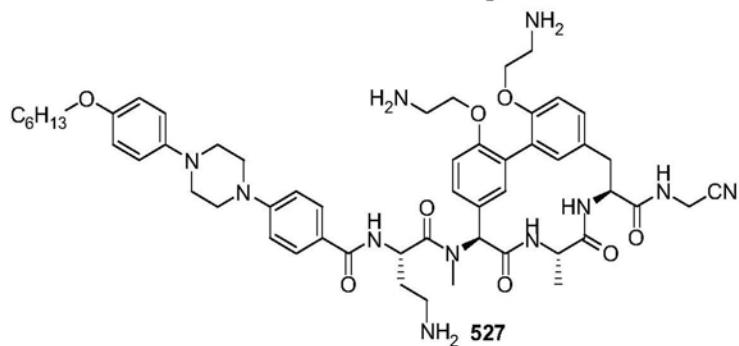
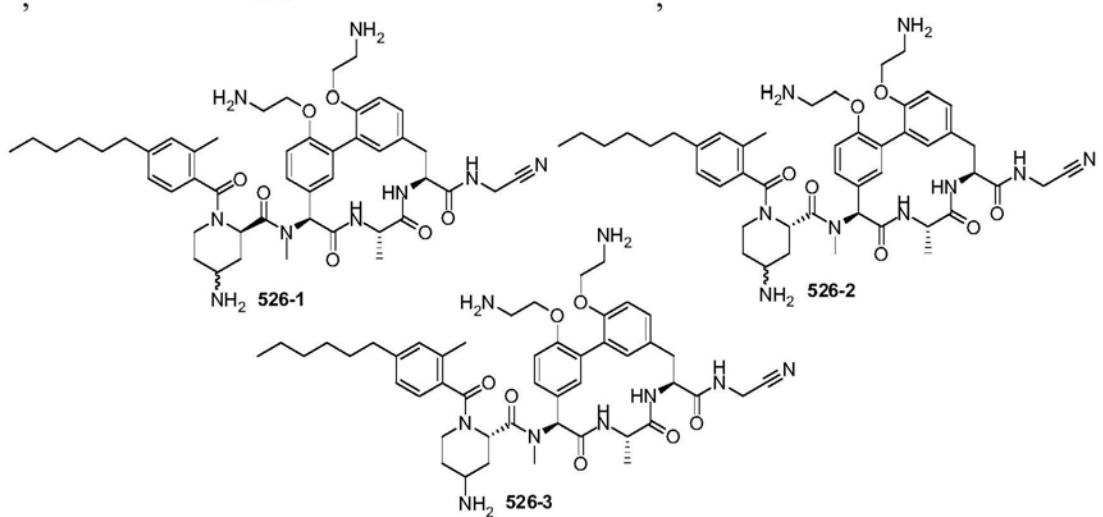
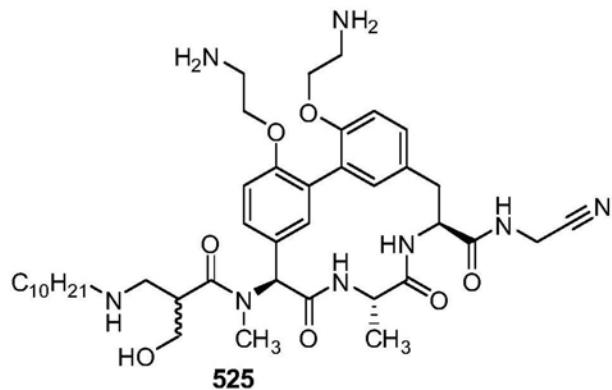
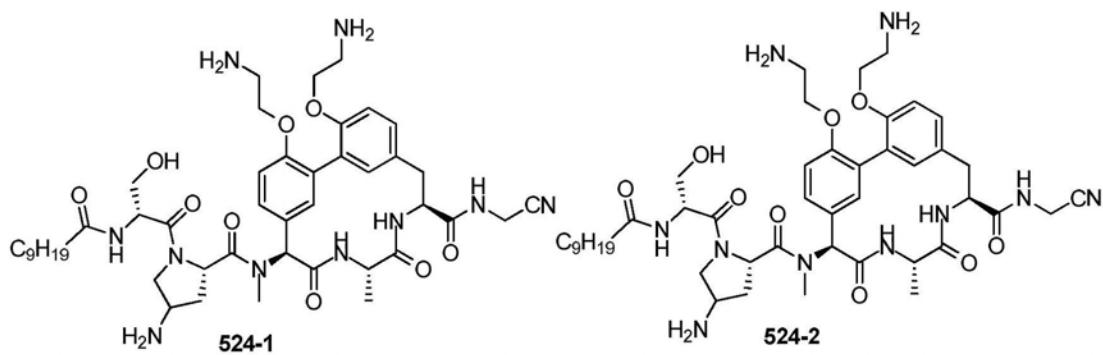




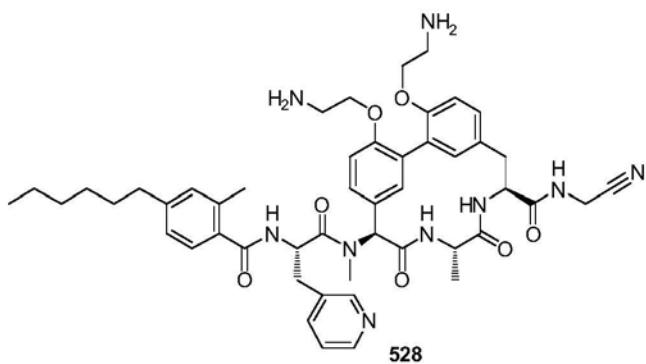








, 和



2. 一种药物组合物, 其包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的赋形剂。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求2所述的药物组合物在制备用于治疗患者的细菌感染的药物中的用途。

4. 如权利要求3所述的用途, 其中所述细菌感染是涉及铜绿假单胞菌、荧光假单胞菌、食酸假单胞菌、产碱假单胞菌、恶臭假单胞菌、嗜麦芽糖寡养单胞菌、洋葱伯克霍尔德氏菌、嗜水气单胞菌、大肠杆菌、氟氏柠檬酸杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、伤寒沙门氏菌、副伤寒沙门氏菌、肠炎沙门氏菌、痢疾志贺氏菌、弗氏志贺氏菌、索氏志贺氏菌、阴沟肠杆菌、产气肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌、产酸克雷伯氏菌、粘质沙雷氏菌、土拉热弗朗西斯氏菌、摩氏摩根氏菌、奇异变形菌、普通变形菌、产碱普罗威登斯菌、雷氏普罗威登斯菌、斯氏普罗威登斯菌、鲍氏不动杆菌、乙酸钙不动杆菌、溶血不动杆菌、小肠结肠炎耶尔森氏菌、鼠疫耶尔森氏菌、假结核耶尔森氏菌、中间耶尔森氏菌、百日咳博德特氏菌、副百日咳博德特氏菌、支气管炎博德特氏菌、流感嗜血菌、副流感嗜血菌、溶血嗜血菌、副溶血嗜血菌、杜氏嗜血菌、多杀巴斯德氏菌、溶血巴斯德氏菌、卡他布兰汉氏球菌、幽门螺杆菌、胚胎弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、大肠弯曲杆菌、布氏疏螺旋体、霍乱弧菌、副溶血弧菌、侵肺军团菌、单核细胞增生利斯特氏菌、淋病奈瑟氏球菌、脑膜炎奈瑟氏球菌、金氏菌属、米勒氏菌属、阴道加德纳氏菌、脆弱拟杆菌、吉氏拟杆菌、拟杆菌3452A同源组、普通拟杆菌、卵形拟杆菌、多形拟杆菌、单行拟杆菌、埃氏拟杆菌、内脏拟杆菌、艰难梭菌、结核分枝杆菌、鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、麻风分枝杆菌、白喉棒杆菌、溃疡棒杆菌、肺炎链球菌、无乳链球菌、酿脓链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、中间葡萄球菌、猪葡萄球菌猪亚种、溶血葡萄球菌、人葡萄球菌或解糖葡萄球菌的感染。

5. 如权利要求3所述的用途, 其中所述细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。

6. 如权利要求3所述的用途, 其中所述药物被配制为局部施用。

7. 如权利要求3所述的用途, 其中所述药物包含第二治疗剂, 或与第二治疗剂组合施用。

8. 如权利要求7所述的用途, 其中所述第二治疗剂不是SpsB抑制剂。

9. 如权利要求7所述的用途, 其中所述第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、 β -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素、粘菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。

10. 如权利要求7所述的用途, 其中所述第二治疗剂是 β -内酰胺抗生素。

11. 如权利要求10所述的用途, 其中所述 β -内酰胺抗生素选自青霉素类、单环内酰胺

类、头孢菌素类和碳青霉烯类。

12. 如权利要求10所述的用途，其中所述 β -内酰胺抗生素选自阿洛西林、阿莫西林、氨苄西林、多利培南、美罗培南、比阿培南、头孢孟多、亚胺培南、美洛西林、头孢美唑、头孢丙烯、哌拉西林/他唑巴坦、羧苄西林、头孢克洛、头孢噻吩、厄他培南、头孢唑林、头孢吡肟、头孢尼西、头孢西丁、头孢他啶、苯唑西林、头孢地尼、头孢克肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢泊肟、头孢唑肟、头孢曲松、法罗培南、美西林、甲氧西林、拉氧头孢、替卡西林、托莫培南、头孢比普、头孢洛林、氟氧头孢、头孢匹罗和头孢唑兰。

13. 如权利要求10所述的用途，其中所述药物包含 β -内酰胺酶抑制剂，或与 β -内酰胺酶抑制剂组合施用。

大环广谱抗生素

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2016年11月8日提交的PCT国际申请PCT/CN2016/105042和2015年11月20日提交的PCT国际申请PCT/CN2015/095166的权益；这两项申请均通过引用而全文并入本文。

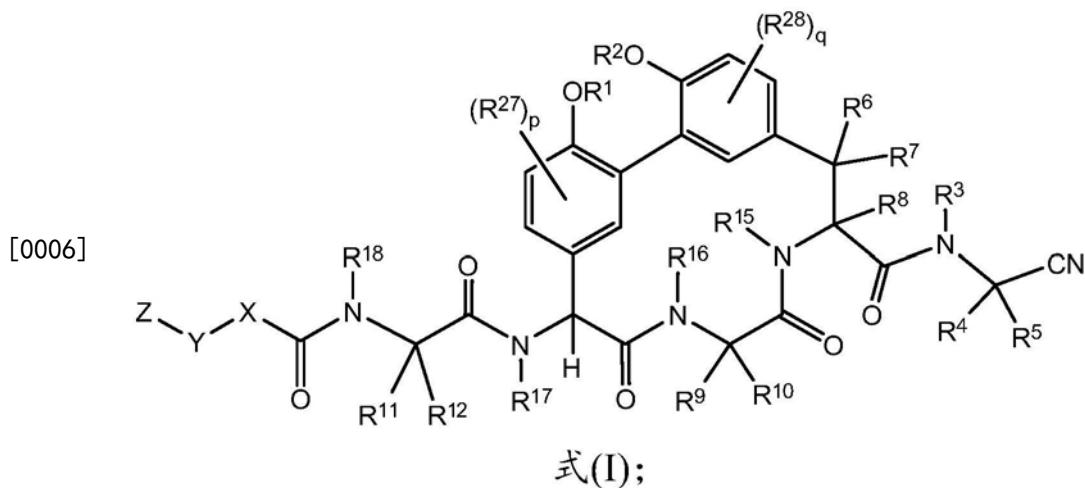
背景技术

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

发明内容

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

[0005] 在本文描述的一个方面是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



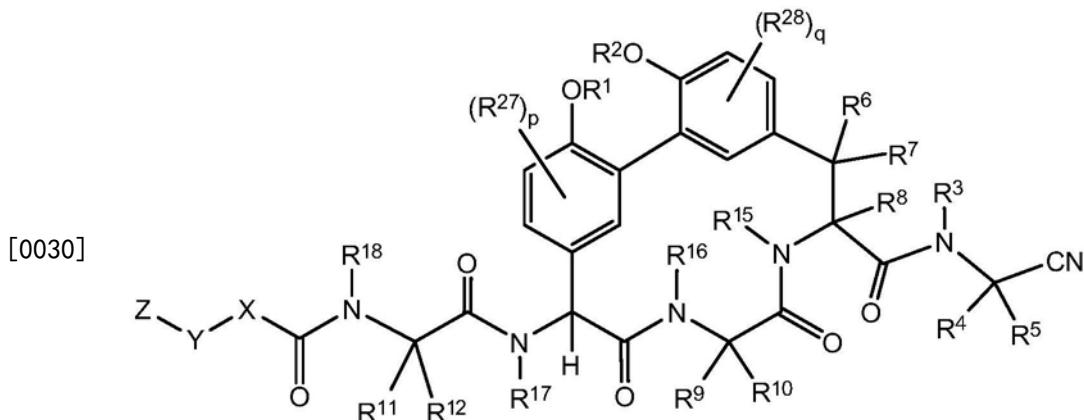
[0007] 其中：

[0008] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²或-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基，或任选取代的杂环烷基；

[0009] R³为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0010] R⁴为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂；或者R³和R⁴组合形成杂环烷基环；

- [0011] R^5 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环;
- [0012] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- [0013] R^9 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基;
- [0014] R^{10} 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- [0015] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $0R^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CN 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基;或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环,且 R^{12} 为H;
- [0016] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $0R^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$;
- [0017] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-0-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-;
- [0018] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-0-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [0019] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-0-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [0020] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 或 $-SO_2N(R^{31})_2$;或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;
- [0021] 每个 R^{31} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;
- [0022] 每个 R^{23} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- [0023] 每个 R^{24} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;
- [0024] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基;或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;
- [0025] 每个 R^{27} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基;
- [0026] 每个 R^{28} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基;
- [0027] p为0、1或2;且
- [0028] q为0、1或2。
- [0029] 在本文描述的另一方面是式(I')化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



式(I');

[0031] 其中：

[0032] R^1 和 R^2 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(\text{杂环烷基})CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0033] R^3 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0034] R^4 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OH 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-C(O)NH_2$ ；或者 R^3 和 R^4 组合形成杂环烷基环；

[0035] R^5 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0036] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基或杂烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0037] R^9 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；

[0038] R^{10} 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；

[0039] 或者 R^9 和 R^{10} 组合形成杂环烷基或环烷基环；

[0040] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CN 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(NH_2)=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)SO_2NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；

[0041] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；

[0042] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；

[0043] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- N

(R²⁴) (C₁-C₆) 烷基-、-O- (C₁-C₆) 烷基-、-O (C₆-C₁₀) 芳基-、-N (R²⁴) (C₁-C₆) 烷基-、-N (R²⁴) SO₂
 (C₁-C₆) 烷基-、-N (R²⁴) C (O) (C₁-C₆) 烷基-、-C (O) (C₁-C₆) 烷基-、-S (C₁-C₆) 烷基-、-SO₂ (C₁-C₆)
 烷基-、-C (O) NH (C₁-C₆) 烷基-、-(C₃-C₇) 环烷基-、任选取代的-C (O) N (R²⁴) 芳基-、任选取代的-N (R²⁴) C (O) 芳基-、任选取代的-N (R²⁴) SO₂ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0044] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-CO₂H、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-C (O) NR²⁵R²⁶、-O- (C₁-C₁₂) 烷基、-N (R²⁴) (C₁-C₁₂) 烷基、-N (R²⁴) C (O) (C₁-C₁₂) 烷基、任选取代的-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0045] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷基-CO₂H、-C (O)
 (C₁-C₆) 烷基、-C (O) O (C₁-C₆) 烷基、-C (O) O (C₁-C₆) 卤代烷基、-C (=NH) (C₁-C₆) 烷基、-C (=NH)
 N (R³¹)₂、-C (O) N (R³¹)₂或-SO₂N (R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0046] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0047] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；

[0048] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；

[0049] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆) 烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

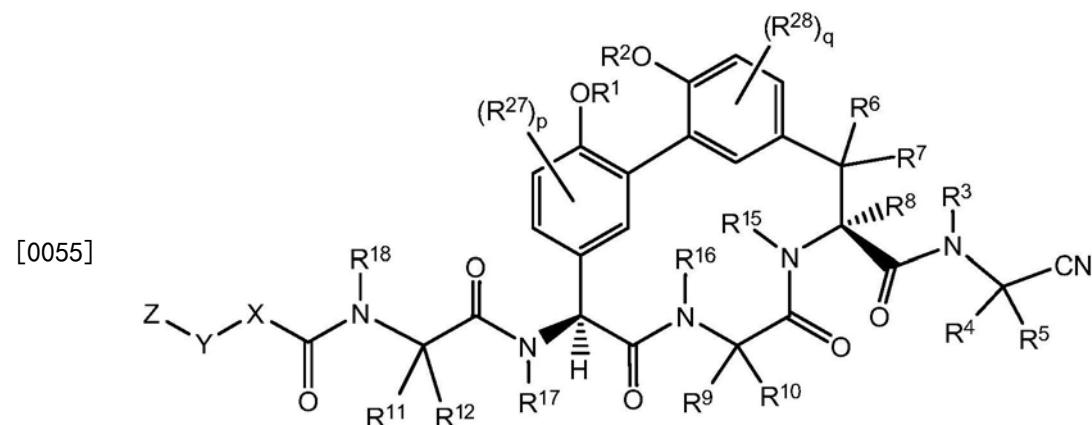
[0050] 每个R²⁷独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC (O) R²³、-NC (O) NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆) 烷基、任选取代的-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、-C (O) (C₁-C₆) 烷基或-S (O)₂ (C₁-C₆) 烷基；

[0051] 每个R²⁸独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC (O) R²³、-NC (O) NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆) 烷基、任选取代的-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、-C (O) (C₁-C₆) 烷基或-S (O)₂ (C₁-C₆) 烷基；

[0052] p为0、1或2；且

[0053] q为0、1或2。

[0054] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ia)结构的式(I)或(I')化合物：

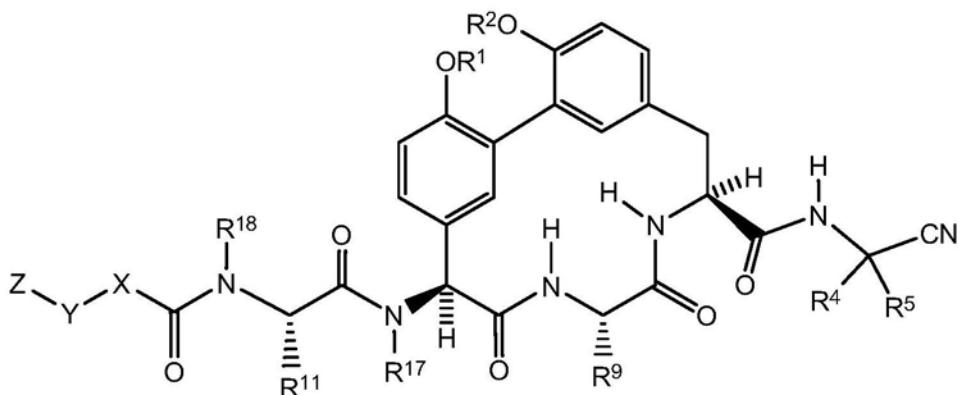


式(Ia)。

[0056] 在本文描述的另一个实施方案中是式(I)、(I')或(Ia)化合物，其中R⁶、R⁷和R⁸为H。在本文描述的另一个实施方案中是式(I)、(I')或(Ia)化合物，其中R¹⁵和R¹⁶为H。

[0057] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ib)结构的式(I)或(I')化合物：

[0058]

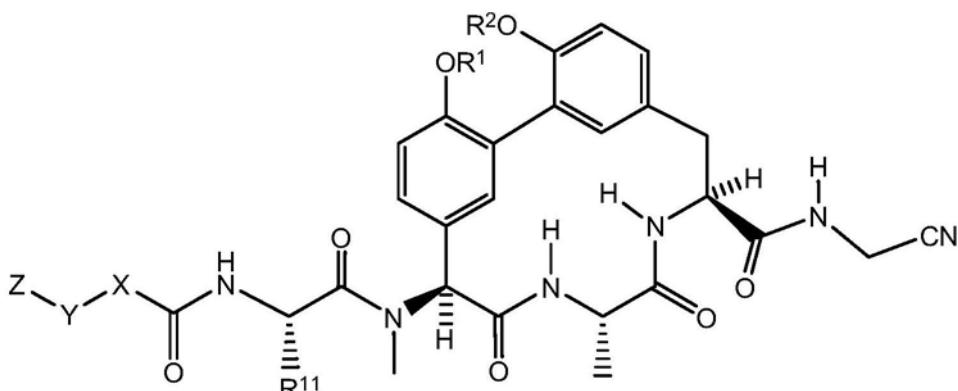


式(Ib)。

[0059] 在一个实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R¹⁷为-CH₃。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R¹⁸为H。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁵为H。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁴为H。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)或(Ib)化合物,其中R⁹为-CH₃。

[0060] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Ic)结构的式(I)或(I')化合物:

[0061]



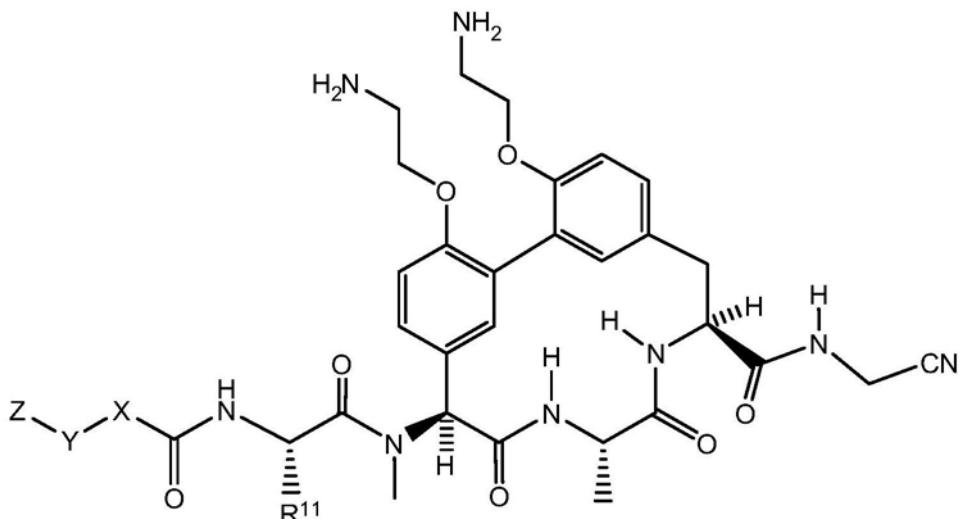
式(Ic)。

[0062] 在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂OH。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂。

为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物,其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

[0063] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(Id)结构的式(I)或(I')化合物:

[0064]



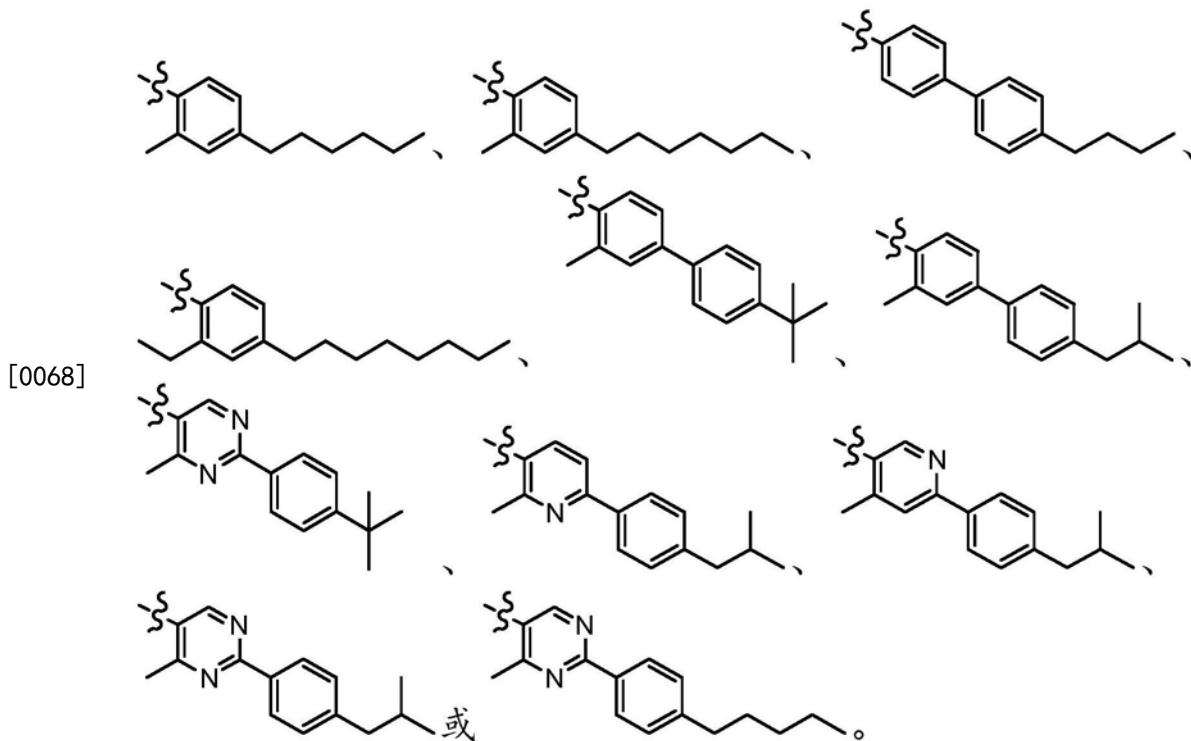
式(Id);

[0065] 其中R¹¹为-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂或-CH₂CH₂CH₂NH₂。

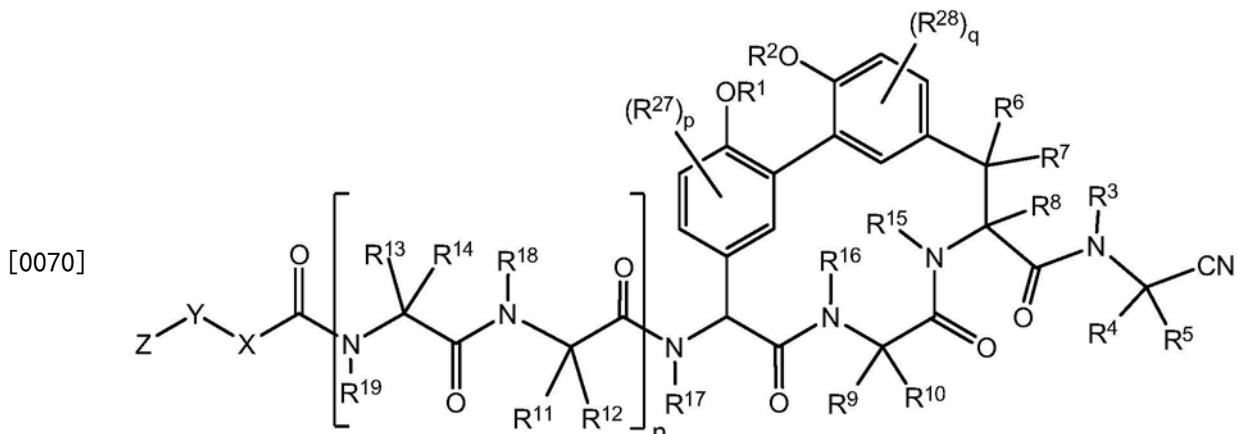
[0066] 在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(Id)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次。在进一步的实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)

或 (Id) 化合物, 其中 X 为未被取代或被甲基取代一次或两次。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 X 为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 X 为被甲基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 X 为被甲基取代两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 X 为任选取代的 - (C_1-C_6) 烷基 -。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为任选取代的 - (C_1-C_6) 烷基 -。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为 -O- (C_1-C_6) 烷基 -。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为 -N(H)- (C_1-C_6) 烷基 -。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Y 为键。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为 - (C_1-C_6) 烷基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为被 - (C_1-C_8) 烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为被正丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为被异丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为被叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为任选取代的 - (C_3-C_7) 环烷基。在进一步的实施方案中是式 (I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 Z 为卤素。

[0067] 在进一步的实施方案中是式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) 或 (Id) 化合物, 其中 -X-Y-Z 为

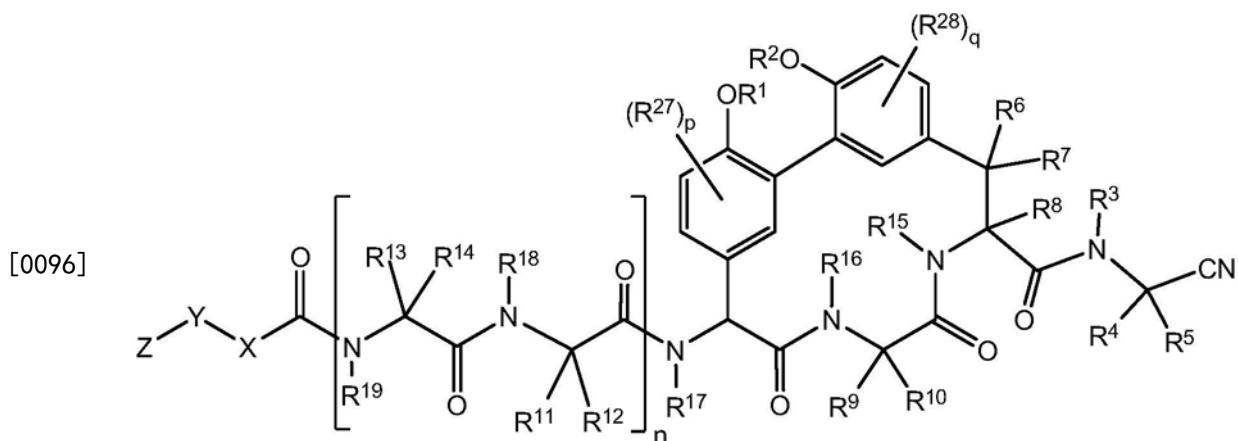


[0069] 在本文描述的另一方面是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



- [0077] R^9 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；
- [0078] R^{10} 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0079] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(0)- (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH₂、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；
- [0080] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH₂、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{13} 和 R^{19} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{14} 为H；
- [0081] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；
- [0082] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；
- [0083] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0084] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0085] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 或 $-SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0086] 每个 R^{31} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0087] 每个 R^{23} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0088] 每个 R^{24} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0089] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0090] 每个 R^{27} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基；
- [0091] 每个 R^{28} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基；
- [0092] n为0或1；
- [0093] p为0、1或2；且
- [0094] q为0、1或2。
- [0095] 在本文描述的另一方面是式(I^{I'})化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前

药：



式(II');

[0097] 其中：

[0098] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-0R²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的(C₁-C₆)杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0099] R³为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0100] R⁴为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂；或者R³和R⁴组合形成杂环烷基环；

[0101] R⁵为H或-(C₁-C₆)烷基；或者R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0102] R⁶、R⁷和R⁸各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0103] R⁹为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基或-(C₃-C₆)环烷基；

[0104] R¹⁰为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0105] R¹¹和R¹²各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-0R²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)杂烷基-CO₂H、-(C₁-C₆)烷基-S(0)-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-N(H)CH=NH、-(C₁-C₆)烷基-C(NH₂)=NH、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-N(H)SO₂NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-N(H)杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基；或者R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环，且R¹²为H；

[0106] R¹³和R¹⁴各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-0R²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基；或者R¹³和R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环，且R¹⁴为H；

[0107] R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-0R²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²；

[0108] X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₇)环烷基、任

选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)(C₆-C₁₀)芳基-或-SO₂(C₁-C₆)烷基-；

[0109] Y为键、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-、-(C₂-C₆)烯基-、-(C₂-C₆)炔基-、-(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-O-(C₁-C₆)烷基-、-O(C₆-C₁₀)芳基-、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)烷基-、-C(O)(C₁-C₆)烷基-、-S(C₁-C₆)烷基-、-SO₂(C₁-C₆)烷基-、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基-、-(C₃-C₇)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R²⁴)芳基-、任选取代的-N(R²⁴)C(O)芳基-、任选取代的-N(R²⁴)SO₂芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0110] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-C(O)NR²⁵R²⁶、-O-(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)烷基、任选取代的-(C₃-C₇)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0111] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷基-CO₂H、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)N(R³¹)₂或-SO₂N(R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0112] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0113] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0114] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0115] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0116] 每个R²⁷独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC(O)R²³、-NC(O)NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)(C₁-C₆)烷基或-S(O)₂(C₁-C₆)烷基；

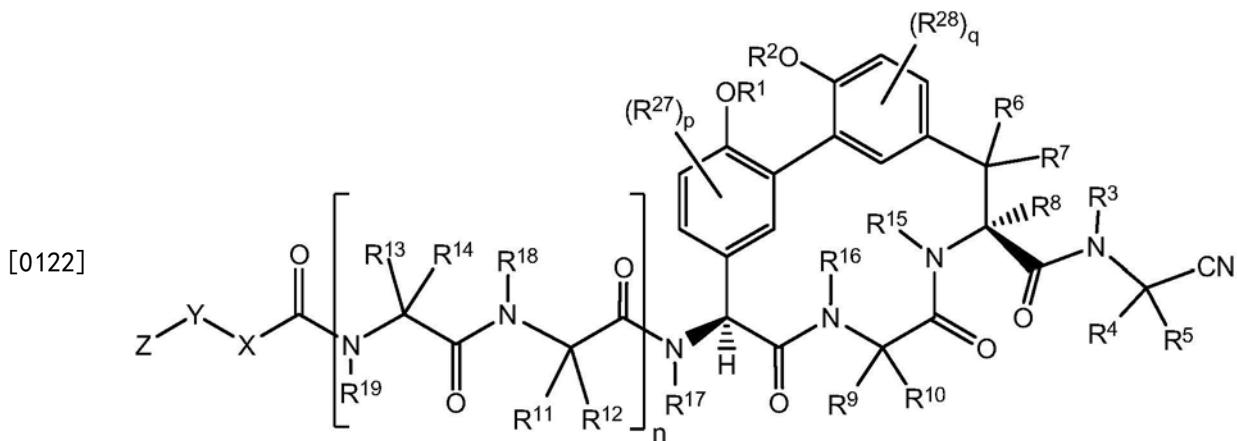
[0117] 每个R²⁸独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC(O)R²³、-NC(O)NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-C(O)(C₁-C₆)烷基或-S(O)₂(C₁-C₆)烷基；

[0118] n为0或1；

[0119] p为0、1或2；且

[0120] q为0、1或2。

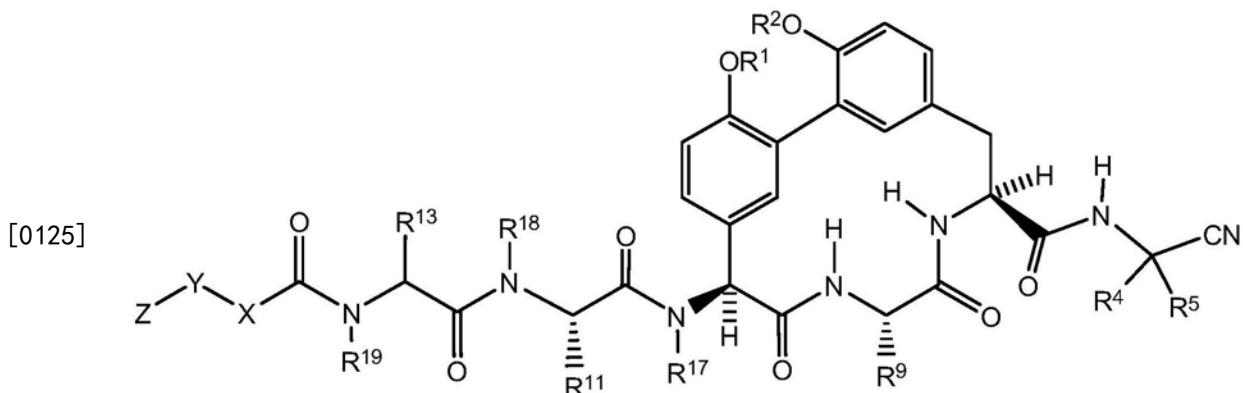
[0121] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IIa)结构的式(II)或(II')化合物：



式(IIa)。

[0123] 在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')或(IIa)化合物，其中R⁶、R⁷和R⁸为H。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')或(IIa)化合物，其中R¹⁵和R¹⁶为H。

[0124] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IIb)结构的式(II)或(II')化合物：

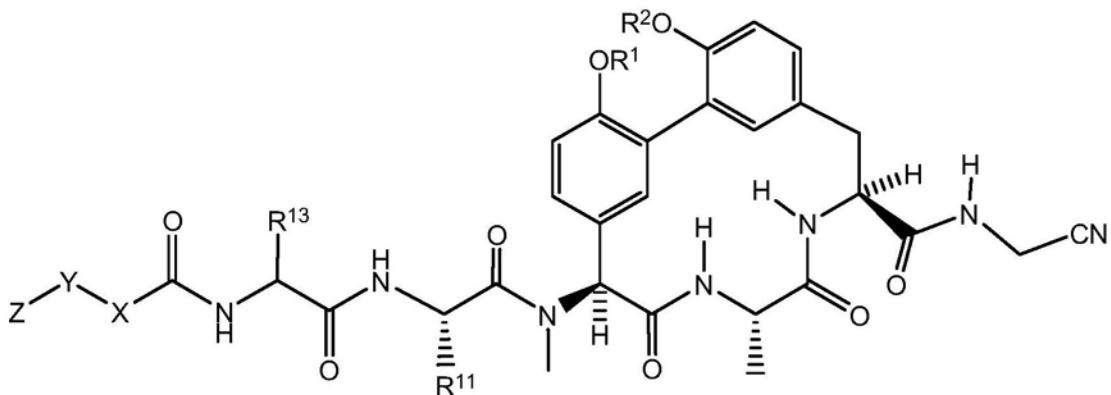


式(IIb)。

[0126] 在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹⁸为H。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹⁹为H。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁵为H。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IIb)化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。

[0127] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IIc)结构的式(II)或(II')化合物：

[0128]



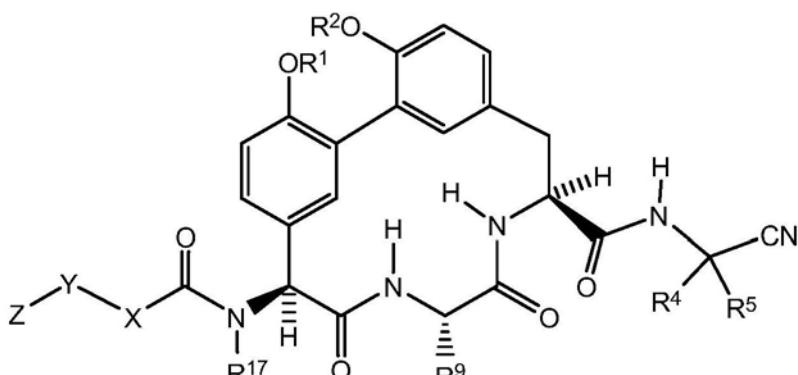
式(IIc);

[0129] 其中R¹和R²各自独立地为H或-CH₂CH₂NH₂。

[0130] 在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂OH。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂NH₂。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂OH。在本文描述的另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)或(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CH₂OH。

[0131] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IId)结构的式(II)或(II')化合物：

[0132]

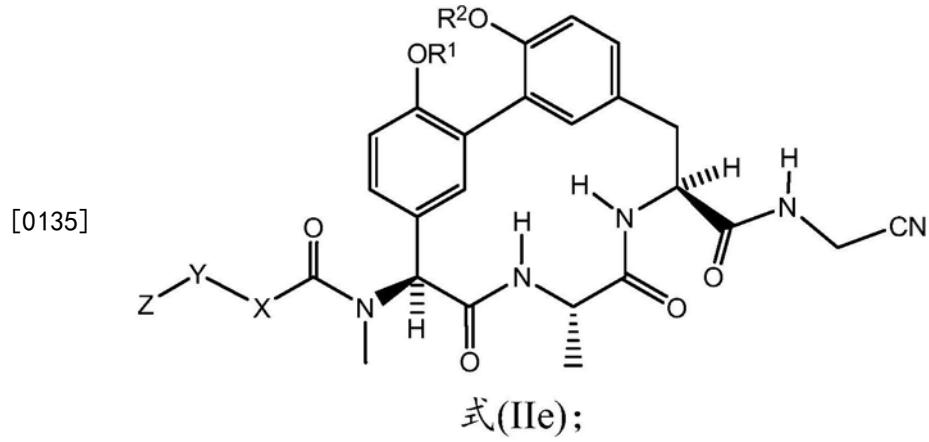


式(IId)。

[0133] 在一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物，其中R⁵为H。在另一个实施方案中是

式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)或(IId)化合物,其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。

[0134] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IIe)结构的式(II)或(II')化合物:

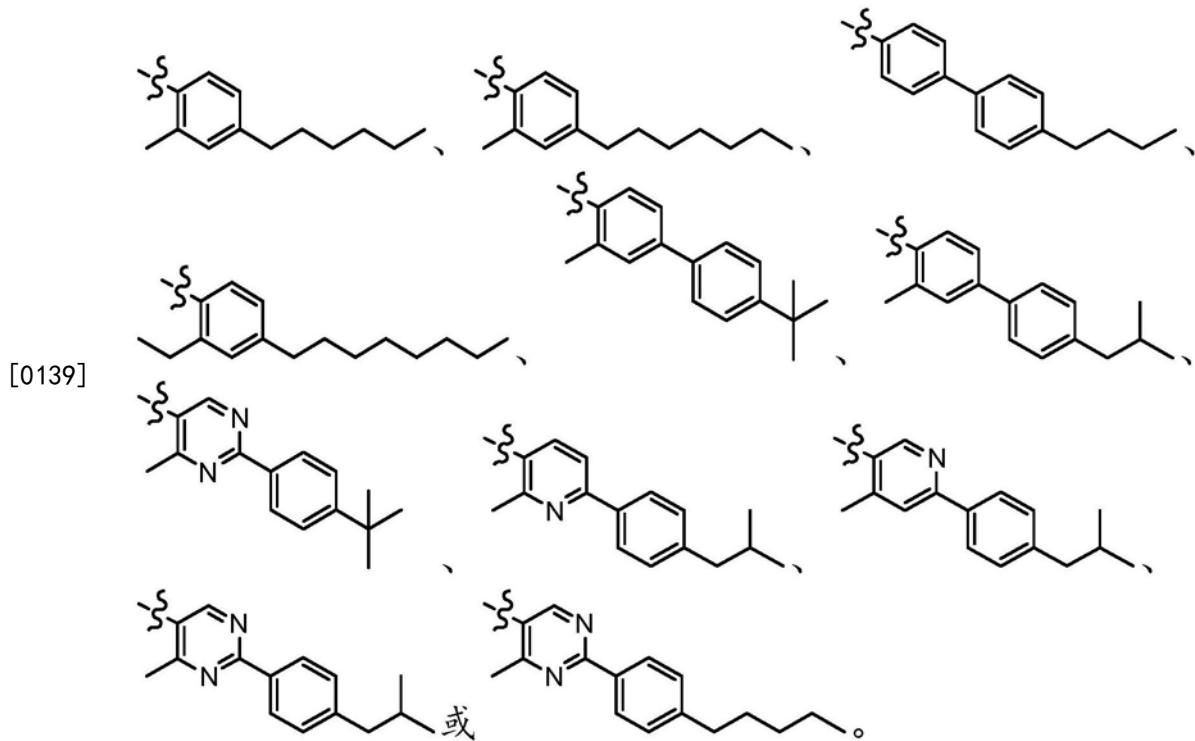


[0136] 其中R¹和R²各自独立地为H或-CH₂CH₂NH₂。

[0137] 在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中X为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中X为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为-0-(C₁-C₆)烷基-。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Y为键。在进一步的实施方案中是式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在进一步的实施方案中是式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在进一步的实施方案

中是式(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物，其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在进一步的实施方案中是式(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物，其中Z为卤素。

[0138] 在进一步的实施方案中是式 (II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物，其中-X-Y-Z为



[0140] 在另一个方面是一种药物组合物，其包含式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物，或药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物，或其药学上可接受的前药，及其药学上可接受的赋形剂。

[0141] 在另一个方面是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药在制备用于治疗患者的细菌感染的药物中的用途。

[0142] 在另一个实施方案中是治疗哺乳动物的细菌感染的方法，其包括以足以向该哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向该哺乳动物施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物，或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在另一个实施方案中，该细菌感染是涉及铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌(*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌(*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌(*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌(*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌(*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、氟氏柠檬酸杆菌(*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhi*)、副伤寒

沙门氏菌 (*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西斯氏菌 (*Francisella tularensis*)、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、卡他布兰汉氏球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胚胎弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏菌属 (*Kingella*)、米勒氏菌属 (*Moraxella*)、阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组 (*Bacteroides 3452A homology group*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovalis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单行拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus subsp. hyicus*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus*

saccharolyticus)的感染。

[0143] 在另一个实施方案中,所述细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。在另一个实施方案中,施用包括局部施用。

[0144] 在进一步的实施方案中是治疗需要这样的治疗的哺乳动物的方法,该方法包括向该哺乳动物施用第二治疗剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂不是SpsB抑制剂。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是氨基糖昔抗生素、氟喹诺酮抗生素、 β -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素(fluoramphenicol)、粘菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。在另一个实施方案中,该第二治疗剂是 β -内酰胺抗生素。在另一个实施方案中,该 β -内酰胺抗生素选自青霉素类、单环内酰胺类、头孢菌素类和碳青霉烯类。在另一个实施方案中,该 β -内酰胺抗生素选自阿洛西林、阿莫西林、氨苄西林、多利培南、美罗培南、比阿培南、头孢孟多、亚胺培南、美洛西林、头孢美唑、头孢丙烯、哌拉西林/他唑巴坦、羧苄西林、头孢克洛、头孢噻吩、厄他培南、头孢唑林、头孢吡肟、头孢尼西、头孢西丁、头孢他啶、苯唑西林、头孢地尼、头孢克肟、头孢噻肟、头孢替坦、头孢泊肟、头孢唑肟、头孢曲松、法罗培南、美西林、甲氧西林、拉氧头孢、替卡西林、托莫培南、头孢比普、头孢洛林、氟氧头孢、头孢匹罗(Cefiprome)和头孢唑兰。进一步的实施方案包括施用 β -内酰胺酶抑制剂。

[0145] 援引并入

[0146] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

附图说明

[0147] 图1描绘了化合物135在嗜中性粒细胞减少大腿感染模型中的活性。

具体实施方式

[0148] 定义

[0149] 除非上下文中另有明确说明,如在说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指示物。

[0150] 如本文所使用的,术语“约”在指数值或范围时,其允许该值或范围的一定程度的可变性,例如,在规定的值或规定的限制范围的10%内或5%内。

[0151] 除非另有说明,否则所有组成百分比均以重量百分比给出。

[0152] 除非另有说明,否则所有聚合物的平均分子量均为重均分子量。

[0153] 如本文所使用的,“个体”(如在治疗的受试者中)既指哺乳动物又指非哺乳动物。哺乳动物包括,例如,人;非人灵长类动物,例如猿和猴;和非灵长类动物,例如狗、猫、牛、马、绵羊和山羊。非哺乳动物包括,例如,鱼和禽类。

[0154] 术语“疾病”或“病症”或“不良状况”可互换使用,并且用于指以下疾病或状况:其中细菌SPase在疾病或不良状况所涉及的生化机制中起作用从而使得可通过作用于酶来实现治疗上有益的效果。“作用于”SPase可包括与SPase结合和/或抑制SPase的生物活性。

[0155] 当表述“有效量”用于描述针对患有病症的个体的治疗时,是指在个体组织内有效抑制或以其他方式作用于SPase的本文所述化合物的量,其中与该病症有关的SPase是具有

活性，其中这样的抑制或其他作用以足以产生有益的治疗效果的程度发生。

[0156] 如本文所用的术语“基本上”意指完全地或几乎完全地；例如，“基本上不含”某组分的组合物或者不具有该组分，或者包含痕量的该组分以至于组合物的任何相关的功能特性并不受到该痕量的存在的影响，或者化合物是“基本上纯的”是指仅存在可忽略的痕量的杂质。

[0157] 本文所指的“治疗”（“Treating”或“treatment”）是指缓解与病症或疾病相关的症状，或抑制该症状的进一步的进展或恶化，或预防或防止该疾病或病症，或治愈该疾病或病症。类似地，如本文所使用的，化合物的“有效量”或“治疗有效量”是指完全或部分缓解与病症或状况相关的症状，或停止或延缓该症状的进一步的进展或恶化，或预防病症或状况或提供病症或状况的预防的化合物的量。具体而言，“治疗有效量”是指按剂量且在必要的时间段能有效获得所期望的治疗效果的量。治疗有效量也指其中治疗上的有益效果超过本文所述化合物的任何毒性或有害作用的量。

[0158] “化学上可行的”意指不违反通常所理解的有机结构规则的键合排列或化合物；例如在权利要求的限定范围内在某些情况下包含自然界中并不存在的五价碳原子的结构将被理解为不在该权利要求的范围内。本文所公开的结构在本文所有实施方案中都旨在仅包括“化学上可行的”结构，并且任何所列举的化学上不可行的结构（例如，在以可变原子或基团显示的结构中）都不意欲在本文中公开或请求保护。

[0159] 当取代基被指定为所指定身份的一个或多个原子“或键”时，称构型为当取代基为“键”时，紧邻指定取代基的基团以化学上可行的键合构型彼此直接连接。

[0160] 除非具体指出特定的立体化学或异构体形式，否则旨在涵盖结构的所有手性、非对映异构、外消旋形式。本文所描述的化合物可包括以任何富集度富集或拆分的、在任何或所有不对称原子（从描述中明显看出）处的光学异构体。可对外消旋混合物和非对映体混合物两者以及单个光学异构体进行分离或合成，以便基本上不含与其相对应的对映体或非对映体，且这些都在本发明的范围内。

[0161] 分子内包含与自然界中原子的天然存在的同位素分布不同的一种或多种原子的同位素形式被称为该分子的“同位素标记形式”。除非指出原子的特定同位素形式，否则原子的所有同位素形式均作为选择包含在任何分子的组成中。例如，分子内的任何氢原子或其集合可为氢的任何同位素形式，即任意组合的氕(¹H)、氘(²H)或氚(³H)。类似地，分子内的任何碳原子或其集合可为碳的任何同位素形式，诸如¹¹C、¹²C、¹³C或¹⁴C，或者分子内的任何氮原子或其集合可为氮的任何同位素形式，诸如¹³N、¹⁴N或¹⁵N。分子可包括构成该分子的组成原子的同位素形式的任意组合，其中形成该分子的每个原子的同位素形式独立地进行选择。在化合物的多分子样品中，并非每个个体分子必需具有相同的同位素组成。例如，化合物样品可包括含有各种不同同位素组成的分子，例如在氚或¹⁴C放射性标记的样品中，仅构成宏观样品的分子集中的某部分包含放射性原子。也可以理解，许多并非通过人工使其同位素富集的元素为天然存在的同位素形式的混合物，诸如¹⁴N和¹⁵N，³²S和³⁴S等等。本文所述的分子被定义为包括在分子的各个位置上的所有其组成元素的同位素形式。本领域公知，除了取代同位素标记的前体分子以外，同位素标记的化合物可通过常用的化学合成方法来制备。放射性标记的或稳定的同位素可通过本领域已知的任何方法来获得，诸如通过在核反应堆中前体核素的中子吸收、通过回旋加速器反应或通过同位素分离（诸如通过质谱法）

产生。根据需要将同位素形式并入前体中,以用于任何特定的合成途径。例如,¹⁴C和³H可使用在核反应堆中产生的中子来制备。核转变后,¹⁴C和³H并入前体分子中,根据需要随后作进一步的阐述。

[0162] 如本文所使用的术语“氨基保护基”或“N-保护的”是指用于在合成过程中保护氨基不受到不期望的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的氨基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley&Sons, New York, NY, (第三版, 1999)。氨基保护基包括: 酰基基团, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等; 磺酰基基团, 诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等; 烷氧基-羰基或芳氧基-羰基基团(其形成具有受保护的胺的氨基甲酸酯), 诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、芴基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等; 芳烷基基团, 诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 以及甲硅烷基基团, 诸如三甲基甲硅烷基等。氨基保护基还包括环状氨基保护基, 诸如将氨基氮并入杂环的邻苯二甲酰基和二硫琥珀酰亚胺基。通常, 氨基保护基包括甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、苯基磺酰基、Alloc、Teoc、苄基、Fmoc、Boc和Cbz。为即将进行的合成任务选择和使用适当的氨基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0163] 如本文所使用的术语“羟基保护基”或“O-保护的”是指用于在合成过程中保护OH基团不受到不期望的反应的影响并在随后可除去以显露出胺的那些基团。常用的羟基保护基公开于Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M., John Wiley&Sons, New York, NY, (第三版, 1999)。羟基保护基包括: 酰基基团, 诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基等; 磺酰基基团, 诸如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等; 烷氧基基团(其形成具有受保护的胺的氨基甲酸酯), 诸如苄氧羰基(Cbz)、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对联苯基)-1-甲基乙氧羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯甲氧羰基、叔丁氧羰基(Boc)、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧羰基(Alloc)、2,2,2-三氯乙氧羰基、2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc)、苯氧羰基、4-硝基苯氧羰基、芴基-9-甲氧羰基(Fmoc)、环戊氧羰基、金刚烷基氧基羰基、环己氧基羰基、苯硫基羰基等; 芳烷基基团, 诸如苄基、三苯基甲基、苄氧基甲基等; 以及甲硅烷基基团, 诸如三甲基甲硅烷基等。为即将进行的合成任务选择和使用适当的羟基保护基完全在普通技术人员的技术范围内。

[0164] 一般而言，“取代”是指在如本文所定义的有机基团中，包含在其中的一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接非氢原子的键所替代，所述非氢原子例如，但不限于：卤素（即F、Cl、Br和I）；诸如羟基基团、烷氧基基团、芳氧基基团、芳烷氧基基团、氧代（羰基）基团、羧基基团（包括羧酸、羧酸盐和羧酸酯）的基团中的氧原子；诸如硫醇基基团、烷基和芳基硫化物基团、亚砜基团、砜基团、磺酰基基团和磺酰胺基团的基团中的硫原子；诸如胺、羟胺、腈、硝基基团、N-氧化物、酰肼、叠氮化物和烯胺的基团中的氮原子；以及在各种其他基团中的其他杂原子。可与取代的碳（或其他）原子键合的取代基的非限制性实例包括：F、Cl、Br、I、OR'、OC(O)N(R')₂、CN、NO、NO₂、ONO₂、叠氨基、CF₃、OCF₃、R'、O（氧代）、S（硫代）、C(O)、S(O)、亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、N(R')₂、SR'、SOR'、SO₂R'、SO₂N(R')₂、SO₃R'、C(O)R'、C(O)C(O)R'、C(S)R'、C(O)OR'、OC(O)R'、C(O)N(R')₂、OC(O)N(R')₂、C(S)N(R')₂、(CH₂)₀₋₂N(R')C(O)R'、(CH₂)₀₋₂N(R')N(R')₂、N(R')N(R')C(O)R'、N(R')N(R')C(O)OR'、N(R')N(R')CON(R')₂、N(R')SO₂R'、N(R')SO₂N(R')₂、N(R')C(O)OR'、N(R')C(O)R'、N(R')C(S)R'、N(R')C(O)N(R')₂、N(R')C(S)N(R')₂、N(COR')COR'、N(OR')R'、C(=NH)N(R')₂、C(O)N(OR')R'或C(=NOR')R'，其中R'可为氢或基于碳的部分，且其中基于碳的部分本身可进一步被取代。

[0165] 当取代基为一价，例如F或Cl时，它通过单键与它所取代的原子键合。当取代基为大于一价，诸如二价的O时，它可通过多于一个键与它所取代的原子键合，即二价取代基通过双键进行键合；例如，被O取代的C形成羰基，即C=O，也可写为“CO”、“C(O)”或“C(=O)”，其中C与O进行双键键合。当碳原子被双键氧(=O)基团取代时，氧取代基被称为“氧代”基团。当二价取代基如NR与碳原子双键键合时，所得到的C(=NR)基团被称为“亚氨基”基团。当二价取代基如S与碳原子双键键合时，所得到的C(=S)基团被称为“硫代羰基”基团。

[0166] 另外，二价取代基如O、S、C(O)、S(O)或S(O)₂可通过两个单键连接到两个不同的碳原子。例如，二价取代基O可与两个相邻碳原子中的每一个键合以提供环氧化物基团，或者O可在相邻或不相邻的碳原子间形成桥接醚基，称为“氧代”基团，例如，桥接环己基的1,4-碳原子以形成[2.2.1]-氧杂双环体系。此外，任何取代基可通过诸如(CH₂)_n或(CR')₂_n（其中n是1、2、3或更大的数字）的连接体与碳或其他原子键合，且各个R'独立地进行选择。

[0167] C(O)和S(O)₂基团可与一个或两个杂原子如氮结合，而不是与碳原子结合。例如，当C(O)基团与一个碳和一个氮原子结合时，所得到的基团被称为“酰胺”或“羧酰胺”。当C(O)基团与两个氮原子结合时，该官能团被称为脲。当S(O)₂基团与一个碳和一个氮原子结合时，所得到的单元被称为“磺酰胺”。当S(O)₂基团与两个氮原子结合时，所得到的单元被称为“氨基磺酸基团”。

[0168] 取代的烷基、烯基、炔基、环烷基和环烯基基团以及其他取代的基团还包括其中一个或多个连接氢原子的键被一个或多个连接碳原子或杂原子的键（包括双键或三键）所替代的基团，所述杂原子例如但不限于：羰基（氧代）、羧基、酯、酰胺、酰亚胺、氨基甲酸酯和脲基团中的氧，以及亚胺、羟基亚胺、肟、腙、脒、胍和腈中的氮。

[0169] 取代的环基团诸如取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团还包括环和稠合环系，其中结合氢原子的键被结合碳原子的键所替代。因此，取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基基团也可被如本文所定义的烷基、烯基和炔基基团所取代。

[0170] 本文中使用的术语“环系”意指包含一个、两个、三个或更多个环的部分，该部分可

被非环基团或其他环系或这两者所取代，并且可以是完全饱和的、部分不饱和的、完全不饱和的或芳香族的，并且当环系包括超过一个环时，该环可以是稠合的、桥连的或螺环的。正如本领域所公知的，“螺环”意指这样一类结构，其中两个环在单一四面体碳原子处稠合。

[0171] 关于本文所描述的包含一个或多个取代基的任何基团，应当理解，这样的基团并不含有在空间上不能实现和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式。此外，本发明公开的主题的化合物包括由这些化合物的取代所产生的所有立体化学异构体。

[0172] 本文所描述的化合物中选定的取代基以某种递归度出现。在上下文中，“递归取代基”意指取代基可引用其本身的另一实例或可引用本身引用第一取代基的另一个取代基的另一个实例。由于此类取代基的递归性，理论上，在任何给定的权利要求中可能存在大量的取代基。药物化学和有机化学领域的普通技术人员应理解，此类取代基的总数通过目标化合物所期望的性质而进行合理地限定。举例来说，但非限制性地，这样的性质包括，物理性质如分子量、溶解度或 $\log P$ ，应用性质如对于预定靶标的活性，以及实际性质如合成的容易程度。

[0173] 递归取代基是所公开的主题的预期方面。药物和有机化学领域的普通技术人员理解此类取代基的多样性。就所公开的主题的权利要求中存在递归取代基而言，应如上文所述来确定总数。

[0174] 烷基基团包括直链和支链的烷基基团和环烷基基团，其具有1个至约20个碳原子，通常为1至12个碳原子，或者在一些实施方案中为1至8个碳原子。直链烷基的实例包括那些具有1至8个碳原子的直链烷基，诸如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的实例包括但不限于，异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。如本文所使用的，术语“烷基”涵盖正烷基、异烷基和反异烷基以及烷基的其他支链形式。代表性的取代的烷基可一次或多次地被以上所列出的任何基团例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。

[0175] 除非另有说明，术语“亚烷基”意指一至六个碳原子的直链饱和二价烃基或一至六个碳原子的支链饱和二价烃基，诸如亚甲基、亚乙基、亚丙基、1-甲基亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0176] 术语“羰基”是指 $C=O$ 。

[0177] 术语“羧基”和“羟基羧基”是指 $COOH$ 。

[0178] 环烷基是环状烷基，例如但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施方案中，环烷基可具有3个至约8-12个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目的范围为3个至4个、5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基，例如但不限于，降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基(camphenyl)、异莰烯基(isocamphenyl)和蒈烯基(carenyl)和稠环(例如但不限于十氢化萘基)等。环烷基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。代表性的取代的环烷基可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于，2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基或单、二或三取代的降冰片基或环庚基，并可被例如氨基、羟基、氰基、羧基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团所取代。术语“环烯基”单独或组合地表示环状烯基。

[0179] 术语“碳环的”、“碳环基”和“碳环”表示其中环原子是碳的环结构，诸如环烷基或芳基。在一些实施方案中，碳环具有3个至8个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数

目为4个、5个、6个或7个。除非明确指出不是这样，碳环的环可被多达N-1个取代基所取代，其中N是碳环的环的大小，例如被烷基、烯基、炔基、氨基、芳基、羟基、氰基、羧基、杂芳基、杂环基、硝基、硫代、烷氧基和卤素基团或如上所列出的其他基团所取代。碳环基环可以是环烷基环、环烯基环或芳基环。碳环基可以是单环的或多环的，并且如果是多环的，则各个环可独立地为环烷基环、环烯基环或芳基环。

[0180] (环烷基) 烷基，也表示为环烷基烷基，是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的环烷基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0181] 烯基包括如上文所定义的直链和支链烷基基团和环状烷基基团，只是存在至少一个在两个碳原子之间的双键。因此，烯基具有2个至约20个碳原子，通常为2个至12个碳，或在一些实施方案中为2个到8个碳原子。实例包括但不限于乙烯基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基等。

[0182] 环烯基包括具有至少一个在2个碳之间的双键的环烷基。因此例如，环烯基包括但不限于环己烯基、环戊烯基和环己二烯基。环烯基可具有3个至约8-12个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目的范围为3个至5个、6个或7个。环烷基进一步包括多环环烷基，例如但不限于，降冰片基、金刚烷基、冰片基、莰烯基、异莰烯基和蒈烯基和稠环(例如但不限于十氢化萘基)等，条件是它们在环内包括至少一个双键。环烯基还包括被如上文所定义的直链或支链烷基所取代的环。

[0183] (环烯基) 烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的环烯基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0184] 炔基包括直链和支链烷基，只是存在至少一个在两个碳原子之间的三键。因此，炔基具有2个至约20个碳原子，通常为2个至12个碳，或者在一些实施方案中为2个到或8个碳原子。实例包括但不限于 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 等。

[0185] 除非另有说明，术语“杂烷基”本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。杂原子可位于杂烷基的任何位置上，包括位于杂烷基的其余部分和与它连接的片段之间，以及连接至杂烷基的最远端碳原子。实例包括： $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以是连续的，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$ 。

[0186] “环杂烷基”环是含有至少一个杂原子的环烷基环。环杂烷基环也可被称为如下所述的“杂环基”。

[0187] 除非另有说明，术语“杂烯基”本身或与另一术语组合起来意指由规定数目的碳原子和一个或两个选自O、N和S的杂原子组成的稳定的直链或支链单不饱和或二不饱和烃基，并且其中氮和硫原子可任选地被氧化且氮杂原子可任选地被季铵化。最多两个杂原子可以连续放置。实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 。

[0188] 芳基是在环中不包含杂原子的环状芳香烃。因此，芳基包括但不限于：苯基、薁基、

庚搭烯基 (heptalenyl)、联苯基、引达省基 (indacenyl)、芴基、菲基、三亚苯基、茈基、并四苯基、茚基、联苯烯基、蒽基和萘基。在一些实施方案中，芳基在基团的环部分含有约6个至约14个碳。如上所定义的，芳基可以是未取代的或取代的。代表性的取代的芳基可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于，2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或2-8取代的萘基，其可被碳或非碳基团 (诸如上文列出的那些) 所取代。

[0189] 芳烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烷基。代表性的芳烷基包括苄基和苯乙基和稠合的(环烷基芳基)烷基，如4-乙基-茚满基。芳烯基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的芳基的键所替代的如上所定义的烯基。

[0190] 杂环基基团或术语“杂环基”包括含有3个或更多个环成员的芳香和非芳香环化合物，其中一个或多个原子是杂原子，例如但不限于N、O和S。因此，杂环基可以是环杂烷基或杂芳基，或其任何组合 (如果是多环的)。在一些实施方案中，杂环基基团包括3个至约20个环成员，而其他此类基团具有3个至约15个环成员。指定为C₂-杂环基的杂环基基团可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地，C₄-杂环基可以是具有一个杂原子的5元环、具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂环基环还可包含一个或多个双键。杂芳基环是杂环基基团的具体体现。词语“杂环基基团”包括稠环种类，该稠环种类包括那些包含稠合的芳香族和非芳香族基团的种类。例如，二氧戊环基环和苯并二氧戊环基环系 (亚甲基二氧基苯环体系) 都是本文所指的范围内的杂环基基团。该词语还包括含有杂原子的多环环系，例如但不限于，奎宁环基 (quinuclidyl)。如上所述，杂环基基团可以是未取代的，或可以是取代的。杂环基基团包括但不限于，吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二氢苯并呋喃基、吲哚基、二氢吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基 (benzothiadiazolyl)、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基 (isoxazolopyridinyl)、噻萘基 (thianaphthalenyl)、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。代表性的取代的杂环基基团可以是单取代的或大于一次取代的，例如但不限于哌啶基或喹啉基，其为2-、3-、4-、5-或6-取代的，或被如上文所列的那些基团二取代。

[0191] 杂芳基是含有5个或更多个环成员的芳香环化合物，其中一个或多个原子是杂原子，例如但不限于N、O和S；例如，杂芳基环可具有5个至约8-12个环成员。杂芳基是具有芳香电子结构的多种杂环基。指定为C₂-杂芳基的杂芳基可以是具有两个碳原子和三个杂原子的5元环、具有两个碳原子和四个杂原子的6元环等。同样地，C₄-杂芳基可以是具有一个杂原子的5元环，具有两个杂原子的6元环等。碳原子的数目加上杂原子的数目总计等于环原子的总数。杂芳基包括但不限于，诸如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、噻吩基、苯并噻吩基、吲哚基、氮杂吲哚基、吲唑基、苯并咪唑基、氮杂苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基的基团。杂芳基可以是未取代的，或可被如上文所讨论的基团所取代。代表性的取代的杂芳基可一次或多次地被如上文所列出的基团所取代。

[0192] 芳基和杂芳基的另外的实例包括但不限于：苯基、联苯基、茚基、萘基(1-萘基、2-萘基)、N-羟基四唑基、N-羟基三唑基、N-羟基咪唑基、蒽基(1-蒽基、2-蒽基、3-蒽基)、噻吩基(2-噻吩基、3-噻吩基)、呋喃基(2-呋喃基、3-呋喃基)、吲哚基、噁二唑基、异噁二唑基、喹唑啉基、芴基、咕吨基、异茚满基、二苯甲基、吖啶基、噻唑基、吡咯基(2-吡咯基)、吡唑基(3-吡唑基)、咪唑基(1-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基)、三唑基(1,2,3-三唑-1-基、1,2,3-三唑-2-基、1,2,3-三唑-4-基、1,2,4-三唑-3-基)、噁唑基(2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基)、噻唑基(2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、吡啶基(2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基)、嘧啶基(2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基)、吡嗪基、哒嗪基(3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基)、喹啉基(2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基、5-喹啉基、6-喹啉基、7-喹啉基、8-喹啉基)、异喹啉基(1-异喹啉基、3-异喹啉基、4-异喹啉基、5-异喹啉基、6-异喹啉基、7-异喹啉基、8-异喹啉基)、苯并[b]呋喃基(2-苯并[b]呋喃基、3-苯并[b]呋喃基、4-苯并[b]呋喃基、5-苯并[b]呋喃基、6-苯并[b]呋喃基、7-苯并[b]呋喃基)、2,3-二氢-苯并[b]呋喃基(2-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]呋喃基))、苯并[b]噻吩基(2-苯并[b]噻吩基、3-苯并[b]噻吩基、4-苯并[b]噻吩基、5-苯并[b]噻吩基、6-苯并[b]噻吩基、7-苯并[b]噻吩基)、2,3-二氢-苯并[b]噻吩基(2-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、3-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、4-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、5-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、6-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基)、7-(2,3-二氢-苯并[b]噻吩基))、吲哚基(1-吲哚基、2-吲哚基、3-吲哚基、4-吲哚基、5-吲哚基、6-吲哚基、7-吲哚基)、吲唑基(1-吲唑基、3-吲唑基、4-吲唑基、5-吲唑基、6-吲唑基、7-吲唑基)、苯并咪唑基(1-苯并咪唑基、2-苯并咪唑基、4-苯并咪唑基、5-苯并咪唑基、6-苯并咪唑基、7-苯并咪唑基、8-苯并咪唑基)、苯并噁唑基(1-苯并噁唑基、2-苯并噁唑基)、苯并噻唑基(1-苯并噻唑基、2-苯并噻唑基、4-苯并噻唑基、5-苯并噻唑基、6-苯并噻唑基、7-苯并噻唑基)、咔唑基(1-咔唑基、2-咔唑基、3-咔唑基、4-咔唑基)、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬(10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-1-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-2-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-3-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-4-基、10,11-二氢-5H-二苯并[b,f]氮杂䓬-5-基)等。

[0193] 杂环烷基是如上所定义的烷基，其中如上所定义的烷基的氢或碳键被如上定义的杂环基团的键替换。代表性的杂环烷基包括但不限于，呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基和吲哚-2-基丙基。

[0194] 杂芳基烷基是其中烷基的氢或碳键被连接如上所定义的杂芳基的键所替代的如上所定义的烷基。

[0195] 术语“烷氧基”是指与烷基(包括如上所定义的环烷基)连接的氧原子。直链烷氧基的实例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。支链烷氧基的实例包括但不限于：异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等。环烷氧基的实例

包括但不限于：环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可包括与氧原子键合的1个至约12-20个碳原子，并可进一步包括双键或三键，且还可包括杂原子。例如，烯丙氧基是本文所指范围内的烷氧基。甲氧基乙氧基也是本文所指范围内的烷氧基，同样地，亚甲基二氧基也是烷氧基，在其中某一结构的两个相邻原子被其取代。

[0196] 术语“硫代烷氧基”是指通过硫原子与母体分子部分连接的前文所定义的烷基。

[0197] 术语“糖基氧基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的糖昔。

[0198] 术语“烷氧羰基”表示酯基团；即通过羰基如甲氧羰基、乙氧羰基等与母体分子部分连接的烷氧基。

[0199] 除非另有说明，术语“卤代”或“卤素”或“卤化物”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子，优选氟、氯或溴。

[0200] “卤代烷基”包括单卤代烷基、多卤代烷基(其中所有的卤原子可以是相同或不同的)和全卤代烷基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷基的实例包括三氟甲基、1,1-二氯乙基、1,2-二氯乙基、1,3-二溴-3,3-二氟丙基、全氟丁基等。

[0201] “卤代烷氧基”包括单卤代烷氧基、多卤代烷氧基(其中所有的卤原子可以是相同或不同的)和全卤代烷氧基(其中所有的氢原子均被卤素原子例如氟所替代)。卤代烷氧基的实例包括三氟甲氧基、1,1-二氯乙氧基、1,2-二氯乙氧基、1,3-二溴-3,3-二氟丙氧基、全氟丁氧基等。

[0202] 术语“ (C_x-C_y) 全氟烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基，其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选- (C_1-C_6) 全氟烷基，更优选- (C_1-C_3) 全氟烷基，最优选- CF_3 。

[0203] 术语“ (C_x-C_y) 全氟亚烷基”(其中x<y)意指具有最少x个碳原子和最多y个碳原子的烷基，其中所有氢原子均被氟原子所替代。优选- (C_1-C_6) 全氟亚烷基，更优选- (C_1-C_3) 全氟亚烷基，最优选- CF_2 。

[0204] 术语“芳氧基”和“芳基烷氧基”分别指与氧原子键合的芳基和与烷基部分的氧原子键合的芳烷基。实例包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。

[0205] 如本文所使用的术语“酰基”指含有羰基部分的基团，其中该基团通过羰基碳原子进行键合。羰基碳原子还与另一个碳原子键合，该另一个碳原子可以是烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳烷基等的一部分。在其中羰基碳原子与氢键合的特殊情况下，该基团是“甲酰基”基团，即本文定义该术语时的一种酰基。酰基可包括与羰基键合的0至约12-20个另外的碳原子。酰基可包括本文所指范围内的双键或三键。丙烯酰基为酰基的一个实例。酰基也可包括本文所指范围内的杂原子。烟酰基(吡啶基-3-羰基)为本文所指范围内的酰基的一个实例。其他实例包括乙酰基、苯甲酰基、苯乙酰基、吡啶基乙酰基、肉桂酰基和丙烯酰基等。当含有与羰基碳原子键合的碳原子的基团含有卤素时，该基团被称为“卤代酰基”。实例为三氟乙酰基。

[0206] 术语“胺”包括具有例如式N(基团)₃的伯胺、仲胺和叔胺，其中各个基团可独立地为H或非H，诸如烷基、芳基等。胺包括但不限于：R-NH₂，例如，烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺；R₂NH，其中各个R独立地选择，诸如二烷基胺、二芳基胺、芳烷基胺、杂环基胺等；以及R₃N，其中各个R独立地选择，诸如三烷基胺、二烷基芳基胺、烷基二芳基胺、三芳基胺等。术语“胺”还包括如本文所使用的铵离子。

[0207] “氨基”基团是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{NR}_2$ 、 $-\text{NR}_3^+$ 形式以及除不能质子化的 $-\text{NR}_3^+$ 以外的上述各个形式的质子化形式的取代基，其中各个R独立地选择。因此，可将任何被氨基取代的化合物视为胺。本文所指范围内的“氨基基团”可以是伯、仲、叔或季氨基基团。“烷基氨基”基团包括单烷基氨基、二烷基氨基和三烷基氨基基团。

[0208] “铵”离子包括未取代的铵离子 NH_4^+ ，但除非另有说明，它也包括胺的任何质子化或季铵化形式。因此，三甲基铵盐酸盐和四甲基氯化铵都是本文所指范围内的铵离子和胺。

[0209] 术语“酰胺”（或“酰胺基”）包括C-和N-酰胺基团，即分别为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 和 $-\text{NRC(O)R}$ 基团。因此，酰胺基团包括但不限于伯羧酰胺基团 $(-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2)$ 和甲酰胺基团 $(-\text{NHC(O)H})$ 。“羧酰胺基”或“氨基羰基”基团是式 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$ 的基团，其中R可以是H、烷基、芳基等。

[0210] 术语“叠氮基”是指 N_3 基。“叠氮化物”可以是有机叠氮化物或者可以是叠氮阴离子 (N_3^-) 的盐。术语“硝基”是指与有机部分键合的 NO_2 基团。术语“亚硝基”是指与有机部分键合的 NO 基团。术语硝酸酯（盐）是指与有机部分键合的 ONO_2 基团或硝酸根 (NO_3^-) 阴离子的盐。

[0211] 术语“氨基甲酸酯”（“氨基甲酰基”或“氨甲酰基”）包括N-和O-氨基甲酸酯基团，即分别为 $-\text{NRC(O)OR}$ 和 $-\text{OC(O)NR}_2$ 基团。

[0212] 术语“磺酰胺”（或“磺酰胺基”）包括S-和N-磺酰胺基团，即分别为 $-\text{SO}_2\text{NR}_2$ 和 $-\text{NRSO}_2\text{R}$ 基团。因此，磺酰胺基团包括但不限于氨磺酰基团 $(-\text{SO}_2\text{NH}_2)$ 。由式 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR})-$ 表示的有机硫结构应理解为是指亚砜亚胺，其中氧和氮原子都与硫原子键合，该硫原子还与两个碳原子键合。

[0213] 术语“脒”或“脒基”包括式 $-\text{C}(\text{NR})\text{NR}_2$ 的基团。通常，脒基基团是 $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$ 。

[0214] 术语“胍”或“胍基”包括式 $-\text{NRC(NR)NR}_2$ 的基团。通常，胍基是 $-\text{NHC(NH)NH}_2$ 。

[0215] 术语“由糖衍生的环”是指通过从任意糖的两个羟基去除氢原子而形成环的化合物。

[0216] 本领域公知的“盐”包括与抗衡离子组合的离子形式的有机化合物，如羧酸、磺酸或胺。例如，它们的阴离子形式的酸可与阳离子形成盐，该阳离子例如为：金属阳离子例如钠、钾等；铵盐如 NH_4^+ 或各种胺的阳离子，包括四烷基季铵盐，如四甲基铵；或其他阳离子，如三甲基锍等。“药学上可接受的”或“药理学上可接受的”盐为由离子形成的并已批准用于人类食用并且一般是无毒的盐，诸如氯盐或钠盐。“两性离子”为诸如可在分子内形成的内盐，该分子具有至少两个可电离基团，一个基团形成阴离子而另一个基团形成阳离子，从而起到相互平衡的作用。例如，诸如甘氨酸的氨基酸可以以两性离子形式存在。“两性离子”为本文所指范围内的盐。本文所描述的化合物可采用盐的形式。术语“盐”涵盖游离酸或游离碱的加成盐，该游离酸或游离碱为本文所描述的化合物。盐可以是“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指具有的毒性谱处于在药物应用中提供效用的范围内的盐。然而，药学上不可接受的盐可具有诸如高结晶度的性质，该性质在本发明的实践中具有实用性，例如在本发明的化合物的合成、纯化或配制过程中具有实用性。

[0217] 合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳香族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸，所述有机酸的实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、亚甲基双

羟萘酸(帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、磺胺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。药学上不可接受的酸加成盐的实例包括,例如,高氯酸盐和四氟硼酸盐。

[0218] 本发明化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如,金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属的盐,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基葡萄糖胺)和普鲁卡因形成的有机盐。药学上不可接受的碱加成盐的实例包括锂盐和氰酸盐。虽然药学上不可接受的盐通常并不用作药物,但这样的盐可能是有用的,例如在式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物的合成过程中(例如在其通过重结晶而进行的纯化过程中)作为中间体。所有这些盐均可通过常规方法由根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)的相应化合物通过例如将适当的酸或碱与根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)的化合物反应而制备得到。术语“药学上可接受的盐”是指无毒的无机或有机酸和/或碱加成盐,参见例如,Lit等,Salt Selection for Basic Drugs (1986),Int J.Pharm.,33,201-217,其通过引用并入本文。

[0219] “水合物”是与水分子以组合物形式存在的化合物。该组合物可包括化学计量量的水诸如一水合物或二水合物,或可包括随机量的水。当该术语在本文中使用时,“水合物”是指固体形式,即对于在水溶液中的化合物,尽管它可被水化,但并非本文所使用的术语所指的水合物。

[0220] “溶剂化物”为相似的组合物,只是用除水之外的溶剂代替水。例如,甲醇或乙醇可形成“醇化物”,该醇化物也可以是化学计量的或非化学计量的。当该术语在本文中使用时,“溶剂化物”是指固体形式,即对于在溶剂中的溶液中的化合物,尽管它可被溶剂化,但并非本文所使用的术语所指的溶剂化物。

[0221] 本领域公知的“前药”为可向患者施用的物质,其中该物质通过患者体内的生化物质如酶的作用在体内转化成活性药物成分。前药的实例包括羧酸基团的酯,该酯可被在人类和其他哺乳动物的血流中发现的内源性酯酶水解。前药的其它实例包括硼酸酯,其可以在生理条件下水解以产生相应的硼酸。例如,在“Design of Prodrugs”,H.Bundgaard编著,Elsevier,1985中描述了用于选择和制备合适的前药衍生物的常规程序。

[0222] 此外,当本发明的特征或方面以马库什组的形式进行描述时,本领域技术人员将认识到目前描述的化合物也由此以马库什组的任何个体成员或成员的任何子组形式来进行描述。例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,则充分描述了X为溴的权利要求与X为溴和氯的权利要求。此外,当本发明的特征或方面以马库什组的形式进行描述时,本领域技术人员将认识到本发明也由此以马库什组的个体成员或成员的子组的任何组合来进行描述。因此,例如,如果X被描述为选自溴、氯和碘,且Y被描述为作为选自甲基、乙基和丙基,则充分描述了X为溴且Y为甲基的权利要求。

[0223] 如果将必然为整数的变量的值,例如烷基基团中的碳原子的数目或环上的取代基的数目,描述为范围例如0-4,则意味着该值可以是0至4之间(包括0和4)的任意整数,即0、1、2、3或4。

[0224] 在多个实施方案中,本发明方法中所使用的化合物或一组化合物可以是上文所列

出的实施方案的任何组合和/或子组合中的任何一个。

[0225] 在多个实施方案中,提供了如在任何实施例或示例性化合物中所示的化合物。条件可适用于任何所公开的类别或实施方案,其中任何一个或多个其他上文所公开的实施方案或种类可从该类别或实施方案中排除。

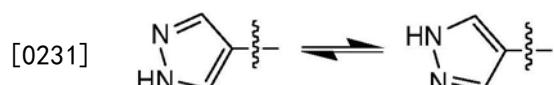
[0226] 本发明进一步涵盖分离的根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)的化合物。表述“分离的化合物”是指式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)的化合物的混合物的制剂,其中所述分离的化合物已与在该化合物或多个化合物的合成中使用的试剂和/或形成的副产物分开。“分离的”并不意味着该制剂是工业纯的(均一的),而是它对于可在治疗中使用的形式的化合物是足够纯的。优选地,“分离的化合物”是指式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)的化合物的混合物的制剂,该制剂包含占总重量的至少10重量%的量的所指化合物或根据式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)的化合物的混合物。优选地,该制剂包含占该制剂总重量的至少50% (重量),更优选总重量的至少80% (重量),且最优选总重量的至少90%、至少95%或至少98% (重量)的量的所指化合物或化合物的混合物。

[0227] 本文所描述的化合物和中间体可从其反应混合物中分离,并通过诸如过滤、液-液萃取、固相萃取、蒸馏、重结晶或色谱法(包括急骤柱色谱法或HPLC)等标准技术来纯化。

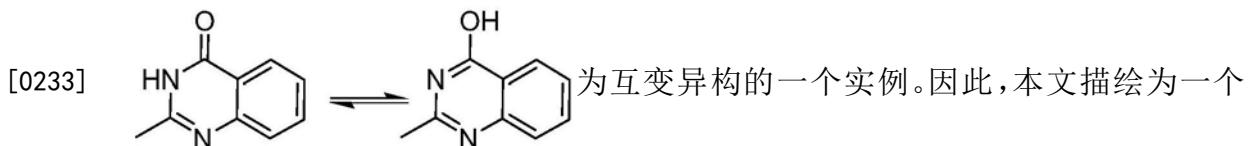
[0228] 本文所述化合物的异构和互变异构

[0229] 互变异构

[0230] 在本公开内容中,应当理解,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其盐可表现出互变异构现象,由此两个化合物能够通过在两个原子(氢原子与这两个原子中的任一个形成共价键)之间交换氢原子而容易地相互转换。由于互变异构化合物以彼此处于动态平衡的形式存在,因此可将它们视为同一化合物的不同异构体形式。应当理解,本说明书中的结构式图可仅代表一种可能的互变异构形式。然而,也应理解,本发明涵盖任何互变异构形式,而不应仅限于在结构式图中所采用的任一种互变异构形式。本说明书中的结构式图可仅代表一种可能的互变异构形式,并且应当理解,本说明书涵盖所绘制的化合物的所有可能的互变异构形式,而不只是那些便于在本文中图形显示的形式。例如,互变异构可通过由波浪线所表示的键合的吡唑基来显示。虽然两个取代基均称为4-吡唑基,但很明显地在各个结构中不同的氮原子携带氢原子。



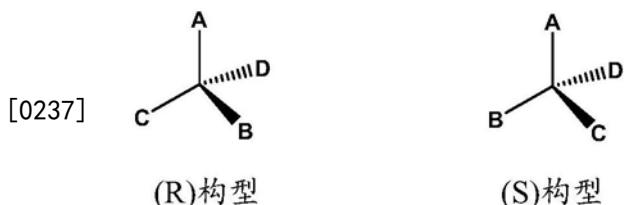
[0232] 这种互变异构现象也可能发生在取代的吡唑上,如3-甲基、5-甲基或3,5-二甲基吡唑等。互变异构的另一个实例是酰胺基-酰亚胺基(当为环状时,为内酰胺-内酰亚胺)互变异构,如在具有与环氮原子相邻的环氧原子的杂环化合物中所观察到的。例如,平衡:



[0234] 光学异构

[0235] 应当理解，当本发明的化合物含有一个或多个手性中心时，该化合物可以以纯的对映异构体或非对映异构体形式或作为外消旋混合物存在，并可拆分为纯的对映异构体或非对映异构体形式。因此，本发明包括本文所描述的化合物的任何可能的对映异构体、非对映异构体、外消旋物或其混合物。

[0236] 由于手性中心的存在而产生的异构体包括一对被称为“对映异构体”的不可重叠的异构体。纯化合物的单一对映异构体是旋光性的，即它们能够使平面偏振光的平面旋转。单一对映异构体根据Cahn-Ingold-Prelog系统进行命名。基于原子量对取代基的优先级进行排列，如由系统程序所确定的，较大的原子量具有较高的优先等级。一旦确定了四个基团的优先等级，则确定分子的取向以使最低等级的基团远离观察者。然后，如果以降序等级顺序排列的其他基团为顺时针方向，则将该分子命名为(R)，并且如果以降序等级顺序排列的其他基团为逆时针方向，则将该分子命名为(S)。在以下的实例中，Cahn-Ingold-Prelog的排序为A>B>C>D。等级最低的D原子的取向远离观察者。



[0238] 本发明意在涵盖非对映异构体以及它们的外消旋形式和拆分的非对映异构和对映异构纯的形式及其盐。非对映异构体可通过已知的分离技术(包括正相和反相色谱法和结晶)进行拆分。

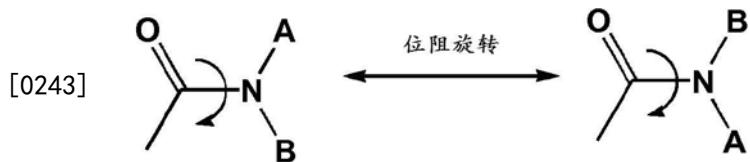
[0239] “分离的光学异构体”是指已经从相同通式的相应光学异构体中基本纯化的化合物。优选地，分离的异构体按重量计为至少约80%，更优选至少90%纯，甚至更优选至少98%纯，最优选至少约99%纯。

[0240] 分离的光学异构体可从外消旋混合物通过众所周知的手性分离技术进行纯化。按照一种这样的方法，本文所描述的化合物的外消旋混合物或其手性中间体通过HPLC使用合适的手性柱，诸如**CHIRALPAK®**家族的**DAICEL®**系列的柱成员(Daicel Chemical Industries, Ltd., 东京, 日本)分离成99重量%纯的光学异构体。根据制造商的说明书对柱进行操作。

[0241] 旋转异构

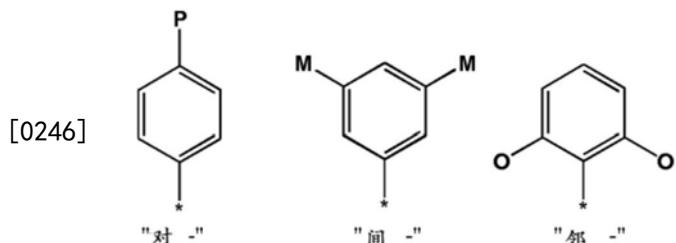
[0242] 应当理解，由于绕酰胺键的受限旋转(如下所示)的化学性质(即共振赋予C-N键一些双键特性)，可观察到单独的旋转异构体种类，甚至在一些情况下可分离该种类(参见下文)。还应当理解，某些结构单元(包括酰胺基氮的空间位阻或其上的取代基)可提高旋转异构体的稳定性到化合物可分离为一个稳定的旋转异构体并无限期地存在的程度。因此，本发明包括式(I)的任何可能的稳定的旋转异构体，该旋转异构体在癌症或其他增生性疾病

状态的治疗中具有生物活性。



[0244] 区域异构

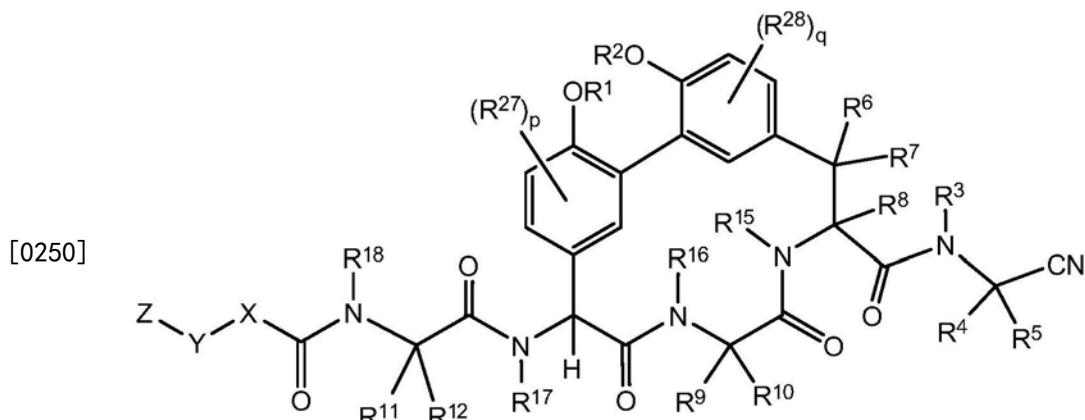
[0245] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物在芳香环上具有取代基的特定空间布置,该空间布置与由该化合物类别所显示的结构活性关系相关。通常这种取代基布置由编号系统来表示;但编号系统在不同的环系间通常不一致。在六元芳香族系统中,空间布置由普通命名法“对”(用于1,4-取代)、“间”(用于1,3-取代)和“邻”(用于1,2-取代)来指定,如下所示。



[0247] 在多个实施方案中,化合物或一组化合物(如在本发明化合物中或在本发明方法中使用的)可以是上文所列出的实施方案的任意组合和/或子组合中的任何一个。

[0248] 化合物

[0249] 在本文描述的一个方面是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



式(I);

[0251] 其中:

[0252] R^1 和 R^2 各自独立地为 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(\text{杂环烷基})CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基, 或任选取代的杂环烷基;

[0253] R^3 为 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0254] R^4 为 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OH 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-C(O)NH_2$; 或者 R^3 和 R^4 组

合形成杂环烷基环；

- [0255] R^5 为H或- (C_1-C_6) 烷基；或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环；
- [0256] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0257] R^9 为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基或- (C_3-C_6) 环烷基；
- [0258] R^{10} 为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0259] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、- NH_2 、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- SR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、- (C_1-C_6) 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、- (C_1-C_6) 烷基- CN 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、- (C_1-C_6) 杂烷基- CO_2H 、- (C_1-C_6) 烷基- $S(O)-$ 、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 烷基- $N(H)CH=NH$ 、- (C_1-C_6) 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、- (C_1-C_6) 烷基-杂环烷基、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-N(H)杂环烷基或- (C_1-C_6) 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；
- [0260] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_3-C_6) 环烷基、- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或- (C_1-C_6) 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；
- [0261] X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或- $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；
- [0262] Y为键、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_1-C_6) 烷基-N($R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-、- $O(C_6-C_{10})$ 芳基-、- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、- $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、- $S(C_1-C_6)$ 烷基-、- $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、- $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的- $C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的- $N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的- $N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0263] Z为H、卤素、- NH_2 、- CN 、- CF_3 、- CO_2H 、- (C_1-C_{12}) 烷基、- (C_2-C_{12}) 烯基、- (C_2-C_{12}) 炔基、- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、- $O-(C_1-C_{12})$ 烷基、- $N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、- $N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基、- (C_1-C_6) 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0264] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 杂烷基、- (C_1-C_6) 烷基- CO_2H 、- $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、- $C(O)N(R^{31})_2$ 或- $SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0265] 每个 R^{31} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0266] 每个 R^{23} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0267] 每个 R^{24} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0268] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的- (C_1-C_6) 烷基；或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0269] 每个 R^{27} 独立地为卤素、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基或任选取代的- (C_1-C_6) 杂烷基；
- [0270] 每个 R^{28} 独立地为卤素、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基或任选取代的- (C_1-C_6) 杂烷基；
- [0271] p为0、1或2；且
- [0272] q为0、1或2。
- [0273] 在一个实施方案中是式(I)化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 为H。
- [0274] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 为H。
- [0275] 在一个实施方案中是式(I)化合物，其中 R^{17} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中

是式(I)化合物,其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁷为H。

[0276] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁸为H。

[0277] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R³为H。

[0278] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁵为H。

[0279] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴为-C(0)NH₂。

[0280] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R³、R⁴和R⁵为H。

[0281] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0282] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H。

[0283] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为H。

[0284] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H。

[0285] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一

个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为H。

[0286] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹²为H。

[0287] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为0,p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为0,p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

[0288] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0,且q为0。

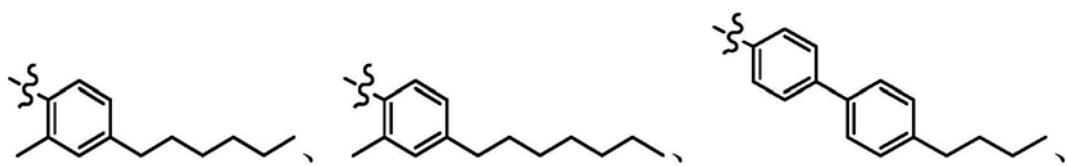
[0289] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为H,且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²,且R²为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为H,且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为-CH₂CH₂NH₂,且R²为H。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

[0290] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I)化合物,其中X为被甲基取代两次的嘧啶。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一

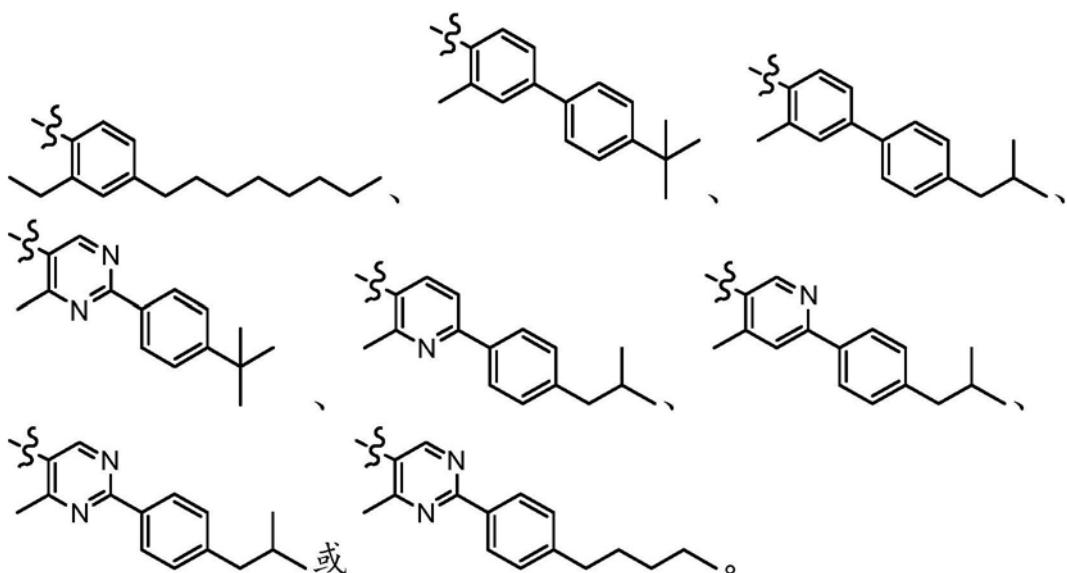
个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为-0- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物，其中Z为被- (C_1-C_8) 烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物，其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I)化合物，其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中Z为卤素。

[0291] 在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中-X-Y-Z为

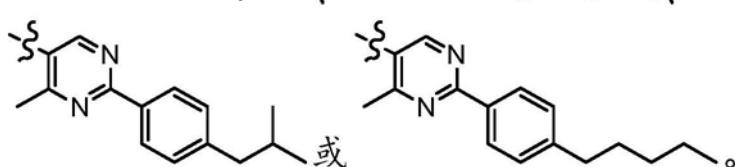
[0292]



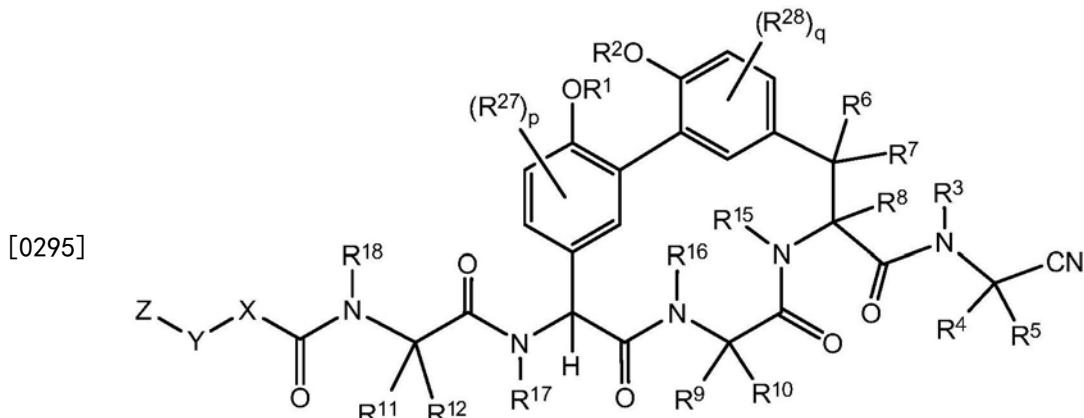
[0293]



或



[0294] 在本文描述的一个方面是式(I')化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



式(I');

[0296] 其中：

[0297] R^1 和 R^2 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH(\text{杂环烷基})CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、 (C_1-C_6) 杂烷基或任选取代的杂环烷基；

[0298] R^3 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0299] R^4 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OH 、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-C(O)NH_2$ ；或者 R^3 和 R^4 组合形成杂环烷基环；

[0300] R^5 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环；

[0301] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为H、氟代、羟基、氨基、任选取代的烷基或杂烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；

[0302] R^9 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；

[0303] R^{10} 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；

[0304] 或者 R^9 和 R^{10} 组合形成杂环烷基或环烷基环；

[0305] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CN 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-$ $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(NH_2)=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)SO_2NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；

[0306] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；

[0307] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；

[0308] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- N

- (R²⁴) (C₁-C₆) 烷基-、-O- (C₁-C₆) 烷基-、-O (C₆-C₁₀) 芳基-、-N (R²⁴) (C₁-C₆) 烷基-、-N (R²⁴) SO₂
(C₁-C₆) 烷基-、-N (R²⁴) C (0) (C₁-C₆) 烷基-、-C (0) (C₁-C₆) 烷基-、-S (C₁-C₆) 烷基-、-SO₂ (C₁-C₆)
烷基-、-C (0) NH (C₁-C₆) 烷基-、-(C₃-C₇) 环烷基-、任选取代的-C (0) N (R²⁴) 芳基-、任选取代的-N (R²⁴) C (0) 芳基-、任选取代的-N (R²⁴) SO₂ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0309] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-CO₂H、-(C₁-C₁₂) 烷基、-(C₂-C₁₂) 烯基、-(C₂-C₁₂) 炔基、-C (0) NR²⁵R²⁶、-O- (C₁-C₁₂) 烷基、-N (R²⁴) (C₁-C₁₂) 烷基、-N (R²⁴) C (0) (C₁-C₁₂) 烷基、任选取代的-(C₃-C₇) 环烷基、-(C₁-C₆) 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0310] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆) 烷基、-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷基-CO₂H、-C (0) (C₁-C₆) 烷基、-C (0) O (C₁-C₆) 烷基、-C (0) O (C₁-C₆) 卤代烷基、-C (=NH) (C₁-C₆) 烷基、-C (=NH) N (R³¹)₂、-C (0) N (R³¹)₂或-SO₂N (R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0311] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0312] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；
- [0313] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆) 烷基；
- [0314] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆) 烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0315] 每个R²⁷独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC (0) R²³、-NC (0) NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆) 烷基、任选取代的-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、-C (0) (C₁-C₆) 烷基或-S (0)₂ (C₁-C₆) 烷基；
- [0316] 每个R²⁸独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC (0) R²³、-NC (0) NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆) 烷基、任选取代的-(C₁-C₆) 杂烷基、-(C₁-C₆) 烷氧基、-C (0) (C₁-C₆) 烷基或-S (0)₂ (C₁-C₆) 烷基；
- [0317] p为0、1或2；且
- [0318] q为0、1或2。
- [0319] 在一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁶、R⁷和R⁸为H。
- [0320] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁵和R¹⁶为H。
- [0321] 在一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-(C₃-C₆) 环烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆) 烷基-C (0) OR²³。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁷为H。
- [0322] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁸为H。
- [0323] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R³为H。
- [0324] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁵为H。
- [0325] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，

其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴为-C(0)NH₂。

[0326] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R³、R⁴和R⁵为H。

[0327] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0328] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H。

[0329] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为H。

[0330] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H。

[0331] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为H。

[0332] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹²为H。

[0333] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案

中是式(I')化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

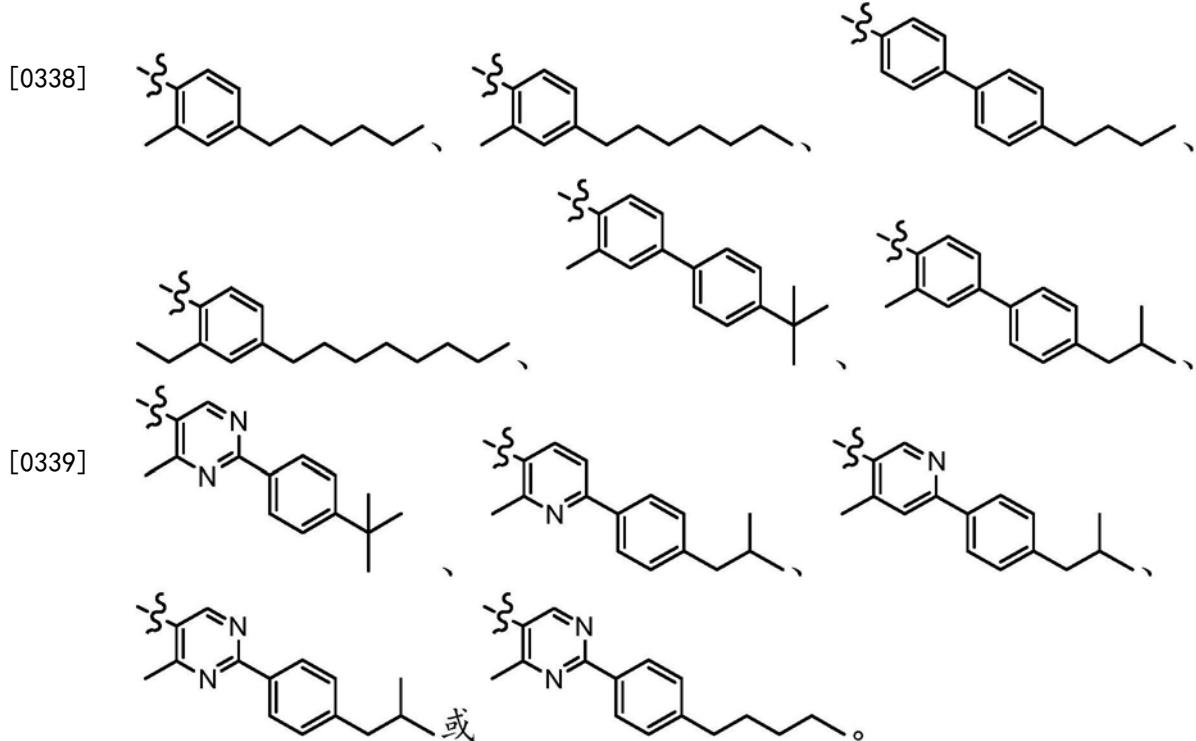
[0334] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中p为0，且q为0。

[0335] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为H，且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²，且R²为H。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为H，且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂，且R²为H。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂且R²为H。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

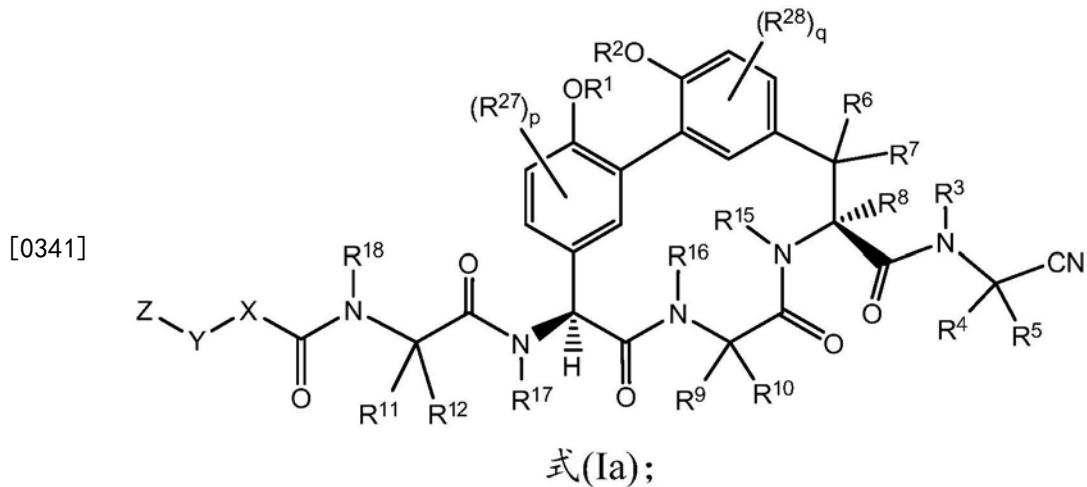
[0336] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中X为被甲基取代一次的吡啶。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为-0-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中Z为被-(C₁-C₈)烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中Z为被正丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(I')化合物，其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。

在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为任选取代的-(C₃-C₇)环烷基。在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中Z为卤素。

[0337] 在另一个实施方案中是式(I')化合物，其中-X-Y-Z为



[0340] 在另一个实施方案中是具有式(Ia)结构的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



[0342] 其中：

[0343] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²或-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基，或任选取代的杂环烷基；

[0344] R³为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0345] R⁴为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂；或者R³和R⁴组

合形成杂环烷基环；

- [0346] R^5 为H或- (C_1-C_6) 烷基；或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环；
- [0347] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0348] R^9 为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 卤代烷基或- (C_3-C_6) 环烷基；
- [0349] R^{10} 为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0350] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、- NH_2 、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- SR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、- (C_1-C_6) 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、- (C_1-C_6) 烷基- CN 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、- (C_1-C_6) 杂烷基- CO_2H 、- (C_1-C_6) 烷基- $S(O)-$ 、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 烷基- $N(H)CH=NH$ 、- (C_1-C_6) 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、- (C_1-C_6) 烷基-杂环烷基、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-N(H)杂环烷基或- (C_1-C_6) 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；
- [0351] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_3-C_6) 环烷基、- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 、- (C_1-C_6) 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或- (C_1-C_6) 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；
- [0352] X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或- $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；
- [0353] Y为键、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_1-C_6) 烷基-N($R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $O-(C_1-C_6)$ 烷基-、- $O(C_6-C_{10})$ 芳基-、- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、- $N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、- $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、- $S(C_1-C_6)$ 烷基-、- $SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、- $C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的- $C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的- $N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的- $N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0354] Z为H、卤素、- NH_2 、- CN 、- CF_3 、- CO_2H 、- (C_1-C_{12}) 烷基、- (C_2-C_{12}) 烯基、- (C_2-C_{12}) 炔基、- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、- $O-(C_1-C_{12})$ 烷基、- $N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、- $N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基、- (C_1-C_6) 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0355] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 杂烷基、- (C_1-C_6) 烷基- CO_2H 、- $C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、- $C(O)N(R^{31})_2$ 或- $SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0356] 每个 R^{31} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0357] 每个 R^{23} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0358] 每个 R^{24} 独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；
- [0359] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的- (C_1-C_6) 烷基；或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0360] 每个 R^{27} 独立地为卤素、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基或任选取代的- (C_1-C_6) 杂烷基；
- [0361] 每个 R^{28} 独立地为卤素、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基或任选取代的- (C_1-C_6) 杂烷基；
- [0362] p为0、1或2；且
- [0363] q为0、1或2。
- [0364] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中 R^6 、 R^7 和 R^8 为H。
- [0365] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中 R^{15} 和 R^{16} 为H。
- [0366] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中 R^{17} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案

中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁷为H。

[0367] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁸为H。

[0368] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R³为H。

[0369] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁵为H。

[0370] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴为-C(0)NH₂。

[0371] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0372] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R³、R⁴和R⁵为H。

[0373] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H。

[0374] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为H。

[0375] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H。

[0376] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C

(O) NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为H。

[0377] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹²为H。

[0378] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

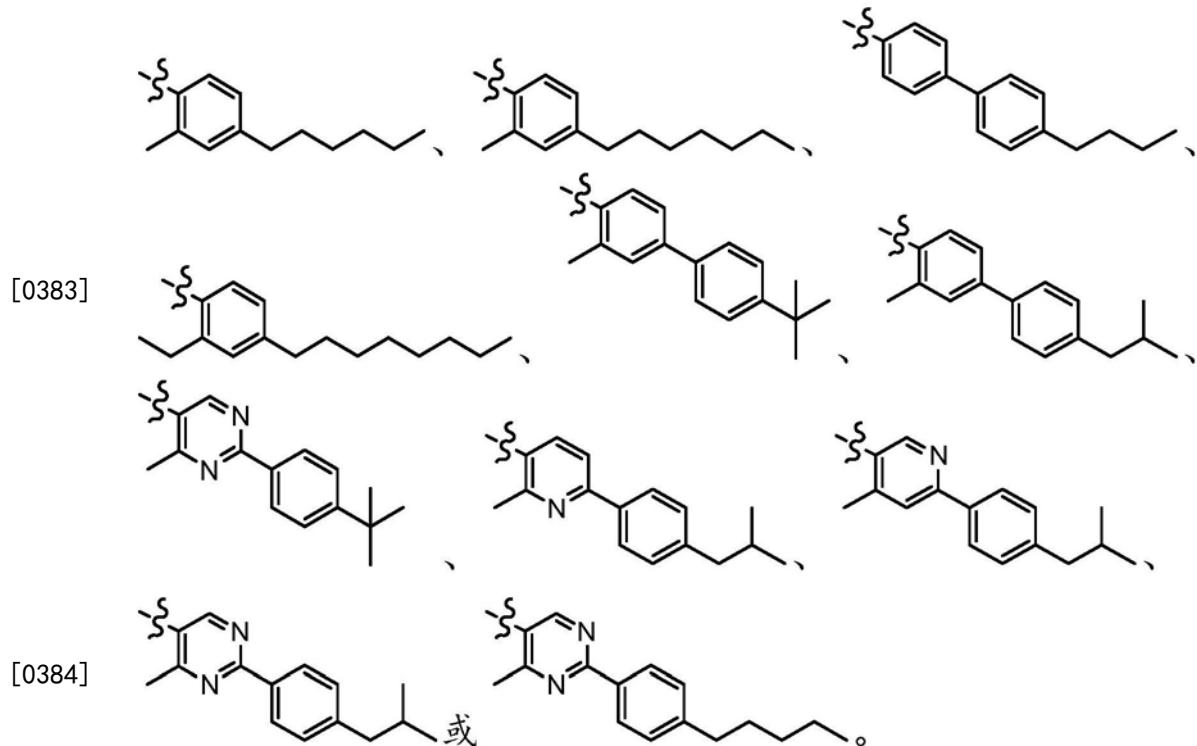
[0379] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中p为0，且q为0。

[0380] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为H，且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²，且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为H，且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂，且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

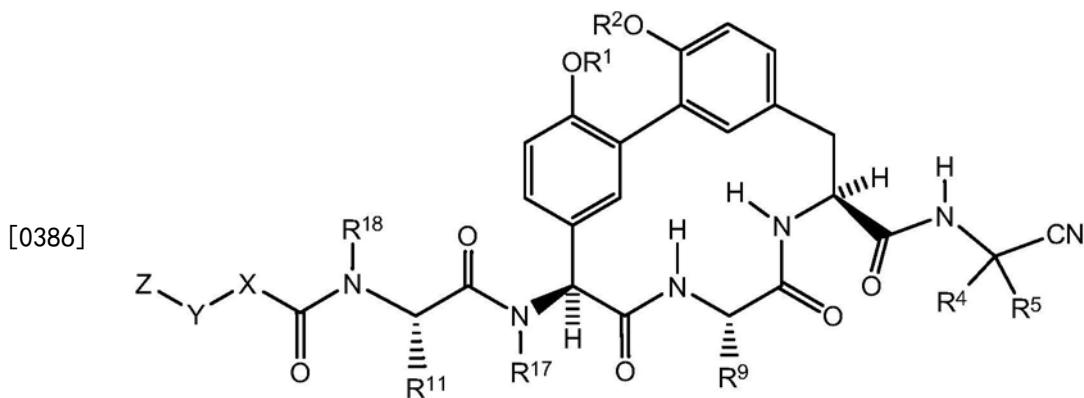
[0381] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为被甲基取代一次的嘧啶。

被甲基取代两次的嘧啶。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被-(C₁-C₈)烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被正丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为任选取代的-(C₃-C₇)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中Z为卤素。

[0382] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，其中-X-Y-Z为



[0385] 在另一个实施方案中是具有式(Ib)结构的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



式(Ib);

[0387] 其中：

[0388] R^1 和 R^2 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $CH_2CH(\text{杂环烷基})CH_2NH_2$ 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基，或任选取代的杂环烷基；

[0389] R^4 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OH、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-C(O)NH_2$ ；

[0390] R^5 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环；

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

[0392] R^{11} 为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂环基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(0)- (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH₂、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环；

[0393] R^{17} 和 R^{18} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；

[0394] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；

[0395] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0396] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CO_2H$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0397] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 或 $-SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0398] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0399] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;

[0400] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;且

[0401] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基;或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。

[0402] 在一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁷为H。

[0403] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹⁸为H。

[0404] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁵为H。

[0405] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴为-C(0)NH₂。

[0406] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0407] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R⁹为H。

[0408] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂CN。在另

一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹为H。

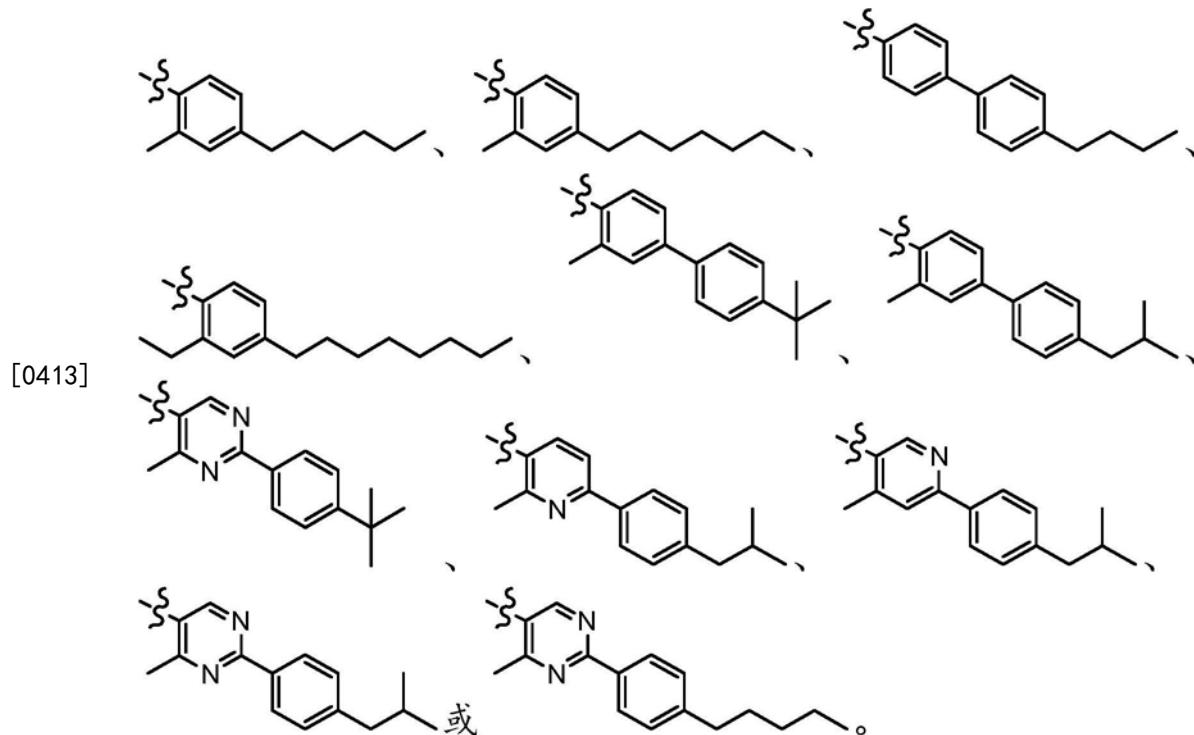
[0409] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环。

[0410] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为H,且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²,且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为H,且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为-CH₂CH₂NH₂,且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为-CH₂CH₂NH₂且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

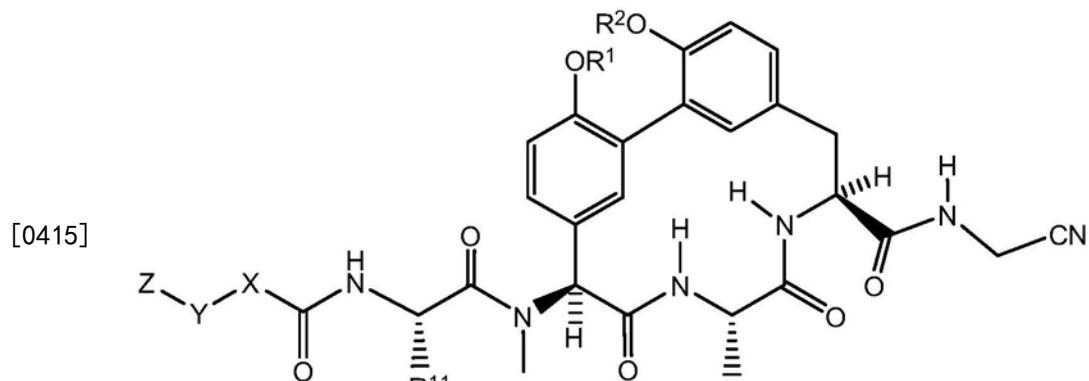
[0411] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为被甲基取代一次的嘧啶。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Y为键。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合

物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为被- (C_1-C_8) 烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为被正丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中Z为卤素。

[0412] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中-X-Y-Z为



[0414] 在另一个实施方案中是具有式(Ic)结构的式(I)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



式(Ic)；

[0416] 其中：

[0417] R^1 和 R^2 各自独立地为H、- (C_1-C_6) 烷基、- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 、- $CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、-

CH_2CH (杂环烷基) CH_2NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)N(H)CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- C(O)OR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{N(R}^{23})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)N(R}^{23})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,或任选取代的杂环烷基;

[0418] R^{11} 为 H 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- C(O)OR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- CN 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- S(O) 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- N(H)CH=NH 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- N(H)C(NH)NH_2 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- N(H) 杂环烷基或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-杂芳基;

[0419] X 为任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基-、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-0-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{(C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基-或 $-\text{SO}_2\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-;

[0420] Y 为键、任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基-、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-0-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-0(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{SO}_2\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{S(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{SO}_2\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{C(O)NH(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-\text{C(O)N(R}^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)芳基}$ -、任选取代的 $-\text{N(R}^{24})\text{SO}_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0421] Z 为 H 、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 烯基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 炔基、 $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-0-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0422] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为 H 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 杂烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C(O)N(R}^{31})_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{31})_2$;或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0423] 每个 R^{31} 独立地为 H 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0424] 每个 R^{23} 独立地为 H 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

[0425] 每个 R^{24} 独立地为 H 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;且

[0426] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为 H 或任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。

[0427] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- OR^{23} 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。 R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- NH_2 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- CN 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 R^{11} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 。在另一个实施方案

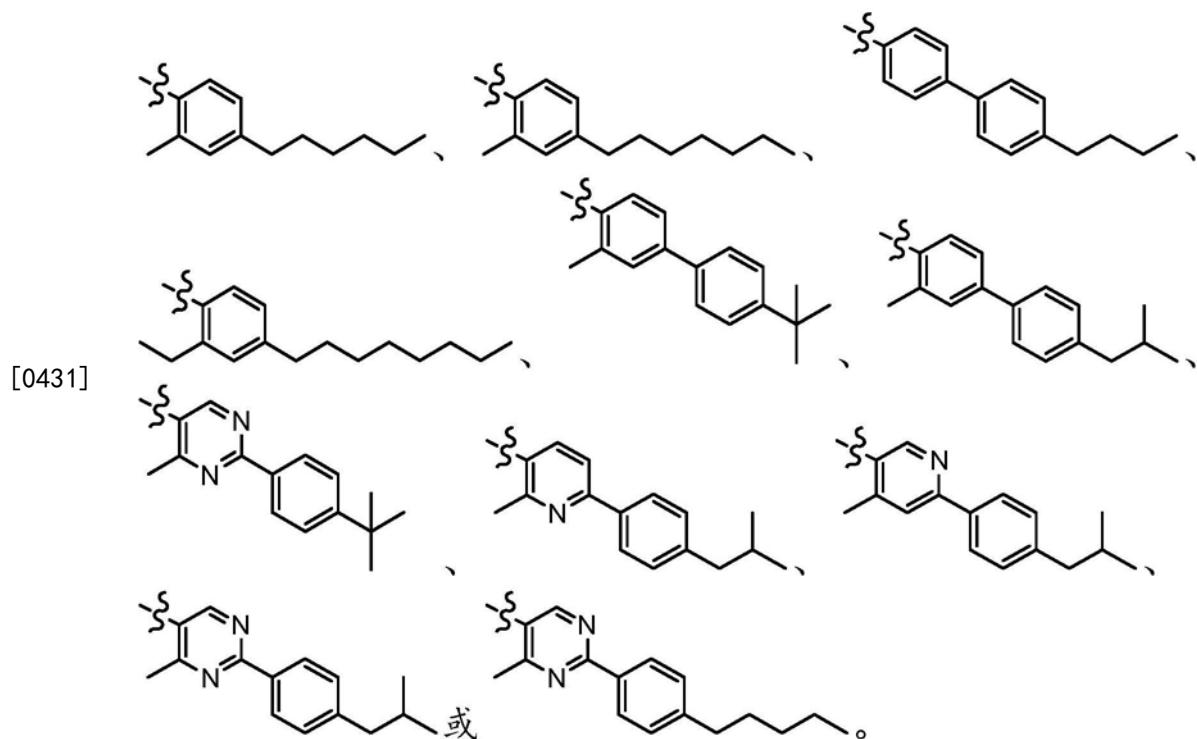
中是式(Ic)化合物，其中R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹¹为H。

[0428] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为H，且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²，且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为H，且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂，且R²为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂且R²为H。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为H且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中R¹为H且R²为-CH₂CH₂NH₂。

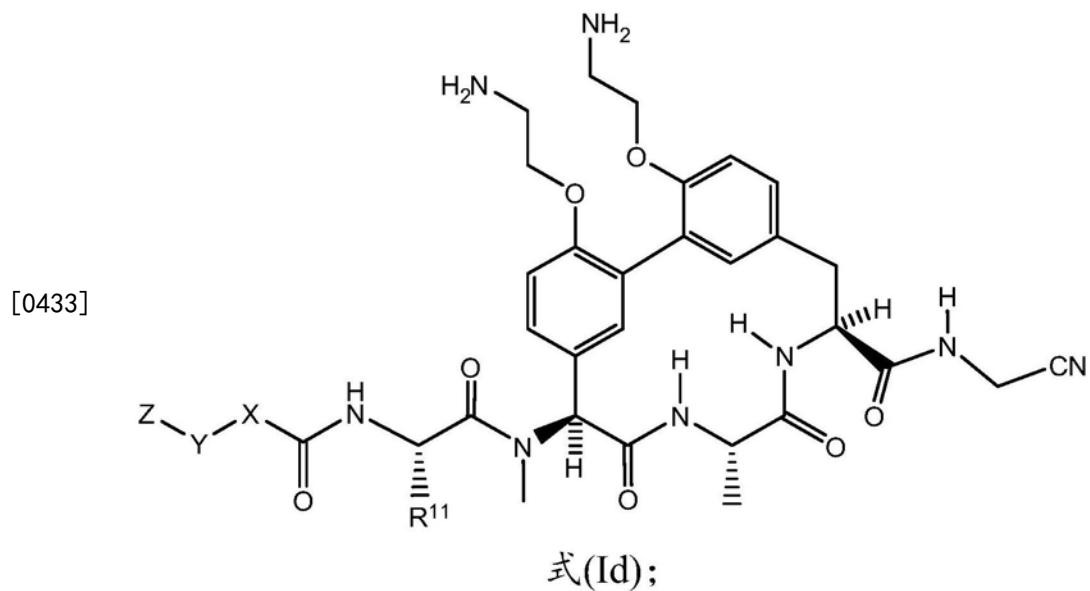
[0429] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被-(C₁-C₆)烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为被甲基取代两次的嘧啶。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被-(C₁-C₈)烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被正丁

基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中Z为卤素。

[0430] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物，其中-X-Y-Z为



[0432] 在另一个实施方案中是具有式 (Id) 结构的式 (I) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0434] 其中：

[0435] R^{11} 为 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 或 $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ ；

[0436] X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-0- (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24}) (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24}) (C_6-C_{10}) 芳基-或-SO₂ (C_1-C_6) 烷基-；

[0437] Y为键、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_1-C_6) 烷基-N(R^{24}) (C_1-C_6) 烷基-、-0- (C_1-C_6) 烷基-、-0 (C_6-C_{10}) 芳基-、-N(R^{24}) (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24})SO₂ (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24})C(0) (C_1-C_6) 烷基-、-C(0) (C_1-C_6) 烷基-、-S (C_1-C_6) 烷基-、-SO₂ (C_1-C_6) 烷基-、-C(0)NH (C_1-C_6) 烷基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的-C(0)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(0)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO₂芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0438] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-CO₂H、- (C_1-C_{12}) 烷基、- (C_2-C_{12}) 烯基、- (C_2-C_{12}) 炔基、-C(0)NR²⁵R²⁶、-0- (C_1-C_{12}) 烷基、-N(R^{24}) (C_1-C_{12}) 烷基、-N(R^{24})C(0) (C_1-C_{12}) 烷基、任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基、- (C_1-C_6) 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0439] 每个R²⁴独立地为H或- (C_1-C_6) 烷基；且

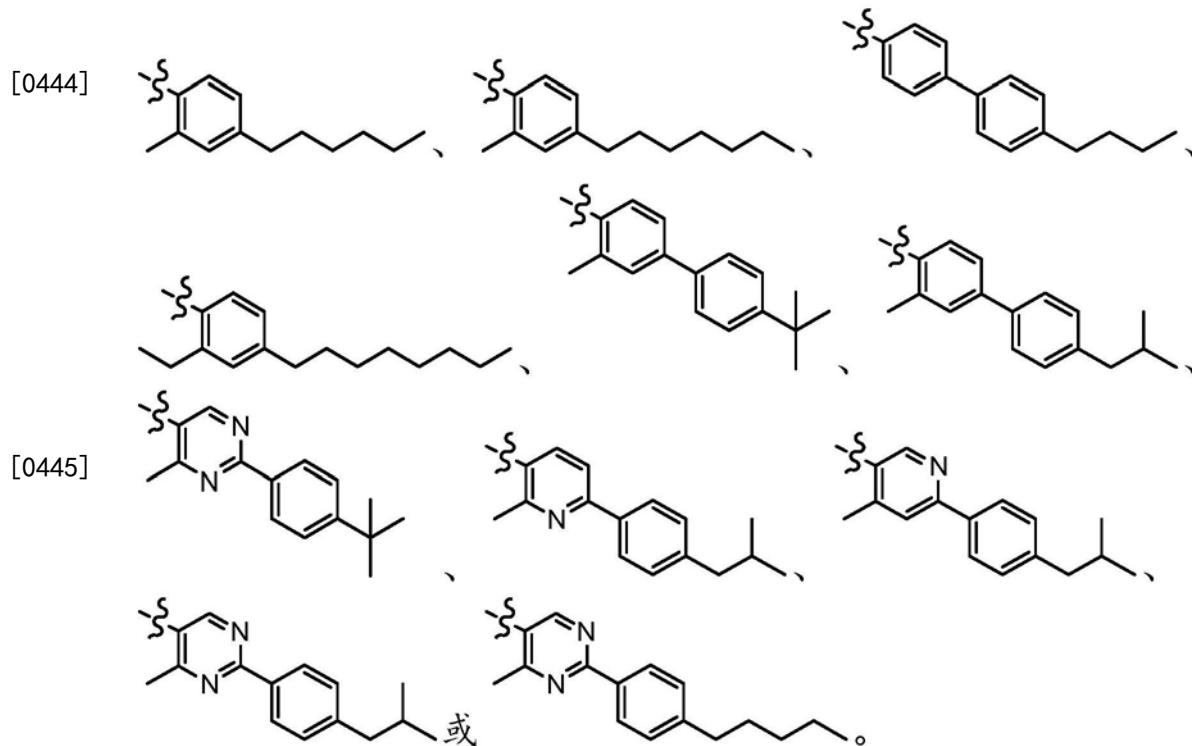
[0440] R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的- (C_1-C_6) 烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。

[0441] 在一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。

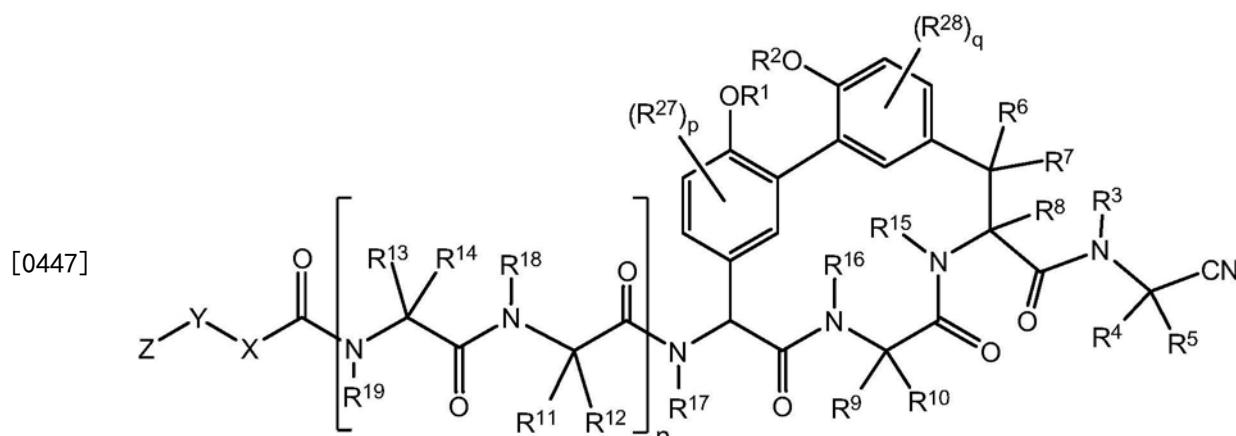
[0442] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次或两次的杂芳基。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被- (C_1-C_6) 烷基取代一次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为未被取代或被甲基取代一次或两次的嘧啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被甲基取代一次的吡啶。在进一步的实施方案中是式(Id)化合物，其中X为被甲基取代一次的嘧啶。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为-0- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为-N(H)- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中Z为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(Id)化合

物,其中Z为任选取代的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为被- (C_1-C_8) 烷基取代一次或两次的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为被正丁基、异丁基或叔丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为被正丁基取代一次的苯基。在进一步的实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为被异丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为被叔丁基取代一次的苯基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中Z为卤素。

[0443] 在另一个实施方案中是式(IId)化合物,其中-X-Y-Z为



[0446] 在本文描述的另一方面是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0448] 其中:

- [0449] R^1 和 R^2 各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²或-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基,或任选取代的杂环烷基;
- [0450] R^3 为H或-(C₁-C₆)烷基;
- [0451] R^4 为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂;或者R³和R⁴组合形成杂环烷基环;
- [0452] R^5 为H或-(C₁-C₆)烷基;或者R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环;
- [0453] R^6 、R⁷和R⁸各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;
- [0454] R^9 为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基或-(C₃-C₆)环烷基;
- [0455] R^{10} 为H或-(C₁-C₆)烷基;
- [0456] R^{11} 和R¹²各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)杂烷基-CO₂H、-(C₁-C₆)烷基-S(O)--(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-N(H)CH=NH、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-N(H)杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基;或者R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环,且R¹²为H;
- [0457] R^{13} 和R¹⁴各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基;或者R¹³和R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环,且R¹⁴为H;
- [0458] R^{15} 、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²;
- [0459] X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₇)环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)(C₆-C₁₀)芳基或-SO₂(C₁-C₆)烷基-;
- [0460] Y为键、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O(C₆-C₁₀)芳基、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-S(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)环烷基、任选取代的-C(O)N(R²⁴)芳基、任选取代的-N(R²⁴)C(O)芳基、任选取代的-N(R²⁴)SO₂芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [0461] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-C(O)NR²⁵R²⁶、-O-(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)烷基、任选取代的-(C₃-C₇)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;
- [0462] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷基-CO₂H、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)N(R³¹)₂或-SO₂N(R³¹)₂;或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;
- [0463] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;
- [0464] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;

- [0465] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；
- [0466] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0467] 每个R²⁷独立地为卤素、任选取代的-(C₁-C₆)烷基或任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基；
- [0468] 每个R²⁸独立地为卤素、任选取代的-(C₁-C₆)烷基或任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基；
- [0469] n为0或1；
- [0470] p为0、1或2；且
- [0471] q为0、1或2。
- [0472] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中n为0。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中n为1。
- [0473] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁶、R⁷和R⁸为H。
- [0474] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁵和R¹⁶为H。
- [0475] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁷为H。
- [0476] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁸为H。
- [0477] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁹为H。
- [0478] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R³为H。
- [0479] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁵为H。
- [0480] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴为-C(0)NH₂。
- [0481] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R³、R⁴和R⁵为H。
- [0482] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。
- [0483] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H。
- [0484] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹⁰为H且

R^9 为环丙基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{10} 为H且 R^9 为H。

[0485] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H。

[0486] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- CH_3 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{11} 为- CH_2OH 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- CH_2CH_2OH 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- CH_2NH_2 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- $CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- $CH_2C(0)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为- (C_1-C_6) 烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{12} 为H且 R^{11} 为H。

