



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112351778 B

(45) 授权公告日 2023.04.04

(21) 申请号 201980043105.6

(22) 申请日 2019.06.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112351778 A

(43) 申请公布日 2021.02.09

(30) 优先权数据
62/691,208 2018.06.28 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.25(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/039860 2019.06.28(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/006432 EN 2020.01.02

(73) 专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司

地址 222047 江苏省连云港市经济技术开
发区昆仑山路7号

专利权人 上海恒瑞医药有限公司

(72) 发明人 刘东 陈磊 庄凌航 李璞慧
张鑫竹 宋春英 马修·米勒
胡齐悦 闫玉娜 贺峰 陶维康(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限
公司 11314

专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.
A61K 31/4164 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

审查员 李钢

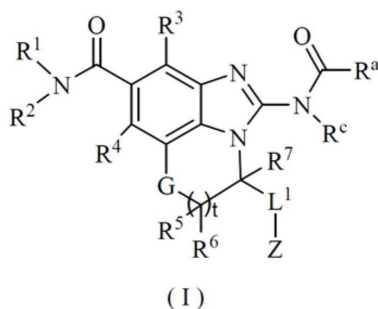
权利要求书22页 说明书82页

(54) 发明名称

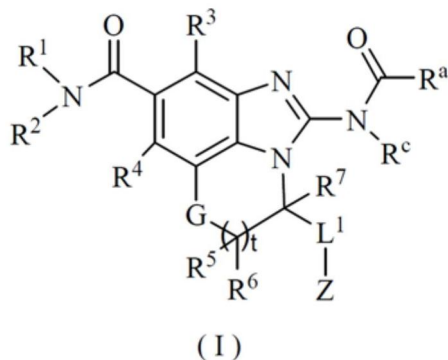
稠合三环杂环类化合物及其治疗用途

(57) 摘要

本申请公开了一种新的通式(I)所示的稠合三环杂环类化合物、其制备方法、包含此化合物的药物组合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物及其前药,以及其用于治疗STING调节有益的疾病的用途,例如癌症、癌前病症和病毒性感染。

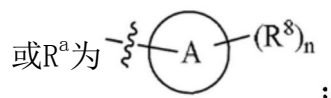


1. 一种通式 (I) 化合物或其互变异构体、或其药学上可接受的盐，



其中：

R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基和羟烷基，其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基独立地取代；



环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G为O或 NR^b ；

R^b 选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基；其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

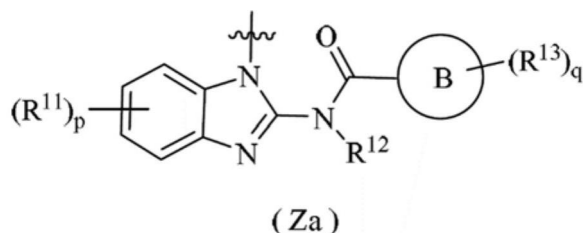
L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $NHC(O)-$ 和 $HNC(O)NH-$ ，其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环；相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环；

或 L^1 不存在；

Z选自 $-C(O)O-$ 、苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、

硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、氧代基、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

或Z选自式(Za)或互变异构体：



其中，环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^8 在每次出现时独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或各自独立地被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、环烷基、杂环基和 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 的一个或多个取代基取代；

R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个取代基取代；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自以下的一个或多个取代基取代：卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{16} 和 R^{17} 相同或不同，且各自独立地选自氢或烷基；

或， R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基含有选自N、O和S的一个或两个相同或不同的杂原子，且所述的杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个取代基取代；

R^{18} 为氢或烷基；

R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个取代基取代；

n为0、1、2、3或4；

m为0、1或2；

s为1至6的整数；

r为1、2、3或4；

t为1、2、3或4；

p为0、1、2、3或4；

q为0、1、2、3或4；

其中：

所述烷基为C₁₋₆烷基；

所述烯基为C₂₋₆烯基；

所述炔基为C₂₋₆炔基；

所述卤代烷基为C₁₋₆卤代烷基；

所述羟烷基为C₁₋₆羟烷基；

所述烷氧基为C₁₋₆烷氧基；

所述烷氧基烷基为C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基；

所述亚烷基为C₁₋₆亚烷基；

所述亚烯基为C₂₋₆亚烯基；

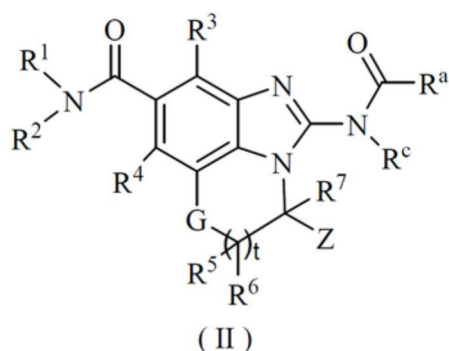
所述环烷基为3至8元环烷基；

所述杂环基为3至10元杂环基；

所述芳基为6至10元芳基；

所述杂芳基为5至10元芳基。

2. 根据权利要求1所述的式(I)化合物, 其为式(II)化合物:

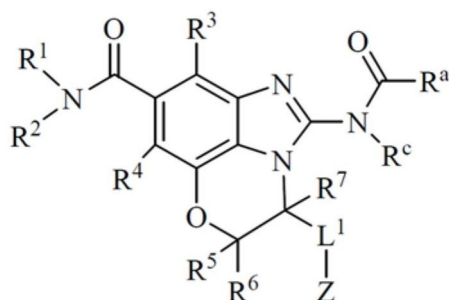


或其互变异构体、或药学上可接受的盐；

其中：

Z选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基, 其中所述的C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₁₋₆烷氧基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基或5至10元杂芳基未被取代或被选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、-NHC(O)O-苯甲基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代；G、R¹⁸、R¹⁹、t、R^a、R^c和R¹至R⁷各自如权利要求1中所定义。

3. 根据权利要求1所述的式(I)化合物, 其为式(III)化合物:

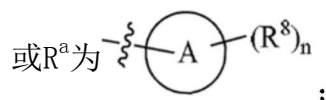


(III)

或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基和羟烷基，其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；



环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

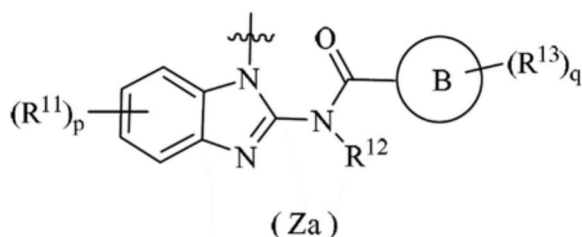
R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 和 $-HNC(O)NH-$ ，其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或 L^1 不存在；

Z 选自 $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或 Z 选自式(Za)或互变异构体：



其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^8 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

n为0、1、2、3或4;

m为0、1或2;

s为1至6的整数;

p为0、1、2、3或4;和

q为0、1、2、3或4;

其中:

所述烷基为C₁₋₆烷基;

所述烯基为C₂₋₆烯基;

所述炔基为C₂₋₆炔基;

所述卤代烷基为C₁₋₆卤代烷基;

所述羟烷基为C₁₋₆羟烷基;

所述烷氧基为C₁₋₆烷氧基;

所述亚烷基为C₁₋₆亚烷基;

所述亚烯基为C₂₋₆亚烯基;

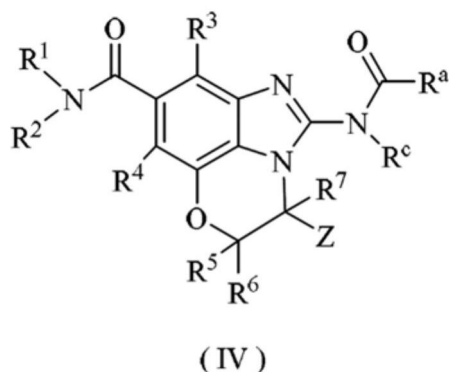
所述环烷基为3至8元环烷基;

所述杂环基为3至10元杂环基;

所述芳基为6至10元芳基;

所述杂芳基为5至10元芳基。

4. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物, 其为式 (IV) 化合物:



或其互变异构体、或药学上可接受的盐,

其中:

Z选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基或5至10元杂芳基未被取代或被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、-NHC(O)-苯甲基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代;

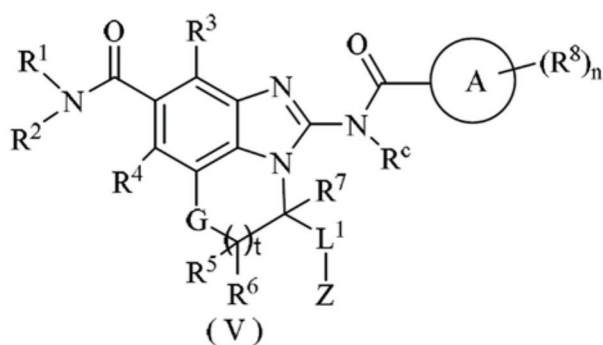
R^a 、 R^c 和 R^1 至 R^7 各自如权利要求1中所定义。

5. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐, 其中 R^a 为 C_{1-6} 烷基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基未被取代或被一个或多个羧酸($-CO_2H$)基团取代;

或 R^a 为 $\xi \text{---} \text{A} \text{---} (R^8)_n$ 和

环A、 R^8 和n各自如权利要求1中所定义。

6. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物, 其为式 (V) 化合物:

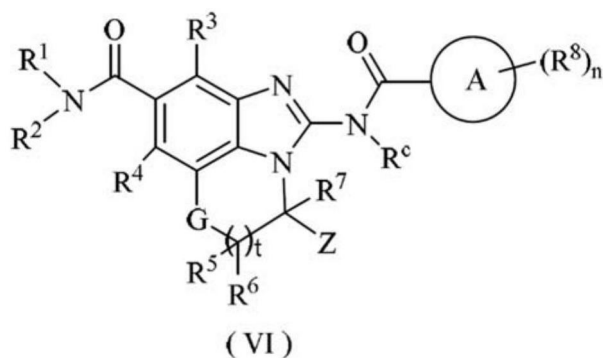


或其互变异构体、或药学上可接受的盐,

其中:

G、t、环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z和n各自如权利要求1中所定义。

7. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物, 其为式 (VI) 化合物:



或其互变异构体、或药学上可接受的盐；

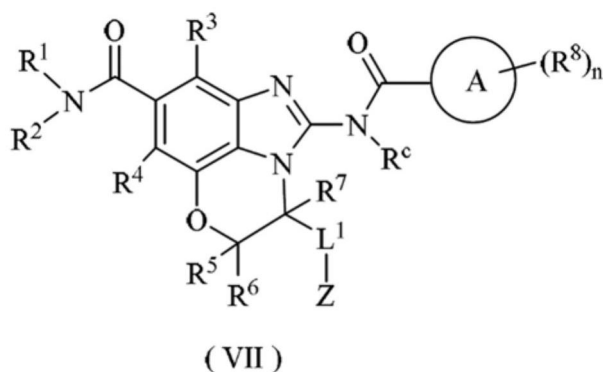
其中：

Z选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基或5至10元杂芳基未被取代或被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、 $-NHC(O)O$ -苯甲基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代；

G、 R^{18} 、 R^{19} 、t、环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 和n各自如权利要求1中所定义。

8. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中t为1。

9. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其为式(VII)化合物：



或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

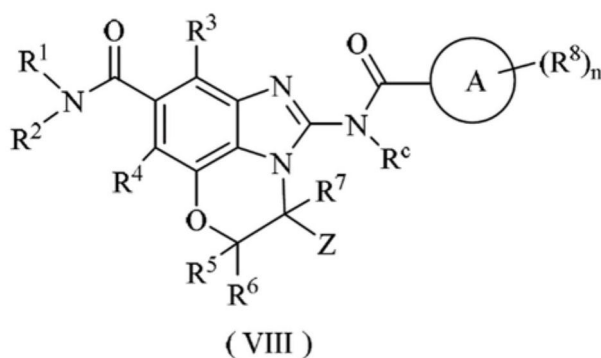
环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z和n各自根据权利要求1中所定义。

10. 根据权利要求9所述的式(I)化合物或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z和n各自根据权利要求3中所定义。

11. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其为式(VIII)化合物：



或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

Z选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基或5至10元杂芳基未被取代或被选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基、硝基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、-NHC(O)O-苯甲基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代；

环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 和n各自如权利要求1中所定义。

12. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中 R^7 选自氢和 C_{1-6} 烷基。

13. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中Z选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{2-6} 烯基，其中所述的 C_{1-6} 烷基未被取代或被选自卤素、羟基和-NHC(O)O-苯甲基中的一个或多个取代基取代。

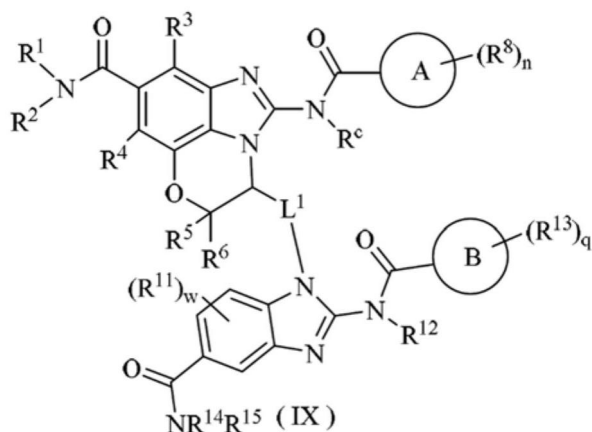
14. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中 R^{11} 选自氢、 C_{1-6} 烷氧基和-C(O)NR¹⁴R¹⁵；其中所述的 C_{1-6} 烷氧基未被取代或被选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、氨基、羟基、 C_{1-6} 羟烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、3至8元环烷基、3至10元杂环基和NR¹⁶R¹⁷中的一个或多个取代基取代；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{16} 和 R^{17} 相同或不同，且各自独立地选自氢或 C_{1-6} 烷基；

或， R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成3至10元杂环基，其中所述的3至10元杂环基含有选自N、O和S的一个或两个相同或不同的杂原子。

15. 根据权利要求1所述的式(I)化合物，其为式(IX)化合物：



或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

L¹选自 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、C₁₋₆亚烷基和C₂₋₆亚烯基，其中所述的C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基未被取代或被选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代；相同碳上的两个取代基可形成3至8元环烷基或3至10元杂环基环；相邻碳上的两个取代基可形成3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基环；R¹⁴和R¹⁵相同或不同，且各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基；

w为0、1、2或3；和

环A、环B、R^c、R¹至R⁶、R⁸、R¹¹、R¹²、R¹³、r、s、n和q各自如权利要求1中所定义。

16. 根据权利要求15所述的式(I)化合物或其互变异构体、或药学上可接受的盐，

其中：

L¹选自C₁₋₆亚烷基和C₂₋₆亚烯基，其中所述的C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基未被取代或被选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、氨基、硝基、羟基、C₁₋₆羟烷基、氰基、3至8元环烷基、3至10元杂环基、6至10元芳基和5至10元杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R¹⁴和R¹⁵相同或不同，且各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基；

w为0、1、2或3；和

环A、环B、R^c、R¹至R⁶、R⁸、R¹¹、R¹²、R¹³、n和q各自如权利要求3中所定义。

17. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中L¹为C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基，其中所述的C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基未被取代或被选自氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、卤素和羟基中的一个或多个取代基取代；

R¹⁸为氢或C₁₋₆烷基；R¹⁹为未被取代的或被选自C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基中的一个或多个取代基取代的5至10元杂芳基。

18. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中L¹为C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基，其中所述的C₁₋₆亚烷基或C₂₋₆亚烯基未被取代或被一个或多个羟基取代。

19. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中环A为5至10元杂芳基或6至10元芳基。

20. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐，其中环A为吡唑基或咪唑基。

21. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中环B为5至10元杂芳基或6至10元芳基。

22. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中环B为吡唑基或咪唑基。

23. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中R^c为氢或C₁₋₆烷基。

24. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中R¹和R²相同或不同,且各自独立地为氢或C₁₋₆烷基;其中所述的C₁₋₆烷基未被取代或被一个或多个羟基取代。

25. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中R³、R⁴、R⁵或R⁶相同或不同,且各自独立地为氢。

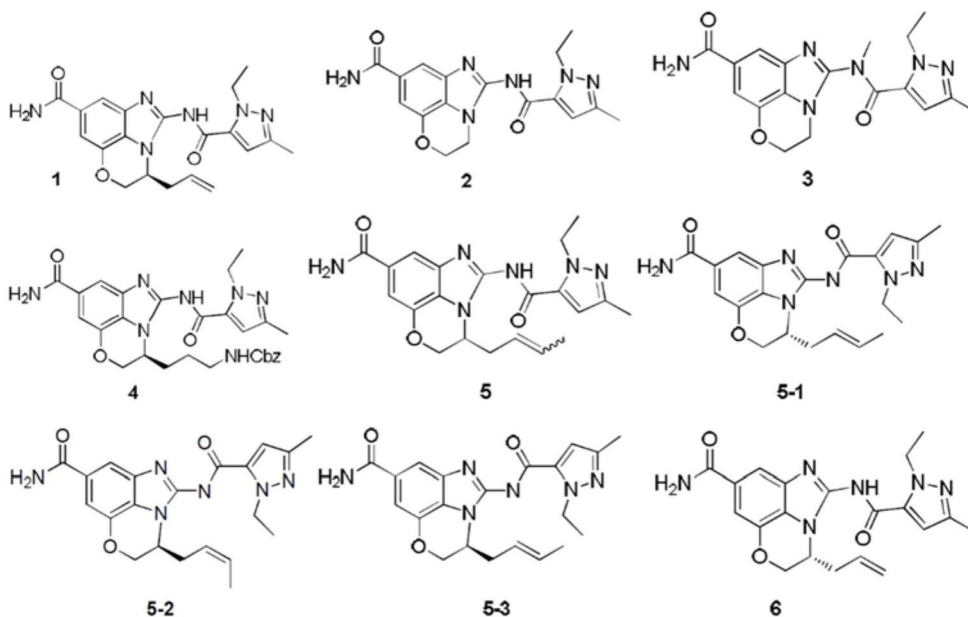
26. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中R⁸在每次出现时独立地为氢或C₁₋₆烷基。

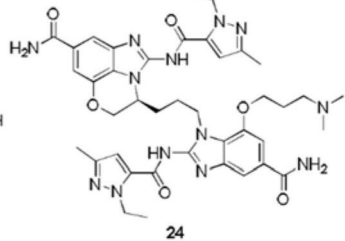
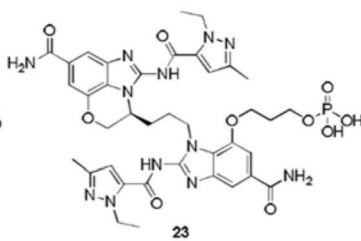
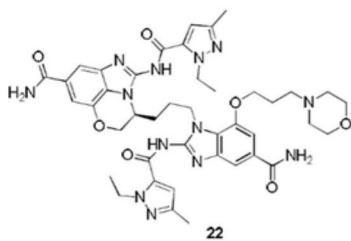
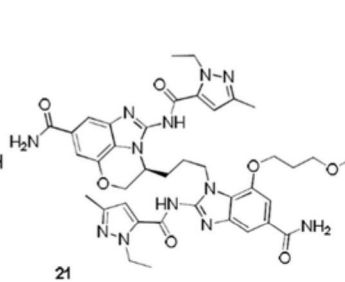
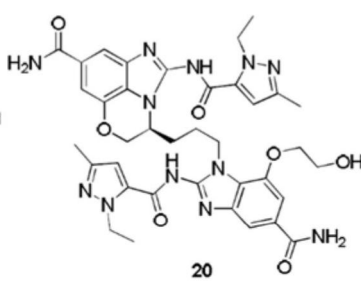
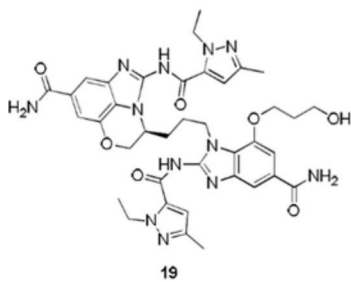
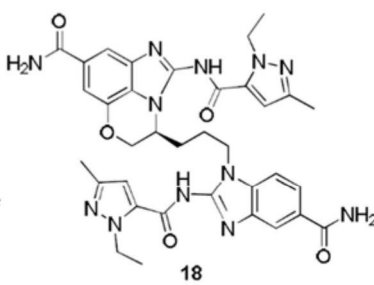
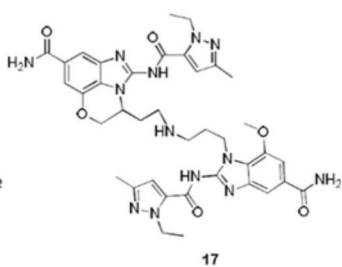
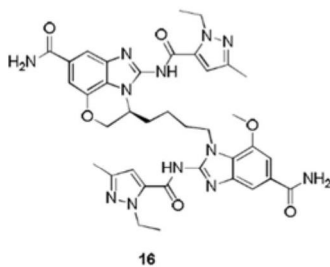
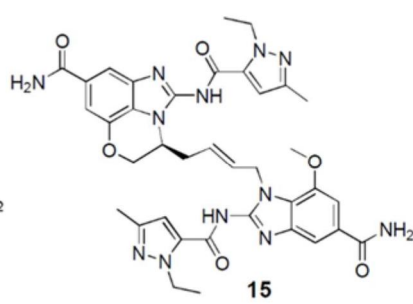
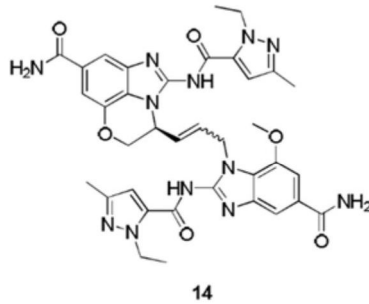
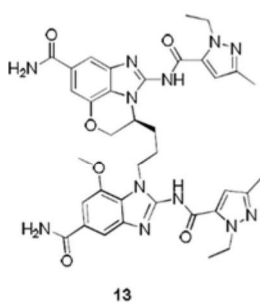
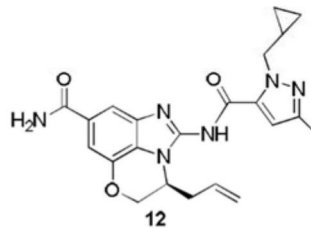
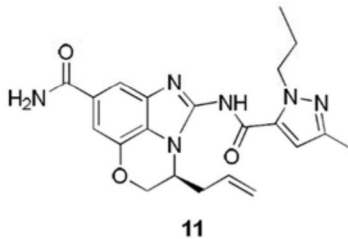
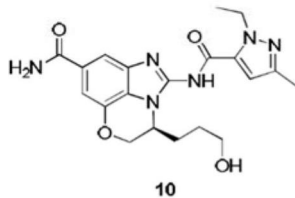
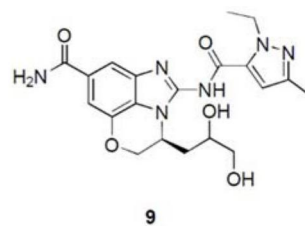
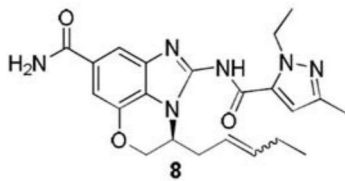
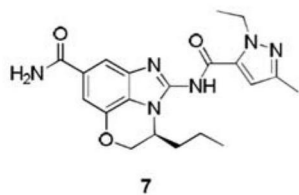
27. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中G为NR^b;和

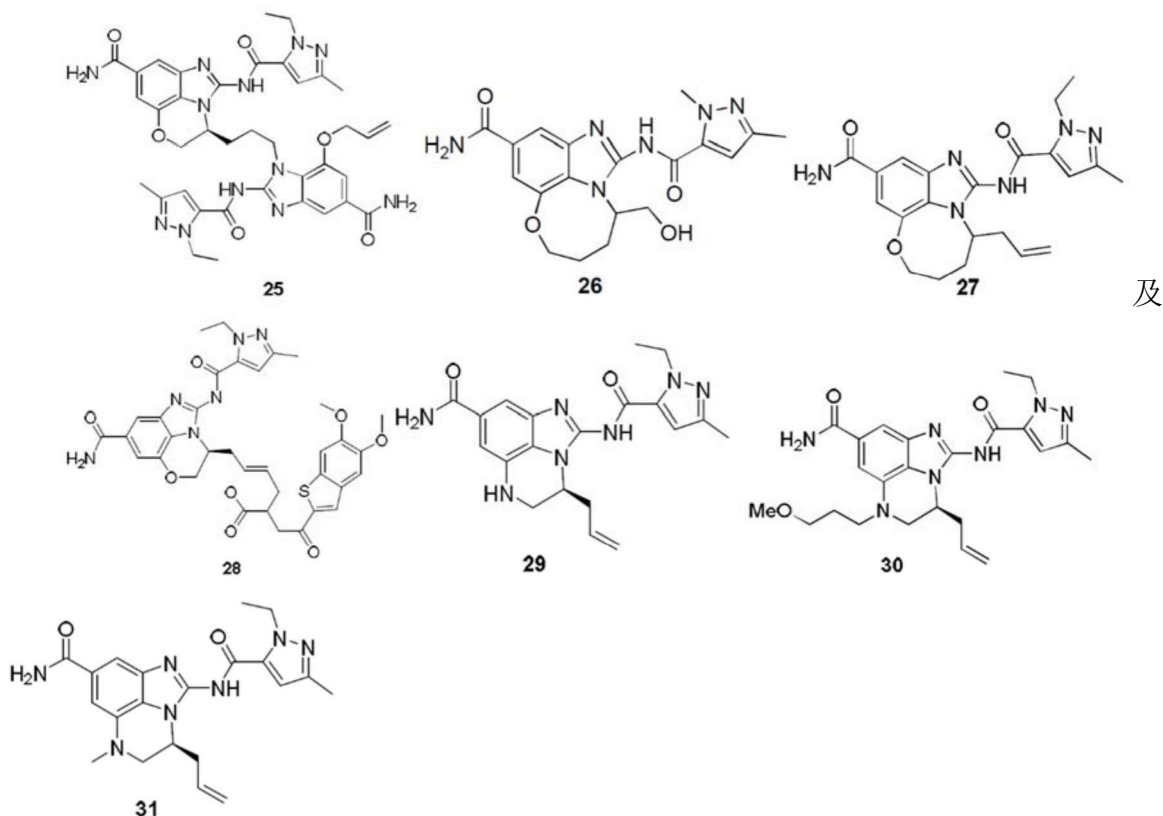
R^b选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

28. 根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中R^b选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基C₁₋₆烷基。

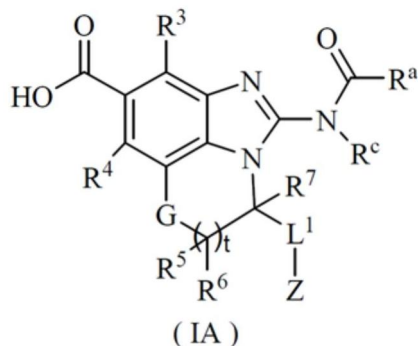
29. 根据权利要求1至28中任一项所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐,其中所述的化合物选自:





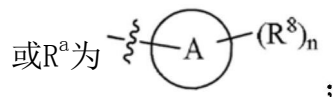


30. 一种式 (IA) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐：



其中：

R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基，其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；



环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

G为O或 NR^b ；

R^b 选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基；其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

R^3 和 R^4 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

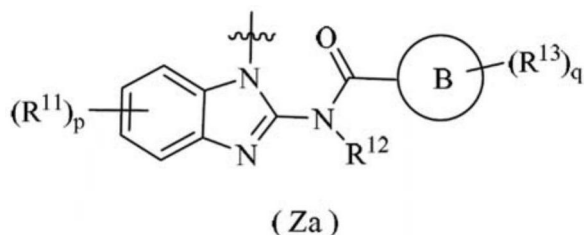
R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$,其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环;

或 L^1 不存在;

Z 选自 $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

或 Z 选自式(Za)或互变异构体:



其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^8 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、 $-C(O)O-$ 苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、环烷基、杂环基和 $NR^{16}R^{17}$ 中的一个或多个取代基取代;

R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、

硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^{16} 和 R^{17} 相同或不同，且各自独立地选自氢或烷基；

或， R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基，其中所述的杂环基含有选自N、O和S中的一个或两个相同或不同的杂原子，且所述的杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个取代基取代；

R^{18} 为氢或烷基；

R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个取代基取代；

n为0、1、2、3或4；

m为0、1或2；

s为1至6的整数；

r为1、2、3或4；

t为1、2、3或4；

p为0、1、2、3或4；

q为0、1、2、3或4；

其中：

所述烷基为 C_{1-6} 烷基；

所述烯基为 C_{2-6} 烯基；

所述炔基为 C_{2-6} 炔基；

所述卤代烷基为 C_{1-6} 卤代烷基；

所述羟烷基为 C_{1-6} 羟烷基；

所述烷氧基为 C_{1-6} 烷氧基；

所述烷氧基烷基为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基；

所述亚烷基为 C_{1-6} 亚烷基；

所述亚烯基为 C_{2-6} 亚烯基；

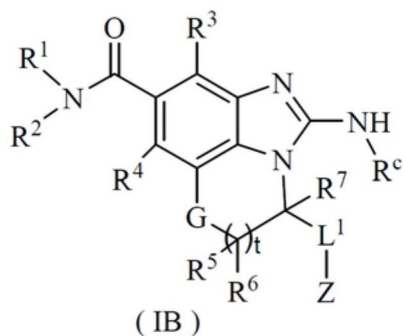
所述环烷基为3至8元环烷基；

所述杂环基为3至10元杂环基；

所述芳基为6至10元芳基；

所述杂芳基为5至10元芳基。

31. 一种式 (IB) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐：



其中：

G为O或NR^b;

R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基;其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^c选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基;

R¹和R²相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R³和R⁴相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

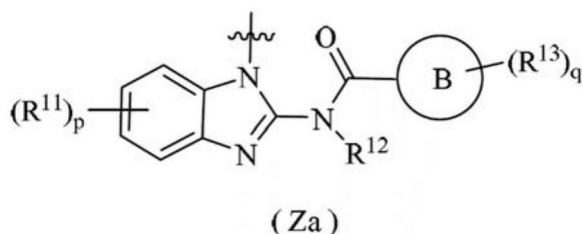
R⁵、R⁶和R⁷相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

L¹选自亚烷基、亚烯基、NH、-(CH₂)_sNH-、-(CH₂)_sNH(CH₂)_r-、O、S(O)_m、C(O)、-C(O)NH-、-NHC(O)-和-HNC(O)NH-,其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环;

或L¹不存在;

Z选自-C(O)O-苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-NR⁹R¹⁰、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

或Z选自式(Za)或互变异构体:



其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R⁹和R¹⁰相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R¹¹各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、环烷基、杂环基和NR¹⁶R¹⁷中的一个或多个取代基取代;

R¹²选自氢、烷基、烯基和炔基;

R¹³各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、

羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^{16} 和 R^{17} 相同或不同,且各自独立地选自氢或烷基;

或, R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基,其中所述的杂环基含有选自N、O和S中的一个或两个相同或不同的杂原子,且所述的杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个取代基取代;

R^{18} 为氢或烷基;

R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个取代基取代;

m为0、1或2;

s为1至6的整数;

r为1、2、3或4;

t为1、2、3或4;

p为0、1、2、3或4;

q为0、1、2、3或4;

其中:

所述烷基为 C_{1-6} 烷基;

所述烯基为 C_{2-6} 烯基;

所述炔基为 C_{2-6} 炔基;

所述卤代烷基为 C_{1-6} 卤代烷基;

所述羟烷基为 C_{1-6} 羟烷基;

所述烷氧基为 C_{1-6} 烷氧基;

所述烷氧基烷基为 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 烷基;

所述亚烷基为 C_{1-6} 亚烷基;

所述亚烯基为 C_{2-6} 亚烯基;

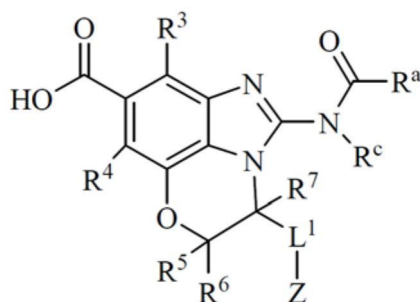
所述环烷基为3至8元环烷基;

所述杂环基为3至10元杂环基;

所述芳基为6至10元芳基;

所述杂芳基为5至10元芳基。

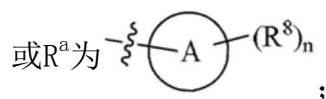
32. 一种式(IIIA)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐:



(III A)

其中：

R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、羟烷基，其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；



环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

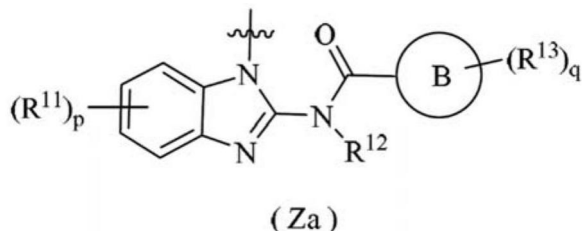
R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或 L^1 不存在；

