



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115151545 A

(43) 申请公布日 2022.10.04

(21) 申请号 202180016403.3

E·罗伯茨 G·M·施瓦兹瓦尔德

(22) 申请日 2021.02.23

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

专利代理师 陈文平 黄海波

62/980,857 2020.02.24 US

63/036,268 2020.06.08 US

63/128,670 2020.12.21 US

(51) Int.Cl.

C07D 471/22 (2006.01)

A61K 31/4995 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/019179 2021.02.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/173522 EN 2021.09.02

(71) 申请人 吉利德科学公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 姜岚 D·W·林 M·L·米歇尔

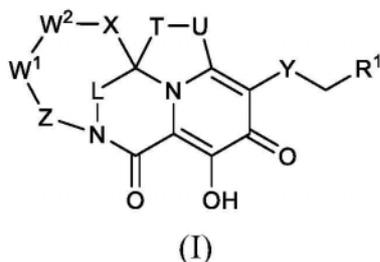
权利要求书28页 说明书110页

(54) 发明名称

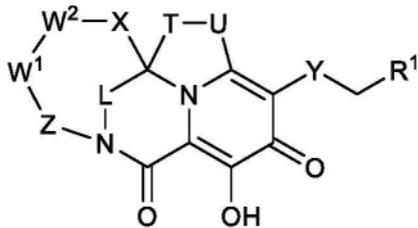
用于治疗HIV感染的四环化合物

(57) 摘要

本公开整体涉及某些四环化合物、包含所述化合物的药物组合物以及制备所述化合物和药物组合物的方法。本公开的化合物可用于治疗或预防人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。(式 (I))



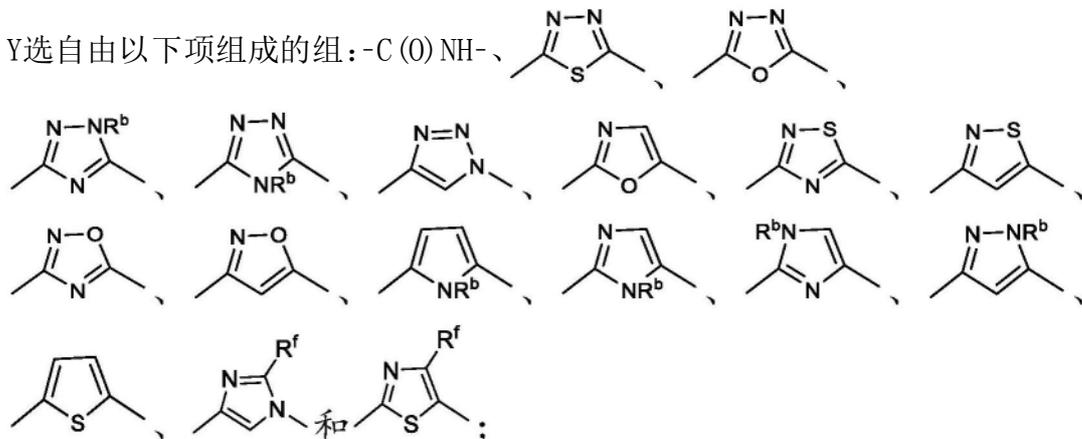
1. 一种式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐,其中

R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;



L为- $CR^{3a}R^{3b}$ -、-C(O)-、-SO₂-、- $CR^{3a}R^{3b}$ - $CR^{3c}R^{3d}$ -或-N(R^a)-;

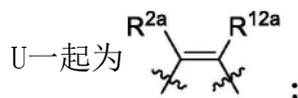
W^1 为化学键或- $CR^{4a}R^{4b}$ -;

W^2 为- $CR^{5a}R^{5b}$ -、- $CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$ -、- $CR^{6a}=CR^{6b}$ -、-N(R^7)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -N(R^7)-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -O-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -S(O)_n-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -NR^e-C(O)-、-S(O)_n(R^e)- $CR^{5a}R^{5b}$ -或-N(R^e)-S(O)_n- $CR^{5a}R^{5b}$ -;

X为化学键或- $CR^{8a}R^{8b}$ -;

Z为- $CR^{9a}R^{9b}$ -、- $CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$ -或- $CR^{10a}=CR^{10b}$ -;

T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}CR^{2c}R^{2d}$ -;U为-NR¹¹-、- $CR^{12a}R^{12b}$ -、-S(O)_n-、-C(O)-或-O-;或者T和



R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a-、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者

(i) R^{2a} 和 R^{2b} 、(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 或(iii) R^{12a} 和 R^{12b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或者

(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代，其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基；或者

(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{5c} 和 R^{5d} 、(iv) R^{5a} 和 R^{5c} 、(v) R^{5b} 和 R^{5d} 、(vi) R^{8a} 和 R^{8b} 、(vii) R^{9a} 和 R^{9b} 、(viii) R^{9c} 和 R^{9d} 、(ix) R^{9a} 和 R^{9c} 、(x) R^{9b} 和 R^{9d} 、(xi) R^{8b} 、和 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中的一者或(xii) R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的一者和 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中的一者中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代，其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ；

每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基；或者

(i) R^{6a} 和 R^{6b} 或(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 中的任一种与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环，其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代，其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ；

R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^c$ 或 SO_2R^c ；

R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-C(O)-R^a$ 、 $-S(O)_n-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$ ；

每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代，其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ；

R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 $-SO_2R^d$ ；

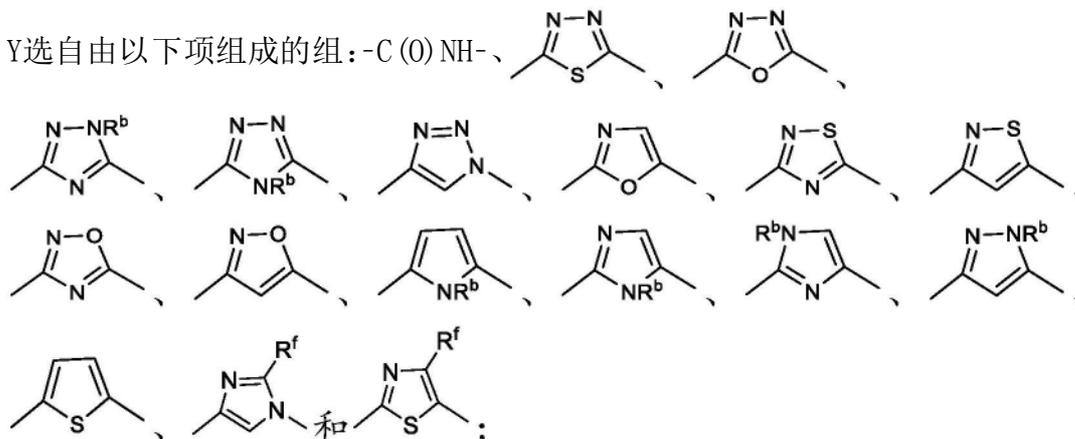
每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e_2$ 或 $-OR^e$ ；

每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代；并且

每个n为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;



L为- $CR^{3a}R^{3b}$ -、-C(O)-、- SO_2 -、- $CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}$ -或-N(R^a)-;

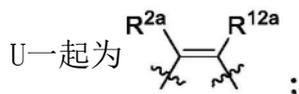
W^1 为化学键或- $CR^{4a}R^{4b}$ -;

W^2 为- $CR^{5a}R^{5b}$ -、- $CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$ -、- $CR^{6a}=CR^{6b}$ -、-N(R^7)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)$ -、- $CR^{5a}R^{5b}-O$ -、- $CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n$ -、- $CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e$ -、- $CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)$ -、-S(O)_nN(R^e)- $CR^{5a}R^{5b}$ -或-N(R^e)-S(O)_n- $CR^{5a}R^{5b}$ -;

X为化学键或- $CR^{8a}R^{8b}$ -;

Z为- $CR^{9a}R^{9b}$ -、- $CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$ -或- $CR^{10a}=CR^{10b}$ -;

T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;U为-NR¹¹-、- $CR^{12a}R^{12b}$ -、-S(O)_n-、-C(O)-或-O-;或者T和



R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、- $CH_2-S(O)_nR^a$ -、- OR^a -、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者

(i) R^{2a} 和 R^{2b} 、(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 或(iii) R^{12a} 和 R^{12b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或-O- C_{1-4} 烷基;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 烷基;

每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;

R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、C(O)R^c或SO₂R^c;

R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、-C(O)-R^a-、-S(O)_n-R^a-、-CH₂-R^a;

每个R^a独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2

个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；

其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代，所述取代基独立地选自自由以下项组成的组：(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) -O-C₁₋₄烷基、(v) C₁₋₆烷基、(vi) -OR^e、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个R^{A5}取代，其中每个R^{A5}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e；

R^b为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基；

R^f为H、卤基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基；

每个R^c独立地为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C(O)R^d或-SO₂R^d；

每个R^d独立地为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、-NR^e或-OR^e；

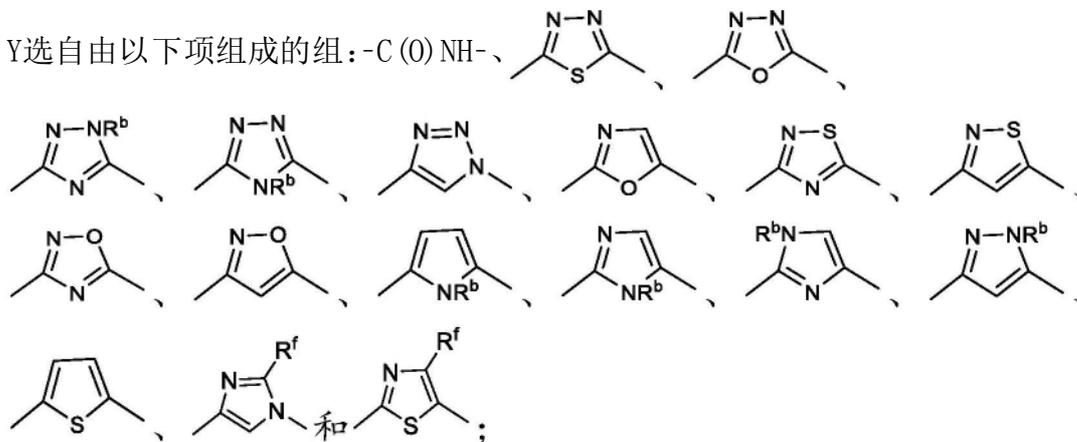
每个R^e独立地为H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基，其中每个C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基任选地被卤基或氰基取代；并且

每个n为0、1或2。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R¹为H、C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀杂芳基，其中所述C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀杂芳基任选地被一至四个R^{A1}取代，其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基；

Y选自自由以下项组成的组：-C(O)NH-、



L为- $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ -、-C(O)-、-SO₂-、- $\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}$ - $\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}$ -或-N(R^a)-；

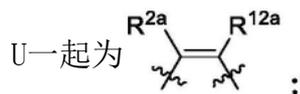
W¹为化学键或- $\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}$ -；

W²为- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ -、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}$ -、- $\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}$ -、-N(R⁷)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$ 、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$ 、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$ 、- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$ 、-S(O)_nN(R^e)- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ -或-N(R^e)-S(O)_n- $\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}$ -；

X为化学键或- $\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}$ -；

Z为- $\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}$ -、- $\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}$ -或- $\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}$ -；

T为- $\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}$ -或- $\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}$ ；U为-NR¹¹-、- $\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}$ -、-S(O)_n-、-C(O)-或-O-；或者T和



R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ ；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基；或者

(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代，其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$ ；

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基；

每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基；

R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 或 SO_2R^c ；

R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^a$ ；

每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(vii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代，所述取代基独立地选自由以下项组成的组：(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-\text{OR}^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代，其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$ ；

R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^d$ ；

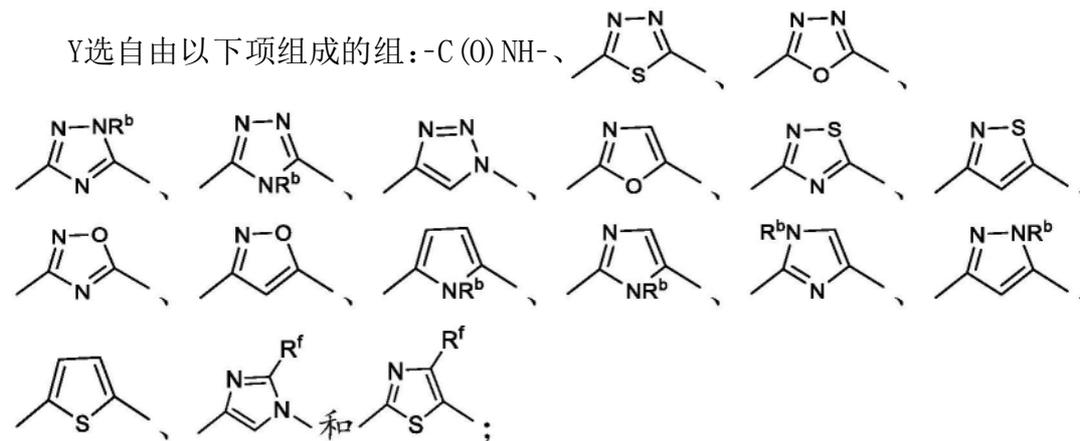
每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{NR}_2^e$ 或 $-\text{OR}^e$ ；

每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代；并且

每个n为0、1或2。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基，其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代，其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基 $-\text{O}-C_{1-4}$ 烷基；



L为 $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

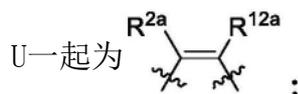
W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 为 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

X为化学键或 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z为 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$ 、 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ 或 $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

T为 $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ 或 $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}$; U为 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}-$;或者T和



R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{OR}^a-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a-$ 、 $-\text{NHR}^a-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$;或者

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或者

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或者

(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{5c} 和 R^{5d} 、(iv) R^{5a} 和 R^{5c} 、(v) R^{5b} 和 R^{5d} 、(vi) R^{8a} 和 R^{8b} 、(vii) R^{9a} 和 R^{9b} 、(viii) R^{9c} 和 R^{9d} 、(ix) R^{9a} 和 R^{9c} 、(x) R^{9b} 和 R^{9d} 、(xi) R^{8b} 、和 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中的一者或(xii) R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的一者和 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中的一者中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代,其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;

R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 或 SO_2R^c ;

R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自以下项组成的组:(i)氧代基、(ii)卤基、(iii)氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii)3至10元碳环、(viii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix)6至10元芳环或(x)含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 $-SO_2R^d$;

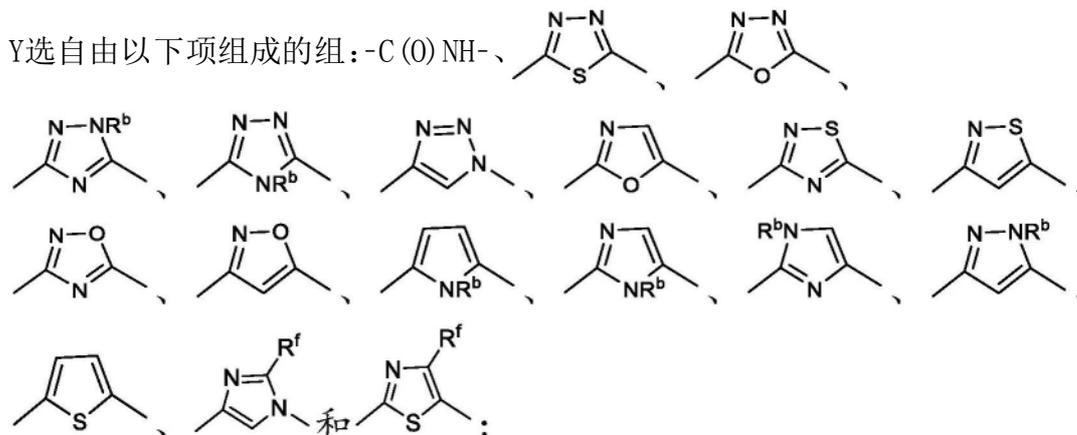
每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e$ 或 $-OR^e$;

每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

每个n为0、1或2。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;



L为 $-CR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 或 $-N(R^a)-$;

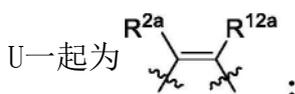
W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$;

W^2 为 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-O-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$ 、 $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$;

X为化学键或 $-CR^{8a}R^{8b}-$;

Z为 $-CR^{9a}R^{9b}-$ 、 $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 或 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;

T为 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;U为 $-NR^{11}-$ 、 $-CR^{12a}R^{12b}-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$;或者T和



R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷

基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{OR}^a$ -、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -;

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;或者

(i) R^{6a} 和 R^{6b} 或(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 中的任一种与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 或 SO_2R^c ;

R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(vii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-\text{OR}^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

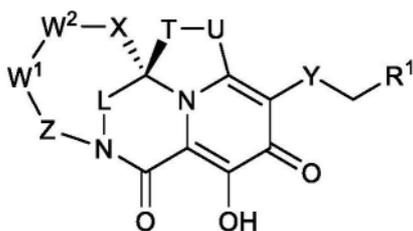
每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^d$;

每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{NR}_2^e$ 或 $-\text{OR}^e$;

每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

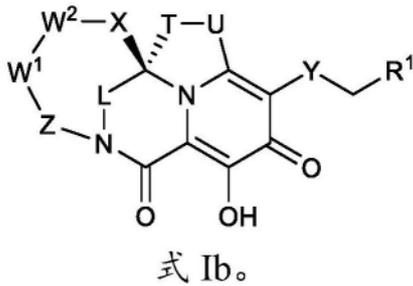
每个n为0、1或2。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式Ia:

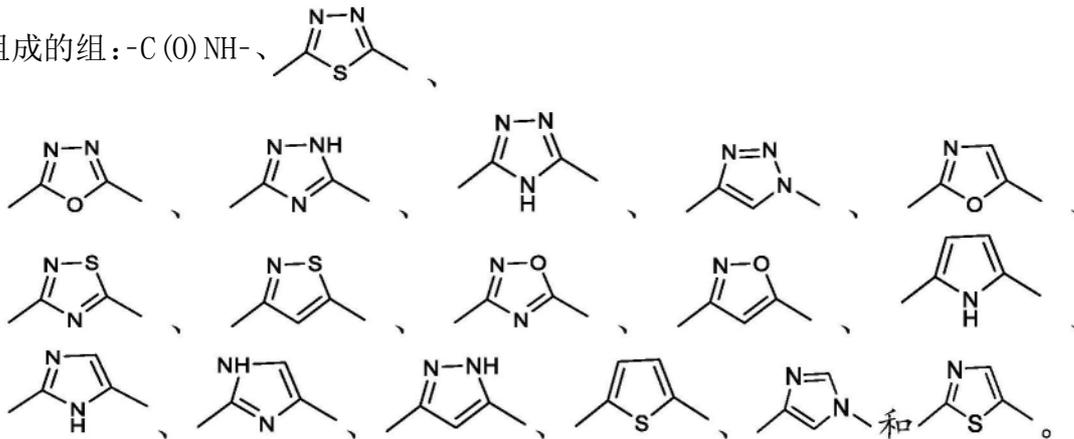


式 Ia。

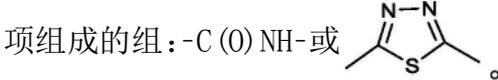
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式Ib:



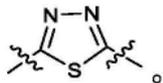
8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y选自由以下项组成的组: -C(O)NH-,



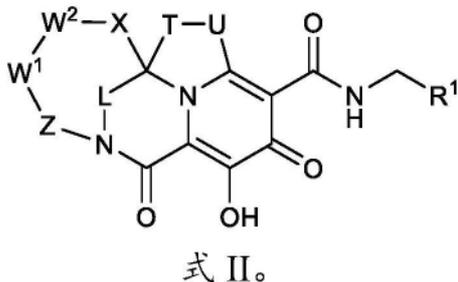
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y选自由以下项组成的组: -C(O)NH-或



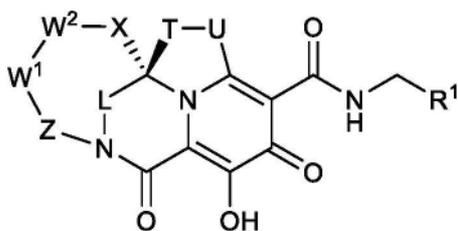
10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Y为



11. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式II:

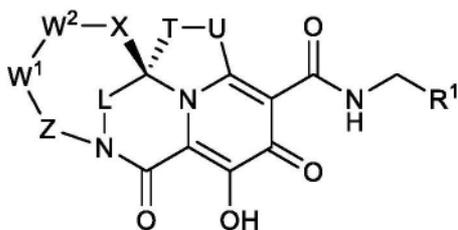


12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IIa:



式 IIa。

13. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IIb:



式 IIb。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NHR^a$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 、 $-S(O)_n-NHR^a$ 或 $-S(O)_n-R^a$ 。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-OR^a$ 或 $-NHR^a$ 。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 或 $-OR^a$ 。

17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$ 。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$;并且其中每个 R^a 独立地为H,或者 R^a 独立地为H或 C_{1-6} 烷基。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$;并且其中 R^a 为H,或者 R^a 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。

20. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$;并且其中 R^a 为H,或者 R^a 独立地为H或甲基。

21. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基或卤基。

22. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤基。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或卤基。

24. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 、 $-S(O)_n-R^a-$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。

25. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-OR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 或 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 。

26. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-OR^a$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。

27. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a-$ 。

28. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基、氰基、 $-NHR^a$ 或 $-OR^a$ 。

29. 根据权利要求1-14和28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或 $-NHR^a$ 。

30. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基、氰基或 $-OR^a$ 。

31. 根据权利要求1-16和30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或氰基。

32. 根据权利要求1-16和30中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或 $-OR^a$ 。

33. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中,(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或者(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

34. 根据权利要求1-33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^a 独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基;其中每个 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:卤基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、5至10元碳环、含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、6至10元芳环或含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

35. 根据权利要求1-34中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^a 独立地为H、 C_1-C_6 烷基或任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:卤基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、5至10元碳环和含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环。

36. 根据权利要求1-35中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^a 为H、 C_1-C_4 烷基或任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:卤基、氰基和 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

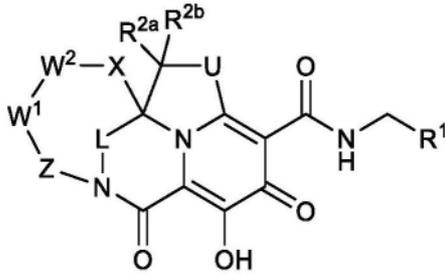
37. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^a 为任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:卤基、氰基

和-0-C₁-C₄烷基。

38. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^a为任选地被1至2个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:卤基、氰基、-0-C₁-C₄烷基。

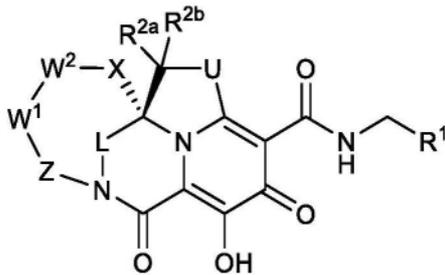
39. 根据权利要求1-36中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^a为任选地被-0-C₁₋₄烷基或卤基取代的C₁₋₆烷基。

40. 根据权利要求1-39中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式III:



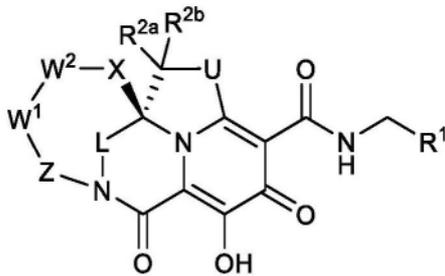
式 III。

41. 根据权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IIIa:



式 IIIa。

42. 根据权利要求1-40中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IIIb:



式 IIIb。

43. 根据权利要求1-42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-NR¹¹、-CR^{12a}R^{12b}、-C(O)-或-0-。

44. 根据权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-NR¹¹、-CR^{12a}R^{12b}或-0-。

45. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-NR¹¹

或-CR^{12a}R^{12b}。

46. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-NR¹¹。

47. 根据权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₆环烷基或C₃-C₆卤代环烷基。

48. 根据权利要求1-47中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为H、C₃-C₆环烷基或C₃-C₆卤代环烷基。

49. 根据权利要求1-46中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-C(=O)-R^a、-S(O)_n-R^a、-CH₂-R^a。

50. 根据权利要求1-42中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-S-、-S(O)-或-S(O)₂-。

51. 根据权利要求1-42和50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-S-。

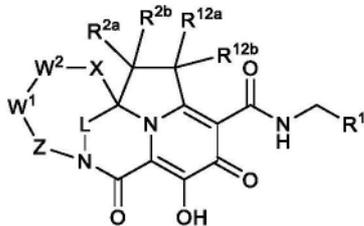
52. 根据权利要求1-42和50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-S(O)-。

53. 根据权利要求1-42和50中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-S(O)₂-。

54. 根据权利要求1-43中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-C(=O)-。

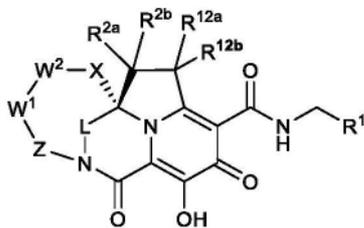
55. 根据权利要求1-44中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中U为-O-。

56. 根据权利要求1-45中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IV:



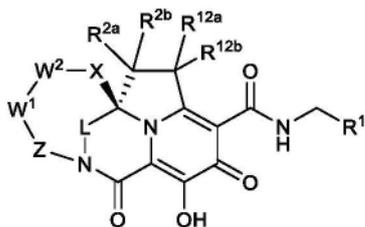
式 IV。

57. 根据权利要求1-45和56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IVa:



式 IVa。

58. 根据权利要求1-45和56中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式IVb:



式 IVb。

59. 根据权利要求56-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

X为 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

W^2 为 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$;

Z为 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$;

L为 $-\text{CH}_2-$;

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、卤基、 $-\text{OR}^a$ -或 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$;

R^a 为H或 C_{1-6} 烷基;

R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 独立地为H、羟基、 C_{1-6} 烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 均为H;并且

R^1 为任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 取代的 C_{6-10} 芳基,其中每个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 独立地为氟或氯。

60. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 。

61. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 。

62. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 。

63. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基、氰基、 $-\text{NHR}^a$ -或 $-\text{OR}^a$ 。

64. 根据权利要求1-60中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-\text{NHR}^a$ 。

65. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基、氰基或 $-\text{OR}^a$ 。

66. 根据权利要求1-58和65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或氰基。

67. 根据权利要求1-58和65中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-\text{OR}^a$ 。

68. 根据权利要求1-58、65和67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-\text{OR}^a$;并且其中每个 R^a 为H或 C_{1-6} 烷基。

69. 根据权利要求1-58、65、67和68中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-\text{OR}^a$;并且其中每个 R^a 为H或 C_{1-3} 烷基。

70. 根据权利要求1-58、65和67-69中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-\text{OR}^a$;并且其中每个 R^a 为H或甲基。

71. 根据权利要求1-58、65和67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$, 并且 R^a 为 C_{3-6} 环烷基。

72. 根据权利要求1-58、65和67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$, 并且 R^a 为 C_{1-4} 卤代烷基。

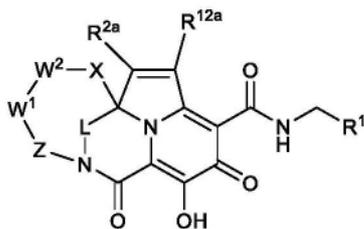
73. 根据权利要求1-58、65和67中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$, 并且 R^a 为任选地被 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

74. 根据权利要求1-58中任一项所述的化合物, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环, 其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

75. 根据权利要求1-58和74中任一项所述的化合物, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环, 其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

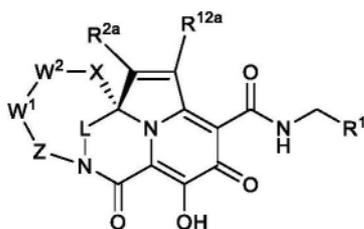
76. 根据权利要求1-58和74中任一项所述的化合物, 其中 R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环, 其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

77. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式V:



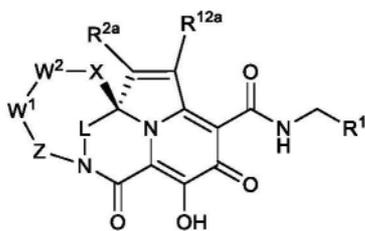
式 V。

78. 根据权利要求1-13和77中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式Va:



式 Va。

79. 根据权利要求1-13和78中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物具有式Vb:



式 Vb。

80. 根据权利要求1-79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^1 为化学键。

81. 根据权利要求1-79中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^1 为 $-CR^{4a}R^{4b}-$ 。

82. 根据权利要求1-81中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 。

83. 根据权利要求1-82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 。

84. 根据权利要求1-82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$;其中 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基。

85. 根据权利要求1-82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$;其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

86. 根据权利要求1-82中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$;其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 6至10元芳环或(ii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

87. 根据权利要求1-82和85中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 W^2 为 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$;其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环,其中所述5至10元碳环或所述5至10元杂环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

88. 根据权利要求1-87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为化学键。

89. 根据权利要求1-87中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为 $-CR^{8a}R^{8b}-$ 。

90. 根据权利要求1-89中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z为 $-CR^{9a}R^{9b}-$ 。

91. 根据权利要求1-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z为 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基。

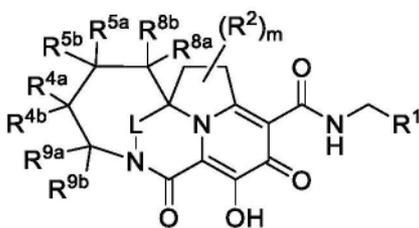
92. 根据权利要求1-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z为 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1

或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基、氧代基、氰基或 C_{1-4} 烷基。

93. 根据权利要求1-92中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z为 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 6至10元芳环或(ii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

94. 根据权利要求1-90中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Z为 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$;其中每个 R^{10a} 和 R^{10b} 与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环,其中所述5至10元碳环或所述5至10元杂环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

95. 根据权利要求1-94中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VI:

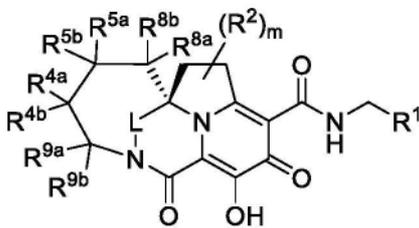


式 VI;

其中m为0、1、2、3或4;并且

每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

96. 根据权利要求1-95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIa:



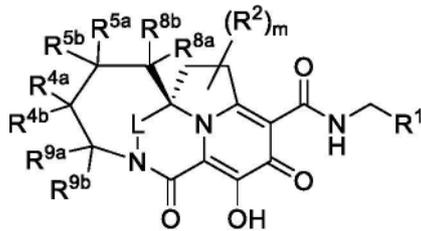
式 VIa;

其中m为0、1、2、3或4;并且

每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$

或-S(O)_n-R^a;或者同一碳原子上的两个R²与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个R^{A2}取代,其中每个R^{A2}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e。

97. 根据权利要求1-95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIb:



式 VIb;

其中m为0、1、2、3或4;并且

每个R²独立地为C₁₋₆烷基或C₃₋₆环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a-、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a;或者同一碳原子上的两个R²与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个R^{A2}取代,其中每个R^{A2}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e。

98. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中L为-C(O)-。

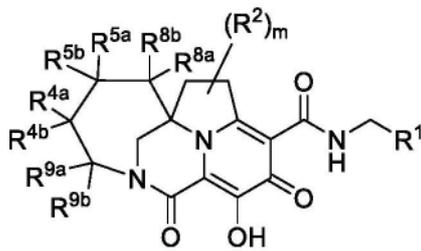
99. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中L为-SO₂-。

100. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中L为-CH₂-CH₂-。

101. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中L为-N(R^a)-。

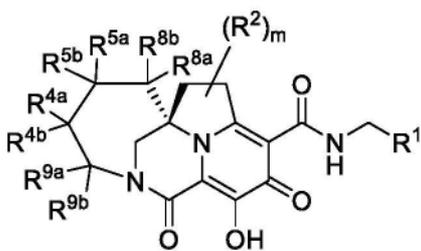
102. 根据权利要求1-97中任一项所述的化合物,其中L为-CR^{3a}R^{3b}-。

103. 根据权利要求1-102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VII:



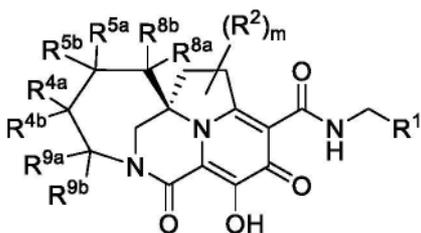
式 VII。

104. 根据权利要求1-102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIIa:



式 VIIa。

105. 根据权利要求1-102中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIIb:



式 VIIb。

106. 根据权利要求1-105中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶,其中所述苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代,其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。

107. 根据权利要求1-106中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代,其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。

108. 根据权利要求1-107中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基被一个、两个、三个或四个卤素取代。

109. 根据权利要求1-108中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为苯基或吡啶基,其中所述苯基或吡啶基被两个或三个选自氯和氟的卤素取代。

110. 根据权利要求1-107中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为吡啶基,其中所述吡啶基任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代,其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。

111. 根据权利要求1-107和110中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为吡啶基,其中所述吡啶基被一个、两个、三个或四个卤素取代。

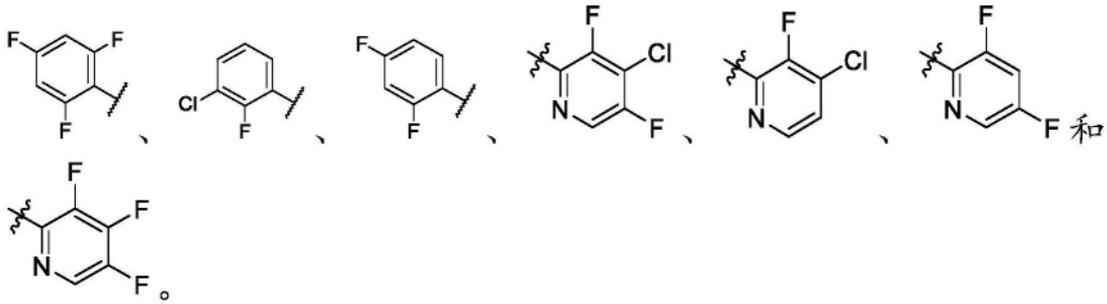
112. 根据权利要求1-107和111中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为吡啶基,其中所述吡啶基被两个或三个选自氯和氟的卤素取代。

113. 根据权利要求1-107中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的苯基,其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。

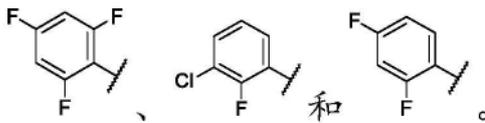
114. 根据权利要求1-98和113中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被一个、两个、三个或四个卤素取代的苯基。

115. 根据权利要求1-98、113和114中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹为被两个或三个选自氯和氟的卤素取代的苯基。

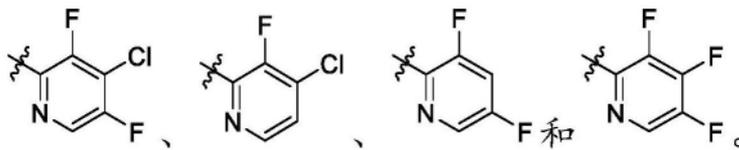
116. 根据权利要求1-115中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹选自由以下项组成的组:



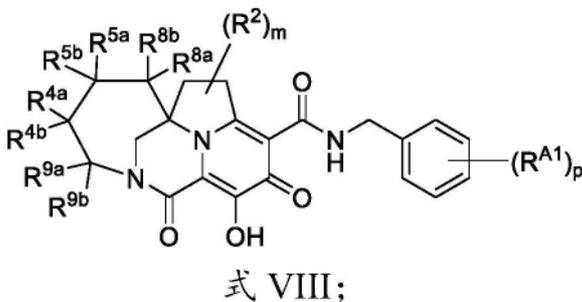
117. 根据权利要求1-115中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹选自由以下项组成的组:



118. 根据权利要求1-115中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹选自由以下项组成的组:

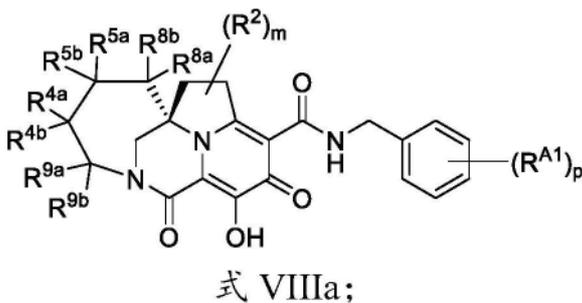


119. 根据权利要求1-113中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIII:



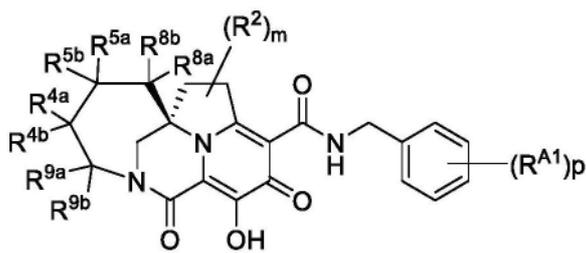
其中p为2或3。

120. 根据权利要求1-119中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIIIa:



其中p为2或3。

121. 根据权利要求1-119中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式VIIIb:



式 VIIIb;

其中p为2或3。

122. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基-O- C_{1-4} 烷基。

123. 根据权利要求1-122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、卤基或-O- C_{1-4} 烷基。

124. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、卤基或氰基。

125. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、卤基或 C_1 - C_4 烷基。

126. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、氟、氯或 C_1 - C_4 烷基。

127. 根据权利要求1-124中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H或氰基。

128. 根据权利要求1-122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H或 C_1 - C_{1-4} 卤代烷基。

129. 根据权利要求1-122和128中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、- CH_3 、- CHF_2 或- CH_2F 。

130. 根据权利要求1-122中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 和 R^{9b} 各自独立地为H、- CH_3 或-O CH_3 。

131. 根据权利要求129所述的化合物,其中 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 或 R^{9b} 为H、- CH_3 、- CHF_2 或- CH_2F 。

132. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物,其中 (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或 (iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有0至2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e。

133. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物,其中 (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或 (iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环。

134. 根据权利要求1-121中任一项所述的化合物,其中 (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或 (iv) R^{9a} 和 R^{9b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。

135. 根据权利要求95-126中任一项所述的化合物,其中m为0、1或2。
136. 根据权利要求95-134中任一项所述的化合物,其中m为0。
137. 根据权利要求95-134中任一项所述的化合物,其中m为1。
138. 根据权利要求95-134中任一项所述的化合物,其中m为2。
139. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物,其中每个R²独立地为-OR^a或-O-C(O)-NHR^a。
140. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为-NHR^a、-C(O)-NH(R^a)、-NR^e-C(O)R^a、-NR^e-S(O)_nR^a。
141. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为-S(O)_n-NH(R^a)或-S(O)_n-R^a。
142. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基、氰基、-NHR^a或-OR^a。
143. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为-NHR^a。
144. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基、氰基或-OR^a。
145. 根据权利要求1-138和144中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基或氰基。
146. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为卤基。
147. 根据权利要求95-138中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为氰基。
148. 根据权利要求1-135中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基或-OR^a。
149. 根据权利要求1-135和148中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基或-OR^a;其中每个R^a独立地为H或C₁-C₆烷基。
150. 根据权利要求1-135、148和149中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基或-OR^a;其中每个R^a独立地为H或C₁-C₃烷基。
151. 根据权利要求1-135和148-150中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为卤基或-OR^a;其中每个R^a独立地为H或甲基。
152. 根据权利要求1-135中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R²独立地为-OR^a。
153. 根据权利要求95-135中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-OR^a,并且R^a为任选地被1至2个取代基取代的C₃-C₆环烷基,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:卤基、氰基和-O-C₁-C₄烷基。
154. 根据权利要求95-135中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-OR^a;其中R^a为任选地被1至2个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:卤基、氰基、-O-C₁-C₄烷基。
155. 根据权利要求95-135中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-

OR^a;其中R^a为任选地被-O-C₁₋₄烷基或卤基取代的C₁-C₆烷基。

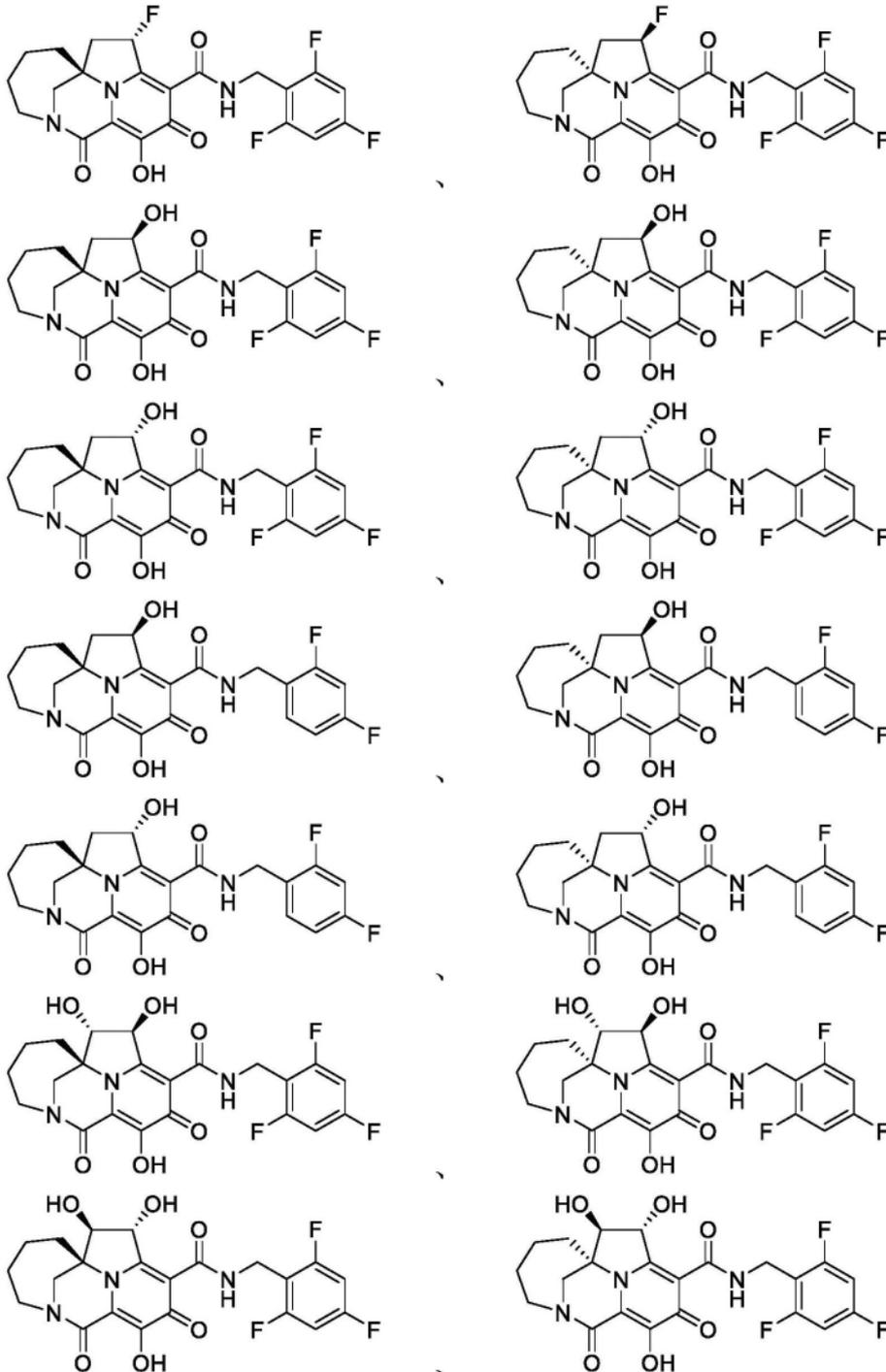
156. 根据权利要求95-135和155中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²为-OR^a;其中R^a为任选地被-O-C₁₋₄烷基取代的C₁-C₆烷基。