[0487] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环且 R^{12} 为H。

[0488] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H。

[0489] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- CH_3 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基- OR^{23} 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- CH_2OH 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- CH_2NH_2 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- $CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- $CH_2CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基-CN。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- CH_2CN 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- $CH_2C(0)NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为- (C_1-C_6) 烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{14} 为H且 R^{13} 为H。

[0490] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,其中 R^{13} 和 R^{19} 组合形成任选取代的杂环烷基环且 R^{14} 为H。

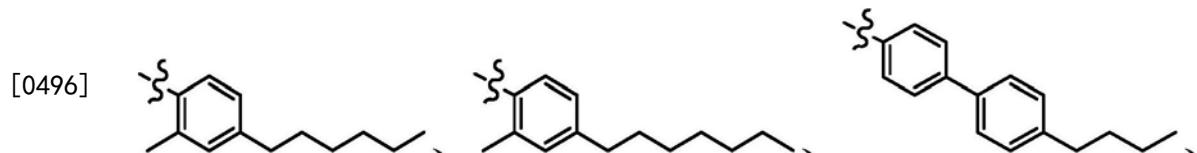
[0491] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

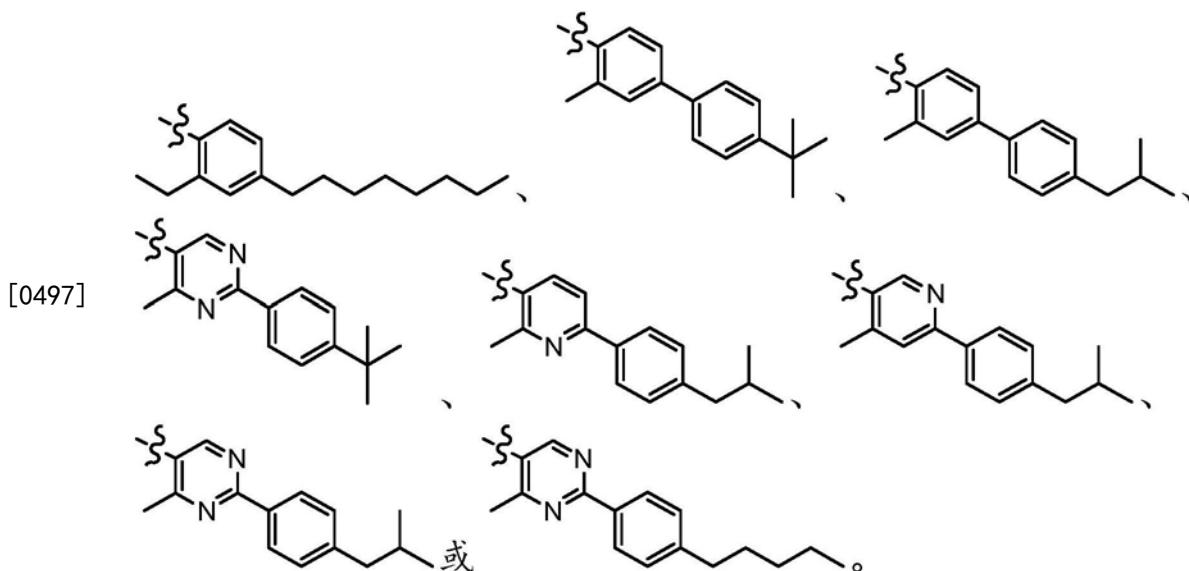
[0492] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中p为0，且q为0。

[0493] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹为H，且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²，且R²为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹为H，且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂，且R²为H。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。

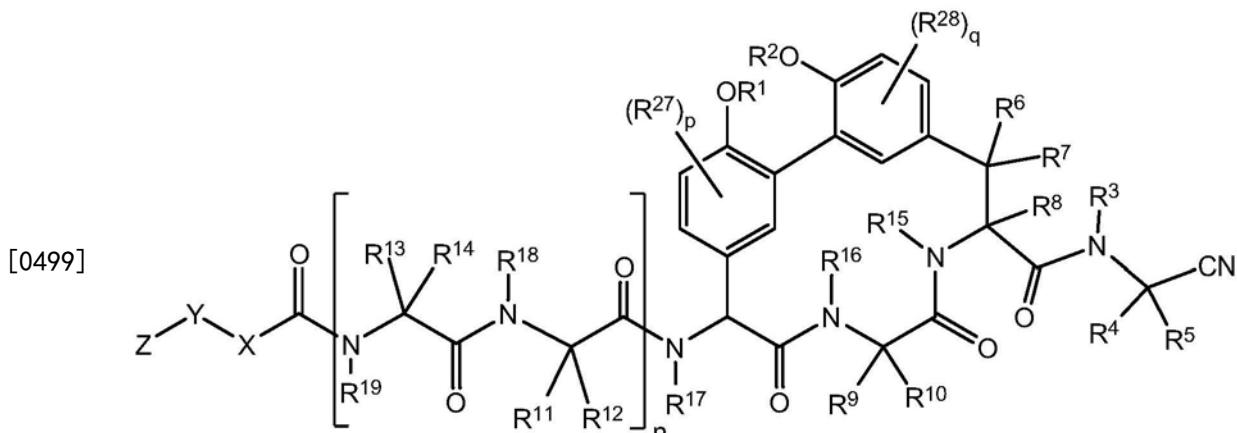
[0494] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为任选取代的-(C₃-C₇)环烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中Z为卤素。

[0495] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中-X-Y-Z为





[0498] 在本文描述的另一方面是式(II')化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



式(II');

[0500] 其中:

[0501] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-0R²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的(C₁-C₆)杂烷基或任选取代的杂环烷基;

[0502] R³为H或-(C₁-C₆)烷基;

[0503] R⁴为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂;或者R³和R⁴组合形成杂环烷基环;

[0504] R⁵为H或-(C₁-C₆)烷基;或者R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0505] R⁶、R⁷和R⁸各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;

[0506] R⁹为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基或-(C₃-C₆)环烷基;

[0507] R¹⁰为H或-(C₁-C₆)烷基;

[0508] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)杂烷基-CO₂H、-(C₁-C₆)烷基-S(0)-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-N(H)CH=NH、-(C₁-C₆)烷基-C(NH₂)=NH、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-N(H)SO₂NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)-C(0)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-N(H)杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基；或者R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环，且R¹²为H；

[0509] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基；或者R¹³和R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环，且R¹⁴为H；

[0510] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²；

[0511] X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₃-C₇)环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)(C₆-C₁₀)芳基或-SO₂(C₁-C₆)烷基；

[0512] Y为键、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、-(C₂-C₆)烯基、-(C₂-C₆)炔基、-(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-O-(C₁-C₆)烷基、-O(C₆-C₁₀)芳基、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)烷基、-N(R²⁴)C(0)(C₁-C₆)烷基、-C(0)(C₁-C₆)烷基、-S(C₁-C₆)烷基、-SO₂(C₁-C₆)烷基、-C(0)NH(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₇)环烷基、任选取代的-C(0)N(R²⁴)芳基、任选取代的-N(R²⁴)C(0)芳基、任选取代的-N(R²⁴)SO₂芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0513] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-C(0)NR²⁵R²⁶、-O-(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)C(0)(C₁-C₁₂)烷基、任选取代的-(C₃-C₇)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0514] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷基-CO₂H、-C(0)(C₁-C₆)烷基、-C(0)N(R³¹)₂或-SO₂N(R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0515] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0516] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0517] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0518] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0519] 每个R²⁷独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC(0)R²³、-NC(0)NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-C(0)(C₁-C₆)烷基或-S(0)₂(C₁-C₆)烷基；

[0520] 每个R²⁸独立地为卤素、-NR²³R²⁴、-NC(0)R²³、-NC(0)NR²³R²⁴、硝基、羟基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基、任选取代的-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷氧基、-C(0)(C₁-C₆)烷基或-S(0)₂(C₁-C₆)烷基；

- [0521] n为0或1；
[0522] p为0、1或2；且
[0523] q为0、1或2。
[0524] 在一个实施方案中是式(II')化合物，其中n为0。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中n为1。
[0525] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁶、R⁷和R⁸为H。
[0526] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁵和R¹⁶为H。
[0527] 在一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-C(0)OR²³。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁷为H。
[0528] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁸为H。
[0529] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁹为H。
[0530] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R³为H。
[0531] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁵为H。
[0532] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴为-C(0)NH₂。
[0533] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R³、R⁴和R⁵为H。
[0534] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。
[0535] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H。
[0536] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹⁰为H且R⁹为H。
[0537] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹²为H。
[0538] 在另一个实施方案中是式(II')化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一

个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₃。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹¹ 为 -CH₂OH。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-CN。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂CN。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 -(C₁-C₆) 烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹² 为 H 且 R¹¹ 为 H。

[0539] 在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹¹ 和 R¹⁸ 组合形成任选取代的杂环烷基环且 R¹² 为 H。

[0540] 在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H。

[0541] 在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₃。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂OH。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-CN。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂CN。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 -(C₁-C₆) 烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹⁴ 为 H 且 R¹³ 为 H。

[0542] 在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 R¹³ 和 R¹⁹ 组合形成任选取代的杂环烷基环且 R¹⁴ 为 H。

[0543] 在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 p 为 1 且 R²⁷ 为 卤素。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 p 为 1 且 R²⁷ 为 任选取代的 -(C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 q 为 0, p 为 1 且 R²⁷ 为 卤素。在另一个实施方案中是式 (II') 化合物, 其中 q 为

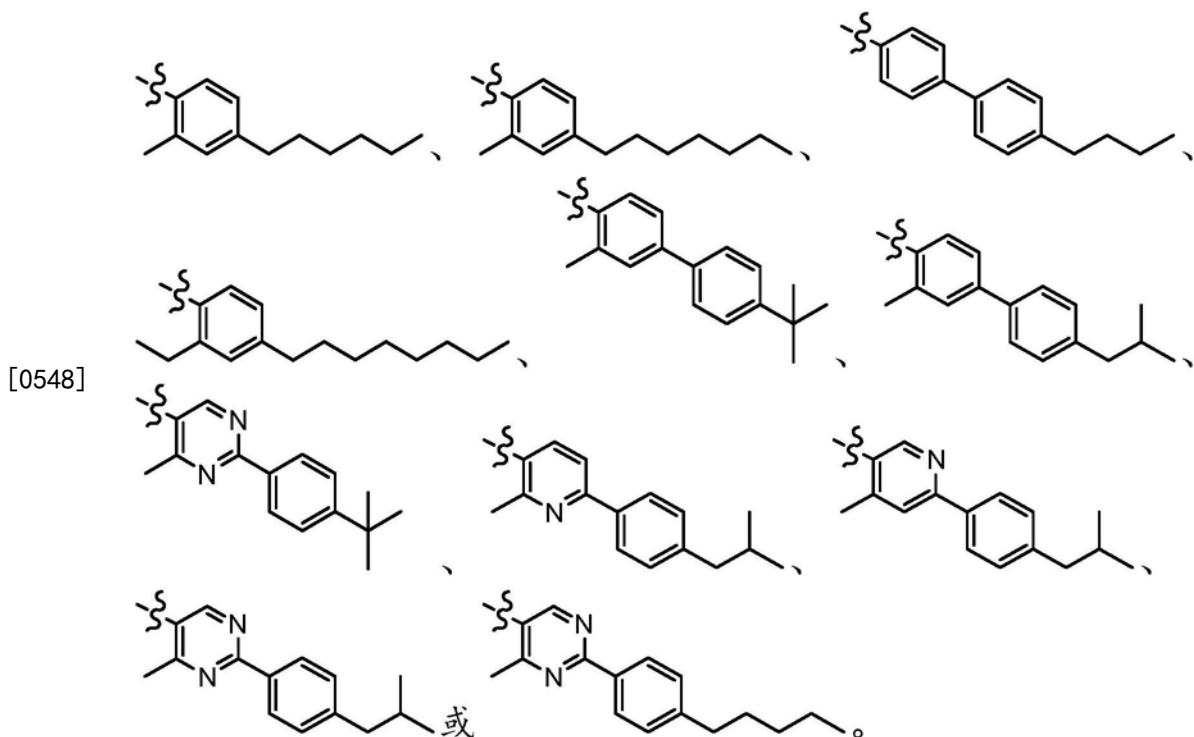
0, p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中p为0,q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中p为0,q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

[0544] 在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中p为0,且q为0。

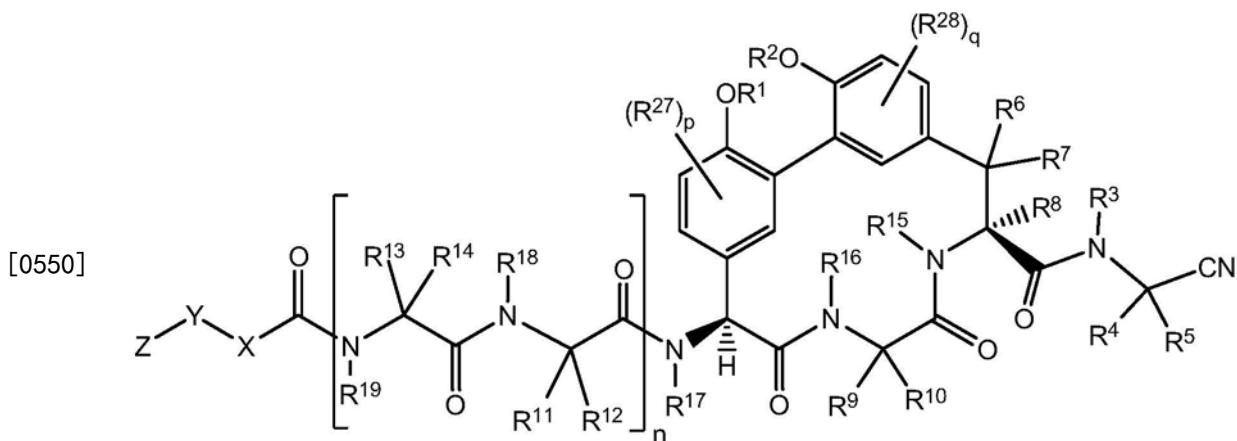
[0545] 在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹为H,且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²,且R²为H。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹为H,且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹为-CH₂CH₂NH₂,且R²为H。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。

[0546] 在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Y为键。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为任选取代的-(C₃-C₇)环烷基。在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中Z为卤素。

[0547] 在另一个实施方案中是式(II')化合物,其中-X-Y-Z为



[0549] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式 (IIa) 结构的式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0551] 其中:

[0552] R^1 和 R^2 各自独立地为 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH$ (杂环烷基) CH_2NH_2 、 $-CH_2C(O)NH_2$ 、 $-CH_2C(O)N(H)CH_2CN$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{23})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基 $NR^{21}R^{22}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)N(R^{23})(C_1-C_6)$ 烷基, 或任选取代的杂环烷基;

[0553] R^3 为 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

[0554] R^4 为 H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-OH、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基或 $-C(O)NH_2$; 或者 R^3 和 R^4 组合形成杂环烷基环;

[0555] R^5 为 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基; 或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0556] R^6 、 R^7 和 R^8 各自独立地为 H 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基;

- [0557] R^9 为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 卤代烷基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基；
- [0558] R^{10} 为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0559] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-S(0)- (C_1-C_6) 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)CH=NH、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH₂、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{11} 和 R^{18} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{12} 为H；
- [0560] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地为H、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-CN、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-N(H)C(NH)NH₂、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；或者 R^{13} 和 R^{19} 组合形成任选取代的杂环烷基环，且 R^{14} 为H；
- [0561] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_6)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 或 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ ；
- [0562] X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基-或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-；
- [0563] Y为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_2-C_6)$ 烯基-、 $-(C_2-C_6)$ 炔基-、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基-、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基-、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)$ 芳基-、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0564] Z为H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0565] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 或 $-SO_2N(R^{31})_2$ ；或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0566] 每个 R^{31} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0567] 每个 R^{23} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0568] 每个 R^{24} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；
- [0569] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0570] 每个 R^{27} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基；
- [0571] 每个 R^{28} 独立地为卤素、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基；
- [0572] n为0或1；
- [0573] p为0、1或2；且
- [0574] q为0、1或2。
- [0575] 在一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为0。在另一个实施方案中是式(IIa)

化合物,其中n为1。

[0576] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁶、R⁷和R⁸为H。

[0577] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁵和R¹⁶为H。

[0578] 在一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁷为H。

[0579] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁸为H。

[0580] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁹为H。

[0581] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R³为H。

[0582] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁵为H。

[0583] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴为-C(0)NH₂。

[0584] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R³、R⁴和R⁵为H。

[0585] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0586] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H。

[0587] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-CHF₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹⁰为H且R⁹为H。

[0588] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H。

[0589] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物,其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是

式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂C(O)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-CH₂CH₂C(O)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹²为H且R¹¹为H。

[0590] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹²为H。

[0591] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H。

[0592] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-CH₂C(O)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹⁴为H且R¹³为H。

[0593] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R¹³且R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹⁴为H。

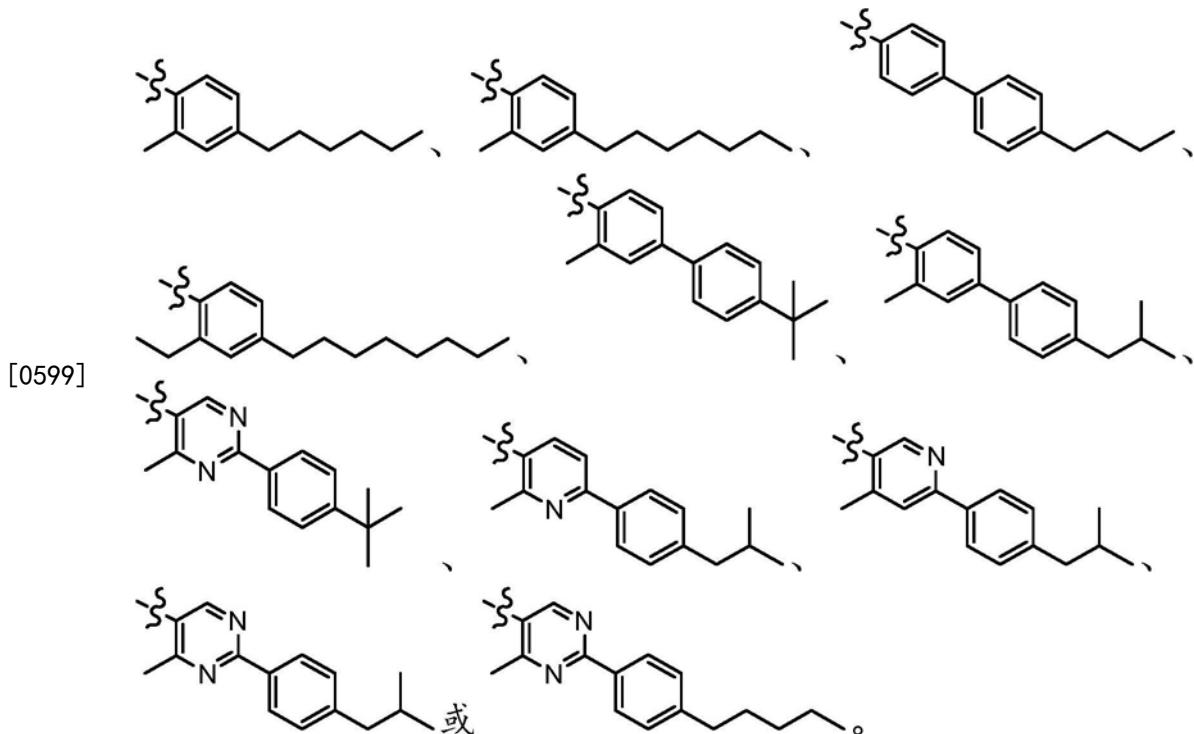
[0594] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为0，p为1且R²⁷为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为卤素。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中p为0，q为1且R²⁸为任选取代的-(C₁-C₆)烷基。

[0595] 在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 p 为 0, 且 q 为 0。

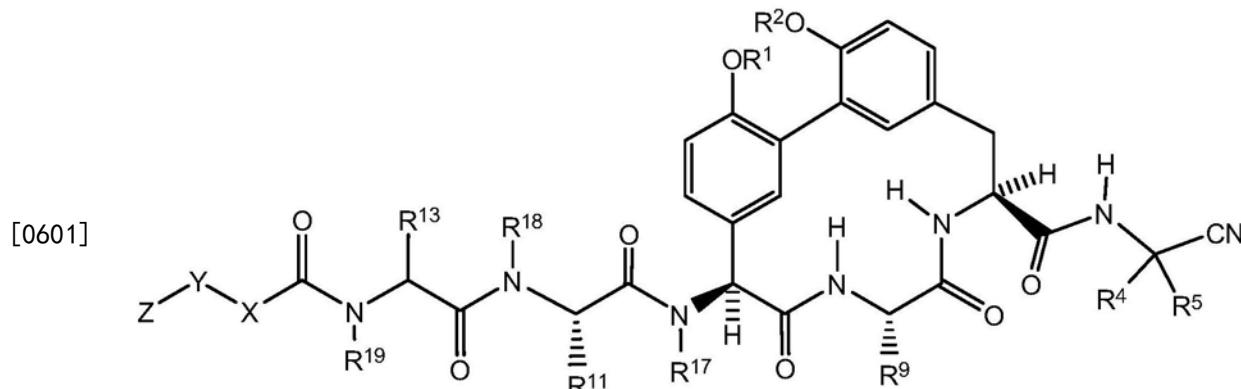
[0596] 在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 和 R² 各自独立地为 H 或 - (C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 和 R² 各自为 H。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 和 R² 各自独立地为 - (C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 为 H, 且 R² 为 - (C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 为 - (C₁-C₆) 烷基-NR²¹R²², 且 R² 为 H。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 为 H, 且 R² 为 -CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 为 -CH₂CH₂NH₂, 且 R² 为 H。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 R¹ 和 R² 各自为 -CH₂CH₂NH₂。

[0597] 在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 X 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 X 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 X 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 X 为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 X 为任选取代的 - (C₁-C₆) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为任选取代的 - (C₁-C₆) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为 -O- (C₁-C₆) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为 -N(H) - (C₁-C₆) 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Y 为键。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 - (C₁-C₆) 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为任选取代的 - (C₃-C₇) 环烷基。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为卤素。

[0598] 在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 -X-Y-Z 为



[0600] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式 (IIb) 结构的式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



式 (IIb);

[0602] 其中:

[0603] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-CH₂CH(杂环烷基)CH₂NH₂、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)N(H)CH₂CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(R²³)C(O)(C₁-C₆)烷基NR²¹R²²或-(C₁-C₆)烷基-C(O)N(R²³)(C₁-C₆)烷基,或任选取代的杂环烷基;

[0604] R⁴为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OH、-(C₃-C₆)环烷基或-C(O)NH₂;

[0605] R⁵为H或-(C₁-C₆)烷基;或者R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0606] R⁹为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)卤代烷基或-(C₃-C₆)环烷基;

[0607] R¹¹为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)杂烷基-CO₂H、-(C₁-C₆)烷基-S(O)-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-N(H)CH=NH、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-N(H)杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基;或者R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环;

[0608] R¹³为H、-NH₂、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-SR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³、-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²、-(C₁-C₆)烷基-CN、-(C₁-C₆)烷基-C(O)NR²⁵R²⁶、-(C₁-C₆)烷基-N(H)C(NH)NH₂、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基或-(C₁-C₆)烷基-杂芳基;或者R¹³和R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环;

[0609] R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₃-C₆)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-(C₁-C₆)烷基-C(O)OR²³或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²;

[0610] X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-、-(C₂-C₆)烯基-、-(C₂-C₆)炔基-、-(C₃-C₇)环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O-(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)(C₆-C₁₀)芳基-或-SO₂(C₁-C₆)烷基-;

[0611] Y为键、任选取代的-(C₁-C₆)烷基-、-(C₂-C₆)烯基-、-(C₂-C₆)炔基-、-(C₁-C₆)烷基-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-O-(C₁-C₆)烷基-、-O(C₆-C₁₀)芳基-、-N(R²⁴)(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)SO₂(C₁-C₆)烷基-、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₆)烷基-、-C(O)(C₁-C₆)烷基-、-S(C₁-C₆)烷基-、-SO₂(C₁-C₆)烷基-、-C(O)NH(C₁-C₆)烷基-、-(C₃-C₇)环烷基-、任选取代的-C(O)N(R²⁴)芳基-、任选取代的-N(R²⁴)C(O)芳基-、任选取代的-N(R²⁴)SO₂芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

- [0612] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-C(0)NR²⁵R²⁶、-O-(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)C(0)(C₁-C₁₂)烷基、任选取代的-(C₃-C₇)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0613] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷基-CO₂H、-C(0)(C₁-C₆)烷基、-C(0)N(R³¹)₂或-SO₂N(R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0614] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；
- [0615] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；
- [0616] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；且
- [0617] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基；或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。
- [0618] 在一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁷为H。
- [0619] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁸为H。
- [0620] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R¹⁹为H。
- [0621] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁵为H。
- [0622] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-(C₁-C₆)烷基-OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴为-C(0)NH₂。
- [0623] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴和R⁵为H。
- [0624] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁴和R⁵与它们所附接的碳原子形成环丙基环。
- [0625] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-(C₁-C₆)卤代烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-CH₂F。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为-(C₃-C₆)环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中R⁹为环丙基。

为H。

[0626] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹为H。

[0627] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹¹和R¹⁸组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹²为H。

[0628] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³为H。

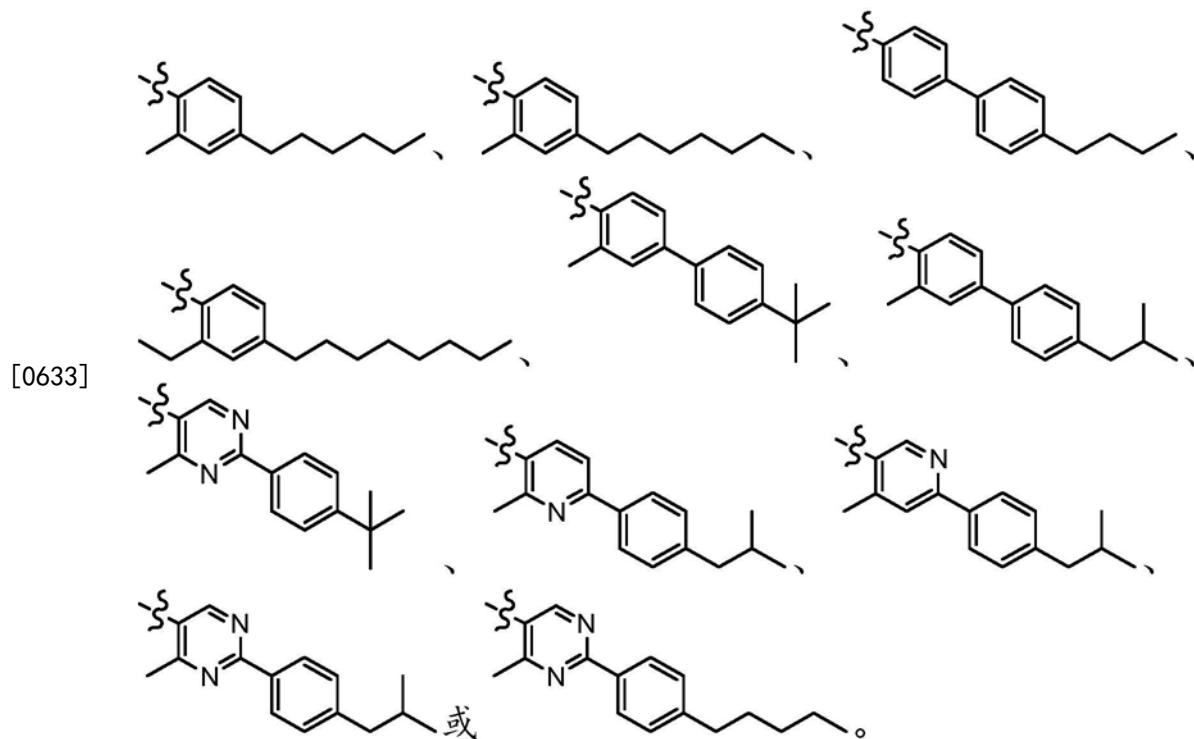
[0629] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹³和R¹⁹组合形成任选取代的杂环烷基环且R¹⁴为H。

[0630] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹和R²各自独立地为H或-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹和R²各自独立地为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹为H,且R²为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²,且R²为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹为H,且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物,其中R¹为-CH₂CH₂NH₂,且

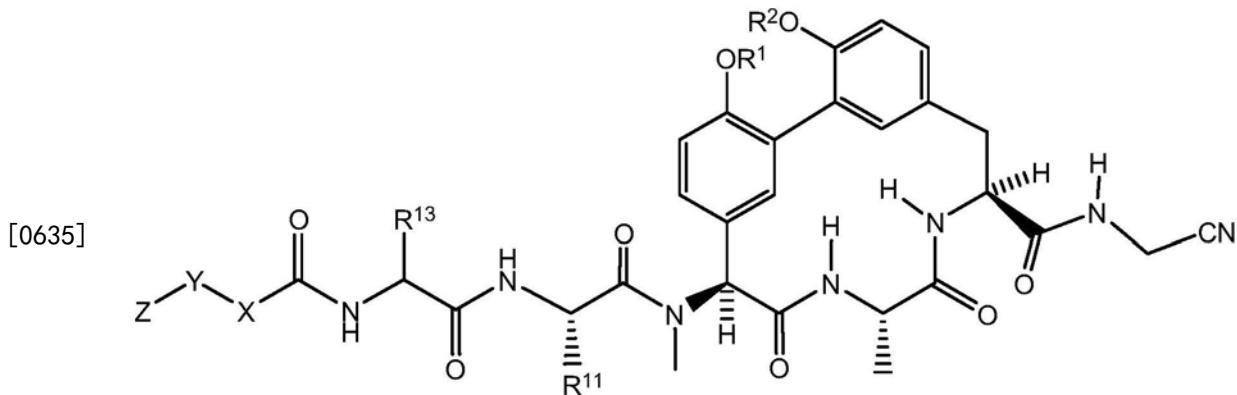
R^2 为H。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中 R^1 和 R^2 各自为- $CH_2CH_2NH_2$ 。

[0631] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为-0- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为-N(H)- (C_1-C_6) 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为- (C_1-C_6) 烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为任选取代的- (C_3-C_7) 环烷基。在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中Z为卤素。

[0632] 在另一个实施方案中是式(IIb)化合物，其中-X-Y-Z为



[0634] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IIc)结构的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



式(IIC);

[0636] 其中：

[0637] R¹和R²各自独立地为H或-CH₂CH₂NH₂;

[0638] R^{11} 为 H 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CN 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 杂烷基- CO_2H 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $S(O)-$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)CH=NH$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)$ 杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；

[0639] R^{13} 为 H 、 $-NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- SR^{23} 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)OR^{23}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $NR^{21}R^{22}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- CN 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $C(O)NR^{25}R^{26}$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(H)C(NH)NH_2$ 、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基或 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂芳基；

[0640] X为任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-O- (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24})- (C_1-C_6) 烷基-、-N(R^{24})- (C_6-C_{10}) 芳基-或-SO₂- (C_1-C_6) 烷基-；

[0641] Y为键、任选取代的- (C_1-C_6) 烷基-、- (C_2-C_6) 烯基-、- (C_2-C_6) 炔基-、- (C_1-C_6) 烷基-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-O- (C_1-C_6) 烷基-、-O- (C_6-C_{10}) 芳基-、-N(R^{24})(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})SO₂(C_1-C_6)烷基-、-N(R^{24})C(0)(C_1-C_6)烷基-、-C(0)(C_1-C_6)烷基-、-S(C_1-C_6)烷基-、-SO₂(C_1-C_6)烷基-、-C(0)NH(C_1-C_6)烷基-、- (C_3-C_7) 环烷基-、任选取代的-C(0)N(R^{24})芳基-、任选取代的-N(R^{24})C(0)芳基-、任选取代的-N(R^{24})SO₂芳基-、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0642] Z为H、卤素、-NH₂、-CN、-CF₃、-(C₁-C₁₂)烷基、-(C₂-C₁₂)烯基、-(C₂-C₁₂)炔基、-C(O)NR²⁵R²⁶、-O-(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)(C₁-C₁₂)烷基、-N(R²⁴)C(O)(C₁-C₁₂)烷基、任选取代的-(C₃-C₇)环烷基、-(C₁-C₆)烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

[0643] 每个R²¹和R²²独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)杂烷基、-(C₁-C₆)烷基-CO₂H、-C(O)(C₁-C₆)烷基、-C(O)N(R³¹)₂或-SO₂N(R³¹)₂；或者R²¹和R²²与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环；

[0644] 每个R³¹独立地为H或-(C₁-C₆)烷基;或者两个R³¹与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0645] 每个R²³独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；

[0646] 每个R²⁴独立地为H或-(C₁-C₆)烷基；且

[0647] 每个R²⁵和R²⁶独立地为H或任选取代的-(C₁-C₆)烷基;或者R²⁵和R²⁶与它们所附接的

氮原子形成杂环烷基环。

[0648] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹¹为H。

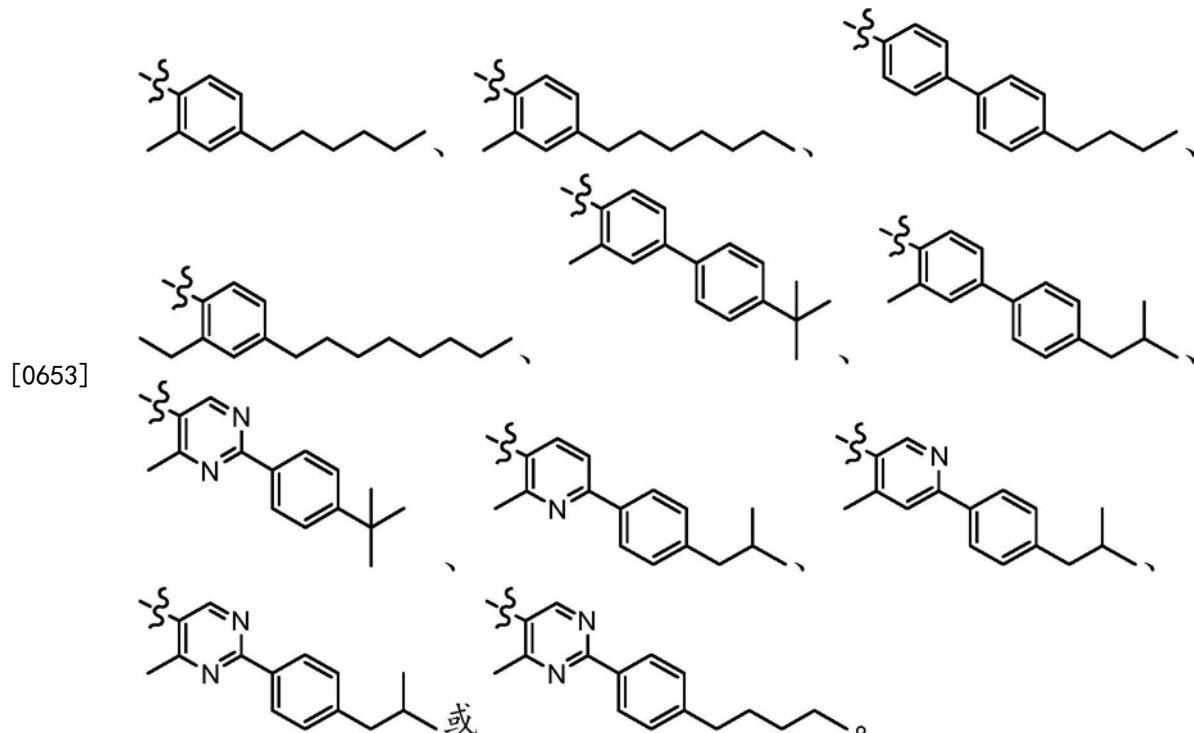
[0649] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₃。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-OR²³。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CH₂OH。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-NR²¹R²²。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CN。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-C(0)NR²⁵R²⁶。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-CH₂CH₂C(0)NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为-(C₁-C₆)烷基-杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹³为H。

[0650] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹和R²各自为H。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹为H，且R²为-CH₂CH₂NH₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹为-CH₂CH₂NH₂，且R²为H。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R¹和R²各自为-CH₂CH₂NH₂。

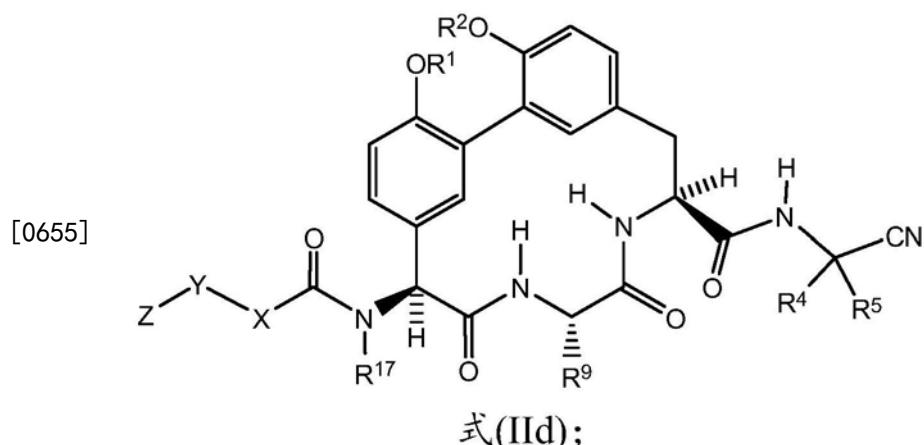
[0651] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中X为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化

合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为任选取代的-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为-O-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为-N(H)-(C₁-C₆)烷基-。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为-(C₁-C₆)烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为任选取代的-C₃-C₇环烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中Z为卤素。

[0652] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中-X-Y-Z为



[0654] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式(IId)结构的式(II)化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药：



[0656] 其中：

[0657] R¹和R²各自独立地为H、-(C₁-C₆)烷基、-(C₁-C₆)烷基-OR²³、-CH₂CH(OH)CH₂NH₂、-

CH_2CH (杂环烷基) CH_2NH_2 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)N(H)CH}_2\text{CN}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- C(O)OR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{N(R}^{23})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基 $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{C(O)N(R}^{23})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基,或任选取代的杂环烷基;

[0658] R^4 为H、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- OH 、 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基或 $-\text{C(O)NH}_2$;

[0659] R^5 为H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环;

[0660] R^9 为H、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 卤代烷基或 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基;

[0661] R^{17} 为H、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- OR^{23} 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- C(O)OR^{23} 或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$;

[0662] X为任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基-、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基-、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基-或 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-;

[0663] Y为键、任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 烯基-、 $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ 炔基-、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{N(R}^{24})\text{(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{O}(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ 芳基-、 $-\text{N(R}^{24})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-\text{C(O)NH(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-、 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基-、任选取代的 $-\text{C(O)N(R}^{24})$ 芳基-、任选取代的 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)芳基}$ -、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0664] Z为H、卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 烯基、 $-(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ 炔基、 $-\text{C(O)NR}^{25}\text{R}^{26}$ 、 $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-\text{N(R}^{24})(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、 $-\text{N(R}^{24})\text{C(O)(C}_1\text{-C}_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(\text{C}_3\text{-C}_7)$ 环烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0665] 每个 R^{21} 和 R^{22} 独立地为H、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 杂烷基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- CO_2H 、 $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6)$ 烷基、 $-\text{C(O)N(R}^{31})_2$ 或 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{31})_2$;或者 R^{21} 和 R^{22} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0666] 每个 R^{31} 独立地为H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;或者两个 R^{31} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环;

[0667] 每个 R^{23} 独立地为H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;

[0668] 每个 R^{24} 独立地为H或 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;且

[0669] 每个 R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基;或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。

[0670] 在一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为环丙基。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- C(O)OR^{23} 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^{17} 为H。

[0671] 在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^5 为H。

[0672] 在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^4 为H。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^4 为 $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(IIId)化合物,其中 R^4 为-

CH_3 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基- OH 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为 $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为环丙基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 为 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

[0673] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 和 R^5 为 H 。

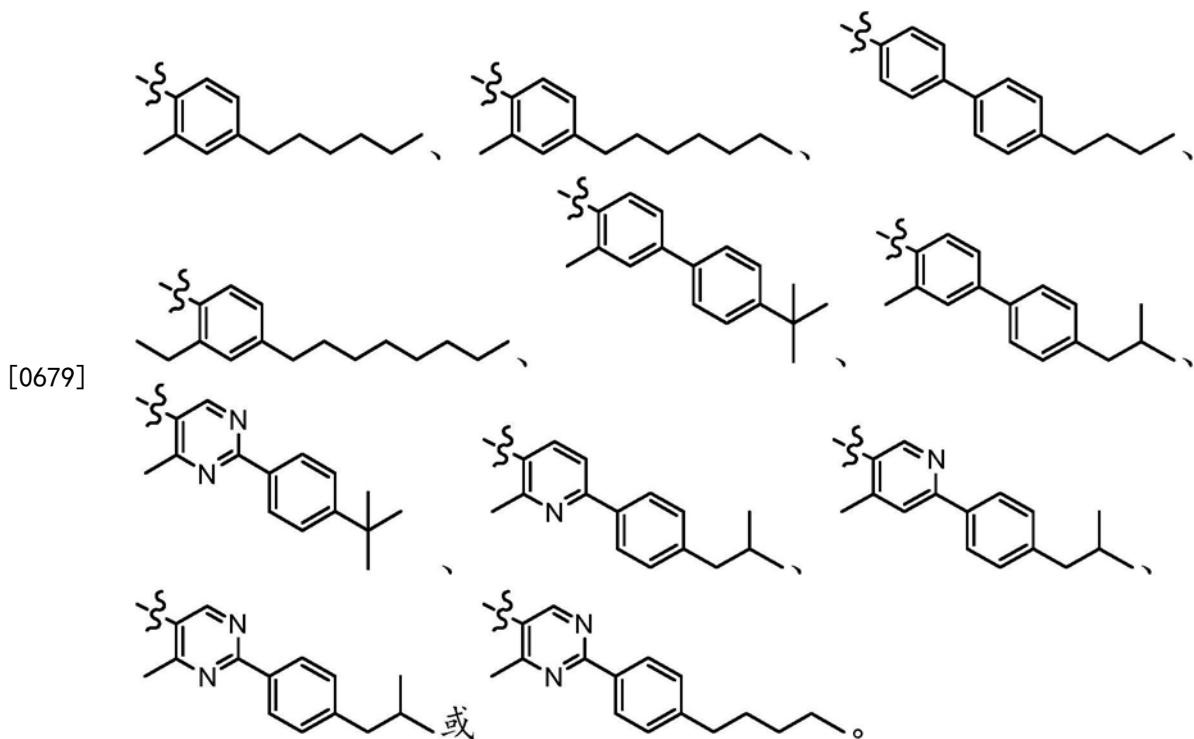
[0674] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^4 和 R^5 与它们所附接的碳原子形成环丙基环。

[0675] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 卤代烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-\text{CHF}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为环丙基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^9 为 H 。

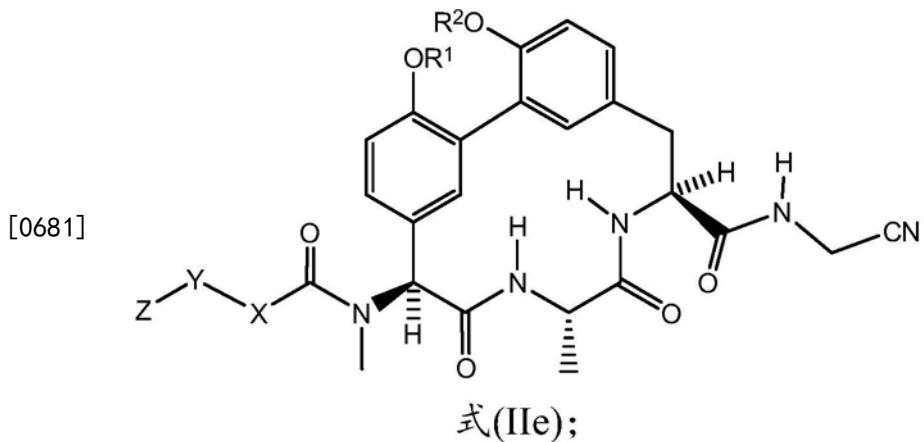
[0676] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自为 H 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 为 H , 且 R^2 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基- $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, 且 R^2 为 H 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 为 H , 且 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, 且 R^2 为 H 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自为 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 。

[0677] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 X 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 X 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 X 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 X 为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 X 为任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为任选取代的 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为 $-\text{O}-$ $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为 $-\text{N}(\text{H})-$ $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Y 为键。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为任选取代的 $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_7)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为卤素。

[0678] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 $-X-Y-Z$ 为



[0680] 在本文描述的另一个实施方案中是具有式 (IIe) 结构的式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药:



[0682] 其中:

[0683] R^1 和 R^2 各自独立地为 H 或 $-CH_2CH_2NH_2$;

[0684] X 为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_6-C_{10})$ 芳基或 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基;

[0685] Y 为键、任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_2-C_6)$ 烯基、 $-(C_2-C_6)$ 炔基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基- $N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基、 $-O(C_6-C_{10})$ 芳基、 $-N(R^{24})(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)(C_1-C_6)$ 烷基、 $-S(C_1-C_6)$ 烷基、 $-SO_2(C_1-C_6)$ 烷基、 $-C(O)NH(C_1-C_6)$ 烷基、 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、任选取代的 $-C(O)N(R^{24})$ 芳基、任选取代的 $-N(R^{24})C(O)NH(C_1-C_6)$ 芳基、任选取代的 $-N(R^{24})SO_2$ 芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

[0686] Z 为 H、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-(C_2-C_{12})$ 烯基、 $-(C_2-C_{12})$ 炔基、 $-C(O)$

$NR^{25}R^{26}$ 、 $-O-(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})(C_1-C_{12})$ 烷基、 $-N(R^{24})C(O)(C_1-C_{12})$ 烷基、任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基、 $-(C_1-C_6)$ 烷基-杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

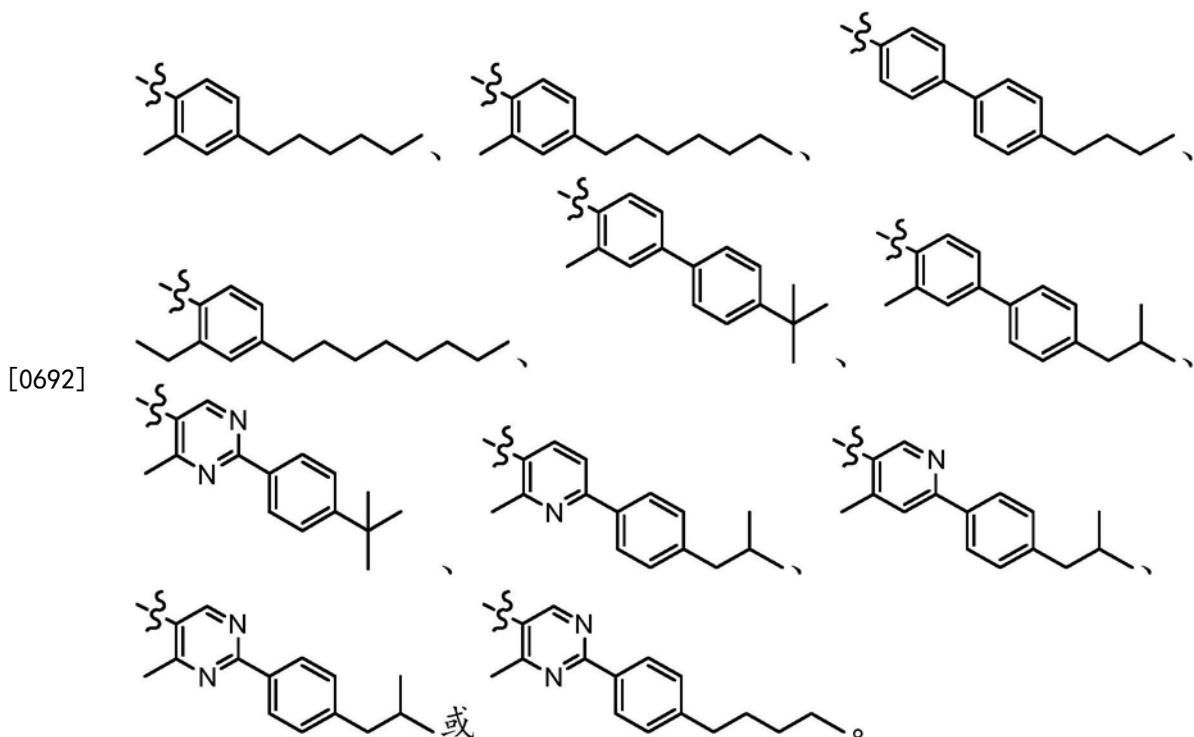
[0687] 每个 R^{24} 独立地为H或 $-(C_1-C_6)$ 烷基；且

[0688] R^{25} 和 R^{26} 独立地为H或任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基；或者 R^{25} 和 R^{26} 与它们所附接的氮原子形成杂环烷基环。

[0689] 在一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中 R^1 和 R^2 各自为H。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中 R^1 为H，且 R^2 为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中 R^1 为 $-CH_2CH_2NH_2$ ，且 R^2 为H。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中 R^1 和 R^2 各自为 $-CH_2CH_2NH_2$ 。

[0690] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的吡啶或任选取代的嘧啶。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中X为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为任选取代的 $-(C_1-C_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为 $-O-(C_1-C_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为 $-N(H)-(C_1-C_6)$ 烷基-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Y为键。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为 $-(C_1-C_6)$ 烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为任选取代的芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为任选取代的苯基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为任选取代的杂芳基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为任选取代的 $-(C_3-C_7)$ 环烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中Z为卤素。

[0691] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物，其中-X-Y-Z为



[0693] 在另一个方面是包含任何上述化合物的水合物或代谢物。

[0694] 在另一个方面是包含任何上述化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0695] 在本文所述的另一个方面是本文所述化合物在制备用于治疗患者中的细菌感染的药物中的用途。

[0696] 在另一个方面是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法，该方法包括以足以对哺乳动物提供有益效果的频率和持续时间向哺乳动物施用抗细菌有效量的任何上述化合物。在一个实施方案中，该哺乳动物具有对arylomycin A2治疗具有抗性的与细菌相关的感染。在另一个实施方案中，该细菌感染的病原菌的种是涉及铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、荧光假单胞菌 (*Pseudomonas fluorescens*)、食酸假单胞菌 (*Pseudomonas acidovorans*)、产碱假单胞菌 (*Pseudomonas alcaligenes*)、恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*)、嗜麦芽糖寡养单胞菌 (*Stenotrophomonas maltophilia*)、洋葱伯克霍尔德氏菌 (*Burkholderia cepacia*)、嗜水气单胞菌 (*Aeromonas hydrophilia*)、大肠杆菌 (*Escherichia coli*)、氟氏柠檬酸杆菌 (*Citrobacter freundii*)、鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*)、伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhi*)、副伤寒沙门氏菌 (*Salmonella paratyphi*)、肠炎沙门氏菌 (*Salmonella enteritidis*)、痢疾志贺氏菌 (*Shigella dysenteriae*)、弗氏志贺氏菌 (*Shigella flexneri*)、索氏志贺氏菌 (*Shigella sonnei*)、阴沟肠杆菌 (*Enterobacter cloacae*)、产气肠杆菌 (*Enterobacter aerogenes*)、肺炎克雷伯氏菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、产酸克雷伯氏菌 (*Klebsiella oxytoca*)、粘质沙雷氏菌 (*Serratia marcescens*)、土拉热弗朗西斯氏菌 (*Francisella tularensis*)、摩氏摩根氏菌 (*Morganella morganii*)、奇异变形菌 (*Proteus mirabilis*)、普通变形菌 (*Proteus vulgaris*)、产碱普罗威登斯菌 (*Providencia alcalifaciens*)、雷氏普罗威登斯菌 (*Providencia rettgeri*)、斯氏普罗威登斯菌 (*Providencia stuartii*)、鲍氏不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、乙酸钙不动杆菌 (*Acinetobacter calcoaceticus*)、溶血不

动杆菌 (*Acinetobacter haemolyticus*)、小肠结肠炎耶尔森氏菌 (*Yersinia enterocolitica*)、鼠疫耶尔森氏菌 (*Yersinia pestis*)、假结核耶尔森氏菌 (*Yersinia pseudotuberculosis*)、中间耶尔森氏菌 (*Yersinia intermedia*)、百日咳博德特氏菌 (*Bordetella pertussis*)、副百日咳博德特氏菌 (*Bordetella parapertussis*)、支气管炎博德特氏菌 (*Bordetella bronchiseptica*)、流感嗜血菌 (*Haemophilus influenzae*)、副流感嗜血菌 (*Haemophilus parainfluenzae*)、溶血嗜血菌 (*Haemophilus haemolyticus*)、副溶血嗜血菌 (*Haemophilus parahaemolyticus*)、杜氏嗜血菌 (*Haemophilus ducreyi*)、多杀巴斯德氏菌 (*Pasteurella multocida*)、溶血巴斯德氏菌 (*Pasteurella haemolytica*)、卡他布兰汉氏球菌 (*Branhamella catarrhalis*)、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*)、胚胎弯曲杆菌 (*Campylobacter fetus*)、空肠弯曲杆菌 (*Campylobacter jejuni*)、大肠弯曲杆菌 (*Campylobacter coli*)、布氏疏螺旋体 (*Borrelia burgdorferi*)、霍乱弧菌 (*Vibrio cholerae*)、副溶血弧菌 (*Vibrio parahaemolyticus*)、侵肺军团菌 (*Legionella pneumophila*)、单核细胞增生利斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、淋病奈瑟氏球菌 (*Neisseria gonorrhoeae*)、脑膜炎奈瑟氏球菌 (*Neisseria meningitidis*)、金氏菌属 (*Kingella*)、米勒氏菌属 (*Moraxella*)、阴道加德纳氏菌 (*Gardnerella vaginalis*)、脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*)、吉氏拟杆菌 (*Bacteroides distasonis*)、拟杆菌3452A同源组 (*Bacteroides 3452A homology group*)、普通拟杆菌 (*Bacteroides vulgatus*)、卵形拟杆菌 (*Bacteroides ovalis*)、多形拟杆菌 (*Bacteroides thetaiotaomicron*)、单行拟杆菌 (*Bacteroides uniformis*)、埃氏拟杆菌 (*Bacteroides eggerthii*)、内脏拟杆菌 (*Bacteroides splanchnicus*)、艰难梭菌 (*Clostridium difficile*)、结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*)、鸟分枝杆菌 (*Mycobacterium avium*)、胞内分枝杆菌 (*Mycobacterium intracellulare*)、麻风分枝杆菌 (*Mycobacterium leprae*)、白喉棒杆菌 (*Corynebacterium diphtheriae*)、溃疡棒杆菌 (*Corynebacterium ulcerans*)、肺炎链球菌 (*Streptococcus pneumoniae*)、无乳链球菌 (*Streptococcus agalactiae*)、酿脓链球菌 (*Streptococcus pyogenes*)、粪肠球菌 (*Enterococcus faecalis*)、屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)、表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*)、腐生葡萄球菌 (*Staphylococcus saprophyticus*)、中间葡萄球菌 (*Staphylococcus intermedius*)、猪葡萄球菌猪亚种 (*Staphylococcus hyicus subsp. Hyicus*)、溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*)、人葡萄球菌 (*Staphylococcus hominis*) 或解糖葡萄球菌 (*Staphylococcus saccharolyticus*) 的感染。在另一个实施方案中，该细菌感染是涉及革兰氏阴性菌的感染。在进一步的实施方案中，该细菌感染是涉及革兰氏阳性菌的感染。

[0697] 在进一步的实施方案中是治疗需要此类治疗的哺乳动物的方法，该方法包括向哺乳动物施用对于任何前述治疗方法的第二治疗剂。在另一个实施方案中，该第二治疗剂不是SpsB抑制剂。在另一个实施方案中，该第二治疗剂是氨基糖苷抗生素、氟喹诺酮抗生素、 β -内酰胺抗生素、大环内酯抗生素、糖肽抗生素、利福平、氯霉素、氟霉素、粘杆菌素、莫匹罗星、杆菌肽、达托霉素或利奈唑胺。

[0698] 在一些实施方案中是一种治疗患者、优选人类中的细菌感染的方法，其中该治疗包括施用治疗或药理学有效量的以下组合：1) β -内酰胺抗生素；和2) 式(I)、(I')、(Ia)、

(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐；和3)药学上可接受的载体。在 β -内酰胺抗生素与式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物联用的实施方案中，该 β -内酰胺抗生素可以是碳青霉烯、头孢菌素、头霉素、单酰胺菌素或青霉素。在本发明方法中有用的示例性碳青霉烯抗生素包括厄他培南、亚胺培南、比阿培南和美罗培南。在本发明方法中有用的示例性头孢菌素抗生素包括头孢比普、头孢洛林、头孢匹罗、头孢唑兰、头孢吡肟、头孢噻肟和头孢曲松(ceftriazone)。在本发明方法中有用的示例性青霉素抗生素包括氨苄西林、阿莫西林(amoxacillin)、哌拉西林、苯唑西林、氯唑西林、甲氧西林和萘夫西林。在本发明的一些实施方案中，该 β -内酰胺可与 β -内酰胺酶抑制剂一起施用。在本发明的一些实施方案中，该碳青霉烯可以与DHP抑制剂如西司他丁一起施用。

[0699] 在式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物与 β -内酰胺抗生素联用的本发明各个实施方案中，该 β -内酰胺抗生素和式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可以依次或同时施用。优选地，该 β -内酰胺抗生素和式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物一起施用。当同时施用时，该 β -内酰胺抗生素和式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可以在同一制剂中或在不同的制剂中施用。当依次施用时，该 β -内酰胺或式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物中的任一种可以先施用。在施用第一化合物后，例如在1-60分钟内，例如，在1、2、3、4、5、10、15、30或60分钟内，施用另一化合物。在本发明的一个方面，当使用 β -内酰胺酶抑制剂时，它可以单独施用，或在含有式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物和/或 β -内酰胺抗生素制剂中施用。在本发明的一个方面，当使用DHP抑制剂提高碳青霉烯的稳定性时，它可以单独施用，或在含有式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物和/或碳青霉烯制剂中施用。

[0700] 本文进一步描述了药物组合物，其包含式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物、药学上可接受的载体和任选的 β -内酰胺抗生素。在使用组合的实施方案中， β -内酰胺抗生素和式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物的存在量使得它们的组合构成治疗有效量。由于式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物的增强效应，组合中存在的 β -内酰胺抗生素的量可以小于 β -内酰胺抗生素的单独使用量。在某些实施方案中，该组合物进一步包含 β -内酰胺酶抗生素。

[0701] 在 β -内酰胺抗生素为碳青霉烯的其他实施方案，提供了一种药物组合物，其包含碳青霉烯抗生素，DHP抑制剂，式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物，和药学上可接受的载体。在 β -内酰胺抗生素为碳青霉烯的一些实施方案中，该碳青霉烯抗生素优选选自厄他培南、亚胺培南和美罗培南。

[0702] 在一些实施方案中是用于治疗细菌感染的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物，其与包括

β -内酰胺抗生素内的一种或多种额外的治疗剂联合,用于治疗细菌感染。在一些实施方案中是用作治疗细菌感染的药物的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物,其与包括 β -内酰胺抗生素内的一种或多种额外的治疗剂联合,用作治疗细菌感染的药物。在一些实施方案中是用于制备治疗细菌感染的药物的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物。在一些实施方案中是式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物,其与包括 β -内酰胺抗生素内的一种或多种额外的治疗剂联合,用于制备治疗细菌感染的药物。

[0703] 在本文描述的一些实施方案中,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可通过诱导抗药菌株如MRSA对抗细菌剂的敏感性而增强 β -内酰胺抗细菌剂的活性。在一些实施方案中,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可通过减少对抗药菌株的治疗效果所需的抗细菌剂剂量而增强 β -内酰胺抗细菌剂的活性。例如,如果式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物降低抗细菌剂在敏感株中的最小抑制浓度(MIC)(其中MIC是抗细菌剂完全抑制生长的最低浓度),则这样的治疗可有利于实现抗细菌剂给药量的减少(可减轻抗生素的副作用),或降低给药频率。在一些实施方案中,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可增强诸如碳青霉烯等抗细菌剂的活性,以防止具有抗性亚群的异质细菌群体中抗性亚群的出现。

[0704] 可使用增效剂来增强其临床效力受到抗性菌株越来越普遍的限制的抗细菌剂的活性。在本文描述的一些实施方案中,使用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物作为增效剂,其中式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物可以与 β -内酰胺抗生素一起(同时或依次)施用,以允许有效治疗涉及抗性菌的感染,或减少治疗感染所需的抗细菌剂的量。

[0705] 在一个实施方案中是表现出抗生素活性的本文所述的化合物,该抗生素活性可用于治疗细菌感染,例如,仅举例而言,金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、粪肠球菌、屎肠球菌、枯草芽孢杆菌和大肠杆菌的各种菌株,包括对许多已知的抗生素具有抗性的种,诸如抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、抗万古霉素肠球菌(VRE)、多药耐药性屎肠球菌、抗大环内酯类金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌以及抗利奈唑胺金黄色葡萄球菌和屎肠球菌。

[0706] 抗甲氧西林金黄色葡萄球菌

[0707] 金黄色葡萄球菌,一种球形细菌,是葡萄球菌感染的最常见原因。已知金黄色葡萄球菌引起从轻微的皮肤感染(诸如丘疹、脓疱病、疖肿(boil)、蜂窝织炎、毛囊炎、疖、痈、烫伤样皮肤综合征、脓肿)到危及生命的疾病(诸如肺炎、脑膜炎、骨髓炎、心内膜炎、中毒性休克综合征和败血症)的一系列疾病。此外,金黄色葡萄球菌是院内感染的最常见原因之一,常常引起术后伤口感染。

[0708] 甲氧西林在20世纪50年代后期引进,用于治疗由抗青霉素金黄色葡萄球菌引起的感染。先前已经报道:金黄色葡萄球菌分离株已经获得了对甲氧西林的抗性(抗甲氧西林金

黄色葡萄球菌,MRSA)。甲氧西林抗性基因 (mecA) 编码在易感染菌株中不存在的甲氧西林抗性青霉素结合蛋白。mecA 携带于可动遗传因子——葡萄球菌盒式染色体mec (SCCmec) 上, 其中的四种形式已描述为在大小和遗传组成上不同。甲氧西林抗性青霉素结合蛋白引起对β-内酰胺抗生素的抗性, 并排除了它们在MRSA感染期间的临床使用。

[0709] 在一个方面中是用于治疗具有抗性细菌的受试者的方法, 该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药。在一个实施方案中, 所述细菌是革兰氏阳性细菌。在另一个实施方案中, 该革兰氏阳性细菌是金黄色葡萄球菌。在进一步的实施方案中, 该金黄色葡萄球菌是β-内酰胺抗生素抗性或难治性的。在再进一步的实施方案中, 该β-内酰胺抗生素属于青霉素类。在进一步的实施方案中, 该β-内酰胺抗生素是甲氧西林。在再一个实施方案中, 受试者具有抗甲氧西林金黄色葡萄球菌的细菌。在一个实施方案中, 该β-内酰胺抗生素是氟氯西林。在另一个实施方案中是用于治疗具有抗双氯西林细菌的受试者的方法, 该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药, 其中该受试者是双氯西林难治性的。本文还公开了用于治疗具有抗甲氧西林细菌的受试者的方法, 该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药, 其中该受试者已确定为具有抗甲氧西林细菌。在一个实施方案中, 针对抗甲氧西林细菌筛查受试者。在另一个实施方案中, 通过鼻培养进行受试者的筛查。在进一步的实施方案中, 抗甲氧西林细菌通过擦拭受试者的鼻孔并分离该细菌来进行检测。在另一个实施方案中, 采用实时PCR和/或定量PCR来确定受试者是否具有抗甲氧西林细菌。

[0710] 在一个实施方案中是用于治疗具有第一代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法, 该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药, 其中该受试者是第一代头孢菌素难治性的。在一个实施方案中, 该细菌对第一代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中, 该细菌对头孢乙腈 (cefacetrile) 具有抗性。在另一个实施方案中, 该细菌对头孢羟氨苄具有抗性。在又一个实施方案中, 该细菌对头孢氨苄具有抗性。在一个实施方案中, 该细菌对头孢来星具有抗性。在另一个实施方案中, 该细菌对头孢洛宁具有抗性。在另一个实施方案中, 该细菌对头孢噻啶具有抗性。在再一个实施方案中, 该细菌对头孢噻吩具有抗性。在进一步的实施方案中, 该细菌对头孢匹林具有抗性。在再进一步的实施方案中, 该细菌对头孢曲嗪具有抗性。在一个实施方案中, 该细菌对头孢氮氟 (cefazaflur) 具有抗性。在另一个实施方案中, 该细菌对头孢西酮具有抗性。在再一个实施方案中, 该细菌对头孢唑啉具有抗性。在进一步的实施方案中, 该细菌对头孢拉定具有抗性。在再进一步的实施方案中, 该细菌对头孢沙定具有抗性。在一个实施方案中, 该细菌对头孢替唑具有抗性。

[0711] 在一个实施方案中是用于治疗具有第二代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法, 该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变

异构体或前药，其中该受试者是第二代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第二代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢克洛具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢尼西具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢罗齐具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢呋辛具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢唑啉具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢美唑具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢替坦具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢西丁具有抗性。

[0712] 在一个实施方案中是用于治疗具有第三代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药，其中该受试者是第三代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第三代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢卡品具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢达肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢地尼具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢托仑具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢克肟具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢甲肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢地嗪具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻肟具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢咪唑具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢泊肟具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢特仑具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢布烯具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻呋具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢噻林具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢唑肟具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢曲松具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢哌酮具有抗性。在再进一步的实施方案中，该细菌对头孢他啶具有抗性。

[0713] 在一个实施方案中是用于治疗具有第四代头孢菌素抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药，其中该受试者是第四代头孢菌素难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对第四代头孢菌素具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对头孢克定具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢吡肟具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对头孢瑞南具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对头孢噻利具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢唑兰具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对头孢匹罗具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌是头孢喹肟难治性的。

[0714] 在一个实施方案中是用于治疗具有碳青霉烯抗性细菌的受试者的方法，该方法包括施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药，其中该受试者是碳青霉烯难治性的。在另一个实施方案中，该细菌对碳青霉烯具有抗性。在进一步的实施方案中，该细菌对亚胺培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对美罗培南具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对厄他培南具有抗性。在一个实施方案中，该细菌对法罗培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对多立培南具有抗性。在另一个实施方案中，该细菌对帕尼培南具有抗性。在再一个实施方案中，该细菌对比阿培南具有抗性。

[0715] 万古霉素中介和抗万古霉素金黄色葡萄球菌

[0716] 万古霉素中介金黄色葡萄球菌和抗万古霉素金黄色葡萄球菌是万古霉素治疗难治性抗微生物剂抗性葡萄球菌的特定类型。将万古霉素MIC为 $4\text{-}8\mu\text{g}/\text{mL}$ 的金黄色葡萄球菌分离株归类为万古霉素中介的,而将万古霉素MIC $\geqslant 16\mu\text{g}/\text{mL}$ 的分离株归类为抗万古霉素的(Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing.第十六版信息增刊(Sixteenth informational supplement) .M100-S16.Wayne, PA: CLSI, 2006)。

[0717] 如本文所使用的,术语“最小抑制浓度”(MIC)是指抑制细菌分离株在体外生长所需要的抗生素的最低浓度。用于确定抗生素的MIC的常用方法是制备几个含有抗生素的系列稀释液的试管,然后接种所关注的细菌分离株。抗生素的MIC由显示无浊度(无生长)的最低浓度的试管来确定。

[0718] 在一个方面中是治疗具有细菌感染的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该细菌感染包括万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约4至约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在另一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约 $4\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在进一步的实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约 $6\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再进一步的实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约 $7\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在一个实施方案中,该万古霉素中介金黄色葡萄球菌细菌具有约 $8\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。

[0719] 在另一个方面是治疗具有细菌感染的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该细菌感染包括抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌。在一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约 $16\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在另一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约 $\geqslant 16\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在再一个实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。在进一步的实施方案中,该抗万古霉素金黄色葡萄球菌细菌具有约 $25\mu\text{g}/\text{mL}$ 的MIC。

[0720] 在一个实施方案中,用本文所描述的化合物治疗的状况包括但不限于:心内膜炎、骨髓炎、脑膜炎(neningitis)、皮肤和皮肤组织感染、泌尿生殖道感染、脓肿和坏死性感染。在另一个实施方案中,本文公开的化合物用于治疗诸如但不限于以下的状况:糖尿病足感染、褥疮、烧伤感染、动物或人咬伤口感染、协同坏死性坏疽(synergistic-necrotizing gangrene)、坏死性筋膜炎、与肠屏障损伤(breeching)相关的腹腔内感染、与肠屏障损伤(breeching)相关的盆腔感染、吸入性肺炎和手术后伤口感染。在另一个实施方案中,本文所列出的状况归因于、包含或导致VISA和/或VRSA的存在。

[0721] 抗万古霉素肠球菌

[0722] 肠球菌是正常存在于人肠内和女性生殖道内并通常在环境中发现的细菌。这些细菌有时会引起感染。在一些情况下,肠球菌已变为万古霉素抗性的(也称为抗万古霉素肠球

菌或VRE)。万古霉素抗性的常见形式发生在涉及获得一组基因的肠球菌菌株中,该基因编码的蛋白质指引肽聚糖前体合并D-Ala-D-Lac而不是D-Ala-D-Ala。肠球菌显示的万古霉素抗性的六种不同类型是:Van-A、Van-B、Van-C、Van-D、Van-E和Van-F。在一些情况下,Van-A VRE对万古霉素和替考拉宁均具有抗性,而在其他情况下,Van-B VRE对万古霉素具有抗性但对替考拉宁敏感;在其他情况下,Van-C对万古霉素具有部分抗性并对替考拉宁敏感。

[0723] 在一个方面中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌已发展出万古霉素抗性。在一个实施方案中,该受试者先前已采用万古霉素治疗了持续的一段时间。在另一个实施方案中,该受试者已入院治疗。在另一个实施方案中,该受试者具有减弱的免疫系统,诸如在重症监护室或在癌症或移植病房的患者。在进一步的实施方案中,该受试者已经受外科手术,例如,腹部或胸部手术。在再进一步的实施方案中,该受试者已有VRE定植(colonized)。在一个实施方案中,该受试者使用医疗器材使得感染已经发生。在另一个实施方案中,该医疗器材是导尿管或中央静脉内(IV)导管。

[0724] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-A抗性。

[0725] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-B抗性。

[0726] 在另一个实施方案中是治疗具有抗万古霉素肠球菌的受试者的方法,该方法包括向受试者施用式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、烷基化的季铵盐、立体异构体、互变异构体或前药,其中该肠球菌具有Van-C抗性。

[0727] 给药和药物组合物

[0728] 本文所描述的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本文所述化合物(即,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)中任一个的化合物)。如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”意指任何类型的无毒的、惰性固体、半固体或液体的填充剂、稀释剂、包封材料或调配助剂。可作为药学上可接受的载体的物质的一些实例是糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇类,诸如丙二醇;酯类,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液;其他无毒的相容性润滑剂诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,并且根据配制者的判断,组合物中也可存在着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香

剂、防腐剂和抗氧化剂。本文所描述的药物组合物可经口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、药膏或滴剂)、颊部,或作为用于吸入的口或鼻喷雾剂或液体气雾剂或干粉制剂施用于人和其他动物。

[0729] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮剂、糖浆和酏剂。除了活性化合物外,液体剂型任选地含有在本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯以及它们的混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0730] 可注射的制剂(例如无菌可注射的水性或油性悬浮液)任选地根据已知的技术使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂进行配制。无菌可注射制剂任选地为在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。任选使用的可接受的载体和溶剂是水、林格氏溶液U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油常规用作溶剂或悬浮介质。为达到这个目的,可采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,在制备可注射制剂过程中使用脂肪酸诸如油酸。

[0731] 可注射制剂可以进行灭菌,例如通过细菌截留过滤器进行过滤或通过以无菌固体组合物的形式与消毒剂混合,该无菌固体组合物可在使用前溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0732] 为了延长药物的效果,通常期望从皮下或肌肉内注射来减慢药物的吸收。这任选地通过使用水溶性较差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率取决于其溶出速率,该溶出速率反过来又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,肠胃外给药的药物形式的延迟吸收任选地通过将药物溶解或悬浮于油性赋形剂中来实现。可注射的长效形式通过在可生物降解的聚合物诸如聚交酯-聚乙交酯中形成药物的微囊基质来制备。可根据药物与聚合物的比例和所用的特定聚合物的性质控制药物释放的速率。其他可生物降解的聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。长效可注射制剂任选地通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。

[0733] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,该栓剂可通过将本文所描述的化合物(即式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)中任一个的化合物)与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述非刺激性赋形剂或载体在环境温度下为固体但在体温下为液体,并因此在直肠或阴道腔内融化并释放出活性化合物。

[0734] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这些固体剂型中,活性化合物与至少一种惰性的、药学上可接受的赋形剂或载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质相混合:a)填充剂或增量剂诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,b)粘合剂例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,c)保湿剂诸如甘油,d)崩解剂诸如琼脂-琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠,e)溶解迟延剂诸如石蜡,f)吸收促进剂诸如季铵化合物,g)湿润剂例如乙酰基醇和单

硬脂酸甘油酯, h) 吸附剂诸如高岭土和膨润土, 和 i) 润滑剂诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠以及它们的混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 该剂型任选地包含缓冲剂。

[0735] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0736] 片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(诸如肠溶衣和药物配制领域已知的其他包衣)来制备。它们任选地包含遮光剂, 并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分, 任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物质和蜡。

[0737] 相似类型的固体组合物任选使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0738] 活性化合物还可与如上所述的一种或多种赋形剂处于微囊化形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可采用包衣和壳(例如肠溶衣、控释包衣和药物制剂领域已知的其他包衣)进行制备。在此类固体剂型中, 活性化合物任选地与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。在正常情况下, 此类剂型任选地包括除惰性稀释剂以外的另外的物质, 例如制片润滑剂和其他制片助剂如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 该剂型任选地包含缓冲剂。它们任选地包含遮光剂, 并且还可以是仅在或优先在肠道的某一部分, 任选以延迟方式释放活性成分的组合物。可使用的包埋成分的实例包括聚合物质和蜡。

[0739] 用于本文所述化合物的局部或经皮给药的剂型包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任选需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。还考虑眼科制剂、滴耳剂等。

[0740] 软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂除本文所述的活性化合物以外还可以含有赋形剂, 诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0741] 本文所述的组合物任选地被配制成用于作为液体气雾剂或可吸入干粉递送。液体气雾剂制剂任选地主要雾化成能够被递送到末端和呼吸性细支气管的颗粒大小, 细菌驻留在具有支气管感染如慢性支气管炎和肺炎的患者的该部位。病原菌通常存在于整个气道至支气管、细支气管和肺实质, 尤其是在末端和呼吸性细支气管中。在感染恶化过程中, 细菌也可存在于肺泡中。液体气雾剂和可吸入干粉制剂优选经整个支气管树递送至末端细支气管, 最终至实质组织。

[0742] 本文所述的雾化制剂任选地使用诸如喷射、振动多孔板或超声雾化器的气雾剂形成装置来递送, 优选选择该装置以允许形成质量中间平均直径主要在1至 5μ 之间的气溶胶颗粒。此外, 所述制剂优选具有平衡的摩尔渗透压离子强度和氯化物浓度以及最小的可雾化体积, 该可雾化体积能够将有效剂量的本文所述化合物(即, 式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)中任一个的化合物)递送至感染部位。此外, 雾化的制剂优选地不会负面影响气道的功能并且不会引起不期望的副作用。

[0743] 适合于本文所述气雾制剂的给药的雾化装置包括, 例如喷射、振动多孔板、超声雾

化器和激发干粉吸入器,该装置能够将制剂雾化成颗粒大小主要在1-5μ的大小范围内的气溶胶颗粒。本申请中的“主要地”意指所有生成的气溶胶颗粒中的至少70%,但优选超过90%是在1-5μ范围内。喷射雾化器通过用气压将液体溶液破碎成气溶胶小滴而工作。震动多孔板雾化器通过使用由快速振动多孔板产生的声波真空将溶剂小滴挤出通过多孔板而工作。超声雾化器通过将液体剪切成小气溶胶液滴的压电晶体而工作。各种合适的设备是可以获得的,包括,例如,AeroNebTM和AeroDoseTM振动多孔板雾化器(AeroGen, Inc., Sunnyvale, California)、**Sidestream[®]**雾化器(Medic-Aid Ltd., West Sussex, England)、Pari LC[®]和Pari LC Star[®]喷射雾化器(Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia)和AerosonicTM(DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany)和UltraAire[®](Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois)超声雾化器。

[0744] 在一些实施方案中,本文所述的化合物(即式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)中任一个的化合物)被配制成为局部粉剂和喷雾剂使用,该局部粉剂和喷雾剂除本文所述的化合物外还含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂任选地含有常规推进剂如氯氟烃。

[0745] 透皮贴剂具有向身体提供化合物的受控递送的额外优点。这样的剂型可以通过在恰当的介质中溶解或分散化合物而制成。吸收增强剂也可以用于增加化合物通过皮肤的通量。可以通过提供速率控制膜或通过在聚合物基质或凝胶中分散化合物来控制速率。

[0746] 根据本文所述的治疗方法,通过以实现所期望的结果所需要的量和时间向患者施用有效量的本文所述化合物来在诸如人或低级哺乳动物的患者中治疗或预防细菌感染。本文所述的化合物的“治疗有效量”是指能够以适用于任何医学治疗的合理的收益/风险比治疗细菌感染的该化合物的足够量。然而,应当理解,本文所述的化合物和组合物的总每日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。对于任何特定患者,具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和该病症的严重程度;所采用的具体化合物的活性;所采用的具体的组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗的持续时间;联合使用的药物或与所用的特定化合物一起使用的药物;以及在医学领域中已知的类似因素。

[0747] 以单剂量或分剂量向人或其他哺乳动物施用的本文所述化合物(即,式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)中任一个的化合物)的日总剂量可以是,例如,从0.01到50mg/kg体重的量,或者更通常的是从0.1到25mg/kg体重的量。单剂量组合物可含有这样的量或其因数以构成日剂量。通常,本文所述的治疗方案包括每天以单剂量或多剂量向需要此类治疗的患者施用约10mg至约2000mg本文所述的化合物。

[0748] 实施例

[0749] 本文公开的化合物是通过在以下所示的反应方案中描述的方法制备的。本文提供的程序与具有本领域普通技术的有机合成化学家的知识相结合,在一些实施方案中用于制备如本文所公开和请求保护的全范围的化合物。

[0750] 在制备这些化合物中所用的起始材料和试剂可由商业供应商如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Bachem (Torrance, Calif.) 或Sigma (St. Louis, Mo.) 获得,或通过本领域技术人员已知的方法按照在诸如以下的参考文献中阐述的程序制得: Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991) ; Rodd的Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷和增补 (Elsevier Science Publishers, 1989) ; Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991) , March的Advanced Organic Chemistry (John Wiley and Sons, 第4版) 和Larock的Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) 。这些方案仅仅说明一些方法, 通过所述方法在一些实施方案中合成本文公开的化合物, 并且可以对这些方案进行多种修改, 且将向参考本公开内容的本领域技术人员建议所述修改。如果需要, 可以使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等常规技术分离并纯化起始材料和中间体以及反应的最终产物。这类材料可以使用包括物理常数和光谱数据在内的常规手段来表征。通常以甲酸作为添加剂使用AcCN/H₂O通过反相HPLC将化合物分离为甲酸盐。在一些情况下, 在没有甲酸的情况下进行纯化, 并将该化合物分离为游离碱。

[0751] LCMS分析方法如下:

[0752] LCMS (方法5-95AB, ESI) : ESI, 5% AcCN/H₂O, 0.7min; 至95% AcCN/H₂O, 0.4min; 1.5mL/min, Merck RP-18e, 2x 25mm。

[0753] LCMS (方法10-80AB, 2min, ESI) : ESI, 10% AcCN/H₂O (0.04% TFA), 0.9min至80% AcCN/H₂O (0.04% TFA), 然后保持0.6min; 1.2mL/min, Xtimate C18, 3μm, 2.1x 30mm)。

[0754] LCMS (方法10-80AB, 7min, ESI) : ESI, 10% AcCN/H₂O (0.04% TFA), 6min至80% AcCN/H₂O (0.04% TFA), 然后保持0.9min; 0.8mL/min, Xtimate C18, 3μm, 2.1x 30mm)。

[0755] 本文所用的一些缩写如下:

[0756] DIPEA: 二异丙基乙胺

[0757] DMAP: 4-二甲基氨基吡啶

[0758] DMF: 二甲基甲酰胺

[0759] DCM: 二氯甲烷

[0760] TFA: 三氟乙酸

[0761] EDC: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺

[0762] HATU: O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0763] HCTU: O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐

[0764] HOEt: 羟基苯并三唑

[0765] pyBOP: (苯并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐

[0766] DMDO: 3,3-二甲基二环氧乙烷

[0767] DMP: 戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane)

[0768] THF: 四氢呋喃

[0769] MeOH: 甲醇

[0770] EtOAc: 乙酸乙酯

[0771] Trt树脂: 2-氯三苯甲基氯树脂

[0772] Rink酰胺树脂: Rink酰胺(氨甲基)聚苯乙烯

[0773] Boc:叔丁氧羰基

[0774] CBz:苄氧羰基

[0775] Fmoc:[(9H-芴-9-基)甲氧基]羰基

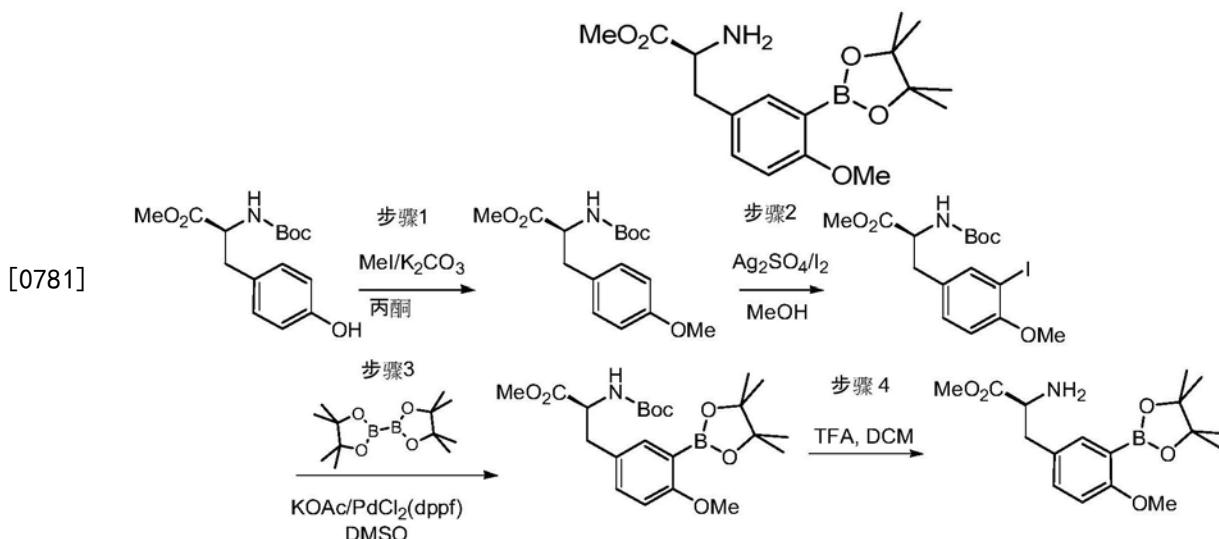
[0776] Teoc:三甲基甲硅烷基乙氧羰基

[0777] CDI:1,1'-羰基二咪唑

[0778] HFIP:1,1,1,3,3,3-六氟丙烷-2-醇

[0779] TLC:薄层色谱法

[0780] 实施例1:(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯的合成



[0782] 步骤1:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯(100g,0.323mol)在丙酮(2.0L)中的溶液中添加 K_2CO_3 (37g,0.34mol)。在添加后,逐滴添加MeI(32mL,0.97mol),在室温下搅拌反应混合物72小时并通过TLC监测。该反应还未进行完全,因此向反应混合物中添加NaOH(0.1当量)。在2小时后,反应完成。过滤固体并去除溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯中,并用 H_2O 洗涤,用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(100g,95.4%)。

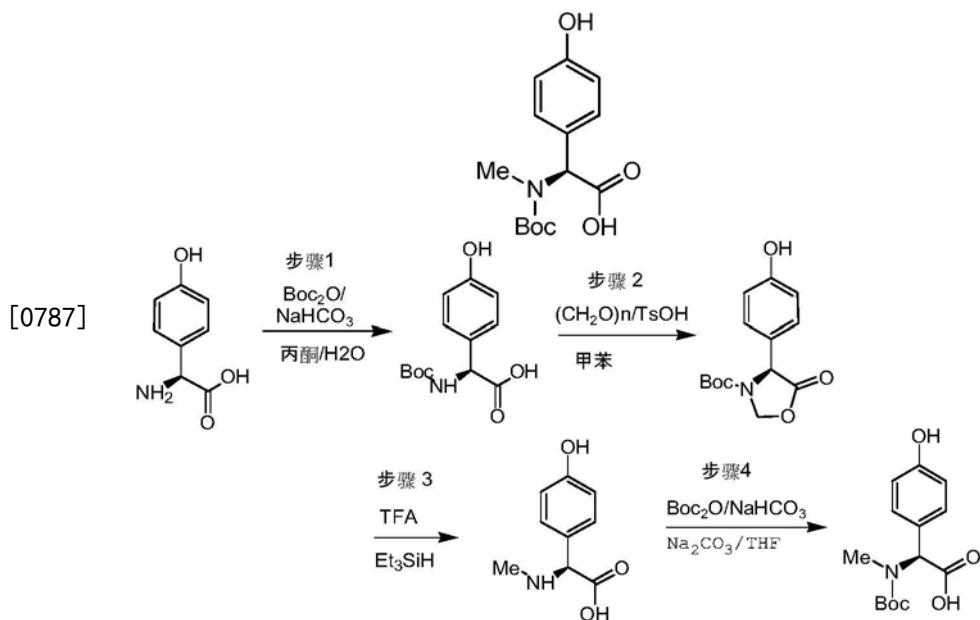
[0783] 步骤2:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(80g,各40g x 2,以单独的两批运行,总计259mmol)的甲醇(1.5L,在两个烧瓶的每一个中)溶液中顺序添加 Ag_2SO_4 (85g,272mmol,1/2添加到各烧瓶中)和 I_2 (72g,283mmol,1/2添加到各烧瓶中)。在室温下搅拌反应混合物2小时。通过LCMS监测反应。当所有(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基苯基)丙酸甲酯耗尽时,添加10% (w/w) 硫代硫酸钠溶液直到反应变为浅黄色。过滤固体并通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇。向各批中添加水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层,将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。针对所述两批合并粗物质,并且通过急骤硅胶柱色谱法(25%然后35%然后40%在己烷中的乙酸乙酯)将它们一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(97g,89%)。

[0784] 步骤3:在氩气下将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(3-碘-4-甲氧基苯基)丙酸甲酯(92g,在单独的两批中各运行46g,211mmol)溶解于无水DMSO(1.5L,每批添加1/2)中,并

向溶液中添加双(频哪醇合)二硼(80.5g,317mmol,每批添加1/2)和K0Ac(103g,1.05mol,每批添加1/2)。将此混合物用氩气脱气20分钟,然后添加Pd(dppf)Cl₂(4.6g,6mmol,每批添加1/2)。将该混合物用氩气脱气5次,然后将其保持在氩气下并加热至80℃持续3小时。TLC显示反应完成,将反应混合物冷却至室温并过滤。将反应混合物溶解在EA中,并用H₂O洗涤。用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取水层。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩以得到粗产物。然后合并各批次并通过急骤硅胶柱色谱法(3%在己烷中的乙酸乙酯,然后20%至25%在己烷中的乙酸乙酯)一起纯化,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(70g,76%)。

[0785] 步骤4:将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯(22g,50.6mmol)溶解在二氯甲烷(150mL)中,并用三氟乙酸(50mL)处理。在室温下搅拌该反应混合物并通过HPLC监测该反应。当所有起始材料已经耗尽时,蒸发溶剂,添加DCM,并添加Na₂CO₃以中和TFA。过滤混合物,浓缩溶液。将DCM添加至浓缩的油中,将混合物在0℃下冷却1小时,此时过滤形成的固体沉淀物。浓缩滤液,得到(S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯。该材料在不经进一步纯化的情况下使用。

[0786] 实施例2: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸的合成



[0788] 步骤1:向(S)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸(100g,0.6mol,1当量)在丙酮(400mL)和水(400mL)的搅拌混合物中加入二碳酸二叔丁酯(130.5g,0.6mol,1当量)和NaHCO₃(75.4g,0.9mol,1.5当量)。使该混合物在25℃下搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后,用5%柠檬酸(pH-3)将该混合物酸化。过滤该混合物,并将滤饼用水洗涤,然后干燥,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(140g,87.5%)。该粗产物不经进一步纯化而直接使用。

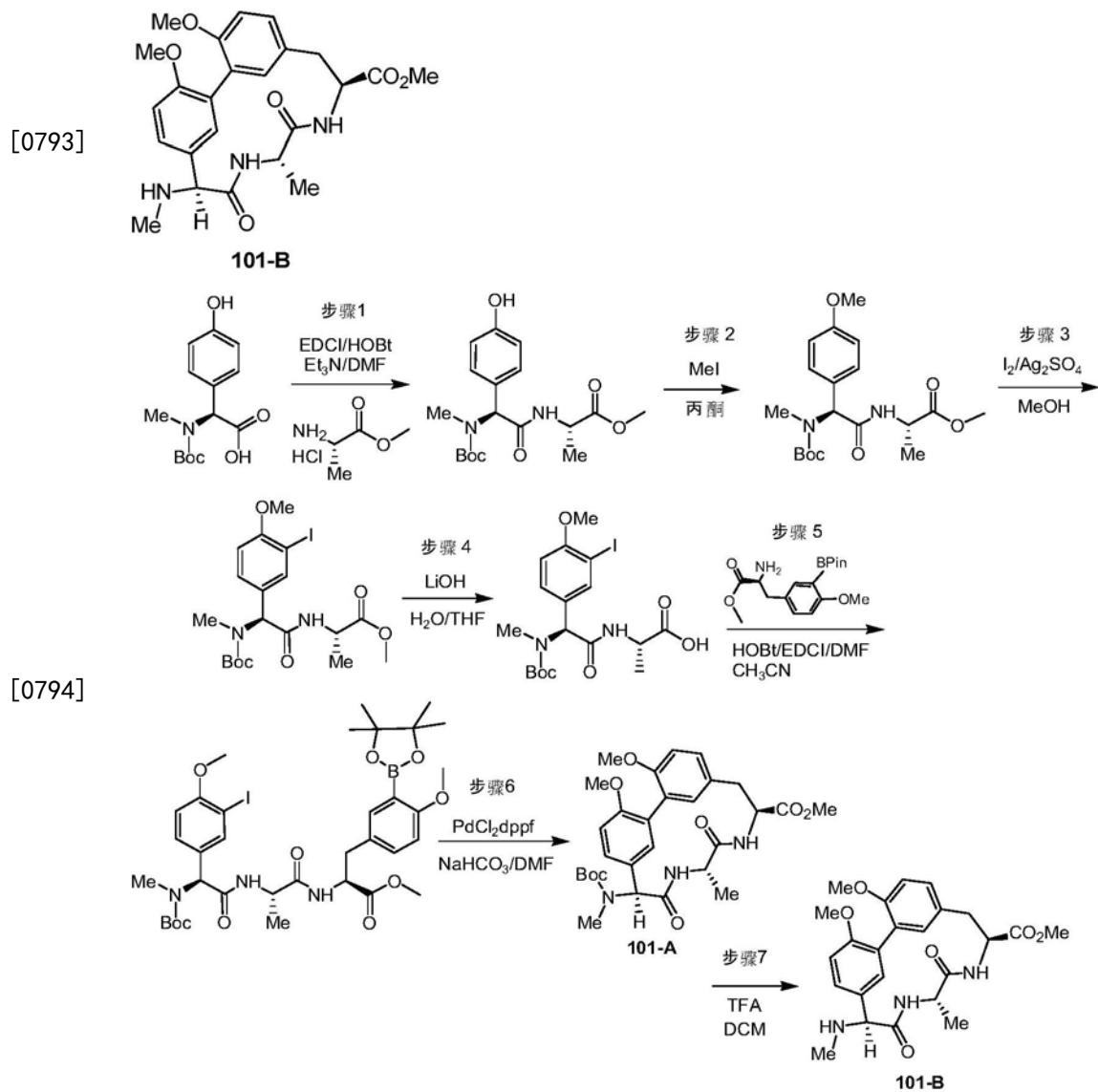
[0789] 步骤2:向(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(45g,0.17mol)在无水苯(500mL)中的溶液中添加低聚甲醛(75.6g,0.84mol,5当量)和对甲苯磺酸(1.6g,8.5mmol,0.05当量)。然后将附接有冷凝器的Dean-Stark仪器装配至烧瓶的顶部,并在大约120℃下加热该混合物直至LC-MS显示反应完成,然后冷却该反应并蒸发苯。残余物在乙酸

乙酯中溶解,用饱和 NaHCO_3 (2x 150mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,并过滤。去除溶剂,得到(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,76.5%)。

[0790] 步骤3:将(S)-4-(4-羟基苯基)-5-氧代噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(36g,0.13mol,1当量)在0℃下溶解在三氟乙酸(75mL)中,然后用三乙基硅烷(80mL,4当量)处理。在室温下搅拌该混合物过夜。在LC-MS显示该反应完成后,蒸发TFA,得到(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸,其在不经进一步纯化的情况下使用。

[0791] 步骤4:将所得到的(S)-2-(4-羟基苯基)-2-(甲基氨基)乙酸溶解于水(85mL)中,向该溶液中添加固体 NaHCO_3 直至pH达到7。将溶液冷却至0℃,然后添加 Na_2CO_3 直至pH达到9。将二碳酸二叔丁酯(28.3g,1.0当量)的THF(75mL)溶液添加到混合物中。使该混合物升温至室温并搅拌过夜。在HPLC显示反应完成后,蒸发THF。该水性溶液用己烷萃取2次,然后用柠檬酸酸化至pH=3~4。然后用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取酸化的溶液。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g,97%,经2步)。

[0792] 实施例3:化合物101-B的合成



[0795] 步骤1:向(S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸(35g,

0.12mol) 的DMF (300mL) 溶液中添加三乙胺 (18.4mL, 0.14mol, 1.1当量)、HOBt (16.2g, 0.12mol, 1当量)、Ala-OMe HC1 (19.5g, 0.14mol, 1.1当量) 和EDC (26.7g, 0.14mol, 1.1当量), 并且将该反应搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后, 添加水和EtOAc。用EtOAc (3×150mL) 萃取水层, 并用5%柠檬酸 (pH-3)、饱和NaHCO₃ (水溶液)、水和盐水洗涤合并的有机层。然后该合并的有机层经硫酸钠干燥、过滤并浓缩, 得到呈白色泡沫的 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (30g, 65.8%)。粗产物不经进一步纯化而直接用于下一步。

[0796] 步骤2: 向 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (30g, 82mmol) 的丙酮 (400mL) 溶液中添加K₂CO₃ (56.6g, 0.41mol, 5当量) 和碘甲烷 (20.8mL, 0.41mol, 5当量), 该反应在回流下搅拌过夜。在LC-MS显示反应完成后, 将该反应冷却至室温并过滤该混合物。浓缩滤液并在水和乙酸乙酯中溶解残余物。用EtOAc (3×150mL) 萃取水相。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到呈白色泡沫的 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (28g, 90%)。

[0797] 步骤3: 向 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (85g, 0.22mol, 1当量) 的甲醇 (1000mL) 溶液中顺序添加Ag₂SO₄ (72.6g, 0.23mol, 1.05当量) 和I₂ (59.6g, 1.05当量)。在LC-MS显示反应完成后, 添加10% (w/w) 硫代硫酸钠的溶液直至反应变为浅黄色。通过旋转蒸发而蒸发掉大部分甲醇, 然后加入水和乙酸乙酯。用乙酸乙酯 (3×300mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (100g, 88.5%)。

[0798] 步骤4: 向在THF (300mL) 中的 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸甲酯 (25g, 49.4mmol, 1当量) 中添加0.2M LiOH (500mL, 98.8mmol, 2当量)。搅拌该溶液直到TLC显示所有起始材料已经耗尽。添加5%柠檬酸 (pH-3) 至pH-3, 然后通过旋转蒸发来蒸发THF。用EtOAc (3×100mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸 (23g, 94.6%), 其不经进一步纯化而直接使用。

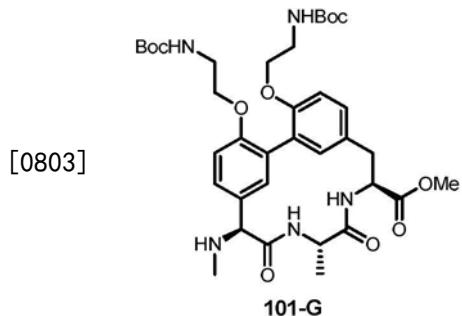
[0799] 步骤5: 向 (S)-2-氨基-3-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)丙酸甲酯 (6.5g, 19.4mmol, 1当量) 和 (S)-2-((S)-2-((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)-2-(3-碘-4-甲氧基苯基)乙酰胺基)丙酸 (10g, 20.3mmol, 1.05当量) 在乙腈:DMF (2.2:1, 168mL) 中的溶液中添加HOBt (6.5g, 48.5mmol, 2.5当量) 和EDC (8.1g, 42.7mmol, 2.2当量)。在室温下搅拌反应过夜。在LC-MS显示反应完成后, 添加稀柠檬酸 (pH-3) 并用EtOAc (3×150mL) 萃取水层。然后将合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液、盐水洗涤, 并经硫酸钠干燥。过滤该混合物, 并浓缩滤液, 得到粗产物 (6S, 9S, 12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯, 其不经进一步纯化而直接使用。

[0800] 步骤6: 将 (6S, 9S, 12S)-6-(3-碘-4-甲氧基苯基)-12-(4-甲氧基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)-2,2,5,9-四甲基-4,7,10-三氧代-3-氧杂-5,8,11-三氮杂十三烷-13-酸甲酯 (16g, 19.4mmol, 1当量) 和NaHCO₃ (16.3g, 0.19mol) 密封于具有冷凝器的烧瓶中并置于氩气氛下。然后, 通过用真空和Ar的循环吹扫在圆烧瓶中的DMF

(600mL)若干次,然后向DMF中加入PdCl₂(dppf) (3.3g, 4.5mmol)。该反应溶液然后用Ar脱气15分钟。然后,将溶解在DMF中的PdCl₂(dppf)的溶液经由注射器转移至包含底物和NaHCO₃的烧瓶中。所得混合物经历真空和Ar的若干循环,然后加热至120℃过夜。在LCMS显示反应完成后,在真空下蒸发DMF。对粗物质进行简短的柱色谱法(在PE中的40%EA)以去除大部分Pd种类(species),然后通过制备型HPLC纯化,得到化合物101-A (2.1g, 19.5%, 经2步)。

[0801] 步骤7:向化合物101-A (2.1g, 3.78mmol) 在DCM (25mL) 中的搅拌溶液中添加TFA (2mL)。通过TLC监测该反应,当起始材料耗尽时,在真空下蒸发溶剂。然后将残余物溶解于EtOAc中,将有机层用饱和NaHCO₃ (10mL) 洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到化合物101-B (1.7g, 98.8%)。MS (ESI) m/z 456.2 (M+H)⁺。

[0802] 实施例4:化合物101-G的合成



[0804] 步骤1:描述了甲氧基保护基团的去除,并将其称为通用方法1。在N₂、0℃下,向化合物101-B (5.0g, 11.0mmol) 在EtSH (116mL, 1.61mol) 中的溶液中缓慢添加AlBr₃ (165mL, 165mmol)。将混合物搅拌18h。减压去除挥发物,并将残余物用水 (50mL) 猥灭,将其进一步用DCM (20mL x 3) 洗涤。通过制备型HPLC(乙腈1-20%/0.1%TFA水溶液)纯化水层,得到呈白色固体的化合物101-C (4.5g, 产率99.2%)。

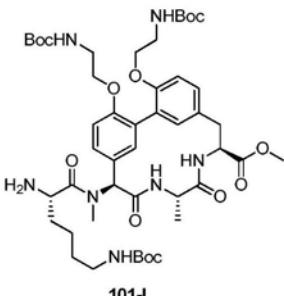
[0805] 步骤2:向化合物101-C (4.7g, 8.9mmol) 在1,4-二氧杂环己烷/H₂O (9:1, 165mL) 中的溶液中滴加1N NaOH直至pH约为11。然后添加溶解于1,4-二氧杂环己烷 (50mL) 中的Cbz-OSu (6.66g, 26.7mmol) 的溶液。搅拌1h后,向反应中添加NaOH (1.07g, 26.7mmol),随后添加MeOH (60mL)。将所得混合物搅拌20分钟。然后向反应中添加稀柠檬酸 (10% v/v, 50mL),用EtOAc (3x 150mL) 萃取水层,将合并的有机层用盐水 (3x 100mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到粗产物。将残余物用DCM (50mL) 稀释,并过滤悬浮液,得到所需化合物 (3.2g)。将DCM相浓缩,并将残余物用硅胶柱(用EtOAc中的10~20%甲醇洗脱)纯化,得到所需化合物 (1.0g)。合并各批,得到呈白色固体的化合物101-D (4.2g, 产率86.1%)。

[0806] 步骤3:向化合物101-D (4.3g, 7.85mmol) 中添加1.25M HCl在MeOH (128mL) 中的溶液,并将反应在0℃下搅拌。去除挥发物,得到呈白色固体的化合物101E (4.15g, 产率94.1%),其直接用于下一步。

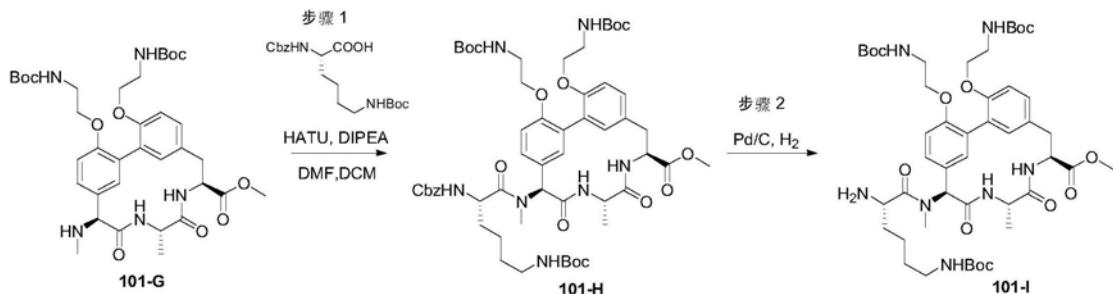
[0807] 步骤4:描述了酚基团的双烷基化,并将其称为通用方法2。在0℃下,向化合物101-E (3.9g, 6.94mmol) 和K₂CO₃ (14.4g, 104mmol) 在DMF (50mL) 中的溶液中添加2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯 (15.6g, 69.5mmol)。将混合物在室温下搅拌48h。过滤该混合物,并用EtOAc (500mL) 稀释滤液。将EtOAc层用盐水 (2x 400mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,浓缩,并通过硅胶色谱法(溶剂梯度:在石油醚中的0-60%EtOAc)纯化,得到呈白色固体的化合物101-F (4.8g, 产率81.5%)。

[0808] 步骤5:描述了Cbz保护基团的氢化,并将其称为通用方法3。在室温下,向化合物101-F(4.8g,5.7mmol)在MeOH(100mL)中的溶液中添加碳负载的10%Pd/C(1.26g,1.18mmol)。在氢气氛(15psi)、相同温度下将反应混合物搅拌1h。然后浓缩滤液,得到呈白色固体的化合物101-G(4.0g,产率99%)。

[0809] 实施例5:化合物101-I、101-J、101-K和101-L的合成

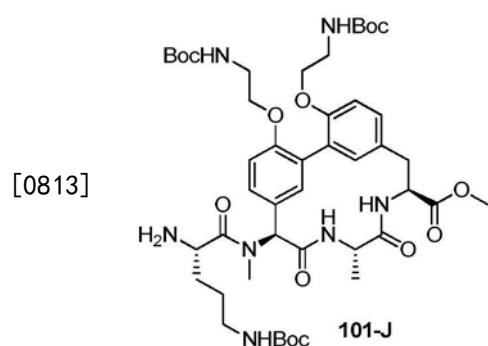


[0810]

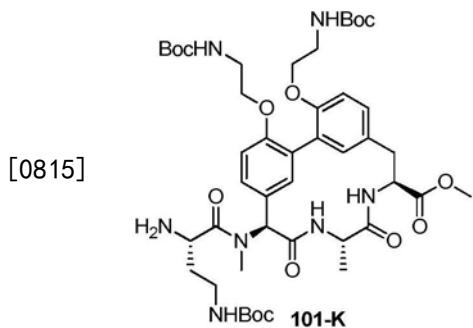


[0811] 步骤1:描述了Cbz保护的氨基酸与胺的偶联,并将其称为通用方法4。向化合物101-G(3.5g,4.9mmol)和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-6-((叔丁氧羰基)氨基)己酸(2.4g,6.4mmol)在DCM(30mL)中的0℃溶液中添加HATU(3.7g,9.8mmol)和DIPEA(1.9g,14.7mmol)。使所得混合物逐渐升温至室温,并搅拌2h。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,将其用盐水(100mL x 3)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化,得到呈白色固体的化合物101-H(5.3g,产率99%)。

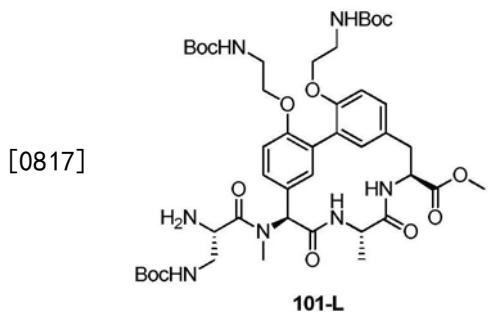
[0812] 步骤2: 使用化合物101-H(1.5g, 1.4mmol), 使用通用方法3(实施例4)进行氢化步骤, 得到呈白色固体的化合物101-I(1.2g, 产率93%)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.711$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 942.6$ 。



[0814] 使用实施例5中的条件,由化合物101-G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物101-J。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.841$, $[M+H]^+=928.4$ 。

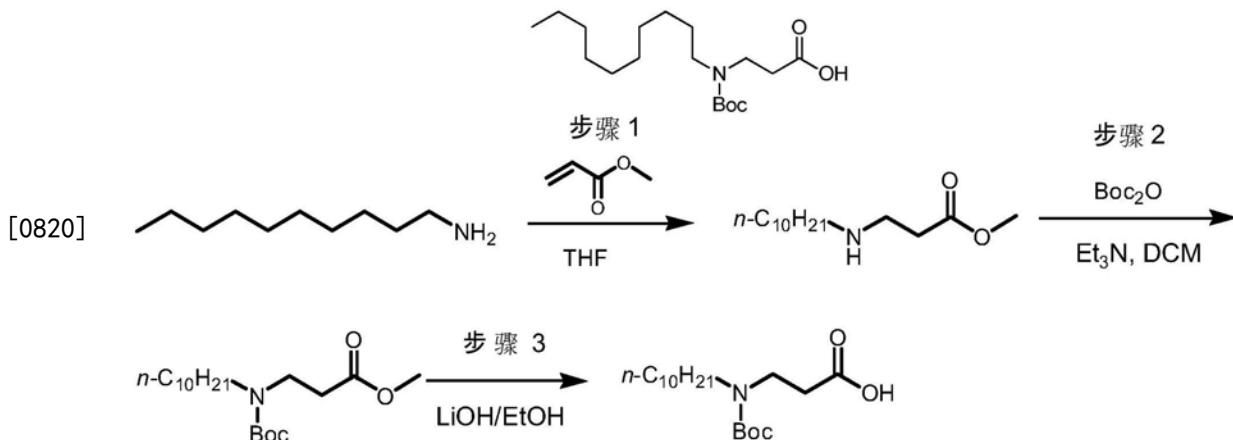


[0816] 使用实施例5中的条件,由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸制备化合物101-K。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.838$, $[M+H]^+=914.5$ 。



[0818] 使用实施例5中的条件,由化合物101G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸制备化合物101-L。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.833$, $[M+H]^+=900.5$ 。

[0819] 实施例6:3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸的合成



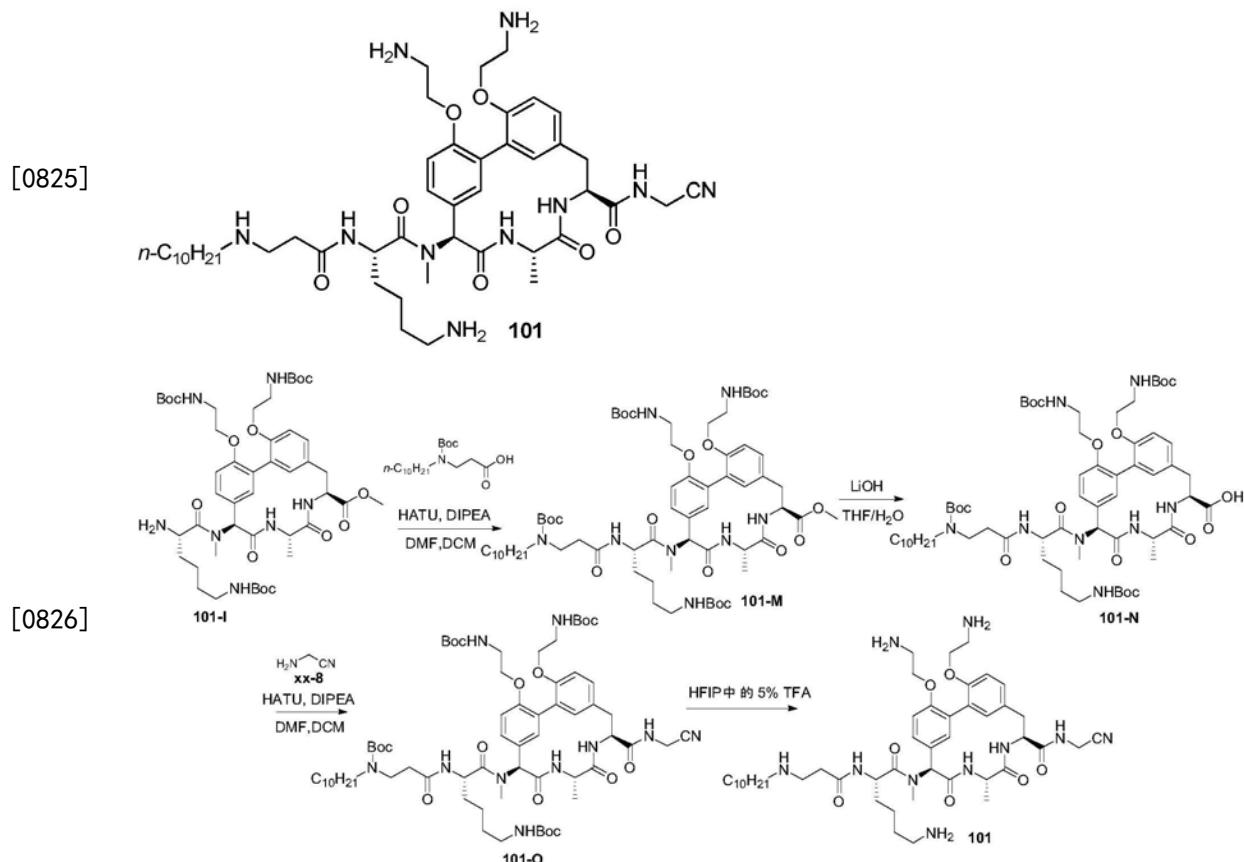
[0821] 在0℃下,向丙烯酸甲酯(2.2g,26mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加癸-1-胺(6g,38mmol)在THF(20mL)中的溶液。将反应混合物在30℃下搅拌48h。浓缩所得溶液,得到3-(癸基氨基)丙酸甲酯(6.4g)。

[0822] 步骤2:在0℃下,向3-(癸基氨基)丙酸甲酯粗品(6.4g,15mmol)和Et₃N(4g,40mmol)在DCM(30mL)中的溶液中滴加Boc₂O(5.7g,26mmol)在DCM(20mL)中的溶液。然后使反应混合物逐渐升温至30℃,并搅拌18h。反应完成后,添加H₂O(50mL),并将所得水层进一步用DCM(50mL×2)萃取。浓缩合并的有机层,并将残余物用硅胶柱(PE/EtOAc=50/1~20/1)纯化,得到呈无色油状物的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(6.5g,73%)。

[0823] 步骤3:在0℃下,向3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(8.2g,23.9mmol,粗品)在EtOH(40mL)中的溶液中添加LiOH(1.15g,48mmol)在H₂O(20mL)中的溶液。然后使反应

混合物逐渐升温至30℃，并搅拌18h。反应完成后，减压去除EtOH。然后将剩余的水溶液用6N HCl调节至pH=2~3，随后用EtOAc (50mL×3) 萃取。将合并的EtOAc层经Na₂SO₄干燥，并浓缩，得到呈无色油状物的3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸(7g, 88.6%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.47-3.43 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.19-3.15 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.61 (brs, 2H), 1.51-1.39 (m, 11H), 1.24-1.22 (m, 14H), 0.88-0.84 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[0824] 实施例7：化合物101的合成



[0827] 步骤1：对化合物101-I (1.0g, 1.27mmol) 和3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸 (504mg, 1.53mmol) 施加通用方法4(实施例5)，得到呈白色固体的化合物101-M (1.3g, 产率82%)。

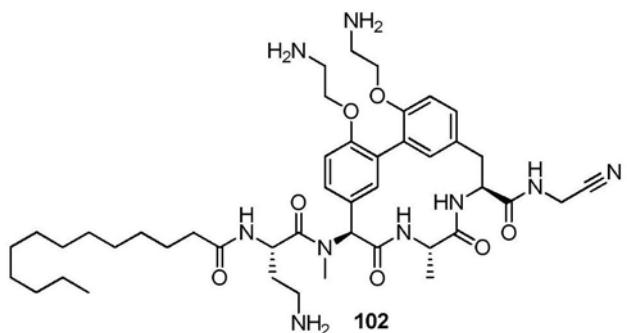
[0828] 步骤2：描述了酯经氢氧化锂水解为酸，并将其称为通用方法5。在0℃下，向化合物101-M (1.3g, 1.04mmol) 在THF/H₂O (40mL, 1:1) 中的溶液中添加LiOH一水合物 (87mg, 2.07mmol)。使混合物逐渐升温至室温，并搅拌1h。减压去除大部分THF，并将所得混合物用饱和柠檬酸调节为pH=5，将其进一步用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，并浓缩，得到呈白色固体的化合物101-N (1.1g, 产率86%)。

[0829] 步骤3和4：描述了氨基腈与羧酸的偶联，及随后的Boc脱保护，并将其称为通用方法6。在搅拌的同时，向化合物101-N (180mg, 0.15mmol)、氨基乙腈盐酸盐 (31mg, 0.33mmol) 和DIPEA (38mg, 0.29mmol) 在DCM/DMF (3mL, 2:1) 中的0℃溶液中添加HATU (56mg, 0.15mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。减压去除大部分DCM，并将残余物倾入水 (10mL) 中，将其用EtOAc (20mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤，经Na₂SO₄干燥，浓缩成残渣，将其用急骤色谱柱纯化，得到呈白色固体的化合物101-O (140mg, 76%)。

[0830] 将化合物101-0 (130mg, 0.10mmol) 添加至含5%TFA的HFIP (6.5mL) 中，并将该混合物在室温下搅拌2h。减压去除挥发物，并将所得粗品用DMF (5mL) 重新溶解，将其用固体NaHCO₃中和。然后将滤液通过HPLC纯化，得到呈白色固体的化合物101 (54mg, 产率60%)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.710$, $[M+H]^+ = 877.6$; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d4) δ 88.51 (brs, 2H, HC00H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.82-4.79 (m, 3H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.33-3.26 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 5H), 3.16-3.12 (m, 1H), 3.11-2.95 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.73-2.66 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 6H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.50-1.16 (m, 18H), 0.92 (t, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0831] 实施例8:化合物102的合成

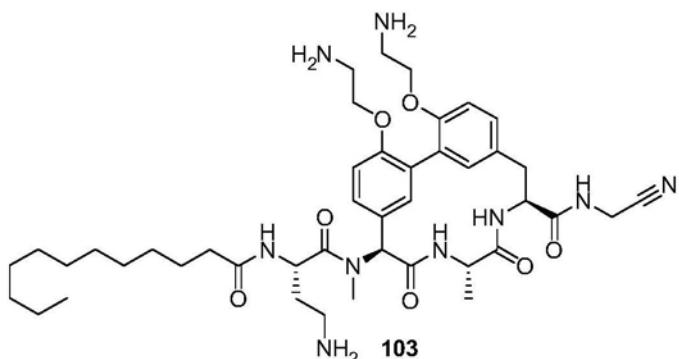
[0832]



[0833] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物102(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.766$ min, $[M+H]^+ = 834.4$ 。

[0834] 实施例9:化合物103的合成

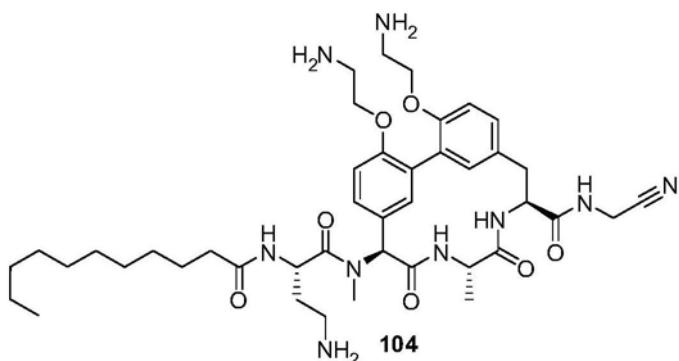
[0835]



[0836] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物103(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.747$ min, $[M+H]^+ = 820.4$ 。

[0837] 实施例10:化合物104的合成

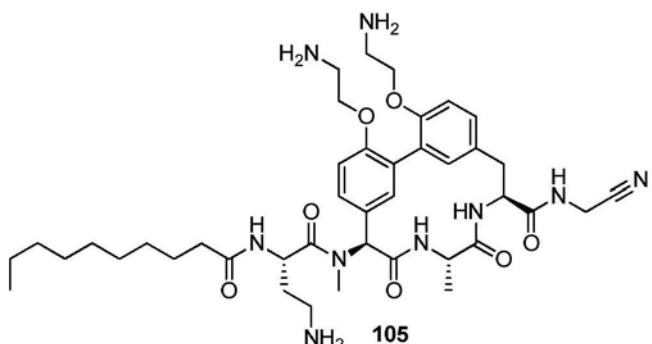
[0838]



[0839] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物104(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.725\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=806.5$ 。

[0840] 实施例11:化合物105的合成

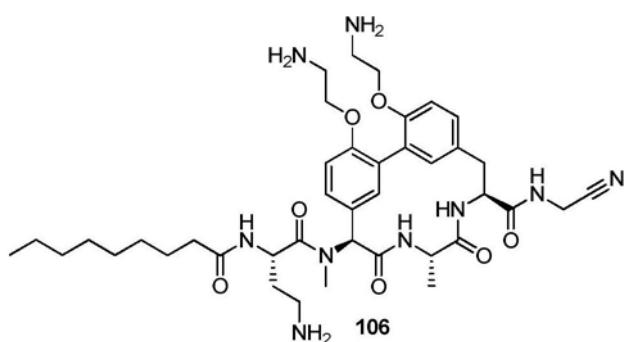
[0841]



[0842] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物105(甲酸盐),产率为50%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.709\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=792.3$ 。

[0843] 实施例12:化合物106的合成

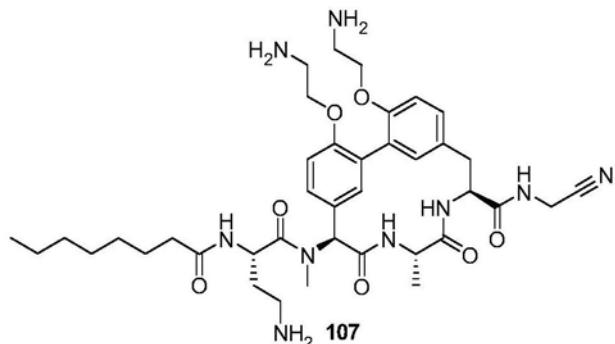
[0844]



[0845] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物106(甲酸盐),产率为43%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.681\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=778.3$ 。

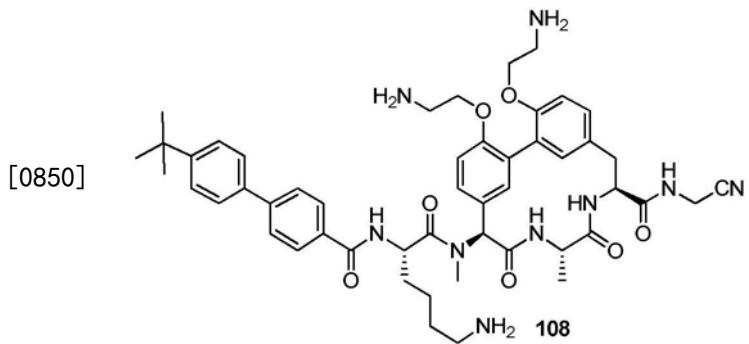
[0846] 实施例13:化合物107的合成

[0847]



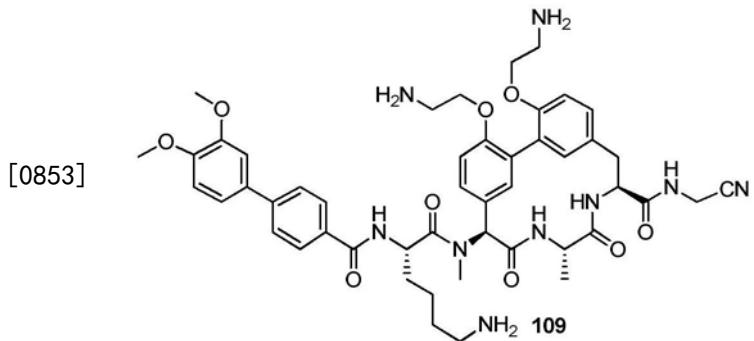
[0848] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物107(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.652\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=764.4$ 。

[0849] 实施例14:化合物108的合成



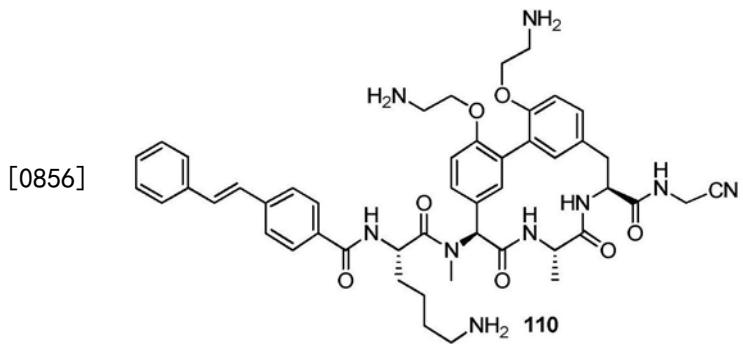
[0851] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物108(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=902[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 9.00 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.80 (dd, $J=23.6, 7.8$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J=15.0, 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.04 (dd, $J=21.3, 7.0$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.84 (dd, $J=13.5, 7.8$ Hz, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4.69 (dd, $J=15.3, 8.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.11-4.02 (m, 4H), 3.19 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.98-2.87 (m, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.74 (dd, $J=18.2, 7.5$ Hz, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.33 (d, $J=3.7$ Hz, 9H), 1.20 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[0852] 实施例15:化合物109的合成



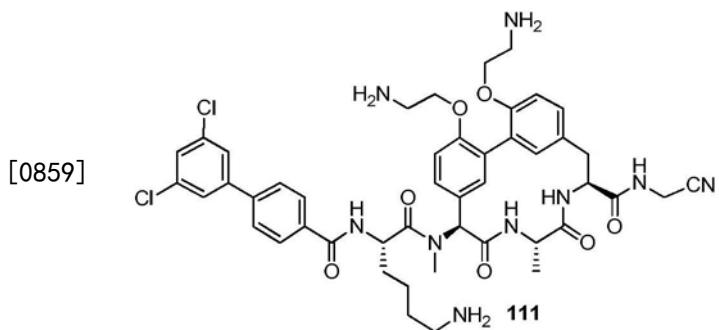
[0854] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物109(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=906[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.76-8.68 (m, 2H), 8.37 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.10 (dq, $J=12.3, 5.9, 5.1$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J=23.8$ Hz, 6H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (dt, $J=10.6, 5.6$ Hz, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (d, $J=1.4$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0855] 实施例16:化合物110的合成



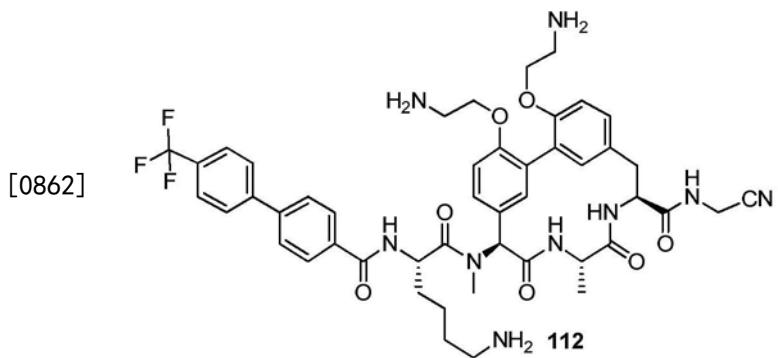
[0857] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物110(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=872[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.70 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 8.35 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.72 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.84 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=17.1, 9.2\text{Hz}$, 2H), 4.19 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.05 (dt, $J=10.9, 5.9\text{Hz}$, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 1.77 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 1.59 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.21 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)

[0858] 实施例17:化合物111的合成



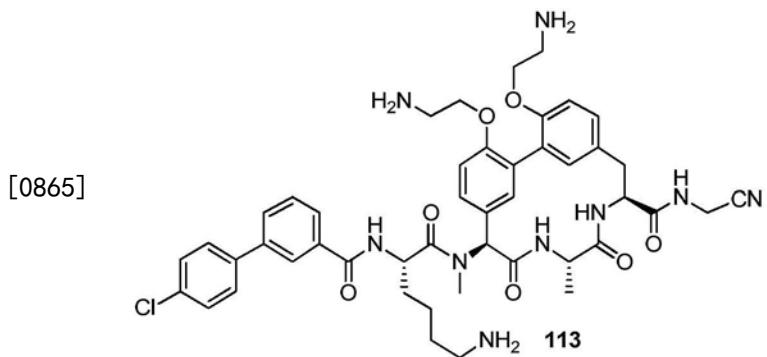
[0860] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物111(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=914[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.83 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.70 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.83 (dd, $J=5.6, 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.68 (t, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.86 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=16.4, 9.0\text{Hz}$, 2H), 4.18 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 3.01 (q, $J=5.3\text{Hz}$, 5H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0861] 实施例18:化合物112的合成



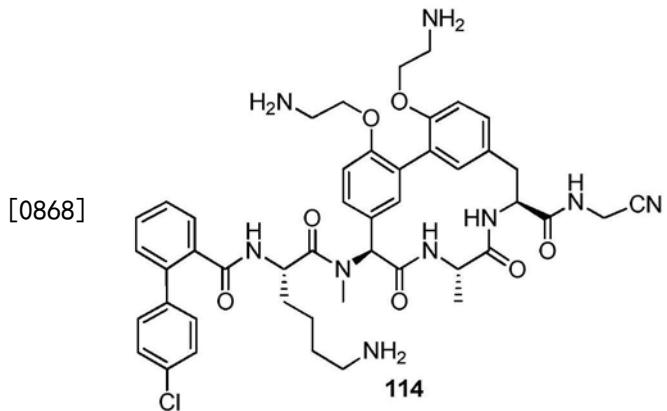
[0863] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物112(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=914[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.97 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 8.82 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 8.70 (t, $J=5.5Hz$, 1H), 8.38 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 8.10-8.05 (m, 2H), 7.98 (d, $J=8.2Hz$, 2H), 7.88 (dd, $J=8.4, 5.5Hz$, 4H), 7.22 (dd, $J=8.5, 2.3Hz$, 1H), 7.15 (d, $J=1.4Hz$, 2H), 7.07 (d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.73 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 4.80-4.66 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.8Hz$, 2H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 2.99 (dt, $J=9.7, 5.3Hz$, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.81-2.77 (m, 2H), 1.79 (q, $J=7.5Hz$, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7Hz$, 3H)。

[0864] 实施例19:化合物113的合成



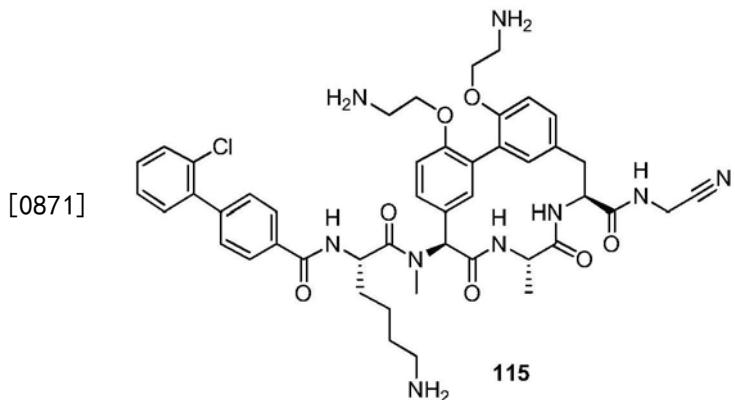
[0866] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物113(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=880[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.98 (d, $J=7.7Hz$, 1H), 8.92 (d, $J=7.9Hz$, 1H), 8.73 (t, $J=5.8Hz$, 1H), 8.39 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 8.21 (t, $J=1.9Hz$, 1H), 7.93-7.80 (m, 4H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.19 (ddd, $J=15.7, 8.7, 2.5Hz$, 2H), 7.04 (dd, $J=12.0, 8.5Hz$, 2H), 6.72 (t, $J=2.3Hz$, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.7Hz$, 2H), 4.02 (dd, $J=11.1, 5.5Hz$, 4H), 3.19 (d, $J=18.3Hz$, 1H), 3.01-2.88 (m, 5H), 2.78 (s, 5H), 1.77 (d, $J=16.9Hz$, 2H), 1.59 (q, $J=7.4Hz$, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.20 (d, $J=6.8Hz$, 3H)。

[0867] 实施例20:化合物114的合成



[0869] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物114(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=880 [M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.71 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.36 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (ddd, $J=7.6, 6.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.42 (m, 7H), 7.23 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.99 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.81-4.68 (m, 2H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.19 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.17-4.08 (m, 4H), 3.19 (s, 1H), 3.12-3.00 (m, 5H), 2.78 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.38-1.28 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

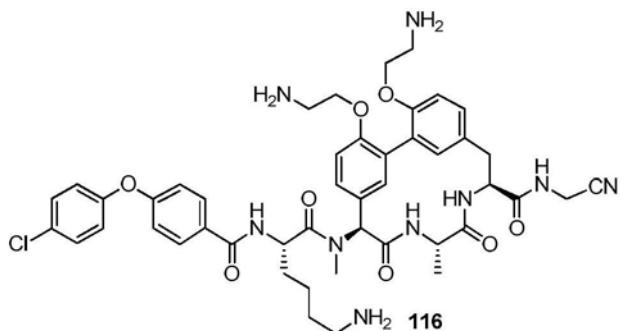
[0870] 实施例21:化合物115的合成



[0872] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物115(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=880 [M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.81 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 8.70 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.16 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 2H), 6.39 (s, 1H), 4.90-4.83 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 4.19 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.13 (dd, $J=10.5, 5.2\text{Hz}$, 4H), 3.18 (s, 1H), 3.06 (dq, $J=9.7, 5.4\text{Hz}$, 5H), 2.82 (s, 3H), 2.80 (s, 2H), 1.78 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.59 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.21 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0873] 实施例22:化合物116的合成

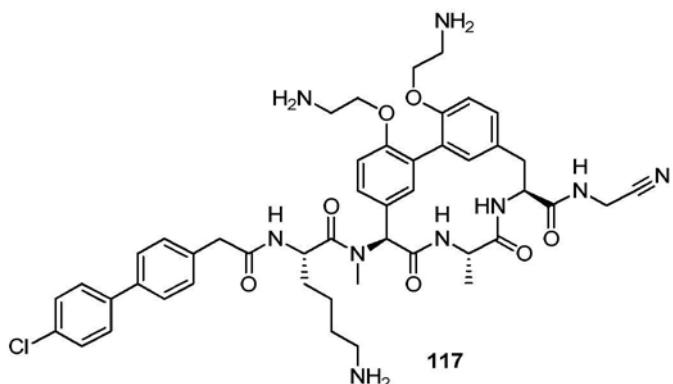
[0874]



[0875] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物116(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=896[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, $J=7.9Hz$, 1H), 8.74 (t, $J=5.6Hz$, 1H), 8.66 (d, $J=7.7Hz$, 1H), 8.36 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.16-7.04 (m, 7H), 6.76-6.69 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.83 (t, $J=7.2Hz$, 1H), 4.79-4.67 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9Hz$, 2H), 4.09 (dd, $J=10.9, 5.6Hz$, 4H), 3.19 (d, $J=16.6Hz$, 1H), 2.98 (dt, $J=11.0, 5.4Hz$, 5H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 1.75 (q, $J=7.6Hz$, 2H), 1.58 (dq, $J=15.2, 7.4Hz$, 2H), 1.44 (dq, $J=15.0, 7.3Hz$, 2H), 1.20 (d, $J=6.7Hz$, 3H)。

[0876] 实施例23:化合物117的合成

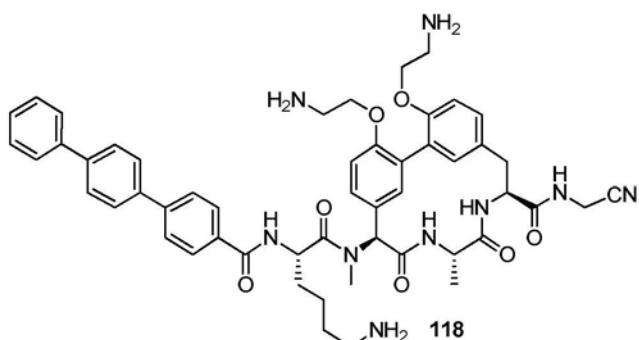
[0877]