Z选自 $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或Z选自式 (Za) 或互变异构体：



其中，环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^8 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环

基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

n为0、1、2、3或4；

m为0、1或2；

s为1至6的整数；

p为0、1、2、3或4；

q为0、1、2、3或4；

其中：

所述烷基为C₁₋₆烷基；

所述烯基为C₂₋₆烯基；

所述炔基为C₂₋₆炔基；

所述卤代烷基为C₁₋₆卤代烷基；

所述羟烷基为C₁₋₆羟烷基；

所述烷氧基为C₁₋₆烷氧基；

所述亚烷基为C₁₋₆亚烷基；

所述亚烯基为C₂₋₆亚烯基；

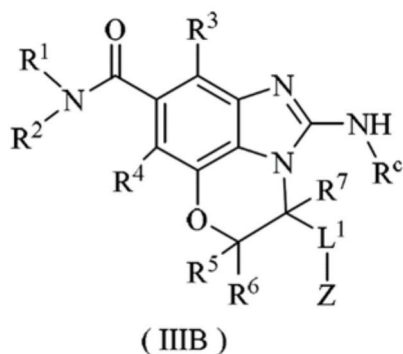
所述环烷基为3至8元环烷基；

所述杂环基为3至10元杂环基；

所述芳基为6至10元芳基；

所述杂芳基为5至10元芳基。

33. 一种式(IIIB)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐：



其中：

R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

R^1 和 R^2 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

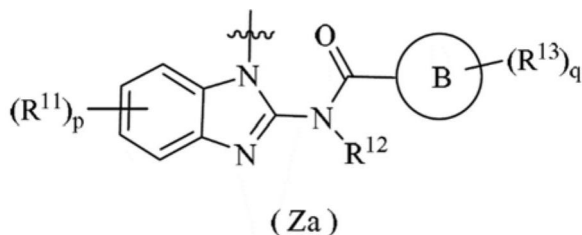
R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_5NH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 和 $-HNC(O)NH-$ ，其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或 L^1 不存在；

Z 选自 $-C(O)O-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

或 Z 为式 (Za) 或互变异构体：



其中，环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^9 和 R^{10} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、 $-C(O)O-$ 苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{11} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基；

R^{13} 各自相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、

羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;

m为0、1或2;

s为1至6的整数;

p为0、1、2、3或4;

q为0、1、2、3或4;

其中:

所述烷基为 C_{1-6} 烷基;

所述烯基为 C_{2-6} 烯基;

所述炔基为 C_{2-6} 炔基;

所述卤代烷基为 C_{1-6} 卤代烷基;

所述羟烷基为 C_{1-6} 羟烷基;

所述烷氧基为 C_{1-6} 烷氧基;

所述亚烷基为 C_{1-6} 亚烷基;

所述亚烯基为 C_{2-6} 亚烯基;

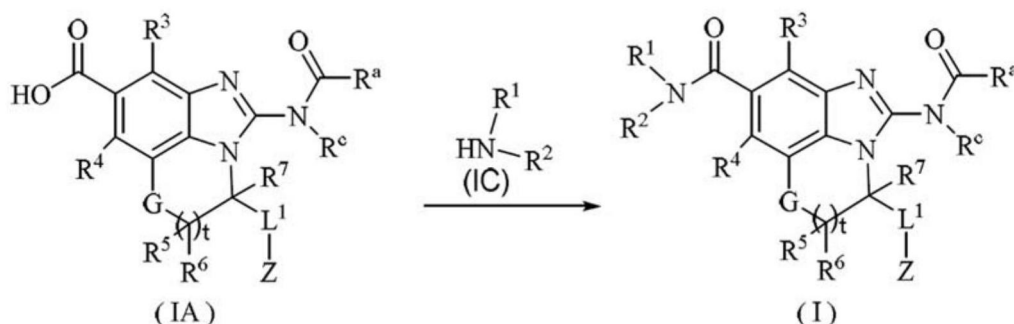
所述环烷基为3至8元环烷基;

所述杂环基为3至10元杂环基;

所述芳基为6至10元芳基;

所述杂芳基为5至10元芳基。

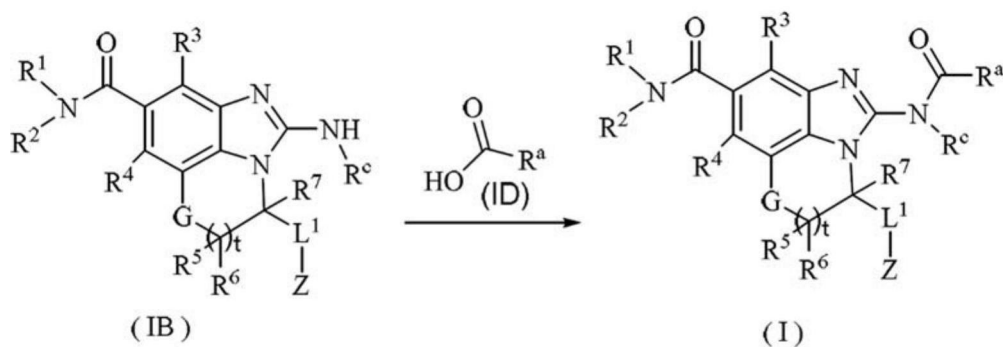
34.一种制备根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐的方法,其包含以下步骤:



式(IA)化合物与式(IC)化合物反应得到式(I)化合物;

其中G、t、 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 、 L^1 和Z各自如权利要求1中所定义。

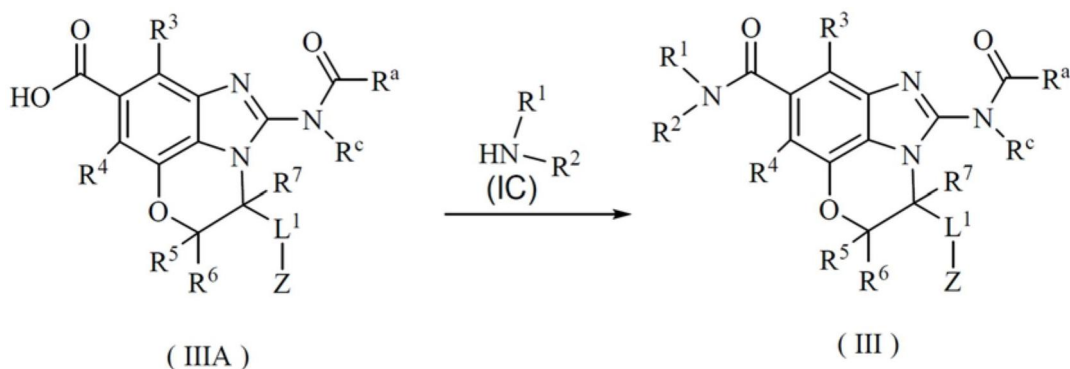
35.一种制备根据权利要求1所述的式(I)化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐的方法,其包含以下步骤:



式 (IB) 化合物与式 (ID) 化合物反应得到式 (I) 化合物；

其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹和Z各自如权利要求1中所定义。

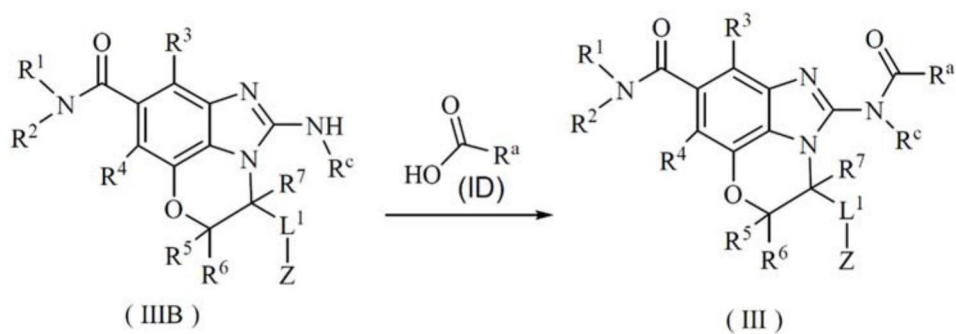
36. 一种制备根据权利要求3所述的式 (III) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐的方法，其包含以下步骤：



式 (IIIA) 化合物与式 (IC) 化合物反应得到式 (III) 化合物；

其中R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹和Z各自如权利要求3中所定义。

37. 一种制备根据权利要求3所述的式 (III) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐的方法，其包含以下步骤：



式 (IIIB) 化合物与式 (ID) 化合物反应得到该式 (III) 化合物；

其中R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹和Z各自如权利要求3中所定义。

38. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的根据权利要求1至29中任一项所述的化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载剂、稀释剂或其他赋形剂。

39. 一种根据权利要求1至29中任一项所述的式 (I) 化合物、或其互变异构体、或药学上可接受的盐或如权利要求38所述的药物组合物在制备用于治疗STING调节有益的疾病的药物中和作为免疫性组合物或疫苗佐剂的用途，所述的疾病选自癌症、癌前病症、发炎和感染

性疾病。

40. 根据权利要求39所述的用途,其中所述的疾病或病症选自癌症、癌前症候群和病毒性感染。

41. 根据权利要求39所述的用途,其中所述的感染性疾病选自B型肝炎病毒 (HBV) 感染、C型肝炎病毒 (HCV) 感染、流感、人类免疫缺陷病毒感染和AIDS。

稠合三环杂环类化合物及其治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e)本申请要求于2018年6月28日提交的美国临时专利申请第62/691,208号的优先权,其全部内容通过引用合并于此。

技术领域

[0003] 本发明涉及作为干扰素基因(STING)的刺激物的激动剂的稠合三环杂环类化合物及其制备方法、药物组合物及其用于治疗STING调节有益的疾病的医疗用途,例如癌症、癌前病症、B型肝炎病毒(HBV)、C型肝炎病毒(HCV)、流感、人类免疫缺陷病毒感染、AIDS、炎症和感染性疾病,或作为免疫原性组合物或疫苗佐剂的用途。

背景技术

[0004] 脊椎动物通过先天性及适应性免疫来防御抵抗微生物或对来自细胞或组织损伤的信号作出反应。先天性免疫不具有抗原特异性,且在抗原出现在体内后立即执行防御机制。适应性免疫需要时间来产生完全应答,但具有抗原特异性且持久。一旦抗原被加工和识别,适应性免疫系统就会利用专门设计的一组免疫细胞来攻击该抗原。在适应性免疫应答的过程中,会产生记忆免疫细胞,从而可以对抗原的再暴露作出更快更有效的应答。需要先天性免疫系统来激活我们的适应性免疫系统。大量分子及细胞协作地参与先天性免疫和适应性免疫功能(Shanker A.及Marincola F.,Cancer Immunol.Immunother.,2011,60:1061-1074)。

[0005] 先天性免疫由存在于病原体中的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP)被模式识别受体(pattern recognition receptor,PRR)识别时引发(Medzhitov,R.J.Immunol.2013,191,4473-4474)。包括各种肿瘤衍生的抗原的一些内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern,DAMP)也可同样地由此类PRR识别(Matzinger,P.,Science 2002,296:301-305)。来自病原体和异常细胞的游离的胞质DNA可由DNA传感器识别。已证实环状GMP-AMP合成酶(cyclic GMP-AMP Synthase,cGAS)为重要的DNA传感器,其可将游离的胞质DNA催化成环二核苷酸(CDN)2'3'-GAMP(Ng KW.等人,Trends in Immunology,2018,39:44-54)。

[0006] 干扰素基因的刺激物(STING;也称为MITA和MPYS,由TMEM173编码)为与内质网(endoplasmic reticulum,ER)相关的信号传导分子。当结合由cGAS产生的环二核苷酸(CDN)以及细胞质中的细菌环状二-AMP(c-di-AMP)或c-di-GMP后,STING发生构象变化,并与TBK1一起形成复合物。该复合物从ER转运至核周高尔基体,然后磷酸化IRF3,IRF3二聚并进入细胞核以启动I型IFN的转录。TBK1还使蛋白质I κ B上的残基磷酸化,导致其降解,从而造成NF- κ B活化和易位至细胞核,及促炎性细胞因子(如TNF α 、IL-6和IL-1 β)的转录(Ahn J.和Barber G.,Current Opinion in Immunology 2014,31:121-126)。越来越多的证据表明,依赖STING的信号传导在增强抗肿瘤免疫力方面至关重要。与野生型小鼠相比,STING缺陷型小鼠的肿瘤排斥反应降低(Woo S.等人,Immunity,2014,41:830-842)。STING的激活显

著抑制了多种类型的小鼠肿瘤的生长 (Corrales等人, Cell Reports, 2015, 11:1018-1030)。

[0007] 由STING介导的抗肿瘤活性至少部分地是通过I型IFN介导的 (Corrales L. 及 Gajewski F., Clin. Cancer Res., 2015, 21:4774-4779)。I型IFNs (IFN α/β) 对免疫细胞的作用已得到充分证实。与IFN α/β 结合后, IFN α/β 受体活化一系列事件, 并诱导由IFN刺激的响应元件 (ISRE) 调节的多种基因的转录, 从而调节多种类型的免疫细胞。特别地, I型IFN促进交叉引发, 增强效应子T细胞功能和扩增, 介导记忆发育, 由此使先天性免疫与适应性免疫偶合 (Zitvogel L. 等人, Nature Reviews Immunology, 2015, 15:405-414)。I型IFNs促进各种类型癌症的抗肿瘤免疫力 (Parker B. 等人, Nat Rev Cancer, 2016, 16:131-144)。TNF α 可能是活化STING所观测到的治疗效果的另一重要贡献因素 (Francica B. 等人, Cancer Immunol Res., 2018, 6:1-12)。

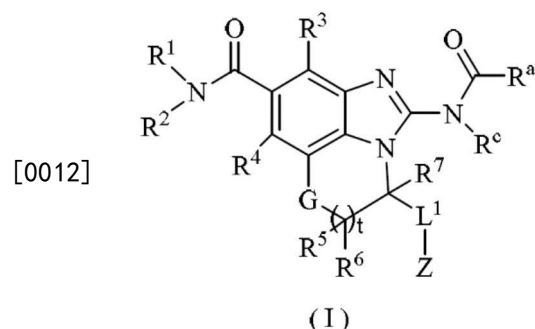
[0008] 公开STING调节剂的专利申请包括W02010017248、W02013166000、W02017175147和W02017175156。

[0009] 总体而言, STING激活可对先天性及适应性免疫反应产生重大影响, 因此可能对癌症和其他疾病 (如病毒性感染) 的治疗产生有益的影响。

发明内容

[0010] 本发明提供一种新型的由下文通式 (I) 所示的稠合三环杂环类化合物, 其用作STING激动剂及作为用于治疗其中对STING的调节有益的疾病的治疗剂, 例如癌症、癌前病症、B型肝炎病毒 (HBV)、C型肝炎病毒 (HCV)、流感、人类免疫缺陷病毒感染、AIDS、炎症和其他感染性疾病。此类化合物也可用作免疫原性组合物或疫苗佐剂。

[0011] 因此, 一方面, 本发明提供一种通式 (I) 化合物或其互变异构体或其药学上可接受的盐、前药或溶剂合物:



[0013] 其中:

[0014] R^a选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基和羟烷基, 其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选地一个至五个, 更优选一个至三个的取代基取代;

[0015] 或者R^a为 $\text{---}\text{A}\text{---}(\text{R}^8)_n$;

[0016] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0017] G为O或NR^b;

[0018] R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基;其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0019] R^c选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基;

[0020] R¹和R²相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0021] R³和R⁴各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

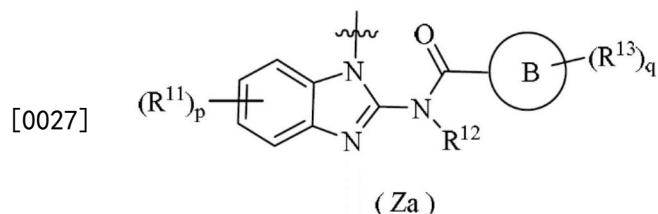
[0022] R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0023] L¹选自亚烷基、亚烯基、NH-、-(CH₂)_sNH-、-(CH₂)_sNH(CH₂)_r-、O、S(O)_m、C(O)、-C(O)NH-、-NHC(O)-和-HNC(O)NH-,其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;同一碳原子上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环;

[0024] 或L¹不存在;

[0025] Z选自-C(O)O-苄基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-NR⁹R¹⁰、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0026] 或Z为通式(Za)或其互变异构体:



[0028] 其中环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0029] R⁸在每次出现时独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0030] R⁹和R¹⁰相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷

基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0031] R^{11} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-O-P(O)(OH)_2$ 、环烷基、杂环基和 $NR^{16}R^{17}$ 的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0032] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基；

[0033] R^{13} 在每次出现时独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0034] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0035] R^{16} 和 R^{17} 相同或不同，且各自独立地选自氢或烷基；

[0036] 或， R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基，其中该杂环基含有选自N、O和S的一个或两个相同或不同的杂原子，且该杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0037] R^{18} 为氢或烷基；

[0038] R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0039] n为0、1、2、3或4；

[0040] m为0、1或2；

[0041] s为1至6的整数；

[0042] r为1、2、3或4；

[0043] t为1、2、3或4；

[0044] p为0、1、2、3或4；和

[0045] q为0、1、2、3或4。

[0046] 另一方面，本发明提供一种药物组合物，其包含本文所公开的任何实施方案中的式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药以及一或多种药学上可接受的载剂、稀释剂或其他赋形剂。

[0047] 在另一方面，本发明提供了一种治疗由STING介导的疾病或病症的方法，其包含向对其有需要的个体施用本文所公开的任何实施方案中的治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、前药或组合物。

[0048] 在另一方面，本发明提供一种本文所公开的任何实施方案中的式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药在制备治疗由STING介导的疾病或病症的

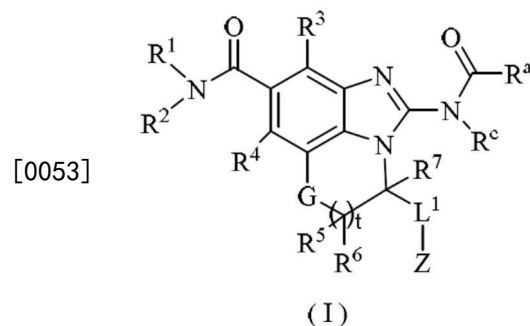
药物中的用途。

[0049] 由STING介导的疾病或病症包括但不限于各种癌症、癌前症候群及病毒性感染，例如B型肝炎病毒 (HBV)、C型肝炎病毒 (HCV)、流感、人类免疫缺陷病毒感染、AIDS、发炎、感染性疾病或类似者。

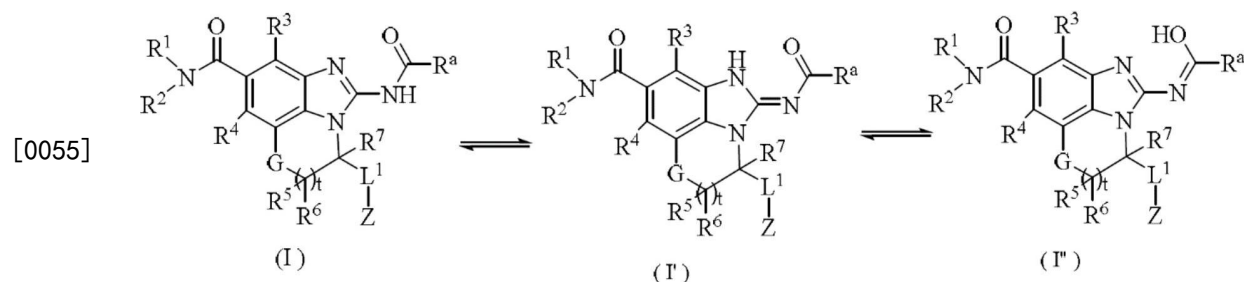
[0050] 通过详细描述、实施例及权利要求将更好地了解本发明的其他方面和益处。

[0051] 本发明的详细描述

[0052] 一方面，本发明提供一种如上文所定义的式 (I) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、前药或溶合物：

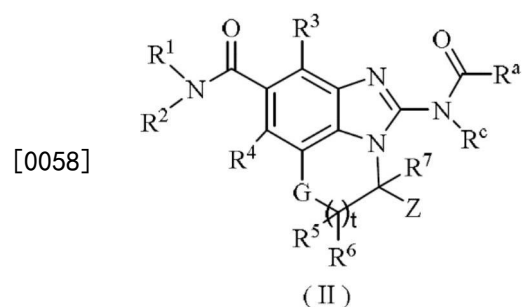


[0054] 出于说明的目的，当R^c为氢时，化合物可以以任何互变异构体形式 (I)、(I') 或 (I'') 或其混合物存在，其所有均由本发明所涵盖。



[0056] 其中：R^a、L¹、Z及R¹至R⁷各自如式 (I) 中所定义。

[0057] 在一个实施方案中，L¹为键，且式 (I) 化合物进一步由式 (II) 表征：



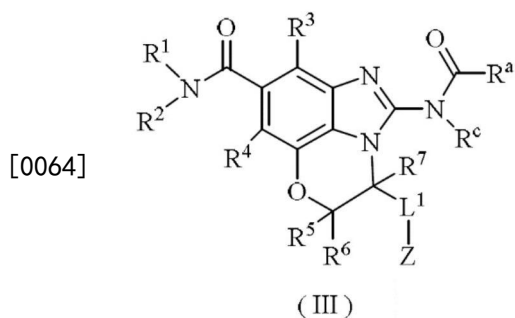
[0059] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；

[0060] 其中：

[0061] Z选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、-NHC(O)O-苯甲基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个，优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0062] G 、 R^{18} 、 R^{19} 、 t 、 R^a 、 R^c 和 R^1 至 R^7 各自如式(I)中所定义。

[0063] 在另一实施方案中,式(I)化合物进一步由式(III)表征:



[0065] 其中:

[0066] R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基和羟烷基,其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0067] 或 R^a 为 ;

[0068] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0069] R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基;

[0070] R^1 和 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0071] R^3 和 R^4 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

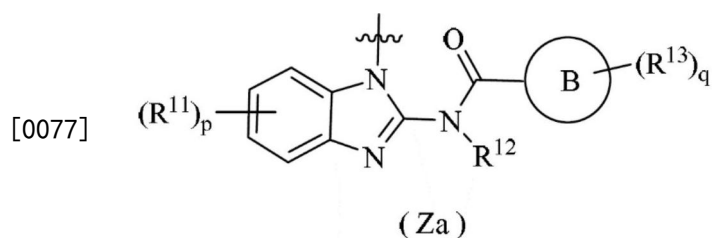
[0072] R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0073] L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 O 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 和 $-HNC(O)NH-$,其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环;

[0074] 或 L^1 不存在;

[0075] Z 选自 $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0076] 或 Z 选自式(Za)或互变异构体:



[0078] 其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0079] R^8 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0080] R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0081] R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0082] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

[0083] R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0084] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0085] n为0、1、2、3或4;

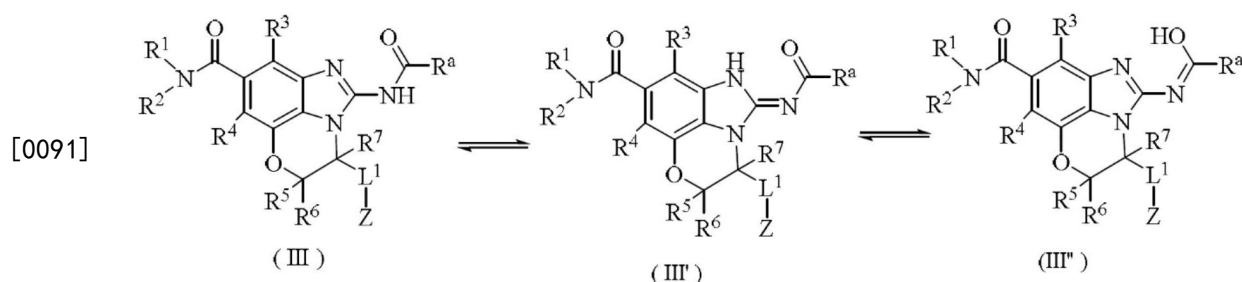
[0086] m为0、1或2;

[0087] s为1至6的整数;

[0088] p为0、1、2、3或4;和

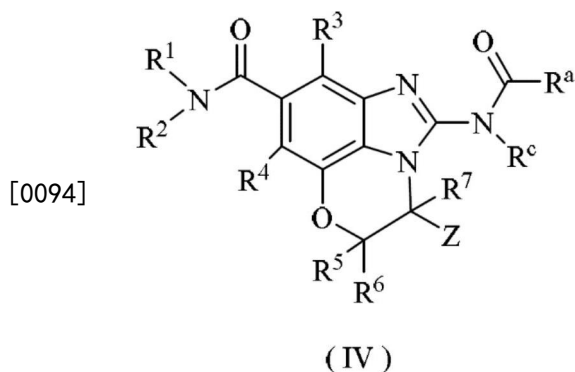
[0089] q为0、1、2、3或4。

[0090] 当 R^c 为氢时,化合物可以以任何互变异构体形式(III)、(III')或(III'')或其混合物存在,其所有均由本发明所涵盖:



[0092] 其中: R^a 、 L^1 、Z及 R^1 至 R^7 各自如式(I)中所定义。

[0093] 在一个实施方案中, L^1 为键且式 (I) 或式 (III) 的化合物进一步由式 (IV) 表征:



[0095] 其中:

[0096] Z选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-NHC(O)-O-苯甲基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

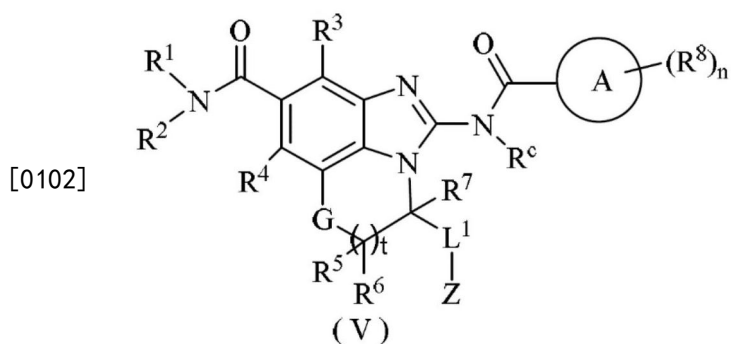
[0097] R^a 、 R^c 和 R^1 至 R^7 各自如式 (I) 中所定义。

[0098] 在另一实施方案中,在式 (I) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中,其中 R^a 为烷基,其中所述的烷基任选地被一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个羧酸($-CO_2H$)基团取代;

[0099] 或 R^a 为 和

[0100] 环A、 R^8 和n各自如式 (I) 中所定义。

[0101] 在另一实施方案中,式 (I) 化合物进一步由式 (V) 表征:



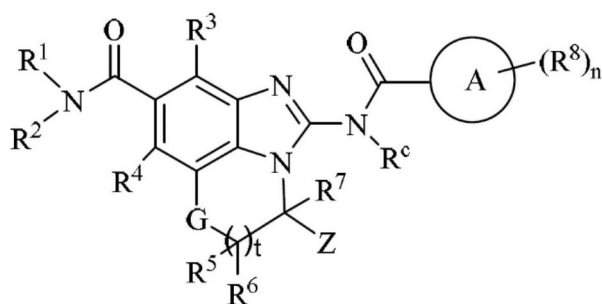
[0103] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;

[0104] 其中:

[0105] G、t、环A、 R^c 、 R^1 至 R^8 、 L^1 、Z及n各自如式 (I) 中所定义。

[0106] 在另一实施方案中,式 (I) 化合物进一步由式 (VI) 表征:

[0107]



(VI)

[0108] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；

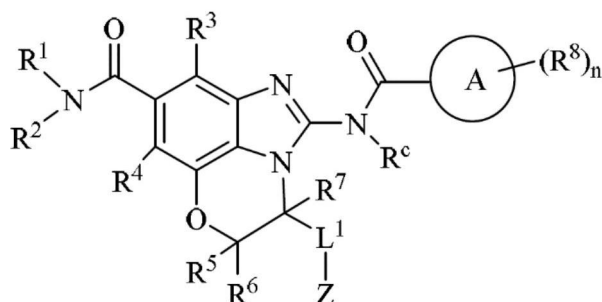
[0109] 其中：

[0110] Z选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、-NHC(O)O-苯甲基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个，优选地一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0111] G、R¹⁸、R¹⁹、t、环A、R^c、R¹至R⁸及n各自如式(I)中所定义。

[0112] 在另一实施方案中，式(I)或式(III)化合物进一步由式(VII)表征：

[0113]



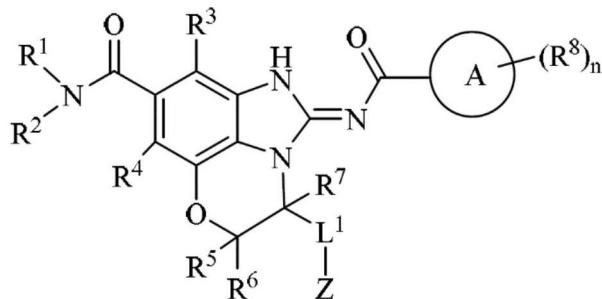
(VII)

[0114] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；

[0115] 其中：

[0116] 环A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(I)中所定义。[0117] 在另一实施方案中，R^c为氢且式(VII)化合物进一步由式(VII')表征：

[0118]



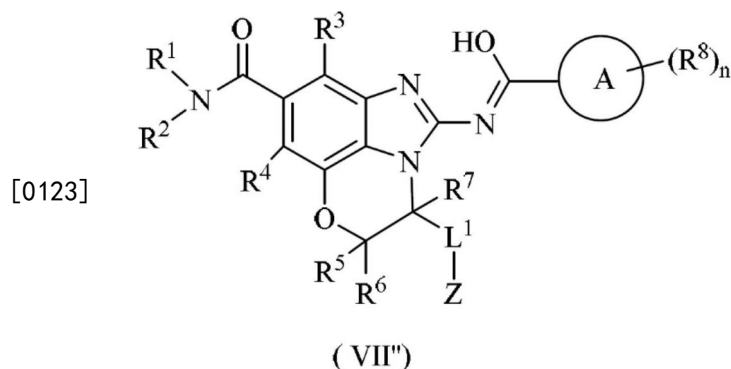
(VII')

[0119] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；

[0120] 其中：

[0121] 环A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(VII)中所定义。

[0122] 在另一实施方案中, R^c为氢且式(VII)化合物进一步由式(VII'')表征:

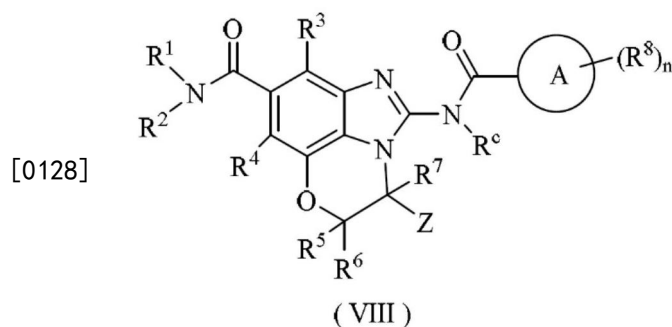


[0124] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;

[0125] 其中:

[0126] 环A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(VII)中所定义。

[0127] 在另一实施方案中, 式(I)或式(III)化合物进一步由式(VIII)表征:



[0129] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;

[0130] 其中:

[0131] Z选自氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烯基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-NHC(O)O-苯甲基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个, 优选地一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代; 且

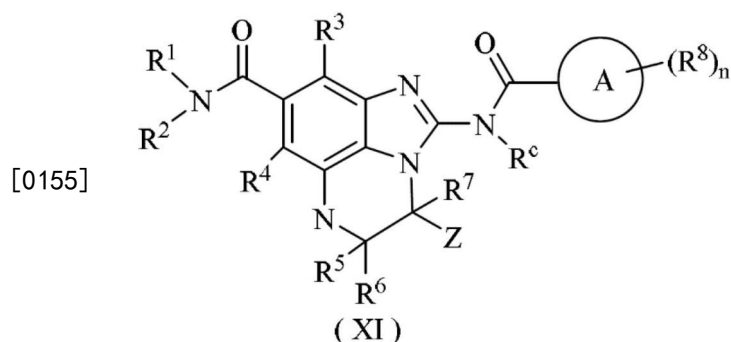
[0132] 环A、R^b、R^c、R¹至R⁸及n各自如式(I)中所定义。

[0133] 在另一实施方案中, 在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中, R⁷选自氢和烷基。

[0134] 在另一实施方案中, 在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中, Z选自氢、烷基和烯基, 其中烷基未被取代或被选自卤素、羟基和-NHC(O)O-苯甲基中的一个或多个、优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代。

[0135] 在另一实施方案中, 在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中, 其中R¹¹选自氢、烷氧基及-C(O)NR¹⁴R¹⁵; 其中烷氧基未被取代或被选自烷氧基、烯基、氨基、羟基、羟烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、环烷基、杂环基和NR¹⁶R¹⁷中的一个或多个、优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0136] R¹⁴和R¹⁵相同或不同, 且各自独立地选自氢或烷基;