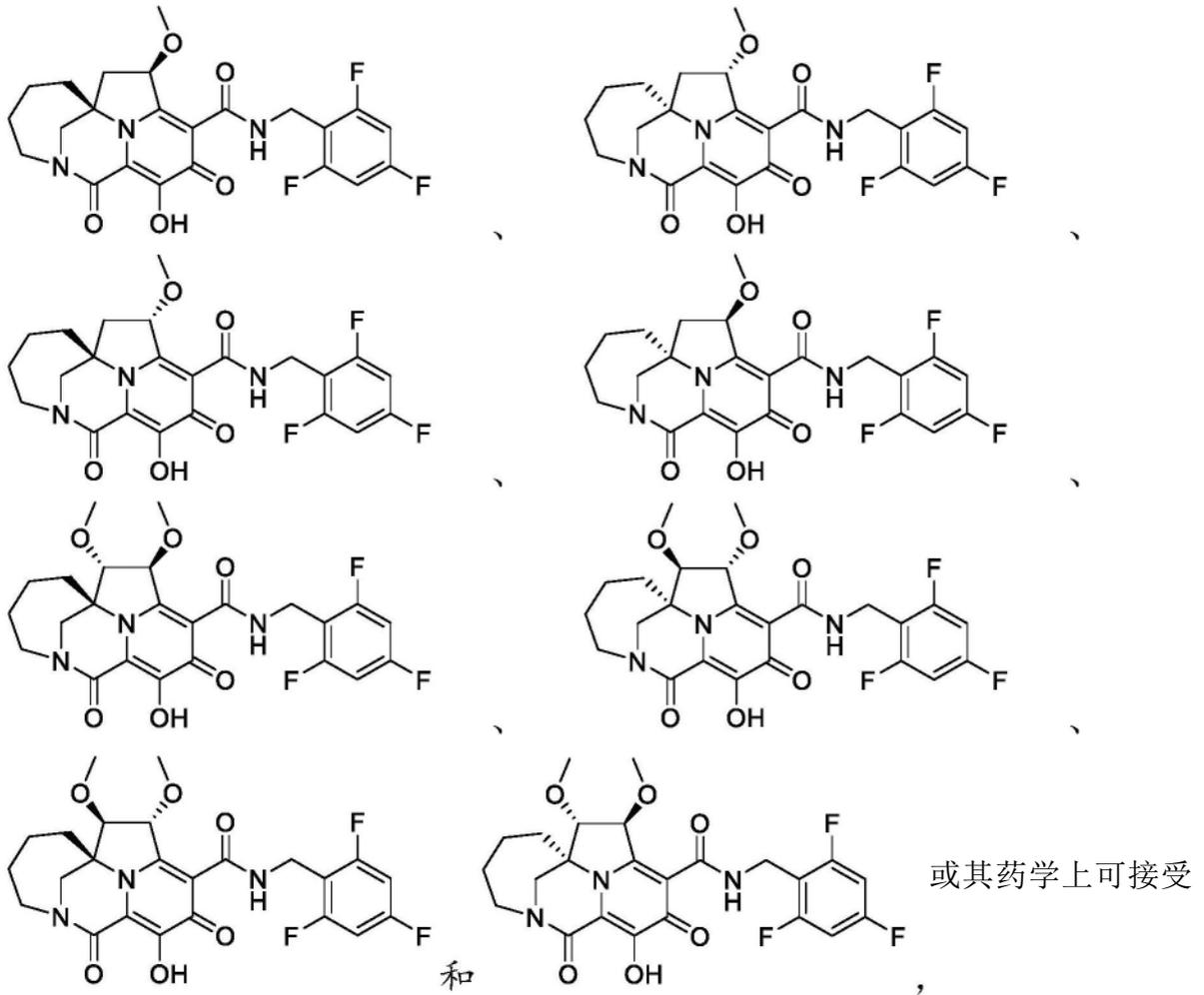
157. 根据权利要求119-155中任一项所述的化合物,其中p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基。

158. 根据权利要求119-155中任一项所述的化合物,其中p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基。

159. 根据权利要求1-158中任一项所述的化合物,其中每个R^{A1}独立地为氟或氯。

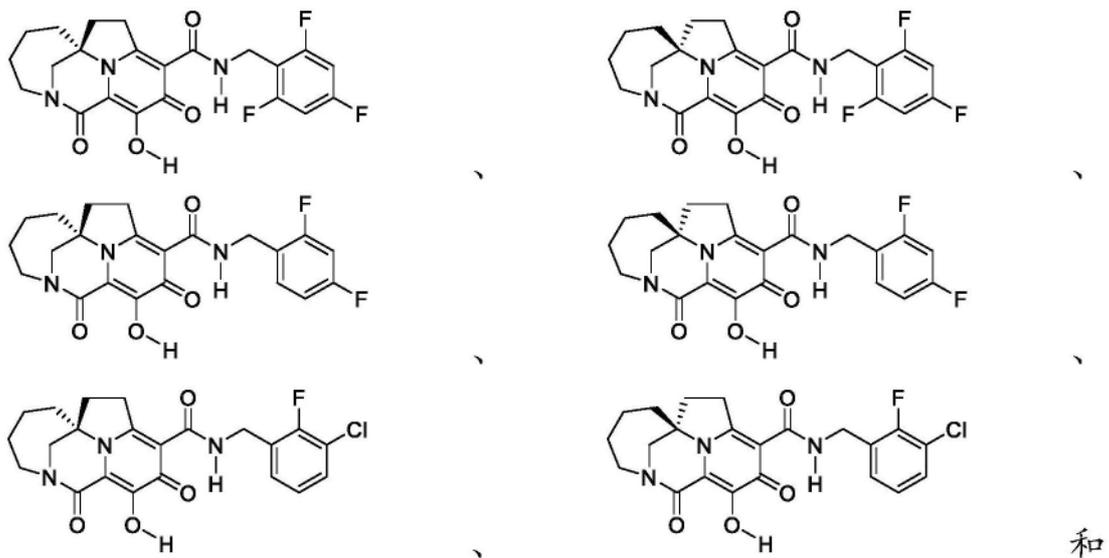
160. 一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:

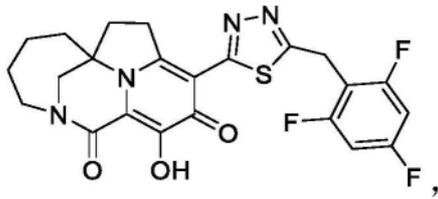




的盐。

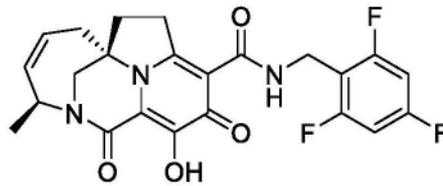
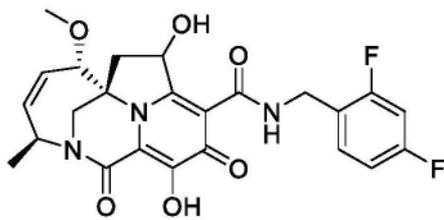
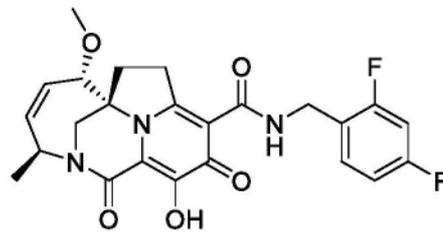
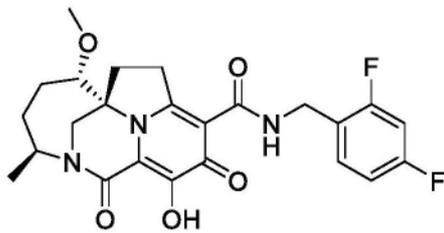
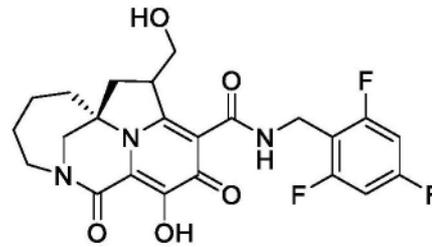
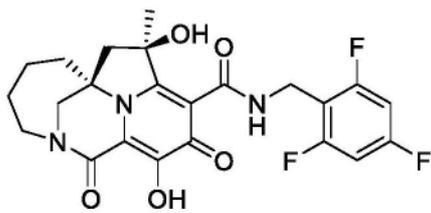
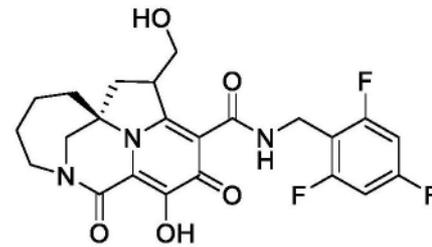
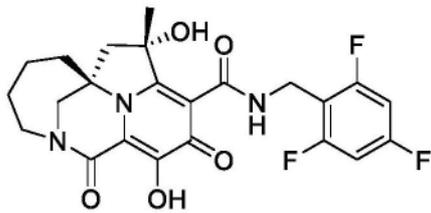
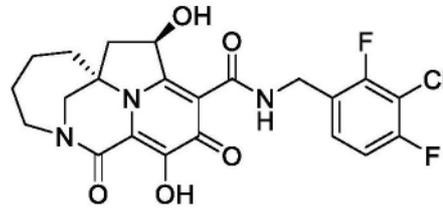
161. 一种化合物, 所述化合物选自由以下项组成的组:

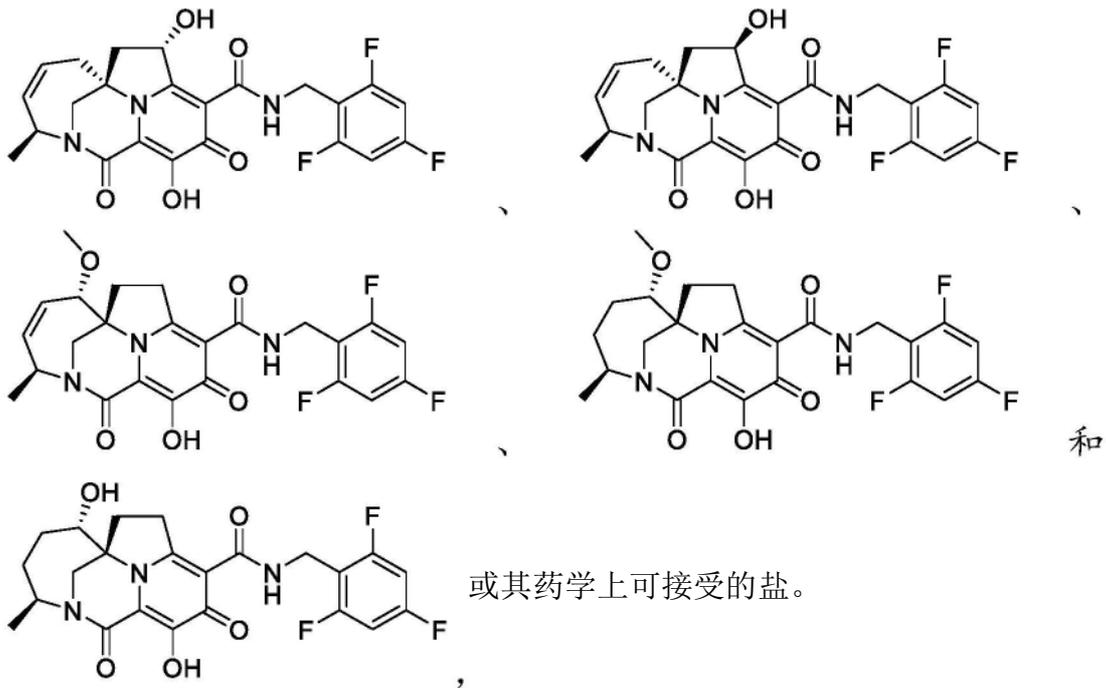




或其药学上可接受的盐。

162. 一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:





163. 一种药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的根据权利要求1-162中任一所述化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

164. 根据权利要求163所述的药物组合物,所述药物组合物还包含一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

165. 根据权利要求164所述的药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂是抗HIV剂。

166. 根据权利要求164或165所述的药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂是HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳聚合抑制剂、HIV bNAb、TLR7激动剂、药代动力学增强剂、其他治疗HIV的药物或它们的组合。

167. 根据权利要求164-166中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括HIV衣壳抑制剂。

168. 根据权利要求164-167中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括来那卡帕韦。

169. 根据权利要求164-166中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括核苷逆转录酶易位抑制剂。

170. 根据权利要求164-166和169中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括依斯拉韦。

171. 根据权利要求164-166中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括HIV衣壳抑制剂和核苷逆转录酶易位抑制剂。

172. 根据权利要求164-166和171中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治疗剂包括来那卡帕韦和依斯拉韦。

173. 根据权利要求164-166中任一所述药物组合物,其中所述一种或多种附加治

疗剂是阿巴卡韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

174. 根据权利要求163-173中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于口服或肠胃外施用。

175. 一种药盒,所述药盒包括根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及使用说明。

176. 根据权利要求175所述的药盒,所述药盒还包括一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

177. 根据权利要求176所述的药盒,其中所述一种或多种附加治疗剂是抗HIV剂。

178. 根据权利要求176或177中任一项所述的药盒,其中所述一种或多种附加治疗剂是HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳聚合抑制剂、HIV bNAbs、TLR7激动剂、药代动力学增强剂、其他治疗HIV的药物或它们的组合。

179. 根据权利要求176-178中任一项所述的药盒,其中所述一种或多种附加治疗剂是阿巴卡韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

180. 一种治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法,所述方法包括向所述人施用治疗有效量的根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求163-174中任一项所述的药物组合物。

181. 根据权利要求180所述的方法,所述方法还包括向所述人施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

182. 根据权利要求181所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂是抗HIV剂。

183. 根据权利要求181或182所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂是HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳聚合抑制剂、HIV bNAbs、TLR7激动剂、药代动力学增强剂、其他治疗HIV的药物或它们的组合。

184. 根据权利要求181-183中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包括HIV衣壳抑制剂或核苷逆转录酶易位抑制剂。

185. 根据权利要求181-184中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包括来那卡帕韦和依斯拉韦。

186. 根据权利要求181-184中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包括HIV衣壳抑制剂。

187. 根据权利要求181-184和186中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗

剂包括来那卡帕韦。

188. 根据权利要求181-184中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包括核苷逆转录酶易位抑制剂。

189. 根据权利要求181-184和188中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂包括依斯拉韦。

190. 根据权利要求181-183中任一项所述的方法,其中所述一种或多种附加治疗剂是阿巴卡韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡唑-1-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

191. 根据权利要求180-190中任一项所述的方法,其中所述施用是口服、静脉内、皮下或肌内施用。

192. 根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求163-174中任一项所述的药物组合物用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的用途。

193. 根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求163-174中任一项所述的药物组合物,其用于医学疗法中。

194. 根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求163-174中任一项所述的药物组合物,其用于治疗HIV感染。

195. 根据权利要求1-162中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者根据权利要求163-174中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的药物中的用途。

用于治疗HIV感染的四环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年2月24日提交的美国临时申请号62/980,857、2020年6月8日提交的美国临时申请号63/036,268和2020年12月21日提交的美国临时申请号63/128,670的权益。这些申请的全部内容以引用方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开整体涉及某些四环化合物、包含所述化合物的药物组合物以及制备和使用所述化合物和药物组合物的方法。

背景技术

[0004] 人类免疫缺陷病毒感染及相关疾病是世界范围内的一个主要公共健康问题。人类免疫缺陷病毒编码病毒复制所需的三种酶：逆转录酶、蛋白酶和整合酶。尽管靶向逆转录酶和蛋白酶的藥物被广泛使用并且特别是当联合使用时已经显示出有效性，但毒性和耐药毒株的发展可能会限制它们的有用性 (Palella等人, N. Engl. J. Med. (1998) 338:853-860; Richman, D.D. Nature (2001) 410:995-1001)。因此，需要抑制HIV复制的新药剂。

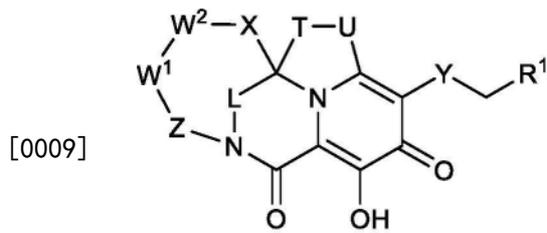
[0005] 抗逆转录病毒疗法的一个目标是在HIV感染患者中实现病毒抑制。美国卫生与公众服务部发布的当前治疗指南规定，实现病毒抑制需要使用联合疗法，即至少两种或更多种药物类别中的几种药物 (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. 网址：<https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. 2020年2月20日访问)。另外，当患者需要治疗其他医学病症时，关于治疗HIV感染患者的决定是复杂的。因为护理标准需要使用多种不同的药物来抑制HIV，以及治疗患者可能正在经历的其他病症，所以药物相互作用的可能性是选择药物方案的标准。因此，需要具有降低的药物相互作用可能性的抗逆转录病毒疗法。

[0006] 另外，已知HIV病毒会在感染受试者中发生突变 (Tang等人, Drugs (2012) 72 (9) e1-e25)。由于HIV病毒具有突变的倾向性，因此需要对一系列已知的HIV变体有效的抗HIV药物 (Hurt等人, HIV/AIDS CID (2014) 58, 423-431)。

[0007] 对于某些患者，例如获得医疗保健有困难或受限的患者，坚持每日口服治疗或预防方案可能具有挑战性。提供有利的药學性质 (例如，改善的效力、长效药代动力学、低溶解度、低清除率和/或其他性质) 的药物可以减少施用频率并提供更好的患者依从性。此类改善又可以优化药物暴露并限制耐药性的出现。

发明内容

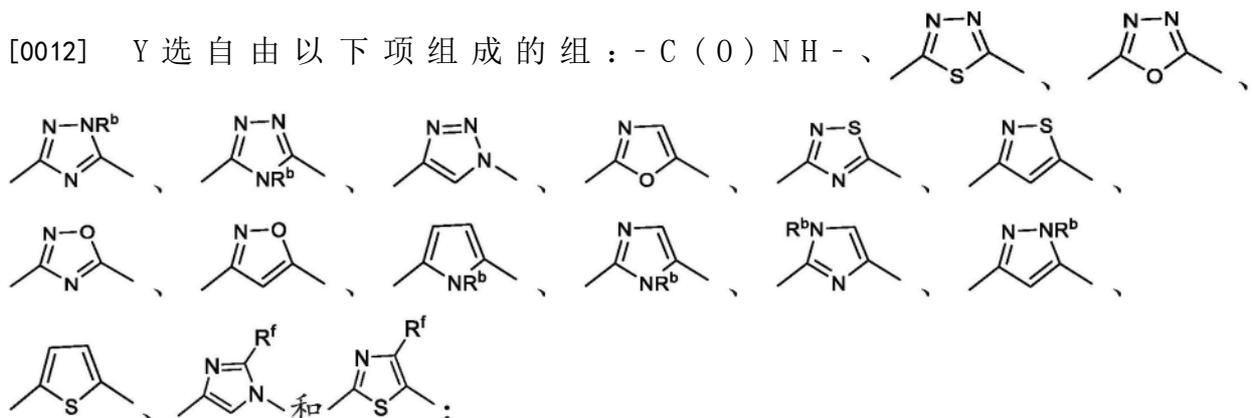
[0008] 在一个方面，本文提供了一种式I的化合物：



式 I

[0010] 或其药学上可接受的盐,其中

[0011] R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;



[0013] L为- $CR^{3a}R^{3b}$ -、-C(O)-、-SO₂-、- $CR^{3a}R^{3b}$ - $CR^{3c}R^{3d}$ -或-N(R^a)-;

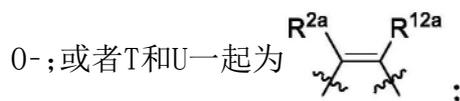
[0014] W^1 为化学键或- $CR^{4a}R^{4b}$ -;

[0015] W^2 为- $CR^{5a}R^{5b}$ -、- $CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$ -、- $CR^{6a}=CR^{6b}$ -、-N(R^7)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -N(R^7)-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -O-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -S(O)_n-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -NR^e-C(O)-、-S(O)_nN(R^e)- $CR^{5a}R^{5b}$ -或-N(R^e)-S(O)_n- $CR^{5a}R^{5b}$ -;

[0016] X为化学键或- $CR^{8a}R^{8b}$ -;

[0017] Z为- $CR^{9a}R^{9b}$ -、- $CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$ -或- $CR^{10a}=CR^{10b}$ -;

[0018] T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}CR^{2c}R^{2d}$ -,并且U为-NR¹¹-、- $CR^{12a}R^{12b}$ -、-S(O)_n-、-C(O)-或-



[0019] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a-、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者

[0020] (i) R^{2a} 和 R^{2b} 、(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 或(iii) R^{12a} 和 R^{12b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e;

[0021] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或-O- C_{1-4} 烷基;或者

[0022] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元

碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0023] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;或者

[0024] (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{5c} 和 R^{5d} 、(iv) R^{5a} 和 R^{5c} 、(v) R^{5b} 和 R^{5d} 、(vi) R^{8a} 和 R^{8b} 、(vii) R^{9a} 和 R^{9b} 、(viii) R^{9c} 和 R^{9d} 、(ix) R^{9a} 和 R^{9c} 、(x) R^{9b} 和 R^{9d} 、(xi) R^{8b} 、和 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中的一者或(xii) R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的一者和 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中的一者中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0025] 每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;或者

[0026] (i) R^{6a} 和 R^{6b} 或(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 中的任一种与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv)含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0027] R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^c$ 或 SO_2R^c ;

[0028] R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-C(O)-R^a$ 、 $-S(O)_n-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$;

[0029] 每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv)含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

[0030] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x)含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0031] R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0032] R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0033] 每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 SO_2R^d ;

[0034] 每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e_2$ 或 $-OR^e$;

[0035] 每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

[0036] 每个n为0、1或2。

[0037] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种药物组合物,其包含治疗有效量的本公

开的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0038] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种药盒,其包含本公开的化合物或其药学上可接受的盐以及使用说明。

[0039] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法,其中该方法包括向人施用治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0040] 在另一个实施方案中,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的用途。

[0041] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物,其用于医学疗法中。

[0042] 在另一个实施方案中,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物用于治疗HIV感染的用途。

[0043] 在另一方面,本公开提供了本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物在制备用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的药物中的用途。

具体实施方式

[0044] 在以下描述中,阐述某些特定细节以便提供对本文所公开的各种实施方案的透彻理解。然而,本领域的技术人员将理解,可在没有这些细节的情况下实践本文所公开的实施方案。在理解本公开被认为是要求保护的主题的例证而非旨在将所附权利要求限制为所示的具体实施方案的情况下,对若干实施方案进行以下描述。本公开通篇使用的标题仅是为了方便而提供的,而不应被解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下列示的实施方案可与在任何其他标题下列示的实施方案组合。

[0045] I. 定义

[0046] 除非上下文另有要求,否则在本公开和权利要求书通篇中,词语“包括”及其变型诸如“包含”和“含有”应以开放、包含性的意义解释,即解释为“包括但不限于”。

[0047] 本说明书通篇提及的“一个实施方案”或“实施方案”意指结合该实施方案描述的特定特征、结构或特性包括在本文公开的至少一个实施方案中。因此,在本说明书通篇的多处出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定都指相同的实施方案。此外,在一个或多个实施方案中,特定特征、结构或特性可以任何合适的方式组合。

[0048] “氨基”是指-NH₂基团。

[0049] “羟基”是指-OH基团。

[0050] “氧代基”是指=O取代基。

[0051] 前缀诸如“C_{u-v}”或(C_u-C_v)表示之后的基团具有u至v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”指示烷基基团具有1个至6个碳原子。

[0052] “烷基”是指由碳和氢原子组成的直链或支链烃基团,该基团是饱和的,具有一至十二个碳原子(C₁₋₁₂烷基),在某些实施方案中具有一至八个碳原子(C₁₋₈烷基)或一至六个碳原子(C₁₋₆烷基)或一至四个碳原子(C₁₋₄烷基),并且该基团通过单键附接到分子的其余部分,该基团为例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、1-甲基丙基(仲丁基)、

2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、正戊基、己基、3-甲基己基、2-甲基己基等。

[0053] “亚烷基”是指饱和的、支链或直链或环状烃基,其具有通过从母体烷烃的相同或两个不同碳原子除去两个氢原子而衍生的两个单价基团中心。例如,亚烷基可具有1至20个碳原子、1至10个碳原子或1至6个碳原子。典型的亚烷基包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。

[0054] “芳基”或“芳环”是指具有单个环(例如单环)或包含稠合系的多个环(例如双环或三环)的芳族碳环基团。如本文所用,芳基具有6个至20个环碳原子(即C₆₋₂₀芳基)、6个至12个环碳原子(即C₆₋₁₂芳基)或6至10个环碳原子(即C₆₋₁₀芳基)。芳基基团的示例包括但不限于苯基、萘基、茚基和蒽基。然而,芳基不涵盖以下定义的杂芳基或以任何方式与其重叠。

[0055] “氰基”或“甲腈”是指基团-CN。

[0056] “环烷基”或“碳环”是指具有单个环或包含稠合、桥连和螺环系的多个环的饱和或部分饱和环状烷基基团。术语“环烷基”包括环烯基基团(即具有至少一个双键的环状基团)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即C₃₋₂₀环烷基)、3至12个环碳原子(即C₃₋₁₂环烷基)、3至10个环碳原子(即C₃₋₁₀环烷基)、3至8个环碳原子(即C₃₋₈环烷基)或3至6个环碳原子(即C₃₋₆环烷基)。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。“卤代环烷基”是指被一个或多个卤素取代的环烷基。

[0057] “卤基”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0058] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤基基团取代的如上定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0059] “杂芳基”或“杂芳环”是指具有单个环、多个环或多个稠合环的芳族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括5至20个环原子(5至20元杂芳环)、5至12个环原子(5至12元杂芳环)、5至10个环原子(5至10元杂芳环)或5至6个环原子(5至6元杂芳环);以及独立地选自氮、氧和硫的1个至5个环杂原子、1个至4个环杂原子、1个至3个环杂原子、1个至2个环杂原子或1个环杂原子。杂芳基基团的示例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。杂芳基不涵盖如上文所定义的芳基或与其重叠。

[0060] “杂环基”或“杂环”是指具有三至十五个原子的非芳族基团或环,其中一至六个原子是选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子并且通过单键附接到分子的其余部分。在某些实施方案中,“杂环基”具有三至十个原子,其中一至四个原子是选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子,或者具有三至七个原子,其中一至两个原子是选自由氮、氧和硫组成的组的杂原子。杂环基中的氮、碳或硫原子可任选被氧化;氮原子可任选地被季铵化。如本文所用,除非另外指明,否则“杂环基”或“杂环”是指饱和的环,例如,在一些实施方案中,“杂环基”或“杂环”在指定的情况下是指饱和或部分饱和的环。这种杂环基的示例包括但不限于二氧戊环基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶基、吡咯烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化代-

硫代吗啉基。

[0061] 本文公开的实施方案还意在涵盖通过具有被具有不同原子质量或质量数的原子替代的一个或多个原子而被同位素标记的式I的所有药学上可接受的化合物。可以掺入到所公开的化合物中的同位素的示例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素,诸如²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl、¹²³I和¹²⁵I。在某些实施方案中,这些放射性标记的化合物可用于通过表征例如作用位点或模式或者对药理学上重要的作用位点的结合亲和力来帮助确定或测量化合物的有效性。某些同位素标记的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物(例如,掺入放射性同位素的那些)可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)特别适用于此目的,因为它们掺入容易并且检测手段方便。

[0062] 在某些实施方案中,用较重同位素诸如氘(即²H)取代可能由于代谢稳定性更高而提供某些治疗优势。例如,可增加体内半衰期或者可降低剂量需求。因此,在一些情况下,较重同位素可能是优选的。

[0063] 用正电子发射同位素诸如¹¹C、¹⁸F、¹⁵O和¹³N取代可以用于正电子发射断层显像(PET)研究,以检查底物受体占用率。同位素标记的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物可以通过本领域技术人员已知的技术或者通过类似于如下文所阐述的实施例中描述的那些过程的过程使用适当的同位素标记的试剂代替先前采用的非标记的试剂来制备。

[0064] 本文提供的方法、组合物、药盒和制品使用或包括化合物(例如,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物)或其药学上可接受的盐,其中附接到碳原子的1至n个氢原子可被氘原子或D替代,其中n为分子中氢原子的数量。如本领域已知的,氘原子为氢原子的非放射性同位素。此类化合物会增加对代谢的抗性,因此当施用于哺乳动物时可用于增加化合物或其药学上可接受的盐的半衰期。参见例如Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”,Trends Pharmacol.Sci.,5(12):524-527(1984)。此类化合物可以通过本领域已知的手段合成,例如通过采用其中一个或多个氢原子已被氘替代的起始材料。

[0065] 本文所公开的实施方案还意在涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。此类产物可例如由所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要是由于酶促过程产生。因此,本文所公开的实施方案包括通过包括向哺乳动物施用根据本文所公开的实施方案的化合物持续足以产生其代谢产物的一段时间的过程而产生的化合物。此类产物通常通过向动物(诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或人)以可检测剂量施用根据本文所公开的实施方案的放射性标记的化合物从而允许足够的时间发生代谢并从尿液、血液或其他生物样本中分离其转化产物来鉴定。

[0066] “哺乳动物”包括人以及家畜(诸如实验室动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔))和非家畜(诸如野生动物等)。

[0067] “任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的实例和其中所述事件或情况没有发生的实例。例如,

“任选地被取代的杂环基”意指杂环基可被取代或可不被取代,并且该描述包括取代的杂环基和没有取代的杂环基。

[0068] “药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载剂、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂、乳化剂或与药物组合物的药理学活性成分组合配制并且与制剂的其他成分相容且适用于人或家畜而无不当毒性、刺激、过敏反应等的其他药理学无活性物质。

[0069] 本文所公开的化合物的“药学上可接受的盐”的示例包括衍生自适当碱诸如碱金属(例如,钠)、碱土金属(例如,镁)、铵和 NX_4^+ (其中X为 C_{1-4} 烷基)的盐。氮原子或氨基基团的药学上可接受的盐包括例如以下项的盐:有机羧酸,诸如乙酸、三氟乙酸、己二酸、抗坏血酸、天冬氨酸、丁酸、樟脑酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、甲酸、己酸、苯甲酸、乳酸、富马酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、丙二酸、苹果酸、扁桃酸、羟乙磺酸、乳糖酸、烟碱酸、草酸、双羟萘酸、果胶酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、新戊酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、磺胺酸、酒石酸、十一烷酸和琥珀酸;有机磺酸,诸如甲磺酸、乙磺酸、樟脑磺酸、均三甲苯磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸和2-萘磺酸;以及无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和氨基磺酸。羟基基团的化合物的药学上可接受的盐包括所述化合物的阴离子与合适的阳离子诸如 Na^+ 和 NX_4^+ (其中X独立地选自H或 C_{1-4} 烷基基团)的组合。

[0070] 对于治疗用途,本文所公开的化合物的活性成分的盐通常将是药学上可接受的,即它们是衍生自生理学上可接受的酸或碱的盐。然而,药学上不可接受的酸或碱的盐也可用于例如制备或纯化式I的化合物或本文所公开的实施方案的另一种化合物。所有盐(无论是否衍生自生理学上可接受的酸或碱)都在本文所公开的实施方案的范围内。

[0071] 金属盐通常通过使金属氢氧化物与根据本文所公开的实施方案的化合物反应来制备。以这种方式制备的金属盐的示例是含有 Li^+ 、 Na^+ 和 K^+ 的盐。溶解性较低的金属盐可以通过添加合适的金属化合物从溶解性较高的盐的溶液中沉淀出来。

[0072] 另外,盐可由某些有机酸和无机酸(例如, HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 或有机磺酸)与碱性中心(通常为胺)的酸加成形成。最后,应当理解,本文的组合物包含未离子化形式以及两性离子形式的本文所公开的化合物。

[0073] “药物组合物”是指本文所公开的实施方案的化合物和本领域通常接受的用于将生物活性化合物递送至哺乳动物(例如,人)的介质的制剂。这种介质包括所有药学上可接受的赋形剂。

[0074] “有效量”或“治疗有效量”是指根据本文所公开的实施方案的化合物的量,当将该量施用于有需要的患者时足以实现本文所公开的疾病状态、病症或障碍的治疗。这样的量将足以引起组织系统或者研究人员或临床医生所寻求的患者的生物学或医学反应。构成治疗有效量的根据本文所公开的实施方案的化合物的量将取决于诸如以下因素而变化:化合物及其生物活性、用于施用的组合物、施用时间、施用途径、化合物的排泄率、治疗的持续时间、所治疗的疾病状态或障碍的类型及其严重性、与本文所公开的实施方案的化合物组合或同时使用的药物,以及患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食。这种治疗有效量可以由本领域普通技术人员在考虑到他们自己的知识、现有技术和本公开内容后确定。

[0075] 如本文所用的术语“治疗”旨在意指施用根据本文所公开的本发明实施方案的化合物或组合物以减轻或消除HIV感染的一种或多种症状和/或降低患者的病毒载量。在某些

实施方案中,术语“治疗”还涵盖在个体暴露于病毒之后但在疾病症状出现之前和/或在血液中检测到病毒之前,施用根据本文所公开的本发明实施方案的化合物或组合物,以预防疾病症状出现和/或预防病毒在血液中的可检测水平,以及通过在分娩前向母亲施用和在生命的前几天内向小孩施用,施用根据本文所公开的本发明实施方案的化合物或组合物以预防HIV从母亲到婴儿的围产期传播。术语“治疗”还涵盖在个体暴露于病毒之前施用根据本文所公开的本发明实施方案的化合物或组合物(也称为暴露前预防或PrEP),以在个体暴露于病毒时预防HIV感染扎根和/或防止病毒建立永久性感染和/或预防疾病症状出现和/或预防病毒在血液中的可检测水平。术语“治疗”还涵盖在个体暴露于病毒之前和之后均施用根据本文所公开的本发明实施方案的化合物或组合物。

[0076] 如本文所用,术语“预防”是指在人暴露于病毒之前或之后但在疾病症状出现之前和/或在血液中检测到病毒之前施用根据本公开的化合物、组合物或药学上的盐。该术语还指预防疾病症状出现和/或预防病毒在血液中的可检测水平。该术语包括暴露前预防(PrEP)以及暴露后预防(PEP)和事件驱动或“按需”预防。该术语还指通过在分娩前向母亲施用和在生命的前几天内向小孩施用来预防HIV从母亲到婴儿的围产期传播。该术语还指预防HIV通过血液输注的传播。

[0077] 如本文所用的术语“抗病毒剂”旨在意指有效抑制病毒在人类中形成和/或复制的药剂(化合物或生物制剂),包括但不限于干扰病毒在人类中形成和/或复制所必需的宿主或病毒机制的药剂。

[0078] 如本文所用的术语“HIV复制抑制剂”旨在意指能够在宿主细胞中(无论体外、离体还是体内)降低或消除HIV复制的能力的药剂。

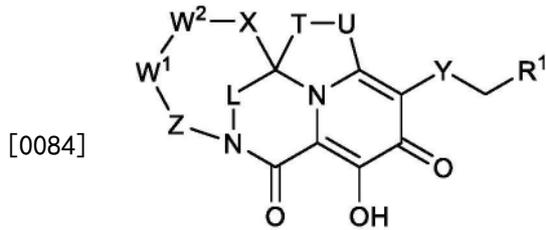
[0079] 本文所公开的实施方案的化合物或它们的药学上可接受的盐可含有一个或多个不对称中心,因此可产生对映体、非对映体和可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或针对氨基酸定义为(D)-或(L)-的其他立体异构形式。本公开意在包括所有此类可能的异构体以及它们的外消旋、非消旋和光学纯形式。光学活性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或者使用诸如色谱法和分级结晶的方法来拆分。用于制备/分离单独的对映体的技术包括从合适的光学纯前体手性合成或者使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或者盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称中心时,并且除非另有说明,否则旨在化合物包括E和Z几何异构体。同样,还旨在包括所有互变异构形式。

[0080] “立体异构体”是指由通过相同键键合的相同原子组成但具有不可互换的不同三维结构的化合物。本公开设想了各种立体异构体和它们的混合物,并且包括“对映体”,其是指分子彼此为不可重叠的镜像的两个立体异构体。在本文公开的任何实施方案中,本文公开的化合物可以是其立体异构体的形式。

[0081] “部分不饱和”是指含有至少一个双键但不是芳族的环状基团。

[0082] II. 化合物

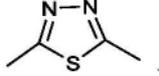
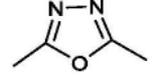
[0083] 本文公开了式I的化合物:

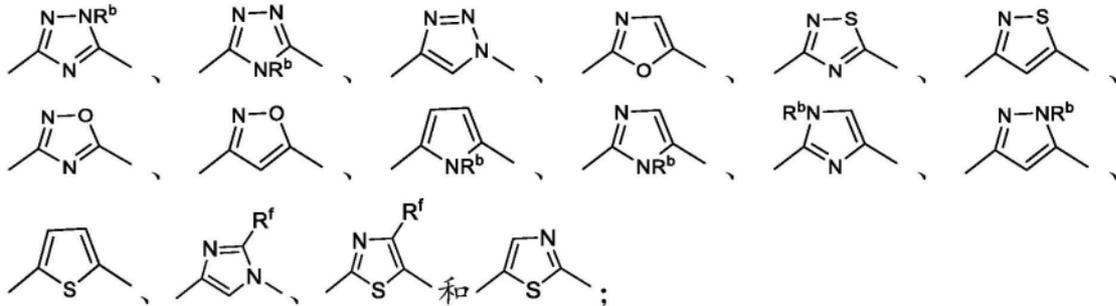


式 I

[0085] 或其药学上可接受的盐,其中

[0086] R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基;

[0087] Y选自由以下项组成的组: -C(O)NH-、、、



[0088] L为- $CR^{3a}R^{3b}$ -、-C(O)-、-SO₂-、- $CR^{3a}R^{3b}$ - $CR^{3c}R^{3d}$ -或-N(R^a)-;

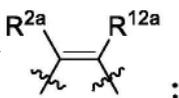
[0089] W^1 为化学键或- $CR^{4a}R^{4b}$ -;

[0090] W^2 为- $CR^{5a}R^{5b}$ -、- $CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$ -、- $CR^{6a}=CR^{6b}$ -、-N(R^7)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -N(R^7)-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -O-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -S(O)_n-、- $CR^{5a}R^{5b}$ -C(O)NR^e-或- $CR^{5a}R^{5b}$ -NR^e-C(O)-、-S(O)_nN(R^e)- $CR^{5a}R^{5b}$ -、-N(R^e)-S(O)_n- $CR^{5a}R^{5b}$ -、-N(R^e)-C(O)- $CR^{5a}R^{5b}$ -或- $CR^{5a}R^{5b}$ -NR^e-C(O)-;

[0091] X为化学键或- $CR^{8a}R^{8b}$ -;

[0092] Z为- $CR^{9a}R^{9b}$ -、- $CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$ -或- $CR^{10a}=CR^{10b}$ -;

[0093] T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}$ - $CR^{2c}R^{2d}$,并且U为-NR¹¹-、- $CR^{12a}R^{12b}$ -、-S(O)_n-、-C(O)-或-

0-;或者T和U一起为  ;

[0094] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a-、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者

[0095] (i) R^{2a} 和 R^{2b} 、(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 或(iii) R^{12a} 和 R^{12b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e;

[0096] R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或-O- C_{1-4} 烷基;或者

[0097] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元

碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0098] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;或者

[0099] (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{5c} 和 R^{5d} 、(iv) R^{5a} 和 R^{5c} 、(v) R^{5b} 和 R^{5d} 、(vi) R^{8a} 和 R^{8b} 、(vii) R^{9a} 和 R^{9b} 、(viii) R^{9c} 和 R^{9d} 、(ix) R^{9a} 和 R^{9c} 、(x) R^{9b} 和 R^{9d} 、(xi) R^{8b} 、和 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中的一者或(xii) R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的一者和 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中的一者中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有0或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0100] 每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;或者

[0101] (i) R^{6a} 和 R^{6b} 或(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 中的任一种与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0102] R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^c$ 或 SO_2R^c ;

[0103] R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-C(O)-R^a$ 、 $-S(O)_n-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$;

[0104] 每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0105] R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0106] R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0107] 每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 SO_2R^d ;

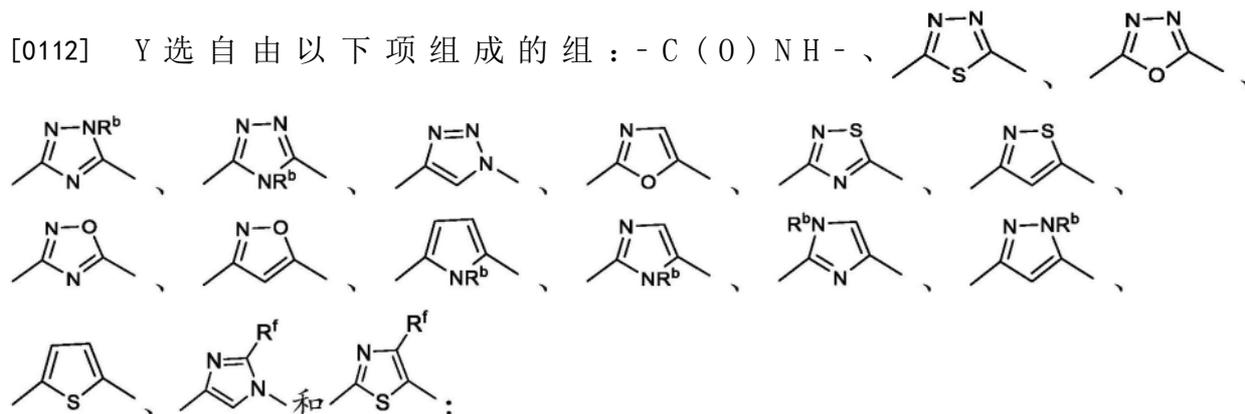
[0108] 每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e_2$ 或 $-OR^e$;

[0109] 每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

[0110] 每个n为0、1或2。

[0111] 在式I的化合物的一些实施方案中, R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代

烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基；



[0113] L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 或 $-N(R^a)-$ ；

[0114] W¹为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$ ；

[0115] W²为 $-CR^{5a}R^{5b}-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}-$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-O-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$ 、 $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-$ 或 $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-$ ；

[0116] X为化学键或 $-CR^{8a}R^{8b}-$ ；

[0117] Z为 $-CR^{9a}R^{9b}-$ 、 $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-$ 或 $-CR^{10a}=CR^{10b}-$ ；

[0118] T为 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}-$ ；U为 $-NR^{11}-$ 、 $-CR^{12a}R^{12b}-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$ ；或



[0119] R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{12a}和R^{12b}独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a-$ ；或者

[0120] (i) R^{2a}和R^{2b}、(ii) R^{2c}和R^{2d}或(iii) R^{12a}和R^{12b}中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个R^{A2}取代，其中每个R^{A2}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或 $-OR^e$ ；

[0121] R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}和R^{3d}独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

[0122] R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}和R^{9d}独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或C₁₋₄亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基；

[0123] 每个R^{6a}、R^{6b}、R^{10a}和R^{10b}独立地为H、卤基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₆烷基；

[0124] R⁷为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、 $C(O)R^c$ 或 SO_2R^c ；

[0125] R¹¹为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、 $-C(O)-R^a-$ 、 $-S(O)_n-R^a-$ 、 $-CH_2-R^a-$ ；

[0126] 每个R^a独立地为(i) H、(ii) C₁₋₆烷基、(iii) C₃₋₆环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；

[0127] 其中所述C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10

元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自以下项组成的组:(i)氧代基、(ii)卤基、(iii)氰基、(iv)-O-C₁₋₄烷基、(v)C₁₋₆烷基、(vi)-OR^e、(vii)3至10元碳环、(viii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix)6至10元芳环或(x)含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个R^{A5}取代,其中每个R^{A5}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e;

[0128] R^b为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或C₃₋₆环烷基;

[0129] R^f为H、卤基、C₁₋₄烷基或C₁₋₄卤代烷基;

[0130] 每个R^c独立地为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、C(O)R^d或-SO₂R^d;