[0878] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物117(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=894[M+H]^+$ 。

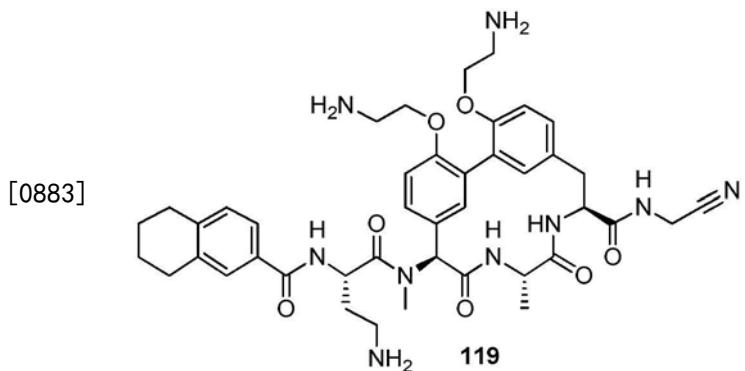
[0879] 实施例24:化合物118的合成

[0880]



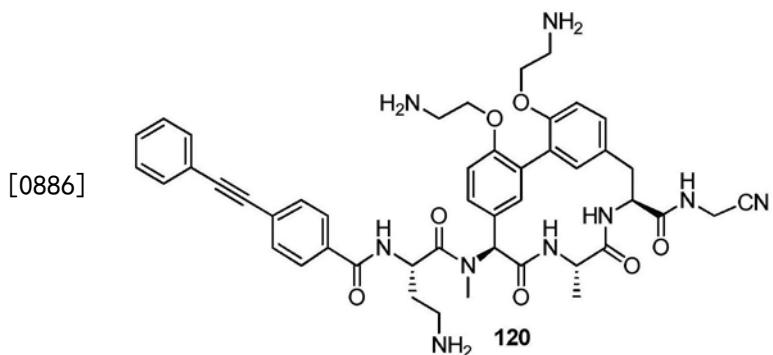
[0881] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物118(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=922[M+H]^+$ 。

[0882] 实施例25:化合物119的合成



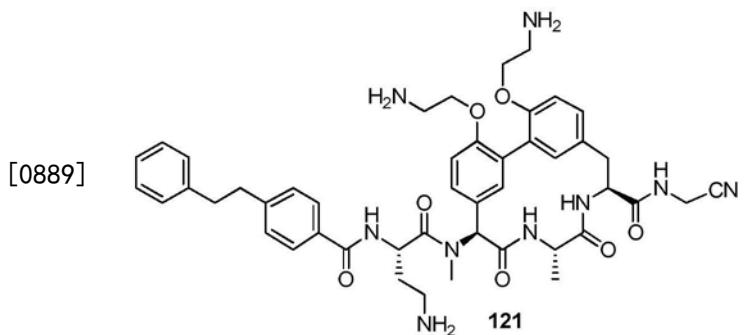
[0884] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物119(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=796[M+H]^+$ 。

[0885] 实施例26:化合物120的合成



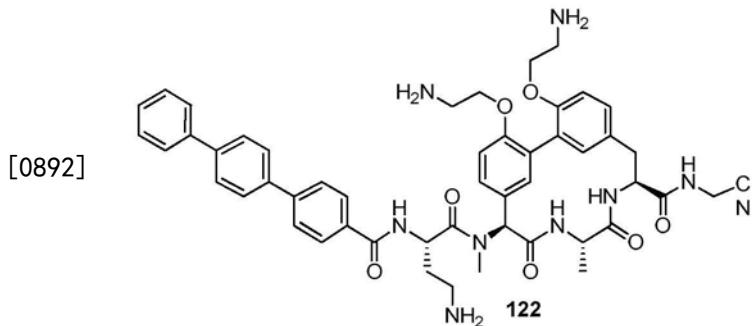
[0887] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物120(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=842[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 9.01 (d, $J=7.3Hz$, 1H), 8.82 (t, $J=5.6Hz$, 1H), 8.38 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 7.99 (d, $J=8.5Hz$, 2H), 7.69 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 3H), 7.22-7.08 (m, 3H), 7.04 (d, $J=8.5Hz$, 1H), 6.72 (d, $J=2.5Hz$, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (dt, $J=15.5, 8.9Hz$, 2H), 4.17 (d, $J=5.8Hz$, 2H), 4.00 (dd, $J=11.9, 6.4Hz$, 4H), 3.18 (d, $J=16.0Hz$, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.88 (d, $J=8.9Hz$, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.19 (d, $J=6.7Hz$, 3H)。

[0888] 实施例27:化合物121的合成



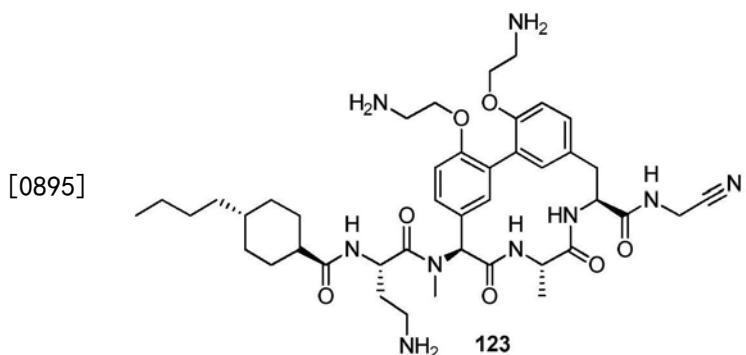
[0890] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物121(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=846[M+H]^+$ 。

[0891] 实施例28:化合物122的合成



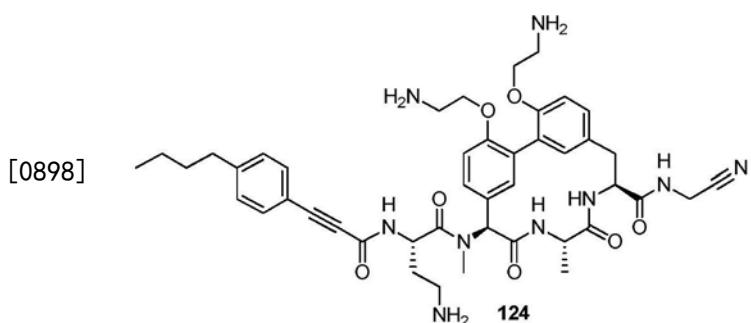
[0893] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物122(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=894[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.98 (dd, $J=7.6, 4.4$ Hz, 2H), 8.70 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.91-7.79 (m, 5H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22 (dt, $J=8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J=2.3$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.02 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.79-4.70 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.13-4.05 (m, 4H), 3.20 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.06-2.92 (m, 9H), 2.77 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=20.0, 12.5$ Hz, 2H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0894] 实施例29:化合物123的合成



[0896] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物123(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=804[M+H]^+$ 。

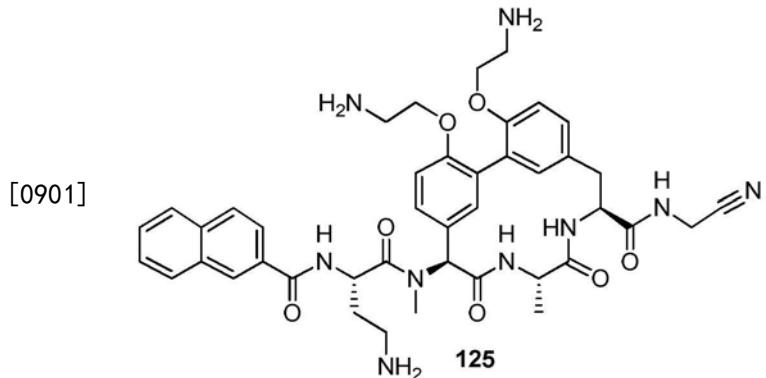
[0897] 实施例30:化合物124的合成



[0899] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物124(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=822[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.70 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.22 (dd, $J=8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.4$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.73 (td, $J=15.9, 14.1, 9.1$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.16-4.06 (m, 4H), 3.19 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.01 (dt, $J=10.3, 5.4$ Hz, 5H), 2.88 (dd, $J=10.0, 6.0$ Hz,

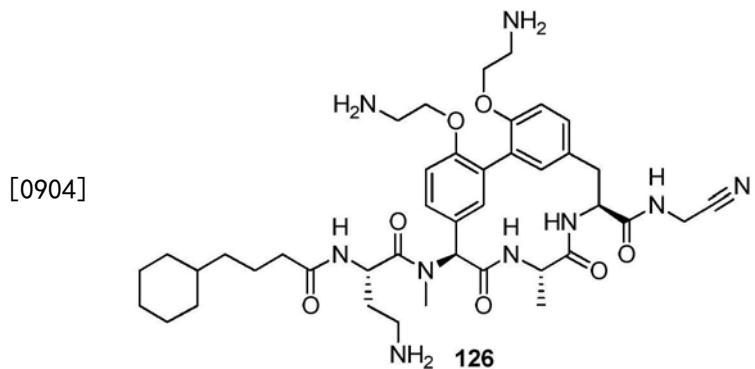
2H), 2.77 (s, 3H), 2.67-2.59 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0900] 实施例31: 化合物125的合成



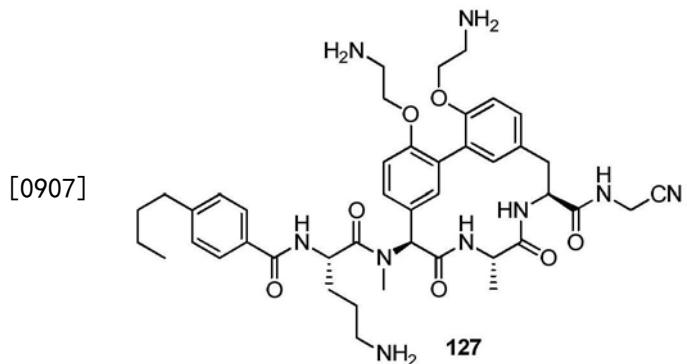
[0902] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物125(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=792[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.98 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.71 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.42 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.08-7.95 (m, 4H), 7.64 (ddt, $J=10.3, 5.2, 3.7\text{Hz}$, 3H), 7.23 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 6.33 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 5.04 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.19 (d, $J=16.4\text{Hz}$, 1H), 2.98 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 5H), 2.78 (s, 3H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.21 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0903] 实施例32: 化合物126的合成



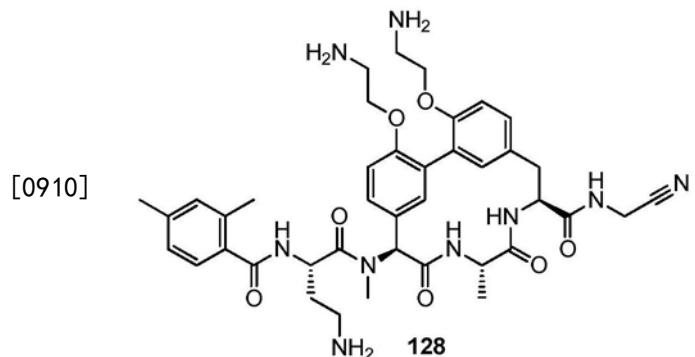
[0905] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物126(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=790[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0906] 实施例33: 化合物127的合成



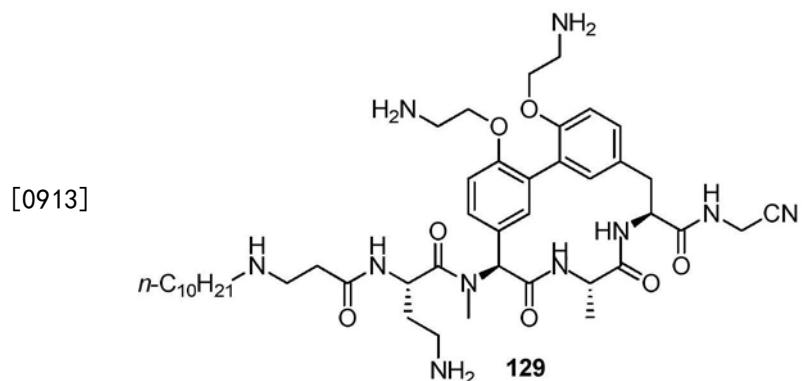
[0908] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物101-J和4-丁基苯甲酸制备呈白色固体的化合物127(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.545$, $[M+H]^+=812.2$ 。

[0909] 实施例34:化合物128的合成



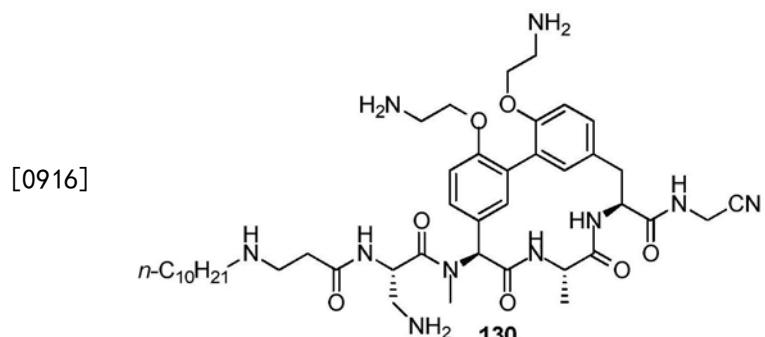
[0911] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物128(甲酸盐)。LCMS(方法0-60AB): $t_R=0.850\text{min}/2\text{min}$, $[M+H]^+=770.5$ 。

[0912] 实施例35:化合物129的合成



[0914] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸制备呈白色固体的化合物129(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.557$, $[M+H]^+=849.5$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz,MeOH-d₄) δ 8.49(brs,2H,HCOOH),7.29-7.24(m,2H),7.17(d,J=8Hz,1H),7.10(d,J=8Hz,1H),6.88(brs,1H),6.81(brs,1H),6.29(s,1H),4.91-4.76(m,3H),4.27-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.36-3.23(m,6H),3.17-3.01(m,6H),2.86(s,3H),2.76-2.71(m,2H),2.20-2.10(m,1H),2.05-1.95(m,1H),1.71(brs,2H),1.38-1.31(m,17H),0.90(t,J=6.4Hz,3H)。

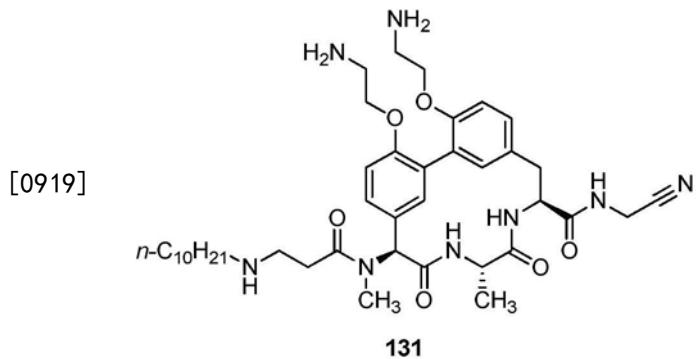
[0915] 实施例36:化合物130的合成



[0917] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物130(甲酸盐)。LCMS

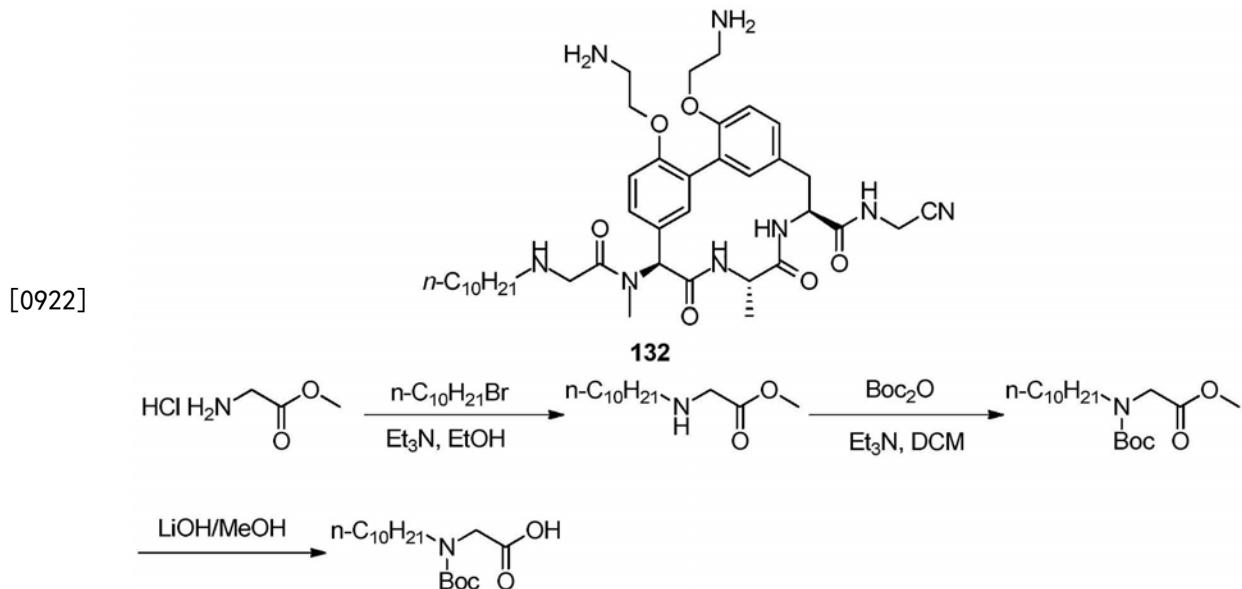
(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.699$, $[M+H]^+ = 835.6$; 1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.45 (brs, 1H), 7.34-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.21-5.13 (m, 1H), 4.86-4.79 (m, 2H), 4.30-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.41-3.32 (m, 3H), 3.29-3.22 (m, 5H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.46-1.23 (m, 19H), 0.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

[0918] 实施例37: 化合物131的合成



[0920] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸和化合物101-G制备呈白色固体的化合物131(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.585$, $[M+H]^+ = 749.3$; 1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 88.47 (brs, 2H, HC00H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.80 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.81-4.76 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.74-1.70 (m, 2H), 1.39-1.32 (m, 17H), 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

[0921] 实施例38: 化合物132的合成

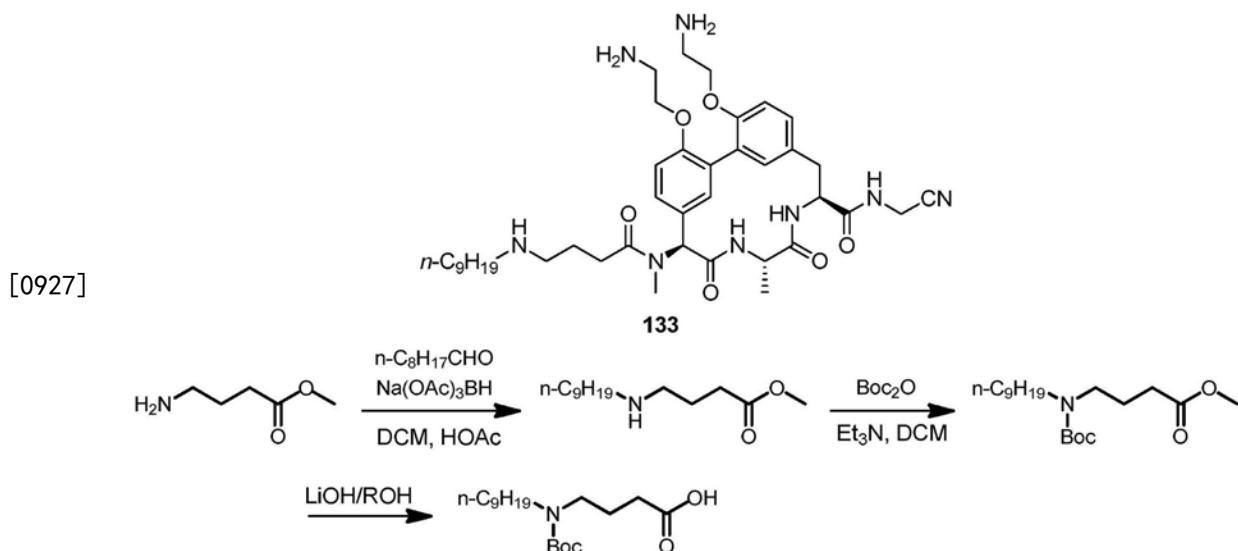


[0923] 在0℃下,向癸-1-胺(10.5g,66.8mmol)在无水二氯甲烷(250mL)中的溶液中加入三乙胺(13.5g,133.5mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌30min。然后在0℃下逐滴添加溴乙酸甲酯(10.2g,66.8mmol),并将反应混合物在室温下搅拌14h。含有2-(癸基氨基)乙酸甲酯的溶液直接用于下一步。

[0924] 以类似于实施例6的方式进行N-Boc形成和LiOH酯水解,提供1.1g 2-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)乙酸。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.96 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.25-3.23 (m, 2H), 1.50-1.41 (m, 11H), 1.25 (m, 14H), 0.88-0.85 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0925] 利用实施例37(化合物131)中的方法,由2-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)乙酸和化合物101-G制备呈白色固体的化合物132(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.627$, $[\text{M}+\text{H}]^+=735.2$ 。

[0926] 实施例39:化合物133的合成

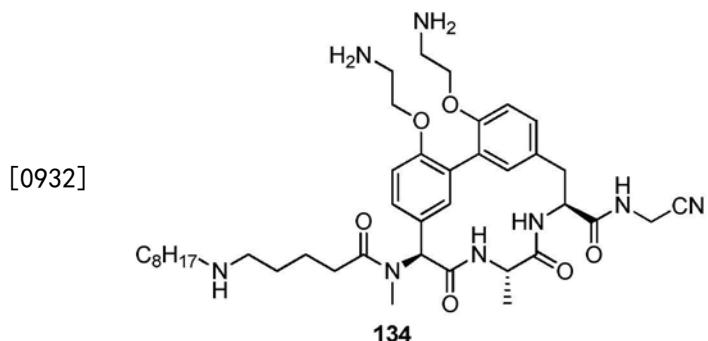


[0928] 向0℃的壬醛(600mg, 4.22mmol)的DCM(25mL)溶液中添加4-氨基丁酸甲酯(988mg, 8.44mmol)和HOAc(1mL),随后添加 NaBH_3CN (398mg, 2mmol)。将混合物在15℃下搅拌12h。反应完成后,添加 H_2O (20mL),并用DCM(30mL×2)萃取水层。将合并的有机层浓缩,获得4-(壬基氨基)丁酸甲酯。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.770$, $[\text{M}+\text{H}]^+=244.0$ 。

[0929] 以与实施例6类似的方式进行N-Boc形成和LiOH酯水解,得到0.46g的4-((叔丁氧羰基)(壬基)氨基)丁酸。ELSD-LC/MS 352.3 $[\text{M}+\text{Na}^+]$ 。

[0930] 利用实施例37(化合物131)中的方法制备呈白色固体的化合物133(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.717$, $[\text{M}+\text{H}]^+=749.5$; ^1H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 88.48 (brs, 3H, HC00H), 7.29-7.20 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.82-4.74 (m, 2H), 4.29-4.12 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.24-3.05 (m, 7H), 3.04-2.95 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73-2.57 (m, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.50-1.23 (m, 15H), 0.90 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

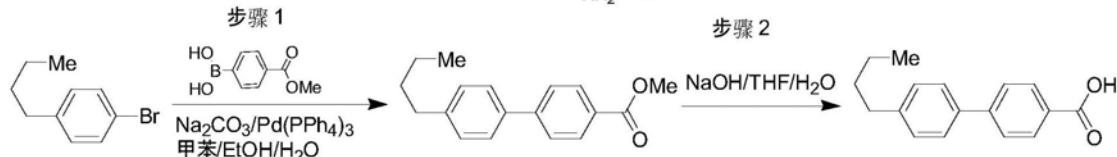
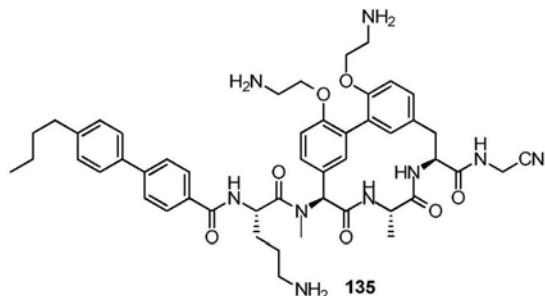
[0931] 实施例40:化合物134的合成



[0933] 利用实施例39(化合物133)中的方法制备呈白色固体的化合物134(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.562$, $M+H^+=749.3$ 。

[0934] 实施例41:化合物135的合成

[0935]

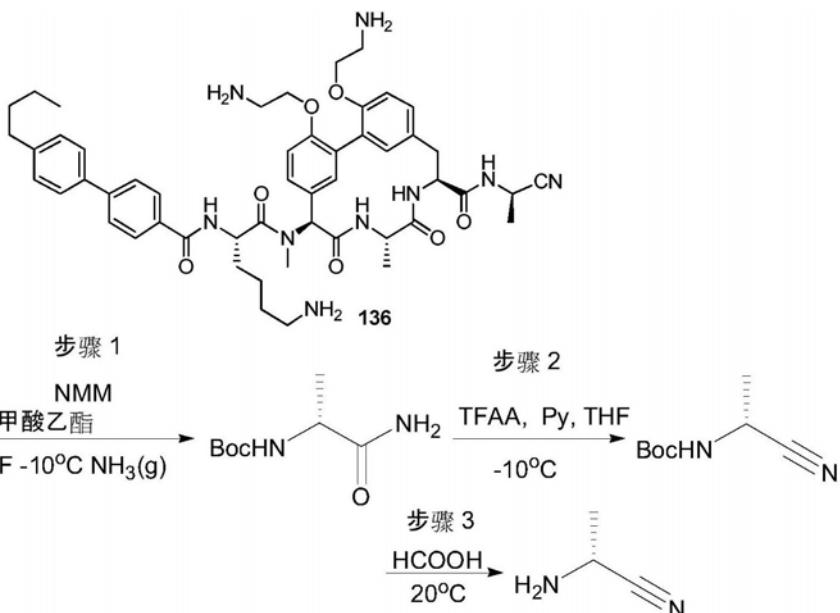


[0936] 步骤1:将1-溴-4-正丁基苯(100g,0.472mol)、4-(甲氧羰基)苯基硼酸(82.0g,0.456mol)、2M Na_2CO_3 (150g,1.42mol)在甲苯/EtOH(900mL/300mL)中的溶液用 N_2 脱气三次,然后添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.2g,23.6mmol)。所得混合物用 N_2 脱气三次,然后加热至回流5h。在TLC显示反应完全后,在真空下除去甲苯和EtOH。用EA萃取残余物(3x)。合并的有机层用盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂以得到粗产物。该粗产物通过硅胶柱色谱法(用PE:PE:EA(150:1)洗脱)纯化。除去溶剂得到呈白色固体的4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯(105g,86.0%)。

[0937] 步骤2:将4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯(89.0g,0.332mol)、NaOH(26.6g,0.664mol)在THF/ H_2O (500mL/100mL)中的混合物加热至回流过夜。在TLC显示反应完全后,除去THF。用2N HCl溶液将残余物调节至pH=3-4。过滤所得混合物,将滤饼用水洗涤,干燥,得到呈白色固体的4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸(60.0g,71.1%)。

[0938] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物101-J和4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物135(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.757$, $[M+H]^+=888.4$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{MeOH}-\text{d}_4$) 88.47(brs,1H,HCOOH),7.91(d, $J=8\text{Hz}$,2H),7.71(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.53(d, $J=8\text{Hz}$,2H),7.36-7.20(m,4H),7.25-7.18(m,2H),6.90(brs,1H),6.81(brs,1H),6.50(s,1H),5.10-5.05(m,1H),4.85-4.72(m,2H),4.32-4.20(m,4H),4.21(s,2H),3.35-3.10(m,6H),3.08-2.95(m,2H),2.92(s,3H),2.70-2.60(m,2H),2.05-1.75(m,4H),1.70-1.55(m,2H),1.45-1.30(m,2H),1.37(d, $J=7.2\text{Hz}$,3H),0.95(t, $J=6.8\text{Hz}$,3H)。

[0939] 实施例42:化合物136的合成



[0941] 步骤1: 在-10℃下,向(R)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸(10.0g,52.8mmol)、NMM(5.88g,58.1mmol)在THF(50mL)中的搅拌溶液中滴加氯甲酸乙酯(8.86g,81.6mmol),并将混合物在相同温度下搅拌20分钟,随后缓慢添加含10N氨的THF(50mL,500mmol)。将所得混合物在-10℃下再搅拌2h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其用1N KHSO₄溶液和盐水洗涤(各50mL)。将有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到呈白色固体的(R)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.5g,产率65.3%)。

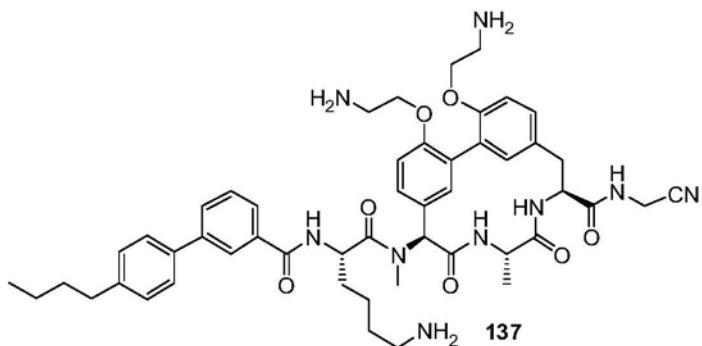
[0942] 步骤2: 在-10℃下,向(R)-1-氨基-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g,18.6mmol)和吡啶(4.4g,55.8mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中滴加TFAA(5.9g,27.9mmol),并将混合物在相同温度下搅拌2h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其用1N KHSO₄溶液和盐水洗涤(各50mL)。将有机层经Na₂SO₄干燥,并浓缩成粗产物,将其进一步用100mL(在石油醚中的20%EtOAc)重结晶,得到呈白色固体的(R)-1-氰乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,产率47.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ4.82(brs,1H),4.61(brs,1H),1.53(d,J=7.6Hz,3H),1.45(s,9H)。

[0943] 步骤3: 在0℃下,将(R)-1-氰乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.59mmol)分批添加至HCOOH(1.0mL)中,并在搅拌的同时使混合物升温至20℃,并在相同温度下搅拌3h。去除挥发物,得到呈白色固体的(R)-2-氨基丙腈(65mg,产率95.3%),其直接用于下一步。

[0944] 利用实施例41(化合物135)中的方法制备化合物136(甲酸盐),不同之处在于在偶联步骤中使用(R)-2-氨基丙腈盐酸盐。LC-MS:m/z=880[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.91(d,J=7.9Hz,1H),8.82(d,J=7.5Hz,1H),8.74(d,J=7.9Hz,1H),8.37(d,J=8.9Hz,1H),8.01(d,J=8.4Hz,2H),7.80-7.75(m,2H),7.69-7.63(m,2H),7.33(d,J=8.1Hz,2H),7.19(d,J=8.6Hz,1H),7.15(s,2H),7.09-7.02(m,1H),6.74(s,2H),6.37(s,1H),4.84(dd,J=16.0,7.4Hz,2H),4.72(d,J=12.6Hz,2H),4.05(s,4H),2.94(s,5H),2.80(s,3H),2.78(d,J=7.9Hz,2H),2.65-2.62(m,2H),1.78(s,2H),1.60(t,J=7.6Hz,4H),1.44(d,J=7.2Hz,5H),1.38-1.31(m,2H),1.20(d,J=6.7Hz,3H),0.96-0.88(m,3H)。

[0945] 实施例43:化合物137的合成

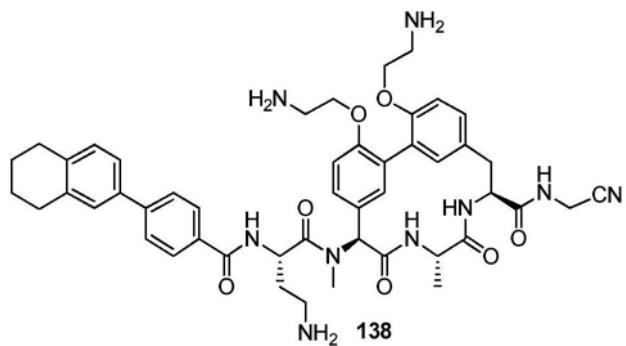
[0946]



[0947] 利用实施例41(化合物135)中的方法制备化合物137(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=903[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, $J=7.8Hz$, 1H), 8.89 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 8.74 (t, $J=5.7Hz$, 1H), 8.39 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 8.20 (t, $J=1.8Hz$, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.57 (t, $J=7.8Hz$, 1H), 7.35 (d, $J=8.2Hz$, 2H), 7.18 (ddd, $J=16.6, 8.6, 2.5Hz$, 2H), 7.03 (t, $J=8.7Hz$, 2H), 6.72 (d, $J=2.6Hz$, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (q, $J=7.5, 7.0Hz$, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.8Hz$, 2H), 3.99 (dt, $J=10.6, 5.5Hz$, 4H), 3.18 (d, $J=17.8Hz$, 1H), 3.02 (d, $J=12.1Hz$, 1H), 2.89 (q, $J=5.6, 4.3Hz$, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.77 (d, $J=13.1Hz$, 2H), 1.65-1.55 (m, 4H), 1.45 (s, 4H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7Hz$, 3H), 0.92 (t, $J=7.3Hz$, 3H)。

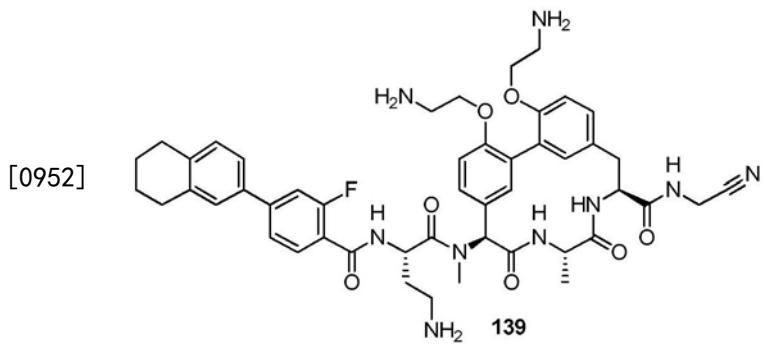
[0948] 实施例44:化合物138的合成

[0949]



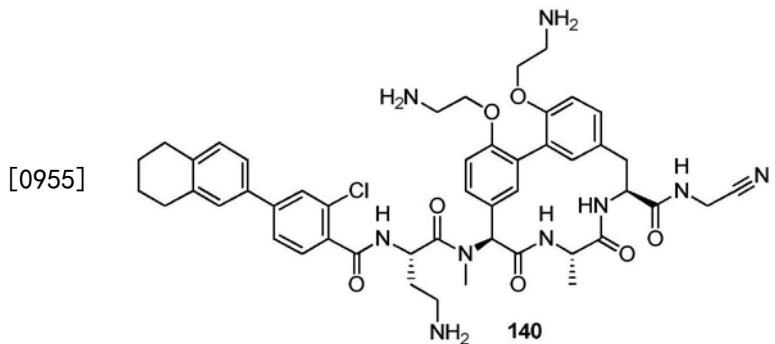
[0950] 利用实施例41(化合物135)中的方法制备化合物138(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=872[M+H]^+$; 1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (t, $J=7.7Hz$, 1H), 8.98 (d, $J=7.6Hz$, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.44 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 8.01 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.77 (d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 5H), 7.07 (d, $J=8.6Hz$, 1H), 6.75-6.71 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=6.5Hz$, 2H), 4.08 (dq, $J=26.7, 10.5, 7.8Hz$, 4H), 3.19 (d, $J=15.8Hz$, 1H), 3.08-2.88 (m, 7H), 2.83-2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 5H), 2.14-1.98 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.21 (d, $J=6.7Hz$, 3H)。

[0951] 实施例45:化合物139的合成



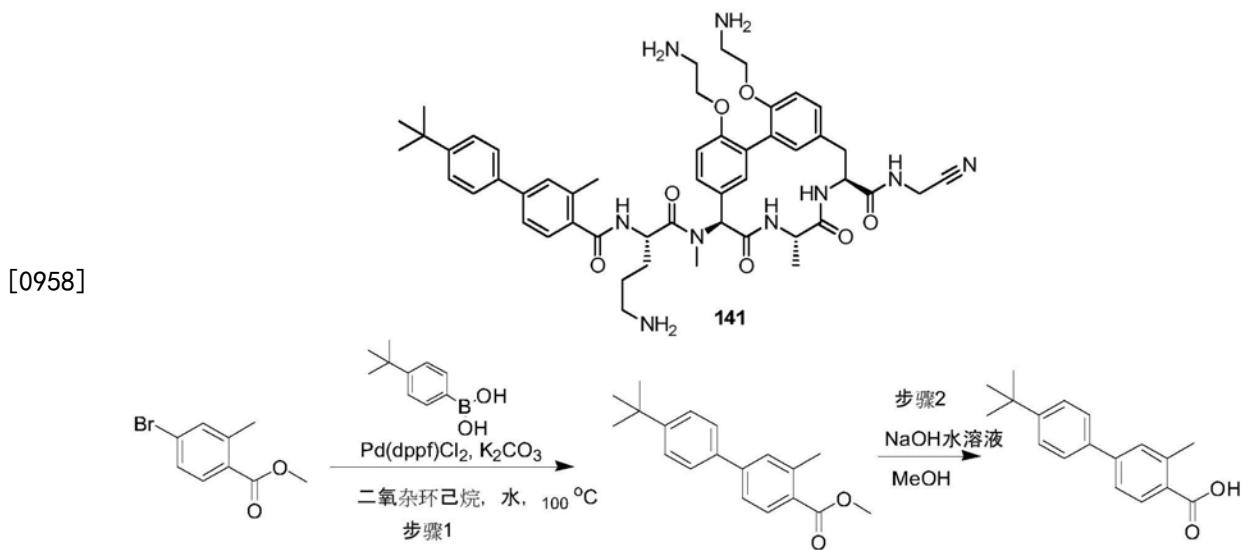
[0953] 利用实施例41(化合物135)中的方法制备化合物139(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=890[M+H]^+$ 。

[0954] 实施例46:化合物140的合成



[0956] 利用实施例41(化合物135)中的方法制备化合物140(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=906[M+H]^+$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (t, $J=8.7Hz$, 1H), 8.74 (t, $J=5.6Hz$, 1H), 8.39 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 7.77 (d, $J=1.7Hz$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.0, 1.8Hz$, 2H), 7.50 (d, $J=8.0Hz$, 2H), 7.44 (d, $J=6.6Hz$, 2H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, $J=8.6Hz$, 2H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.99 (d, $J=7.5Hz$, 1H), 4.80-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.8Hz$, 2H), 4.05 (dt, $J=11.2, 5.5Hz$, 4H), 3.19 (d, $J=15.8Hz$, 1H), 3.05-3.00 (m, 1H), 2.92 (t, $J=7.7Hz$, 4H), 2.83 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.77 (p, $J=3.4Hz$, 4H), 1.20 (d, $J=6.8Hz$, 3H)。

[0957] 实施例47:化合物141的合成



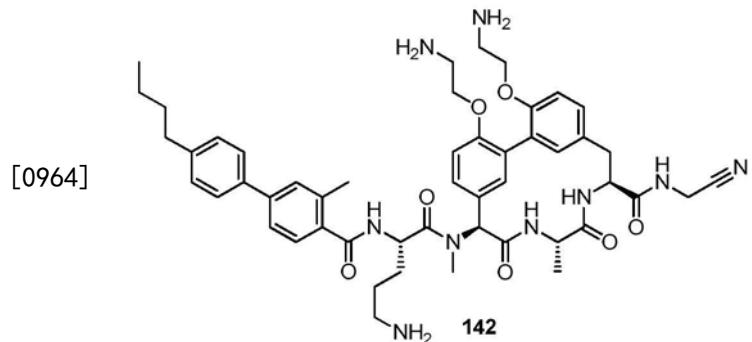
[0959] 描述了经由Pd催化的芳基硼酸与芳基卤化物的Suzuki偶联合成联芳基尾部,及随后酯的碱水解,并将其称为通用方法7。

[0960] 步骤1:向4-叔丁基苯硼酸(151.6mg,0.85mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(181.0mg,1.31mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(47.9mg,0.07mmol)和4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0mg,0.65mmol)。将反应混合物在N₂、100℃下搅拌2h,并浓缩。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收,并用水(20mL×2)和盐水(20mL)洗涤。有机层经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的5%EtOAc,Rf=0.7)纯化,得到呈无色油状物的4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120mg,产率64.9%)。LCMS(5-95AB_1.5min);t_R=0.972min,[M+H]⁺=281.9。

[0961] 步骤2:使用通用方法NaOH,使4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(120.0mg,0.430mmol)水解,得到呈白色固体的4-(4-叔丁基苯基)-2-甲基-苯甲酸(100mg,0.3726mmol,产率87.7%)。

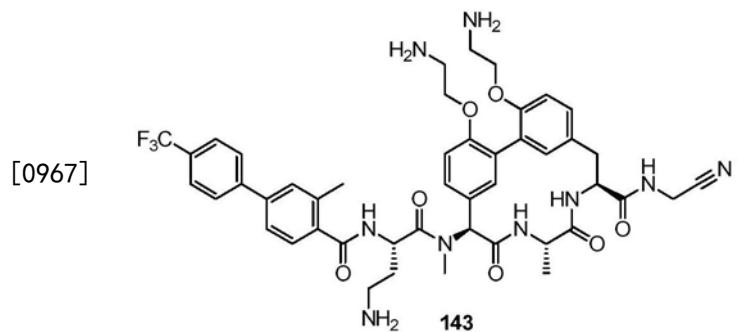
[0962] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物141(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.633min,[M+H]⁺=902.4。

[0963] 实施例48:化合物142的合成



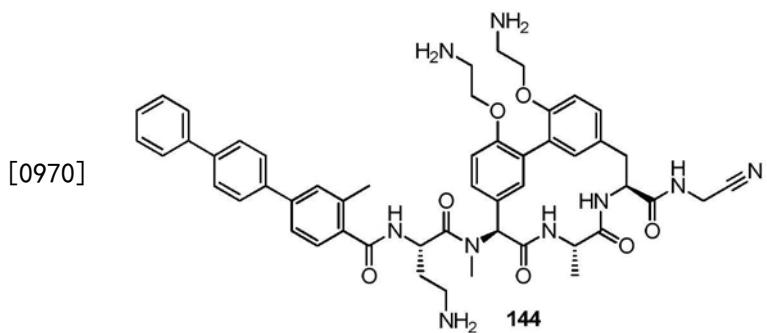
[0965] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4-(4-丁基苯基)-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物142(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.643min,[M+H]⁺=902.4。

[0966] 实施例49:化合物143的合成



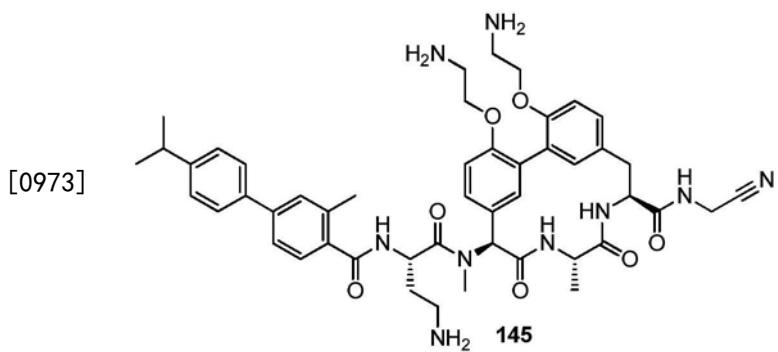
[0968] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物143(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.588min,[M+H]⁺=900.3。

[0969] 实施例50:化合物144的合成



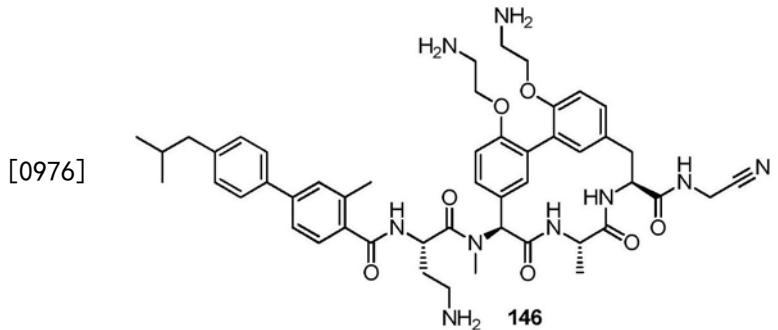
[0971] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由3-甲基-[1,1':4',1"-三联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物144(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.615\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=908.4$ 。

[0972] 实施例51:化合物145的合成



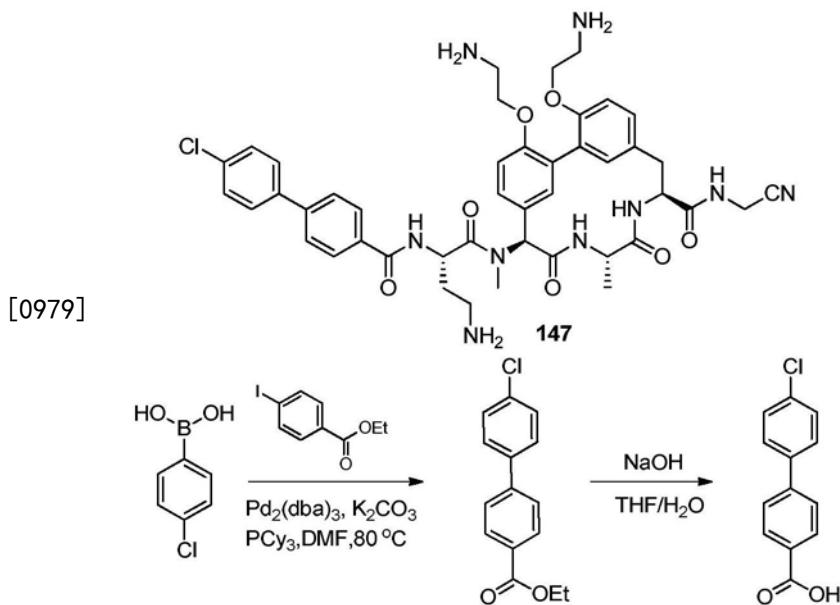
[0974] 利用实施例47(化合物141)中的方法制备呈白色固体的化合物145(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.632\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=874.6$ 。

[0975] 实施例52:化合物146的合成



[0977] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4-(4-异丁基苯基)-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物146(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.653\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=888.5$ 。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.56-7.50(m,4H),7.48-7.44(m,1H),7.35-7.31(m,1H),7.26-7.17(m,4H),7.10-7.08(m,1H),6.92-6.90(m,1H),6.79(br s,1H),6.39(s,1H),5.19-5.15(m,1H),4.81-4.79(m,3H),4.30-4.15(m,5H),3.36-3.33(m,1H),3.25-3.05(m,7H),2.95(s,3H),2.53(d,J=7.6Hz,2H),2.49(s,3H),2.35-2.20(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.95-1.80(m,1H),1.36(d,J=7.2Hz,3H),0.94(d,J=6.4Hz,6H)。

[0978] 实施例53:化合物147的合成

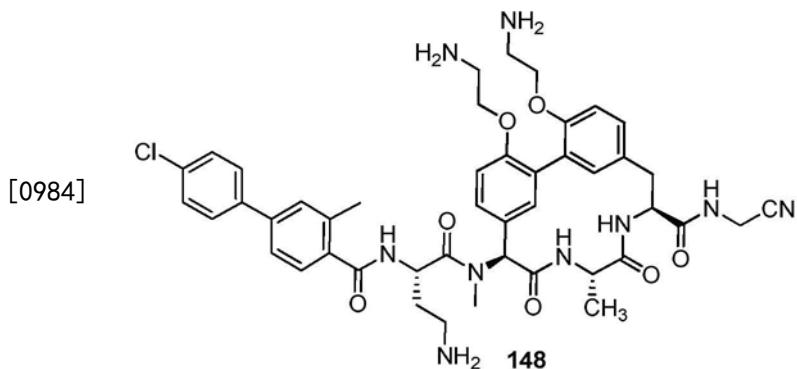


[0980] 向箱干的三颈烧瓶(500mL)中填充(4-氯苯基)硼酸(12g,74.7mmol)、4-碘苯甲酸乙酯(14.1g,51.2mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (4.68g,5.12mmol)、 PCy_3 (1.43g,5.12mmol)和 K_2CO_3 (21.21g,153.5mmol)。添加DMF(100mL),并用 N_2 吹扫反应混合物。将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温,并过滤以去除 K_2CO_3 。去除溶剂,并将棕色残余物用柱(在石油醚中的1%至5%EtOAc)纯化,得到4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-甲酸乙酯(9.52g,71.4%)。

[0981] 向4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-甲酸乙酯(9.52g,36.6mmol)在THF(150mL)和 H_2O (20mL)的混合物中的溶液中添加NaOH(4N,5.86g,146mmol)。将混合物在70℃下搅拌10h后,减压去除有机溶剂,并用4M HCl将pH调节至3。通过过滤收集产物,用水洗涤,并干燥,得到4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-甲酸(8.5g,100%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.10(d,J=8.4Hz,2H),7.70(d,J=8Hz,2H),7.65(d,J=8.8Hz,2H),7.47(d,J=8.8Hz,2H)。

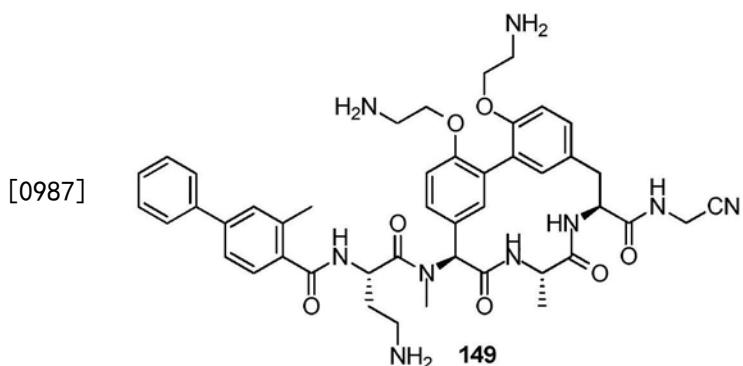
[0982] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物147(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.710$, $[M+H]^+=852.4$; 1H NMR(400MHz, $MeOH-d_4$) δ 88.48(brs,2H,HCOOH),7.97(d,J=8.4Hz,2H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.68(d,J=8.4Hz,2H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.89(brs,1H),6.82(brs,1H),6.34(s,1H),5.22-5.14(m,1H),4.83-4.79(m,2H),4.32-4.14(m,4H),4.20(s,2H),3.37-3.33(m,2H),3.27-2.95(m,7H),2.89(s,3H),2.37-2.30(m,1H),2.22-2.14(m,1H),1.36(d,J=6.4Hz,3H)。

[0983] 实施例54:化合物148的合成



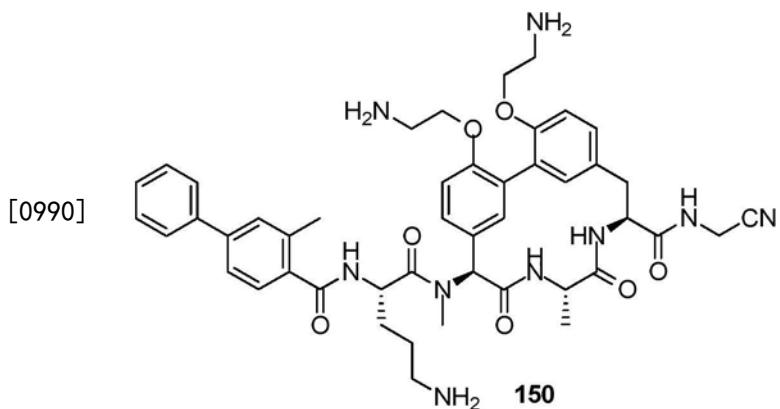
[0985] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4'-氯-3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物148(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.560$, $[M+H]^+=866.2$ 。

[0986] 实施例55:化合物149的合成



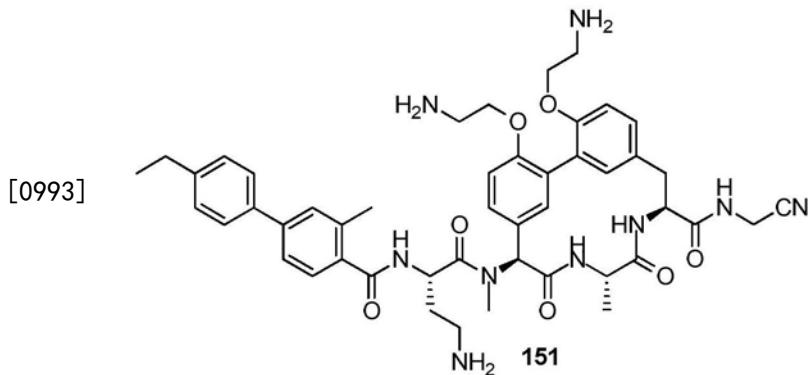
[0988] 利用实施例47(化合物141)中的方法制备呈白色固体的化合物149(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.661$, $[M+H]^+=832.5$ 。

[0989] 实施例56:化合物150的合成



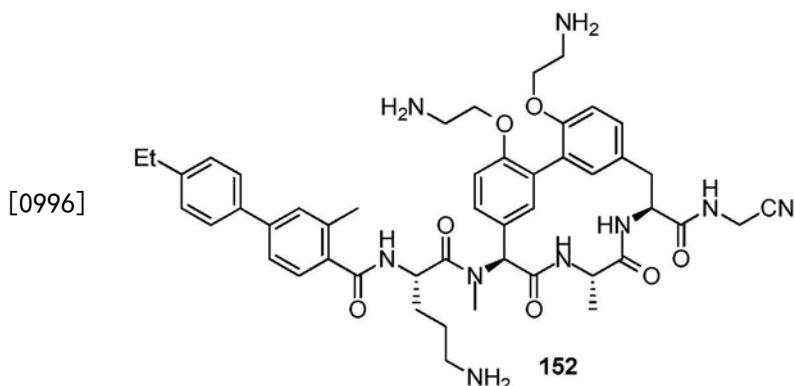
[0991] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物150(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.649$, $[M+H]^+=846.4$ 。

[0992] 实施例57:化合物151的合成



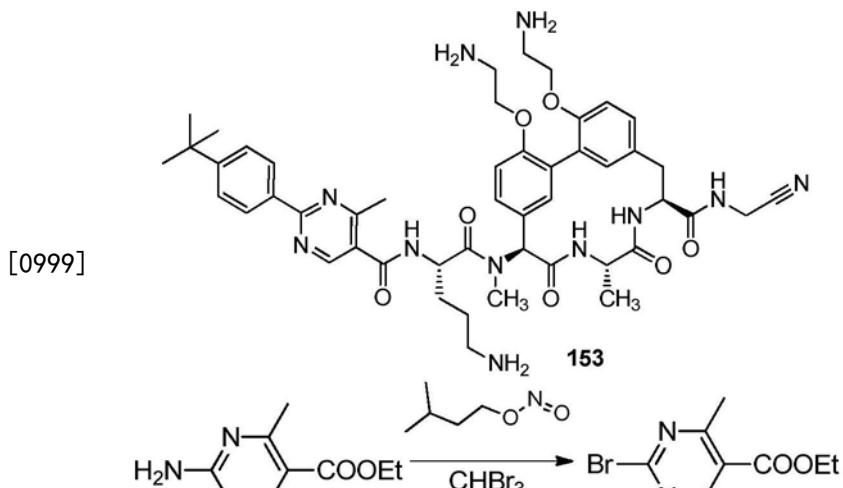
[0994] 利用实施例47(化合物141)中的方法制备呈白色固体的化合物151(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.735$, $[M+H]^+=860.5$; 1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ 7.45-7.38(m,2H), 7.36-7.16(m,7H), 7.06-6.98(m,2H), 6.84(brs,1H), 6.71(brs,1H), 6.50(s,1H), 5.20-5.13(m,1H), 4.78-4.71(m,1H), 4.54-4.46(m,1H), 4.23-3.97(m,4H), 4.21(s,2H), 3.10-2.80(m,5H), 3.00(s,3H), 2.67(q,J=6.8Hz,2H), 2.33(s,3H), 2.16-2.06(m,1H), 2.06-1.96(m,1H), 1.36(d,J=6.8Hz,3H), 1.26(t,J=6.8Hz,3H)。

[0995] 实施例58:化合物152的合成



[0997] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4'-乙基-3-甲基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物152(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.698$, $[M+H]^+=874.2$; 1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ 8.50(brs,1H,HC0OH), 7.50-7.44(m,5H), 7.35-7.33(m,1H), 7.29(d,J=8Hz,2H), 7.22(d,J=8Hz,2H), 7.12(d,J=8Hz,1H), 6.92(brs,1H), 6.74-6.58(m,2H), 5.11-5.08(m,1H), 4.85-4.81(m,2H), 4.31-4.21(m,6H), 3.28-3.24(m,5H), 3.15-3.01(m,3H), 3.04(s,3H), 2.71(q,J=7.2Hz,2H), 2.46(s,3H), 2.08-1.70(m,4H), 1.39(d,J=7.2Hz,3H), 1.29(t,J=7.2Hz,3H)。

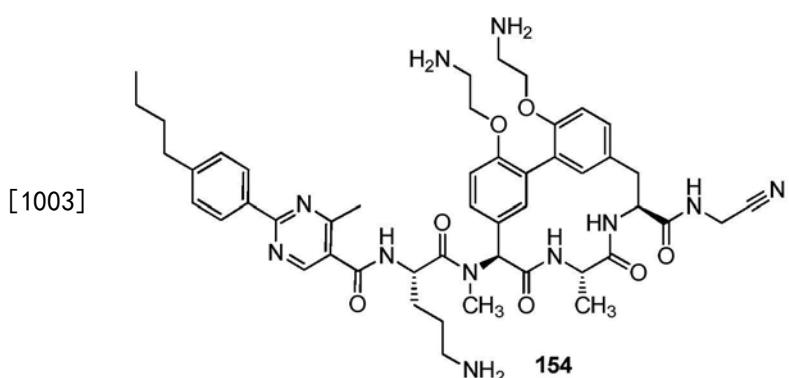
[0998] 实施例59:化合物153的合成



[1000] 向2-氨基-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(4.0g, 22mmol)在CHBr₃(66mL)中的溶液中添加亚硝酸异戊酯(44mL), 并将混合物在85℃下搅拌4h。去除挥发物, 并将残余物用EtOAc(100mL)吸收, 将其用盐水(100mL x 2)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈白色固体的2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(3.0g, 产率55.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 88.93(s, 1H), 4.41(q, J=7.2Hz, 2H), 2.82(s, 3H), 1.41(t, J=7.0Hz, 3H)。

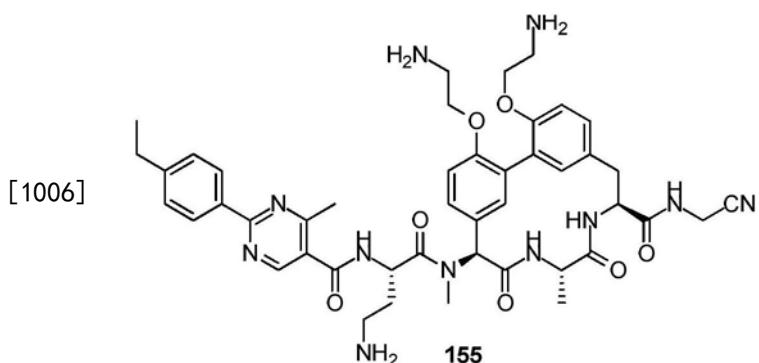
[1001] 利用实施例47(化合物141)中的方法, 由2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯制备呈白色固体的化合物153(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.736min, [M+H]⁺=904.7。

[1002] 实施例60: 化合物154的合成



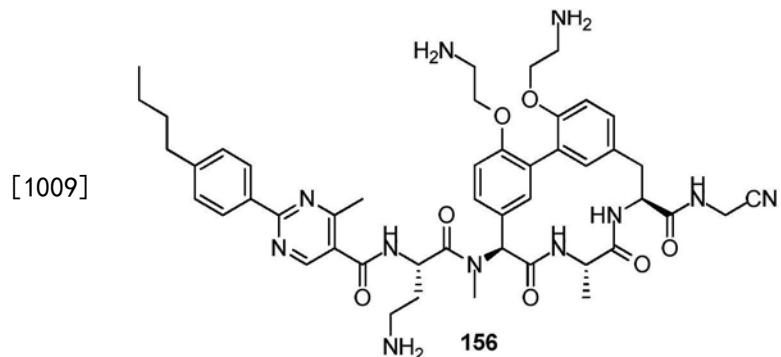
[1004] 利用实施例47(化合物141)中的方法, 制备呈白色固体的化合物154(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.661min, [M+H]⁺=905.6。

[1005] 实施例61: 化合物155的合成



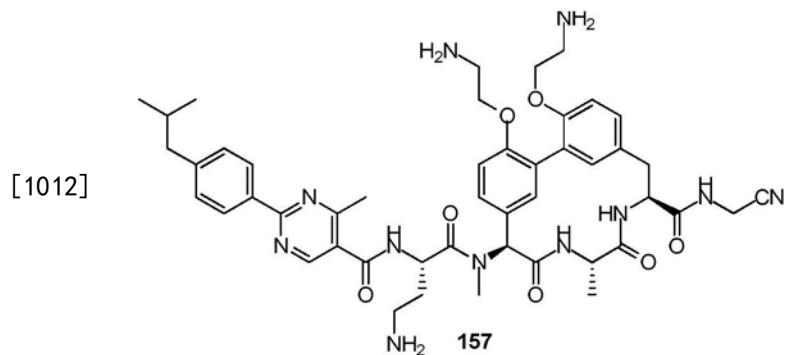
[1007] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物155(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.681\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=862.4$ 。

[1008] 实施例62:化合物156的合成



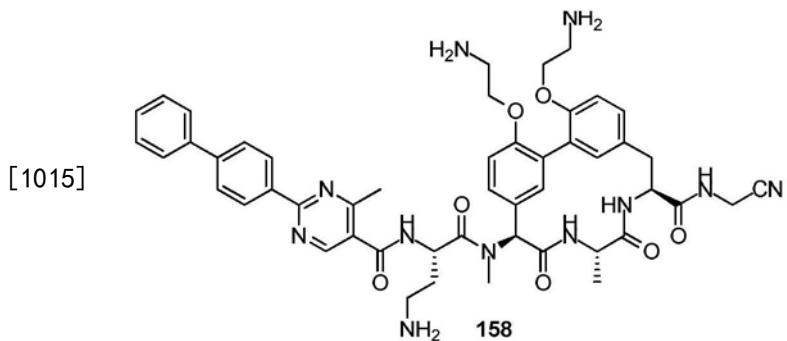
[1010] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物156(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.617\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=890.4$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD):88.77(s,1H),8.53(s,1H),8.32(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.32(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.07(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.89(s,1H),6.74(s,1H),6.45(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.10(m,6H),3.35(s,2H),3.30-3.20(m,1H),3.20-3.05(m,5H),2.96(s,3H),2.80-2.60(m,5H),2.35-2.20(m,1H),2.20-2.0(m,1H),1.75-1.60(m,2H),1.50-1.25(m,5H),0.98(t, $J=7.2\text{Hz}$,3H)。

[1011] 实施例63:化合物157的合成



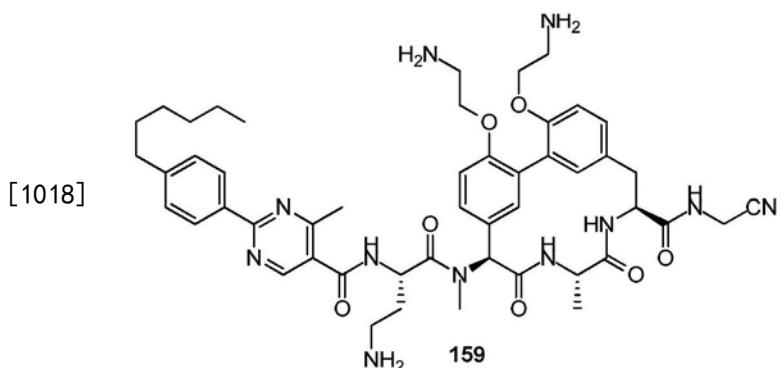
[1013] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物157(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.607\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=890.5$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD):88.70(s,1H),8.10(d, $J=7.6\text{Hz}$,2H),7.30-7.05(m,4H),7.00-6.80(m,3H),6.74(s,1H),6.28(s,1H),5.25-5.10(m,1H),4.80-4.65(m,2H),4.50-4.35(m,1H),4.30-4.05(m,4H),4.05-3.90(m,1H),3.10-2.75(m,11H),2.60-2.40(m,5H),2.15-2.05(m,1H),2.05-1.85(m,2H),1.34(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),0.97(d, $J=6.0\text{Hz}$,6H)。

[1014] 实施例64:化合物158的合成



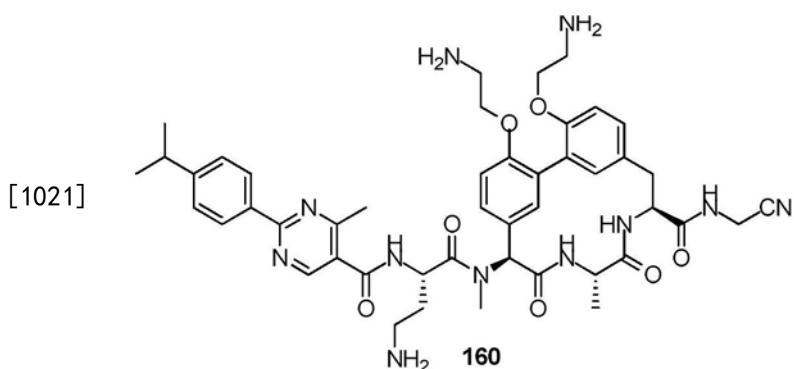
[1016] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物158(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.722\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=910.4$ 。

[1017] 实施例65:化合物159的合成



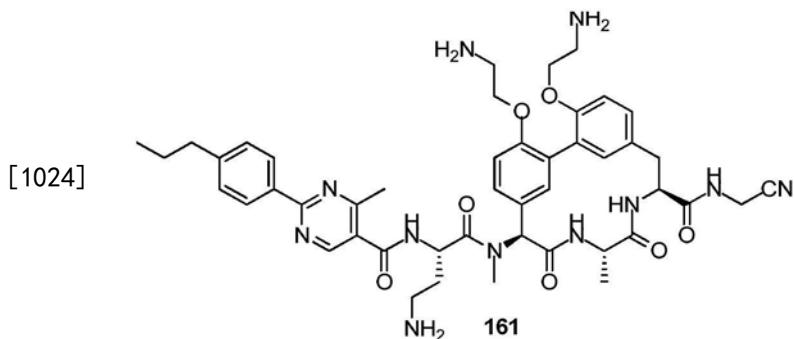
[1019] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物159(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.770\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=940.0$ 。

[1020] 实施例66:化合物160的合成



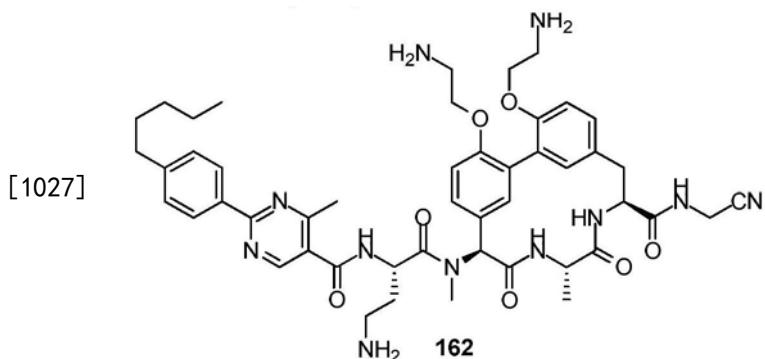
[1022] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物160(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.710\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=876.8$ 。

[1023] 实施例67:化合物161的合成



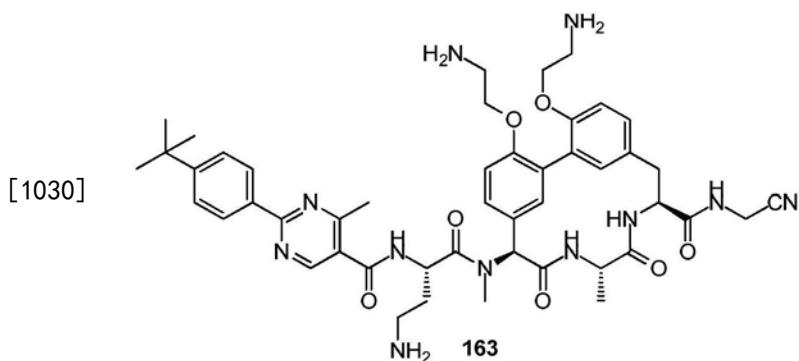
[1025] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物161(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.587\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=876.6$ 。

[1026] 实施例68:化合物162的合成



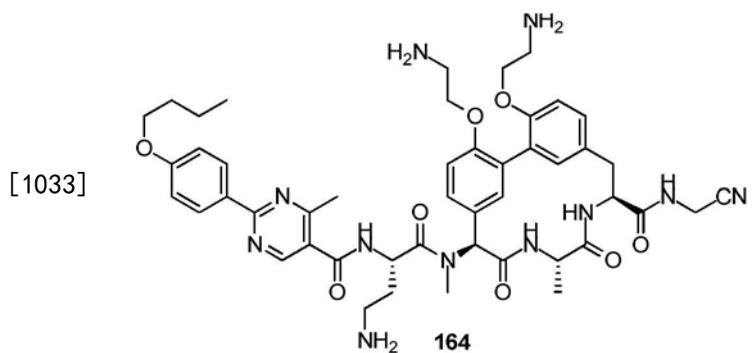
[1028] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物162(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.757\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=904.6$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD):88.78(s,1H),8.50(br s,2H),8.35(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.35-7.25(m,3H),7.23-7.18(m,2H),7.08(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),6.90(s,1H),6.79(s,1H),6.40(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.21-4.18(m,6H),3.15-3.13(m,7H),2.95(s,3H),2.72-2.68(m,6H),2.32-2.14(m,2H),1.70-1.66(m,2H),1.38-1.35(m,7H),0.92(t, $J=6.8\text{Hz}$,3H)。

[1029] 实施例69:化合物163的合成



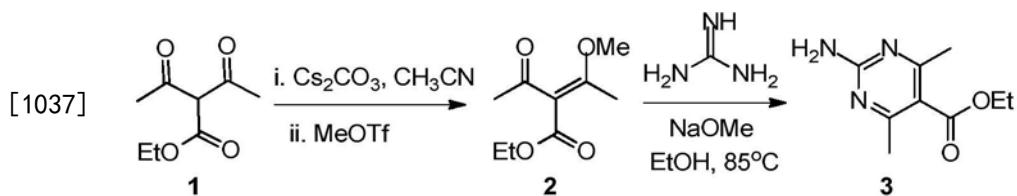
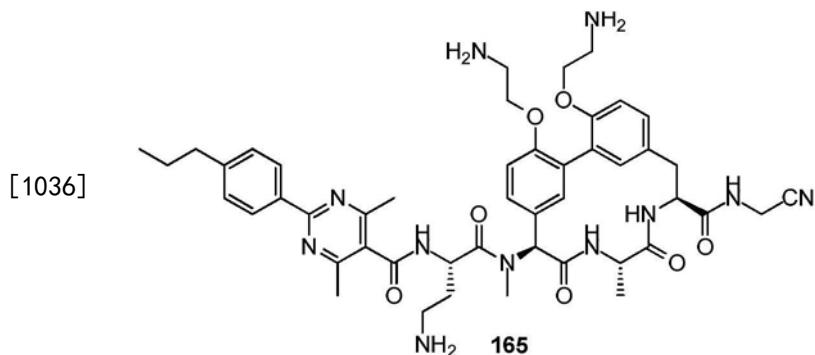
[1031] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物163(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.711\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=890.5$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD):88.78(s,1H),8.48(br s,2H),8.36(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.55(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.32(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),7.25-7.15(m,2H),7.08(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),6.90(s,1H),6.79(s,1H),6.39(s,1H),5.19-5.16(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.25-4.10(m,6H),3.20-3.10(m,8H),2.95(s,3H),2.75-2.65(m,4H),2.32-2.14(m,1H),1.40-1.30(m,12H)。

[1032] 实施例70:化合物164的合成



[1034] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物164(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.727\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=906.5$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD):8.74(s,1H),8.50(br s,2H),8.36(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),7.32(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.20(d, $J=8.4\text{Hz}$,2H),7.09(d, $J=8.4\text{Hz}$,1H),7.02(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),6.89(s,1H),6.75(s,1H),6.44(s,1H),5.25-5.15(m,1H),4.85-4.75(m,2H),4.30-4.15(m,6H),4.08(d, $J=6.4\text{Hz}$,2H),3.25-3.10(m,8H),2.96(s,3H),2.67(s,3H),2.35-2.25(m,1H),2.25-2.10(m,1H),1.85-1.75(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.36(d, $J=6.8\text{Hz}$,3H),1.02(t, $J=7.4\text{Hz}$,3H)。

[1035] 实施例71:化合物165的合成



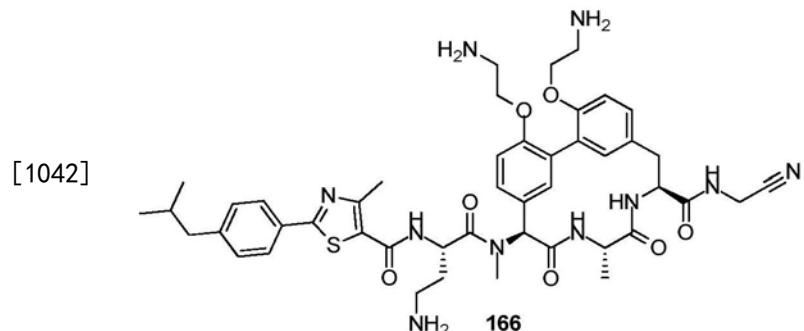
[1038] 将二乙酰乙酸乙酯(4.0g,23.23mmol)和 Cs_2CO_3 (15.2g,46.46mmol)在乙腈(50mL)中的混合物在25℃下搅拌30min,并冷却至0℃。滴加MeOTf(3.81g,23.23mmol),并将混合物在25℃下搅拌1.5h。将混合物用乙醚稀释,并过滤,并浓缩滤液。将残余物在乙醚(100mL)中吸收,用2N NaOH(10mL x 2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩,得到呈黄色油状物的(E)-2-乙酰基-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯粗品(2.7g,产率62.4%),其直接用于下一步。

[1039] 将(E)-2-乙酰基-3-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯(2.7g,14.5mmol)、盐酸胍(3463.0mg,36.25mmol)和NaOMe(1566.6mg,29mmol)在乙醇(20mL)中的混合物在80℃下搅拌12h,并冷却至0℃,并过滤。减压浓缩滤液。将残余物在EtOAc(100mL)中吸收,用盐水(50mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物用硅胶柱(在石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.45)纯化,得到呈白色固体的2-氨基-4,6-二甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯(820mg,产率29%)。 $^1\text{H NMR}$

(400MHz, DMSO-d₆) : δ 6.96 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.29 (t, J=7.4Hz, 3H)。

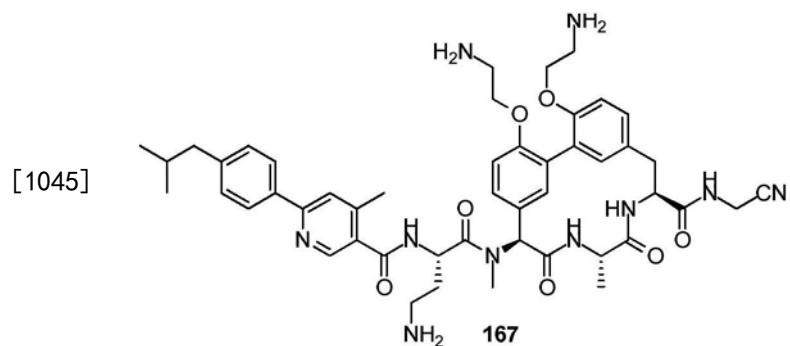
[1040] 利用实施例59(化合物153)中的方法,制备呈白色固体的化合物165(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.707min, [M+H]⁺=890.4。¹H NMR(400MHz, CD₃OD): 8.50 (br s, 2H), 8.30-8.20 (m, 2H), 7.30-7.28 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.25-5.20 (m, 1H), 4.80-4.70 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 6H), 3.25-3.10 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.35 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.98 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1041] 实施例72:化合物166的合成



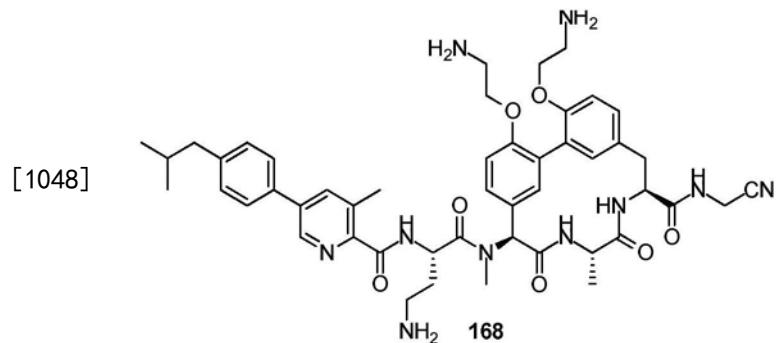
[1043] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物166(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.613min, [M+H]⁺=895.5。

[1044] 实施例73:化合物167的合成



[1046] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物167(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.604min, [M+H]⁺=889.9。

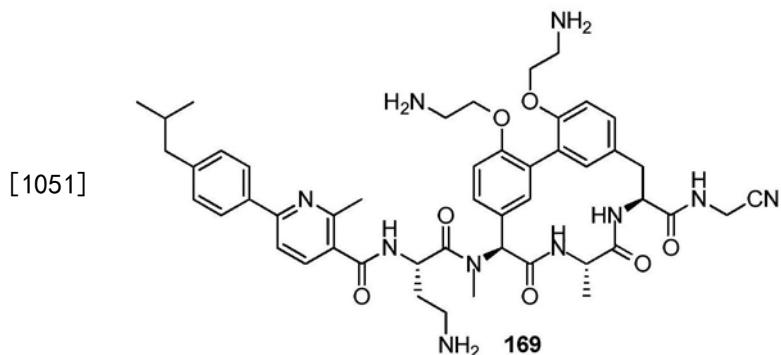
[1047] 实施例74:化合物168的合成



[1049] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物168(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.745\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 889.4$ 。

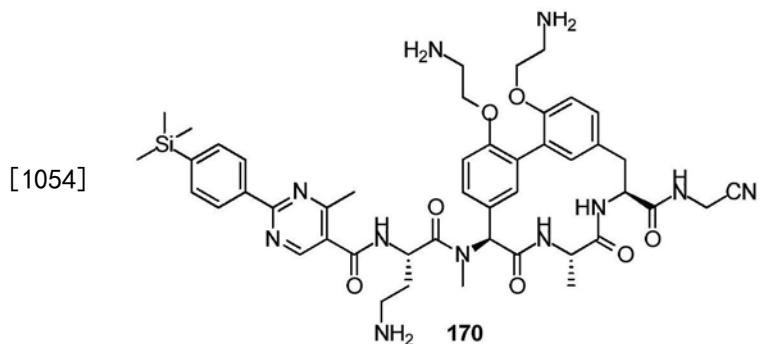
[1050] 实施例75: 化合物169的合成



[1052] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物169(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.644\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 889.5$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : 87.88 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H), 7.83 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 6H), 3.25-3.05 (m, 8H), 2.96 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.36 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H), 0.95 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H)。

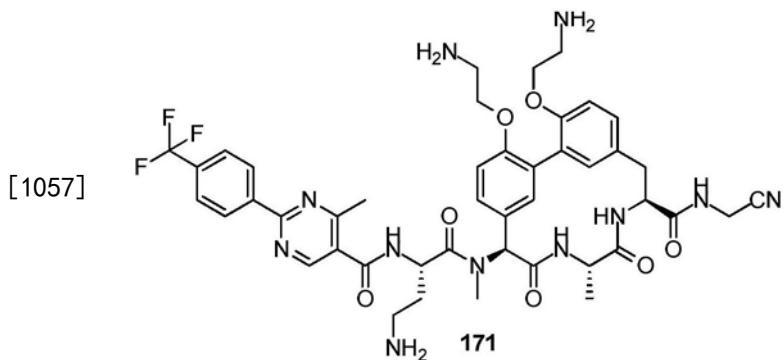
[1053] 实施例76: 化合物170的合成



[1055] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物170(甲酸盐)。

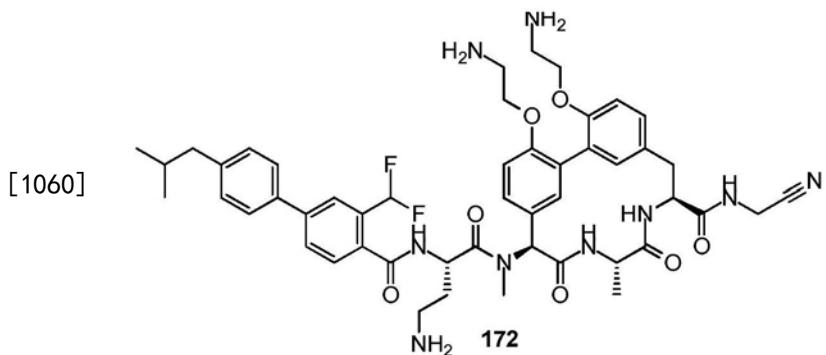
LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.737\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 906.5$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : 88.82 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H, FA), 8.43 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.92 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.18-5.17 (m, 1H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.25-4.15 (m, 6H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.15-3.12 (m, 5H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 2H), 1.36 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 0.32 (s, 9H)。

[1056] 实施例77: 化合物171的合成



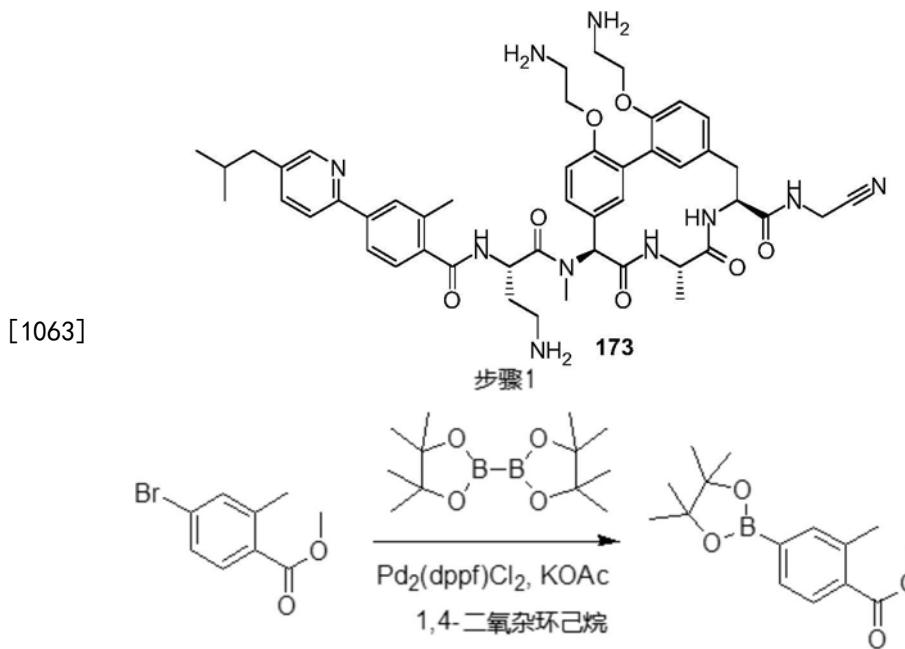
[1058] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物171(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.697\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=902.7$ 。

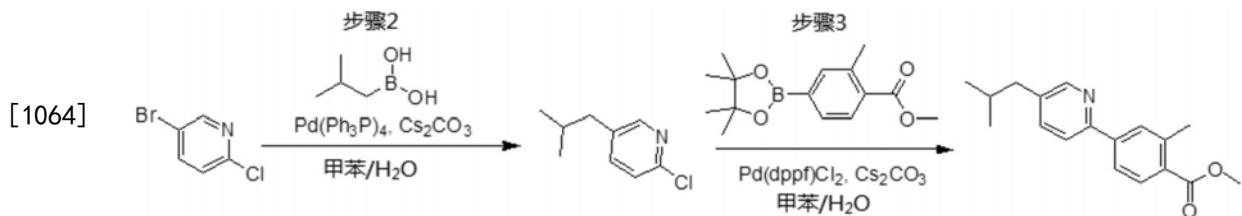
[1059] 实施例78:化合物172的合成



[1061] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物172(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.769\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=924.5$ 。

[1062] 实施例79:化合物173的合成





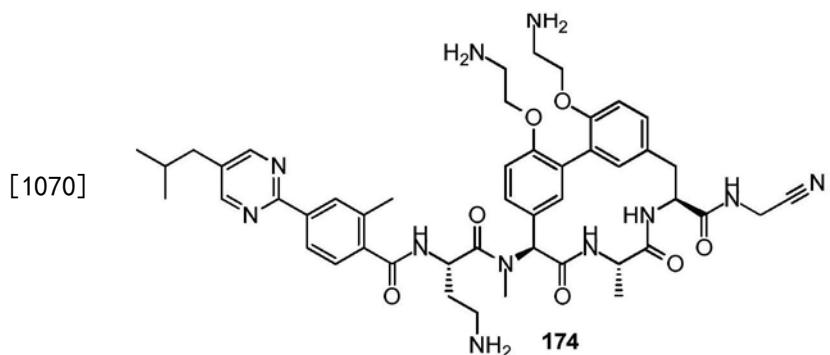
[1065] 步骤1：将乙酸钾(649.2mg, 6.55mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(159.7mg, 0.22mmol)、双(频哪醇合)二硼(1108.5mg, 4.37mmol)和4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500.0mg, 2.18mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的混合物在N₂保护和110℃下搅拌4h，并蒸发至干。将残余物在EtOAc(30mL)中吸收，用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤，经MgSO₄干燥，并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的10%乙酸乙酯，R_f=0.6)纯化，得到呈黄色油状物的2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(400mg，产率66.4%)。

[1066] 步骤2：向5-溴-2-氯吡啶(200.0mg, 1.04mmol)在甲苯(10mL)和水(2mL)中的溶液中添加碳酸铯(1693.1mg, 5.2mmol)、异丁基硼酸(158.9mg, 1.56mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(120.1mg, 0.10mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16h，并过滤。将滤液用H₂O(20mL)稀释，并用EtOAc(40mL × 2)萃取。将合并的有机层用水(80mL × 3)和盐水(80mL)洗涤，经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的7.5%EtOAc)纯化，得到呈黄色油状物的2-氯-5-异丁基吡啶(110mg，产率62.4%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.872min, [M+H]⁺ = 169.8。

[1067] 步骤3：将2-氯-5-异丁基吡啶(50.0mg, 0.29mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(21.6mg, 0.03mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(122.1mg, 0.44mmol)和碳酸铯(288.1mg, 0.88mmol)在甲苯(5mL)和水(1mL)中的混合物在氮气、110℃下搅拌16h。将混合物用H₂O(10mL)稀释，并用EtOAc(10mL × 2)萃取。将合并的有机层用水(20mL × 4)和盐水(20mL)洗涤，经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油中的7.5%EtOAc)纯化，得到呈黄色油状物的4-(5-异丁基吡啶-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(74mg，产率88.6%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.816min, [M+H]⁺ = 283.9。

[1068] 利用实施例47(化合物141)中的方法，制备呈白色固体的化合物173(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.639min, [M+H]⁺ = 889.5。

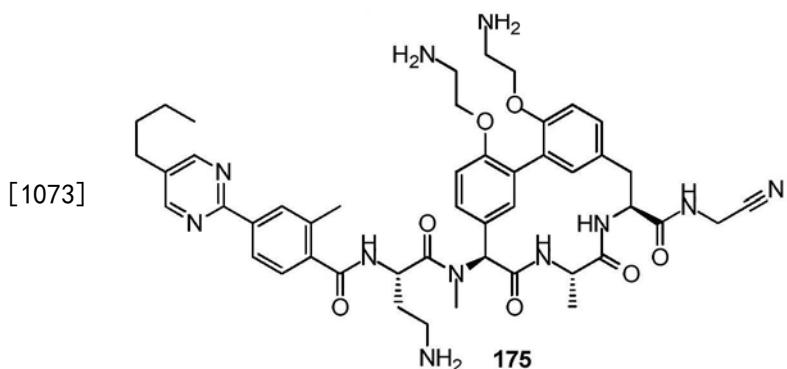
[1069] 实施例80：化合物174的合成



[1071] 利用实施例79(化合物173)中的方法，由5-溴-2-氯嘧啶制备呈白色固体的化合物

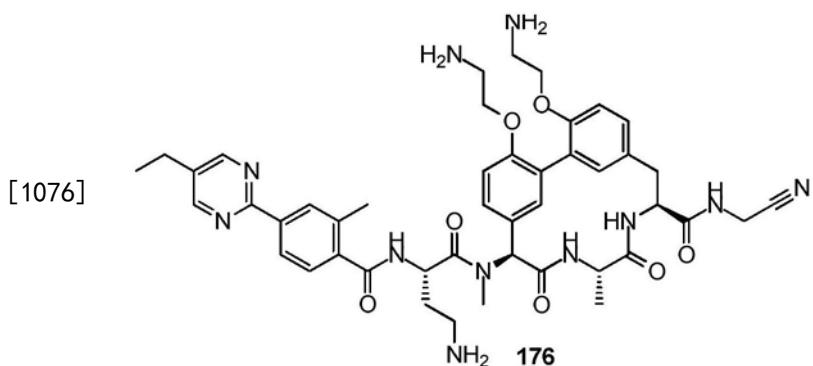
174 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.553\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 890.9$ 。

[1072] 实施例81:化合物175的合成



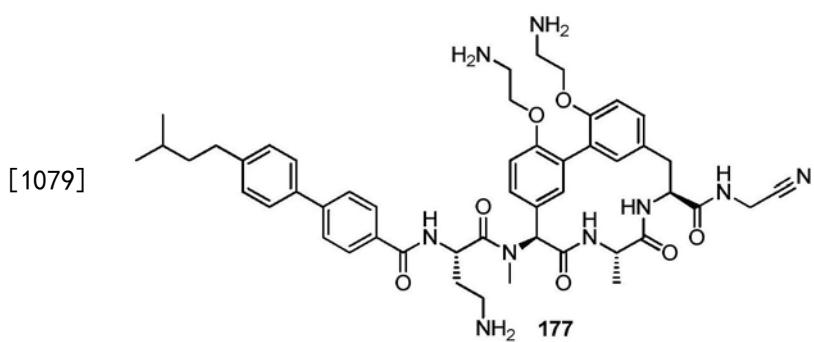
[1074] 利用实施例79(化合物173)中的方法,由5-溴-2-氯嘧啶制备呈白色固体的化合物175(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.699\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=890.5$ 。

[1075] 实施例82:化合物176的合成



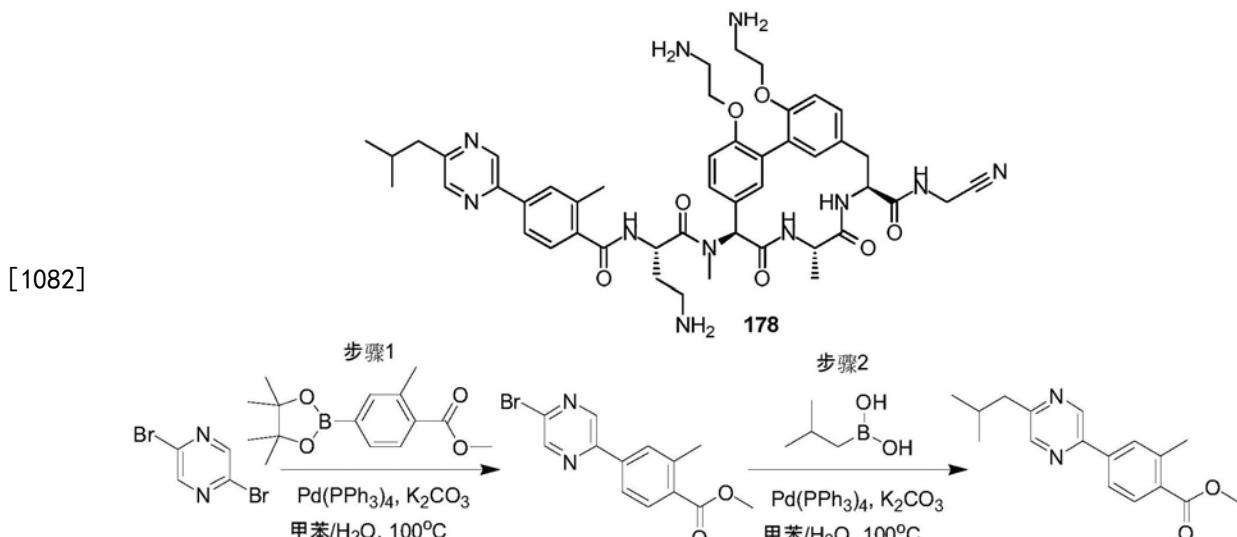
[1077] 利用实施例79(化合物173)中的方法,制备呈白色固体的化合物176(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.626\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=862.5$ 。

[1078] 实施例83:化合物177的合成



[1080] 利用实施例79(化合物173)中的方法,由(4-(甲氧羰基)苯基)硼酸、1-溴-4-碘苯和异戊基硼酸制备呈白色固体的化合物177(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.782\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 888.5$ 。

[1081] 实施例84:化合物178的合成

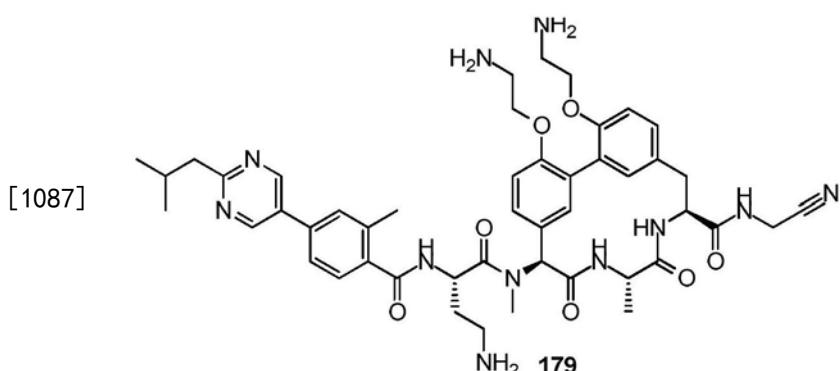


[1083] 向2,5-二溴吡嗪(200.0mg,0.84mmol)在甲苯(5mL)和水(1mL)中的溶液中添加碳酸钾(348.6mg,2.52mmol)、2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(232.2mg,0.84mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(97.2mg,0.08mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16h,并过滤。将滤液用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层用水(80mL×3)和盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的7.5%EtOAc)纯化,得到呈白色固体的4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150mg,产率58.1%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ88.81(s,1H),8.75(d,J=1.2Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,1H),7.88(s,1H),7.85(d,J=8.4Hz,1H),3.93(s,3H),2.70(s,3H)。

[1084] 向异丁基硼酸(99.6mg,0.98mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(56.4mg,0.05mmol)、碳酸钾(202.5mg,1.47mmol)和4-(5-溴吡嗪-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(150.0mg,0.49mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h,并过滤。将滤液用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层用水(80mL×3)和盐水(80mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的9.5%EtOAc,Rf=0.4)纯化,得到呈黄色油状物的4-(5-异丁基吡嗪-2-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(52mg,产率37.4%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.956min,[M+H]⁺=284.9。

[1085] 利用实施例47(化合物141)中的方法,制备呈白色固体的化合物178(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.679min,[M+H]⁺=890.5。

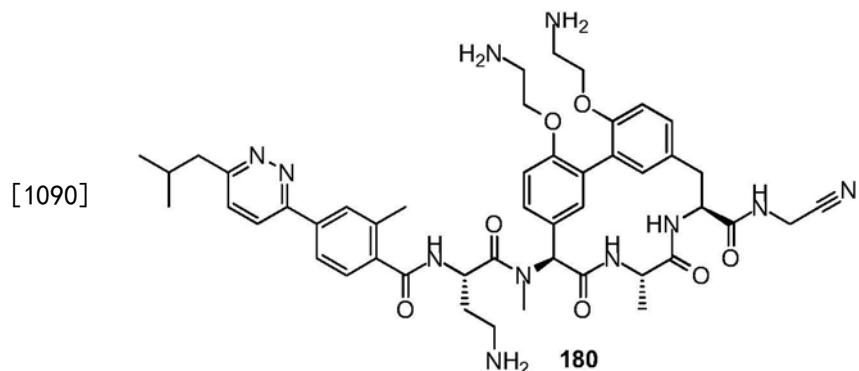
[1086] 实施例85:化合物179的合成



[1088] 利用实施例84(化合物178)中的方法,由5-溴-2-氯嘧啶制备呈白色固体的化合物

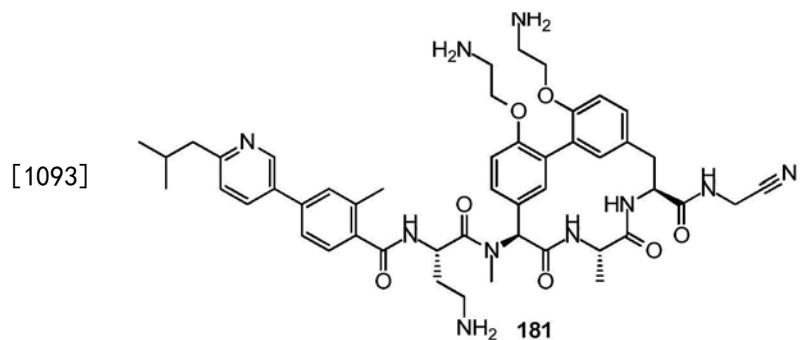
179(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.657\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=890.2$ 。

[1089] 实施例86:化合物180的合成



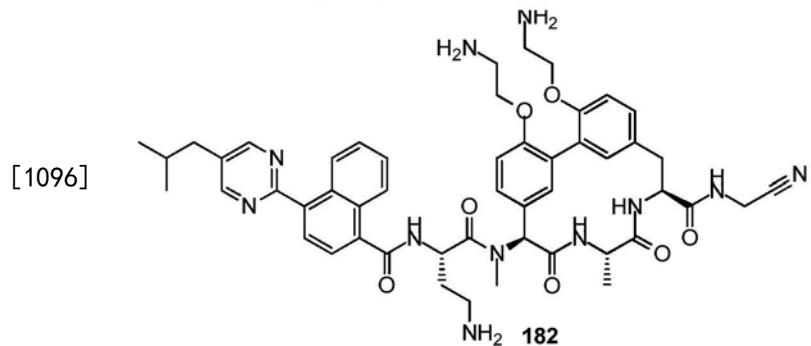
[1091] 利用实施例84(化合物178)中的方法,由3,6-二溴哒嗪制备呈白色固体的化合物180(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.633\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=890.4$ 。

[1092] 实施例87:化合物181的合成



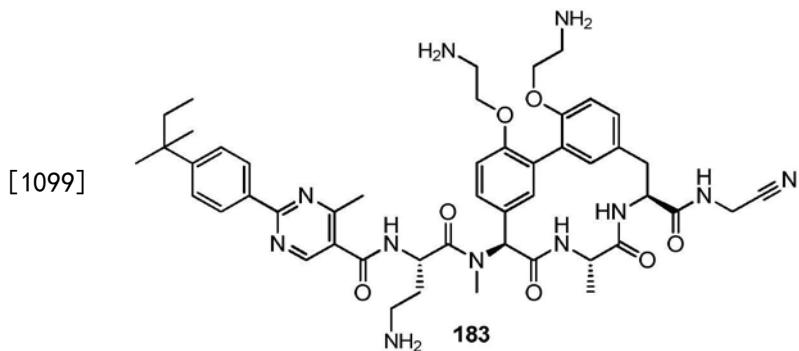
[1094] 利用实施例84(化合物178)中的方法,制备呈白色固体的化合物181(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.503\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=889.4$ 。

[1095] 实施例88:化合物182的合成



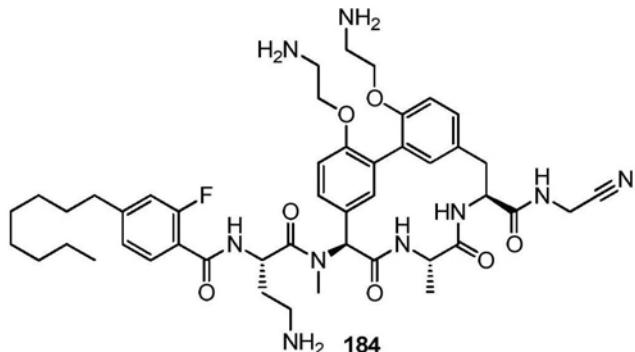
[1097] 利用实施例79(化合物173)中的方法,由2-氯-5-异丁基嘧啶和4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-萘甲酸甲酯制备呈白色固体的化合物182(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.596\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=926.3$ 。

[1098] 实施例89:化合物183的合成

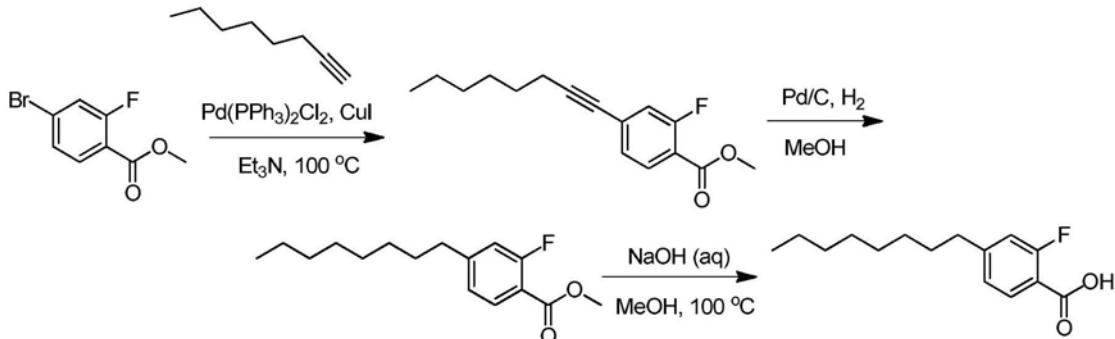


[1100] 利用实施例47(化合物141)中的方法,由4,4,5,5-四甲基-2-(4-(叔戊基)苯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷制备呈白色固体的化合物183(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.743\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=905.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): 88.79(s, 1H), 8.52(br s, 3H), 8.38(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.50(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.33-7.30(m, 1H), 7.22(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.08(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.90(br s, 1H), 6.80(br s, 1H), 6.39(s, 1H), 5.19-5.17(m, 1H), 4.82-4.75(m, 1H), 4.20-4.13(m, 7H), 3.15-3.05(m, 8H), 2.95(s, 3H), 2.70(s, 3H), 2.30-2.10(m, 2H), 1.74(q, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.36(s, 6H), 1.30-1.20(m, 3H), 0.71(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

[1101] 实施例90: 化合物184的合成



[1102]



[1103] 描述了乙炔与芳香族卤化物的Sonogashiro偶联, 及随后炔烃的还原和酯水解, 并将其称为通用方法8。将4-溴-2-氟苯甲酸甲酯(500.0mg, 2.15mmol)、辛-1-炔(702.9mg, 6.44mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(75.3mg, 0.11mmol)和碘化铜(I)(20.4mg, 0.11mmol)在三乙胺(9.83mL, 70.9mmol)中的混合物在氮气氛、100℃下搅拌2h。LCMS(5-95AB/1.5min): $t_R=1.006\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 262.9$ 显示60%的DP。将反应用水(15mL)猝灭, 并用二氯甲烷($3 \times 25\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用盐水($2 \times 25\text{mL}$)洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。浓缩滤液, 并将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油醚中的5%乙酸乙酯洗脱, $R_f=0.5$)

纯化,得到呈棕色固体的2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550mg,产率97.7%)。LCMS(5-95AB_1.5min): $t_R=1.006\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+ 262.9$ 。

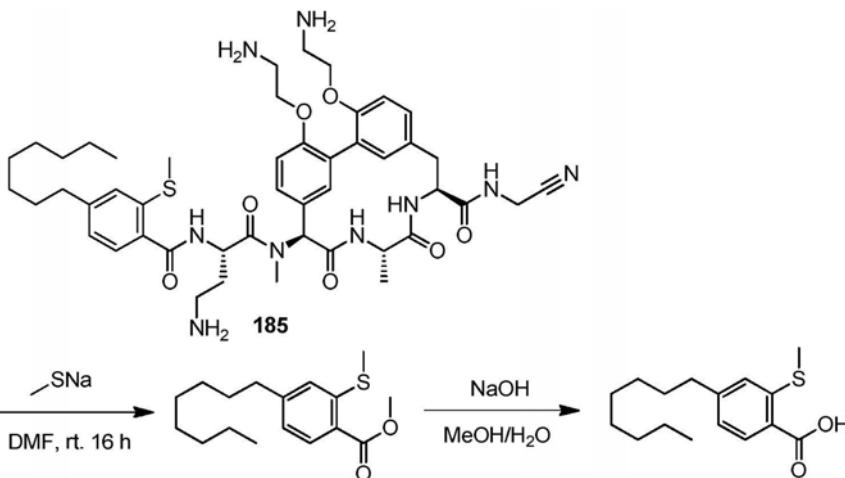
[1104] 向2-氟-4-(辛-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(550.0mg,2.1mmol)在甲醇(25mL)中的溶液中添加10%碳载钯(111.56mg,0.10mmol)。将混合物在氢气(40psi)、30℃下搅拌16h。将反应通过Celite垫过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(用石油醚/乙酸乙酯100:1至10:1洗脱)纯化,得到呈黄色固体的2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500mg,产率89.5%)。LCMS(5-95AB_1.5min): $t_R=1.033\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+ 266$ 。

[1105] 向2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(500.0mg,1.88mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加在水(5mL)中的NaOH(1000.0mg,25mmol)。将混合物在100℃下搅拌2h,冷却至室温,并添加盐酸(1.0M)直至pH=3-4。将混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(2×30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,得到呈黄色固体的2-氟-4-辛基苯甲酸(450mg,产率95%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃):δ7.94(t,J=8.0Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.99(d,J=12.0Hz,1H),2.66(t,J=7.4Hz,2H),1.65-1.62(m,2H),1.31-1.28(m,10H),0.89(t,J=6.8Hz,3H)。

[1106] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由2-氟-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物184(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.775\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+ = 872.4$ 。

[1107] 实施例91:化合物185的合成

[1108]

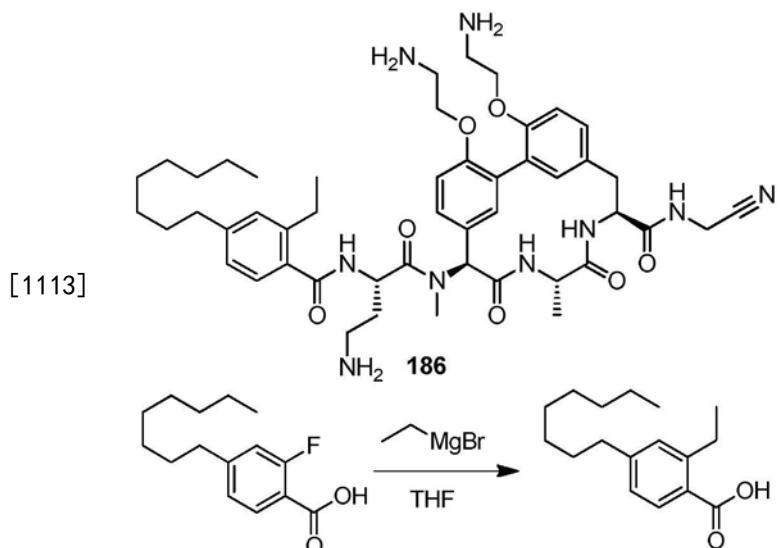


[1109] 向甲基硫醇钠(45.3mg,0.65mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加2-氟-4-辛基苯甲酸甲酯(86.0mg,0.32mmol),并将混合物在20℃下搅拌16h。将混合物用水(5mL)稀释,并用EtOAc(10mL × 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.7)纯化,得到呈黄色油状物的2-(甲基硫基)-4-辛基苯甲酸甲酯(30mg,产率31.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃):δ7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.03(s,1H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),3.88(s,3H),2.62(t,J=7.6Hz,2H),2.45(s,3H),1.69-1.56(m,2H),1.27(m,10H),0.86(t,J=6.6Hz,3H)。

[1110] 根据通用方法5(实施例5),将2-(甲基硫基)-4-辛基苯甲酸甲酯(30.0mg,0.10mmol)用LiOH水解,得到呈黄色固体的2-(甲基硫基)-4-辛基苯甲酸粗品(22mg,产率77%)。

[1111] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由2-(甲基硫基)-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物185(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.676\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+ = 900.4$ 。

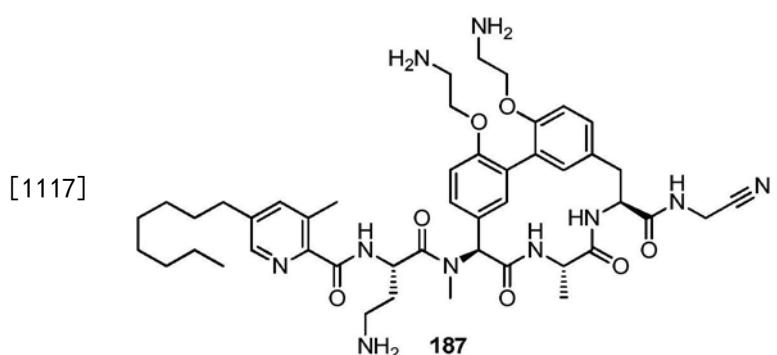
[1112] 实施例92:化合物186的合成



[1114] 在0℃下,向2-氟-4-辛基苯甲酸(120.0mg,0.48mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中滴加含乙基溴化镁(0.55mL,1.66mmol)的Et₂O(3M)。将混合物在15℃下搅拌16h。将反应用水(2mL)猝灭,并用EtOAc(20mL × 3)萃取。将合并的有机层用饱和盐水(15mL × 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的20%乙酸乙酯,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的2-乙基-4-辛基苯甲酸(70mg,产率56.1%)。

[1115] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由2-乙基-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物186(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.787min, [M+H]⁺=882.5。

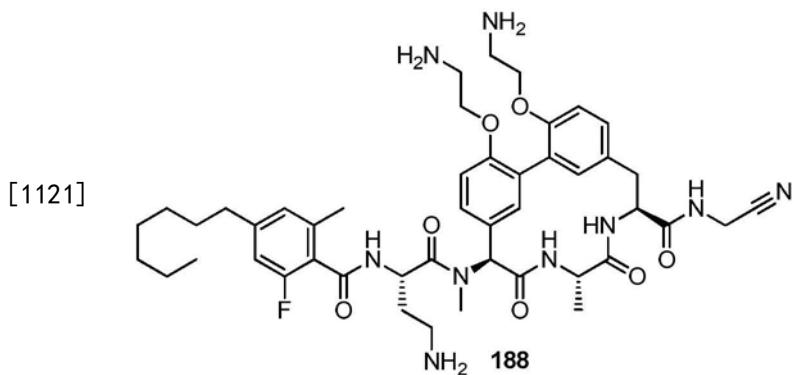
[1116] 实施例93:化合物187的合成



[1118] 使用实施例90(化合物184)中的方法制备3-甲基-5-辛基吡啶甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.730min, [M+H]⁺=250.0。

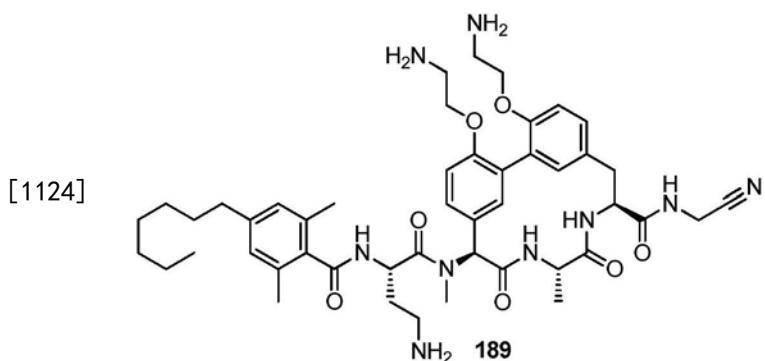
[1119] 利用实施例90(化合物184)中的方法,由3-甲基-5-辛基吡啶甲酸制备呈白色固体的化合物187(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.658min, [M+H]⁺=869.6。

[1120] 实施例94:化合物188的合成



[1122] 利用实施例90(化合物184)中的方法制备呈白色固体的化合物188(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.614\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=872.7$ 。

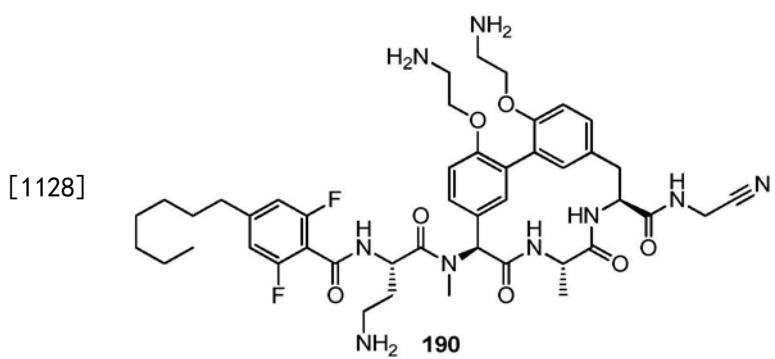
[1123] 实施例95:化合物189的合成



[1125] 使用实施例90(化合物184)中的方法制备呈无色油状物的4-庚基-2,6-二甲基苯甲酸。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.76(s,2H), 2.44(t, $J=7.6\text{Hz}$,2H), 2.27(s,6H), 1.55-1.45(m,2H), 1.30-1.15(m,8H), 0.816(t, $J=5.8\text{Hz}$,3H)。

[1126] 利用实施例90(化合物184)中的方法,由4-庚基-2,6-二甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物189(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.776\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=869.4$ 。

[1127] 实施例96:化合物190的合成

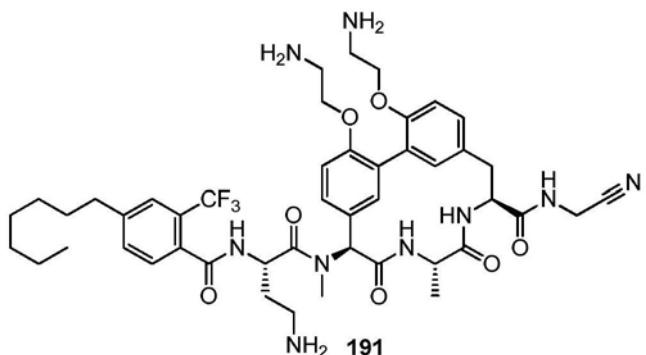


[1129] 使用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈黄色固体的2,6-二氟-4-庚基苯甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.873\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=257.9$ 。

[1130] 利用实施例90(化合物184)中的方法,由2,6-二氟-4-庚基苯甲酸制备呈白色固体的化合物190(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.636\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=876.4$ 。

[1131] 实施例97:化合物191的合成

[1132]

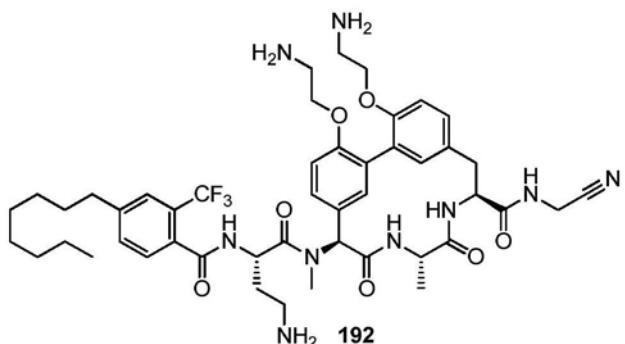


[1133] 使用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈棕色固体的4-庚基-2-(三氟甲基)苯甲酸。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.73 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 8H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1134] 利用实施例90(化合物184)中的方法,由4-庚基-2-(三氟甲基)苯甲酸制备呈白色固体的化合物191(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.640\text{min}$, [M+H]⁺=908.7。

[1135] 实施例98:化合物192的合成

[1136]

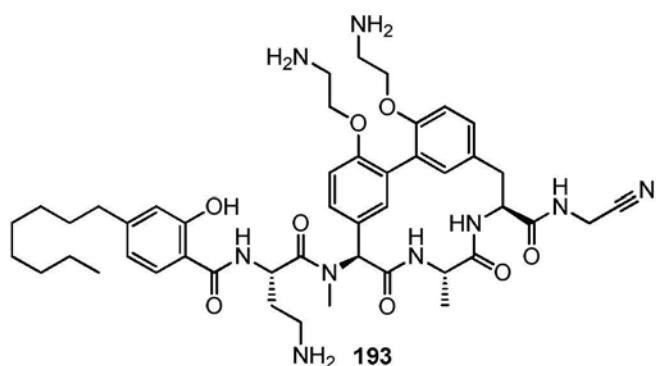


[1137] 使用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈黄色固体的4-辛基-2-(三氟甲基)苯甲酸。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.76 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.74 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1138] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物192(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.664\text{min}$, [M+H]⁺=922.4。

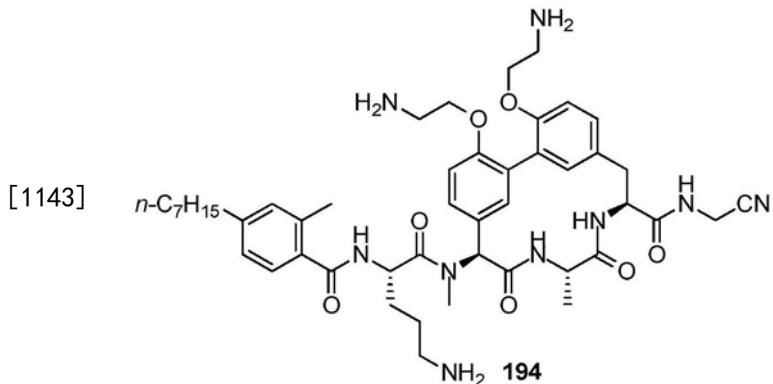
[1139] 实施例99:化合物193的合成

[1140]



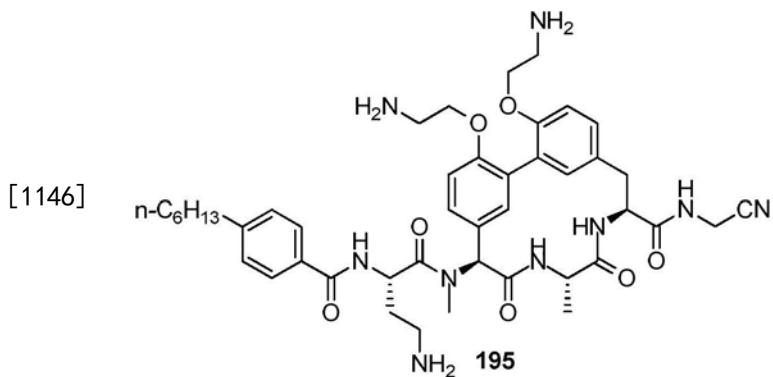
[1141] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物193(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.637\text{min}$, [M+H]⁺=871.3。

[1142] 实施例100:化合物194的合成



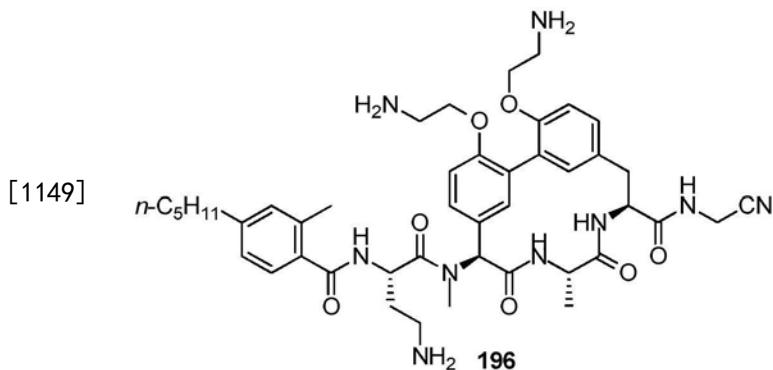
[1144] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物194(甲酸盐)(42.7mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.633$, $[M+H]^+=868.5$; 1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ 8.51(brs,2H,HCOOH),7.36-7.27(m,2H),7.24(d, $J=8.0Hz$,1H),7.17(d, $J=8.0Hz$,1H),7.13-7.06(m,3H),6.90(brs,1H),6.83(brs,1H),6.42(s,1H),5.04-5.00(m,1H),4.81-4.77(m,2H),4.27-4.15(m,4H),4.20(s,2H),3.36-3.30(m,1H),3.22-3.10(m,5H),3.05-2.93(m,2H),2.99(s,3H),2.61(t, $J=7.6Hz$,2H),2.45(s,3H),2.03-1.95(m,2H),1.90-1.80(m,3H),1.65-1.58(m,2H),1.40-1.25(m,10H),0.90(t, $J=6.4Hz$,3H)。

[1145] 实施例101:化合物195的合成



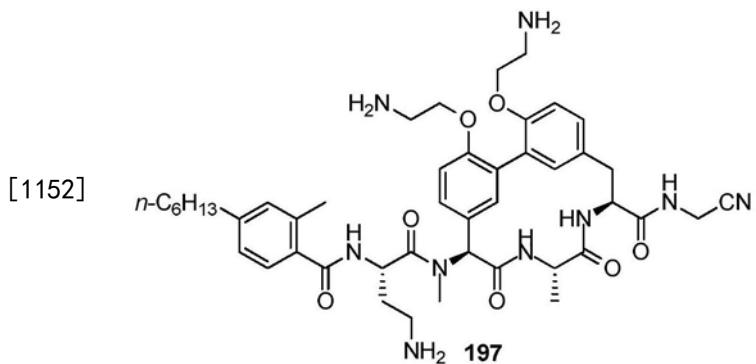
[1147] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物195(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.590$, $[M+H]^+=826.4$ 。

[1148] 实施例102:化合物196的合成



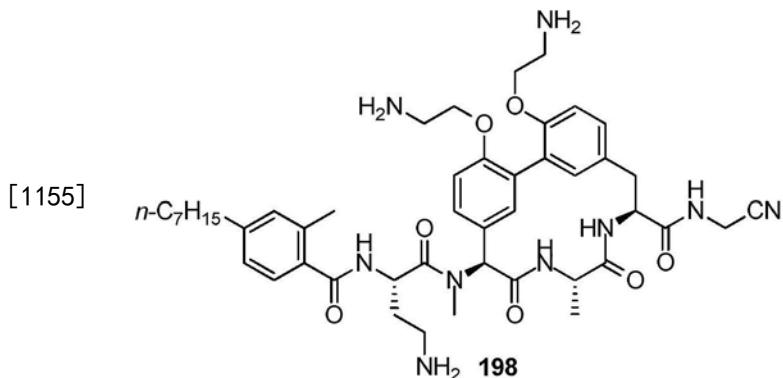
[1150] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物196(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.704$, $[M+H]^+=826.5$ 。

[1151] 实施例103:化合物197的合成



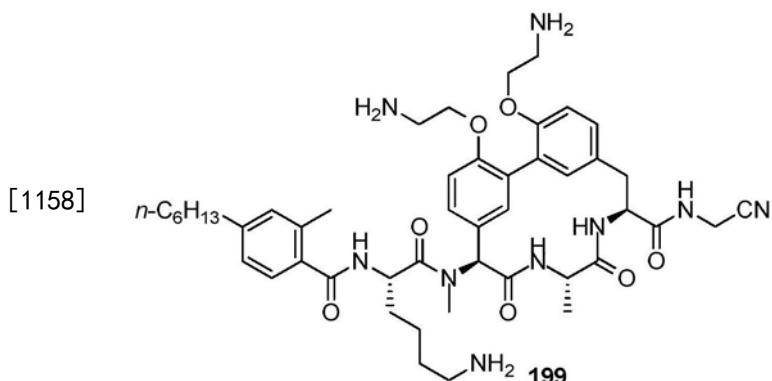
[1153] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物197(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.584$, $[M+H]^+=840.5$ 。

[1154] 实施例104:化合物198的合成



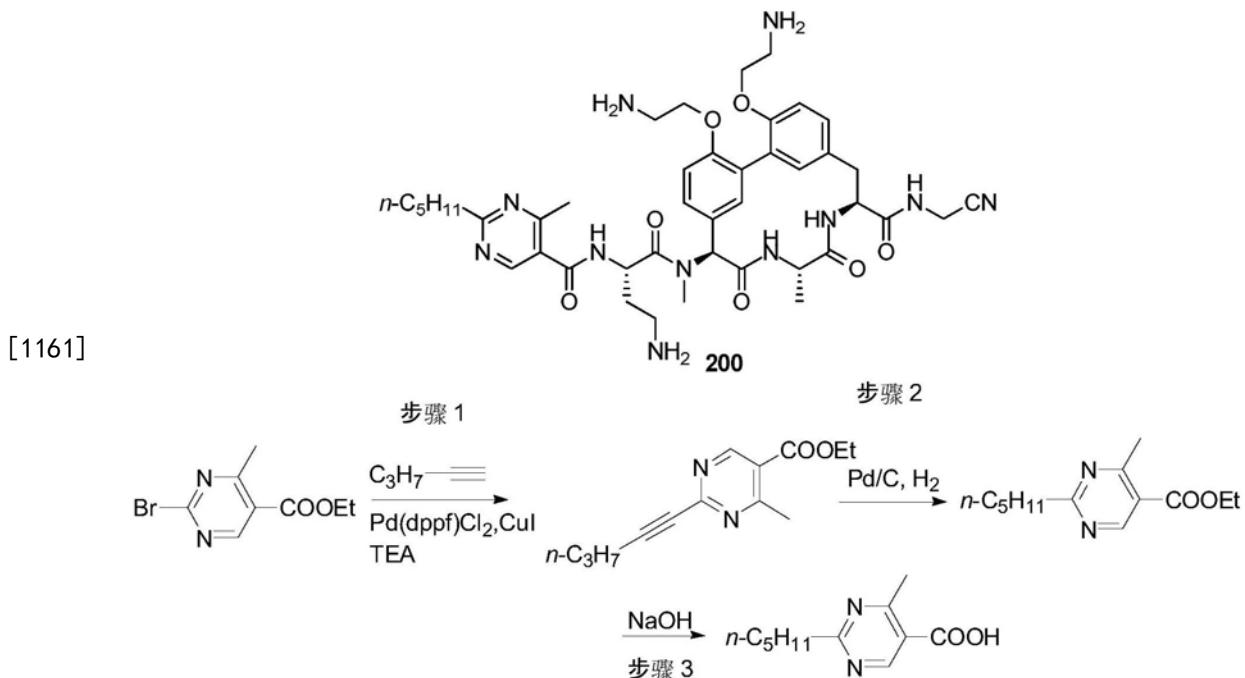
[1156] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物198(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.753$, $[M+H]^+=854.4$; 1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) 88.49(brs,1H), 7.34(d,J=8.0Hz,2H), 7.26(d,J=8.0Hz,1H), 7.13(brs,1H), 7.11(d,J=8.0Hz,2H), 6.92(brs,1H), 6.83(brs,1H), 6.35(s,1H), 5.17-5.14(m,2H), 4.83-4.81(m,1H), 4.30-4.20(m,4H), 4.22(s,2H), 3.32-3.13(m,8H), 2.95(s,3H), 2.64(t,J=7.2Hz,2H), 2.43(s,3H), 2.40-2.25(m,1H), 2.15-2.02(m,1H), 1.64(brs,2H), 1.40-1.20(m,11H), 0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

[1157] 实施例105:化合物199的合成



[1159] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物199。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.596$, $M+H^+=868.4$ 。

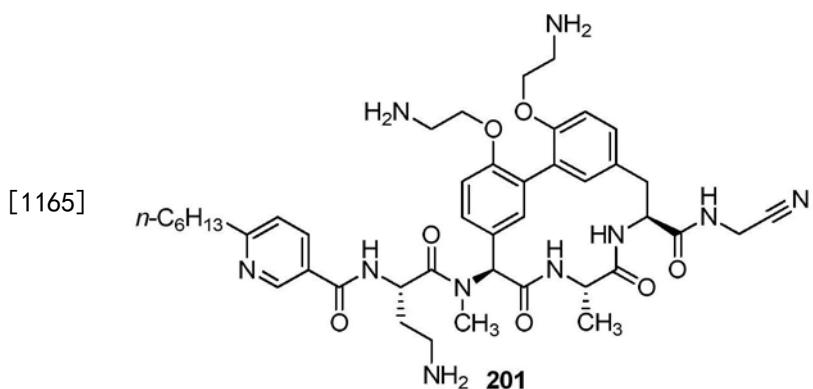
[1160] 实施例106:化合物200的合成



[1162] 步骤1-3:从2-溴-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯开始,通过Sonogashiro偶联、氢化和酯水解(通用方法Sonogashiro)的标准程序得到呈黄色固体的4-甲基-2戊基嘧啶-5-甲酸(105mg)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (s, 1H), 2.85 (d, J =7.6Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 4H), 0.89-0.83 (t, J =6.8Hz, 3H)。

[1163] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物200(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.492$, $[\text{M}+\text{H}]^+=828.1$; ^1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) δ88.70(s, 1H), 8.50(brs, 2H, HCOOH), 7.33(d, J=8.0, 1H), 7.26(d, J=8.0, 1H), 7.20(d, J=8.4, 1H), 7.11(d, J=8.4, 1H), 6.92(brs, 1H), 6.84(brs, 1H), 6.39(s, 1H), 5.19-5.15(m, 1H), 4.80-4.70(m, 2H), 4.27-4.18(m, 4H), 4.22(s, 2H), 3.33-3.12(m, 9H), 2.96(s, 3H), 2.95(t, J=8.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.17-2.05(m, 1H), 1.86-1.78(m, 2H), 1.40-1.25(m, 7H), 0.94(t, J=6.4Hz, 3H)。

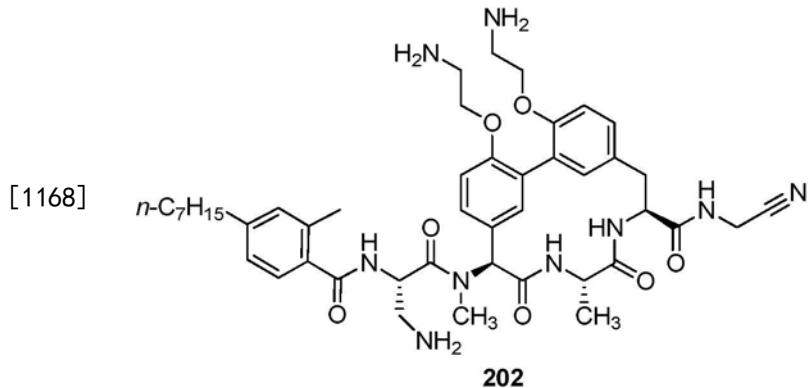
[1164] 实施例107:化合物201的合成



[1166] 利用实施例90(化合物184)中的方法,由6-己基烟酸制备呈白色固体的化合物201(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.537$, $[M+H]^+=827.3$; 1H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.92(d, J=2Hz, 1H), 8.48(brs, 2H, HCOOH), 8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25(d, J=8.0Hz, 1H), 7.17(d, J=8.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz,

1H) , 6.88 (brs, 1H) , 6.81 (brs, 1H) , 6.34 (s, 1H) , 5.18-5.14 (m, 2H) , 4.8-4.77 (m, 1H) , 4.26-4.10 (m, 4H) , 4.20 (s, 2H) , 3.37-3.33 (m, 1H) , 3.22-3.17 (m, 5H) , 3.14-3.10 (m, 3H) , 2.89-2.85 (m, 4H) , 2.33-2.20 (m, 1H) , 2.20-2.05 (m, 1H) , 1.76-1.60 (m, 3H) , 1.40-1.20 (m, 8H) , 0.91 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H) 。

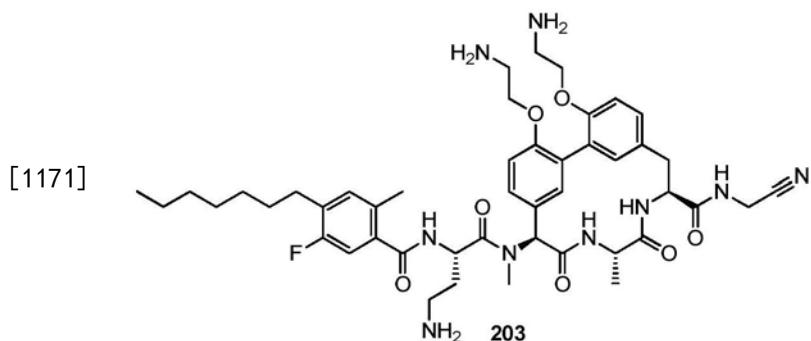
[1167] 实施例108:化合物202的合成



[1169] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物202(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.749\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=840.5$ 。

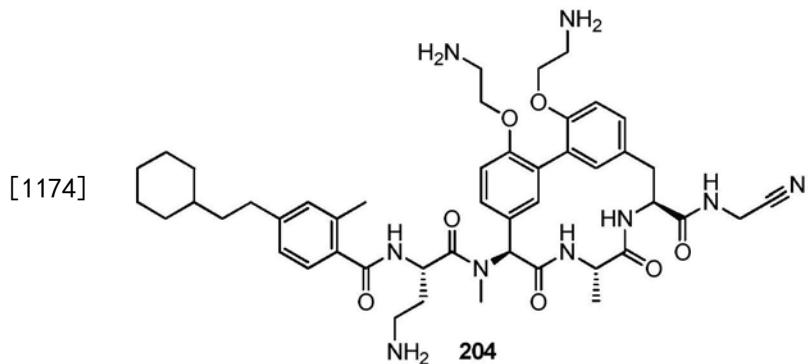
[1170] 实施例109:化合物203的合成



[1172] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物203(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.641\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=872.4$ 。