[0156] 或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；

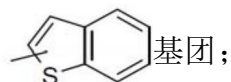
[0157] 其中环A、R^c、R¹至R⁸、L¹、Z及n各自如式(I)中所定义。

[0158] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，t为1。

[0159] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，L¹选自亚烷基和亚烯基，其中亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素和羟基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代。

[0160] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，L¹选自亚烷基和亚烯基，其中亚烷基或亚烯基未被取代或被选自氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、卤素及羟基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0161] R¹⁸为氢或烷基；R¹⁹为未被取代或被选自烷基或烷氧基的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代的杂芳基，优选地，R¹⁹为未被取代或被选自烷基或烷氧基的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代的杂芳基，优选地，R¹⁹为被选自烷基或烷氧基的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代的



[0162] 优选地，L¹选自亚烷基和亚烯基，其中亚烷基或亚烯基未被取代或被一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个羟基取代。

[0163] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，环A选自杂芳基和芳基，优选为吡唑基或咪唑基。

[0164] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，环B选自杂芳基和芳基，优选为吡唑基或咪唑基。

[0165] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，R^c选自氢和烷基。

[0166] 在本发明的另一个实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，R¹和R²相同或不同，且各自独立地选自氢和烷基；其中烷基未被取代或被一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个羟基取代。

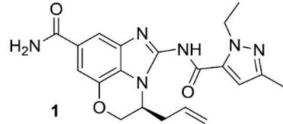
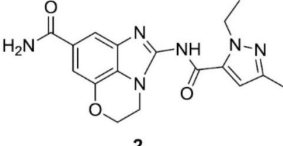
[0167] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，R³、R⁴、R⁵或R⁶各自为氢。

[0168] 在另一实施方案中，在式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药中，

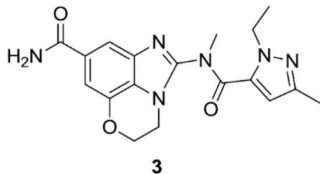
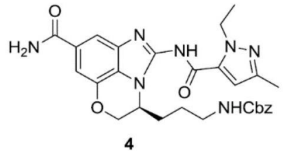
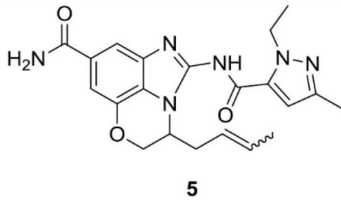
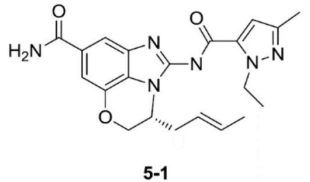
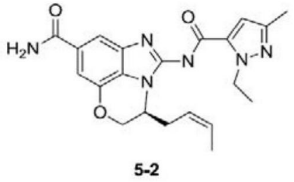
物或前药中, R⁸在每次出现时独立地选自氢和烷基。

[0169] 本发明的示例性化合物包括但不限于以下:

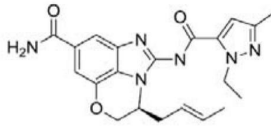
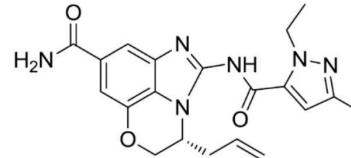
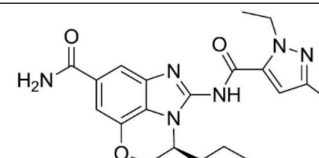
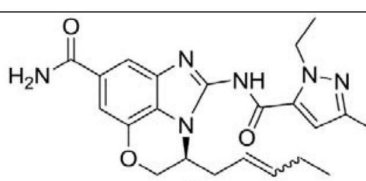
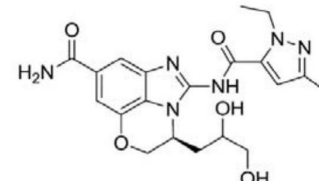
[0170]

实施例编号	结构及名称
1	
	(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 1
2	

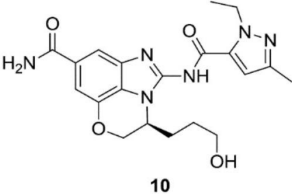
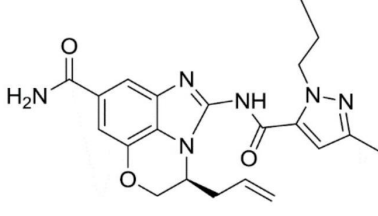
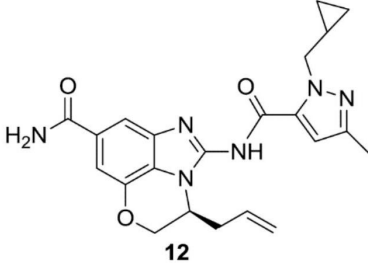
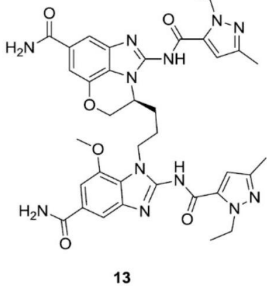
[0171]

	2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 2
3	 3
	2-(1-乙基- <i>N</i> ,3-二甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 3
4	 4
	(<i>S</i>)-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯 4
5	 5
	3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 5
	 5-1
	(<i>R,E</i>)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 5-1
	 5-2
	(<i>S,Z</i>)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 5-2

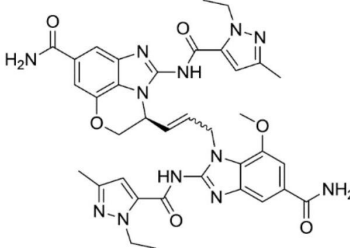
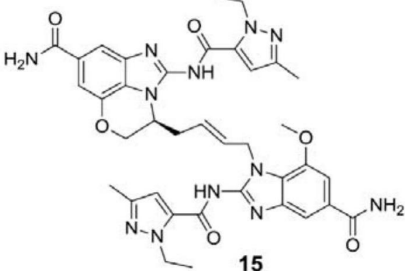
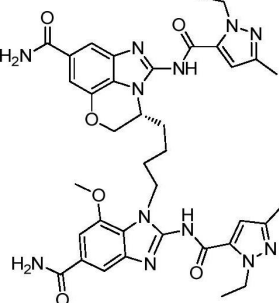
[0172]

	 <p style="text-align: center;">5-3</p>
	(<i>S,E</i>)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 5-3
6	 <p style="text-align: center;">6</p>
	(<i>R</i>)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 6
7	 <p style="text-align: center;">7</p>
	(<i>S</i>)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3-丙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 7
8	 <p style="text-align: center;">8</p>
	(<i>S</i>)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 8
9	 <p style="text-align: center;">9</p>
	(3 <i>S</i>)-3-(2,3-二羟基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 9

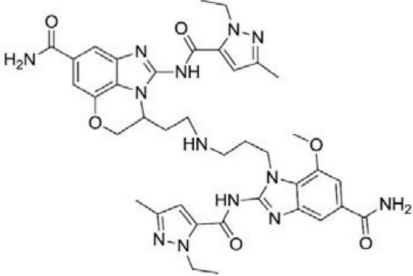
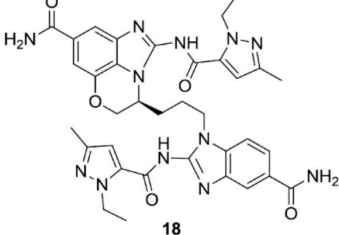
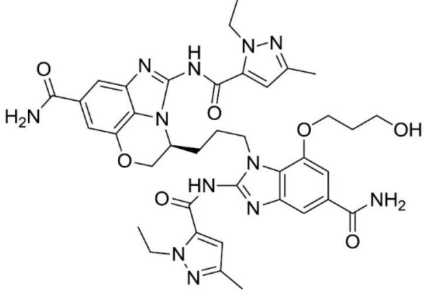
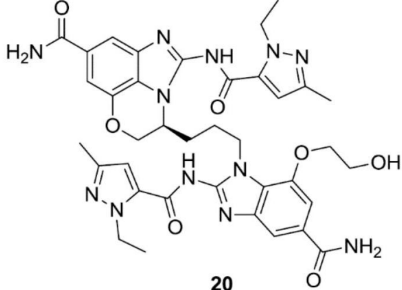
[0173]

10	 <p>(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(3-羟基丙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 10</p>
11	 <p>(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 11</p>
12	 <p>(S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 12</p>
13	 <p>(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 13</p>

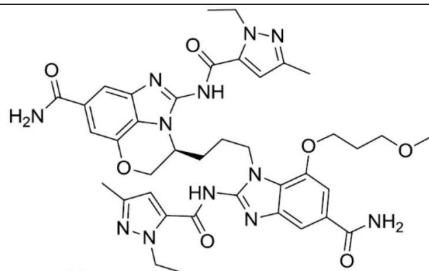
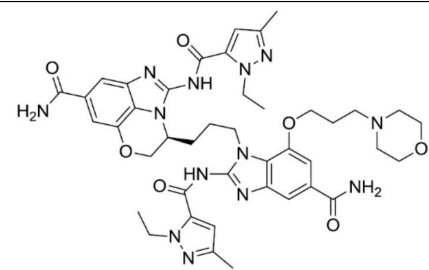
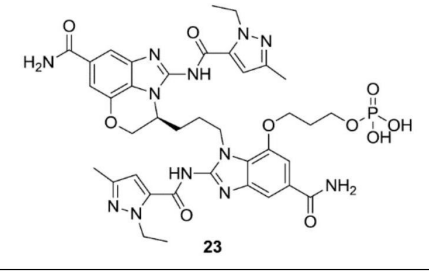
[0174]

14	 <p style="text-align: center;">14</p>
	<p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2<i>a</i>-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 14</p>
15	 <p style="text-align: center;">15</p>
16	 <p style="text-align: center;">16</p>
	<p>(<i>R</i>)-3-(4-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2<i>a</i>-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 16</p>

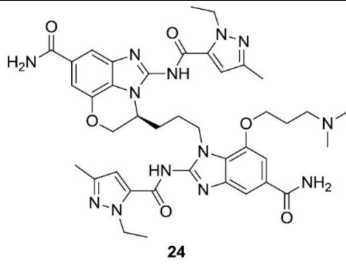
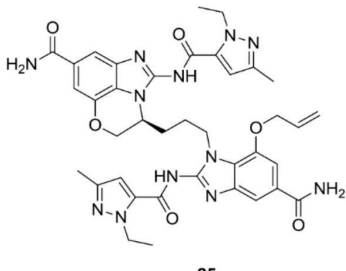
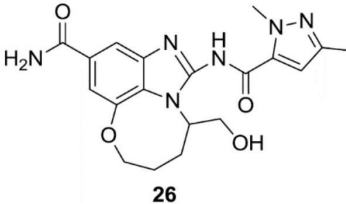
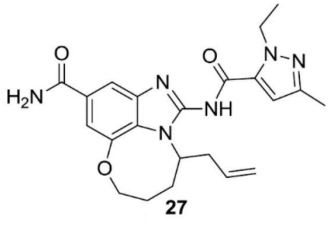
[0175]

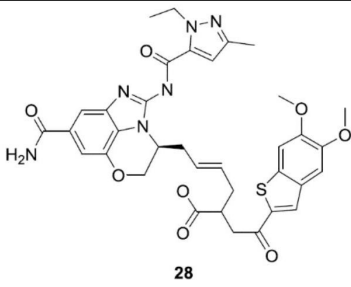
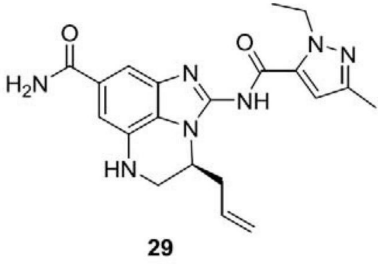
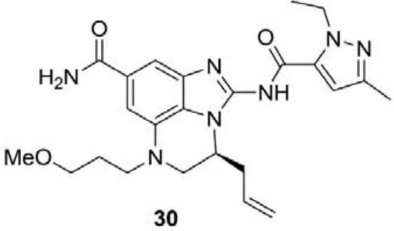
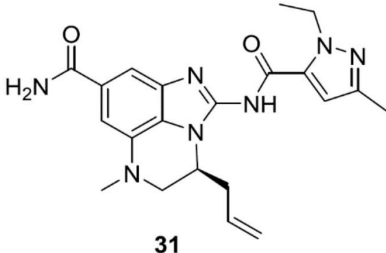
17	 <p style="text-align: center;">17</p>
	<p>3-(2-((3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2<i>a</i>-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 17</p>
18	 <p style="text-align: center;">18</p>
	<p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2<i>a</i>-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 18</p>
19	 <p style="text-align: center;">19</p>
20	 <p style="text-align: center;">20</p>
	<p>(<i>S</i>)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1<i>H</i>-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2<i>a</i>-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 19</p>

[0176]

	(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 20
21	 <p style="text-align: center;">21</p>
	(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 21
22	 <p style="text-align: center;">22</p>
	(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 22
23	 <p style="text-align: center;">23</p>
	(S)-3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氢酯 23

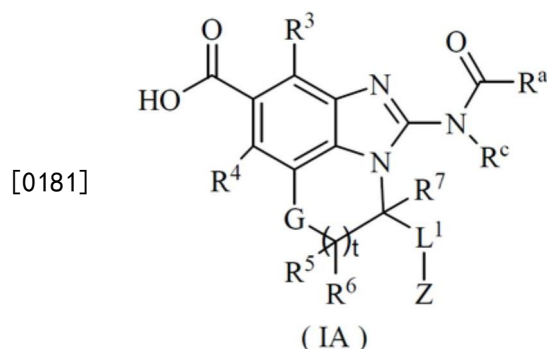
[0177]

24	 24
	(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-7-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2 <i>a</i> -二氮杂茚烯-7-甲酰胺 24
25	 25
	(S)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2 <i>a</i> -二氮杂茚烯-7-甲酰胺 25
26	 26
	1-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-10-(羟基甲基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10 <i>a</i> -二氮杂环辛[<i>cd</i>]茚-4-甲酰胺 26
27	 27
	10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10 <i>a</i> -二氮杂环辛[<i>cd</i>]茚-4-甲酰胺 27

[0178]	28	 <p style="text-align: center;">28</p>
		(E)-6-((S)-7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[<i>b</i>]噻吩-2-基)-2-氧代基乙基)己-4-烯酸 28
	29	 <p style="text-align: center;">29</p>
		(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-5,6-二氢-4 <i>H</i> -咪唑并[1,5,4- <i>de</i>]喹啉-8-甲酰胺 29
30		 <p style="text-align: center;">30</p>
		(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-6-(3-甲氧基丙基)-5,6-二氢-4 <i>H</i> -咪唑并[1,5,4- <i>de</i>]喹啉-8-甲酰胺 30
31		 <p style="text-align: center;">31</p>
		(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-甲酰胺基)-6-甲基-5,6-二氢-4 <i>H</i> -咪唑并[1,5,4- <i>de</i>]喹啉-8-甲酰胺 31

[0179] 或其互变异构体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或混合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0180] 在另一方面,本发明提供一种式(IA)化合物或其互变异构体,其用于制备式(I)化合物的中间物:



[0182] 其中：

[0183] R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基和羟烷基，其中所述的烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个，优选地一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0184] 或 R^a 为 ；

[0185] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0186] G为O或 NR^b ；

[0187] R^b 选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基；其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基和烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

[0188] R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

[0189] R^3 和 R^4 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

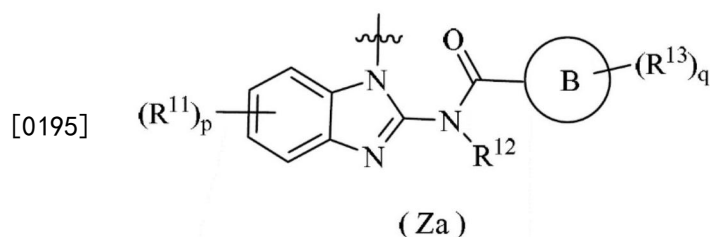
[0190] R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0191] L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、O、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $-(CH_2)_sNH(CH_2)_r-$ 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 或 $-HNC(O)NH-$ ，其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基；相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环；

[0192] 或 L^1 不存在；

[0193] Z选自 $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、氧代基、 $-C(O)OR^{18}$ 、 R^{19} 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个，优选地一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0194] 或Z选自式(Za)或互变异构体：



[0196] 其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0197] R^8 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0198] R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0199] R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、环烷基、杂环基和NR¹⁶R¹⁷中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0200] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

[0201] R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0202] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0203] R^{16} 和 R^{17} 相同或不同,且各自独立地选自氢或烷基;

[0204] 或, R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基,其中所述的杂环基含有选自N、O和S中的一个或两个相同或不同的杂原子,且所述的杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0205] R^{18} 为氢或烷基;

[0206] R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个,优选地一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0207] n为0、1、2、3或4;

[0208] m为0、1或2;

[0209] s为1至6的整数；

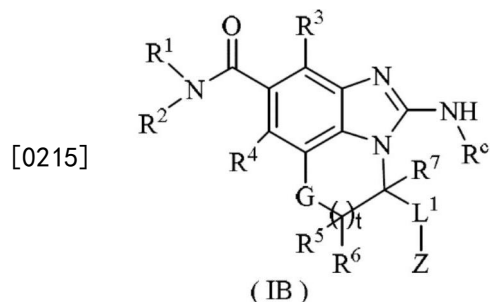
[0210] r为1、2、3或4；

[0211] t为1、2、3或4；

[0212] p为0、1、2、3或4；和

[0213] q为0、1、2、3或4。

[0214] 在另一方面，本发明提供一种式 (IB) 化合物或其互变异构体，其用作用于制备式 (I) 化合物的中间物：



[0216] 其中：

[0217] G为0或NR^b；

[0218] R^b选自氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基烷基和卤代烷基；其中所述的烷基、烯基、炔基、烷氧基或烷氧基烷基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代；

[0219] R^c选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基；

[0220] R¹和R²相同或不同，且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基；其中烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0221] R³和R⁴相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

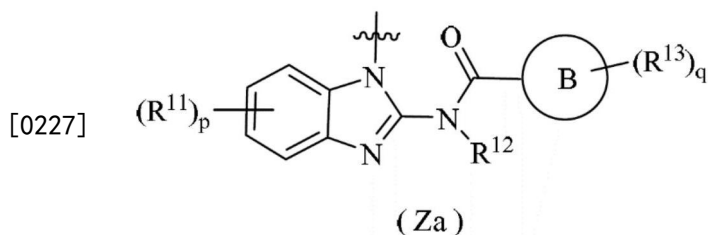
[0222] R⁵、R⁶和R⁷相同或不同，且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

[0223] L¹选自亚烷基、亚烯基、NH、O、-(CH₂)_sNH-、-(CH₂)_sNH(CH₂)_r-、S(O)_m、C(O)、-C(O)NH-、-NHC(O)-或-HNC(O)NH-，其中亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基中的一个或多个取代基取代；相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环；相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环；

[0224] 或L¹不存在；

[0225] Z选自-C(O)O-苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-NR⁹R¹⁰、氧代基、-C(O)OR¹⁸、R¹⁹、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个，优选一个至五个，更优选一个至三个取代基取代；

[0226] 或Z选自式 (Za) 或互变异构体:



[0228] 其中, 环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0229] R^9 和 R^{10} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0230] R^{11} 各自相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基或烷氧基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、烯基、炔基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-O-P(O)(OH)₂、环烷基、杂环基和NR¹⁶R¹⁷中的一个或多个, 优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0231] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

[0232] R^{13} 各自相同或不同, 且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个, 优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0233] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同, 且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个, 优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0234] R^{16} 和 R^{17} 相同或不同, 且各自独立地选自氢或烷基;

[0235] 或, R^{16} 和 R^{17} 与其所连接的氮原子一起形成杂环基, 其中所述的杂环基含有选自N、O和S中的一个或两个相同或不同的杂原子, 且所述的杂环基任选地被选自烷基、烷氧基、卤素、氨基、氰基、硝基、羟基和羟烷基中的一个或多个, 优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0236] R^{18} 为氢或烷基;

[0237] R^{19} 为环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基和氰基中的一个或多个, 优选一个至五个, 更优选一个至三个取代基取代;

[0238] m为0、1或2;

[0239] s为1至6的整数;

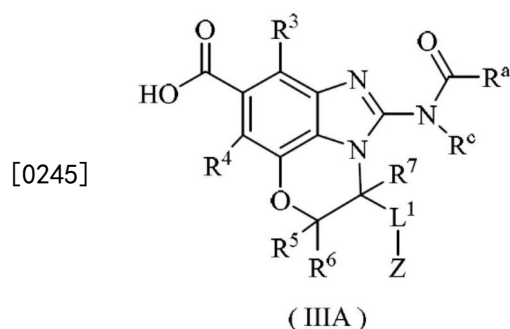
[0240] r为1、2、3或4;

[0241] t为1、2、3或4;

[0242] p为0、1、2、3或4; 和

[0243] q为0、1、2、3或4。

[0244] 在另一方面,本发明提供一种式(IIIA)化合物或其互变异构体,其用作用于制备式(III)化合物的中间物:



[0246] 其中:

[0247] R^a 选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基及羟烷基,其中烷基、烯基或炔基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、羧酸、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0248] 或 R^a 为 $\text{---}\xi\text{---}\bigcirc\text{---}A\text{---}(R^8)_n$;

[0249] 环A选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0250] R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基;

[0251] R^3 和 R^4 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

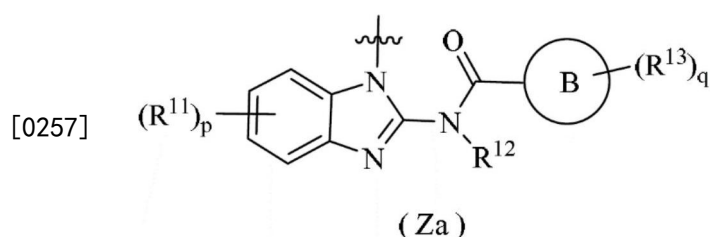
[0252] R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0253] L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 O 、 $-(\text{CH}_2)_s\text{NH}-$ 、 $\text{S}(\text{O})_m$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 或 $-\text{HNC}(\text{O})\text{NH}-$,其中亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基及杂芳基中的一个或多个取代基取代;相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基环;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基环;

[0254] 或 L^1 不存在;

[0255] Z选自 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、胺基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0256] 或Z选自式(Za):



[0258] 其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0259] R^8 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0260] R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、-C(O)O-苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0261] R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、-C(O)NR¹⁴R¹⁵、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0262] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

[0263] R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0264] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0265] n为0、1、2、3或4;

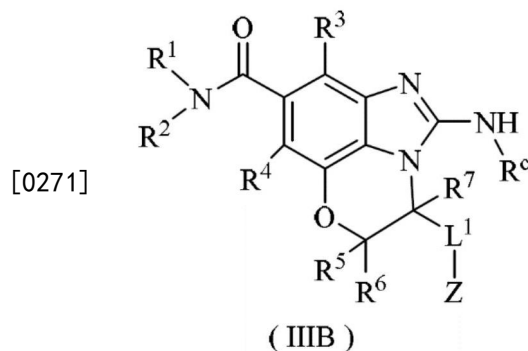
[0266] m为0、1或2;

[0267] s为1至6的整数;

[0268] p为0、1、2、3或4;和

[0269] q为0、1、2、3或4。

[0270] 在另一方面,本发明提供一种式(IIIB)化合物或其互变异构体,其用于制备式(III)化合物的中间物:



[0272] 其中:

[0273] R^c 选自氢、烷基、卤代烷基、烯基和炔基;

[0274] R^1 和 R^2 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷

氧基、卤代烷基、氨基、硝基、氰基、羟基、羟烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0275] R^3 和 R^4 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

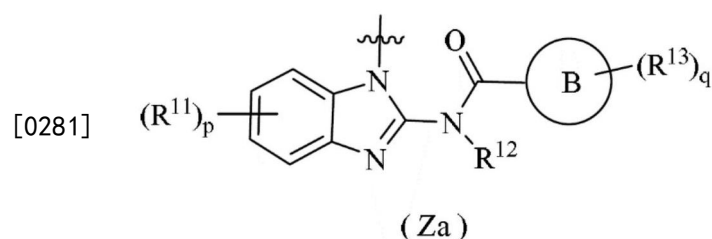
[0276] R^5 、 R^6 和 R^7 相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0277] L^1 选自亚烷基、亚烯基、 NH 、 O 、 $-(CH_2)_sNH-$ 、 $S(O)_m$ 、 $C(O)$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 和 $-HNC(O)NH-$,其中所述的亚烷基或亚烯基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基取代;相同碳上的两个取代基可形成环烷基或杂环基;相邻碳上的两个取代基可形成环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0278] 或 L^1 不存在;

[0279] Z 选自 $-C(O)O$ -苯甲基、丁氧基羰基、氢、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0280] 或 Z 选自式(Za):



[0282] 其中,环B选自环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0283] R^9 和 R^{10} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、 $-C(O)O$ -苯甲基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0284] R^{11} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

[0285] R^{12} 选自氢、烷基、烯基和炔基;

[0286] R^{13} 各自相同或不同,且各自独立地选自氢、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、氨基、硝基、羟基、羟烷基、氰基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

[0287] R^{14} 和 R^{15} 相同或不同,且各自独立地选自氢、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基未被取代或被选自卤素、羟基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个,优选一个至五个,更优选一个至三个取代基取代;

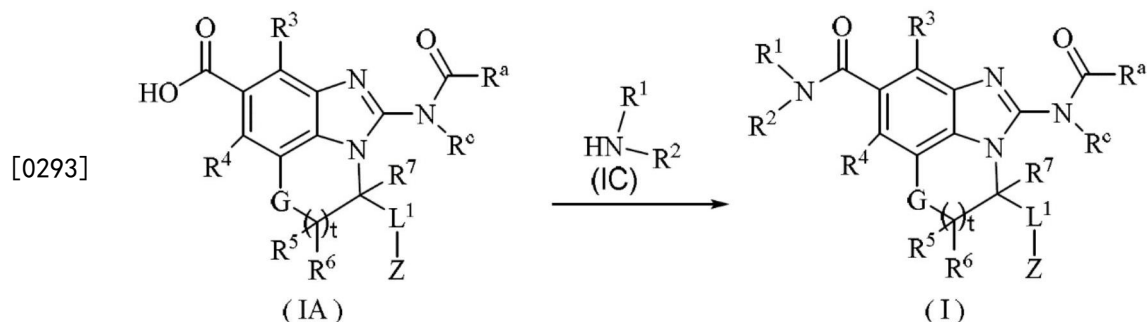
[0288] m 为0、1或2;

[0289] s为1至6的整数；

[0290] p为0、1、2、3或4；和

[0291] q为0、1、2、3或4。

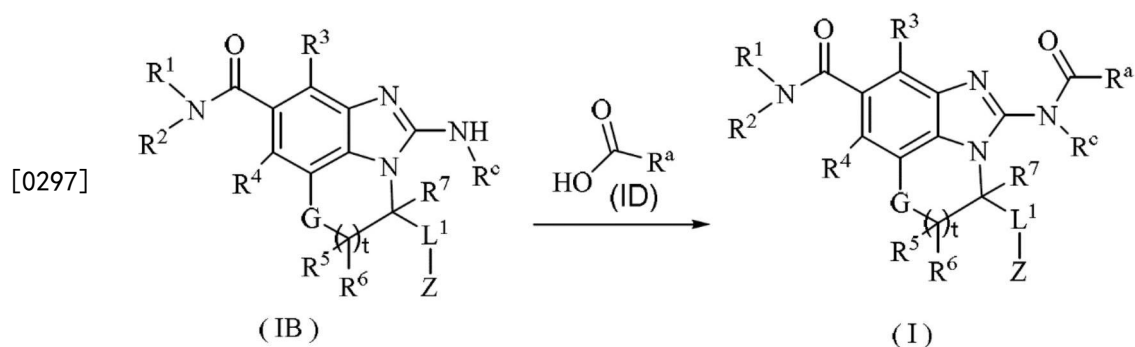
[0292] 在另一方面，本发明提供一种式 (I) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法，其包含以下步骤：



[0294] 式 (IA) 化合物与式 (IC) 化合物反应得到式 (I) 化合物；

[0295] 其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式 (I) 中所定义。

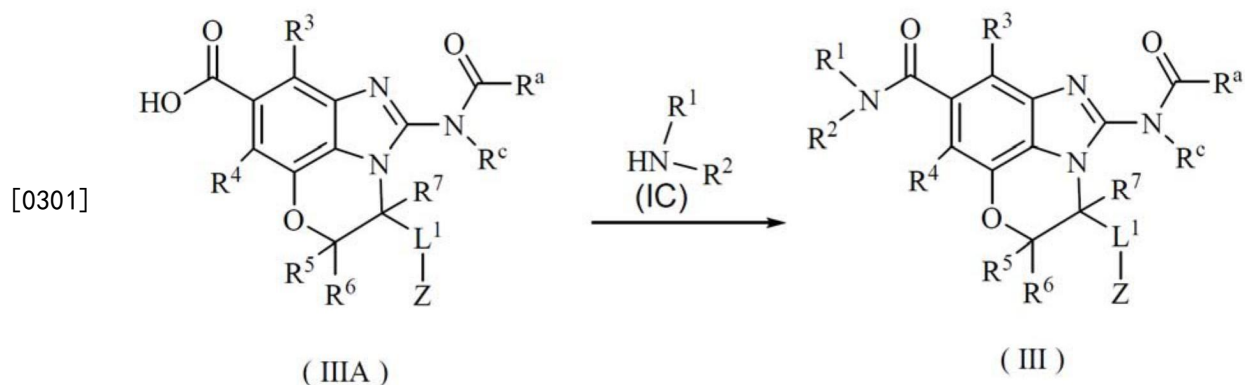
[0296] 在另一方面，本发明提供一种式 (I) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法，其包含以下步骤：



[0298] 式 (IB) 化合物与式 (ID) 化合物反应得到式 (I) 化合物；

[0299] 其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹及Z各自如式 (I) 中所定义。

[0300] 在另一方面，本发明提供一种式 (III) 化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法，该制备方法包含以下步骤：

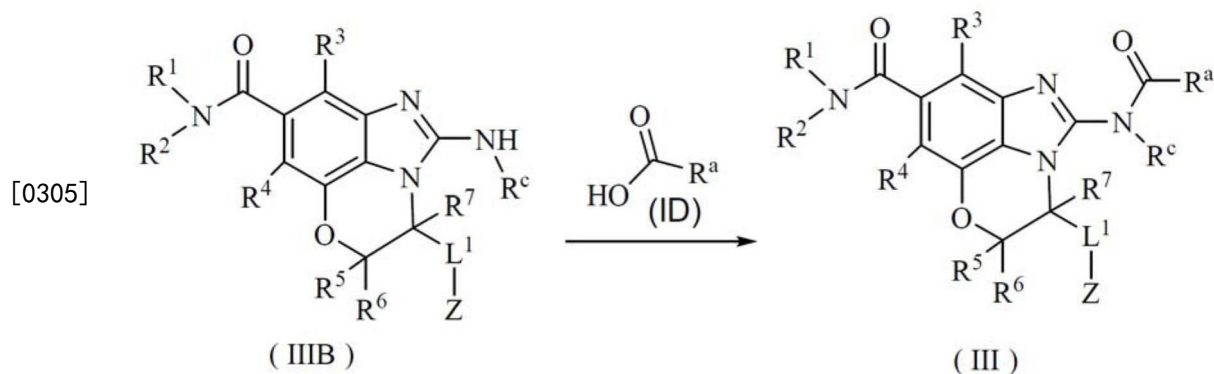


[0302] 式 (IIIA) 化合物与式 (IC) 化合物反应得到式 (III) 化合物；

[0303] 其中R^a、R^c、R¹至R⁷及Z各自如式 (I) 中所定义。

[0304] 在另一方面，本发明提供一种制备式 (III) 化合物或其互变异构体或药学上可接

受的盐、溶剂合物或前药的方法,该方法包含以下步骤:



[0306] 优选在碱性条件下,式(IIIB)化合物与式(ID)化合物反应得到式(III)化合物;

[0307] 其中 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 及 Z 各自如式(III)中所定义。

[0308] 本发明还提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐、溶剂合物或前药,以及一或多种药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0309] 本发明还涉及式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、前药或药物组合物在制备用作STING激动剂的药物中的用途。

[0310] 本发明还涉及一种式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物或前药或其药物组合物在制备用于治疗由STING介导的疾病或病症的药物中的用途,其中疾病或病症选自癌症、癌前症候群和病毒性感染,优选癌症和癌前症候群。

[0311] 换言之,本发明还涉及一种用于激动STING的方法,其包含向对其有需要的个体施用治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、前药或药物组合物的步骤。

[0312] 本发明还涉及一种用于治疗由STING介导的疾病或病症的方法,其包含向对其有需要的个体施用治疗有效量的式(I)化合物或其互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂合物、前药或药物组合物的步骤;其中疾病或病症选自癌症、癌前症候群及病毒性感染,优选癌症及癌前症候群。