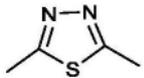
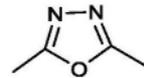
[0131] 每个R^d独立地为C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、-NR^e₂或-OR^e;

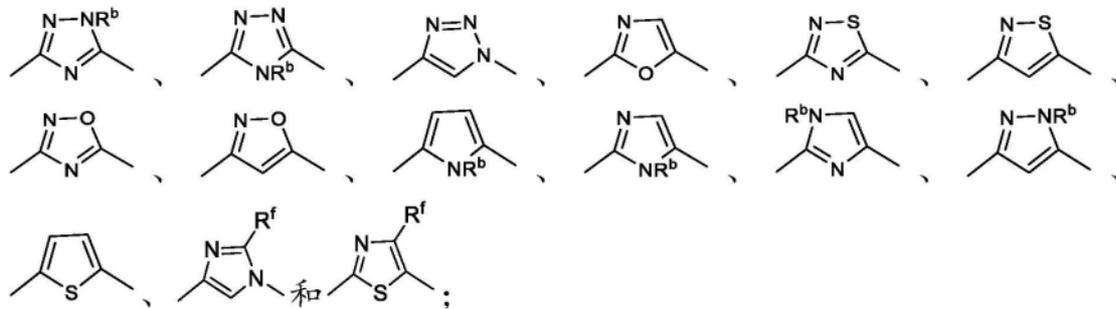
[0132] 每个R^e独立地为H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基,其中每个C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

[0133] 每个n为0、1或2。

[0134] 在式I的化合物的一些实施方案中:

[0135] R¹为H、C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀杂芳基,其中所述C₆₋₁₀芳基或C₆₋₁₀杂芳基任选地被一至四个R^{A1}取代,其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基;

[0136] Y选自以下项组成的组: -C(O)NH-、、、



[0137] L为-CR^{3a}R^{3b}-、-C(O)-、-SO₂-、-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-或-N(R^a)-;

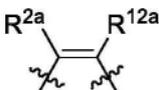
[0138] W¹为化学键或-CR^{4a}R^{4b}-;

[0139] W²为-CR^{5a}R^{5b}-、-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}-、-CR^{6a}=CR^{6b}-、-N(R⁷)-、-O-、-S(O)_n-、-C(O)NR^e-、-CR^{5a}R^{5b}-N(R⁷)-、-CR^{5a}R^{5b}-O-、-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-、-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-、-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-、-S(O)_n-N(R^e)-CR^{5a}R^{5b}-或-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}-;

[0140] X为化学键或-CR^{8a}R^{8b}-;

[0141] Z为-CR^{9a}R^{9b}-、-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}-或-CR^{10a}=CR^{10b}-;

[0142] T为-CR^{2a}R^{2b}-或-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d};U为-NR¹¹-、-CR^{12a}R^{12b}-、-S(O)_n-、-C(O)-或-O-;或

者T和U一起为  ;

[0143] R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{12a}和R^{12b}独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代

环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 、 $-\text{NHR}^a-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$;

[0144] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或者

[0145] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}2}$ 取代,其中每个 $\text{R}^{\text{A}2}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

[0146] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0147] 每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;

[0148] R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 或 SO_2R^c ;

[0149] R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

[0150] 每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(v) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

[0151] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-\text{OR}^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}5}$ 取代,其中每个 $\text{R}^{\text{A}5}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

[0152] R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0153] R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

[0154] 每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^d$ 或 $-\text{SO}_2\text{R}^d$;

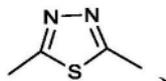
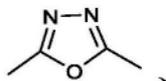
[0155] 每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{NR}^e$ 或 $-\text{OR}^e$;

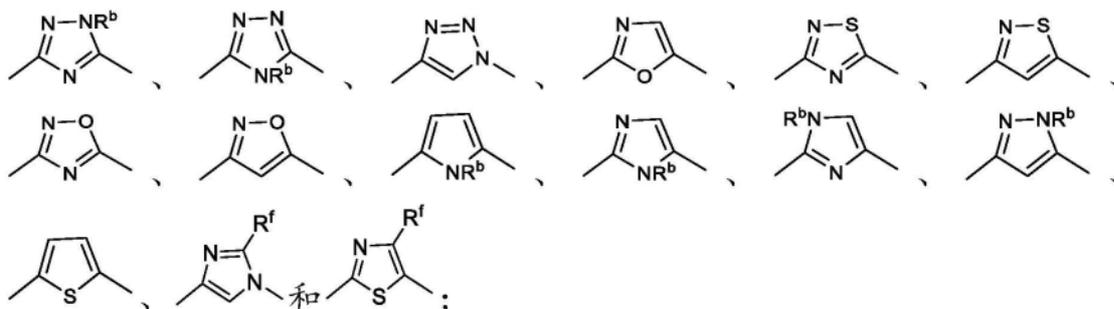
[0156] 每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

[0157] 每个n为0、1或2。

[0158] 在式I的化合物的一些实施方案中:

[0159] R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 取代,其中每个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;

[0160] Y选自自由以下项组成的组: $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、、



[0161] L为 $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CR}^{3a}\text{R}^{3b}-\text{CR}^{3c}\text{R}^{3d}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)-$;

[0162] W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;

[0163] W^2 为 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}\text{CR}^{5c}\text{R}^{5d}-$ 、 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{N}(\text{R}^7)-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{O}-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^e-$ 、 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n(\text{R}^e)-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^e)-\text{S}(\text{O})_n-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$;

[0164] X为化学键或 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

[0165] Z为 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$ 、 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}\text{CR}^{9c}\text{R}^{9d}-$ 或 $-\text{CR}^{10a}=\text{CR}^{10b}-$;

[0166] T为 $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-$ 或 $-\text{CR}^{2a}\text{R}^{2b}-\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}$; U为 $-\text{NR}^{11}-$ 、 $-\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{O}-$;或



[0167] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{OR}^a-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a-$ 、 $-\text{NHR}^a-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a-$ 、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$;或者

[0168] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或者

[0169] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;或者

[0170] (i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{5c} 和 R^{5d} 、(iv) R^{5a} 和 R^{5c} 、(v) R^{5b} 和 R^{5d} 、(vi) R^{8a} 和 R^{8b} 、(vii) R^{9a} 和 R^{9b} 、(viii) R^{9c} 和 R^{9d} 、(ix) R^{9a} 和 R^{9c} 、(x) R^{9b} 和 R^{9d} 、(xi) R^{8b} 和 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 和 R^7 中的一者或(xii) R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 中的一者和 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 和 R^7 中的一者中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代,其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$;

[0171] 每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;

[0172] R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ 或 SO_2R^c ;

[0173] R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^a-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^a$;

[0174] 每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

[0175] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下项组成的组:(i) 氧代

基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环；其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代，其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ ；

[0176] R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基；

[0177] R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基；

[0178] 每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 SO_2R^d ；

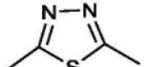
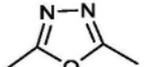
[0179] 每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e$ 或 $-OR^e$ ；

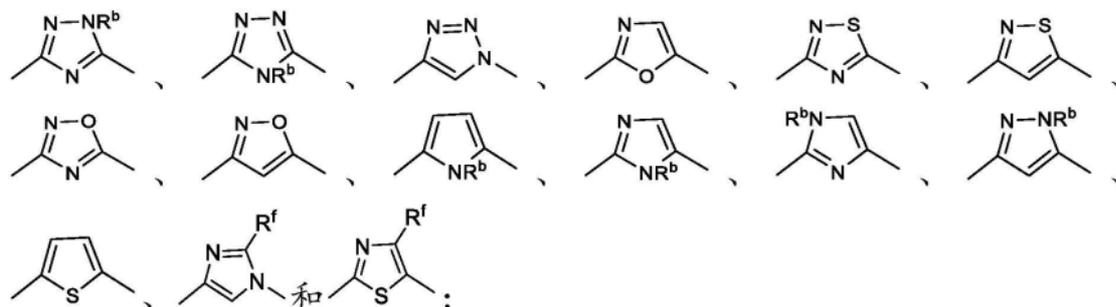
[0180] 每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代；并且

[0181] 每个n为0、1或2。

[0182] 在式I的化合物的一些实施方案中：

[0183] R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基，其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代，其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基；

[0184] Y选自由以下项组成的组： $-C(O)NH-$ 、、、



[0185] L为 $-CR^{3a}R^{3b}$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}$ 或 $-N(R^a)-$ ；

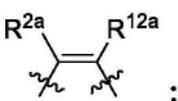
[0186] W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$ ；

[0187] W^2 为 $-CR^{5a}R^{5b}$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}CR^{5c}R^{5d}$ 、 $-CR^{6a}=CR^{6b}$ 、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-N(R^7)-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-O-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-S(O)_n-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-C(O)NR^e-$ 、 $-CR^{5a}R^{5b}-NR^e-C(O)-$ 、 $-S(O)_nN(R^e)-CR^{5a}R^{5b}$ 或 $-N(R^e)-S(O)_n-CR^{5a}R^{5b}$ ；

[0188] X为化学键或 $-CR^{8a}R^{8b}-$ ；

[0189] Z为 $-CR^{9a}R^{9b}$ 、 $-CR^{9a}R^{9b}CR^{9c}R^{9d}$ 或 $-CR^{10a}=CR^{10b}$ ；

[0190] T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$ ；U为 $-NR^{11}$ 、 $-CR^{12a}R^{12b}$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-O-$ ；或

者T和U一起为  ；

[0191] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH$

$(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a-$;

[0192] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;

[0193] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 和 R^{9d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;

[0194] 每个 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{10a} 和 R^{10b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基;或者

[0195] (i) R^{6a} 和 R^{6b} 或(ii) R^{10a} 和 R^{10b} 中的任一种与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代,其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0196] R^7 为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^c$ 或 SO_2R^c ;

[0197] R^{11} 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-C(O)-R^a$ 、 $-S(O)_n-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$;

[0198] 每个 R^a 独立地为(i) H、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{3-6} 环烷基、(iv) 5至10元碳环、(v) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(vi) 6至10元芳环或(vii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;

[0199] 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、5至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被0至4个取代基取代,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:(i) 氧代基、(ii) 卤基、(iii) 氰基、(iv) $-O-C_{1-4}$ 烷基、(v) C_{1-6} 烷基、(vi) $-OR^e$ 、(vii) 3至10元碳环、(viii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(ix) 6至10元芳环或(x) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环;其中所述3至10元碳环、5至10元杂环、6至10元芳环或5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代,其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$;

[0200] R^b 为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基;

[0201] R^f 为H、卤基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基;

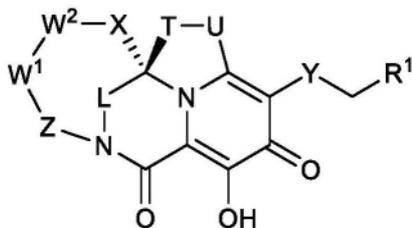
[0202] 每个 R^c 独立地为H、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $C(O)R^d$ 或 $-SO_2R^d$;

[0203] 每个 R^d 独立地为 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、 $-NR^e_2$ 或 $-OR^e$;

[0204] 每个 R^e 独立地为H、 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中每个 C_{1-4} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被卤基或氰基取代;并且

[0205] 每个n为0、1或2。

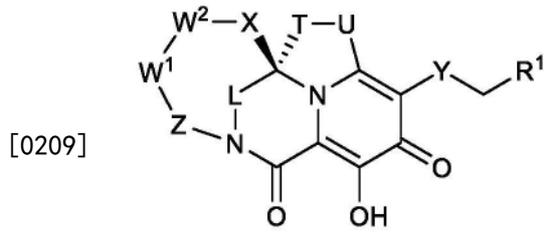
[0206] 在一些实施方案中,式I的化合物是式Ia的化合物:



[0207]

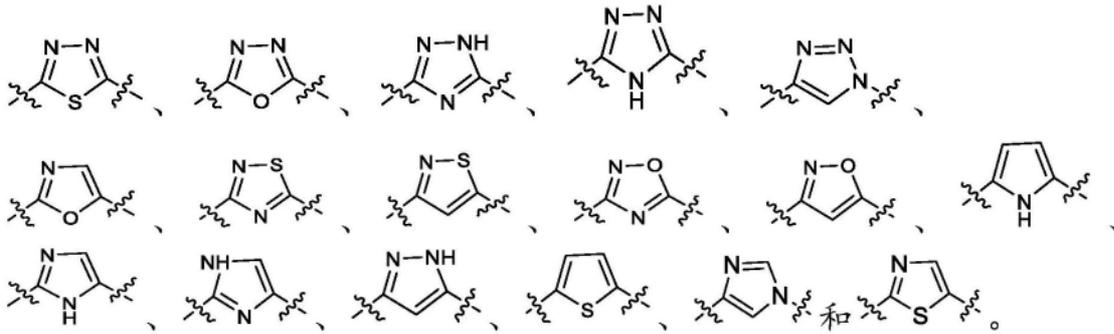
式 Ia。

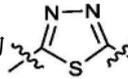
[0208] 在一些实施方案中,式I的化合物是式Ib的化合物:

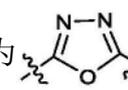
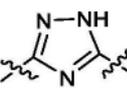
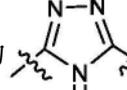


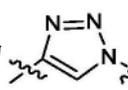
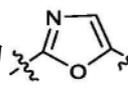
式 Ib。

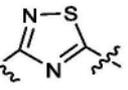
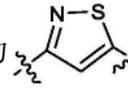
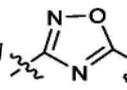
[0210] 在式I、Ia或Ib的化合物的一些实施方案中，Y选自由以下项组成的组： $-C(O)NH-$ 、

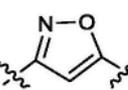
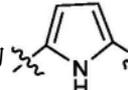


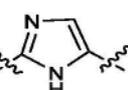
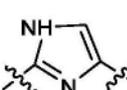
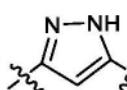
[0211] 在式I、Ia或Ib的化合物的一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y

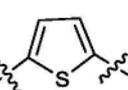
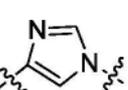
为 。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一

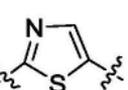
些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为

。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一

些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为

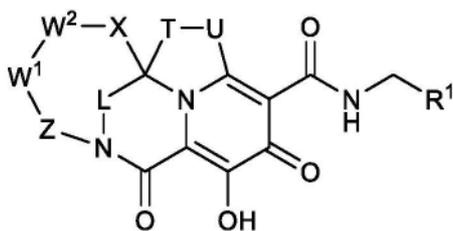
。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一

些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为 。在一些实施方案中，Y为

。在一些实施方案中，对于式I、Ia或Ib的化合物，Y为 $-CONH-$ 。

[0212] 在一些实施方案中，式I的化合物是式II的化合物：

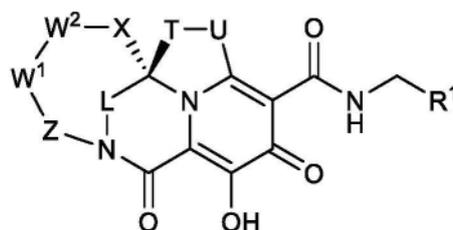
[0213]



式 II。

[0214] 在一些实施方案中,式I、Ia或II的化合物是式IIa的化合物:

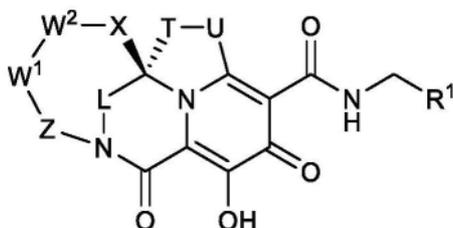
[0215]



式 IIa。

[0216] 在一些实施方案中,式I、Ib或II的化合物是式IIb的化合物:

[0217]



式 IIb。

[0218] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a-$;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0219] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a-$;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0220] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为 $-CR^{2a}R^{2b}-$ 或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a-$;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii)

R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3至5元碳环,其中所述3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e。

[0221] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、- $CH_2-S(O)_nR^a$ -、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e。

[0222] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、- $CH_2-S(O)_nR^a$ -、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。

[0223] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、- $CH_2-S(O)_nR^a$ -、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者(i) R^{2a} 和 R^{2b} 或(ii) R^{2c} 和 R^{2d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或-OR^e。

[0224] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、- $CH_2-S(O)_nR^a$ -、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-或-NR^e-C(O)R^a-。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a 或-OR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2OR^a 或-OR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基或氰基。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 卤代环烷基。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0225] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$;其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、- CH_2R^a -、- CH_2OR^a -、-OR^a或-NHR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -或- $CR^{2a}R^{2b}-$

$CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基或卤基。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或卤基。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 、 $-S(O)_n-R^a$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-OR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 或 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-OR^a$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基、氰基、 $-NHR^a$ 或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或 $-NHR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H、卤基、氰基或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -或 $-CR^{2a}R^{2b}-CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 和 R^{2d} 独立地为H或氰基。

[0226] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环, 其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0227] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至7元碳环, 其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0228] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至5元碳环, 其中所述3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

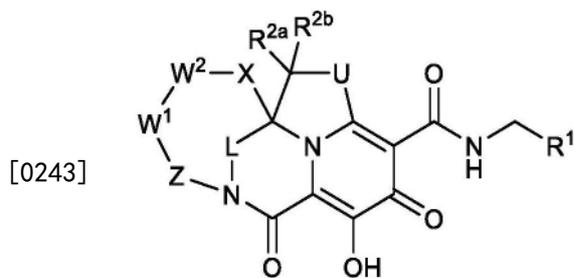
[0229] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至5元碳环, 其中所述3至5元碳环。

[0230] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环, 其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0231] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至5元杂环, 其中所述4至5元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代, 其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

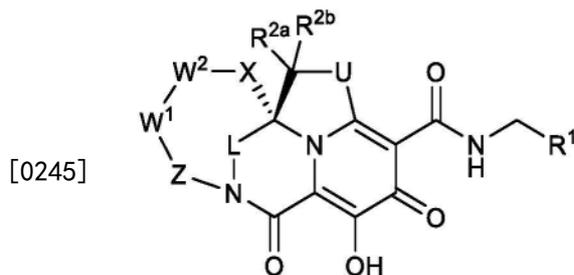
[0232] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至5元杂环。

[0233] 在式I、Ia、Ib、II、IIa或IIb的化合物的一些实施方案中, T为 $-CR^{2a}R^{2b}$ -, 其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、-



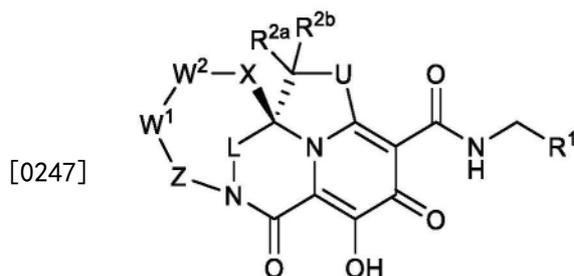
式 III。

[0244] 在一些实施方案中,式I、Ia、II或IIa的化合物是式IIIa的化合物:



式 IIIa。

[0246] 在一些实施方案中,式I、Ib、II或IIb的化合物是式IIIb的化合物:



式 IIIb。

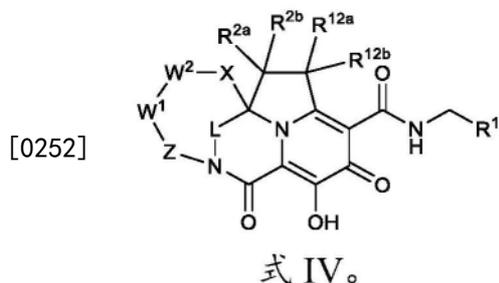
[0248] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa或IIIb的化合物的一些实施方案中,U为-NR¹¹-、-CR^{12a}R^{12b}-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-或-O-。在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa或IIIb的化合物的一些实施方案中,U为-NR¹¹-、-CR^{12a}R^{12b}-、-C(O)-或-O-。在一些实施方案中,U为-NR¹¹-、-CR^{12a}R^{12b}或-O-。在一些实施方案中,U为-NR¹¹或-CR^{12a}R^{12b}。在一些实施方案中,U为-NR¹¹。

[0249] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa或IIIb的化合物的一些实施方案中,U为-O-、-C(O)-、-S-、-S(O)-或-S(O)₂-。在一些实施方案中,U为-O-或-C(O)-。在一些实施方案中,U为-S-、-S(O)-或-S(O)₂-。在一些实施方案中,U为-S-。在一些实施方案中,U为-S(O)-。在一些实施方案中,U为-S(O)₂-。在一些实施方案中,U为-C(O)-。在一些实施方案中,U为-O-。

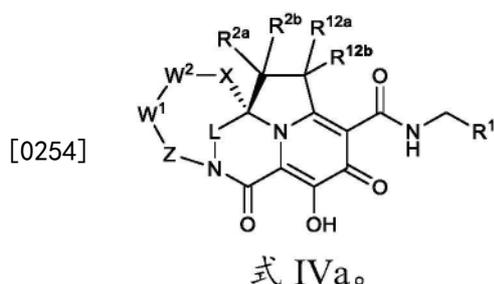
[0250] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa或IIIb的化合物的一些实施方案中,R¹¹为H、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆卤代环烷基、-C(O)-R^a-、-S-R^a-、-S(O)-R^a-、-S(O)₂-R^a-、-CH₂-R^a。在一些实施方案中,R¹¹为H、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₆环烷基或C₃-C₆卤代环烷基。在一些实施方案中,R¹¹为H、C₃-C₆环烷基或C₃-C₆卤代环烷基。在一些实施方案中,R¹¹为H、C₁-C₄烷基或C₁-C₄卤代烷基。在一些实施方案中,R¹¹为H或C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,R¹¹

为 C_3 - C_6 卤代环烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_3 - C_6 环烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_4 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为 C_1 - C_4 烷基。在一些实施方案中, R^{11} 为H。在一些实施方案中, R^{11} 为 $-C(O)-R^a$ 、 $-S-R^a$ 、 $-S(O)-R^a$ 、 $-S(O)_2-R^a$ 、 $-CH_2-R^a$ 。

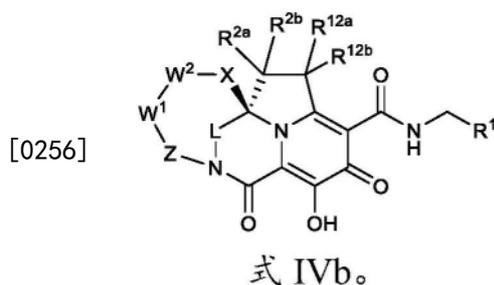
[0251] 在一些实施方案中,式I、II或III的化合物具有式IV:



[0253] 在一些实施方案中,式I、Ia、II、IIa、III、IIIa或IV的化合物具有式IVa:



[0255] 在一些实施方案中,式I、Ib、II、IIb、III、IIIb或IV的化合物具有式IVb:



[0257] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0258] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0259] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至5元碳环,其中所述3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0260] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成3至5元碳环,其中所述3至5元碳环。

[0261] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,

其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或-OR^e。

[0262] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环,其中所述3至5元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或-OR^e。

[0263] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环。

[0264] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a、-OR^a或-NHR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a或-OR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤基。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H或卤基。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-、-S(O)_n-R^a-或-O-C(O)-NHR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、-OR^a、-NHR^a、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a或-NR^e-S(O)_nR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、-OR^a或-O-C(O)-NHR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、-S(O)_n-NH(R^a)或-S(O)_n-R^a-。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、卤基、氰基、-NHR^a-或-OR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H或-NHR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、卤基、氰基或-OR^a。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H或氰基。在一些实施方案中,T为- $CR^{2a}R^{2b}$ -,其中 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为H。

[0265] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a、-O-C(O)-NHR^a、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或-OR^e。

[0266] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a、-O-C(O)-NHR^a、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或-OR^e。

[0267] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a、-O-C(O)-NHR^a、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a-;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至5元碳环,其中所述

3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0268] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0269] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 和 R^{2b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤素、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。

[0270] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa和IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-OR^a$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤素、氰基、 $-NHR^a$ 或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-NHR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤素、氰基或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或氰基。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$,并且 R^a 为 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$,并且 R^a 为 C_{1-4} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H或 $-OR^a$,并且 R^a 为任选地被 $-O-C_{1-4}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0271] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0272] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中 R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0273] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0274] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 环烷基。

[0275] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环,其中所述3至5元碳环或所述3至5元杂环任选地被一至三个 R^{A2}

取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 环烷基。

[0276] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环。

[0277] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中 R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至5元碳环,其中所述3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 环烷基。

[0278] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环,其中所述3至5元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 环烷基。

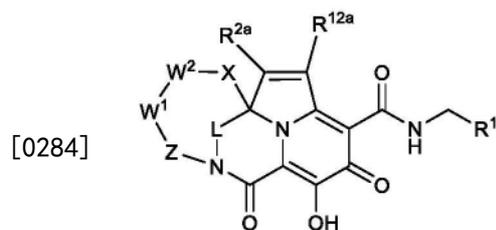
[0279] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至5元碳环。

[0280] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至5元杂环。

[0281] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中, R^{12a} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。

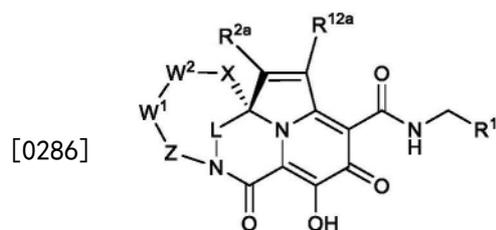
[0282] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$,并且每个 R^a 独立地为H或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$,并且每个 R^a 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、卤基或 $-OR^a$,并且每个 R^a 独立地为H或甲基。

[0283] 在一些实施方案中,式I或II的化合物具有式V:



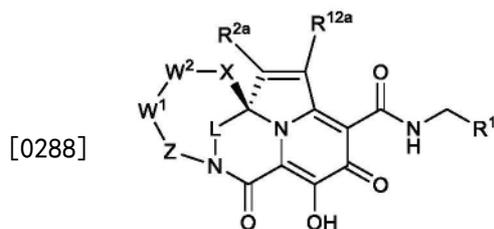
式 V。

[0285] 在一些实施方案中,式I、Ia、II或IIa的化合物具有式Va:



式 Va。

[0287] 在一些实施方案中,式I、Ib、II或IIb的化合物具有式Vb:



式 Vb。

[0289] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-OR^a$ 或 $-NHR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ 或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤基。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H或卤基。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -、 $-S(O)_n-R^a$ -或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 $-OR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ 或 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 $-OR^a$ 或 $-O-C(O)-NHR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、卤基、氰基、 $-NHR^a$ -或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H或 $-NHR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、卤基、氰基或 $-OR^a$ 。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H或氰基。在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 各自为H。

[0290] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ -、 $-OR^a$ -、 $-O-C(O)-NHR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -或 $-S(O)_n-R^a$ -。

[0291] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 卤代环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ -、 $-OR^a$ -、 $-O-C(O)-NHR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -或 $-S(O)_n-R^a$ -。

[0292] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ -、 $-OR^a$ -、 $-O-C(O)-NHR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -或 $-S(O)_n-R^a$ -。

[0293] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ -、 $-OR^a$ -、 $-O-C(O)-NHR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -或 $-S(O)_n-R^a$ -。

[0294] 在式V、Va和Vb的化合物的一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{12a} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ -、 $-CH_2OR^a$ -、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ -、 $-OR^a$ -、 $-O-C(O)-NHR^a$ -、 $-NHR^a$ -、 $-C(O)-NH(R^a)$ -、 $-NR^e-C(O)R^a$ -、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ -、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ -或 $-S(O)_n-R^a$ -。

[0295] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中， W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$ ；其中 R^{4b} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基；或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所

述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、卤基或氰基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、卤基或 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、氟、氯或 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H或氰基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0296] 在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有0至2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-R^{4a}$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环。在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环。

[0297] 在一些实施方案中, W^1 为化学键或 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0298] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中, W^1 为 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基;或者 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中, W^1 为 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、卤基、羟基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基或 C_{1-4} 亚烷基- $O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, W^1 为 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。在一些实施方案中, W^1 为 $-CR^{4a}R^{4b}-$,其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、卤基或氰基。在一些实施方案中, W^1 为

化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、卤基或 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中， W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H、氟、氯或 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中， W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H或氰基。在一些实施方案中， W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 独立地为H或 C_{1-4} 卤代烷基。

[0299] 在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-\text{OR}^e$ 。在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环，其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环，其中所述4至7元杂环任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成 (i) 3至7元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环。在一些实施方案中， W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环。在一些实施方案中， W^1 为 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$ ，其中 R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 取代的3元碳环，其中每个 $\text{R}^{\text{A}3}$ 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0300] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中， W^1 为化学键；

[0301] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中， W^2 为 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ ；

[0302] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中， W^2 为 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ ，其中 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地为H、卤基、 C_{1-4} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， W^2 为 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ ，其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成 (i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或 (iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环，其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

[0303] 在一些实施方案中， W^2 为 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ ，其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成 (i) 6至10元芳环或 (ii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环，其中所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。

[0304] 在一些实施方案中， W^2 为 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$ ，其中每个 R^{6a} 和 R^{6b} 与各自所附接的碳原子一起形成 (i) 5至10元碳环或 (ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环，其中所述5至10元碳环或所述5至10元杂环任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 取代，其中每个 $\text{R}^{\text{A}4}$ 独立地为卤基或

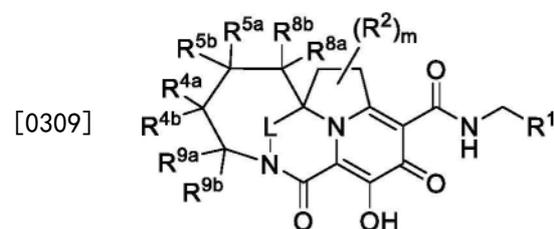
C₁₋₄烷基。

[0305] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中,X为化学键;在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中,X为-CR^{8a}R^{8b}-。

[0306] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中,Z为-CR^{9a}R^{9b}-。

[0307] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va或Vb的化合物的一些实施方案中,Z为-CR^{10a}=CR^{10b}-,其中R^{10a}和R^{10b}独立地为H、卤基、C₁₋₄卤代烷基或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,Z为-CR^{10a}=CR^{10b}-,其中每个R^{10a}和R^{10b}与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环、(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、(iii) 6至10元芳环或(iv) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个R^{A4}取代,其中每个R^{A4}独立地为卤基、氧代基、氰基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,Z为-CR^{10a}=CR^{10b}-,其中每个R^{10a}和R^{10b}与各自所附接的碳原子一起形成(i) 6至10元芳环或(ii) 含有1至3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环,其中所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个R^{A4}取代,其中每个R^{A4}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,Z为-CR^{10a}=CR^{10b}-,其中每个R^{10a}和R^{10b}与各自所附接的碳原子一起形成(i) 5至10元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环,其中所述5至10元碳环或所述5至10元杂环任选地被一至四个R^{A4}取代,其中每个R^{A4}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。

[0308] 在一些实施方案中,式I、II、III或IV的化合物具有式VI:



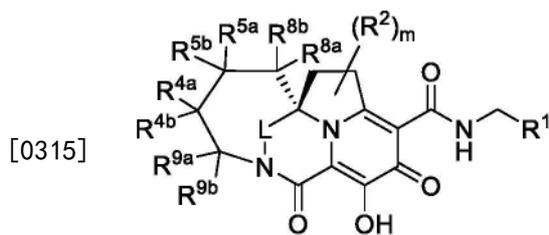
[0310] 式 VI;

[0311] 其中m为0、1、2、3或4;并且

[0312] 每个R²独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a-、-CH₂-S(O)_nR^a-、-OR^a-、-O-C(O)-NHR^a-、-NHR^a-、-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-或-S(O)_n-R^a;或者

[0313] 同一碳原子上的两个R²与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个R^{A2}取代,其中每个R^{A2}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e。

[0314] 在一些实施方案中,式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV或IVa的化合物具有式VIa:



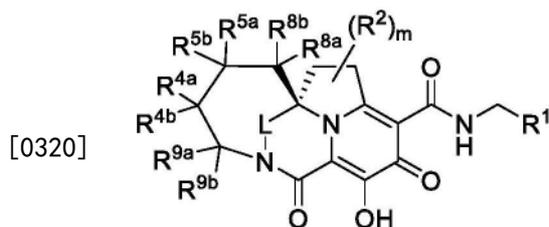
式 VIa;

[0316] 其中m为0、1、2、3或4;并且

[0317] 每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a$;

[0318] 或者同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0319] 在一些实施方案中,式I、Ib、II、IIb、III、IIIb、IV或IVb的化合物具有式VIb:



式 VIb;

[0321] 其中m为0、1、2、3或4;并且

[0322] 每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a-$ 、 $-CH_2OR^a-$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a-$ 、 $-OR^a-$ 、 $-O-C(O)-NHR^a-$ 、 $-NHR^a-$ 、 $-C(O)-NH(R^a)-$ 、 $-NR^e-C(O)R^a-$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a-$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)-$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者

[0323] 同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0324] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb的化合物,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 或 $-N(R^a)-$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 或 $-SO_2-$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 。在一些实施方案中,L为 $-C(O)-$ 。在一些实施方案中,L为 $-SO_2-$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$ 。在一些实施方案中,L为 $-N(R^a)-$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 。

[0325] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb的化合物, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7

元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

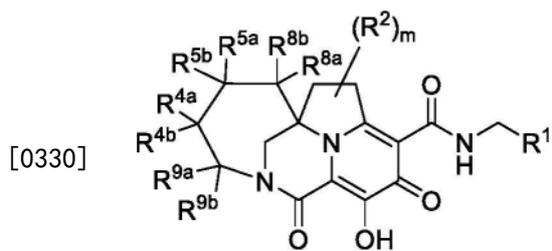
[0326] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb的化合物,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 $-O-C_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$ 或 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

[0327] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb的化合物,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其

中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 $-O-C_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-CR^{3c}R^{3d}-$,其中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 各自为H。

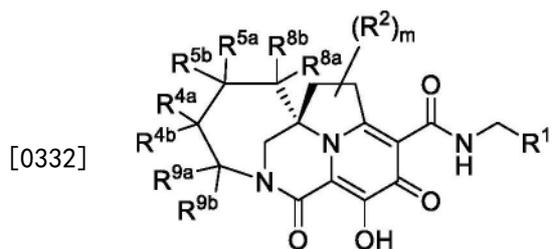
[0328] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa或VIb的化合物,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i)3至7元碳环或(ii)含有1或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述3至7元杂环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一个或两个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基;或者(i) R^{3a} 和 R^{3b} 或(ii) R^{3c} 和 R^{3d} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基或 $-O-C_{1-3}$ 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 独立地为H或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,L为 $-CR^{3a}R^{3b}-$,其中 R^{3a} 和 R^{3b} 各自为H。

[0329] 在一些实施方案中,式I、II、III、IV或VI的化合物具有式VII:



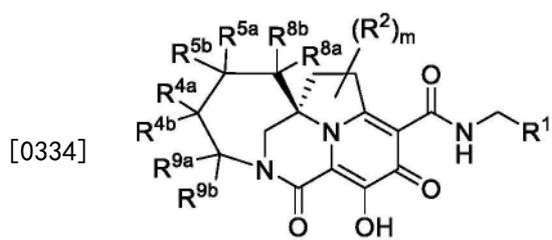
式 VII。

[0331] 在一些实施方案中,式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、VI或VIa的化合物具有式VIIa:



式 VIIa。

[0333] 在一些实施方案中,式I、Ib、II、IIb、III、IIIb、IV、IVb、VI或VIb的化合物具有式VIIb:



式 VIIb。

[0335] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa和VIIb的化合物的一些实施方案中, R^1 为H、 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基,其中所述 C_{6-10} 芳基或 C_{6-10} 杂芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基。

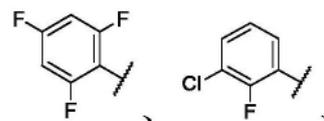
[0336] 在一些实施方案中, R^1 为H、苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶,其中所述苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶任选地被一至四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶,其中所述苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、-O- C_{1-4} 烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或 C_{1-4} 烷基-O- C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或-O- C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶,其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方

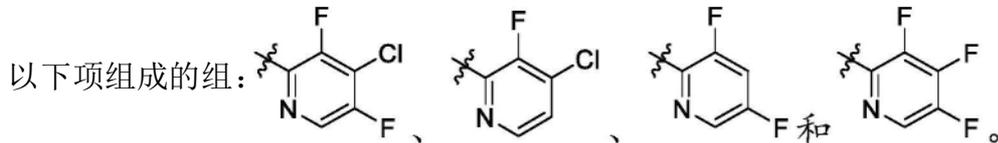
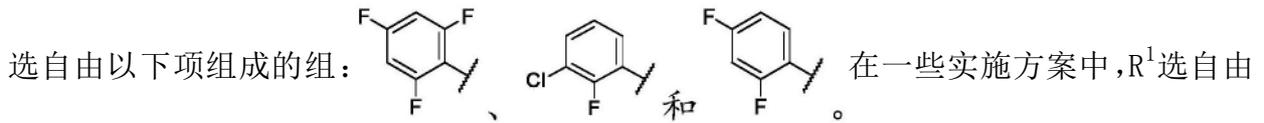
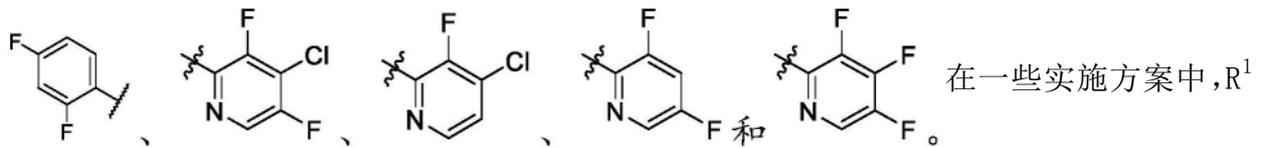
案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为被一个、两个、三个或四个卤素取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个卤素取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个选自氯和氟的卤素取代的苯基、吡啶基、哒嗪、吡嗪或嘧啶。

[0337] 在一些实施方案中, R^1 为 H、苯基或吡啶基, 其中所述苯基或吡啶基任选地被一至四个 R^{A1} 取代, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为苯基或吡啶基, 其中所述苯基或吡啶基任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基或吡啶基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基或吡啶基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-4} 烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基或吡啶基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基或吡啶基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为被一个、两个、三个或四个卤素取代的苯基或吡啶基。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个卤素取代的苯基或吡啶基。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个选自氯和氟的卤素取代的苯基或吡啶基。

[0338] 在式 I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa 或 VIIb 的化合物的一些实施方案中, R^1 为 H 或 C_{6-10} 芳基, 其中所述 C_{6-10} 芳基任选地被一至四个 R^{A1} 取代, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为 H 或苯基, 其中所述苯基任选地被一至四个 R^{A1} 取代, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-O-C_{3-6}$ 环烷基或 C_{1-4} 烷基- $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 卤代烷基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^1 为任选地被一个、两个、三个或四个 R^{A1} 取代的苯基, 其中每个 R^{A1} 独立地为卤基或 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些实施方案中, R^1 为被一个、两个、三个或四个卤素取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个卤素取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 为被两个或三个选自氯和氟的卤素取代的苯基。

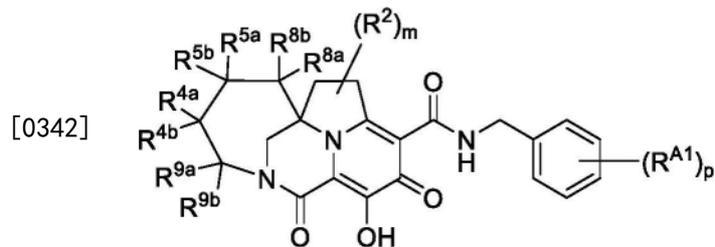
[0339] 在一些实施方案中, R^1 选自由以下项组成的组:





[0340] 在一些实施方案中, R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的吡啶基, 其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中, R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的吡啶基, 其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中, R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的吡啶基, 其中每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中, R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的吡啶基, 其中每个R^{A1}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中, R¹为任选地被一个、两个、三个或四个R^{A1}取代的吡啶基, 其中每个R^{A1}独立地为卤基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中, R¹为被一个、两个、三个或四个卤素取代的吡啶基。在一些实施方案中, R¹为被两个或三个卤素取代的吡啶基。在一些实施方案中, R¹为被两个或三个选自氯和氟的卤素取代的吡啶基。

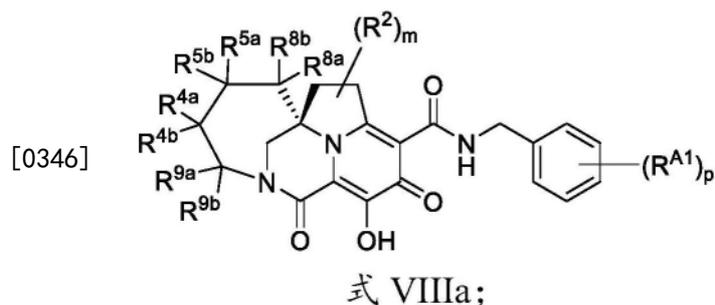
[0341] 在一些实施方案中, 式I、II、III、IV、VI或VII的化合物具有式VIII:



[0343] 式 VIII;

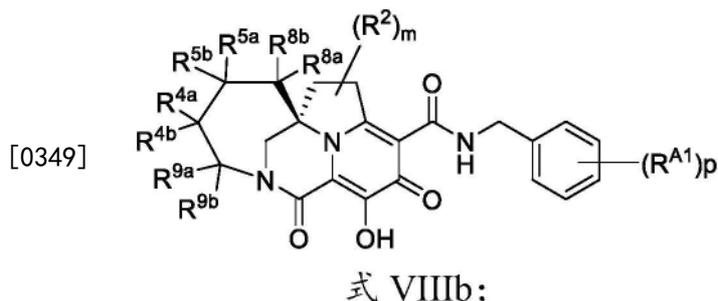
[0344] 其中p为2或3。

[0345] 在一些实施方案中, 式I、Ia、II、IIa、III、IIIa、IV、IVa、VI、VIa、VII或VIIa的化合物具有式VIIIa:



[0347] 其中p为2或3。

[0348] 在一些实施方案中,式I、Ib、II、IIb、III、IIIb、IV、IVb、VI、VIb、VII或VIIb的化合物具有式VIIIb:



[0350] 其中p为2或3。

[0351] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、氰基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、氰基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基、氰基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为卤素。在一些实施方案中,每个R^{A1}独立地为氯或氟。

[0352] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、卤基、羟基、氰基、-O-C₁₋₄烷基或C₁₋₄亚烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、卤基或氰基。在一些实施方案中,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H、卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H、氟、氯或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H或氰基。在一些实施方案中,R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{8a}、R^{8b}、R^{9a}和R^{9b}各自独立地为H或C₁₋₄卤代烷基。

[0353] 在一些实施方案中,对于式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,(i) R^{4a}和R^{4b}、(ii) R^{5a}和R^{5b}、(iii) R^{8a}和R^{8b}或(iv) R^{9a}和R^{9b}中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1至2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个R^{A3}取代,其中每个R^{A3}独立地为氧代基、卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或-OR^e;在一些实施方案中,(i) R^{4a}和R^{4b}、(ii) R^{5a}和R^{5b}、(iii) R^{8a}和R^{8b}或(iv) R^{9a}和R^{9b}中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1个或2个选自N、O

和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或(iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或(iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成含有1个或2个选自N、O和S的杂原子的4至7元杂环,其中所述3至7元碳环或所述4至7元杂环任选地被一至三个 R^{A3} 取代,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或(iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成(i) 3至7元碳环或(ii) 含有1个或2个选自N、O和S的杂原子的3至7元杂环。在一些实施方案中,(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或(iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中,(i) R^{4a} 和 R^{4b} 、(ii) R^{5a} 和 R^{5b} 、(iii) R^{8a} 和 R^{8b} 或(iv) R^{9a} 和 R^{9b} 中的任一种与它们所附接的碳原子一起形成3至7元碳环。在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{9b} 与它们所附接的碳原子一起形成任选地被一至三个 R^{A3} 取代的3元碳环,其中每个 R^{A3} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^{4a} 和 R^{4b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。在一些实施方案中, R^{5a} 和 R^{5b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。在一些实施方案中, R^{9a} 和 R^{9b} 与它们所附接的碳原子一起形成3元碳环。