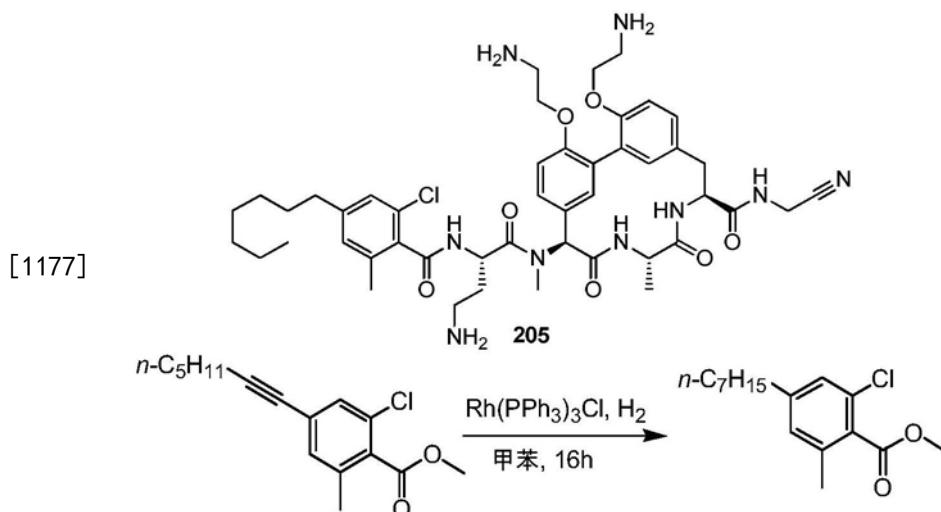
[1173] 实施例110:化合物204的合成



[1175] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备呈白色固体的化合物204(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.636\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=866.6$ 。

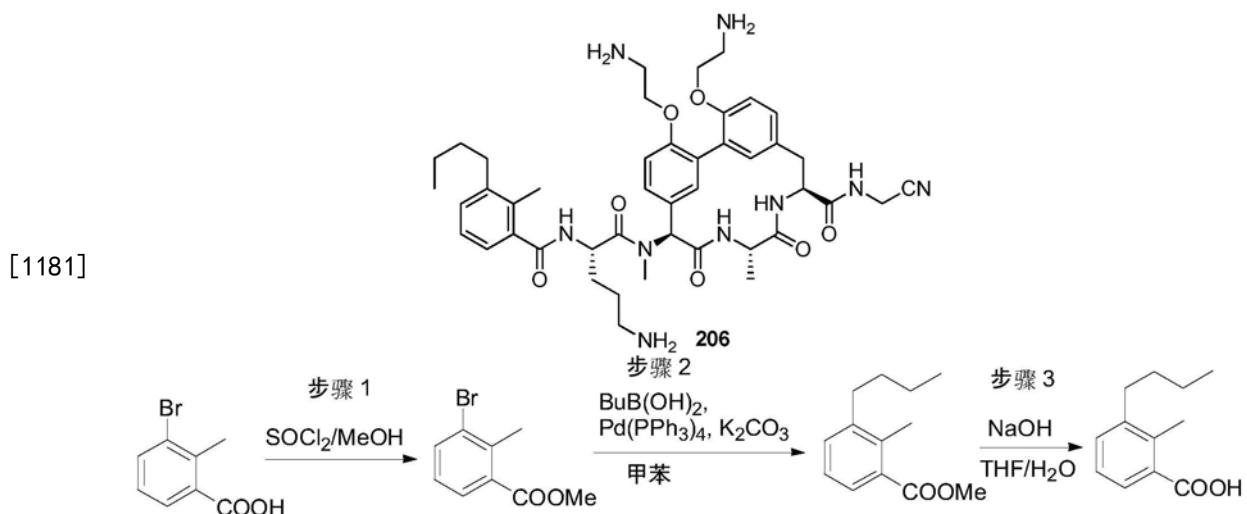
[1176] 实施例111:化合物205的合成



[1178] 利用实施例90(化合物184)中的方法,制备化合物205(甲酸盐),不同之处在于如下进行炔烃还原。向2-氯-4-(庚-1-炔-1-基)-6-甲基苯甲酸甲酯(250.0mg,0.90mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加三(三苯基膦)氯化铑(I)(124.5mg,0.13mmol)。将混合物在15psi的氢气压力和60℃下搅拌16h,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(在石油醚中的0-5% EtOAc)纯化,得到呈黄色固体的2-氯-4-庚基-6-甲基苯甲酸甲酯(200mg,产率78.9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.10(s,1H),7.03(s,1H),3.90(s,3H),2.58(t,J=7.8Hz,2H),2.27(s,3H),1.65-1.55(m,2H),1.35-1.25(m,8H),0.90(t,J=7.0Hz,3H)。

[1179] 针对化合物205的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI):*t*_R=0.640min,[M+H]⁺=888.5。

[1180] 实施例112:化合物206的合成



[1182] 步骤1:在20℃下,向3-溴-2-甲基苯甲酸(5.0g,23mmol)在MeOH(80mL)中的混合物中添加SOCl₂(11.0g,93mmol)。将混合物在70℃下搅拌1.5h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其依次用饱和NaHCO₃和盐水洗涤(各100mL)。EtOAc层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化,得到呈红色固体的3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(5.3g,产率99%)。

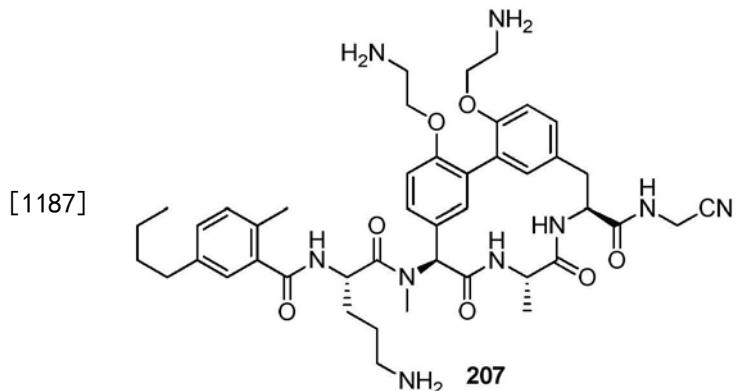
[1183] 步骤2:将3-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(500mg,2.2mmol)、正丁基硼酸(890mg,8.7mmol)、Pd(PPh₃)₄(252mg,0.22mmol)和K₂CO₃(905mg,6.6mmol)在甲苯(20mL)中的溶液在100℃下搅拌4h。过滤后,将滤液用盐水(20mL × 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通

过HPLC纯化,得到呈无色油状物的3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120mg,产率27%)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.871$, $[M+H]^+ = 206.9$ 。

[1184] 步骤3:对3-丁基-2-甲基苯甲酸甲酯(120mg,0.58mmol)施加前述(实施例47)用NaOH的酯水解法(通用方法NaOH),得到呈白色固体的3-丁基-2-甲基苯甲酸(110mg,产率98%)。

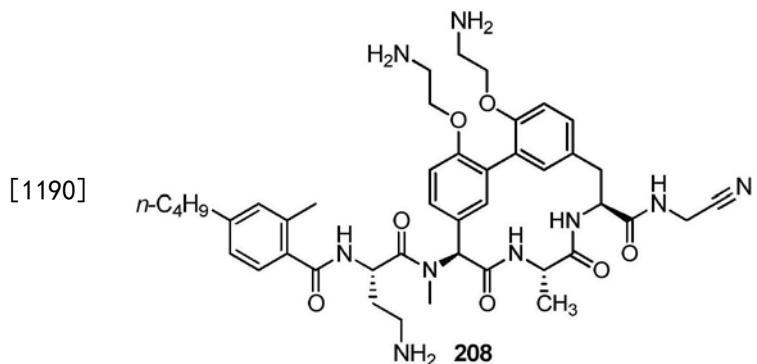
[1185] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由3-丁基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物206(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.541$, $[M+H]^+ = 826.3$ 。

[1186] 实施例113:化合物207的合成



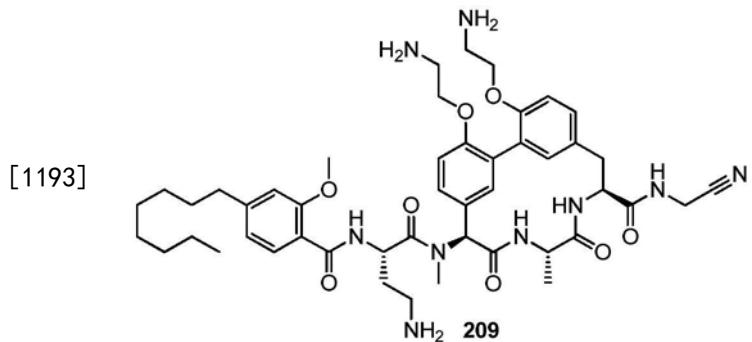
[1188] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由5-丁基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物207(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.554$, $[M+H]^+ = 826.2$ 。

[1189] 实施例114:化合物208的合成



[1191] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物208(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.546$, $[M+H]^+ = 812.3$ 。

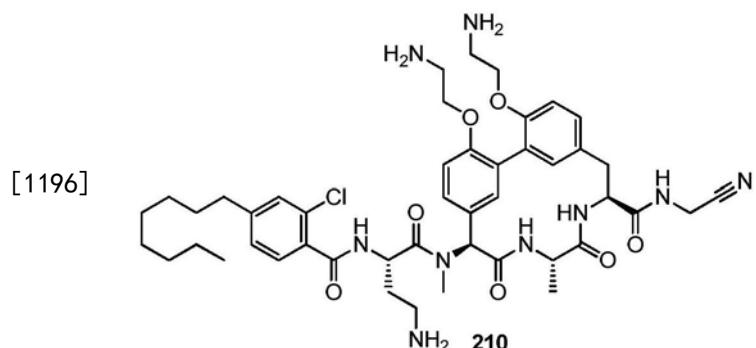
[1192] 实施例115:化合物209的合成



[1194] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由2-甲氧基-4-辛基苯甲酸制备呈白色固

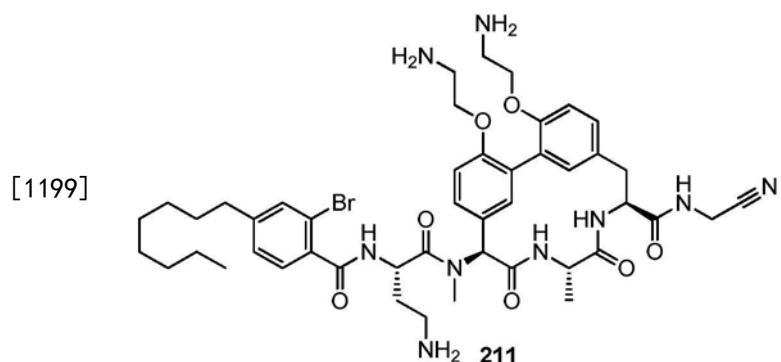
体的化合物209(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.782\text{min}, [\text{M}/2+\text{H}]^+=442.9$ 。

[1195] 实施例116:化合物210的合成



[1197] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物210(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.772\text{min}, [\text{M}/2+\text{H}]^+=444.8$ 。

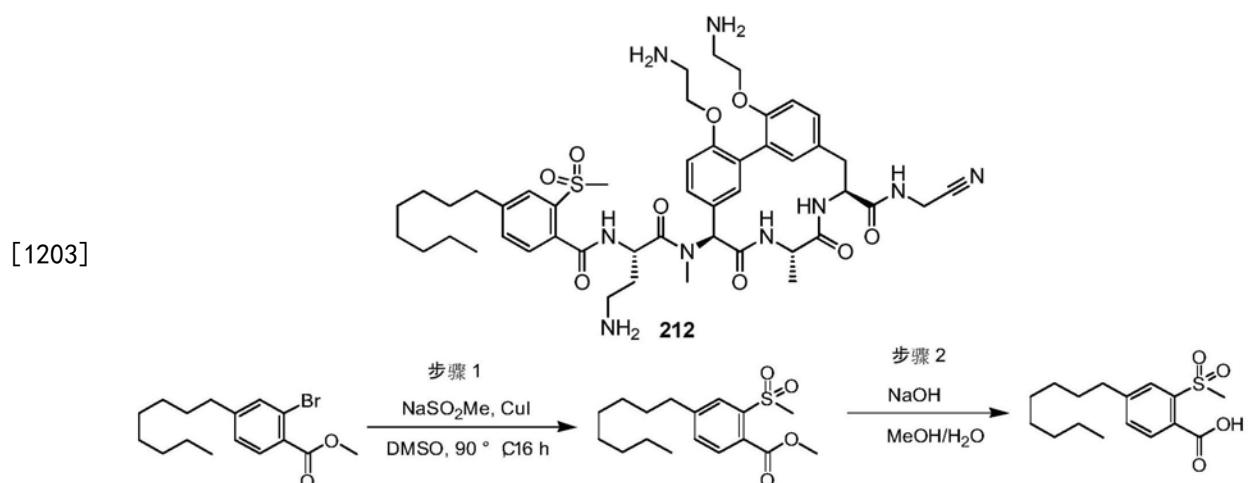
[1198] 实施例117:化合物211的合成



[1200] 遵循如前针对化合物206所述(实施例112)类似的程序,由2-溴-4-碘苯甲酸获得呈白色固体的2-溴-4-辛基苯甲酸(180mg,0.5747mmol,产率94%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CD₃OD):δ7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.52(s,1H),7.30-7.20(m,1H),2.64(t,J=7.8Hz,2H),1.65-1.55(m,2H),1.35-1.20(m,10H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[1201] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由2-溴-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物211(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.626\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=932.3$ 。

[1202] 实施例118:化合物212的合成



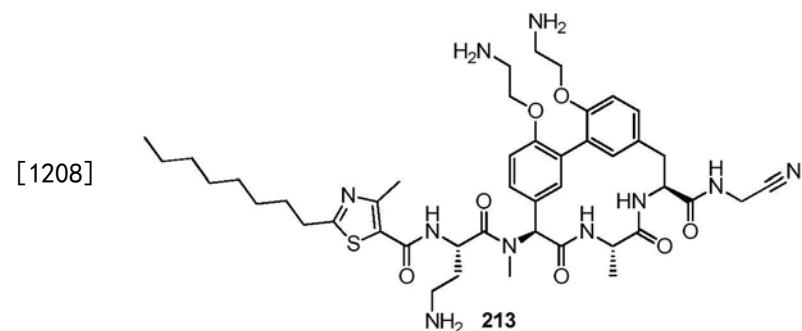
[1204] 步骤1:向2-溴-4-辛基苯甲酸甲酯(100.0mg,0.31mmol)在二甲基亚砜(2mL)中的

溶液中添加碘化铜(I) (174.6mg, 0.92mmol) 和甲烷亚磺酸钠 (93.6mg, 0.92mmol)。将混合物在N₂、100℃下搅拌16h, 用水(10mL)稀释, 并用EtOAc(10mL × 3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的20% EtOAc, R_f=0.3)纯化, 得到呈白色固体的2-甲基磺酰基-4-辛基苯甲酸甲酯(80mg, 产率80.2%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.95 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.72 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 10H), 0.89 (t, J=6.4Hz, 3H)。

[1205] 步骤2: 利用通用方法NaOH, 由2-(甲基磺酰基)-4-辛基苯甲酸甲酯制备2-(甲基磺酰基)-4-辛基苯甲酸。

[1206] 利用实施例112(化合物206)中的方法, 由2-(甲基磺酰基)-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物212(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.759min, [M+H]⁺=932.5。

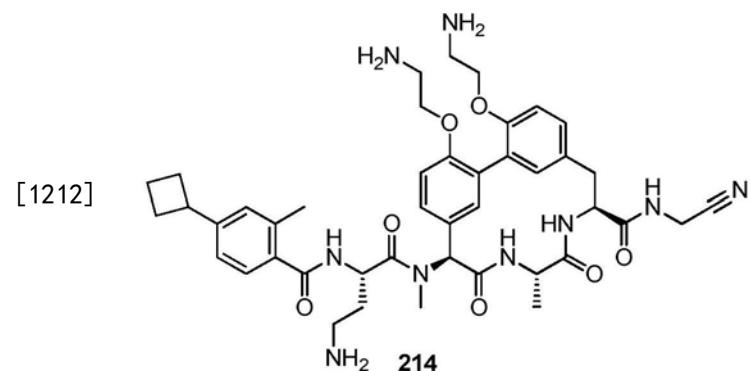
[1207] 实施例119: 化合物213的合成



[1209] 使用实施例112(化合物206)中的方法, 由2-溴-4-甲基噻唑-5-甲酸乙酯制备呈白色固体的4-甲基-2-辛基噻唑-5-甲酸。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 3.10-2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 10H), 0.89 (t, 6.6Hz, 3H)。

[1210] 利用实施例112(化合物206)中的方法, 制备呈白色固体的化合物213(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.775min, [M+H]⁺=875.6。

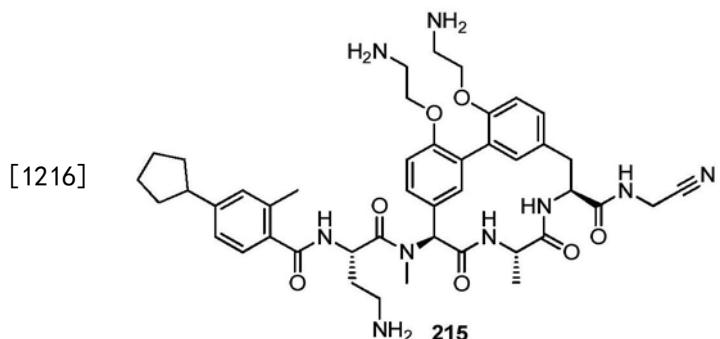
[1211] 实施例120: 化合物214的合成



[1213] 使用实施例112(化合物206)中的方法, 制备呈白色固体的4-环丁基-2-甲基苯甲酸。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.01 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 3.57 (p, J=8.8Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H)。

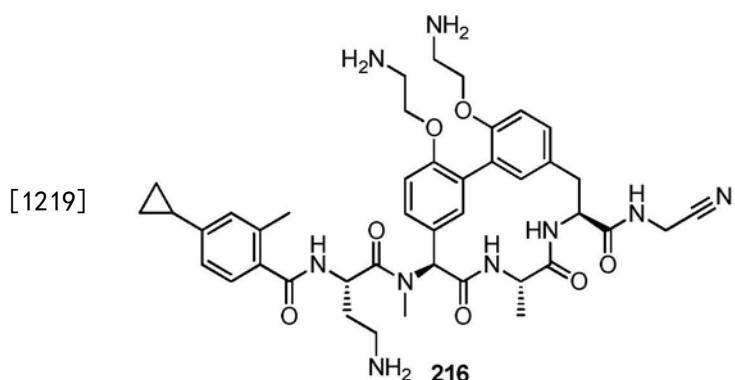
[1214] 利用实施例112(化合物206)中的方法, 由4-环丁基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物214(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.682min, [M+H]⁺=810.7。

[1215] 实施例121:化合物215的合成



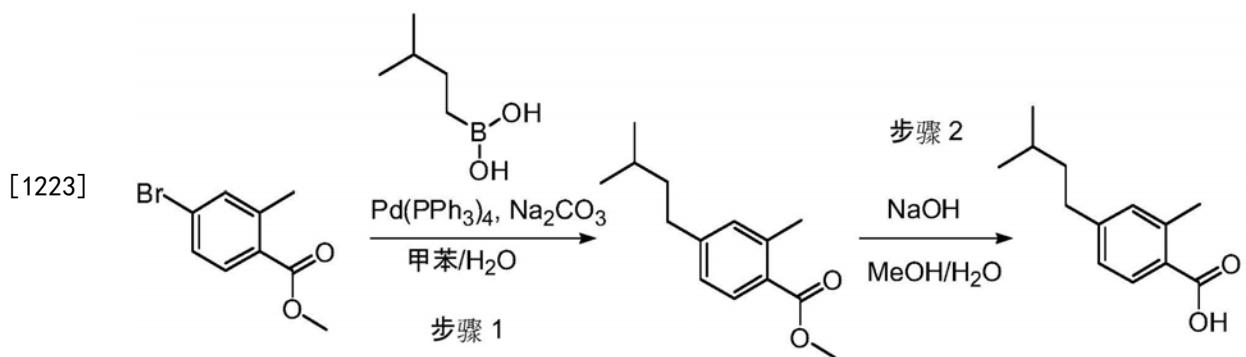
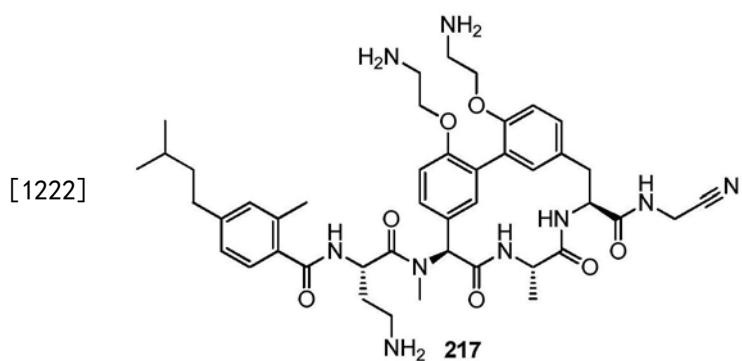
[1217] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由4-环戊基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物215(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_p=0.550\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=824.3$ 。

[1218] 实施例122:化合物216的合成



[1220] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由4-环丙基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物216(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_p=0.479\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=797.2$ 。

[1221] 实施例123:化合物217的合成



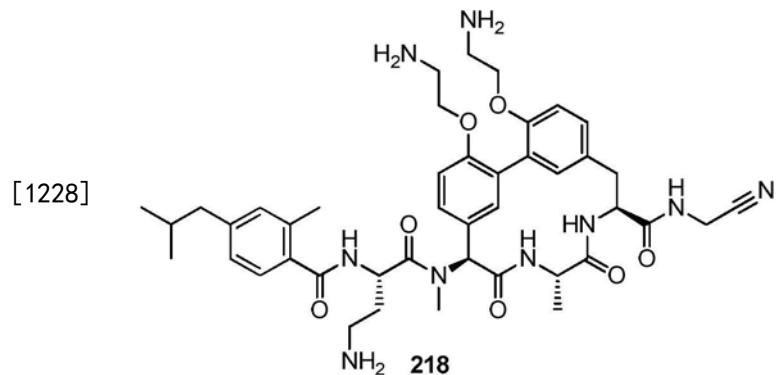
[1224] 步骤1:向四(三苯基膦)钯(0)(151.3mg,0.130mmol)在甲苯(10mL)和水(2mL)中的

溶液中添加3-甲基-1-丁基硼酸(759.4mg,6.55mmol)、4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(300mg,1.31mmol)和碳酸钠(694mg,6.55mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌16h。过滤混合物，并将滤液用H₂O(30mL)稀释，并用EtOAc(30mL × 2)萃取。合并有机层，并用水(60mL × 2)和盐水(30mL)洗涤。分离有机层，经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc)纯化，得到呈无色油状物的4-异戊基-2-甲基苯甲酸甲酯(250mg,1.1348mmol,产率86.6%)。

[1225] 步骤2：将4-异戊基-2-甲基苯甲酸甲酯(250mg,1.13mmol)如前所述(通用方法NaOH)进行水解，得到呈黄色固体的4-异戊基-2-甲基苯甲酸粗品(200mg,0.970mmol,产率85.4%)。

[1226] 利用实施例7(化合物101)中的方法，制备呈白色固体的化合物217(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI)： $t_R=0.732\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=826.5$ 。

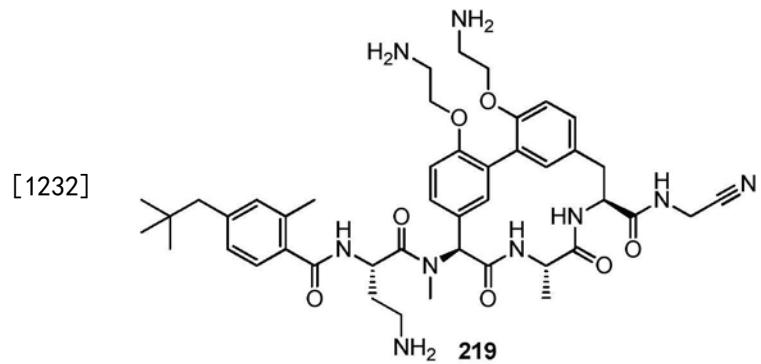
[1227] 实施例124：化合物218的合成



[1229] 使用实施例112(化合物206)中的方法，制备白色固体4-异丁基-2-甲基苯甲酸。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)：δ8.00(d,J=8.0Hz,1H), 7.14-6.94(m,2H), 2.65(s,3H), 2.50(d,J=6.8Hz,2H), 1.95-1.80(m,1H), 0.92(d,J=6.5Hz,6H)。

[1230] 利用实施例112(化合物206)中的方法，制备呈白色固体的化合物218(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI)： $t_R=0.701\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=812.4$ 。

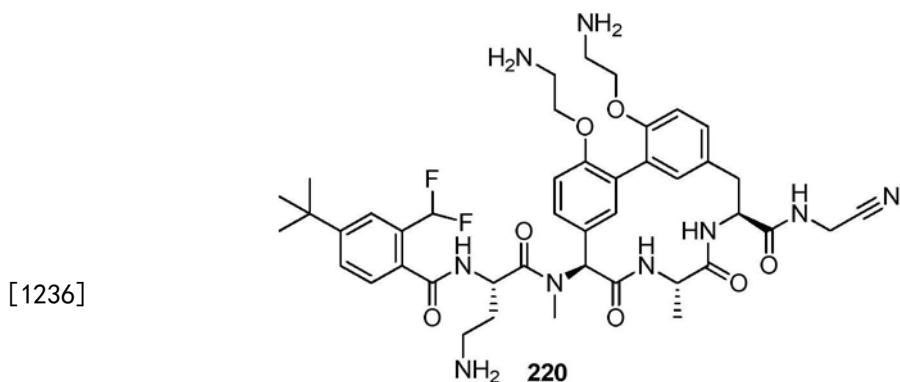
[1231] 实施例125：化合物219的合成



[1233] 使用实施例112(化合物206)中的方法，制备白色固体2-甲基-4-新戊基苯甲酸。LCMS(方法5-95AB,ESI)： $t_R=0.807\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=206.8$ 。

[1234] 利用实施例112(化合物206)中的方法，由2-甲基-4-新戊基苯甲酸制备呈白色固体的化合物219(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI)： $t_R=0.573\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=826.3$ 。

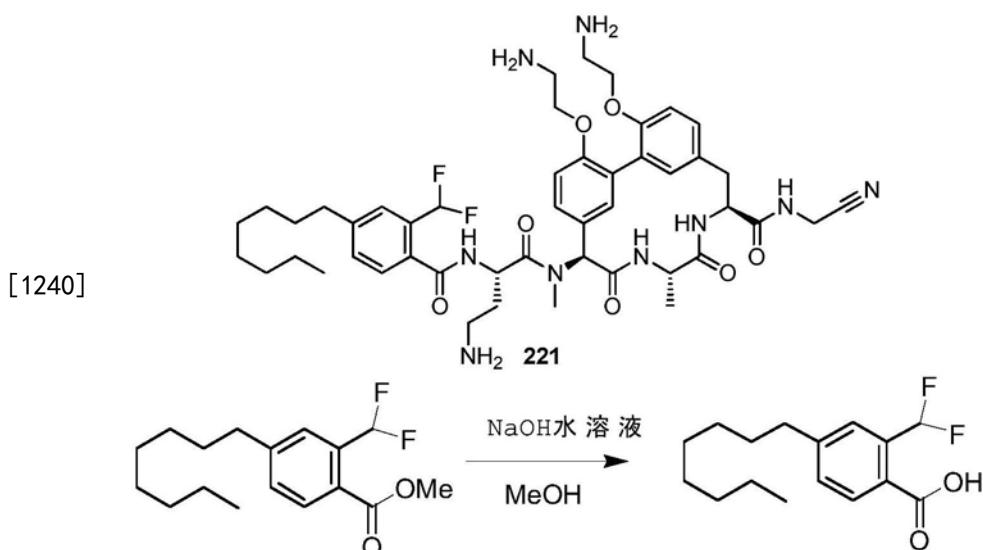
[1235] 实施例126：化合物220的合成



[1237] 向于冰丙酮浴中4-叔丁基-2-甲基-苯甲酸(192.0mg, 1mmol)、过硫酸钠(1.19g, 4.99mmol)和Selectfluor(1.77g, 4.99mmol)在乙腈(4mL)和水(4mL)中的脱气混合物中添加硝酸银(17.0mg, 0.10mmol)。将混合物通过三次冷冻泵-解冻循环脱气，并在80℃下加热16h。添加水(10mL)，并将混合物用EtOAc(15mL × 2)萃取。浓缩合并的有机层，并将残余物通过制备型TLC(石油醚/EtOAc/HOAc 2/1/0.01, Rf=0.3)纯化，得到呈白色固体的4-(叔丁基)-2-(二氟甲基)苯甲酸(75mg, 产率32.9%)。

[1238] 利用实施例7(化合物101)中的方法，制备呈白色固体的化合物220(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : $t_R = 0.593\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 848.3$ 。

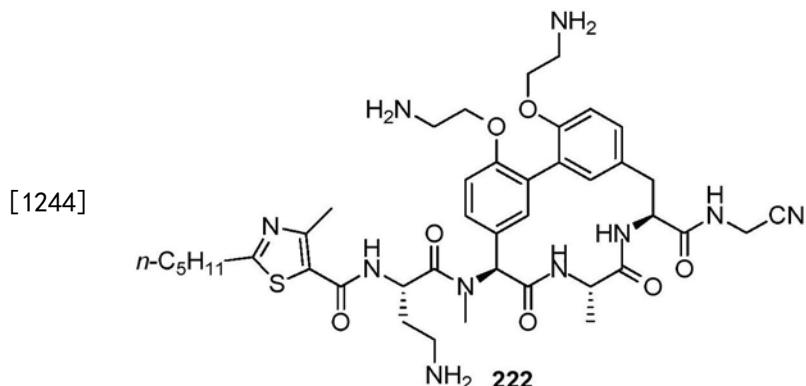
[1239] 实施例127: 化合物221的合成



[1241] 遵循如实施例126(化合物220)和实施例112(化合物206)中所述的类似程序，制备无色油状物2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸甲酯。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.94(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52(t, $J=55.8\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.90(s, 3H), 2.68(t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 1.64-1.58(m, 2H), 1.40-1.10(m, 10H), 0.86(t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。将2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸甲酯如前所述(通用方法NaOH)进行水解，得到2-(二氟甲基)-4-辛基苯甲酸。

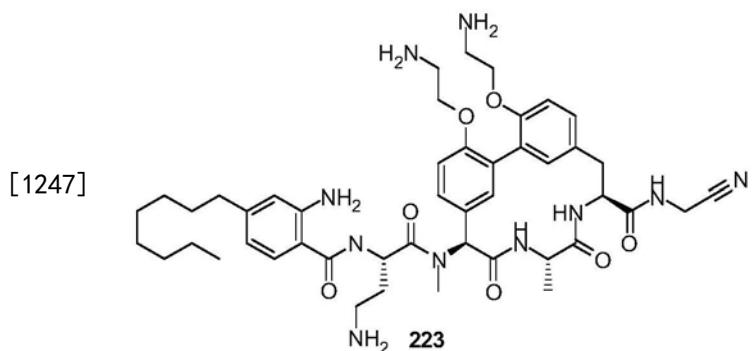
[1242] 利用实施例126(化合物220)和实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物221(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_p=0.780\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=904.8$ 。

[1243] 实施例128:化合物222的合成



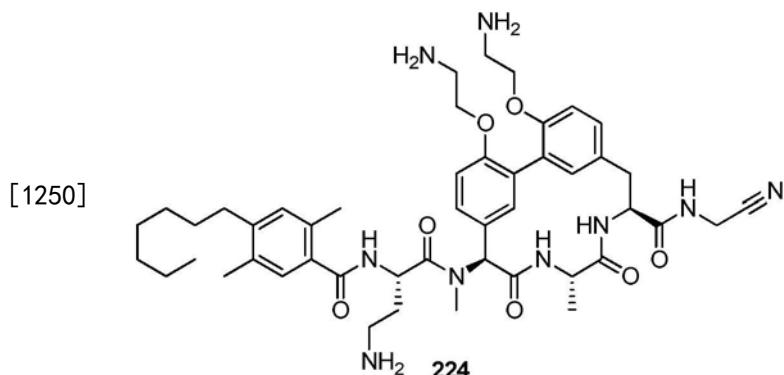
[1245] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由4-甲基-2-苯基噻唑-5-甲酸制备呈白色固体的化合物222(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.643$, $[M+H]^+=833.5$; 1H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 88.49(brs, 2H, HCOOH), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0Hz, 1H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 7.11(d, J=8.0Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.84(brs, 1H), 6.34(s, 1H), 5.12-5.09(m, 1H), 4.82-4.81(m, 2H), 4.28-4.20(m, 4H), 4.21(s, 2H), 3.35-3.25(m, 1H), 3.22-3.09(m, 7H), 3.03(t, J=7.2Hz, 2H), 2.90(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.31-2.25(m, 1H), 2.15-2.11(m, 1H), 1.84-1.80(m, 2H), 1.42-1.37(m, 7H), 0.98(t, J=6.8Hz, 3H)。

[1246] 实施例129:化合物223的合成



[1248] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物223(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.760\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=869.6$ 。

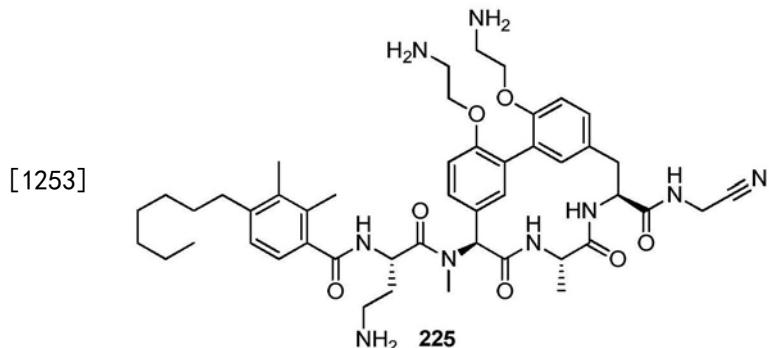
[1249] 实施例130:化合物224的合成



[1251] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物224(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.758\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 868.4$ 。

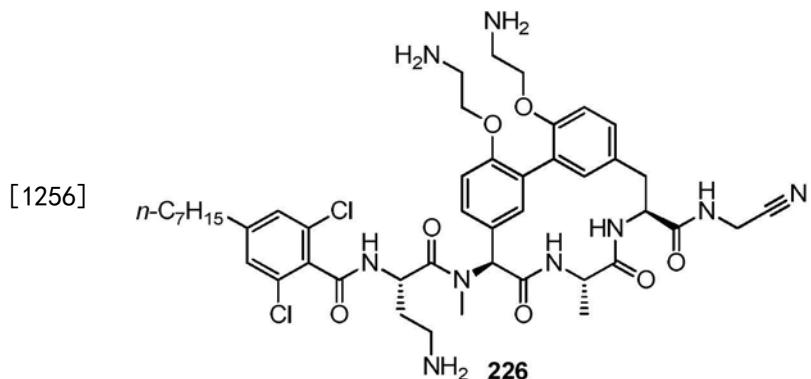
[1252] 实施例131:化合物225的合成



[1254] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物225(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.753\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 869.5$ 。

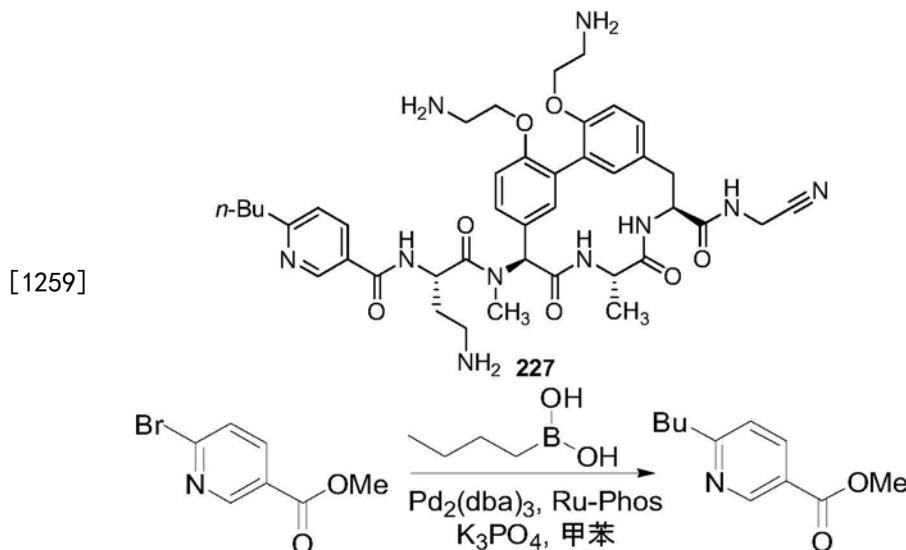
[1255] 实施例132:化合物226的合成



[1257] 利用实施例112(化合物206)中的方法,制备呈白色固体的化合物226(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.753\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 908.4$ 。

[1258] 实施例133:化合物227的合成

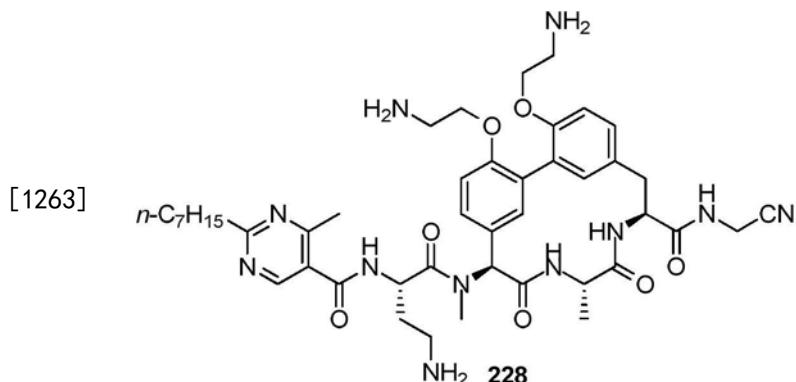


[1260] 将6-溴烟酸甲酯(500mg,2.3mmol)、正丁基硼酸(708mg,6.9mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (212mg,0.23mmol)、RuPhos(108mg,0.23mmol)和 K_3PO_4 (1.47g,6.9mmol)的溶液在 N_2 、100℃下搅拌过夜。去除挥发物,并将所得残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的6-丁基

烟酸甲酯(330mg,产率73.8%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.733$, $[M+H]^+=194.0$ 。

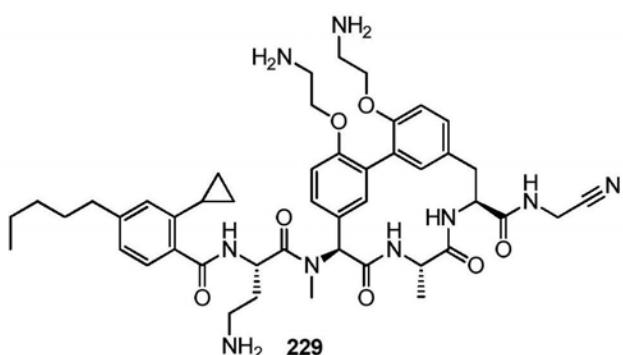
[1261] 利用实施例112(化合物206)中的方法,由6-丁基烟酸甲酯制备呈白色固体的化合物227(甲酸盐)。LCMS(0-60AB,2min,ESI): $t_R=0.828$, $[M+H]^+=799.5$ 。

[1262] 实施例134:化合物228的合成

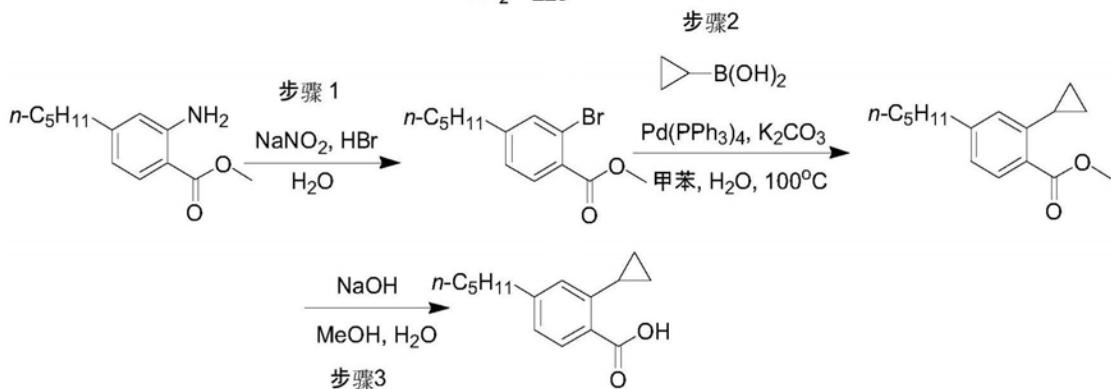


[1264] 利用实施例133(化合物227)中的方法,制备呈白色固体的化合物228(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.566\text{min}$, $[M+H]^+=856.6$ 。

[1265] 实施例135:化合物229的合成



[1266]



[1267] 使用实施例90(化合物184)的方法,由2-氨基-4-溴苯甲酸制备黄色油状物2-氨基-4-戊基苯甲酸甲酯。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.76(d, $J=8.8\text{Hz}$,1H),6.56-6.43(m,2H),5.66(br s,2H),3.86(s,3H),2.51(t, $J=7.8\text{Hz}$,2H),1.62-1.57(m,2H),1.33-1.30(m,4H),0.89(t, $J=6.6\text{Hz}$,3H)。

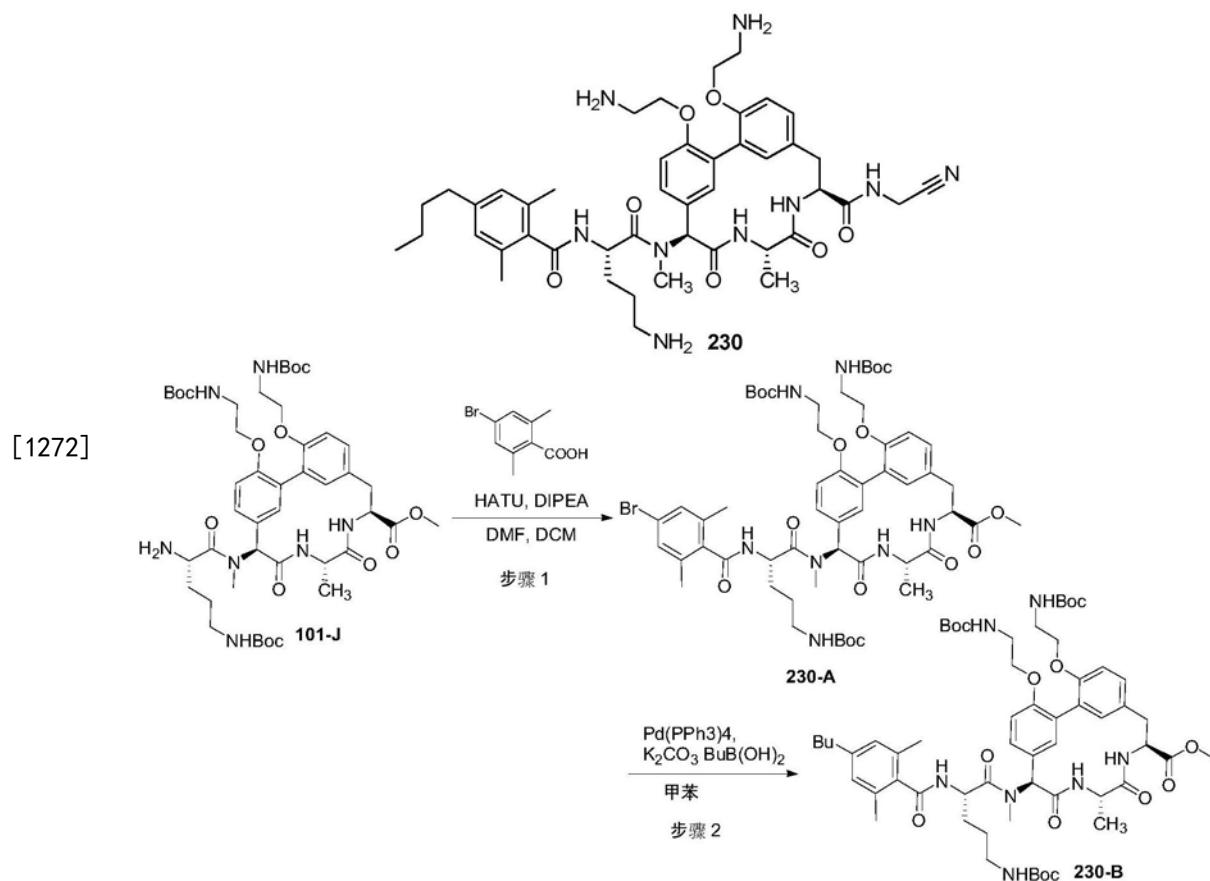
[1268] 步骤1:向氢溴酸(1.08mL,37.08mmol)的水(4mL)溶液中添加2-氨基-4-戊基苯甲酸甲酯(400.0mg,1.8075mmol)。将溶液冷却至0°C,并向该溶液中滴加亚硝酸钠(249.4mg,3.62mmol)的水(0.1mL)溶液。将混合物在0°C下搅拌直至没有气体析出,然后在80°C下加热16h,并用二氯甲烷(40mL x 2)萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 (40mL)和盐水(40mL)洗

涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.6)纯化,得到呈无色油状物的2-溴-4-戊基苯甲酸甲酯(90mg,产率17.5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.74(d,J=8.0Hz,1H),7.49(s,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),3.92(s,3H),2.61(t,J=7.8Hz,2H),1.67-1.59(m,2H),1.36-1.27(m,4H),0.90(t,J=7.0Hz,3H)。

[1269] 步骤2和3:遵循如实施例120(化合物214)中所述类似的程序,得到呈白色固体的2-环丙基-4-戊基苯甲酸(40mg,产率94%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),6.83(s,1H),2.60(t,J=7.6Hz,2H),1.63-1.57(m,3H),1.35-1.29(m,4H),1.06-1.00(m,2H),0.90(t,J=6.6Hz,3H),0.75-0.69(m,2H)。

[1270] 利用实施例7(化合物101)中的方法,制备呈白色固体的化合物229(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.733min,[M+H]⁺=852.5。

[1271] 实施例136:化合物230的合成



[1273] 步骤1:对化合物101-J(200mg,0.22mmol)和4-溴-2,6-二甲基苯甲酸(99mg,0.44mmol)施加通用方法4(实施例5),得到呈白色固体的化合物230-A(186mg,产率76%)。

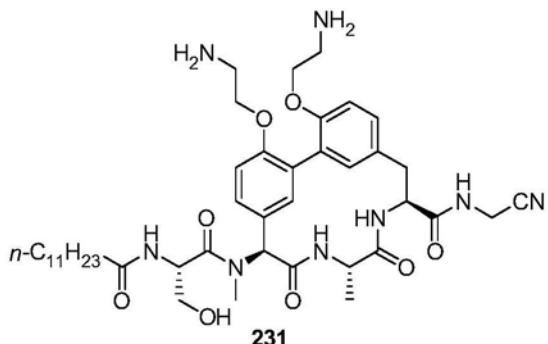
[1274] 步骤2:对化合物230-A(186mg,0.16mmol)和正丁基硼酸(67mg,0.65mmol)施加通用方法烷基硼酸,得到呈淡黄色固体的化合物230-B(160mg,产率88%)。

[1275] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物230-B制备呈白色固体的化合物230(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.556,[M+H]⁺=840.4。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.48(brs,2H,HCOOH),7.28-7.22(m,2H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.89(brs,2H),6.86(brs,1H),6.73(brs,1H),6.53(s,1H),5.10-5.08(m,1H),4.89-4.78(m,2H),4.29-4.23(m,4H),4.22-4.20(m,2H),3.35-3.33(m,1H),3.28-3.20(m,4H),3.15-

3.08 (m, 2H) , 3.02 (s, 3H) , 2.98 (t, J=7.2Hz, 2H) , 2.53-2.46 (m, 2H) , 2.26 (s, 6H) , 1.99-1.94 (m, 1H) , 1.90-1.78 (m, 3H) , 1.57-1.49 (m, 2H) , 1.37-1.27 (m, 2H) , 1.36 (d, J=7.2Hz, 3H) , 0.92 (t, J=6.8Hz, 3H) 。

[1276] 实施例137:化合物231的合成

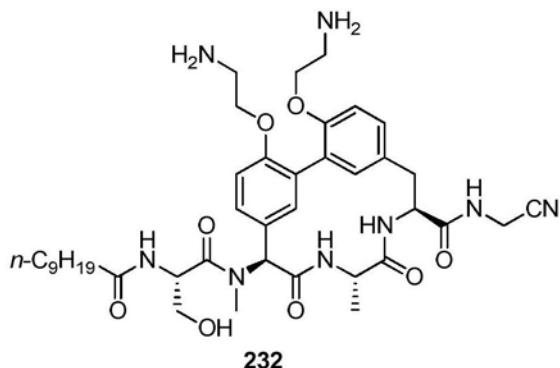
[1277]



[1278] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由(S)-2-(((苯氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)丙酸和十二烷酸制备呈白色固体的化合物231(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.653$, $[M+H]^+ = 807.3$ 。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.653$, $[M+H]^+ = 807.3$; $^1\text{H}\text{NMR}$ (400MHz, MeOH-d4) 88.48 (brs, 2H, HC0OH) , 7.28-7.23 (m, 2H) , 7.15 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.87 (brs, 1H) , 6.81 (brs, 1H) , 6.35 (s, 1H) , 5.00-4.75 (m, 3H) , 4.25-4.15 (m, 4H) , 4.19 (s, 2H) , 3.89-3.84 (m, 1H) , 3.72-3.67 (m, 1H) , 3.40-3.25 (m, 1H) , 3.18-3.09 (m, 5H) , 2.92 (s, 3H) , 2.30-2.26 (m, 2H) , 1.65-1.52 (m, 2H) , 1.40-1.30 (m, 19H) , 0.90 (t, J=6.4Hz, 3H) 。

[1279] 实施例138:化合物232的合成

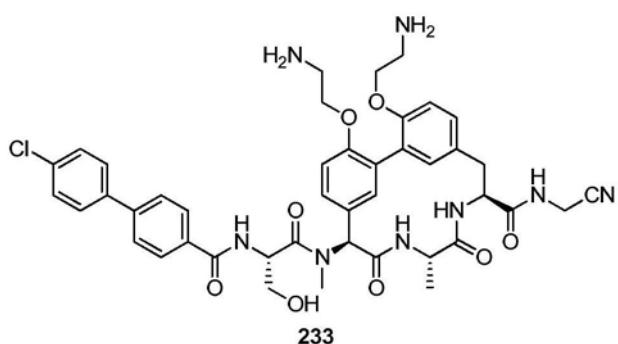
[1280]



[1281] 使用实施例137(化合物231)中的方法,由癸酸制备呈白色固体的化合物232(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.747$, $[M+H]^+ = 779.4$ 。

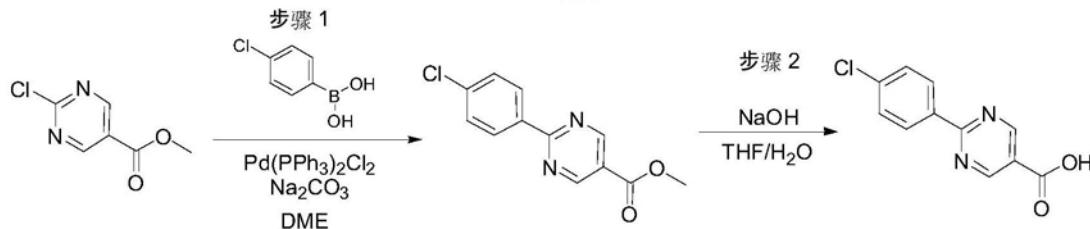
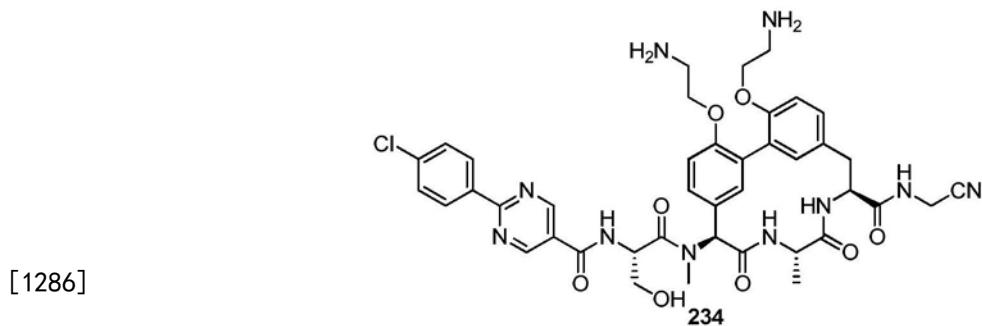
[1282] 实施例139:化合物233的合成

[1283]



[1284] 利用实施例137(化合物231)中的方法,由4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-甲酸制备呈白色固体的化合物233(甲酸盐)(17.3mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.616$, $[M+H]^+=839.2$ 。 1H NMR(400MHz,MeOH-d4)88.49(brs,2H,HCOOH),7.96(d,J=8.4Hz,2H),7.72(d,J=8.4Hz,4H),7.47(d,J=8.4Hz,2H),7.35-7.20(m,2H),7.17-7.06(m,2H),6.89(s,1H),6.79(s,1H),6.48(s,1H),5.20-5.10(m,1H),4.80-4.76(m,2H),4.32-4.13(m,4H),4.17(s,2H),4.06-3.98(m,1H),3.94-3.86(m,1H),3.37-3.33(m,1H),3.26-3.08(m,5H),3.00(s,3H),1.36(d,J=4.8Hz,3H)。

[1285] 实施例140:化合物234的合成



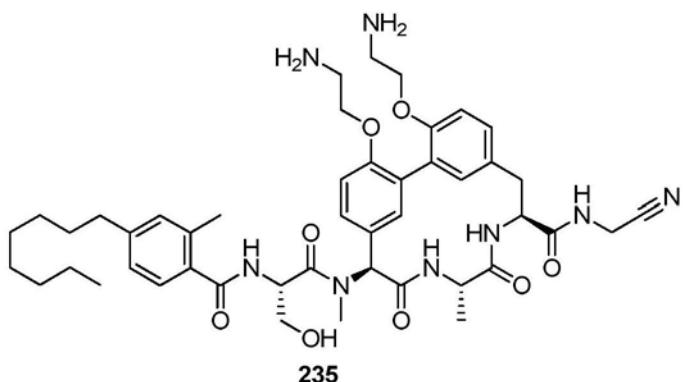
[1287] 步骤1:将2-氯嘧啶-5-甲酸甲酯(2.0g,12.9mmol)和(4-氯苯基)硼酸(2.0g,12.9mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (752mg,1.07mmol)和 Na_2CO_3 (1.1g,10.7mmol)在DME(50mL)中的混合物在80℃下搅拌24h。将水(250mL)添加至反应中,将其用EtOAc(100mL × 3)萃取。将合并的有机层合并,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱法纯化,得到呈白色固体的2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸甲酯(250mg,产率8.9%)。(典型Suzuki偶联条件)。

[1288] 步骤2:向THF(15mL)和 H_2O (4mL)的溶液中添加2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸甲酯(250mg,1.0mmol)和NaOH(103mg,2.6mmol)。将混合物在80℃下搅拌过夜。浓缩该混合物,并将残余物用2N HCl溶液调节至pH约为5。收集所得沉淀物,将其用水(20mL)洗涤,得到呈白色固体的2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸(200mg,产率85%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.839$, $[M+H]^+=234.7$ (典型酯水解程序,NaOH/THF/ H_2O)。

[1289] 利用实施例137(化合物231)中的方法,由2-(4-氯苯基)嘧啶-5-甲酸制备呈白色固体的化合物234(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.698$, $[M+H]^+=841.5$ 。

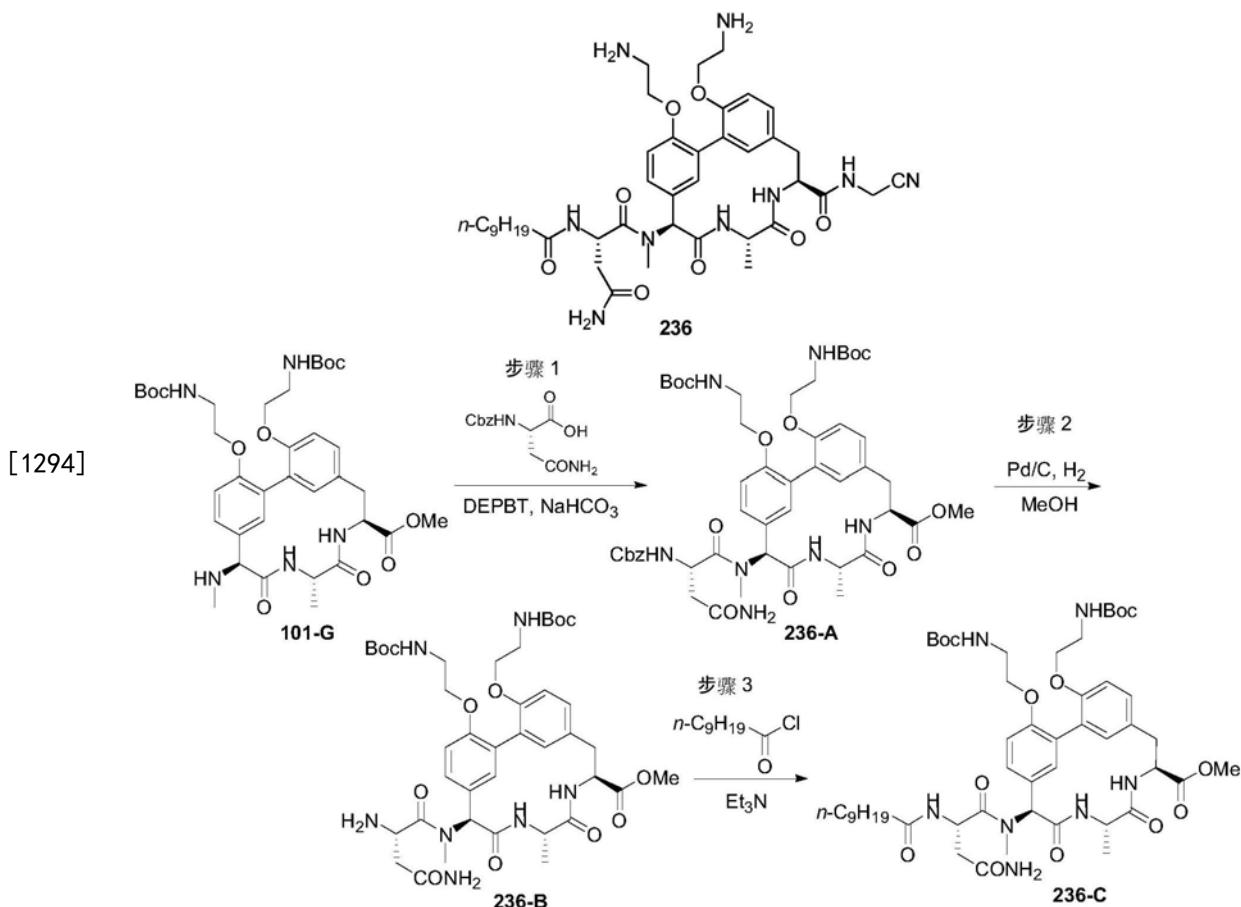
[1290] 实施例141:化合物235的合成

[1291]



[1292] 利用实施例137(化合物231)中的方法,制备呈白色固体的化合物235(甲酸盐),不同之处在于在氨基酸偶联步骤中使用(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)丙酸。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.805\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=856.5$ 。

[1293] 实施例142:化合物236的合成



[1295] 步骤1:向(S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-氧化丁酸(75mg,0.28mmol)在THF(15mL)中的0℃溶液中添加DEPBT(252mg,0.84mmol)和NaHCO₃(71mg,0.84mmol)。将混合物在相同温度下搅拌10min,随后添加化合物101-G(100mg,0.14mmol)。将所得混合物在室温下搅拌4天。去除挥发物,并将所得残余物在EtOAc(50mL)中吸收,将其用盐水(50mL x 2)洗涤。EtOAc层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化,得到呈白色固体的化合物236-A(95mg,产率71%)。

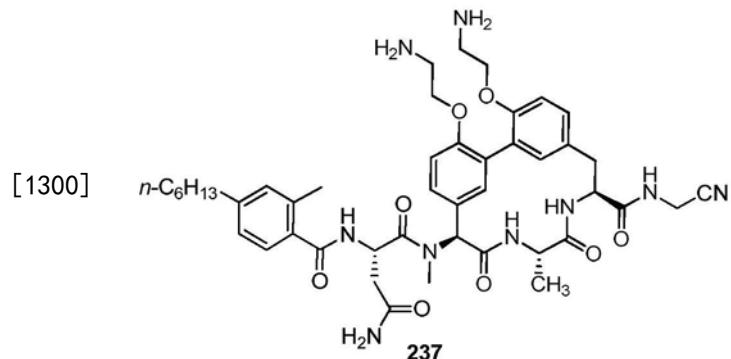
[1296] 步骤2:对化合物236-A(95mg,0.10mmol)施加通用方法氢化(Pd/C,H₂),得到呈白

色固体的化合物236-B(84mg,产率99%)。

[1297] 步骤3:描述了胺与酰氯的偶联,并将其称为通用方法酰氯。在0℃下,向化合物236-B(84mg,0.10mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加癸酰氯(23mg,0.12mmol)和Et₃N(20mg,0.20mmol)。将混合物在室温下搅拌1h。将反应用饱和柠檬酸溶液调节至pH为5,将其用DCM(10mL × 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤。DCM层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物236-C(87mg,产率90%)。

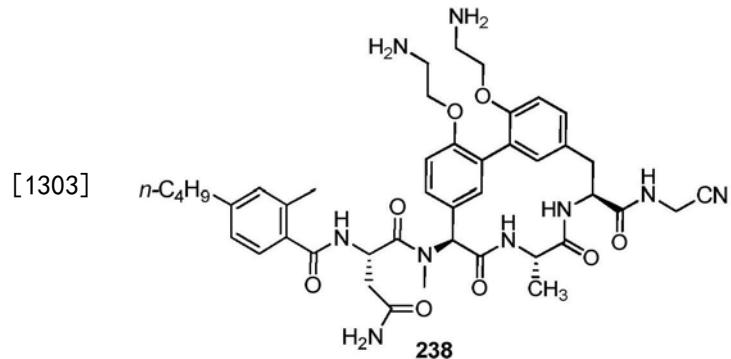
[1298] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物236-C制备呈白色固体的化合物236(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.896,[M+H]⁺=806.8。¹H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ7.28-7.22(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.87(brs,1H),6.81(brs,1H),6.33(s,1H),5.22-5.18(m,1H),4.80-4.70(m,2H),4.21(brs,2H),4.12-4.09(m,4H),3.19-3.05(m,2H),3.00(brs,4H),2.92(s,3H),2.76-2.65(m,1H),2.61-2.50(m,1H),2.26-2.15(m,2H),1.64(brs,2H),1.36-1.33(m,15H),0.92(t,J=7.2Hz,3H)。

[1299] 实施例143:化合物237的合成



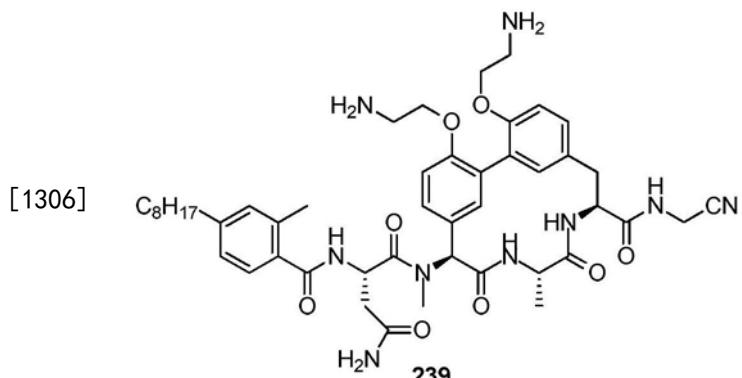
[1301] 利用实施例142(化合物236)中的方法,由化合物236-B制备呈白色固体的化合物237(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.631,[M+H]⁺=854.3。¹H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ8.51(brs,2H,HCOOH),7.35-7.28(m,2H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),7.12-7.03(m,3H),6.90(brs,1H),6.80(brs,1H),6.38(s,1H),5.38-5.33(m,1H),4.81-4.74(m,2H),4.25-4.12(m,4H),4.19(s,2H),3.20-3.06(m,4H),2.99(s,3H),2.83-2.76(m,2H),2.73-2.64(m,2H),2.63-2.57(m,2H),2.39(s,3H),1.66-1.54(m,2H),1.40-1.24(m,9H),0.90(t,J=5.2Hz,3H)。

[1302] 实施例144:化合物238的合成



[1304] 利用实施例142(化合物236)中的方法,由化合物236-B制备呈白色固体的化合物238(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.587,[M+H]⁺=826.4。

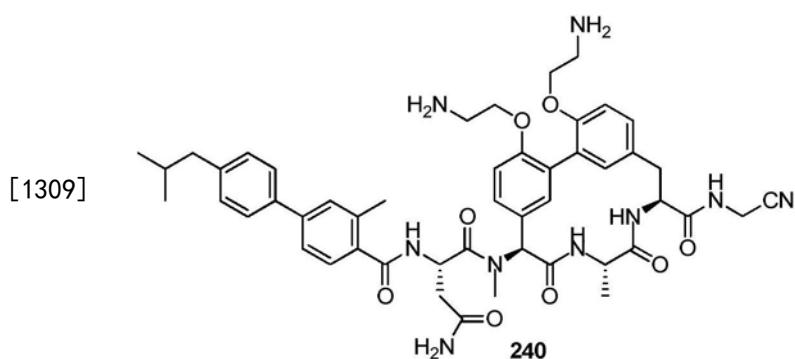
[1305] 实施例145:化合物239的合成



[1307] 利用实施例142(化合物236)中的方法,制备呈白色固体的化合物239(游离碱)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.813$, $[M+H]^+=882.7$ 。

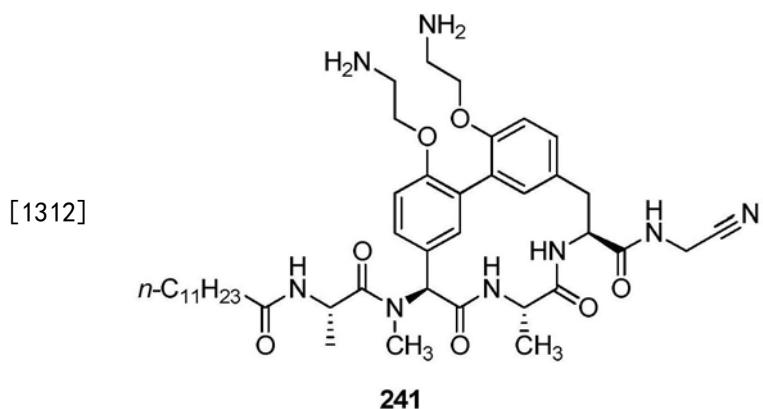
[1308] 实施例146:化合物240的合成



[1310] 利用实施例142(化合物236)中的方法,制备呈白色固体的化合物240(游离碱)。

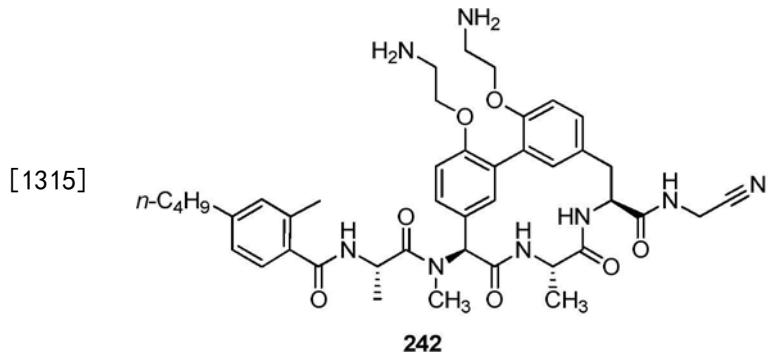
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.782$, $[M+H]^+=902.5$ 。

[1311] 实施例147:化合物241



[1313] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物101-G和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸制备呈白色固体的化合物241(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.679$, $[M+H]^+=791.3$ 。 1H NMR(400MHz,MeOH-d₄) 88.47(brs,2H,HCOOH),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.89(brs,1H),6.80(brs,1H),6.35(s,1H),4.79-4.72(m,3H),4.30-4.15(m,4H),4.19(s,2H),3.40-3.34(m,1H),3.24-3.09(m,5H),2.88(s,3H),2.25(t,J=7.6Hz,2H),1.69-1.53(m,3H),1.50-1.22(m,21H),0.90(t,J=6.6Hz,3H)。

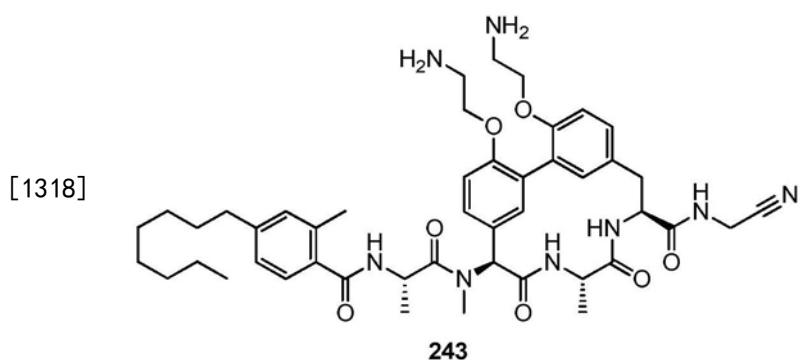
[1314] 实施例148:化合物242的合成



[1316] 利用实施例147(化合物241)中的方法,制备呈白色固体的化合物242(甲酸盐)。

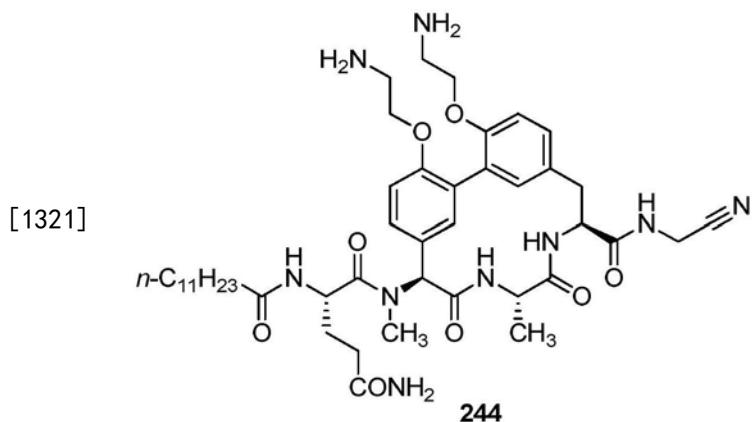
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.616$, $[M+H]^+ = 783.3$ 。

[1317] 实施例149:化合物243的合成



[1319] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由(S)-2-(((苯氧基)羰基)氨基)丙酸制备呈白色固体的化合物243(甲酸盐),产率为29%。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.707\text{min}$, $[M+H]^+ = 839.3$ 。

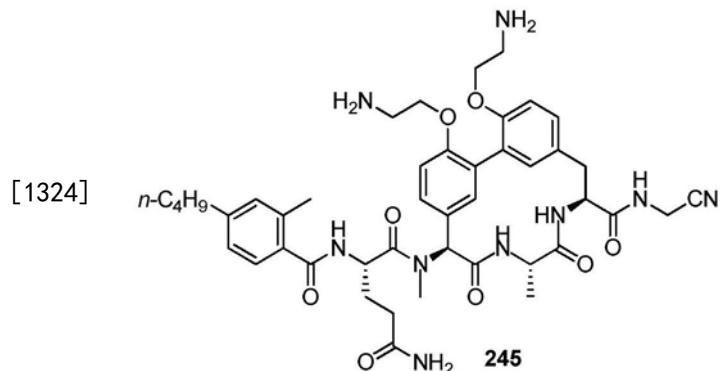
[1320] 实施例150:化合物244的合成



[1322] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物101-G和(S)-5-氨基-2-(((苯氧基)羰基)氨基)-5-氧代戊酸制备呈白色固体的化合物244(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.782$, $[M+H]^+ = 848.6$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.53 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.84 (brs, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.00-4.76 (m, 3H), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.40-3.22 (m, 5H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.39-2.36 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.93-1.82 (m,

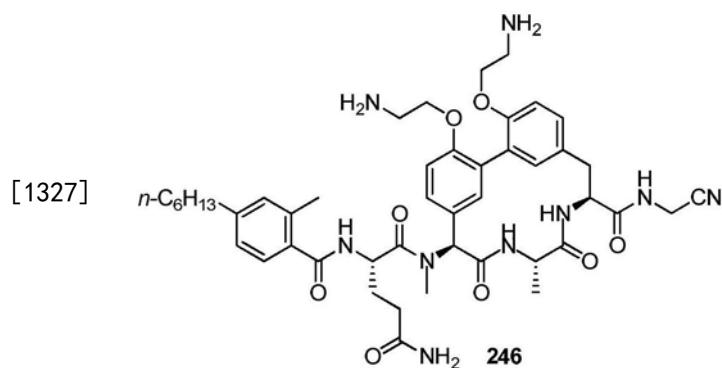
1H) , 1.70-1.54 (m, 2H) , 1.38-1.33 (m, 19H) , 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1323] 实施例151:化合物245的合成



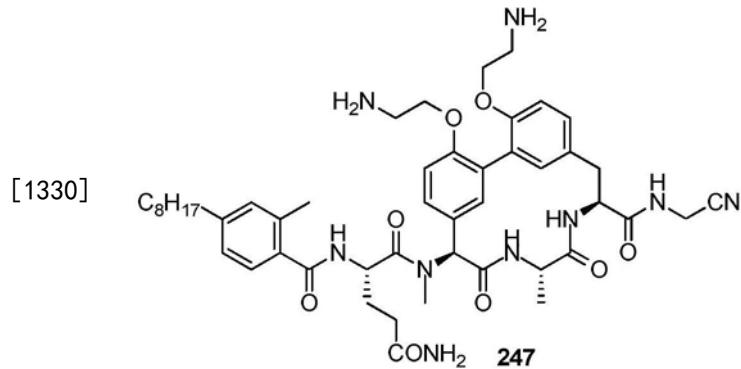
[1325] 利用实施例150(化合物244)中使用的相同方法,制备呈白色固体的化合物245(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.732$, $[M+H]^+=840.5$ 。

[1326] 实施例152:化合物246的合成



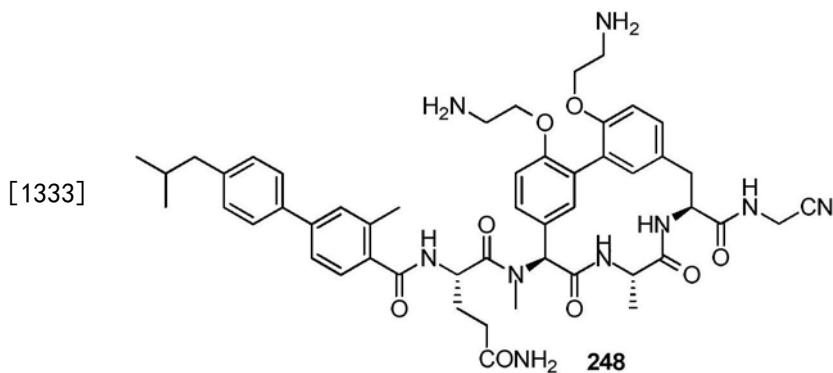
[1328] 利用实施例150(化合物244)中的方法,制备呈白色固体的化合物246(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.637$, $[M+H]^+=868.9$ 。

[1329] 实施例153:化合物247的合成



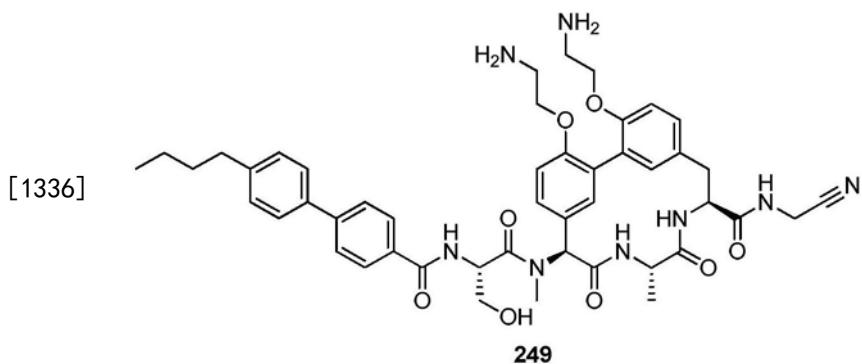
[1331] 利用实施例150(化合物244)中的方法,制备呈白色固体的化合物247(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.835$, $[M+H]^+=896.6$ 。

[1332] 实施例154:化合物248的合成



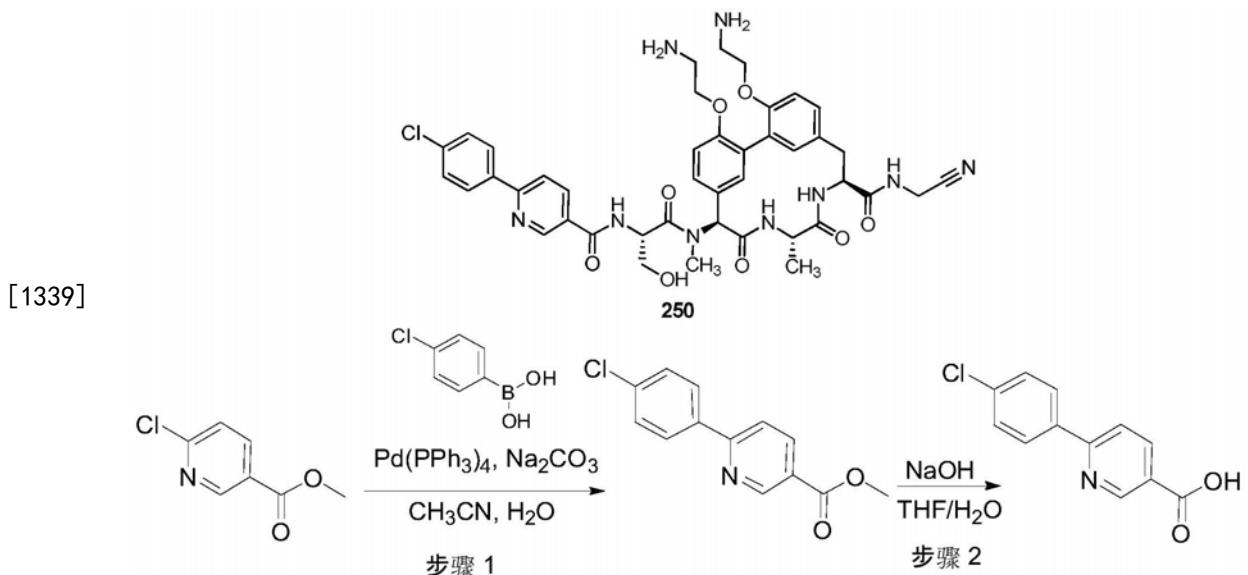
[1334] 利用实施例150(化合物244)中的方法,制备呈白色固体的化合物248(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.786$, $[M+H]^+=916.5$ 。

[1335] 实施例155:化合物249的合成



[1337] 利用实施例7(化合物101)中的方法,制备呈白色固体的化合物249(甲酸盐),不同之处在于在氨基酸偶联步骤中使用(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酸。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.659\text{min}$, $[M+H]^+=861.8$ 。

[1338] 实施例156:化合物250的合成



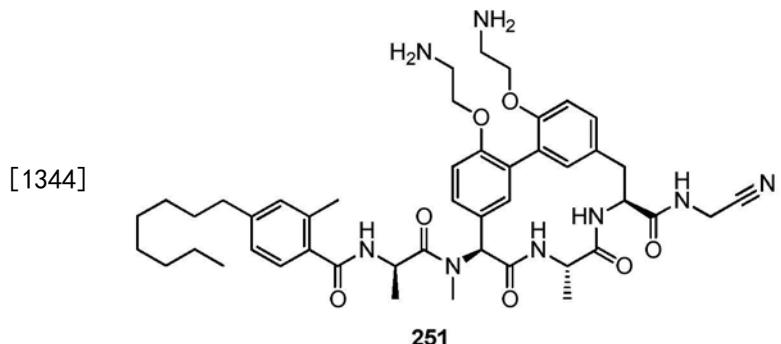
[1340] 步骤1:将6-氯烟酸甲酯(4.0g,23.3mmol)、Pd(PPh₃)₄(32.7g,46.6mmol)、Na₂CO₃(7.4g,69.9mmol)、(4-氯苯基)硼酸(7.3g,46.6mmol)在ACN/H₂O(70mL,v/v=5:2)中的溶液在N₂、90℃下搅拌16h。过滤后,去除挥发物,并将残余物用EtOAc(90mL)吸收,将其用盐水(90mL x 2)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物在硅胶急骤柱上纯化,得到呈白色

固体的产物6- (4-氯苯基) 烟酸甲酯 (2.7g, 产率46.8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.25 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.4Hz, 2H), 3.96 (s, 3H)。

[1341] 步骤2: 对6- (4-氯苯基) 烟酸甲酯 (700mg, 2.83mmol) 施加典型酯水解 (NaOH/THF) 程序, 得到呈白色固体的6- (4-氯苯基) 烟酸 (470mg, 产率72%)。

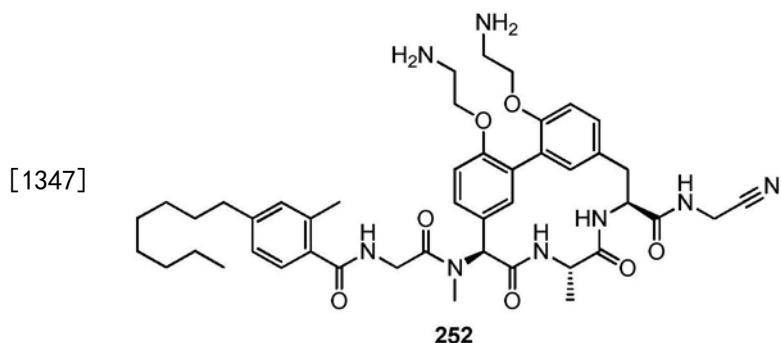
[1342] 利用在制备化合物231中使用的相同方法(实施例137), 制备呈白色固体的化合物250 (甲酸盐), 不同之处在于在偶联步骤中使用6- (4-氯苯基) 烟酸。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.640, [M+H]⁺ = 840.0。

[1343] 实施例157: 化合物251的合成



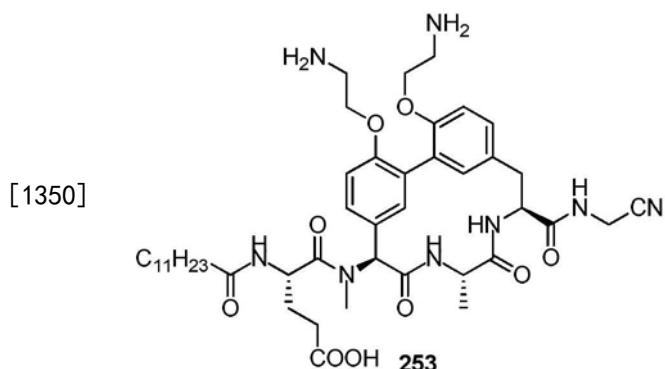
[1345] 利用实施例7(化合物101)中的方法, 由(R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丙酸制备呈白色固体的化合物251(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.851min, [M+H]⁺ = 839.5。

[1346] 实施例158: 化合物252的合成



[1348] 利用实施例7(化合物101)中的方法, 由2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙酸制备呈白色固体的化合物252(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R = 0.723min, [M+H]⁺ = 825.2。

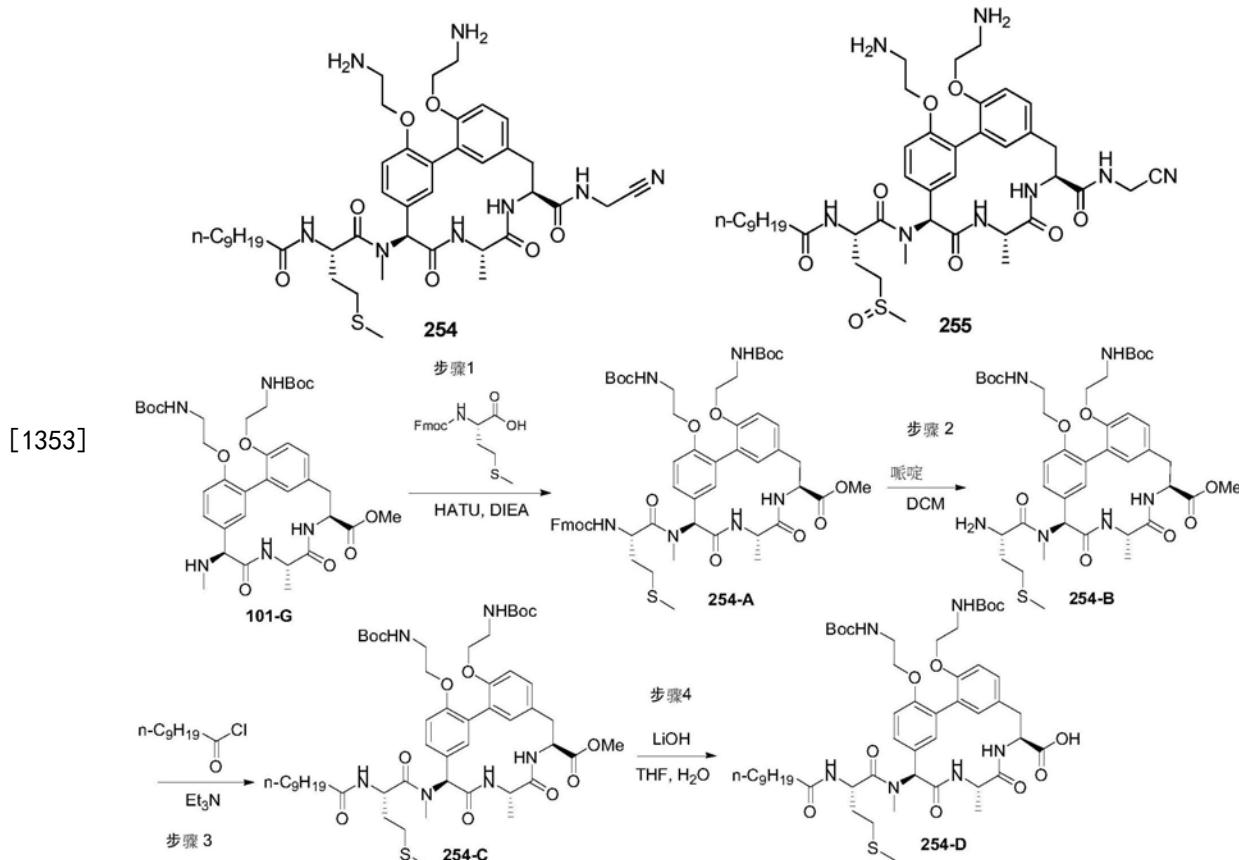
[1349] 实施例159: 化合物253的合成



[1351] 利用实施例7(化合物101)中的方法, 由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-(叔丁氧

基)-5-氧代戊酸制备呈白色固体的化合物253(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.799,[M+H]^+=849.4$ 。

[1352] 实施例160:化合物254和化合物255的合成



[1354] 步骤1:根据通用方法4(实施例5),由化合物101-G(104mg,0.28mmol)和Fmoc-L-甲硫氨酸制备化合物254-A,在硅胶柱色谱法后得到呈淡黄色固体的化合物254-A(100mg,66.9%)。

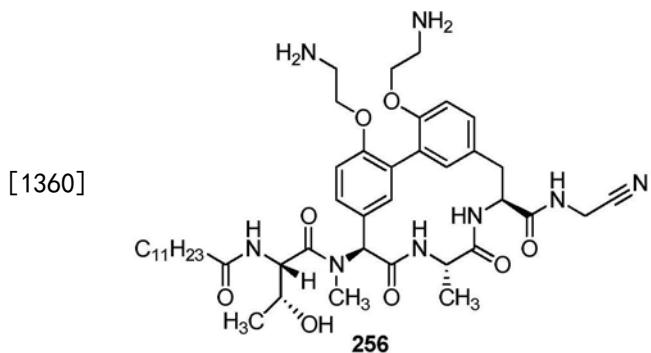
[1355] 步骤2:使化合物254-A经历标准Fmoc-脱保护条件。在0℃下,向化合物254-A(100mg,0.18mmol)在DCM(4mL)中的溶液中添加哌啶(1.0mL),并将混合物在N₂、室温下搅拌2h。浓缩挥发物,并将残余物重新溶解于EtOAc(30mL)中,将其用盐水(2x 30mL)洗涤。有机层经MgSO₄干燥,浓缩,并通过制备型TLC(用DCM中的3%MeOH洗脱)纯化,得到呈黄色固体的化合物254-B(50mg,产率63.1%)。

[1356] 步骤3和4:在DCM中使用三乙胺作为碱,随后进行LiOH酯水解,如前所述由癸酰氯制备化合物254-C。

[1357] 利用实施例137(化合物231)中的方法,制备呈白色固体的化合物254(甲酸盐)(16mg)。针对化合物254的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.663,[M+H]^+=823.2$ 。

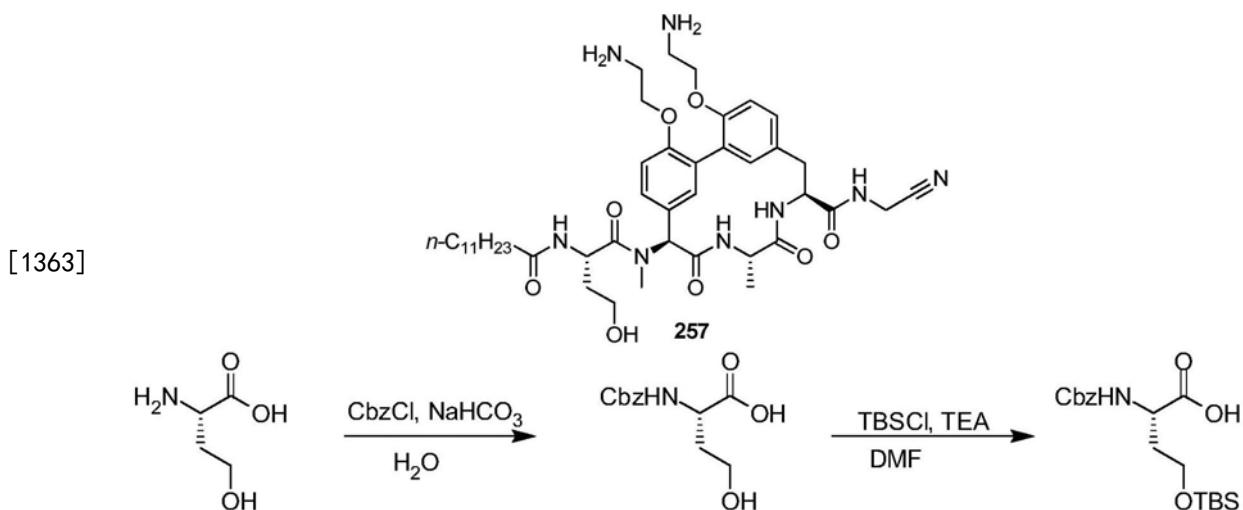
[1358] 将化合物255(2mg,白色固体)作为在制备化合物254期间由硫化物的氧化而产生的副产物分离出来。针对化合物255的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.653,[M+H]^+=839.2$ 。

[1359] 实施例161:化合物256的合成



[1361] 利用实施例160(化合物254)中的方法,由(2S,3R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-(叔丁氧基)丁酸制备呈白色固体的化合物256(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.659$, $[M+H]^+=821.3$ 。

[1362] 实施例162:化合物257的合成



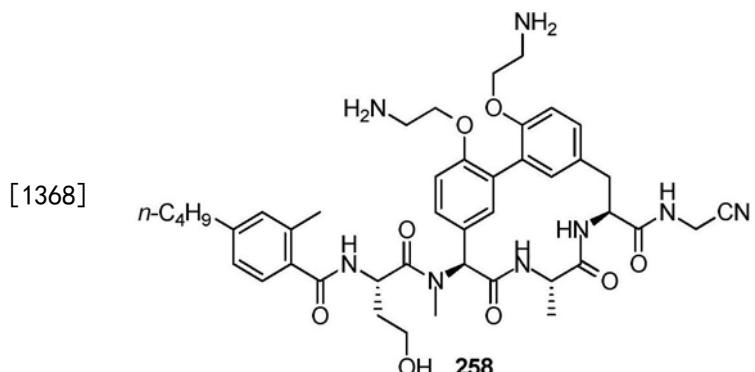
[1364] 向氯甲酸苄酯(930.84mg,5.46mmol)和碳酸氢钠(705.25mg,8.39mmol)在水(10mL)中的混合物中添加(2S)-2-氨基-4-羟基-丁酸(500.0mg,4.2mmol),并在氮气、15℃下搅拌3小时。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)洗涤,使用2N HCl(约20mL)在0℃下酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈无色油状物的(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-羟基-丁酸(450mg,1.7769mmol,产率42.3%)。其在不经进一步纯化的情况下用于下一步。

[1365] 在0℃下,向(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-羟基-丁酸(450.0mg,1.78mmol)和三乙胺(395.57mg,3.91mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(8mL)中的混合物中添加叔丁基二甲基氯硅烷(401.72mg,2.67mmol),并在15℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(30mL)稀释,并添加碳酸钠(5g)。将所得混合物用乙酸乙酯(15mL x 3)洗涤。使用2N HCl(约20mL)在0℃下将水相酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈无色油状物的(S)-2-((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸(450mg,1.2245mmol,产率68.9%)。其在不经进一步纯化的情况下用于下一步。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.833\text{min}$, $[M+\text{Na}]^+=389.9$ 。

[1366] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物101-G和(S)-2-((苄氧基)羰基)氨基)-4-羟基丁酸制备呈白色固体的化合物257(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=$

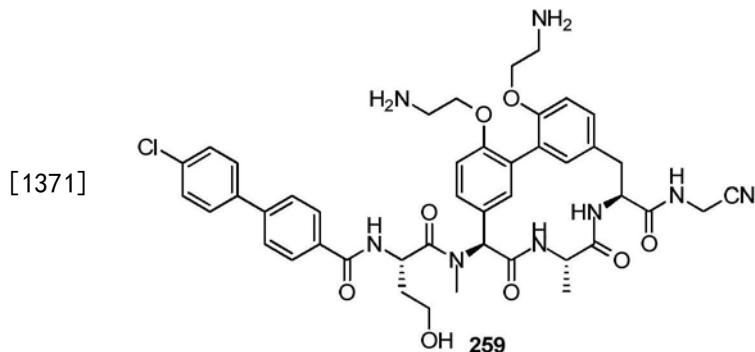
0.657, $[M+H]^+=821.3$ 。

[1367] 实施例163:化合物258的合成



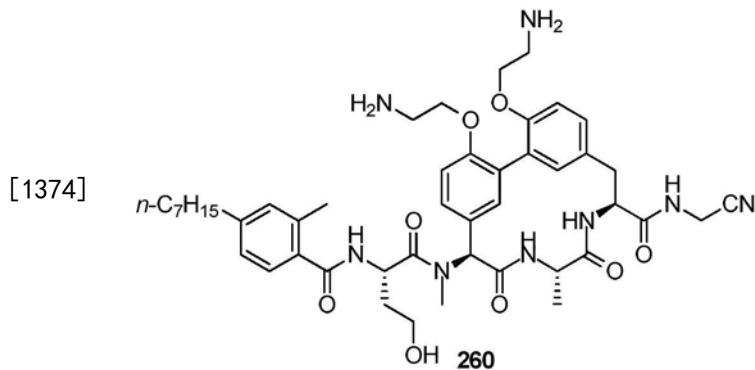
[1369] 利用实施例162(化合物257)中的方法,制备呈白色固体的化合物258(甲酸盐)(10mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.585$, $[M+H]^+=813.3$ 。¹H NMR(400MHz, MeOH-d4) δ 8.48(brs, 2H, HC_{OOH}), 7.37-7.35(m, 2H), 7.27(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.05(m, 3H), 6.92(brs, 1H), 6.85(brs, 1H), 6.46(s, 1H), 5.17-5.14(m, 1H), 4.80-4.70(m, 2H), 4.27-4.20(m, 4H), 4.21(s, 2H), 3.78-3.70(m, 2H), 3.25-3.23(m, 4H), 3.16-3.12(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.66-2.62(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.15-2.00(m, 1H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.64-1.50(m, 2H), 1.42-1.30(m, 5H), 0.96(t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1370] 实施例164:化合物259的合成



[1372] 利用实施例162(化合物257)中的方法,制备呈白色固体的化合物259(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.598$, $[M+H]^+=853.5$ 。

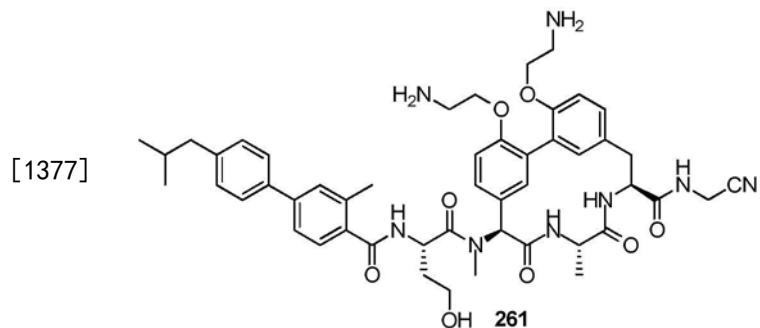
[1373] 实施例165:化合物260的合成

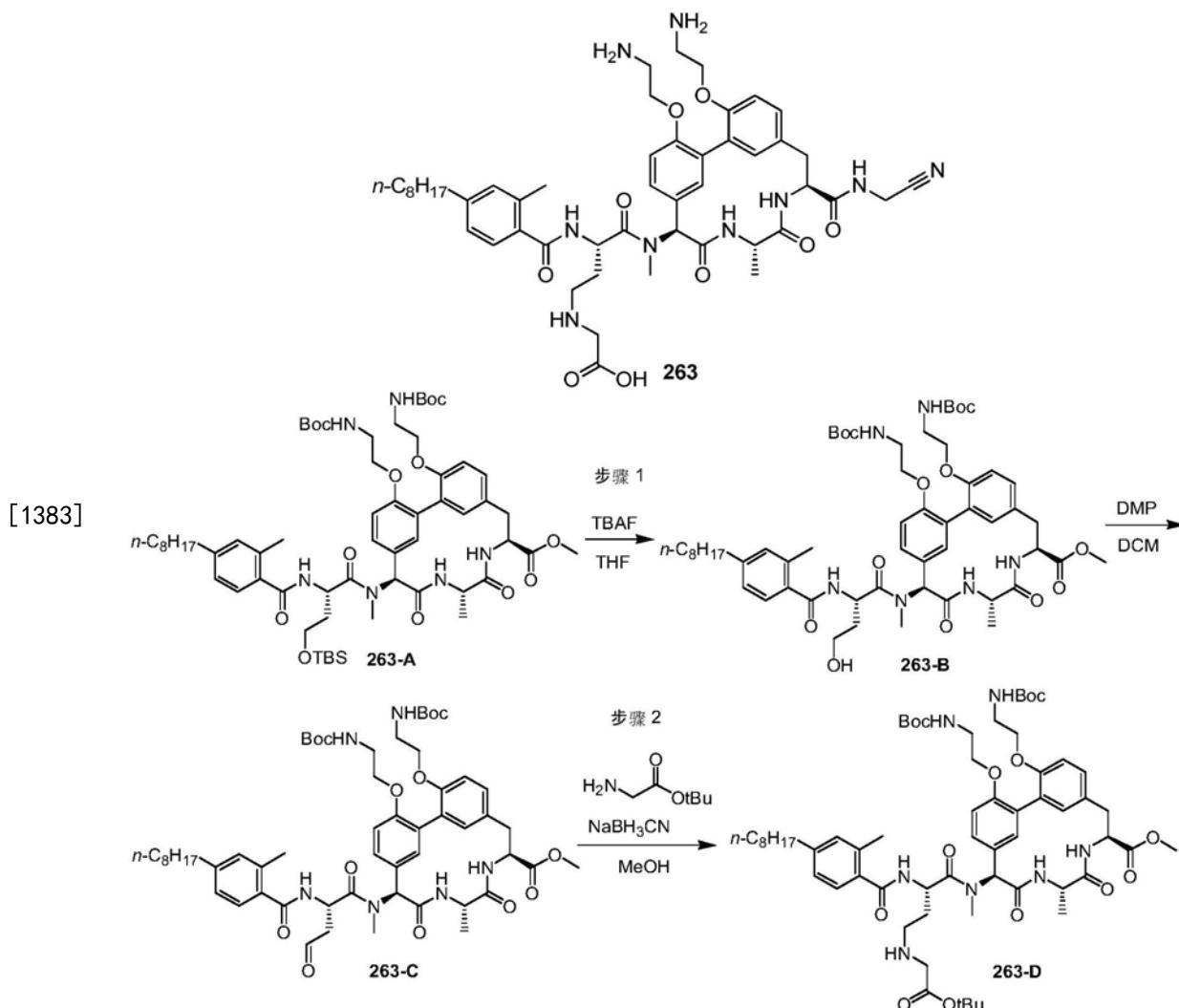


[1375] 利用实施例162(化合物257)中的方法,制备呈白色固体的化合物260(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.810$, $[M+H]^+=855.5$; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d4) δ 7.31-7.22

(m, 2H) , 7.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 7.14 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) , 7.07-7.04 (m, 3H) , 6.84 (brs, 1H) , 6.65-6.58 (m, 2H) , 5.20-5.18 (m, 1H) , 4.80-4.70 (m, 2H) , 4.21 (s, 2H) , 4.16-4.01 (m, 4H) , 3.74 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H) , 3.32-3.28 (m, 1H) , 3.15-2.91 (m, 5H) , 3.02 (s, 3H) , 2.61-2.52 (m, 2H) , 2.36 (s, 3H) , 2.16-2.05 (m, 1H) , 2.00-1.90 (m, 1H) , 1.57 (brs, 2H) , 1.40-1.20 (m, 11H) , 0.92 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H) 。

[1376] 实施例166:化合物261的合成





[1384] 化合物263-A为制备化合物262(实施例167)的中间体。向化合物263-A(360.0mg, 0.31mmol)在四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加含四丁基氟化铵(2M; 2.0mL, 4mmol)的四氢呋喃。将溶液在20℃下搅拌2h并蒸发至干。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收,用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在DCM中的5%甲醇,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的化合物263-B(320mg,产率98.6%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=1.122min, [M+H]⁺=1045.4。

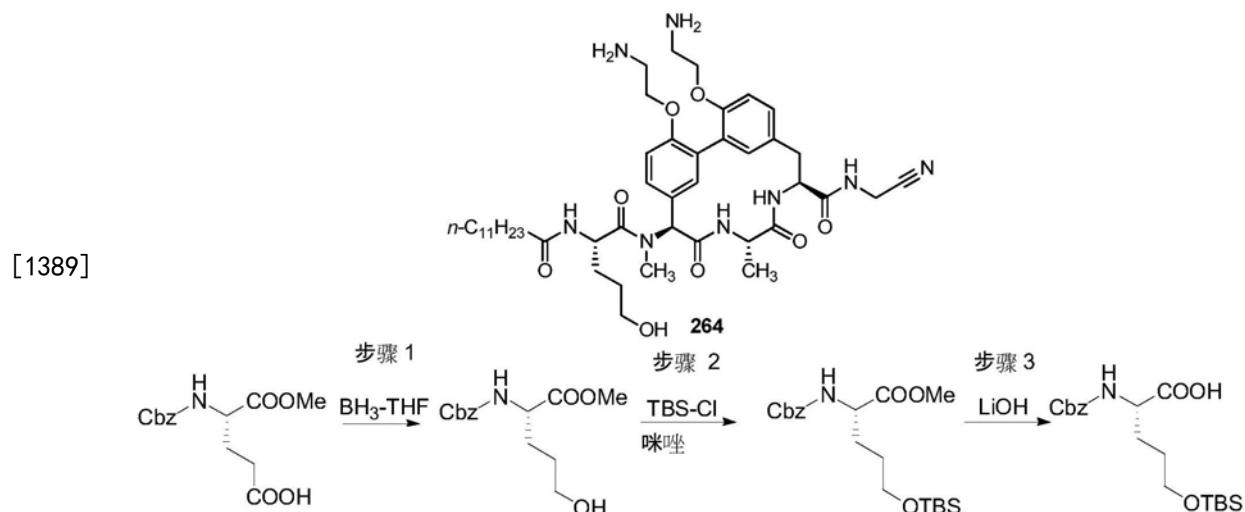
[1385] 向化合物263-B(170.0mg, 0.16mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁氧化剂(138.0mg, 0.33mmol)。将混合物在20℃下搅拌2h,用饱和NaHCO₃溶液猝灭,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩,得到呈白色固体的化合物263-C粗品(160mg,产率94.3%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.974min, [M+H]⁺=1043.5。

[1386] 向化合物263-C(400.0mg, 0.38mmol)和2-氨基乙酸叔丁酯盐酸盐(128.5mg, 0.77mmol)在甲醇(20mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(48.2mg, 0.77mmol)。将反应在20℃下搅拌2h并蒸发至干。将残余物在EtOAc(10mL)中吸收,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在DCM中的5%甲醇,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的化合物263-D(300mg,产率67.5%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=

1.043min, $[M+H]^+=1159.3$ 。

[1387] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物263-D制备呈白色固体的化合物263(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.642\text{min}$, $[M+H]^+=927.4$ 。

[1388] 实施例169:化合物264的合成

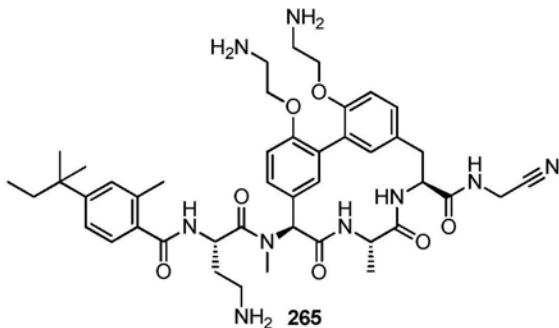


[1390] 步骤1:向(S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-甲氧基-5-羟代戊酸(1.0g,3.4mmol)在THF(3.5mL)中的0℃溶液中添加1M $\text{BH}_3\text{-THF}$ (6.7mL,6.7mmol),并将混合物在相同温度下搅拌1h。通过加入1M NaHSO_4 (10mL)来猝灭反应,随后减压去除大部分THF。将所得混合物用水(20mL)稀释,将其用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(90mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-羟基戊酸甲酯(550mg,产率60%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.729$, $M+\text{Na}^+=303.9$ 。

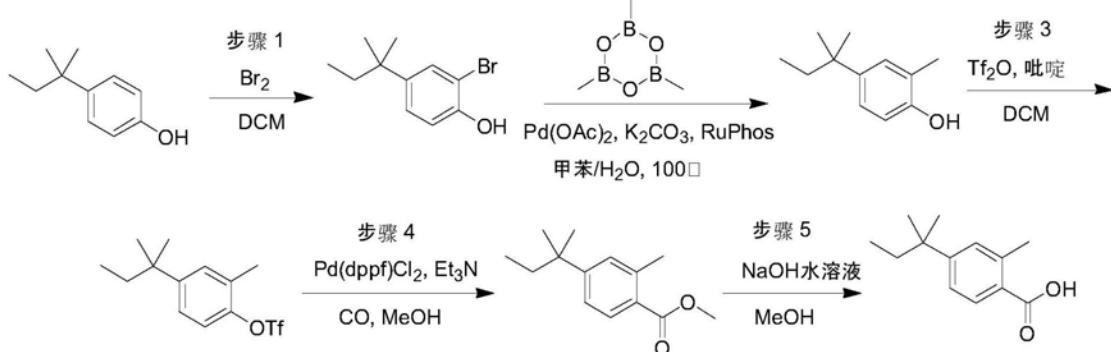
[1391] 步骤2和3:遵循典型TBS保护和酯水解(LiOH)程序,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)戊酸(640mg)。

[1392] 利用实施例162(化合物257)中的方法,制备呈白色固体的化合物264(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.658$, $[M+H]^+=835.6$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.49(brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.25(m, 2H), 7.17(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.12(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.92(brs, 1H), 6.80(brs, 1H), 6.41(s, 1H), 4.95-4.88(m, 1H), 4.82-4.70(m, 2H), 4.40-4.22(m, 4H), 4.20(s, 2H), 3.65-3.58(m, 2H), 3.48-3.35(m, 1H), 3.31-3.22(m, 4H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.93(s, 3H), 2.32-2.20(m, 2H), 2.00-1.90(m, 1H), 1.80-1.60(m, 5H), 1.50-1.20(m, 20H), 0.92(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1393] 实施例170:化合物265的合成



[1394]



[1395] 步骤1: 在0℃下,向4-叔戊基苯酚(3.0g,18.27mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中滴加溴(0.94mL,18.27mmol),并搅拌30min。然后使混合物升温至20℃,并搅拌16h。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,用水(50mLx 3)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物用硅胶柱(用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱)纯化,得到呈白色固体的2-溴-4-(1,1-二甲基丙基)苯酚(2.6g,产率58.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.37 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 1.58 (q, J=7.5Hz, 2H), 1.23 (s, 6H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1396] 步骤2:用三甲基环三硼氧烷(516.3mg,4.11mmol)处理2-溴-4-(1,1-二甲基丙基)苯酚(500mg,2.06mmol)、乙酸钯(II)(46.2mg,0.21mmol)、RuPhos(192.0mg,0.41mmol)和碳酸钾(710.6mg,5.14mmol)在甲苯(10mL)和水(1mL)中的混合物,并在氮气、80℃下加热16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化,得到呈无色油状物的4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯酚(220mg,产率60%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.05-6.95 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.23 (s, 7H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1397] 步骤3:在0℃下,用三氟甲磺酸酐(417.8mg,1.48mmol)处理4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯酚(220.0mg,1.23mmol)和吡啶(292.9mg,3.7mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。将所得混合物在氮气、15℃下搅拌1小时。使用2N HCl将反应混合物调节至pH=5,并用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,并过滤。浓缩滤液,得到呈棕色油状物的[4-(1,1-二甲基丙基)-2-甲基-苯基]三氟甲烷磺酸酯(360mg,产率94%),其在不经纯化的情况下用于下一步。

[1398] 步骤4:描述了芳基三氟甲磺酸酯的碳基化,并将其称为通用方法碳基化。该方法也可以与芳基溴化物和碘化物一起使用。

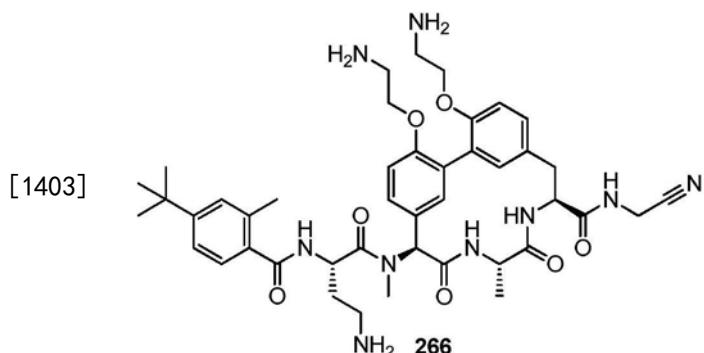
[1399] 用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(56.6mg,0.08mmol)处理[4-(1,1-二甲

基丙基) -2- 甲基- 苯基]三氟甲烷磺酸酯(240mg, 0.770mmol) 和三乙胺(234.8mg, 2.32mmol) 在甲醇(10mL) 中的溶液。将所得混合物在CO(35psi)、60℃下搅拌16小时。浓缩反应混合物，并将残余物用硅胶柱(在石油中的3%乙酸乙酯)纯化，得到呈无色油状物的4- (1,1- 二甲基丙基) -2- 甲基- 苯甲酸甲酯(40mg, 产率23.5%)。

[1400] 步骤5：如前所述(通用方法NaOH)使4- (1,1- 二甲基丙基) -2- 甲基- 苯甲酸酯(40.0mg, 0.18mmol)水解，得到呈白色固体的4- (1,1- 二甲基丙基) -2- 甲基- 苯甲酸粗品(30mg, 产率80.1%)。

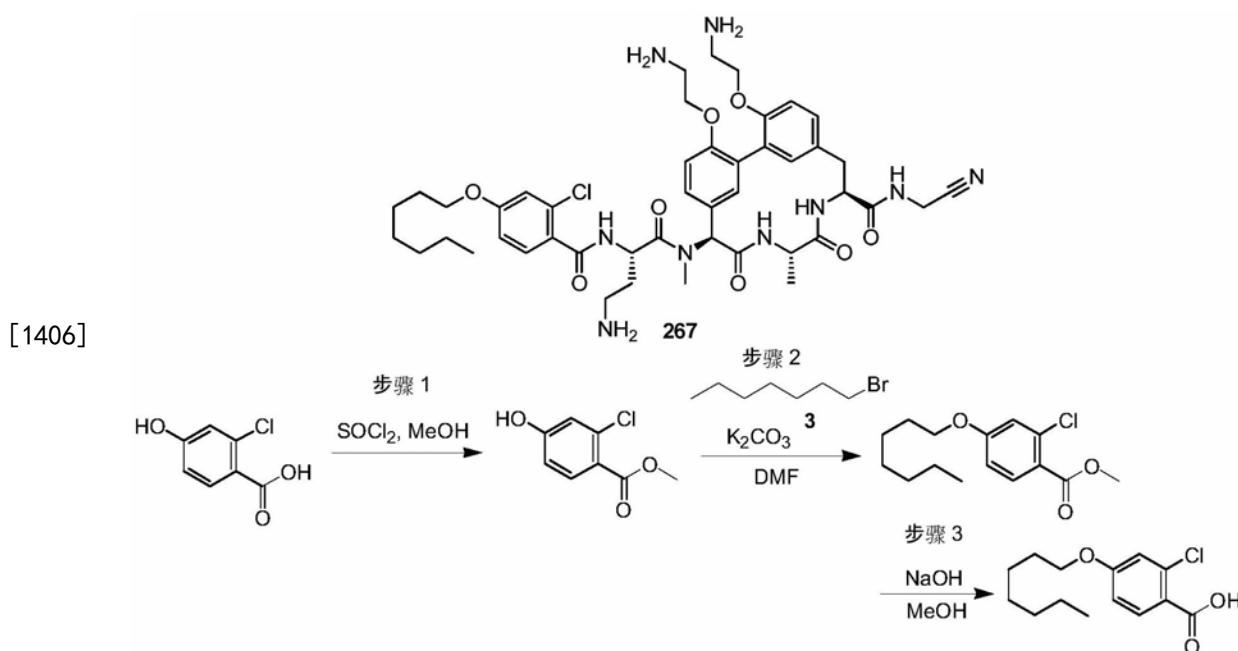
[1401] 利用实施例7(化合物101)中的方法，制备呈白色固体的化合物265(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.602\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 826.2$ 。

[1402] 实施例171：化合物266的合成



[1404] 从4- (叔丁基) -2- 甲基苯酚开始，利用实施例170(化合物265)中的方法制备呈白色固体的化合物266(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.562\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 812.5$ 。

[1405] 实施例172：化合物267的合成



[1407] 步骤1：在0℃下，向2-氯-4-羟基苯甲酸(200.0mg, 1.16mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中滴加亚硫酰氯(413.6mg, 3.48mmol)。将反应混合物在70℃下搅拌2h，并浓缩。将残余物用水(15mL)稀释，并用EtOAc(15mL x 2)萃取。将有机层合并，并用水(30mL x 2)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离，经 Na_2SO_4 干燥，并浓缩，得到呈黄色固体的2-氯-4-羟基-苯甲酸。

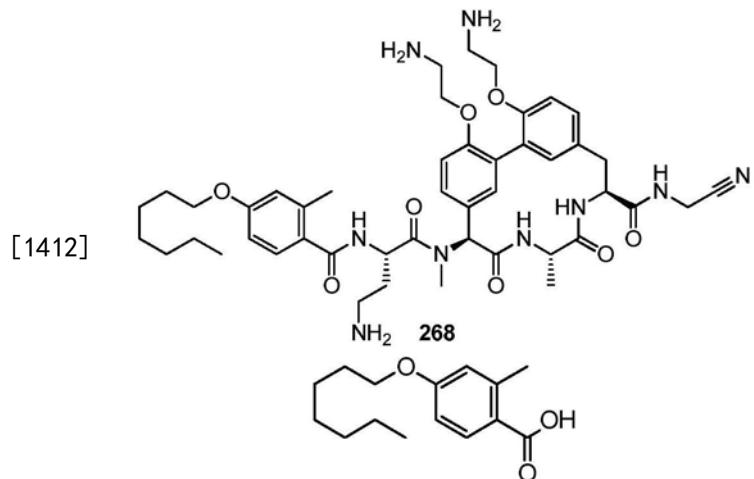
甲酯(200mg,产率92.5%),其在不经进一步纯化的情况下直接使用。

[1408] 步骤2:向2-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯(100.0mg,0.54mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加1-溴庚烷(2879.6mg,16.08mmol)和碳酸钾(2222.1mg,16.08mmol)。将混合物在20℃下搅拌4h,用水(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将有机层合并,并用(40mL x 4)和盐水(20mL)洗涤。将有机层分离,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc)纯化,得到呈黄色油状物的2-氯-4-庚氧基-苯甲酸甲酯(152mg,产率99.6%)。对于更高程度空间位阻的烷基卤化物,使用升高的温度。

[1409] 步骤3:将2-氯-4-庚氧基-苯甲酸甲酯(152.0mg,0.53mmol)如前所述(通用方法NaOH)进行水解,得到呈黄色固体的2-氯-4-庚氧基-苯甲酸粗品(110mg,产率76.1%)。

[1410] 利用实施例7(化合物101)中的方法,制备呈白色固体的化合物267(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.647min,[M+H]⁺=890.4。

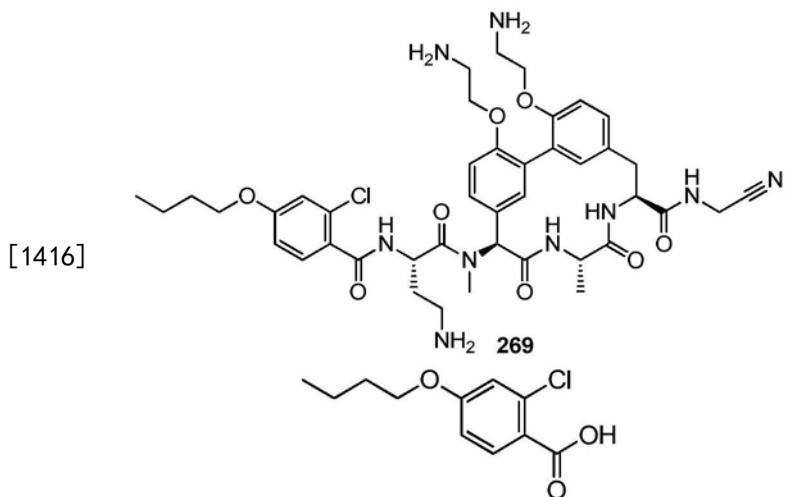
[1411] 实施例173:化合物268的合成



[1413] 遵循如实施例172(化合物267)中所述类似的程序,由4-羟基-2-甲基苯甲酸得到呈黄色固体的4-(庚基氧基)-2-甲基苯甲酸(605mg,产率96.1%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.09-8.04(m,1H),6.79-6.73(m,2H),4.01(t,J=6.4Hz,2H),2.64(s,3H),1.84-1.73(m,2H),1.49-1.27(m,8H),0.90(t,J=7.0Hz,3H)。

[1414] 利用实施例172(化合物267)中的方法,制备呈白色固体的化合物268(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.608min,[M+H]⁺=870.4。¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.46(brs,2H),7.38(d,J=8.0Hz,1H),7.32(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),7.18(d,J=8.0Hz,1H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),6.90(d,J=1.8Hz,1H),6.85-6.77(m,3H),6.35(s,1H),5.14-5.10(m,1H),4.82-4.76(m,2H),4.36-4.18(m,4H),4.20(s,2H),3.99(t,J=6.4Hz,2H),3.35-3.20(m,5H),3.17-3.08(m,3H),2.91(s,3H),2.40(s,3H),2.30-2.24(m,1H),2.20-2.05(m,1H),1.81-1.74(m,2H),1.53-1.31(m,11H),0.92(t,J=6.6Hz,3H)。

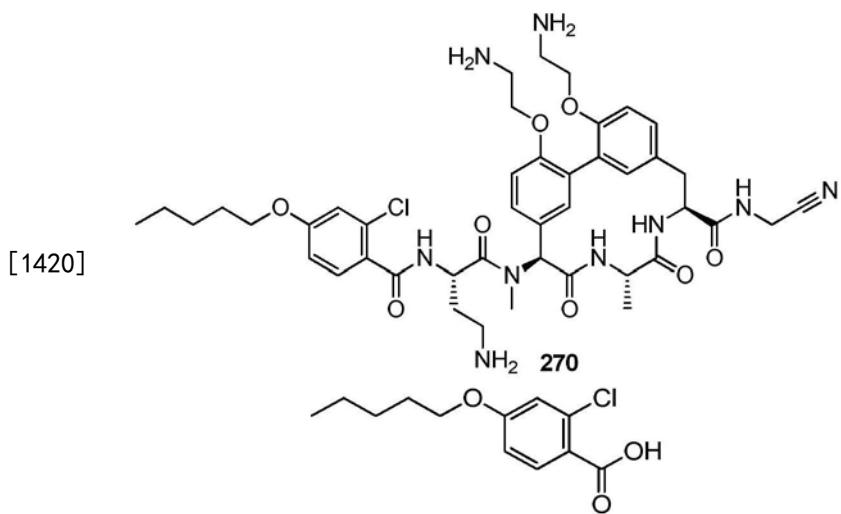
[1415] 实施例174:化合物269的合成



[1417] 遵循如实施例172中所述类似的程序,由2-氯-4-羟基苯甲酸得到呈白色固体的4-丁氧基-2-氯苯甲酸(160mg,0.70mmol)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.90(d,J=9.2Hz,1H),7.02(d,J=2.0Hz,1H),6.91(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),4.04(t,J=6.4Hz,2H),1.80-1.70(m,2H),1.55-1.45(m,2H),0.99(t,J=7.6Hz,3H)。

[1418] 利用实施例172(化合物267)中的方法,制备呈白色固体的化合物269(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.574min,[M+H]⁺=848.5。

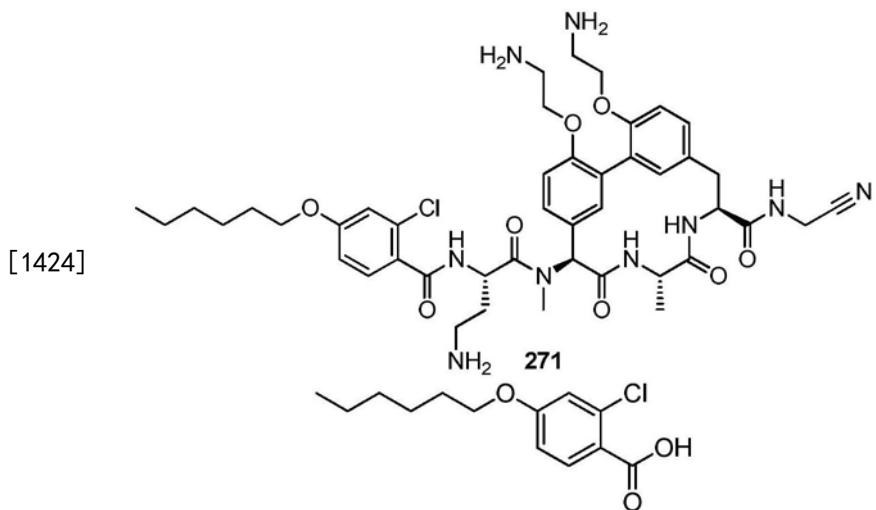
[1419] 实施例175:化合物270的合成



[1421] 遵循如实施例172中所述类似的程序,得到呈黄色固体的2-氯-4-(戊基氧基)苯甲酸(160mg,0.6593mmol,产率94%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.02(d,J=2.8Hz,1H),6.92(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),4.04(t,J=6.4Hz,2H),1.85-1.75(m,2H),1.50-1.35(m,4H),0.96(t,J=7.2Hz,3H)。

[1422] 利用实施例172(化合物267)中的方法,制备呈白色固体的化合物270(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.591min,[M+H]⁺=862.6。

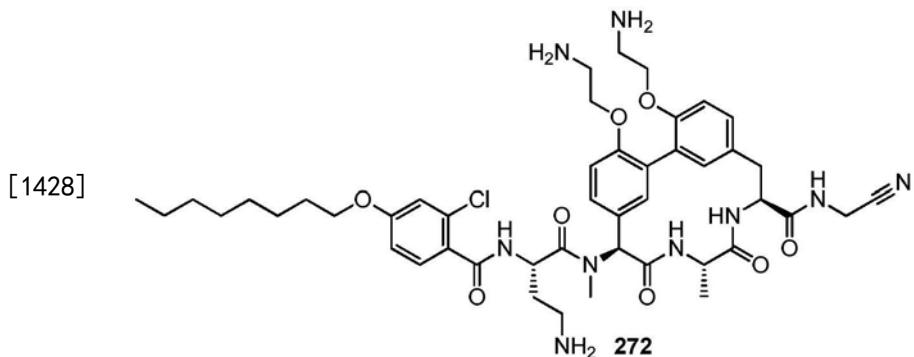
[1423] 实施例176:化合物271的合成



[1425] 遵循如实施例172中所述类似的程序,得到呈白色固体的2-氯-4-(己基氨基)苯甲酸(670mg,2.61mmol,产率88.3%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.926\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=256.9$ 。

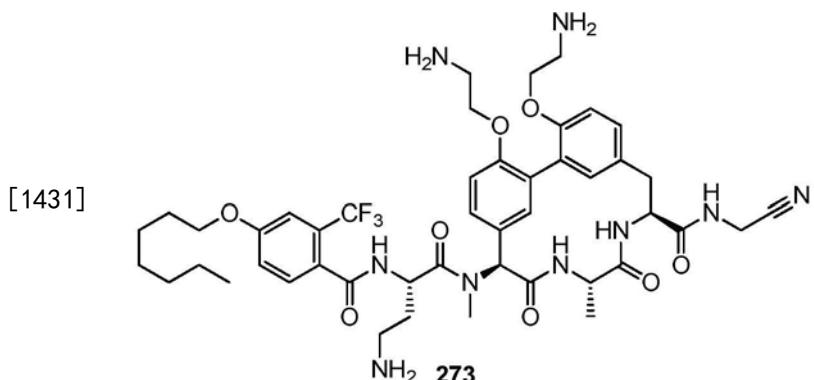
[1426] 利用实施例172(化合物267)中的方法,制备呈白色固体的化合物271(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.735\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=876.6$ 。

[1427] 实施例177:化合物272的合成



[1429] 利用实施例172(化合物267)中的方法,由2-氯-4-(辛基氨基)苯甲酸制备呈白色固体的化合物272(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.649\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=904.6$ 。

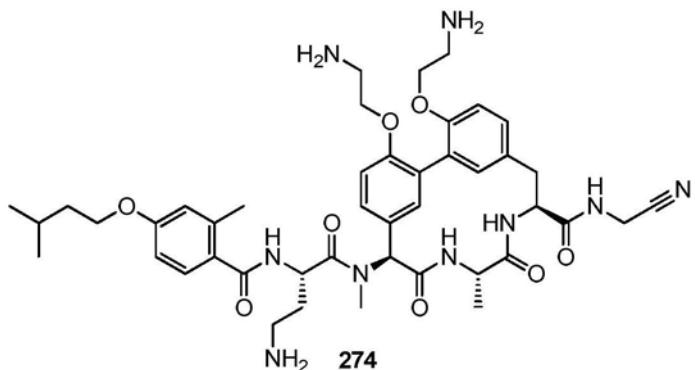
[1430] 实施例178:化合物273的合成



[1432] 利用实施例172(化合物267)中的方法,由4-(庚基氨基)-2-(三氟甲基)苯甲酸制备呈白色固体的化合物273(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.634\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=924.4$ 。

[1433] 实施例179:化合物274的合成

[1434]

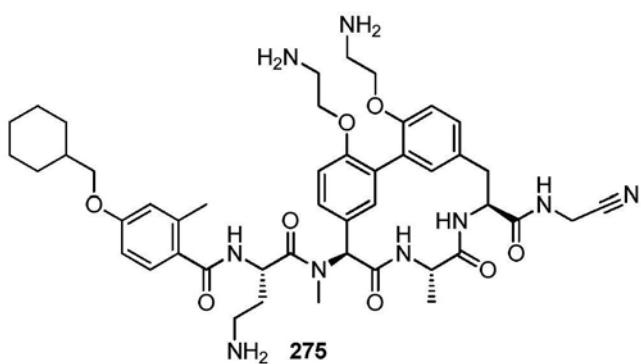


[1435] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备呈白色固体的化合物274(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.582\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 842.3$ 。

[1436] 实施例180: 化合物275的合成

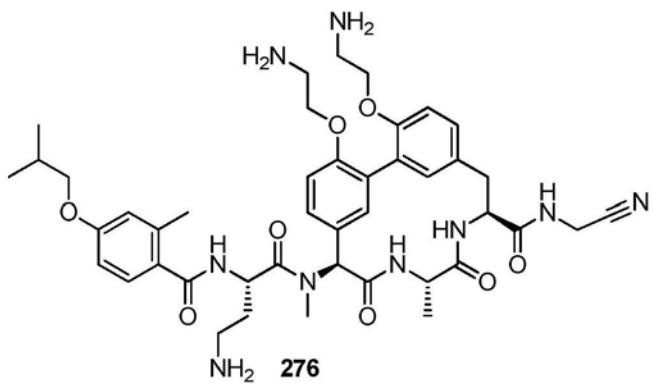
[1437]



[1438] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备化合物275(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.601\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 868.5$ 。

[1439] 实施例181: 化合物276的合成

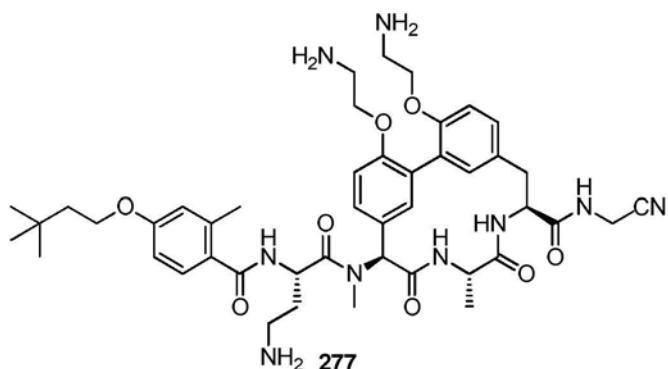
[1440]



[1441] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备化合物276(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.679\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 828.5$ 。

[1442] 实施例182: 化合物277的合成

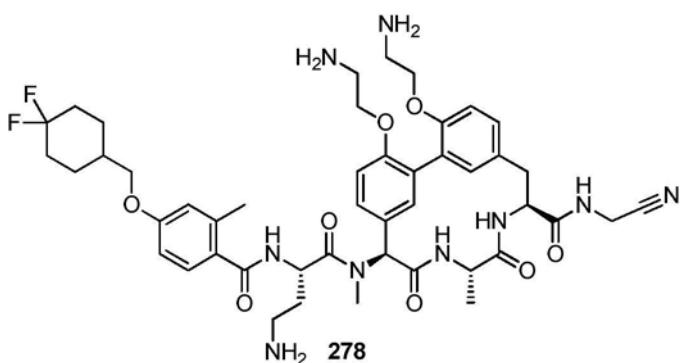
[1443]



[1444] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备化合物277(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.613\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=878.4$ 。

[1445] 实施例183:化合物278的合成

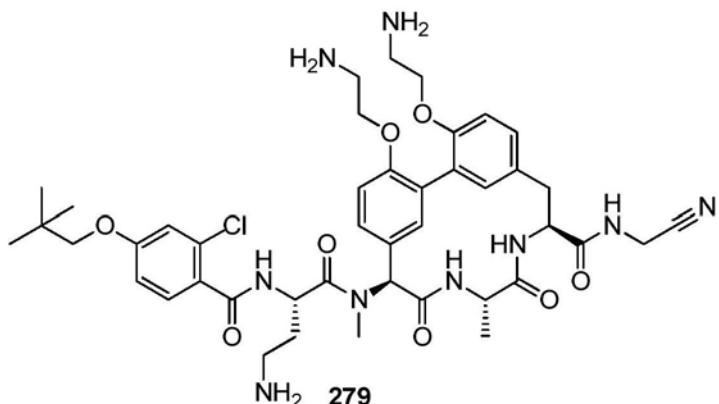
[1446]



[1447] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备化合物278(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.706\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=904.5$ 。

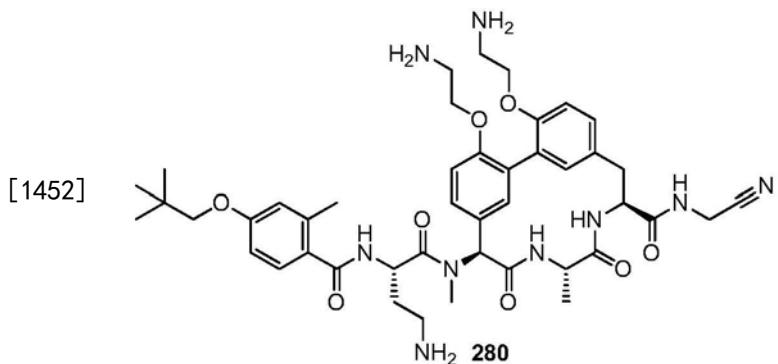
[1448] 实施例184:化合物279的合成

[1449]



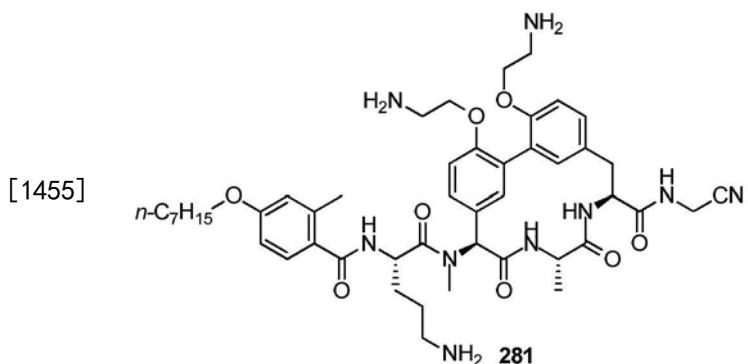
[1450] 利用实施例172(化合物267)中的方法制备化合物279(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.713\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=862.4$ 。