[0313] 本发明的组合物可根据传统的方法使用一或多种药学上可接受的载体来调配。因此,本发明的活性化合物可调配为用于经口、经颊、经鼻、肠胃外(例如,静脉内、肌肉内或皮下)、直肠施用、吸入或吹入施用的多种剂型。本发明的化合物也可调配为持续释放剂型。

[0314] 组合物可呈片剂、糖衣锭、口含锭、水性或油性悬浮液、分散性粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊或糖浆或酞剂的形式。口服组合物可根据本领域中用于制备药物组合物的任何已知方法制备。这种组合物可含有选自甜味剂、调味剂、着色剂及防腐剂的一种或多种添加剂,以便提供令人愉悦的可口的医药制剂。片剂含有活性成分及适用于制造片剂的药学上可接受的无毒赋形剂。此类赋形剂可为惰性赋形剂、成粒剂、崩解剂及润滑剂。片剂可未被涂覆或根据已知技术涂覆以掩蔽药物的味道或推迟药物在胃肠道中的崩解及吸收,由此在所延长时段内提供持续释放。举例而言,可使用水溶性味道掩蔽材料。

[0315] 口服调配物也可提供为软明胶胶囊,其中将活性成分与惰性固体稀释剂混合,或将活性成分与水溶性载剂混合。

[0316] 水性悬浮液含有与适用于制造水性悬浮液的赋形剂混合的活性成分。这种赋形剂

为悬浮剂、分散剂或保湿剂,且可为天然存在的磷脂。水性悬浮液也可含有一或多种防腐剂、一或多种着色剂、一或多种调味剂及一或多种甜味剂。

[0317] 油性悬浮液可通过将活性成分悬浮于植物油中或矿物油中来调配。油性悬浮液可含有增稠剂。可添加前述甜味剂及调味剂以提供可口的制剂。这些组合物可通过添加抗氧化剂来保存。

[0318] 活性成分及分散剂或湿润剂、悬浮剂或一或多种防腐剂可制备为适用于通过添加水来制备水性悬浮液的分散性粉末或颗粒。适合的分散剂或湿润剂及悬浮剂的示例为上文已提及的那些。也可添加额外的赋形剂,诸如甜味剂、调味剂及着色剂。这些组合物可通过添加诸如抗坏血酸的抗氧化剂来保存。

[0319] 本药物组合物也可呈水包油型乳液的形式。油相可为植物油或矿物油或其混合物。适合的乳化剂可为天然存在的磷脂。可使用甜味剂。这种调配物也可含有缓冲剂、防腐剂、着色剂及抗氧化剂。

[0320] 药物组合物可呈无菌可注射水溶液形式。可采用的可接受的媒剂及溶剂为水、林格氏溶液(Ringer's solution)及等张氯化钠溶液。无菌可注射制剂也可无菌可注射水包油型微乳液,其中活性成分溶解于油相中。可通过局部快速注射将可注射溶液或微乳液引入至个体的血流中。或者,以此方式对施用溶液或微乳液可以是有利的,以便维持本化合物的恒定循环浓度。为维持此恒定浓度,可利用连续静脉内递送装置。此装置的实例为Deltec CADD-PLUS.TM.5400静脉内注射泵。

[0321] 药物组合物可以为用于肌肉内及皮下施用的无菌可注射水性或油性悬浮液的形式。此悬浮液可根据已知技术用如上文所描述的适合分散剂或湿润剂及悬浮剂来调配。无菌可注射制剂也可在无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中制备的无菌可注射溶液或悬浮液。此外,无菌非挥发性油可易于用作溶剂或悬浮介质,且脂肪酸也可用于制备注射液。

[0322] 本化合物可以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些药物组合物可通过使药物与适合非刺激赋形剂混合来制备,该非刺激赋形剂在常温下为固体,但在直肠中为液体,由此在直肠中熔融以释放药物。

[0323] 对于经颊施用,组合物可通过习知手段调配为片剂或口含锭。

[0324] 对于经鼻施用或通过吸入施用,本发明的活性化合物在使用适合的推进剂(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适合气体)的情况下,以由患者挤压或抽吸的泵喷雾容器所释放的溶液或悬浮液的形式或以加压容器或喷雾器所释放的气溶胶喷雾的形式适宜地递送。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可由提供递送所计量的量的阀来测定。加压容器或喷雾器可含有活性化合物的溶液或悬浮液。用于吸入器或吹入器的胶囊或药筒(例如,由明胶制成)可经调配含有本发明的粉末混合物及诸如乳糖或淀粉的适合的粉末基质。

[0325] 如本领域技术人员所熟知的,药物的给药剂量依赖于多种因素,包括但不限于以下因素:所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、施用时间、施用方式、排泄的速率、药物的组合等。另外,最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

[0326] 除非特别定义,否则本申请中的任何术语将采用本领域技术人员所理解的一般含

义。

[0327] 除非上下文另外明确规定,否则如本文所使用的单数形式“一(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数形式。

[0328] 除非另外说明,否则说明书及权利要求书中所使用的术语具有下文所描述的含义。

[0329] “烷基”指包括 C_1 - C_{20} 直链及分支链基团的饱和脂族烃基。优选地,烷基为具有1至12个,有时优选1至8个,有时更优选1至6个且有时最优选1至4个碳原子的烷基。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基及其支链异构体。更优选地,烷基为具有1至6个碳原子的低级烷基。代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基可在任何可用的连接点处被取代,优选地,取代基为独立地选自烷基、卤素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基胺基、巯基、羟基、硝基、氰基、胺基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环、环烷基硫基、杂环烷硫基、氧代基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个基团。

[0330] “烯基”指具有至少两个碳原子及至少一个碳碳双键的如上文所定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基等,优选为 C_{2-20} 烯基,更优选为 C_{2-12} 烯基,有时更优选为 C_{2-8} 烯基,且最优选为 C_{2-6} 烯基。烯基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、卤素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基胺基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环、环烷基硫基、杂环烷硫基、氧代基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个基团。

[0331] “炔基”指具有至少两个碳原子及至少一个碳碳三键的如上文所定义的烷基,例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基等,优选为 C_{2-20} 炔基,更优选为 C_{2-12} 炔基,有时更优选为 C_{2-8} 炔基,且最优选为 C_{2-6} 炔基。炔基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

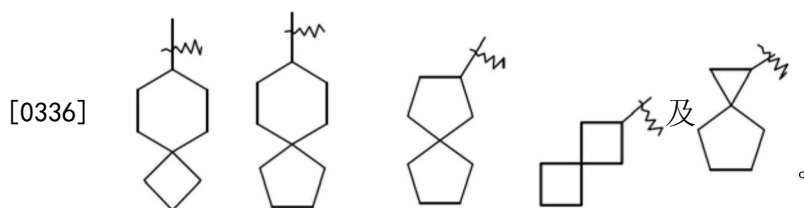
[0332] “亚烷基”指饱和的直链或支链脂族烃基团,其中其具有通过自身相同碳原子或两

个不同碳原子移除两个氢原子而衍生的2个残基。含有1至20个碳原子的直链或支链基团优选地具有1至12个碳原子,更优选1至8个碳,更优选1至6个碳原子,且有时最优选1至4个碳原子。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基($-\text{CH}_2-$)、1,1-亚乙基($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,2-亚乙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,1-亚丙基($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$)、1,2-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、1,3-亚丙基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、1,4-亚丁基($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)等。亚烷基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

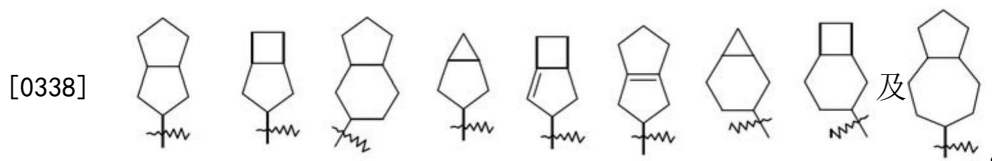
[0333] “亚烯基”指具有至少两个碳原子和至少一个碳碳双键的如上文所定义的亚烷基,优选为 C_{2-20} 亚烯基,更优选为 C_{2-12} 亚烯基,有时更优选为 C_{2-8} 亚烯基,且最优选为 C_{2-6} 亚烯基。亚烯基的非限制性实例包括但不限于 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 等。亚烯基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

[0334] “环烷基”指具有3至20个碳原子,优选3至12个碳原子,更优选3至10个碳原子且最优选3至8个碳原子或3至6个碳原子的饱和和/或部分不饱和单环或多环烃基团。单环环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括具有螺环、稠环或桥环的环烷基。

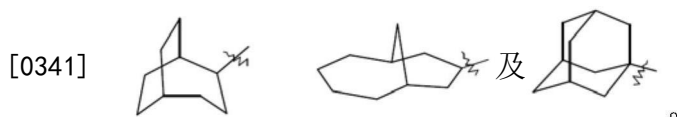
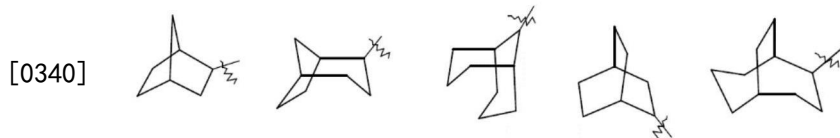
[0335] “螺环烷基”指环经由一个共享碳原子(称为螺原子)连接的5至20员多环基团,其中一个或多个环可含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π -电子系统。优选地,螺环烷基为6至14员且更优选为7至10员。根据共享螺原子的数目,将螺环烷基划分成单螺环烷基、二螺环烷基或多螺环烷基,且优选地指单螺环烷基或二螺环烷基,更优选为4员/4员、4员/5员、4员/6员、5员/5员或5员/6员单螺环烷基。螺环烷基的代表性实例包括但不限于以下基团:



[0337] “稠环烷基”指5至20员多环烃基,其中系统中的各环与另一环共享相邻的一对碳原子,其中一个或多个环可含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π -电子系统。优选地,稠环烷基为6至14员,更优选为7至10员。根据成员环的数目,将稠环烷基划分成双环、三环、四环或多环稠环烷基,且优选地指双环或三环稠环烷基,更优选为5员/5员或5员/6元双环稠环烷基。稠环烷基的代表性实例包括但不限于以下基团:



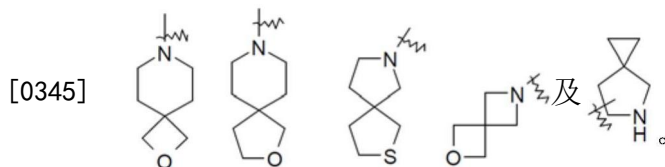
[0339] “桥环烷基”指5至20员多环烃基团,其中系统中的每两个环共享两个不相连的碳原子。环可具有一个或多个双键,但不具有完全共轭的 π -电子系统。优选地,桥环烷基为6至14员且更优选为7至10员。根据成员环的数目,将桥环烷基划分成双环、三环、四环或多环桥环烷基,且优选地指双环、三环或四环桥环烷基,更优选为双环或三环桥环烷基。桥环烷基的代表性实例包括但不限于以下基团:



[0342] 环烷基可与芳基、杂芳基或杂环烷基的环耦合,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基。代表性实例包括但不限于茚满基乙酸(indanylacetic)、四氢萘、苯并环庚基等。环烷基任选地被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、卤素、烷氧基、烯基、炔基、烷基磺基、烷基氨基、巯基、羟基、硝基、氰基、氨基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环、环烷基硫基、杂环烷基硫基、氧代基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

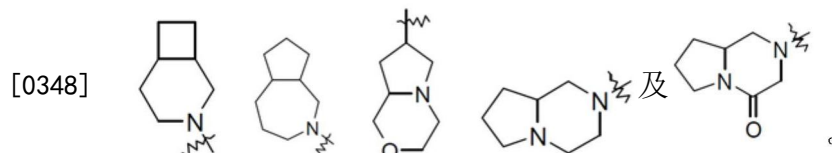
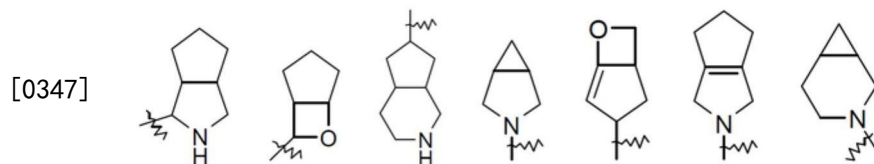
[0343] “杂环基”指具有选自N、O及S(O_m) (其中m为0、1或2)的一个或多个杂原子作为环原子,但环中不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-,其余环原子为C的3至20员饱和和/或部分不饱和的单环或多环烃基团。优选地,杂环基为具有1至4个杂原子的3至12员杂环基;更优选地具有1至3个杂原子的3至10员杂环基;最优选地具有1至2个杂原子的5至6员杂环基。单环杂环基的代表性实例包括但不限于吡咯啉基、哌啉基、哌嗪基、吗啉基、磺基-吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括具有螺环、稠环或桥环的杂环基。

[0344] “螺杂环基”指环经由一个共享碳原子(称为螺原子)连接的5至20员多环杂环基,其中该环具有选自N、O及S(O_m) (其中m为0、1或2)的一个或多个杂原子作为环原子,其余环原子为C,其中一个或多个环可含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π -电子系统。优选地,螺杂环基为6至14员,且更优选为7至10员。根据共享螺原子的数目,将螺杂环基划分成单螺杂环基、二螺杂环基或多螺杂环基,且优选地指单螺杂环基或二螺杂环基,更优选为4员/4员、4员/5员、4员/6员、5员/5员或5员/6员单螺杂环基。螺杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团:

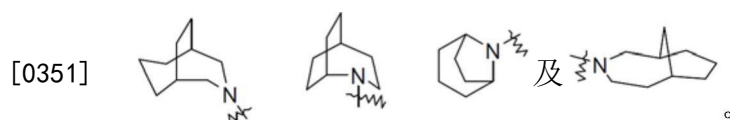
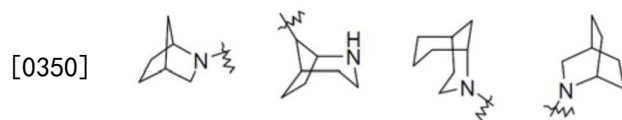


[0346] “稠杂环基”指5至20员多环杂环基,其中系统中的各环与其他环共享相邻的一对碳原子,其中一个或多个环可含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π -电子系统,且其中该环具有选自N、O及S(O_p) (其中p为0、1或2)的一个或多个杂原子作为环原子,其余环原子为C。优选地,稠杂环基为6至14员,且更优选为7至10员。根据成员环的数目,将稠杂环基划分成双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选地指双环或三环稠杂环基,更优选

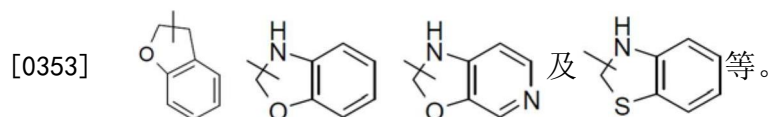
为5员/5员或5员/6元双环稠杂环基。稠杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团：



[0349] “桥杂环基”指5至14员多环杂环烷基，其中系统中的每两个环共享两个不相连的原子，环可具有一个或多个双键，但不具有完全共轭的 π -电子系统，且环具有选自N、O及S(0)_m（其中m为0、1或2）的一个或多个杂原子作为环原子，其余环原子为C。优选地，桥杂环基为6至14员，且更优选为7至10员。根据成员环的数目，将桥环烷基划分成双环、三环、四环或多环桥杂环基，且优选地指双环、三环或四环桥杂环基，更优选为双环或三环桥杂环基。桥杂环基的代表性实例包括但不限于以下基团：

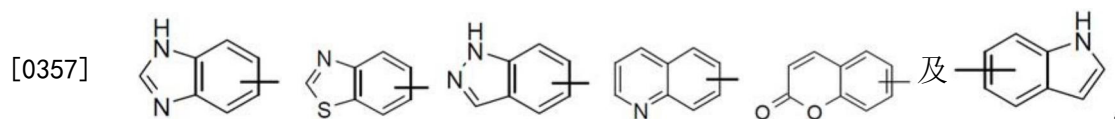
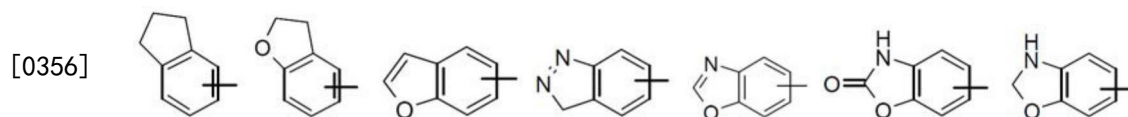


[0352] 所述的杂环基的环可与芳基、杂芳基或环烷基的环稠合，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。代表性实例包括但不限于以下基团：



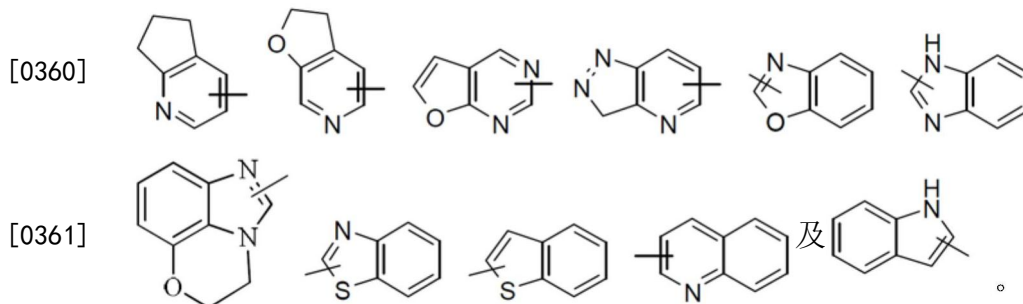
[0354] 杂环基任选地被取代或未被取代。当被取代时，取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $\text{-NR}^9\text{R}^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个，更优选一个至三个取代基。

[0355] “芳基”指6至14员全碳单环或多环稠环（“稠”环系统是指系统中的各环与系统中的另一环共享相邻的一对碳原子）基团，且具有完全共轭的 π -电子系统。优选地，芳基为6至10员，如苯基及萘基，最优选为苯基。芳基可与杂芳基、杂环基或环烷基的环稠合，其中与母体结构连接在一起的环为芳基。代表性实例包括但不限于以下基团：



[0358] 芳基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

[0359] “杂芳基”指具有选自O、S及N的1至4个杂原子作为环原子且具有5至14个环原子的芳基系统。优选地,杂芳基为5至10员,更优选为5或6员,例如噻二唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻吩基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。杂芳基可与芳基、杂环基或环烷基的环稠合,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基。代表性实例包括但不限于以下基团:



[0362] 杂芳基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

[0363] “烷氧基”指-O- (烷基) 及-O- (未被取代的环烷基) 两者,其中烷基如上文所定义。代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可被取代或未被取代。当被取代时,取代基优选为独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基磺基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷基硫基、杂环烷硫基及 $-NR^9R^{10}$ 中的一个或多个、优选一个至五个,更优选一个至三个取代基。

[0364] “键”指使用标志“—”的共价键。

[0365] “羟烷基”指经羟基取代的烷基,其中烷基如上文所定义。

[0366] “烷氧基烷基”指经烷氧基取代的烷基,其中烷基如上文所定义。

[0367] “羟基”指-OH基团。

[0368] “卤素”指氟、氯、溴或碘原子。

[0369] “氨基”指 $-NH_2$ 基团。

[0370] “氰基”指-CN基团。

[0371] “硝基”指 $-NO_2$ 基团。

[0372] “氧代基”指=O基团。

[0373] “羧基”指-C(=O)OH基团。

[0374] “烷氧基羰基”指-C(=O)O(烷基)或-C(=O)O(环烷基),其中烷基及环烷基如上文所定义。

[0375] “任选的”或“任选地”是指所描述事件或情形随后可出现但不必须出现,且描述包

括其中事件或情形可能出现或可能不出现的实例。举例而言,“任选经烷基取代的杂环基”是指烷基可存在但不必须存在,且描述包括杂环基经烷基取代及杂环基未经烷基取代的情况。在本文中所参考或指示的任何“任选的”取代基中,烷基或部分优选为C₁₋₆烷基,有时更优选为C₁₋₄烷基,且有时甚至更优选为甲基或乙基;烯基或部分优选为C₂₋₆烯基,有时更优选为C₂₋₄烯基,且有时甚至更优选为乙烯基;炔基或部分优选为C₂₋₆炔基,有时更优选为C₂₋₄炔基,且有时甚至更优选为乙炔基;芳基或部分优选为C₆₋₁₀芳基,且有时更优选为苯基;杂芳基或部分优选为5至10员杂芳基,且有时更优选为5至6员杂芳基;杂环基或部分优选为5至10员杂环基,且有时更优选为5至6员杂环基;且环烷基或部分优选为C₃₋₈环烷基,且有时更优选为C₂₋₃环烷基。

[0376] “被取代”是指基团中的一个或多个氢原子,优选高达5个,更优选1至3个氢原子独立地经对应数目的取代基取代。不言而喻,取代基存在于其唯一可能的化学位置中。本领域技术人员能够通过实验或理论而无需付出过多努力来判定该取代是否为可能或不可能的。举例而言,具有游离氢的氨基或羟基及具有不饱和键(如烯烃)的碳原子的组合可能为不稳定的。

[0377] “药物组合物”是指本发明中所描述的化合物或其生理上/药学上可接受的盐或前药中的一或多种与诸如生理上/药学上可接受的载剂及赋形剂的其他化学组分的混合物。药物组合物的目的为促使向生物体施用化合物,此有助于吸收活性成分且因此呈现生物活性。

[0378] “药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,这种盐在用于哺乳动物中时为安全及有效的,且具有相应的生物活性。可在最终分离及纯化化合物期间或单独地通过使适合氮原子与适合酸反应来制备盐。通常用于形成药学上可接受的盐的酸包括无机酸,诸如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、磷酸、二硫化氢;以及有机酸,诸如对甲苯磺酸、水杨酸、酒石酸、双酒石酸、抗坏血酸、顺丁烯二酸、苯磺酸、反丁烯二酸、葡糖酸、葡糖醛酸、甲酸、麸胺酸(glutamic acid)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、乳酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、丁二酸、柠檬酸、苯甲酸及乙酸,以及相关无机及有机酸。

[0379] 碱加成盐可在最终分离及纯化化合物期间通过使羧基与诸如氢氧化物、金属阳离子的碳酸盐或碳酸氢盐的适合碱,或与氨或有机伯、仲或叔胺反应来制备。药学上可接受的盐的阳离子包括但不限于锂、钠、钾、钙、镁及铝,以及无毒性季胺阳离子,诸如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶及N-甲基吗啉。

[0380] 本领域技术人员所熟知,本文中所公开的式(I)化合物或其药学上可接受的盐可以前药或溶剂合物形式存在,其均由本发明所涵盖。

[0381] 如本文种所使用的术语“溶剂合物”是指本发明的化合物与有机或无机的一或多种、优选一种至三种溶剂分子的物理性缔合。此物理性缔合包括氢键。在某些实例中,例如在将一或多种,优选一种至三种溶剂分子并入至结晶固体的晶格中时,溶剂合物将能够分离。例示性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物及异丙醇合物。溶合的方法一般在本领域中已知。如本文中所使用的术语“治疗有效量”指各活性组分的总量,其足以展示有意义的患者益处,例如病毒负荷持续减小。当应用于单独施用的个别活性成分时,该术语仅指该成分。当应用于组合时,该术语指无论连续或同时以组合方式施用均产生治疗

效果的活性成分的组合量。

[0382] 如本文中所使用的术语“药学上可接受的”是指在良好医疗诊断的范畴内,适用于与患者的组织接触而无过量毒性、刺激、过敏反应或与合理的益处/风险比相称的其他问题或并发症,且对其预定用途有效的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

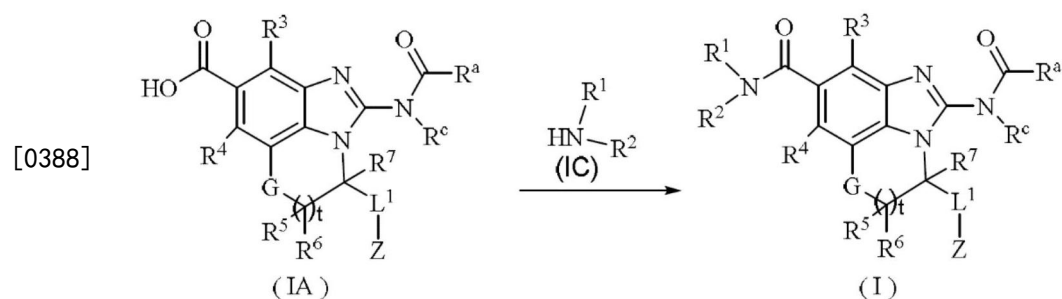
[0383] 术语“个体”或“患者”包括人类及其他哺乳动物,尤其家畜,例如狗、猫、马等。“患者”优选为人类。

[0384] 术语“治疗”是指:(i)抑制疾病、病症或病况,也即遏制其发展;及(ii)缓解疾病、病症或病况,也即造成疾病、病症和/或病况的消退。此外,本发明的化合物可用于其防治性效果,以防止疾病、病症或病况出现于可能易患该疾病、病症和/或病况但尚未诊断出患有该疾病、病症和/或病况的个体中。

[0385] 合成方案

[0386] 为制备本文中所公开的化合物,本发明提供但不限于以下技术方案:

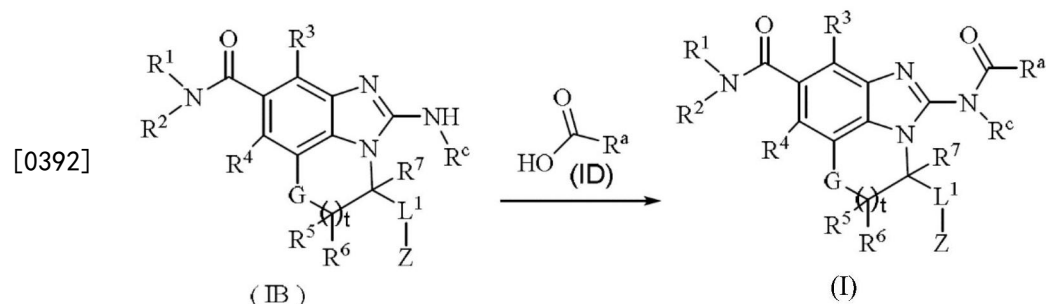
[0387] (1)一种本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法,其包含以下步骤:



[0389] 式(IA)化合物与式(IC)化合物反应得到式(I)化合物;

[0390] 其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹和Z各自如式(I)中所定义。

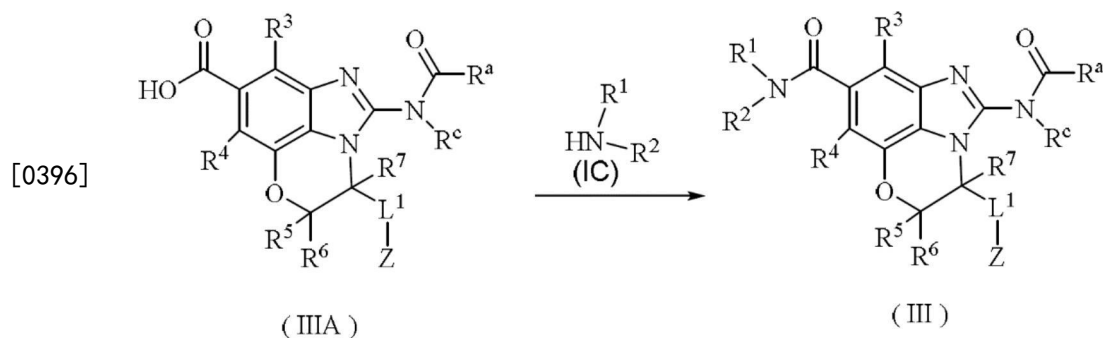
[0391] (2)一种本发明的式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法,其包含以下步骤:



[0393] 式(IB)化合物与式(ID)化合物反应得到式(I)化合物;

[0394] 其中G、t、R^a、R^c、R¹至R⁷、L¹和Z各自如式(I)中所定义。

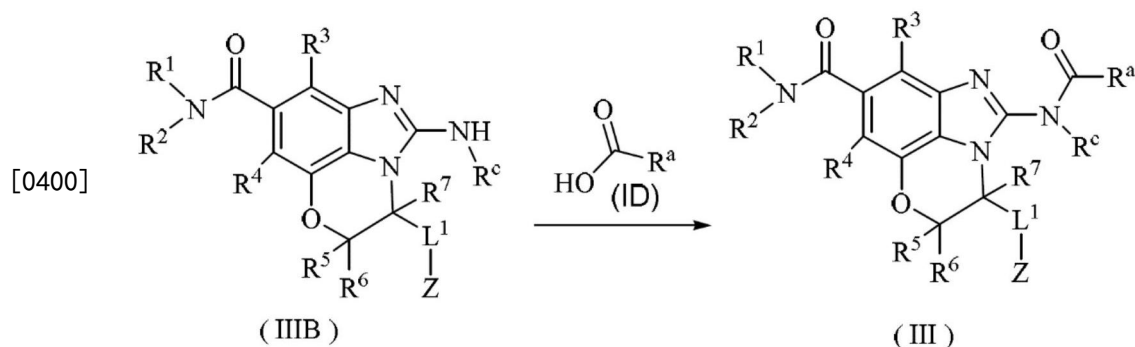
[0395] (3)一种本发明的式(III)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的制备方法,其包含以下步骤:



[0397] 式(IIIA)化合物与式(IC)化合物反应得到式(III)化合物;

[0398] 其中 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 、 L^1 和Z各自如式(I)中所定义。

[0399] (4) 一种本发明的式(III)化合物或盐的制备方法,其包含以下步骤:



[0401] 式(IIIB)化合物与式(ID)化合物反应得到式(III)化合物;

[0402] 其中 R^a 、 R^c 、 R^1 至 R^7 、 L^1 和Z各自如式(I)中所定义。

[0403] 技术方案(1)至(4)的反应优选地在溶剂中进行,其中本文中所使用的溶剂包括但不限于乙酸、甲醇、乙醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、二甲基甲酰胺、1,4-二噁烷、水、N,N-二甲基甲酰胺及其混合物。

具体实施方式

[0404] 实施例

[0405] 以下实施例用于说明本发明,但不应将这些实施例视为限制本发明的范围。如果本发明的实施例中未规定实验方法的具体条件,则通常与原料和产品制造商的常规条件或推荐条件一致。未注明特定来源的试剂为市售常规试剂。

[0406] 各化合物的结构通过核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和/或质谱(mass spectrometry, MS)鉴别。NMR化学位移(δ)以 10^{-6} (ppm)给出。NMR通过Bruker AVANCE-400机器来测定。溶剂为氘代二甲亚砜(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)及氘代甲醇(CD_3OD),其中四甲基硅烷(TMS)作为内标物。

[0407] 在Agilent 1200DAD高压液相层析光谱仪(Sunfire C18 150 \times 4.6mm层析柱)及Waters 2695-2996高压液相层析光谱仪(Gemini C18 150 \times 4.6mm层析柱)上测定高效液相层析(High performance liquid chromatography, HPLC)。

[0408] 在LC-10A vp (Shimadzu)或SFC-analytical (Berger Instruments Inc.)上测定手性高效液相层析(HPLC)。

[0409] 通过SHIMADZU (ESI)液相层析质谱仪(制造商:Shimadzu, 类型:LC-20AD, LCMS-

2020) 来测定MS。

[0410] 通过酶标仪 (BMG company, Germany) 来测定激酶抑制的平均比率及 IC_{50} 值。

[0411] 用于薄层层析的薄层硅胶板为Yantai Huanghai HSGF254或Qingdao GF254硅胶板。用于TLC中的板的尺寸为0.15mm至0.2mm,且用于产品纯化的薄层层析中的板的尺寸为0.4mm至0.5mm。

[0412] 柱层析法一般使用Yantai Huanghai 200至300目或ISCO 230至400目的硅胶作为载剂。

[0413] 本发明的已知起始材料可由现有技术中的习知合成方法来制备或可购自ABCR GmbH&Co.KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、Accela ChemBio Inc或Dari chemical Company等。

[0414] 除非实施例中另外说明,否则将以下反应置放于氩气氛围或氮气氛围下。

[0415] 术语“氩气氛围”或“氮气氛围”是指反应烧瓶装配有具有1L氩气或氮气的气球。

[0416] 术语“氢气氛围”是指反应烧瓶装配有具有1L氢气的气球。

[0417] 用Parr 3916EKX氢化设备及透明蓝色QL-500氢气产生器或HC2-SS氢化设备进行高压氢化反应。

[0418] 在氢化反应中,反应系统一般为真空且填充有氢气,并且将上文操作重复三次。

[0419] 通过CEM Discover-S 908860微波反应器进行微波反应。

[0420] 除非实施例中另外说明,否则以下反应中所使用的溶液指水溶液。

[0421] 除非实施例中另外说明,否则以下反应的反应温度为室温。

[0422] 室温为最适当的反应温度,其为20℃至30℃。

[0423] 通过薄层层析(TLC)来监测反应过程,且展开溶剂系统包括:A:二氯甲烷及甲醇,B:己烷及乙酸乙酯。可根据化合物的极性来调节溶剂的体积的比。用于通过柱层析、薄层层析及CombiFlash快速制备仪器纯化化合物的洗脱剂系统包括:A:二氯甲烷及甲醇,B:己烷及乙酸乙酯。可根据化合物的极性来调节溶剂的体积的比,且有时可添加少量碱性反应剂(例如氨)或酸性反应剂(例如乙酸)。