[0354] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为0、1或2。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。

[0355] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成3至7元碳环,其中所述3至7元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0356] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-CH_2R^a$ 、 $-CH_2OR^a$ 、 $-CH_2-S(O)_nR^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-O-C(O)-NHR^a$ 、 $-NHR^a$ 、 $-C(O)-NH(R^a)$ 、 $-NR^e-C(O)R^a$ 、 $-NR^e-S(O)_nR^a$ 、 $-S(O)_n-NH(R^a)$ 或 $-S(O)_n-R^a$;或者 R^{2a} 和 R^{2b} 或同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成3至5元碳环,其中所述3至5元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代

基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0357] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{OR}^a$ -、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ -或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -;或者同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成3元碳环,其中所述3元碳环任选地被一至三个 R^{A2} 取代,其中每个 R^{A2} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0358] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -、 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{OR}^a$ -、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ -或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -;或者同一碳原子上的两个 R^2 与它们两者所附接的碳原子一起形成3元碳环。

[0359] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -、 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 或 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为卤基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$ -、 $-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 或 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为卤基、氰基、 $-\text{NHR}^a$ -或 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 为 $-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为卤基、氰基或 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 为氰基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$,并且每个 R^a 独立地为任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:卤基、氰基和 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$;其中每个 R^a 独立地为任选地被1至2个取代基取代的 C_1-C_6 烷基,所述取代基独立地选自自由以下项组成的组:卤基、氰基、 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$;其中每个 R^a 独立地为任选地被 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基或卤基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$;其中每个 R^a 独立地为任选地被 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基取代的 C_1-C_6 烷基。

[0360] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为2,并且每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ -、 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、卤基、氰基、 $-\text{CH}_2\text{R}^a$ -、 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$ 或 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤基。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为卤基。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ -、 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ -或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$ -、 $-\text{NHR}^a$ -、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{R}^a)$ -、 $-\text{NR}^e-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 或 $-\text{NR}^e-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{NH}(\text{R}^a)$ 或 $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为卤基、氰基、 $-\text{NHR}^a$ -或 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为 $-\text{NHR}^a$ 。在一些实施方案中,m为2,并且每个 R^2 独立地为卤基、氰基

或-OR^a。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²为氰基。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²独立地为卤基。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²独立地为-OR^a。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²独立地为-OR^a,并且每个R^a独立地为任选地被1至2个取代基取代的C₃-C₆环烷基,所述取代基独立地选自以下项组成的组:卤基、氰基和-O-C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²独立地为-OR^a;其中每个R^a独立地为任选地被1至2个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基独立地选自以下项组成的组:卤基、氰基、-O-C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,m为2,并且每个R²独立地为-OR^a;其中每个R^a独立地为任选地被-O-C₁₋₄烷基或卤基取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,每个m为2,并且R²独立地为-OR^a;其中每个R^a独立地为任选地被-O-C₁₋₄烷基取代的C₁-C₆烷基。

[0361] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为1,并且R²独立地为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a、-OR^a或-NHR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、卤基、氰基、-CH₂R^a-、-CH₂OR^a或-OR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基或卤基。在一些实施方案中,m为1,并且R²为卤基。在一些实施方案中,m为1,并且R²独立地为-C(O)-NH(R^a)-、-NR^e-C(O)R^a-、-NR^e-S(O)_nR^a-、-S(O)_n-NH(R^a)-、-S(O)_n-R^a-或-O-C(O)-NHR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a、-NHR^a、-C(O)-NH(R^a)、-NR^e-C(O)R^a或-NR^e-S(O)_nR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a或-O-C(O)-NHR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-S(O)_n-NH(R^a)或-S(O)_n-R^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为卤基、氰基、-NHR^a或-OR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-NHR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为卤基、氰基或-OR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为氰基。在一些实施方案中,m为1,并且R²为卤基。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a,并且R^a为选地被1至2个取代基取代的C₃-C₆环烷基,所述取代基独立地选自以下项组成的组:卤基、氰基和-O-C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a;其中R^a为任选地被1至2个取代基取代的C₁-C₆烷基,所述取代基独立地选自以下项组成的组:卤基、氰基、-O-C₁-C₄烷基。在一些实施方案中,m为1,并且R²为-OR^a;其中R^a为任选地被-O-C₁₋₄烷基或卤基取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,每个m为1,并且R²为-OR^a;其中每个R^a为任选地被-O-C₁₋₄烷基取代的C₁-C₆烷基。

[0362] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为1或2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a独立地为H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,m为1或2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a独立地为H或C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,m为1或2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a独立地为H或甲基。在一些实施方案中,m为1或2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a为H。在一些实施方案中,m为1或2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a为甲基。

[0363] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为1,R²为卤基或-OR^a,并且R^a为H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,m为1,R²为卤基或-OR^a,并且R^a为H或C₁-C₃烷基。在一些实施方案中,m为1,R²为卤基或-OR^a,并且R^a为H或甲基。在一些实施方案中,m为1,R²为卤基或-OR^a,并且R^a为H。在一些实施方案中,m为1,R²为卤基或-OR^a,并且R^a为甲基。

[0364] 在一些实施方案中,对于式VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物,m为2,每个R²独立地为卤基或-OR^a,并且每个R^a独立地为H或C₁-C₆烷基。在一些实施方

案中, m 为2, 每个 R^2 独立地为卤基或 $-OR^a$, 并且每个 R^a 独立地为H或 C_1-C_3 烷基。在一些实施方案中, m 为2, 每个 R^2 独立地为卤基或 $-OR^a$, 并且每个 R^a 独立地为H或甲基。在一些实施方案中, m 为2, 每个 R^2 独立地为卤基或 $-OR^a$, 并且每个 R^a 为H。在一些实施方案中, m 为2, 每个 R^2 独立地为卤基或 $-OR^a$, 并且每个 R^a 为甲基。

[0365] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; 其中所述 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选地被0至4个取代基取代, 所述取代基独立地选自自由以下项组成的组: 卤基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、5至10元碳环、含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、6至10元芳环和含有1或3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环, 其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A5} 取代, 其中每个 R^{A5} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0366] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为H、 C_1-C_6 烷基或任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基, 所述取代基独立地选自自由以下项组成的组: 卤基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、5至10元碳环和含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环。

[0367] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为H、 C_1-C_4 烷基或任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基, 所述取代基独立地选自自由以下项组成的组: 卤基、氰基和 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

[0368] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为任选地被1至2个取代基取代的 C_3-C_6 环烷基, 所述取代基独立地选自自由以下项组成的组: 卤基、氰基和 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

[0369] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为任选地被1至2个取代基取代的 C_1-C_6 烷基, 所述取代基独立地选自自由以下项组成的组: 卤基、氰基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

[0370] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为任选地被 $-O-C_{1-4}$ 烷基或卤基取代的 C_{1-6} 烷基。

[0371] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中, 每个 R^a 独立地为5至10元碳环、含有1或2个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂环、6至10元芳环或含有1或3个选自N、O和S的杂原子的5至10元杂芳环, 其中所述5至10元碳环、所述5至10元杂环、所述6至10元芳环或所述5至10元杂芳环任选地被一至四个 R^{A4} 取代, 其中每个 R^{A4} 独立地为氧代基、卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 环烷基或 $-OR^e$ 。

[0372] 在式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、

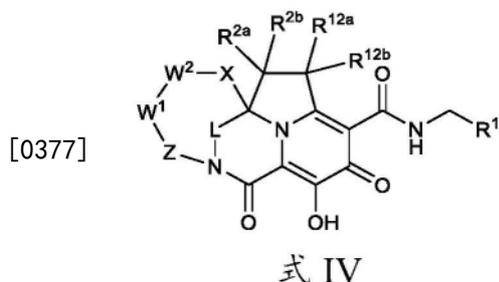
VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa和VIIIb的化合物的一些实施方案中,每个R^e独立地为H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基,并且每个C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基任选地被卤基或氰基取代。在一些实施方案中,每个R^e独立地为H、C₁₋₄烷基或C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,每个R^e独立地为H或C₁₋₄烷基,其中所述C₁₋₄烷基任选地被卤基或氰基取代。在一些实施方案中,每个R^e独立地为H或C₃₋₆环烷基,其中每个C₃₋₆环烷基任选地被卤基或氰基取代。在一些实施方案中,每个R^e独立地为H或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^e独立地为H或C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,每个R^e为H。在一些实施方案中,每个R^e独立地为C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,每个R^e独立地为C₃₋₆环烷基。

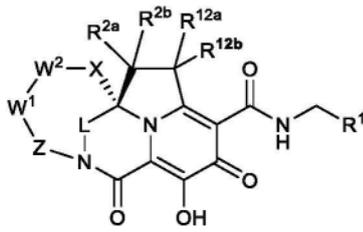
[0373] 在一些实施方案中,对于式VIII、VIIIa和VIIIb的化合物,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地为卤素。在一些实施方案中,p为2或3,并且每个R^{A1}独立地选自氯和氟。

[0374] 在一些实施方案中,对于式VIII、VIIIa和VIIIb的化合物,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地为卤素。在一些实施方案中,p为2,并且每个R^{A1}独立地选自氯和氟。

[0375] 在一些实施方案中,对于式VIII、VIIIa和VIIIb的化合物,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₃₋₆环烷基、氰基、-O-C₁₋₄烷基、-O-C₃₋₆环烷基或C₁₋₄烷基-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基、C₁₋₄烷基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基或C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤基或-O-C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地为卤素。在一些实施方案中,p为3,并且每个R^{A1}独立地选自氯和氟。

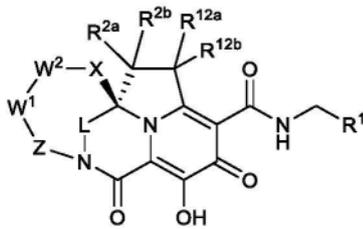
[0376] 在式IV、IVa或IVb的化合物的一些实施方案中:





式 IVa

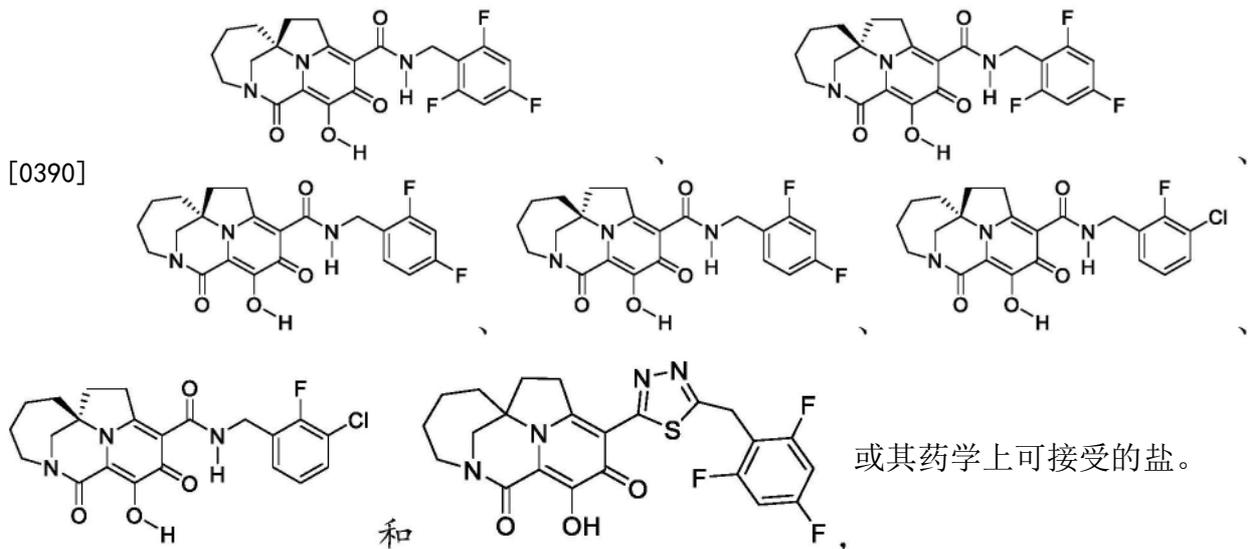
[0378]



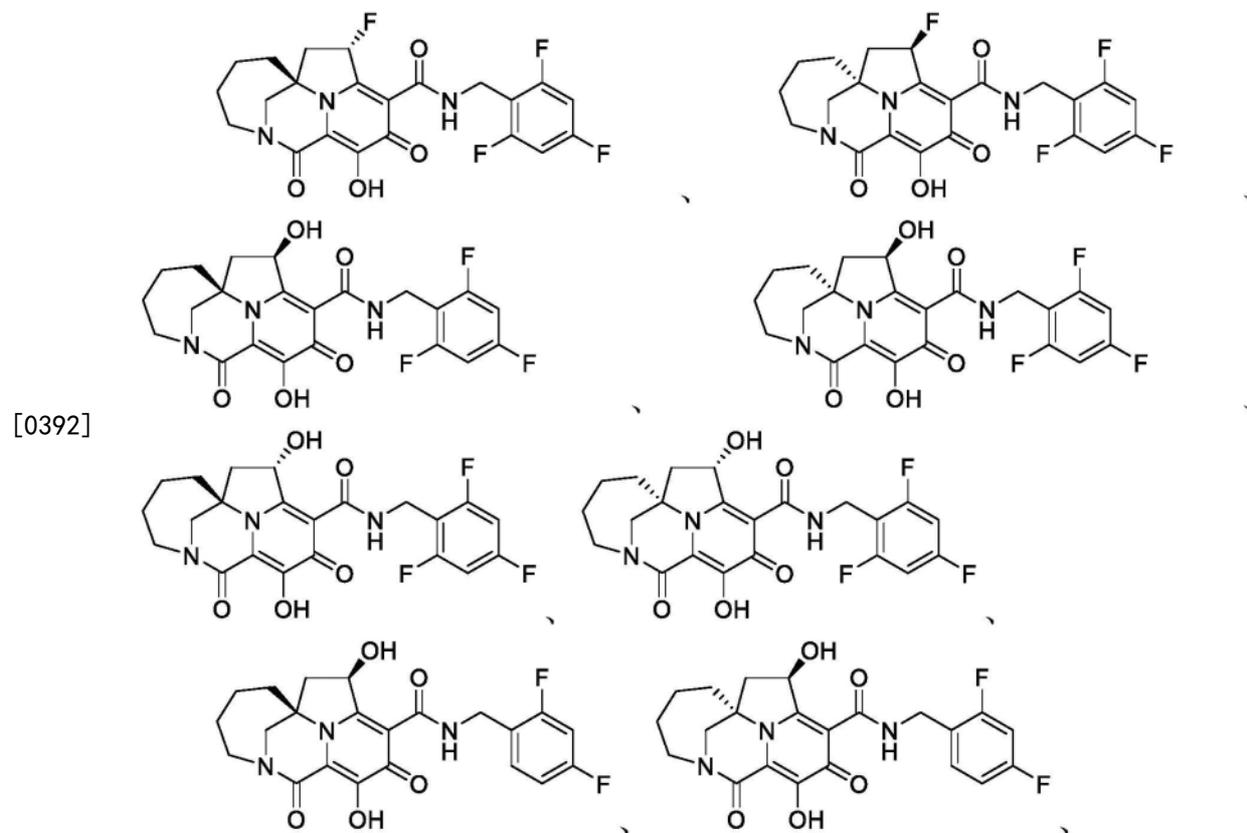
式 IVb

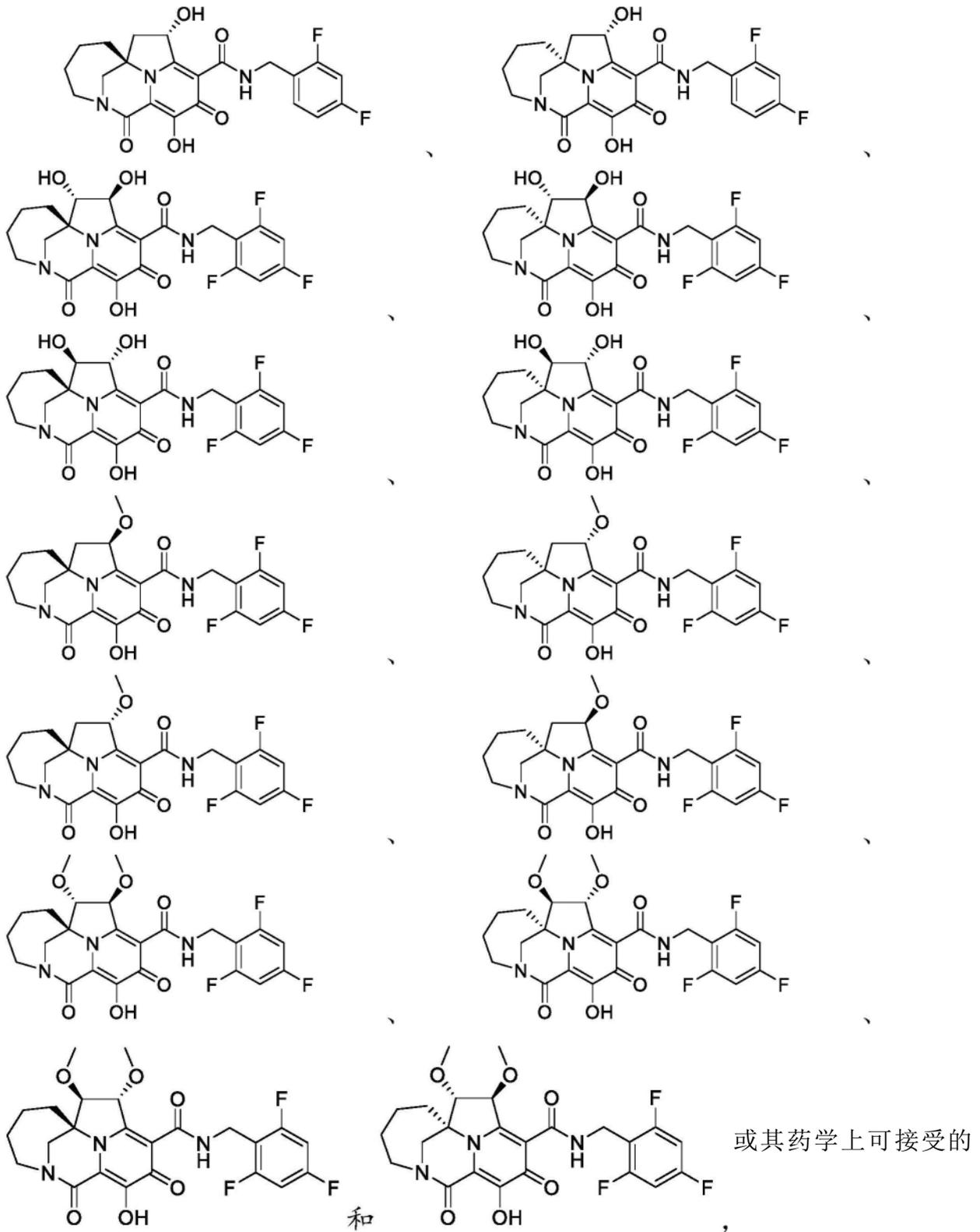
[0379] X为 $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;[0380] W^1 为化学键或 $-\text{CR}^{4a}\text{R}^{4b}-$;[0381] W^2 为 $-\text{CR}^{5a}\text{R}^{5b}-$ 或 $-\text{CR}^{6a}=\text{CR}^{6b}-$;[0382] Z为 $-\text{CR}^{9a}\text{R}^{9b}-$;[0383] L为 $-\text{CH}_2-$;[0384] R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{12a} 和 R^{12b} 独立地为H、 C_{1-6} 烷基、卤基、 $-\text{OR}^a$ 或 $-\text{CH}_2\text{OR}^a$;[0385] R^a 为H或 C_{1-6} 烷基;[0386] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{9a} 、 R^{9b} 独立地为H、羟基、 C_{1-6} 烷基或 $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 烷基;[0387] R^{6a} 和 R^{6b} 均为H;并且[0388] R^1 为任选地被一至四个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 取代的 C_{6-10} 芳基,其中每个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 独立地为氟或氯。

[0389] 在一些实施方案中,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物是选自由以下项组成的组的化合物:



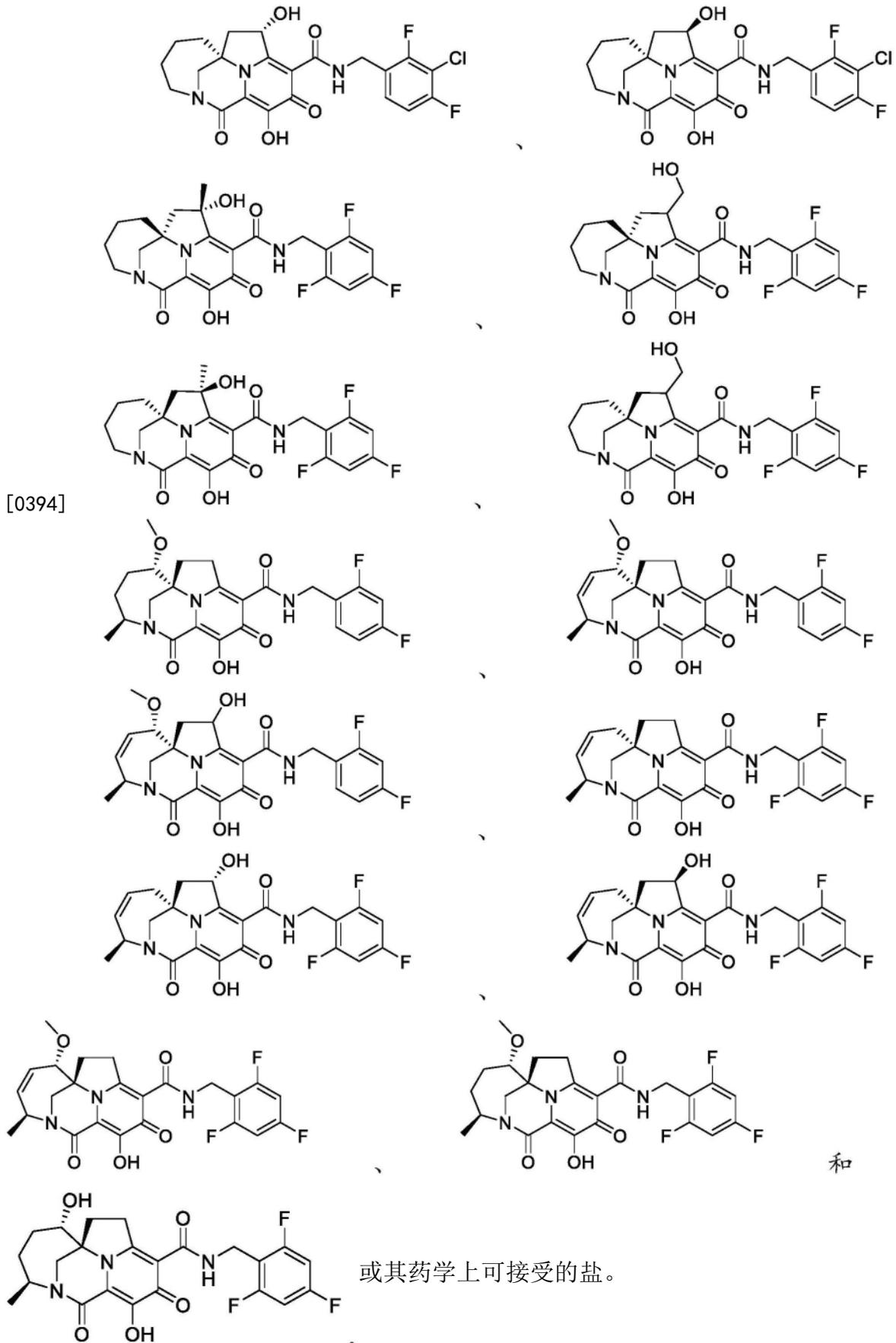
[0391] 在一些实施方案中,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物是选自由以下项组成的组的化合物:





盐。

[0393] 在一些实施方案中,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物是选自由以下项组成的组的化合物:



[0395] III. 组合物和药盒

[0396] 本文提供的化合物通常以药物组合物的形式施用。因此,本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物以及一种或多种选自载剂、佐剂和赋形剂的药学上可接受的溶媒。本文提供的化合物可以是药物组合物的唯一活性成分或活性成分中的一种。合适的药学上可接受的溶媒可包括例如惰性固体稀释剂和填料、稀释剂,包括无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。此类组合物以药物领域中熟知的方式制备。参见例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa., 第17版, (1985); 以及 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版 (G.S. Banker & C. T. Rhodes 编)。

[0397] 在一个方面,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文提供的化合物(例如,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物)或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂或载剂。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0398] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,药物组合物还包含治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0399] 药物组合物可以单个或多个剂量施用。药物组合物可通过各种方法施用,包括例如直肠、颊面、鼻内和透皮途径。在一些实施方案中,药物组合物可通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌内、皮下、口服、局部或作为吸入剂施用。

[0400] 一种施用方式是肠胃外,例如通过注射。其中可掺入本文所述的药物组合物以用于通过注射施用的形式包括例如水性或油混悬液或乳液,与芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油,以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水性溶液和类似药用溶媒。

[0401] 口服施用可以是用于施用本文提供的化合物的另一种途径。施用可经由例如胶囊或肠溶包衣片剂。在制备包含至少一种本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的药物组合物时,通常将活性成分(诸如本文提供的化合物)用赋形剂稀释和/或包封在可以呈胶囊、小袋、纸或其他容器的形式的这种载剂内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体材料的形式,其充当活性成分的溶媒、载剂或介质。因此,药物组合物可以呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、小药囊、扁囊剂、酞剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气溶胶(作为固体或在液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液和无菌包装粉末的形式。

[0402] 合适赋形剂的一些示例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素或它们的任何组合。药物组合物可以另外包括润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;和矫味剂;或它们的任何组合。

[0403] 可以配制包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的药物组合物,以便在通过采用本领域已知的程序向受试者施用后提供活性成分(诸如本文提供的化合物)的快速、持续或延迟释放。用于口服的控制释放药物递送系统包括含有

聚合物包覆的贮存器或药物-聚合物基质制剂的渗透泵系统和溶解系统。控制释放系统的示例在美国专利号3,845,770、4,326,525、4,902,514和5,616,345中给出。用于本公开的方法中的另一种制剂采用透皮递送装置(“贴剂”)。此类透皮贴剂可用于提供受控量的本文提供的化合物的连续或不连续输注。用于递送药剂的透皮贴剂的构造和使用是本领域熟知的。参见例如美国专利5,023,252、4,992,445和5,001,139。此类贴剂可被构造用于药剂的连续、脉动或按需递送。

[0404] 为了制备固体组合物(诸如片剂),可将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成含有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的均质混合物的固体预配制组合物。当将这些预配制组合物称为均质时,活性成分可在整个组合物中均匀分散,使得容易地将该组合物细分成等效单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0405] 可对本文所述的化合物的片剂或丸剂进行包衣或以其他方式进行混配,以提供具有延长作用的优点的剂型或保护免受胃的酸性条件影响。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者是前者上的包膜的形式。这两种组分可被肠溶层分开,该肠溶层用于抵抗在胃中崩解并允许内部组分完整地进入十二指肠或延迟释放。多种材料可以用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括多种聚合酸以及聚合酸与诸如紫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0406] 用于吸入或吹入的药物组合物可包括在药学上可接受的水性或有机溶剂中的溶液和悬浮液或它们混合物,以及粉末。液体或固体组合物可含有如上所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口服或鼻腔呼吸途径施用以实现局部或全身效果。在其他实施方案中,可通过使用惰性气体雾化在药学上可接受的溶剂中的组合物。雾化溶液可直接从雾化装置吸入,或者雾化装置可附接到面罩帐篷或间歇正压呼吸机。溶液、混悬液或粉末组合物可从以适当方式递送制剂的装置优选地口服或鼻腔施用。

[0407] 在一个方面,本文提供了药盒,所述药盒包括本文提供的化合物(例如,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物)或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂化物以及合适的包装。在一些实施方案中,药盒还包括使用说明。在一些实施方案中,药盒包括本文提供的化合物(例如,式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物)或其药学上可接受的盐、立体异构体、前药或溶剂化物以及化合物在治疗本文所述的适应症(包括疾病或病症)中的标签和/或使用说明。

[0408] 在一些实施方案中,药盒还包括一种或多种(例如,一种、两种、三种、四种、一种或两种、一种至三种或一种至四种)附加治疗剂或其药学上可接受的盐。

[0409] 在一个方面,本文提供了制品,所述制品在合适的容器中包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物。在一些实施方案中,容器可以是小瓶、广口瓶、安瓿、预装注射器或静脉内袋。

[0410] IV. 方法

[0411] 在一个实施方案中,提供了治疗患有HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法,所述方法包括向人施用治疗有效量的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa

或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0412] 在一些实施方案中,所述方法还包括向人施用治疗有效量的一种、两种、三种或四种附加治疗剂。在某些实施方案中,一种或多种附加治疗剂是抗HIV剂。在具体的实施方案中,一种或多种附加治疗剂是HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳聚合抑制剂、HIV bNAb (广泛中和HIV抗体)、TLR7激动剂、药代动力学增强剂、其他治疗HIV的药物或它们的组合。在一个实施方案中,一种或多种附加治疗剂是阿巴卡韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、N-((S)-1-(3-(4-氯-3-(甲基磺酰胺基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡啶-7-基)-6-(3-甲基-3-(甲磺酰基)丁-1-炔-1-基)吡啶-2-基)-2-(3,5-二氟苯基)乙基)-2-((3bS,4aR)-5,5-二氟-3-(三氟甲基)-3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环戊[1,2-c]吡啶-1-基)乙酰胺或其药学上可接受的盐。

[0413] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗患有HIV(例如,HIV-1和/或HIV-2)感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的用途。

[0414] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于医学疗法中。

[0415] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗HIV感染。

[0416] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中。

[0417] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用一种、两种、三种或四种附加治疗剂。

[0418] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用一种、两种、三种或四种附加治疗剂,所述附加治疗剂选自由以下项组成的组:HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV衣壳抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳聚合抑制剂、HIV bNAb、TLR7激动剂、药代动力学增强剂、其他治疗HIV的药物或它们的组合。在一个实施方案中,一种、两种、三种或四种附加治疗剂选自HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、潜伏期逆转剂、HIV衣壳抑制剂、HIV bNAb、TLR7激动剂以及它们的组合。

[0419] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用治疗有效量的替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨。

[0420] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用治疗有效量的替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨。

[0421] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用治疗有效量的替诺福韦二吡呋酯。

[0422] 在另一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的方法中,其中所述方法还包括向人施用治疗有效量的替诺福韦艾拉酚胺。

[0423] 在另一个实施方案中,提供了在治疗中使用式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物的方法。具体地,提供了一种治疗哺乳动物(例如,人)的HIV病毒增殖、治疗AIDS或者延迟AIDS

或ARC症状发作的方法,该方法包括向哺乳动物施用式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂。

[0424] 在另一个实施方案中,提供了一种包含式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的组合物,其用于治疗哺乳动物(例如,人)的HIV病毒增殖、治疗AIDS或者延迟AIDS或ARC症状发作的方法中。

[0425] 在一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于预防HIV感染。

[0426] 例如,在一个实施方案中,提供了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或者式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,其用于暴露前预防(PrEP),即在个体暴露于HIV病毒之前,预防在个体暴露于HIV病毒时病毒感染扎根和/或防止病毒建立永久性感染和/或预防疾病症状出现和/或预防病毒在血液达到可检测水平。

[0427] 在另一个实施方案中,公开了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险中的人的HIV感染的药物中的用途。

[0428] 在另一个实施方案中,公开了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐作为研究工具的用途。

[0429] 在另一个实施方案中,公开了一种制品,该制品包含有效治疗HIV感染的组合物;以及包括标签的包装材料,该标签指示该组合物可以用于治疗由HIV引起的感染。示例性组合物包含式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐。

[0430] 在另一个实施方案中,公开了一种抑制HIV复制的方法。该方法包括在抑制HIV复制的条件下将病毒暴露于有效量的式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其盐。

[0431] 在另一个实施方案中,公开了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物抑制HIV整合酶的活性的用途。

[0432] 在另一个实施方案中,公开了式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其盐抑制HIV复制的用途。

[0433] V. 施用

[0434] 本公开的化合物(在本文中也称为活性成分)可通过适于待治疗的病症的任何途径施用。合适的途径包括口服、直肠、鼻腔、局部(包括颊和舌下)、透皮、阴道和肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外)等。应当理解,优选的途径可随例如接受者的条件而改变。本文所公开的某些化合物的优点是它们是口服生物可利用的并且可以口服给药。

[0435] 本公开的化合物可以根据有效的给药方案对个体施用所需的时间段或持续时间,诸如至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长。在一些实施方案中,在个体的生命期间,化合物以每日或间歇的时间表施用。

[0436] 本公开的化合物对任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、接受疗法的受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄率、药物组合和特定疾病的严重程度。例如,剂量可表示为每千克受试者体重的本文所述化合物的毫克数(mg/kg)。介于约0.1mg/kg和150mg/kg之间的剂量可能是适当的。在一些实施方案中,介于约0.1mg/kg和100mg/kg之间的剂量可能是适当的。在其他实施方案中,介于0.5mg/kg和60mg/kg之间的剂量可能是适当的。根据受试者的体重进行归一化在调整大小差异很大的受试者之间的剂量时(诸如当在儿童和成人中使用药物时,或者当将非人受试者诸如狗的有效剂量转换为适合人受试者的剂量时)是特别有用的。

[0437] 日剂量也可描述为每个剂量或每天施用的本文所述的化合物的总量。式I、Ia、Ib、II、IIa、IIb、III、IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的互变异构体的日剂量可介于约1mg与4,000mg之间、介于约2,000至4,000mg/天之间、介于约1至2,000mg/天之间、介于约1至1,000mg/天之间、介于约10至500mg/天之间、介于约20至500mg/天之间、介于约50至300mg/天之间、介于约75至200mg/天之间或介于约15至150mg/天之间。

[0438] 本公开化合物的剂量或给药频率可根据施用医师的判断在治疗过程中进行调整。

[0439] 本公开的化合物可以治疗有效量施用于个体(例如,人)。在一些实施方案中,化合物每天施用一次。

[0440] 本文提供的化合物可以通过任何有用的途径和手段施用,诸如通过口服或肠胃外(例如,静脉内)施用。化合物的治疗有效量可包括约0.00001mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,诸如约0.0001mg/kg体重/天至约10mg/kg体重/天,或诸如约0.001mg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,或诸如约0.01mg/kg体重/天至约1mg/kg体重/天,或诸如约0.05mg/kg体重/天至约0.5mg/kg体重/天。在一些实施方案中,本文提供的化合物的治疗有效量包括每天约0.3mg至约30mg/天、或约30mg至约300mg/天、或约0.3 μ g至约30mg/天、或约30 μ g至约300 μ g/天。

[0441] 可将本公开的化合物以任何剂量的本公开的化合物(例如,1mg至1000mg的化合物)与一种或多种附加治疗剂组合。治疗有效量可包括约0.1mg/剂至约1000mg/剂,诸如约50mg/剂至约500mg/剂,或诸如约100mg/剂至约400mg/剂,或诸如约150mg/剂至约350mg/剂,或诸如约200mg/剂至约300mg/剂,或诸如约0.01mg/剂至约1000mg/剂,或诸如约0.01mg/剂至约100mg/剂,或诸如约0.1mg/剂至约100mg/剂,或诸如约1mg/剂至约100mg/剂,或诸如约1mg/剂至约10mg/剂,或诸如约1mg/剂至约1000mg/剂。式I、II、IIa、IIb、III、

IIIa、IIIb、IV、IVa、IVb、V、Va、Vb、VI、VIa、VIb、VII、VIIa、VIIb、VIII、VIIIa或VIIIb的化合物的其他治疗有效量为约1mg/剂,或约2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或约100mg/剂。本公开的化合物的其他治疗有效量为每剂量约100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975或约1000mg/剂。

[0442] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括向受试者施用约1mg至500mg本文的化合物的初始日剂量,并且逐渐增加剂量直到实现临床功效为止。约5mg、10mg、25mg、50mg或100mg的增量可以用于增加剂量。剂量可以每天、每隔一天、每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每月一次增加。

[0443] 当口服施用,人类受试者的总日剂量可介于约1mg与1,000mg之间、介于约10-500mg/天之间、介于约50-300mg/天之间、介于约75-200mg/天之间或介于约100-150mg/天之间。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约200、300、400、500、600、700或800mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约300、400、500或600mg/天。

[0444] 在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约100mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约150mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约200mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约250mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约300mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约350mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约400mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约450mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约500mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约550mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约600mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约650mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约700mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约750mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约800mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约850mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约900mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约950mg/天。在一些实施方案中,人类受试者的总日剂量可为以单剂量施用的约1000mg/天。

[0445] 单剂量可以每小时、每天、每周或每月施用。例如,单剂量可每1、2、3、4、6、8、12、16小时施用一次,或每24小时施用一次。单剂量也可每1、2、3、4、5、6天施用一次,或每7天施用一次。单剂量也可每1、2、3周施用一次,或每4周施用一次。在某些实施方案中,单剂量可每周施用一次。单剂量也可每月施用一次。在一些实施方案中,本文所公开的化合物在本文公开的方法中每天施用一次。在一些实施方案中,本文所公开的化合物在本文公开的方法中每天施用两次。

[0446] 本公开的化合物的剂量的频率将由个体患者的需要决定,并且可以是例如每天一次或者每天两次或更多次。化合物的施用持续长达治疗HBV感染、HIV感染、癌症、过度增殖性疾病或本文所述的任何其他适应症所需的时间。例如,可以向被HBV感染的人施用化合物持续20天至180天的时间段,或例如20天至90天的时间段,或例如30天至60天的时间段。

[0447] 施用可以是间歇的,在几天或更多天的时间段内,患者接受一定日剂量的本公开的化合物,接着在几天或更多天的时间段内,患者不接受一定日剂量的该化合物。例如,患者可以每隔一天或每周三次接受一定剂量的化合物。再次以举例的方式,患者可以在1至14天的时间段内每天接受一定剂量的化合物,接着在7至21天的时间段内患者不接受一定剂量的化合物,接着在随后的时间段(例如,1至14天)内患者再次接受一定日剂量的化合物。根据治疗患者的临床需要,可重复施用化合物接着不施用化合物的交替时间段。

[0448] 本公开的化合物或其药物组合物可使用上述任何合适的模式每天施用一次、两次、三次或四次。而且,用化合物施用或治疗可继续多天;例如,对于一个治疗循环,通常治疗将继续至少7天、14天或28天。治疗循环在癌症化学疗法中是熟知的,通常与周期之间的约1至28天、通常约7天或约14天的静息期交替。在其他实施方案中,治疗循环也可以是连续的。

[0449] VI. 联合疗法

[0450] 在某些实施方案中,提供了一种用于治疗或预防患有HIV感染或处于HIV感染风险的人的HIV感染的方法,该方法包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或一种至三种)附加治疗剂组合向人施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了一种用于治疗患有HIV感染或处于HIV感染风险的人的HIV感染的方法,该方法包括与治疗有效量的一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或一种至三种)附加治疗剂组合向人施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0451] 在一个实施方案中,提供了药物组合物,所述药物组合物包含本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或一至三种)附加治疗剂的组合,以及药学上可接受的载剂、稀释剂或赋形剂。

[0452] 在某些实施方案中,本公开提供了一种用于治疗HIV感染的方法,该方法包括与治疗有效量的适于治疗HIV感染的一种或多种附加治疗剂组合向有需要的患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0453] 在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种附加治疗剂组合。在其他实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与三种附加治疗剂组合。在另外的实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与四种附加治疗剂组合。所述一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂可以是选自相同类别的治疗剂的不同治疗剂,并且/或者它们可选自不同类别的治疗剂。

[0454] HIV组合疗法的施用

[0455] 在某些实施方案中,将本文所公开的化合物与一种或多种附加治疗剂一起施用。本文所公开的化合物与一种或多种附加治疗剂的共同施用通常是指同时或顺序施用本文

所公开的化合物和一种或多种附加治疗剂,使得治疗有效量的本文所公开的化合物和一种或多种附加治疗剂均存在于患者体内。当顺序施用时,该组合可以两次或更多次施用的方式施用。

[0456] 共同施用包括在施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂之前或之后施用单位剂量的本文所公开的化合物。例如,可在施用一种或多种附加治疗剂的数秒、数分钟或数小时内施用本文所公开的化合物。在一些实施方案中,首先施用单位剂量的本文所公开的化合物,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。另选地,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,然后在数秒或数分钟内施用单位剂量的本文所公开的化合物。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的本文所公开的化合物,然后在数小时(例如,1-12小时)之后施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂。在其他实施方案中,首先施用单位剂量的一种或多种附加治疗剂,然后在数小时(例如,1-12小时)之后施用单位剂量的本文所公开的化合物。

[0457] 在某些实施方案中,将本文所公开的化合物与一种或多种附加治疗剂以单一剂型组合以用于同时施用于患者,例如作为固体剂型用于口服施用。

[0458] 在某些实施方案中,将式I的化合物配制成片剂,该片剂可任选地含有一种或多种可用于治疗HIV的其他化合物。在某些实施方案中,片剂可含有用于治疗HIV的另一种活性成分,诸如HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或别构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂以及它们的组合。

[0459] 在某些实施方案中,此类片剂适于每天给药一次。

[0460] HIV联合疗法

[0461] 在上述实施方案中,附加治疗剂可以是抗HIV剂。HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或别构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、抗体-药物缀合物、基因修饰剂、基因编辑器(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如嵌合抗原受体T细胞CAR-T和工程化T细胞受体TCR-T、自体T细胞疗法)、潜伏期逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基脯氨酰顺反异构酶A调节剂、蛋白质二硫键异构酶抑制剂、补体C5a受体拮抗剂、DNA甲基转移酶抑制剂、HIV vif基因调节剂、Vif二聚化拮抗剂、HIV-1病毒感染因子抑制剂、TAT蛋白抑制剂、HIV-1Nef调节剂、Hck酪氨酸激酶调节剂、混合谱系激酶-3(MLK-3)抑制剂、HIV-1剪接抑制剂、Rev蛋白抑制剂、整合素拮抗剂、核蛋白抑制剂、剪接因子调节剂、含COMM结构域蛋白1调节剂、CD4调节剂、CD4拮抗剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、防御素调节剂、CDK-9抑制剂、CCR5趋化因子拮抗剂、CCR5基因调节剂、树突状ICAM-3抓取非整合素1抑制剂、HIV GAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、透明质酸酶抑制剂、Nef拮抗剂、Nef抑制剂、蛋白酶激活受体-1拮抗剂、TNF α 配体抑制剂、PDE4抑制剂、补体因子H调节剂、泛素连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖性RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合物抑制剂、G6PD和NADH氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗以及它们的组合。

[0462] 在一些实施方案中,附加治疗剂选自自由以下项组成的组:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其他药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或别构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏期逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体和双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白以及它们的组合。

[0463] HIV组合药物

[0464] 组合药物的示例包括 **ATRIPLA**[®] (依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **BIKTARVY**[®] (比克替拉韦、恩曲他滨和替诺福韦艾拉酚胺); **COMPLERA**[®] (**EVIPLERA**[®]; 利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **STRIBILD**[®] (埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **TRUVADA**[®] (富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨; TDF+FTC); **DESCOVY**[®] (替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY**[®] (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA**[®] (替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦); **SYMTUZA**[®] (地瑞拉韦、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和可比司他); **SYMFITM** (依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯); **CIMDUTM** (拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯); 替诺福韦和拉米夫定; 替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林; 半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和艾维雷韦; **COMBIVIR**[®] (齐多夫定和拉米夫定; AZT+3TC); **EPZICOM**[®] (**LIVEXA**[®]; 硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; ABC+3TC); **KALETRA**[®] (**ALUVIA**[®]; 洛匹那韦和利托那韦); **TRIUMEQ**[®] (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定); **TRIZIVIR**[®] (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定; ABC+AZT+3TC); 阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和可比司他; 硫酸阿扎那韦和利托那韦; 地瑞拉韦和可比司他; 度鲁特韦和利匹韦林; 度鲁特韦和盐酸利匹韦林; 度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定; 拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定; 雷特格韦和拉米夫定; 多拉韦林、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯; 多拉韦林、拉米夫定和替诺福韦二吡呋酯; 达匹韦林+左炔诺孕酮、度鲁特韦+拉米夫定、度鲁特韦+恩曲他滨+替诺福韦艾拉酚胺、艾法韦林+恩曲他滨+替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定+阿巴卡韦+齐多夫定、拉米夫定+阿巴卡韦、拉米夫定+富马酸替诺福韦二吡呋酯、拉米夫定+齐多夫定+奈韦拉平、洛匹那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦+阿巴卡韦+拉米夫定、洛匹那韦+利托那韦+齐多夫定+拉米夫定、替诺福韦+拉米夫定,以及富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+盐酸利匹韦林、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定和拉米夫定。