[1451] 实施例185:化合物280的合成



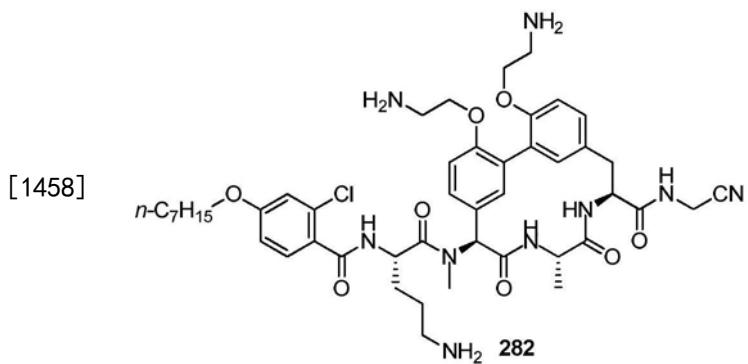
[1453] 利用实施例172(化合物267)中的方法,由2-甲基-4-(新戊基氧基)苯甲酸制备呈白色固体的化合物280(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.575\text{min}$, $[\text{M}+2\text{H}]^+=421.9$ 。

[1454] 实施例186:化合物281的合成



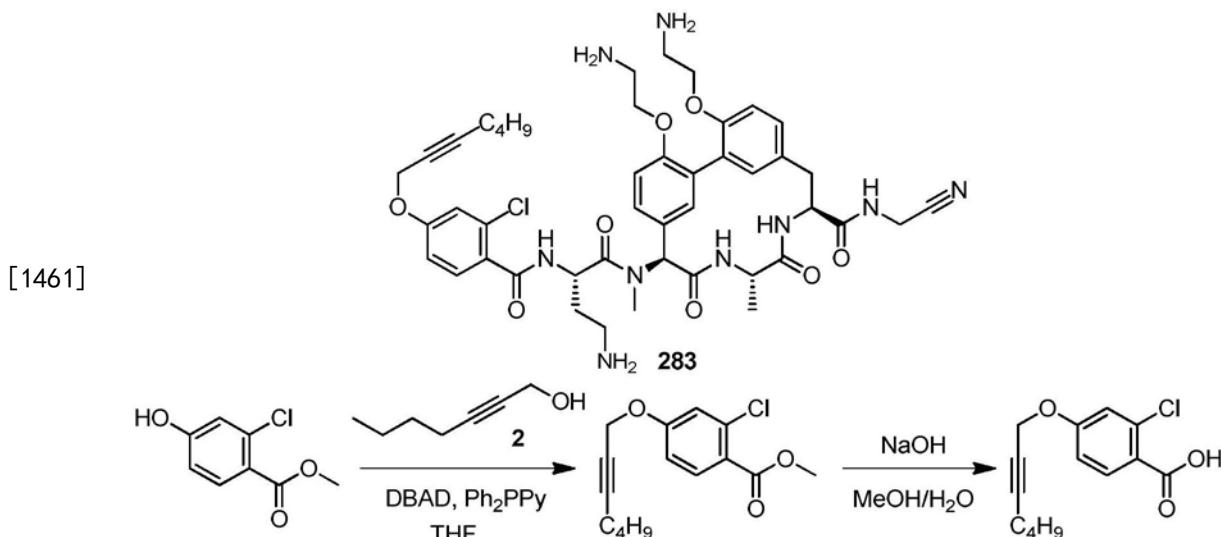
[1456] 利用实施例172(化合物267)中的方法,由4-(庚基氧基)-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物281(甲酸盐)(38mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.755$, $[\text{M}+\text{H}]^+=884.5$ 。

[1457] 实施例187:化合物282的合成



[1459] 利用实施例172(化合物267)中的方法,由2-氯-4-(庚基氧基)苯甲酸制备呈白色固体的化合物282(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.760$, $[\text{M}+\text{H}]^+=904.9$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d_4) δ 8.45(brs, 1H, $\text{HC}(=\text{O})\text{O}\text{H}$), 7.46(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.18(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.11(d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.02(brs, 1H), 6.94(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.89(brs, 1H), 6.81(brs, 1H), 6.41(s, 1H), 5.07-5.03(m, 1H), 4.81-4.75(m, 2H), 4.29-4.17(m, 4H), 4.20(s, 2H), 4.01(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.34(m, 1H), 3.28-3.24(m, 4H), 3.15-3.05(m, 1H), 3.01-2.94(m, 1H), 2.96(s, 3H), 2.02-1.97(m, 1H), 1.90-1.75(m, 5H), 1.52-1.30(m, 1H), 0.92(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

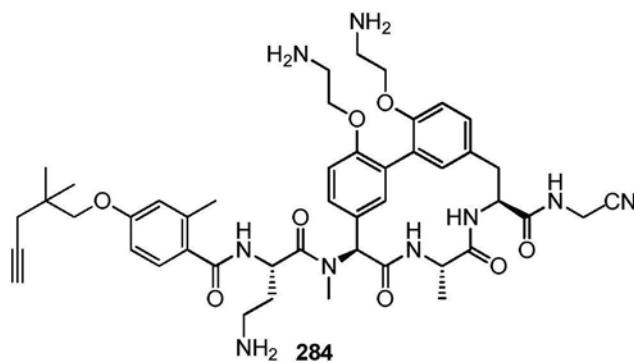
[1460] 实施例188:化合物283的合成



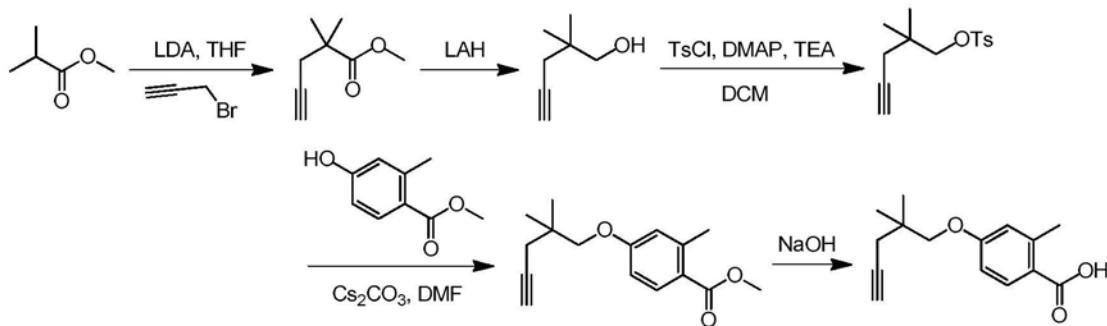
[1462] 在5min内,向0℃、氮气氛下的2-氯-4-羟基-苯甲酸甲酯(200.0mg,1.07mmol)、庚-2-炔-1-醇(120.23mg,1.07mmol)和二苯基-2-吡啶基膦(338.63mg,1.29mmol)在无水四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中滴加偶氮二甲酸二叔丁酯(296.17mg,1.29mmol)在THF(2mL)中的溶液。将反应搅拌1h,并减压蒸发溶剂。将所得油状物用水(30mL)稀释,并用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用1N HCl(10mL x 3)和盐水(20mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10% EtOAc, $R_f=0.1$)纯化,得到呈无色油状物的2-氯-4-庚-2-炔氧基-苯甲酸甲酯(220mg,0.7836mmol,产率73.1%)。 H-NMR (400MHz, CDCl_3): 7.86(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.04(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.87(m, 1H), 4.69(s, 2H), 3.88(s, 3H), 2.20(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.49-1.43(m, 2H), 1.39-1.35(m, 2H), 0.87(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1463] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物283(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_{\text{R}}=0.712\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=886.4$ 。

[1464] 实施例189:化合物284的合成



[1465]



[1466] 向在N₂保护和-78℃下冷却的异丁酸甲酯(2000.0mg, 19.58mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加二异丙基氨基锂(11.75mL, 23.5mmol), 并在0℃下搅拌3h。添加炔丙基溴(2562.5mg, 21.54mmol)。在20℃下搅拌2h后, 将反应用饱和NH₄Cl溶液(10mL)猝灭, 并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的10%EtOAc)纯化, 得到呈黄色油状物的2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(500mg, 3.5668mmol, 产率18.2%)。

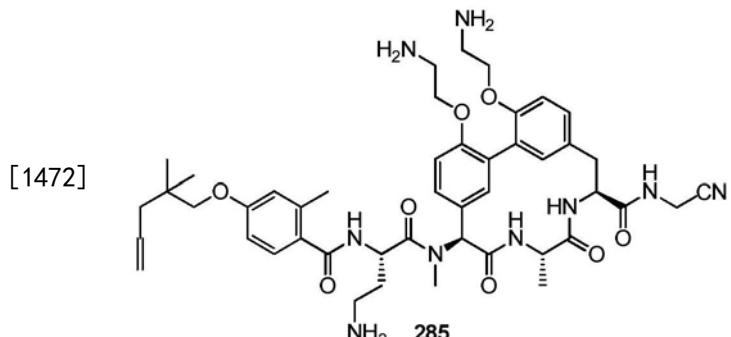
[1467] 向在0℃下冷却的2,2-二甲基戊-4-炔酸甲酯(4000.0mg, 28.54mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中分批添加氢化铝锂(1600.0mg, 42.8mmol), 并在0℃下搅拌3h。将反应依次用水(1mL)、10%NaOH溶液(1mL)和水(1mL)猝灭。将混合物过滤, 并浓缩, 得到呈黄色油状物的2,2-二甲基戊-4-炔-1-醇(3000mg, 26.745mmol, 产率93.7%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.44(s, 2H), 2.18(d, J=2.4Hz, 2H), 2.01(t, J=2.6Hz, 1H), 0.99(s, 6H)。

[1468] 将2,2-二甲基戊-4-炔-醇(500.0mg, 4.46mmol)、4-二甲氨基吡啶(54.5mg, 0.45mmol)、三乙胺(2255.3mg, 22.29mmol)和对甲苯磺酰氯(1699.7mg, 8.92mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在35℃下搅拌16h, 并浓缩至干。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收, 用水(20mL x 2)和盐水(10mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的10%EtOAc)纯化, 得到呈黄色油状物的2,2-二甲基戊-4-炔基4-甲基苯磺酸酯(900mg, 3.38mmol, 产率75.8%)。

[1469] 将4-羟基-2-甲基-苯甲酸甲酯(100.0mg, 0.60mmol)、碳酸铯(588.23mg, 1.81mmol)和2,2-二甲基戊-4-炔基4-甲基苯磺酸酯(320.6mg, 1.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在120℃下搅拌16h。将反应用水(20mL)猝灭, 并用EtOAc(20mL)萃取。将有机层用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的10%EtOAc)纯化, 得到呈黄色油状物的4-(2,2-二甲基戊-4-炔氧基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(150mg, 产率95.7%)。用NaOH进行酯水解(通用方法NaOH)得到4-((2,2-二甲基戊-4-炔-1-基)氧基)-2-甲基苯甲酸。

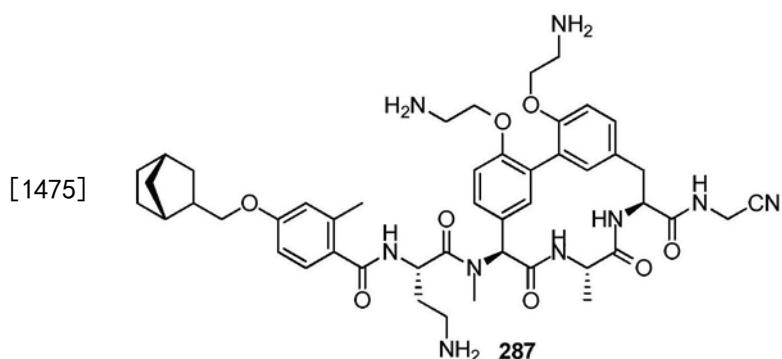
[1470] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物284(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.600\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 867.5$ 。

[1471] 实施例190:化合物285的合成



[1473] 利用实施例189(化合物284)中的方法制备呈白色固体的化合物285(甲酸盐),不同之处在于在初始烷基化步骤中烯丙基溴与异丁酸甲酯一起使用。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.599\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 868.5$ 。

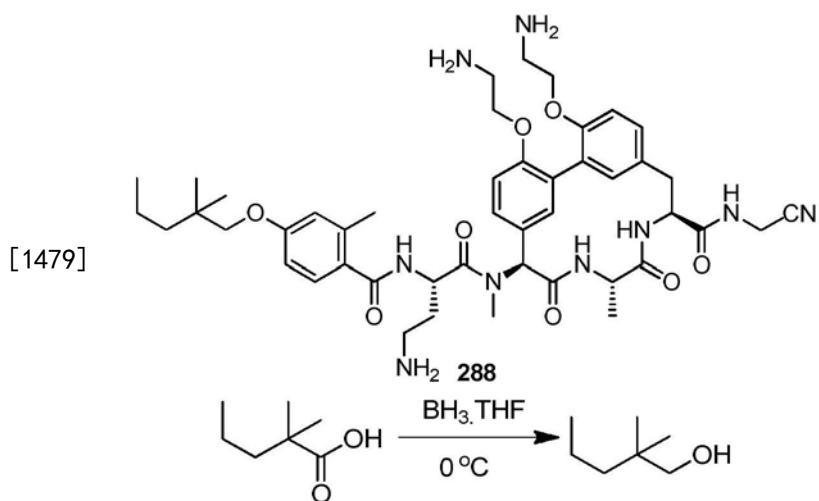
[1474] 实施例192:化合物287的合成



[1476] 从(1R,4S)-二环[2.2.1]庚烷-2-基甲醇开始,利用实施例189(化合物284)中的方法,制备呈白色固体的化合物287(甲酸盐)。

[1477] LCMS(方法5-95AB,ESI): $RT = 0.723$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 880.5$ 。

[1478] 实施例193:化合物288的合成

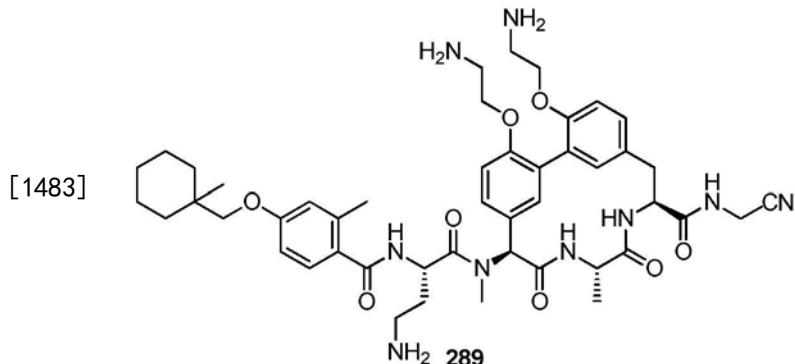


[1480] 在 0°C 下,向2,2-二甲基戊酸(500mg,3.84mmol)添加含1M硼烷(19.2mL,19.2mmol)的四氢呋喃,并在氮气下搅拌16h。将反应在 0°C 下用MeOH猝灭,并浓缩,得到呈黄色油状物

的2,2-二甲基戊-1-醇粗品(540mg,4.6472mmol)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ3.31(s,2H),1.35-1.15(m,4H),0.90(t,J=6.8Hz,3H),0.86(s,6H)。

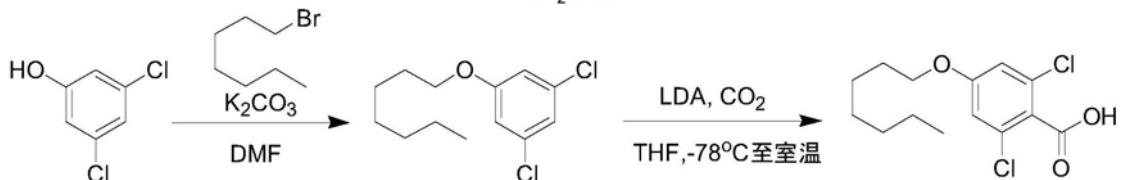
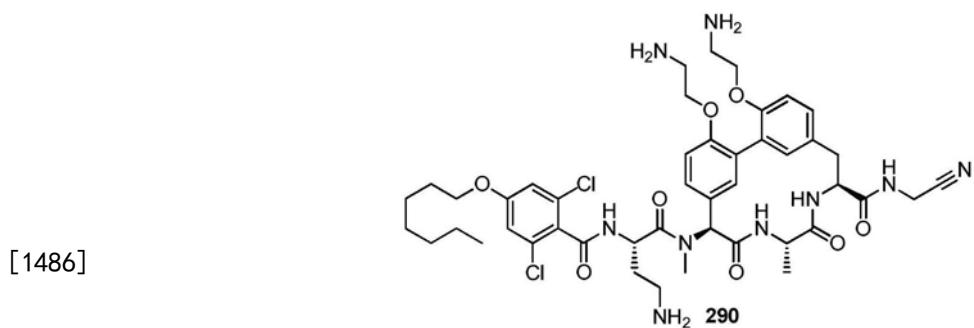
[1481] 利用实施例189(化合物284)中的方法制备呈白色固体的化合物288(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.749min,[M+Na]⁺=892.8。

[1482] 实施例194:化合物289的合成



[1484] 从1-甲基环己烷甲酸开始,利用实施例193(化合物288)中的方法,制备呈白色固体的化合物289(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.636min,[M+Na]⁺=904.5。

[1485] 实施例195:化合物290的合成

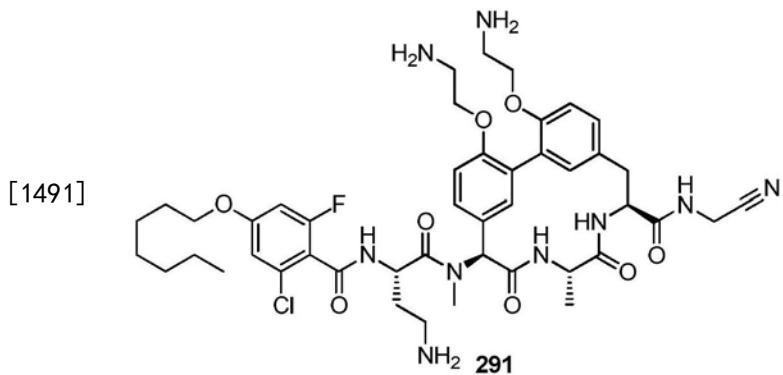


[1487] 步骤1:使用实施例172(化合物267)中的方法制备1,3-二氯-5-庚氧基-苯。

[1488] 步骤2:向1,3-二氯-5-庚氧基-苯(200.0mg,0.77mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加二异丙基氨基锂(0.37mL,0.92mmol),并在-78°C下搅拌1h。用CO₂鼓泡,并在-78°C下搅拌2h。将反应用水(40mL)猝灭,并用EtOAc(30mL × 3)萃取。将有机层用水(50mL × 2)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的20% EtOAc,Rf=0.5)纯化,得到呈白色固体的2,6-二氯-4-庚氧基-苯甲酸(150mg,产率64.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ6.72(s,2H),3.83(t,J=6.4Hz,2H),1.69-1.64(m,2H),1.35-1.19(m,8H),0.82(t,J=6.4Hz,3H)。

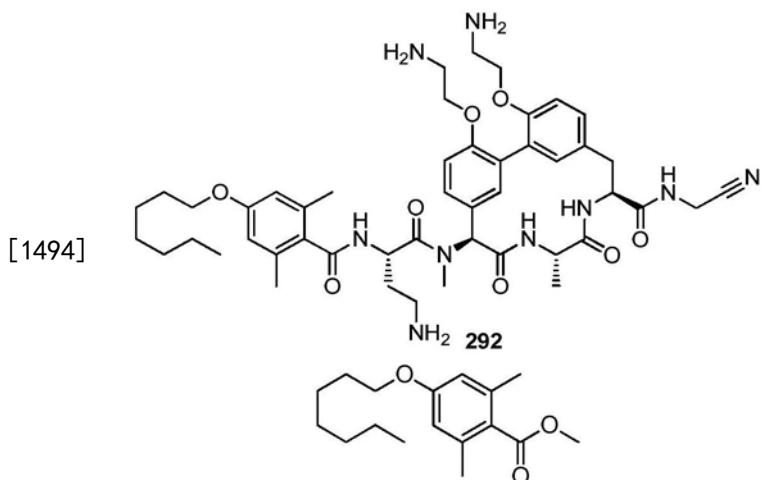
[1489] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物290(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.754min,[M+H]⁺=924.5。

[1490] 实施例196:化合物291的合成



[1492] 利用实施例195(化合物290)中的方法制备化合物291(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.756\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=909.6$ 。

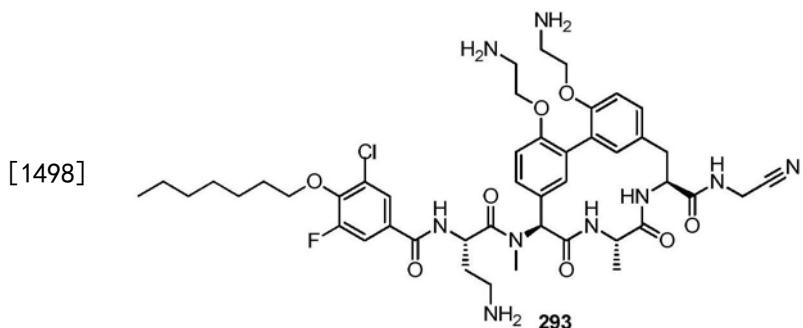
[1493] 实施例197:化合物292的合成



[1495] 通过实施例170(化合物265)中的羧基化条件,由2-溴-5-(庚基氧基)-1,3-二甲基苯制备4-(庚基氧基)-2,6-二甲基苯甲酸甲酯。

[1496] 利用实施例170(化合物265)中的方法制备化合物292(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.752\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=884.5$ 。

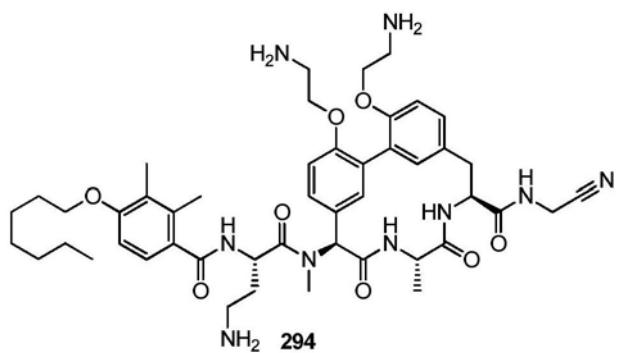
[1497] 实施例198:化合物293的合成



[1499] 利用实施例197(化合物292)中的方法制备化合物293(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.631\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=908.5$ 。

[1500] 实施例199:化合物294的合成

[1501]



[1502] 利用实施例197(化合物292)中的方法制备化合物294(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.761\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=884.4$ 。

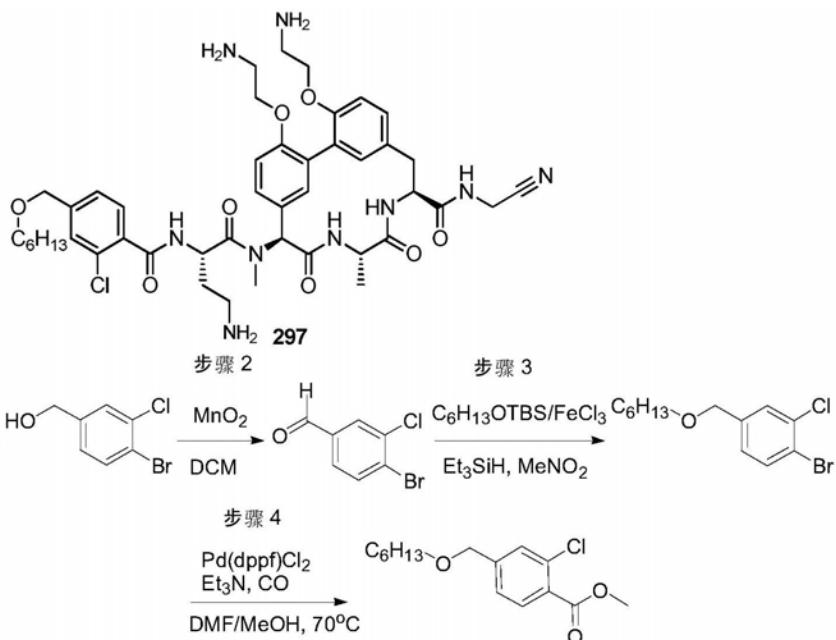
[1503] 实施例200:化合物295的合成

[1505] 利用实施例197(化合物292)中的方法制备化合物295(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.635\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=906.4$ 。

[1506] 实施例201:化合物296的合成

[1508] 利用实施例197(化合物292)中的95AB,ESI): $t_{\mathrm{b}}=0.738\text{min}$, $[\mathrm{M}+\mathrm{H}]^+=878.4$ 。

[1509] 实施例202:化合物297的合成



[1511] 步骤1:在0℃下,将硼烷-THF复合物(31.85mL,31.85mmol)添加至4-溴-3-氯苯甲酸(1.5g,6.37mmol)中,并在0℃下搅拌10h。将反应用甲醇(50mL)猝灭,并减压浓缩,得到呈淡黄色油状物的(4-溴-3-氯苯基)甲醇(1.3g,5.8696mmol,产率92.1%)。

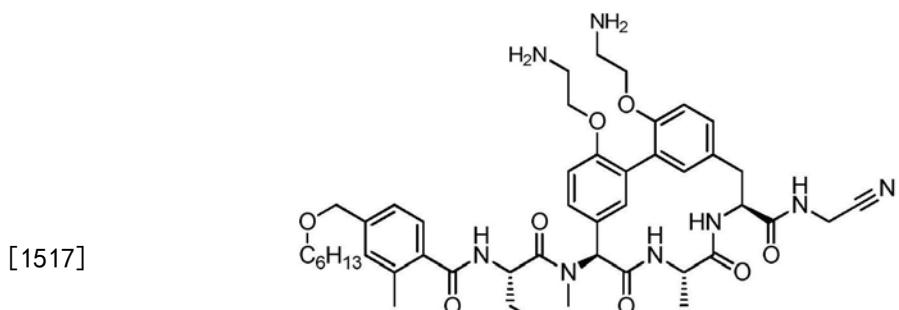
[1512] 步骤2:向(4-溴-3-氯苯基)甲醇(1.3g,5.87mmol)在1,2-二氯乙烷(20mL)中的25℃溶液中添加二氧化锰(5.1g,58.7mmol),并在25℃下搅拌18h。过滤混合物并减压浓缩滤液。将残余物通过硅胶柱(在石油醚中的5-10%EtOAc)纯化,得到呈淡黄色油状物的4-溴-3-氯苯甲醛(600mg,产率46.6%)。

[1513] 步骤3:在氮气、0℃下,向无水氯化铁(14.2mg,0.09mmol)和4-溴-3-氯苯甲醛(462.4mg,2.11mmol)在硝基甲烷(10mL)中的悬浮液中依次添加叔丁基(己基氨基)二甲基硅烷(380.0mg,1.76mmol)和三乙基硅烷(449.1mg,3.86mmol)。在室温下搅拌30min后,将反应用磷酸盐缓冲液猝灭直至pH=7,并用DCM(45mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc)纯化,得到呈无色油状物的1-溴-2-氯-4-((己基氨基)甲基)苯(450mg,产率83.9%)。

[1514] 步骤4:遵循甲氧羰基化程序(通用方法羰基化),将1-溴-2-氯-4-((己基氨基)甲基)苯(200.0mg,0.65mmol)转化为呈无色油状物的2-氯-4-((己基氨基)甲基)苯甲酸甲酯(125mg,产率67.1%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.80(d,J=8.0Hz,1H),7.42(s,1H),7.25(d,J=8.0Hz,1H),4.49(s,2H),3.91(s,3H),3.46(t,J=6.6Hz,2H),1.64-1.61(m,2H),1.37-1.29(m,6H),0.88(t,J=6.6Hz,3H)。

[1515] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物297(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.719min,[M+H]⁺=890.9。

[1516] 实施例203:化合物298的合成

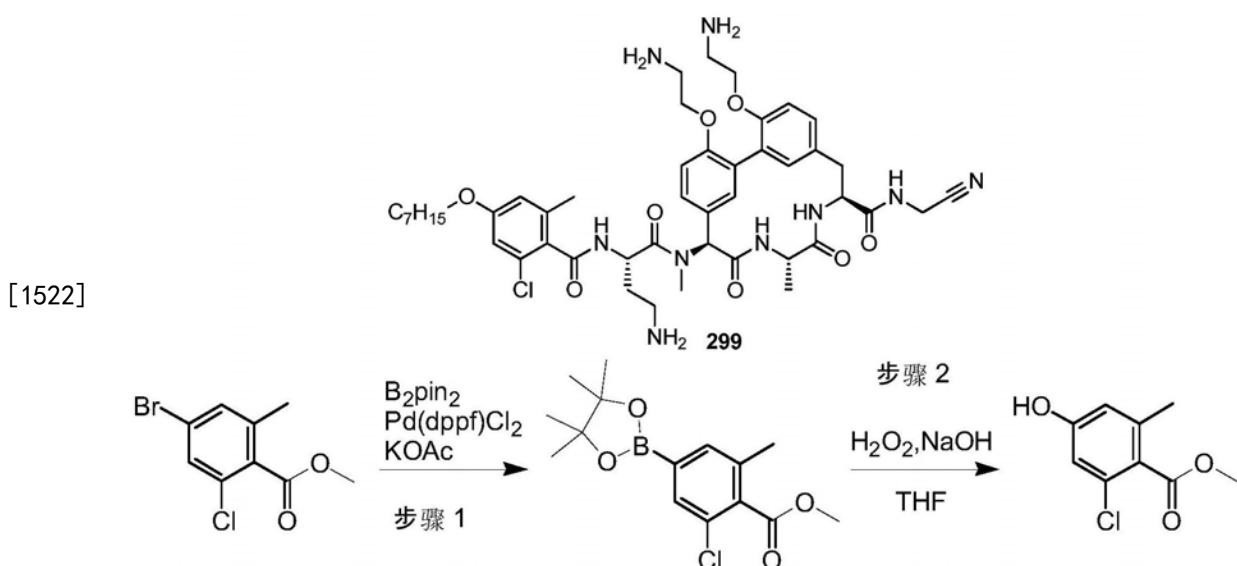


[1518] 向4-溴-2-甲基苯甲酸(3.0g, 13.95mmol)在四氢呋喃(30mL)中的-78℃溶液中添加含2M nBuLi(13.95mL, 27.9mmol)的己烷，并在-78℃下搅拌3h。添加DMF(2.0g, 27.9mmol)，并将混合物在-78℃下搅拌1.5h。将反应用1N HCl(20mL)猝灭，并用EtOAc(200mL x 4)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将所得黄色固体用石油醚洗涤，得到4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸粗品(900mg, 5.4825mmol, 产率39.3%)，其直接用于下一步。

[1519] 向4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸(0.9g, 5.48mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的20℃溶液中添加K₂CO₃(2269.8mg, 16.45mmol)和碘甲烷(2.84g, 20.01mmol)，并搅拌10h。将混合物用1N HCl(15mL)稀释，并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤，经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将残余物用硅胶柱(在石油醚中的5% EtOAc)纯化，得到呈黄色油状物的4-甲酰基-2-甲基-苯甲酸甲酯(900mg, 5.0511mmol, 产率92.1%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 10.03(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.72(m, 2H), 3.92(s, 3H), 2.65(s, 3H)。

[1520] 利用实施例202(化合物297)中的方法制备化合物298(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.726min, [M+H]⁺=870.5。

[1521] 实施例204: 化合物299的合成



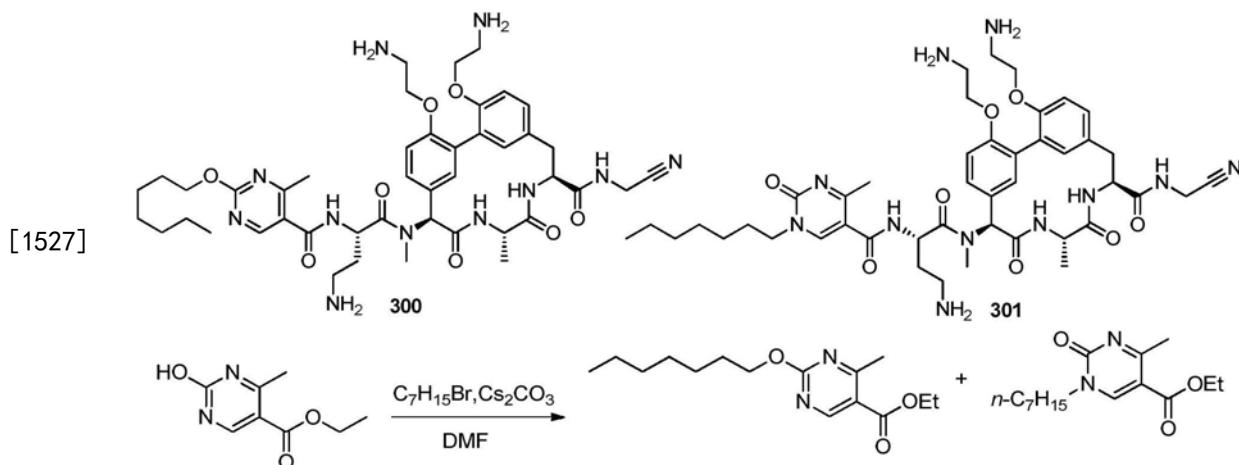
[1523] 步骤1: 向4-溴-2-氯-6-甲基苯甲酸甲酯(300mg, 1.14mmol)和双(频哪醇合)二硼

(361.4mg, 1.42mmol) 在二甲基亚砜 (5mL) 中的溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯 (83.3mg, 0.11mmol) 和乙酸钾 (290.5mg, 2.96mmol), 并在N₂、100℃下搅拌16h。将反应混合物用水 (5mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL × 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在石油醚中的9%EtOAc, Rf=0.5) 纯化, 得到2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (260mg, 产率73.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)。

[1524] 步骤2: 向2-氯-6-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯 (260.0mg, 0.84mmol) 在四氢呋喃 (3mL) 中的溶液中添加过氧化氢 (187.1mg, 1.93mmol) 和1M氢氧化钠水溶液 (0.84mL, 0.84mmol), 并在28℃下搅拌16h。将混合物用水 (5mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL × 3) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 得到呈黄色固体的2-氯-4-羟基-6-甲基苯甲酸甲酯粗品 (150mg, 产率89.3%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.654min, [M+H]⁺=200.9。

[1525] 利用实施例172 (化合物267) 中的方法, 制备呈白色固体的化合物299 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.756min, [M+H]⁺=904.5。

[1526] 实施例205: 化合物300和301的合成



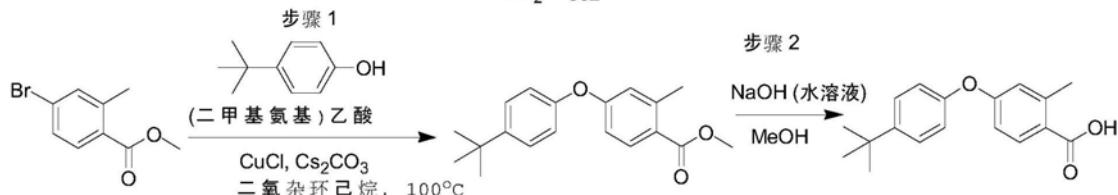
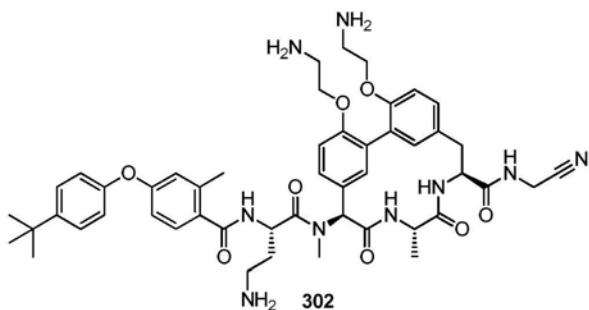
[1528] 向2-羟基-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯 (200.0mg, 1.1mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (5mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (1073.1mg, 3.29mmol) 和1-溴庚烷 (636.03mg, 3.29mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h, 并浓缩至干。将残余物在EtOAc (50mL) 中吸收, 用水 (50mL × 2) 和盐水 (50mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化, 得到均呈白色固体的2-(庚基氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯 (55mg, 0.1962mmol, 产率17.9%; 在石油醚中的5%EtOAc, Rf=0.3) 和1-庚基-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯 (130mg, 0.4637mmol, 42.2%产率; 在石油醚中的50%EtOAc, Rf=0.3)。

[1529] 利用实施例7 (化合物101) 中的方法, 由2-(庚基氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯制备呈白色固体的化合物299 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.722min, [M+H]⁺=872.4。

[1530] 利用实施例7 (化合物101) 中的方法, 由1-庚基-4-甲基-2-氧代-1,2-二氢嘧啶-5-甲酸乙酯制备呈白色固体的化合物300 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.646min, [M+H]⁺=872.6。

[1531] 实施例206:化合物302的合成

[1532]



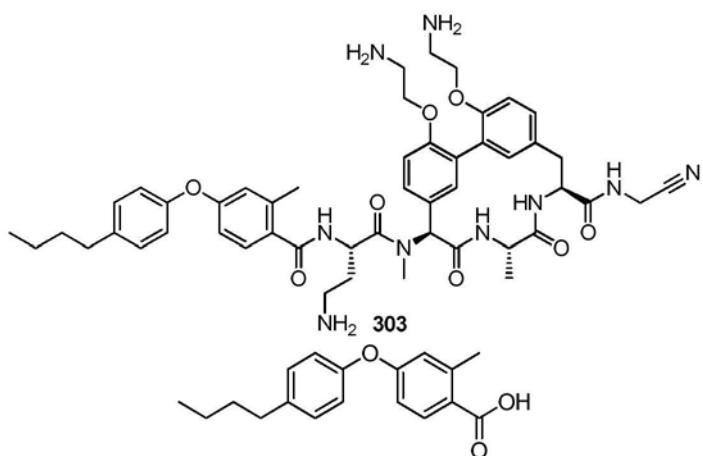
[1533] 步骤1: 将4-叔丁基苯酚(275.4mg, 1.83mmol)、4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(350.0mg, 1.53mmol)、(二甲基氨基)乙酸(86.7mg, 0.84mmol)、氯化亚铜(75.6mg, 0.76mmol)和碳酸铯(995.7mg, 3.06mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的脱气混合物在氮气、105℃下加热16h。冷却后, 将反应用EtOAc(15mL)稀释, 并过滤。浓缩滤液, 并将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的2%EtOAc, Rf=0.5)纯化, 得到呈无色油状物的4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(240mg, 产率52.6%)。

[1534] 步骤2: 使4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(240.0mg, 0.80mmol)如前所述(通用方法NaOH)进行水解, 得到呈白色固体的4-(4-(叔丁基)苯氧基)-2-甲基苯甲酸(210mg, 91.8%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41(d, J=8.8Hz, 2H), 7.01(d, J=8.4Hz, 2H), 6.89-6.78(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.36(s, 9H)。

[1535] 利用实施例7(化合物101)中的方法, 制备呈白色固体的化合物302(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.777min, [M+H]⁺=904.6。

[1536] 实施例207:化合物303的合成

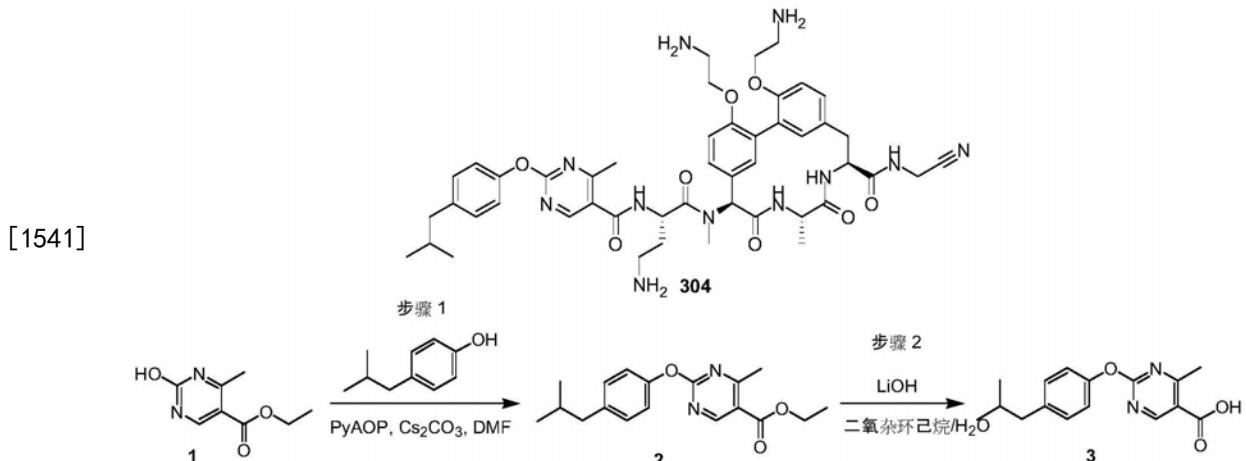
[1537]



[1538] 遵循如实施例206中所述类似的程序, 得到呈白色固体的4-(4-丁基苯氧基)-2-甲基苯甲酸(180mg, 产率94.4%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 2H), 6.99(d, J=8.4Hz, 2H), 6.86-6.77(m, 2H), 2.67-2.58(m, 5H), 1.67-1.59(m, 2H), 1.42-1.36(m, 2H), 0.96(t, J=7.2Hz, 3H)。

[1539] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物303(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_p=0.756\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=904.4$ 。

[1540] 实施例208:化合物304的合成

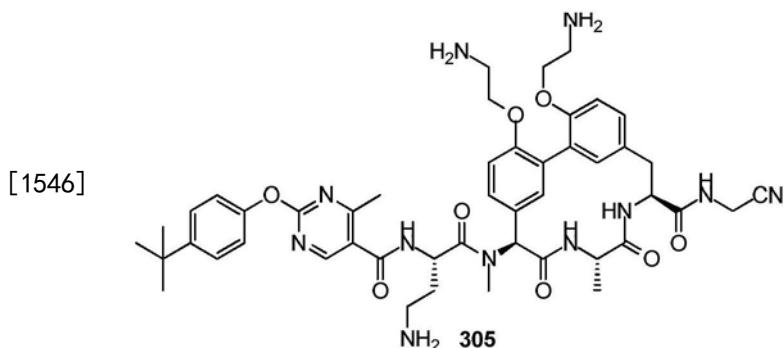


[1542] 将2-羟基-4-甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯(50.0mg, 0.27mmol)、PyAOP(485.5mg, 1.1mmol)和 Cs_2CO_3 (179mg, 0.55mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在25℃下搅拌1h, 然后添加4-异丁基苯酚(164.9mg, 1.1mmol)和 Cs_2CO_3 (179mg, 0.55mmol)。将反应在微波中在75℃下搅拌1h, 用水(20mL)稀释, 并用EtOAc(25mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL x 3)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10% EtOAc)纯化, 得到2-(4-异丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(110mg, 产率63.7%)。

[1543] 步骤2: 将2-(4-异丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸乙酯(110.0mg, 0.35mmol)用LiOH(通用方法LiOH)进行水解, 得到呈白色固体的2-(4-异丁基苯氧基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸(60mg, 产率59.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 9.07 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.50 (d, J=7.2Hz, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 0.94 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[1544] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物304(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.722\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=906.4$ 。

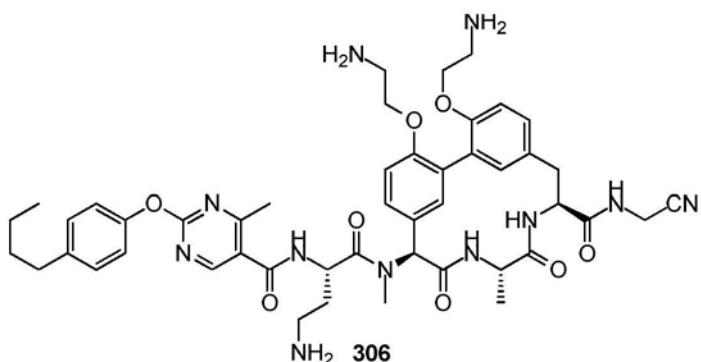
[1545] 实施例209:化合物305的合成



[1547] 利用实施例208(化合物304)中的方法制备呈白色固体的化合物305(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.706\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=906.5$ 。

[1548] 实施例210:化合物306的合成

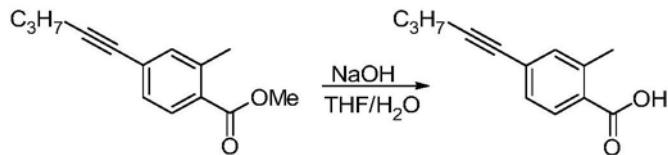
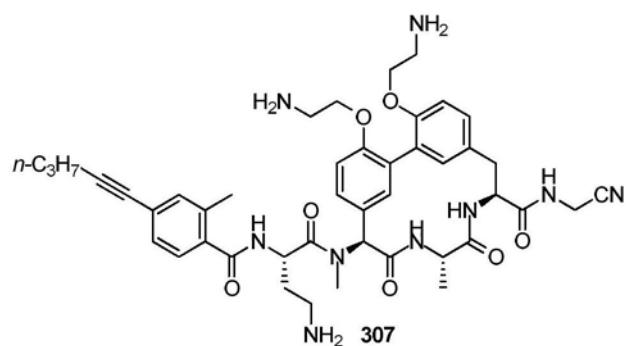
[1549]



[1550] 利用实施例208(化合物304)中的方法制备呈白色固体的化合物306(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.718\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=906.7$ 。

[1551] 实施例211:化合物307的合成

[1552]



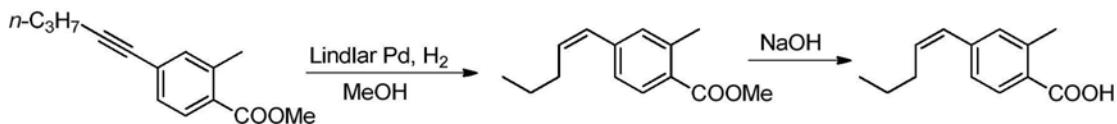
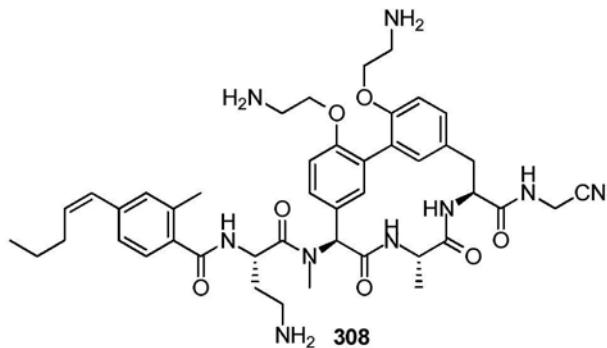
[1553] 通过Sonogashiro偶联和碱水解实现炔基芳香族化合物的制备。2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯是制备化合物197(实施例103)的中间体。

[1554] 根据实施例47,用NaOH进行酯水解,得到2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸。

[1555] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物307(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.686$, $[\text{M}+\text{H}]^+=822.4$ 。

[1556] 实施例212:化合物308的合成

[1557]

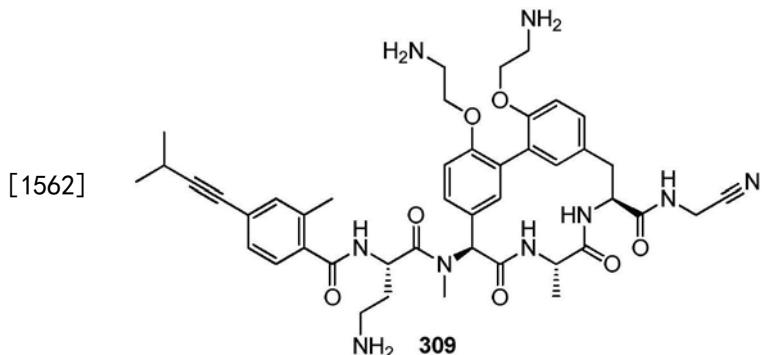


[1558] 步骤1:向2-甲基-4-(戊-1-炔-1-基)苯甲酸甲酯(实施例103)(300mg,1.4mmol)在MeOH(50mL)中的溶液中添加Lindlar Pd催化剂(30mg,0.46mmol),并将混合物在H₂(15psi)、室温下搅拌1h。浓缩滤液,得到呈无色油状物的(Z)-2-甲基-4-(戊-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯(200mg,产率65%)。LCMS(5-95AB,2min,ESI):t_R=1.464,[M+H]⁺=219.2。

[1559] 步骤2:对(Z)-2-甲基-4-(戊-1-烯-1-基)苯甲酸甲酯(100mg,0.45mmol)施加用NaOH进行的酯水解程序(实施例47),得到呈白色固体的(Z)-2-甲基-4-(戊-1-烯-1-基)苯甲酸(80mg,产率85.4%)。

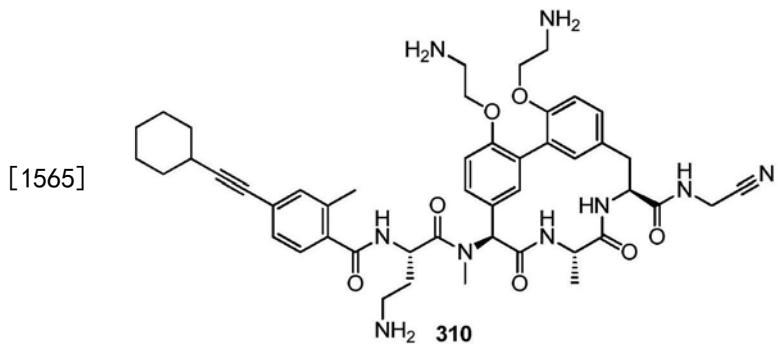
[1560] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物308(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI):t_R=0.573,[M+H]⁺=824.4;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)88.49(brs,2H,HC00H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.32(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.18(brs,1H),7.16(d,J=8.0Hz,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.90(brs,1H),6.82(brs,1H),6.43(d,J=12.0Hz,1H),6.33(s,1H),5.80-5.70(m,1H),5.12-5.16(m,1H),4.82-4.78(m,2H),4.36-4.16(m,4H),4.19(s,2H),3.37-3.10(m,8H),2.93(s,3H),2.43(s,3H),2.33-2.15(m,3H),2.12-2.00(m,1H),1.52-1.46(m,2H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。

[1561] 实施例213:化合物309的合成



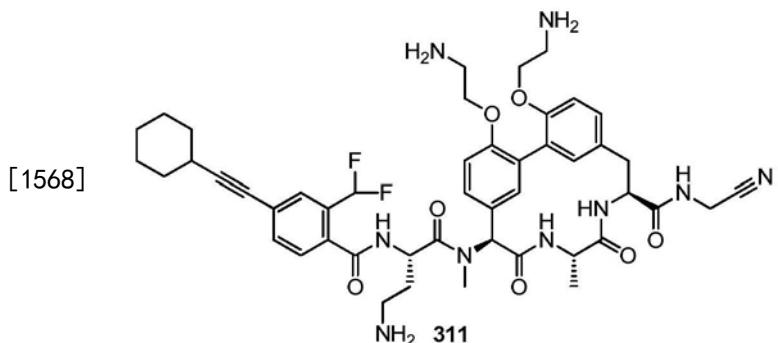
[1563] 利用实施例211(化合物307)中的方法制备呈白色固体的化合物309(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.567min,[M+H]⁺=822.7。

[1564] 实施例214:化合物310的合成



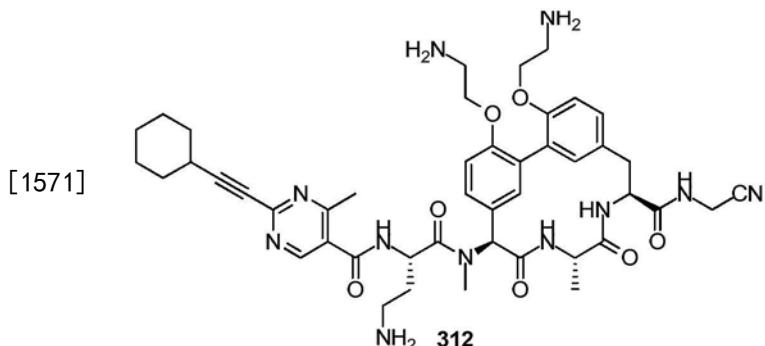
[1566] 利用实施例211(化合物307)中的方法制备呈白色固体的化合物310(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.743\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=862.5$ 。

[1567] 实施例215:化合物311的合成



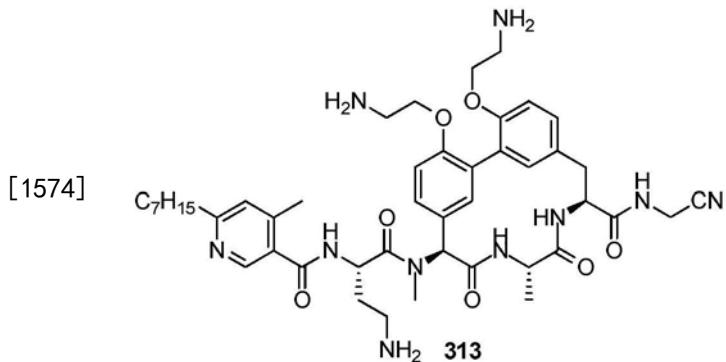
[1569] 利用实施例211(化合物307)中的方法制备呈白色固体的化合物311(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.743\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=898.7$ 。

[1570] 实施例216:化合物312的合成



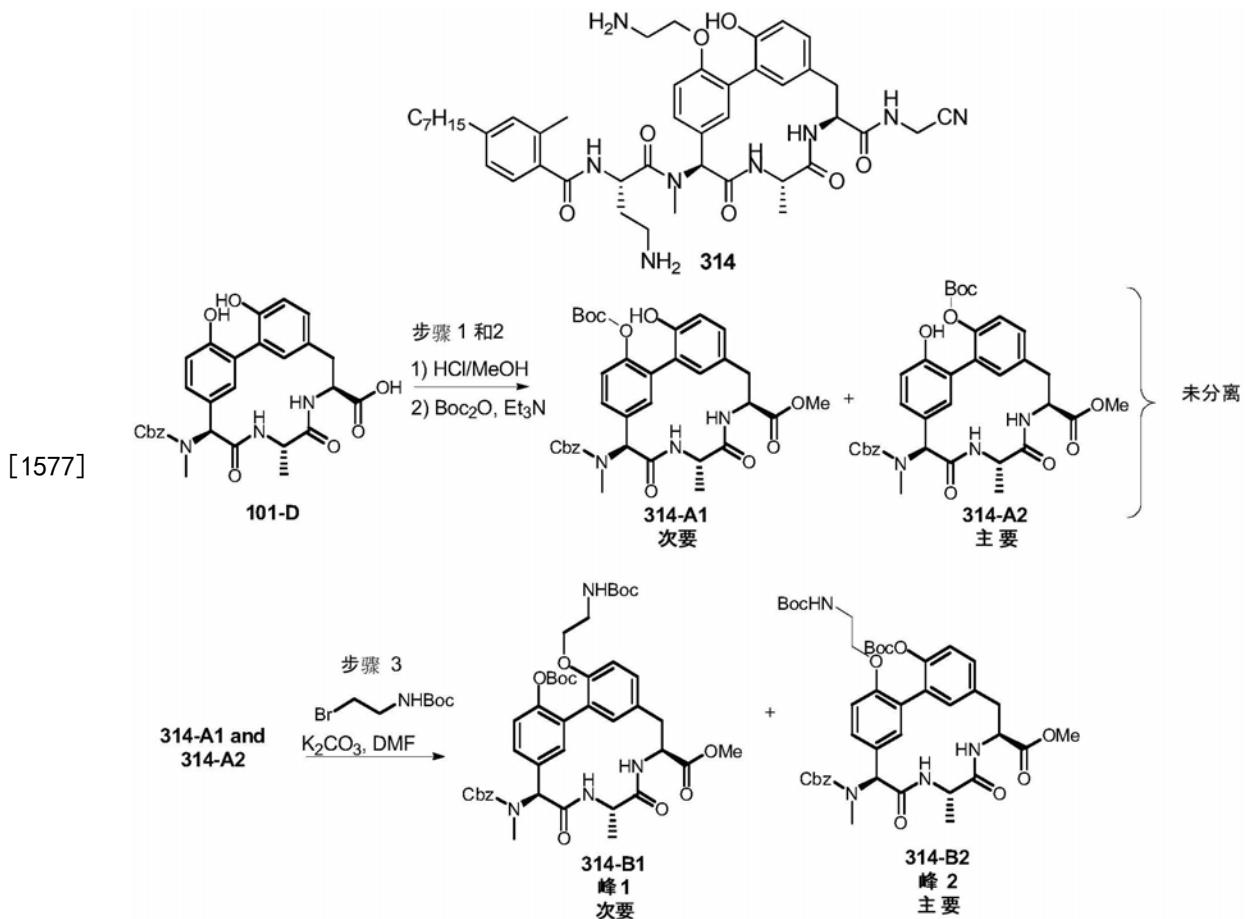
[1572] 利用实施例211(化合物307)中的方法制备呈白色固体的化合物312(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $\text{RT}=0.662\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=887.7$ 。

[1573] 实施例217:化合物313的合成



[1575] 利用实施例133(化合物227)中的方法制备呈白色固体的化合物313(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $\text{RT}=0.611\text{min}, [\text{M}+\text{Na}]^+=878.4$ 。

[1576] 实施例218:化合物314的合成



[1578] 步骤1:将化合物101-D(2.0g,3.65mmol)添加至1.25N HCl/MeOH(150mL)的溶液中,并将混合物在0℃下搅拌4h。去除挥发物,得到呈白色固体的粗品。

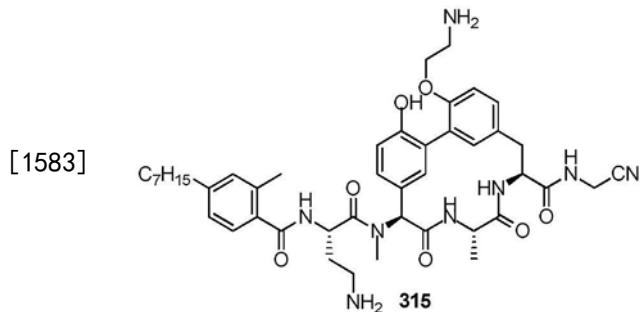
[1579] 步骤2:将上述粗品溶解于DCM(5mL)中,并向该混合物中添加Boc₂O(0.93g,4.27mmol)和TEA(1.08g,10.7mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈白色固体的化合物314-A1和314-A2,其作为区域异构体的混合物(1.8g,产率76.4%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.880, [\text{M}+\text{H}]^+=684.6$ 。

[1580] 向化合物314-A1、314-A2(1.8g,2.72mmol)和(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(3.0g,13.6mmol)在DMF(5mL)中的混合物中添加K₂CO₃(3.8g,27.2mmol),并将反应混合物在室温下

搅拌3h。向反应混合物添加DCM(50mL),将其用2N HCl、饱和NaHCO₃和盐水洗涤(各20mL)。然后将有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到区域异构体的混合物,将其进一步通过SFC(OD,250mm x 30mm,5um)纯化,得到呈白色固体的化合物314-B1(80mg,产率3.6%)和化合物314-B2(1.6g,产率73.2%)。

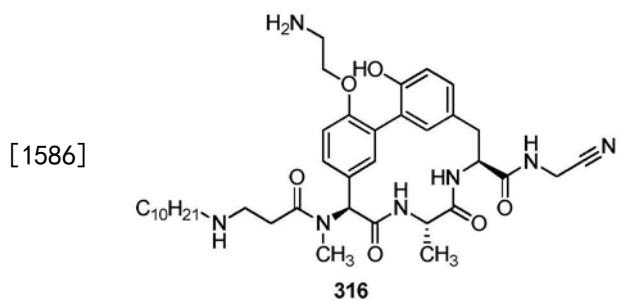
[1581] 利用与实施例5和实施例7中所述类似的方法,由化合物314-B2制备化合物314(游离碱)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.782$,[M+H]⁺=811.5;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ7.28-7.15(m,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),7.09-7.01(m,3H),6.92(brs,1H),6.83(d,J=8.0Hz,1H),6.61(brs,1H),6.55(s,1H),5.12-5.09(m,1H),4.81-4.78(m,1H),4.68-4.66(m,1H),4.19(s,2H),4.18-4.10(m,2H),3.24-3.20(m,1H),3.14-3.06(m,1H),3.02-2.96(m,2H),2.98(s,3H),2.87-2.80(m,2H),2.53-2.48(m,1H),2.33(s,3H),2.10-1.90(m,1H),1.57-1.54(m,2H),1.36-1.29(m,12H),0.91(t,J=7.2Hz,3H)。

[1582] 实施例219:化合物315的合成



[1584] 利用与实施例5和实施例7中所述类似的方法,由化合物314-B1制备化合物315(游离碱)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.788$,[M+H]⁺=811.4。

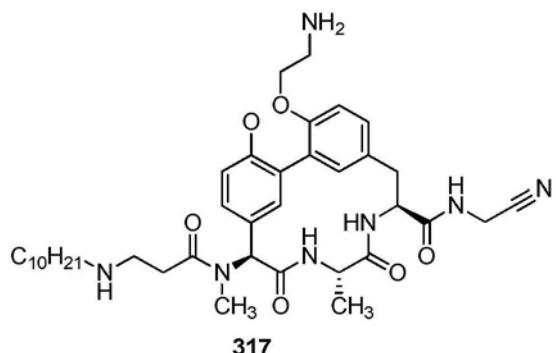
[1585] 实施例220:化合物316的合成



[1587] 利用实施例37(化合物131)中的方法,由化合物314-B2制备呈白色固体的化合物316(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.794$,[M+H]⁺=706.3;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.53(brs,1H),7.28(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.11(m,2H),6.94(brs,1H),6.90(d,J=8.0Hz,1H),6.78(brs,1H),6.36(s,1H),4.83-4.87(m,3H),4.32-4.36(m,2H),4.31(s,2H),3.33-3.26(m,2H),3.16-3.05(m,4H),2.93(brs,2H),2.76(s,3H),1.66-1.80(m,2H),1.35-1.42(m,19H),0.92(t,J=6.4Hz,3H)。

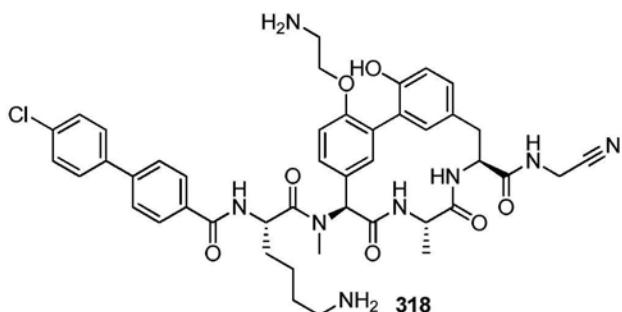
[1588] 实施例221:化合物317的合成

[1589]

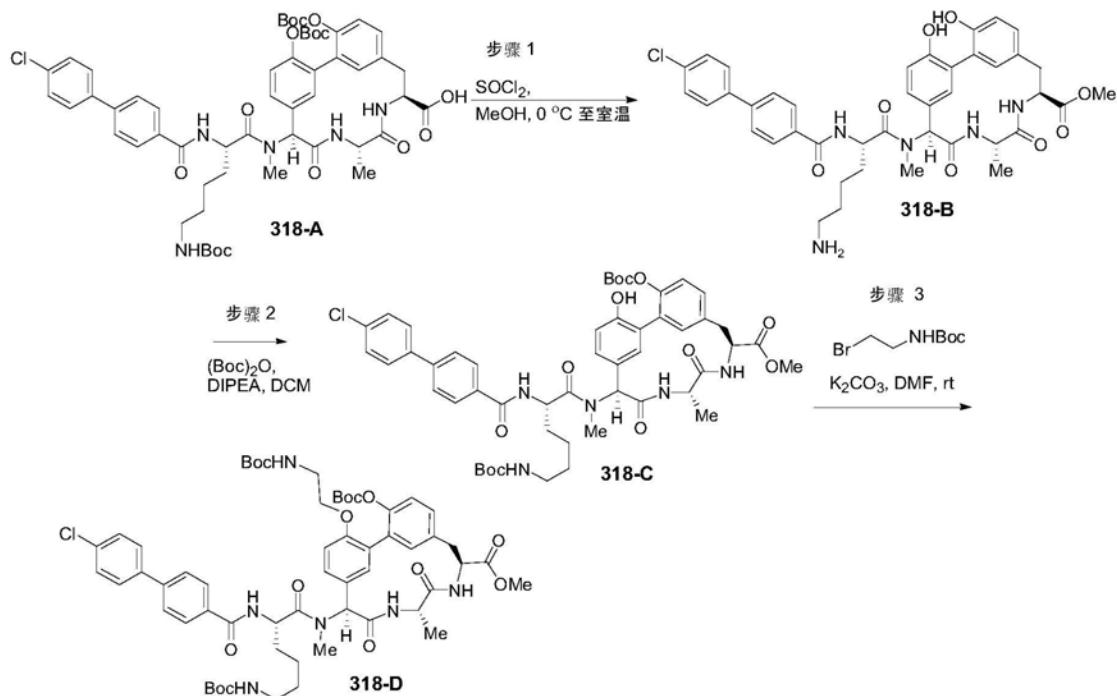


[1590] 利用实施例37(化合物131)中的方法,由化合物314-B1制备呈白色固体的化合物317(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_{\text{p}} = 0.640$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 706.3$ 。

[1591] 实施例222:化合物318的合成



[1592]



[1593] 步骤1:向化合物318-A(211mg,0.2mmol)在无水MeOH(5mL)中的0℃搅拌溶液中缓慢滴加SOCl₂(0.2mL)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除溶剂,并将残余物在高真空中干燥,并直接用于下一反应,得到化合物318-B。LCMS:针对C₄₁H₄₄C1N₅O₈的MS(ESI):m/z 770.1(M+H)⁺。

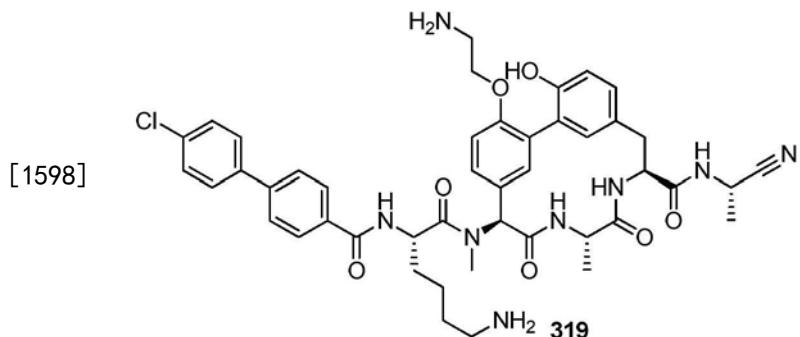
[1594] 步骤2: 将化合物318-B (0.3mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (8mL) 和 Et_3N (140 μL , 1.0mmol, 5当量) 中, 向该搅拌溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (106 μL , 0.46mmol, 2.3当量)。将反应混合物在室温下

搅拌过夜。反应完成后,添加盐水溶液,并将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并减压去除溶剂。将残余物通过急骤色谱法(DCM-5%DCM-MeOH)纯化,得到152mg(78%,经2步)呈白色固体的化合物318-C。针对($\text{C}_{51}\text{H}_{60}\text{ClN}_5\text{O}_{12}$)的MS(ESI): m/z 970.2($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1595] 步骤3:向化合物318-C(145mg,0.15mmol)在无水DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加 K_2CO_3 (42mg,0.3mmol,2当量),随后添加(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(100mg,0.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。反应完成后,加入碎冰,并将所得白色混浊混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并真空去除溶剂。将残余物通过急骤色谱法(DCM-5%DCM-MeOH)纯化,得到118mg(71%)呈白色固体的化合物318-D。针对($\text{C}_{58}\text{H}_{73}\text{ClN}_6\text{O}_{14}$)的MS(ESI): m/z 1113.4($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1596] 利用实施例235(化合物331)中的方法,由化合物318-D制备呈白色固体的化合物318(甲酸盐)。LCMS(ESI):[$\text{M}+\text{H}$]⁺=837.4。

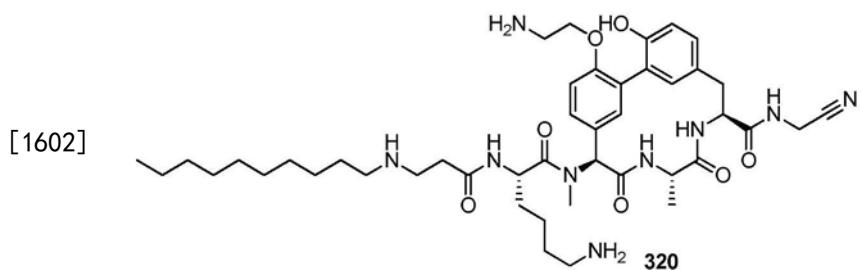
[1597] 实施例223:化合物319的合成



[1599] 以类似于(R)-2-氨基丙腈(实施例42)的方式制备(S)-2-氨基丙腈,不同之处在于使用(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)丙酸作为起始材料。

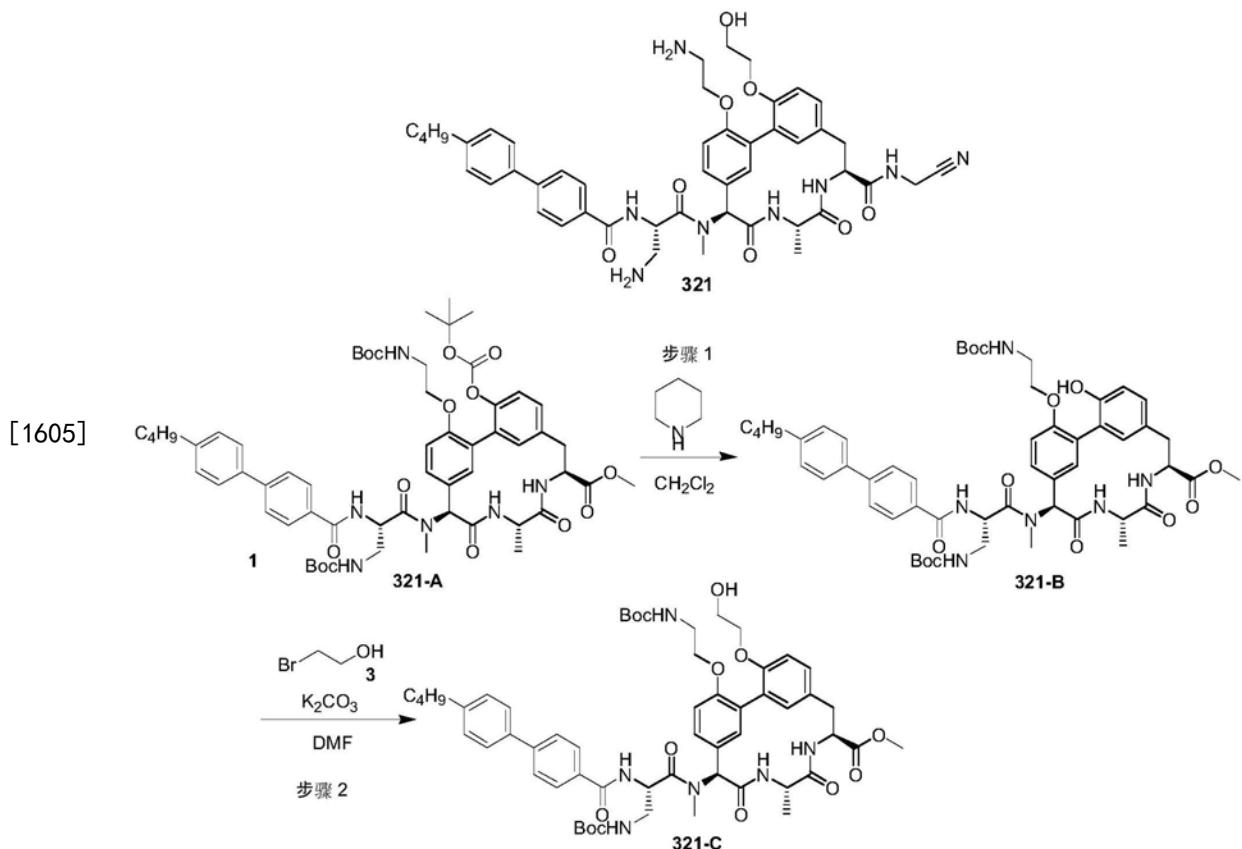
[1600] 利用实施例235(化合物331)中的方法,由(S)-2-氨基丙腈制备呈白色固体的化合物319(甲酸盐)。LCMS(ESI):[$\text{M}+\text{H}$]⁺=851.4。

[1601] 实施例224:化合物320的合成



[1603] 利用实施例222中的方法,制备呈白色固体的化合物320(甲酸盐)。LCMS(ESI):[$\text{M}+\text{H}$]⁺=834.6。

[1604] 实施例225:化合物321的合成



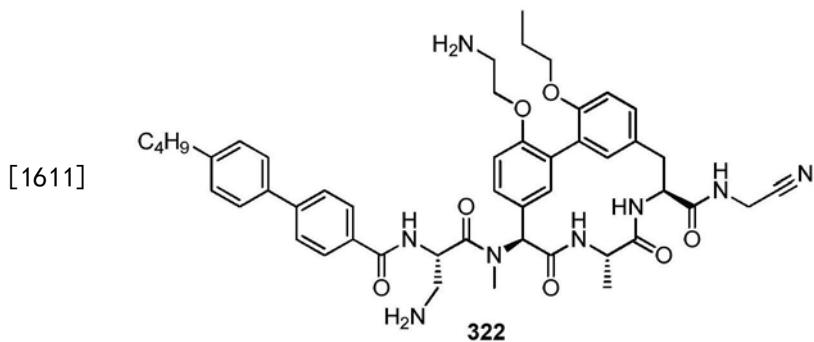
[1606] 利用实施例218中的方法制备化合物321-A。

[1607] 将321-A (410.0mg, 0.38mmol) 和哌啶 (1mL, 11.74mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液在25℃下搅拌18h。将反应用DCM (50mL) 稀释，并用10% 柠檬酸水溶液酸化。将有机层用水 (20mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤，经无水硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到呈白色固体的321-B (300mg, 0.3021mmol, 产率80.5%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_R = 1.062\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 993.6$ 。

[1608] 将321-B (50.0mg, 0.05mmol)、2-溴乙醇 (188.7mg, 1.51mmol) 和碳酸钾 (208.7mg, 1.51mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (1.5mL) 中的混合物在25℃下搅拌48h。将该混合物倾入冰水 (10mL) 中，并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用水 (15mL x 2) 和盐水 (20mL) 洗涤，经MgSO₄ 干燥，并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在DCM中的10% 甲醇, Rf = 0.3) 纯化，得到呈白色固体的321-C (30mg, 产率57.5%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R = 1.055min, [M+H]⁺ = 1038.2。

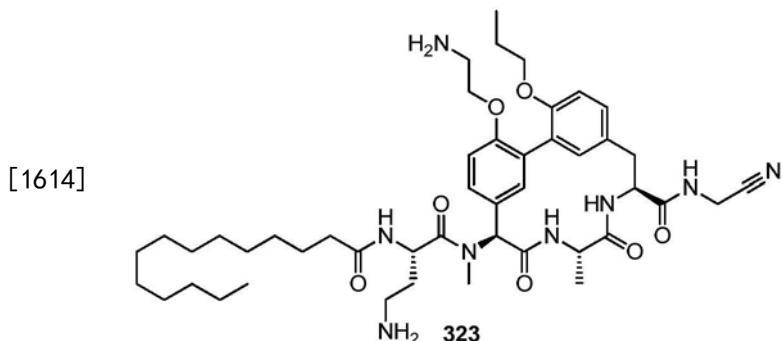
[1609] 利用与实施例7中所述类似的方法,使用化合物321-C制备呈白色固体的化合物321(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.787\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=861.7$ 。

[1610] 实施例226:化合物322的合成



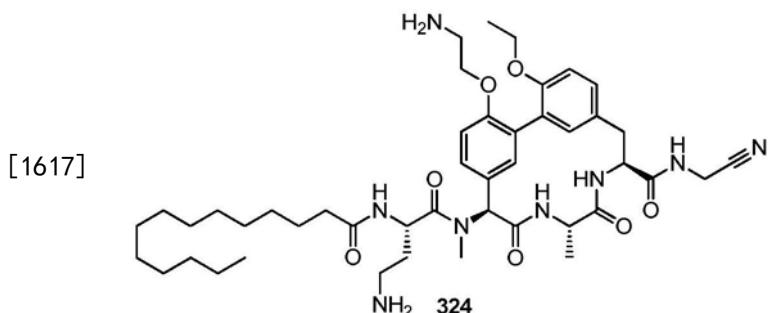
[1612] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物322(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.804\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=859.8$ 。

[1613] 实施例227:化合物323的合成



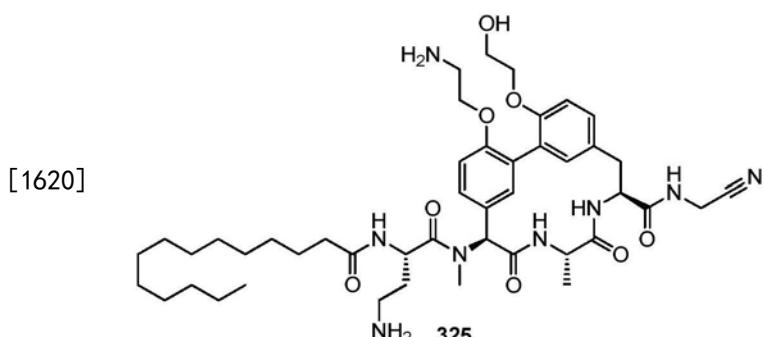
[1615] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物323(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.823\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=847.5$ 。

[1616] 实施例228:化合物324的合成



[1618] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物324(甲酸盐)。
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.823\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=834.7$ 。

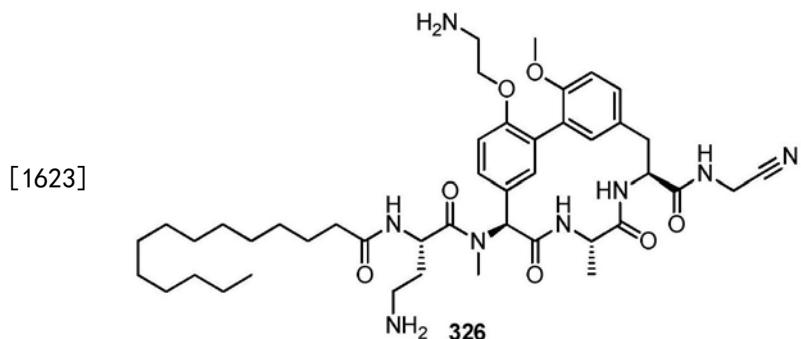
[1619] 实施例229:化合物325的合成



[1621] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物325(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.816\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 849.4$ 。

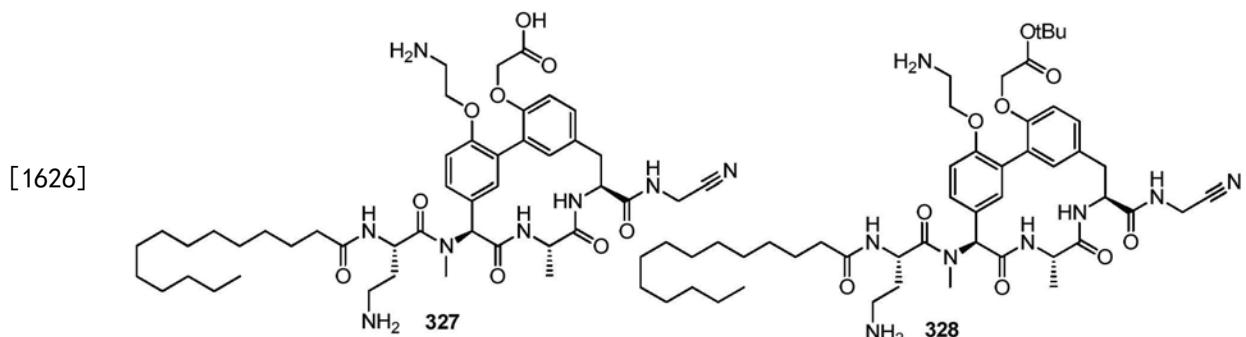
[1622] 实施例230:化合物326的合成



[1624] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物326(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_p = 0.692\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 819.5$ 。

[1625] 实施例231:化合物327和化合物328的合成

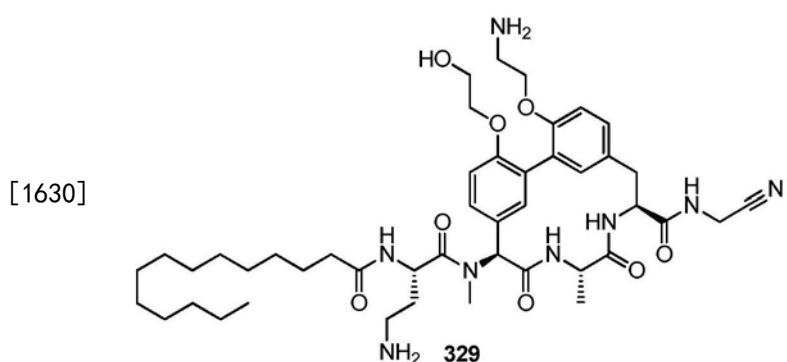


[1627] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物327(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_r = 0.822\text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 863.4$ 。

[1628] 由于在制备化合物327的过程中Boc-中间体的不完全脱保护,化合物328(甲酸盐)作为白色固体被分离出来。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{r}}=0.717\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=919.4$ 。

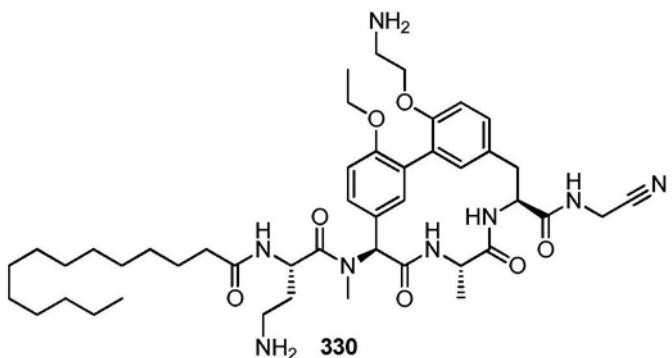
[1629] 实施例232: 化合物329的合成



[1631] 利用实施例225(化合物321)中的方法制备呈白色固体的化合物329(甲酸盐),不同之处在于用(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷进行苯酚的第一次烷基化,并用(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯进行第二次烷基化。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.825\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=849.9$ 。

[1632] 实施例233:化合物330的合成

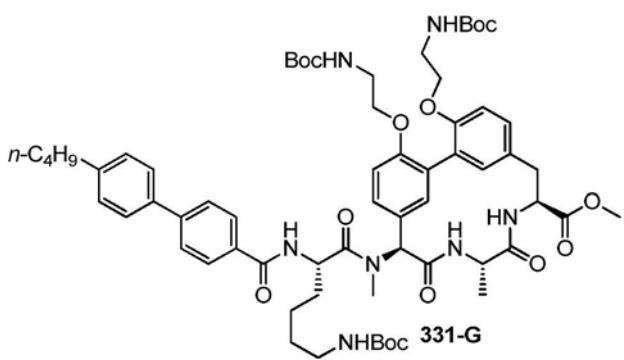
[1633]

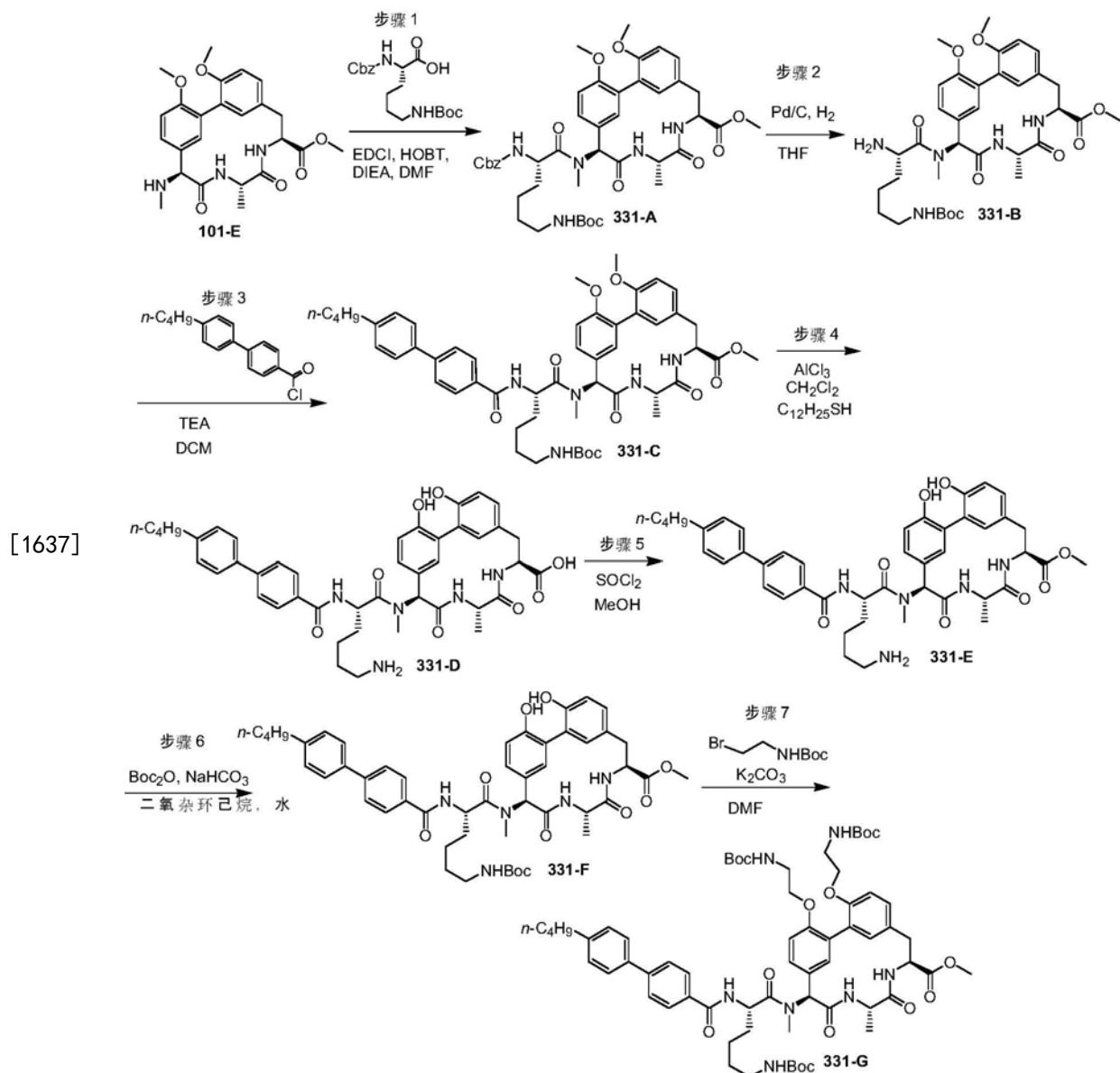


[1634] 利用实施例225(化合物321)中的方法,制备呈白色固体的化合物330(甲酸盐),不同之处在于用溴乙烷进行苯酚的第一次烷基化,并用(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯进行第二次烷基化。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.839\text{min}/1.5\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=833.6$ 。

[1635] 实施例234:化合物331-G的合成

[1636]





[1638] 步骤1: 向化合物101-E (800mg, 1.76mmol) 在DMF (15mL) 中的溶液中添加(S)-2-(((苄氧基) 羰基) 氨基)-6-((叔丁氧羰基) 氨基) 己酸 (735mg, 1.93mmol)、3-[(E) -乙基偶氮]-N,N-二甲基-丙烷-1-胺盐酸盐 (946.77mg, 5.27mmol)、1-羟基苯并三唑 (711.94mg, 5.27mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (681mg, 5.27mmol)。将混合物在30℃下搅拌16h。TLC显示起始材料耗尽(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f = 0.5$)。将混合物倾入水 (30mL) 中。将沉淀物过滤, 用水洗涤, 重新溶解于甲醇中, 并浓缩, 得到呈黄色固体的化合物331-A (1200mg, 1.45mmol, 产率83.5%)。

[1639] 步骤2: 向化合物331-A (1200mg, 1.47mmol) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中添加Pd/C (200.0mg, 1.47mmol), 并将混合物在氢气 (50psi)、30℃下搅拌16h。将催化剂滤出, 并浓缩滤液, 得到呈白色固体的化合物331-B (900mg, 1.12mmol, 产率81.6%)。LCMS (5-95AB_1.5min_1500) : $tR = 0.782\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ 684.4$ 。

[1640] 步骤3: 酰氯与胺的偶联为通用方法酰氯, 并针对本实施例进行描述。将4- (4- 丁基苯基) 苯甲酸 (200mg, 0.79mmol) 在亚硫酰氯 (5.0mL) 中的混合物在60℃下搅拌16h。将溶液浓缩, 并溶解于二氯甲烷 (2mL) 中。向化合物331-B (500mg, 0.73mmol) 和三乙胺 (74mg,

0.73mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中添加上述 4-(4-丁基苯基) 苯甲酰氯在二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在 25°C 下搅拌 3h。LCMS 显示所有起始材料完全耗尽。TLC (在甲醇中的 10% 二氯甲烷, $R_f = 0.4$)。将反应浓缩至干, 并将残余物通过急骤柱色谱法 (用含 5% 二氯甲烷的甲醇洗脱) 纯化。浓缩所需级分, 得到呈白色固体的化合物 331-C (650mg, 0.71mmol, 产率 96.6%)。LCMS (5-95AB/1.5min) : $tR = 0.951\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 921.4$ 。或者, 可以使用实施例 4 中的通用方法 HATU 条件, 使用 4'-丁基-[1,1'-联苯基]-4-甲酸来进行该偶联反应。

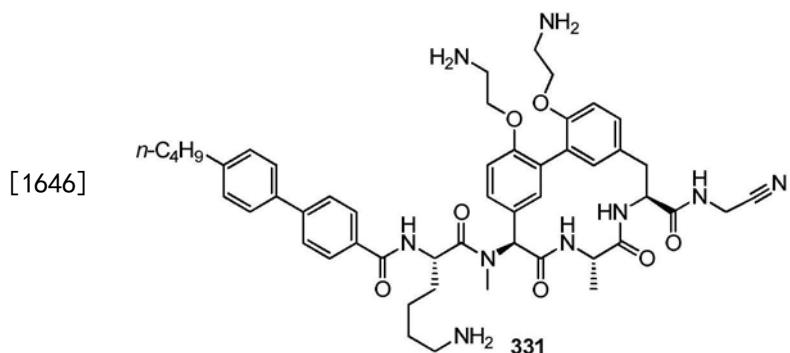
[1641] 步骤 4: 将氯化铝 (2.8g, 21.19mmol) 和 1-十二烷硫醇 (4.3g, 21.19mmol) 在二氯甲烷 (12mL) 中的混合物在 26°C 下搅拌 5min, 然后冷却至 0°C。然后缓慢添加化合物 331-C (650mg, 0.71mmol)。将溶液在 26°C 下搅拌 2h。LCMS 显示所有的起始材料完全耗尽。将溶液用 1N 盐酸猝灭, 并过滤。干燥滤饼, 得到呈白色固体的化合物 331-D 粗品。LCMS (5-95AB/1.5min) : $tR = 0.828\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 778.4$ 。

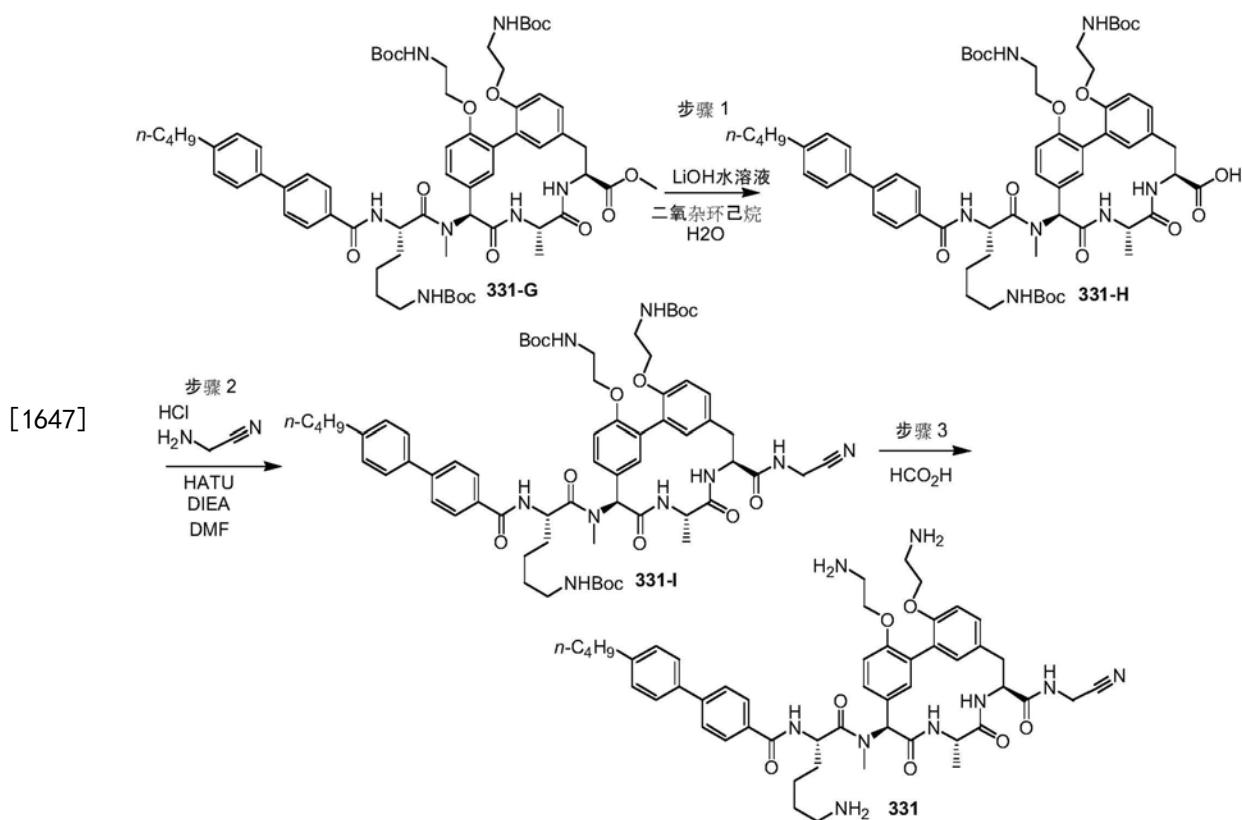
[1642] 步骤 5: 将化合物 331-D (500mg, 0.64mmol) 和 亚硫酰氯 (229mg, 1.93mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液在 60°C 下搅拌 1h。LCMS 显示所有的起始材料完全耗尽。浓缩溶液, 得到呈黄色固体的化合物 331-E (500mg, 0.63mmol, 产率 98.2%)。LCMS (5-95AB/1.5min) : $tR = 0.856\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 792.8$ 。

[1643] 步骤 6: 向化合物 331-E (500mg, 0.63mmol) 和 碳酸氢钠 (10.6mg, 0.13mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 和水 (2mL) 中的溶液中添加 二碳酸二叔丁酯 (138mg, 0.63mmol)。LCMS 显示所有的起始材料完全耗尽。TLC (在甲醇中的 5% 二氯甲烷, $R_f = 0.2$)。将反应浓缩至干, 并将残余物在乙酸乙酯 (50mL) 中吸收。将其用水 (20mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法 (用含 5% 二氯甲烷的甲醇洗脱) 纯化。真空浓缩所需级分, 得到呈白色固体的化合物 331-F (500mg, 0.56mmol, 产率 88.8%)。LCMS (5-95AB/1.5min) : $tR = 1.048\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 892.4$ 。

[1644] 步骤 7: 将化合物 331-F (500mg, 0.56mmol)、2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯 (1.25g, 5.61mmol) 和 碳酸钾 (2.32g, 16.82mmol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中的混合物在 26°C 下搅拌 96h。LCMS 显示所有的起始材料完全耗尽。将反应用冰水 (5mL) 猝灭, 并将混合物在乙酸乙酯 (20mL) 中吸收。将有机层用水 (20mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (硫酸钠), 并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法 (用乙酸乙酯洗脱) 纯化。浓缩所需级分, 得到呈无色油状物的化合物 331-G (450mg, 0.38mmol, 产率 68.1%)。LCMS (5-95AB/1.5min) : $tR = 0.995\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1179.0$ 。

[1645] 实施例 235: 化合物 331 的合成



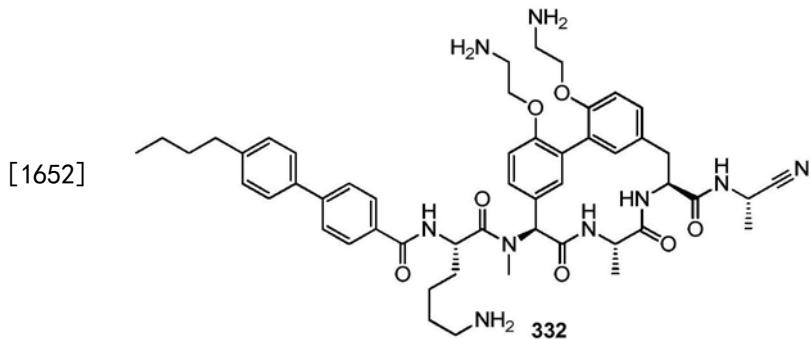


[1648] 步骤1: 将化合物331-G (80mg, 0.07mmol) 和氢氧化锂水合物水溶液 (0.41mL, 0.2mmol, 0.5M) 在1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和水 (1mL) 中的混合物在26℃下搅拌2h。将溶液用5% 硫酸氢钾水溶液猝灭至pH=6，并将混合物在乙酸乙酯 (20mL) 中吸收。将有机物用水 (20mL x 2) 和盐水 (10mL) 洗涤，干燥 (硫酸钠)，并浓缩，得到呈白色固体的化合物331-H (50mg, 0.043mmol, 产率63.2%)。LCMS (5-95AB/1.5min) : t_R=1.103min, [M+H]⁺1164.9。

[1649] 步骤2: 从化合物331-H (50.0mg, 0.04mmol) 和2-氨基乙腈盐酸盐 (39.7mg, 0.43mmol) 开始，使用通用方法HATU (实施例5) 来制备呈白色固体的化合物331-I (30mg, 产率58.2%)。LCMS (5-95AB_1.5min) : t_R=1.103min, [M+H]⁺1204.1。

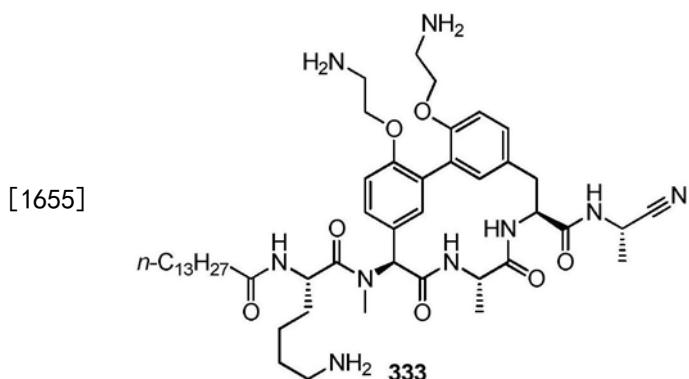
[1650] 步骤3: 描述了使用纯甲酸对N-Boc基团的脱保护，并将其称为通用方法FA。将化合物331-I (30.0mg, 0.025mmol) 在甲酸中的混合物在15℃下搅拌1小时，然后将该混合物冻干成固体。通过制备型HPLC (乙腈/含0.22% 甲酸的水) 纯化，得到呈白色固体的化合物331 (3.7mg, 16%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.49 (s, 3H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.32-7.11 (m, 5H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.06-4.95 (m, 1H), 4.80-4.79 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 5H), 3.18-3.10 (m, 5H), 2.99-2.85 (m, 5H), 2.71-2.64 (m, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.82-1.45 (m, 6H), 1.43-1.38 (m, 6H), 0.97 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.753min, [M+H]⁺=903.1。

[1651] 实施例236: 化合物332的合成



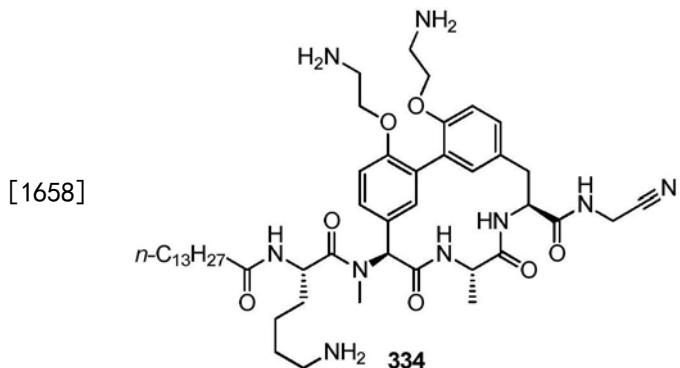
[1653] 利用实施例235(化合物331)的方法,由化合物331-H和(S)-2-氨基丙腈甲酸盐制备呈白色固体的化合物332(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.770\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=916.7$ 。

[1654] 实施例237:化合物333的合成



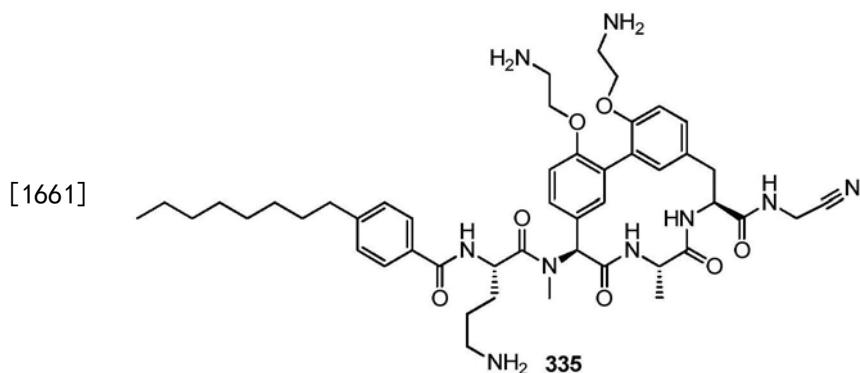
[1656] 利用实施例236(化合物332)的方法,使用十四烷酸制备呈白色固体的化合物333(甲酸盐)。LCMS(方法10-80AB): $t_R=2.785\text{min}/7\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=891.8$ 。

[1657] 实施例238:化合物334的合成



[1659] 使用制备化合物331的方法(实施例235)制备呈白色固体的化合物334(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.769\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=876.5$ 。

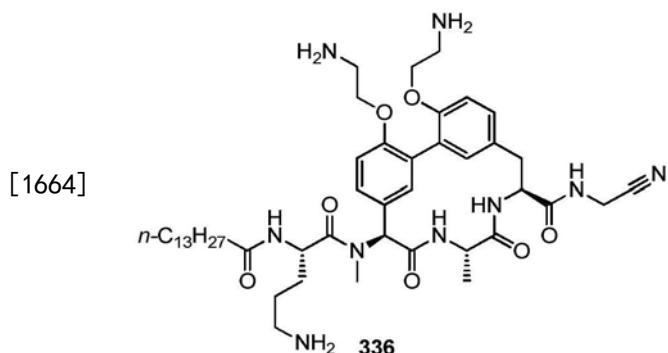
[1660] 实施例239:化合物335的合成



[1662] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物335(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.753\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 868.6$ 。

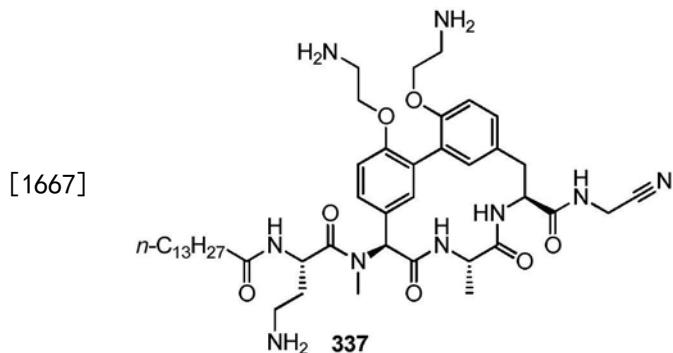
[1663] 实施例240: 化合物336的合成



[1665] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物336(甲酸盐)。

LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.783\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 862.9$ 。

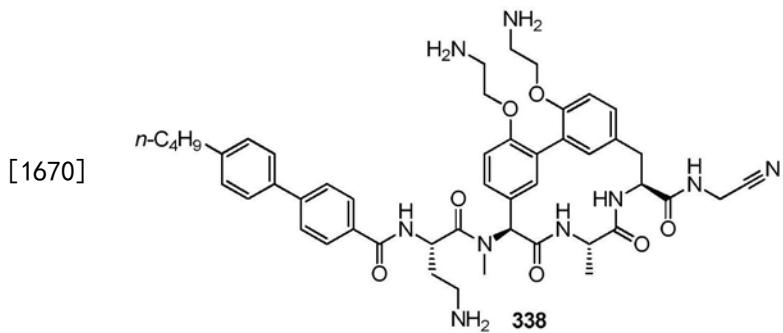
[1666] 实施例241: 化合物337的合成



[1668] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物337(甲酸盐)。

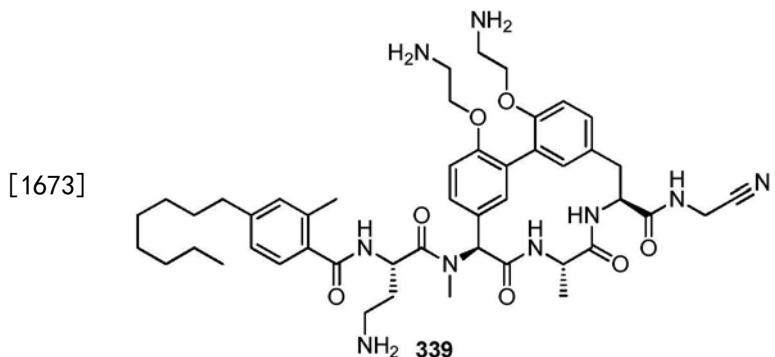
LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R = 0.771\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 848.7$ 。

[1669] 实施例242: 化合物338的合成



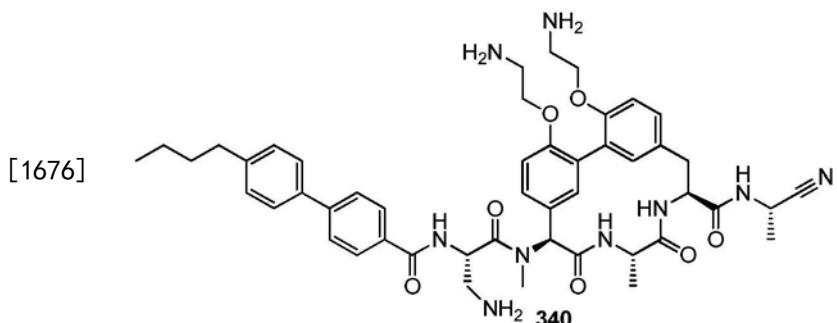
[1671] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物338(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.746\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=874.7$ 。

[1672] 实施例243:化合物339的合成



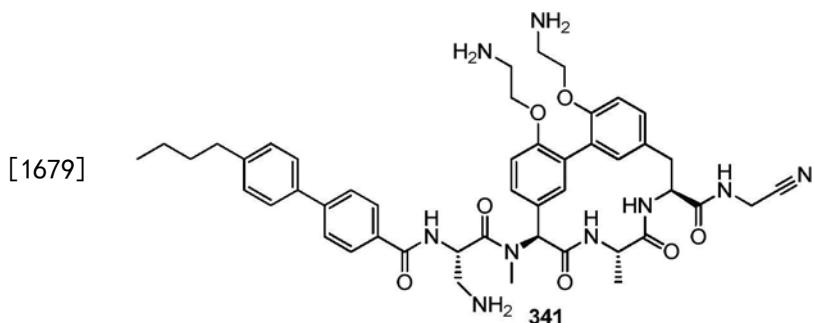
[1674] 利用实施例235(化合物331)中的方法,由2-甲基-4-辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物339(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.778\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=890.5$ 。

[1675] 实施例244:化合物340的合成



[1677] 利用制备实施例236的方法(化合物332)制备呈白色固体的化合物340(甲酸盐)。LCMS(方法10-80AB): $t_R=0.885\text{min}/2\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=896.3$ 。

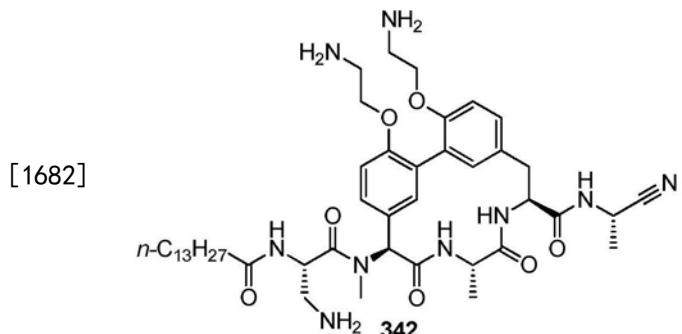
[1678] 实施例245:化合物341的合成



[1680] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物341(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.733\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 860.8$ 。

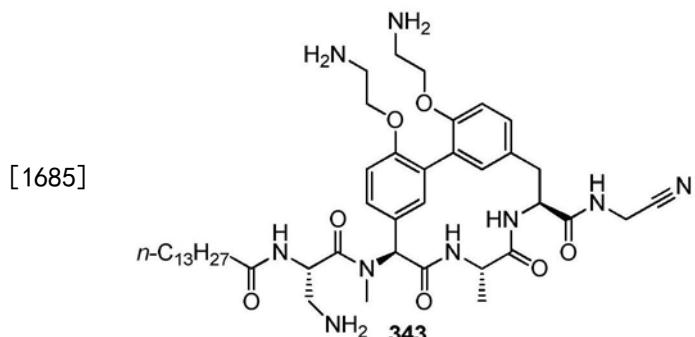
[1681] 实施例246:化合物342的合成



[1683] 利用实施例236(化合物332)中的方法制备呈白色固体的化合物342(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.813\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 848.4$ 。

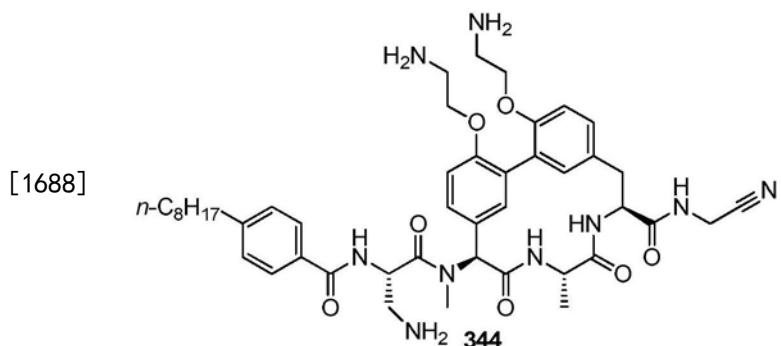
[1684] 实施例247:化合物343的合成



[1686] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物343(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.802\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 834.5$ 。

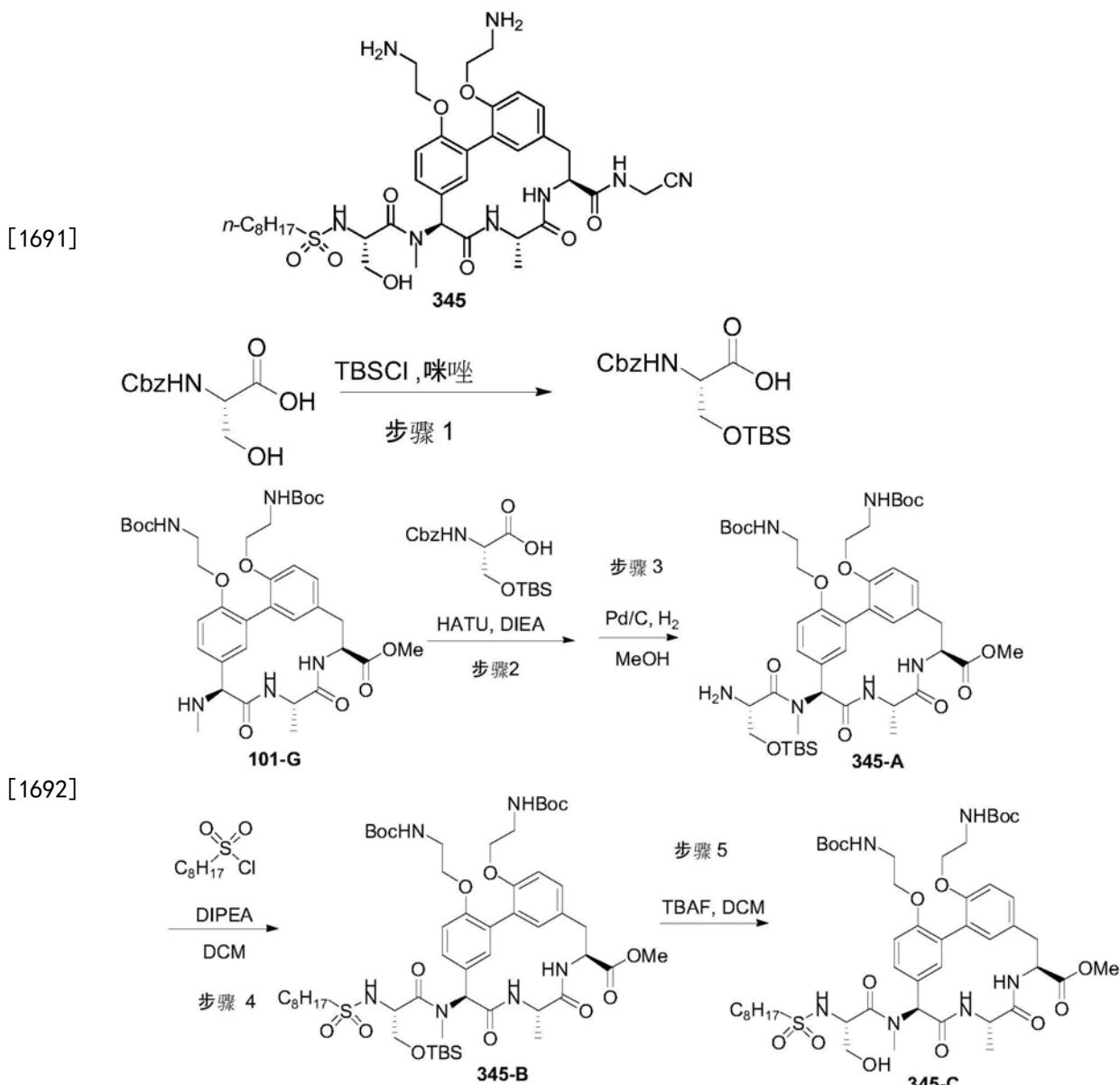
[1687] 实施例248:化合物344的合成



[1689] 利用实施例235(化合物331)中的方法制备呈白色固体的化合物344(甲酸盐)。

LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.754\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 840.8$ 。

[1690] 实施例249:化合物345的合成



[1693] 步骤1: 在0℃下,向(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酸(10.0g,42mmol)和咪唑(5.7g,84mmol)在DMF(500mL)中的混合物中添加TBSCl(6.3g,42mmol)。将反应混合物缓慢升温至室温,并再搅拌16小时。去除挥发物,并将残余物在EtOAc(1000mL)中吸收,并将EtOAc层依次用1N HC1、饱和NaHCO₃和盐水洗涤(各500mL)。EtOAc层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将所得残余物通过急骤柱色谱法纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸(7.0g,产率48%)。

[1694] 步骤2: 对化合物101-G(实施例4)(100mg,0.14mmol)和(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸(99mg,0.28mmol)施加典型HATU偶联条件,得到灰白色固体(120mg,产率82%)。

[1695] 步骤3: 对(120mg,0.11mmol)施加典型氢化条件(Pd/C,H₂),得到呈白色固体的化合物345-A(100mg,产率96%)。

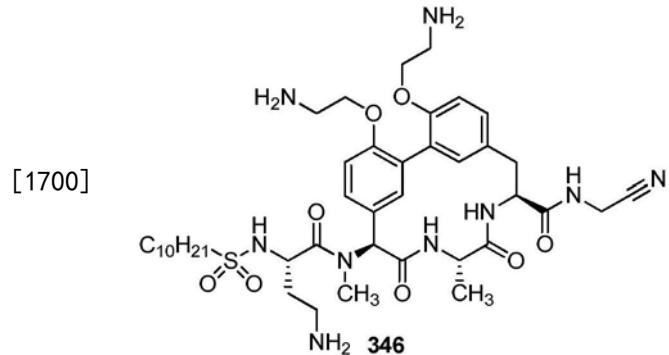
[1696] 步骤4: 在0℃下,向化合物345-A(100mg,0.11mmol)和辛烷-1-磺酰氯化合物(93mg,0.44mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加DIPEA(71mg,0.55mmol)。将所得混合物在0℃

下搅拌1h。去除挥发物，并将所得残余物在EtOAc (50mL) 中吸收，将其用盐水 (50mL × 2) 洗涤。EtOAc层经MgSO₄ 干燥，浓缩，并将残余物通过急骤柱色谱法纯化，得到呈白色固体的化合物345-B (98mg, 产率83%)。

[1697] 步骤5：向化合物345-B (98mg, 0.09mmol) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加TBAF水合物 (47mg, 0.18mmol)。将所得混合物搅拌1h。去除挥发物，并将残余物通过急骤柱色谱法纯化，得到呈白色固体的化合物345-C (80mg, 产率92%)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.857$, [M+H]⁺ = 1000.3。

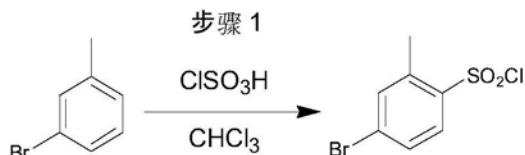
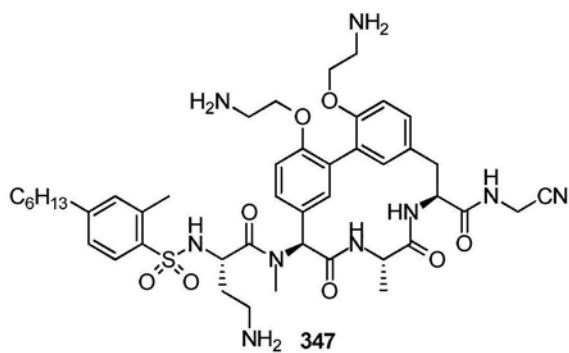
[1698] 利用针对化合物101的方法(实施例7)，由化合物345-C制备呈白色固体的化合物345。LCMS (5-95AB_30min,ESI) : $t_R = 14.41$, [M+H]⁺ = 801.3。¹H NMR (400MHz, MeOH-d4) δ 8.51 (brs, 2H, HCOOH), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.45 (s, 0.6H), 6.23 (s, 0.4H), 4.80-4.33 (m, 2H), 4.28-4.20 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.86-3.80 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.30-3.00 (m, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.75 (brs, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H), 1.50-1.25 (m, 13H), 0.91 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1699] 实施例250:化合物346的合成

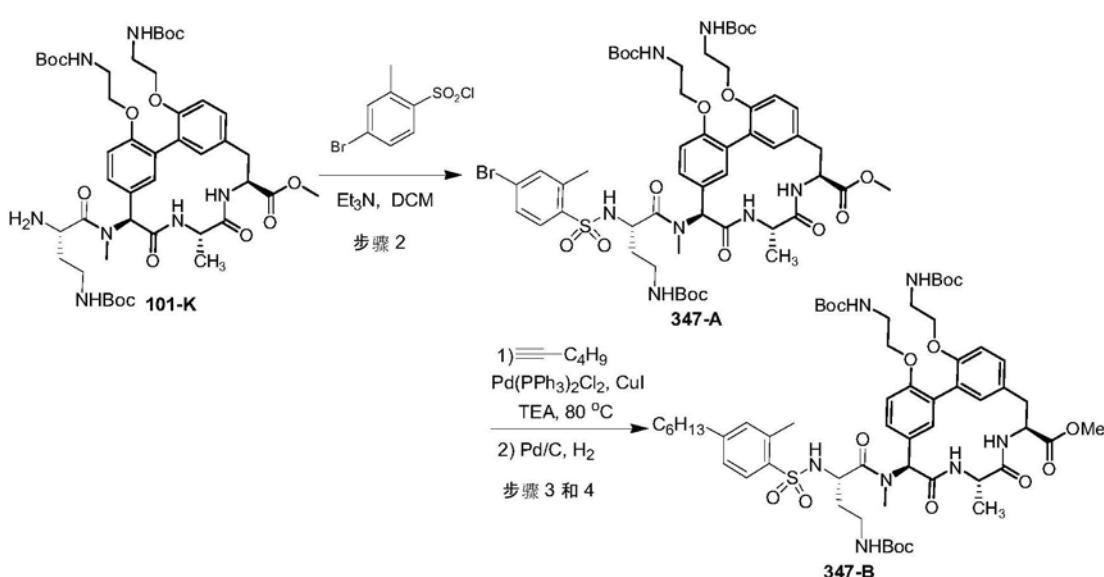


[1701] 利用实施例249(化合物345)中的方法，由化合物101-K(实施例5)制备呈白色固体的化合物346(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.765$, [M+H]⁺ = 842.6; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.49 (brs, 2H, HCOOH), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.39-4.13 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.23-3.03 (m, 8H), 2.87 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.67-2.65 (m, 1H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.54-1.23 (m, 17H), 0.90 (t, J=6.0Hz, 3H)。

[1702] 实施例251:化合物347的合成



[1703]



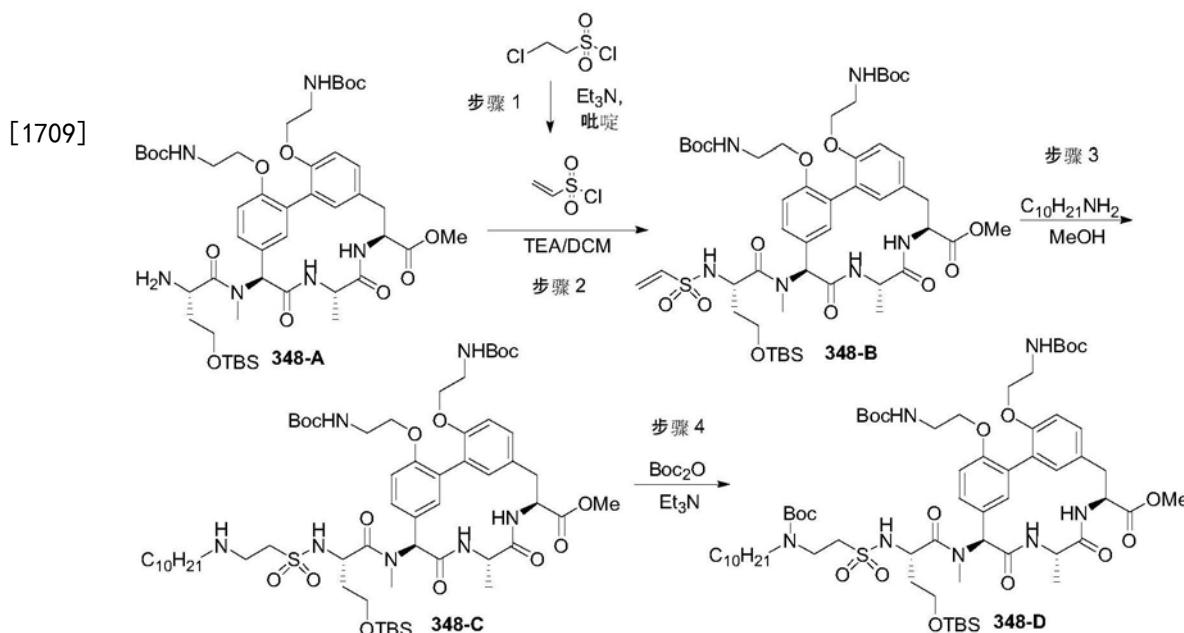
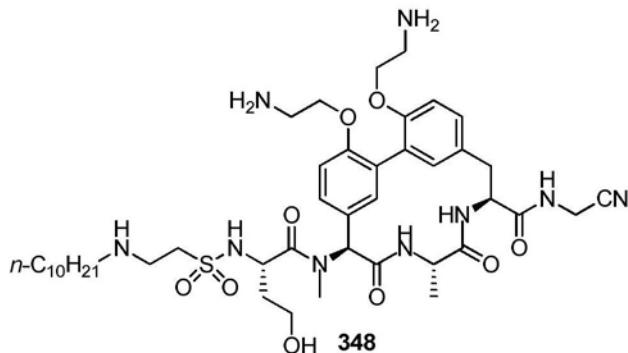
[1704] 步骤1: 在0℃下, 向1-溴-3-甲基苯(500mg, 2.9mmol)在CHCl₃(10mL)中的溶液中缓慢添加氯磺酸(1.2mL), 并将反应在相同温度下搅拌4h。将混合物倾入碎冰(50mL)中, 将其用CHCl₃(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL x 2)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 得到呈白色固体的4-溴-2-甲基苯-1-磺酰氯(600mg, 产率76%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 2.75 (s, 3H)。

[1705] 步骤2:对化合物101-K (200mg, 0.22mmol) 施加实施例249(化合物345) 中的磺酰胺形成程序, 得到呈白色固体的化合物347-A (160mg, 产率63.7%)。

[1706] 步骤3和4:通过Sonogashira偶联和还原化合物347-A(通用方法Sonogashiro),得到化合物347-B。

[1707] 利用针对化合物101的方法(实施例7),制备呈白色固体的化合物347(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.731$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 876.6$; ^1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 8.47 (brs, 2H, HCOOH), 7.85 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (brs, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.83-6.74 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.76-4.66 (m, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.27-2.96 (m, 8H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.13-1.85 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.46-1.24 (m, 9H), 0.90 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1708] 实施例252:化合物348的合成



[1710] 步骤1: 在-78℃下,向2-氯乙烷磺酰氯(0.64mL,6.1mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加吡啶(0.97g,12.2mmol),并将所得混合物在相同温度下搅拌20min。在搅拌的同时将反应升温至室温,并在相同温度下再搅拌20min。

[1711] 步骤2: 在0℃下,向化合物348-A(290mg,0.31mmol)和 Et_3N (474mg,4.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加上述溶液。将所得混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌1h。然后添加DCM(50mL),并将混合物用饱和柠檬酸、饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤(各50mL)。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈黄色固体的348-B(210mg,产率66%)。LCMS(5-95AB,ESI): $\text{RT}=1.056$, $[\text{M}+\text{Na}^+]=1041.5$ 。

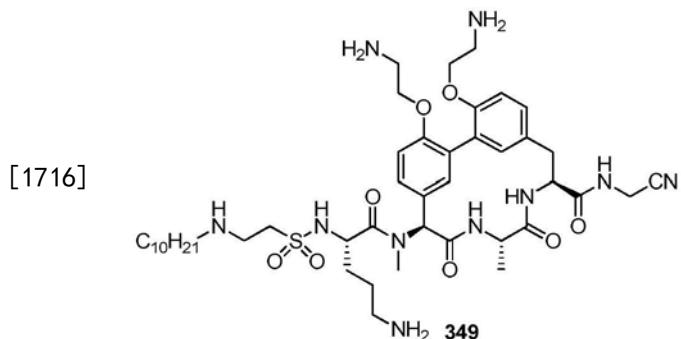
[1712] 步骤3: 在0℃下,向348-B(0.21g,0.206mmol)在MeOH(2mL)中的溶液中添加1-氨基癸烷(0.31g,2mmol),并温热该混合物,并在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物通过急骤柱色谱法纯化,得到化合物348-C(180mg,产率zz%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=1.051$, $[\text{M}+\text{H}]^+=1176.6$ 。

[1713] 步骤4: 对化合物348-C(180mg,0.15mmol)施加典型Boc保护条件(Boc_2O ,1.5当量, Et_3N),得到呈白色固体的348-D(170mg,产率87%)。

[1714] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物348(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.748$, $[\text{M}+\text{H}]^+=887.0$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOH-d4) δ 8.50 (brs, 2H,

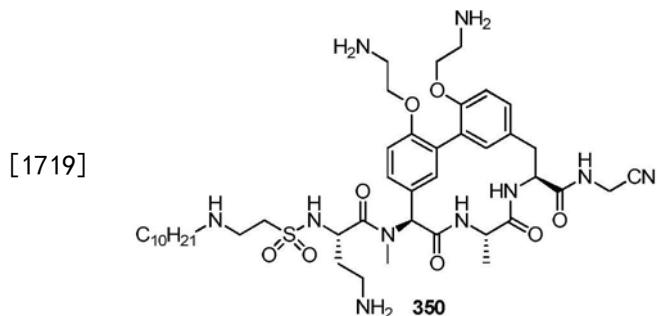
HC_{OOH}) , 7.33-7.11 (m, 3H) , 7.12 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H) , 6.40 (s, 0.7H) , 5.98 (s, 0.3H) , 4.80-4.54 (m, 3H) , 4.29-4.20 (m, 4H) , 4.21 (s, 2H) , 3.75-3.65 (m, 2H) , 3.54-3.42 (m, 4H) , 3.26-3.03 (m, 7H) , 2.90 (s, 3H) , 2.73 (brs, 1H) , 2.08-1.94 (m, 2H) , 1.80-1.71 (m, 3H) , 1.42-1.32 (m, 18H) , 0.91 (t, J=4.0Hz, 3H) 。

[1715] 实施例253:化合物349的合成



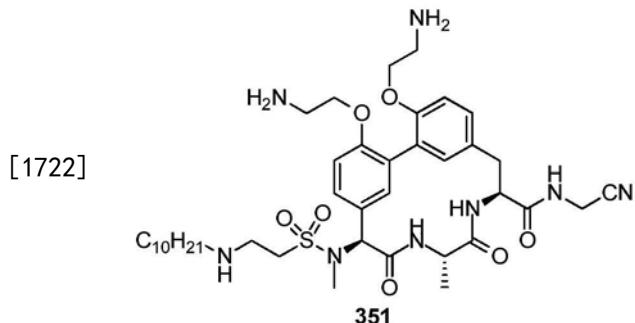
[1717] 利用实施例348中的方法制备呈白色固体的化合物349(游离碱)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.583$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 899.5$; ^1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.78-4.73 (m, 2H), 4.42 (brs, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 4H), 3.26-3.20 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.84-2.67 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.94-1.63 (m, 6H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.23 (m, 14H), 0.90 (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H)。

[1718] 实施例254:化合物350的合成



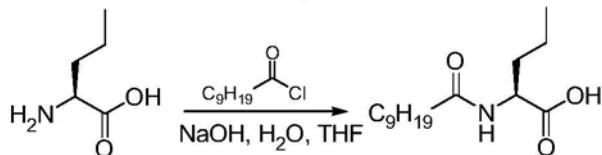
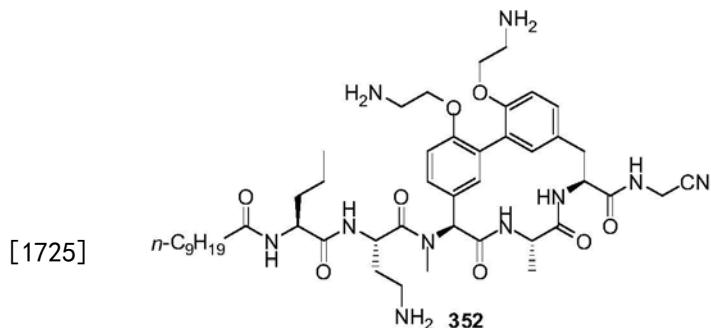
[1720] 利用实施例252(化合物348)中的方法制备呈白色固体的化合物350(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 0.572$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 885.7$ 。

[1721] 实施例255:化合物351的合成



[1723] 利用实施例252(化合物348)中的方法,由化合物101-G制备呈白色固体的化合物351(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI): $t_{\text{p}} = 0.747$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 785.3$ 。

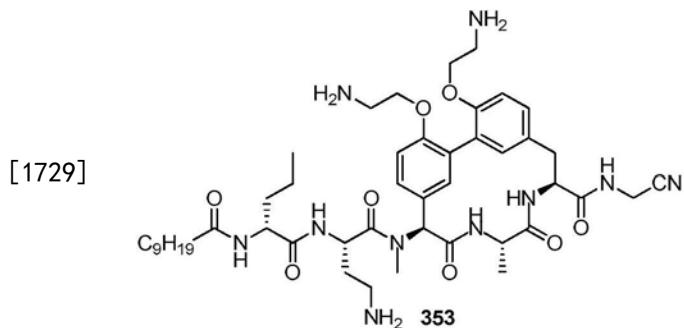
[1724] 实施例256:化合物352的合成



[1726] 在0℃下,向癸酰氯(500mg,2.6mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加(S)-2-氨基戊酸(461mg,3.9mmol)和2N NaOH(5.0mL),并将所得混合物在0℃下搅拌1h。使用1N HCl将混合物调节至pH=2,将其用EtOAc(20mL × 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL × 2)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩,得到呈白色固体的(S)-2-癸酰胺基戊酸(630mg,产率88.5%),其直接用于下一步。LCMS(5-95AB,ESI): t_R=0.904, [M+H]⁺=272.0。

[1727] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物352(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): t_R=0.620, [M+H]⁺=891.4; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) 88.50 (brs, 3H, HC0OH), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.81 (brs, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 3H), 4.23-4.15 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.34-3.33 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 7H), 2.82 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 5H), 1.35-1.30 (m, 14H), 0.98 (t, J=7.6Hz, 3H), 0.91 (t, J=7.6Hz, 3H)。

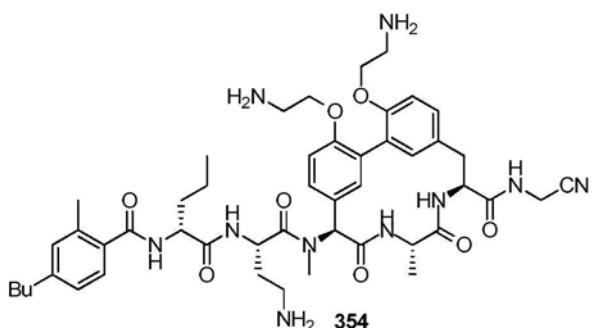
[1728] 实施例257:化合物353的合成



[1730] 利用实施例256(化合物352)中的方法制备呈白色固体的化合物353(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): t_R=0.733, [M+H]⁺=891.6。