[0424] 通过Shimadzu (LC-20AD, SPD20A) 制备型HPLC (Phenomenex Gemini-NX 5 μ M C18 21.2 \times 100mm柱) 用水/MeOH或水/ CH_3CN 洗脱系统与任选的添加剂(例如HCOOH及TFA)来纯化最终化合物。

[0425] 使用以下缩写:

[0426] TEA为三乙胺,

[0427] HATU为1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐,

[0428] HBTU为O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐,

[0429] Cbz为-C(O)O-苯甲基,

[0430] DCM为二氯甲烷,

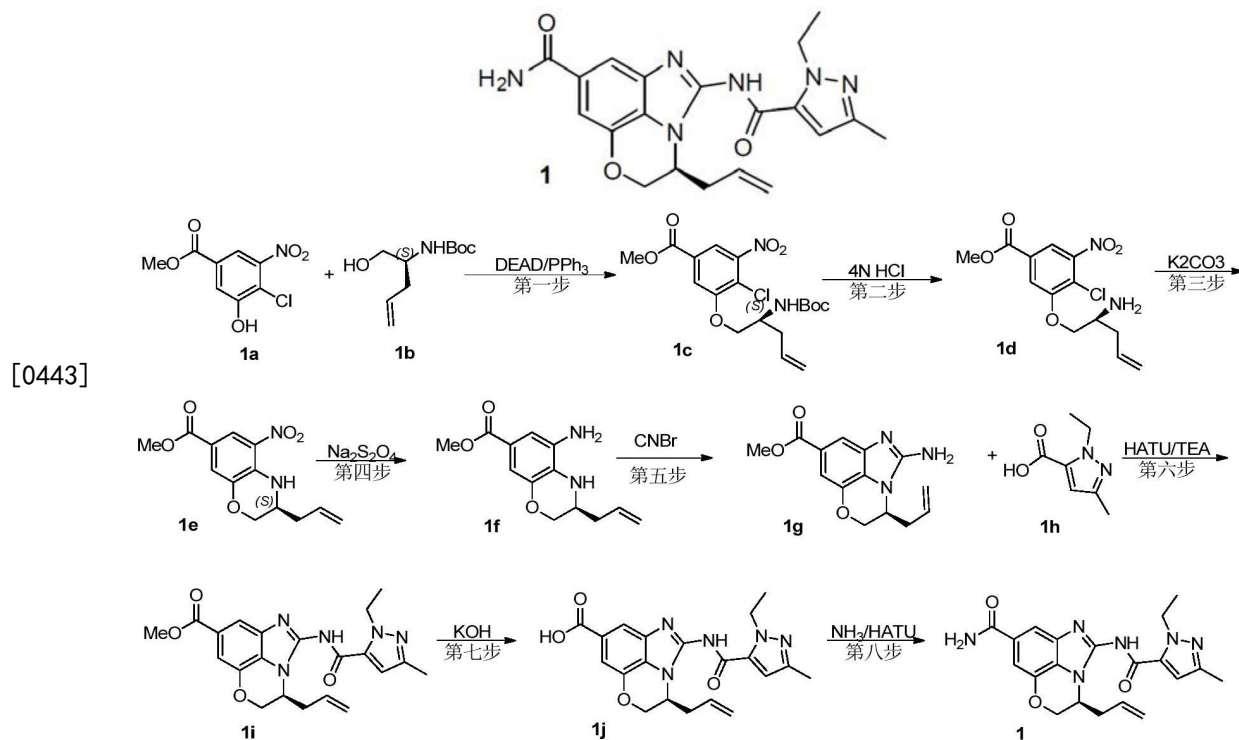
[0431] DMF为N,N-二甲基甲酰胺,

[0432] DMSO为二甲亚砜,

[0433] DEAD为偶氮二甲酸二乙酯,

[0434] EtOAc为乙酸乙酯,

- [0435] Prep HPLC为制备型高效液相层析，
 [0436] NMR为质子核磁共振，且
 [0437] MS为质谱，其中(+)指一般给定M+1(或M+H)吸收的正模式，其中M=分子量，
 [0438] TBDPSCl为叔丁基(氯)二苯基硅烷，
 [0439] DIPEA为N,N-二异丙基乙胺，
 [0440] H-G II: 荷维达-格拉布氏(Hoveyda-Grubbs)催化剂第2代。
 [0441] 实施例1
 [0442] (S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺1



- [0444] 第一步
 [0445] (S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯1c
 [0446] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(205mg, 0.885mmol)及(S)-(1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基甲酸叔丁酯(250mg, 1.24mmol, 1.4当量)的二氯甲烷溶液(15mL)中添加PPh₃(350mg, 1.33mmol, 1.5当量), 随后添加DEAD(210μL, 1.33mmol, 1.5当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有含20% EtOAc的己烷的40g ISC0柱)纯化, 以得到标题化合物1c (S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280mg, 76%)。
 [0447] 第二步
 [0448] (S)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯1d
 [0449] 向(S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280mg, 0.675mmol)的二氯甲烷溶液(10mL)中添加含4N HCl的二噁烷(6mL, 24mmol), 将反应混合物在室温下搅拌3小时。在真空下蒸发挥发物, 以得到标题化合物1d (S)-3-((2-

胺基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230mg,97%)。MS m/z (ESI):315[M+1]。

[0450] 第三步

[0451] (S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯1e

[0452] 向(S)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230mg,0.655mmol)的DMSO溶液(7mL)中添加三乙胺(140 μ L,0.98mmol,1.5当量),随后添加K₂CO₃(270mg,1.96mmol,3当量),使反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,添加水(30mL)。过滤所沉淀固体,以得到标题化合物1e(S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,66%)。MS m/z (ESI):279[M+1]。

[0453] 第四步

[0454] (S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯1f

[0455] 向(S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,0.431mmol)的MeOH溶液(15mL)中添加含Na₂S₂O₄(751mg,4.31mmol,10当量)的5mL水,随后添加浓NH₄OH(0.78mL,10.8mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(20mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物1f(S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(118mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0456] MS m/z (ESI):249[M+1]。

[0457] 第五步

[0458] (S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯1g

[0459] 向(S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,0.475mmol)的MeOH溶液(20mL)中添加BrCN(76mg,0.713mmol,2当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩混合物,以得到粗品标题化合物1g(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯(160mg,95%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):274[M+1]。

[0460] 第六步

[0461] (S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯1i

[0462] 向(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯(160mg,0.463mmol)的DCM(约15mL)及DMF(3mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(107mg,0.694mmol,1.5当量)、HATU(264mg,0.694mmol,1.5当量)及TEA(325 μ L,2.32mmol,5当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。LC-质谱显示约25%SM剩余,添加另一些0.5当量(36mg,0.232mmol)的(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯、HATU(88mg,0.232mmol),且将混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用DCM(30mL)稀释,用水(10mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含10%EtOH及30%EtOAc的己烷的24g ISCO柱)纯化残余物,以得到标题化合物1i(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸烯-7-甲酸甲酯(150mg,80%)。

[0463] MS m/z (ESI):410[M+1]。

[0464] 第七步

[0465] (S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸1j

[0466] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯(10mg,0.024mmol)的MeOH溶液(1.5mL)中添加5N KOH水溶液(1.5mL,7.5mmol,30当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5,用水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(10mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物1j(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸(12mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0467] MS m/z (ESI):396[M+1]。

[0468] 第八步

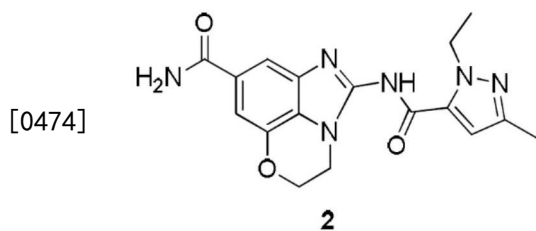
[0469] (S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺1

[0470] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸(12mg,0.024mmol)的DMF(1mL)溶液中添加含7N氨的MeOH(50μL,0.35mmol,12当量)、HATU(17.3mg,0.046mmol,1.5当量)及TEA(12.6μL,0.09mmol,3当量),将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物通过反相HPLC纯化,用AcCN/H₂O/HCOOH洗脱,以得到标题化合物1(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(2.2mg,23%)。

[0471] MS m/z (ESI):395[M+1]。

[0472] 实施例2

[0473] 2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺2

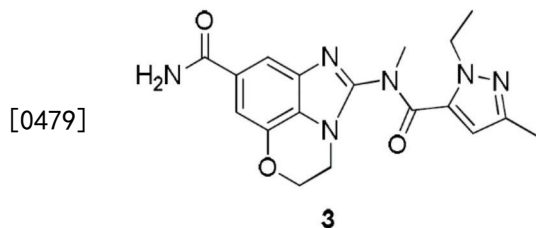


[0475] 用与实施例1类似的步骤来制备实施例2。

[0476] MS m/z (ESI):355[M+1]。

[0477] 实施例3

[0478] 2-(1-乙基-N,3-二甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺3

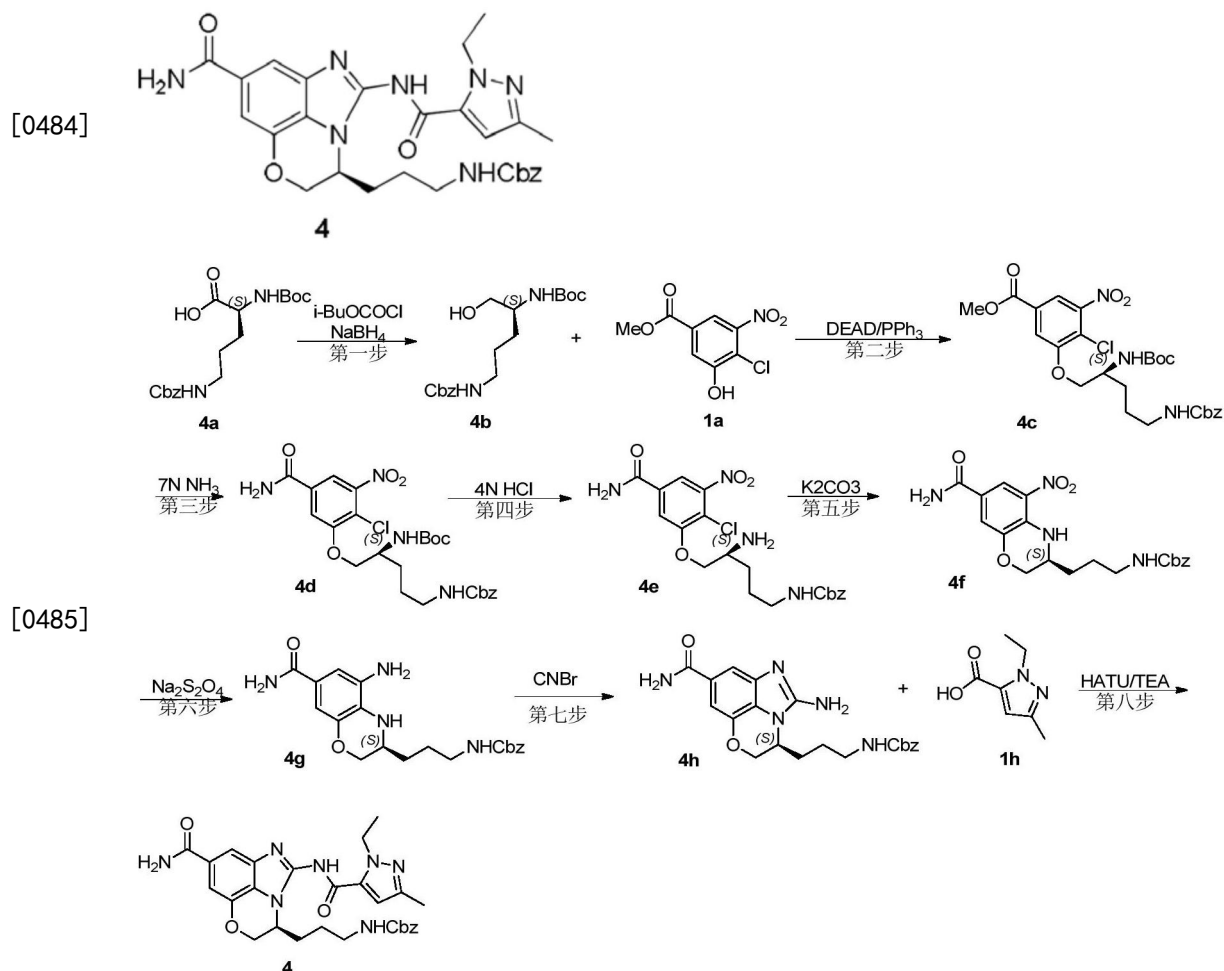


[0480] 用与实施例1类似的方法来制备实施例3。

[0481] MS m/z (ESI) : 369 [M+1]。

[0482] 实施例4

[0483] (S) - (3- (7-胺甲酰基-2- (1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基) -3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-3-基) 丙基) 胺基甲酸苯甲酯4



[0486] 第一步

[0487] (S) - (5-羟基戊烷-1,4-二基) 二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯4b

[0488] 在0℃冰水浴下,向Boc-Orn-Z-OH (0.935g, 2.55mmol) 的THF (15mL) 溶液中添加三乙胺 (395μL, 2.81mmol, 1.1当量), 随后添加*i*-BuOCOC1 (380μL, 2.81mmol, 1.1当量)。将混合物在0℃下搅拌10min, 接着在0℃下添加含NaBH₄ (290mg, 7.66mmol, 3当量) 的2mL MeOH。将混合物在0℃下搅拌30min。混合物用水 (50mL) 稀释, 用EtOAc (30mL×3) 萃取。有机层经合并, 用2N NaOH (20mL×1)、盐水 (20mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 且在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物4b (S) - (5-羟基戊烷-1,4-二基) 二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0489] 第二步

[0490] (S) - 3- ((5- (((苯甲氧基) 羰基) 胺基) -2- ((叔丁氧基羰基) 胺基) 戊基) 氧基) -4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯4c

[0491] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯 (205mg, 1.68mmol) 及 (S) - (5-羟基戊烷-1,4-

二基)二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯(888mg, 2.52mmol, 1.5当量)的二氯甲烷溶液(25mL)中添加PPh₃(660mg, 2.52mmol, 1.5当量),随后添加DEAD(397μL, 2.52mmol, 1.5当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用20mL DCM稀释,用0.5N NaOH水溶液(15mL×1)洗涤以移除未反应的酚,随后用盐水(20mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含30%EtOAc的己烷的40g ISCO柱)纯化残余物,以得到标题化合物4c(S)-3-((5-(苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((叔丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(740mg, 78%)。MS m/z (ESI): 566[M+1]。

[0492] 第三步(S)-5-(5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯4d

[0493] 向装有(S)-3-((5-((苯甲氧基)羰基)胺基)-2-((叔丁氧基羰基)胺基)戊基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(140mg, 0.247mmol)的密封管中添加含7N氨的MeOH(10mL, 70mmol)。使反应混合物在60℃下加热3小时,添加另一些5mL含7N氨的MeOH且在60℃下加热1.5小时,接着添加额外的3mL含7N NH₃的MeOH且在60℃下加热隔夜。LC-质谱显示反应完成。在真空下蒸发挥发物,以得到标题化合物(S)-5-(5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯4d(140mg, 100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 551[M+1]。

[0494] 第四步

[0495] (S)-(4-胺基-5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯4e

[0496] 向(S)-5-(5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊烷-1,4-二基)二胺基甲酸苯甲酯叔丁酯(140mg, 0.254mmol)的二氯甲烷溶液(约5mL)中添加含4N HCl的二噁烷(6mL, 24mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。在真空下蒸发挥发物,以得到标题化合物4e(S)-(4-氨基-5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯(140mg, 100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 451[M+1]。

[0497] 第五步

[0498] (S)-(3-(7-胺甲酰基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4f

[0499] 向(S)-(4-氨基-5-(5-胺甲酰基-2-氯-3-硝基苯氧基)戊基)胺基甲酸苯甲酯(140mg, 0.254mmol)的DMSO溶液(约3mL)中添加三乙胺(72μL, 0.508mmol, 2当量),随后添加K₂CO₃(105mg, 0.762mmol, 3当量),使反应混合物在120℃下加热2小时。使混合物冷却至室温,添加水(约10mL),用DCM(10mL×2)、EtOAc(10mL×2)萃取混合物,有机层经合并,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(12g ISCO柱,用含15%EtOH及45%EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物,以得到标题化合物4f(S)-(3-(7-胺甲酰基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(84mg, 80%)。MS m/z (ESI): 415[M+1]。

[0500] 第六步

[0501] (S)-(3-(5-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4g

[0502] 向(S)-(3-(7-胺甲酰基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(84mg, 0.2mmol)的MeOH溶液(约3mL)中添加含Na₂S₂O₄(350mg, 2.0mmol, 10当

量)的1mL水,随后添加浓NH₄OH(0.5mL,7mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。混合物用水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(10mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液,以得到粗品标题化合物4g(S)-(3-(5-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(35mg,45%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):385[M+1]。

[0503] 第七步

[0504] (S)-(3-(2-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4h

[0505] 向(S)-(3-(5-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(35mg,0.09mmol)的MeOH溶液(5mL)中添加BrCN(60mg,0.18mmol,6当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空中浓缩混合物,以得到粗品标题化合物4h(S)-(3-(2-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(40mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):410[M+1]。

[0506] 第八步

[0507] (S)-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4

[0508] 向(S)-(3-(2-氨基-7-胺甲酰基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(40mg,0.09mmol)的DCM(3mL)及DMF(1mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(21mg,0.136mmol,1.5当量)、HATU(52mg,0.136mmol,1.5当量)及TEA(64μL,0.453mmol,5当量),将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-质谱显示主要剩余二酰胺。混合物用DCM(20mL)稀释,用水(10mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空中浓缩滤液。将残余物溶解于1mL MeOH中,添加1.5mL KOH水溶液,在60℃下加热1小时。LC-质谱显示期望的产物。混合物通过反相HPLC来纯化,用AcCN/H₂O/HCOOH洗脱,以得到标题化合物(S)-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯4(20mg,40%)。MS m/z (ESI):546[M+1]。

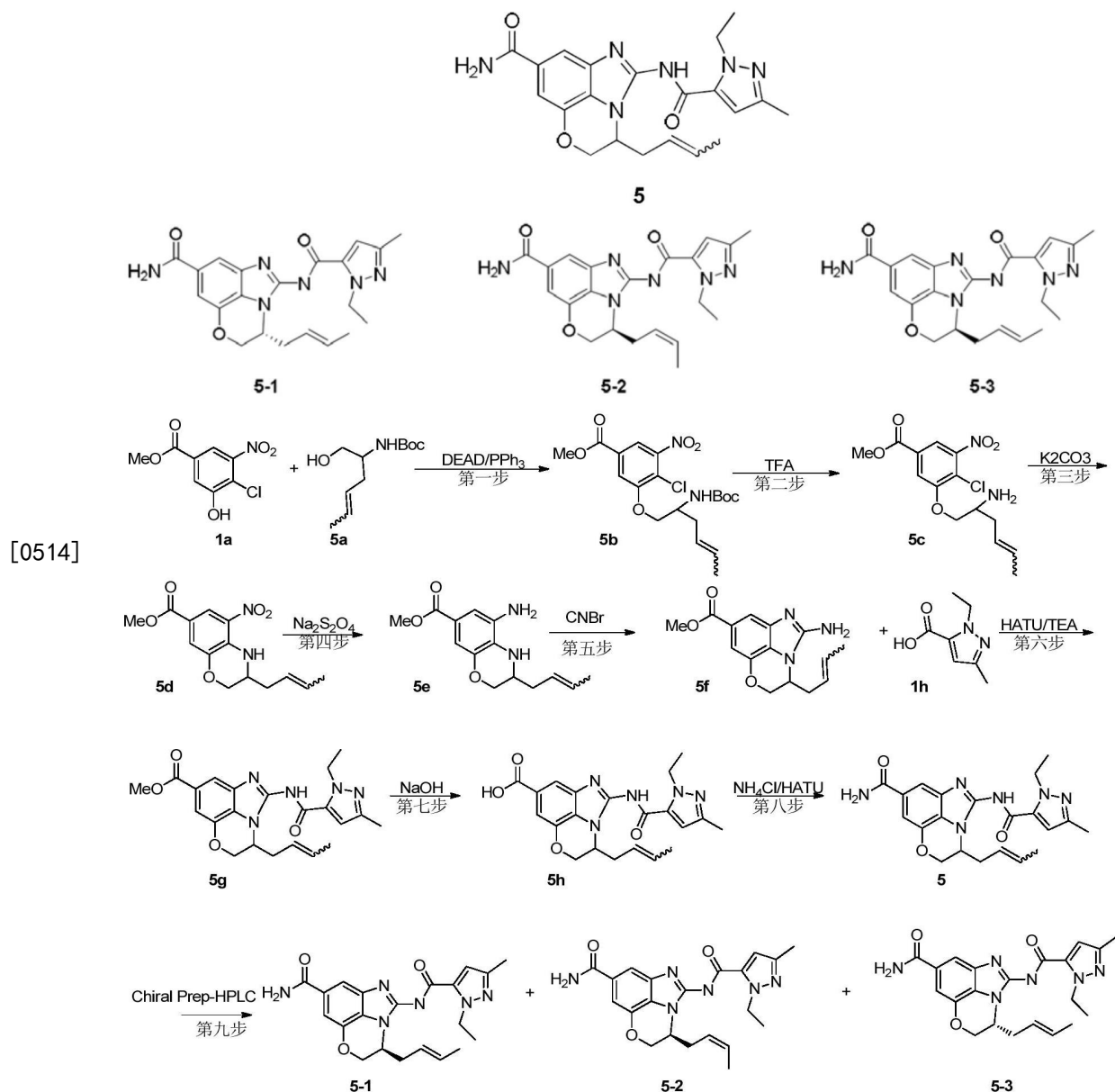
[0509] 实施例5

[0510] 3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5

[0511] (R,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-1

[0512] (S,Z)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-2

[0513] (S,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-3



[0515] 第一步

[0516] 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯5b

[0517] 在氮气氛围下在室温下,向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯1a (689mg, 2.98mmol) 及PPh₃ (1.09g, 4.18mmol, 1.4当量) 的四氢呋喃溶液 (40mL) 中添加DEAD (0.70mL, 4.47mmol, 1.5当量)。将所得溶液在添加(1-羟基己-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯5a (900mg, 4.18mmol, 1.4当量) 前在室温下搅拌1小时。将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有含0至50% EtOAc的己烷的80g ISC0柱)纯化, 以得到标题化合物5b 3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯 (1.21g, 94%)。

[0518] 第二步

[0519] 3-((2-氨基己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯5c

[0520] 向3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯5b (1.21g, 2.82mmol) 的二氯甲烷溶液 (30mL) 中添加三氟乙酸 (3mL), 将反应混合物在室温下搅拌3小时。在真空下蒸发挥发物, 以得到标题化合物3-((2-氨基己-4-烯-1-基)氧基)-

4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯5c。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。MS m/z (ESI): 329 [M+1]。

[0521] 第三步

[0522] 3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5d

[0523] 向3-((2-氨基己-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯5c(粗物质, 2.80mmol)的二甲基甲酰胺溶液(20mL)中添加三乙胺(0.62mL, 4.47mmol, 1.6当量), 随后添加 K_2CO_3 (822mg, 5.96mmol, 2.2当量)。将反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有含0至100%EtOAc的己烷的80g ISCO柱)纯化, 以得到标题化合物3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5d(780mg, 94%, 两个步骤)。MS m/z (ESI): 293 [M+1]。

[0524] 第四步

[0525] 5-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5e

[0526] 向3-(丁-2-烯-1-基)-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5d(940mg, 3.22mmol)的MeOH溶液(50mL)中添加含 $Na_2S_2O_4$ (5.6g, 32.2mmol, 10当量)的25mL水, 随后添加浓 NH_4OH (3.2mL, 80.47mmol, 25当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物用盐水(50mL)稀释, 用EtOAc(50mL×3)萃取。有机层经合并, 经 Na_2SO_4 干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂, 以得到5-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5e, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 263 [M+1]。

[0527] 第五步

[0528] 2-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5f

[0529] 向5-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯5e(粗物质, 3.22mmol)的MeOH溶液(20mL)中添加BrCN(852mg, 8.05mmol, 2.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩混合物, 以得到粗品标题化合物2-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5f。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 288 [M+1]。

[0530] 第六步

[0531] 3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5g

[0532] 向2-氨基-3-(丁-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5f(粗物质, 3.22mmol)的DMF(20mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(744mg, 4.83mmol, 1.5当量)、HATU(1.84g, 4.83mmol, 1.5当量)及TEA(2.24mL, 3.01mmol, 5当量)。将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用EtOAc(50mL)稀释, 用盐水(50mL×3)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥且过滤。有机溶剂在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有含0至80%EtOAc的己烷的80g ISCO柱)纯化残余物, 以得到标题化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5g(966mg, 70%, 三个步骤)。MS m/z (ESI): 424 [M+1]。

[0533] 第七步

[0534] 3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸5h

[0535] 向3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯5g (725mg) 的MeOH溶液 (15mL) 中添加饱和NaOH水溶液 (6mL)。将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物在0℃下用TFA酸化,且接着通过prep-HPLC纯化。混合物在0℃下用TFA酸化,且接着通过prep-HPLC纯化,用AcCN/H₂O/TFA洗脱,以得到标题化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸5h (349mg, 50%)。MS m/z (ESI): 410[M+1]。

[0536] 第八步

[0537] 3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5

[0538] 向3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸5h (349mg, 0.85mmol) 的DMF (15mL) 溶液中添加NH₄Cl (1.1g)、HATU (650mg, 1.72mmol, 2当量) 及TEA (0.36mL, 1.72mmol, 3当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。在0℃下,混合物用TFA酸化,且接着通过prep-HPLC纯化,用AcCN/H₂O/TFA洗脱,以得到标题化合物3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸5 (183mg, 53%)。MS m/z (ESI): 409[M+1]。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.59 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.57-5.45 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.27 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0539] 第九步

[0540] (R,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-1

[0541] (S,Z)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-2

[0542] (S,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-3

[0543] 通过手性Prep-HPLC层析分离化合物5,以获得(R,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-1 (250mg, 灰白色固体); (S,Z)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-2 (50mg, 灰白色固体); (S,E)-3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺5-3 (300mg, 灰白色固体)。

[0544] 5-1: ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.43 (m, 2H), 4.86-4.66 (m, 4H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0545] HPLC: 在214nm处, 99.676%, 在254nm处, 99.620%。

[0546] 手性HPLC: ee: 95.70%, Rt: 3.521min。

[0547] MS m/z (ESI): 409.3[M+H]。

[0548] 5-2: ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.60 (s, 1H), 7.34 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.62-5.58 (m, 2H), 4.70-4.63 (m, 4H), 4.30 (brd, J=10.0Hz, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.25

(s, 3H), 1.56 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0549] HPLC: 在214nm处, 99.166%, 在254nm处, 99.139%。

[0550] 手性HPLC: ee: 100%, Rt: 7.538min。

[0551] MS m/z (ESI): 409.3 [M+H]。

[0552] 5-3: ¹H NMR (400MHz, MeOD): δ7.59 (s, 1H), 7.33 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.61-5.44 (m, 2H), 4.75-4.64 (m, 4H), 4.29 (dd, J=12.0Hz, 2.8Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.43 (t, J=7.2Hz, 3H)。

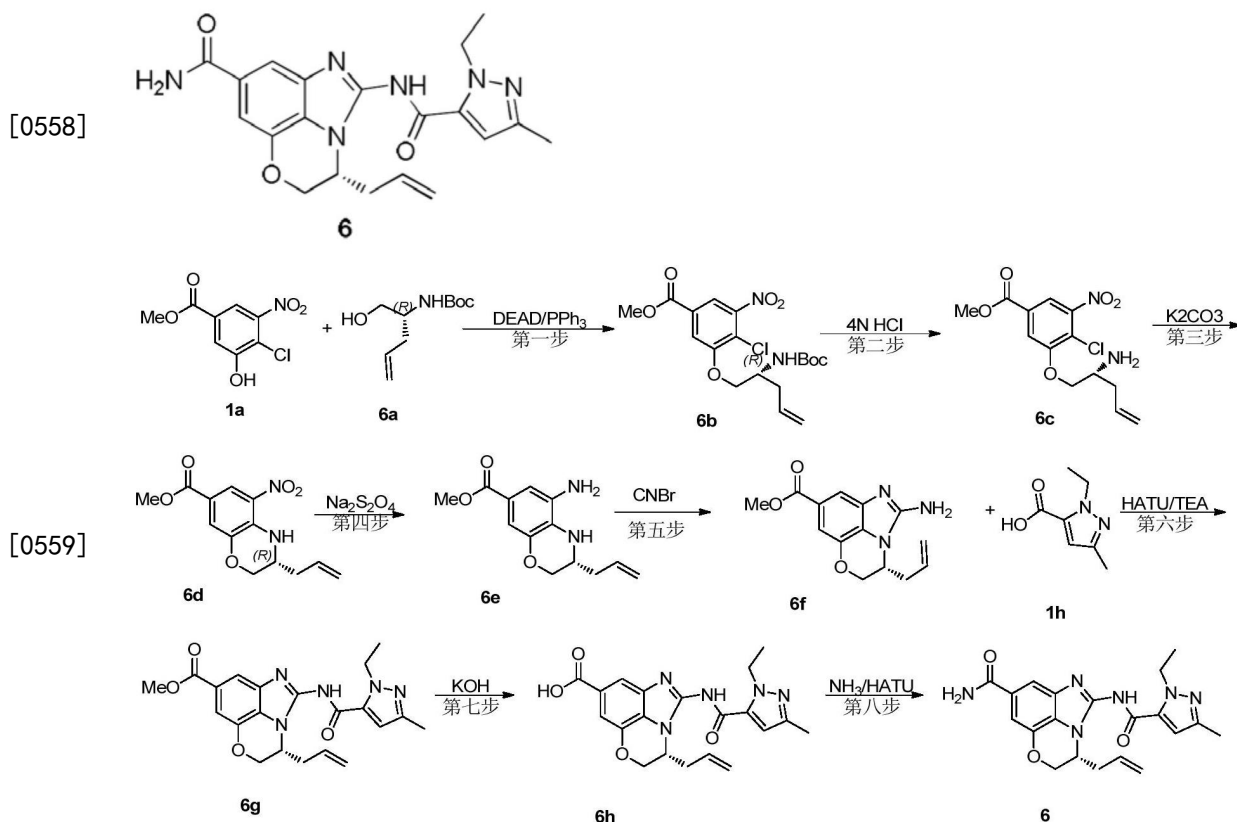
[0553] HPLC: 在214nm处, 99.394%, 在254nm处, 99.600%。

[0554] 手性HPLC: ee: 100%, Rt: 9.942min。

[0555] MS m/z (ESI): 409.3 [M+H]。

[0556] 实施例6

[0557] (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-7-甲酰胺6



[0560] 第一步

[0561] (R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯6b

[0562] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯(205mg, 0.885mmol)及(R)-(1-羟基戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯6a(250mg, 1.24mmol, 1.4当量)的二氯甲烷溶液(约15mL)中添加PPh₃(350mg, 1.33mmol, 1.5当量), 随后添加DEAD(210μL, 1.33mmol, 1.5当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有含20%EtOAc的己烷的40g ISC0柱)纯化, 以得到标题化合物6b(R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯6b

基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280mg,76%)。

[0563] 第二步

[0564] (R)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯6c

[0565] 向(R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(280mg,0.675mmol)的二氯甲烷溶液(约10mL)中添加含4N HCl的二噁烷(6mL,24mmol),将反应混合物在室温下搅拌3小时。在真空下蒸发挥发物,以得到标题化合物6c(R)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230mg,97%)。MS m/z (ESI):315[M+1]。

[0566] 第三步

[0567] (R)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯6d

[0568] 向(R)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(230mg,0.655mmol)的DMSO溶液(约7mL)中添加三乙胺(140μL,0.98mmol,1.5当量),随后添加K₂CO₃(270mg,1.96mmol,3当量),使反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,添加水(约30mL)。过滤所沉淀固体,以得到标题化合物6d(R)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,66%)。MS m/z (ESI):279[M+1]。

[0569] 第四步

[0570] (R)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯6e

[0571] 向(R)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,0.431mmol)的MeOH溶液(约15mL)中添加含Na₂S₂O₄(751mg,4.31mmol,10当量)的5mL水,随后添加浓NH₄OH(0.78mL,10.8mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(20mL×1)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物6e(R)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(118mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):249[M+1]。