[0465] 其他HIV药物

[0466] 用于治疗HIV的其他药物的示例包括乙酰吗喃、阿拉泊韦、阿托屈姆、BanLec、CC-11050、去铁酮、Gamimune、格瑞弗森、米特法林、纳曲酮、Prolastin、REP 9、RPI-MN、Vorapaxar、VSSP、Hlviral、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎尼酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、MazF基因疗法、MK-8527、BlockAide、PSC-RANTES、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、MK-2048、MK-4250、MK-8507、

MK-8591、NOV-205、PA-1050040 (PA-040)、PGN-007、SCY-635、SB-9200、SCB-719、TR-452、TEV-90110、TEV-90112、TEV-90111、TEV-90113、RN-18、Immuglo和VIR-576。

[0467] HIV蛋白酶抑制剂

[0468] HIV蛋白酶抑制剂的示例包括安普那韦、阿扎那韦、贝卡那韦 (brecanavir)、地瑞拉韦、麟沙那韦、麟沙那韦钙、茛地那韦、硫酸茛地那韦、洛匹那韦、奈非那韦、甲磺酸奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、甲磺酸沙奎那韦、替拉那韦、DG-17、TMB-657 (PPL-100)、T-169、BL-008、MK-8122、TMB-607和TMC-310911。

[0469] HIV逆转录酶抑制剂

[0470] HIV逆转录酶的非核苷或非核苷酸抑制剂的示例包括达匹韦林、地拉韦定、甲磺酸地拉韦定、多拉韦林、依法韦仑、依曲韦林、香菇多糖 (lentinan)、MK-8583、奈韦拉平、利匹韦林、TMC-278LA、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005和依斯沙韦林 (VM-1500)。

[0471] HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂的示例包括阿德福韦、阿德福韦双特戊酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、VIDEX[®]和VIDEXEC[®] (地达诺新, dd1)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛夫定、阿立他滨、西那夫定、地达诺新、艾夫他滨、非替那韦、磷夫定替酯、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、乳清酸替诺福韦二吡呋酯、福齐夫定替酯、依斯拉韦 (islatravir)、拉米夫定、叠氮脒、司他夫定、扎西他滨、齐多夫定、罗瓦福韦-依他拉芬酰胺 (GS-9131)、GS-9148、MK-8504、MK-8591、MK-858、VM-2500和KP-1461。

[0472] HIV整合酶抑制剂

[0473] HIV整合酶抑制剂的示例包括艾维雷韦、姜黄素、姜黄素的衍生物、菊苣酸、菊苣酸的衍生物、3,5-二咖啡酰奎尼酸、3,5-二咖啡酰奎尼酸的衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸的衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯的衍生物、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂的衍生物、槲皮素、槲皮素的衍生物、雷特格韦、度鲁特韦、JTK-351、比克替拉韦、AVX-15567、BMS-986197、卡博特韦 (长效注射型)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、莱金 (ledgins)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、二苯乙烯二磺酸、T-169、VM-3500和卡博特韦。

[0474] HIV非催化位点或别构整合酶抑制剂 (NCINI) 的示例包括CX-05045、CX-05168、和CX-14442。

[0475] HIV进入抑制剂

[0476] HIV进入 (融合) 抑制剂的示例包括赛尼克韦罗、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4附着抑制剂、DS-003 (BMS-599793)、gp120抑制剂和CXCR4抑制剂。

[0477] CCR5抑制剂的示例包括阿普拉韦罗、维克韦罗、马拉韦罗、赛尼克韦罗、Ierolimab (PRO-140)、阿达他韦 (RAP-101)、尼非韦罗 (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680和vMIP (Haimipu)。

[0478] gp41抑制剂的示例包括艾博卫泰、恩夫韦肽、BMS-986197、恩夫韦肽生物改良药、恩夫韦肽生物仿制药、HIV-1融合抑制剂 (P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚物和西夫韦肽。

- [0479] CD4附着抑制剂的示例包括依巴利珠单抗和CADA类似物。
- [0480] gp120抑制剂的示例包括Radha-108 (受体醇) 3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米医学、福斯特沙韦氨丁三醇、IQP-0831和BMS-663068。
- [0481] CXCR4抑制剂的示例包括普乐沙福、ALT-1188、N15肽和vMIP (Haimipu)。
- [0482] HIV成熟抑制剂
- [0483] HIV成熟抑制剂的示例包括BMS-955176、BMS-986197、GSK-3640254和GSK-2838232。
- [0484] 潜伏期逆转剂
- [0485] 潜伏期逆转剂的示例包括组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 抑制剂、蛋白酶体抑制剂 (诸如万珂和伊沙佐米柠檬酸盐)、蛋白激酶C (PKC) 活化剂、Smyd2抑制剂、BET-布罗莫结构域4 (BRD4) 抑制剂、离子霉素、PMA、SAHA (辛二酰苯胺异羟肟酸或辛二酰、苯胺和异羟肟酸)、IL-15调节抗体、JQ1、双硫仑、两性霉素B和泛素抑制剂 (诸如拉格唑拉类似物) 以及APH-0812和GSK-343。
- [0486] HDAC抑制剂的示例包括罗米地辛、伏立诺他和帕比司他。
- [0487] PKC活化剂的示例包括吡哌内酰胺、prostratin、巨大戟醇B和DAG-内酯。
- [0488] 衣壳抑制剂
- [0489] 衣壳抑制剂的示例包括衣壳聚合抑制剂或衣壳破坏化合物、HIV核衣壳p7 (NCp7) 抑制剂 (诸如偶氮二甲酰胺)、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、GS-6207、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301和AVI-CAN1-15系列。
- [0490] 基于免疫的疗法
- [0491] 基于免疫的疗法的示例包括toll样受体调节剂, 诸如tlr1、tlr2、tlr3、tlr4、tlr5、tlr6、tlr7、tlr8、tlr9、tlr10、tlr11、tlr12和tlr13; 程序性细胞死亡蛋白1 (Pd-1) 调节剂; 程序性死亡配体1 (Pd-L1) 调节剂; IL-15调节剂; DermaVir; 白介素-7; 羟氯喹 (羟化氯喹); 普留净 (阿地白介素, IL-2); 干扰素 α ; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n3; 聚乙二醇化干扰素 α ; 干扰素 γ ; 羟基脲; 麦考酚酸莫酯 (MPA) 及其酯衍生物麦考酚酸莫酯 (MMF); 利巴韦林; 聚合物聚乙烯亚胺 (PEI); gepon; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107、白介素-15/Fc融合蛋白、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、NKTR-262、NKTR-214、诺弗龙、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b、重组白介素-15、Xmab-24306、RPI-MN、STING调节剂、RIG-I调节剂、NOD2调节剂、SB-9200和IR-103。
- [0492] TLR激动剂的示例: 维沙莫德 (GS-9620)、GS-986、IR-103、来菲莫德、替索托莫德 (tilsotolimod)、伦他莫德 (rintatlimod)、DSP-0509、AL-034、G-100、可比妥莫德 (cobitolimod)、AST-008、莫托莫德 (motolimod)、GSK-1795091、GSK-2245035、VTX-1463、GS-9688、LHC-165、BDB-001、RG-7854、telratolimod、RO-7020531。
- [0493] 磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂
- [0494] PI3K抑制剂的示例包括艾德利西布 (idelalisib)、阿博利西布 (alpelisib)、布帕利西布 (buparlisib)、乳清酸CAI、科潘利西布 (copanlisib)、杜韦利西布 (duvelisib)、格达利西布 (gedatolisib)、来那替尼、帕努利西布 (panulisib)、哌立福辛、伊达利西布 (pictilisib)、匹拉利西布 (pilaralisib)、甲磺酸普口奎替尼、瑞格替尼、瑞格替尼钠、索诺利西布 (sonolisib)、塔塞利西布 (taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-

1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765和ZSTK-474。

[0495] α -4/ β -7拮抗剂

[0496] 整合素 α -4/ β -7拮抗剂的示例包括PTG-100、TRK-170、阿利鲁单抗、依曲利珠单抗、甲基卡罗格拉斯(carotegrast methyl)和维多珠单抗。

[0497] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白

[0498] HIV抗体、双特异性抗体和“抗体样”治疗蛋白的示例包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、双特异性抗体、三特异性抗体、多价抗体、bnAB(广泛中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360和靶向HIV gp120或gp41的那些抗体、靶向HIV的抗体募集分子、抗CD63单克隆抗体、CD3双特异性抗体、CD16双特异性抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗Nef单结构域抗体、抗Rev抗体、骆驼科来源的抗CD18抗体、骆驼科来源的抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140靶向抗体、基于gp41的HIV治疗抗体、人重组mAb(PGT-121)、依巴利珠单抗、Immuglo、MB-66。

[0499] 以这种方式靶向HIV的那些抗体的示例包括巴维妥昔单抗、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC117-LS、3BNC60、D1D2、10-1074、10-1074-LS、GS-9722、DH411-2、BG18、PGT145、PGT121、PGT122、PGT-151、PGT-133、PGT-135、PGT-128、MDX010(伊匹单抗)、DH511、DH511-2、N6、N6LS、N49P6、N49P7、N49P7.1、N49P9、N49P11、N60P1.1、N60P25.1、N60P2.1、N60P31.1、N60P22、NIH 45-46、PG9、PG16、8ANC195、2Dm2m、4Dm2m、6Dm2m、VRC-01、VRC-01-LS、PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8VLS、3810109、10E8v4、10E8.4/iMab、VRC-01/PGDM-1400/10E8v4、IMC-HIV、iMabm36、10E8v4/PGT121-VRC01、eCD4-Ig、IOMA、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、SAR-441236、VRC-07-523、VRC07-523LS、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、P2G12和VRC07。HIV双特异性抗体的示例包括MGD014、TMB双特异性抗体。

[0500] 体内递送的bnAB的示例包括诸如AAV8-VRC07；编码抗HIV抗体VRC01的mRNA。

[0501] 药代动力学增强剂

[0502] 药代动力学增强剂的示例包括可比司他和利托那韦。

[0503] 附加治疗剂

[0504] 附加治疗剂的示例包括WO 2004/096286(Gilead Sciences)、WO 2006/015261(Gilead Sciences)、WO 2006/110157(Gilead Sciences)、WO 2012/003497(Gilead Sciences)、WO 2012/003498(Gilead Sciences)、WO 2012/145728(Gilead Sciences)、WO 2013/006738(Gilead Sciences)、WO 2013/159064(Gilead Sciences)、WO 2014/100323(Gilead Sciences)、US 2013/0165489(University of Pennsylvania)、US 2014/0221378(Japan Tobacco)、US 2014/0221380(Japan Tobacco)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US 20140221356(Gilead Sciences)、US 20100143301(Gilead Sciences)和WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)中公开的化合物。

[0505] HIV疫苗

[0506] HIV疫苗的示例包括肽疫苗、重组亚基蛋白疫苗、使用病毒载体(诸如沙粒病毒、淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒(LCMV)、皮秦德病毒、改良痘苗安卡拉病毒(MVA)、腺病毒、腺相关病毒(AAV)、水疱性口炎病毒(VSV)和黑猩猩腺病毒(ChAd))的活载体疫苗、DNA疫苗、CD4来源的肽疫苗、疫苗组合、BG505 SOSIP.664gp140、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、单体gp120 HIV-1亚型C疫苗、Remune、ITV-1、Contre Vir、Ad4-Env145NFL、Ad5-ENVA-48、HB-500、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、Vacc-CRX、VVX-004、VAC-3S、多级DNA重组腺病毒-5(rAd5)、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、Pennvax-G、Pennvax-GP/MVA-CMDR、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NACGM3/VSSP ISA-51、聚ICLC佐剂化疫苗、TatImmune、GTU-multiHIV(FIT-06)、gp140[delta]V2.TV1+MF-59、rVSVIN HIV-1gag疫苗、SeV-Gag疫苗、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4(Ad4-env Clade C+Ad4-mGag)、Paxvax、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26.MOS1.HIV-Env、Ad26.Mod.HIV疫苗、Ad26.Mod.HIV+MVA镶嵌疫苗+gp140、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001和病毒样颗粒疫苗(诸如伪病毒疫苗)、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C融合疫苗、基于GTU的DNA疫苗、HIV gag/pol/nef/env DNA疫苗、抗TAT HIV疫苗、缀合多肽疫苗、树突状细胞疫苗、基于gag的DNA疫苗、GI-2010、gp41 HIV-1疫苗、HIV疫苗(PIKA佐剂)、I i-key/MHC II类表位杂交肽疫苗、ITV-2、ITV-3、ITV-4、LIP0-5、多级Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺陷型HCMV载体HIV gag疫苗、重组肽疫苗(HIV感染)、NCI、rgp160 HIV疫苗、RNActive HIV疫苗、SCB-703、Tat Oyi疫苗、TBC-M4、治疗性HIV疫苗、UBI HIV gp120、Vacc-4x+罗米地辛、变体gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI、DNA.HTI和MVA.HTI、VRC-HIVDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP、INO-6145、JNJ-9220、gp145 C.6980;基于eOD-GT8 60mer的疫苗、PD-201401、env(A、B、C、A/E)/gag(C)DNA疫苗、gp120(A、B、C、A/E)蛋白质疫苗、PDPHV-201401、Ad4-EnvCN54、EnvSeq-1 Envs HIV-1疫苗(GLA-SE佐剂)、HIV p24gag初免-加强质粒DNA疫苗、基于沙粒病毒载体的免疫疗法(Vaxwave、TheraT)、MVA-BN HIV-1疫苗方案、MVA.tHIVconsv4、MVA.tHIVconsv3、UBI HIV gp120、基于mRNA的预防性疫苗、TBL-1203HI、VRC-HIVRGP096-00-VP、VAX-3S和HIV MAG DNA疫苗。

[0507] HIV联合疗法

[0508] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下项的一种、两种、三种、四种或更多种附加治疗剂组合: **ATRIPLA[®]**(依法韦仑、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **COMPLERA[®]**(**EVIPLERA[®]**;利匹韦林、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **STRIBILD[®]**(埃替拉韦、可比司他、富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨); **TRUVADA[®]**(富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨;TDF+FTC); **DESCOVY[®]**(替诺福韦艾拉酚胺和恩曲他滨); **ODEFSEY[®]**(替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨和利匹韦林); **GENVOYA[®]**(替诺福韦艾拉酚胺、恩曲他滨、可比司他和埃替拉韦);

阿德福韦;阿德福韦双特戊酯;可比司他;恩曲他滨;替诺福韦;替诺福韦二吡呋酯;富马酸替诺福韦二吡呋酯;替诺福韦艾拉酚胺;半富马酸替诺福韦艾拉酚胺;TRIUMEQ[®] (度鲁特韦、阿巴卡韦和拉米夫定);度鲁特韦、硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;雷特格韦;雷特格韦和拉米夫定;马拉韦罗;恩夫韦肽;ALUVIA[®] (KALETRA[®];洛匹那韦和利托那韦);COMBIVIR[®] (齐多夫定和拉米夫定;AZT+3TC);EPZICOM[®] (LIVEXA[®];硫酸阿巴卡韦和拉米夫定;ABC+3TC);TRIZIVIR[®] (硫酸阿巴卡韦、齐多夫定和拉米夫定;ABC+AZT+3TC);利匹韦林;盐酸利匹韦林;硫酸阿扎那韦和可比司他;阿扎那韦和可比司他;地瑞拉韦和可比司他;阿扎那韦;硫酸阿扎那韦;度鲁特韦;埃替拉韦;利托那韦;硫酸阿扎那韦和利托那韦;地瑞拉韦;拉米夫定;普拉汀;福沙那韦;福沙那韦钙依法韦仑;依曲韦林;奈非那韦;甲磺酸奈非那韦;干扰素;地达诺新;司他夫定;茚地那韦;硫酸茚地那韦;替诺福韦和拉米夫定;齐多夫定;奈韦拉平;沙喹那韦;甲磺酸沙喹那韦;阿地白介素;扎西他滨;替拉那韦;安普那韦;地拉夫定;甲磺酸地拉夫定;Radha-108 (受体醇);拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;依法韦仑、拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯;叠氮磷;拉米夫定、奈韦拉平和齐多夫定;阿巴卡韦;和硫酸阿巴卡韦。

[0509] 本领域技术人员应当理解,上文列出的附加治疗剂可包括在上文列出的类别中的多于一种中。具体类别不旨在限制那些类别中所列那些化合物的功能。

[0510] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV逆转录酶的非核苷抑制剂组合。在另一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂和HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另外的实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV逆转录酶的核苷或核苷酸抑制剂、HIV逆转录酶的非核苷抑制剂和药代动力学增强剂组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的至少一种HIV核苷抑制剂、整合酶抑制剂和药代动力学增强剂组合。在另一个实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与逆转录酶的两种HIV核苷或核苷酸抑制剂组合。

[0511] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV衣壳抑制剂和/或核苷逆转录酶易位抑制剂组合使用。在一些实施方案中,将本文公开的化合物与来那卡帕韦(lenacapavir)和/或依斯拉韦组合使用。在一些实施方案中,将本文公开的化合物与来那卡帕韦组合使用。在一些实施方案中,将本文公开的化合物与依斯拉韦组合使用。

[0512] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺或半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[0513] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺或半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组合。

[0514] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,该第一附加治疗剂选自硫酸阿巴卡韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚

胺组成的组,该第二附加治疗剂选自由恩曲他滨和拉米夫定组成的组。

[0515] 在一个具体实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与第一附加治疗剂和第二附加治疗剂组合,该第一附加治疗剂选自由替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺和半富马酸替诺福韦艾拉酚胺组成的组,其中该第二附加治疗剂为恩曲他滨。

[0516] 可将如本文所公开的化合物(例如,式I的任何化合物)以任何剂量的式I的化合物(例如,1mg至500mg的化合物)与一种或多种附加治疗剂组合。

[0517] 在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或10-30mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与10mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与25mg富马酸替诺福韦艾拉酚胺、半富马酸替诺福韦艾拉酚胺或替诺福韦艾拉酚胺和200mg恩曲他滨组合。可将如本文所公开的化合物(例如,式I的化合物)以任何剂量的化合物(例如,1mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如同具体地和单独地列出剂量的每种组合一样。

[0518] 在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或250-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。在某些实施方案中,将本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、半富马酸替诺福韦二吡呋酯或替诺福韦二吡呋酯和200mg恩曲他滨组合。可将如本文所公开的化合物(例如,式I的化合物)以任何剂量的化合物(例如,1mg至500mg的化合物)与本文提供的药剂组合,如同具体地和单独地列出剂量的每种组合一样。

[0519] 在一个实施方案中,提供了药盒,所述药盒包括本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种(例如,一种、两种、三种、一种或两种或一种至三种)附加治疗剂的组合。

[0520] 出生控制(避孕药)联合疗法

[0521] 用于控制出生的治疗剂(避孕药)包括醋酸环丙孕酮、去氧孕烯、地诺孕素、屈螺酮、戊酸雌二醇、乙炔雌二醇、炔诺醇、依托孕烯、左旋甲基四氢叶酸、左炔诺孕酮、利奈孕酮、醋酸甲羟孕酮、炔雌醇甲醚、米非司酮、米索前列醇、醋酸诺美孕酮、去甲孕酮、异炔诺酮、诺孕酯、奥美昔芬、segestersone acetate、醋酸乌利司他以及它们的任何组合。

[0522] 基因疗法和细胞疗法

[0523] 基因疗法和细胞疗法包括沉默基因的遗传修饰;直接杀伤感染细胞的基因方法;免疫细胞的输注,所述免疫细胞被设计成替换大部分患者自身的免疫系统以增强对被感染细胞的免疫应答,或激活患者自身的免疫系统以杀死被感染细胞,或找到并杀死被感染细

胞;修饰细胞活性的基因方法,以进一步改变针对感染的内源性免疫应答。

[0524] 树突状细胞疗法的示例包括AGS-004。

[0525] CCR5基因编辑药物的示例包括诸如SB-728T。

[0526] CCR5基因抑制剂的示例包括诸如Ca1-1。

[0527] 表达C34-CCR5/C34-CXCR4的CD4阳性T细胞。

[0528] AGT-103转导的自体T细胞疗法。

[0529] AAV-eCD4-Ig基因治疗。

[0530] 基因编辑物

[0531] 基因组编辑系统选自自由以下项组成的组:CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢内切核酸酶系统和大范围核酸酶系统。

[0532] HIV靶向CRISPR/Cas9系统的示例包括EBT-101。

[0533] CAR-T细胞疗法

[0534] 免疫效应细胞群被工程化以表达嵌合抗原受体(CAR),其中CAR包含HIV抗原结合结构域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其部分、gp120或其部分、gp120上的CD4结合位点、gp120上的CD4诱导的结合位点、gp120上的N聚糖、gp120的V2、gp41上的膜近侧区域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞是CD4+T细胞、CD8+T细胞或它们的组合。细胞可以是自体的或同种异体的。

[0535] HIV CAR-T的示例包括VC-CAR-T、抗CD4 CART细胞疗法、经遗传工程化以表达CD4 CAR和C46肽的自体造血干细胞。

[0536] TCR-T细胞疗法

[0537] TCR-T细胞被工程化以靶向病毒感染细胞表面上存在的HIV来源的肽。

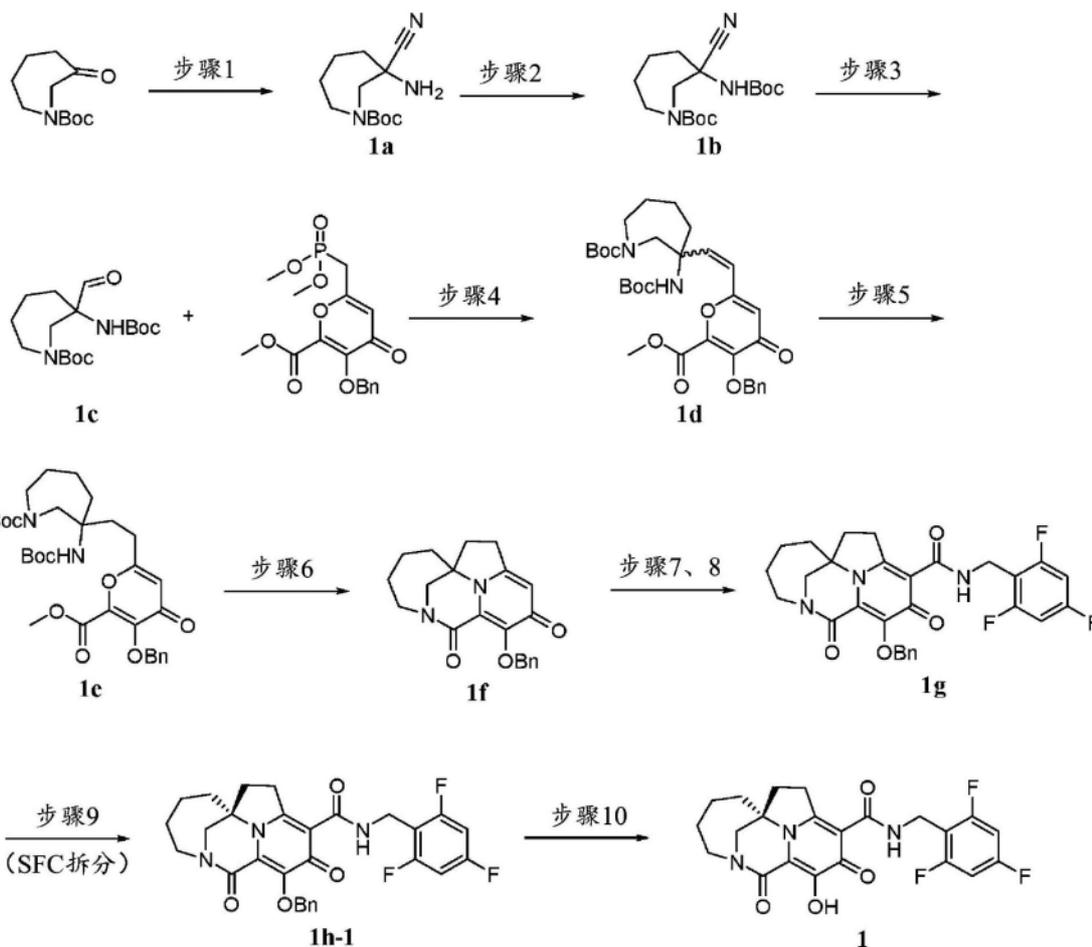
[0538] VII. 实施例

[0539] 本公开的示例性化学实体在以下具体实施例中提供。本领域技术人员将认识到,为了获得本文的各种化合物,可适当地选择原料,使得最终期望的取代基将视情况在有或没有保护的情况下进行反应方案,以产生期望的产物。另选地,可能需要或希望采用合适的基团代替最终期望的取代基,该合适的基团可进行反应方案并视情况用期望的取代基取代。此外,本领域技术人员将认识到,以下方案中所示的转化可以与特定侧基的功能性相容的任何顺序执行。

[0540] 本文提供的实施例描述了本文所公开的化合物的合成以及用于制备这些化合物的中间体。应当理解,可组合本文所述的各个步骤。还应当理解,可将化合物的单独批次合并,然后在下一个合成步骤中继续进行。

[0541] 在以下实施例描述中,描述了具体实施方案。这些实施方案被足够详细地描述以使本领域技术人员能够实践本公开的某些实施方案。可利用其他实施方案,并且在不脱离本公开的范围的情况下可进行逻辑和其他改变。因此,以下描述不旨在限制本公开的范围。

[0542] 实施例1: ((6aR)-11-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)的制备:



[0544] 步骤1: 3-氨基-3-氰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1a) 的合成:

[0545] 将在氢氧化铵 (19.5mL)、乙醇 (20mL) 和水 (6.5mL) 中的3-氧代氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (3.5g, 16.4mmol)、氰化钾 (1.60g, 24.6mmol)、氯化铵 (1.32g, 24.6mmol) 在60℃下加热过夜。将反应混合物浓缩至约30mL,并用二氯甲烷 (3×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并通过CombiFlash (80g, 乙酸乙酯/己烷) 纯化,得到标题化合物。MS (m/z) 239.82 [M+H]⁺。

[0546] 步骤2: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1b) 的合成:

[0547] 向3-氨基-3-氰基-氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1a, 3.3g, 13.8mmol) 在乙酸乙酯 (20mL) 中的溶液中添加饱和碳酸钠 (5mL) 和二碳酸二叔丁酯 (4.51g, 20.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2天。将反应混合物用二氯甲烷 (3×) 萃取,干燥 (MgSO₄),过滤并浓缩。经由CombiFlash (80g, 乙酸乙酯/己烷) 纯化残余物,得到标题化合物和回收的起始材料。MS (m/z) 339.9 [M+H]⁺。

[0548] 步骤3: 3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1c) 的合成:

[0549] 在0℃下向3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-氰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯 (1b, 0.952g, 2.81mmol) 在二氯甲烷 (14.0mL) 中的溶液中添加双(环戊二烯基)氯化锆(IV)氢化物 (1.45g, 5.61mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌20小时。添加另外的双(环戊二烯基)氯化锆(IV)氢化物 (1.45g, 5.61mmol),并在3小时内将反应混合物温热至室温。将反应混合物吸附到硅胶上,装载到干装载筒中并通过CombiFlash (120g, 0-30% EtOAc/Hex) 纯化,得到标

题化合物。MS (m/z) 342.73 [M+H]⁺。

[0550] 步骤4: 3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙烯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1d)的合成:

[0551] 在-78℃下向3-(苄氧基)-6-((二甲氧基磷酰基)甲基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸甲酯(根据W02018102485制备)(0.826g, 2.16mmol)在THF(15mL)中的溶液中滴加1.0M二异丙基氨基锂的THF/己烷溶液(2.30mL, 2.30mmol)。将反应混合物搅拌60分钟,然后添加3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1c, 0.370g, 1.08mmol)在THF(5.0mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌0.5小时,然后温热至-40℃。1小时后,将反应混合物在0℃下搅拌4小时。将反应混合物用1N HCl淬灭,添加盐水并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤,浓缩并通过CombiFlash(120g, 0-60%EtOAc/Hex)纯化,得到标题化合物。MS (m/z) 598.88 [M+H]⁺。

[0552] 步骤5: 3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1e)的合成:

[0553] 在氢气气氛(1atm)下将3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙烯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1d, 490mg, 0.80mmol)和20%湿碳载氢氧化钡(114mg)在THF(20mL)中的溶液搅拌1小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩,得到3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(5-羟基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯,其无需进一步纯化即用于下一步骤。

[0554] 将来自以上的3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(2-(5-羟基-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.427g)溶解于DMF(8mL)中,并添加苄基溴(193μL, 1.63mmol)和碳酸钾(0.451g, 3.26mmol)。将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用5%LiCl溶液(3×)和盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并过滤。浓缩和纯化(40g, 0-60%EtOAc/Hex)得到标题化合物。MS (m/z) 600.83 [M+H]⁺。

[0555] 步骤6: 11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(1f)的合成:

[0556] 将3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1e, 0.252g, 0.410mmol)和三氟乙酸(2.0mL)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液在0℃下搅拌2小时,然后在4小时内温热至室温。将反应混合物浓缩并在高真空下干燥过夜。

[0557] 将来自以上的6-(2-(3-氨基氮杂环庚烷-3-基)乙基)-3-(苄氧基)-4-氧代-4H-吡喃-2-甲酸甲酯溶解于乙醇(10mL)中并在90℃下加热5小时。将反应混合物浓缩并经由CombiFlash(24g, 0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化,得到标题化合物。MS (m/z) 351.28 [M+H]⁺。

[0558] 步骤7: 11-(苄氧基)-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮的合成:

[0559] 向11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(1f, 260mg, 0.626mmol)在无水甲醇(6.3mL)中的溶液中添加3-氯过氧苯甲酸(0.432g, 2.51mmol),然后添加N-碘琥珀酰亚胺(0.564g, 2.51mmol)。将反应混合物在70℃下加热15分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释并用10%亚硫酸钠洗涤。反萃取水

层,并且将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。经由CombiFlash(40g,0-10%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化得到标题化合物。MS(m/z)477.14[M+H]⁺。

步骤8:11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1g)的合成:

[0561] 向11-(苄氧基)-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(210mg,0.441mmol)在DMSO(6.5mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄基胺(355mg,2.20mmol)、N,N-二异丙基乙胺(384 μL ,2.20mmol)和四(三苯基膦)钼(25.5mg,0.022mmol)。将反应混合物在真空下脱气并用CO(3 \times)回填。使用连接到充满CO的气袋的22号针将反应混合物用CO缓慢曝气,并在80 $^\circ\text{C}$ 下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释,用0.05N HCl、饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO_4)并浓缩。通过CombiFlash(40g,0-100%EtOAc/Hex)纯化残余物,得到所需产物。MS(m/z)538.15[M+H]⁺。

步骤9:(6aR)-11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-1)和(6aS)-11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-2)的拆分:

[0563] 使用手性SFC(IB,30%MeOH)拆分外消旋11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(119mg)。

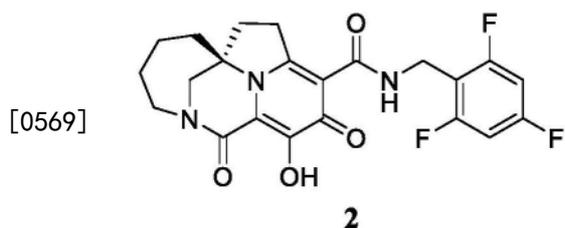
[0564] (6aR)-11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺:峰1,MS(m/z)538.16[M+H]⁺。

[0565] (6aS)-11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺:峰2,MS(m/z)538.18[M+H]⁺。

步骤10:(6aR)-11-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)的合成:

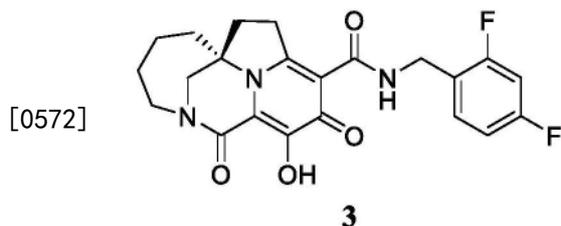
[0567] 向(6aR)-11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-1,37mg,0.069mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1.0mL)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物在冰箱中老化30小时。将反应混合物浓缩并通过Gilson HPLC(Gemini 5-100%ACN/ H_2O +0.1%TFA)纯化,冻干后得到标题化合物。MS(m/z)448.24[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.07-6.79(m,2H),4.73-4.54(m,2H),4.35(dt,J=13.4,8.0Hz,1H),3.98-3.73(m,3H),3.49(ddd,J=18.8,11.2,7.7Hz,1H),3.19(ddd,J=13.2,7.0,3.4Hz,1H),2.31-2.07(m,3H),2.07-1.85(m,3H),1.79(dd,J=15.6,6.9Hz,1H),1.39-1.23(m,1H)。

实施例2:(6aS)-11-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(2)的制备:



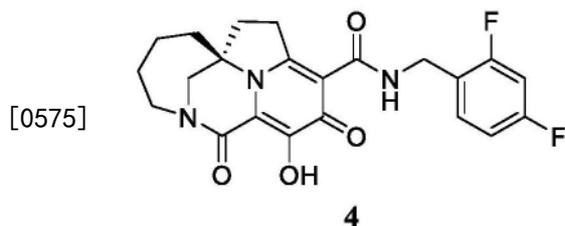
[0570] 以与(6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)类似的方式制备(6aS)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(2),除了在步骤10中使用(6aS)-11-(苄氧基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-2)而不是(6aR)-11-(苄氧基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-1)。MS (m/z) 448.19[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.79 (t, J=5.0Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 6.75-6.59 (m, 2H), 4.65 (qd, J=14.4, 5.4Hz, 2H), 4.44 (dt, J=13.7, 8.1Hz, 1H), 4.10 (dd, J=18.9, 8.3Hz, 1H), 3.81-3.61 (m, 2H), 3.53 (ddd, J=19.0, 11.5, 7.7Hz, 1H), 3.14 (ddd, J=13.7, 7.2, 3.3Hz, 1H), 2.15 (dddd, J=31.2, 18.6, 11.4, 5.4Hz, 4H), 1.83 (dddd, J=23.1, 16.1, 12.3, 5.0Hz, 3H), 1.42-1.26 (m, 1H)。

[0571] 实施例3: (6aR)-N-(2,4-二氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(3)的制备:



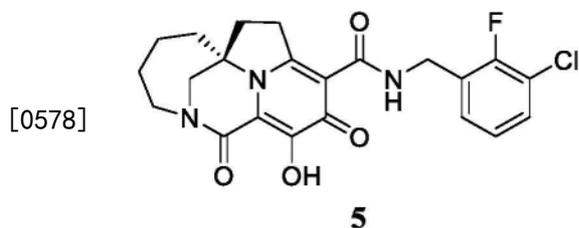
[0573] 以与(6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)类似的方式制备(6aR)-N-(2,4-二氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(3),除了在步骤8中使用2,4-二氟苄基胺而不是2,4,6-三氟苄基胺。MS (m/z) 430.30[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.44 (q, J=8.4Hz, 1H), 7.02-6.88 (m, 2H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.37 (dt, J=13.6, 7.9Hz, 1H), 3.99-3.74 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.29-2.06 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 3H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.32 (q, J=12.7, 12.2Hz, 1H)。

[0574] 实施例4: (6aS)-N-(2,4-二氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(4)的制备:



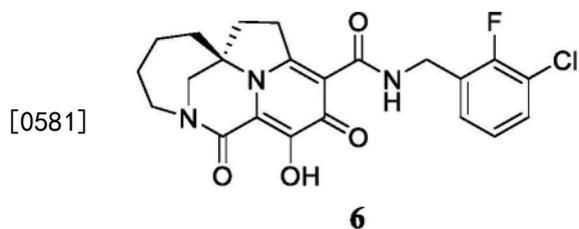
[0576] 以与(6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)类似的方式制备(6aS)-N-(2,4-二氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(4),除了在步骤8中使用2,4-二氟苄胺而不是2,4,6-三氟苄胺,并且在步骤10中使用(6aS)-11-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-2)而不是(6aR)-11-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-1)。MS(m/z)430.31[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.44(q,J=8.3Hz,1H),7.05-6.87(m,2H),4.68-4.55(m,2H),4.37(dt,J=13.5,8.0Hz,1H),3.98-3.75(m,3H),3.51(ddd,J=18.7,11.5,7.7Hz,1H),3.24-3.14(m,1H),2.30-2.09(m,3H),2.09-1.86(m,3H),1.81(dd,J=15.8,6.5Hz,1H),1.39-1.25(m,1H)。

[0577] 实施例5: (6aR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(5)的制备:



[0579] 以与(6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)类似的方式制备(6aR)-N-(3-氯-2-氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(5),除了在步骤8中使用3-氯-2-氟苄基胺而不是2,4,6-三氟苄基胺。MS(m/z)446.30[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ 7.43-7.38(m,1H),7.35(t,J=7.2Hz,1H),7.14(t,J=7.8Hz,1H),4.69(dd,J=15.4,5.3Hz,2H),4.37(dt,J=13.7,8.1Hz,1H),3.98-3.74(m,3H),3.58-3.44(m,1H),3.20(ddd,J=12.3,7.0,3.7Hz,1H),2.31-2.09(m,3H),2.08-1.86(m,3H),1.86-1.73(m,1H),1.32(q,J=12.8,12.4Hz,1H)。

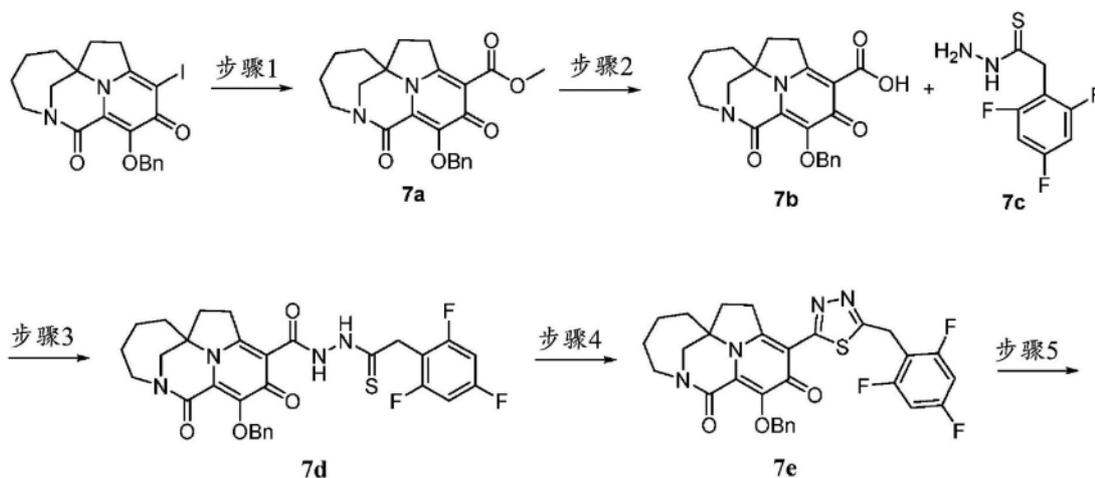
[0580] 实施例6: (6aS)-N-(3-氯-2-氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(6)的制备:



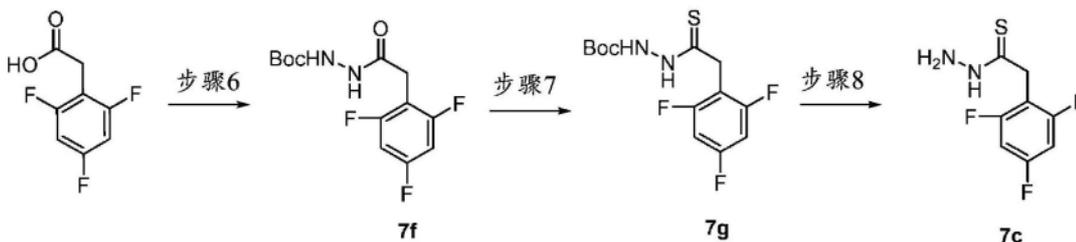
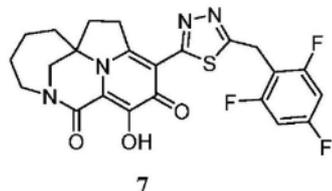
[0582] 以与(6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1)类似的方式制备(6aS)-N-(3-氯-2-氟苄基)-11-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(6),除了在步骤8中使用3-氯-2-氟苄

胺而不是2,4,6-三氟苄基胺,并且在步骤10中使用(6aS)-11-(苄氧基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-2)而不是(6aR)-11-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1h-1)。MS (m/z) 446.30 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.43-7.38 (m, 1H), 7.35 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.69 (dd, J=15.4, 5.3Hz, 2H), 4.37 (dt, J=13.7, 8.1Hz, 1H), 3.98-3.74 (m, 3H), 3.58-3.44 (m, 1H), 3.20 (ddd, J=12.3, 7.0, 3.7Hz, 1H), 2.31-2.09 (m, 3H), 2.08-1.86 (m, 3H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.32 (q, J=12.8, 12.4Hz, 1H)。

[0583] 实施例7: ((6aR)-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(7)的制备:



[0584]



[0585] 步骤1: 11-(苄氧基)-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酸甲酯(7a)的合成:

[0586] 向7-苄氧基-5-碘-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7-二烯-6,9-二酮(0.169g, 0.355mmol) 在无水四氢呋喃(2.0mL)和无水甲醇(2.0mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(185μL, 1.06mmol)和四(三苯基膦)钯(0.021, 0.018mmol)。将反应混合物在真空下脱气并用CO(3×)回填。使用连接到充满CO的气袋的18号针将反应混合物用CO曝气,并在65℃下加热18小时。添加另外的甲醇(4.0mL)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯

化钡(II)二氯甲烷络合物(0.029g,0.0355mmol),并将反应混合物在CO气氛(1atm)下加热24小时。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并用0.05N HCl、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤,干燥(MgSO₄)并浓缩。通过CombiFlash(40g,0-100%EtOAc/Hept)纯化粗产物,得到所需产物。MS(m/z)409.1[M+H]⁺。

0587 步骤2:11-(苄氧基)-1,10-二氧化-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酸(7b)的合成:

0588 将11-(苄氧基)-1,10-二氧化-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酸甲酯(7a)(46mg,0.113mmol)和氢氧化锂(5M,68μL,0.338mmol)在THF(1.0mL)和甲醇(0.5mL)中的溶液在45℃下加热2小时。将反应混合物用1M HCl酸化并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并浓缩,得到所需产物,其无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(m/z)395.05[M+H]⁺。

0589 步骤3:11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N'-(2-(2,4,6-三氟苯基)硫代乙酰基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-碳酰肼(7d)的合成:

0590 在0℃下向11-(苄氧基)-1,10-二氧化-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酸(7b)(44mg,0.112mmol)在无水的THF(2.0mmol)中的溶液中添加N-甲基吗啉(49μL,0.446mmol)和氯甲酸异丁酯(19μL,0.145mmol)。将反应混合物搅拌2小时。添加2-(2,4,6-三氟苯基)硫代乙酰肼TFA盐(7c)(55.9mg,0.167mmol),然后添加N-甲基吗啉(49μL,0.446mmol)。将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和碳酸氢盐洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。反应产物无需进一步纯化即用于下一步骤。MS(m/z)596.93[M+H]⁺。