[1731] 实施例258:化合物354的合成

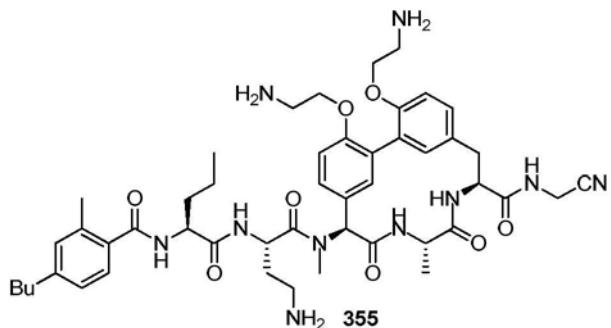
[1732]



[1733] 利用实施例256(化合物352)中的方法制备呈白色固体的化合物354(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.730$, $[M+H]^+ = 911.4$ 。

[1734] 实施例259:化合物355的合成

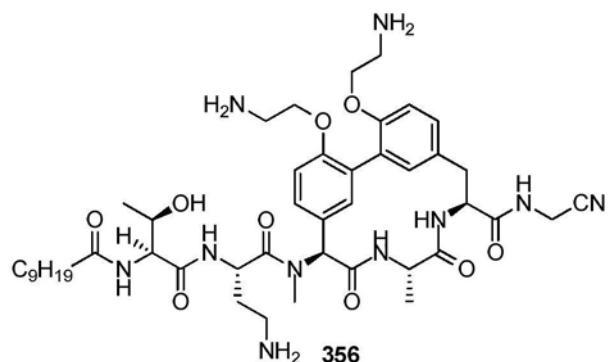
[1735]



[1736] 利用实施例256(化合物352)中的方法制备呈白色固体的化合物355(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.732$, $[M+H]^+ = 911.5$ 。

[1737] 实施例260:化合物356的合成

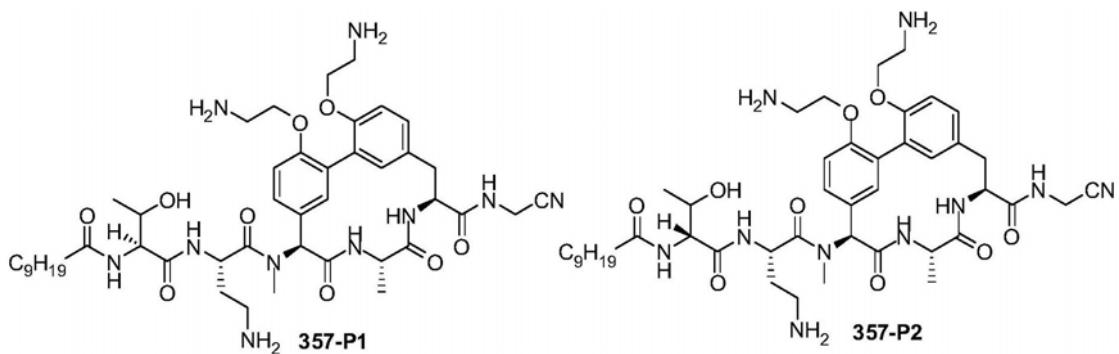
[1738]



[1739] 利用实施例256(化合物352)中的方法,由(2S,3R)-3-(叔丁氧基)-2-癸酰胺基丁酸制备呈白色固体的化合物356(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.720$, $[M+H]^+ = 893.5$ 。

[1740] 实施例261:化合物357-P1和化合物357-P2的合成

[1741]

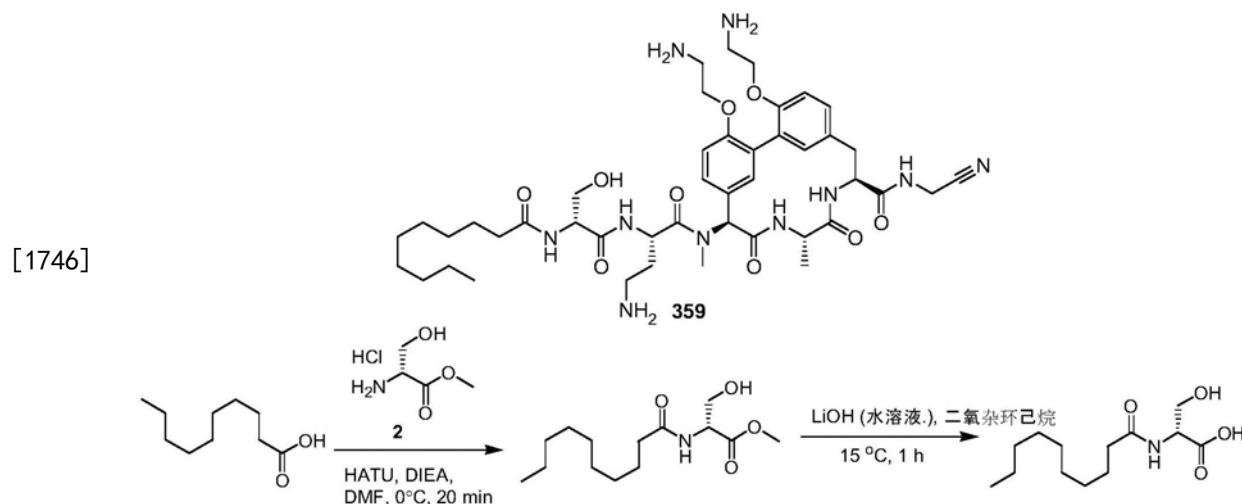


[1742] 利用实施例256(化合物352)中的方法,由(D,L)-(赤式)-2-癸酰胺基-3-羟基丁酸制备呈白色固体的化合物357-P1和化合物357-P2(甲酸盐)。这些化合物源自外消旋-别苏氨酸,并且在这些位置的立体化学指定是任意的。通过反相HPLC洗脱来区分它们,其中化合物357-P1为峰1,而化合物357-P2为峰2。

[1743] 针对化合物357-P1的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.574$, $[M+H]^+=893.5$ 。

[1744] 针对化合物357-P2的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.709$, $[M+H]^+=893.7$; 1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 4.37-4.35 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.10-3.95 (m, 5H), 3.35-3.15 (m, 1H), 3.16-3.13 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 7H), 2.34-2.32 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.65-1.62 (m, 3H), 1.33-1.19 (m, 16H), 0.91 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1745] 实施例263:化合物359的合成

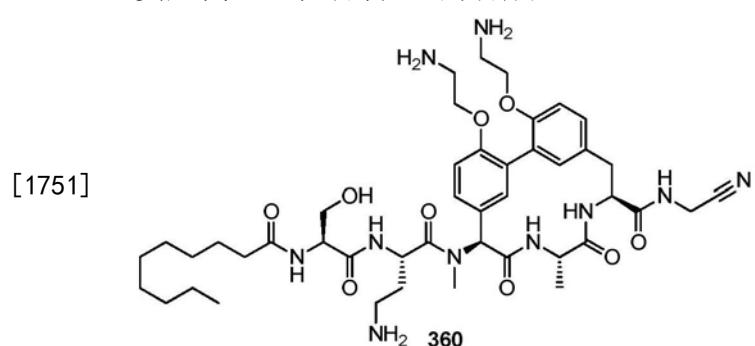


[1747] 步骤1:使癸酸和(R)-2-氨基-3-羟基丙酸甲酯盐酸盐经历通用方法HATU,得到(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸甲酯。

[1748] 步骤2:使(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸甲酯经历通用方法LiOH,得到(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸。

[1749] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸制备呈白色固体的化合物359(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.576\text{min}$, $[M/2+H]^+=440.3$ 。

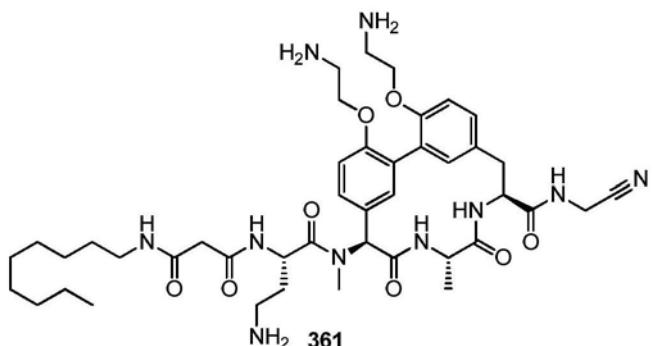
[1750] 实施例264:化合物360的合成



[1752] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸制备呈白色固体的化合物360(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R=0.709\text{min}$, $[M+H]^+=879.7$ 。

[1753] 实施例265:化合物361的合成

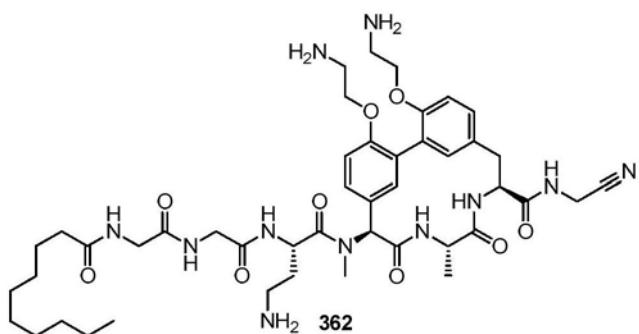
[1754]



[1755] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由3-(壬基氨基)-3-氧化丙酸制备呈白色固体的化合物361(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.718\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=850.6$ 。

[1756] 实施例266:化合物362的合成

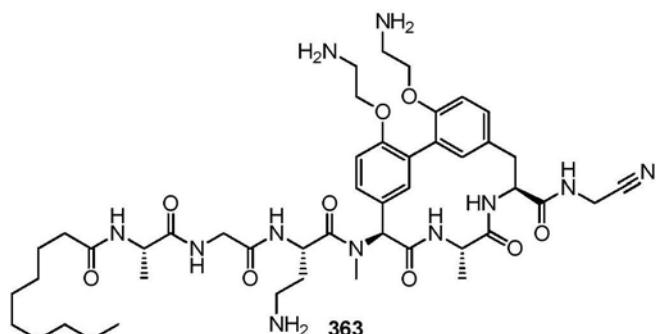
[1757]



[1758] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由2-(2-癸酰胺基乙酰胺基)乙酸制备呈白色固体的化合物362(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.719\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=906.5$ 。

[1759] 实施例267:化合物363的合成

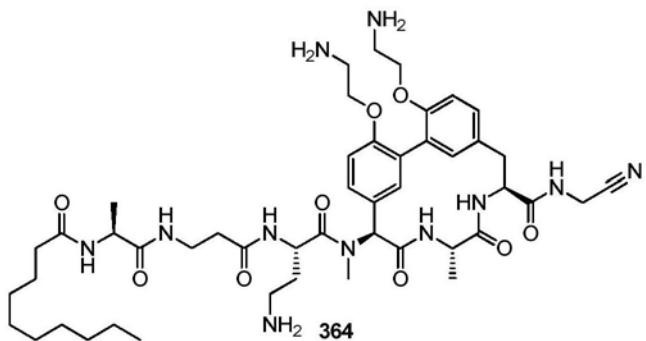
[1760]



[1761] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-2-(2-癸酰胺基丙酰胺基)乙酸制备呈白色固体的化合物363(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.718\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=920.6$ 。

[1762] 实施例268:化合物364的合成

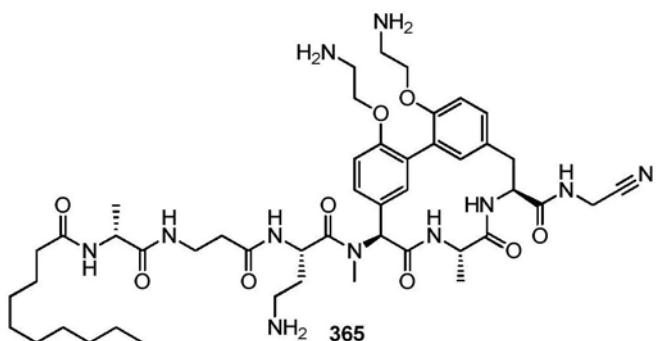
[1763]



[1764] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-3-(2-癸酰胺基丙酰胺基)丙酸制备呈白色固体的化合物364(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.726\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=934.7$ 。

[1765] 实施例269:化合物365的合成

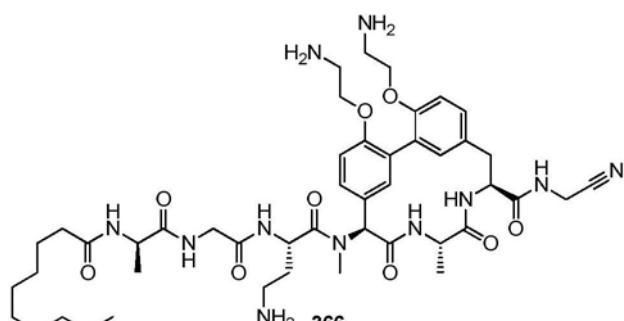
[1766]



[1767] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(R)-3-(2-癸酰胺基丙酰胺基)丙酸制备呈白色固体的化合物365(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.729\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=934.5$ 。

[1768] 实施例270:化合物366的合成

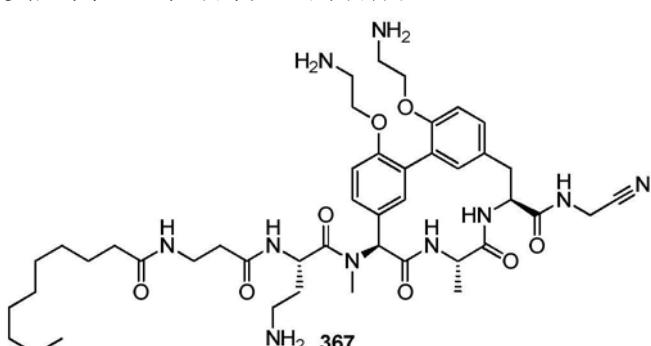
[1769]



[1770] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(R)-2-(2-癸酰胺基丙酰胺基)乙酸制备呈白色固体的化合物366(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.609\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=920.5$ 。

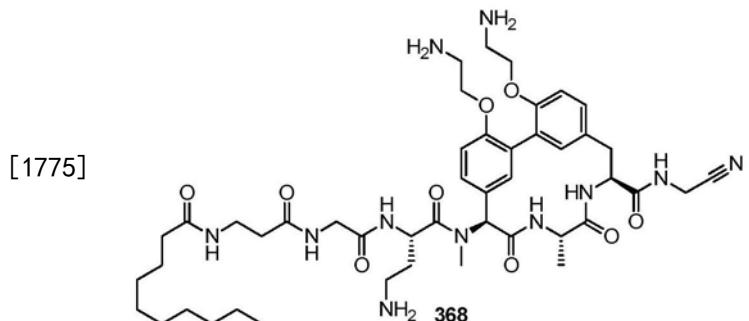
[1771] 实施例271:化合物367的合成

[1772]



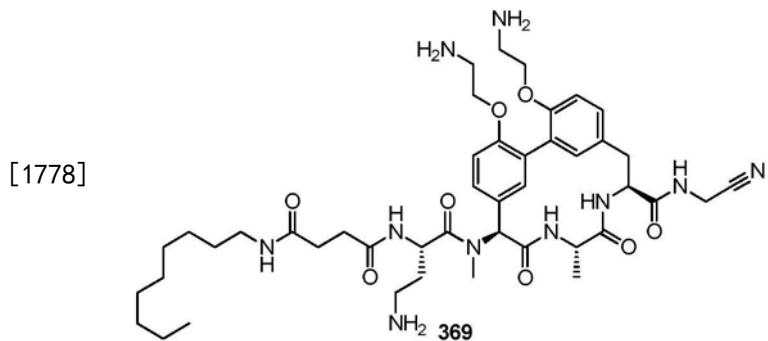
[1773] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由3-癸酰胺基丙酸制备呈白色固体的化合物367(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.578\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=863.3$ 。

[1774] 实施例272:化合物368的合成



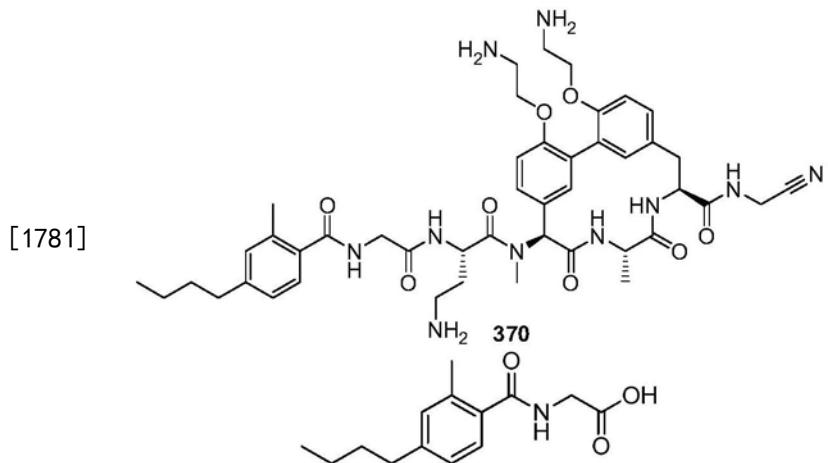
[1776] 利用前述方法,由2-(3-癸酰胺基丙酰胺基)乙酸制备呈白色固体的化合物368(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.573\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=920.4$ 。

[1777] 实施例273:化合物369的合成



[1779] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由4-(壬基氨基)-4-氧化丁酸制备呈白色固体的化合物369(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.713\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=863.5$ 。

[1780] 实施例274:化合物370的合成

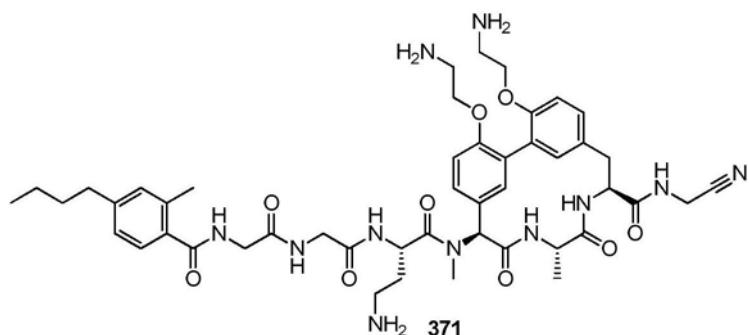


[1782] 由前述方法制备白色固体2-(4-丁基-2-甲基苯甲酰胺基)乙酸。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD): $\delta 7.35(\text{d},J=7.6\text{Hz},1\text{H}),7.10\text{--}7.00(\text{m},2\text{H}),4.05(\text{s},2\text{H}),2.60(\text{t},J=7.8\text{Hz},2\text{H}),2.41(\text{s},3\text{H}),1.65\text{--}1.55(\text{m},2\text{H}),1.40\text{--}1.30(\text{m},2\text{H}),0.93(\text{t},J=7.2\text{Hz},3\text{H})$ 。

[1783] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物370(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.593\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=870.3$ 。

[1784] 实施例275:化合物371的合成

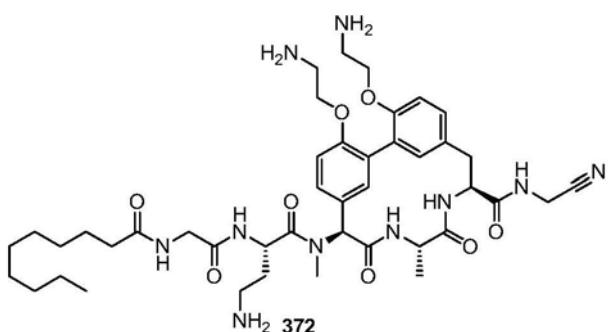
[1785]



[1786] 利用前述方法,由2- (2- (4-丁基-2-甲基苯甲酰胺基)乙酰胺基)乙酸制备呈白色固体的化合物371(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.599\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 926.3$ 。

[1787] 实施例276:化合物372的合成

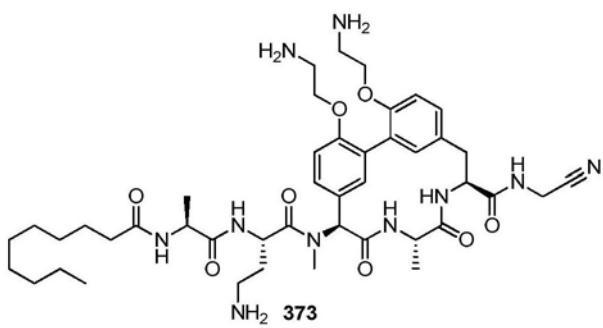
[1788]



[1789] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由2-癸酰胺基乙酸制备呈白色固体的化合物372(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.717\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 849.5$ 。

[1790] 实施例277:化合物373的合成

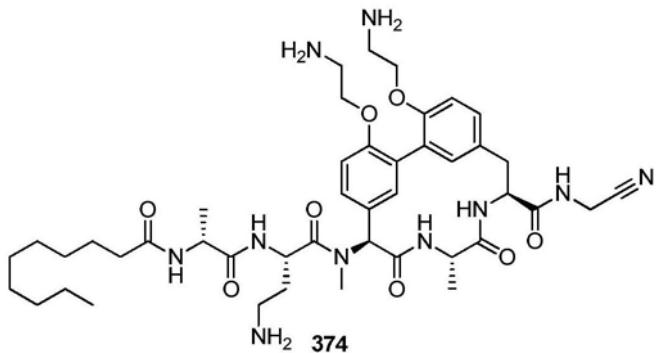
[1791]



[1792] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-2-癸酰胺基丙酸制备呈白色固体的化合物373(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.722\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 863.6$ 。

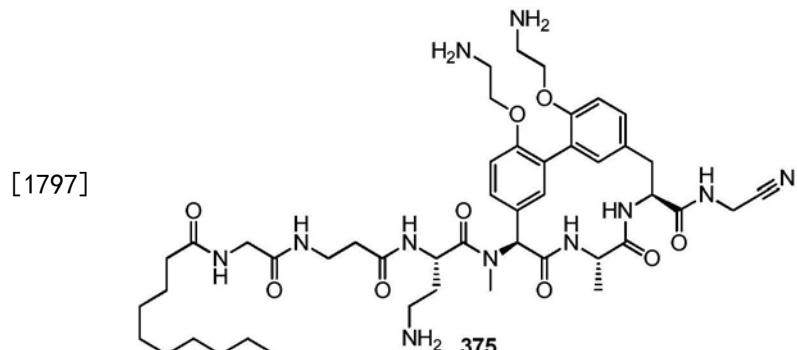
[1793] 实施例278:化合物374的合成

[1794]



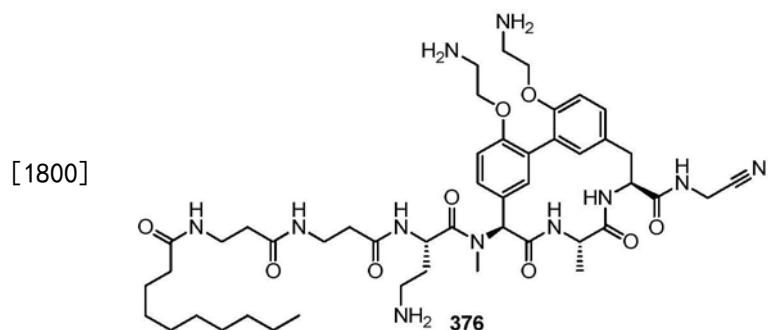
[1795] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(R)-2-癸酰胺基丙酸制备呈白色固体的化合物374(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.718\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=863.6$ 。

[1796] 实施例279:化合物375的合成



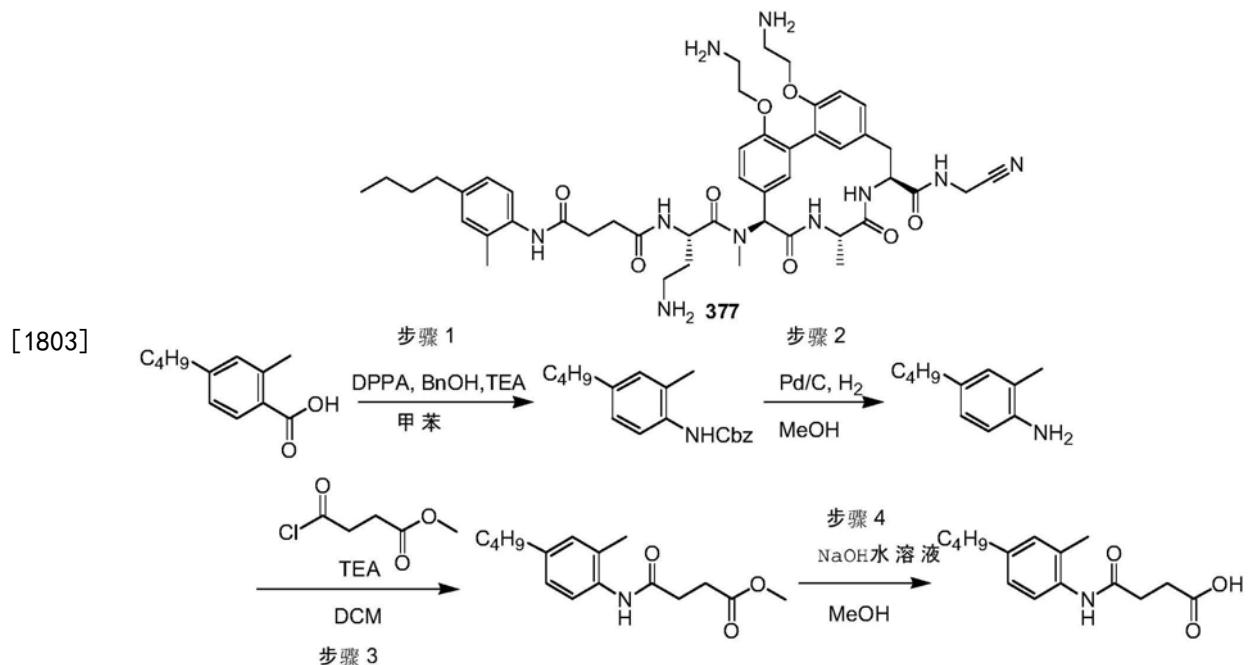
[1798] 利用前述方法,由3-(2-癸酰胺基乙酰胺基)丙酸制备呈白色固体的化合物375(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.588\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=943.1$ 。

[1799] 实施例280:化合物376的合成



[1801] 利用前述方法,由3-(3-癸酰胺基丙酰胺基)丙酸制备呈白色固体的化合物376(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.584\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=956.6$ 。

[1802] 实施例281:化合物377的合成



[1804] 步骤1:将4-丁基-2-甲基苯甲酸(150.0mg,0.78mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物

(300mg, 1.09mmol)、苯甲醇(252mg, 2.34mmol)和三乙胺(220mg, 2.19mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在100℃下搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)稀释，并用EtOAc(30mL × 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤，经MgSO₄干燥，并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(在石油醚中的10%EtOAc, R_f=0.5)纯化，得到呈白色固体的N-(4-丁基-2-甲基-苯基)氨基甲酸苄酯(100mg, 0.34mmol, 产率64.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.87 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 5H), 7.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 2.50 (t, J=7.6Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.55-1.48 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.6Hz, 1H)。

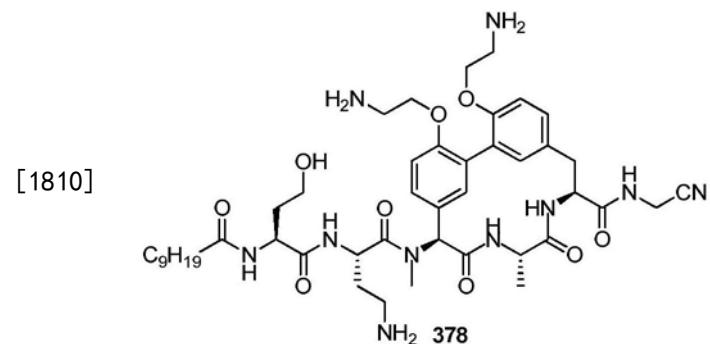
[1805] 步骤2：向N-(4-丁基-2-甲基-苯基)氨基甲酸苄酯(150mg, 0.50mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中添加10%碳载钯(53.68mg, 0.05mmol)。将反应混合物在H₂(15psi)、15℃下搅拌2h。过滤混合物，并浓缩，得到呈白色固体的4-丁基-2-甲基-苯胺(80mg, 0.49mmol, 产率97.1%)。

[1806] 步骤3：向4-丁基-2-甲基苯胺(70mg, 0.43mmol)和三乙胺(0.18mL, 1.29mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中添加4-氯-4-氧代丁酸甲酯(64.56mg, 0.43mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌12h。浓缩混合物，得到呈白色固体的4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-氧代-丁酸甲酯(100mg, 0.36mmol, 产率84.1%)。LCMS (5-95AB_1.5min) : t_R=0.919min, [M+H]⁺ 278.0。

[1807] 步骤4：使4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-氧代-丁酸甲酯(90mg, 0.32mmol)按惯例进行水解，得到呈白色固体的4-(4-丁基-2-甲基-苯胺基)-4-氧代-丁酸(80mg, 0.30mmol, 产率93.6%)。

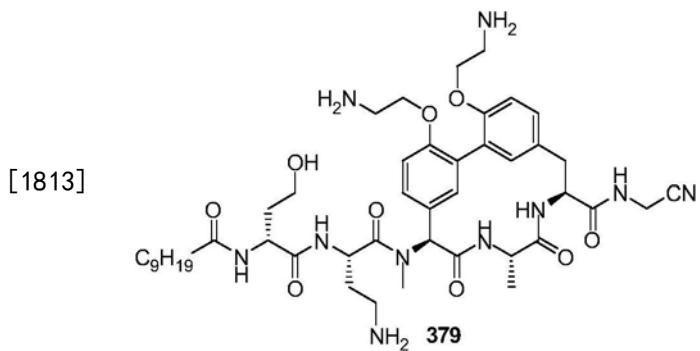
[1808] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物377(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.707min, [M+H]⁺=883.7。

[1809] 实施例282：化合物378的合成



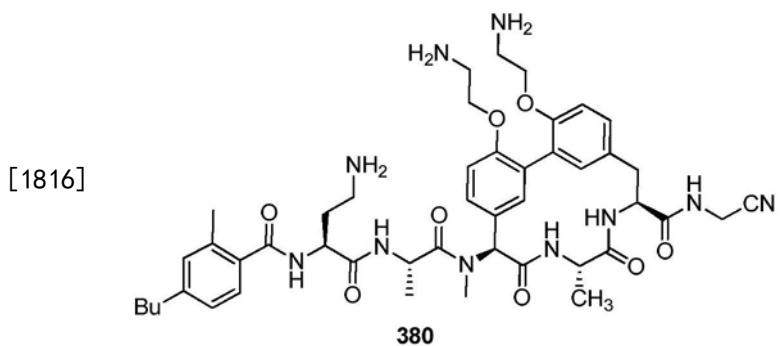
[1811] 从(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸开始，利用与制备化合物101(实施例7)中使用的方法，制备呈白色固体的化合物378(甲酸盐)，不同之处在于向该序列中增加额外的肽偶联和脱保护步骤。LCMS (5-95AB, ESI) : t_R=0.715, [M+H]⁺=893.7; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 88.50 (brs, 2H, HCOOH), 7.33-7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.03-4.76 (m, 3H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.32-2.95 (m, 7H), 2.84 (s, 3H), 2.34-2.14 (m, 3H), 2.13-1.82 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 16H), 0.92 (t, J=6.4, 3H)。

[1812] 实施例283：化合物379的合成



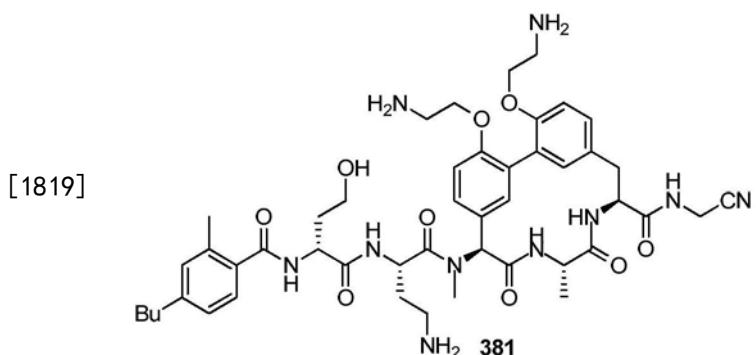
[1814] 利用实施例282(化合物378)中的方法,由(R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸制备呈白色固体的化合物379(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.712$, $[M+H]^+ = 893.6$ 。

[1815] 实施例284:化合物380的合成



[1817] 利用与制备化合物378(实施例282)中使用的相同的方法,制备呈白色固体的化合物380(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.713$, $[M+H]^+ = 883.5$ 。

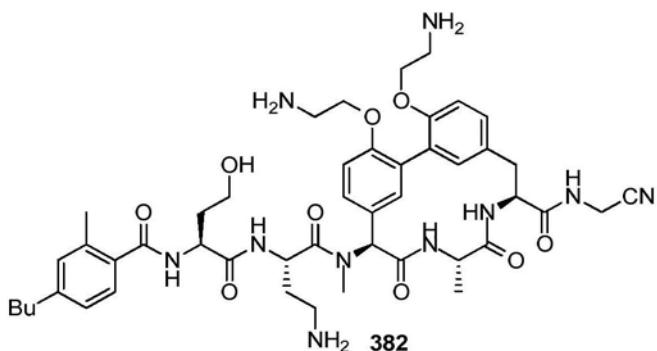
[1818] 实施例285:化合物381的合成



[1820] 利用实施例282(化合物378)中的方法,由(R)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁酸制备呈白色固体的化合物381(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.694$, $[M+H]^+ = 913.7$ 。

[1821] 实施例286:化合物382的合成

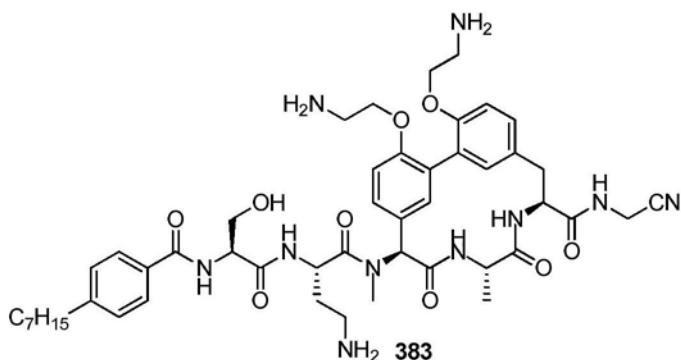
[1822]



[1823] 利用实施例282(化合物378)中的方法,由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)丁酸制备呈白色固体的化合物382(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.689$, $[M+H]^+ = 913.9$ 。

[1824] 实施例287:化合物383的合成

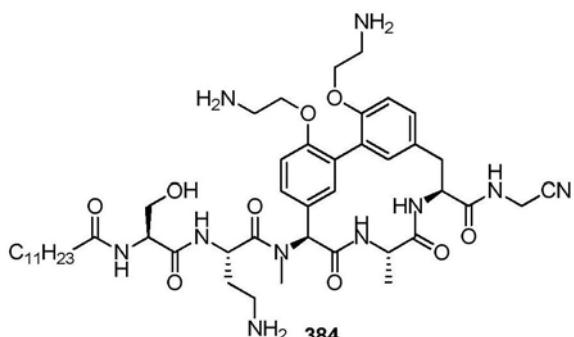
[1825]



[1826] 利用实施例282(化合物378)中的方法,由Cbz-Ser(O-t-Bu)-OH制备呈白色固体的化合物383(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.741$, $[M+H]^+ = 927.8$ 。

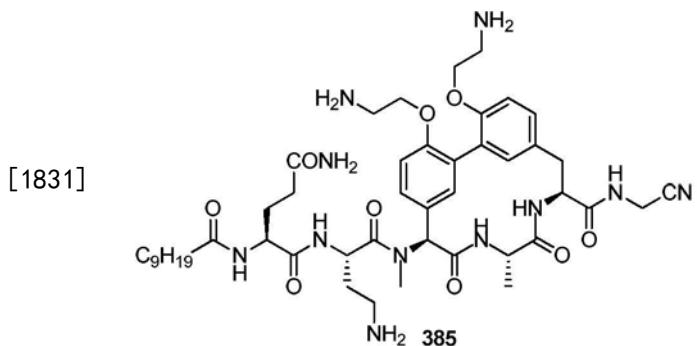
[1827] 实施例288:化合物384的合成

[1828]



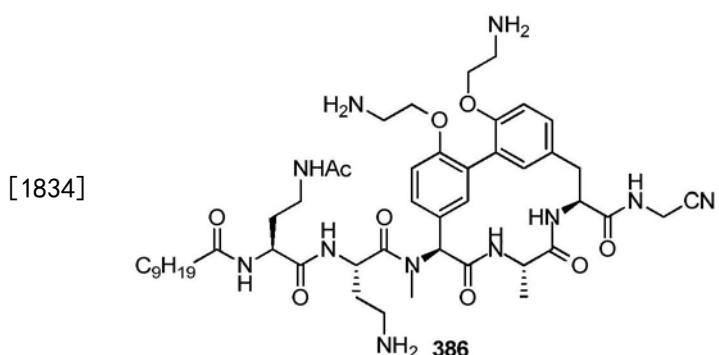
[1829] 利用实施例282(化合物378)中的方法制备呈白色固体的化合物384(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.751$, $[M+H]^+ = 907.6$ 。

[1830] 实施例289:化合物385的合成



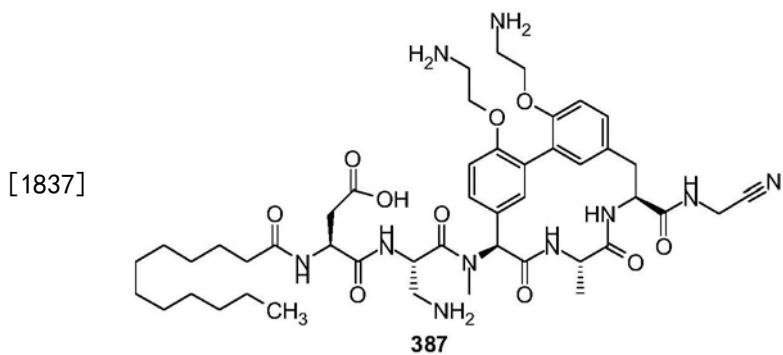
[1832] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-5-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-羟代戊酸制备呈白色固体的化合物385(游离碱)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.573$, $[M+H]^+=921.0$ 。

[1833] 实施例290:化合物386的合成



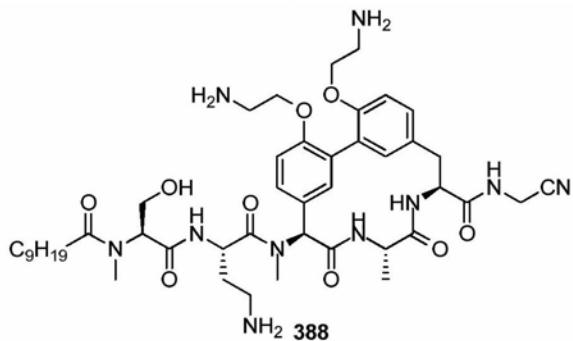
[1835] 利用实施例263(化合物359)中的方法,由(S)-4-乙酰胺基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸制备呈白色固体的化合物386(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.716$, $[M+H]^+=934.7$ 。

[1836] 实施例291:化合物387的合成

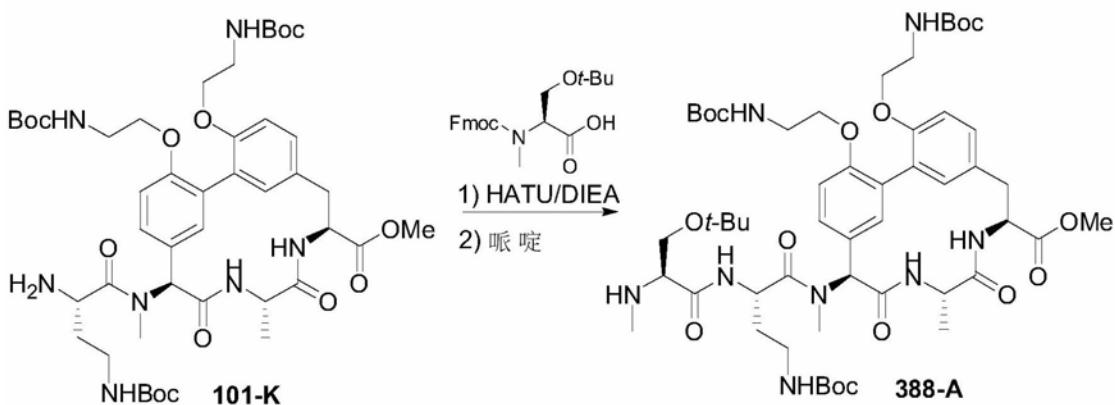


[1838] 利用实施例282(化合物378)中的方法制备呈白色固体的化合物387(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.757\text{min}$, $[M+H]^+=921.6$ 。

[1839] 实施例292:化合物388的合成



[1840]



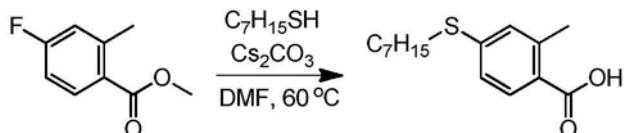
[1841] 从化合物101-K开始,遵循典型的与(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)(甲基氨基)-3-(叔丁氧基)丙酸的酰胺偶联(HATU)以及Fmoc去除(哌啶)程序,得到呈白色固体的化合物388-A(110mg)。

[1842] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物388-A制备呈白色固体的化合物388(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 0.708$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 893.5$ 。

[1843] 实施例293:化合物389的合成

[1844] **389**

The structure consists of a central tricyclic core with a quinoline ring fused to it. The core is substituted with a 4-(2-aminoethyl)phenyl group at one position and a 4-(2,6-diaminohexyl)phenyl group at another. Various side chains are attached to the core, including a 2-(2-thiomethyl)cyclohexyl group, a 2-(2,6-diaminohexyl)phenyl group, and a 2-(2,6-diaminohexyl)phenyl group. A nitrile group (-C≡N) is also present.

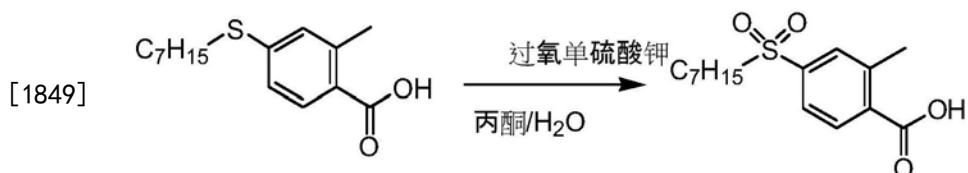
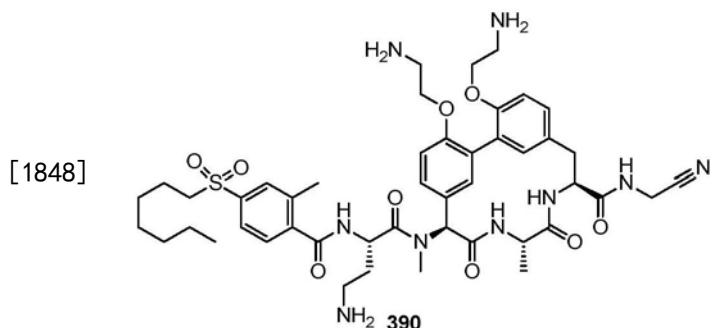


[1845] 向4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(200.0mg,1.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加1-庚硫醇(0.91mL,5.95mmol)和碳酸铯(1937.6mg,5.95mmol),并在60℃下搅拌16h。将反应用5%KHSO₄水溶液猝灭直至pH=6,用H₂O(20mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(40mL x 2)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。用石油醚研磨残余物。将所得白色固体过滤,用石油醚洗涤,并干燥,得到4-(庚基硫基)-2-甲基苯甲酸。

(198mg,产率62.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 3.00 (t, J=7.2Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1846] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物389(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : RT=0.649min, [M+Na]⁺=908.5。

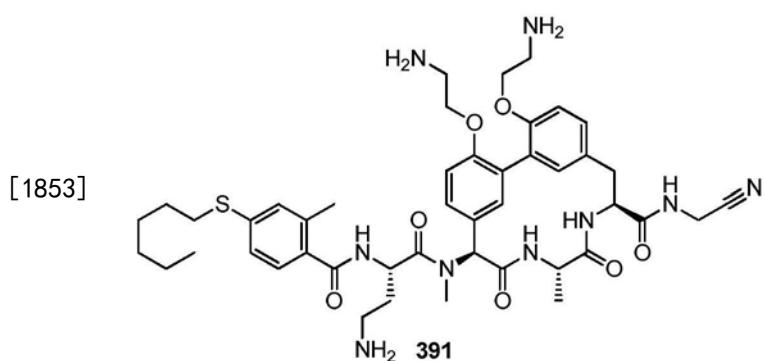
[1847] 实施例294:化合物390的合成



[1850] 向4-庚基硫基-2-甲基-苯甲酸(50.0mg, 0.19mmol)在丙酮(3mL)中的溶液中添加过氧单硫酸钾(230.8mg, 0.38mmol)的水(1mL)溶液。将混合物在0℃下搅拌2h, 用饱和Na₂SO₃水溶液猝灭, 并用EtOAc(20mL × 2)萃取。将合并的有机层用水(40mL × 2)和盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 得到呈白色固体的4-庚基磺酰基-2-甲基-苯甲酸(50mg, 产率89.3%), 其直接使用。

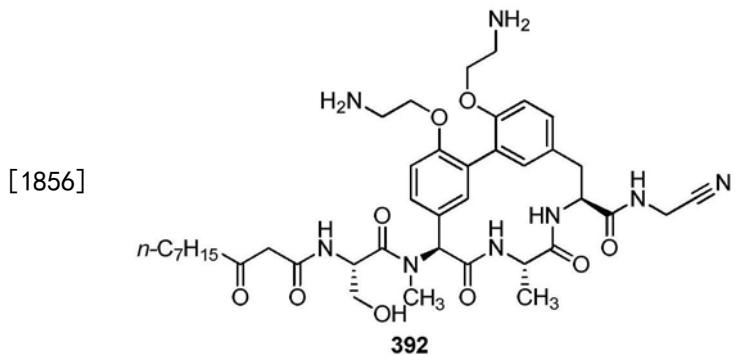
[1851] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物390(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : t_R=0.590min, [M+H]⁺=918.4。

[1852] 实施例295:化合物391的合成

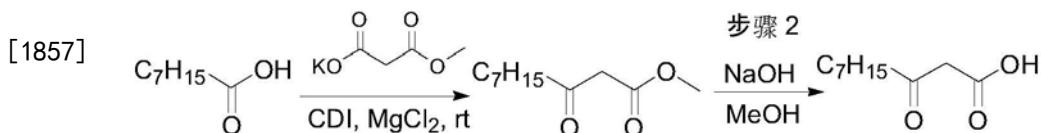


[1854] 利用实施例293(化合物389)中的方法制备呈白色固体的化合物391(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : t_R=0.637min, [M+Na]⁺=894.4。

[1855] 实施例296:化合物392的合成



步骤 1

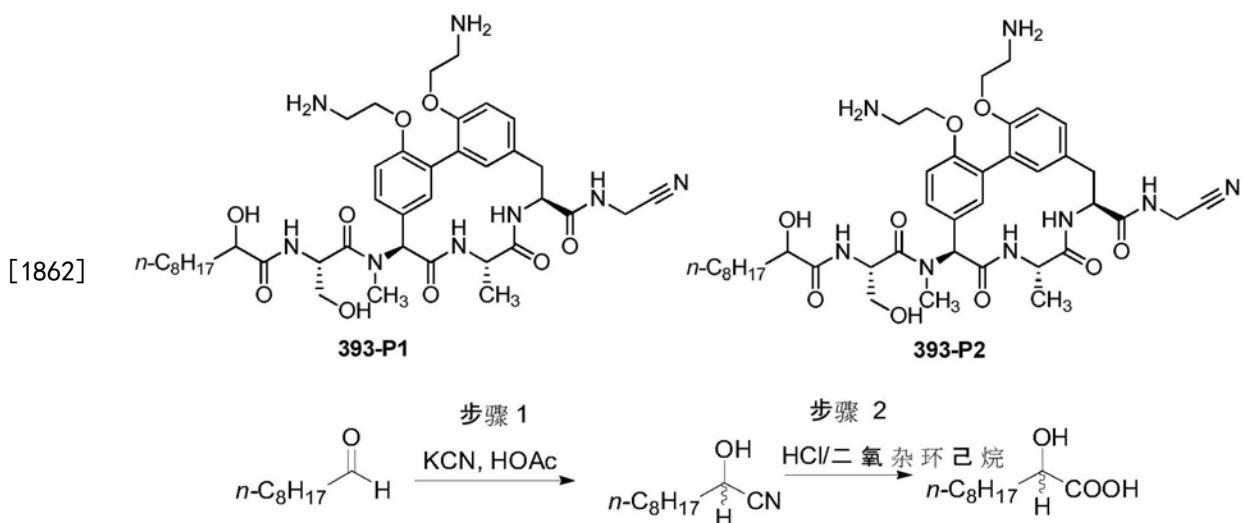


[1858] 步骤1:向辛酸(5.0g,34.7mmol)在THF(100mL)中的溶液中添加3-甲氧基-3-氧化丙酸钾(6.2g,38.1mmol),并将混合物在室温下搅拌2h,随后添加MgCl₂(3.3g,34.7mmol)和CDI(5.7g,36.4mmol)。将所得混合物加热至60℃持续3h。冷却至室温后,浓缩滤液,并将残余物用EtOAc(150mL)吸收,将其用盐水(150mL × 2)洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈黄色油状物的3-氧化癸酸甲酯(4.4g,产率63.4%)。

[1859] 步骤2:对3-氧化癸酸甲酯(200mg,1.0mmol)施加通用方法NaOH(NaOH酯水解)程序,得到呈白色固体的3-氧化癸酸(150mg,产率81%)。

[1860] 利用制备化合物231(实施例137)中使用的相同方法,制备呈白色固体的化合物392(甲酸盐),不同之处在于在偶联步骤中使用3-氧化癸酸。LCMS(5-95AB,ESI):t_R=0.574,[M+H]⁺=793.2。

[1861] 实施例297:化合物393-P1和化合物393-P2的合成

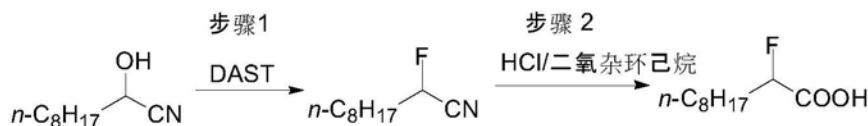
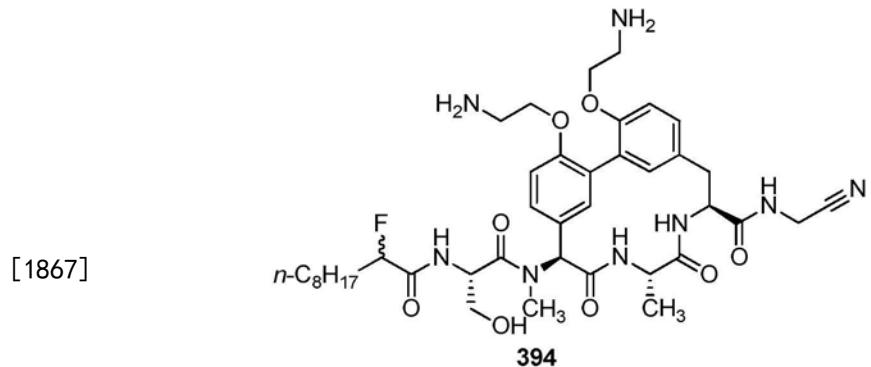


[1863] 步骤1:在0℃下,向KCN(2.59g,39.7mmol)在EtOAc/MeOH(80mL,v/v=1:1)中的混合物中依次添加HOAc(2.39g,39.7mmol)和壬醛(5.0g,35.2mmol),并将反应在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物倾入H₂O(50mL)中,将其用EtOAc(40mL × 3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的(±)-2-羟基癸腈(5.8g,产率97.5%)。

[1864] 步骤2:描述了腈经酸水解为酸,并将其称为通用方法腈水解。向(±)-2-羟基癸腈(2.0g,11.8mmol)在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的溶液中添加36%HCl溶液(10mL),并在搅拌的同时将混合物加热至100℃,并在相同温度下搅拌12h。去除挥发物,得到呈白色固体的(±)-2-羟基癸酸(1.6g,产率60.3%),其直接用于下一步。

[1865] 利用制备化合物231(实施例137)中使用的相同方法,制备呈白色固体的化合物393-P1(甲酸盐)和化合物393-P2,不同之处在于在偶联步骤中使用(±)-2-羟基癸酸。通过制备型HPLC分离非对映异构体。针对化合物393-P1的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.727$, $[M+H]^+=795.4$ 。针对化合物393-P2的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.730$, $[M+H]^+=795.4$ 。

[1866] 实施例298:化合物394的合成

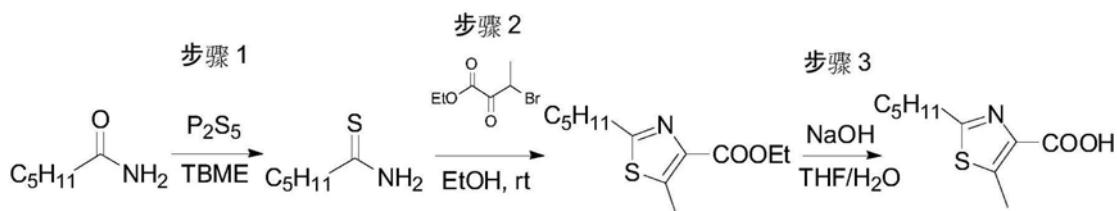
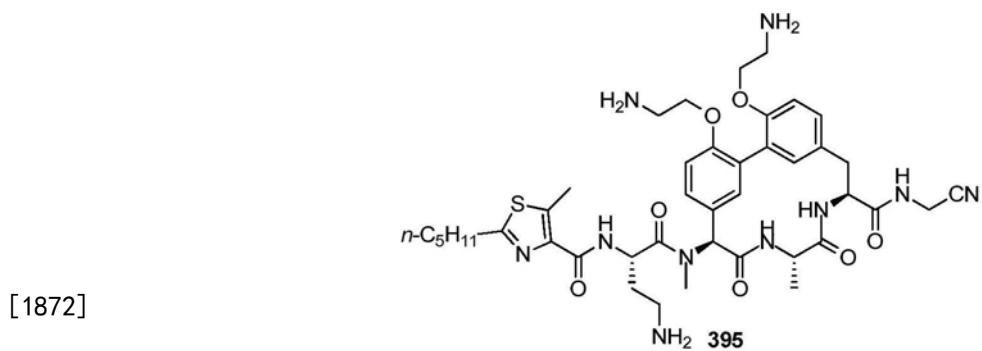


[1868] 步骤1:在0.5h内,在-78℃下向(±)-2-羟基癸腈(3.0g,17.7mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加DAST(6.4g,39.9mmol)。将反应逐渐升温至室温,并在相同温度下搅拌36h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(100mL)吸收,将其用盐水(100mL x 2)洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的(±)-2-氟癸腈(1.5g,产率49.4%)。

[1869] 步骤2:使(±)-2-氟癸腈(490mg,2.9mmol)经历通用方法腈水解,得到呈淡黄色固体的(±)-2-氟癸酸(450mg,产率83%)。

[1870] 利用制备化合物231(实施例137)中使用的相同方法,制备呈白色固体的化合物394-P1(甲酸盐)和化合物394-P2,不同之处在于在偶联步骤中使用(±)-2-氟癸酸。通过制备型HPLC分离非对映异构体。针对化合物394-P1的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.760$, $[M+H]^+=797.6$ 。针对化合物394-P2的数据:LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R=0.773$, $[M+H]^+=797.4$ 。

[1871] 实施例299:化合物395的合成



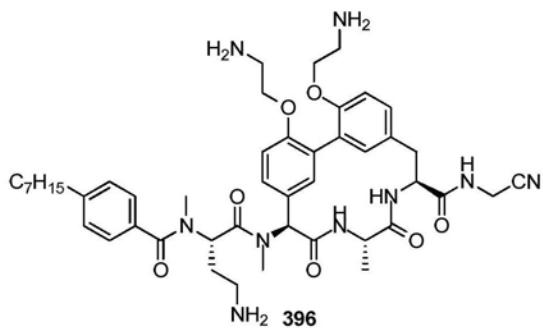
[1873] 步骤1: 在室温下, 向己酰胺(500mg, 4.4mmol)在TBME(40mL)中的溶液中添加五硫化二磷(241mg, 1.1mmol), 并将混合物在相同温度下搅拌18h。去除挥发物, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈淡黄色固体的己烷硫代酰胺(420mg, 产率73.7%)。

[1874] 步骤2: 在N₂、0℃下, 向己烷硫代酰胺(420mg, 3.2mmol)在EtOH(6mL)中的溶液中滴加3-溴-2-氧代丁酸乙酯(669mg, 3.2mmol), 并将混合物逐渐升温, 并在室温下搅拌18h。去除挥发物, 并将残余物用EtOAc(50mL)吸收, 将其用盐水(50mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈淡绿色油状物的5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸乙酯(390mg, 产率50.5%)。

[1875] 步骤3: 对5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸乙酯(390mg, 1.62mmol)施加NaOH酯水解程序(通用方法NaOH), 得到呈淡黄色固体的5-甲基-2-戊基噻唑-4-甲酸(250mg, 产率72.5%)。

[1876] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物395(甲酸盐)。LCMS(5-95AB, ESI): t_R=0.568, [M+H]⁺=833.3。

[1877] 实施例300: 化合物396的合成



[1878]



[1879] 步骤1：在0℃下，向(S)-2-氨基-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸甲酯(2.8g, 12.0mmol)、2-硝基苯磺酰氯(4.0g, 18.0mmol)在DCM(40mL)中的溶液中添加Et₃N(3.7g, 36.0mmol)，并将混合物在相同温度下搅拌2h。然后将反应混合物用1N HCl(40mL)、饱和NaHCO₃溶液(40mL)和盐水(40mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈淡绿色油状物的(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(4.5g, 产率89.4%)。

[1880] 步骤2：向(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(2.3g, 5.5mmol)、K₂CO₃(3.8g, 27.5mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加碘甲烷(3.9g, 27.5mmol)，并将混合物在室温下搅拌1.5h。向反应中添加EtOAc(100mL)，并将滤液用盐水(100mL × 3)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，得到呈淡黄色油状物的(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(2.3g, 产率96.7%)。

[1881] 步骤3：向(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(2.2g, 5.1mmol)、K₂CO₃(4.2g, 30.6mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加苯硫酚(6.3g, 57.1mmol)，并将混合物在室温下搅拌3h。TLC(在石油醚中的50%乙酸乙酯, Rf=0.1)显示起始材料耗尽。向反应中添加EtOAc(100mL)，并将滤液用盐水(100mL × 3)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，得到呈黄色油状物的(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(甲基氨基)丁酸甲酯(830mg, 产率66.1%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 5.15-5.21(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.17-3.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 1.84-1.89(m, 1H), 1.66-1.73(m, 1H), 1.43(s, 9H)。

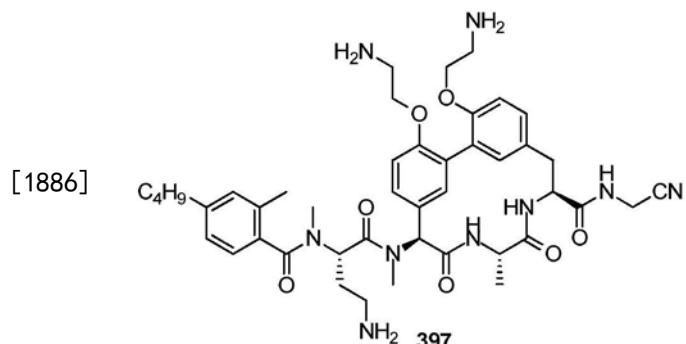
[1882] 步骤4：在0℃下，向(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-(甲基氨基)丁酸甲酯(730mg, 2.96mmol)和Et₃N(750mg, 7.41mmol)在DCM(50mL)中的溶液中滴加氯甲酸苄酯(758mg, 4.45mmol)，并在搅拌的同时将混合物升温，并在相同温度下搅拌2h。将混合物依次用1N HCl(30mL)和盐水(30mL × 2)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈淡黄色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)

丁酸甲酯(1.0g,产率88.7%)。

[1883] 步骤5:对(S)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸甲酯(1.0g,2.63mmol)施加典型酯水解(NaOH/MeOH/H₂O),得到呈淡黄色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)(甲基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(800mg,产率83%)。

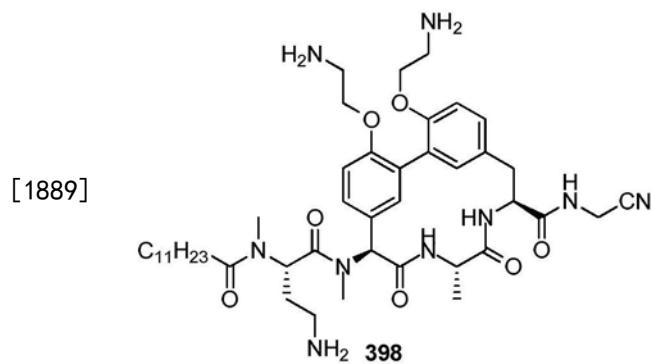
[1884] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物396(6.0mg)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.739$,[M+H]⁺=854.6;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.49(brs,2H),7.35-7.22(m,6H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(brs,1H),6.81(brs,1H),6.24(s,1H),5.57(s,2H),4.77-4.75(m,1H),4.26-4.17(m,4H),4.20(s,2H),3.30-3.20(m,1H),3.18-3.14(m,4H),3.08-3.03(m,2H),3.00(s,3H),2.82(s,3H),2.72-2.64(m,3H),2.40-2.25(m,1H),2.20-2.16(m,1H),1.64(s,3H),1.39-1.25(m,10H),0.90(t,J=6.6Hz,3H)。

[1885] 实施例301:化合物397的合成



[1887] 利用实施例300中的方法制备呈白色固体的化合物397(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.688$,[M+H]⁺=826.5。

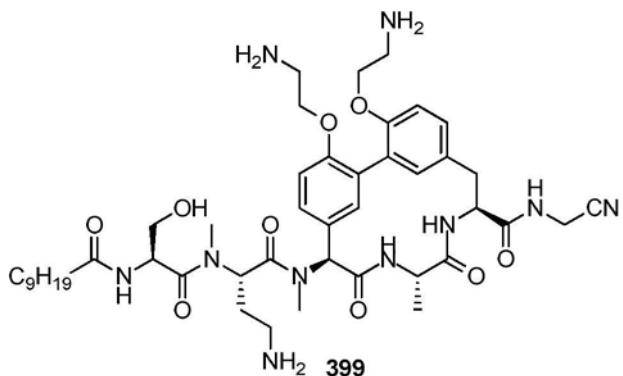
[1888] 实施例302:化合物398的合成



[1890] 利用实施例300中的方法制备呈白色固体的化合物398(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.753$,[M+H]⁺=834.6。

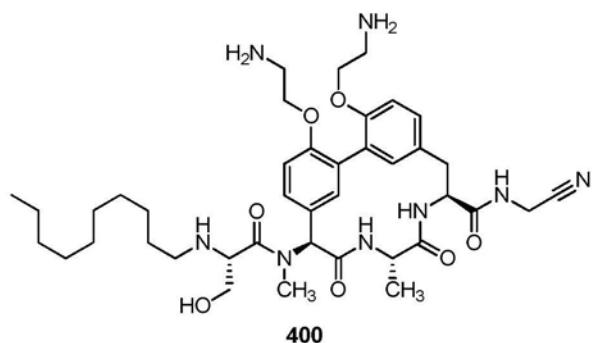
[1891] 实施例303:化合物399的合成

[1892]

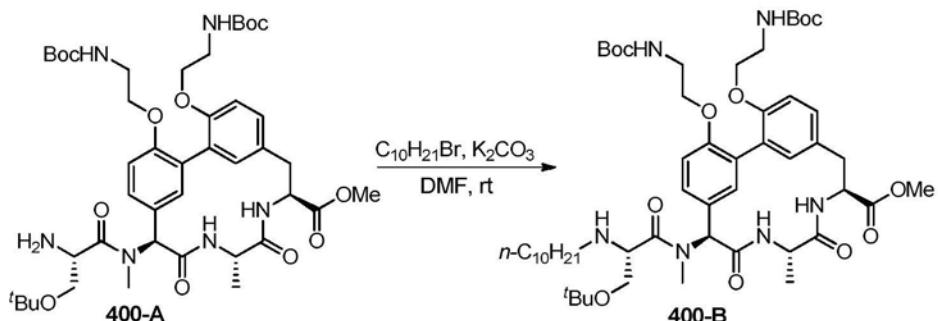


[1893] 利用实施例300中的方法制备呈白色固体的化合物399(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.585$, $[M+H]^+ = 893.6$ 。

[1894] 实施例304: 化合物400的合成



[1895]



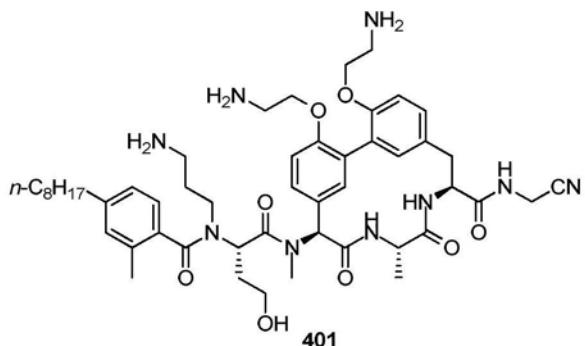
[1896] 化合物400-A为制备化合物231(实施例137)的中间体。

[1897] 向化合物400-A(150mg, 0.16mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-溴癸烷(697mg, 3.15mmol)和 K_2CO_3 (435mg, 3.15mmol), 并将混合物在室温下搅拌2天。然后向反应混合物中添加EtOAc(50mL), 将其用盐水(50mL x 2)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到呈白色固体的化合物400-B(70mg, 产率44.6%)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.851$, $[M+H]^+ = 997.5$ 。

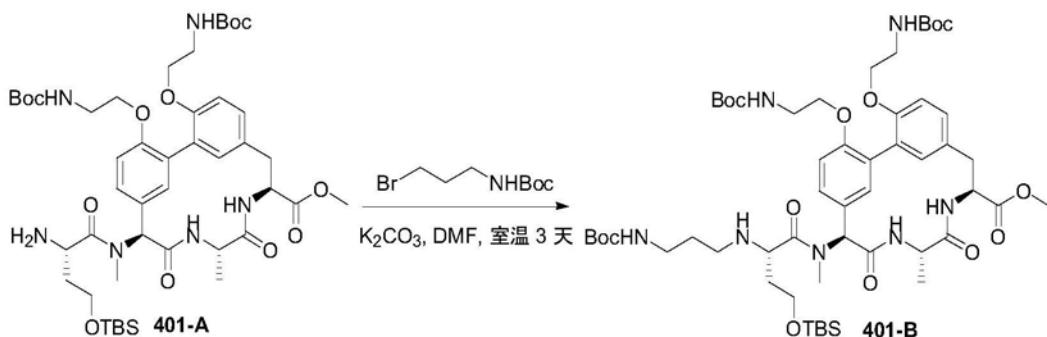
[1898] 从化合物400-B开始, 利用制备化合物101(实施例7)中使用的相同方法, 制备呈白色固体的化合物400(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.597$, $[M+H]^+ = 765.3$; 1H NMR (400MHz, MeOH-d4) 87.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H)。LCMS (5-95AB, ESI) : $tR = 0.597$, $[M+H]^+ = 765.3$; 1H NMR (400MHz, MeOH-d4) 87.31-7.28 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12

(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.82 (brs, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 6H), 4.21 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 7H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.73 (brs, 2H), 1.41-1.20 (m, 17H), 0.93 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

[1899] 实施例305: 化合物401的合成



[1900]

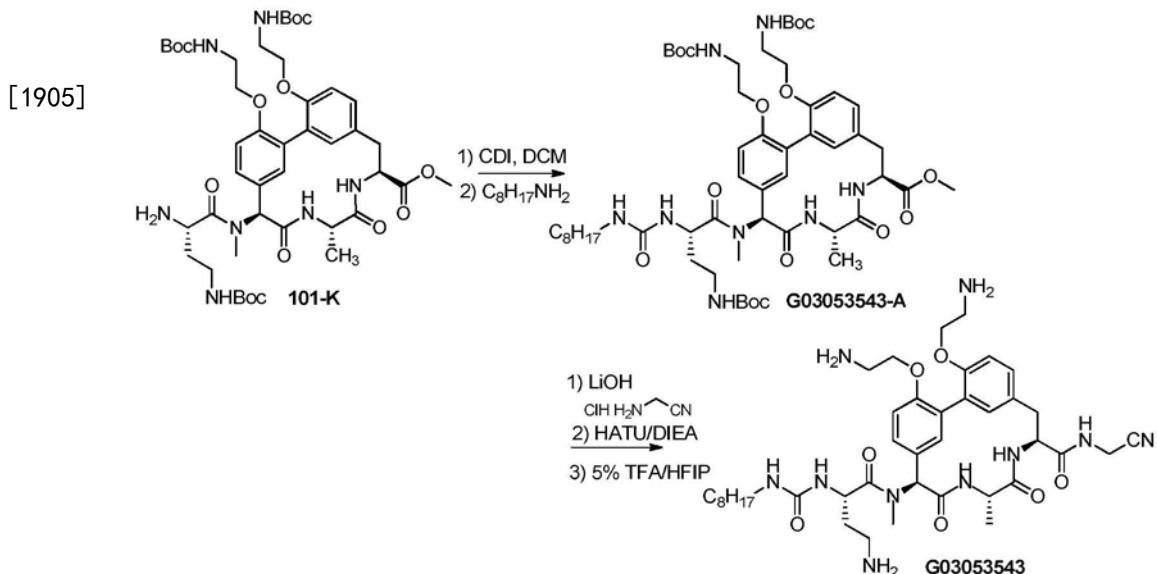
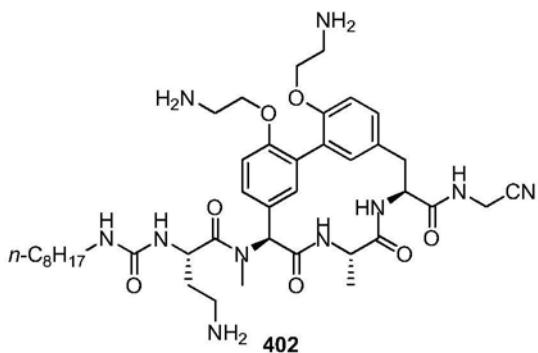


[1901] 化合物401-A为使用前述方法合成化合物401的中间体。

[1902] 向化合物401-A (100mg, 0.11mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌溶液中添加(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯 (34mg, 0.16mmol)、 K_2CO_3 (37mg, 0.27mmol)。然后将混合物在室温下搅拌72h。向反应混合物添加EtOAc (30mL)，将其用盐水 (30mL x 2) 洗涤。有机层经 $MgSO_4$ 干燥，浓缩，并将残余物通过制备型TLC纯化，得到呈白色固体的化合物401-B (30mg, 产率25.7%)。LCMS (5-95AB, ESI) : $t_{R}=0.833$, $[M+H]^+=1087.7$ 。

[1903] 利用制备化合物257(实施例162)中使用的相同方法,制备呈白色固体的化合物401(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{p}}=0.737$, $[\text{M}+\text{H}]^+=927.1$ 。

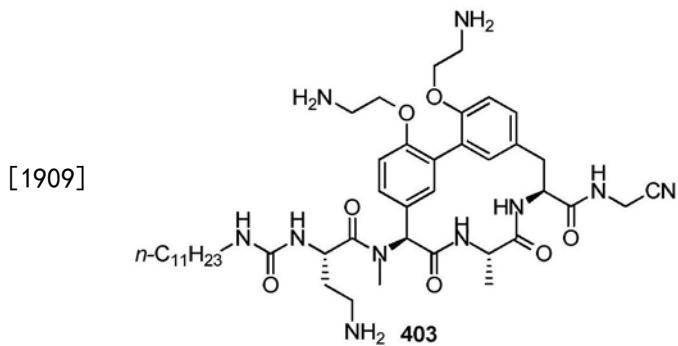
[1904] 实施例306: 化合物402的合成



[1906] 在室温下,向化合物101-K(100mg,0.20mmol)在DCM(2mL)中的溶液中添加CDI(20mg,0.20mmol),并将混合物搅拌过夜。然后在相同温度下向混合物中添加 $n-C_8H_{17}NH_2$ (42mg,0.33mmol),并将所得混合物在室温下再搅拌20h。将反应混合物用DCM(50mL)稀释,然后依次用饱和柠檬酸、饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤(各30mL)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物402-A(85mg,产率72.9%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=1.072$, $[M+H]^+=1070.0$ 。

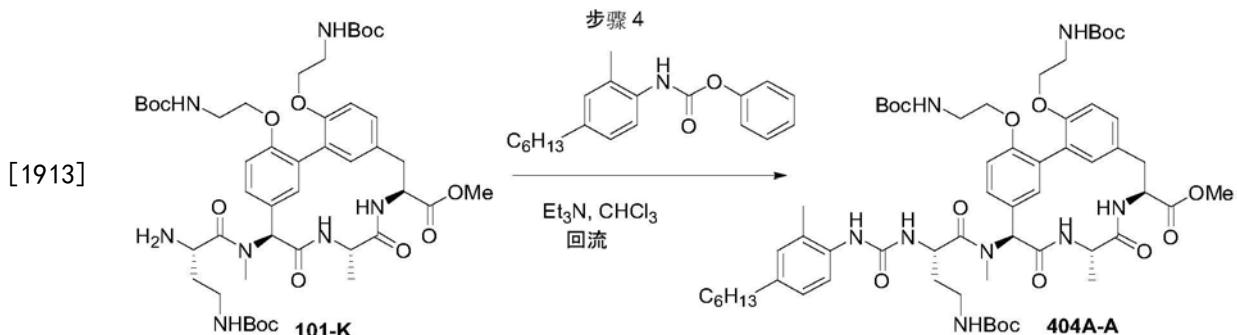
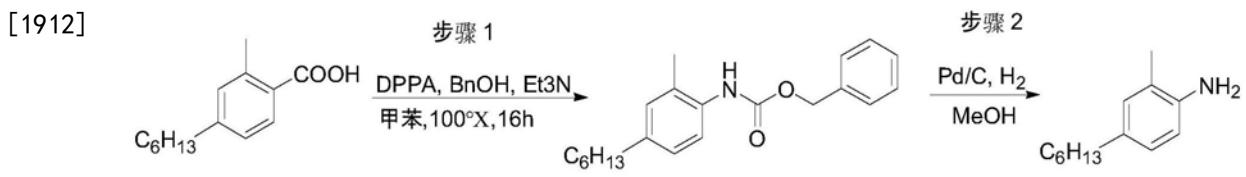
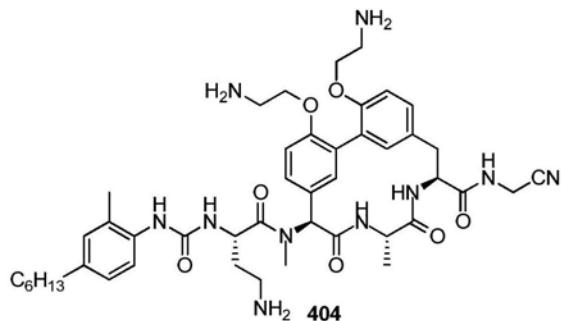
[1907] 从化合物402-A开始,利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物402(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.751$, $[M+H]^+=793.9$; 1H NMR(400MHz, $MeOH-d_4$) δ 8.50(brs,2H,HCOOH),7.38-7.25(m,2H),7.20-7.11(m,2H),6.90(brs,1H),6.83(brs,1H),6.31(s,1H),5.00-4.79(m,3H),4.30-4.20(m,4H),4.21(s,2H),3.30-2.88(m,10H),2.87(s,3H),2.20-2.10(m,1H),2.00-1.85(m,1H),1.55-1.45(m,2H),1.40-1.30(m,13H),0.93(t,J=6.8Hz,3H)。

[1908] 实施例307:化合物403的合成



[1910] 利用实施例306(化合物402)中的方法制备呈白色固体的化合物403(甲酸盐)。
LCMS (5-95AB, ESI) : $t_R = 0.763$, $[M+H]^+ = 835.5$ 。

[1911] 实施例308: 化合物404的合成



[1914] 步骤1: 将4-己基-2-甲基苯甲酸(300mg, 1.4mmol)、二苯基磷酰基叠氮化物(450mg, 1.6mmol)、苯甲醇(442mg, 4.1mmol)和Et₃N(386mg, 3.8mmol)在甲苯(10mL)中的溶液在100℃下搅拌16h。将反应混合物用水(30mL)稀释，将其用EtOAc(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 2)洗涤，经MgSO₄干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈白色固体的(4-己基-2-甲基苯基)氨基甲酸苄酯(270mg, 产率60.9%)。LCMS (5-95AB,

ESI) : $t_R = 1.099$, $[M+H]^+ = 326.0$ 。

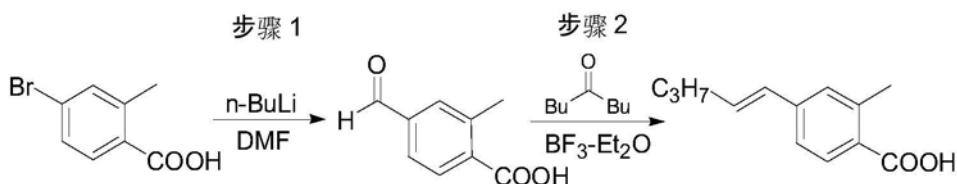
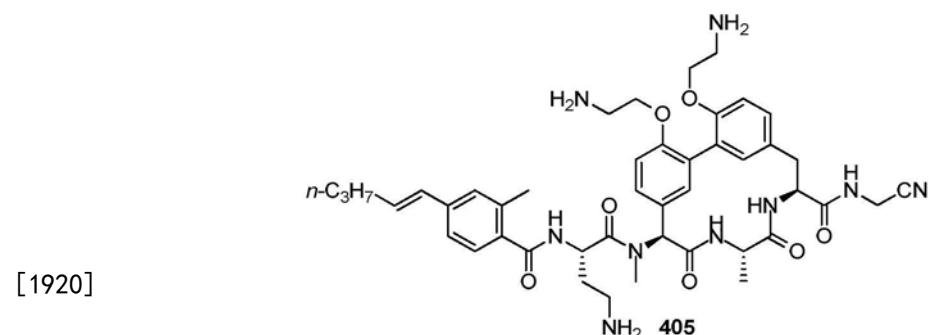
[1915] 步骤2: 对(4-己基-2-甲基苯基)氨基甲酸苄酯(270mg, 0.83mmol)施加标准氢化(Pd/C)程序(通用方法氢化), 得到呈白色固体的4-己基-2-甲基苯胺(125mg, 产率79%)。

[1916] 步骤3: 向4-己基-2-甲基苯胺(30mg, 0.16mmol)在THF(1mL)中的溶液中分批添加氯甲酸苯酯(27mg, 0.17mmol), 并将混合物在室温下搅拌1h。将反应用水(5mL)猝灭, 将混合物用EtOAc(5mL x 3)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈无色油状物的(4-己基-2-甲基苯基)氨基甲酸苯酯(40mg, 产率81.9%)。LCMS(5-95AB, ESI) : $t_R = 0.960$, $[M+H]^+ = 311.9$ 。

[1917] 步骤4: 向101-K(80mg, 0.09mmol)在CHCl₃(3mL)中的溶液中添加Et₃N(27mg, 0.26mmol)和(4-己基-2-甲基苯基)氨基甲酸苯酯(35mg, 0.11mmol), 并在搅拌的同时将混合物加热至80℃, 并在相同温度下搅拌3h。去除挥发物, 并将残余物通过制备型TLC纯化, 得到呈灰白色固体的化合物404A-A(90mg, 产率90.9%)。LCMS(5-95AB, ESI) : $t_R = 0.983$, $[M+H]^+ = 1132.5$ 。

[1918] 从化合物404A-A开始, 利用实施例7(化合物101)中的方法, 制备呈白色固体的化合物404(甲酸盐)。LCMS(5-95AB, ESI) : $t_R = 0.627$, $[M+H]^+ = 855.5$; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ8.46(brs, 2H, HCOOH), 7.35-7.27(m, 2H), 7.24(d, J=8.0Hz, 1H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 7.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03(brs, 1H), 6.98(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90(brs, 1H), 6.81(brs, 1H), 6.31(s, 1H), 4.80-4.76(m, 3H), 4.28-4.17(m, 4H), 4.19(s, 2H), 3.27-3.20(m, 4H), 3.18-3.04(m, 4H), 2.88(s, 3H), 2.55(t, J=7.2Hz, 2H), 2.26-2.15(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.03-1.95(m, 1H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.37-1.26(m, 9H), 0.89(t, J=6.4Hz, 3H)。

[1919] 实施例309: 化合物405的合成

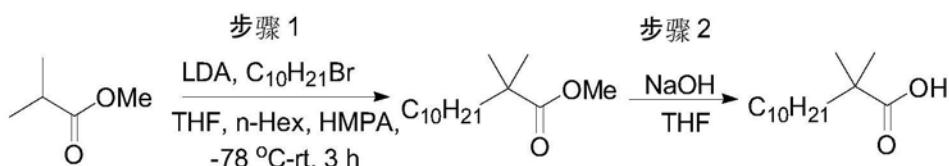
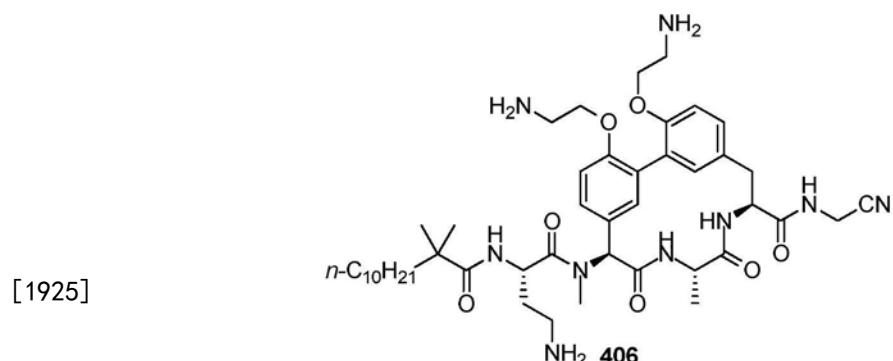


[1921] 步骤1: 向4-溴-2-甲基苯甲酸(10.7g, 50mmol)在THF(250mL)中的-78℃溶液中添加含2M n-BuLi的己烷(6.0mL), 并将混合物在相同温度下搅拌3h。然后在-78℃下将DMF(3.85mL, 50mmol)添加至混合物, 并在搅拌的同时将所得混合物缓慢升温至室温, 并在相同温度下搅拌1.5h。将反应用1N HCl(200mL)猝灭, 将其用EtOAc(200mL x 3)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩, 得到粗品, 将其用石油醚研磨, 得到呈灰白色固体的4-甲酰基-2-甲基苯甲酸(3.0g, 产率36.7%)。

[1922] 步骤2:向4-甲酰基-2-甲基苯甲酸(762mg,4.6mmol)、壬烷-5-酮(600mg,4.2mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加三氟化硼二乙醚(1.07mL,8.44mmol),并将混合物在45℃下搅拌16h。将DCM(30mL)添加至反应混合物,然后将其用盐水(50mL × 2)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈灰白色固体的(E)-2-甲基-4-(戊-1-烯-1-基)苯甲酸(400mg,产率46.4%)。LCMS(10-80AB 2min,ESI): $t_{\text{R}}=1.221$, $[\text{M}+\text{H}]^+=205.2$ 。

[1923] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物405(游离碱)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.700$, $[\text{M}+\text{H}]^+=824.5$ 。

[1924] 实施例310:化合物406的合成

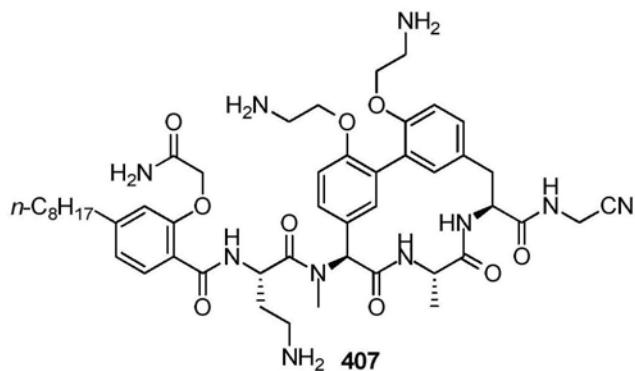


[1926] 在-78℃下,向异丁酸甲酯(1.0g,9.8mmol)在THF(15mL)中的溶液中滴加含2M LDA的THF(5.9mL,11.8mmol),并将混合物在相同温度下搅拌0.5h。然后在-78℃下,添加1-溴癸烷(2.6g,11.8mmol)和HMPA(2.1g,11.8mmol),并在搅拌的同时将所得混合物缓慢升温至室温,并在室温下再搅拌3h。将反应用饱和 NH_4Cl 溶液(30mL)猝灭,将其用EtOAc(30mL × 3)萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的2,2-二甲基十二烷酸甲酯(1.7mg,产率71.6%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.64(s, 3H), 1.50-1.46(m, 2H), 1.30-1.23(m, 16H), 1.14(s, 6H), 0.86(t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

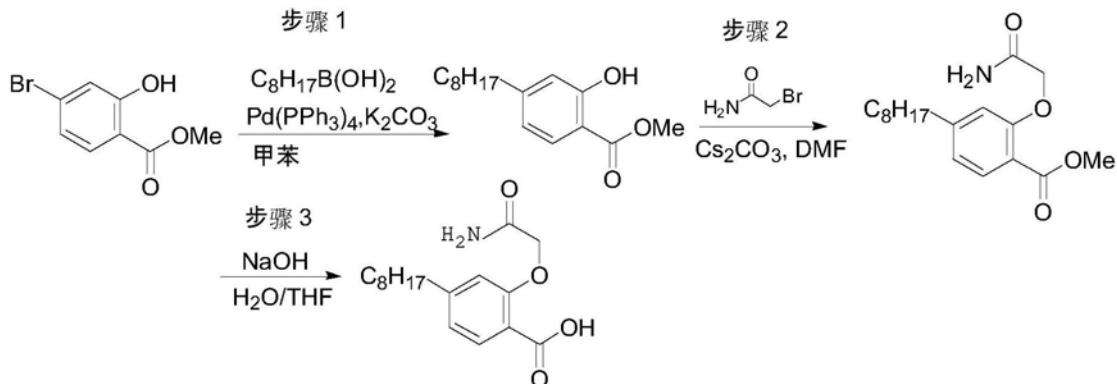
[1927] 步骤2:对2,2-二甲基十二烷酸甲酯(500mg,0.45mmol)施加采用NaOH的酯水解程序(通用方法NaOH),得到呈淡黄色固体的2,2-二甲基十二烷酸(330mg,产率70.1%)。

[1928] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物406(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.609$, $[\text{M}+\text{H}]^+=848.5$ 。

[1929] 实施例311:化合物407的合成



[1930]



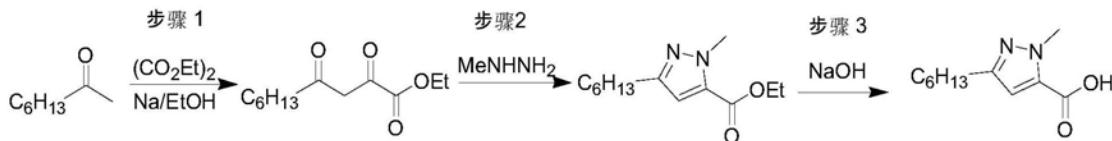
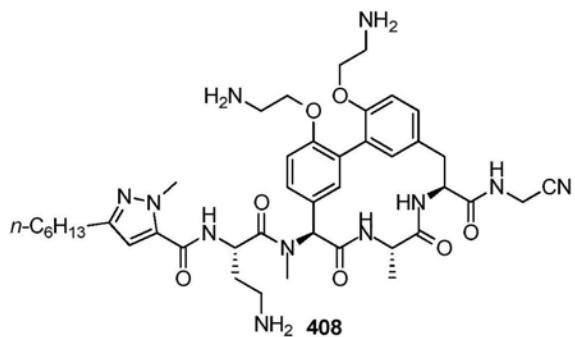
[1931] 步骤1: 将4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯(600mg, 2.8mmol)和辛基硼酸(874mg, 5.6mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (320mg, 0.28mmol)和 K_2CO_3 (1.15g, 8.3mmol)在甲苯(16mL)中的溶液在 N_2 、100℃下搅拌16h。去除挥发物，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈无色油状物的2-羟基-4-辛基苯甲酸甲酯(706mg, 产率96.6%)。

[1932] 步骤2: 向含2-羟基-4-辛基苯甲酸甲酯(300mg, 1.13mmol)的DMF(8mL)、2-溴乙酰胺(188mg, 1.36mmol)的溶液中添加 Cs_2CO_3 (740mg, 2.27mmol)，并将混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用EtOAc(50mL)稀释，将其用盐水(50mL × 2)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈白色固体的2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-4-辛基苯甲酸甲酯(172mg, 产率47.2%)。LCMS(5-95AB, ESI): $t_R = 1.025$, $[M+H]^+ = 322.0$ 。

[1933] 步骤3: 对2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-4-辛基苯甲酸甲酯(70mg, 0.22mmol)施加典型酯水解(NaOH/THF)，得到呈白色固体的2-(2-氨基-2-氧代乙氧基)-4-辛基苯甲酸(68mg, 产率99%)。

[1934] 遵循实施例7(化合物101)中的方法，得到呈白色固体的化合物407(21.4mg)。LCMS(5-95AB, ESI): $t_R = 0.756$, $[M+H]^+ = 927.5$; 1H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.81(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.97(d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.88(brs, 1H), 6.81(brs, 1H), 6.34(s, 1H), 4.90-4.75(m, 5H), 4.23-4.18(m, 4H), 4.19(s, 2H), 3.35-3.30(m, 4H), 3.20-3.13(m, 4H), 2.90(s, 3H), 2.71-2.65(m, 2H), 2.28-2.15(m, 2H), 1.70-1.55(m, 2H), 1.40-1.20(m, 13H), 0.89(t, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H)。

[1935] 实施例312: 化合物408的合成



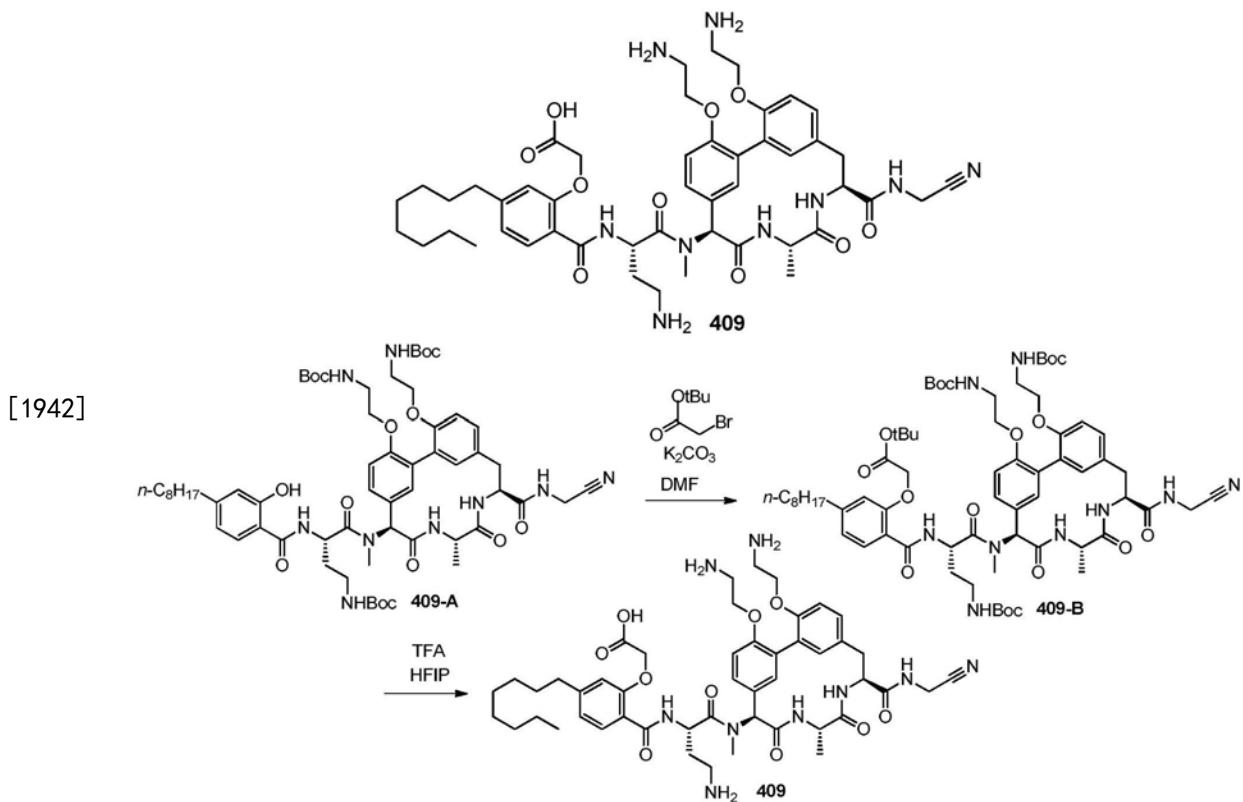
[1937] 步骤1: 在搅拌的同时将Na(179mg, 7.8mmol)分批添加至EtOH(10mL), 并将混合物在室温下搅拌2h, 随后依次添加草酸二乙酯(1.14g, 7.8mmol)和辛-2-酮(1.0g, 7.8mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。向反应混合物中添加EtOAc(50mL), 将其用盐水(50mLx 2)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈淡黄色油状物的2, 4-二氧代癸酸乙酯(900mg)。

[1938] 步骤2: 将2, 4-二氧代癸酸乙酯(700mg, 3.1mmol)和甲基肼(155mg, 3.4mmol)在EtOH(10mL)中的溶液在80℃下搅拌3h。去除挥发物, 并将残余物在EtOAc(50mL)中吸收, 将其用盐水(30mL x 2)洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈黄色油状物的3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(280mg, 产率38.3%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 6.61(s, 1H), 4.31(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.12(s, 3H), 2.61-2.54(m, 2H), 1.66-1.56(m, 2H), 1.34(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 1.33-1.25(m, 6H), 0.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1939] 步骤3: 对3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(260, 1.1mmol)施加典型酯水解(NaOH/THF)程序, 得到呈白色固体的3-己基-1-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(220mg, 产率96%)。

[1940] 遵循实施例7(化合物101)中的方法, 得到呈白色固体的化合物408(9.0mg)。LCMS(5-95AB, ESI): $t_{\text{R}}=0.686$, $[\text{M}+\text{H}]^+=830.5$ 。

[1941] 实施例313: 化合物409的合成

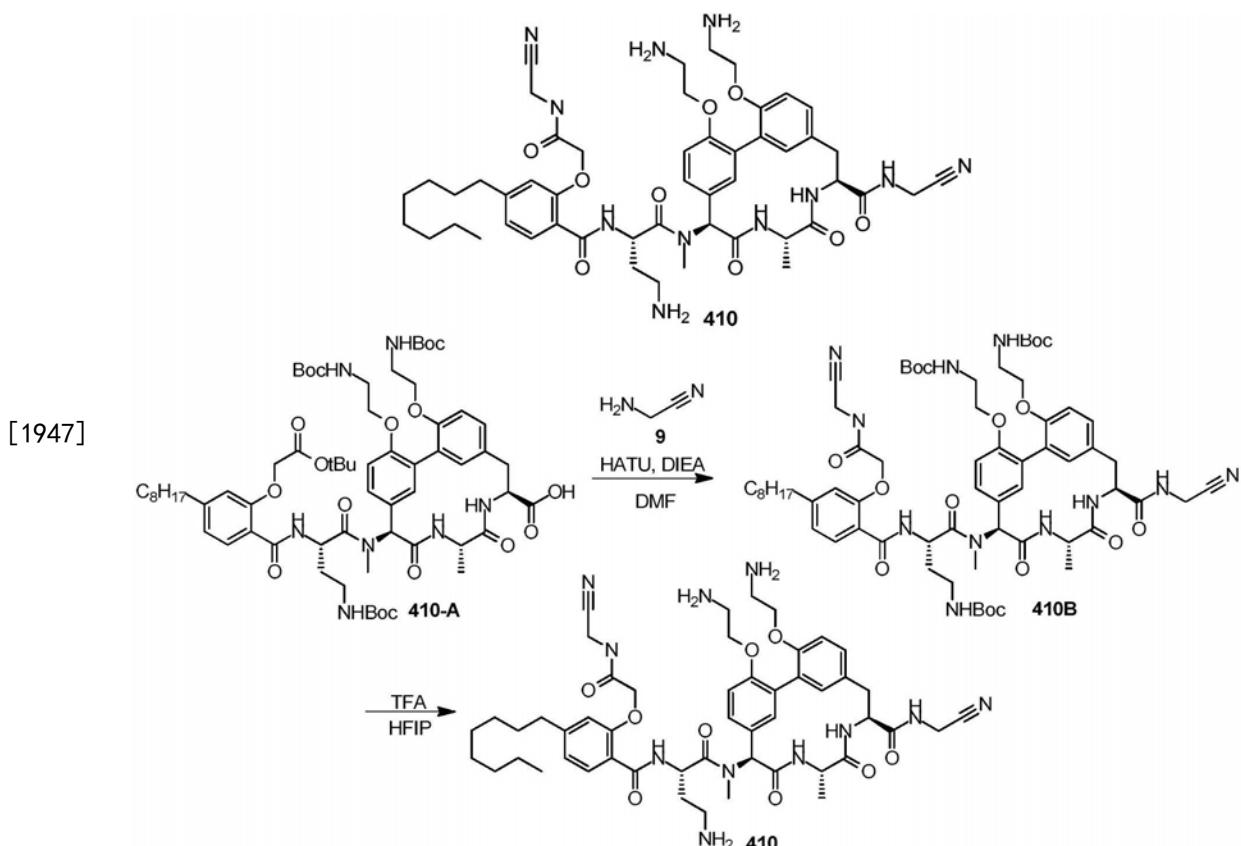


[1943] 利用实施例112(化合物206)中的方法,在合成化合物193(实施例99)的过程中制备化合物409-A。LCMS(方法5-95AB): $tR=1.017\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=1171.0$ 。

[1944] 将化合物409-A(30.0mg, 0.03mmol)、碳酸钾(10.6mg, 0.08mmol)和溴乙酸叔丁酯(15.0mg, 0.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在15℃下搅拌2h。将反应倾入水(3mL)中,并用EtOAc(10mL)萃取。将有机萃取物用水(10mL × 2)和盐水(10mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在DCM中的5%甲醇, Rf = 0.4)纯化,得到呈白色固体的化合物409-B(20mg,产率60.7%)。LCMS(方法5-95AB): $tR=1.035\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=1285.2$ 。

[1945] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物409(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.627\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=929.0$ 。

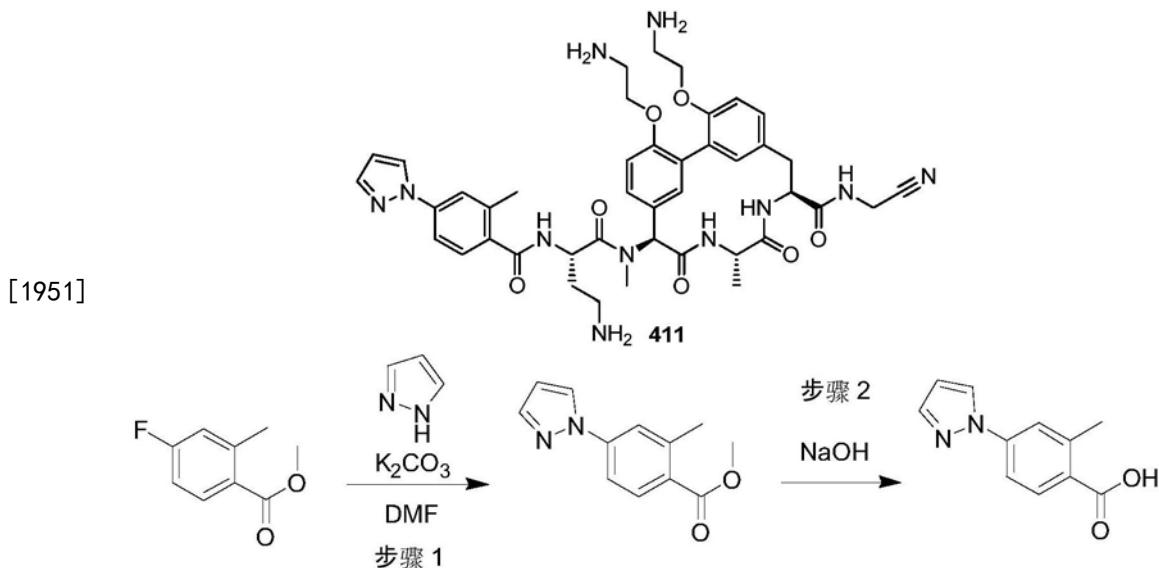
[1946] 实施例314:化合物410的合成



[1948] 使用前述方法,由2- (2- (叔丁氧基) -2- 氧代乙氧基) -4- 辛基苯甲酸制备化合物410-A。在利用通用方法4(实施例5)与羧酸偶联的过程中,发生腈的双加成,形成化合物410-B。

[1949] 利用实施例7中的TFA水解条件,由化合物410-B制备呈白色固体的化合物410(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB) : tR=0.617min, $[M+H]^+$ =966.3。

[1950] 实施例315:化合物411的合成



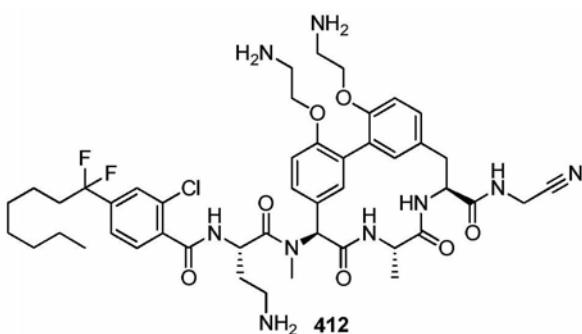
[1952] 步骤1:将吡唑(100mg,1.47mmol)、4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(123.51mg,0.73mmol)和碳酸钾(609.0mg,4.41mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在60℃下搅拌16h。将反应倾入(5mL)水中,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物用水(20mL x 2)和盐水(10mL)

洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的33%乙酸乙酯,Rf=0.3)纯化,得到呈白色固体的2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯(50mg,产率15.7%)。LCMS(方法5-95AB):tR=0.732min,[M+H]⁺=216.9。

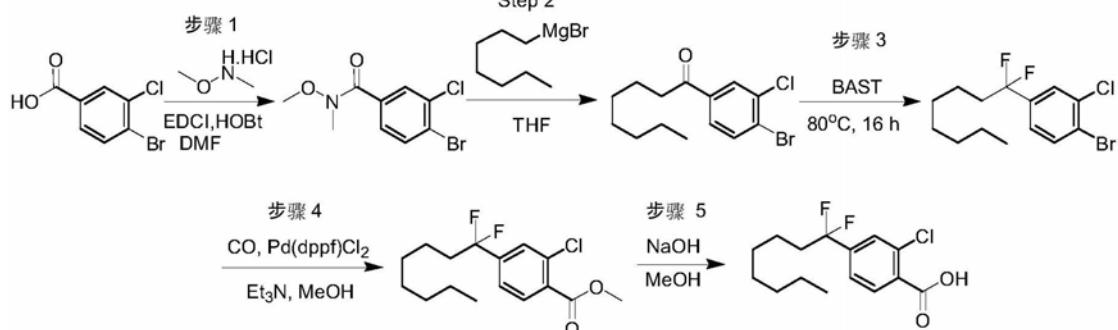
[1953] 步骤2:使2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸甲酯如前所述(通用方法NaOH)进行水解,得到2-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯甲酸。

[1954] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物315(甲酸盐)。LCMS(方法0-60AB):tR=0.830min/2min,[M+H]⁺=822.3。

[1955] 实施例316:化合物412的合成



[1956]



[1957] 步骤1:将1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.15g,6.01mmol)、N,N-二异丙基乙胺(2.48mL,15.03mmol)、1-羟基苯并三唑(0.81g,6.01mmol)、4-溴-3-氯苯甲酸(1.18g,5.01mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(0.98g,10.02mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在20℃下搅拌16h。将反应用水(20mL)猝灭,并用EtOAc(25mLx 2)萃取。将合并的有机层浓缩,并用柱(在石油醚中的30%EtOAc,Rf=0.3)纯化,得到呈黄色油状物的4-溴-3-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(1.38g,产率98.9%)。

[1958] 步骤2:在N₂、0℃下,向庚基溴化镁(2.37mL,2.37mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中添加4-溴-3-氯-N-甲氧基-N-甲基-苯甲酰胺(300.0mg,1.08mmol),并在室温下搅拌16h。将反应混合物用NH₄Cl水溶液(1mL)猝灭,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。将残余物用硅胶柱(用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱)纯化,得到呈无色油状物的1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮(310mg,产率90.6%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃):δ8.00(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.60(m,2H),2.90(t,J=7.6Hz,2H),1.70(quint,J=7.3Hz,2H),1.45-1.20(m,8H),0.87(t,J=7.0Hz,3H)。

[1959] 步骤3:将1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮(150.0mg,0.47mmol)在deoxo-fluor(R)(2.14mL,11.81mmol)中的混合物在80℃下搅拌16h。将混合物在0℃下用Na₂S₂O₃水溶液(3mL)和NaHCO₃水溶液(3mL)猝灭,并用石油醚(10mLx 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗

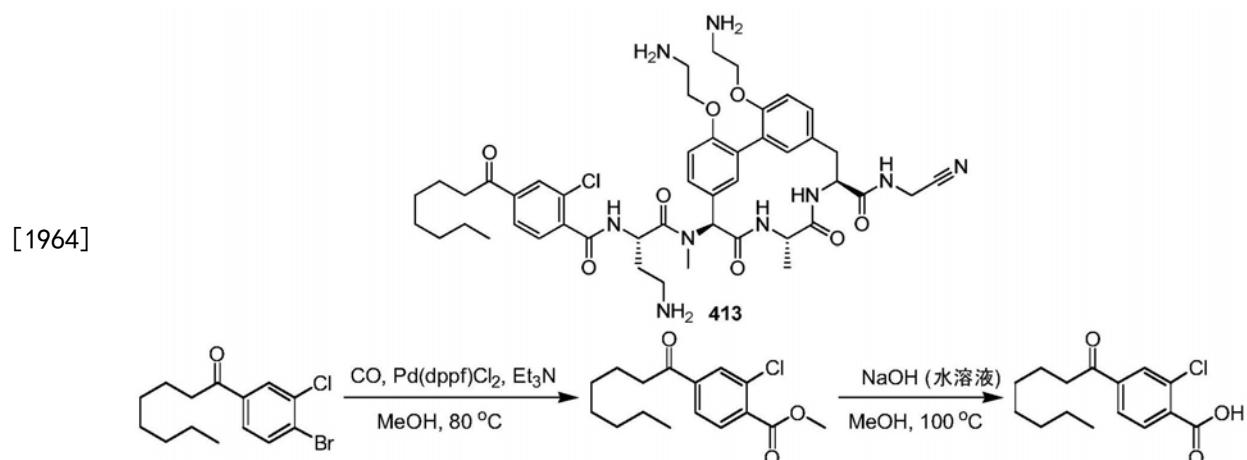
涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5% EtOAc , $R_f=0.5$)纯化,得到呈无色油状物的1-溴-2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯(54mg,产率33.7%)。

[1960] 步骤4:用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(10.8mg,0.01mmol)处理1-溴-2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯(50.0mg,0.15mmol)和三乙胺(44.7mg,0.44mmol)在甲醇(10mL)中的溶液。将所得混合物在CO(45psi)、80°C下搅拌16小时。浓缩反应混合物,并将残余物用硅胶柱(在石油中的10%乙酸乙酯)纯化,得到呈无色油状物的2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸甲酯(30mg,产率63.9%)。

[1961] 步骤5:使2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸甲酯(30.0mg,0.09mmol)如前所述(通用方法NaOH)进行水解,得到呈白色固体的2-氯-4-(1,1-二氟辛基)苯甲酸粗品(25mg,产率87.2%)。

[1962] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物412(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.664\text{min}, [\text{M}+\text{Na}]^+=946.4$ 。

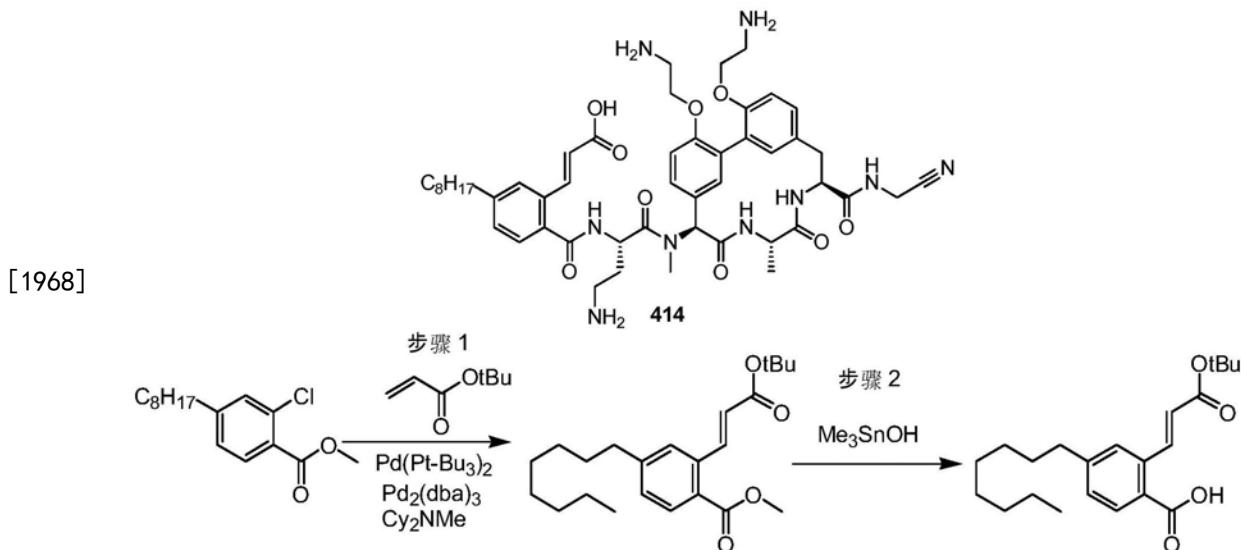
[1963] 实施例317:化合物413的合成



[1965] 实施例316中描述了1-(4-溴-3-氯-苯基)辛-1-酮。使用实施例316中的方法(羧基化,随后用通用方法NaOH进行NaOH酯水解)来合成2-氯-4-辛酰基苯甲酸。

[1966] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物413(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.745\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=902.7$ 。

[1967] 实施例318:化合物414的合成

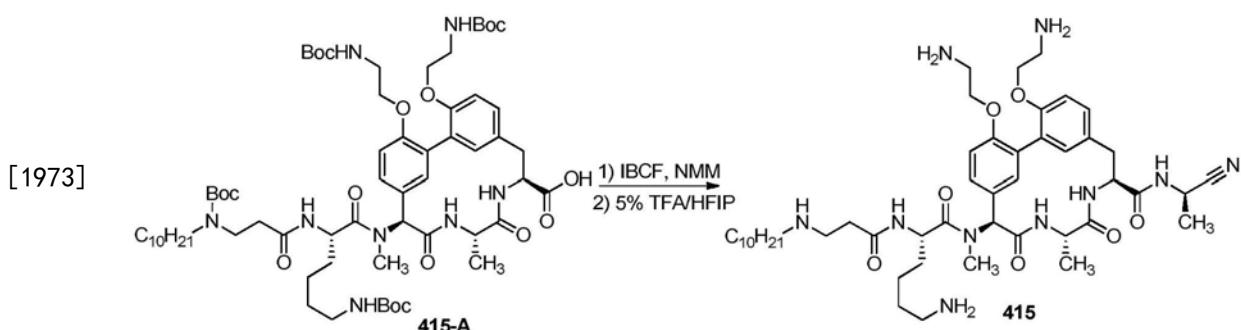


[1969] 步骤1：向2-氯-4-辛基-苯甲酸甲酯(350.0mg, 1.24mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的溶液中添加丙烯酸叔丁酯(174.5mg, 1.36mmol)、双(三叔丁基膦)钯(0)(9.5mg, 0.02mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(34.0mg, 0.04mmol)和N,N-二环己基甲胺(265.9mg, 1.36mmol)。将混合物在N₂、25℃下搅拌16h，并过滤。将滤液用水(10mL)稀释，并用EtOAc(10mL x 3)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%EtOAc, Rf=0.7)纯化，得到呈黄色油状物的2-[(E) -3-叔丁氧基-3-氧化-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290mg, 产率62.6%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 8.35 (d, J=16.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.23 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.33-1.22 (m, 10H), 0.88 (t, J=6.6Hz, 3H)。

[1970] 步骤2：向2-[(E) -3-叔丁氧基-3-氧化-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸甲酯(290.0mg, 0.77mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液中添加三甲基氢氧化锡(1400.2mg, 7.74mmol)，并将混合物在80℃下搅拌16h。LCMS(5-95AB/1.5min) : tR=1.158min, [M+Na]⁺ 383.1显示36%的DP和51%的SM。将混合物用0.1N KHSO₄(5mL)稀释，并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，经Na₂SO₄干燥，过滤，并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的50%EtOAc, Rf=0.2)纯化，得到呈黄色固体的2-[(E) -3-叔丁氧基-3-氧化-丙-1-烯基]-4-辛基-苯甲酸(80mg, 产率28.7%)。

[1971] 利用前述方法制备化合物414(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB) : tR=0.760min, [M+H]⁺ =924.5。

[1972] 实施例319: 化合物415的合成

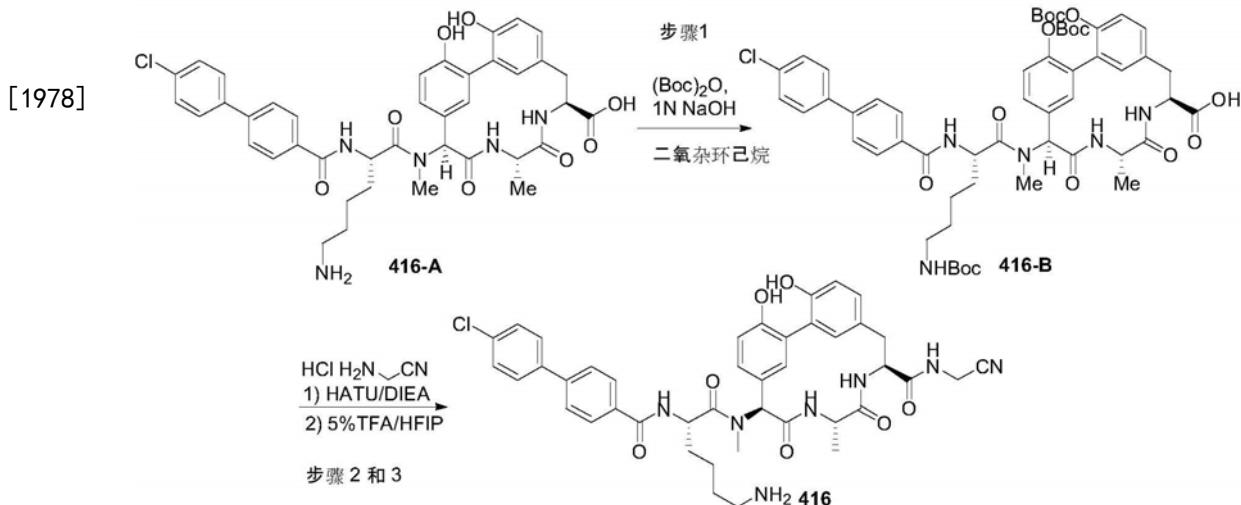
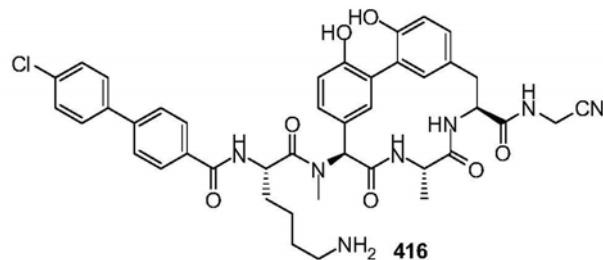


[1974] 使用前述方法制备化合物415-A。

[1975] 将化合物415-A (57.6mg, 0.05mmol) 溶解于无水THF (2mL) 中，并将反应混合物在冰浴中冷却至0℃。在N₂气下添加氯甲酸异丁酯 (10μL, 0.075mmol) , 随后添加N-甲基吗啉 (16μL, 0.15mmol) 。将反应混合物搅拌30min。起始材料耗尽 (通过TLC监测) 后, 添加在THF (1.0mL) 中的 (R)-2-氨基丙腈 (7mg, 0.1mmol) , 并将反应混合物搅拌4h。反应完成后 (通过LCMS监测) , 将反应混合物用饱和NH₄Cl溶液 (1.0mL) 猥灭。将反应混合物用盐水 (2mL) 稀释, 并用EtOAc萃取, 并将合并的有机层用盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并真空去除溶剂。

[1976] 对残余物进行全面Boc脱保护 (TFA/HFIP) 程序 (实施例7) , 得到呈白色固体的标题化合物 (5.0mg) 。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.718, [M+H]⁺=891.6; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.52 (brs, 4H) , 7.27-7.22 (m, 2H) , 7.17 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.87 (brs, 1H) , 6.83 (brs, 1H) , 6.34 (s, 1H) , 4.80-4.76 (m, 3H) , 4.27-4.22 (m, 5H) , 3.27-3.23 (m, 6H) , 3.16-3.12 (m, 2H) , 3.02 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.94 (t, J=7.6Hz, 2H) , 2.88 (s, 2H) , 2.74 (brs, 2H) , 1.87 (brs, 2H) 1.71 (m, 6H) , 1.54 (d, J=8.0Hz, 3H) , 1.38-1.31 (m, 18H) , 0.91-0.88 (m, 3H) 。

[1977] 实施例320: 化合物416的合成

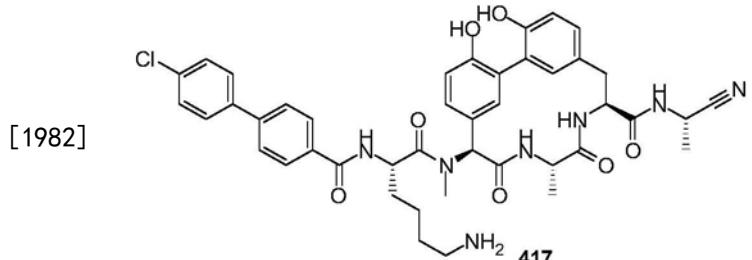


[1979] 步骤1: 向化合物416-A (500mg, 0.5mmol) 在二氯杂环己烷 (20mL) 中的溶液中添加1M NaOH (10mL, 10mmol) 和(Boc)₂O (1.2mL, 5mmol) 。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压去除二氯杂环己烷, 并将混合物用1M HCl酸化。干燥所得白色糊状物, 得到化合物416-B (507mg, 96%)。针对(C₅₅H₆₆ClN₅O₁₄) 的MS (ESI) : m/z 1056 (M+H)⁺。

[1980] 步骤2和3: 利用前述方法制备416(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : t_R=0.658, [M+H]⁺

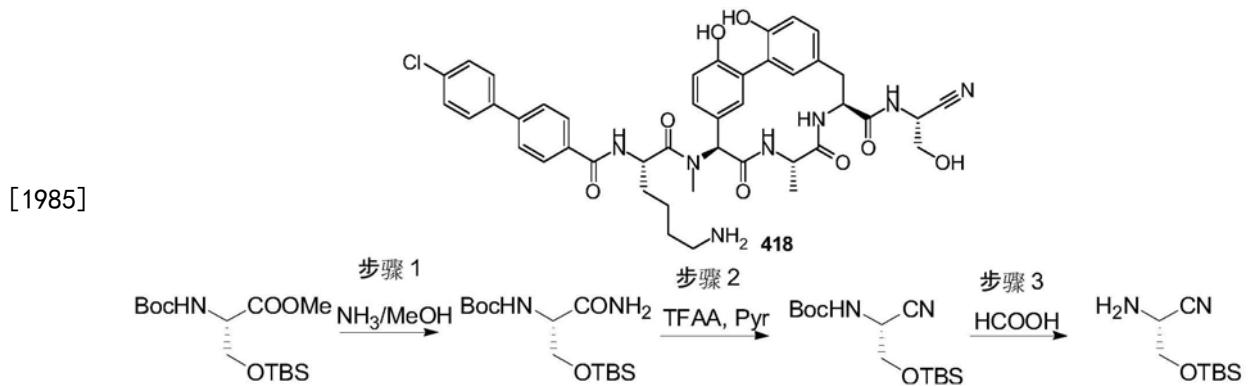
=794.0;¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.50 (brs, 1H), 7.75 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (brs, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.82 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.72 (brs, 2H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.79-4.72 (m, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 4H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1981] 实施例321:化合物417的合成



[1983] 利用前述方法,由(S)-2-氨基丙腈制备化合物417(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI): t_R=0.790, [M+H]⁺=808.7。

[1984] 实施例322:化合物418的合成

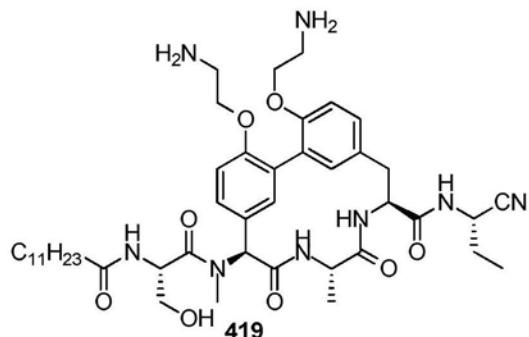


[1986] 步骤1:将(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸甲酯(1.0g,3mmol)添加至饱和NH₃在MeOH(50mL)中的溶液中,并将混合物在密封的烧瓶中搅拌18h。去除挥发物,得到呈白色固体的(S)-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯(950mg,产率99.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ7.35 (brs, 1H), 7.16 (brs, 1H), 6.46 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.76-3.63 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H)。

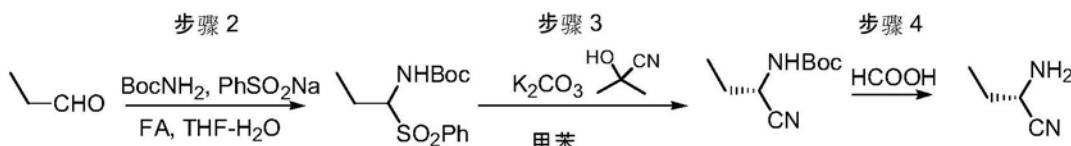
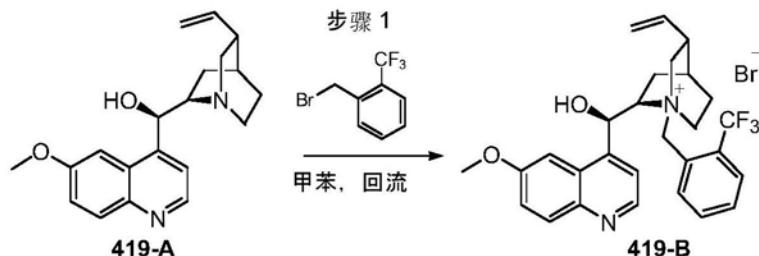
[1987] 步骤2和3:使(S)-(1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸叔丁酯经历与实施例42(化合物136)中相同的脱水和水解条件。

[1988] 利用前述方法制备化合物418(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI): t_R=0.793, [M+H]⁺=824.5;¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ8.51 (brs, 1H), 7.87 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 6.90-6.80 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.85-4.79 (m, 2H), 4.70-4.55 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.95 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 5H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1989] 实施例323:化合物419的合成



[1990]



[1991] 步骤1：将化合物419-A (2.6g, 8.0mmol) 和1- (溴甲基) -2- (三氟甲基) 苯 (2.5g, 10.4mmol) 在甲苯(24mL) 中的混合物在100℃下搅拌14h。冷却至室温后, 收集沉淀的固体, 用戊烷洗涤, 将其进一步通过HPLC纯化, 得到呈黄色固体的化合物419-B (1.2g, 产率27%)。

[1992] 向氨基甲酸叔丁酯(4.0g, 34mmol) 在THF (14mL) 中的溶液中依次添加苯亚磺酸钠(5.6g, 34mmol)、丙醛(2.18g, 37.6mmol) 和甲酸(9.5g, 205mmol), 并将混合物在室温下搅拌18h。过滤所得沉淀物, 将其在己烷/EtOAc=4:1下结晶, 得到呈白色固体的(1- (苯基磺酰基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 产率48.9%)。LCMS (5-95AB, ESI) : RT = 0.816, M+Na⁺ = 321.9。

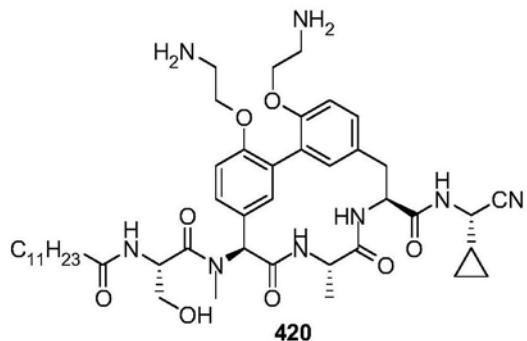
[1993] 向(1- (苯基磺酰基) 丙基) 氨基甲酸叔丁酯(3.0g, 10.0mmol) 在甲苯(100mL) 中的溶液中添加化合物419-B (565mg, 1.0mmol) 和丙酮氰醇(1.7g, 20.0mmol)。将上述溶液冷却至-20℃后, 一次性添加K₂CO₃ (6.9g, 50.0mmol) 的H₂O (7.0mL) 溶液, 然后将所得混合物在相同温度下剧烈搅拌20min, 随后在搅拌的同时逐渐升温至室温, 并再搅拌48h。将混合物用5% NaHCO₃ 溶液(60mL) 猥灭, 将其用EtOAc (100mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶柱纯化, 得到呈淡黄色固体的(S) - (1- 氰基丙基) 氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 产率76%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 4.87 (brs, 1H), 4.50 (brs, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.08 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[1994] 从(S) - (1- 氨基丙基) 氨基甲酸叔丁酯开始, 遵循使用前述方法的Boc去除(FA) 程序, 得到呈黄色油状物的(S) -2-氨基丁腈(70mg, 产率67%)。

[1995] 利用前述方法制备化合物419(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : RT = 0.802, M+H⁺ = 835.5。

[1996] 实施例324: 化合物420的合成

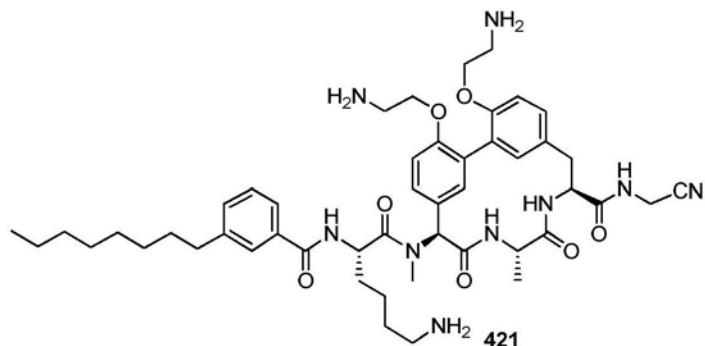
[1997]



[1998] 利用实施例323(化合物419)中的方法制备化合物420(甲酸盐)。LCMS (5-95AB, ESI) : RT=0.799, M+H⁺=847.5。

[1999] 实施例325:化合物421的合成

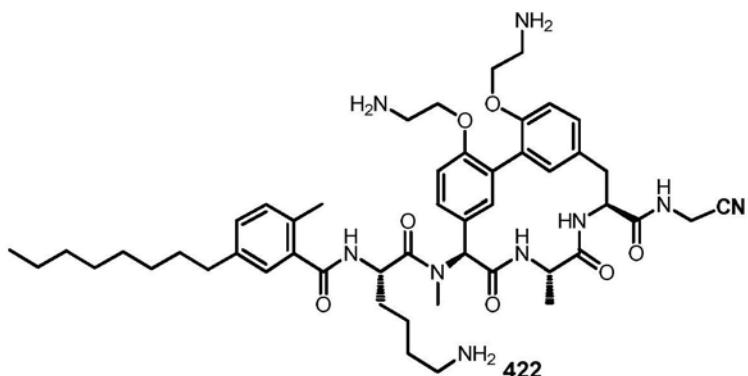
[2000]



[2001] 利用实施例90(化合物184)中的方法制备化合物421(甲酸盐)。LC-MS:m/z=882[M+H]⁺。

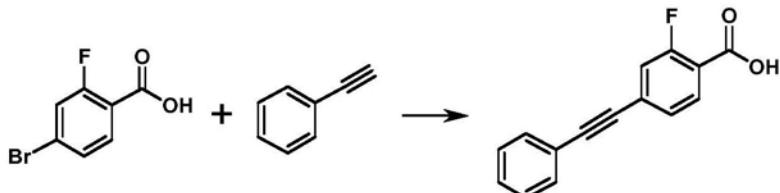
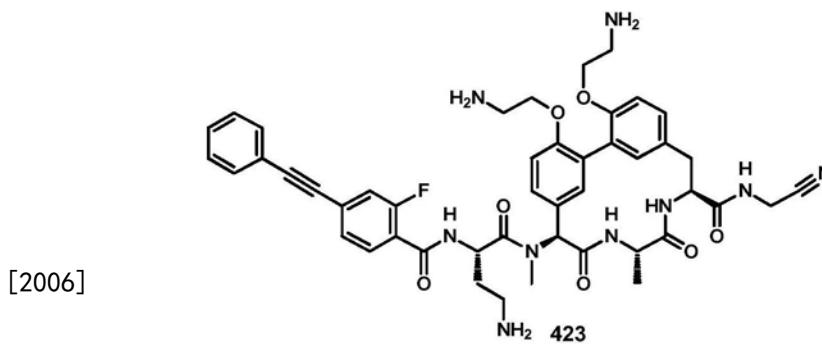
[2002] 实施例326:化合物422的合成

[2003]



[2004] 利用实施例90(化合物184)中的方法制备化合物422(甲酸盐)。LC-MS:m/z=896[M+H]⁺。

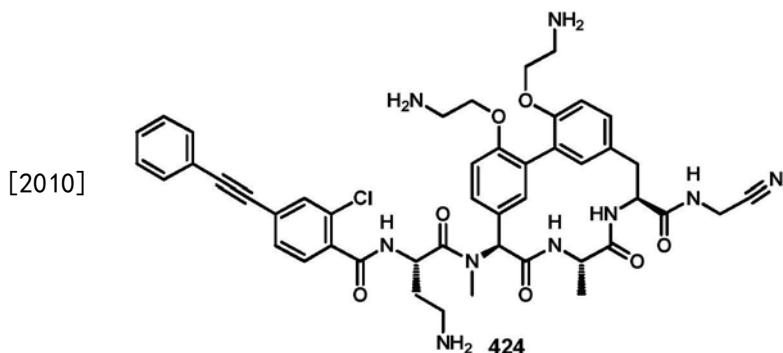
[2005] 实施例327:化合物423的合成



[2007] 将4-溴-2-氟-苯甲酸(250mg, 1.14mmol)、双(三苯基磷)二氯化钯(II)(120.18mg, 0.17mmol)和碘化亚铜(32.61mg, 0.17mmol)在TEA(8mL)中的混合物用N₂脱气。添加乙炔基苯(349.74mg, 3.42mmol), 盖上玻璃小瓶, 在油浴中在60℃下加热过夜。将其用饱和NH₄Cl稀释, 用iPrOAc(2x)洗涤。将水层用1N HCl酸化, 用iPrOAc(2x 30mL)萃取, 经MgSO₄干燥, 过滤, 真空浓缩, 高真空干燥, 得到271mg(99%)呈棕色固体的2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯甲酸。LC-MS:m/z=241 [M+H]⁺。

[2008] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物423(甲酸盐)。LC-MS:m/z=860 [M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.89 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.71 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.40 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.68 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 7.23 (dd, J=8.6, 2.2Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.73 (t, J=2.9Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 2H), 4.19 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H), 3.20 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.03 (dd, J=9.6, 4.8Hz, 5H), 2.93 (t, J=8.0Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.08 (d, J=5.7Hz, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.21 (d, J=6.7Hz, 3H)。

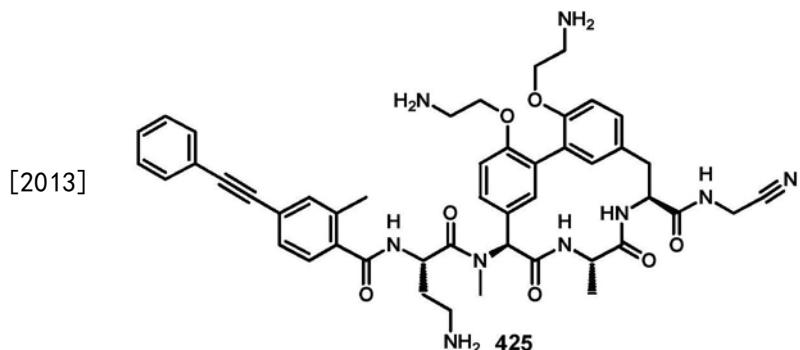
[2009] 实施例328: 化合物424的合成



[2011] 利用实施例327(化合物423)中的方法制备化合物424(甲酸盐)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (d, J=7.9Hz, 1H), 8.97 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.70 (t, J=5.6Hz, 1H), 8.39 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.51-7.46 (m, 4H), 7.23 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 7.16 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (q, J=7.4Hz, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.15-4.06 (m, 4H),