[0572] 第五步

[0573] (R)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯6f

[0574] 向(R)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(120mg,0.475mmol)的MeOH溶液(约20mL)中添加BrCN(76mg,0.713mmol,2当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩混合物,以得到粗品标题化合物6f(R)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯(160mg,95%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):274[M+1]。

[0575] 第六步

[0576] (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯6g

[0577] 向(R)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯(160mg,0.463mmol)的DCM(约15mL)及DMF(约3mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(107mg,0.694mmol,1.5当量)、HATU(264mg,0.694mmol,1.5当量)及TEA(325μL,2.32mmol,5当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。LC-质谱显示约25%SM剩余,添加另一些0.5当量(36mg,0.232mmol)的(R)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚

烯-7-甲酸甲酯、HATU (88mg, 0.232mmol) 且将混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用DCM (30mL) 稀释, 用水 (10mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱 (具有含10%EtOH及30%EtOAc的己烷的24g ISCO柱) 纯化残余物, 以得到标题化合物6g (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯 (150mg, 80%)。MS m/z (ESI): 410[M+1]。

[0578] 第七步

[0579] (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸6h

[0580] 向(R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯 (10mg, 0.024mmol) 的MeOH溶液 (约1.5mL) 中添加5N KOH水溶液 (1.5mL, 7.5mmol, 30当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5, 用水 (10mL) 稀释, 用EtOAc (10mL×3) 萃取。有机层经合并, 用盐水 (10mL×1) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物6h (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸 (12mg, 100%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 396[M+1]。

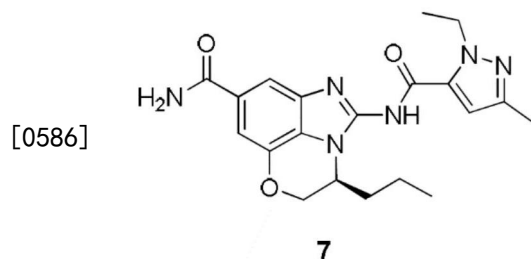
[0581] 第八步

[0582] (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺6

[0583] 向(R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸 (12mg, 0.024mmol) 的DMF (约1mL) 溶液中添加含7N氨的MeOH (50μL, 0.35mmol, 12当量)、HATU (17.3mg, 0.046mmol, 1.5当量) 及TEA (12.6μL, 0.09mmol, 3当量), 将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物通过反相HPLC来纯化, 用AcCN/H₂O/HCOOH洗脱, 以得到标题化合物6 (R)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 (2.2mg, 23%)。MS m/z (ESI): 395[M+1]。

[0584] 实施例7

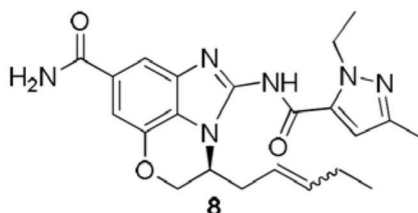
[0585] (S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-丙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺7



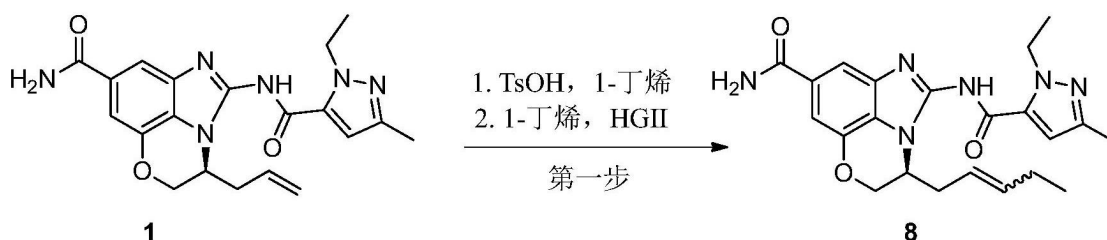
[0587] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 (实施例1, 4.8mg, 0.037mmol) 的MeOH (约10mL) 溶液中添加Pd/C (1.5mg, 20%W/W) 且将混合物在H₂气球下氢化2小时。经由硅藻土垫过滤混合物。滤液在真空下浓缩, 以通过反相HPLC纯化, 用MeOH/H₂O/HCOOH洗脱, 以得到标题化合物(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-丙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 (3.8mg, 79%)。MS m/z (ESI): 397[M+1]。

[0588] 实施例8

[0589] (S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺8



[0590]



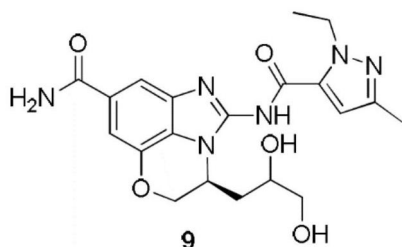
[0591] 第一步

[0592] (S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺8

[0593] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺1 (10mg, 0.025mmol) 及对甲苯磺酸单水合物 (15mg, 0.078mmol) 于MeOH (2mL) 中的溶液中添加1-丁烯 (大约10%于己烷中) (3mL)。将所得溶液在室温下搅拌15min, 然后在真空下浓缩以移除溶剂。将残余物溶解于DCM (3mL) 中, 且将其转移至密封管。添加荷维达-格拉布氏第2代催化剂 (10mg, 0.016mmol, 0.64当量), 且接着将密封管用氮化脱气。在40℃下搅拌2小时的后, 冷却混合物, 且接着在真空下移除溶剂。混合物通过prep-HPLC纯化, 用AcCN/H₂O/NH₄HCO₃洗脱, 以得到标题化合物(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(戊-2-烯-1-基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺8 (2.7mg, 25%)。MS m/z (ESI): 423[M+1]。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.57-5.44 (m, 2H), 4.77-4.66 (m, 4H), 4.34-4.31 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.47 (d, J=7.1Hz, 3H), 0.82 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0594] 实施例9

[0595] (3S)-3-(2,3-二羟基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺9



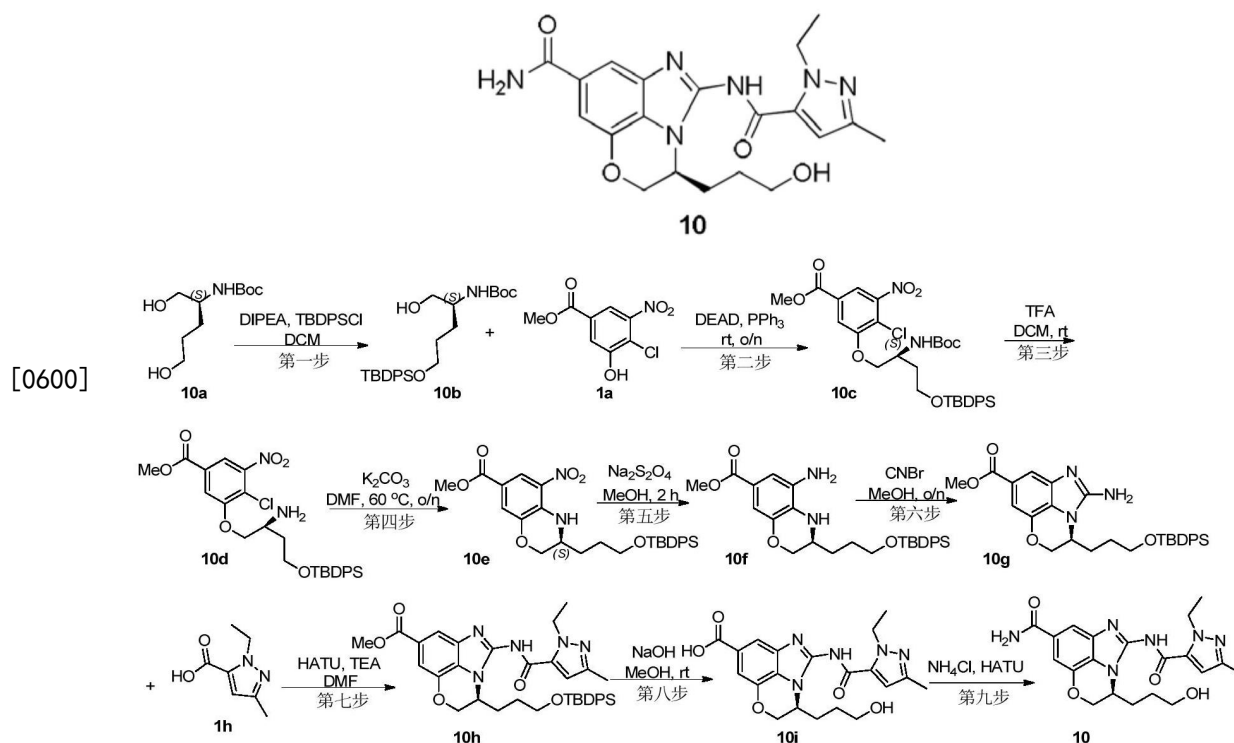
[0596]

[0597] 在室温下, 向(S)-3-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺 (实施例1, 5mg, 0.012mmol) 于丙酮1mL及H₂O (0.5mL) 中的搅拌的溶液中添加N-甲基吗啉-N-氧化物 (0.14mg, 0.9mmol) 及四氧化锇

(0.05mL, 4%于水中, 0.01mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10mL) 淬灭, 且接着用EtOAc萃取。有机层经干燥, 且接着经浓缩。残余物通过反相HPLC纯化, 用MeOH/ H_2O / HCOOH 洗脱, 以得到标题化合物 (3S) -3-(2,3-二羟基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 (3.8mg, 70.1%)。MS m/z (ESI): 428 [M+1]。

[0598] 实施例10

[0599] (S) -2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(3-羟基丙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺10



[0601] 第一步

[0602] (S) - (5-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-1-羟基戊烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯10b

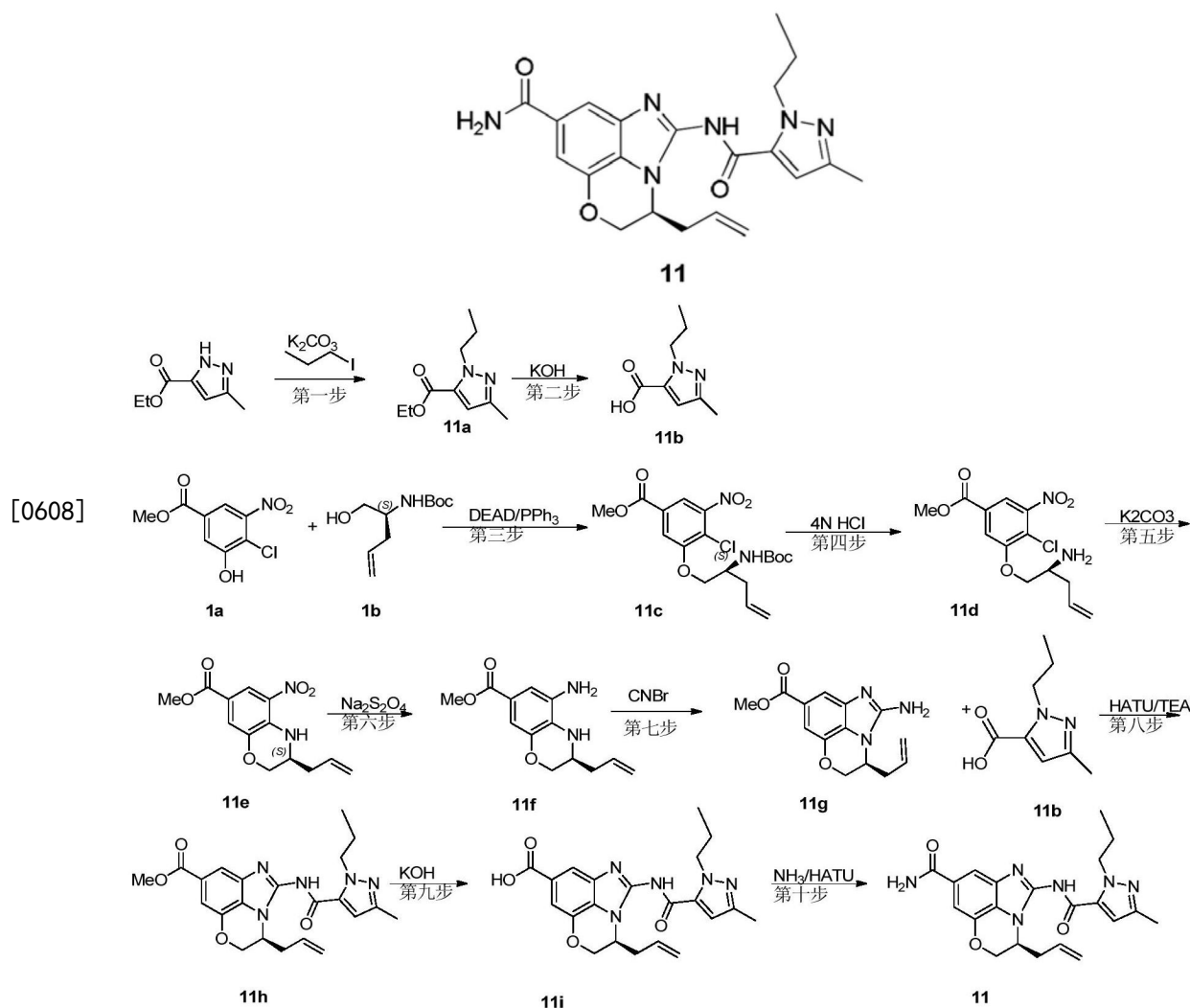
[0603] 在室温下, 向 (S) -N-Boc-2-氨基丁烷-1,4-二醇10a (4g, 19.5mmol) 的二氯甲烷溶液 (200mL) 中添加DIPEA (6.78mL, 39mmol, 2当量) 及TBDPSCI (5.06mL, 19.5当量)。将所得溶液在45°C下搅拌60小时。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱 (具有1:4:10丙酮: 醚: 己烷的330g ISCO柱) 纯化, 以得到标题化合物 (S) - (5-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-1-羟基戊烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯10b (在TLC上 R_f 较高, 1.7g, 20%)。

[0604] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例10的步骤2至步骤9。

[0605] 在步骤10中, 混合物通过prep-HPLC纯化, 用AcCN/ H_2O /TFA洗脱, 以得到标题化合物 (S) -2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(3-羟基丙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺10。MS m/z (ESI): 413 [M+1]。

[0606] 实施例11

[0607] (S) -3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺11



[0609] 第一步

[0610] 3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯11a

[0611] 向3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(100mg, 0.65mmol)的DMSO溶液(约2mL)中添加1-碘丙烷(165mg, 1.0mmol, 1.5当量)、三乙胺(150μL, 1.0mmol, 1.5当量), 随后添加K₂CO₃(280mg, 2.0mmol, 3当量), 将反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温, 添加水(~25mL), 用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层经合并, 用盐水(10mL×1)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含40%EtOAc的己烷的12g ISCO柱)纯化残余物, 以得到标题化合物11a 3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(100mg, 78%)。MS m/z (ESI): 197[M+1]。

[0612] 第二步

[0613] 3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸11b

[0614] 向3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(100mg, 0.51mmol)的MeOH溶液(约5mL)中添加5N KOH水溶液(3mL, 15mmol, 30当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5, 且浓缩, 接着经Na₂SO₄干燥, 再溶解于MeOH中。过滤, 且在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物11b 3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸(85mg, 100%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 169[M+1]。

[0615] 第三步

[0616] (S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯11c

[0617] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酸甲酯1a(205mg,0.885mmol)及(S)-(1-羟基戊-4-炔-2-基)胺基甲酸叔丁酯1b(267mg,1.32mmol,1.5当量)的二氯甲烷溶液(约15mL)中添加PPh₃(350mg,1.33mmol,1.5当量),随后添加DEAD(210μL,1.33mmol,1.5当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物在真空下浓缩,且通过硅胶柱(具有含20%EtOAc的己烷的40g ISC0柱)纯化,以得到标题化合物11c(S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(260mg,71%)。

[0618] 第四步

[0619] (S)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯11d

[0620] 向(S)-3-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(260mg,0.631mmol)的二氯甲烷溶液(约10mL)中添加含4N HCl的二噁烷(5mL,24mmol),将反应混合物在室温下搅拌3小时。在真空下蒸发挥发物,以得到标题化合物11d(S)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(210mg,96%)。MS m/z (ESI):314[M+1]。

[0621] 第五步

[0622] (S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯11e

[0623] 向(S)-3-((2-氨基戊-4-烯-1-基)氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酸甲酯(210mg,0.617mmol)的DMSO溶液(约7mL)中添加三乙胺(150μL,1.0mmol,1.5当量),随后添加K₂CO₃(280mg,2.0mmol,3当量),使反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温,添加水(约25mL)。过滤所沉淀的固体,以得到标题化合物11e(S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(100mg,66%)。MS m/z (ESI):279[M+1]。

[0624] 第六步

[0625] (S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯11f

[0626] 向(S)-3-烯丙基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(100mg,0.361mmol)的MeOH溶液(约15mL)中添加含Na₂S₂O₄(630mg,3.62mmol,10当量)的5mL水,随后添加浓NH₄OH(0.78mL,10.8mmol),将反应混合物在室温下搅拌1小时。混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物11f(S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(92mg,100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):249[M+1]。

[0627] 第七步

[0628] (S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯11g

[0629] 向(S)-3-烯丙基-5-氨基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-甲酸甲酯(92mg,0.365mmol)的MeOH溶液(约20mL)中添加BrCN(68mg,0.73mmol,2当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩混合物,以得到粗品标题化合物11g(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯(100mg,99%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):274[M+1]。

[0630] 第八步

[0631] (S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯11h

[0632] 向(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯(100mg, 0.365mmol)的DCM(约15mL)及DMF(约3mL)溶液中添加3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酸(85mg, 0.51mmol, 1.4当量)、HATU(205mg, 0.54mmol, 1.5当量)及TEA(255μL, 1.825mmol, 5当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用DCM(30mL)稀释,用水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含10%EtOH及30%EtOAc的己烷的24g ISCO柱)纯化残余物,以得到标题化合物11h(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯(110mg, 73%)。MS m/z (ESI): 424[M+1]。

[0633] 第九步

[0634] (S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸11i

[0635] 向(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸甲酯(10mg, 0.024mmol)的MeOH溶液(约1.5mL)中添加5N KOH水溶液(1.5mL, 7.5mmol, 30当量),将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5,用水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层经合并,用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,且在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物11i(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸(12mg, 100%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 410[M+1]。

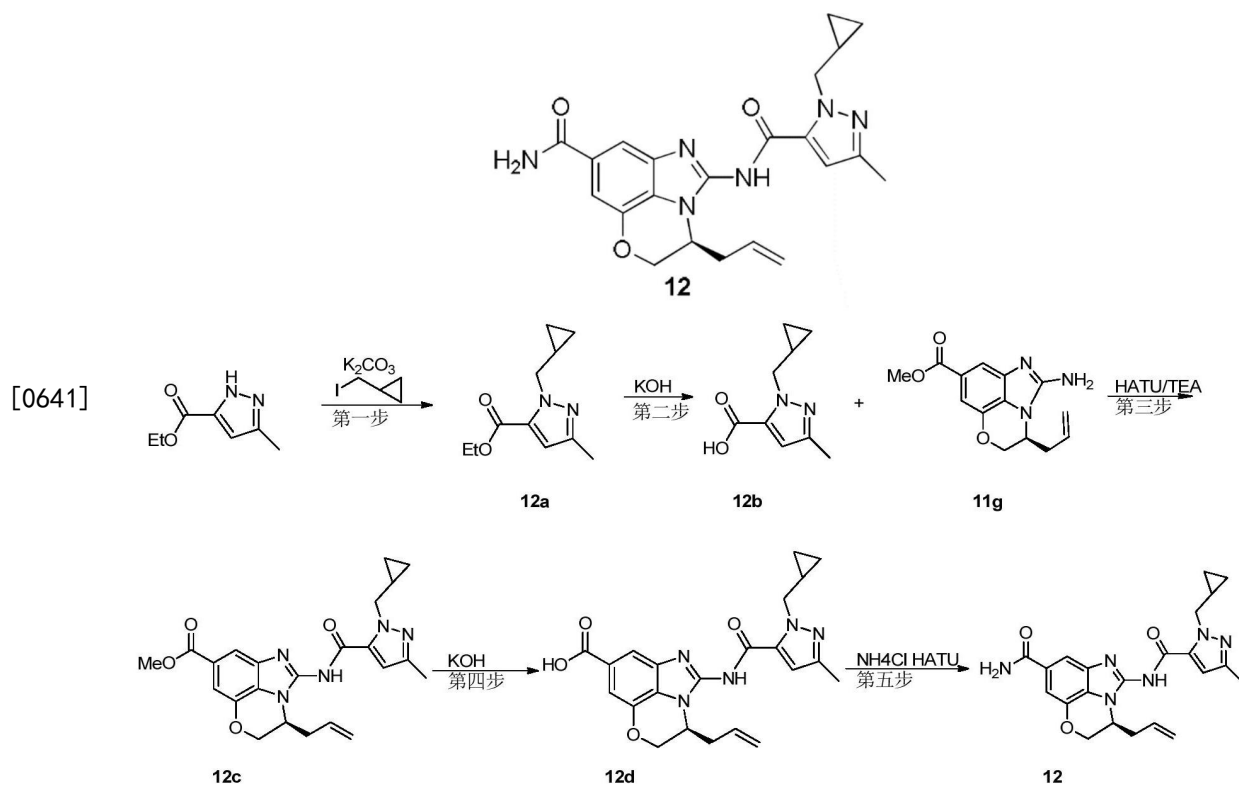
[0636] 第十步

[0637] (S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺11

[0638] 向(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酸(12mg, 0.024mmol)的DMF(约1mL)溶液中添加NH₄Cl(50μL, 0.35mmol, 12当量)、HATU(17.3mg, 0.046mmol, 1.5当量)及TEA(12.6μL, 0.09mmol, 3当量),将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物通过反相HPLC来纯化,用AcCN/H₂O/HCOOH洗脱,以得到标题化合物11(S)-3-烯丙基-2-(3-甲基-1-丙基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(2.2mg, 23%)。MS m/z (ESI): 409[M+1]。

[0639] 实施例12

[0640] (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺12



[0642] 第一步

[0643] 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯12a

[0644] 向3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(200mg, 1.3mmol)的DMSO溶液(约2mL)中添加(碘甲基)环丙烷(365mg, 2mmol, 1.5当量)、三乙胺(300μL, 2.0mmol, 1.5当量), 随后添加K₂CO₃(560mg, 4.0mmol, 3当量), 将反应混合物在100℃下加热3小时。使混合物冷却至室温, 添加水(约25mL), 用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层经合并, 用盐水(10mL×1)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含40%EtOAc的己烷的12g ISCO柱)纯化残余物, 以得到标题化合物12a 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(189mg, 70%)。MS m/z (ESI): 209[M+1]。

[0645] 第二步

[0646] 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸12b

[0647] 向1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(189mg, 0.91mmol)的MeOH溶液(约5mL)中添加5N KOH水溶液(3mL, 15mmol, 17当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5, 且浓缩, 接着经Na₂SO₄干燥, 且再溶解于MeOH中。过滤, 且在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物12b 1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(163mg, 100%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 181[M+1]。

[0648] 第三步

[0649] (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酸甲酯12c

[0650] 向(S)-3-烯丙基-2-氨基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酸甲酯11g(100mg, 0.365mmol)的DCM(约15mL)及DMF(约3mL)溶液中添加1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(85mg, 0.51mmol, 1.4当量)、HATU(205mg, 0.54mmol, 1.5当量)及TEA(255μL,

1.825mmol, 5当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。混合物用DCM (30mL) 稀释, 用水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱 (具有含10%EtOH及30%EtOAc的己烷的24g ISC0柱) 纯化残余物, 以得到标题化合物12c (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯 (120mg, 72%)。MS m/z (ESI): 436[M+1]。

[0651] 第四步

[0652] (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸12d

[0653] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯 (20mg, 0.024mmol) 的MeOH溶液 (约1.5mL) 中添加5N KOH水溶液 (1.5mL, 7.5mmol, 30当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。将混合物用6N HCl酸化至pH<5, 用水 (10mL) 稀释, 用EtOAc (10mL×3) 萃取。有机层经合并, 用盐水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 且在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物12d (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸 (18mg, 90%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 422[M+1]。

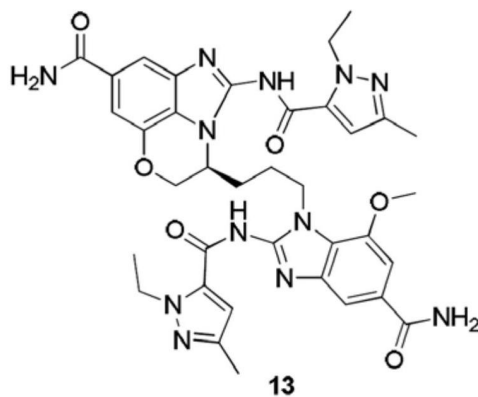
[0654] 第五步

[0655] (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺12

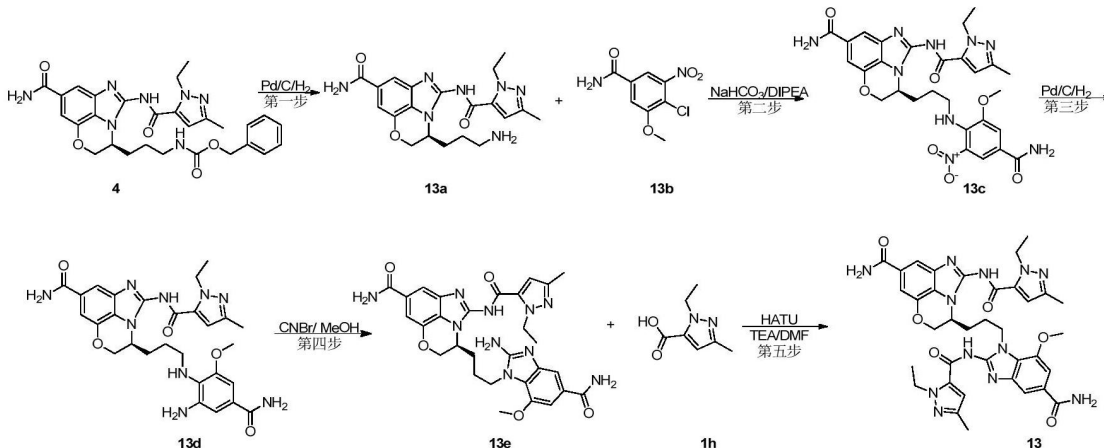
[0656] 向(S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸 (18mg, 0.042mmol) 的DMF (约1mL) 溶液中添加 NH_4Cl (34mg, 0.63mmol, 15当量)、HATU (25.5mg, 0.063mmol, 1.5当量) 及TEA (31.5 μL , 0.14mmol, 3当量), 将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物通过反相HPLC来纯化, 用AcCN/ H_2O /HCOOH洗脱, 以得到标题化合物12 (S)-3-烯丙基-2-(1-(环丙基甲基)-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺 (4.6mg, 25%)。MS m/z (ESI): 421[M+1]。

[0657] 实施例13

[0658] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基) 丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺13



[0659]



[0660] 第一步

[0661] (S)-3-(3-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺)13a

[0662] 向(S)-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)胺基甲酸苯甲酯(实施例4,20mg,0.037mmol)的MeOH(约10mL)溶液中添加Pd/C(4mg,20%W/W),且将混合物在H₂气球下氢化2小时。经由硅藻土垫过滤混合物。在真空下浓缩滤液,以得到粗品标题化合物13a(S)-3-(3-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(12mg,80%),其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI):412[M+1]。

[0663] 第二步

[0664] (S)-3-(3-((4-胺甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺13c

[0665] 向(S)-3-(3-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(10mg,0.024mmol)及4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺(0.036mmol,1.5当量)的正丁醇(约2mL)溶液中添加DIPEA(9.3mg,0.072mmol,3当量),将混合物在室温下搅拌10分钟。接着添加NaHCO₃(6mg,0.072mmol,3当量),且加热至120℃持续12小时。混合物经由硅藻土垫过滤,且用甲醇洗涤。在真空下浓缩滤液。通过硅胶柱(具有含60%EtOAc、30%EtOH的己烷的12g ISCO柱)纯化残余物,以得到标题化合物13c(S)-3-(3-((4-胺甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)胺基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(8.1mg,55%)。MS m/z (ESI):606[M+

1]。

[0666] 第三步

[0667] (S)-3-(3-((2-氨基-4-胺甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺13d

[0668] 向(S)-3-(3-((4-胺甲酰基-2-甲氧基-6-硝基苯基)氨基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(8.1mg, 0.013mmol)的MeOH(约10mL)溶液中添加Pd/C(2mg, 25%W/W), 且将混合物在H₂气球下氢化4小时。经由硅藻土垫过滤混合物。在真空下浓缩滤液, 以得到粗品标题化合物13d(S)-3-(3-((2-氨基-4-胺甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(5.7mg, 70%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 576[M+1]。

[0669] 第四步

[0670] (S)-3-(3-(2-氨基-5-胺甲酰基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺13e

[0671] 向(S)-3-(3-((2-氨基-4-胺甲酰基-6-甲氧基苯基)氨基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(5.7mg, 0.01mmol)的MeOH溶液(约5mL)中添加BrCN(20mg, 0.06mmol, 6当量), 将反应混合物在室温下搅拌隔夜。在真空下浓缩混合物, 以得到粗品标题化合物13e(S)-3-(3-(2-氨基-5-胺甲酰基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(5.9mg, 100%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。MS m/z (ESI): 601[M+1]。

[0672] 第五步

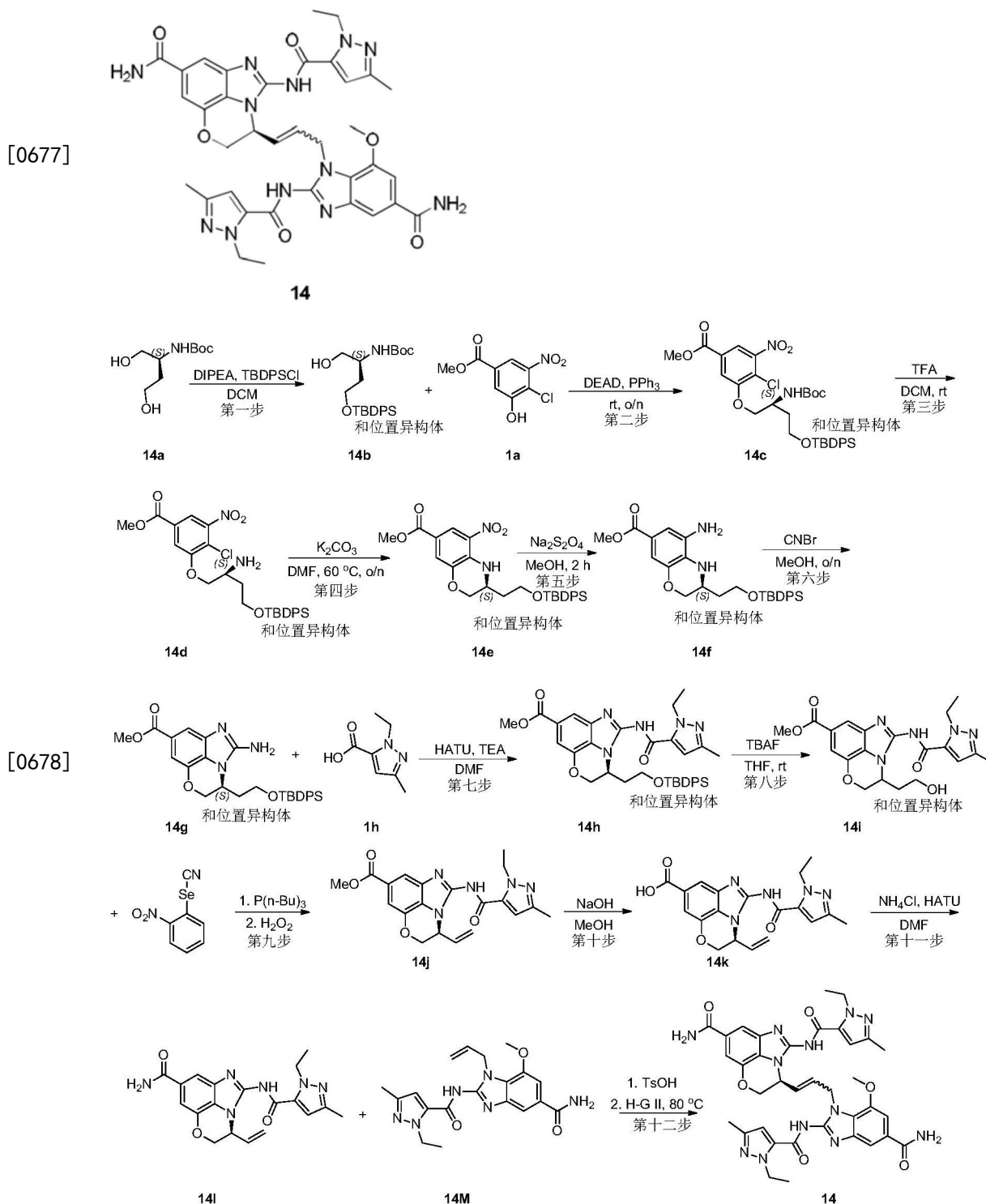
[0673] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺13