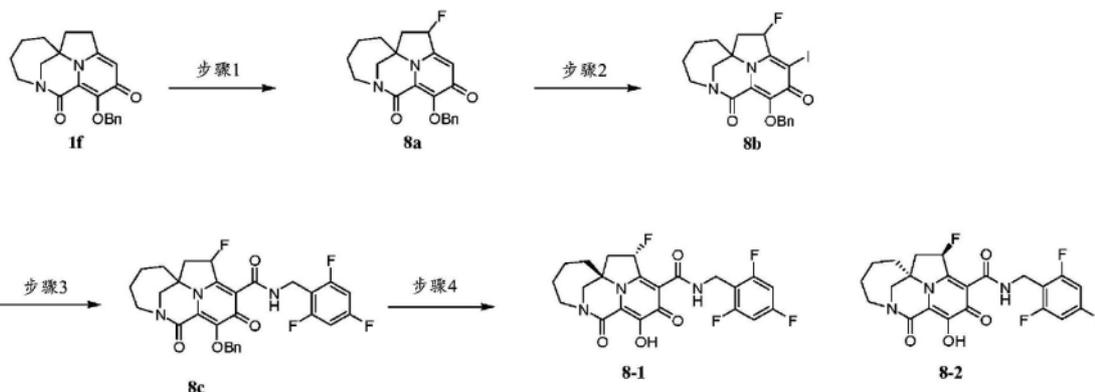
0591 步骤4:11-(苄氧基)-9-(5-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(7e)的合成:

0592 将11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N'-(2-(2,4,6-三氟苯基)硫代乙酰基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-碳酰肼(7d)(大约0.0033mmol)溶解于乙酸(1.5mL)中并在100℃下加热7小时。将反应混合物浓缩并通过Gilson HPLC(Gemini,5-100%ACN/H₂O+0.1%TFA)纯化并冻干,得到所需产物。MS(m/z)489.36[M+H]⁺。

0593 步骤5:11-羟基-9-(5-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4-噻二唑-2-基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(7)的合成:

0594 将7-苄氧基-5-[5-[(2,4,6-三氟苯基)甲基]-1,3,4-噻二唑-2-基]-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7-二烯-6,9-二酮(7e)(1.5mg,0.0026mmol)和三氟乙酸(0.5mL)在甲苯(1.0mL)中的溶液在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物浓缩并通过Gilson HPLC(Gemini,5-100%ACN/H₂O+0.1%TFA)纯化,冻干后得到所需产物。MS(m/z)579.04[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄)δ7.05-6.88(m,2H),4.52(s,2H),4.38(dt,J=13.3,8.1Hz,1H),4.05(dd,J=18.5,7.6Hz,1H),3.96(d,J=14.2Hz,1H),3.86(d,J=14.1Hz,1H),3.67(ddd,J=18.7,10.9,8.0Hz,1H),3.23(dq,J=9.9,3.5Hz,1H),2.47-2.18(m,3H),1.99(ddd,J=32.1,14.1,6.8Hz,3H),1.83(dd,J=13.7,5.7Hz,1H),1.33(q,J=11.2,10.7Hz,1H)。

[0595] 实施例8: (6aS,8S)-8-氟-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(8-1)和(6aR,8R)-8-氟-11-羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(8-2)的制备:



[0596]

[0597] 步骤1. 11-(苄氧基)-8-氟-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(8a)的合成:

[0598] 在Ar(g)下,向根据实施例1中的中间体1f的制备而制备的11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.050g, 0.143mmol)在THF(3mL)中的溶液中添加N-氟苯磺酰亚胺(0.135g, 0.428mmol)。将反应混合物冷却至-78℃并滴加LiHMDS在THF中的1.0M溶液(0.428mL, 0.428mmol)。搅拌0.5小时后,将反应温热至室温并搅拌过夜。添加甲醇进行淬灭,并浓缩溶液。通过柱色谱法(0-20% MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-氟-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS (m/z) 369.26 [M+H]⁺。

[0599] 步骤2. 11-(苄氧基)-8-氟-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(8b)的合成:

[0600] 向11-(苄氧基)-8-氟-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.022g, 0.059mmol)在无水甲醇(0.5mL)中的溶液中添加77% m-CPBA(间氯过苯甲酸)(0.053g, 0.237mmol)和N-碘琥珀酰亚胺(0.053g, 0.237mmol)。将反应混合物在80℃下加热24小时并冷却至室温。将溶液用CH₂Cl₂稀释并用10% Na₂SO₃水溶液洗涤。将水相用CH₂Cl₂萃取,并将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-10% MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-氟-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS (m/z) 495.10 [M+H]⁺。

[0601] 步骤3. 11-(苄氧基)-8-氟-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(8c)的合成:

[0602] 向11-(苄氧基)-8-氟-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.026g, 0.053mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(0.042g, 0.263mmol)、i-Pr₂NEt(0.046mL, 0.263mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.003g, 0.003mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-100% EtOAc/庚烷)

纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-氟-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS(m/z) 556.17 [M+H]⁺。

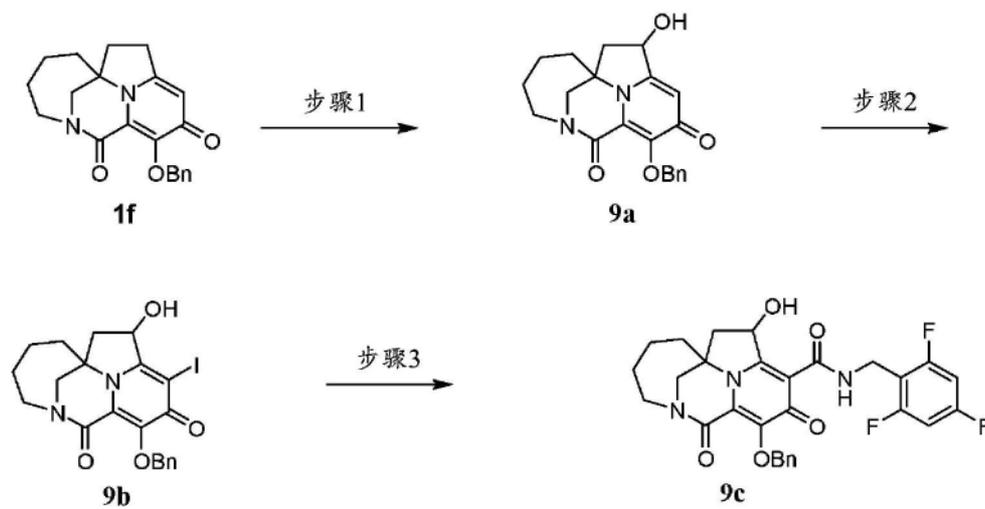
[0603] 步骤4. (6aS,8S)-8-氟-11-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(8-1)和(6aR,8R)-8-氟-11-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(8-2)的合成:

[0604] 通过制备型SFC在AD-H柱上使用40%MeOH共溶剂将外消旋-(6aR,8S)-11-(苄氧基)-8-氟-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的对映体,得到两种分离的对映体。将每种分离的对映体溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10 μ C18 110A,AXI/;250 \times 21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认绝对构型。

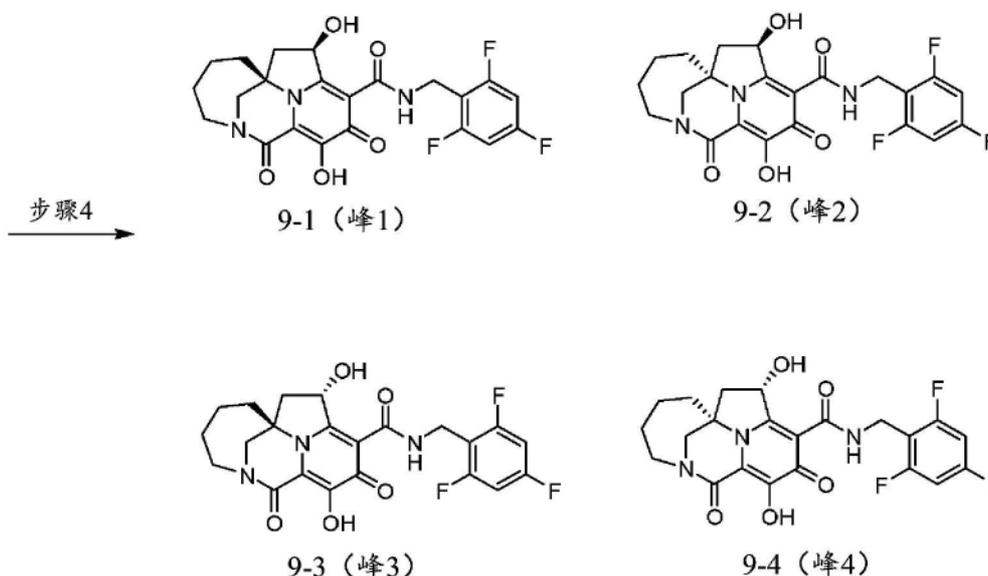
[0605] 峰1:MS(m/z) 466.24[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.83(t,J=5.7Hz,1H), 7.30-7.16(m,2H), 6.84-6.69(m,1H), 4.61(dd,J=14.5,5.8Hz,1H), 4.52(dd,J=14.6,5.5Hz,1H), 4.19(dt,J=12.8,7.4Hz,1H), 3.86(d,J=14.3Hz,1H), 3.68(d,J=14.2Hz,1H), 3.05(dt,J=12.3,5.7Hz,1H), 2.44(d,J=2.9Hz,1H), 2.38(s,1H), 2.16-2.00(m,2H), 1.83(dd,J=15.6,8.1Hz,2H), 1.74-1.65(m,1H), 1.24(s,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.31(ddd,J=15.5,9.3,6.4Hz), -112.48(t,J=7.2Hz), -167.67(ddd,J=50.1,35.0,24.1Hz)。

[0606] 峰2:MS(m/z) 466.27[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.82(t,J=5.7Hz,1H), 7.31-7.13(m,2H), 6.85-6.63(m,1H), 4.60(dd,J=14.6,5.9Hz,1H), 4.51(dd,J=14.5,5.5Hz,1H), 4.19(dt,J=14.0,7.4Hz,1H), 3.86(d,J=14.3Hz,1H), 3.67(d,J=14.2Hz,1H), 3.04(dt,J=12.5,5.8Hz,1H), 2.44(d,J=3.0Hz,1H), 2.40-2.29(m,1H), 2.16-1.98(m,2H), 1.90-1.77(m,2H), 1.69(d,J=16.1Hz,1H), 1.33-1.18(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.31(tt,J=9.4,6.4Hz), -112.48(t,J=7.2Hz), -167.67(ddd,J=50.0,35.1,24.2Hz)。

[0607] 实施例9: (6aS,8R)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-1)、(6aR,8R)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-2)、(6aS,8S)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-3)和(6aR,8S)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-4)的制备:



[0608]



[0609] 步骤1. 11-(苄氧基)-8-羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(9a)的合成:

[0610] 在Ar(g)下,将根据实施例1中的中间体1f的制备而制备的11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.100g, 0.285mmol)在THF(5mL)中的溶液冷却至-78°C。滴加LiHMDS在THF中的1.0M溶液(0.856mL, 0.856mmol)。10分钟后,添加2-(苯磺酰基)-3-苯基-氧杂吡丙啶(0.164g, 0.628mmol)在THF(1mL)中的溶液。将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。添加甲醇进行淬灭,并浓缩溶液。通过柱色谱法(0-20%MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮,为非对映体的混合物。MS(m/z) 367.27[M+H]⁺。

[0611] 步骤2. 11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(9b)的合成:

[0612] 向11-(苄氧基)-8-羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.057g, 0.155mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液中添加77%

m-CPBA (0.139g, 0.620mmol) 和N-碘琥珀酰亚胺 (0.140g, 0.620mmol)。将反应混合物在80℃下加热1小时并冷却至室温。将溶液用CH₂Cl₂稀释并用10%Na₂SO₃水溶液洗涤。将水相用CH₂Cl₂萃取,并将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS (m/z) 493.11 [M+H]⁺。

[0613] 步骤3. 11-(苄氧基)-8-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9c)的合成:

[0614] 向11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.052g, 0.105mmol)在DMSO(2mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(0.084g, 0.524mmol)、i-Pr₂NEt(0.091mL, 0.524mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.006g, 0.005mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS (m/z) 554.21 [M+H]⁺。

[0615] 步骤4. (6aS,8R)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-1)、(6aR,8R)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-2)、(6aS,8S)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-3)、(6aR,8S)-8,11-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(9-4)的合成:

[0616] 通过制备型SFC在AD-H柱上使用50%i-PrOH(含有0.1%NH₃)共溶剂将11-(苄氧基)-8-羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的立体异构体,得到四个单独的峰,根据洗脱顺序依次编号为峰1至4。其中,峰1和4是对映体;峰2和3是对映体。未确认绝对构型。

[0617] 将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10μC18 110A, AXI/; 250×21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认绝对构型。

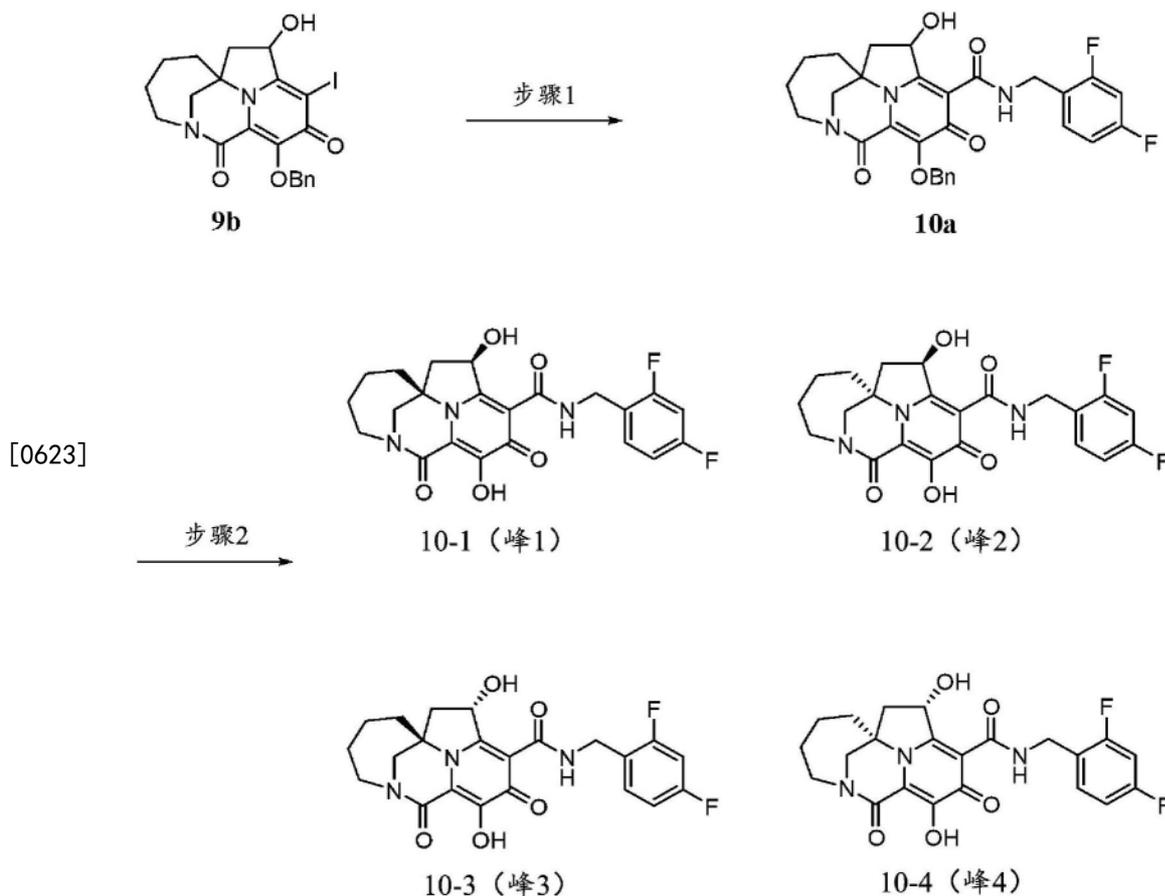
[0618] 峰1:MS (m/z) 464.25 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.52 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.60 (dd, J=9.4, 7.0Hz, 1H), 4.66 (dd, J=14.6, 5.9Hz, 1H), 4.55 (dd, J=14.5, 5.5Hz, 1H), 4.16 (dt, J=13.8, 7.3Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.61 (dd, J=12.2, 7.1Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.21-1.07 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-108.99 (td, J=9.3, 4.4Hz), -112.44 (t, J=7.2Hz)。

[0619] 峰2:MS (m/z) 464.26 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.88 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.32-7.16 (m, 2H), 5.68 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.62 (dd, J=14.5, 5.8Hz, 1H), 4.54 (dd, J=14.6, 5.6Hz, 1H), 4.18 (dt, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 3.81 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.03 (dt, J=12.1, 5.7Hz, 1H), 2.25 (dd, J=13.5, 6.9Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.04 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.24 (ddd, J=15.5, 9.2, 6.2Hz), -112.44 (t, J=7.2Hz)。

[0620] 峰3:MS (m/z) 464.26 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.88 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 2H), 5.68 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.62 (dd, J=14.5, 5.8Hz, 1H), 4.54 (dd, J=14.5, 5.6Hz, 1H), 4.18 (dt, J=14.1, 7.4Hz, 1H), 3.81 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.65 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.03 (dt, J=12.3, 5.5Hz, 1H), 2.25 (dd, J=13.4, 6.8Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.04 (d, J=13.4Hz, 1H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.31-1.13 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.24 (ddd, J=15.6, 9.5, 6.3Hz), -112.44 (t, J=7.1Hz)。

[0621] 峰4:MS (m/z) 464.22 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.52 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.7Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.61 (dd, J=9.4, 7.1Hz, 1H), 4.66 (dd, J=14.5, 6.0Hz, 1H), 4.56 (dd, J=14.7, 5.5Hz, 1H), 4.17 (dt, J=14.5, 7.6Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.06 (dt, J=12.5, 5.7Hz, 1H), 2.62 (dd, J=12.2, 7.0Hz, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 3H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-108.87--109.12 (m), -112.44 (t, J=7.3Hz)。

[0622] 实施例10: (6aS, 8R) -N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-1)、(6aR, 8R) -N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-2)、(6aS, 8S) -N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-3)和(6aR, 8S) -N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-4)的制备:



[0624] 步骤1. 11-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10a)的合成:

[0625] 向根据实施例9中的中间体9b的制备而制备的11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.091g, 0.185mmol)在DMSO(3.7mL)中的溶液中添加2,4-二氟苄胺(0.149g, 1.04mmol)、*i*-Pr₂NEt(0.161mL, 0.924mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.011g, 0.009mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS(m/z) 536.16[M+H]⁺。

[0626] 步骤2. (6aS,8R)-N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-1)、(6aR,8R)-N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-2)、(6aS,8S)-N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-3)和(6aR,8S)-N-(2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(10-4)的合成:

[0627] 通过制备型SFC在AD-H柱上使用50%*i*-PrOH(含有0.1%NH₃)共溶剂将11-(苄氧

基)-N-(2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的立体异构体,得到四个单独的峰,根据洗脱顺序依次编号为峰1至4。其中,峰1和4是对映体;峰2和3是对映体。未确认分配绝对构型。

[0628] 将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10 μ C18 110A, AXI/;250 \times 21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认分配绝对构型。

[0629] 峰1:MS(m/z)446.23[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.44(t,J=5.8Hz,1H), 7.45(td,J=8.6,6.6Hz,1H), 7.33-7.19(m,1H), 7.09(td,J=8.6,2.6Hz,1H), 5.61(dd,J=9.4,7.1Hz,1H), 4.60(qd,J=15.0,5.7Hz,2H), 4.18(dt,J=14.1,7.4Hz,1H), 3.85(s,2H), 3.07(dt,J=12.5,5.7Hz,1H), 2.63(dd,J=12.2,7.0Hz,1H), 2.04-1.92(m,2H), 1.89-1.77(m,3H), 1.71-1.55(m,1H), 1.22-1.08(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -112.03(p,J=8.1Hz), -114.77(q,J=8.9Hz)。

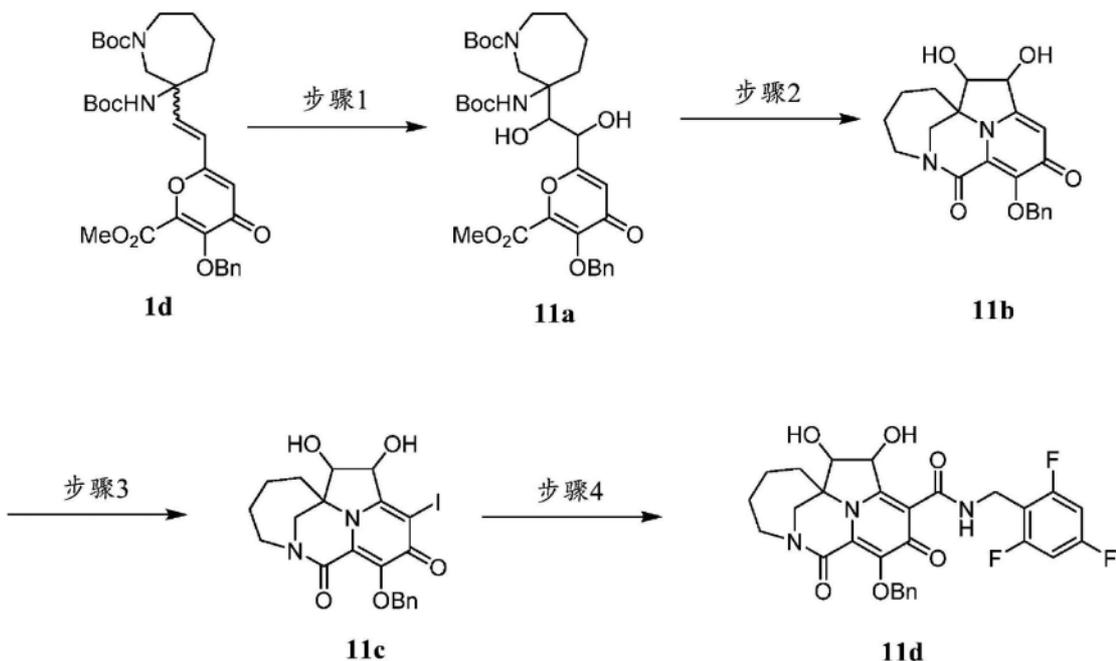
[0630] 峰2:MS(m/z)446.27[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.80(t,J=5.8Hz,1H), 7.44(td,J=8.7,6.6Hz,1H), 7.26(ddd,J=10.6,9.3,2.6Hz,1H), 7.08(td,J=8.5,2.6Hz,1H), 5.68(d,J=6.7Hz,1H), 4.63-4.52(m,2H), 4.19(dt,J=13.2,7.5Hz,1H), 3.83(d,J=14.2Hz,1H), 3.68(dd,J=14.1,1.4Hz,1H), 3.05(ddd,J=13.3,6.6,4.7Hz,1H), 2.28(dd,J=13.5,6.9Hz,1H), 2.20(dd,J=15.5,6.4Hz,1H), 2.15-2.08(m,1H), 2.06(d,J=13.5Hz,1H), 1.91-1.77(m,2H), 1.73-1.62(m,1H), 1.30-1.16(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -112.32(p,J=7.7Hz), -114.96(q,J=8.8Hz)。

[0631] 峰3:MS(m/z)446.26[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.80(t,J=5.9Hz,1H), 7.50-7.37(m,1H), 7.26(td,J=10.0,2.6Hz,1H), 7.08(td,J=8.5,2.5Hz,1H), 5.68(d,J=6.8Hz,1H), 4.64-4.51(m,2H), 4.19(dt,J=14.1,7.5Hz,1H), 3.83(d,J=14.2Hz,1H), 3.68(d,J=14.1Hz,1H), 3.05(dt,J=12.3,5.5Hz,1H), 2.28(dd,J=13.5,6.8Hz,1H), 2.20(dd,J=15.4,6.4Hz,1H), 2.16-2.09(m,1H), 2.06(d,J=13.4Hz,1H), 1.92-1.78(m,2H), 1.74-1.62(m,1H), 1.30-1.15(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -112.32(p,J=7.6Hz), -114.96(q,J=8.5Hz)。

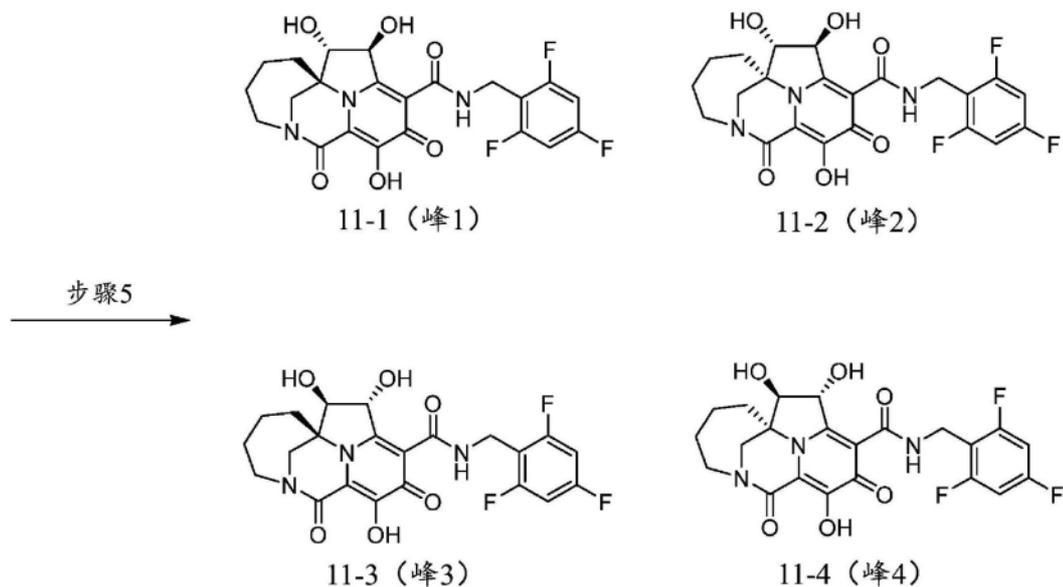
[0632] 峰4:MS(m/z)446.24[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.43(t,J=5.8Hz,1H), 7.44(td,J=8.7,6.6Hz,1H), 7.26(td,J=9.9,2.6Hz,1H), 7.08(td,J=8.5,2.7Hz,1H), 5.61(dd,J=9.4,7.1Hz,1H), 4.59(qd,J=14.9,5.8Hz,2H), 4.17(dt,J=14.2,7.4Hz,1H), 3.84(s,2H), 3.05(dd,J=12.8,5.9Hz,1H), 2.62(dd,J=12.2,7.1Hz,1H), 2.03-1.92(m,2H), 1.89-1.76(m,3H), 1.69-1.57(m,1H), 1.22-1.08(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -112.03(p,J=8.2Hz), -114.77(q,J=8.9Hz)。

[0633] 实施例11:(6aR,7S,8S)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-1)、(6aS,7S,8S)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-2)、(6aR,7R,8R)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,

6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-3)和(6aS,7R,8R)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-4)的制备:



[0634]



[0635] 步骤1. 3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(11a)的合成:

[0636] 向根据实施例1中的中间体1d的制备而制备的(E)-3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)乙烯基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.595g,0.994mmol)在1:1丙酮/水(14.3mL)中的溶液中添加NMO(0.233g,1.99mmol)和2.5%OsO₄在tBuOH中的溶液(0.125mL,0.010mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24小时,用

饱和硫代硫酸钠和 NaHCO_3 水溶液淬灭,并搅拌1小时。将混合物浓缩并添加 CH_2Cl_2 。分离各相,并将水相用 CH_2Cl_2 (2 \times) 萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并通过柱色谱法(0-80%EtOAc/己烷)纯化,得到3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯。MS(m/z) 632.87[M+H]⁺。

[0637] 步骤2. 11-(苄氧基)-7,8-二羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(11b)的合成:

[0638] 在0 $^\circ\text{C}$ 下向3-(2-(5-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)-4-氧代-4H-吡喃-2-基)-1,2-二羟基乙基)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(0.519g,0.821mmol)在 CH_2Cl_2 (20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(4.00mL,50.5mmol)。将反应混合物搅拌2小时,温热至室温,浓缩并在高真空下干燥1小时。将残余物溶解于乙醇(20mL)中并在90 $^\circ\text{C}$ 下加热3小时。将反应混合物冷却至室温,浓缩并通过柱色谱法纯化,得到11-(苄氧基)-7,8-二羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS(m/z) 383.26[M+H]⁺。

[0639] 步骤3. 11-(苄氧基)-7,8-二羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(11c)的合成:

[0640] 向11-(苄氧基)-7,8-二羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.100g,0.261mmol)在无水甲醇(2mL)中的溶液中添加77%*m*-CPBA(0.234g,1.05mmol)和*N*-碘琥珀酰亚胺(0.235g,1.05mmol)。将反应混合物在80 $^\circ\text{C}$ 下加热0.5小时并冷却至室温。将溶液用 CH_2Cl_2 稀释并用10% Na_2SO_3 水溶液洗涤。将水相用 CH_2Cl_2 萃取,并将合并的有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-10%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-7,8-二羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS(m/z) 509.09[M+H]⁺。

[0641] 步骤4. 11-(苄氧基)-7,8-二羟基-1,10-二氧化代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11d)的合成:

[0642] 向11-(苄氧基)-7,8-二羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.027g,0.053mmol)在DMSO(2mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(0.043g,0.266mmol)、*i*-Pr₂NEt(0.046mL,0.266mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.003g,0.003mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80 $^\circ\text{C}$ 持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1 \times)、饱和 NaHCO_3 水溶液(1 \times)和盐水(1 \times)洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩并通过柱色谱法(0-20%MeOH/ CH_2Cl_2)纯化,得到11-(苄氧基)-7,8-二羟基-1,10-二氧化代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS(m/z) 570.21[M+H]⁺。

[0643] 步骤5. (6aR,7S,8S)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧化代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-1)、(6aS,7S,8S)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧化代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-

八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-2)、(6aR,7R,8R)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-3)和(6aS,7R,8R)-7,8,11-三羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(11-4)的合成:

[0644] 通过制备型SFC在IB柱上使用40%MeOH共溶剂将11-(苄氧基)-7,8-二羟基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的立体异构体,得到四个单独的峰,根据洗脱顺序依次编号为峰1至4。其中,峰1和4是对映体;峰2和3是对映体。未确认分配绝对构型。

[0645] 将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10 μ C18 110A, AXI/;250 \times 21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认分配绝对构型。

[0646] 峰1:MS(m/z)480.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.86(t,J=5.7Hz,1H),7.22(t,J=8.6Hz,2H),5.74(s,1H),5.53(s,1H),4.57(qd,J=14.6,5.7Hz,2H),4.20(dt,J=13.7,6.9Hz,1H),4.06(s,1H),3.79(d,J=14.6Hz,1H),3.65(d,J=14.6Hz,1H),3.03(dt,J=12.6,6.0Hz,1H),2.49-2.43(m,1H),2.17-2.06(m,1H),2.00(dd,J=15.5,7.1Hz,1H),1.86-1.75(m,2H),1.78-1.59(m,1H),1.25(d,J=15.5Hz,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.28(ddd,J=15.6,9.3,6.2Hz),-112.43(t,J=7.2Hz)。

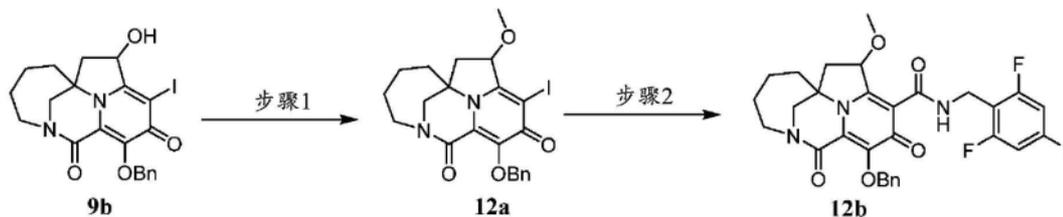
[0647] 峰2:MS(m/z)480.21[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.50(t,J=5.7Hz,1H),7.23(t,J=8.6Hz,2H),6.98(s,1H),5.10(d,J=8.0Hz,1H),4.65(dd,J=14.6,5.8Hz,1H),4.55(dd,J=14.6,5.4Hz,1H),4.15(dt,J=13.5,6.9Hz,1H),4.06(d,J=7.9Hz,1H),3.83-3.70(m,2H),3.05(dt,J=12.8,6.0Hz,1H),2.32-2.25(m,1H),1.86-1.74(m,2H),1.75-1.69(m,1H),1.69-1.59(m,1H),1.50(dd,J=15.1,7.2Hz,1H),1.34-1.26(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -108.87--109.08(m),-112.43(t,J=7.4Hz)。

[0648] 峰3:MS(m/z)480.22[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.51(t,J=5.7Hz,1H),7.28-7.18(m,2H),6.99(s,1H),5.10(d,J=8.0Hz,1H),4.66(dd,J=14.7,5.8Hz,1H),4.56(dd,J=14.6,5.5Hz,1H),4.21-4.11(m,1H),4.07(d,J=8.2Hz,1H),3.81-3.72(m,2H),3.10-3.02(m,1H),2.33-2.25(m,1H),1.88-1.70(m,3H),1.70-1.59(m,1H),1.51(dd,J=14.6,7.5Hz,1H),1.32-1.24(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -108.87--109.07(m),-112.43(t,J=7.2Hz)。

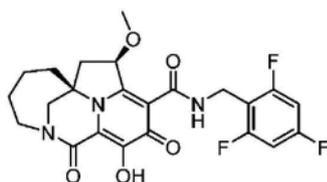
[0649] 峰4:MS(m/z)480.20[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 10.86(t,J=5.7Hz,1H),7.28-7.13(m,2H),5.74(s,1H),5.53(s,1H),4.57(qd,J=14.5,5.7Hz,2H),4.20(dt,J=13.4,6.8Hz,1H),4.06(s,1H),3.79(d,J=14.5Hz,1H),3.65(d,J=14.6Hz,1H),3.03(dt,J=13.0,6.1Hz,1H),2.17-2.06(m,1H),2.00(dd,J=15.4,7.3Hz,1H),1.85-1.74(m,2H),1.74-1.61(m,1H),1.35-1.24(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.28(ddd,J=9.4,6.5,3.0Hz),-112.43(t,J=7.1Hz)。

[0650] 实施例12:(6aS,8R)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺

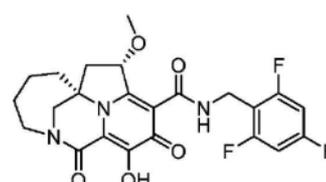
(12-1)、(6aR,8S)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-2)、(6aS,8S)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-3)和(6aR,8R)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-4)的制备:



[0651]

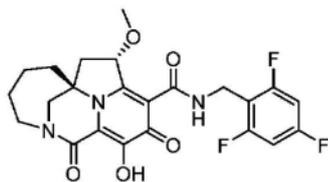


12-1 (来自主要立体异构体的峰1)

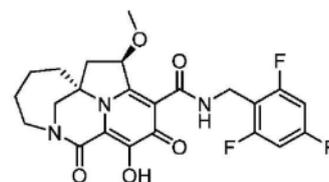


12-2 (来自主要立体异构体的峰2)

步骤3



12-3 (来自主要立体异构体的峰3)



12-4 (来自主要立体异构体的峰4)

[0652] 步骤1. 11-(苄氧基)-9-碘-8-甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(12a)的合成:

[0653] 在室温下向根据实施例9中的中间体9b的制备而制备的11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.035g,0.071mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加60%氢化钠(0.004g,0.107mmol)。5分钟后,添加碘甲烷(0.009mL,0.142mmol)。将反应搅拌2小时,用MeOH淬灭,浓缩并通过柱色谱法(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化。再次通过柱色谱法(20-100%EtOAc/己烷)纯化不纯的残余物,得到11-(苄氧基)-9-碘-8-甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS(m/z)507.10[M+H]⁺。

[0654] 步骤2. 11-(苄氧基)-8-甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12b)的合成:

[0655] 向11-(苄氧基)-9-碘-8-甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.016g,0.032mmol)在DMSO(1mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(0.026g,0.160mmol)、i-Pr₂NEt(0.028mL,0.160mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.002g,

0.002mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺,为两种可分离的立体异构体。

[0656] 峰1(主要):MS(m/z) 568.15[M+H]⁺。

[0657] 峰2(次要):MS(m/z) 568.18[M+H]⁺。

[0658] 步骤3. (6aS,8R)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-1)、(6aR,8S)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-2)、(6aS,8S)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-3)和(6aR,8R)-11-羟基-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(12-4)的合成:

[0659] 通过制备型SFC在AD-H柱上使用40%MeOH共溶剂将11-(苄氧基)-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺的主要非对映体(来自12b的峰1)分离成其单独的立体异构体,得到两个单独的峰。将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini10μC18 110A,AXI/;250×21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认分配绝对构型。

[0660] 峰1:MS(m/z) 478.19[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.83(t,J=5.6Hz,1H), 7.32-7.13(m,2H), 5.68(d,J=5.6Hz,1H), 4.63(dd,J=14.4,6.1Hz,1H), 4.47(dd,J=14.4,5.1Hz,1H), 4.18(dt,J=13.6,7.1Hz,1H), 3.81(d,J=14.2Hz,1H), 3.63(d,J=14.3Hz,1H), 3.39(s,3H), 3.02(dt,J=12.7,5.7Hz,1H), 2.27(d,J=13.5Hz,1H), 2.13-2.02(m,3H), 1.87-1.76(m,2H), 1.72-1.61(m,1H), 1.31-1.24(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-109.34(tt,J=9.7,6.4Hz), -112.45(t,J=7.3Hz)。

[0661] 峰2:MS(m/z) 478.18[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.83(t,J=5.6Hz,1H), 7.26-7.16(m,2H), 5.68(d,J=5.6Hz,1H), 4.63(dd,J=14.5,6.0Hz,1H), 4.47(dd,J=14.5,5.2Hz,1H), 4.18(dt,J=13.8,7.1Hz,1H), 3.81(d,J=14.2Hz,1H), 3.63(d,J=14.3Hz,1H), 3.39(s,3H), 3.02(dt,J=12.5,5.7Hz,1H), 2.27(d,J=13.5Hz,1H), 2.13-2.03(m,3H), 1.86-1.76(m,2H), 1.71-1.62(m,1H), 1.31-1.24(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ-109.34(ddd,J=9.0,6.4,2.9Hz), -112.45(t,J=7.2Hz)。

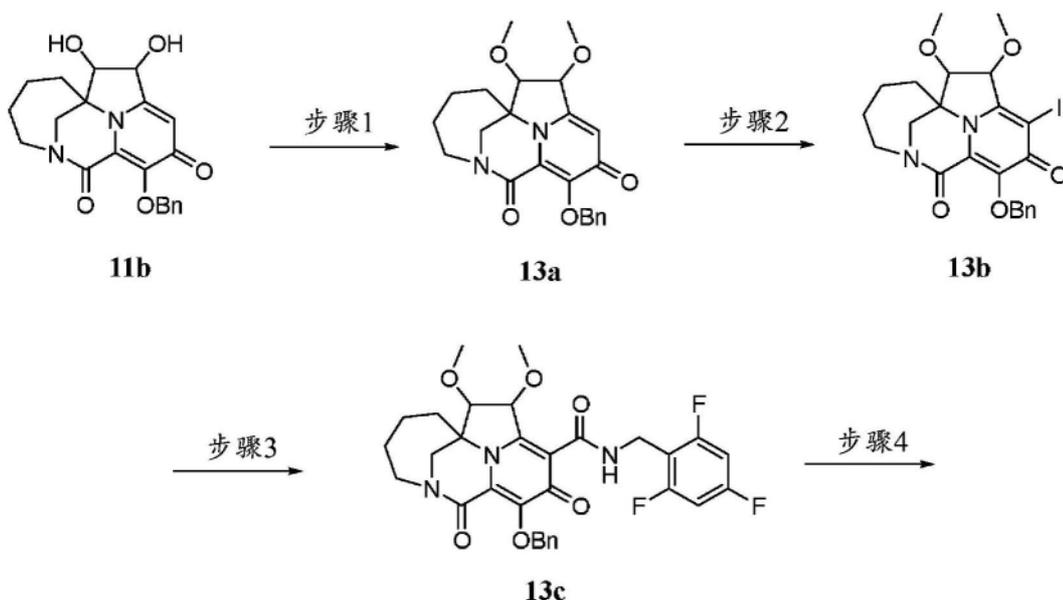
[0662] 通过制备型SFC在OJ-H柱上使用20%EtOH共溶剂将11-(苄氧基)-8-甲氧基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺的次要非对映体(来自12b的峰2)分离成其单独的立体异构体,得到两个单独的峰。将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合

物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10 μ C18 110A,AXI/;250 \times 21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认分配绝对构型。

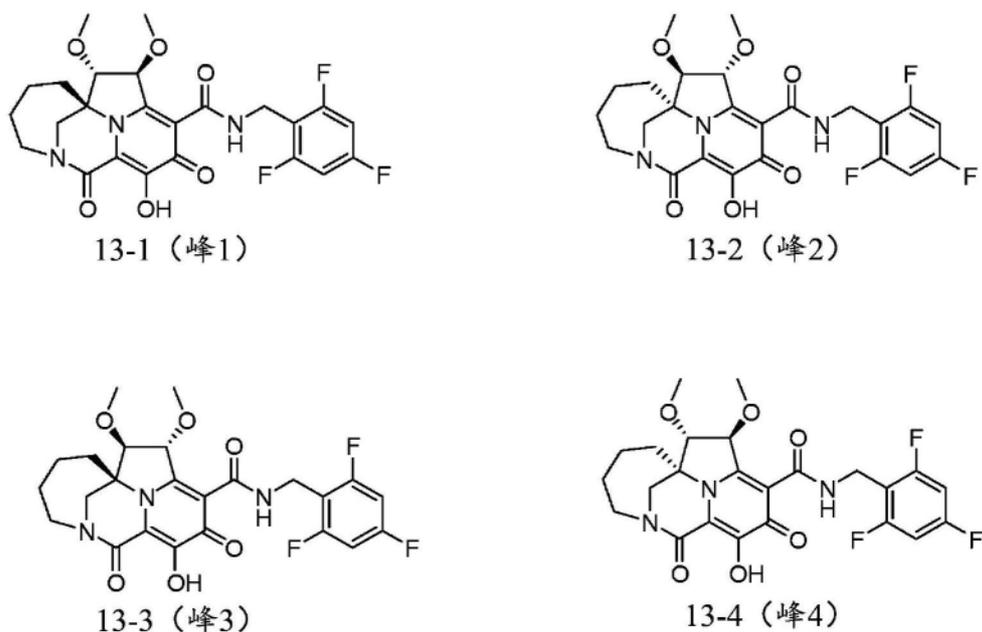
[0663] 峰1:MS(m/z)478.12[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.66(t,J=5.6Hz,1H),7.22-7.14(m,2H),5.37(t,J=7.6Hz,1H),4.55(dd,J=14.3,6.2Hz,1H),4.41(dd,J=14.5,5.1Hz,1H),4.16(dt,J=14.2,7.6Hz,1H),3.85-3.74(m,2H),3.27(s,3H),3.09-3.00(m,1H),2.76(dd,J=12.4,7.2Hz,1H),1.89-1.72(m,5H),1.67-1.56(m,1H),1.16-1.05(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.64(ddd,J=9.4,6.4,3.0Hz),-112.09(t,J=7.1Hz)。

[0664] 峰2:MS(m/z)478.13[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.67(t,J=5.6Hz,1H),7.25-7.17(m,2H),5.37(t,J=7.6Hz,1H),4.56(dd,J=14.2,6.1Hz,1H),4.42(dd,J=14.4,5.0Hz,1H),4.17(dt,J=14.0,7.6Hz,1H),3.87-3.74(m,2H),3.28(s,3H),3.09-3.01(m,1H),2.77(dd,J=12.3,7.2Hz,1H),1.94-1.75(m,5H),1.69-1.52(m,1H),1.21-1.00(m,1H)。¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ -109.64(tt,J=9.0,6.1Hz),-112.09(t,J=7.2Hz)。

[0665] 实施例13:(6aR,7S,8S)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-1)、(6aS,7R,8R)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-2)、(6aR,7R,8R)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-3)和(6aS,7S,8S)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-4)的制备:



[0666]



[0667] 步骤1. 11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(13a)的合成:

[0668] 在室温下向根据实施例11中的中间体11b的制备而制备的11-(苄氧基)-7,8-二羟基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.250g,0.654mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加60%氢化钠(0.063g,1.63mmol)。5分钟后,添加碘甲烷(0.163mL,2.61mmol)。将反应搅拌2小时,用MeOH淬灭,浓缩并通过柱色谱法纯化(0-100%EtOAc/庚烷,然后0-10%MeOH/CH₂Cl₂),得到11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS(m/z)411.28[M+H]⁺。

[0669] 步骤2. 11-(苄氧基)-9-碘-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(13b)的合成:

[0670] 向11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂

九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.036g,0.088mmol)在无水甲醇(1mL)中的溶液中添加77%*m*-CPBA(0.079g,0.351mmol)和*N*-碘琥珀酰亚胺(0.079g,0.351mmol)。将反应混合物在80℃下加热1小时并冷却至室温。将溶液用CH₂Cl₂稀释并用10%Na₂SO₃水溶液洗涤。将水相用CH₂Cl₂萃取,并将合并的有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-10%MeOH/CH₂Cl₂)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-9-碘-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮。MS(*m/z*) 537.08[M+H]⁺。

[0671] 步骤3. 11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13c)的合成:

[0672] 向11-(苄氧基)-9-碘-7,8-二甲氧基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.034g,0.064mmol)在DMSO(1.4mL)中的溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(0.052g,0.322mmol)、*i*-Pr₂NEt(0.056mL,0.322mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.004g,0.003mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS(*m/z*) 598.15[M+H]⁺。

[0673] 步骤4. (6aR,7S,8S)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-1)、(6aS,7R,8R)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-2)、(6aR,7R,8R)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-3)和(6aS,7S,8S)-11-羟基-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(13-4)的合成:

[0674] 通过制备型SFC在IA柱上使用50%*i*-PrOH(含有0.1%NH₃)共溶剂将11-(苄氧基)-7,8-二甲氧基-1,10-二氧化代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的立体异构体,得到四个单独的峰,根据洗脱顺序依次编号为峰1至4。将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(2mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10μC18 110A,AXI/;250×21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。未确认分配绝对构型。

[0675] 峰1:MS(*m/z*) 508.22[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.80(t,J=5.6Hz,1H),7.32-7.13(m,2H),5.76(s,1H),5.52(s,1H),4.61(dd,J=14.5,5.9Hz,1H),4.51(dd,J=14.5,5.4Hz,1H),4.20(dt,J=13.0,6.3Hz,1H),4.05(s,1H),3.79(s,2H),3.53(s,3H),

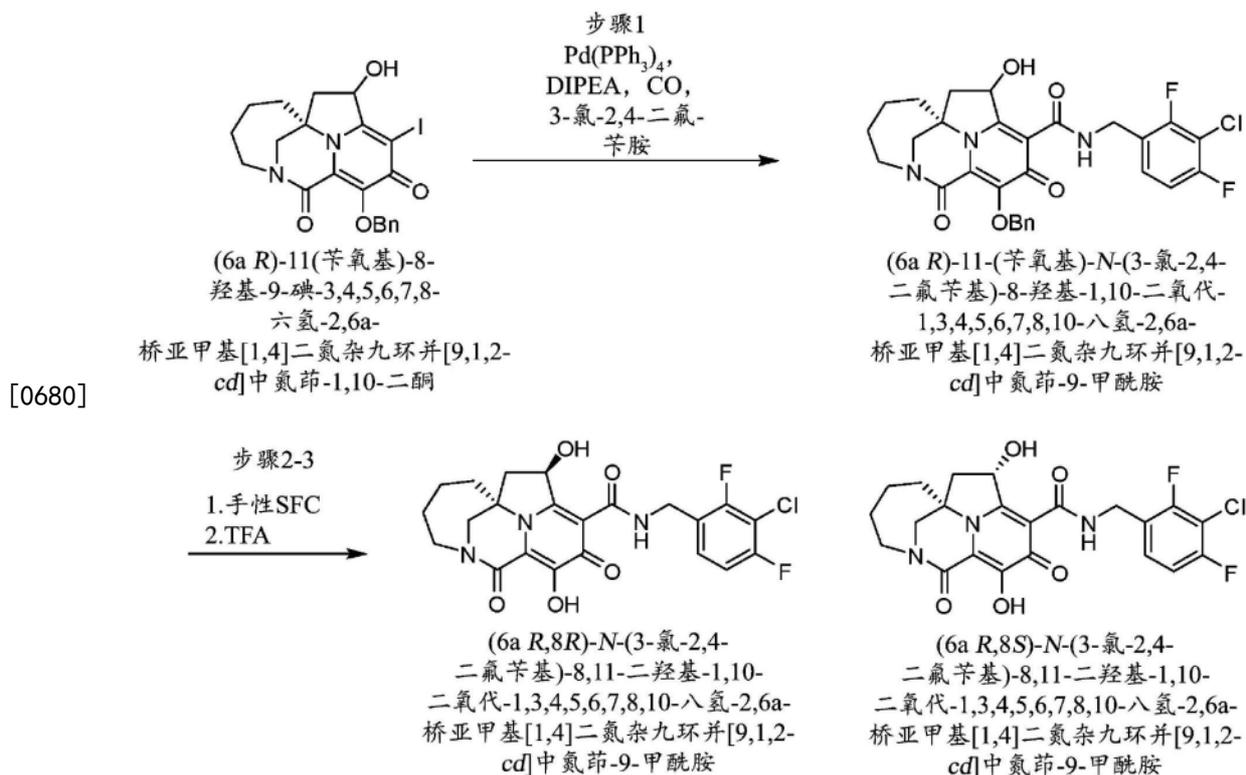
3.40 (s, 3H), 3.04 (dt, J=12.8, 5.8Hz, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.94-1.73 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.24 (tt, J=9.4, 6.3Hz), -112.28--112.58 (m)。

[0676] 峰2: MS (m/z) 508.24 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.80 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.23 (t, J=8.6Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.61 (dd, J=14.5, 5.9Hz, 1H), 4.51 (dd, J=14.5, 5.4Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.04 (dt, J=12.7, 5.9Hz, 1H), 2.15 (dd, J=15.5, 10.0Hz, 1H), 1.92-1.75 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.24 (tt, J=9.4, 6.3Hz), -112.45 (t, J=7.3Hz)。

[0677] 峰3: MS (m/z) 508.20 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.35 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.26-7.09 (m, 2H), 4.89 (d, J=7.4Hz, 1H), 4.46 (qd, J=14.4, 5.5Hz, 2H), 4.14 (dt, J=14.3, 7.4Hz, 1H), 4.02-3.81 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 1H), 1.54 (dd, J=15.3, 6.5Hz, 1H), 1.26-1.09 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.66 (tt, J=9.5, 6.2Hz), -112.01 (t, J=7.0Hz)。

[0678] 峰4: MS (m/z) 508.21 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.35 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.31-7.09 (m, 2H), 4.90 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.47 (qd, J=14.4, 5.7Hz, 2H), 4.15 (dt, J=14.1, 7.4Hz, 1H), 3.98-3.82 (m, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 1H), 1.54 (dd, J=15.2, 6.6Hz, 1H), 1.28-1.12 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-109.66 (tt, J=9.1, 6.3Hz), -112.01 (t, J=7.1Hz)。

[0679] 实施例14: (6aR, 8R) -N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(14-1)和(6aR, 8S) -N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(14-2)的制备:



[0681] (6aR)-11-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺的合成:

[0682] 向(6aR)-11-(苄氧基)-8-羟基-9-碘-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(0.261g,0.530mmol)(中间体9b)在DMSO(10mL)中的溶液中添加3-氯-2,4-二氟苄胺(0.471g,2.65mmol)、i-Pr₂NEt(0.462mL,2.65mmol)和Pd(PPh₃)₄(0.031g,0.026mmol)。将反应烧瓶抽空并用CO(g)回填三次,然后在1atm的CO(g)下加热至80℃持续4小时。冷却至室温后,将反应用EtOAc稀释并用0.05N HCl(1×)、饱和NaHCO₃水溶液(1×)和盐水(1×)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(0-100%EtOAc/庚烷)纯化残余物,得到(6aR)-11-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺。MS(m/z)570.15[M+H]⁺。

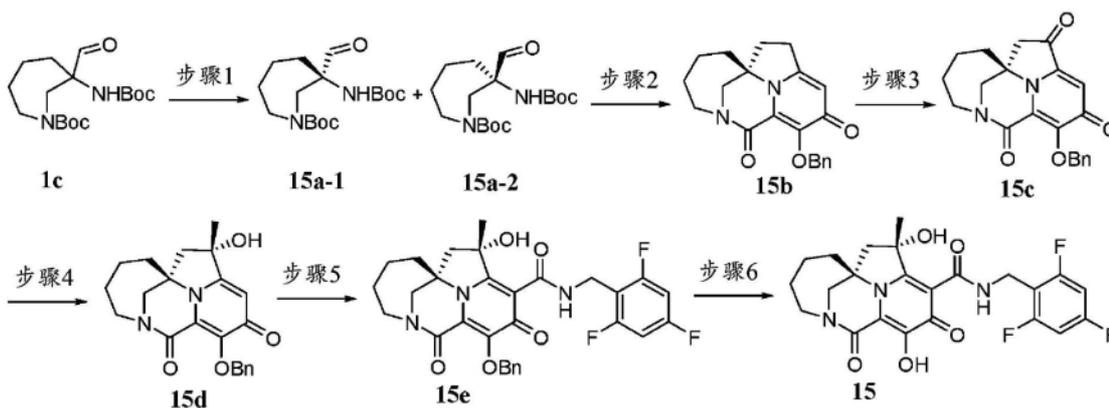
[0683] (6aR,8R)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(14-1)和(6aR,8S)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8,11-二羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(14-2)的合成:

[0684] 通过制备型SFC在IB柱上使用45%甲醇共溶剂将(6aR)-11-(苄氧基)-N-(3-氯-2,4-二氟苄基)-8-羟基-1,10-二氧代-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺分离成其单独的立体异构体,得到两个单独的峰。将分离的立体异构体各自溶解于1:1甲苯/TFA(峰1为10mL;峰2为6mL)中。将反应混合物在室温下搅拌2小时并浓缩。将残余物溶解于MeCN中并通过制备型HPLC(柱,Gemini 10μC18 110A,AXI/;250×21.2mm)纯化,在30分钟内用5-100%乙腈(0.1%TFA)的水(0.1%TFA)溶液洗脱。将合并的级分冻干,得到标题化合物。

[0685] 峰1 (14-1): MS (m/z) 480.31 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.84 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.42 (td, J=8.5, 6.2Hz, 1H), 7.31 (td, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 5.67 (dd, J=6.7, 3.5Hz, 1H), 5.34 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.18 (dt, J=13.0, 7.5Hz, 1H), 3.82 (d, J=14.2Hz, 1H), 3.67 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.05 (ddd, J=13.2, 6.5, 4.6Hz, 1H), 2.27 (dd, J=13.4, 6.8Hz, 1H), 2.19 (dd, J=15.5, 6.4Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 1H), 1.30-1.14 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -116.15 (td, J=7.4, 6.1, 2.2Hz), -118.37 (d, J=8.2Hz)。

[0686] 峰2 (14-2): MS (m/z) 480.21 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.43 (td, J=8.4, 6.2Hz, 1H), 7.31 (td, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 5.60 (dd, J=9.4, 7.0Hz, 1H), 4.64 (qd, J=15.1, 5.9Hz, 2H), 4.17 (dt, J=13.2, 7.4Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.06 (dt, J=13.2, 5.7Hz, 1H), 2.62 (dd, J=12.2, 7.1Hz, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 1H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -115.86 (ddd, J=8.7, 6.1, 2.4Hz), -118.16 (d, J=8.0Hz)。

[0687] 实施例15: (6aS, 8S)-8, 11-二羟基-8-甲基-1, 10-二氧代-N-(2, 4, 6-三氟苄基)-1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10-八氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮杂九环并[9, 1, 2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(15)的制备:



[0688]

[0689] 步骤1. (R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-1)和(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-2)的拆分:

[0690] 使用手性SFC(15%ACN)拆分外消旋3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯,得到(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-1)和(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-2)。

[0691] 步骤2. (6aS)-11-(苄氧基)-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮杂九环并[9, 1, 2-cd]中氮茛-1, 10-二酮(15b)的合成:

[0692] 以与11-(苄氧基)-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮杂九环并[9, 1, 2-cd]中氮茛-1, 10-二酮(1f)类似的方式,使用(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-1)代替3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1c)合成标题化合物。

[0693] 步骤3. (6aS)-11-(苄氧基)-3, 4, 5, 6-四氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮杂九环并[9, 1, 2-cd]中氮茛-1, 8, 10(7H)-三酮(15c)的合成:

[0694] 在-78℃下向(6aS)-11-(苄氧基)-3, 4, 5, 6, 7, 8-六氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮

杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(15b,2.0g,5.7mmol)在THF(100mL)中的溶液中滴加LiHMDS(在THF中为1.0M,17.1mL),并将所得深色溶液搅拌30分钟。将O₂(g)鼓泡通入该反应,将其温热至室温,同时将O₂(g)鼓泡通入该反应持续20分钟。将反应用MeOH淬灭,浓缩并通过combiflash(24g,MeOH/DCM)纯化,得到标题产物。

[0695] 步骤4. (6aS,8S)-11-(苄氧基)-8-羟基-8-甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(15d)的合成:

[0696] 在-78℃下先后将MeLi(在二乙氧基甲烷中为3.1M,0.32mL)和MeMgBr(在THF中为3.0M,0.165mL)添加到THF(6mL)中,并将所得溶液搅拌1小时。滴加(6aS)-11-(苄氧基)-3,4,5,6-四氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,8,10(7H)-三酮(15c,120mg,0.33mmol)在THF(6mL)中的溶液,并将溶液在-78℃下搅拌1小时。将反应用水淬灭,过滤,并将滤饼依次用DCM和MeOH洗涤。将滤液浓缩,溶解于DMF/TFA中,并通过Gilson HPLC(0-100%ACN/H₂O)纯化,得到标题产物,为单一立体异构体,暂定。

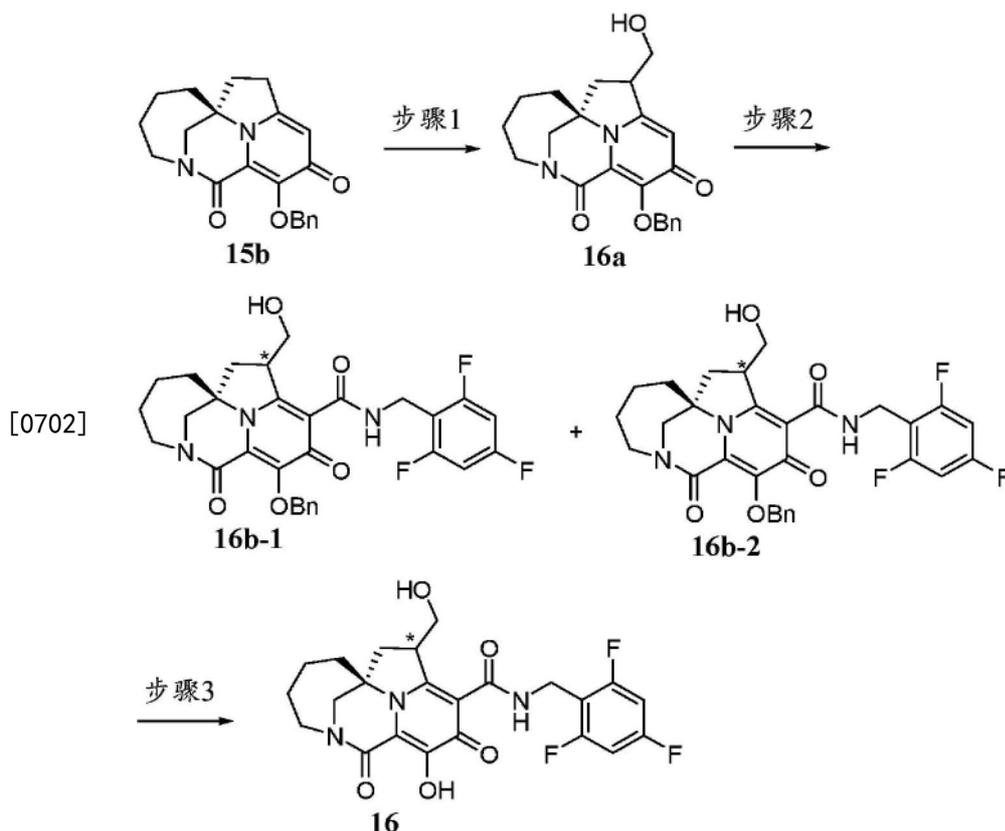
[0697] 步骤5. (6aS,8S)-11-(苄氧基)-8-羟基-8-甲基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(15e)的合成:

[0698] 以类似于11-(苄氧基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(1g)的方式,使用(6aS,8S)-11-(苄氧基)-8-羟基-8-甲基-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(15d)代替11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(1f)制备标题化合物。使用Gilson HPLC(5-100%ACN/H₂O+0.1%TFA)纯化反应,得到标题化合物。

[0699] 步骤6. (6aS,8S)-8,11-二羟基-8-甲基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(15)的合成:

[0700] 将TFA(1mL)添加到(6aS,8S)-11-(苄氧基)-8-羟基-8-甲基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(15e,38mg,0.0067mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中,并将所得溶液搅拌3小时。将反应浓缩,溶解于DMF中,并通过Gilson HPLC(0-100%ACN/H₂O)纯化,得到标题产物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.68(t,J=5.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.35-7.16(m,2H),4.81-4.38(m,2H),4.24-4.12(m,1H),3.86(d,J=14.4Hz,1H),3.74(d,J=14.4Hz,1H),3.00(dt,J=13.3,6.7Hz,1H),2.41-2.36(m,1H),2.26-2.13(m,2H),1.89-1.71(m,5H),1.69(s,3H); MS(m/z)478.2[M+H]⁺。

[0701] 实施例16: (6aS)-11-羟基-8-(羟甲基)-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(16)的制备:



[0703] 步骤1. (6a*S*)-11-(苄氧基)-8-(羟甲基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-1,10-二酮(16a)的合成:

[0704] 在-78℃下向(6a*S*)-11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-1,10-二酮(15b,100mg,0.43mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加LDA(在THF/己烷中为1.0M,0.86mL),并将所得溶液搅拌10分钟。添加1*H*-苯并三唑-1-甲醇在THF(2mL)中的溶液,并将该溶液在-78℃下搅拌1小时。将反应用MeOH淬灭,浓缩,并经由combiflash(12g,MeOH/DCM)纯化,得到所需产物,为非对映体的混合物。

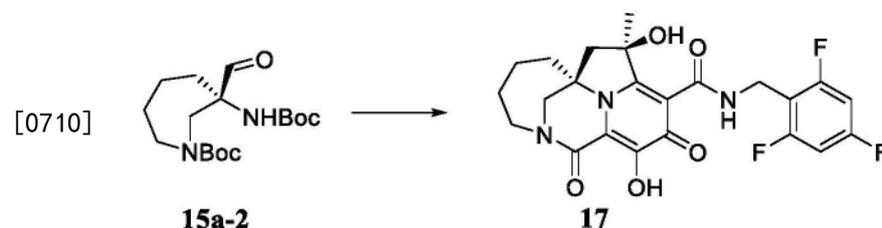
[0705] 步骤2. (6a*S*,8*S*)-11-(苄氧基)-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-9-甲酰胺(16b-1)和(6a*S*,8*R*)-11-(苄氧基)-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-9-甲酰胺(16b-2)的合成:

[0706] 以类似于11-(苄氧基)-1,10-二氧代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-9-甲酰胺(1g)的方式,使用(6a*S*)-11-(苄氧基)-8-(羟甲基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-1,10-二酮(16a)代替11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-1,10-二酮(1f)制备标题化合物。使用Gilson HPLC(5-100%ACN/H₂O+0.1%TFA)纯化混合物,得到标题化合物,为分离的非对映体。

[0707] 步骤3. (6a*S*)-11-羟基-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-*N*-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-*cd*]中氮茛-9-甲酰胺(16)的合成:

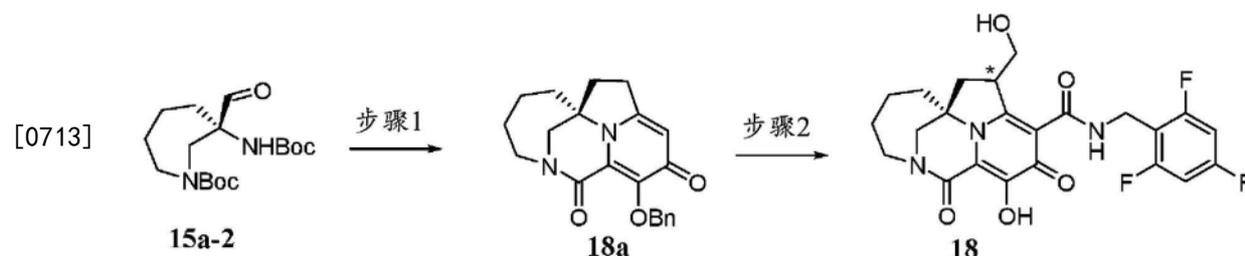
[0708] 向(6aS)-11-(苄氧基)-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(16b-2,峰2)在甲苯(0.5mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL),并将所得溶液搅拌3小时。将反应浓缩,重新溶解于1:1THF/MeOH(1mL)中,并添加LiOH(在H₂O中为2M,0.05mL)。将溶液搅拌1.5小时,并添加0.15mL 1N HCl。将反应浓缩,重新溶解于DMF中,并通过Gilson HPLC(5-100% ACN/H₂O)纯化,得到标题化合物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ11.09(s,1H),6.78-6.57(m,2H),4.75-4.56(m,3H),4.47(dt,J=13.7,6.9Hz,1H),4.09(dd,J=10.8,6.4Hz,1H),3.90(dd,J=10.7,6.3Hz,1H),3.73-3.52(m,2H),3.02(dt,J=12.9,6.1Hz,1H),2.47-1.94(m,5H),1.86(dt,J=14.7,7.4Hz,1H),1.83-1.70(m,1H),1.58(dd,J=15.8,7.8Hz,1H);MS(m/z)478.2[M+H]⁺。

[0709] 实施例17:(6aR,8R)-8,11-二羟基-8-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(17)的制备:



[0711] 以与(6aS,8S)-8,11-二羟基-8-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(15)类似的方式,使用(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-2)代替(R)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-1)制备标题化合物,立体化学暂定。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.68(t,J=5.5Hz,1H),7.73(s,1H),7.35-7.16(m,2H),4.81-4.38(m,2H),4.24-4.12(m,1H),3.86(d,J=14.4Hz,1H),3.74(d,J=14.4Hz,1H),3.00(dt,J=13.3,6.7Hz,1H),2.41-2.36(m,1H),2.26-2.13(m,2H),1.89-1.71(m,5H),1.69(s,3H);MS(m/z)478.1[M+H]⁺。

[0712] 实施例18:(6aR)-11-羟基-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(18)的制备:



[0714] 步骤1.(6aR)-11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(18a)的合成:

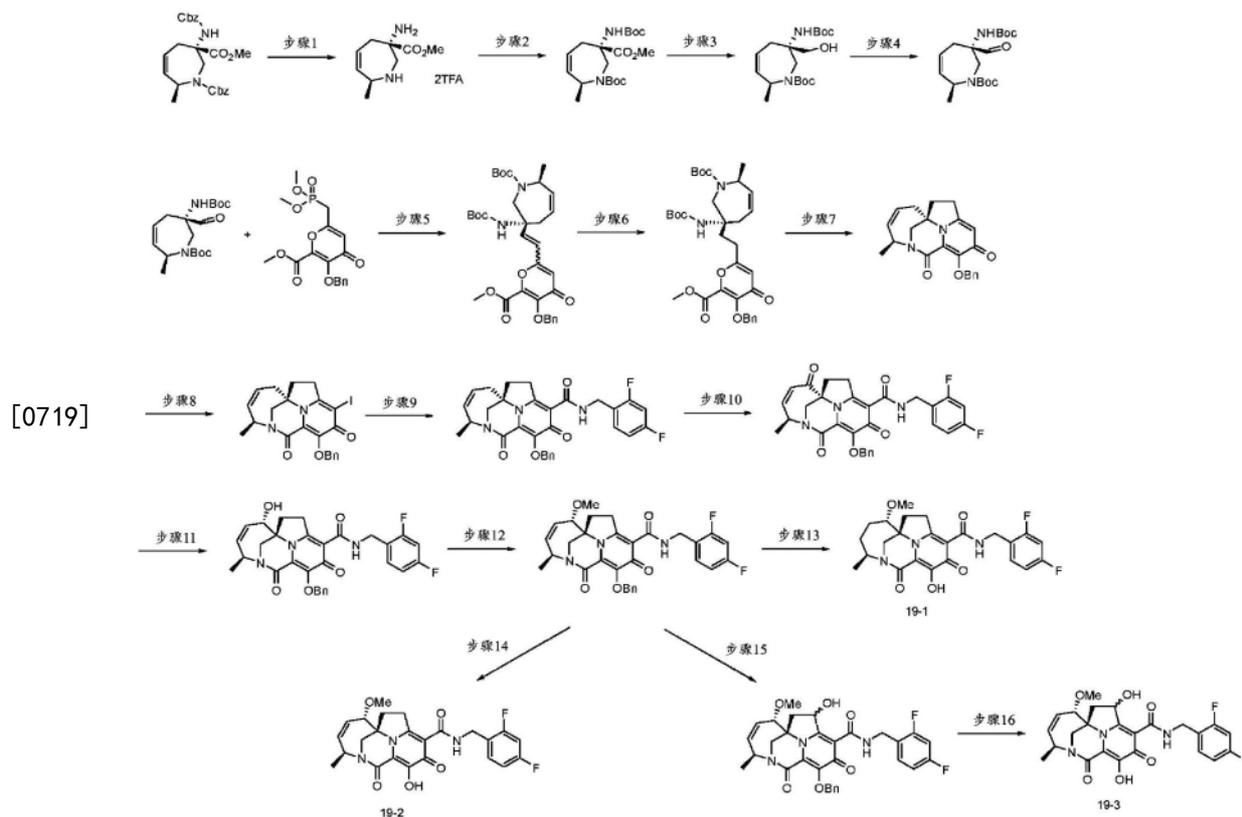
[0715] 以与11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(1f)类似的方式,使用(S)-3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮

杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(15a-2)代替3-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲酰基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1c)合成标题化合物。

[0716] 步骤2. (6aR)-11-羟基-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(18)的合成:

[0717] 以类似于(6aS)-11-羟基-8-(羟甲基)-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(16)的方式,使用(6aR)-11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(18a)代替(6aS)-11-(苄氧基)-3,4,5,6,7,8-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-1,10-二酮(15b)制备标题化合物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ6.96-6.86 (m, 2H), 4.72-4.56 (m, 2H), 4.37 (dt, J=14.6, 7.8Hz, 1H), 4.26 (tt, J=8.3, 3.8Hz, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.87 (d, J=18.4Hz, 1H), 3.83-3.72 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.37 (dd, J=13.0, 8.3Hz, 1H), 2.26 (dd, J=13.0, 8.8Hz, 1H), 2.07-1.87 (m, 4H), 1.78 (d, J=14.7Hz, 1H), 1.32 (dq, J=15.7, 7.7Hz, 1H); MS (m/z) 478.1 [M+H]⁺。

[0718] 实施例19: (1R,11S,14S)-N-[(2,4-二氟苄基)甲基]-3,7-二羟基-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(19-1、19-2和19-3)的制备



[0720] 步骤1: (3S,7S)-3-氨基-7-甲基-1,2,4,7-四氢氮杂卓-3-甲酸甲酯双TFA盐的合成:

[0721] 将(3S,7S)-3-(苄氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1,3-二甲酸O1-苄酯O3-甲酯(5g, 11.0mmol)在TFA(25mL)中在100℃下加热4小时。将反应冷却至室温,浓

缩,将所得残余物与EtOAc (8×20mL)共蒸发并直接用于下一步骤。LCMS-ESI+ (m/z): C9H16N2O2的H⁺计算理论值:184.12,实测值:185.02。

[0722] 步骤2: (3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1,3-二甲酸01-叔丁酯03-甲酯的合成:

[0723] 在室温下将(3S,7S)-3-氨基-7-甲基-1,2,4,7-四氢氮杂卓-3-甲酸甲酯双TFA盐(4.556g,11.1mmol)溶解于EtOAc (84.0mL)中。添加饱和碳酸钠水溶液(13.2mL),然后添加二碳酸二叔丁酯(7.235g,33.2mmol)。将所得混合物加热至70℃过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z): C19H32N2O6的H⁺计算理论值:384.23,实测值:384.746。

[0724] 步骤3: (3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(羟甲基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0725] 将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1,3-二甲酸01-叔丁酯03-甲酯(3.756g,9.77mmol)溶解于THF (97.0mL)中并冷却至0℃。将所得混合物用氮气吹扫,然后添加1.0M LAH的THF溶液(12.7mL,12.7mmol)。将反应在0℃下搅拌10分钟,然后从冷却浴中取出并在室温下搅拌30分钟。将反应冷却回0℃并用饱和罗谢尔盐逐滴淬灭。然后将混合物用EtOAc稀释,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并直接用于下一步骤。LCMS-ESI+ (m/z): C18H32N2O5的H⁺计算理论值:356.23,实测值:356.837。

[0726] 步骤4: (3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲酰基-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0727] 将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(羟甲基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(3.48g,9.76mmol)溶解于DCM (65mL)中并冷却至0℃。分批添加Dess-Martin过碘烷(6.21g,14.6mmol)。添加后将反应升温至室温并搅拌过夜。将反应冷却回0℃,添加1N硫代硫酸钠(80mL),添加饱和碳酸氢钠(80mL)。将混合物剧烈搅拌30分钟。分离各层,将水层用DCM(×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱法(80g硅胶,0-40%EtOAc/己烷)纯化所得产物。LCMS-ESI+ (m/z): C18H30N2O5的H⁺计算理论值:354.22,实测值:355.016。

[0728] 步骤5: (3R,7S)-3-[(E)-2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙烯基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0729] 将3-苄氧基-6-(二甲氧基磷酰基甲基)-4-氧代-吡喃-2-甲酸甲酯(1.96g,5.12mmol)溶解于THF (25mL)中并冷却至-78℃。滴加1.0M LDA的THF/己烷溶液(5.12mL,5.12mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌45分钟。此后,将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲酰基-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(1.21g,3.4mmol)在THF (9mL)中的溶液添加至冷混合物中。将新形成的混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后在一小时内升温至-10℃,并在-10℃下再搅拌60分钟。将反应用饱和氯化铵缓慢淬灭。将混合物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z): C33H42N2O9的H⁺计算理论值:610.29,实测值:610.897。

[0730] 步骤6: (3S,7S)-3-[2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0731] 将(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙烯基]-3-

(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.06mmol)在甲苯(32.5mL)中的溶液用氮气吹扫。在氮气下添加聚(甲基氢硅氧烷)(0.64g,10.6mmol),然后添加氯[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]铜(I)(78mg,0.16mmol)和2.0M叔丁醇钠的THF溶液(0.16mL,0.319mmol)。然后将反应在氮气球囊下搅拌1小时。将反应用水淬灭,剧烈搅拌30分钟,添加盐水(20mL),再搅拌10分钟,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z):C33H44N2O9的H+计算理论值:612.30,实测值:612.746。

[0732] 步骤7:(1S,11S)-7-苄氧基-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮的合成:

[0733] 将(3S,7S)-3-[2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(0.41g,0.669mmol)溶解于DCM(16mL)中并冷却至0℃,沿烧瓶的侧面缓慢滴加TFA。将新形成的混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,与DCM(3×5mL)共蒸发,在真空管线上进一步干燥3小时。然后将残余物溶解于EtOH(40mL)中并加热至90℃持续2小时。将反应冷却至室温,浓缩,通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z):C22H22N2O3的H+计算理论值:362.16,实测值:363.30。

[0734] 步骤8:(1S,11S)-7-苄氧基-5-碘-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮的合成:

[0735] 在室温下向(1S,11S)-7-苄氧基-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮(640mg,1.77mmol)在MeOH(34mL)中的溶液中添加MCPBA(792mg,3.53mmol)和NIS(795mg,3.53mmol)。将所得混合物加热至80℃持续20分钟。将反应冷却至室温,用DCM稀释,用1N硫代硫酸钠、饱和NaHCO₃洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z):C22H21IN2O3的H+计算理论值:488.06,实测值:489.139。

[0736] 步骤9:(1S,11S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0737] 在室温下向(1S,11S)-7-苄氧基-5-碘-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮(285mg,0.584mmol)在DMSO(12mL)中的溶液中添加(2,4-二氟苯基)甲胺(418mg,2.92mmol),然后添加DIPEA(377mg,2.92mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(33.7mg,0.0292mmol)和PdCl₂dppf(21.4mg,0.0292mmol)。将所得混合物脱气并用CO吹扫三次,然后在CO球囊下加热至85℃持续3小时。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z):C30H27F2N3O4的H+计算理论值:531.20,实测值:532.203。

[0738] 步骤10:(1R,11S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-甲基-6,9,14-三氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0739] 将(1S,11S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(210mg,0.395mmol)溶解于1,4-二噁烷(4mL)中。添加二氧化硒(263mg,2.37mmol)。将所得混合物在100℃下加热6小时。将反应冷却至室温,通过硅藻土过滤,浓缩并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z):

C30H25F2N3O5的H⁺计算理论值:545.18,实测值:546.174。

[0740] 步骤11: (1R,11S,14S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-羟基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0741] 将(1R,11S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-甲基-6,9,14-三氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(189mg,0.346mmol)在MeOH(5mL)中的溶液冷却至0℃,添加CeCl₃·7H₂O(129mg,0.346mmol),然后添加硼氢化钠(15.27mg,0.4mmol)。将反应搅拌5分钟,然后将其用水淬灭。将反应用DCM萃取,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI⁺(m/z): C30H27F2N3O5的H⁺计算理论值:547.19,实测值:548.124。

[0742] 步骤12: (1R,11S,14S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0743] 将(1R,11S,14S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-羟基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(100mg,0.183mmol)在DMF(3.6mL)中的溶液冷却至0℃,添加NaH(在矿物油中为60%的分散体)(9.5mg,0.237mmol),将新形成的混合物搅拌10分钟,然后滴加碘甲烷(28.5mg,0.20mmol)在DMF(1mL)中的溶液。在0℃下搅拌10分钟后,将反应用饱和NH₄Cl淬灭,用EtOAc萃取,将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。未确认C4位置的立体化学。LCMS-ESI⁺(m/z): C31H29F2N3O5的H⁺计算理论值:561.21,实测值:562.149。

[0744] 步骤13: (1R,11S,14S)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羟基-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7-二烯-5-甲酰胺(19-1)的合成:

[0745] 向(1R,11S,14S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(13.5mg,0.024mmol)在EtOH(10mL)中的溶液中添加20%Pd(OH)₂/C(50重量%的水)(3.0mg),将所得混合物用氮气脱气和吹扫三次,然后将其脱气并用氢气吹扫三次,之后在室温下将其在氢气球囊下氢化4小时。将反应脱气并用氮气吹扫,通过0.45μm注射器式过滤器过滤,浓缩,重新溶解于DMF中,过滤并通过反相制备型HPLC纯化。LCMS-ESI⁺(m/z): C24H25F2N3O5的H⁺计算理论值:473.18,实测值:474.263。¹H NMR(400MHz,丙酮-d₆) δ10.88(s,1H),7.53-7.43(m,1H),7.08-6.94(m,2H),4.62(pd,J=15.2,6.1Hz,3H),3.96-3.82(m,2H),3.63-3.57(m,1H),3.57-3.51(m,1H),3.45(s,3H),3.43-3.32(m,2H),2.92-2.88(m,1H),2.16(dd,J=16.1,3.4Hz,1H),2.00-1.81(m,3H),1.28(d,J=6.7Hz,3H),1.24-1.16(m,1H)。

[0746] 步骤14: (1R,11S,14S)-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-7-羟基-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(19-2)的合成:

[0747] 在室温下将(1R,11S,14S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-羟基-11-甲基-6,9-二氧化-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(6mg,0.0107mmol)用甲苯/TFA的1:1混合物(3.0mL)处理过夜。将反应浓缩,重新溶解于DMF

中,过滤并通过反相制备型HPLC纯化。LCMS-ESI+ (m/z):C₂₄H₂₃F₂N₃O₅的H⁺计算理论值:471.16,实测值:472.203。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.79 (s, 1H), 7.39 (td, J=8.7, 6.5Hz, 1H), 6.92-6.76 (m, 2H), 5.66 (dt, J=11.6, 3.2Hz, 1H), 5.52 (ddd, J=11.5, 2.6, 1.6Hz, 1H), 5.36 (dq, J=7.2, 2.6Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.28 (q, J=3.0Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.63 (ddd, J=18.7, 10.1, 8.4Hz, 1H), 3.38 (d, J=13.7Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.72 (dd, J=12.8, 8.3Hz, 1H), 1.78 (dt, J=12.7, 9.7Hz, 1H), 1.38 (d, J=7.3Hz, 3H)。

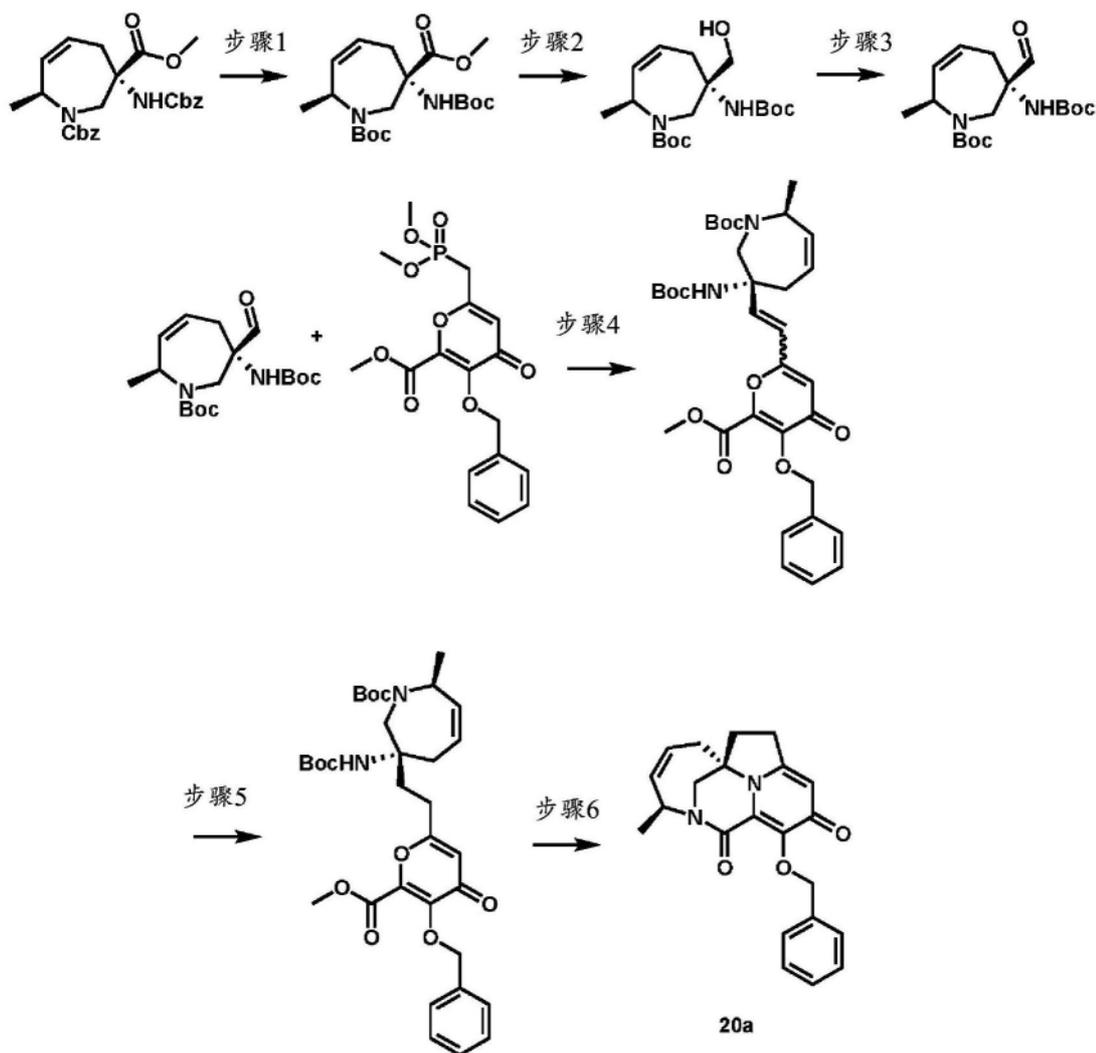
[0748] 步骤15: (1R, 11S, 14S) -7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3-羟基-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0749] 将(1R, 11S, 14S) -7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(41.8mg, 0.0744mmol)在THF(2mL)中的溶液冷却至-78℃,添加LHMDS在THF中的1.0M溶液(0.373mL, 0.373mmol)。将所得混合物搅拌25分钟,然后将2-(苯磺酰基)-3-苯基-氧杂吡丙啶(77.8mg, 0.298mmol)在THF(0.8mL)中的溶液滴加到冷混合物中。在-78℃下搅拌30分钟后,将反应升温至-10℃并在该温度下搅拌90分钟。将反应用MeOH淬灭,浓缩,通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z):C₃₁H₂₉F₂N₃O₆的H⁺计算理论值:577.20,实测值:578.211。

[0750] 步骤16: (1R, 11S, 14S) -N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-3,7-二羟基-14-甲氧基-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺(19-3)的合成:

[0751] 将来自前一步骤的残余物溶解于甲苯(0.3mL)中,冷却至0℃,添加TFA(0.3mL)。随着冰融化,将反应缓慢升温至室温并在室温下搅拌过夜。将反应浓缩,重新溶解于DMF中,过滤并通过反相制备型HPLC纯化。LCMS-ESI+ (m/z):C₂₄H₂₃F₂N₃O₆的H⁺计算理论值:487.16,实测值:488.255。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ11.14 (s, 1H), 7.46-7.33 (m, 1H), 6.93-6.79 (m, 2H), 5.73 (t, J=7.7Hz, 1H), 5.67 (dt, J=11.5, 3.2Hz, 1H), 5.53 (ddd, J=11.5, 2.6, 1.6Hz, 1H), 5.42-5.32 (m, 1H), 4.68 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.13 (q, J=3.0Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.55 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.25 (s, 4H), 3.18-3.08 (m, 2H), 1.90 (dd, J=12.8, 7.9Hz, 1H), 1.40 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0752] 中间体20a:



[0754] 步骤1: (3S,7S)-3-氨基-7-甲基-1,2,4,7-四氢氮杂卓-3-甲酸甲酯双TFA盐的合成:

[0755] 将(3S,7S)-3-(苄氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1,3-二甲酸01-苄酯03-甲酯(5g, 11.0mmol)在TFA(25mL)中在100℃下加热4小时。将反应冷却至室温,浓缩,将所得残余物与EtOAc(8×20mL)共蒸发并直接用于下一步骤。LCMS-ESI+(m/z): C₉H₁₆N₂O₂的H⁺计算理论值:184.12,实测值:185.02。在室温下将(3S,7S)-3-氨基-7-甲基-1,2,4,7-四氢氮杂卓-3-甲酸甲酯双TFA盐(4.556g, 11.1mmol)溶解于EtOAc(84.0mL)中。添加饱和碳酸钠水溶液(13.2mL),然后添加二碳酸二叔丁酯(7.235g, 33.2mmol)。将所得混合物加热至70℃过夜。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+(m/z): C₁₉H₃₂N₂O₆的H⁺计算理论值:384.23,实测值:384.746。

[0756] 步骤2: (3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(羟甲基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0757] 将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1,3-二甲酸01-叔丁酯03-甲酯(3.756g, 9.77mmol)溶解于THF(97.0mL)中并冷却至0℃。将所得混合物用氮气吹扫,然后添加1.0M LAH的THF溶液(12.7mL, 12.7mmol)。将反应在0℃下搅拌10分

钟,然后从冷却浴中取出并在室温下搅拌30分钟。将反应冷却回0℃并用饱和罗谢尔盐逐滴淬灭。然后将混合物用EtOAc稀释,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并直接用于下一步骤。LCMS-ESI+ (m/z):C18H32N2O5的H+计算理论值:356.23,实测值:356.837。