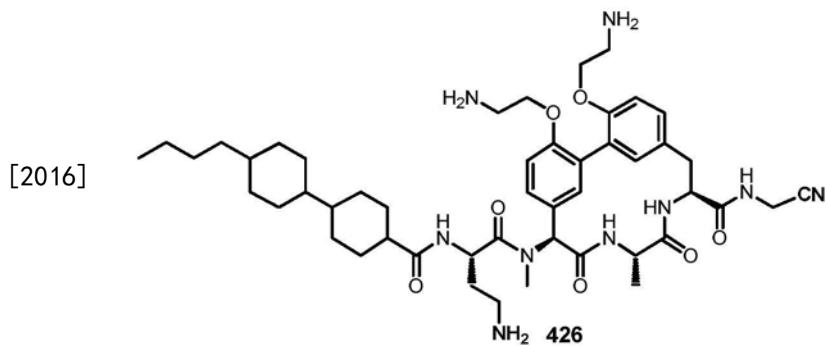
3.20 (d, $J=16.8\text{Hz}$, 1H), 3.00 (h, $J=11.8, 9.8\text{Hz}$, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[2012] 实施例329: 化合物425的合成



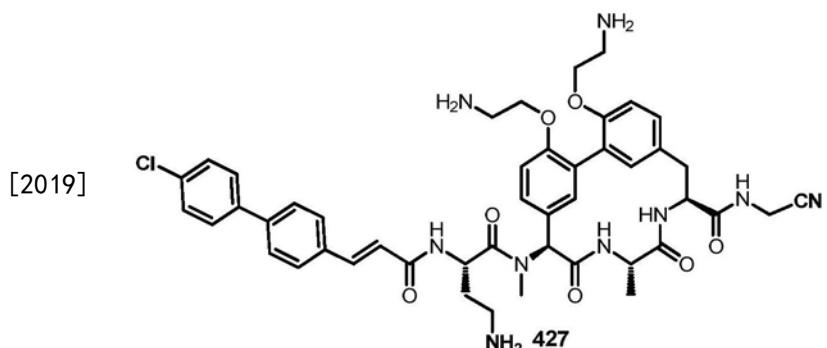
[2014] 利用实施例327(化合物423)中的方法制备化合物425(甲酸盐)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.85 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.71 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 8.39 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 6H), 7.22 (dd, $J=8.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=7.0, 2.1\text{Hz}$, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (q, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.79-4.68 (m, 2H), 4.18 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.09 (dd, $J=11.4, 5.7\text{Hz}$, 4H), 3.19 (d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 3.05-2.88 (m, 9H), 2.83 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.20 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

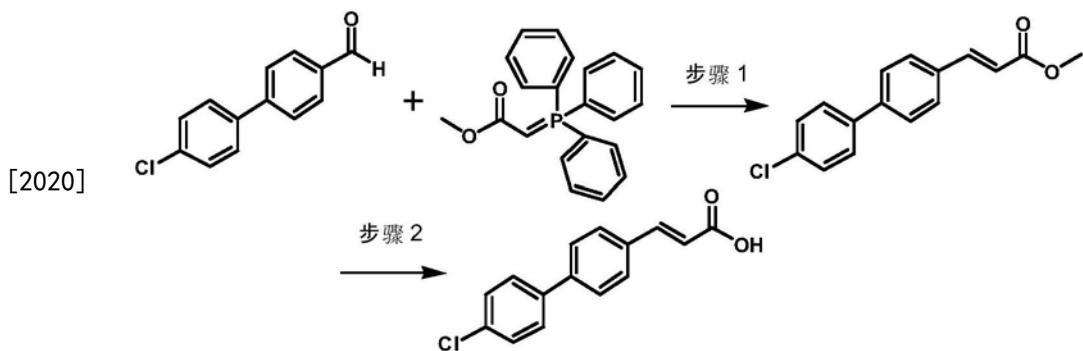
[2015] 实施例330: 化合物426的合成



[2017] 利用前述方法制备化合物426(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=886 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2018] 实施例331: 化合物427的合成



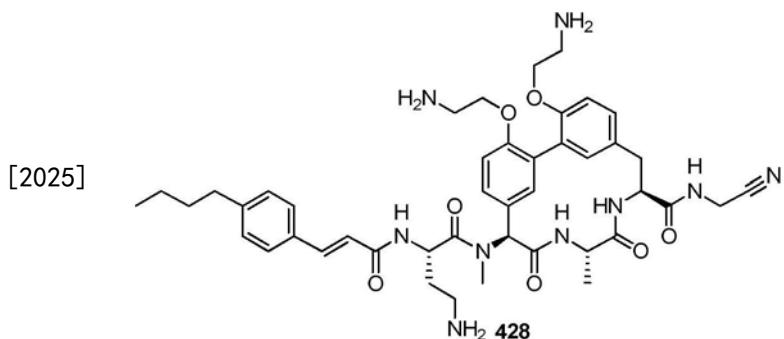


[2021] 步骤1：将4- (4-氯苯基) 苯甲醛 (1.0g, 4.6mmol) 和2- (三苯基- λ_5 -膦基亚基) 乙酸甲酯 (2.0g, 6.0mmol) 在乙腈 (12mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将其用ISCO (24g柱, 用0-30% iPrOAc/庚烷洗脱) 纯化, 得到1.18g (94%) 呈白色固体的(E)-3- (4'-氯- [1,1'-联苯基]-4-基) 丙烯酸甲酯。LC-MS:m/z=273 [M+H]⁺。

[2022] 步骤2：将(E)-3- [4- (4-氯苯基) 苯基] 丙-2-烯酸甲酯 (1.18g, 4.33mmol) 和LiOH (327mg, 13.0mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (16mL) 和水 (4mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将其真空浓缩, 在水中悬浮, 用1N HCl酸化至pH约为5。通过过滤收集白色沉淀物, 将其用水洗涤, 干燥, 得到1.11g (99%) 呈灰白色固体的(E)-3- (4'-氯- [1,1'-联苯基]-4-基) 丙烯酸。LC-MS:m/z=259 [M+H]⁺。

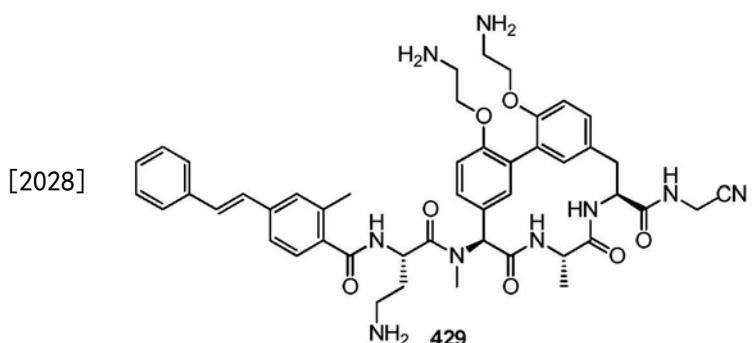
[2023] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物427(甲酸盐)。LC-MS:m/z=878 [M+H]⁺。

[2024] 实施例332: 化合物428的合成



[2026] 利用实施例331(化合物427)中的方法制备化合物428(甲酸盐)。LC-MS:m/z=824 [M+H]⁺。

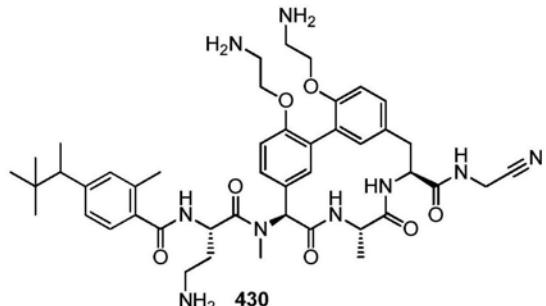
[2027] 实施例333: 化合物429的合成



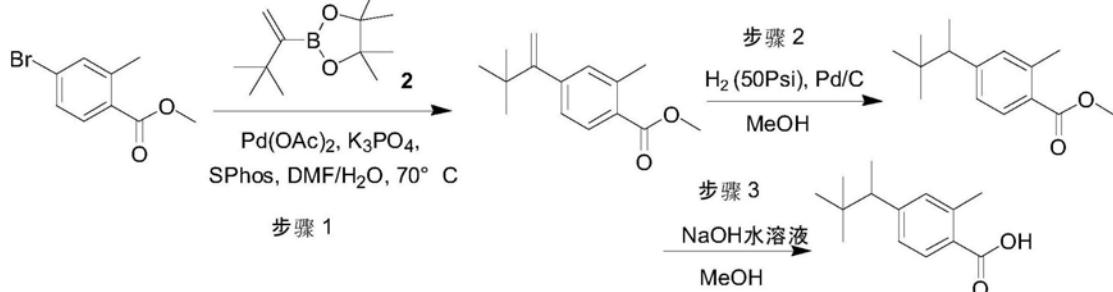
[2029] 利用实施例47(化合物141)中的方法制备化合物429(甲酸盐), 不同之处在于在

Suzuki偶联中使用(E)-苯乙烯基硼酸。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.705\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=858.9$ 。

[2030] 实施例334:化合物430的合成



[2031]



[2032] 步骤1:向乙酸钯(II)(29.4mg,0.13mmol)、2-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(328.6mg,1.57mmol)、磷酸三钾(695.0mg,3.27mmol)和SPhos(107.5mg,0.26mmol)在DMF(3mL)和水(0.3mL)中的混合物中添加4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(300mg,1.31mmol)。所得混合物在氮气下于70℃加热16小时。将反应混合物用水(10mL)稀释，并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥，并过滤。浓缩滤液。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%乙酸乙酯)纯化，得到呈无色油状物的4-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(246mg,产率80.9%)。

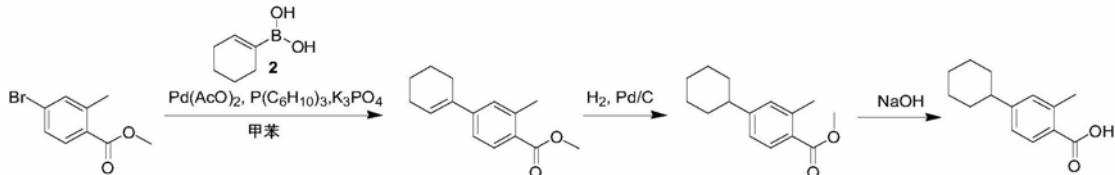
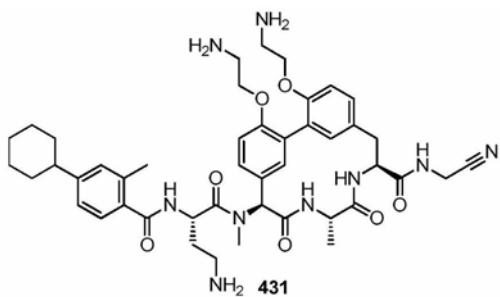
[2033] 步骤2:将4-(3,3-二甲基丁-1-烯-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(246mg,1.06mmol)和10%碳载钯(56.3mg,0.05mmol)在甲醇(15mL)中的混合物在H₂(50psi)、15℃下搅拌16h。滤出催化剂，蒸发溶剂，得到呈白色固体的4-(3,3-二甲基丁烷-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(220mg,产率88.7%)。

[2034] 步骤3:根据通用方法NaOH,使4-(3,3-二甲基丁烷-2-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(220.0mg,0.94mmol)进行水解,得到呈白色固体的4-(3,3-二甲基丁烷-2-基)-2-甲基苯甲酸(190mg,产率91.9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.90(d,J=8.0Hz,1H),7.06-6.93(m,2H),2.57(s,3H),2.51(q,J=7.6Hz,1H),1.19(d,J=7.2Hz,3H),0.81(s,9H)。

[2035] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物430(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.721\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=840.5$ 。

[2036] 实施例335:化合物431的合成

[2037]

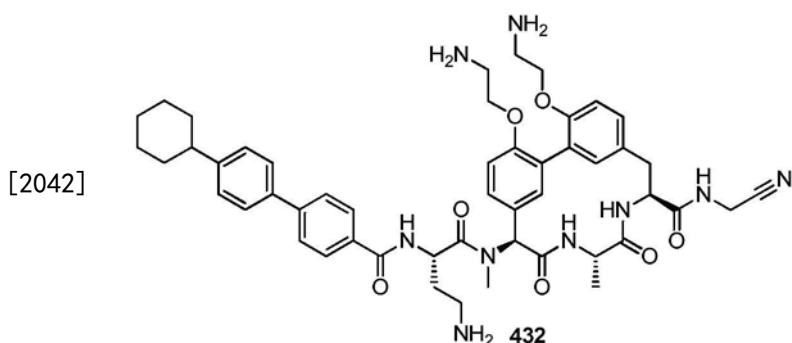


[2038] 将4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(50.0mg, 0.22mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(16.0mg, 0.02mmol)、碳酸钾(60.3mg, 0.44mmol)和1-环己烯-1-基硼酸(41.2mg, 0.33mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在N₂、120℃下搅拌2h，并蒸发至干。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收，用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤，经MgSO₄干燥，并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的5% EtOAc, Rf = 0.7)纯化，得到呈无色油状物的4-(环己烯-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯(40mg, 产率79.6%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.23-6.21 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.41-2.39 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H)。

[2039] 利用通用方法氢化和NaOH，由4-(环己烯-1-基)-2-甲基苯甲酸甲酯制备4-环己基-2-甲基苯甲酸。

[2040] 利用实施例7(化合物101)中的方法，由4-环己基-2-甲基苯甲酸制备呈白色固体的化合物431(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB)：tR = 0.565min, [M+H]⁺ = 838.3。

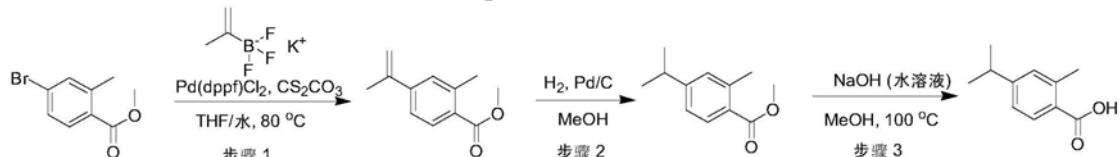
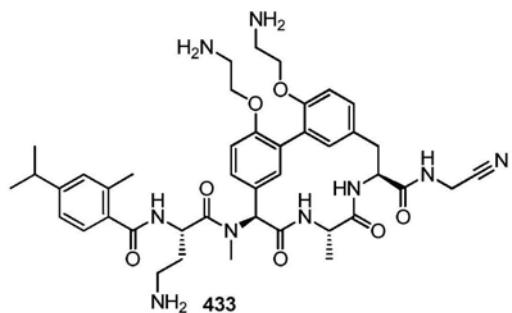
[2041] 实施例336：化合物432的合成



[2043] 利用与实施例47(化合物141)中所述类似的方法，由4'-溴-[1,1'-联苯基]-4-甲酸甲酯和环己-1-烯-1-基硼酸制备呈白色固体的化合物432(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB)：tR = 0.783min, [M+H]⁺ = 900.5。

[2044] 实施例337：化合物433的合成

[2045]



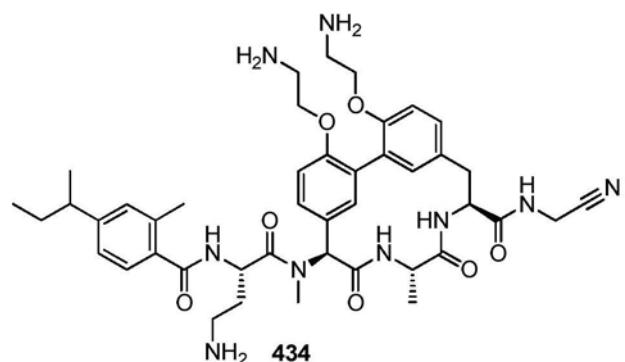
[2046] 步骤1: 将4-溴-2-甲基苯甲酸甲酯(2.29g, 10.0mmol)、碳酸铯(6.51g, 20.0mmol)、异丙烯基三氟硼酸钾(2.96g, 20.0mmol)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(0.73g, 1mmol)在四氢呋喃(100mL)和水(5mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。冷却后, 将反应蒸发至干。将残余物在EtOAc(30mL)中吸收, 用水(20mL×2)和盐水(20mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法(在石油醚中的1%EtOAc)纯化, 得到2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1.8g, 产率94.6%)。

[2047] 步骤2和3: 将2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯如前所述进行氢化和水解, 得到呈黄色固体的4-异丙基-2-甲基苯甲酸(340mg, 产率96.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.02(d, J=8.0Hz, 1H), 7.20-7.10(m, 2H), 3.00-2.85(m, 1H), 2.66(s, 3H), 1.28(d, J=7.2Hz, 6H)。

[2048] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物433(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.657min, [M+H]⁺=798.5。

[2049] 实施例338: 化合物434的合成

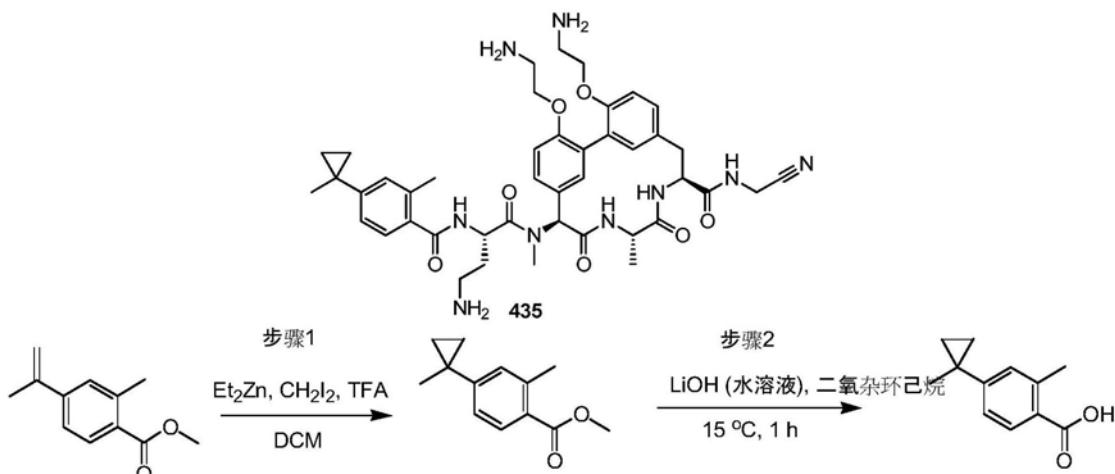
[2050]



[2051] 利用与实施例433中相同的方法制备呈白色固体的化合物434(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.694min, [M+H]⁺=812.5。

[2052] 实施例339: 化合物435的合成

[2053]

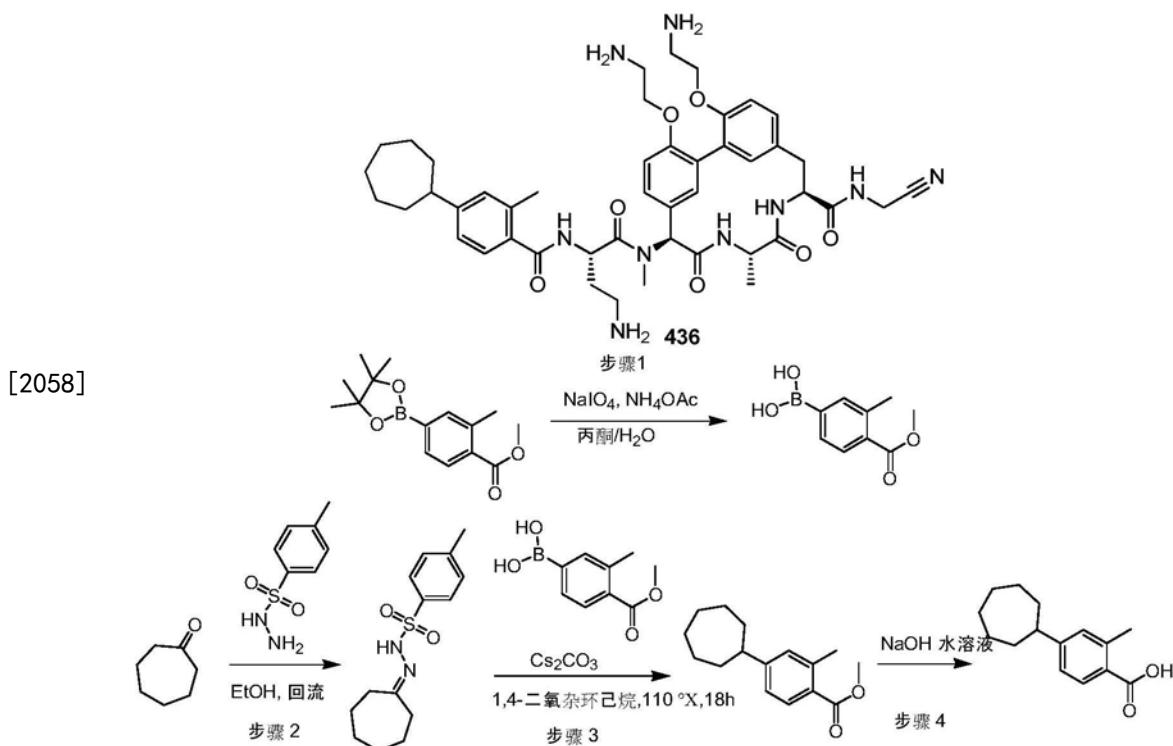


[2054] 在0℃下,向2-甲基-4-(丙-1-烯-2-基)苯甲酸甲酯(1.0g,5.26mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中添加二乙基锌(在甲苯中1M;157.7mL,157.7mmol),随后添加二碘甲烷(6.35mL,78.85mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液。使反应升温至20℃,并搅拌16h,用NH₄Cl水溶液猝灭,并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,并经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的1%EtOAc,Rf=0.7)纯化为DP和STM的混合物,将其通过制备型HPLC(乙腈67-77%/0.1%TFA水溶液)分离,得到呈无色油状物的2-甲基-4-(1-甲基环丙基)苯甲酸甲酯(80mg,产率7.5%)。

[2055] 将2-甲基-4-(1-甲基环丙基)苯甲酸甲酯(80.0mg,0.39mmol)按常规(通用方法NaOH)进行水解,得到呈白色固体的2-甲基-4-(1-甲基环丙基)苯甲酸(70mg,产率93.9%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD):δ7.83(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),2.56(s,3H),1.42(s,3H),0.95-0.85(m,2H),0.85-0.75(m,2H)。

[2056] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物435(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB):tR=0.557min,[M+H]⁺=810.3。

[2057] 实施例340:化合物436的合成



[2059] 步骤1: 将2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(400.0mg, 1.45mmol)、高碘酸钠(309.8mg, 1.45mmol)和乙酸铵(800.0mg, 10.38mmol)在丙酮(8mL)和水(4mL)中的混合物在20℃下搅拌16h, 并蒸发至干。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收, 用水(20mL x 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的33%乙酸乙酯)纯化, 得到呈白色固体的(4-甲氧羰基-3-甲基-苯基)硼酸(200mg, 产率71.2%)。

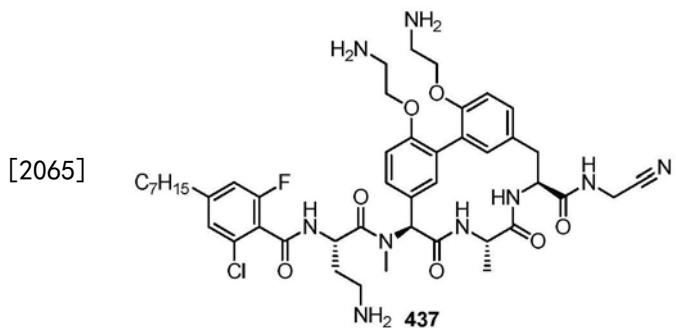
[2060] 步骤2: 将环庚酮(2000.0mg, 17.83mmol)和4-甲基苯磺酰肼(3320mg, 17.83mmol)在乙醇(10mL)中的溶液在60℃下搅拌16h。将反应用另外的乙醇(10mL)稀释，并过滤。浓缩滤液，得到呈白色固体的N-(环庚亚基氨基)-4-甲基-苯磺酰胺(4000mg, 产率80%)。

[2061] 步骤3: 将碳酸铯(313.8mg, 0.96mmol)、(4-甲氧羰基-3-甲基-苯基)硼酸(186.8mg, 0.96mmol)和N-(环庚亚基氨基)-4-甲基-苯磺酰胺(180.0mg, 0.64mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的混合物在N₂保护下在110℃下搅拌16h, 并蒸发至干。将残余物在EtOAc(30mL)中吸收, 用水(30mL×2)和盐水(30mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%EtOAc, Rf=0.6)纯化, 得到呈无色油状物的4-环庚基-2-甲基苯甲酸甲酯(80mg, 产率50.6%)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.976min, [M+H]⁺=246.9。

[2062] 步骤4:使4-环庚基-2-甲基苯甲酸甲酯如前所述(通用方法NaOH)进行水解,得到4-环庚基-2-甲基苯甲酸。

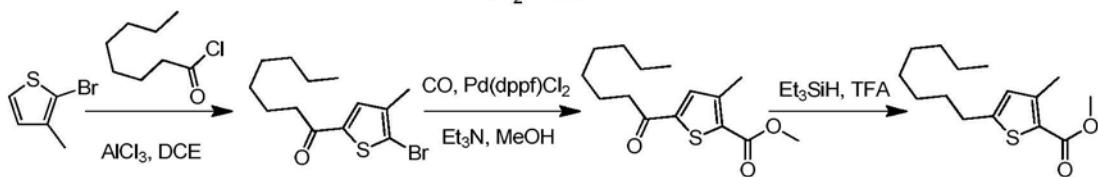
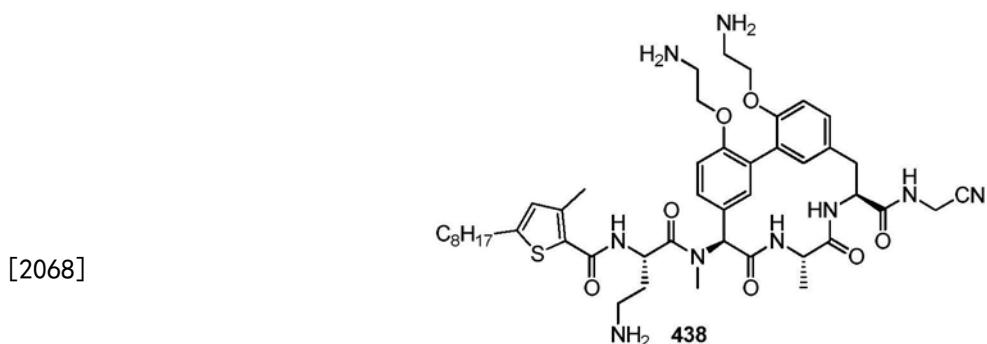
[2063] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物436(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_{\text{p}} = 0.654 \text{ min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 852.4$ 。

[2064] 实施例341:化合物437的合成



[2066] 利用实施例340(化合物436)和实施例195(化合物290)中的方法,制备化合物437(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.625\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=892.4$ 。

[2067] 实施例342A:化合物438的合成



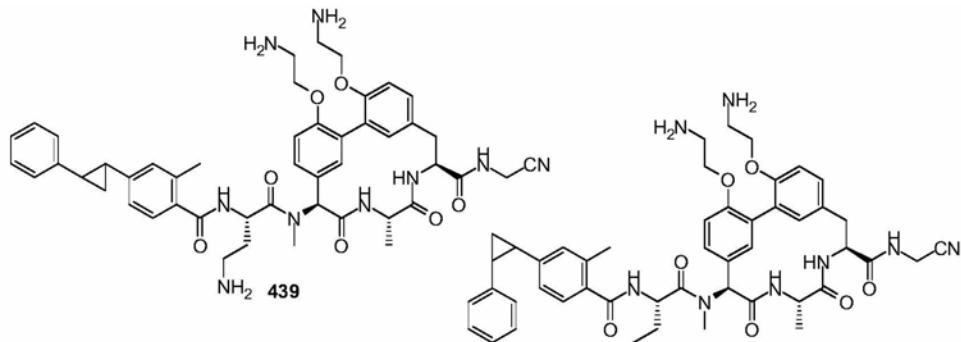
[2069] 步骤1:向2-溴-3-甲基-噻吩(226.7mg,1.28mmol)和氯化铝(375.6mg,2.82mmol)在1,2-二氯乙烷(3mL)中的混合物中添加辛酰氯(229.1mg,1.41mmol),并在20℃下搅拌12h。LCMS(5-95AB/1.5min): $RT=0.991\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+302.9$ 显示45%的DP。将混合物倒在冰上,并用EtOAc(30mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc, $R_f=0.5$)纯化,得到呈黄色油状物的1-(5-溴-4-甲基-2-噻吩基)辛-1-酮(160mg,产率41.2%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.60(s,1H), 2.86(t, $J=7.4\text{Hz}$,2H), 2.22(s,3H), 1.67(quint, $J=7.3\text{Hz}$,2H), 1.43-1.22(m,8H), 0.90(t, $J=7.0\text{Hz}$,3H)。

[2070] 步骤2:用1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(38.6mg,0.05mmol)处理1-(5-溴-4-甲基-2-噻吩基)辛-1-酮(160.0mg,0.53mmol)和三乙胺(0.22mL,1.58mmol)在甲醇(10mL)中的溶液。将所得混合物在CO(45psi)、80℃下搅拌10h,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油中的7%乙酸乙酯)纯化,得到呈无色油状物的3-甲基-5-辛酰基-噻吩-2-甲酸甲酯(120mg,产率80.5%)。

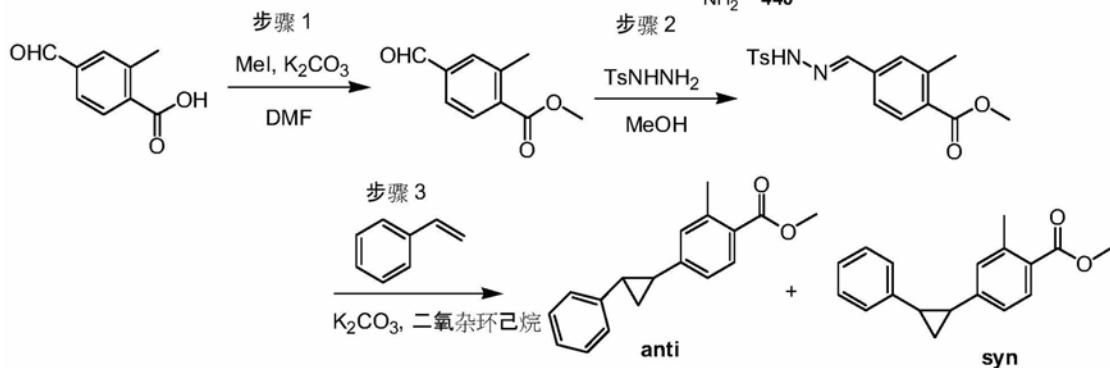
[2071] 步骤3:向3-甲基-5-辛酰基-噻吩-2-甲酸甲酯(50.0mg,0.18mmol)在2,2,2-三氟乙酸(1mL)中的溶液中滴加三乙基硅烷(82.4mg,0.71mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc, $R_f=0.6$)纯化,得到呈黄色油状物的3-甲基-5-辛基-噻吩-2-甲酸甲酯(38mg,产率80%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $RT=1.180\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=269.1$ 。

[2072] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备化合物438(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.785\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 874.4$ 。

[2073] 实施例342B:化合物439和化合物440的合成



[2074]



[2075] 步骤1:向4-甲酰基-2-甲基苯甲酸(450.0mg, 2.74mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的30℃溶液中添加 K_2CO_3 (1.13g, 8.22mmol)和碘甲烷(1.3mL, 20.85mmol),并搅拌10h。将反应用1N HCl(15mL)稀释,并用EtOAc(50mLx 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物用硅胶柱(在石油中的5%EtOAc)纯化,得到呈黄色油状物的4-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯(400mg,产率81.9%)。

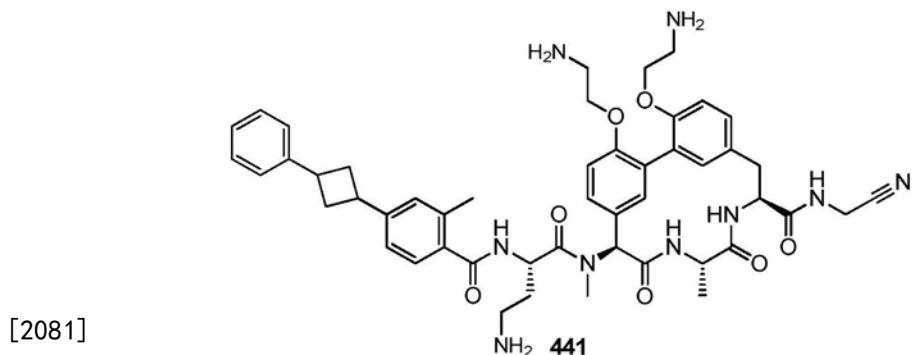
[2076] 步骤2:在60℃下,向甲苯磺酰基酰肼(418.1mg, 2.24mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中滴加4-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯(400.0mg, 2.24mmol),并在60℃下搅拌2h。浓缩该溶液,得到呈白色固体的2-甲基-4-((2-甲苯磺酰基亚肼基)甲基)苯甲酸甲酯粗品(580.0mg),其直接用于下一步。

[2077] 步骤3:向2-甲基-4-((2-甲苯磺酰基亚肼基)甲基)苯甲酸甲酯(580.0mg, 1.67mmol)在二氧杂环己烷(4mL)中的溶液中添加苯乙烯(348.8mg, 3.35mmol)和碳酸钾(347.1mg, 2.51mmol)。将反应用水(10mL)猝灭,并用EtOAc(20mLx 3)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经 MgSO_4 干燥,并浓缩。将残余物先通过制备型TLC(在石油醚中的8%乙酸乙酯)纯化,然后通过反相色谱法(乙腈70-100/0.225%甲酸水溶液)纯化,得到均呈无色油状物的(±)-反式-2-甲基-4-(2-苯基环丙基)苯甲酸甲酯(91mg,产率20.4%)和(±)-顺式-2-甲基-4-(2-苯基环丙基)苯甲酸甲酯(40mg,产率9%)。

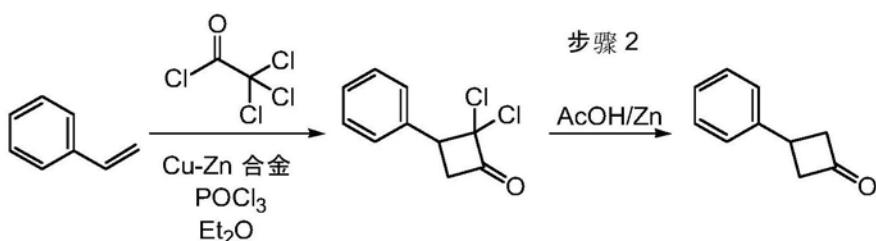
[2078] 利用前述方法制备化合物439(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.715\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 872.9$ 。

[2079] 利用前述方法制备化合物440(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_R = 0.708\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 872.6$ 。

[2080] 实施例343A:化合物441的合成



步骤 1



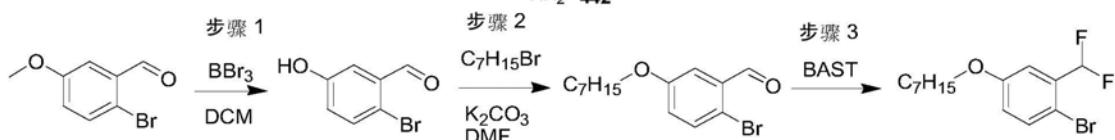
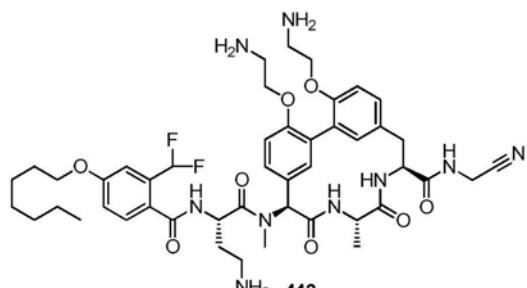
[2082] 步骤1: 将三氯乙酰氯 (9091.5mg, 50mmol) 和三氯氧磷 (5.47g, 35.67mmol) 在乙醚 (25mL) 中的溶液滴加至苯乙烯 (2603.8mg, 25mmol) 和锌铜偶 (4.9g, 75mmol) 在乙醚 (50mL) 中的溶液。将所得溶液在50℃下搅拌2h, 然后在室温下搅拌过夜。将所得混合物经Celite过滤, 并用乙醚 (60mL) 洗涤。向滤液中添加己烷 (200mL), 并在室温下轻柔搅拌1h。过滤悬浮液, 并减压浓缩滤液, 得到呈黄色油状物的2,2-二氯-3-苯基-环丁酮粗品 (4.2g, 产率78.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.46-7.39 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 4.25 (t, J=10.2Hz, 1H), 3.73 (dd, J=17.6, 10.4Hz, 1H), 3.55 (dd, J=17.6, 10.0Hz, 1H)。

[2083] 步骤2: 向2,2-二氯-3-苯基-环丁酮 (4.2g, 19.53mmol) 在AcOH (50mL, 19.53mmol) 中的溶液中添加锌粉 (5.11g, 78.11mmol), 并在100℃下搅拌12h。将混合物用水 (100mL) 稀释, 并用石油醚 (50mL × 4) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃ (30mL × 4) 和盐水 (30mL × 3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将残余物用硅胶柱 (在石油醚中的5%EtOAc) 纯化, 得到呈黄色油状物的3-苯基环丁酮 (1.1g, 产率38.5%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.38-7.25 (m, 5H), 3.70-3.68 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H)。

[2084] 利用实施例340 (化合物436) 中的方法制备化合物441 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.719min, [M+H]⁺=886.5。

[2085] 实施例343B: 化合物442的合成

[2086]



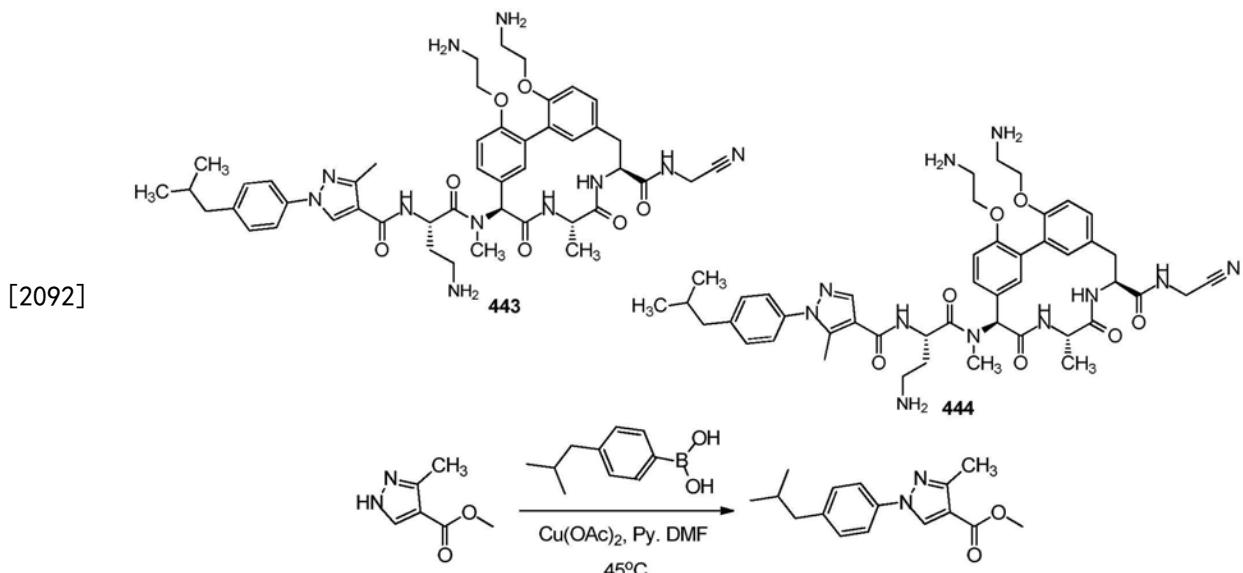
[2087] 步骤1: 在0℃下,向2-溴-5-甲氧基苯甲醛(2000.0mg,9.3mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物中缓慢添加三溴化硼(在DCM中2M;4.65mL,9.3mmol)。将反应升温至25℃,并搅拌3h。将反应在0℃下用水(10mL)猝灭,并用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用水(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(石油醚)纯化,得到呈无色油状物的2-溴-5-羟基苯甲醛(1.7g,产率90.9%)。

[2088] 步骤2: 向2-溴-5-羟基苯甲醛(100.0mg,0.50mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的溶液中添加1-溴庚烷(267.3mg,1.49mmol)和碳酸钾(206.3mg,1.49mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h,并浓缩至干。将残余物在EtOAc(50mL)中吸收,用水(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的10%EtOAc,Rf=0.3)纯化,得到呈黄色油状物的2-溴-5-(庚基氧基)苯甲醛(100mg,产率67.2%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ10.32(s,1H),7.52(d,J=9.2Hz,1H),7.41(d,J=2.8Hz,1H),7.03(dd,J=8.8,3.2Hz,1H),3.99(t,J=6.6Hz,2H),1.85-1.75(m,2H),1.50-1.20(m,8H),0.90(t,J=6.8Hz,3H)。

[2089] 步骤3: 将2-溴-5-(庚基氧基)苯甲醛(100.0mg,0.33mmol)在deoxo-fluor(2.0mL,1mmol)中的混合物在80℃下搅拌16h,并浓缩至干。将残余物在EtOAc(50mL)中吸收,用水(50mL×2)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的5%EtOAc,Rf=0.3)纯化,得到呈黄色油状物的1-溴-2-(二氟甲基)-4-(庚基氧基)苯(80mg,产率74.5%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.44(d,J=8.8Hz,1H),7.15(d,J=3.2Hz,1H),7.00-6.70(m,2H),3.94(t,J=6.6Hz,2H),1.80-1.70(m,2H),1.50-1.20(m,8H),0.88(t,J=6.6Hz,3H)。

[2090] 利用实施例170(化合物265)中的方法制备化合物442(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.781min,[M+H]⁺=906.4。

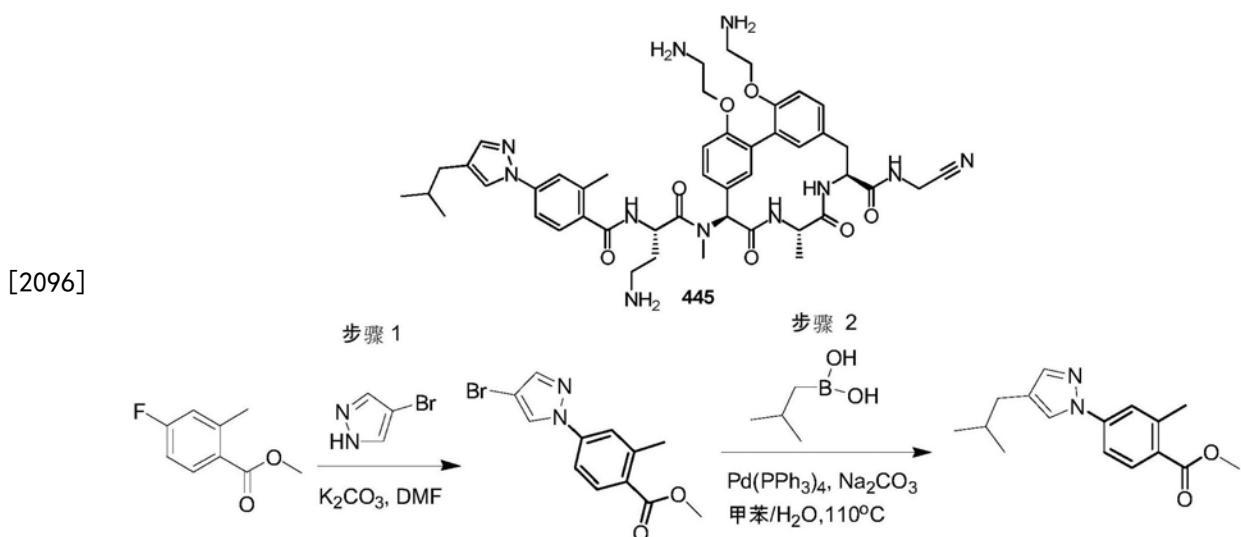
[2091] 实施例344:化合物443和化合物444的合成



[2093] 将3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(250.0mg, 1.78mmol)、4-异丁基苯基硼酸(412.9mg, 2.32mmol)、吡啶(282.2mg, 3.57mmol)和乙酸铜(II)(486.0mg, 2.68mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的混合物在25℃下搅拌14h。将反应用EtOAc(120mL)稀释,用盐水(50mL × 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油醚中的20% EtOAc, R_f=0.45)纯化,得到呈白色固体的1-(4-异丁基苯基)-3-甲基-1H-吡唑-4-甲酸甲酯(350mg,产率72%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.996min, [M+H]⁺=272.9。

[2094] 利用实施例5和实施例7中的方法,制备化合物443和化合物444(甲酸盐)。通过制备型TLC分离异构体后进行TFA脱保护。针对化合物443的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.726min, [M+H]⁺=878.5。针对化合物444的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.720min, [M+H]⁺=878.5。

[2095] 实施例345:化合物445的合成



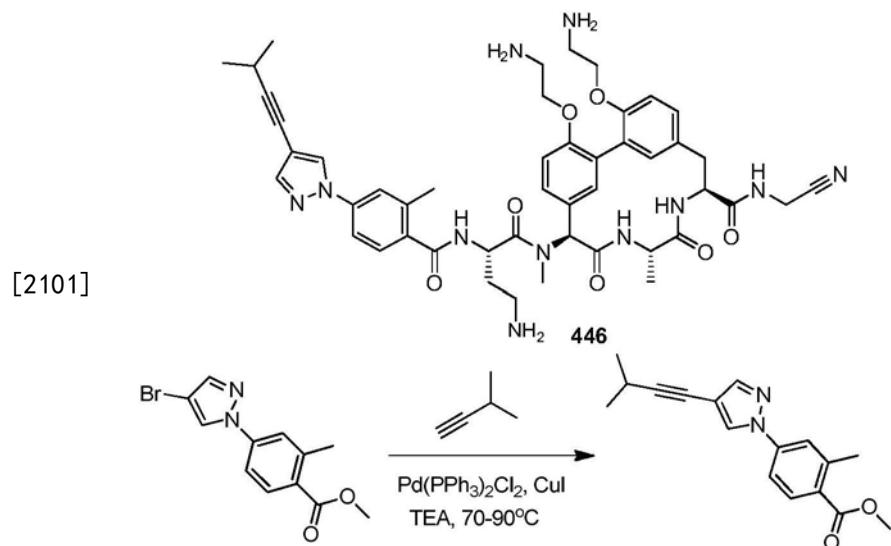
[2097] 步骤1:将4-氟-2-甲基苯甲酸甲酯(300.0mg, 1.78mmol)、4-溴-1H-吡唑(393.3mg, 2.68mmol)和碳酸钾(739.7mg, 5.35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在70℃下搅拌12h。将反应混合物用水(100mL)稀释,并用EtOAc(100mL × 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL × 2)和盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(在石油

醚中的20% EtOAc, R_f=0.5) 纯化, 得到呈白色固体的4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(200mg, 产率38%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) : δ 8.87 (s, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。

[2098] 步骤2: 将4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(200.0mg, 0.68mmol)、异丁基硼酸(345.41mg, 3.39mmol)、碳酸钠(359.1mg, 3.39mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(783.1mg, 0.68mmol)在甲苯(5mL)和水(1mL)中的混合物在110℃下搅拌12h, 并过滤。将滤液浓缩, 并通过制备型TLC(在石油中的30% EtOAc, R_f=0.7)纯化, 得到呈白色固体的4-(4-异丁基吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(40mg, 产率21.7%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=1.010min, [M+H]⁺=272.9。

[2099] 利用前述方法制备化合物445(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.585min, [M+H]⁺=878.5。

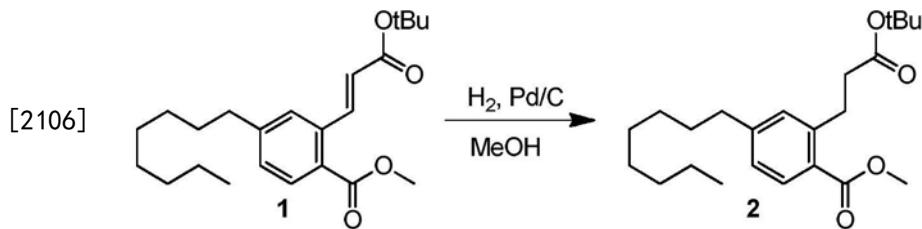
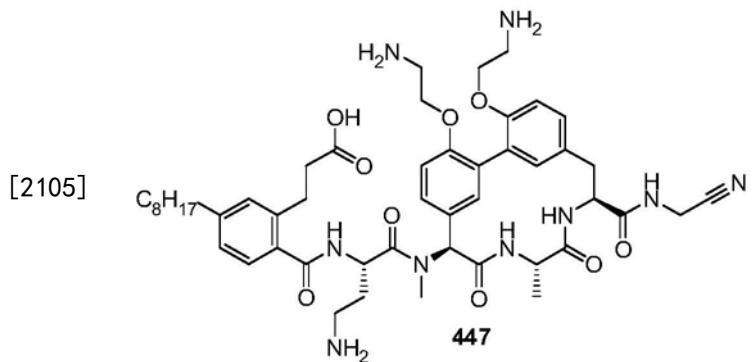
[2100] 实施例346: 化合物446的合成



[2102] 将4-(4-溴吡唑-1-基)-2-甲基-苯甲酸甲酯(150.0mg, 0.51mmol)、双(三苯基磷)二氯化钯(II)(17.9mg, 0.03mmol)、3-甲基-1-丁炔(103.9mg, 1.52mmol)和碘化铜(I)(4.9mg, 0.03mmol)在三乙胺(4.19mL, 30.03mmol)中的混合物在氮气、100℃下搅拌18h。将反应用水(10mL)猝灭, 并用二氯甲烷(10mL × 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(10mL × 2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体的2-甲基-4-[4-(3-甲基丁-1-炔基)吡唑-1-基]苯甲酸甲酯(35mg, 产率24.4%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=1.014min, [M+H]⁺=283.2。

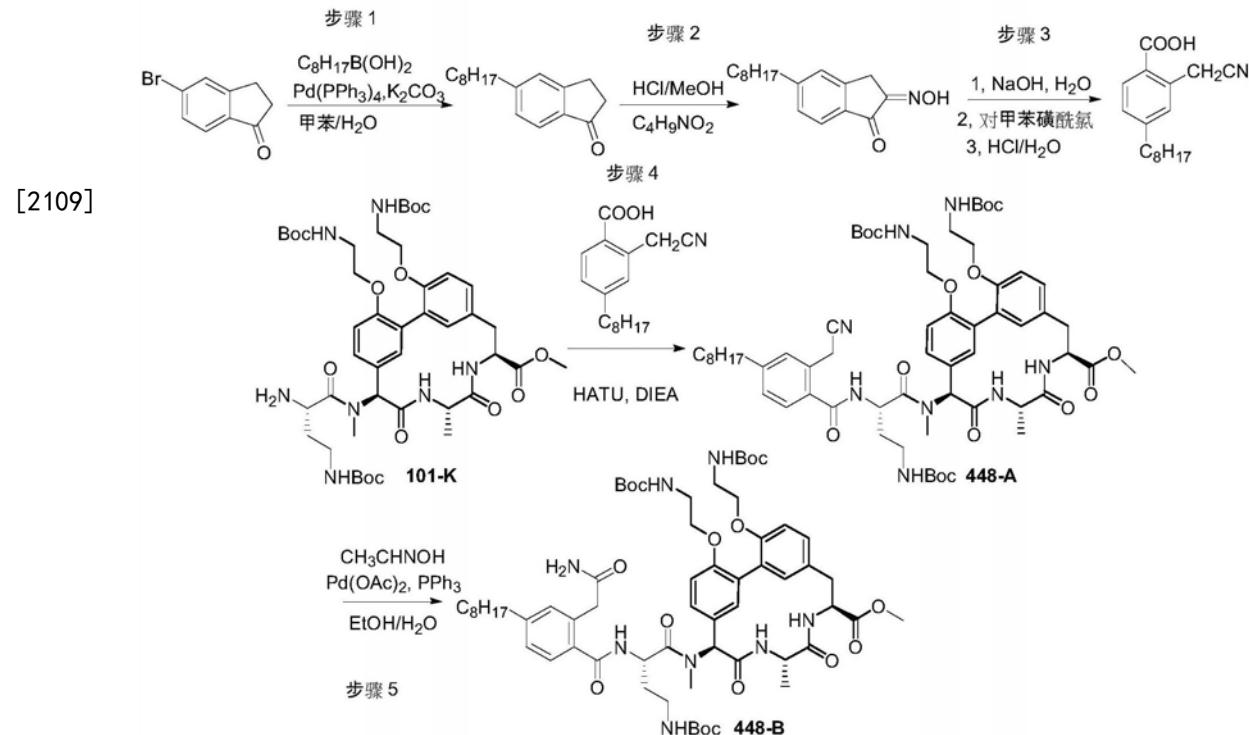
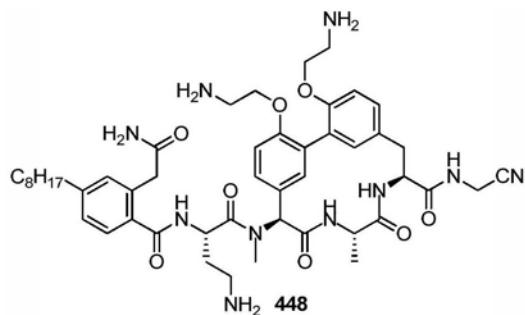
[2103] 利用前述方法制备化合物446(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : t_R=0.709min, [M+H]⁺=888.6。

[2104] 实施例347: 化合物447的合成



[2107] 利用实施例318(化合物414)中的方法制备化合物447(甲酸盐),不同之处在于使2-[(E) -3-叔丁氧基-3-氧化丙基]-4-辛基-苯甲酸甲酯经历标准氢化条件(实施例4),得到2- (3- (叔丁氧基) -3-氧化丙基) -4- 辛基苯甲酸甲酯。LCMS (方法5-95AB,ESI) :RT=0.768min, $[M+H]^+=926.6$ 。

[2108] 实施例348:化合物448的合成



[2110] 步骤1：将5-溴-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.0g, 4.7mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (274mg, 0.24mmol)、 K_2CO_3 (1.3g, 9.5mmol)和辛基硼酸(1.1g, 7.1mmol)在甲苯(15mL)和 H_2O (1mL)中的混合物在 N_2 、100℃下搅拌16h。向反应混合物中添加EtOAc(100mL)，将其用盐水(100mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到黄色油状物的5-辛基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.1g，产率95%)。

[2111] 步骤2：向5-辛基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(1.1g, 4.5mmol)在 Et_2O (15mL)中的溶液中添加4M $HCl/MeOH$ (5mL)，随后添加1-硝基丁烷(511mg, 5.0mmol)在 Et_2O (15mL)中的溶液，并将混合物在室温下搅拌2h。收集所得沉淀物，将其用 Et_2O 洗涤，并干燥，得到呈黄色固体的2-(羟基亚氨基)-5-辛基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(800mg, 产率65%)。LCMS(方法5-95AB, ESI)： $t_R = 0.920$, $[M+H]^+ = 274.0$ 。

[2112] 步骤3：将2-(羟基亚氨基)-5-辛基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮(800mg, 2.9mmol)和TsOH(725mg, 3.8mmol)在 H_2O (10mL)中的溶液加热至50℃，随后添加NaOH(468mg, 11.7mmol)。将所得混合物进一步加热至80℃另外持续15min。冷却至室温后，将沉淀物从混合物中去除，并用浓HCl酸化滤液。收集所得沉淀物，并用硅胶急骤柱纯化，得到呈黄色固体的2-(氰基甲基)-4-辛基苯甲酸(700mg, 产率87.5%)。

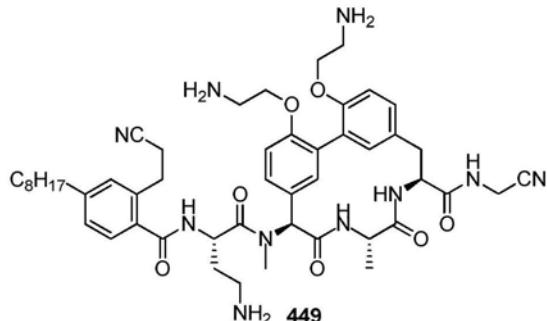
[2113] 步骤4：利用前述方法对化合物101-K(100mg, 0.11mmol)和2-(氰基甲基)-4-辛基

苯甲酸(39mg, 0.14mmol)施加典型酰胺偶联(HATU/DIEA)程序, 得到呈白色固体的化合物449-A(120mg, 产率94%)。

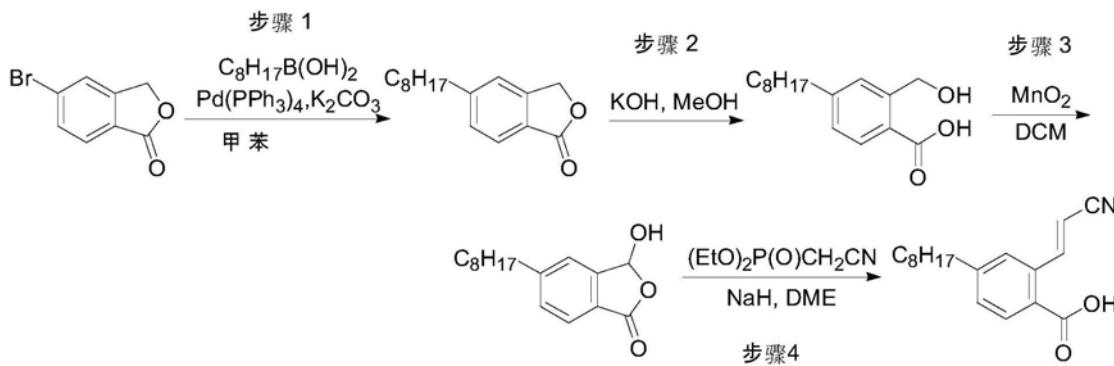
[2114] 步骤5: 向化合物449-A(120mg, 0.10mmol)在EtOH/H₂O(3.0mL, v/v=4/1)中的溶液中添加乙醛肟(24mg, 0.41mmol)、催化量的Ph₃P(5.4mg)和Pd(OAc)₂(0.5mg), 并将混合物在N₂、80℃下搅拌3h。将H₂O(15mL)添加至反应中, 并将混合物用EtOAc(15mL × 3)萃取。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 并浓缩, 得到呈黄色固体的化合物449-B(110mg, 产率90.3%), 其直接用于下一步。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.964, [M+H]⁺=1187.6。

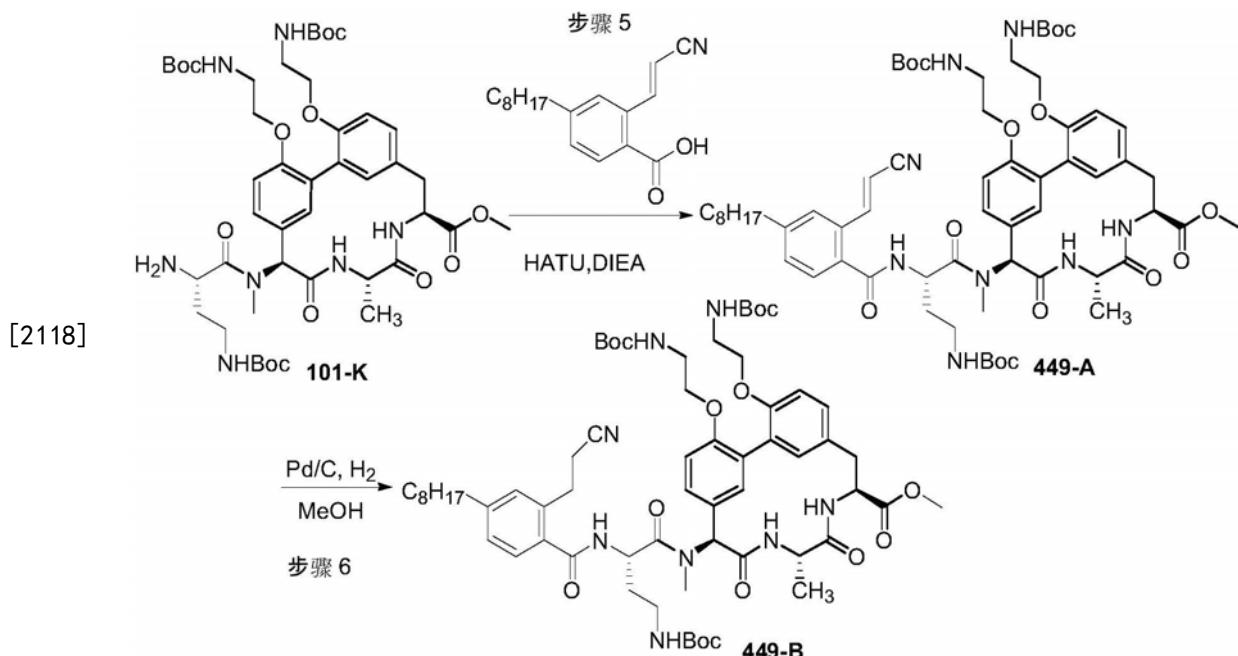
[2115] 利用前述方法制备化合物448(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.630, [M+H]⁺=911.6; ¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.47(brs, 2H, HC0OH), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.35(d, J=8.0Hz, 1H), 7.28-7.18(m, 4H), 7.11(d, J=8.0Hz, 1H), 6.91(brs, 1H), 6.83(brs, 1H), 6.37(s, 1H), 5.11-5.08(m, 1H), 4.81-4.75(m, 2H), 4.28-4.19(m, 4H), 4.22(s, 2H), 3.87-3.77(m, 2H), 3.37-3.35(m, 1H), 3.27-3.10(m, 7H), 2.94(s, 3H), 2.69-2.65(m, 2H), 2.29-2.24(m, 1H), 2.18-2.12(m, 1H), 1.67-1.63(m, 2H), 1.43-1.23(m, 13H), 0.89(t, J=6.8Hz, 3H)。

[2116] 实施例349: 化合物449的合成



[2117]





[2119] 步骤1: 将5-溴异苯并呋喃-1(3H)-酮(2.0g, 9.4mmol)、 K_2CO_3 (3.9g, 28.2mmol)、Pd(PPh_3)₄(1.1g, 0.94mmol)和辛基硼酸(3.0g, 18.8mmol)在甲苯(40mL)中的溶液在N₂、100℃下搅拌24h。向反应混合物添加EtOAc(100mL)，将其用盐水(100mL)洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，并将残余物用硅胶急骤柱纯化，得到呈无色油状物的5-辛基异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.26g，产率54%)。

[2120] 步骤2: 在室温下，向5-辛基异苯并呋喃-1(3H)-酮(1.26g, 5.1mmol)在MeOH(22mL)中的溶液中添加KOH(430mg, 7.7mmol)，并在搅拌的同时将混合物反应加热至70℃，并在相同温度下搅拌6h。去除挥发物，并将残余物用水(20mL)重新溶解，然后将其用1M KHSO₄溶液酸化至pH=4。收集反应沉淀物，用水洗涤，并真空干燥，得到呈白色固体的2-(羟基甲基)-4-辛基苯甲酸(852mg，产率63.1%)。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_{\text{R}} = 0.977, [\text{M}+\text{Na}^+] = 287.9$ 。

[2121] 步骤3: 向2-(羟基甲基)-4-辛基苯甲酸(752mg, 3.0mmol)在DCM(18mL)中的溶液中添加MnO₂(2.6g, 30mmol)，并将混合物在室温下搅拌5h。浓缩滤液，得到呈黄色油状物的3-羟基-5-辛基异苯并呋喃-1(3H)-酮(565mg，产率71.7%)，其直接用于下一步。LCMS(方法5-95AB, ESI): $t_{\text{R}} = 0.982, [\text{M}+\text{H}]^+ = 262.9$ 。

[2122] 步骤4: 在0℃下，向3-羟基-5-辛基异苯并呋喃-1(3H)-酮(565mg, 2.15mmol)和氰甲基磷酸二乙酯(382mg, 2.15mmol)在DME(11mL)中的溶液中添加含60%NaH的油(172mg, 4.30mmol)，并将混合物在相同温度下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(30mL)猝灭，将其用EtOAc(30mL × 2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥，浓缩，并将残余物通过HPLC纯化，得到呈白色固体的(E)-2-(2-氰基乙烯基)-4-辛基苯甲酸(60mg，产率9.8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.38(d, J=16Hz, 1H), 8.05(d, J=8Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 5.77(d, J=16Hz, 1H), 2.67(t, J=8.0Hz, 2H), 1.69-1.66(m, 2H), 1.30-1.26(m, 10H), 0.87(t, J=6.8Hz, 3H)。

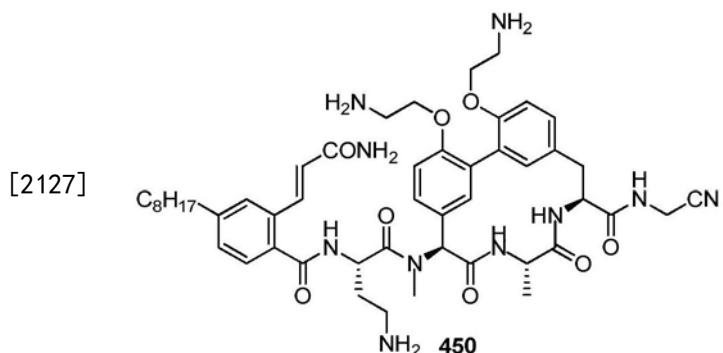
[2123] 对化合物101-K(150mg, 0.16mmol)和(E)-2-(2-氰基乙烯基)-4-辛基苯甲酸(56mg, 0.20mmol)施加典型酰胺偶联(HATU)程序，得到呈白色固体的化合物449-A(152mg，产率78%)。

[2124] 将化合物449-A(122mg, 0.10mmol)、10%Pd/C(22mg, 0.02mmol)在MeOH(12mL)中的

溶液在H₂、室温下搅拌。使用LCMS监测该反应以确保腈未过度还原。LCMS表明反应完成后，浓缩滤液，得到呈白色固体的化合物449-B(116mg,产率94.9%)。LCMS(方法5-95AB,ESI)：
 $t_R = 1.139, [M+H]^+ = 1183.8$ 。

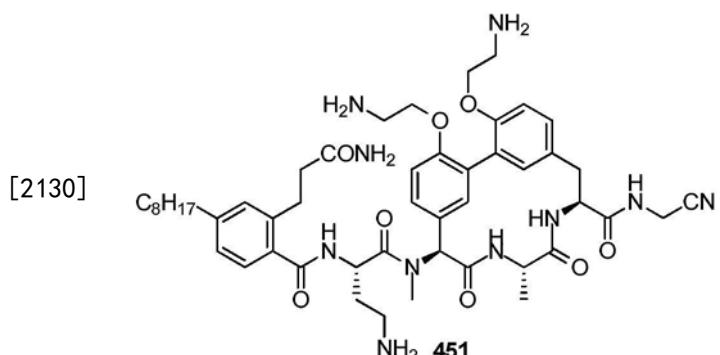
[2125] 利用前述方法制备化合物449(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI)：
 $t_R = 0.769, [M+H]^+ = 907.5$ 。

[2126] 实施例350：化合物450的合成



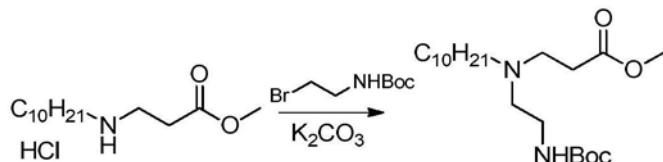
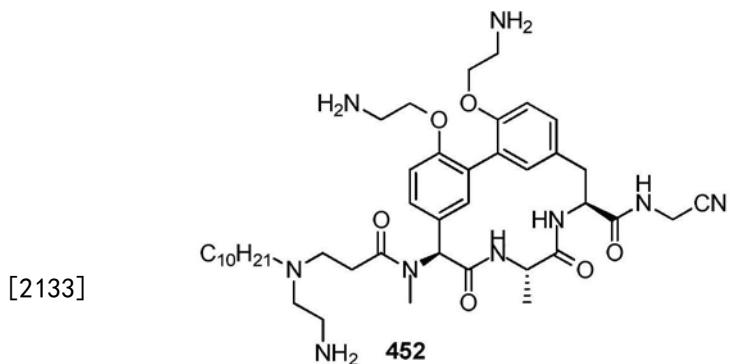
[2128] 利用与实施例348(化合物448)所述类似的方法，制备化合物450(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI)：
 $t_R = 0.764, [M+H]^+ = 923.5$ 。

[2129] 实施例351：化合物451的合成



[2131] 利用与实施例348(化合物448)所述类似的方法，制备化合物451(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI)：
 $t_R = 0.776, [M+H]^+ = 925.8$ 。

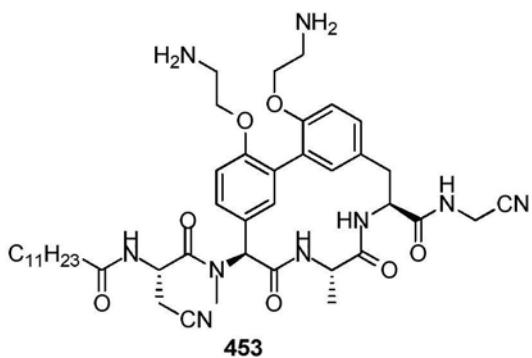
[2132] 实施例352：化合物452的合成



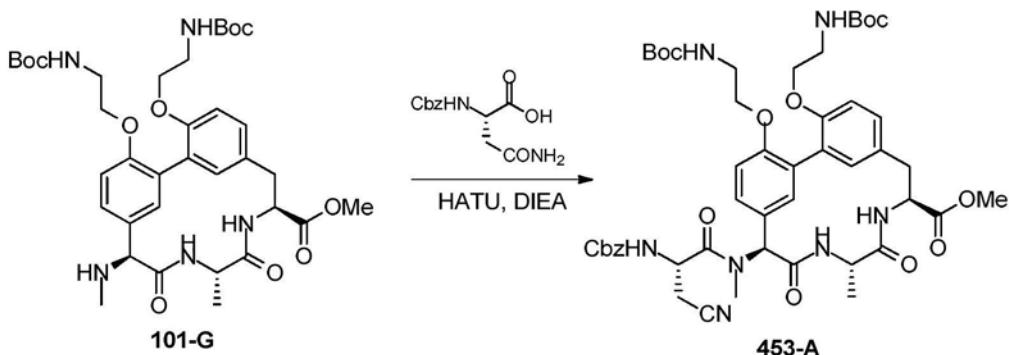
[2134] 在0℃下,向3- (癸基氨基)丙酸甲酯(380mg,1.36mmol)在DMF(3mL)中的溶液中添加K₂CO₃(560mg,4.07mmol)和2-溴乙基氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.36mmol),并将混合物在室温下搅拌48h。向反应中添加H₂O(30mL),将其用EtOAc(30mL × 2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的3-((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)(癸基)氨基)丙酸甲酯(166mg,产率31.6%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.874, [M+H]⁺=387.3。

[2135] 利用前述方法制备化合物452(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): t_R=0.700, [M+H]⁺=792.5。

[2136] 实施例353:化合物453的合成



[2137]

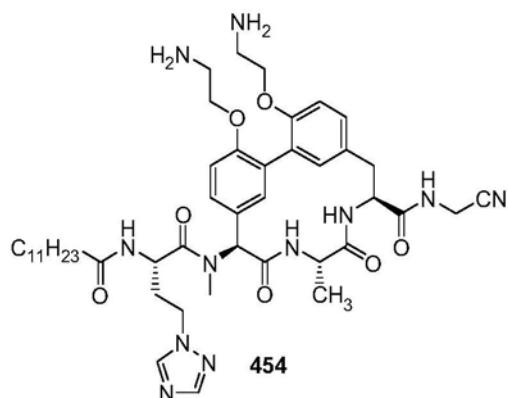


[2138] 在0℃下,向化合物101-G(300mg,0.42mmol)、Cbz-Asn-OH(224mg,0.84mmol)、HATU(319mg,0.84mmol)、MgSO₄(252mg,2.1mmol)在DMF/DCM(20mL,v/v=1:3)中的混合物中添加

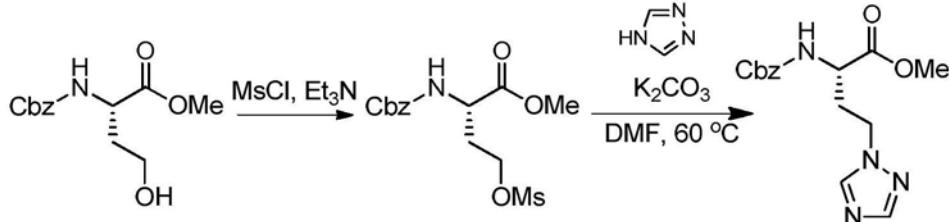
DIEA (217mg, 1.68mmol) ,并在搅拌的同时将混合物升温至室温,并搅拌2h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc (100mL) 吸收,将其用盐水 (50mL x 2) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物453-A (100mg,产率25.2%)。在偶联过程中发生酰胺脱水。

[2139] 利用前述方法,由化合物453-A制备化合物453(游离碱)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.686$, $[\text{M}+\text{H}]^+=816.2$; ^1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 87.27-7.24 (m, 2H), 7.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (brs, 1H), 6.79 (brs, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.18-5.15 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.21-4.17 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.16-3.13 (m, 5H), 2.93-2.90 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.28-2.25 (m, 3H), 1.65-1.61 (m, 3H), 1.33-1.29 (m, 18H), 0.90 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

[2140] 实施例354:化合物454的合成



[2141]



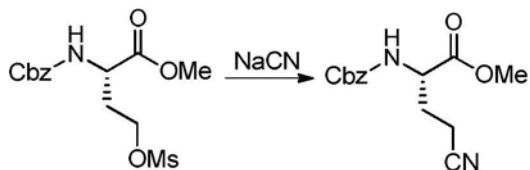
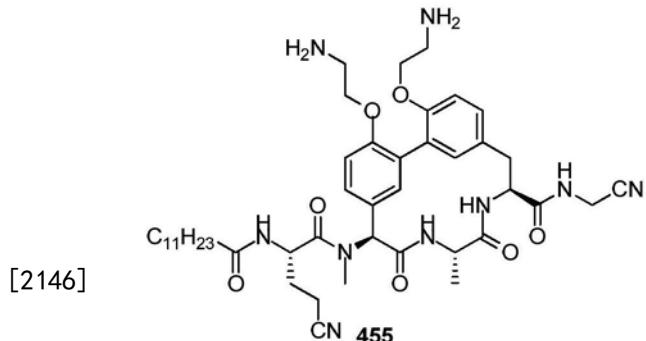
[2142] 在0℃下,向(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-羟基丁酸甲酯 (900mg, 3.4mmol) 和 Et_3N (0.94mL, 6.8mmol) 在DCM (10mL) 中的溶液中添加MsCl (0.39mL, 5.1mmol) ,并在搅拌的同时将反应升温至室温,并在相同温度下搅拌3h。用饱和柠檬酸溶液将反应混合物的pH调节至pH=5,将其用DCM (30mL x 2) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((甲基磺酰基)氧基)丁酸甲酯 (500mg,产率43%)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.780$, $[\text{M}+\text{H}]^+=345.9$ 。

[2143] 将(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((甲基磺酰基)氧基)丁酸甲酯 (200mg, 0.58mmol)、 K_2CO_3 (160mg, 1.16mmol)、1,2,4-三唑 (80.0mg, 1.16mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液在60℃下搅拌16h。将水 (10mL) 添加至反应中,然后将其用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁酸甲酯 (100mg,产率54.2%)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.728$, $[\text{M}+\text{H}]^+=318.9$ 。

[2144] 利用前述方法制备化合物454(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_{\text{R}}=0.672$, $[\text{M}+\text{H}]^+=872.4$; ^1H NMR (400MHz, MeOH-d₄) 88.51 (s, 1H), 8.49 (brs, 2H, HC_{OOH}), 7.97 (s, 1H),

7.25-7.22 (m, 2H) , 7.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 7.07 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H) , 6.86 (brs, 1H) , 6.78 (brs, 1H) , 6.29 (s, 1H) , 4.80-4.74 (m, 3H) , 4.35 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H) , 4.18 (brs, 6H) , 3.16-3.13 (m, 5H) , 2.71 (s, 3H) , 2.40-2.30 (m, 2H) , 2.26 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H) , 2.25-2.15 (m, 2H) , 1.68-1.64 (m, 3H) , 1.34-1.28 (m, 17H) , 0.89 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) 。

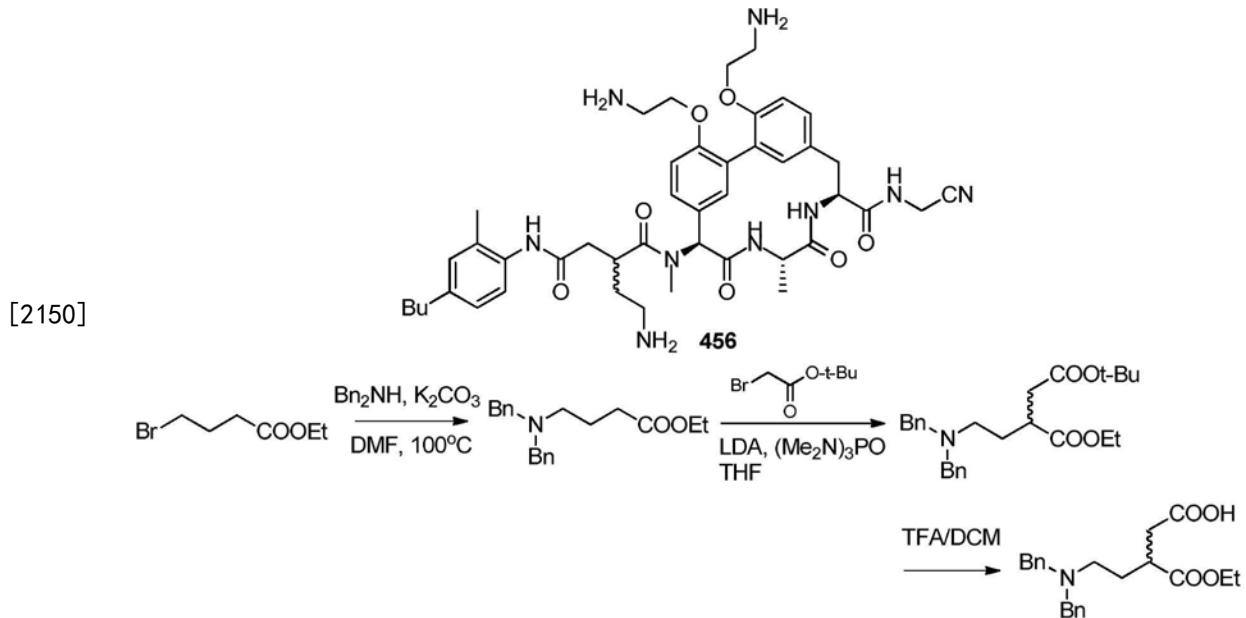
[2145] 实施例355: 化合物455的合成



[2147] 在室温下,向(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-羟基丁酸甲酯(400mg,1.16mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加NaCN(62mg,1.27mmol),并在搅拌的同时将反应混合物升温至75℃,并在相同温度下搅拌2h。去除挥发物,并将残余物用EtOAc(40mL)吸收,将其用盐水(40mL)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-氰基丁酸甲酯(210mg,产率65.6%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.779$, $[\text{M}+\text{Na}^+]=298.9$ 。

[2148] 利用前述方法制备化合物455(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.814$, $[\text{M}+\text{H}]^+=830.4$ 。

[2149] 实施例356: 化合物456的合成



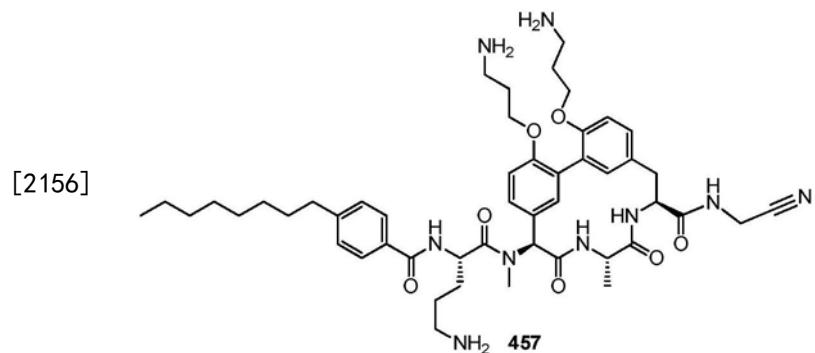
[2151] 步骤1:在室温下,向Bn₂NH (1.0g, 5.1mmol) 和4-溴丁酸乙酯 (1.0g, 5.1mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (3.5g, 25.6mmol), 并将混合物在100℃下搅拌16h。向反应混合物中添加EtOAc (50mL), 将其用盐水 (50mL × 3) 洗涤。有机层经Na₂SO₄ 干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈浅色油状物的4-(二苄基氨基)丁酸乙酯 (520mg, 产率32.6%)。

[2152] 步骤2:在-78℃下,向4-(二苄基氨基)丁酸乙酯 (4.0g, 12.8mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中滴加含2N LDA的THF (6.4mL, 12.8mmol), 并将反应混合物在相同温度下搅拌0.5h, 随后添加2-溴乙酸叔丁酯 (3.0g, 15.4mmol) 和HMPA (2.3g, 12.8mmol) 在THF (40mL) 中的溶液。将所得混合物在-78℃下搅拌3h,随后在搅拌的同时将反应升温至室温,并再搅拌3h。向反应混合物添加EtOAc (200mL), 将其用饱和NH₄Cl和盐水洗涤 (各200mL)。有机层经Na₂SO₄ 干燥,浓缩,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈浅色油状物的4-叔丁基1-乙基2-(二苄基氨基)乙基)琥珀酸酯 (800mg, 产率14.6%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.21 (m, 10H), 4.05 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.61 (d, J=16Hz, 2H), 3.47 (d, J=16Hz, 2H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 3H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.17 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[2153] 步骤3:用含TFA的DCM进行叔丁酯的标准酸水解,得到5-(二苄基氨基)-3-(乙氧羰基)戊酸。

[2154] 利用前述方法制备作为非对映异构体混合物的化合物456(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : t_R=0.719, [M+H]⁺=826.5; ¹H NMR (400MHz, MeOH-d₄) δ 7.39-7.21 (m, 3H), 7.14-7.03 (m, 4H), 6.89 (brs, 1H), 6.83 (brs, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.25-4.19 (m, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.21-2.97 (m, 9H), 2.84 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.63-2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.63-1.35 (m, 6H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.96 (t, J=6.8Hz, 3H)。

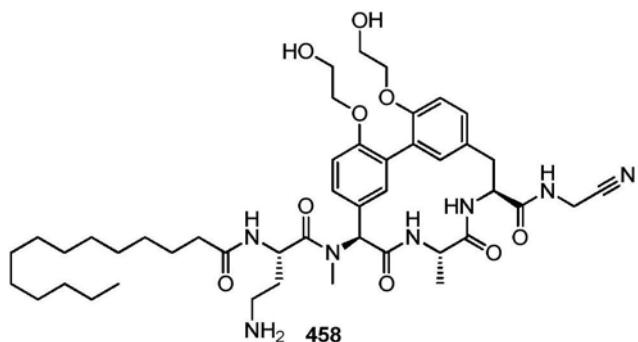
[2155] 实施例357:化合物457的合成



[2157] 利用前述方法,在苯酚烷基化步骤中使用(3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯来制备化合物457(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB) : tR=0.772min/1.5min, [M+H]⁺=896.6。

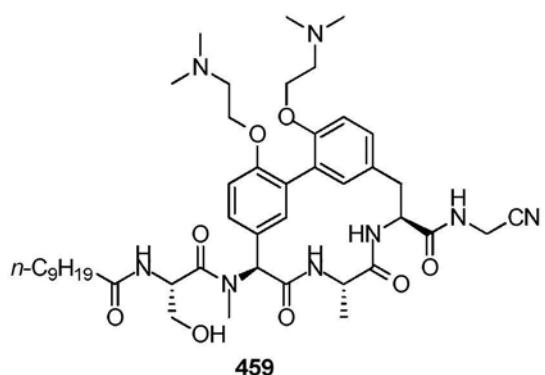
[2158] 实施例358:化合物458的合成

[2159]

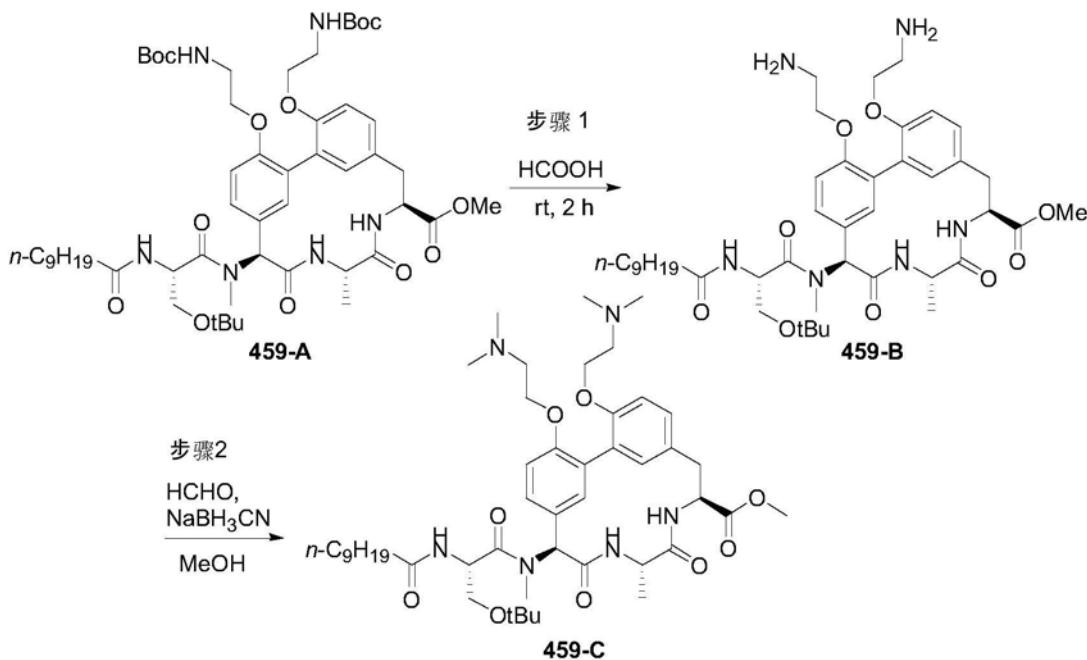


[2160] 利用实施例7(化合物101)中的方法,在苯酚烷基化步骤中使用(2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷来制备化合物458(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.723\text{min}/1.5\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=850.8$ 。

[2161] 实施例359:化合物459的合成



[2162]



[2163] 利用实施例7中的方法制备化合物459-A。

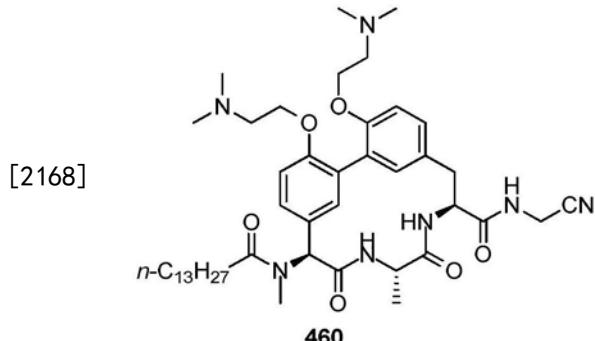
[2164] 步骤1:根据通用方法甲酸处理化合物459-A(70mg,0.07mmol),得到呈白色固体的化合物459-B(40mg,产率67.4%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.678$, $[\text{M}+\text{H}]^+=811.2$ 。

[2165] 步骤2:向化合物459-B(40mg,0.05mmol)和HCHO(28mg,0.93mmol)在MeOH(1mL)中的搅拌溶液中添加Et₃N(14mg,0.14mmol)和NaBH₃CN(59mg,0.93mmol),并将混合物在室温下

搅拌1h。去除挥发物，并将残余物通过制备型TLC纯化，得到呈淡黄色固体的化合物459-C(20mg,产率49.4%)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.806$, $[M+H]^+ = 867.9$ 。

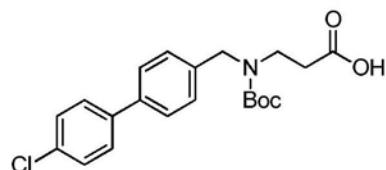
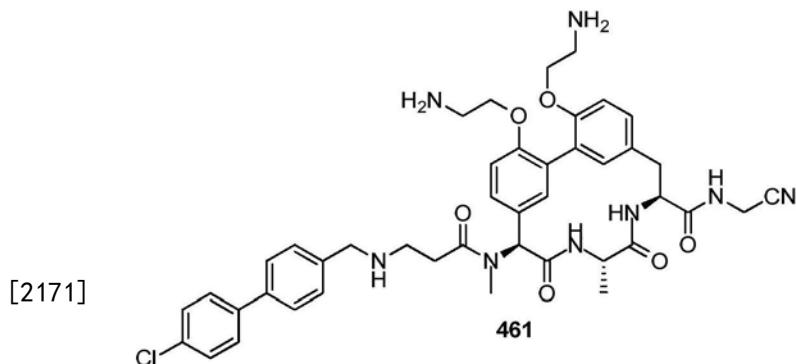
[2166] 从化合物459-C开始，利用实施例7(化合物101)中的方法，制备呈白色固体的化合物459(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.639$, $[M+H]^+ = 835.3$ 。

[2167] 实施例360：化合物460的合成



[2169] 利用实施例359(化合物459)中的方法制备化合物460(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.728$, $[M+H]^+ = 804.4$ 。

[2170] 实施例361：化合物461的合成

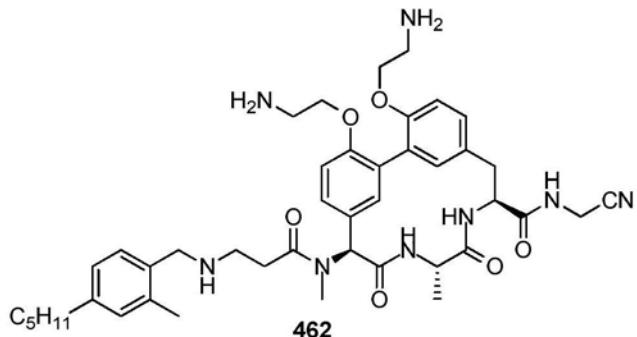


[2172] 以与3-((叔丁氧羰基)(癸基)氨基)丙酸(实施例6)所述类似的方式，制备3-((叔丁氧羰基)((4'-氯-[1,1'-联苯基]-4-基)甲基)氨基)丙酸。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 1.015$, $[M+Na]^+ = 412.1$ 。

[2173] 利用前述方法制备化合物461(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.586$, $[M+H]^+ = 809.3$ 。

[2174] 实施例362：化合物462的合成

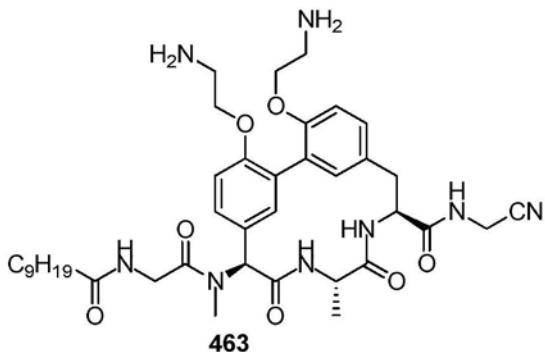
[2175]



[2176] 利用前述方法制备化合物462(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.747$, $[M+H]^+ = 783.8$ 。

[2177] 实施例363:化合物463的合成

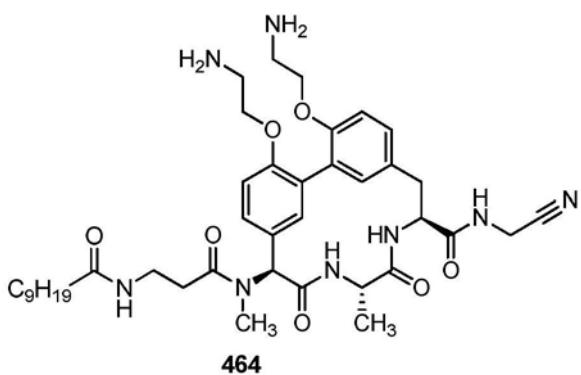
[2178]



[2179] 利用前述方法,由2-癸酰胺基乙酸制备化合物463(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.601$, $[M+H]^+ = 749.5$ 。

[2180] 实施例364:化合物464的合成

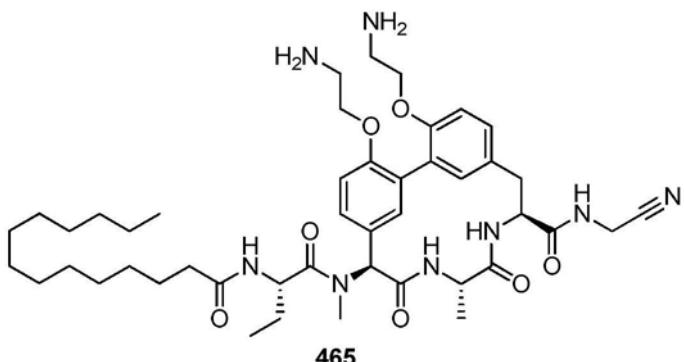
[2181]



[2182] 利用前述方法,由3-癸酰胺基丙酸制备化合物464(甲酸盐)。LCMS (5-95AB,ESI) : $t_R = 0.619$, $[M+H]^+ = 763.3$ 。

[2183] 实施例365:化合物465的合成

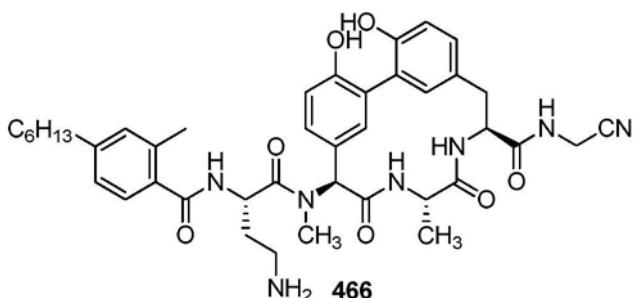
[2184]



[2185] 利用前述方法,由(S)-2-(((苯氧基)羰基)氨基)丁酸制备呈白色固体的化合物465(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.864\text{min}/1.5\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=833.4$ 。

[2186] 实施例366:化合物466的合成

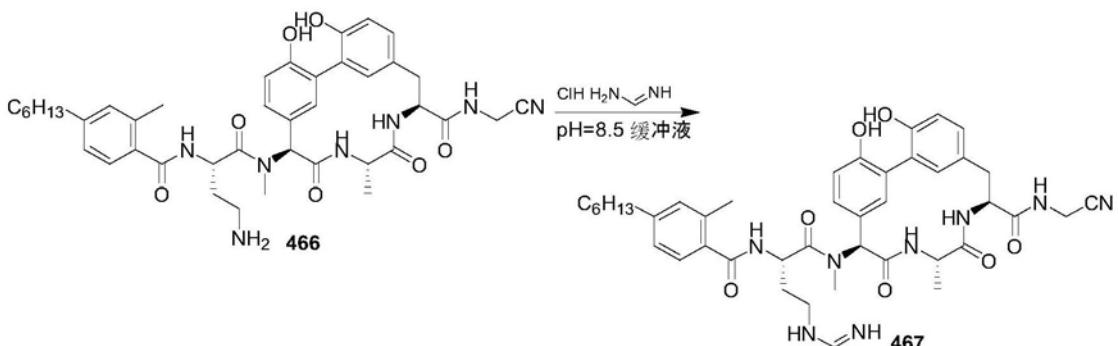
[2187]



[2188] 利用前述方法制备化合物466(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.835, [\text{M}+\text{H}]^+=754.5$ 。

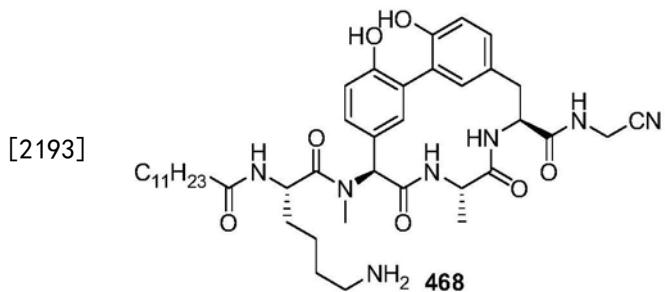
[2189] 实施例367:化合物467的合成

[2190]



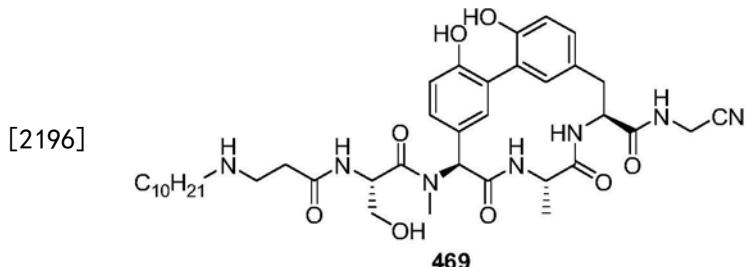
[2191] 向化合物466(20mg,0.03mmol)在含1N NaH_2PO_3 和1N Na_2HPo_3 的缓冲液($\text{pH}=7$)中的搅拌溶液中滴加1N NaOH 溶液直至 $\text{pH}=8.5$,随后加入亚氨基甲酰胺盐酸盐(43mg,0.53mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌2h。将MeOH(2mL)添加至反应混合物。过滤后,浓缩滤液,并将残余物通过HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物467(1.6mg,产率7.7%)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_R=0.838, [\text{M}+\text{H}]^+=781.4$; ^1H NMR(400MHz, MeOH-d_4) δ 8.55(brs, 1H), 7.86(s, 1H), 7.36-7.29(m, 1H), 7.13-6.93(m, 6H), 6.92-6.86(m, 1H), 6.85-6.79(m, 1H), 6.40(s, 1H), 5.16-5.08(m, 1H), 4.79-4.74(m, 2H), 4.19(s, 2H), 3.52-3.41(m, 2H), 3.18-3.00(m, 2H), 2.92(s, 3H), 2.62-2.50(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.29-2.07(m, 2H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.40-1.21(m, 9H), 0.90(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[2192] 实施例368:化合物468的合成



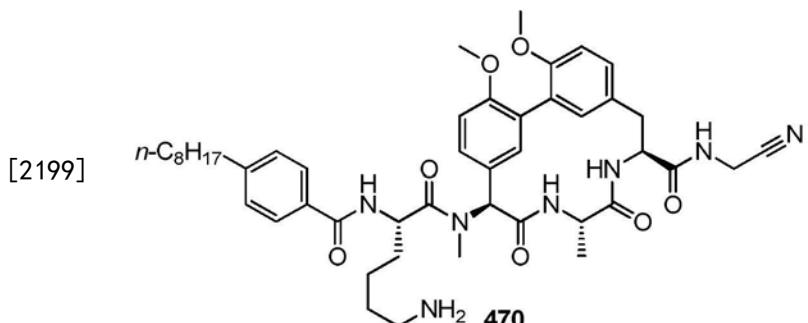
[2194] 利用前述方法制备化合物468(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): t_R=0.842, [M+H]⁺=762.4。

[2195] 实施例369:化合物469的合成



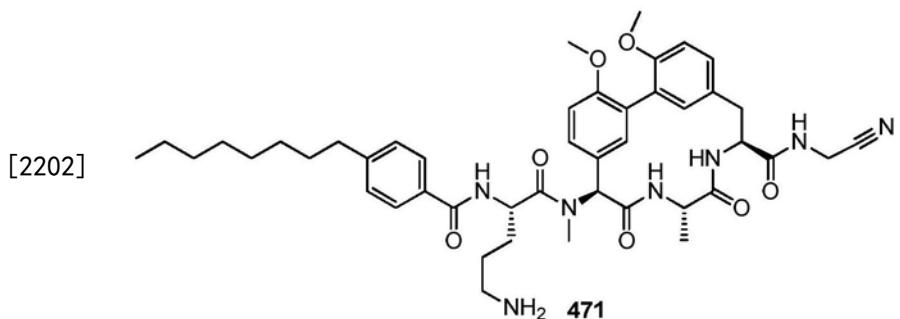
[2197] 利用前述方法制备化合物469(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): t_R=0.671, [M+H]⁺=750.2。

[2198] 实施例370:化合物470的合成



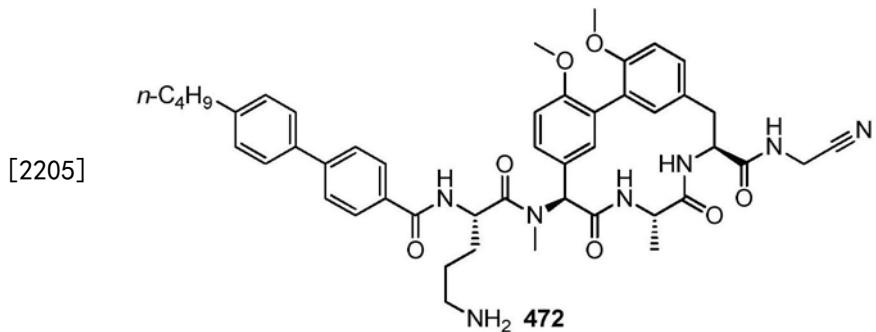
[2200] 利用前述方法制备呈白色固体的化合物470(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.905min/1.5min, [M+H]⁺=825.0。

[2201] 实施例371:化合物471的合成



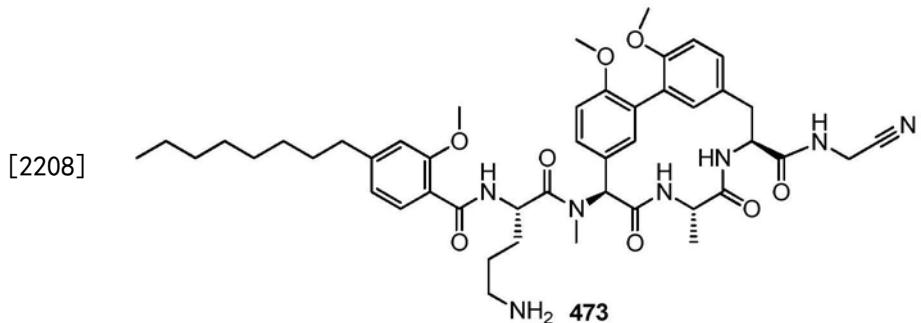
[2203] 利用前述方法制备呈白色固体的化合物471(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.905min/1.5min, [M+H]⁺=810.5。

[2204] 实施例372:化合物472的合成



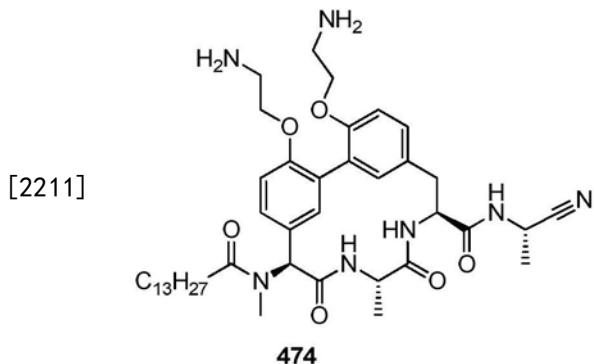
[2206] 利用前述方法制备呈白色固体的化合物472(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.876min/1.5min, [M+H]⁺=831.6。

[2207] 实施例373:化合物473的合成



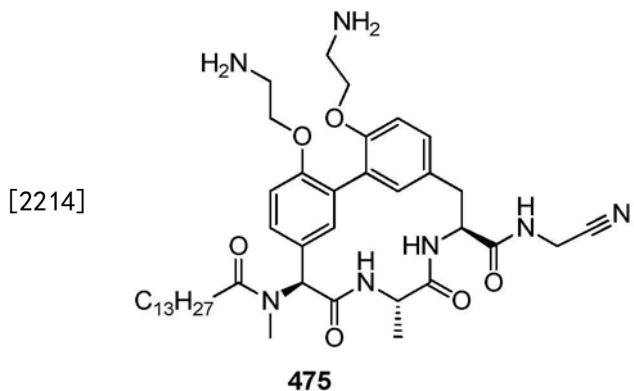
[2209] 利用前述方法制备呈白色固体的化合物473(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.895min/1.5min, [M+H]⁺=840.6。

[2210] 实施例374:化合物474的合成



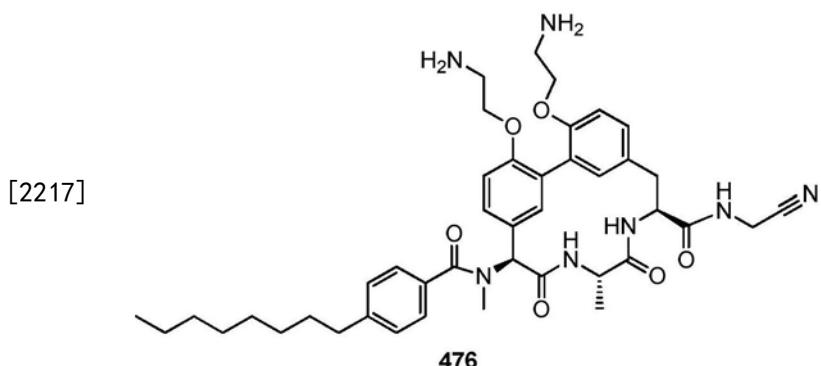
[2212] 利用前述方法制备化合物474(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.838min/1.5min, [M+H]⁺=762.5。

[2213] 实施例375:化合物475的合成



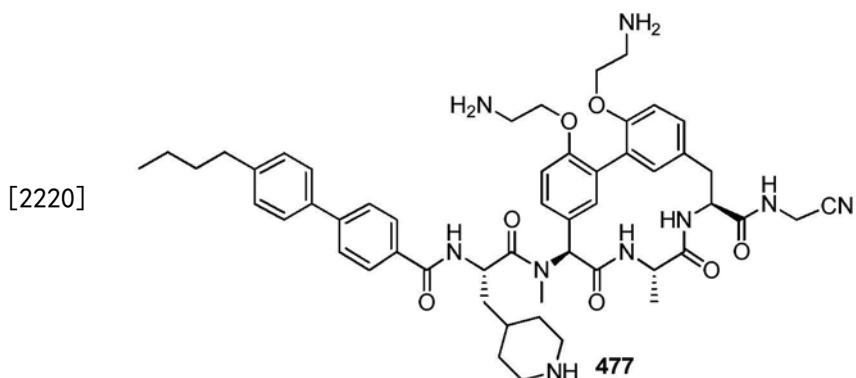
[2215] 利用前述方法制备化合物475(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.848\text{min}/1.5\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=748.5$ 。

[2216] 实施例376:化合物476的合成



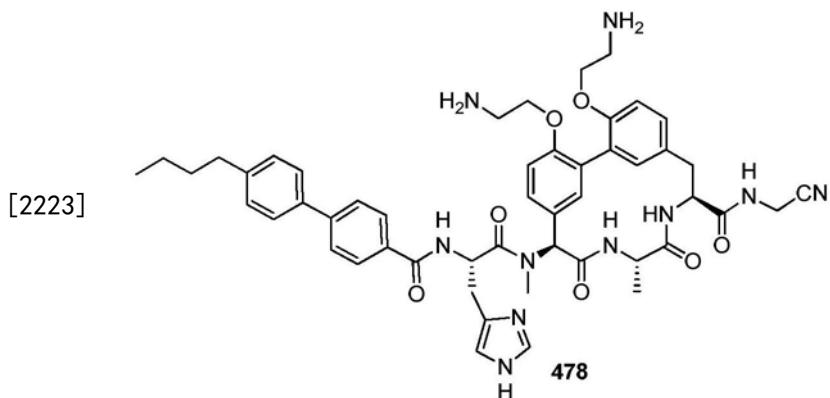
[2218] 利用前述方法制备化合物476(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.821\text{min}/1.5\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=754.5$.

[2219] 实施例377:化合物477的合成



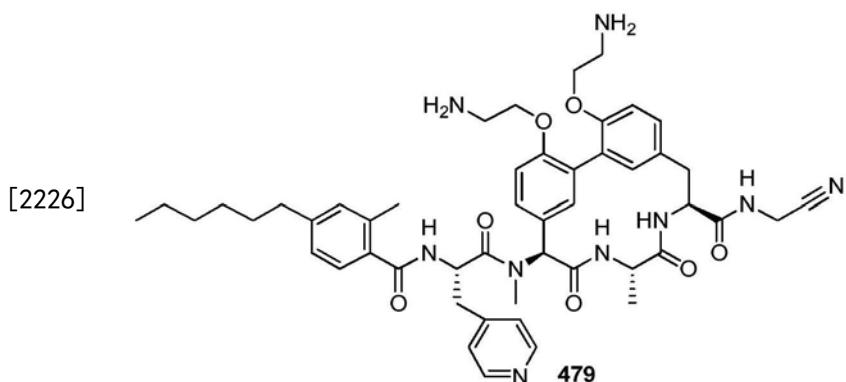
[2221] 利用前述方法,由(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-(1-(叔丁氧羰基)哌啶-4-基)丙酸制备化合物477(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=928$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2222] 实施例378:化合物的合成



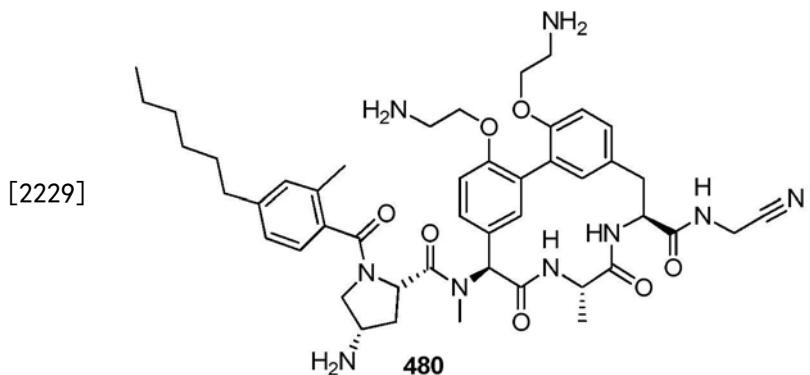
[2224] 利用前述方法,由(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基-3-(1-三苯甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸制备化合物478(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=911[M+H]^+$ 。

[2225] 实施例379:化合物479的合成



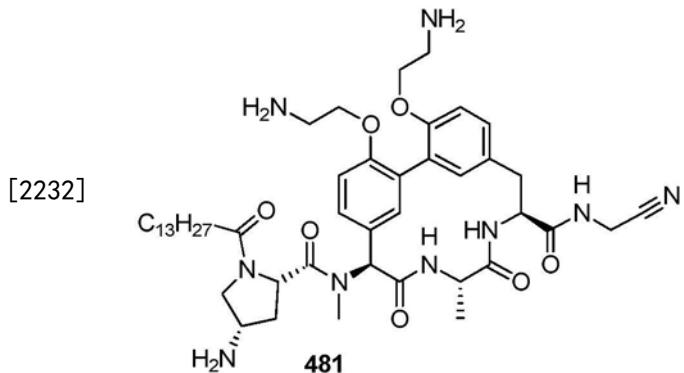
[2227] 利用前述方法,由(S)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基-3-(吡啶-4-基)丙酸制备化合物479(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=888[M+H]^+$ 。

[2228] 实施例380:化合物480的合成



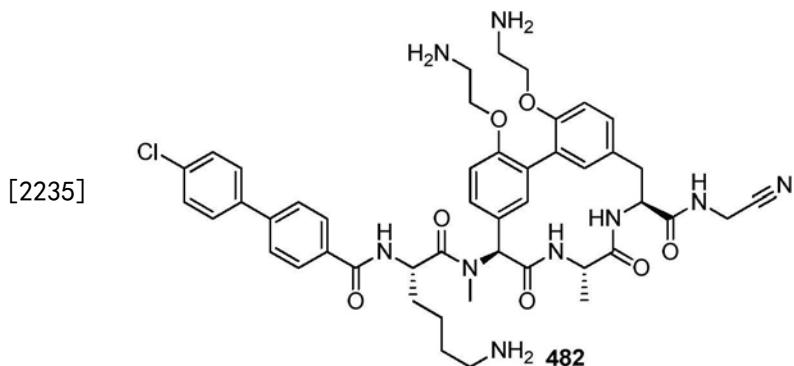
[2230] 利用前述方法,由(2S,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-2-甲酸制备化合物480(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=852[M+H]^+$ 。

[2231] 实施例381:化合物的合成



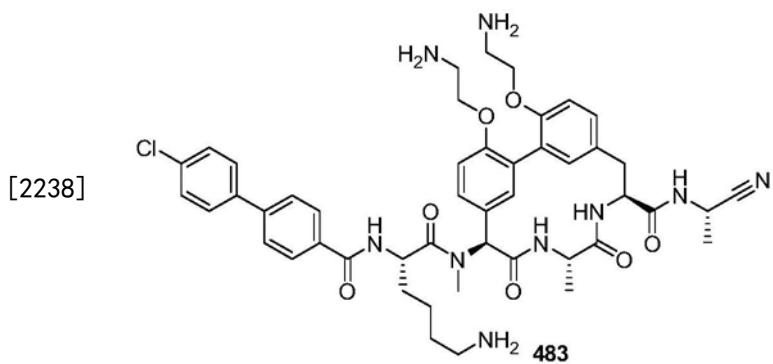
[2233] 利用前述方法,由(2S,4S)-1-((苄氧基)羰基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)吡咯烷-2-甲酸制备化合物481(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=860[M+H]^+$ 。

[2234] 实施例382:化合物482的合成



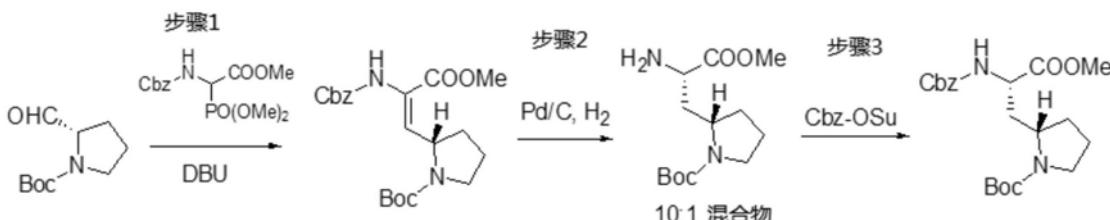
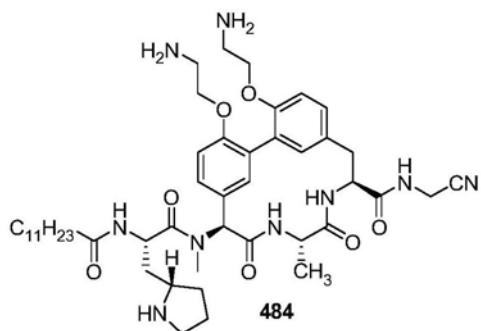
[2236] 利用前述方法制备化合物482(甲酸盐)。LCMS(ESI): $[M+H]^+=880.4$ 。

[2237] 实施例383:化合物483的合成



[2239] 利用前述方法制备化合物483(甲酸盐)。LCMS(ESI): $[M+H]^+=894.4$ 。

[2240] 实施例384:化合物484的合成



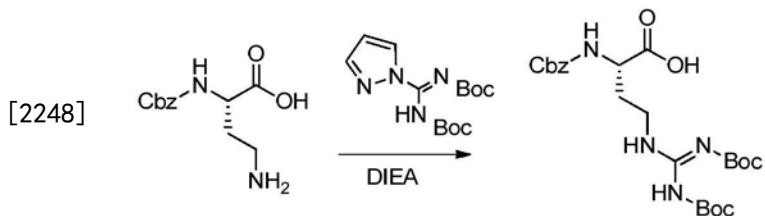
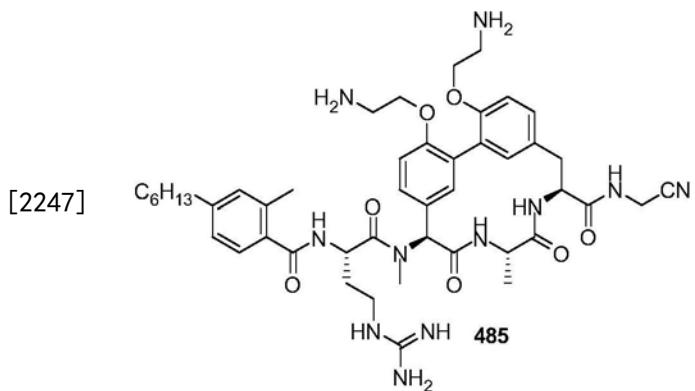
[2242] 将2-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯(1.0g,3.0mmol)和DBU(0.35mL)在DCM(5mL)中的溶液在0℃下搅拌20min,随后添加(S)-2-甲酰吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,2.5mmol)在DCM(5mL)中的溶液。然后在搅拌的同时将所得混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌20h。去除挥发物,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的(S,E)-2-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg,产率69%)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.801$, $[M+Na]^+=427.0$ 。

[2243] 将(S,E)-2-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.24mmol)和10%Pd/C(132mg,0.12mmol)在MeOH(10mL)中的溶液在H₂(15psi)、室温下搅拌2h。浓缩滤液,并将残余物通过HPLC(10mM NH₄HCO₃-CAN,30%-50%)纯化,得到呈白色固体的(S)-2-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg,产率60%)。通过SFC确认光学纯度。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.639$, $[M+H]^+=272.9$ 。

[2244] 向(S)-2-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,3.3mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加Et₃N(501mg,5.0mmol),随后添加Cbz-OSu(820mg,3.3mmol)在DCM(25mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌16h。去除挥发物,并将残余物用硅胶急骤柱纯化,得到呈无色油状物的(S)-2-((S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基-3-氧代丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg,产率67%)。

[2245] 利用前述方法制备化合物484(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.780$, $[M+H]^+=860.4$; ¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.50(brs,3H,HCOOH),7.33-7.23(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.93(brs,1H),6.79(brs,1H),6.28(s,1H),4.35-4.14(m,4H),4.21(s,2H),3.63-3.48(m,1H),3.26-3.04(m,5H),2.85(s,3H),2.40-1.94(m,8H),1.86-1.56(m,4H),1.47-1.19(m,20H),0.92(t,J=6.4Hz,3H)。

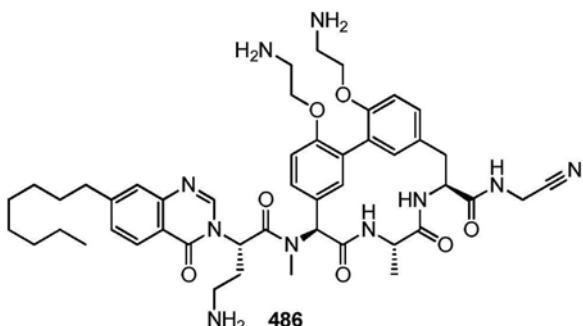
[2246] 实施例385:化合物485的合成



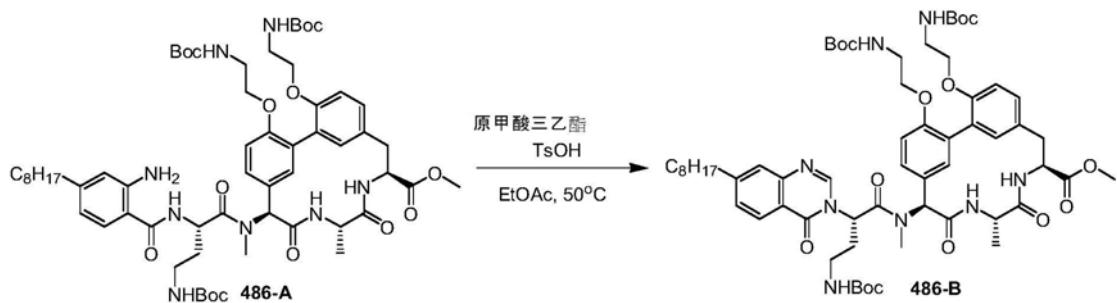
[2249] 向 (S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸 (200mg, 0.8mmol) 在 DMF (5mL) 中的搅拌溶液中添加 ((叔丁氧羰基)氨基) (1H-吡唑-1-基) 亚甲基氨基甲酸叔丁酯 (492mg, 1.6mmol) 和 DIEA (205mg, 1.6mmol) , 并将混合物在室温下搅拌3h。去除挥发物, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈白色固体的 (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(2,3-双(叔丁氧羰基)胍基)丁酸 (220mg, 产率56.1%) 。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_R = 0.894$, $[M+H]^+ = 495.1$ 。

[2250] 利用前述方法制备化合物485 (甲酸盐) 。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_R = 0.757$, $[M+H]^+ = 882.4$ 。

[2251] 实施例386: 化合物486的合成



[2252]



[2253] 化合物486-A为制备化合物223 (实施例129) 的中间体。

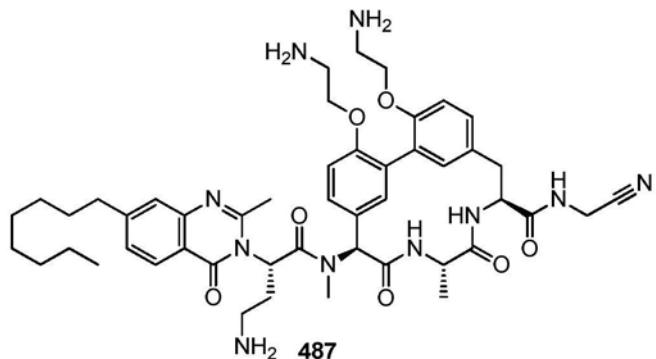
[2254] 将化合物486-A (100.0mg, 0.09mmol) 、原甲酸三乙酯 (14.2mg, 0.10mmol) 和对甲苯磺酸 (1.5mg, 0.01mmol) 在乙酸乙酯 (5mL) 中的混合物在50℃下搅拌2h。将混合物浓缩, 并通

过制备型TLC(在二氯甲烷中的7%甲醇, $R_f = 0.5$) 纯化, 得到呈白色固体的化合物486-A (70mg, 产率69.4%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : $t_R = 1.139\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1156.0$ 。

[2255] 利用实施例7(化合物101)中的方法制备呈白色固体的化合物486(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : $t_R = 0.759\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 879.9$ 。

[2256] 实施例387: 化合物487的合成

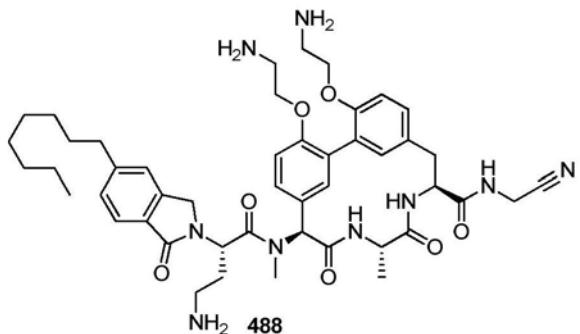
[2257]

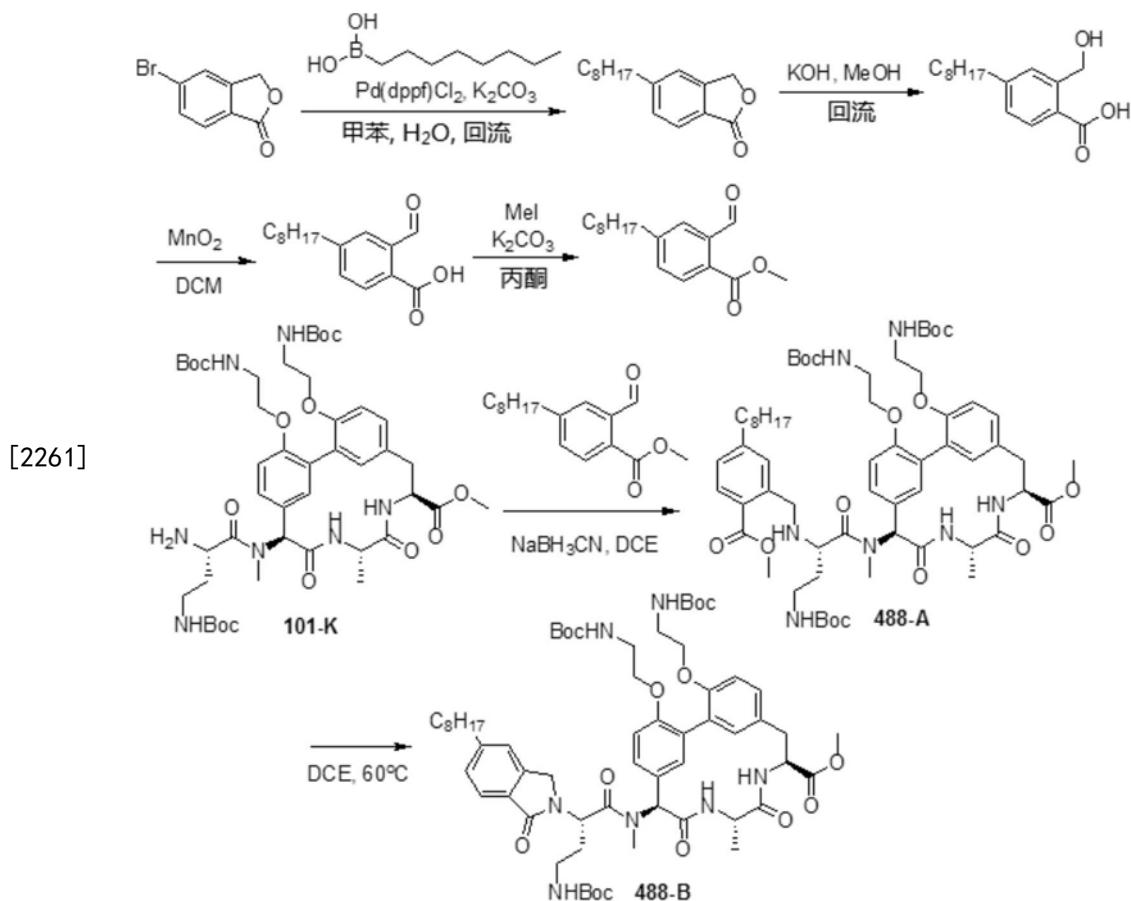


[2258] 利用实施例386(化合物486)中的方法制备呈白色固体的化合物487(甲酸盐), 不同之处在于在环化步骤中使用原乙酸三乙酯。LCMS(方法5-95AB, ESI) : $t_R = 0.760\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 893.5$ 。

[2259] 实施例388: 化合物488的合成

[2260]





[2262] 向5-辛基-3H-异苯并呋喃-1-酮(200.0mg, 0.81mmol)在甲醇(8.5mL)和水(1.5mL)中的溶液中添加氢氧化钾(68.33mg, 1.22mmol)。将混合物在80℃下搅拌3h, 并浓缩。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收, 用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩, 得到呈白色固体的2-(羟基甲基)-4-辛基-苯甲酸粗品(200mg, 产率93.2%)。

[2263] 将2-(羟基甲基)-4-辛基-苯甲酸(189.9mg, 0.72mmol)、二氧化锰(187.4mg, 2.16mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在20℃下搅拌16h, 并过滤。浓缩滤液, 并通过急骤柱色谱法(在DCM中的5%甲醇, Rf=0.4)纯化, 得到呈白色固体的2-甲酰基-4-辛基-苯甲酸(150mg, 产率79.6%)。

[2264] 将2-甲酰基-4-辛基-苯甲酸(100.0mg, 0.38mmol)、碘甲烷(108.2mg, 0.76mmol)和碳酸钾(158.1mg, 1.14mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在20℃下搅拌16h。将反应用EtOAc(20mL)稀释, 用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法(在石油醚中的10%乙酸乙酯, Rf=0.5)纯化, 得到呈无色油状物的2-甲酰基-4-辛基-苯甲酸甲酯(100mg, 产率94.9%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 10.65(s, 1H), 7.91(d, J=8.0Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.46-7.43(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.70(t, J=7.6Hz, 2H), 1.66-1.60(m, 2H), 1.30-1.24(m, 10H), 0.88(t, J=6.8Hz, 3H)。

[2265] 向化合物101-K(100.0mg, 0.11mmol)、2-甲酰基-4-辛基-苯甲酸甲酯(60.47mg, 0.22mmol)和乙酸(0.30mL)在甲醇(10mL)中的溶液中添加氰基硼氢化钠(8.3mg, 0.13mmol)。将溶液在20℃下搅拌6h, 并浓缩。将残余物在EtOAc(20mL)中吸收, 用水(20mL × 2)和盐水(20mL)洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将粗品通过制备型TLC(在石油醚中的66% EtOAc, Rf=0.4)纯化, 得到呈白色固体的化合物488-A(100mg, 产率77.8%)。LCMS(方法5-

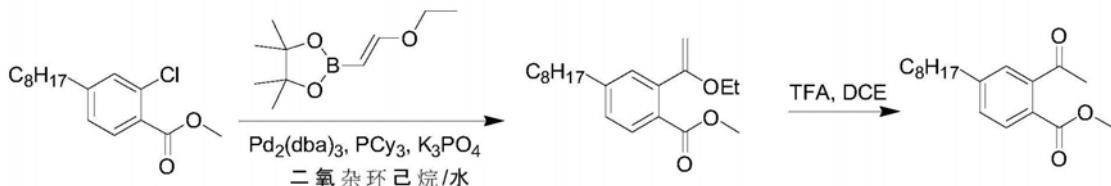
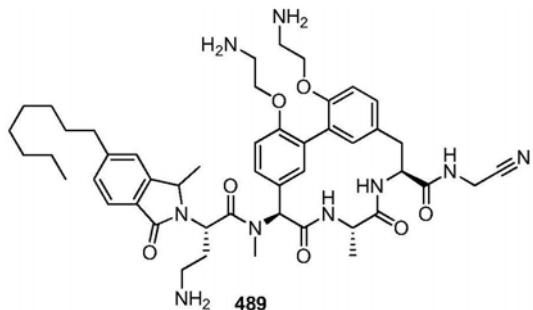
95AB,ESI) : $t_R = 0.888\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1174.6$ 。

[2266] 将化合物488-A (100.0mg, 0.09mmol) 在1,2-二氯乙烷 (5mL) 中的溶液在60℃下搅拌16h, 并浓缩, 得到呈白色固体的化合物488-B粗品 (99mg)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 1.015\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1164.9$ 。

[2267] 利用前述方法制备化合物488(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.633\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 866.5$ 。

[2268] 实施例389: 化合物489的合成

[2269]

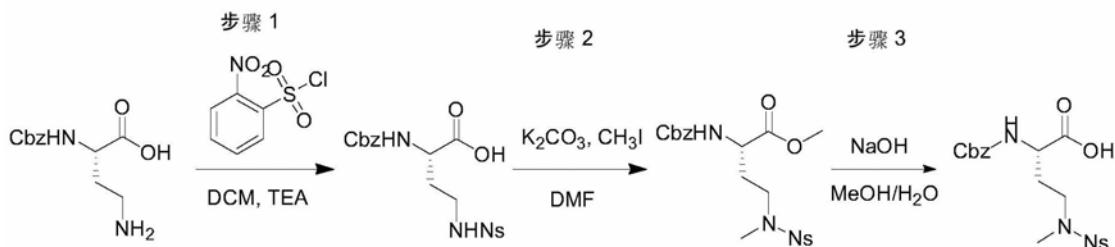
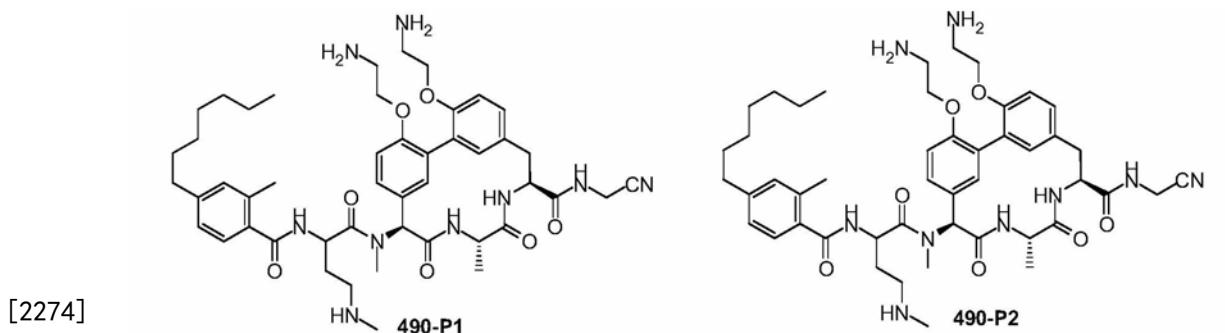


[2270] 步骤1: 将2-氯-4-辛基-苯甲酸甲酯 (160.0mg, 0.57mmol)、三环己基膦 (47.6mg, 0.17mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0) (51.8mg, 0.06mmol)、(E)-1-乙氧基乙烯-2-硼酸频那醇酯 (123.3mg, 0.62mmol) 和磷酸三钾 (240.2mg, 1.13mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 中的混合物在100℃下搅拌16h, 并浓缩。将残余物在EtOAc (20mL) 中吸收, 用水 (20mL × 2) 和盐水 (20mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩。将粗品通过急骤柱色谱法 (在石油醚中的20%乙酸乙酯, Rf = 0.7) 纯化, 得到推测为2-(1-乙氧基乙烯基)-4-辛基苯甲酸甲酯 (150mg, 产率83.3%) 的黄色油状物, 而非所预期的区域异构体。

[2271] 步骤2: 向2-(1-乙氧基乙烯基)-4-辛基苯甲酸甲酯 (150.0mg, 0.47mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.21mL, 2.83mmol), 在20℃下搅拌2h, 并浓缩。将残余物在EtOAc (20mL) 中吸收, 用水 (10mL × 2) 和盐水 (10mL) 洗涤, 经MgSO₄干燥, 并浓缩, 得到呈黄色油状物的2-乙酰基-4-辛基苯甲酸甲酯粗品 (130mg, 产率95%)。

[2272] 利用实施例388(化合物488)中的方法制备化合物489(甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB,ESI) : $t_R = 0.676\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 902.5$ 。