[0674] 向(S)-3-(3-(2-氨基-5-胺甲酰基-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(5.9mg, 0.01mmol)的DCM(约3mL)及DMF(约1mL)溶液中添加1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酸(2.5mg, 0.015mmol, 1.5当量)、HATU(5.7mg, 0.015mmol, 1.5当量)及TEA(7.6mg, 0.075mmol, 5当量), 将反应混合物在室温下搅拌2小时。LC-质谱显示主要剩余二酰胺。在真空下浓缩混合物。混合物通过反相HPLC纯化, 用MeOH/H₂O洗脱, 以得到标题化合物13(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(2.1mg, 28%)。MS m/z (ESI): 737[M+1]; ¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ7.54-7.49(m, 2H), 7.38-7.28(m, 2H), 6.61(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.79(s, 1H), 4.67-4.54(m, 6H), 4.45(s, 3H), 4.26(d, J=11.8Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 2.19(d, J=10.0Hz, 8H), 2.10(s, 4H), 1.37(t, J=7.1Hz, 6H)。

[0675] 实施例14

[0676] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-

1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺14



[0679] 第一步

[0680] (S) - (4 - ((叔丁基二苯基硅烷基) 氧基) - 1-羟基丁烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯14b

[0681] 在室温下,向 (S) - (1,4-二羟基丁烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯14a (4g, 19.5mmol) 的二氯甲烷溶液 (200mL) 中添加DIPEA (6.78mL, 39mmol, 2当量) 及TBDPSCl (5.06mL, 19.5当量)。将所得溶液在45℃下搅拌48小时。混合物在真空下浓缩,且通过硅胶柱(具有含0至

100%EtOAc的己烷的120g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物(S)-(4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-1-羟基丁烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯14b及其位置异构体,作为约1:1的混合物(7.7g,89%)。

[0682] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例14的步骤2至步骤7。

[0683] 第八步

[0684] 2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-羟基乙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14i

[0685] 向(S)-3-(2-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14h及其位置异构体(1.32g,20mmol)的混合物的四氢呋喃溶液(30mL)中添加TBAF(2.12mL,21mmol,1.05当量)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。混合物在真空下浓缩,且通过硅胶柱(具有含0至100%EtOAc的己烷的80g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-羟基乙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14i及其位置异构体(800mg,93%)。

[0686] 第九步

[0687] (S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-乙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14j

[0688] 在N₂下在0℃下,向2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-羟基乙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14i及其位置异构体(152mg,0.38mmol)的混合物的四氢呋喃溶液(10mL)中逐滴添加含2-硝基苯基硒氰酸酯(250mg,1.10mmol)的THF(5mL),随后添加三正丁基膦(0.276mL,1.10mmol)。将所得溶液在室温下搅拌1.5小时,冷却至0℃,且接着添加H₂O₂(0.2mL,1.47mmol)。使所得溶液缓慢升温至室温,且搅拌2小时。混合物在真空下浓缩,且通过硅胶柱(具有含0至100%EtOAc的己烷的40g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-乙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酸甲酯14j(52mg,35%)。

[0689] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例14的步骤10及步骤11。

[0690] 第十二步

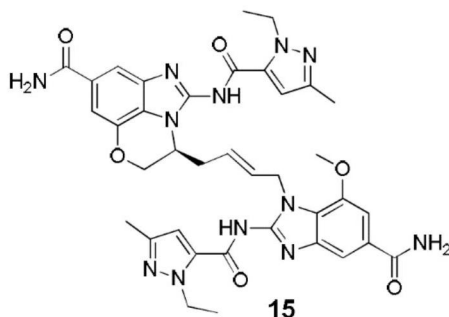
[0691] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺14

[0692] 在室温下,向(S)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-乙基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺14l(12mg)及1-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺14m(WO2017175156,10mg)的二氯甲烷溶液(1mL)中添加含TsOH·H₂O(20mg)的MeOH(0.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌15min,且接着在真空下浓缩。在N₂下,向含经重新溶解的残余物的DCM(2mL)中添加H-G II(15mg)。将所得溶液在80℃下搅拌6小时。混合物经浓缩,且接着通过prep-HPLC纯化,用ACN/H₂O/NH₄HCO₃洗脱,以得到标题化合物(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙-1-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺14(3.8mg,19%)。MS m/z

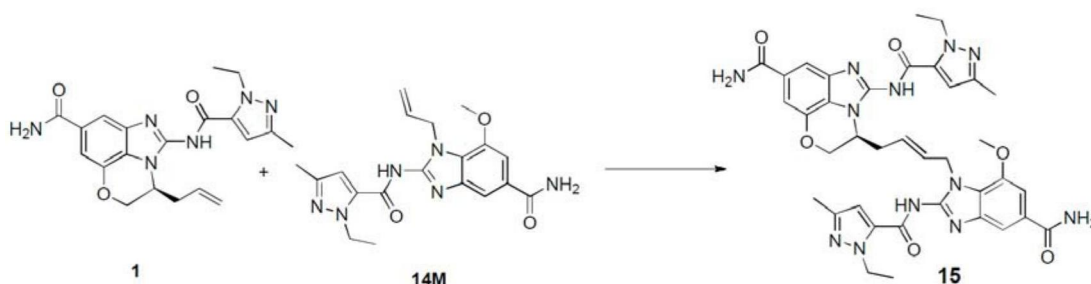
(ESI) : 735 [M+1]。

[0693] 实施例15

[0694] (S,E)-3-(4-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺



[0695]

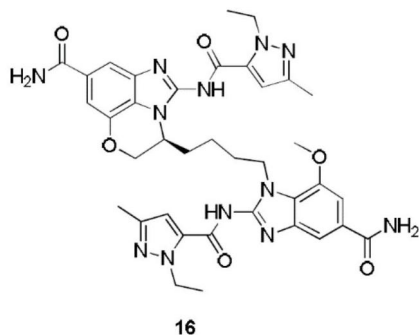


[0696] 根据实施例1及化合物14M用与实施例14的步骤12相同的方法来制备标题化合物。

MS m/z (ESI) : 749 [M+1]。

[0697] 实施例16

[0698] (S)-3-(4-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺16



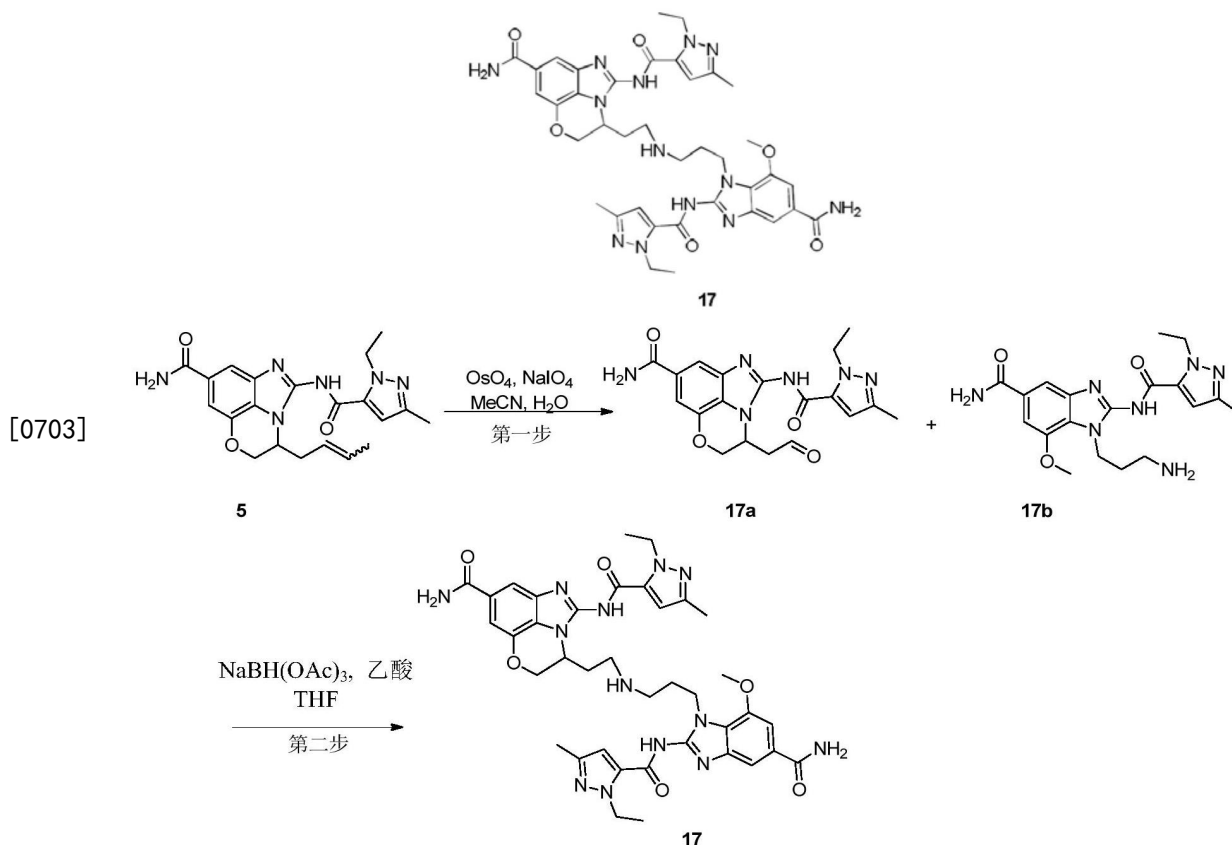
[0699]

[0700] 向(S,E)-3-(4-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(实施例15, 5.5mg, 0.0073mmol)的MeOH (0.5mL) 溶液中添加10%Pd/C (5.5mg), 且将混合物在 H_2 气球下氢化18小时。经由硅藻土垫过滤混合物。滤液在真空下浓缩, 且通过反相HPLC纯化, 用MeCN/ H_2O /TFA洗脱, 以得到呈白色固体状的标题化合物(S)-3-(4-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-

3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺16 (1.4mg)。MS m/z (ESI): 751 [M+1]。

[0701] 实施例17

[0702] 3-(2-((3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺17



[0704] 第一步

[0705] 2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-氧代基乙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺17a

[0706] 在0℃下在氮气氛围下,向含3-(丁-2-烯-1-基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺(实施例5,55mg,0.135mmol)的MeCN(5mL)中添加OsO₄(1.71mL,0.269mmol,4wt%于H₂O中,2当量)。将所得溶液在添加含NaIO₄(144mg,0.675mmol,5当量)的水(1mL)之前在0℃下搅拌5min。将所得溶液在用饱和NaHCO₃溶液(30mL)淬灭之前搅拌2小时,且接着用EtOAc(30mL×3)萃取。有机层经合并,经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂,以得到粗品标题化合物2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-氧代基乙基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺17a,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0707] 第二步

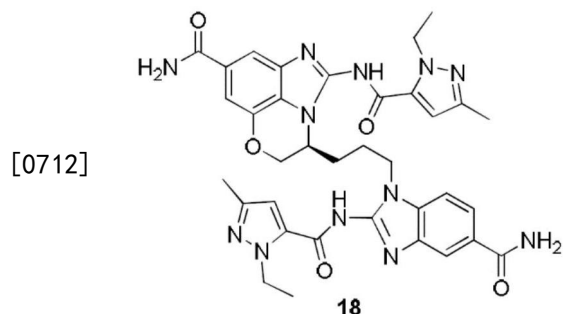
[0708] 3-(2-((3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-7-甲酰胺17

[0709] 向2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3-(2-氧代基乙基)-3,4-二氢-5-氧

杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺17a(粗物质,0.135mmol)及1-(3-氨基丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺17b(WO2017175156, 28mg,0.07mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加乙酸(0.5mL)。将所得溶液在添加NaBH(OAc)₃(80mg,0.377mmol,5当量)之前在室温下搅拌5min。将所得溶液在室温下搅拌过夜。混合物用盐水(30mL)稀释,用EtOAc(30mL×3)萃取。混合物在真空下浓缩,且接着通过prep-HPLC纯化,用MeCN/H₂O/TFA洗脱,以得到标题化合物3-(2-((3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)胺基)乙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺17(9.6mg,17%)。MS m/z (ESI):780[M+1]。

[0710] 实施例18

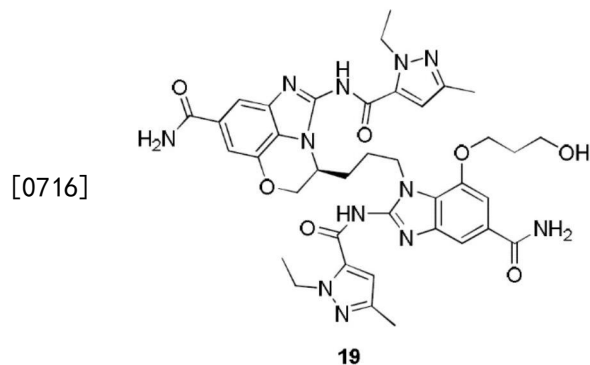
[0711] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺18



[0713] 实施例18的合成的步骤与实施例13类似。在步骤2中,中间物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺被4-氯-3-硝基苯甲酰胺替换。MS m/z (ESI):707[M+1];¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.90(s,1H),7.77(d,J=8.2Hz,1H),7.54(s,1H),7.44-7.37(m,1H),7.32(s,1H),6.62(s,1H),6.54(s,1H),4.64(d,J=12.3Hz,6H),4.34-4.23(m,3H),3.02(s,1H),2.88(s,1H),2.19(d,J=9.0Hz,7H),2.12(s,3H),1.38(d,J=6.9Hz,6H)。

[0714] 实施例19

[0715] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-7-甲酰胺19



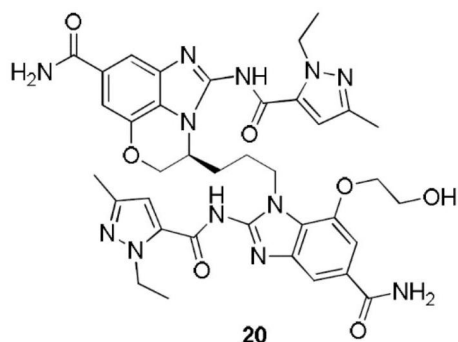
[0717] 实施例19的合成的步骤与实施例13类似。在步骤2中,中间物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺被3-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)丙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺替换。MS

m/z (ESI) : 781 [M+1]。

[0718] 实施例20

[0719] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(2-羟基乙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈烯-7-甲酰胺20

[0720]

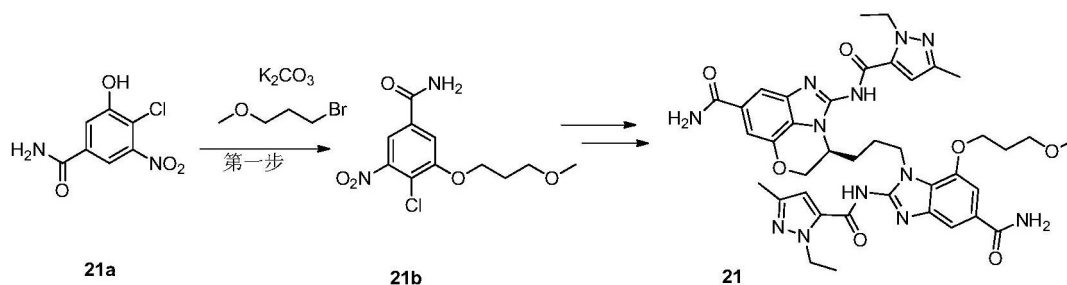
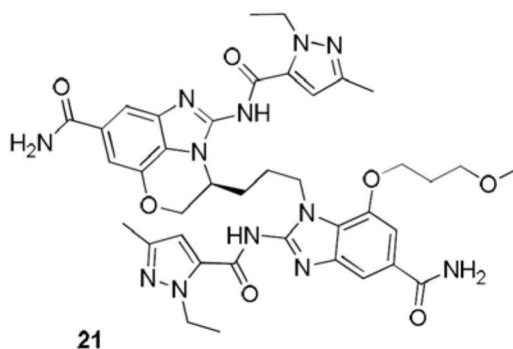


[0721] 实施例20的合成的步骤与实施例13类似。在步骤2中,中间物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺被3-(2-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)乙氧基)-4-氯-5-硝基苯甲酰胺替换。MS m/z (ESI) : 767 [M+1]; ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.42 (s, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.54 (d, J=19.6Hz, 4H), 4.44 (s, 4H), 4.16 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.63 (d, J=13.5Hz, 1H), 2.09 (d, J=15.0Hz, 7H), 2.01 (s, 4H), 1.27 (s, 8H)。

[0722] 实施例21

[0723] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈烯-7-甲酰胺21

[0724]



[0725] 第一步

[0726] 4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺21b

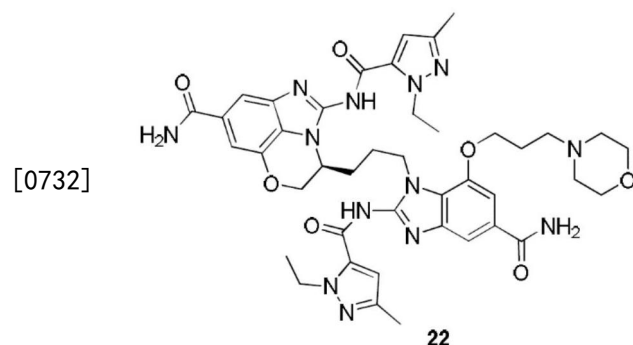
[0727] 向4-氯-3-羟基-5-硝基苯甲酰胺(1.00g, 4.62mmol)于DMF(15mL)中的悬浮液中添加1-溴-3-甲氧基丙烷(1.06g, 6.93mmol)及 K_2CO_3 (1.91mg, 13.9mmol)。在密封管中,将反应混合物于60℃下搅拌。在3小时后,将反应物冷却至室温,且倒入水中。所得淡黄色沉淀物通过过滤收集,且用乙醚洗涤,以提供标题化合物21b 4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺(1.1g, 3.8mmol, 83%产率)。MS m/z (ESI): 289[M+1]。

[0728] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-甲氧基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺21

[0729] 实施例21的合成的步骤与实施例13类似。在步骤2中,中间物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺被4-氯-3-(3-甲氧基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺替换。MS m/z (ESI): 795[M+1]; 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.50(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.32(s, 1H), 7.27(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.63(s, 1H), 4.64(d, $J=10.0$ Hz, 4H), 4.43(s, 1H), 4.27(d, $J=12.2$ Hz, 1H), 4.13(s, 1H), 4.04(s, 1H), 3.45(s, 2H), 3.33(s, 8H), 2.21(d, $J=19.2$ Hz, 6H), 1.89(s, 2H), 1.39(d, $J=8.6$ Hz, 8H), 1.31(s, 2H)。

[0730] 实施例22

[0731] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-吗啉基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺22

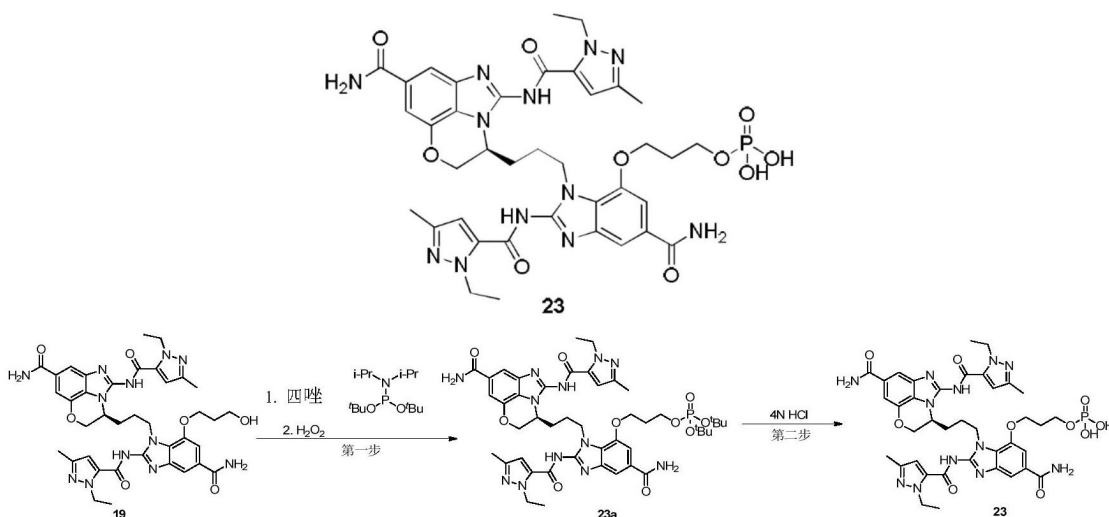


[0733] 实施例20的合成的步骤与实施例13类似。在步骤2中,中间物4-氯-3-甲氧基-5-硝基苯甲酰胺被4-氯-3-(3-吗啉基丙氧基)-5-硝基苯甲酰胺替换。MS m/z (ESI): 850[M+1]; 1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.47(d, $J=4.2$ Hz, 2H), 7.32(s, 1H), 7.19(s, 1H), 6.67(s, 1H), 6.53(s, 1H), 4.78(s, 1H), 4.65(d, $J=11.3$ Hz, 4H), 4.57-4.46(m, 2H), 4.30(t, $J=12.2$ Hz, 2H), 4.09(d, $J=17.0$ Hz, 3H), 3.96(s, 1H), 3.83(d, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.46(d, $J=14.3$ Hz, 2H), 3.30(d, $J=26.8$ Hz, 6H), 3.13(s, 2H), 2.22(d, $J=19.0$ Hz, 6H), 2.12(s, 5H), 1.94(s, 1H), 1.46-1.34(m, 6H)。

[0734] 实施例23

[0735] (S)-3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氢酯23

[0736]



[0737] 第一步

[0738] (S)-磷酸二-叔丁酯(3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯) 23a

[0739] 向含(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(实施例19,15mg,0.019mmol)的DMF(0.5mL)中添加四唑(0.21mL,0.096mmol,5当量,0.45M于MeCN中)。将所得溶液在冷却至0℃之前在真空下浓缩以移除MeCN。在氮气氛围下,将含二-叔丁基氯化磷(21mg,0.077mmol,4当量)的DMF(0.5mL)添加至混合物。使所得溶液缓慢升温至室温,且再次在冷却至0℃之前搅拌1小时。在0℃下,将H₂O₂(0.02mL)添加至混合物,且接着再次使溶液缓慢升温至室温且搅拌1小时。混合物接着通过prep-HPLC纯化,用MeCN/H₂O洗脱,以得到标题化合物磷酸(3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯) 23a。

[0740] 第二步

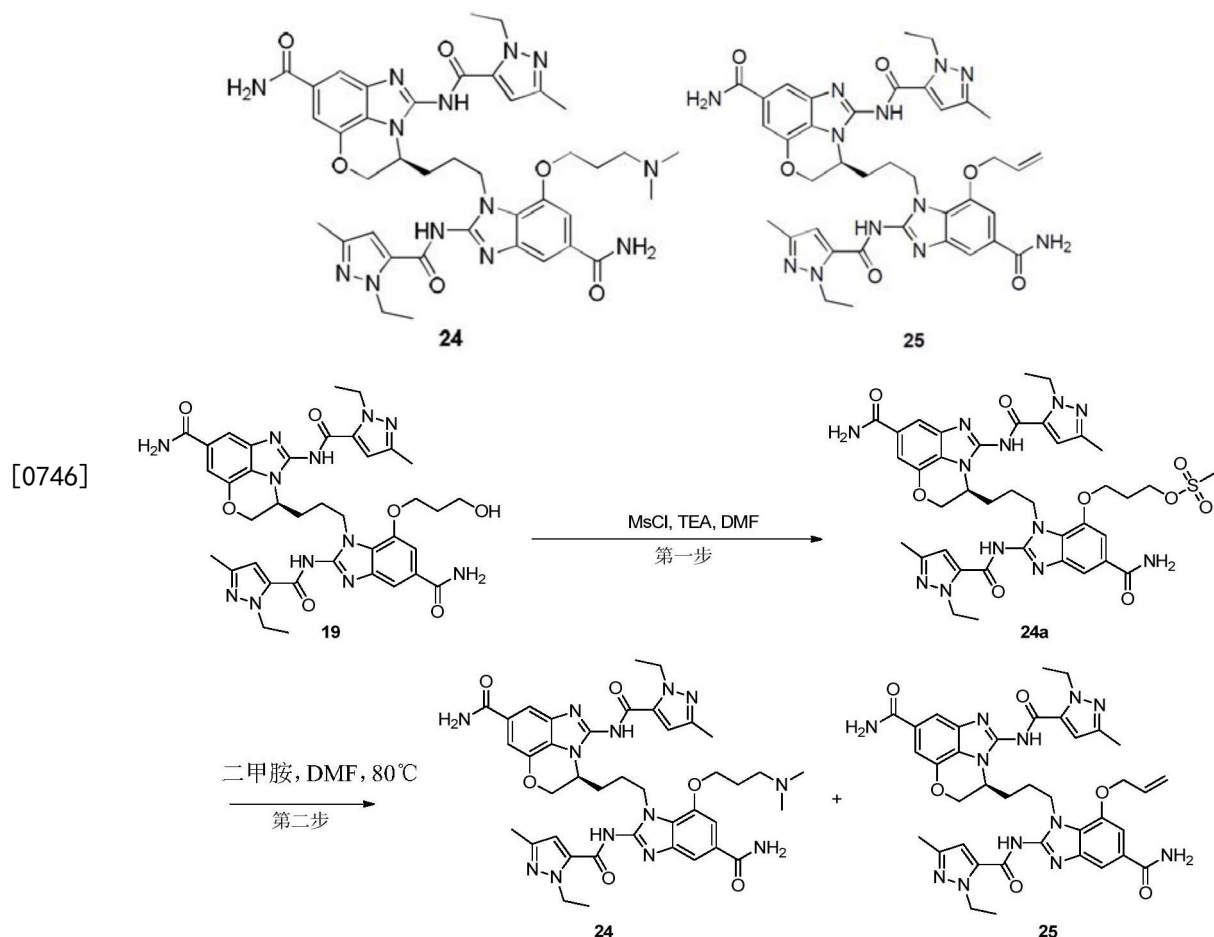
[0741] (S)-3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氢酯23

[0742] 向含磷酸(3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯) 23a(来自以上的全部)的水(1mL)中添加含4N HCl的二噁烷(0.1mL)。将所得溶液在室温下搅拌30min。混合物在0℃下用饱和NH₄HCO₃碱化,且接着通过prep-HPLC纯化,用MeCN/H₂O/NH₄HCO₃洗脱,以得到标题化合物(S)-3-((5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙基磷酸二氢酯23(2.2mg,13%,两个步骤)。MS m/z (ESI): 861[M+1]。

[0743] 实施例24及实施例25

[0744] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-7-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺24

[0745] (S)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺25



[0747] 第一步

[0748] (S)-甲磺酸3-(5-胺甲酰基-1-(3-(7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氧基)丙酯24a

[0749] 在氮气氛围下在0℃下,向含(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7-(3-羟基丙氧基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-7-甲酰胺(实施例19,32mg,0.041mmol)的DMF(1mL)中添加含TEA(5mg,0.082mmol)的DMF(0.2mL),随后添加含MsCl(4.68mg,0.041mmol)的DMF(0.2mL)。将所得溶液在0℃下搅拌1.5小时。所得溶液不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0750] 第二步

[0751] (S)-3-(3-(5-胺甲酰基-7-(3-(二甲氨基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-

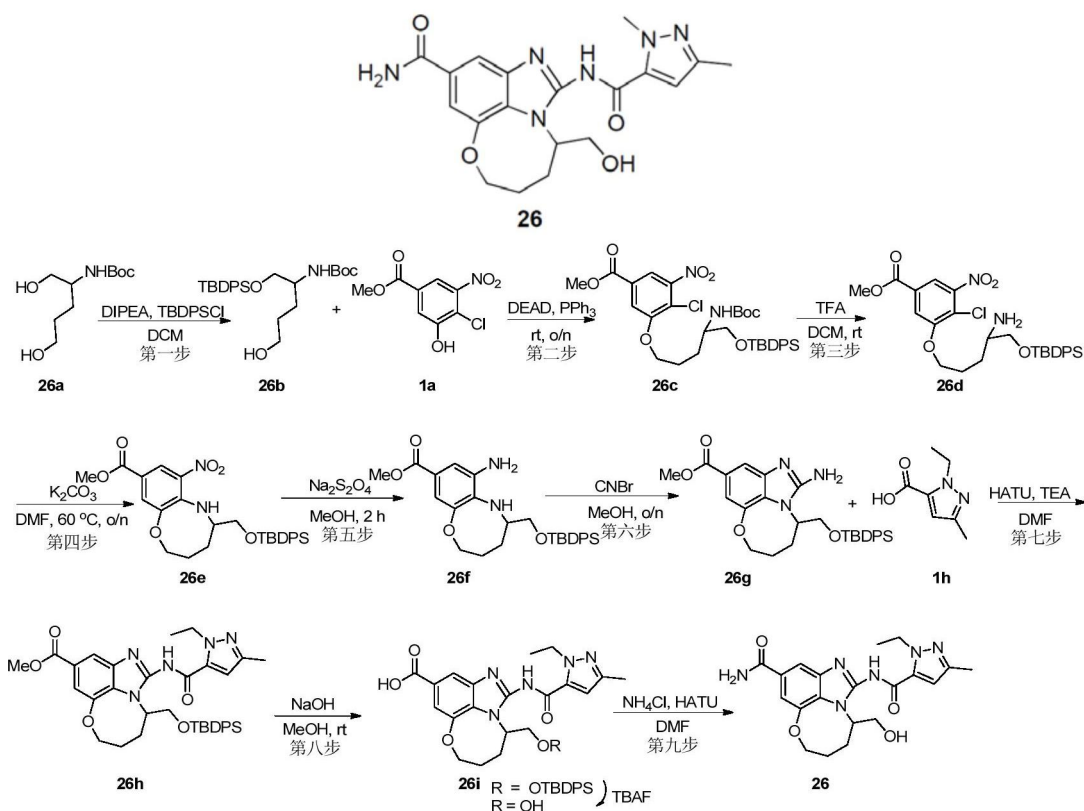
5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-7-甲酰胺24

[0752] (S)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-7-甲酰胺25

[0753] 向上文粗溶液中添加 K_2CO_3 (28mg, 0.205mmol, 5当量), 随后二甲胺 (0.23mL, 0.45mmol, 11当量)。将所得溶液在80℃下搅拌1小时。在冷却后, 混合物通过prep-HPLC纯化, 用AcCN/H₂O/NH₄HCO₃洗脱, 以得到MS m/z (ESI): 808[M+1]的标题化合物(S)-3-(3-(5-胺甲酰基-7-(3-(二甲胺基)丙氧基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-7-甲酰胺24 (3.1mg, 9%) 及(S)-3-(3-(7-烯丙氧基)-5-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙基)-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈萸-7-甲酰胺25 (2.1mg, 7%)。MS m/z (ESI): 763[M+1]。

[0754] 实施例26

[0755] 1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-10-(羟基甲基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10a-二氮杂环辛[cd]茈-4-甲酰胺26



[0757] 第一步

[0758] 1-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-5-羟基戊烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯26b

[0759] 在室温下, 向(1,5-二羟基戊烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯26a (4g, 19.5mmol)的二氯甲烷溶液(200mL)中添加DIPEA (6.78mL, 39mmol, 2当量)及TBDPSCl (5.06mL, 19.5当量)。将所得溶液在45℃下搅拌60小时。混合物在真空下浓缩, 且通过硅胶柱(具有1:4:10丙酮:醚:

己烷的330g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物(1-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)-5-羟基戊烷-2-基)胺基甲酸叔丁酯26b(在TLC上 R_f 较小,1.8g,22%)。

[0760] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例26的步骤2至8。

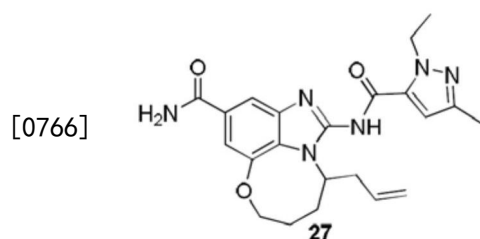
[0761] 在步骤8中,在室温下用TFA酸化混合物且搅拌1小时。在此过程期间,TBDPS将减少。否则,用TBAF将其移除。