[0758] 步骤3: (3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲酰基-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0759] 将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(羟甲基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(3.48g,9.76mmol)溶解于DCM(65mL)中并冷却至0℃。分批添加Dess-Martin过碘烷(6.21g,14.6mmol)。添加后将反应升温至室温并搅拌过夜。将反应冷却回0℃,添加1N硫代硫酸钠(80mL),添加饱和碳酸氢钠(80mL)。将混合物剧烈搅拌30分钟。分离各层,将水层用DCM(×2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱法(80g硅胶,0-40%EtOAc/己烷)纯化所得产物。LCMS-ESI+ (m/z):C18H30N2O5的H+计算理论值:354.22,实测值:355.016。

[0760] 步骤4: (3R,7S)-3-[(E)-2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙烯基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

[0761] 将3-苄氧基-6-(二甲氧基磷酰基甲基)-4-氧代-吡喃-2-甲酸甲酯(1.96g,5.12mmol)溶解于THF(25mL)中并冷却至-78℃。滴加1.0M LDA的THF/己烷溶液(5.12mL,5.12mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌45分钟。此后,将(3S,7S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲酰基-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(1.21g,3.4mmol)在THF(9mL)中的溶液添加至冷混合物中。将新形成的混合物在-78℃下搅拌10分钟,然后在一小时内升温至-10℃,并在-10℃下再搅拌60分钟。将反应用饱和氯化铵缓慢淬灭。将混合物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z):C33H42N2O9的H+计算理论值:610.29,实测值:610.897。

[0762] 步骤5: (3S,7S)-3-[2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯的合成:

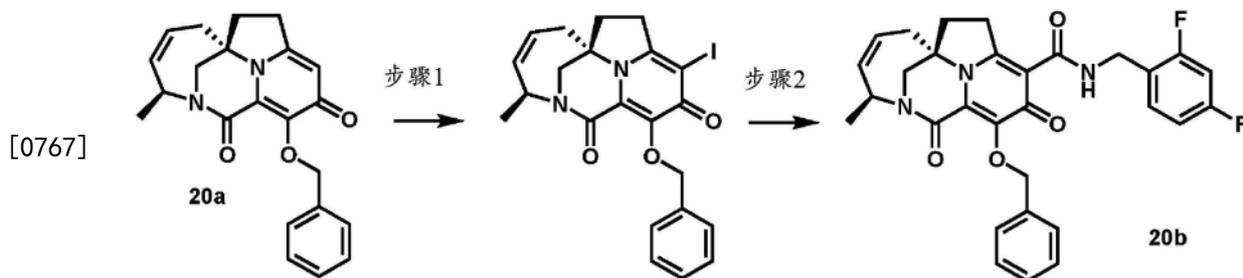
[0763] 将(3R,7S)-3-[(E)-2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙烯基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(650mg,1.06mmol)在甲苯(32.5mL)中的溶液用氮气吹扫。在氮气下添加聚(甲基氢硅氧烷)(0.64g,10.6mmol),然后添加氯[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]铜(I)(78mg,0.16mmol)和2.0M叔丁醇钠的THF溶液(0.16mL,0.319mmol)。然后将反应在氮气球囊下搅拌1小时。将反应用水淬灭,剧烈搅拌30分钟,添加盐水(20mL),再搅拌10分钟,用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z):C33H44N2O9的H+计算理论值:612.30,实测值:612.746。

[0764] 步骤6: (1S,11S)-7-苄氧基-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮的合成:

[0765] 将(3S,7S)-3-[2-(5-苄氧基-6-甲氧基羰基-4-氧代-吡喃-2-基)乙基]-3-(叔丁氧基羰基氨基)-7-甲基-4,7-二氢-2H-氮杂卓-1-甲酸叔丁酯(0.41g,0.669mmol)溶解于DCM(16mL)中并冷却至0℃,沿烧瓶的侧面缓慢滴加TFA。将新形成的混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。将反应浓缩,与DCM(3×5mL)共蒸发,在真空管线上进一步干燥3小时。然后将残余物溶解于EtOH(40mL)中并加热至90℃持续2小时。将反应冷却至室

温,浓缩,通过正相色谱法纯化。LCMS-ESI+ (m/z) :C₂₂H₂₂N₂O₃的H⁺计算理论值:362.16,实测值:363.30。

[0766] 中间体20b:



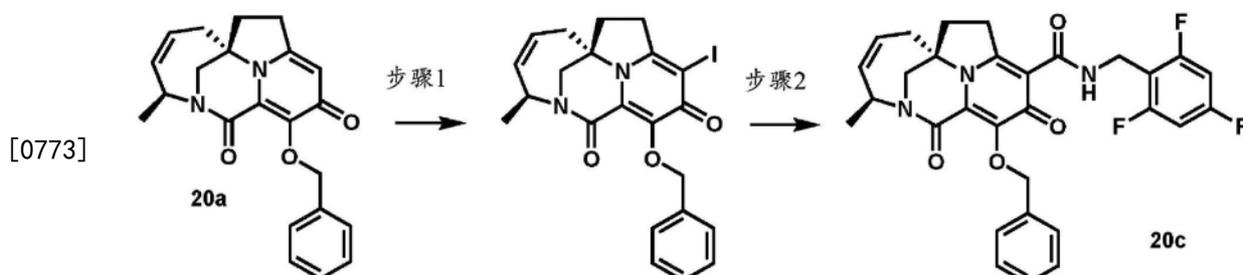
[0768] 步骤1: (1S,11S)-7-苄氧基-5-碘-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮的合成:

[0769] 在室温下向(1S,11S)-7-苄氧基-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮(640mg,1.77mmol)在MeOH(34mL)中的溶液中添加MCPBA(792mg,3.53mmol)和NIS(795mg,3.53mmol)。将所得混合物加热至80℃持续20分钟。将反应冷却至室温,用DCM稀释,用1N硫代硫酸钠、饱和NaHCO₃洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.68-7.57(m,2H),7.39-7.26(m,3H),5.64-5.51(m,2H),5.51-5.39(m,2H),5.15(d,J=10.1Hz,1H),3.74(d,J=13.6Hz,1H),3.30-3.19(m,3H),2.59-2.49(m,2H),2.25-2.09(m,2H),1.23(d,J=5.8Hz,3H)。LCMS-ESI+(m/z):C₂₂H₂₁N₂O₃的[M+H]⁺计算值:489.07,实测值:489.1。

[0770] 步骤2: (1S,11S)-7-苄氧基-N-[(2,4-二氟苯基)甲基]-11-甲基-6,9-二氧代-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-5-甲酰胺的合成:

[0771] 在室温下向(1S,11S)-7-苄氧基-5-碘-11-甲基-10,15-二氮杂四环[6.6.1.11,10.04,15]十六-4,7,12-三烯-6,9-二酮(285mg,0.584mmol)在DMSO(12mL)中的溶液中添加(2,4-二氟苯基)甲胺(418mg,2.92mmol),然后添加DIPEA(377mg,2.92mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(33.7mg,0.0292mmol)和PdCl₂dppf(21.4mg,0.0292mmol)。将所得混合物脱气并用CO吹扫三次,然后在CO球囊下加热至85℃持续3小时。将反应冷却至室温,用EtOAc稀释,用水、饱和NH₄Cl、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并通过正相色谱法纯化,得到中间体20b。LCMS-ESI+(m/z):C₃₀H₂₇F₂N₃O₄的[M+H]⁺计算理论值:531.20,实测值:532.203。

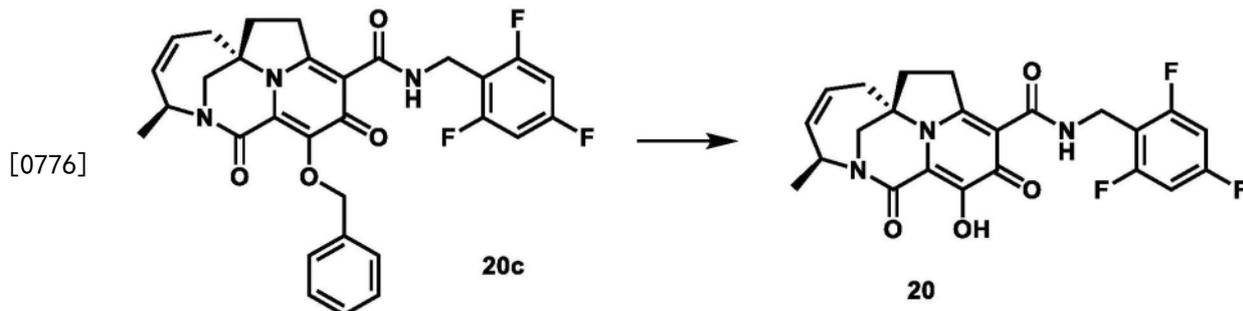
[0772] 中间体20c:



[0774] 以类似于中间体20b的方式制备中间体20c。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.83(t,J=5.7Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),7.39-7.27(m,3H),6.72-6.59(m,2H),5.59(ddd,J=13.0,7.3,3.8Hz,1H),5.50-5.40(m,3H),5.19(d,J=10.3Hz,1H),4.64(d,J=5.6Hz,2H),4.10

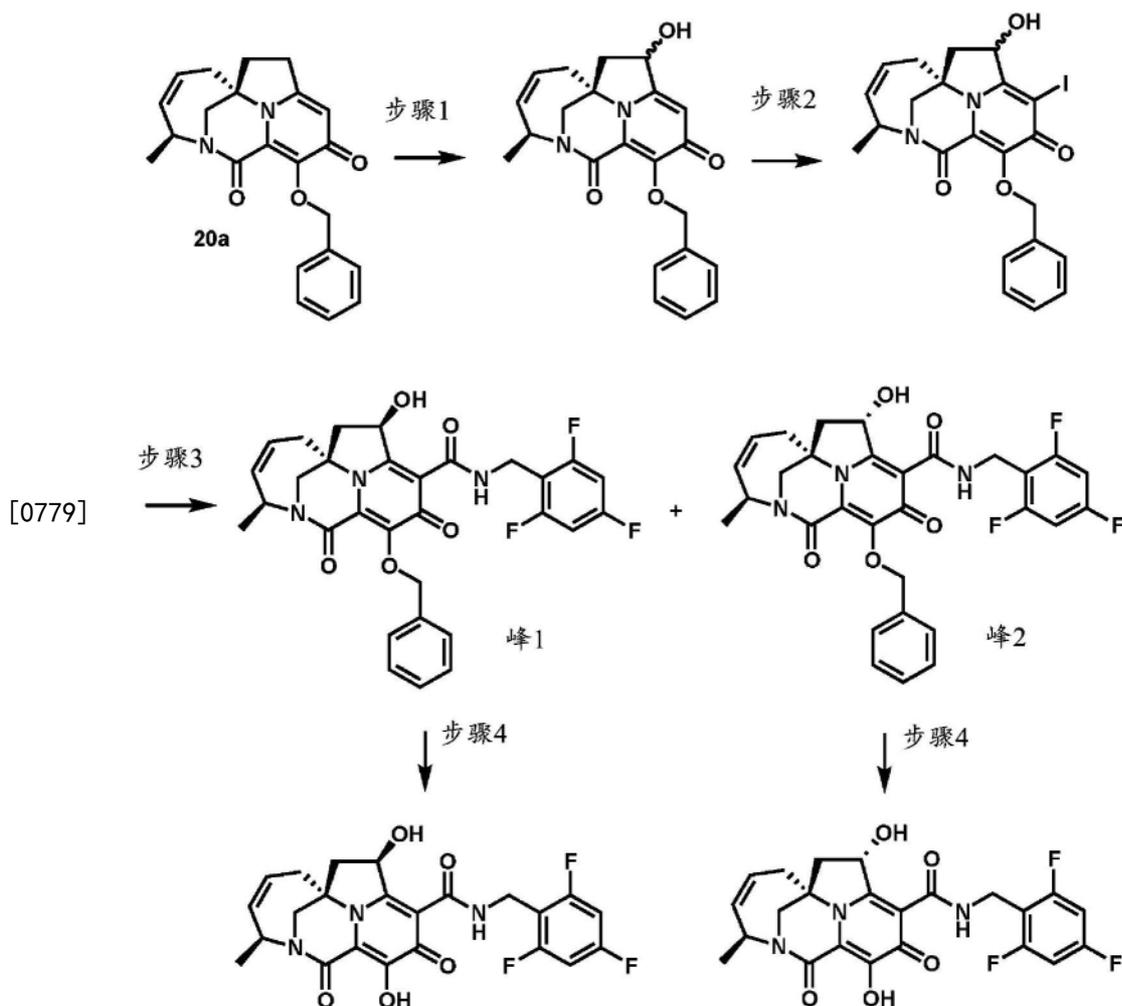
(dd, $J=18.5, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.81 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.49 (ddd, $J=19.0, 11.7, 7.9\text{Hz}$, 1H), 3.07 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.52 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.22 (dd, $J=12.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 1.93 (td, $J=12.2, 8.8\text{Hz}$, 1H), 1.28 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 550.19, 实测值: 550.2。

[0775] 实施例20: (3S, 6aS) -11-羟基-3-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,6,7,8,10-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(20)的制备:



[0777] 向中间体20c (20mg) 中添加甲苯 (0.75mL), 然后添加TFA (0.75mL)。将反应在环境气氛下在20℃下搅拌, 通过LCMS监测, 直到所有起始材料被消耗。将反应用乙腈稀释并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-20% 甲醇的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到化合物20。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 10.59 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 6.68 (dd, $J=8.7, 7.5\text{Hz}$, 2H), 5.62 (ddt, $J=8.1, 4.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.58-5.48 (m, 1H), 5.48-5.36 (m, 1H), 4.66 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.17 (dd, $J=19.1, 9.2\text{Hz}$, 1H), 3.97 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.51 (ddd, $J=18.9, 11.2, 7.9\text{Hz}$, 1H), 3.34 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 2.57 (dd, $J=16.5, 8.3\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.30 (dd, $J=12.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.37 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 的 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 460.1, 实测值: 460.2。

[0778] 实施例21: (3S, 6aR, 8R) -8,11-二羟基-3-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,6,7,8,10-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺和(3S, 6aR, 8S) -8,11-二羟基-3-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,6,7,8,10-六氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(21-1和21-2)的制备:



[0780] 步骤1。向20a (25mg) 中添加THF (0.7mL)。将反应烧瓶冷却至 -80°C ，然后滴加LiHMDS(在THF中为1M, 50 μL)。在 -80°C 下5分钟后，添加(外消旋)-3-苯基-2-(苯基磺酰基)-1,2-氧杂氮丙啶(36mg, 2当量)的THF (1mL) 溶液。将反应在 -80°C 下搅拌。30分钟后，添加更多的LiHMDS(在THF中为1M, 30 μL)，然后添加更多的Davis氧杂氮丙啶(36mg)的THF (1mL) 溶液。使反应在60分钟内缓慢升温至 -10°C ，然后通过添加甲醇将其淬灭。将混合物从冷却浴中取出并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-20%MeOH的DCM溶液)纯化，得到所需产物，为非对映体的混合物。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₂H₂₂N₂O₄的[M+H]⁺计算值: 379.17, 实测值: 379.3。

[0781] 步骤2。向来自步骤1的产物(28mg) 中添加mCPBA (66mg, 4当量)，然后添加NIS (66mg, 4当量)，然后添加MeOH (3mL)。将小瓶在环境气氛下密封并在金属加热块中在 80°C 下搅拌。1小时后，使反应冷却至 20°C 。将反应用DCM稀释，然后用1N硫代硫酸钠水溶液洗涤，然后用饱和NaHCO₃水溶液洗涤一次。将合并的水相用DCM萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-20%MeOH的DCM溶液)纯化，得到所需产物。LCMS-ESI+ (m/z) : C₂₂H₂₁I₂N₂O₄的[M+H]⁺计算值: 505.06, 实测值: 505.1。

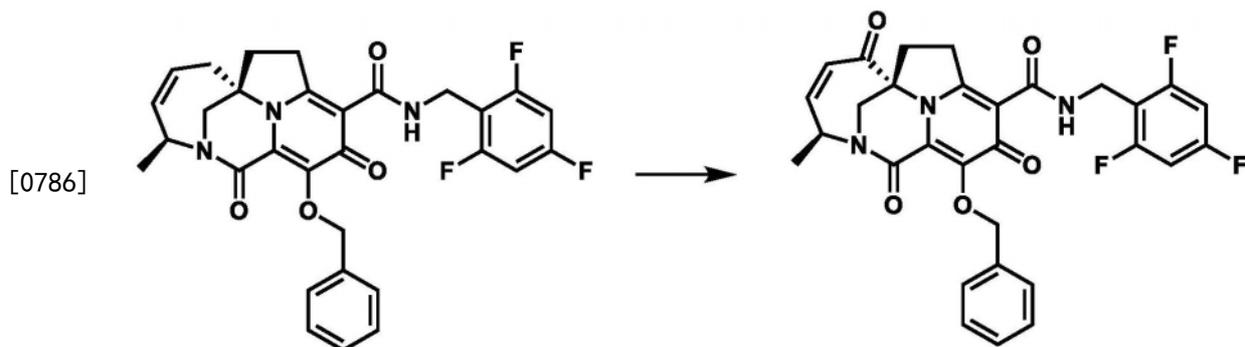
[0782] 步骤3。在氩气下，向来自步骤2的产物(35mg) 的DMSO (1.5mL) 溶液中添加2,4,6-三氟苄胺(56mg, 5当量)，然后添加DIPEA (60 μL , 5当量)。将烧瓶在高真空与CO气氛之间循环五次。然后添加Pd (PPh₃)₄ (4mg, 0.05当量)。将烧瓶再次在高真空与CO气氛之间循环五次，然后

将反应在金属加热块中温热至85℃持续2小时,此时通过LCMS检测所有起始材料被消耗。使反应冷却至20℃。用乙酸乙酯稀释。将有机相用0.2N HCl (2×) 洗涤,然后水(2×) 洗涤,然后盐水(1×) 洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(25-100% 乙酸乙酯的己烷溶液纯化),得到所需产物,为非对映体的混合物。通过手性SFC (Daicel Chiralpak AD-H柱,50% iPrOH/CO₂,NH₃为改性剂) 进一步纯化,得到两种非对映体。峰1(较早洗脱产物,结构暂定):¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.78 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 6.68 (dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 5.69 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.66-5.57 (m, 1H), 5.49 (d, J=10.3Hz, 1H), 5.48-5.42 (m, 2H), 5.18 (d, J=10.3Hz, 1H), 4.70 (dd, J=14.5, 5.9Hz, 1H), 4.62 (dd, J=14.5, 5.5Hz, 1H), 3.82 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.05 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.90 (dd, J=16.6, 8.9Hz, 1H), 2.69 (dq, J=16.7, 3.5Hz, 1H), 2.37 (d, J=14.0Hz, 1H), 2.10 (dd, J=14.0, 7.4Hz, 1H), 1.27 (d, J=7.3Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₃₀H₂₆F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:566.19, 实测值:566.2。峰2(较晚洗脱产物,结构暂定):¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ11.42 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.68 (t, J=8.1Hz, 2H), 5.70 (dd, J=9.3, 7.4Hz, 1H), 5.64-5.54 (m, 1H), 5.52-5.38 (m, 3H), 5.23 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.68 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.82 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.14 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.71 (dd, J=12.9, 7.3Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.01 (dd, J=12.9, 9.3Hz, 1H), 1.29 (d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₃₀H₂₆F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:566.19, 实测值:566.2。

[0783] 步骤4。向来自步骤3的峰1中添加甲苯,然后添加TFA。将反应在20℃下搅拌,通过LCMS监测,直到起始材料被消耗。将反应用乙腈稀释并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(乙腈/水,0.1% TFA改性剂) 纯化得到21-1。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ10.68 (s, 1H), 6.86 (t, J=8.5Hz, 2H), 5.62 (d, J=5.3Hz, 2H), 5.49 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.63 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.95 (d, J=13.8Hz, 1H), 3.35 (d, J=13.7Hz, 1H), 2.81 (dd, J=17.0, 8.7Hz, 1H), 2.65 (d, J=17.0Hz, 1H), 2.28 (d, J=1.6Hz, 2H), 1.29 (d, J=6.9Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₃H₂₀F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:476.14, 实测值:476.3。

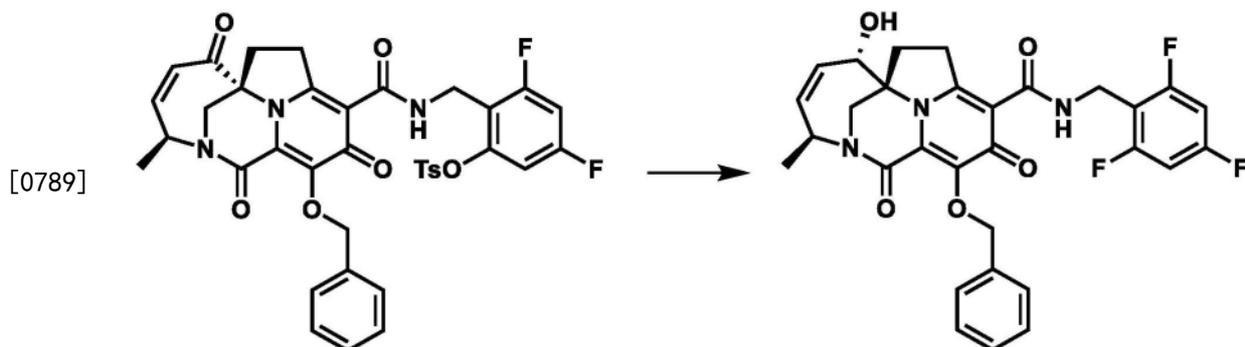
[0784] 步骤4。向来自步骤3的峰2中添加甲苯,然后添加TFA。将反应在20℃下搅拌,通过LCMS监测,直到起始材料被消耗。将反应用乙腈稀释并真空浓缩。通过反相制备型HPLC(乙腈/水,0.1% TFA改性剂) 纯化得到21-2。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ11.34 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (t, J=8.6Hz, 2H), 5.58 (dt, J=8.1, 6.0Hz, 2H), 5.48 (dt, J=11.7, 2.3Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.73-4.53 (m, 2H), 3.96 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.48 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.76 (dd, J=12.7, 7.2Hz, 1H), 2.56 (dd, J=16.8, 8.6Hz, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.30 (d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₂₃H₂₀F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:476.14, 实测值:476.2。

[0785] 中间体22a



[0787] 在氩气下向螺旋盖小瓶中添加20c (130mg), 然后添加二噁烷(4.8mL), 然后添加二氧化硒(210mg, 8当量)。将小瓶在氩气下密封并在100℃下搅拌6小时。将混合物通过硅藻土过滤以除去不溶物, 用乙酸乙酯洗涤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(25-100%乙酸乙酯的己烷溶液纯化), 得到22a。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.74 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.67 (dd, J=8.8, 7.5Hz, 2H), 6.28 (dd, J=11.9, 2.5Hz, 1H), 5.99 (dd, J=11.9, 1.7Hz, 1H), 5.60 (qt, J=7.5, 2.2Hz, 1H), 5.46 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.08 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.65 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.11 (dd, J=18.8, 8.8Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.3Hz, 1H), 3.81 (ddd, J=18.8, 10.9, 8.5Hz, 1H), 3.45 (d, J=14.3Hz, 1H), 2.31 (dd, J=13.3, 8.4Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.39 (d, J=7.4Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₃₀H₂₆F₃N₃O₅ 的[M+H]⁺计算值: 564.2, 实测值: 564.1。

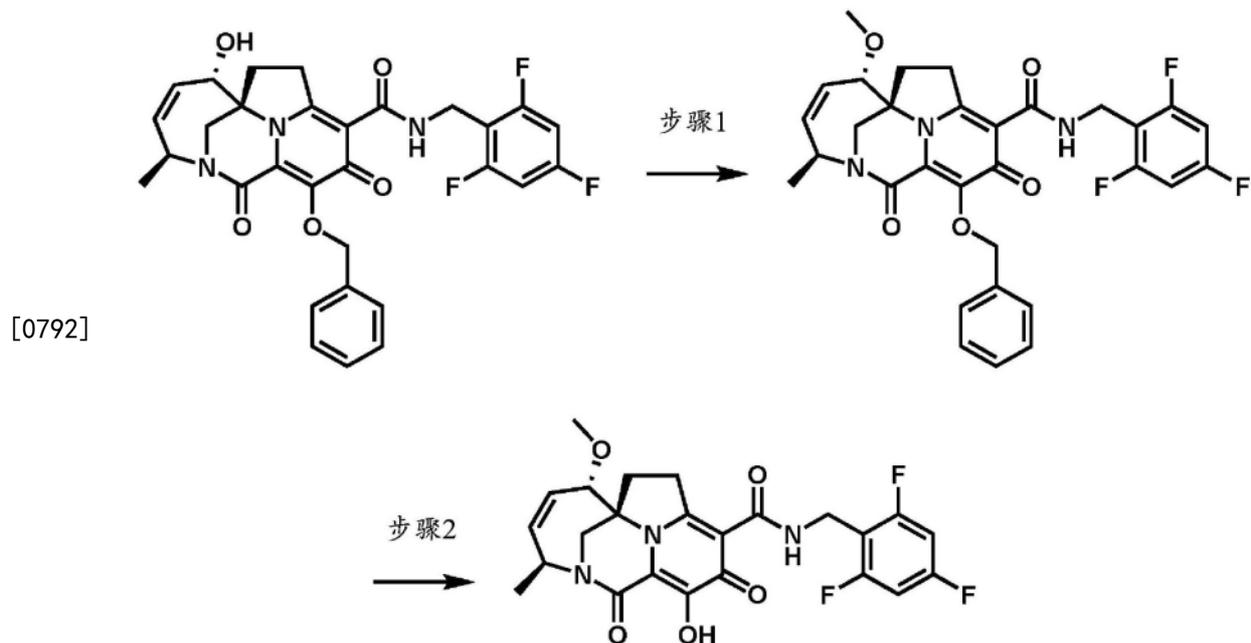
[0788] 中间体22b



[0790] 向装有中间体22a (80mg) 的玻璃螺旋盖小瓶中添加甲醇(4mL), 然后添加氯化铯七水合物(69mg, 1.3当量), 然后添加硼氢化钠(5.5mg, 1当量)。将反应在20℃下搅拌30分钟, 用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 然后用95:5二氯甲烷: 甲醇萃取。将合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体22b, 其无需任何进一步纯化即用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.89-10.77 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.39-7.29 (m, 3H), 6.67 (dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 5.56 (dt, J=11.4, 3.2Hz, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 5.38 (dt, J=7.2, 2.3Hz, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 5.19 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (dd, J=14.5, 6.6Hz, 1H), 4.47 (dd, J=14.4, 4.6Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 2H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.05 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.72 (dd, J=12.7, 8.4Hz, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.26 (d, J=7.3Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C₃₀H₂₆F₃N₃O₅ 的[M+H]⁺计算值: 566.2, 实测值: 566.2。

[0791] 实施例22: (3S, 6S, 6aR) -11-羟基-6-甲氧基-3-甲基-1, 10-二氧代-N-(2, 4, 6-三氟苄基)-1, 3, 6, 7, 8, 10-六氢-2, 6a-桥亚甲基[1, 4]二氮杂九环并[9, 1, 2-cd]中氮茛-9-甲

酰胺(22)的制备:

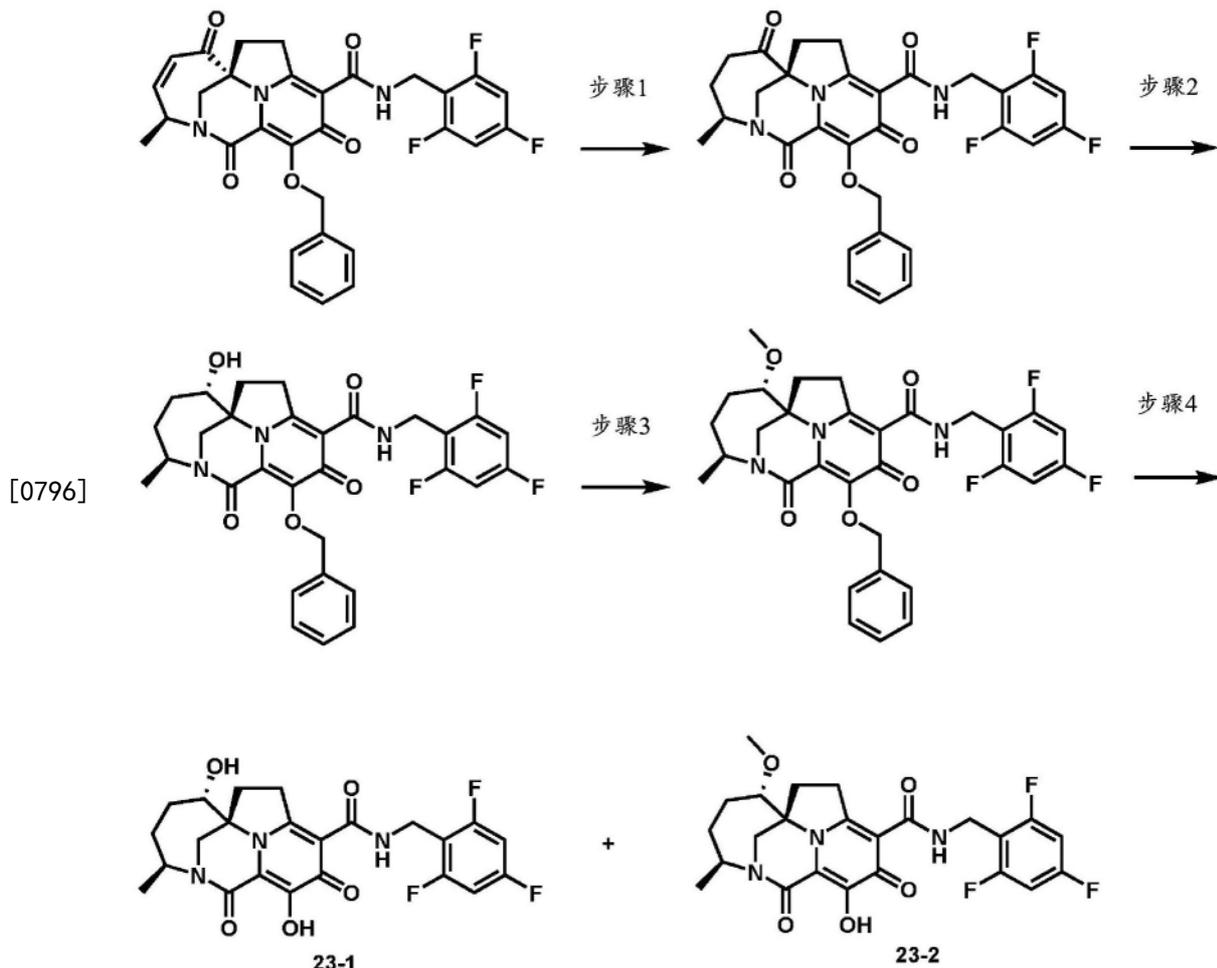


[0793] 步骤1。在氩气下向装有中间体22b(80mg)的玻璃小瓶中添加DMF(2.8mL)。将小瓶冷却至0℃,然后添加NaH(在矿物油中为60%,7.4mg,1.3当量)。将反应在0℃下搅拌5分钟,然后添加MeI(10μL,1.1当量)。将反应在0℃下搅拌1小时。然后将反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并萃取到乙酸乙酯中。将有机相用水洗涤,然后用盐水洗涤。将合并的水相用更多的乙酸乙酯反萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(25-100%乙酸乙酯的己烷溶液)得到所需产物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ10.87(s,1H), 7.62-7.53(m,2H), 7.35(dd, J=8.0, 6.1Hz, 3H), 6.76-6.63(m,2H), 5.62(dt, J=11.4, 3.1Hz, 1H), 5.53(d, J=10.5Hz, 1H), 5.50-5.45(m, 1H), 5.42(dq, J=7.5, 2.3Hz, 1H), 5.24(d, J=10.4Hz, 1H), 4.67(d, J=4.2Hz, 2H), 4.26(d, J=3.2Hz, 1H), 3.95(dd, J=18.5, 8.9Hz, 1H), 3.85(d, J=13.8Hz, 1H), 3.62(ddd, J=18.8, 10.7, 8.5Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.05(d, J=13.7Hz, 1H), 2.63(dd, J=12.7, 8.3Hz, 1H), 1.66(ddd, J=12.9, 10.8, 9.1Hz, 1H), 1.29(d, J=7.3Hz, 3H)。LCMS-ESI+(m/z): C₃₁H₂₈F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:580.2,实测值:580.2。

[0794] 步骤2。向来自步骤1的产物(5mg)中添加甲苯(0.18mL),然后添加TFA(0.18mL)。将反应在环境气氛下密封并在60℃下搅拌,通过LCMS监测,直到所有起始材料被消耗。将反应用乙腈稀释并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-20%甲醇的二氯甲烷溶液)纯化,得到化合物22。¹H NMR(400MHz,乙腈-d₃) δ10.61(s, 1H), 6.85(t, J=8.5Hz, 2H), 5.63(dt, J=11.5, 3.2Hz, 1H), 5.49(ddd, J=11.6, 2.7, 1.6Hz, 1H), 5.22(d, J=7.9Hz, 1H), 4.65-4.50(m, 2H), 4.26(q, J=3.0Hz, 1H), 3.97(d, J=13.9Hz, 1H), 3.77(dd, J=18.5, 9.1Hz, 1H), 3.43(d, J=9.0Hz, 1H), 3.40-3.32(m, 1H), 3.21(s, 3H), 2.53(dd, J=12.8, 8.2Hz, 1H), 1.85-1.72(m, 1H), 1.28(d, J=7.3Hz, 3H)。LCMS-ESI+(m/z): C₂₄H₂₂F₃N₃O₅的[M+H]⁺计算值:490.2,实测值:490.2。

[0795] 实施例23: (3S,6S,6aR)-6,11-二羟基-3-甲基-1,10-二氧化-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲

酰胺和(3S,6S,6aR)-11-羟基-6-甲氧基-3-甲基-1,10-二氧代-N-(2,4,6-三氟苄基)-1,3,4,5,6,7,8,10-八氢-2,6a-桥亚甲基[1,4]二氮杂九环并[9,1,2-cd]中氮茛-9-甲酰胺(23-1和23-2)的制备:



[0797] 步骤1。向装有中间体22a (50mg) 的玻璃螺旋盖小瓶中添加THF (2.5mL)。将小瓶在氩气下冷却至 -80°C ，然后添加三仲丁基硼氢化锂 (在THF中为1M, $90\mu\text{L}$ ，1当量)。在 -80°C 下15分钟后，将反应用饱和氯化铵水溶液淬灭，然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤一次，然后用盐水洗涤一次，然后经硫酸镁干燥，过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (25-100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到所需产物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 氯仿-d) δ 10.76 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.49 (m, 3H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.67 (dd, $J=8.7, 7.5\text{Hz}$, 2H), 5.46 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.10 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 4.98 (td, $J=6.9, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.99 (d, $J=14.9\text{Hz}$, 1H), 3.58 (ddd, $J=18.9, 11.2, 8.4\text{Hz}$, 1H), 3.39 (d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (td, $J=12.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.46 (ddd, $J=13.0, 7.0, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.22 (td, $J=12.3, 6.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.30 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 的[M+H]⁺计算值: 566.2, 实测值: 566.2。

[0798] 步骤2。向装有来自步骤1的产物 (27mg) 的玻璃螺旋盖小瓶中添加甲醇 (1.4mL)，然后添加硼氢化钠 (1.8mg, 1.0当量)。在硼氢化钠添加过程中观察到剧烈的气体逸出。在 20°C 下10分钟后，将反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，然后用二氯甲烷萃取。将合并的有机相经

硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩,得到所需产物,其无需进一步纯化即用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.97 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 6.67 (dd, J=8.7, 7.5Hz, 2H), 5.38 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.24 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.86 (dt, J=10.5, 6.7Hz, 1H), 4.68 (dd, J=14.5, 5.5Hz, 1H), 4.58 (dd, J=14.5, 4.8Hz, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.63 (dd, J=18.3, 9.3Hz, 1H), 3.41 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.20 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.35 (dd, J=12.6, 8.0Hz, 1H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.69 (ddd, J=14.5, 7.3, 3.8Hz, 1H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.7Hz, 3H)。LCMS-ESI+ (m/z): C30H28F3N3O5的 [M+H]⁺计算值:568.2, 实测值:568.2。

[0799] 步骤3。在氩气下向装有来自步骤2的产物 (13mg) 的玻璃小瓶中添加DMF (0.5mL)。将小瓶冷却至0°C。添加氢化钠 (在矿物油中为60%, 1.2mg, 1.3当量)。将反应在0°C下搅拌5分钟,然后添加MeI (2.6mg, 0.8当量)。将反应在0°C下搅拌45分钟,然后用饱和NH₄Cl水溶液淬灭,并萃取到乙酸乙酯中。将有机相用水洗涤,然后用盐水洗涤。将合并的水相用更多的乙酸乙酯萃取。将合并的有机相经MgSO₄干燥,过滤,真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (25-100%乙酸乙酯的己烷溶液) 得到所需产物,为与未反应的起始材料的混合物。LCMS-ESI+ (m/z): C31H30F3N3O5的 [M+H]⁺计算值:582.2, 实测值:582.3。

[0800] 步骤4。向来自步骤3的产物混合物 (7mg) 中添加甲苯 (0.25mL), 然后添加TFA (0.25mL)。将反应在环境气氛下密封,并在60°C下搅拌15分钟。将反应用乙腈稀释并真空浓缩。将粗物质重新溶解于1:1DMF:水中,并通过反相制备型HPLC (20-100%乙腈的水溶液, 0.1%TFA) 纯化,得到23-1和23-2。

[0801] 23-2:¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 10.79 (s, 1H), 6.84 (t, J=8.5Hz, 2H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.68 (d, J=3.4Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.52 (dd, J=10.4, 8.2Hz, 1H), 3.42 (d, J=4.6Hz, 1H), 3.39 (d, J=2.7Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.26 (dd, J=12.8, 7.9Hz, 1H), 2.21-1.99 (m, 2H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.19 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.00-0.85 (m, 1H)。LCMS-ESI+ (m/z): C24H24F3N3O5的 [M+H]⁺计算值:492.2, 实测值:492.2。

[0802] 23-1:¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 10.84 (s, 1H), 6.84 (t, J=8.5Hz, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.56 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.76 (dd, J=11.6, 4.1Hz, 1H), 3.66 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.28 (dd, J=12.7, 7.8Hz, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.01 (dd, J=14.5, 7.3Hz, 1H), 1.71 (ddd, J=15.0, 7.6, 4.1Hz, 1H), 1.55-1.42 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 4H)。LCMS-ESI+ (m/z): C23H22F3N3O5的 [M+H]⁺计算值:478.2, 实测值:478.2。

[0803] 实施例24:HIV MT-4抗病毒和细胞毒性测定

[0804] MT-4细胞中的抗病毒测定

[0805] 以高通量384孔测定形式测试化合物抑制MT-4细胞中HIV-1 (IIIB) 复制的能力。在384孔聚丙烯板上在DMSO中连续稀释 (1:3), 并使用Biotek Micro Flow和Labcyte ECHO声学分配器进一步稀释200倍,使其成为完全RPMI培养基 (10%FBS, 1%P/S)。每个平板含有至多8种测试化合物,具有阴性 (无药物对照) 和5 μ M AZT阳性对照。将MT-4细胞用10 μ L RPMI (模拟感染) 或HIV-1IIIB浓缩病毒原液的新鲜1:250稀释液预感染。在完全RPMI培养基中进一步稀释感染和未感染的MT-4细胞,并使用Micro Flow分配器将其添加到每个板中。在加湿和温度受控的培养箱 (37°C) 中孵育5天后,将Cell Titer Glo (Promega) 添加到测定板中,并使Envision读板器读取化学发光。将EC₅₀值定义为引起发光信号降低50%的化合物浓

度,并且使用S型剂量反应模型计算该值以生成曲线拟合。

[0806] MT-4细胞中的细胞毒性测定

[0807] 除了将未感染的MT-4细胞添加到含有测试化合物的每个孔中外,如上进行测定。另外,将10 μ M嘌呤霉素添加到每个测定板的最后一列中,以评估细胞毒性的基础水平。

[0808] 实施例25:HIV MT-4血清变化抗病毒报告测定

[0809] 为了定量与人血清结合的蛋白质的量,将化合物在DMSO中连续稀释(1:3)并经由Labcyte ECHO机器人声学转移到384孔测定板上。每个板含有至多8种测试化合物,包括阴性和阳性对照(分别为DMSO、5 μ M AZT)。一式两份制备测定板,并在CCM(细胞培养基)或HS/CCM(人血清/细胞培养基)中测试。将MT-4细胞首先用pLai RLuc报告病毒在37 $^{\circ}$ C下预感染2小时,然后在CCM(RPMI培养基,10%FBS,1%P/S)或HS/CCM(RPMI培养基,10%FBS,50%HS,1%P/S)中进一步稀释,随后使用Biotek Micro Flow分配器添加到每个板中。在加湿和温度受控的培养箱(37 $^{\circ}$ C)中孵育72小时后,将Renilla Glo(Promega)添加到所有测定板中,并使Envision读板器读取化学发光。将EC₅₀值定义为引起发光信号降低50%的化合物浓度,并且使用S型剂量反应模型计算该值以生成曲线拟合。为了测定蛋白质结合的量,通过将EC₅₀(HS/CCM)/EC₅₀(CCM)相除以计算EC₅₀倍数变化(或EC₅₀变化)。

[0810] 本公开的化合物在该测定中显示出抗病毒活性,如下表1所示。因此,本文所公开的实施方案的化合物可用于治疗HIV病毒的增殖、治疗AIDS或者延迟AIDS或ARC症状的发作。

[0811] 表1

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	抗病毒血清变化 RLuc		
			CCM	50% HS	EC ₅₀ 变化
1	1.35	4299	0.299	8.707	29
2	2.26	6159	0.351	20.79	59

化合物编号	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)	抗病毒血清变化 RLuc		
			CCM	50% HS	EC ₅₀ 变化
3	1.78	4935	0.175	3.107	18
4	3.09	5140	0.72	32.31	45
5	2.24	4041	0.278	6.04	22
6	2.60	3681			
7	3.80	3800	0.997	60.83	61
8-1	0.86	7382	0.429	25.42	59
8-2	2.286				
9-1	3.063	8084	0.685	200.38	292
9-2	1.234	5174	0.347	34.06	98
9-3	1.06	6311	0.384	28.5	74
9-4	0.703	6395	0.388	5.186	13
10-1	4.98	9565	0.715	120.63	168.7
10-2	1.05	4123	0.417	21.07	50.5
10-3	3.31	9473	0.632	25.584	40.48
10-4	2.47	4608	0.405	3.297	8.14
11-1	3.996	50000	1.16	3.91	3.36
11-2			1.52	48.4	31.78
11-3	5.277	50000	4.08	7.565	1.85
11-4	4.016	50000	1.02	20.51	20.13
12-1	1.54	9692	0.77	16.89	22
12-2	3.26	11082	1.136	98.434	86
12-3	4.47	14789			
12-4	7.33				
13-1	1.7	27821			
13-2	1.1	24660			
13-3	9.5	10132			
13-4	10.7	30737			
14-1	1.1	2310	0.22	26	121
14-2	0.73	2112	0.41	11	26
15	1.2	3729	0.29	51	174
16	2.8	7446			
17	1.2	3169	0.13	1.1	8
18	10.7	25218	0.87	0.97	1
19-1	2.1	4597			
19-2	0.86	1872			
19-3	1.2	6953			
20	0.83	3342	0.31	16	53
21-1	1.04	4838	0.26	27	104
21-2	0.8	5371	0.27	12	45
22	1.8	1939			
23-1	5.7	26584			
23-2	2.5	14115	0.46	21	46

[0814] 表1中的数据表示每种化合物的每种测定随时间变化的平均值。对于某些化合物，已经进行了多种测定。

[0815] 在与本说明书不矛盾的范围内，本说明书中提及的所有美国专利、美国专利申请出版物、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物全文以引用方式并入本文。

[0816] 从前述内容可以理解，尽管为了说明目的本文描述了具体实施方案，但是在不偏

离本公开的实质和范围的情况下可进行各种修改。因此，本公开除了由所附权利要求限制之外不受限制。