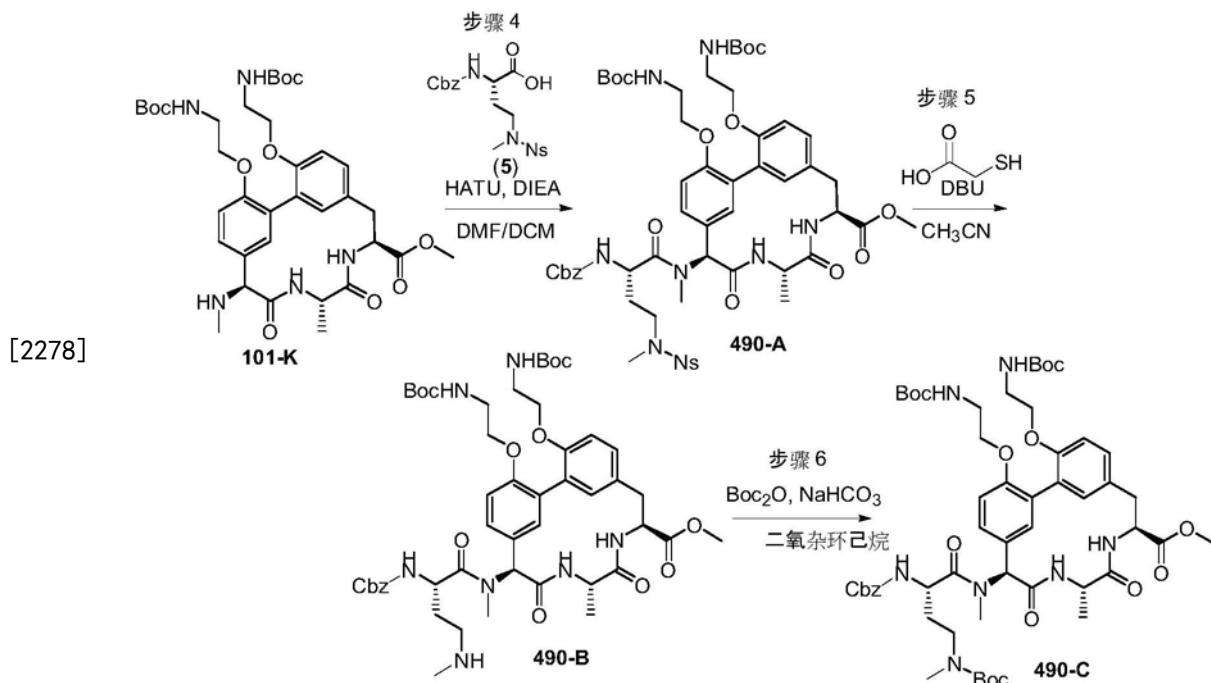
[2273] 实施例390: 化合物490-P1和化合物490-P2的合成



[2275] 步骤1：向 (S)-4-氨基-2-(((苄氧基)羰基)氨基)丁酸(2000.0mg, 7.93mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中滴加2-硝基苯磺酰氯(0.46mL, 23.78mmol)和三乙胺(4.42mL, 31.71mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌12h，并过滤。向滤液中添加水(50mL)，随后收集所得沉淀物，得到呈白色固体的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸(2000mg, 4.5723mmol, 产率57.7%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : RT=0.790min, [M+H]⁺=437.0。

[2276] 步骤2：向 (S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸(800.0mg, 1.83mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液中添加碘甲烷(4.59mL, 73.43mmol)和碳酸钾(758.3mg, 5.49mmol)。将混合物在25℃下搅拌14h，用H₂O(20mL)稀释，并用EtOAc(35mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(30mL x 4)和盐水(40mL)洗涤，经Na₂SO₄干燥，并浓缩。将残余物通过急骤柱色谱法(在石油醚中的30% EtOAc, Rf=0.3)纯化，得到呈黄色油状物的(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸甲酯(610mg, 产率71.7%)。LCMS(方法5-95AB, ESI) : RT=0.813min, [M+H]⁺=466.1。

[2277] 步骤3和4：进行酯的标准NaOH水解，得到(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-(N-甲基-2-硝基苯基磺酰胺基)丁酸，随后进行标准HATU偶联(实施例5)，得到化合物390-A。

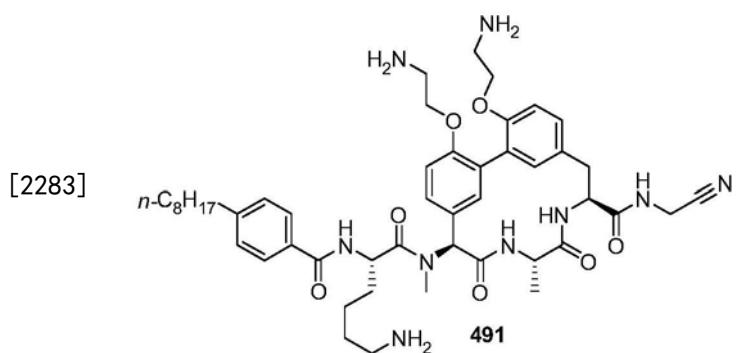


[2279] 步骤5:向化合物490-A (220.0mg, 0.19mmol) 在乙腈 (3mL) 中的溶液中添加巯基乙酸 (0.09mL, 1.27mmol) 和DBU (0.29mL, 1.94mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌4h, 用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL × 2) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液 (40mL × 2) 、水 (40mL × 2) 和盐水 (40mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将残余物通过制备型TLC (在二氯甲烷中的10%甲醇, R_f = 0.4) 纯化, 得到呈黄色固体的化合物490-B (170mg, 产率92.1%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : RT = 0.720min, [M+H]⁺ = 962.5。

[2280] 步骤6:通过标准Boc条件得到化合物490-C。

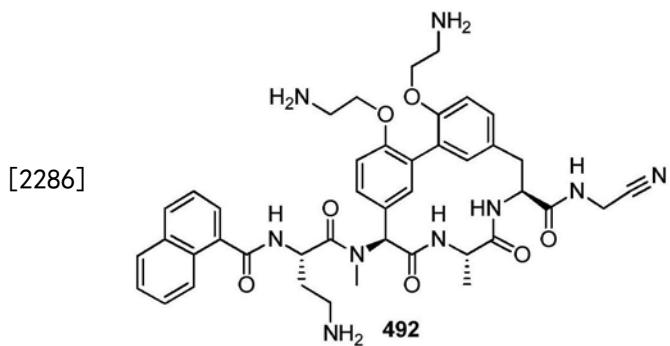
[2281] 利用前述方法制备化合物490-P1和化合物490-P2 (甲酸盐), 并将其通过反相HPLC来分离为纯非对映异构体。针对化合物490-P1的数据:LCMS (方法5-95AB, ESI) : RT = 0.642min, [M+H]⁺ = 868.6。针对化合物490-P2的数据:LCMS (方法5-95AB, ESI) : RT = 0.658min, [M+H]⁺ = 868.6。

[2282] 实施例391:化合物491的合成



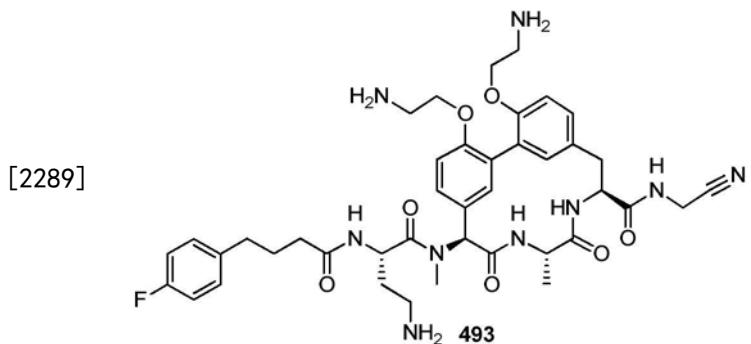
[2284] 利用前述方法, 使用辛基苯甲酸制备呈白色固体的化合物491 (甲酸盐)。LCMS (方法5-95AB) : tR = 0.756min/1.5min, [M+H]⁺ = 882.5。

[2285] 实施例392:化合物492的合成



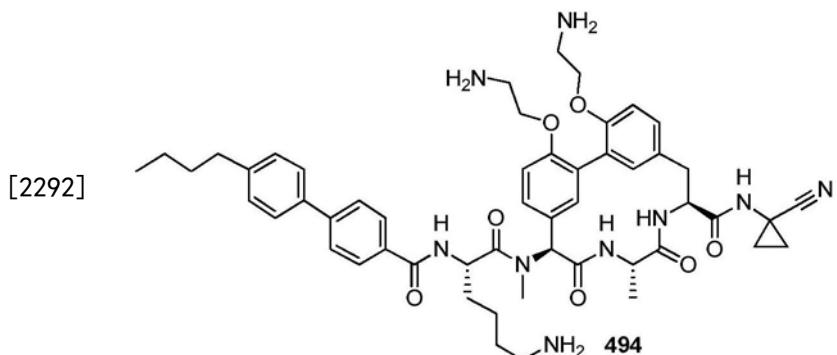
[2287] 利用前述方法制备化合物492(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=792$ (M+H)。

[2288] 实施例393:化合物493的合成



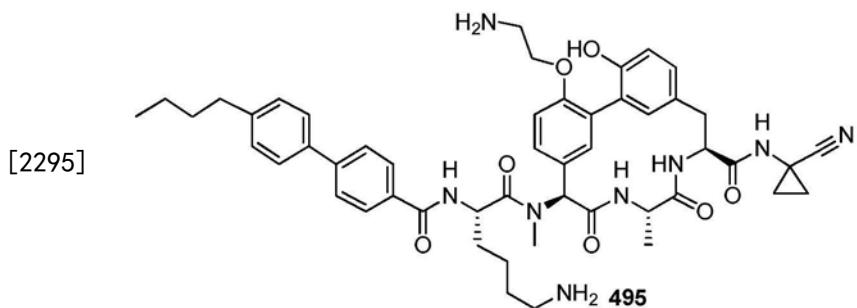
[2290] 利用前述方法制备化合物493(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=802$ (M+H)。

[2291] 实施例394:化合物494的合成



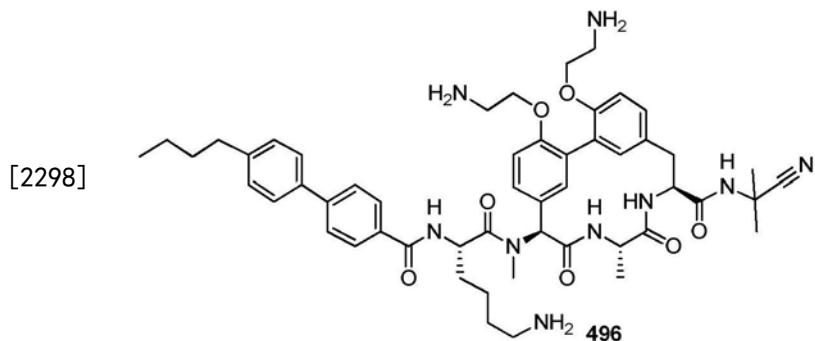
[2293] 利用前述方法,由1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐制备化合物494(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=928$ (M+H)。

[2294] 实施例395:化合物495的合成



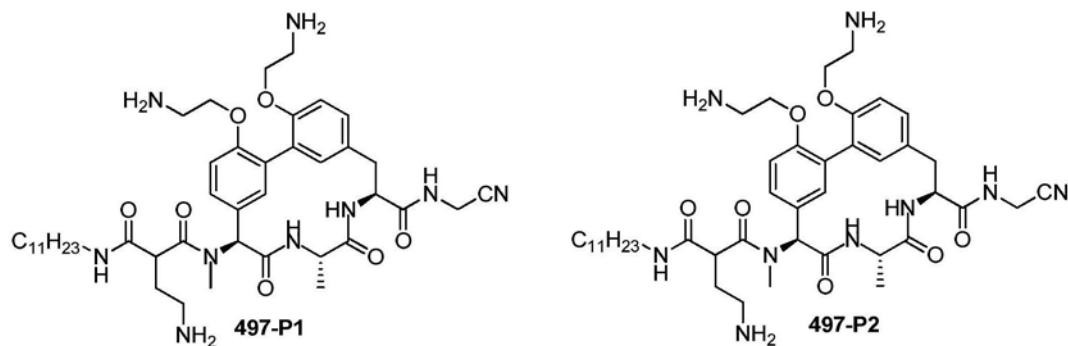
[2296] 利用前述方法,由1-氨基环丙烷甲腈盐酸盐制备化合物495(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=885$ (M+H)。

[2297] 实施例396:化合物496的合成

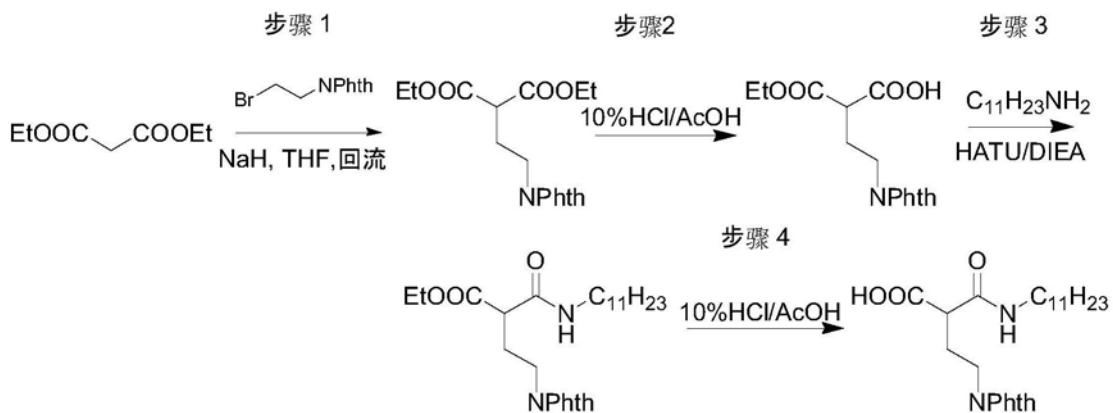


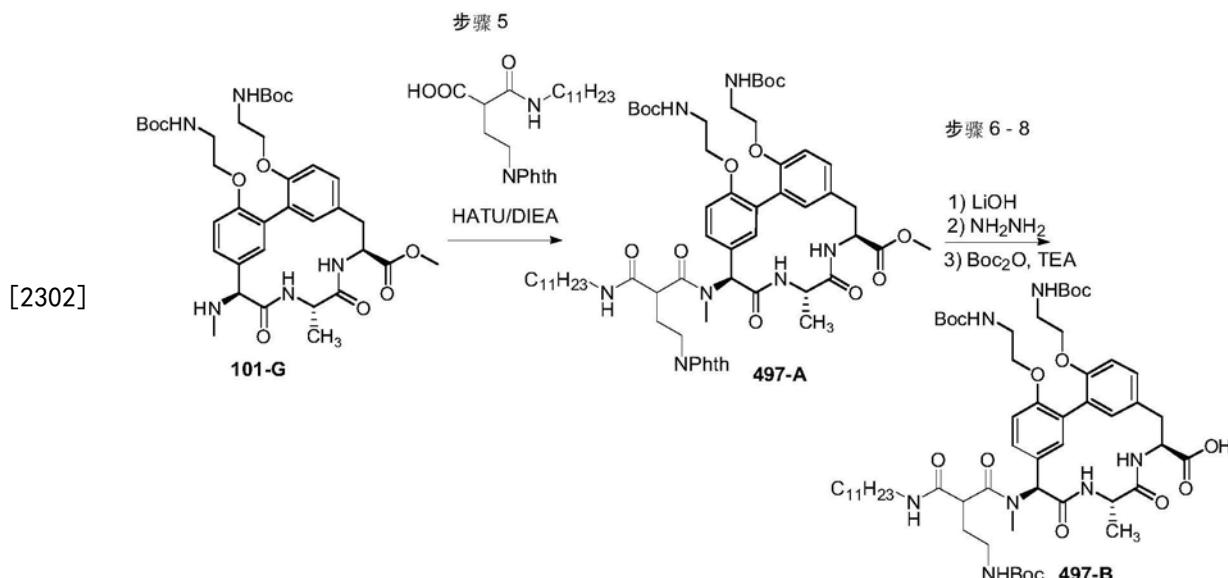
[2299] 利用前述方法,由2-氨基-2-甲基-丙腈制备化合物496(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=930$
(M+H)。

[2300] 实施例397:化合物497-P1和化合物497-P2的合成



[2301]





[2303] 向60%NaH (1.0g, 25mmol) 在THF (30mL) 中的搅拌溶液中添加2-(2-溴乙基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (5.6g, 25mmol) , 并将混合物在0℃下搅拌0.5h, 随后添加丙二酸二乙酯 (4.0g, 25mmol) 。然后将所得混合物在室温下再搅拌16h。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 将其用盐水 (100mL x 3) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物用硅胶急骤柱纯化, 得到呈淡黄色油状物的化合物2- (2- (1,3- 二氧化异吲哚啉-2- 基) 乙基) 丙二酸二乙酯 (1.2g, 产率15.8%)。

[2304] 向2- (2- (1,3- 二氧化异吲哚啉-2- 基) 乙基) 丙二酸二乙酯 (1.0g, 3.0mmol) 在HOAc (9.0mL) 中的搅拌溶液中添加10%HCl溶液 (3.0mL) , 并在搅拌的同时将混合物加热至90℃, 并搅拌2h。去除挥发物, 并将残余物在EtOAc (50mL) 中吸收, 将其用盐水 (30mL x 2) 洗涤。有机层经 MgSO_4 干燥, 浓缩, 并将残余物通过HPLC纯化, 得到呈黄色油状物的4- (1,3- 二氧化异吲哚啉-2- 基) -2- (乙氧羰基) 丁酸 (250mg, 产率27.3%)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 0.941$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306.1$ 。

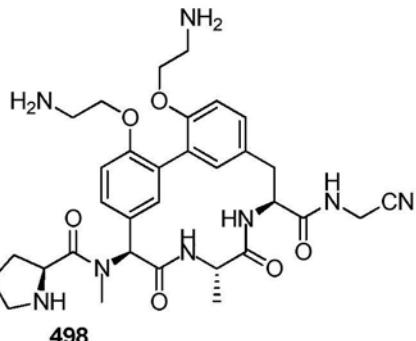
[2305] 进行典型酰胺偶联 (HATU, 实施例5) 和采用HOAc/HCl程序的酯水解, 得到呈白色固体的4- (1,3- 二氧化异吲哚啉-2- 基) -2- (十一烷基氨基甲酰基) 丁酸 (150mg)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 1.327$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 431.3$ 。

[2306] 对化合物101-G (150mg, 0.21mmol) 和4- (1,3- 二氧化异吲哚啉-2- 基) -2- (十一烷基氨基甲酰基) 丁酸 (90mg, 0.21mmol) 施加典型酰胺偶联 (HATU, 实施例5) 程序, 得到呈白色固体的化合物497-A (220mg, 产率93%)。

[2307] 对化合物497-A (150mg, 0.13mmol) 施加典型酯水解 (LiOH/THF) 程序, 产生粗产物。将产物一水合肼 (27mg, 0.53mmol) 在MeOH (2mL) 中的溶液在80℃下搅拌16h。将反应混合物用DCM (30mL) 稀释, 将其用盐水 (30mL x 2) 洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到残余物。并对残余物施加典型Boc添加程序, 得到呈白色固体的化合物497-B (60mg)。LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 1.104$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1082.7$ 。

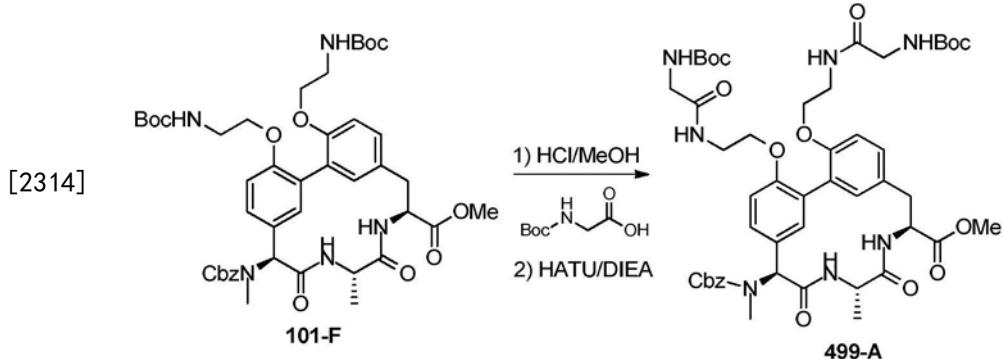
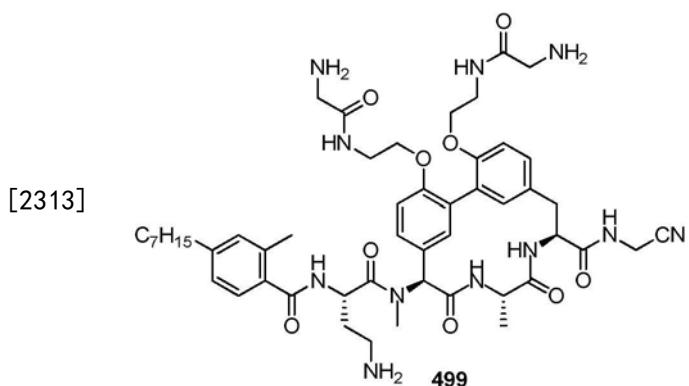
[2308] 利用前述方法制备化合物497-P1 (4.4mg) 和化合物497-P2 (1.9mg) (甲酸盐), 并将其分离为分开的非对映异构体。针对化合物497-P1和化合物497-P2的数据: LCMS (方法5-95AB, ESI) : $t_{\text{R}} = 0.766$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 821.0$ (在这些HPLC条件下两者相同)。

[2309] 实施例398:化合物498的合成



[2311] 利用前述方法制备化合物498(游离碱)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.759,[M+H]⁺=852.5。

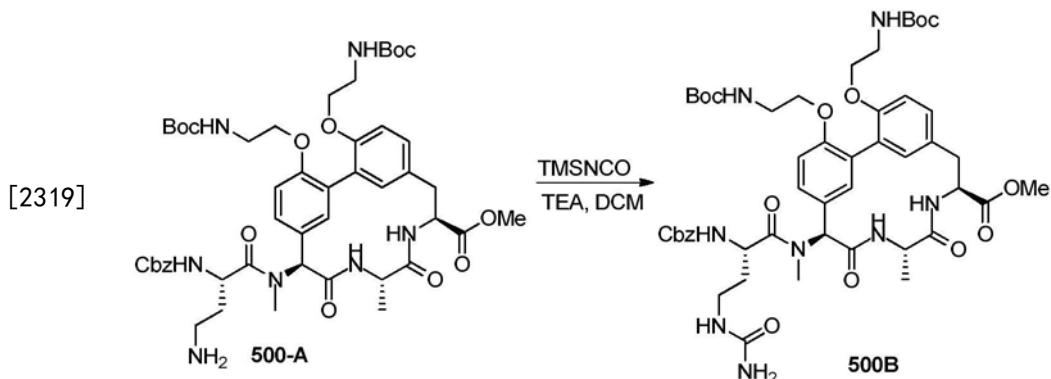
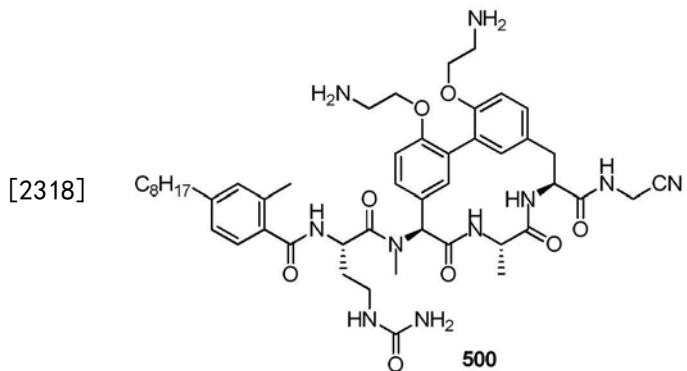
[2312] 实施例399:化合物499的合成



[2315] 从化合物101-F(实施例4)开始,通过包括Boc去除(HCl/MeOH)、与2-((叔丁氧羰基)氨基)乙酸的酰胺偶联(HATU/DIEA)的典型程序,得到化合物499-A。

[2316] 利用前述方法制备化合物499(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.751, [M+H]⁺=969.7;¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ8.52(brs, 3H), 7.34(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 7.12-7.04(m, 4H), 6.85(brs, 1H), 6.73(brs, 1H), 6.39(s, 1H), 5.17-5.13(m, 1H), 4.84-4.79(m, 2H), 4.22(s, 2H), 4.20-4.05(m, 6H), 3.58-3.43(m, 8H), 3.17-3.10(m, 3H), 2.97(s, 3H), 2.62(t, J=6.8Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.33-2.24(m, 1H), 2.19-2.10(m, 1H), 1.68-1.51(m, 2H), 1.40-1.25(m, 11H), 0.92(t, J=6.8Hz, 3H)。

[2317] 实施例400:化合物500的合成

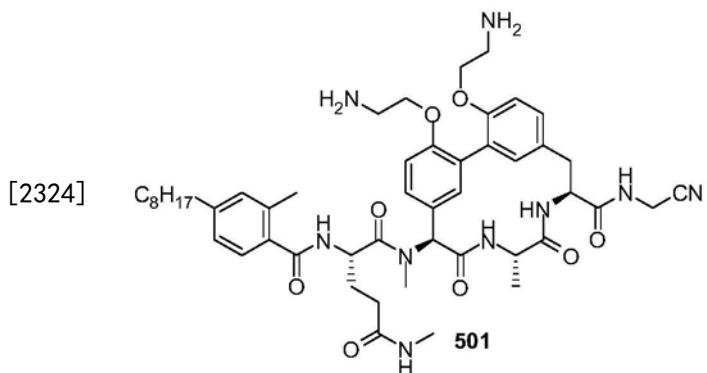


[2320] 利用实施例5中的方法制备化合物500-A,不同之处在于在偶联中使用(S)-4-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-2-((苄氧基)羰基)氨基)丁酸,随后用哌啶进行Fmoc脱保护。

[2321] 在0℃下,向化合物500-A(120mg,0.13mmol)和Et₃N(53μL,0.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液中添加三甲基甲硅烷基异氰酸酯(44mg,0.38mmol)。在搅拌的同时将所得混合物升温至室温,并在相同温度下搅拌2h。去除挥发物,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈白色固体的化合物500-B(90mg,产率72%)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.759,[M+H]⁺=991.7。

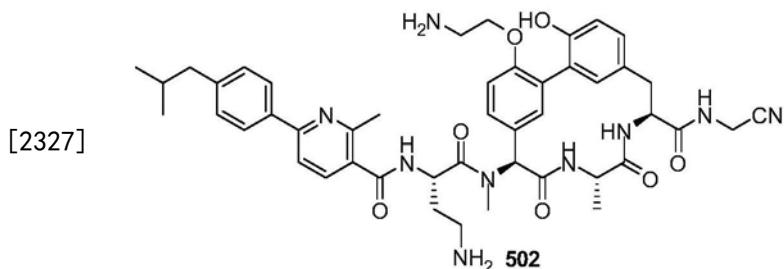
[2322] 从化合物500-B开始,通过典型氢化、酰胺偶联(HATU/DIEA)和全面Boc去除(TFA/HFIP)程序(实施例5和7),得到呈白色固体的化合物500。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.803,[M+H]⁺=911.6;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)δ8.51(brs,2H),7.42-7.31(m,2H),7.26(d,J=8.4Hz,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.14-7.03(m,3H),6.90(brs,1H),6.81(brs,1H),6.46(s,1H),5.02-4.98(m,1H),4.81-4.76(m,2H),4.33-4.22(m,4H),4.21(s,2H),3.43-3.35(m,2H),3.28-3.14(m,6H),2.98(s,3H),2.61(t,J=7.6Hz,2H),2.43(s,3H),2.17-2.03(m,1H),1.97-1.84(m,1H),1.62(brs,2H),1.39-1.26(m,13H),0.92(t,J=6.8Hz,3H)。

[2323] 实施例401:化合物501的合成



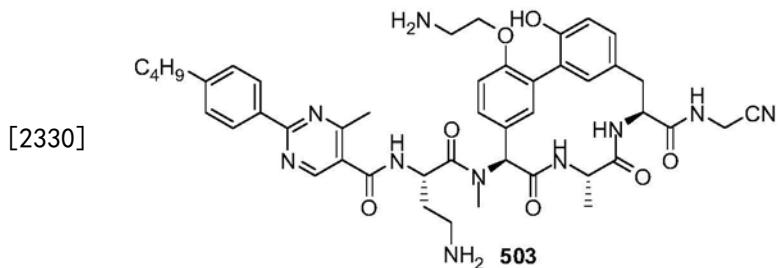
[2325] 利用前述方法制备化合物501(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI):RT=0.805,[M+H]⁺=910.5。

[2326] 实施例402:化合物502的合成



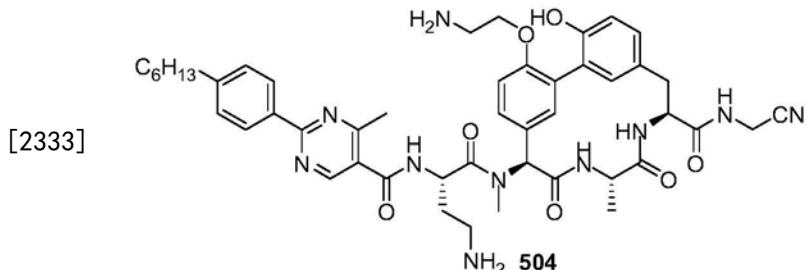
[2328] 利用前述方法制备化合物502(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.729, [M+H]⁺=846.5。

[2329] 实施例403:化合物503的合成



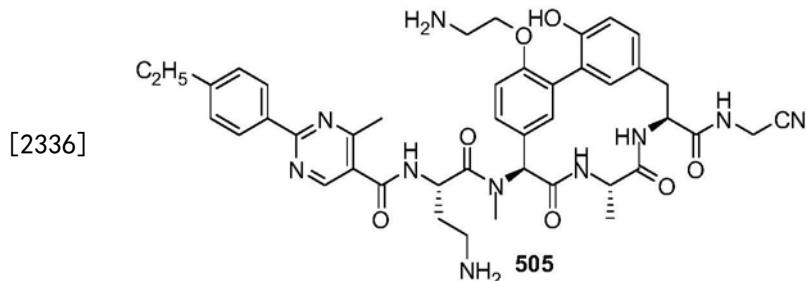
[2331] 利用前述方法制备化合物503(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.756$, $[\text{M}+\text{H}]^+=847.6$ 。

[2332] 实施例404:化合物504的合成



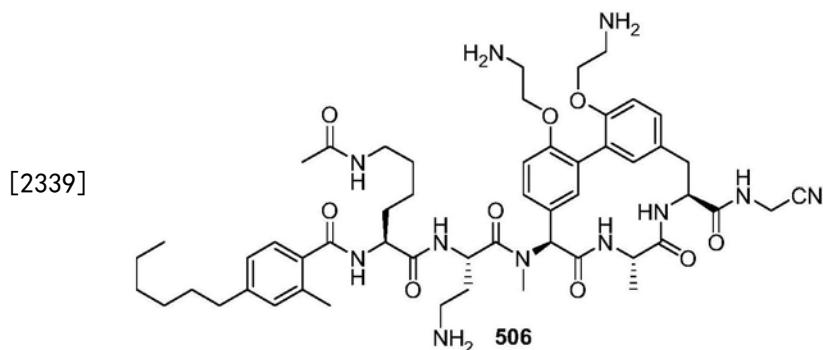
[2334] 利用前述方法制备化合物504(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): tR=0.793, [M+H]⁺=875.6。

[2335] 实施例405:化合物505的合成



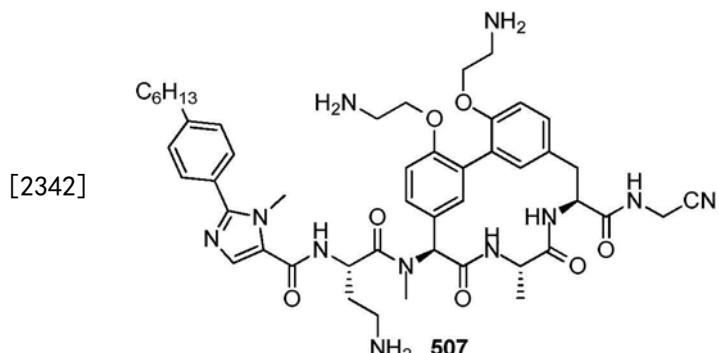
[2337] 利用前述方法制备化合物505(游离碱)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.719$, $[M+H]^+=819.4$ 。

[2338] 实施例406:化合物506的合成



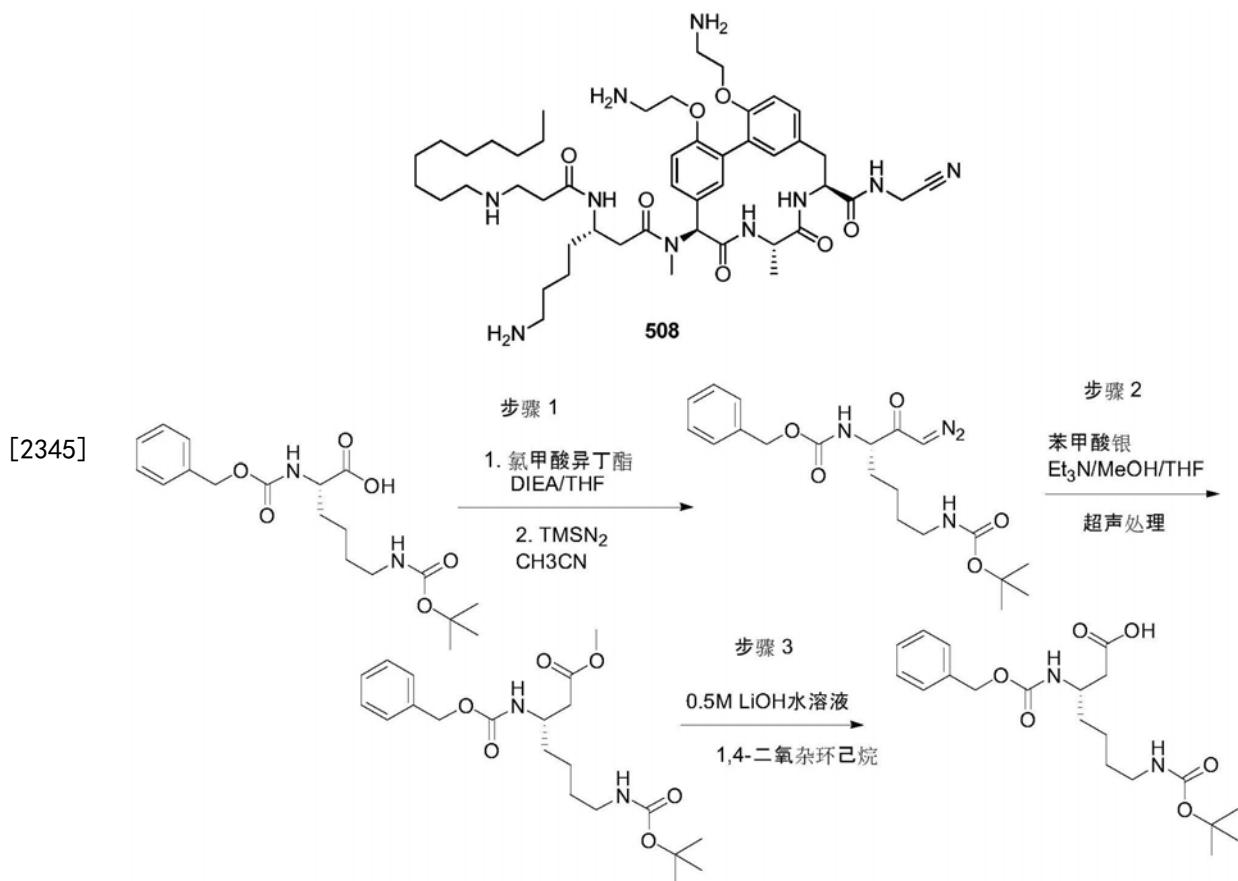
[2340] 利用前述方法制备化合物506(游离碱)。针对($C_{53}H_{75}N_{11}O_9$)的MS(ESI): $m/z\ 1010.7$ 。 $[M+H]^+$ 。HPLC $t_R\ 2.73\text{min}$ (10%AcCN/H₂O-90%AcCN/H₂O, 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2341] 实施例407:化合物507的合成



[2343] 利用前述方法制备化合物507(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $t_R=0.722$, $[M+H]^+=906.7$ 。

[2344] 实施例408:化合物508的合成



[2346] 步骤1: (S)-3-(((苄氧基)羰基氨基)-7-((叔丁氧羰基氨基)庚酸的合成。在-15℃下,将含氯甲酸异丁酯(0.81mL,6.2mmol)的无水THF(5mL)添加至(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-6-(叔丁氧羰基氨基)己酸(2282mg,6.0mmol)和DIEA(0.68mL,6.2mmol)在THF(30mL)中的溶液中,并将混合物在-5℃下搅拌30分钟。将含乙腈(20mL)和(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0mol/L)的己烷(6.0mL)添加至反应混合物中,并将混合物在室温下搅拌过夜(18小时)。

[2347] 步骤2: 添加二乙醚(80mL),并将混合物用10%柠檬酸水溶液、饱和NaHCO₃水溶液和饱和NaCl水溶液萃取(各60mL)。有机层经MgSO₄干燥,并蒸发溶剂,得到N-[(5S)-5-(苄氧羰基氨基)-7-重氮基-6-氧化-庚基]氨基甲酸叔丁酯粗品(2427mg,100.0%)。

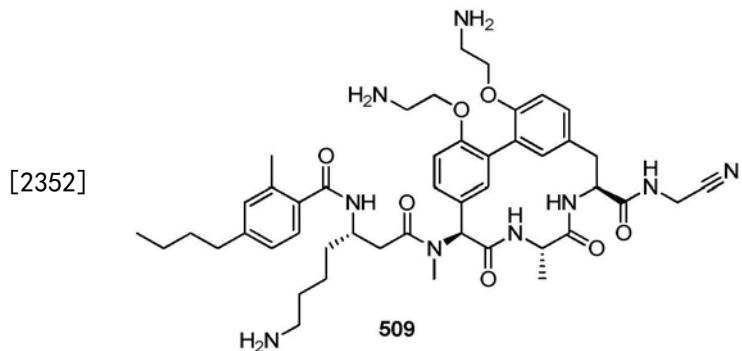
[2348] 将N-[(5S)-5-(苄氧羰基氨基)-7-重氮基-6-氧化-庚基]氨基甲酸叔丁酯(2427mg,6.0mmol)悬浮于THF(30mL)和甲醇(30mL)中,并逐步添加苯甲酸银(274.8mg,1.2mmol)在三乙胺(8.36mL,60.0mmol)中的溶液,同时将该混合物在超声波浴中进行超声处理。在室温下在30分钟内完成反应。蒸发甲醇和THF,并将残余物溶解于iPrOAc(60mL),用饱和NaHCO₃水溶液、10%柠檬酸水溶液和饱和NaCl水溶液萃取(各40mL),并经MgSO₄干燥。蒸发溶剂,随后进行硅胶柱色谱法(在庚烷中的0至100% EtOAc),得到(3S)-3-(苄氧羰基氨基)-7-(叔丁氧羰基氨基)庚酸甲酯(1434.2mg,58.5%)。

[2349] 将(3S)-3-(苄氧羰基氨基)-7-(叔丁氧羰基氨基)庚酸甲酯(1.4341g,3.511mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(20mL)中,随后在0℃下添加氢氧化锂(10mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,并用1.0M HCl酸化。将所得白色沉淀物用iPrOAc萃取,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,得到(3S)-3-(苄氧羰基氨基)-7-(叔丁氧羰基氨基)

基)庚酸(1.405g,100%)，其在不经进一步纯化的情况下使用。

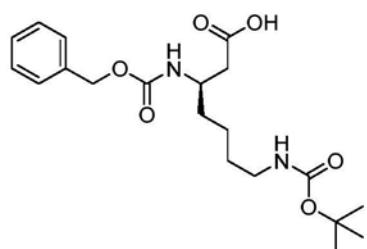
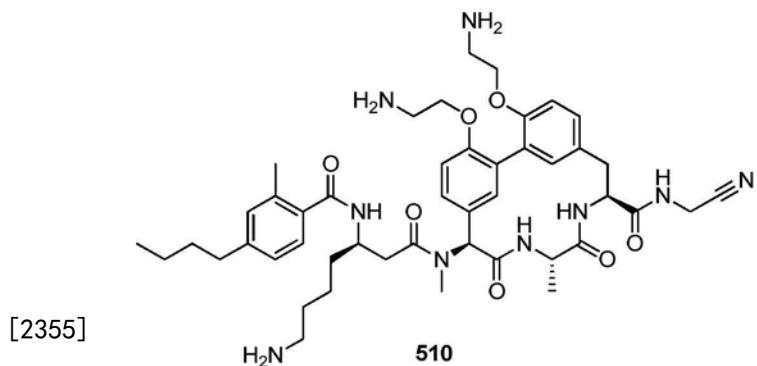
[2350] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-7-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸制备化合物508(甲酸盐)。MS+892.6。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.42-7.21(m,3H),7.21-7.02(m,4H),6.92-6.78(m,2H),4.57(d,J=7.4Hz,1H),4.32-4.17(m,6H),3.31-3.19(m,27H),3.19-3.01(m,3H),2.98-2.86(m,1H),2.85(s,2H),2.79(dd,J=16.1,5.8Hz,1H),2.61(t,J=7.6Hz,2H),2.40(s,3H),2.08(dt,J=16.5,8.2,3.9Hz,1H),1.93(dt,J=13.7,9.1,8.3,3.7Hz,1H),1.65-1.52(m,2H),1.35(p,J=7.5Hz,5H),0.93(td,J=7.3,2.9Hz,3H)。

[2351] 实施例409:化合物509的合成



[2353] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-7-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸制备化合物509(甲酸盐)。MS+855.5。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.36-7.24(m,3H),7.24-7.10(m,3H),7.10-7.04(m,2H),6.95-6.80(m,2H),4.81(q,J=6.8Hz,4H),4.54(h,J=5.8,5.1Hz,1H),4.37-4.19(m,6H),3.41-3.22(m,9H),3.15(dd,J=17.3,11.2Hz,1H),3.07-2.92(m,3H),2.90(s,2H),2.79(dd,J=6.8,3.3Hz,2H),2.63(t,J=7.6Hz,2H),2.42(s,3H),1.88-1.71(m,3H),1.71-1.51(m,5H),1.44-1.29(m,5H),0.95(t,J=7.4Hz,3H)。

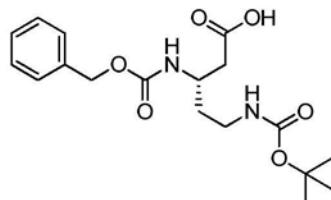
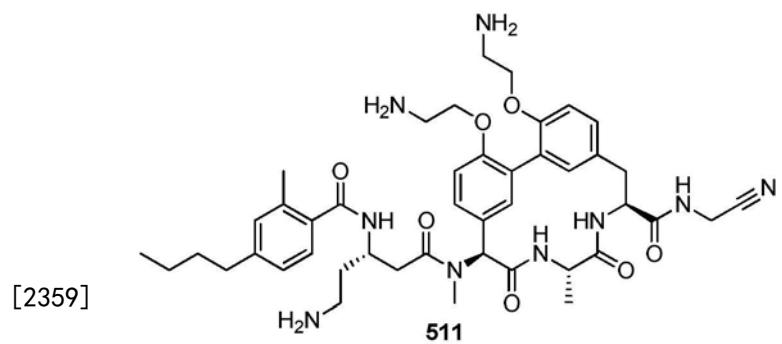
[2354] 实施例410:化合物510的合成



[2356] (R)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-7-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸的合成:从N²-((苄氧基)羰基)-N⁶-((叔丁氧羰基)氨基)-D-赖氨酸开始,遵循实施例408中的程序,得到(R)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-7-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸(三步的总产率为63%)。

[2357] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(R)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-7-((叔丁氧羰基)氨基)庚酸制备化合物510(甲酸盐)。MS+855.5。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.30 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.08 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.84 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.88 (dd, J=11.3, 3.0Hz, 1H), 4.80 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.52 (dq, J=10.5, 6.4Hz, 1H), 4.28 (dtd, J=19.7, 11.0, 5.2Hz, 4H), 4.22 (d, J=2.3Hz, 2H), 3.37 (d, J=2.8Hz, 1H), 3.29 (ddd, J=11.0, 7.3, 4.9Hz, 4H), 3.15 (dd, J=17.3, 11.3Hz, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76-2.69 (m, 1H), 2.62 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.42-1.29 (m, 5H), 0.96 (t, J=7.4Hz, 3H)。

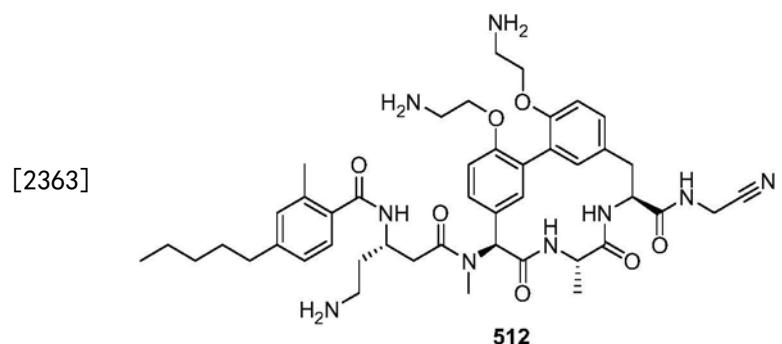
[2358] 实施例411:化合物511的合成



[2360] (S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸的合成:从(S)-2-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸开始,遵循实施例408中的程序,制备(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸(三步的总产率为58%)。

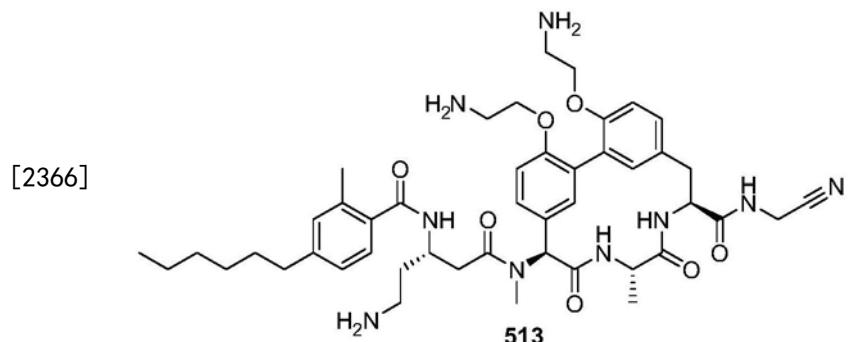
[2361] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(S)-3-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物511(甲酸盐)。MS+827.5。

[2362] 实施例412:化合物512的合成



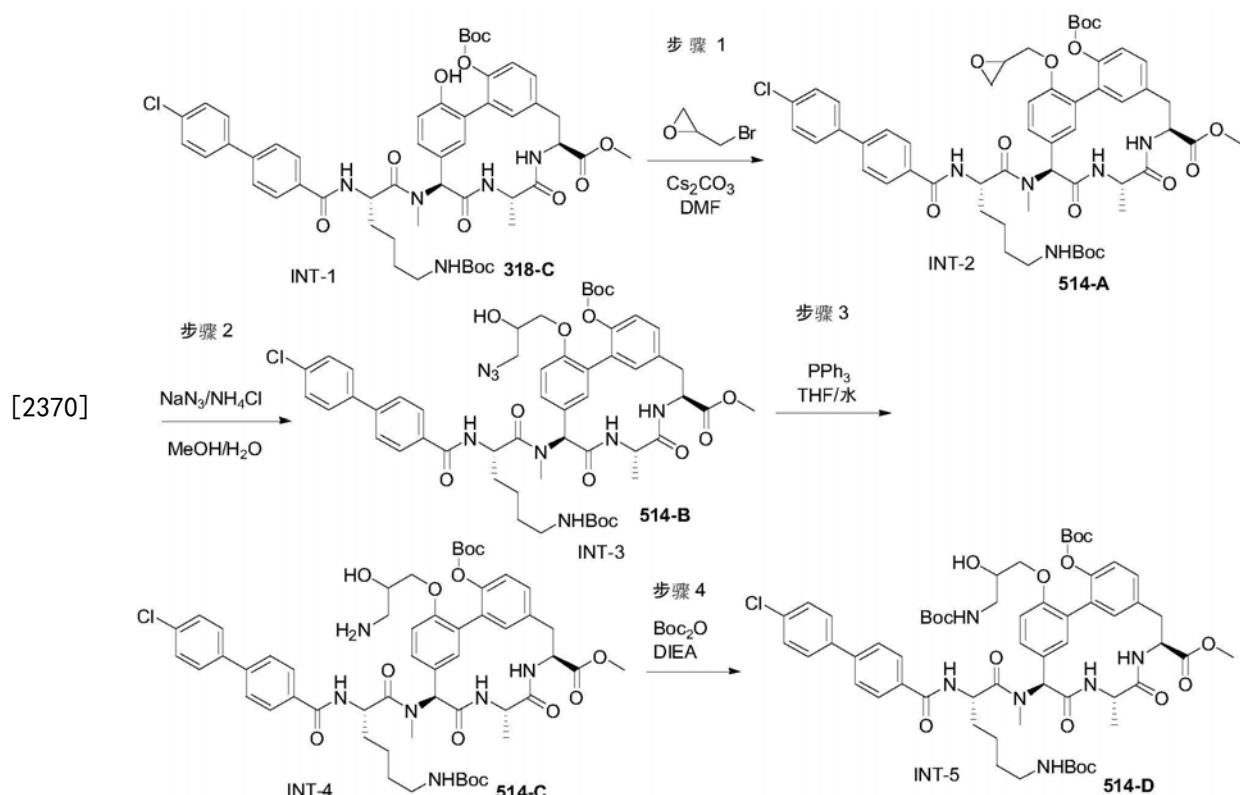
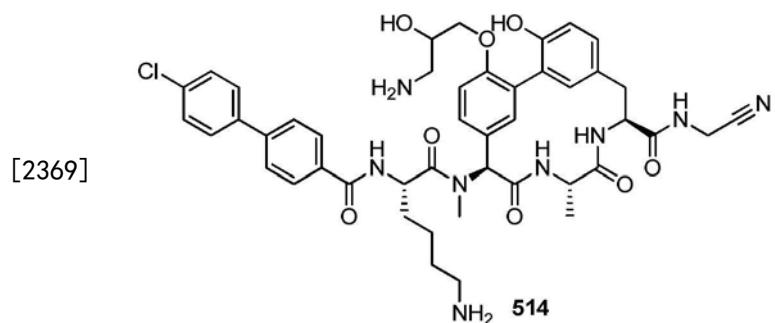
[2364] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(S)-3-(((苄氧基)羰基氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物512(甲酸盐)。MS+840.5。

[2365] 实施例413:化合物513的合成



[2367] 利用实施例7(化合物101)中的方法,使用(S)-3-(((苄氧基)羰基氨基)-5-((叔丁氧羰基)氨基)戊酸制备化合物513(甲酸盐)。MS+854.5。

[2368] 实施例414:化合物514的合成



[2371] 步骤1:向化合物318-C(实施例222)(485.2mg,0.50mmol)和碳酸铯(325.8mg,

1.0mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(10mL) 中的混合物中添加环氧溴丙烷(0.05mL, 0.60mmol)。将反应在室温下搅拌一周末。将反应混合物倾入冰水中，并用iPrOAc萃取3次。将有机层用盐水洗涤，干燥($MgSO_4$)，并浓缩，并将残余物在硅胶上(用含0至3.5%MeOH的DCM洗脱)纯化，得到化合物514-A(513.3mg, 83%)。

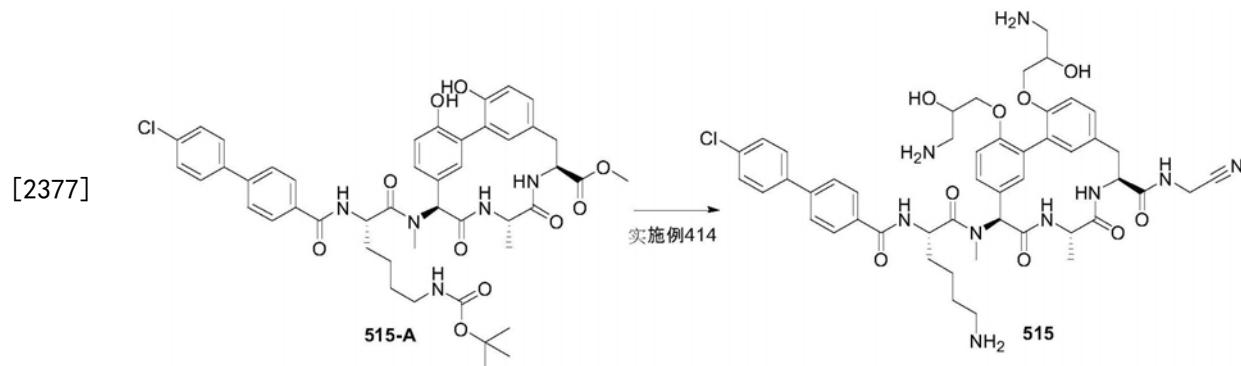
[2372] 步骤2:向化合物514-A(319mg, 0.31073mmol) 在甲醇(10mL) 和水(1mL) 中的混合物中添加氯化铵(41.6mg, 0.77684mmol)，随后添加叠氮化钠(102.0mg, 1.5537mmol)。将反应混合物在65℃下加热6小时。浓缩反应混合物，并将残余物在iPrOAc与水之间分配。将有机层干燥，并浓缩，得到化合物514-B粗品(321mg, 96.582%)，其在不经进一步纯化的情况下使用。

[2373] 步骤3:将化合物514-B(428.5mg, 0.40mmol) 和三苯基膦(111.4mg, 0.42mmol) 在THF(10mL) 和水(2mL) 中的混合物在室温下搅拌一周末。浓缩反应混合物，并将残余物在iPrOAc与盐水之间分配。干燥($MgSO_4$) 有机层，并减压去除溶剂，得到化合物514-C粗品(418.1mg, 100.0%)。

[2374] 步骤4:将化合物514-C(418.1mg, 0.40mmol) 溶解于二氯甲烷(12mL) 中，并添加N,N-二异丙基乙胺(0.14mL, 0.80mmol)，随后添加二碳酸二叔丁酯(180.3mg, 0.80mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时。浓缩反应混合物，并将残余物在硅胶上(用含0至5%MeOH的DCM洗脱) 纯化，得到化合物514-D(188mg, 经2步41.03%)。

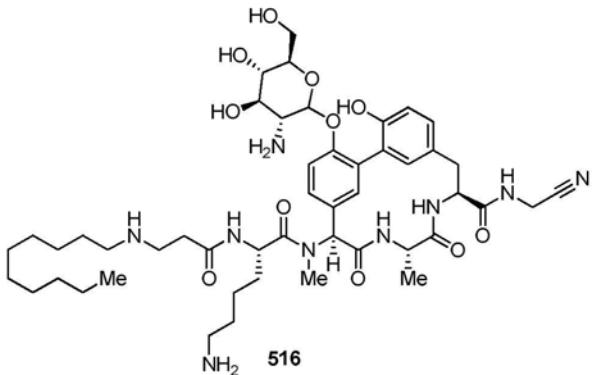
[2375] 利用实施例7(化合物101)中的方法，由化合物514-D制备呈白色固体的化合物514(非对映异构体的混合物)。MS+867.4。 1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02-7.89(m, 2H), 7.80-7.70(m, 2H), 7.70-7.59(m, 2H), 7.51-7.43(m, 2H), 7.34-7.25(m, 1H), 7.18-7.01(m, 2H), 6.88-6.78(m, 1H), 6.76-6.63(m, 1H), 6.54-6.46(m, 1H), 5.04(dd, J=8.7, 5.4Hz, 1H), 4.19(d, J=1.0Hz, 2H), 4.18-4.05(m, 3H), 3.28-3.12(m, 3H), 3.12-2.90(m, 7H), 2.08-1.88(m, 2H), 1.74(q, J=6.9, 6.0Hz, 2H), 1.61(dd, J=13.1, 6.4Hz, 2H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H)。

[2376] 实施例415:化合物515的合成

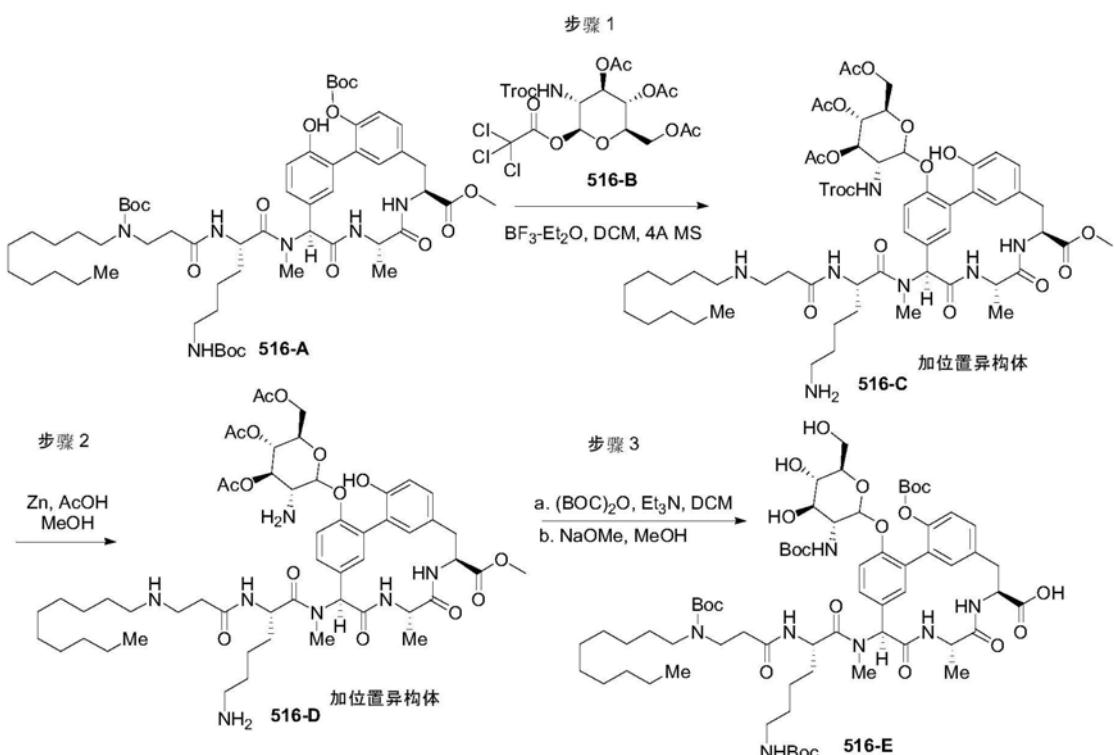


[2378] 利用实施例414中的方法，由化合物515-A制备呈白色固体的化合物515(非对映异构体的混合物)。MS+942.5。 1H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.02-7.93(m, 2H), 7.76(dd, J=8.7, 2.8Hz, 2H), 7.72-7.64(m, 2H), 7.53-7.45(m, 2H), 7.34-7.26(m, 1H), 7.21(d, J=8.5Hz, 1H), 7.07(dd, J=33.2, 8.4, 3.6Hz, 2H), 6.85(q, J=3.5, 3.0Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.42(d, J=3.8Hz, 1H), 5.06(dd, J=8.5, 5.4Hz, 1H), 4.77(q, J=6.4Hz, 2H), 4.23-4.08(m, 5H), 4.08-3.96(m, 3H), 3.31(dp, J=3.3, 1.4Hz, 25H), 3.18-3.00(m, 4H), 3.00-2.84(m, 7H), 2.09-1.84(m, 2H), 1.74(d, J=7.4Hz, 2H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H)。

[2379] 实施例416:化合物516的合成



[2380]



[2381] 化合物516-A为制备化合物320的中间体,其根据实施例222中的方法来制备。

[2382] 使用在文献(WO2012/135049和Organic Letters, 16 (14), 3772-3775; 2014)中描述的程序,由β-D-葡萄糖胺来合成化合物516-B:针对($C_{15}H_{20}Cl_3N_0O_{10}$)的MS (ESI) : m/z 344.3 (M-277)。HPLC: (具有相同质量的两个峰; tR 3.21min (30%) 和 3.54min (70%) (10%AcCN/ H_2O -90%AcCN/ H_2O (含有0.05%TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 6.42 (d, $J=3.0Hz$, 1H), 5.35 (t, $J=8.0Hz$, 1H), 5.25 (t, $J=8.0Hz$, 1H), 5.18 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 4.71 (ABq, $J=10.0, 3.0Hz$, 1H), 4.29-4.26 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H)。

[2383] 步骤1:在0°C下,向化合物516-A (106mg, 0.1mmol)、化合物516-B (311mg, 0.5mmol) 和4 Å MS(火焰干燥的) 在无水DCM (5.0mL) 中的混合物中滴加BF₃-Et₂O (125μL, 0.3mmol)。在相同温度下继续再搅拌6h,然后将反应置于冰箱中过夜。将反应混合物用DCM稀释,并通过celite过滤,并减压浓缩滤液,得到化合物516-C的位置异构体混合物。MS (ESI) : ($C_{56}H_{81}Cl_3N_7O_{17}$), m/z 1228.9 [$M+H$]⁺; HPLC: tR 3.31min, (10%AcCN/ H_2O -90%AcCN/ H_2O (含

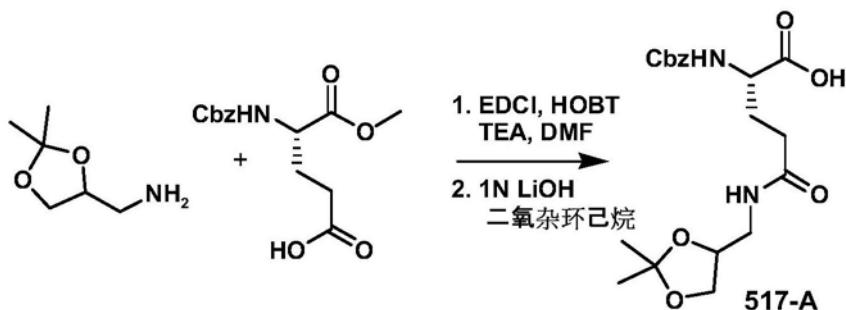
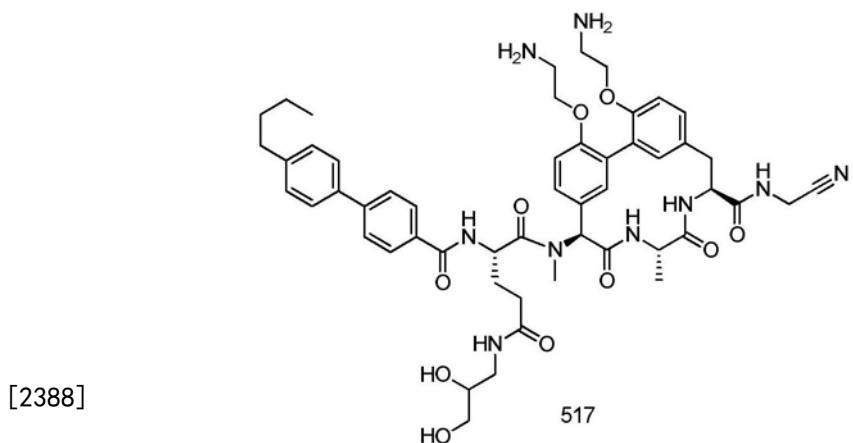
0.05%TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2384] 步骤2: 将所得化合物516-C的混合物溶解于1:1MeOH-AcOH(5.0mL)中, 并冷却至0℃, 随后添加锌粉(130mg, 20当量), 并将反应混合物在室温下搅拌3h。将混合物通过celite床过滤, 并用MeOH充分洗涤celite床。减压浓缩滤液。将残余物通过制备型HPLC(10%AcCN/H₂O-60%AcCN/H₂O(含0.05%HCO₂H))纯化, 得到作为位置异构体混合物的化合物516-D。LCMS (ESI) : (C₅₃H₈₀N₇O₁₅) : m/z 1055.3 (M+2H)⁺; HPLC: t_R 2.99min (10%AcCN/H₂O-90%AcCN/H₂O(含0.05%TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2385] 步骤3: 使用针对实施例218(化合物314)的条件, 使化合物516-D(22mg, 0.2mmol)经历Boc保护, 然后将所得残余物溶解于MeOH中。将混合物冷却至0℃, 并添加NaOMe溶液(20当量, 在MeOH中25wt%)。将反应混合物在室温下搅拌过夜, 用冰猝灭, 并继续再搅拌1h。去除甲醇, 将混合物在冰浴中冷却, 并用1M HCl酸化。收集粘性物质, 并在高真空下干燥, 得到化合物516-E。

[2386] 利用实施例7(化合物101)中的方法, 由化合物516-E制备呈白色固体的化合物516(甲酸盐)。MS (ESI) : (C₄₈H₇₃N₉O₁₁) : m/z 952.6 [M+H]⁺; HPLC: t_R 2.70min (10%AcCN/H₂O-90%AcCN/H₂O(含0.05%TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2387] 实施例417: 化合物517的合成

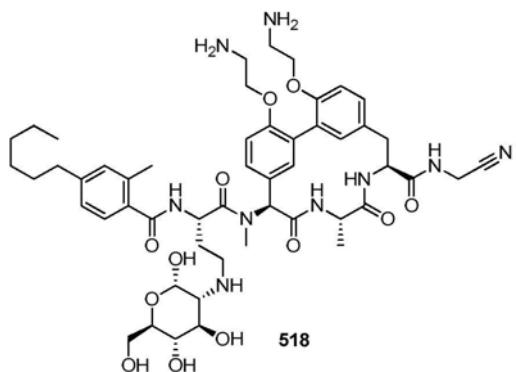


[2389] 使用(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊-4-基)甲胺和(S)-4-(((苄氧基)羰基)氨基)-5-甲氧基-5-氧化戊酸, 随后进行通用程序EDCI-HOBT偶联(实施例234)和LiOH水解(实施例7), 来制备化合物517-A。MS (ESI) : (C₁₉H₂₇N₂O₇) , m/z 395.3 [M+H]⁺; HPLC: t_R 2.88min, (10%AcCN/H₂O-90%AcCN/H₂O(含0.05%TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

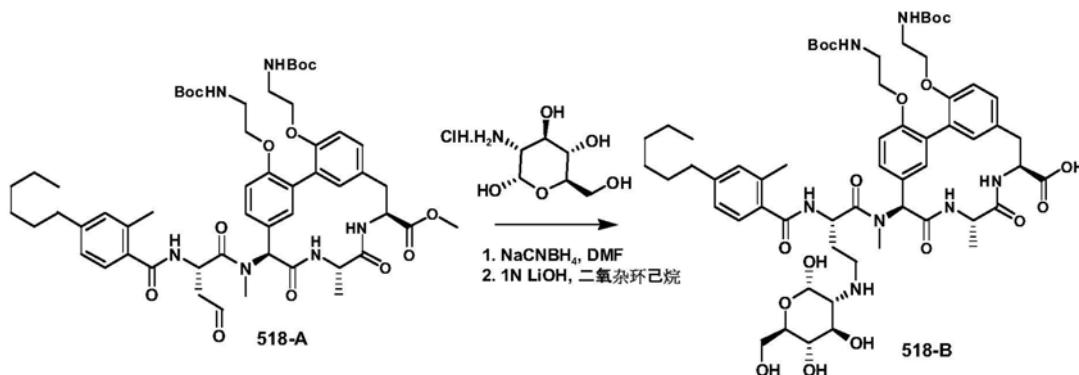
[2390] 通过利用实施例5和7(化合物101-I和101)中的方法, 使用101-G和化合物517-A制备呈白色固体的化合物517(甲酸盐)。MS (ESI) : (C₅₂H₆₆N₉O₁₀) : m/z 976.4 [M+H]⁺; HPLC: t_R 2.68min

(10%AcCN/H₂O-90%AcCN/H₂O(含0.05%TFA),3.0min,1.0mL/min Kinetix C18,4.8x 50mm)。

[2391] 实施例418:化合物518的合成



[2392]

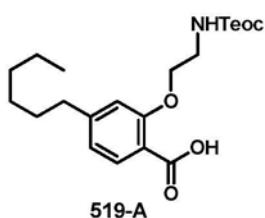
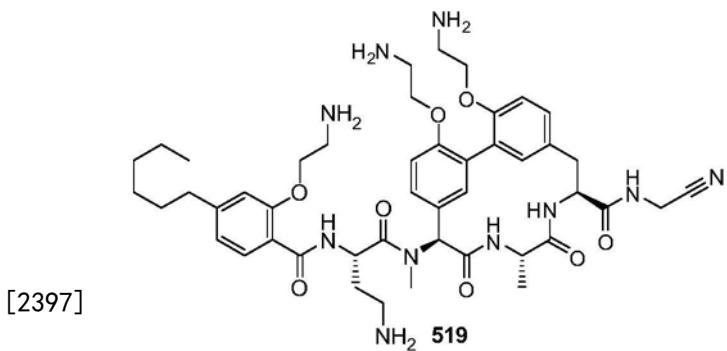


[2393] 根据实施例168中的方法制备化合物518-A。

[2394] 使用针对实施例168(化合物263)所描述的程序制备化合物518-B。MS (ESI) : ($C_{59}H_{86}N_7O_{17}$) , m/z 1164.3 [M+H]⁺; HPLC: tR 3.23min, (50% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O (含 0.05% TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2395] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由化合物518-B制备呈白色固体的化合物518(甲酸盐)。MS (ESI) : ($C_{51}H_{72}N_9O_{12}$:m/z 1002.6 [$M+H$]⁺; HPLC:tR 2.68min (10%AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O(含0.05%TFA),3.0min,1.0mL/min Kinetix C18,4.8x 50mm)。

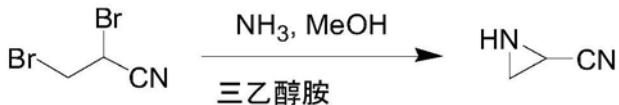
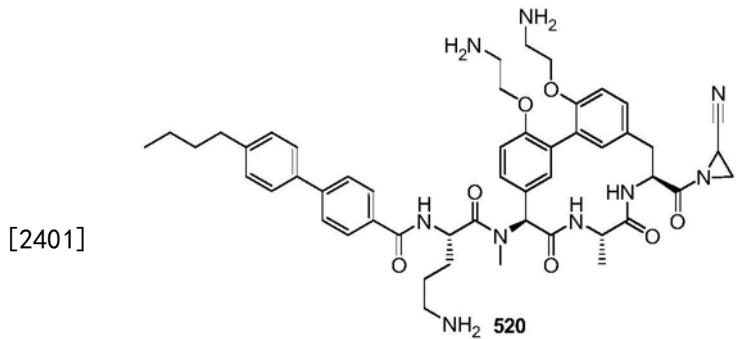
[2396] 实施例419:化合物519的合成



[2398] 使用针对实施例311(化合物407)所描述的烷基化程序制备化合物519-A。MS (ESI) : ($C_{22}H_{37}NO_5Si$) , m/z 432.3 [$M+Na$]⁺; HPLC: tR 2.27min, (75% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O (含0.05% TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。

[2399] 遵循实施例7(化合物101)中的方法,得到呈白色固体的化合物519(21.4mg)。MS (ESI) : ($C_{61}H_{88}N_{10}O_{14}$) , m/z 1185.9 [$M+H$]⁺; HPLC: tR 2.87min, (50% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O (含0.05% TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。遵循通用方法(Boc-脱保护)对残余物进行全面脱保护。MS (ESI) : ($C_{46}H_{64}N_{10}O_8$) , m/z 885.6 [$M+H$]⁺; HPLC: tR 2.54min, (10% AcCN/H₂O-90% AcCN/H₂O (含0.05% TFA), 3.0min, 1.0mL/min Kinetix C18, 4.8x 50mm)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.87-7.86 (d, J=6.4Hz, 1H) , 7.32-7.30 (d, J=8Hz, 1H) , 7.26-7.24 (d, J=8Hz, 1H) , 7.18-7.16 (d, J=8Hz, 1H) , 7.11-7.09 (d, J=8Hz, 1H) , 7.04 (s, 1H) , 7.01-6.99 (d, J=8Hz, 2H) , 6.89 (s, 1H) , 6.82 (s, 1H) , 6.41 (s, 1H) , 5.27-5.24 (dd, J=3.2, 7.6Hz, 1H) , 4.90-4.88 (dd, J=2, 7.6Hz, 1H) , 4.85-4.78 (dd, J=4, 7.6Hz, 1H) , 4.23-4.18 (m, 6H) , 4.20 (s, 2H) , 3.60-3.58 (m, 1H) , 3.52-3.50 (m, 1H) , 3.18-3.15 (m, 6H) , 3.08-3.07 (m, 2H) , 2.94 (s, 8H) , 0.92-0.89 (t, J=112Hz, 3H)。

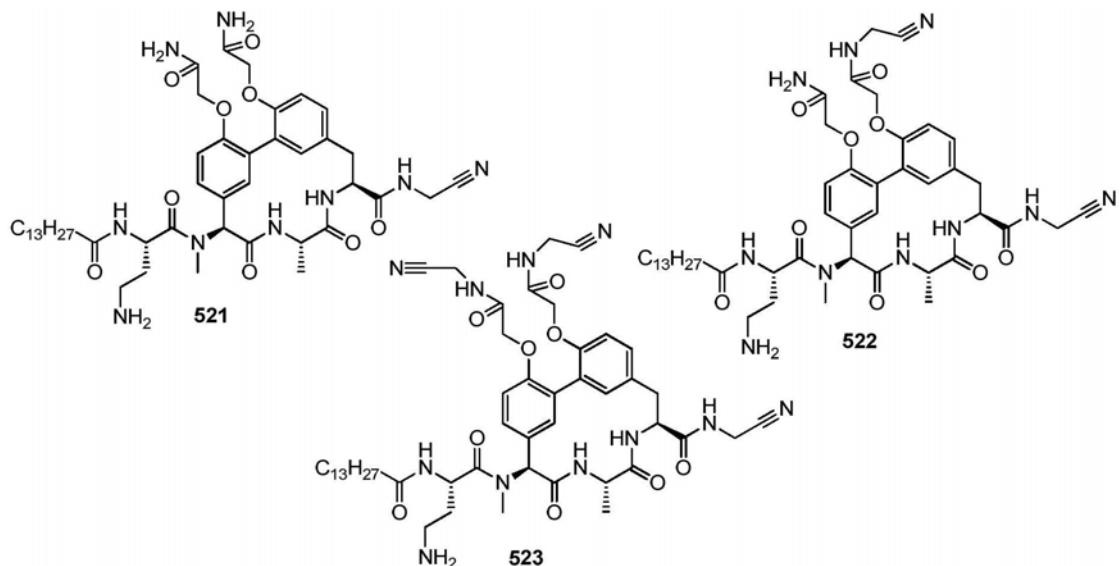
[2400] 实施例420:化合物520的合成



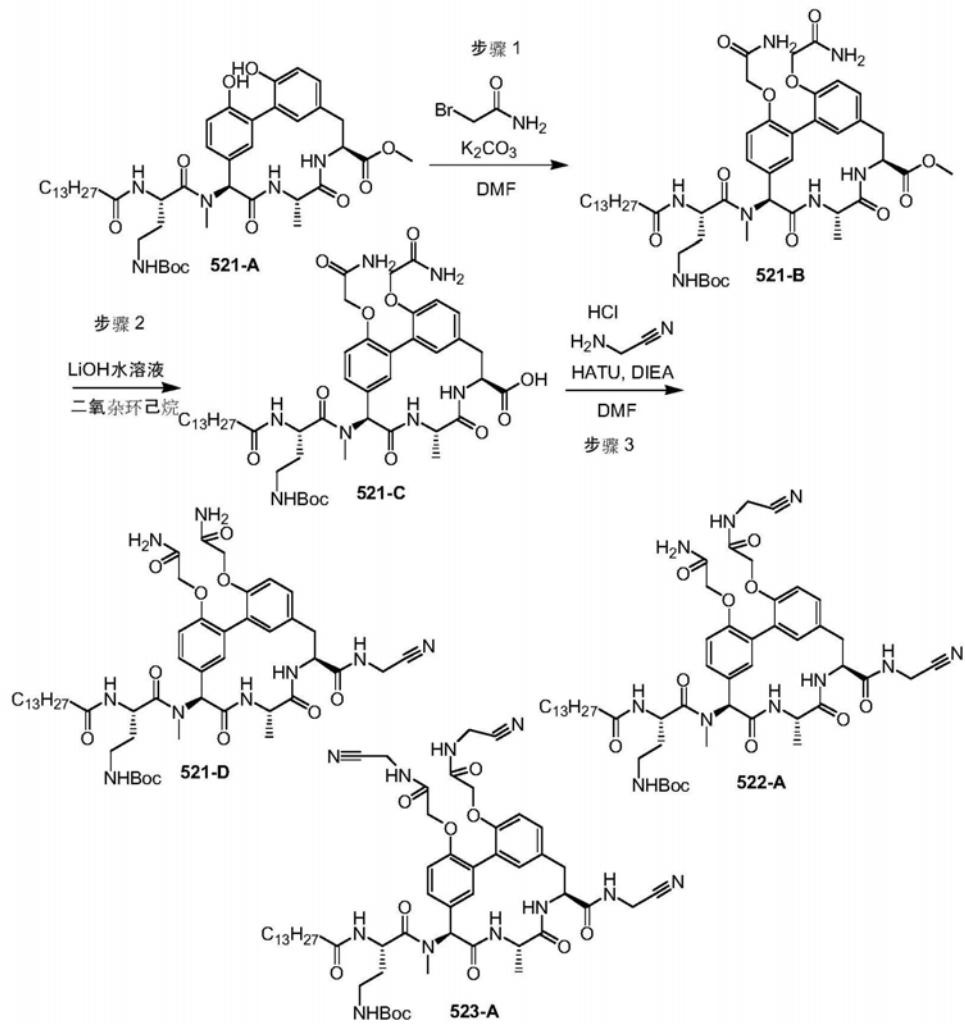
[2402] 在-30℃下,用NH₃(气体)在甲醇(20mL)中鼓泡20分钟。在5℃下,向该溶液中缓慢添加2,3-二溴丙腈(5.3g,24.9mmol)。20分钟后,在10℃下,缓慢添加三乙醇胺(7429.0mg, 49.8mmol),并在14℃下搅拌40分钟。将反应混合物回流4h,冷却至5℃,并在5℃下再保持16h。将混合物过滤,并用甲醇(2.5mL)洗涤。真空干燥滤液。在0℃下,向残余物添加2M H₂SO₄(1.25mL),随后添加亚硫酸钠水溶液(在100mL水中5.5g)直至pH=6,并用EtOAc(10mL x 5)萃取。将合并的有机层浓缩,并通过TLC(在石油醚中的25% EtOAc, Rf = 0.2)纯化,得到呈无色油状物的氮丙啶-2-甲腈(800mg,产率23.6%) (杂质通过HNMR确定)。

[2403] 利用实施例7(化合物101)中的方法,由氮丙啶-2-甲腈制备化合物520。LCMS (方法5-95AB) : tR=0.761min/1.5min, [$M+H$]⁺=901.5。

[2404] 实施例421:化合物521、化合物522和化合物523的合成



[2405]



[2406] 步骤1和2:利用前述方法制备化合物521-A。根据通用方法2(实施例4)和LiOH水解(实施例7),用2-溴乙酰胺进行苯酚烷基化,得到化合物521-C。

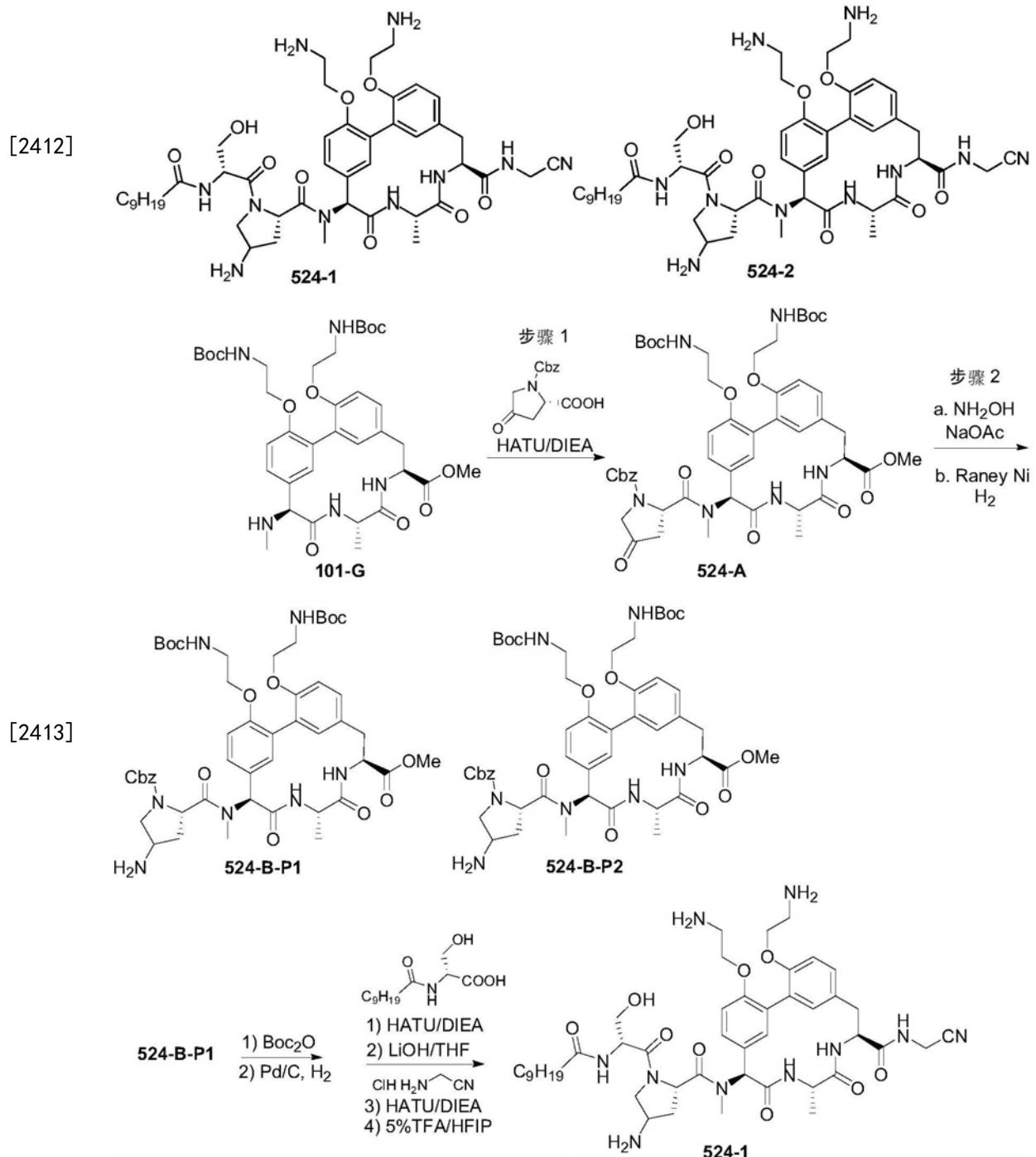
[2407] 步骤3:通过化合物521-C (150.0mg, 0.16mmol) 与2-氨基乙腈(通用方法6(实施例7)) (74.0mg, 0.80mmol) 的偶联, 得到所需化合物521-D (30mg), 以及两种副产物, 即化合物522-A (60mg) 和化合物523-A (30mg)。

[2408] 利用前述(实施例7)水解法制备化合物521。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.844\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=877.6$ 。

[2409] 利用前述(实施例7)水解法制备化合物522。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.861\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=916.7$ 。

[2410] 利用前述(实施例7)水解法制备化合物523。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.874\text{min}, [\text{M}+\text{H}]^+=956.6$ 。

[2411] 实施例422:化合物524-1和化合物524-2的合成



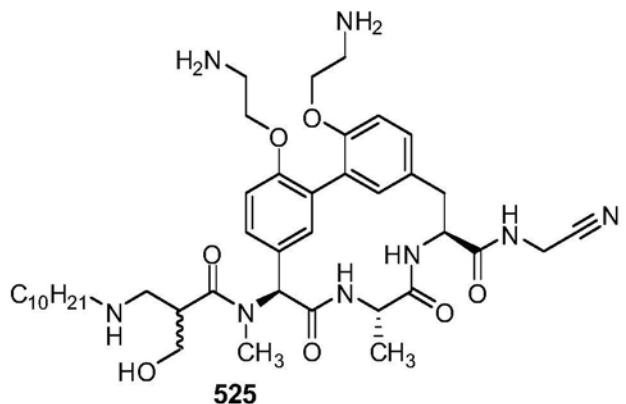
[2414] 步骤1:从化合物101-G(1g,1.40mmol)开始,遵循典型酰胺偶联(HATU)程序,得到呈白色固体的化合物524-A(1.25g,产率93%)。

[2415] 步骤2:向化合物524-A(1.25g,1.3mmol)在EtOH(26mL)中的溶液中添加HONH₂•HCl(725mg,10.4mmol)和Et₃N(1.06g,10.4mmol),并将混合物在室温下搅拌2h。去除挥发物,并向残余物中添加H₂O(50mL),将其用DCM(60mL)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,得到化合物524-B粗品,其直接用于下一步。然后将上述残余物溶解于MeOH(26mL),向其添加雷尼镍(Raney Ni)(15mg,0.26mmol)。将所得混合物在H₂(15psi)、室温下搅拌16h。浓缩滤液,并将残余物在硅胶柱上洗脱(在二氯甲烷中的1%甲醇)来纯化,得到非对映异构体的混合物,将其进一步通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体的化合物524-B-P1(200mg,产率16%)和呈白色固体的化合物524-B-P2(180mg,产率14%)。

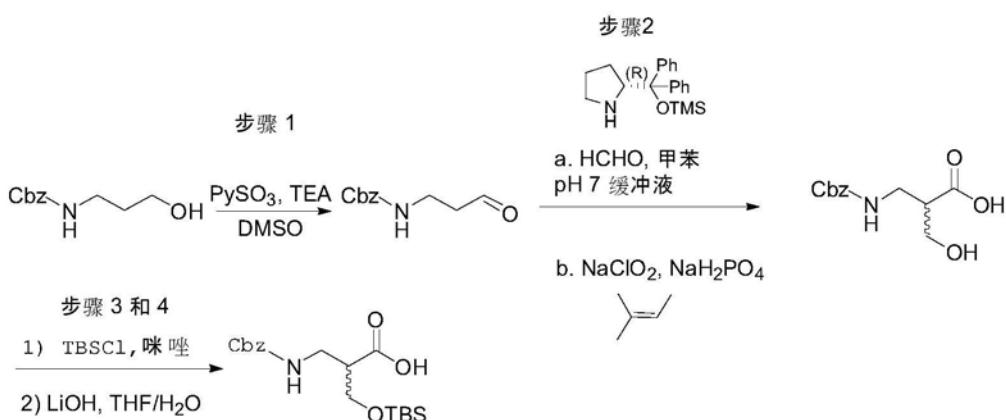
[2416] 步骤3:从化合物524-B-P1开始,利用前述方法,由(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸制备呈白色固体的化合物524-1(11.0mg)。LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.713,[M+H]⁺=891.8;¹H NMR(400MHz,MeOH-d₄)88.50(brs,2H),7.43(brs,1H),7.36(d,J=8.4Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.87(brs,1H),6.81(brs,1H),6.27(s,1H),5.05-5.00(m,1H),4.85-4.75(m,3H),4.26-4.20(m,4H),4.18(s,2H),4.06-3.76(m,2H),3.76-3.72(m,2H),3.38-3.13(m,5H),3.35(s,3H),2.91-2.85(m,2H),2.30-2.25(m,2H),1.65-1.48(m,2H),1.35-1.20(m,17H),0.89(t,J=7.2Hz,3H)。

[2417] 从化合物524-B-P2开始,利用前述方法,由(R)-2-癸酰胺基-3-羟基丙酸制备化合物524-2。针对化合物524-2的数据:LCMS(方法5-95AB,ESI):t_R=0.711,[M+H]⁺=891.5。

[2418] 实施例423:化合物525的合成



[2419]



[2420] 步骤1:在0℃下,向(3-羟基丙基)氨基甲酸苄酯(1.0g,4.8mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中添加Et₃N(2.4g,24.0mmol)和三氧化硫-吡啶复合物(2.3g,14.4mmol),并将混合物在相同温度下搅拌1h。然后将混合物用DCM(20mL)稀释,将其用10%CuSO₄溶液、饱和柠檬酸

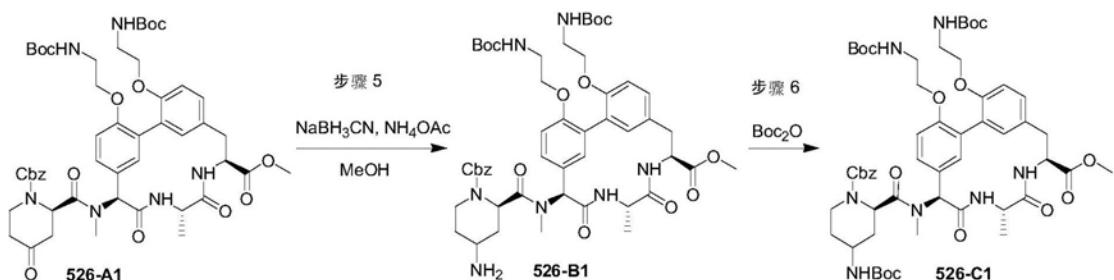
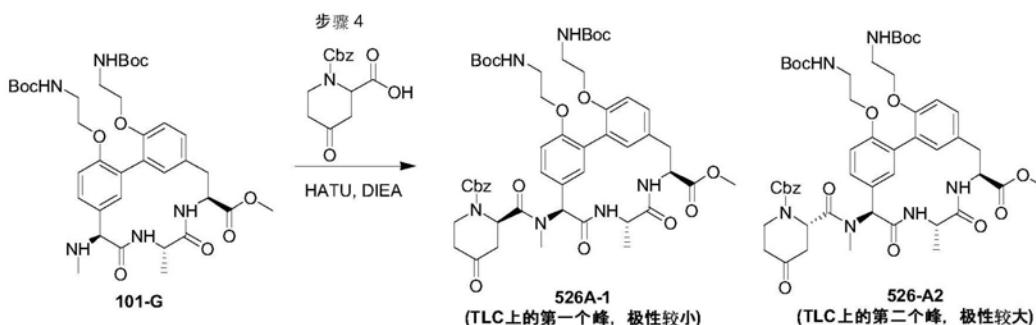
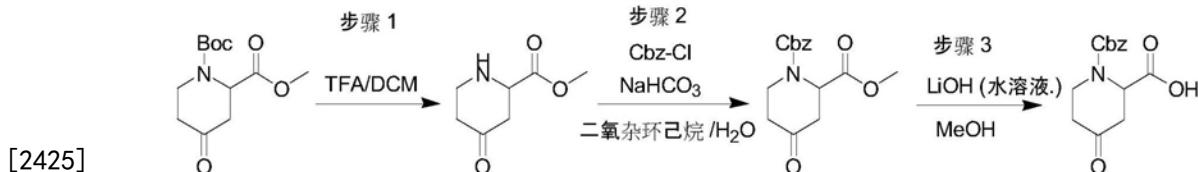
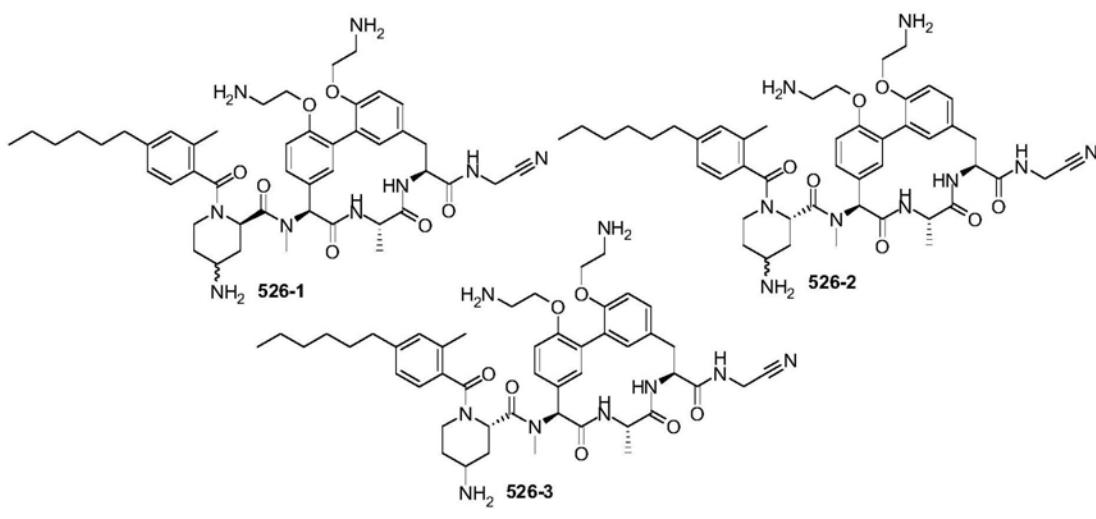
溶液和盐水洗涤(各30mL)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物用硅胶柱纯化,得到呈白色固体的(3-氧代丙基)氨基甲酸苄酯(200mg,产率20.2%)。

[2421] 步骤2:向剧烈搅拌的甲醛(235mg,2.9mmol)在甲苯(2.0mL)中的溶液中依次添加0.2M磷酸盐缓冲液($\text{pH}=7$,2.0mL)、(R)-2-(二苯基((三甲基甲硅烷基)氧基)甲基)吡咯烷(94mg,0.29mmol)和(3-氧代丙基)氨基甲酸苄酯(200mg,0.97mmol),并将所得混合物在室温下搅拌12h。将甲苯层分离,并真空浓缩(注意:蒸发时保持水浴温度<40°C)。然后将残余物用t-BuOH(5.0mL)溶解,其中添加2-甲基-2-丁烯(677mg,9.6mmol)以及 NaClO_2 (349mg,3.9mmol)和 NaH_2PO_4 (463mg,3.9mmol)在 H_2O (2mL)中的溶液。将混合物在室温下搅拌5h。去除挥发物,并将残余物溶解于EtOAc(20mL)中,将其用1%HCl和盐水洗涤(各20mL)。有机层经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并将残余物通过制备型TLC纯化,得到呈淡黄色油状物的3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(羟基甲基)丙酸(53mg,产率21.7%)。

[2422] 步骤3和4:从3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-(羟基甲基)丙酸(153mg)开始,遵循标准TBS保护和酯水解($\text{LiOH}, \text{THF}/\text{H}_2\text{O}$)程序,得到呈无色油状物的3-(((苄氧基)羰基)氨基)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)丙酸(155mg)。

[2423] 利用前述方法制备化合物525(甲酸盐)。LCMS(5-95AB,ESI): $t_{\text{R}}=0.755, [\text{M}+\text{H}]^+=779.5$ 。

[2424] 实施例424:化合物526-1、化合物526-2、化合物526-3的合成



[2426] 步骤1-3: 使用前述方法 (Boc脱保护、Cbz保护和酯水解), 由1-叔丁基2-甲基4-氧化哌啶-1,2-二甲酸酯制备1-((苄氧基) 羰基)-4-氧化哌啶-2-甲酸。

[2427] 步骤4: 在标准HATU条件(实施例5)下, 用1-((苄氧基) 羰基)-4-氧化哌啶-2-甲酸处理化合物101-G, 在硅胶色谱法后得到化合物526-A1(峰1)和化合物526-A2(峰2)。

[2428] 步骤5: 向化合物526-A1(225.0mg, 0.23mmol)和4A MS(200.0mg, 0.23mmol)在甲醇(4mL)中的溶液中添加乙酸铵(196.1mg, 2.54mmol)和氰基硼氢化钠(14.5mg, 0.23mmol), 并在25℃下搅拌48h。将反应蒸发, 并通过制备型TLC(在DCM中的10%MeOH, Rf=0.3)纯化, 得到呈白色固体的化合物526-B1(80mg, 产率35.5%)。LCMS(方法5-95AB, ESI): t_R=0.850min, [M+Na]⁺=997.0。

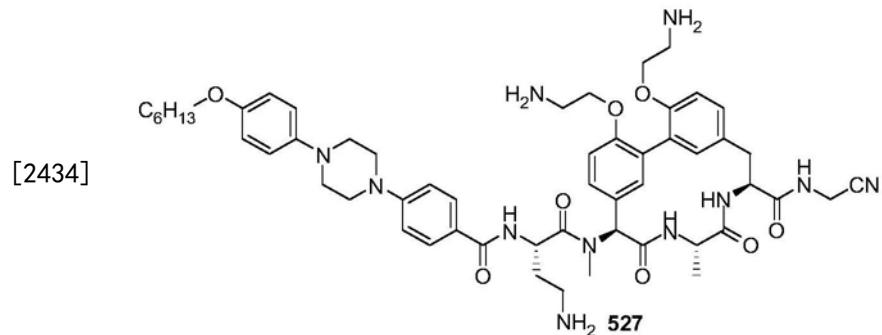
[2429] 步骤6: 通过化合物526-B1的标准Boc保护, 得到化合物527-C1。

[2430] 利用前述方法,由化合物526-C1制备化合物526-1(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.606\text{min}$, $[\text{M}/2+\text{H}]^+=433.7$ 。

[2431] 利用前述方法,由化合物526-C1制备化合物526-2(甲酸盐),并将其作为第二个峰分离。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.622\text{min}$, $[\text{M}+\text{H}]^+=866.6$ 。

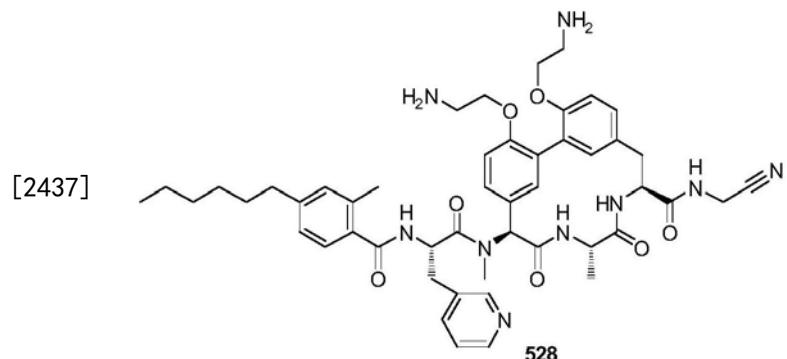
[2432] 从较大极性的中间体化合物526-A2开始,利用前述方法制备化合物526-3。LCMS(方法5-95AB,ESI): $t_R=0.616\text{min}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+=889.0$ 。

[2433] 实施例425:化合物527的合成



[2435] 利用前述方法制备化合物528(甲酸盐)。LCMS(方法5-95AB): $tR=0.754$, $[\text{M}+\text{H}]^+=1002.2$ 。

[2436] 实施例426:化合物528的合成



[2438] 利用前述方法制备呈白色固体的化合物529(甲酸盐)。LC-MS: $m/z=888$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2439] 生物试验

[2440] 实施例427:最小抑制浓度的确定

[2441] 各种化合物的体外抗微生物活性通过使用由临床和实验室标准研究所(CLSI)批准的液体培养基微量稀释技术(Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically;Approved Standard-Eighth Edition.CLSI document M07-A8.Wayne,PA:Clinical and Laboratory Standards;2009)测定最小抑制剂浓度(MIC)来确定。抗细菌活性针对以下三个细菌菌株进行测定:抗甲氧西林金黄色葡萄球菌USA 300株,NRS384(金黄色葡萄球菌);带有IMP4213的大肠杆菌MC4100株(大肠杆菌IMP),其导致外膜通透性增加(B Martin和Silhavy T.Imp/OstA is required for cell envelope biogenesis in Escherichia coli.(2002) Molecular Microbiology,45(5),1289-1302);以及大肠杆菌ATCC 25922(大肠杆菌),临床相关的革兰氏阴性菌株。将细胞分别接种到Trypticase大豆琼脂(Trypticase Soy Agar)或Luria琼脂(Luria Agar)上,并在35°C生长20小时。通过将细胞刮到1mL试验培养基(阳离子调节的

Mueller Hinton液体培养基,其中补充有0.002% v/v吐温80)中并稀释至0.01的最终OD_{600nm}来制备接种物悬浮液。

[2442] 在DMSO中以10mg/ml的浓度制备测试化合物。在几种不同的稀释方式下测试化合物,数据显示于表1中。在方案1中,在96-孔U形底微量滴定皿中,将这些化合物储备液以64μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,并且在相同的培养基中进行连续2倍稀释,总计有10种化合物浓度。在方案2中,在96-孔U形底微量滴定皿中,将化合物储备液以4μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,并且在相同的培养基中进行连续2倍稀释,总计有10种化合物浓度。在方案3中,将这些化合物储备液以0.5μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,如上所述进行连续2倍稀释。在方案4中,将这些化合物储备液以0.13μg/mL的浓度稀释于试验培养基中,如上所述进行连续2倍稀释。将接种物悬浮液添加到测试化合物的2倍连续稀释液中至OD_{600nm}为0.0005的最终密度,并在35°C下孵育22小时。在孵育后目视检查培养板,将完全阻止细菌生长的测试化合物的最低浓度记录为MIC。结果列于表1中。

[2443] 表1

化合物	MIC (μ g/mL)	MIC (μ g/mL) 大 肠 杆 菌 IMP	MIC (μ g/mL) 大 肠 杆 菌	化合物	MIC (μg/mL)	MIC (μ g/mL) 大 肠 杆 菌 IMP	MIC (μ g/mL) 大 肠 杆 菌	
	金黄色 葡萄球 菌				金黄色 葡萄球 菌			
[2444]	101	0.094	1.7	48	326	0.19	0.016	1
	102	0.023	0.0078	0.25	327	0.25	0.0078	2
	103	0.023	0.0078	1	328	1	0.25	4
	104	0.047	0.023	4	329	0.063	0.0078	0.5
	105	0.13	0.031	8	330	0.25	0.063	1
	106	0.38	0.13	24	331	0.063	0.023	0.69
	107	1	0.38	32	332	0.13	< 0.063	3
	108	0.063	0.047	0.5	333	< 0.063	< 0.063	1
	109	2	1	> 64	334	< 0.063	< 0.063	0.5

[2445]	110	0.19	0.063	8	335	0.031	0.016	0.25
	111	0.13	0.13	8	336	0.063	0.023	0.25
	112	0.13	0.13	8	337	0.031	0.016	0.25
	113	0.19	0.13	32	338	0.063	0.023	0.19
	114	2	2	> 64	339	0.047	0.018	0.13
	115	0.25	0.25	64	340		< 0.063	0.75
	116	0.13	0.063	12	341	0.13	0.031	0.5
	117	0.13	0.5	> 64	342	0.19	0.063	0.5
	118	0.063	0.031	0.75	343	0.094	0.063	0.25
	119	1	0.25	16	344	0.094	0.036	0.38
	120	0.094	0.016	0.44	345	0.5	2	> 64
	121	0.13	0.023	2	346	0.031	0.063	8
	122	0.063	0.031	0.25	347	0.063	0.063	8
	123	0.19	0.0078	0.5	348	0.055	1	> 64
	124	0.13	0.031	2	349	0.016	0.13	8
	125	2	0.25	16	350	0.016	0.063	4
	126	0.5	0.25	32	351	1	> 4.0	> 64
	127	0.5	0.063	4	352	0.047	0.0078	1.5
	128	4	0.5	16	353	0.047	0.016	2
	129	0.023	0.094	4	354	0.25	0.063	8
	130	0.031	0.5	24	355	0.13	0.031	4
	131	0.047	1.8	64	356	0.094	0.13	12
	132	0.25	3	> 64	357-P1	0.5	0.5	64

[2446]

133	0.25	> 4.0	> 64	357-P2	0.094	0.094	12
134	1.5	> 4.0	> 64	359	0.063	0.13	16
135	0.052	0.023	0.22	360	0.22	0.31	24
136	2	0.38	8	361	0.13	0.13	16
137	0.063	0.063	4	362	0.25	0.5	32
138	0.063	0.055	0.25	363	0.25	0.5	64
139	0.047	0.012	0.25	364	0.38	0.75	48
140	0.031	0.0078	0.13	365	0.38	0.5	64
141	0.031	0.023	0.22	366	0.25	0.38	48
142	0.039	0.042	0.16	367	0.094	0.13	12
143	0.047	0.018	0.44	368	0.25	1	64
144	0.031	0.053	0.16	369	0.063	0.063	4
145	0.047	0.012	0.16	370	0.19	0.13	16
146	0.047	0.0078	< 0.063	371	0.25	0.5	32
147	0.094	0.023	1.5	372	0.13	0.094	8
148	0.055	0.0098	0.88	373	0.19	0.063	4
149	0.19	0.023	3	374	0.19	0.13	16
150	0.25	0.063	4	375	0.25	0.75	64
151	0.031	0.012	0.31	376	0.5	2.3	> 64
152	0.031	0.014	0.63	377	0.13	0.13	8
153	0.023	0.0059	0.19	378	0.13	0.25	24
154	0.012	0.0059	0.25	379	0.25	0.25	32
155	0.13	0.0098	0.44	380	> 4.0	4	64

[2447]	156	0.016	0.0044	0.063	381	0.5	0.5	64
	157	0.023	0.0034	0.098	382	0.5	0.5	64
	158	0.031	0.002	0.11	383	0.018	0.023	4
	159	0.063	< 0.0039	0.13	384	0.012	0.031	3
	160	0.047	0.0039	0.13	385	0.25	0.5	32
	161	0.031	0.003	0.13	386	0.38	0.5	64
	162	0.023	0.0025	0.063	387	0.25	0.38	64
	163	0.031	0.002	< 0.063	388	0.25	0.25	48
	164	0.047	0.0039	0.13	389	0.063	0.031	0.25
	165	0.047	0.0039	0.19	390	0.13	0.031	3
	166	0.063	0.016	0.5	391	0.047	0.016	0.5
	167	0.023	0.0049	0.14	392	4	2	> 64
	168	0.063	0.031	0.75	393-P1	2	1	> 64
	169	0.023	0.0078	0.13	393-P2	1	2	> 64
	170	0.073	0.0085	0.13	394-P1	1	0.25	> 64
	171	0.094	0.0078	0.5	394-P2	0.5	0.38	64
	172	0.094	0.016	0.19	395	1	1	> 64
	173	0.094	0.016	0.31	396	0.094	0.094	16
	174	0.17	0.026	0.83	397	3	0.38	64
	175	0.13	0.0078	0.5	398	0.13	0.13	16
	176	1	0.13	2	399	0.25	0.19	16
	177	0.094	0.016	0.19	400	0.25	2	> 64
	178	0.25	0.039	1.5	401	2	4	> 64

[2448]

179	0.047	0.0078	0.19	402	0.38	0.19	32
180	1	0.38	8	403	0.029	0.023	1.3
181	0.13	0.031	2	404	0.063	0.047	2
182	0.5	0.13	12	405	0.047	0.016	0.63
183	0.063	0.0059	0.13	406	0.063	0.031	2
184	0.094	0.012	0.25	407	0.047	0.047	4
185	0.19	0.094	0.75	408	0.5	0.25	24
186	0.063	0.016	0.19	409	0.25	< 0.0039	0.5
187	0.063	0.047	2	410	0.13	0.13	6
188	0.047	0.018	0.22	411	2	0.5	16
189	0.031	0.023	0.19	412	0.031	0.012	0.13
190	0.063	0.02	0.31	413	0.031	0.0078	0.25
191	0.031	0.016	0.75	414	0.5	0.25	64
192	0.063	0.012	0.25	415	> 4.0	4	64
193	0.063	0.047	0.5	416	0.5	2	> 64
194	0.016	0.0078	0.25	417	13	4	> 64
195	0.063	0.0078	0.5	418	4	> 4.0	> 64
196	0.094	0.013	0.67	419	4	0.75	32
197	0.078	0.011	0.31	420	4	1	24
198	0.063	0.018	0.24	421	0.063	0.063	2
199	0.031	0.031	3	422	0.063	0.031	1.5
200	1	0.13	4	423	0.063	0.014	0.44
201	0.19	0.031	2	424	0.063	0.016	0.56

[2449]

202	0.031	0.016	0.25	425	0.047	0.018	0.63
203	0.031	0.012	0.13	426	0.063	< 0.0039	0.19
204	0.031	0.0078	0.19	427	0.063	0.047	1
205	0.063	0.016	0.25	428	0.094	0.023	1
206	0.38	0.094	16	429	0.063	0.0078	0.75
207	1.5	0.063	16	430	0.063	0.031	1.3
208	0.25	0.029	1.3	431	0.063	0.023	0.88
209	0.19	0.094	2	432	0.094	0.016	0.13
210	0.094	0.029	0.11	433	0.5	0.094	4
211	0.063	0.055	0.11	434	0.25	0.047	2
212	0.031	0.047	2	435	0.5	0.063	4
213	0.047	0.023	2	436	0.047	0.0078	0.38
214	0.25	0.031	3	437	0.063	0.0078	0.25
215	0.19	0.039	1.8	438	0.063	0.031	0.38
216	1	0.25	8	439	0.047	0.0078	0.5
217	0.094	0.016	0.5	440	0.19	0.063	8
218	0.25	0.031	2	441	0.063	0.016	1
219	0.19	0.023	1.5	442	0.063	0.0078	0.19
220	0.25	0.047	2.5	443	0.094	0.047	4
221	0.063	0.023	0.19	444	0.094	0.031	3
222	1	0.25	32	445	0.094	0.016	1
223	0.031	0.016	0.25	446	0.063	0.012	0.5
224	0.13	0.031	0.75	447	0.13	0.012	2

[2450]

225	0.047	0.012	0.25	448	0.023	0.016	0.75
226	0.094	0.012	0.38	449	0.094	0.063	1
227	1.5	0.38	16	450	0.13	0.063	16
228	0.13	0.016	1	451	0.023	0.016	2
229	0.047	0.016	1.5	452	0.19	2	64
230	0.38	0.031	4	453	0.13	0.13	16
231	0.13	0.063	8	454	0.13	0.13	32
232	1.5	0.25	> 64	455	0.5	0.5	32
233	0.5	0.13	32	456	0.25	0.5	64
234	1	0.25	32	457	0.047	0.0078	0.25
235	0.094	0.012	1	458	0.25	0.0078	16
236	1	1.5	> 64	459	4	1.5	> 64
237	0.13	0.094	16	460	2	1.5	16
238	1	0.5	> 64	461	0.063	4	> 64
239	0.047	0.094	3	462	0.094	4	64
240	0.19	0.094	1.5	463	0.5	0.5	> 64
241	0.13	0.063	6	464	1	> 4.0	> 64
242	1	0.5	> 64	465	0.094	0.19	4
243	0.094	0.031	1.5	466	0.25	0.063	64
244	0.13	0.19	48	467	1	1	> 64
245	1	0.38	> 64	468	0.19	0.5	64
246	0.13	0.063	16	469	4	> 4.0	> 64
247	0.094	0.094	2	470	3	0.5	> 64

[2451]

248	0.19	0.094	1	471	NT	< 0.063	48
249	0.13	0.012	0.69	472	1	0.19	> 64
250	1	0.25	64	473	1.5	0.25	> 64
251	4	4	8	474	2	0.19	4
252	0.25	0.023	2	475	1	0.5	6
253	2	2	> 64	476	2	8	32
254	0.5	0.5	48	477	0.063	0.063	4
255	2	3	> 64	478	0.19	0.19	6
256	0.19	0.094	16	479	0.25	0.5	32
257	0.13	0.063	12	480	0.19	0.012	0.5
258	1	0.19	64	481	0.047	0.0078	0.25
259	0.5	0.25	64	482	0.13	0.13	16
260	0.094	0.031	2	483	2	0.5	48
261	0.13	0.047	0.5	484	0.063	0.063	8
262	0.063	0.02	1	485	0.063	0.031	2
263	0.13	0.023	2	486	0.094	0.13	3
264	0.13	0.094	16	487	0.5	0.25	8
265	0.13	0.043	2.5	488	0.094	0.13	4
266	0.5	0.083	3.5	489	0.19	0.25	8
267	0.027	0.012	0.13	490-P1	0.073	0.068	0.75
268	0.035	< 0.0039	0.22	490-P2	> 0.50	> 0.13	8
269	0.25	0.023	1	491	NT	< 0.063	0.75
270	0.094	0.016	0.63	492	2	0.5	24

[2452]	271	0.047	0.016	0.31	492	3	2	> 64
	272	0.047	0.0078	0.13	493	3	2	>64
	273	0.031	0.016	0.5	494	1	0.5	16
	274	0.13	0.02	1.3	495	3	1	16
	275	0.063	0.014	0.38	496	3	0.5	16
	276	0.58	0.031	2	497-P1	0.063	0.016	2
	277	0.063	0.012	1	497-P2	1	0.38	24
	278	0.5	0.13	4	498	0.5	1	16
	279	0.13	0.02	0.5	499	0.063	0.023	0.5
	280	0.13	0.027	0.63	500	0.19	0.13	3
	281	0.023	0.0078	0.25	501	0.38	> 0.13	16
	282	0.016	0.0078	0.25	502	0.063	0.003	0.25
	283	0.063	0.012	1	503	0.031	0.002	0.13
	284	0.13	0.012	1	504	0.094	0.016	0.25
	285	0.063	0.0078	0.75	505	0.25	0.016	2
	287	0.094	0.0078	0.38	506	NT	NT	NT
	288	0.063	0.0078	0.25	507	0.031	0.016	0.75
	289	0.031	0.0078	0.25	508	0.75	> 4.0	> 64
	290	0.063	0.012	0.38	509	3	> 4.0	> 64
	291	0.063	0.0078	0.19	510	1.5	> 4.0	> 64
	292	0.047	0.0078	0.38	511	1.5	1	> 64
	293	0.063	< 0.0039	0.38	512	0.38	0.5	64
	294	0.063	0.0078	0.25	513	0.19	0.13	16

[2453]

295	0.031	< 0.0039	0.13	514	0.25	0.19	32
296	0.047	0.031	2	515	0.094	0.063	4
297	0.063	0.0078	1	516	2	> 4.0	> 64
298	0.063	0.0078	1	517	0.38	0.19	6
299	0.094	0.016	0.5	518	0.38	0.063	4
300	0.094	0.0078	0.5	519	0.13	0.25	16
301	4	4	> 64	520	0.38	0.19	6
302	0.031	0.016	0.25	521	0.25	0.016	12
303	0.047	0.012	0.19	522	0.5	0.047	24
304	0.047	0.016	1	523	1	0.094	> 64
305	0.063	0.016	1	524-1	0.22	0.19	16
306	0.031	0.0078	1	524-2	0.5	> 0.13	> 4
307	0.25	0.031	0.88	525	1.5	> 4.0	> 64
308	0.063	0.016	1	526-1	0.19	0.13	16
309	0.19	0.02	1.1	526-2	> 0.5	> 0.13	64
310	0.047	0.0098	0.13	526-3	0.063	0.031	3
311	0.047	0.012	0.25	527	0.063	0.063	4
312	0.25	0.023	0.5	528	0.19	0.38	32
313	0.031	0.0078	0.5				
314	0.078	0.023	0.44				
315	0.078	0.014	0.38				
316	0.13	2	> 64				
317	0.094	1	64				

[2454]	318	NT	NT	NT				
	319	2	0.75	> 64				
	320	0.13	2	> 64				
	321	0.38	0.016	1				
	322	1.5	0.13	4				
	323	0.75	0.094	1.5				
	324	0.25	0.031	1				
	325	0.13	< 0.0039	0.5				

[2455] NT=未测试

[2456] 实施例428:全细胞SpsB生物化学筛选试验

[2457] 使用动力学荧光酶活性试验来评估SpsB(金黄色葡萄球菌信号肽酶)活性的抑制，并确定IC₅₀。该试验使用金黄色葡萄球菌细胞的悬浮液代替重组SpsB蛋白作为SpsB的来源。

[2458] 细胞制备:用金黄色葡萄球菌(USA300背景,过表达SpsB)接种Luria液体培养基(LB),并在37℃下振荡直至达到OD_{600nm}为1.5-2.0(约4小时)。然后用LB将培养物稀释至OD_{600nm}为1.0,等分,并以10,000x g离心2分钟。去除上清液,将沉淀物重悬于磷酸盐缓冲液(1x PBS, 12.5mg/L MgCl₂, 25mg/L CaCl₂, 0.1% 吐温-80)中至OD_{600nm}为0.5,然后再以10,000x g离心2分钟。去除上清液,并将沉淀物在-20℃下冷冻。

[2459] 在DMSO中以10mg/ml的浓度制备测试化合物。将这些化合物储备液稀释于DMSO中至25μg/mL的浓度,并且在DMSO中进行连续3倍稀释,总计有11种化合物浓度。使用声学流体转移(Echo),将20nL的每种化合物溶液预点印至白色384孔板(50μL/孔聚丙烯,Nunc)上。

[2460] 将冷冻的金黄色葡萄球菌沉淀物重悬于测定缓冲液(1x PBS, 12.5mg/L MgCl₂, 25mg/L CaCl₂, 0.1% 吐温-80)中至OD600nm为0.05,然后在测定缓冲液中与20μM底物((Dabcyl)βAla-KPAKAAE(Edans))以1:1(v/v)混合,并将该溶液添加(20μL/孔)至用化合物预点印的384孔板上。然后立即以2分钟的读取间隔来动力学地读取荧光强度30分钟,以监测内部猝灭的肽底物的切割(激发波长=340nm,发射波长=490nm,Molecular Devices Spectramax M5)。相对于抑制浓度绘制反应速率(斜率)以得出IC₅₀。结果列于表2中。

[2461] 表2

化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	化合物	SpsB IC50 (nM)	
101	0.72	226	0.88	352	0.8	475	18	
102	0.52	227	5.5	353	0.82	476	86	
103	0.57	228	NT	354	1.8	477	0.68	
104	0.5	229	0.92	355	1.1	478	1.5	
105	0.82	230	1.3	356	NT	479	NT	
106	1.7	231	0.57	357-P1	NT	480	0.92	
107	4	232	2.4	357-P2	1.1	481	1.2	
[2462]	108	1.2	233	4	359	NT	482	1.6
	109	7.5	234	3.9	360	1.2	483	6.8
	110	0.96	235	0.98	361	NT	484	1
	111	1	236	1.5	362	NT	485	NT
	112	0.77	237	1.1	363	NT	486	NT
	113	0.51	238	NT	364	NT	487	NT
	114	6.1	239	0.74	365	NT	488	NT
	115	NT	240	NT	366	0.64	489	NT
	116	1.3	241	1.4	367	0.88	490-P1	NT
	117	2	242	NT	368	NT	490-P2	NT

	118	1.4	243	1.3	369	0.47	491	<0.5
	119	NT	244	1	370	1.1	492	NT
	120	1	245	6.3	371	1.3	492	NT
	121	1.2	246	1.1	372	0.47	493	NT
	122	1.6	247	NT	373	0.88	494	2.1
	123	1.2	248	NT	374	NT	495	20
	124	1.6	249	1.2	375	NT	496	17
	125	NT	250	7	376	NT	497-P1	NT
[2463]	126	NT	251	NT	377	1	497-P2	NT
	127	5.9	252	NT	378	0.87	498	NT
	128	NT	253	12	379	0.89	499	NT
	129	0.67	254	1.6	380	NT	500	NT
	130	NT	255	NT	381	2.9	501	NT
	131	0.74	256	0.8	382	NT	502	NT
	132	0.71	257	0.92	383	0.88	503	NT
	133	1.1	258	2.8	384	1.2	504	NT
	134	3.5	259	NT	385	NT	505	NT
	135	0.54	260	1.1	386	NT	506	NT
	136	10	261	4.6	387	NT	507	NT
	137	1.1	262	0.9	388	NT	508	NT
	138	0.93	263	1.1	389	0.81	509	NT
	139	0.94	264	2	390	1.1	510	NT
	140	0.99	265	0.89	391	0.99	511	NT

	141	0.75	266	2.1	392	NT	512	NT
	142	0.72	267	0.63	393-P1	5.9	513	NT
	143	0.57	268	0.86	393-P2	4.7	514	2
	144	0.91	269	1.2	394-P1	3.9	515	NT
	145	0.59	270	0.89	394-P2	2.7	516	NT
	146	0.9	271	1.1	395	NT	517	NT
	147	0.69	272	0.7	396	NT	518	NT
	148	0.75	273	0.6	397	NT	519	NT
	149	0.8	274	0.79	398	NT	520	0.73
	150	0.82	275	0.55	399	NT	521	2.3
[2464]	151	0.59	276	1.8	400	5	522	3.1
	152	NT	277	1.1	401	NT	523	5.6
	153	NT	278	NT	402	NT	524-1	NT
	154	NT	279	NT	403	<0.5	524-2	NT
	155	2.5	280	2	404	0.88	525	NT
	156	NT	281	0.75	405	0.68	526-1	NT
	157	0.79	282	0.71	406	1.2	526-2	NT
	158	NT	283	0.87	407	1.1	526-3	NT
	159	0.82	284	0.82	408	NT	527	NT
	160	0.66	285	NT	409	NT	528	NT
	161	NT	287	NT	410	NT		
	162	0.72	288	1.1	411	NT		
	163	0.71	289	0.93	412	0.6		

[2465]	164	0.62	290	1.2	413	0.88		
	165	0.61	291	1.3	414	NT		
	166	0.78	292	1.2	415	14		
	167	NT	293	1.5	416	NT		
	168	0.8	294	NT	417	NT		
	169	NT	295	0.69	418	NT		
	170	0.72	296	NT	419	NT		
	171	0.72	297	NT	420	8.4		
	172	1	298	0.82	421	1.6		
	173	NT	299	1.1	422	1.1		
	174	0.91	300	NT	423	0.85		
	175	0.76	301	NT	424	0.75		
	176	2.6	302	0.79	425	1.1		
	177	1.1	303	0.93	426	1.2		
	178	0.9	304	0.68	427	1.2		
	179	1.8	305	0.73	428	1.2		
	180	NT	306	0.69	429	0.81		
	181	NT	307	3.5	430	1		
	182	3.2	308	0.71	431	0.77		
	183	0.62	309	1	432	1.4		
	184	0.89	310	0.99	433	NT		
	185	0.91	311	0.64	434	1.5		
	186	0.56	312	NT	435	NT		

[2466]	187	0.74	313	0.68	436	0.78		
	188	0.67	314	NT	437	0.9		
	189	NT	315	NT	438	0.78		
	190	0.7	316	0.84	439	NT		
	191	0.62	317	0.87	440	0.81		
	192	0.89	318	0.8	441	NT		
	193	0.93	319	6.3	442	2.9		
	194	0.83	320	0.97	443	0.9		
	195	1.4	321	1.8	444	NT		
	196	1.1	322	8.4	445	1		
	197	<0.5	323	2.8	446	NT		
	198	0.72	324	0.82	447	NT		
	199	0.73	325	0.77	448	0.93		
	200	2.8	326	0.98	449	NT		
	201	1.4	327	NT	450	0.66		
	202	0.66	328	NT	451	NT		
	203	0.72	329	0.71	452	NT		
	204	1.2	330	1	453	2.3		
	205	0.85	331	0.34	454	1.8		
	206	NT	332	0.56	455	NT		
	207	NT	333	0.8	456	NT		
	208	0.99	334	1.3	457	0.64		
	209	0.92	335	0.56	458	NT		

[2467]	210	0.8	336	<0.5	459	NT		
	211	NT	337	<0.5	460	14		
	212	0.62	338	<0.5	461	0.74		
	213	0.64	339	<0.5	462	0.81		
	214	0.98	340	0.69	463	3.2		
	215	0.97	341	1.1	464	6		
	216	3.3	342	1.3	465	1.6		
	217	0.88	343	0.73	466	NT		
	218	0.88	344	1	467	NT		
	219	1.9	345	2.2	468	3.4		
	220	1.5	346	0.7	469	5		
	221	1.3	347	NT	470	24		
	222	NT	348	0.8	471	10		
	223	1.5	349	NT	472	9.9		
	224	1.3	350	1	473	39		
	225	NT	351	NT	474	NT		

[2468] NT=未测试

[2469] 实施例429:在嗜中性粒细胞减少大腿感染模型中的活性

[2470] 可使用鼠嗜中性粒细胞减少大腿感染模型来测量化合物抑制细菌病原体感染的能力。细菌负荷的减少是体内抗菌活性的量度。

[2471] 通过在第-5天和第-2天分别注射150mg/kg和100mg/kg环磷酰胺,对颈静脉插管的CD-1小鼠诱发嗜中性粒细胞减少(<100个细胞/mm³)在第-1天,使用Harvard Apparatus PHD 2000输注泵以20μL/小时输注盐水12小时。在第0天,小鼠在大腿肌肉中感染1X10⁵CFU/50μL的大肠杆菌菌株ATCC 25922。有四个测试组和一个媒介物组在感染后1小时开始给药:

[2472] 第1组-媒介物对照(在PBS中的3%HP-β-环糊精)

[2473] 第2组-化合物135组,以0.62mg/mL溶液的浓度给药,以80μL/小时输注23小时,目标稳态浓度(Css)为13μg/mL。

[2474] 第3组-化合物135组,以0.21mg/mL溶液的浓度给药,以80μL/小时输注23小时,以达到3.4μg/mL的稳态浓度(Css)。

[2475] 第4组-化合物135组,以0.07mg/mL溶液(Css 1.2μg/mL)给药,以80μL/小时输注23

小时。

[2476] 第5组-化合物135组,以0.02mg/mL溶液(C_{ss} 0.31μg/mL)给药,以80μL/小时输注23小时。

[2477] 感染后24小时,通过将连续稀释的组织匀浆接种到血琼脂平板上测定大腿肌肉中的细菌负荷。如图1所示,化合物135显示出细菌负荷的剂量依赖性降低,证明其体内活性。

[2478] 实施例430:式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的安全性和有效性的临床试验

[2479] 目的:本研究的目的是确定此处提出的化合物在治疗艰难梭菌相关性腹泻的症状和降低腹泻反复发作的风险中的安全性和有效性。与现有的标准抗生素治疗相比对化合物进行评价,因此,所有患者都将接受积极药物治疗。提供所有与研究相关的照护,包括看医生、身体检查、实验室检查和研究药物治疗。参与的总时间长度大约为10周。

[2480] 患者:符合条件的受试者是18岁及以上的男性和女性。

[2481] 标准:

[2482] 入选标准:

[2483] 至少18岁;

[2484] 具有活动性轻度至中度艰难梭菌相关性腹泻(CDAD);

[2485] 能耐受口服药物治疗;

[2486] 没有妊娠或哺乳;和

[2487] 在知情同意书上签名并注明日期。

[2488] 研究设计:这是一项关于式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物在艰难梭菌相关性腹泻患者中的有效性、安全性和耐受性的随机、双盲、主动控制的研究。

[2489] 实施例431:式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物与万古霉素相比用于治疗MRSA骨髓炎的临床试验

[2490] 目的:本研究的目的是与万古霉素相比确定本文提供的化合物在治疗抗甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)骨髓炎中的效力。

[2491] 患者:符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。

[2492] 标准:

[2493] 入选标准:

[2494] 在手术室或来自骨骼部位的无菌活检操作中获得的经培养证实的MRSA。感染和采样部位或者是在骨内或与骨相邻的软组织深处部位,或者是符合骨髓炎的放射检查异常结合阳性MRSA血培养;

[2495] 感染部位的外科清创术,如果必要;

[2496] 受试者能够提供书面知情同意书;和

[2497] 受试者能够接受12周的门诊肠胃外治疗。

[2498] 排除标准:

[2499] 对式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或(IIe)化合物或万古霉素有超敏反应;

[2500] 对式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IID)或

- (IIe) 化合物或万古霉素具有抗性的金黄色葡萄球菌；
- [2501] 由慢性、开放性创伤直接发展的骨髓炎；
- [2502] 多微生物培养(唯一的例外是在培养物中存在凝固酶阴性葡萄球菌且临床评价为这是污染物)；
- [2503] 受试者在加入研究时为妊娠试验阳性；
- [2504] 将会阻止研究药物给药的基线肾或肝功能不全；
- [2505] 在没有施用静脉内抗生素的安全条件下主动使用注射药物3个月；以及
- [2506] 针对除骨髓炎外的感染预计使用抗生素超过14天。
- [2507] 研究设计：这是一项比较万古霉素与式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物对MRSA骨髓炎的治疗的随机、开放标签、主动控制的效力试验。
- [2508] 实施例432：针对选定的由抗万古霉素肠球菌(VRE)引起的严重感染评估式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物的临床试验
- [2509] 目的：本研究的目的是确定式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中的安全性和有效性。
- [2510] 患者：符合条件的受试者将是18岁及以上的男性和女性。
- [2511] 标准：
- [2512] 入选标准：
- [2513] 分离出下列多抗生素抗性细菌中的一种：单独的或作为多微生物感染的一部分的万古霉素抗性屎肠球菌、万古霉素抗性粪肠球菌；和
- [2514] 确诊为需要施用静脉内(IV)抗生素治疗的严重感染(例如，菌血症[除非是由于已排除的感染]、复杂性腹腔内感染、复杂性皮肤和皮肤结构感染或肺炎)
- [2515] 排除标准：
- [2516] 受试者具有任何伴随状况或服用任何伴随药物，研究者认为，该伴随状况或伴随药物可能妨碍对响应的评价，或者导致不可能完成疗法或随访评价的预期过程，或者将大幅增加与受试者参与此研究相关的风险。
- [2517] 抗生素治疗的预计长度小于7天。
- [2518] 研究设计：这是一项随机、双盲的、关于式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物在治疗选定的由VRE引起的严重感染中的安全性和有效性的研究。
- [2519] 药物组合物
- [2520] 肠胃外组合物
- [2521] 为了制备适合于通过注射给药的肠胃外药物组合物，将100mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物溶解在DMSO中，然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。将该混合物加入到适合于注射给药的剂量单位形式中。
- [2522] 在另一个实施方案中，混合下列成分以形成可注射的制剂：

成分	量
[2523] 式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物	1.2 g
醋酸钠缓冲溶液(0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N)或 NaOH (1 M)	适量至合适的 pH
水(蒸馏的、无菌的)	适量至 20 mL

[2524] 合并除水外的所有上述成分,并且如果必要的话进行搅拌,如果必要的话,稍微加热。然后加入足量的水。

[2525] 口服组合物

[2526] 为了制备用于口服递送的药物组合物,100mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与750mg淀粉混合。将该混合物加入到适合于口服给药的口服剂量单元如硬明胶胶囊中。

[2527] 在另一个实施方案中,将下列成分紧密混合并压成单刻痕的片剂。

成分	每个片剂中的量, mg
[2528] 式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物	200
玉米淀粉	50
交联羧甲基纤维素钠	25
乳糖	120
硬脂酸镁	5

[2529] 在又一个实施方案中,将下列成分紧密混合并装入硬壳明胶胶囊中。

成分	每个片剂中的量, mg
[2530] 式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物	200
喷雾干燥的乳糖	148
硬脂酸镁	2

[2531] 在又一个实施方案中,将以下成分混合以形成用于口服给药的溶液/悬浮液:

成分	量
式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(II')、 (IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物	1 g
[2532] 无水碳酸钠	0.1 g
乙醇(200 标准强度(proof)), USP	10 mL
纯化水, USP	90 mL
阿斯巴甜	0.003g
[2533] 局部凝胶组合物	
[2534] 为了制备局部凝胶药物组合物, 将100mg式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、 (II)、(II')、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与1.75g羟丙基纤维素、10mL丙二 醇、10mL肉豆蔻酸异丙酯和100mL纯化的醇USP混合。然后将所得到的凝胶混合物加到适合 于局部给药的容器如管中。	
[2535] 虽然在此已经示出和描述了本公开内容的优选实施方案, 但是此类实施方案仅作 为实例提供对本领域技术人员来说是显而易见的。在不脱离本发明的情况下, 本领域技术 人员将会想到多种变化、改变和替换。应当理解, 本文所述实施方案的各种替代方案可用于 实施本发明。旨在以下列权利要求限定本发明的范围, 从而涵盖这些权利要求的范围内的 方法和结构及其等同物。	

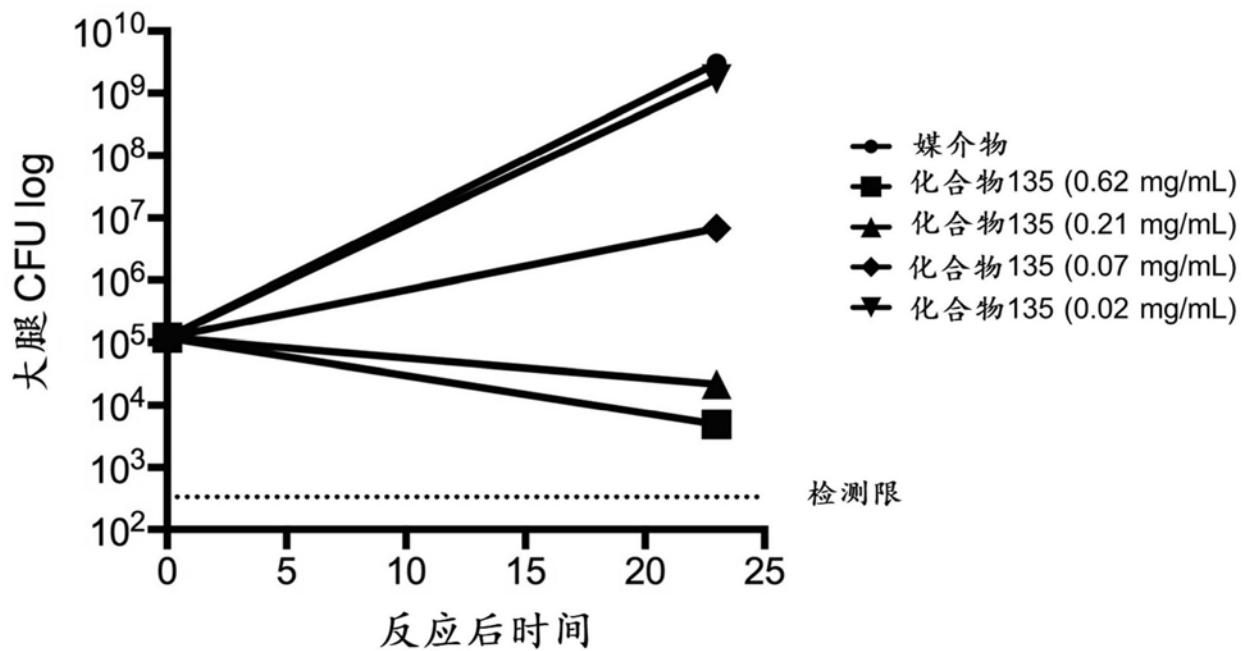


图1