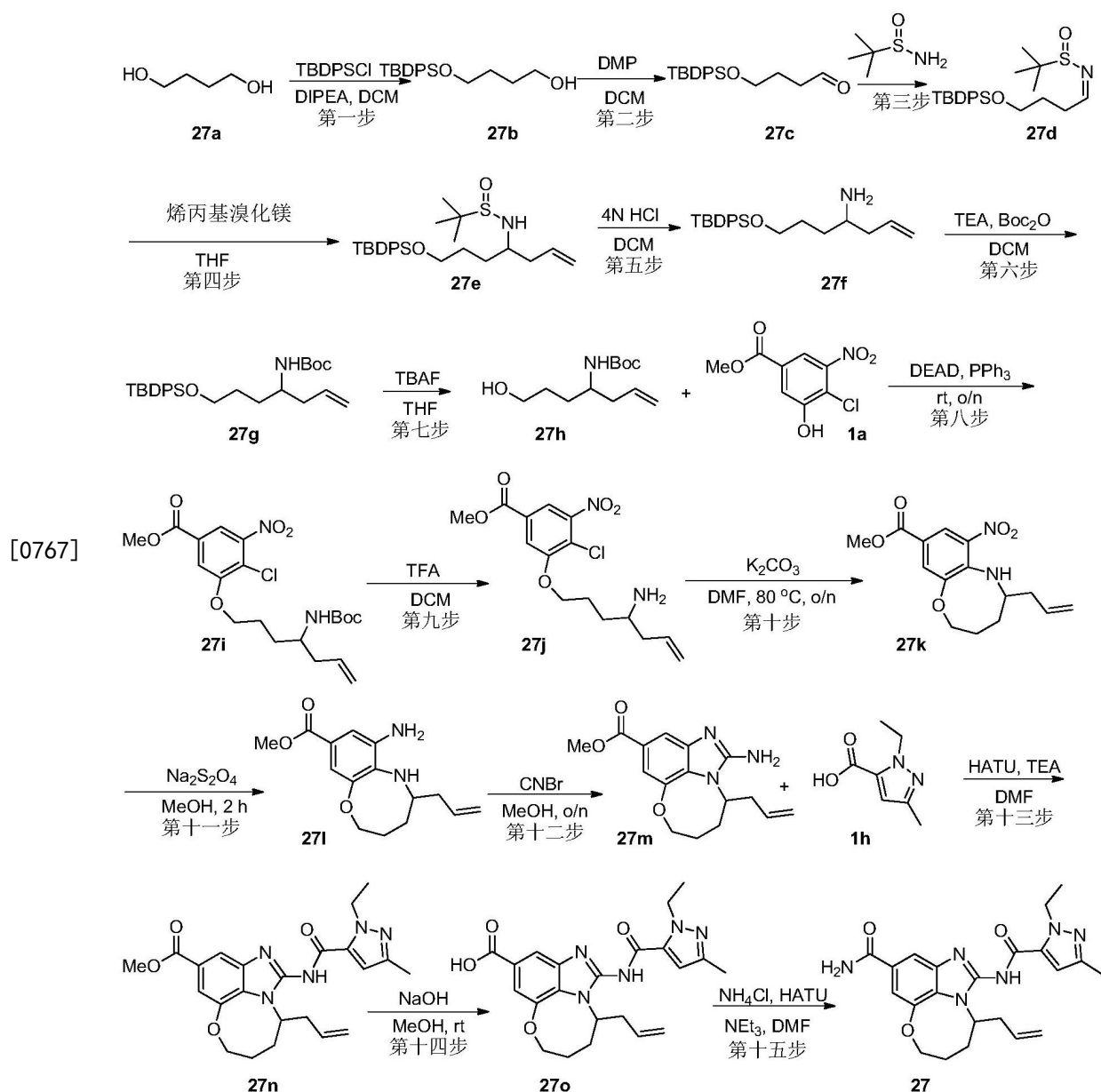
[0762] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例26的步骤9。

[0763] 在步骤9中,混合物通过prep-HPLC纯化,用MeCN/H₂O/TFA洗脱,以得到标题化合物1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-10-(羟基甲基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10a-二氮杂环辛[cd]茛-4-甲酰胺26。MS m/z (ESI):413[M+1]。

[0764] 实施例27

[0765] 10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10a-二氮杂环辛[cd]茛-4-甲酰胺27





[0768] 第一步

[0769] 4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁-1-醇27b

[0770] 在室温下,向叔丁基丁烷-1,4-二醇27a (10g, 111mmol) 及DIPEA (21.3mL, 122mmol, 1.1当量) 的二氯甲烷溶液 (600mL) 中添加TBDPSCl (31.6mL, 122mmol, 1.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌72小时。混合物在真空下浓缩,且通过硅胶柱(具有含0至40% 乙酸乙酯的己烷的330g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁-1-醇27b (36g, 98%)。

[0771] 第二步

[0772] 4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁醛27c

[0773] 在室温下在氮气氛围下,向4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁-1-醇27b (23.5g, 71.6mmol) 的二氯甲烷溶液 (300mL) 中添加DMP (45.6g, 107mmol, 1.5当量)。将所得溶液在用饱和NaCl溶液处理之前在室温下搅拌2小时。之后用EtOAc (500mL \times 3) 萃取。有机层经合并,经Na₂SO₄干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂,以得到标题化合物4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁醛27c。

基) 丁醛27c,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0774] 第三步

[0775] N-(4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)亚丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27d

[0776] 在室温下在氮气氛围下,向4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)丁醛27c(粗物质, 71.6mmol)及2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(9.5g, 78.8mmol, 1.1当量)的THF溶液(500mL)中添加 $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (27mL, 128mmol, 1.8当量)。将所得溶液在用饱和 NaHCO_3 溶液处理之前在室温下搅拌1小时。之后用EtOAc(500mL×3)萃取。有机层经合并,经 Na_2SO_4 干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂,以得到标题化合物N-(4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)亚丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27d,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0777] 第四步

[0778] N-(7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27e

[0779] 在-78℃下在氮气氛围下,向N-(4-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)亚丁基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27d(粗物质, 71.6mmol)的THF溶液(600mL)中添加烯丙基溴化镁(143mL, 143mmol, 2当量)。将所得溶液在用饱和 NH_4Cl 溶液处理之前在-78℃下搅拌1小时。之后用EtOAc(500mL×3)萃取。有机层经合并,经 Na_2SO_4 干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂。通过硅胶柱(具有含0至50%EtOAc的己烷的2×330g ISCO柱)纯化所得混合物,以得到标题化合物N-(7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27e(8.2g, 24%,三个步骤)。

[0780] 第五步

[0781] 7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺27f

[0782] 在室温下,向N-(7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺27e(8.2g, 17.4mmol)的DCM溶液(600mL)中添加含4N HCl的二噁烷(13mL, 52.2mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。在真空下浓缩溶剂,以得到标题化合物7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺27f,其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0783] 第六步

[0784] (7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸叔丁酯27g

[0785] 在室温下,向7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-胺27f(粗物质, 17.4mmol)的DCM:THF溶液(1:1, 300mL)中添加 NEt_3 (8.23mL, 87mmol, 5当量)及 Boc_2O (7.59g, 34.8mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌48小时。在真空下浓缩溶剂。通过硅胶柱(具有含0至25%EtOAc的己烷的120g ISCO柱)纯化所得混合物,以得到标题化合物(7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)-氮烷甲酸叔丁酯27g(8.14g, 98%,两个步骤)。

[0786] 第七步

[0787] (7-羟基庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸叔丁酯27h

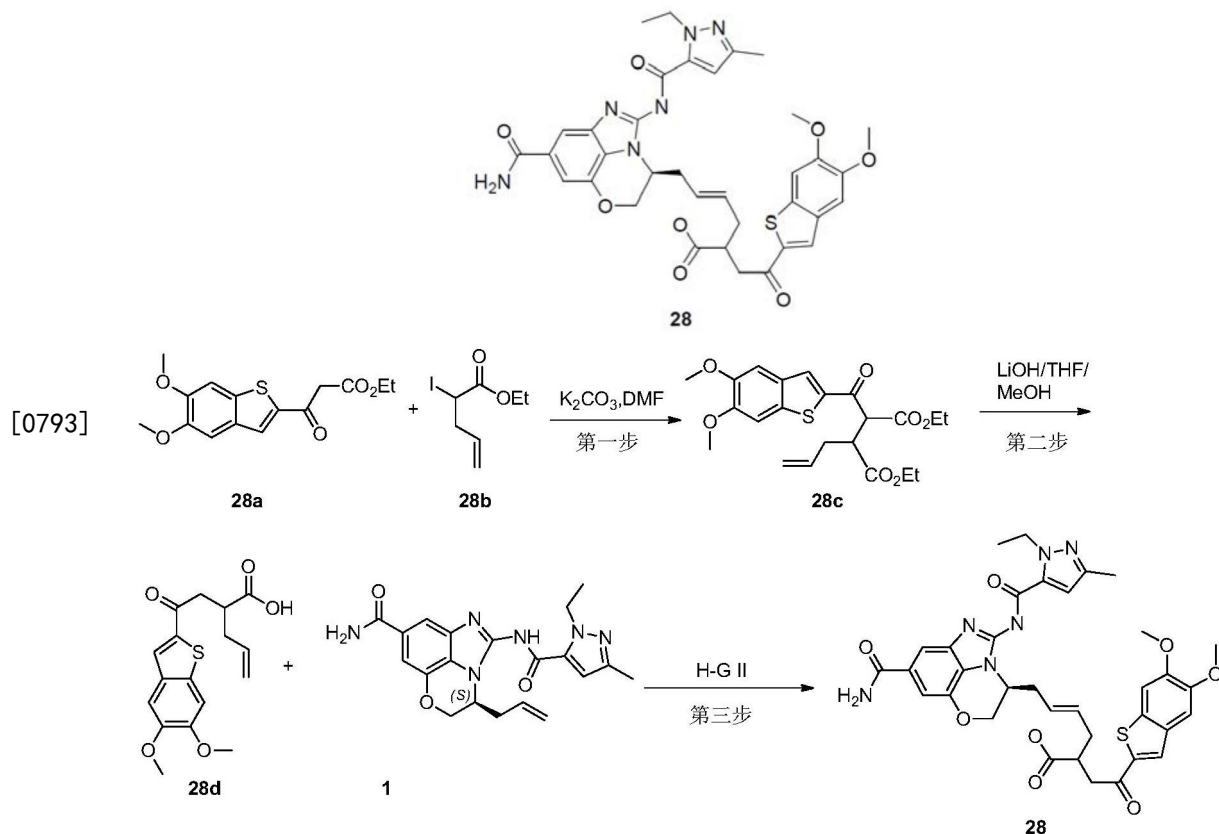
[0788] 在室温下,向(7-((叔丁基二苯基硅烷基)氧基)庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸叔丁酯27g(8.14g, 17.5mmol)的THF溶液(300mL)中添加TBAF(18.34mL, 18.3mmol, 1.05当量)。将所得溶液在室温下搅拌6小时。在真空下浓缩溶剂。通过硅胶柱(具有含0至100%EtOAc的己烷的80g ISCO柱)纯化所得混合物,以得到标题化合物(7-羟基庚-1-烯-4-基)氮烷甲酸叔丁酯27h(1.8g, 45%)。

[0789] 用与实施例5类似的步骤来制备实施例27的步骤8至15。

[0790] 混合物通过prep-HPLC纯化,用ACN/H₂O/TFA洗脱,以得到标题化合物10-烯丙基-1-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-7,8,9,10-四氢-6-氧杂-2,10a-二氮杂环辛[cd]茛-4-甲酰胺27。MS m/z (ESI): 423 [M+1]。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.71-5.61 (m, 2H), 4.83-4.64 (m, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.01-2.72 (m, 3H), 2.34-2.09 (m, 7H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (t, J=6.4Hz, 3H)。

[0791] 实施例28

[0792] (E)-6-((S)-7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茛烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代基乙基)己-4-烯酸28



[0794] 第一步

[0795] 2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯28c

[0796] 向2-碘戊-4-烯酸乙酯28b (45mg, 0.146mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中添加3-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-3-氧代基丙酸乙酯28a (45mg, 0.146mmol, 购自www.specs.net) 及K₂CO₃ (30mg, 0.217mmol)。将混合物在室温下搅拌18小时。混合物用水稀释,用EtOAc萃取。有机层经合并,经Na₂SO₄干燥,过滤且浓缩。通过硅胶柱(用含0至100% EtOAc的己烷洗脱)纯化残余物,以得到标题化合物2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯28c (55mg)。

[0797] MS m/z (ESI): 435 [M+1]。

[0798] 第二步

[0799] 2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代基乙基)戊-4-烯酸28d

[0800] 向2-烯丙基-3-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-羰基)丁二酸二乙酯28c (41mg) 于

THF (1mL) 中的溶液中添加 1M LiOH (0.5mL) 及 MeOH (0.5mL)。将所得混合物在室温下搅拌 6h, 用 1M HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。有机层经合并, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩。残余物通过 prep-HPLC 纯化, 用 MeCN/ H_2O /TFA 洗脱, 以得到标题化合物 2- (2- (5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-基) -2-氧代基乙基) 戊-4-烯酸 28d (14mg)。MS m/z (ESI): 335 [M+1]。

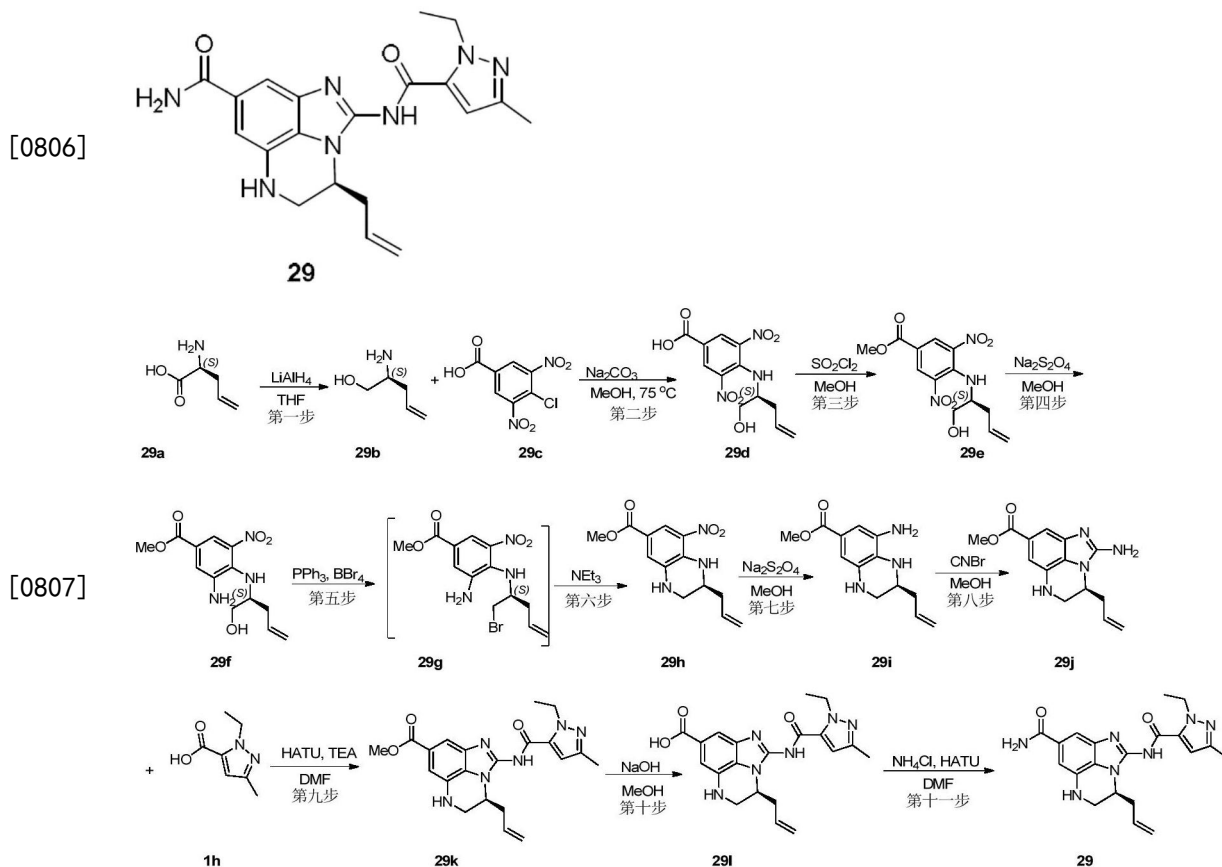
[0801] 第三步

[0802] (E)-6-((S)-7-胺甲酰基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-3-基)-2-(2-(5,6-二甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代基乙基)己-4-烯酸 28

[0803] 根据实施例 1 及化合物 28d 用与实施例 14 的步骤 12 相同的方法来制备标题化合物。MS m/z (ESI): 701 [M+1]。

[0804] 实施例 29

[0805] (S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-8-甲酰胺 29



[0808] 第一步

[0809] (S)-2-氨基戊-4-烯-1-醇 29b

[0810] 在室温下在氮气氛围下, 向 (S)-2-氨基戊-4-烯酸 (L-烯丙基甘氨酸) 29a (10g, 86.7mmol) 的 THF 溶液 (300mL) 中添加 LiAlH_4 (108mL, 1M 于 THF 中)。将所得溶液在通过 0°C 下添加 MeOH 淬灭之前在室温下搅拌隔夜。混合物用盐水 (500mL) 稀释, 用 EtOAc (500mL \times 3) 萃取。有机层经合并, 经 Na_2SO_4 干燥且过滤。在真空下浓缩溶剂, 以得到 (S)-2-氨基戊-4-烯-1-醇 29b, 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。

[0811] 第二步

[0812] (S)-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸29d

[0813] 在75℃下,向(S)-2-胺基戊-4-烯-1-醇29b(来自上文的粗物质,86.9mmol)及 Na_2CO_3 (13.6g,129mmol)的水溶液(100mL)中添加4-氯-3,5-二硝基苯甲酸29c(21g,86.9mmol)。将所得溶液在75℃下搅拌2小时。在冷却的后,浓缩混合物。通过硅胶柱(具有含0至100%MeOH的DCM的2*330g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物(S)-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸29d。

[0814] 第三步

[0815] (S)-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸甲酯29e

[0816] 在0℃下,向化合物29e(粗物质,1当量)的MeOH溶液(800mL)中添加 SOCl_2 (10mL,催化量)。使所得溶液缓慢升温至75℃且搅拌2小时。将混合物在真空下浓缩之前冷却至室温,且通过硅胶柱(具有0%至100%己烷:EtOAc的2*330g ISCO柱)纯化,以得到标题化合物(S)-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-3,5-二硝基苯甲酸甲酯29e(9.2g,32%,三个步骤)。

[0817] 用与实例5类似的步骤来制备实例29的步骤4。

[0818] 第五步和第六步

[0819] (S)-2-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸甲酯29h

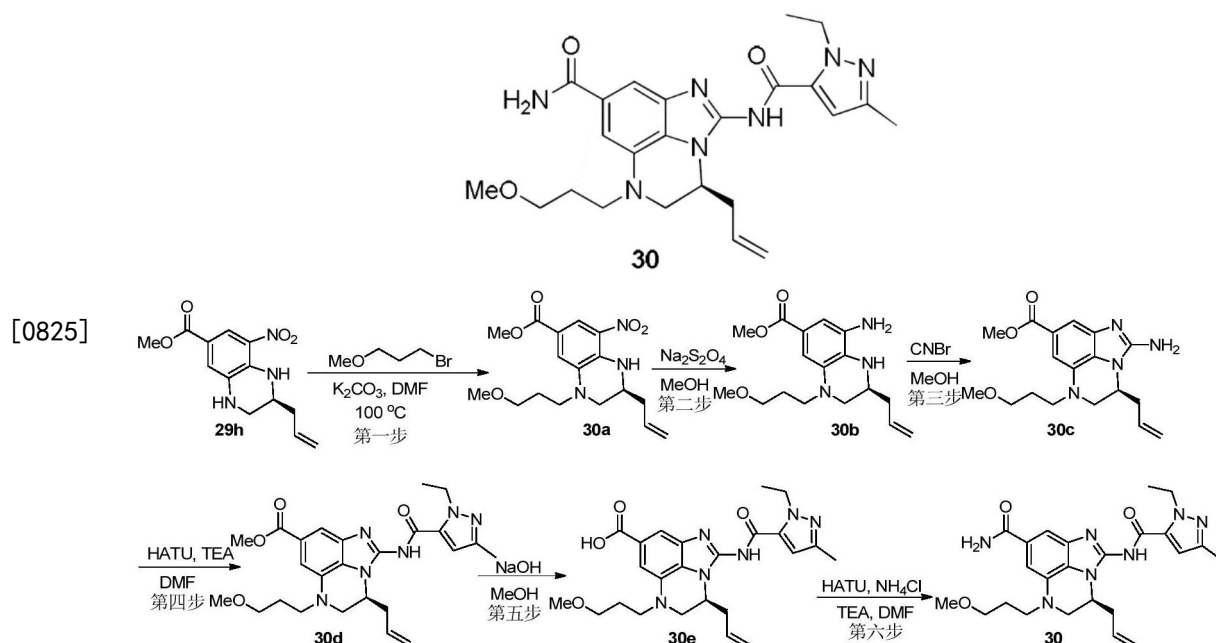
[0820] 在室温下在氮气氛围下,向(S)-3-胺基-4-((1-羟基戊-4-烯-2-基)胺基)-5-硝基苯甲酸甲酯29f(1.2g,4.06mmol)及 PPh_3 (2.34g,8.95mmol,2.2当量)的MeCN溶液(40mL)中添加含 CBr_4 (3g,8.95mmol,2.2当量)的MeCN(10mL)。将所得溶液在添加 NEt_3 (1.7mL,17.8mmol,4.4当量)之前在室温下搅拌15min。在室温下搅拌30min之后,浓缩混合物。通过硅胶柱(具有含0至100%EtOAc的己烷的40g ISCO柱)纯化所得混合物,以得到标题化合物(S)-2-烯丙基-8-硝基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲酸甲酯29h(872mg,77%)。

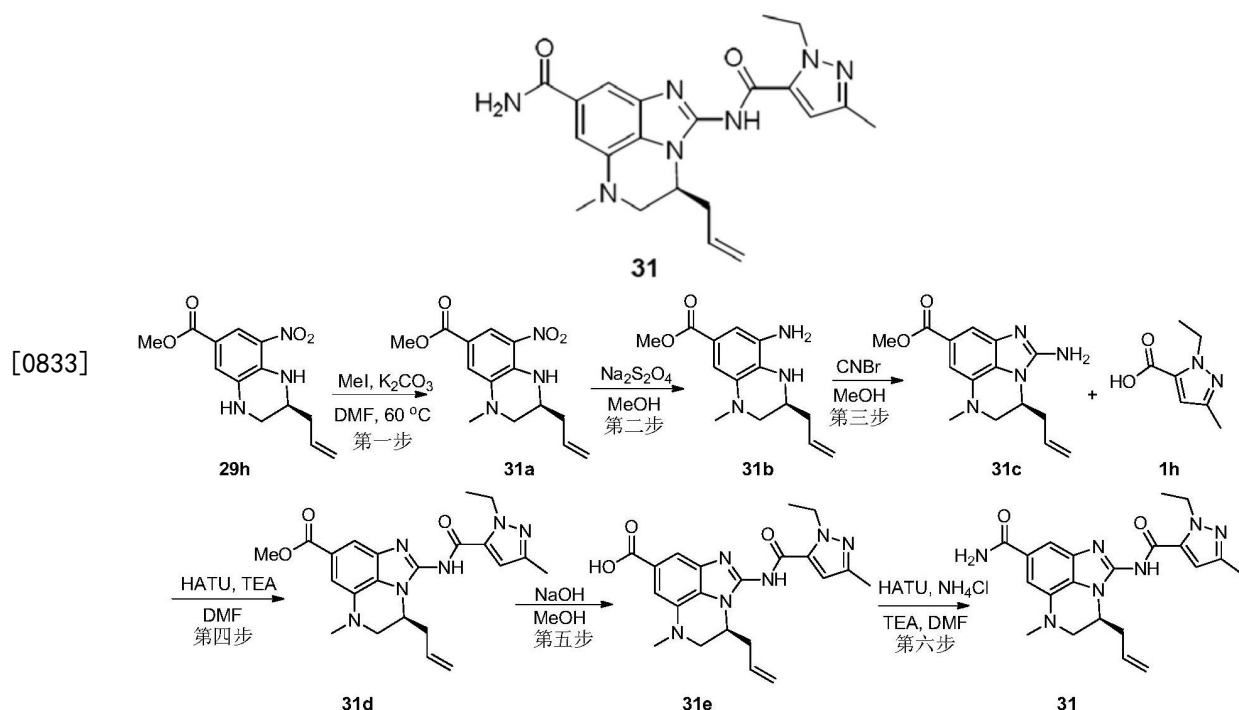
[0821] 用与实例5类似的步骤来制备实例29的步骤7至11。

[0822] 在步骤11中,混合物通过prep-HPLC纯化,用ACN/ H_2O /TFA洗脱,以得到标题化合物(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-8-甲酰胺29。MS m/z (ESI):394[M+1]。

[0823] 实施例30

[0824] (S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-6-(3-甲氧基丙基)-5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-8-甲酰胺30





[0834] 用与实施例30类似的步骤制备实施例31的步骤1至6。

[0835] 在步骤6中,混合物通过prep-HPLC纯化,用ACN/H₂O/甲酸洗脱,以得到标题化合物(S)-4-烯丙基-2-(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-咪唑并[1,5,4-de]喹啉-8-甲酰胺**31**。MS *m/z* (ESI): 408 [M+1]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 7.42 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.05-5.96 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.76-4.68 (m, 3H), 3.56-3.37 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.61 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.45 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0836] 生物学分析

[0837] 测试例1.用于测量与hSTING c端结构域的相对结合亲和力的热偏移分析。

[0838] 材料及试剂

[0839] 1.SYPRO橙色染色剂(Thermo Fisher Scientific)

[0840] 2.缓冲液-20mM HEPES pH 7.2,150mM NaCl (Sigma)

[0841] 3.DMSO(Thermo Fisher Scientific)

[0842] 4.纯化的hSTING(aa154-342)

[0843] 5.化合物-DMSO中的10mM储备液

[0844] 6.cGAMP-DMSO中的10mM储备液(Sigma)

[0845] 7.Light Cycler 480II (Roche)

[0846] 8.Light Cycler 480多孔板,384孔白色板(Roche)

[0847] 实验步骤

[0848] 利用化合物在DMSO中的10mM的储备溶液,制得稀释液以得到具有三种浓度10mM、5mM及2.5mM的样品。利用这些稀释液,进行最终50倍稀释以制成分析缓冲液,得到200μM、100μM及50μM的浓度。利用各缓冲稀释液,将5μL添加至384孔分析板中。使用与配体相同的稀释流程用cGAMP设定阳性对照。使用缓冲液及2%DMSO测定阴性对照的基线热偏移。

[0849] 冰上解冻蛋白质的等分试样,且使SYPRO橙色试剂达到室温。用分析缓冲液将5000

×SYPRO橙色储备液稀释成10×的浓度。将蛋白质在所制备的缓冲液/染色溶液中稀释成10 μM的浓度。将五微升蛋白质/缓冲液/染色溶液添加至样品及对照孔中的每一个,且用所提供的膜密封板。将板以1000rpm在20℃下离心5min。

[0850] 在Light Cycler仪器上,以0.07℃/s在20℃至99℃的温度梯度内进行测量,且以8/℃的速率收集的数据采集用于测量随温度而变化的荧光变化。使用Roche Light Cycler软件进行数据分析,以测定各样品的熔融温度(T_m ℃)。计算阴性对照的平均 T_m ℃,且与样品中的每一个相减,以获得配体中的每一个的 ΔT_m ℃值。

[0851] 与本发明化合物的hSTING c端结构域的相对结合亲和力通过上文分析来测定,且 ΔT_m ℃值展示于下表1中。

[0852] 表1.本发明中的化合物的热偏移 ΔT_m ℃值。

[0853]	实施例编号	100 μM下的热偏移 ΔT_m (°C)
	1	5.7
	2	1.1
	3	0.7
	4	4.6
	5	2.9
	6	-0.5
	7	5.4
	8	7.5
	9	-0.1
	11	5.5
	13	10.7
	14	4
[0854]	15	3
	16	1
	17	2
	20	13
	21	13
	23	11
	24	12
	25	13

[0855] 结论:本发明化合物表现出与人类STING蛋白的结合亲和力。

[0856] 测试例2.人类THP1报告细胞(reporter cell)分析

[0857] 材料及试剂

[0858] 1.人类THP1-Dual KI-hSTING-R232细胞(InvivoGen,目录号thpd-r232)

[0859] 2.QUANTI-LUC(InvivoGen,目录号rep-qlc2)

[0860] 3.用于细胞培养及化合物稀释的培养基:具有高葡萄糖及麸酰胺(Genesees,目录号25-506)、10%胎牛血清(Life Technologies,目录号10082147)、25mM HEPES(Genesees,目录号25-534)、100μg/ml Normocin(InvivoGen,目录号ant-nr-2)、10μg/ml杀稻瘟菌素(blasticidin,InvivoGen,目录号ant-bl-05)、100μg/ml吉欧霉素(Zeocin,InvivoGen,目

录号ant-zn-5p) 及青霉素-链霉素(100×) (Life Technologies, 目录号15140122) 的RPMI

[0861] 4.Infinite M1000酶标仪 (TECAN)

[0862] 实验步骤

[0863] 通过测量由IRF荧光素酶报告基因的表达产生的发光信号来测定STING于THP1-Dual KI-hSTING-R232细胞中的活化。根据由InvivoGen提供的方案来进行全部试剂制备及分析步骤。简言之, 将测试化合物及细胞 (1×10^5 细胞/孔) 分配至96孔板中, 最终体积为150 μ l/孔。在潮湿的5%CO₂培育箱中, 将板在37℃下培育24小时。通过将20 μ l 上清液转移至50 μ l 1 QUANTI-LUC分配至各孔中的不透明96孔板来测量报告子基因的表达量。使用TECAN酶标仪立即读取所得发光信号。减去来自培养基的背景发光信号。相对于缺乏化合物处理的对照, 测定在各化合物浓度的发光信号的倍数诱导效应。在GraphPad Prism中利用4参数浓度反应方程式拟合倍数诱导效应相比于化合物浓度的对数的曲线, 以计算EC₅₀及Emax。

[0864] 通过上文分析来测定STING于本发明中在化合物的THP1中的活化, 且EC₅₀值如下表2中所示。

[0865] 表2. 人类THP1报告细胞分析

[0866]	实施例编号	EC ₅₀ (THP1 R232, μ M)
	1	1.6
[0867]	5	3
	5-1	>20
	5-2	1.3
	5-3	1.3
	8	2.6
	13	0.03
	18	0.16
	20	0.1
	21	0.06
	22	0.1
	23	0.7
	24	0.35
	25	0.5
	27	>20
	28	>20
	29	12
	30	1.5
	31	2.4

[0868] 结论: 本发明化合物对人类STING具有显著激动活性。

[0869] 测试例3. 人类PBMC中的IFN β 分泌

[0870] 材料及试剂

[0871] 1. 人类PBMC细胞 (STEMCELL Technologies)

[0872] 2. 淋巴球培养基 (Zenbio)

[0873] 3. 培养及化合物稀释培养基: 具有高葡萄糖及麸酰胺 (Genesee, 目录号25-506)、

10%胎牛血清 (Life Technologies, 目录号10082147)、100 μ g/ml Normocin (InvivoGen, 目录号ant-nr-2) 及青霉素-链霉素(100 \times) (Life Technologies, 目录号15140122) 的RPMI

[0874] 4. 人类IFN β Quantikine ELISA试剂盒 (R&D系统)

[0875] 5. Infinite M1000酶标仪 (TECAN)

[0876] 实验步骤

[0877] 快速解冻经冷冻保存的外周血液人类单核细胞 (PBMC), 且再悬浮于淋巴球培养基中, 并且以500 \times g离心5分钟。移除上清液, 且将细胞沉淀平缓地再悬浮于细胞培养及化合物稀释培养基中。以 1.5×10^5 个细胞/孔的浓度将人类PBMC细胞涂覆于96孔板中。将测试化合物 (呈变化的浓度) 或媒介对照 (<0.3%DMSO) 与细胞混合, 得到150 μ l/孔的最终体积。在潮湿的5%CO₂培育箱中, 将板在37 $^{\circ}$ C下培育5小时。在培育后, 根据制造商的方案使用人类IFN β Quantikine ELISA试剂盒来测量上清液中的人类IFN β 及IFN β 标准对照。用Infinite M1000酶标仪测量450nm处的吸收, 且通过540nm处的各孔的背景读取进行校正。基于标准曲线来计算量。在GraphPad Prism中利用4参数浓度反应方程式拟合IFN β 浓度相比于化合物浓度的对数的曲线, 以计算EC₅₀及E_{max}。

[0878] 表3. 人类PBMC中的IFN β 分泌

[0879]

实施例编号	EC ₅₀ (μ M)
1	1.1
5	2
5-2	1.9
5-3	1.5
11	17
13	0.1
14	1.8
15	19
18	0.3
19	0.7
22	0.34

[0880] 结论: 本发明化合物显示对STING-特异性IFN β 产生的显著活性。

[0881] 前述实施例及优选实施例的描述应用作说明, 而非用作限制由权利要求所限定的本发明。可在不脱离权利要求所述的本发明的情况下, 可使用上述特征的多种变化形式和组合。所有引用的文献和参考文献均以全文引用的方式并入本文中。