



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112969505 B

(45) 授权公告日 2023.11.14

(21) 申请号 201980071862.4

(22) 申请日 2019.10.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112969505 A

(43) 申请公布日 2021.06.15

(30) 优先权数据
62/753,355 2018.10.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.29

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/058813 2019.10.30

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/092528 EN 2020.05.07

(73) 专利权人 吉利德科学公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 G.巴兰 M.J.巴特莱特
J.钱德拉塞卡尔 J.A.科德利
J.H.康维 J.L.科斯曼 R.V.卡拉
M.金 S.H.李 J.R.洛
J.A.洛耶-德鲁 S.A.米歇尔
T.D.佩里 G.B.菲利普斯

P.J.萨尔沃 J.J.范韦尔德赫伊曾
S.C.杨 J.扎布洛基

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105
专利代理师 邹宗亮 许斐斐

(51) Int.Cl.
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2018183964 A1, 2018.10.04
WO 2018167147 A1, 2018.09.20
CN 105555780 A, 2016.05.04
WO 2018102366 A1, 2018.06.07
WO 2018152220 A1, 2018.08.23
WO 2018049200 A1, 2018.03.15

审查员 闫娟娟

权利要求书30页 说明书304页

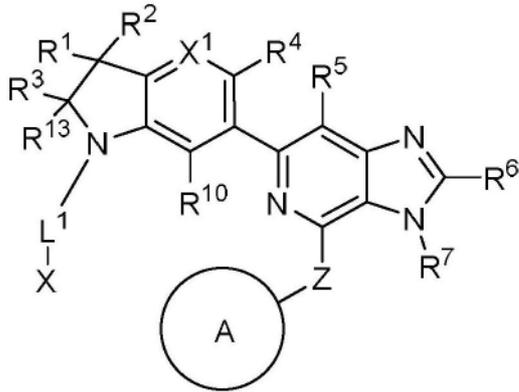
(54) 发明名称

具有HPK1抑制活性的取代的6-氮杂苯并咪唑化合物

(57) 摘要

本公开大体上涉及一些6-氮杂苯并咪唑化合物、包含所述化合物的药物组合物,和制备和使用所述化合物和药物组合物的方法。本文公开的化合物和组合物可用于治疗或者预防可通过造血祖细胞激酶1 (HPK1) 抑制剂改善的疾病、障碍或者感染,例如HBV、HIV、癌症和/或过度增殖性疾病。

1. 式I化合物,



式 I

或其药学上可接受的盐,

其中:

R^1 和 R^2 中的一个为H、-OH、或者 C_{1-6} 烷基,和 R^1 和 R^2 中的另一个为 C_{1-6} 烷基,或者

R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基,其具有1个杂

原子:N或O,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有一个

R^{11} ;

R^{11} 为

i) 4元单环杂环基,其具有1个独立地选自O的杂原子,

ii) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} 为

i) C_{3-7} 单环或者桥连二环烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3}

烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有OH,

ii) 4-6元单环杂环基,其具有1个独立地选自以下的杂原

子:O,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独

立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基,

iii) 5-6元单环杂芳基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原

子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷

基,

iv) C_{1-6} 烷氧基,

v) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:

a) -CN,

b) -OH,

c) 卤素,

d) C_{1-3} 烷氧基,

e) 氧杂环丁烷基;

R^3 和 R^{13} 一起形成=O;

L^1 为亚环丁基,其任选取代有1-4个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3}

烷氧基；

Z为NR⁸, R⁸为H或C₁₋₃烷基；

X为-NR¹⁵R¹⁶, 其中R¹⁵和R¹⁶独立地为

- i) H,
- ii) C₁₋₆烷基, 其任选取代有1个选自以下的基团:
 - a) -OH,
 - b) 卤素,
 - c) C₁₋₃烷氧基,

X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基, 其具有1-3个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-3个R¹⁸;

每一R¹⁸独立地为

- i) -CN,
 - ii) 卤素,
 - iii) -OH,
 - iv) C₁₋₆烷基, 其任选取代有1个独立地选自以下的基团: -OH、卤素,
- X¹为N或者CH;
- R⁴、R⁵、R⁶和R¹⁰各自独立地为H、卤素和C₁₋₃烷基;
- R⁷为

i) C₁₋₆烷基;

A为吡啶基、吡啶酮基、喹啉基或者异喹啉基, 其中的每个任选取代有1-2个R⁹;

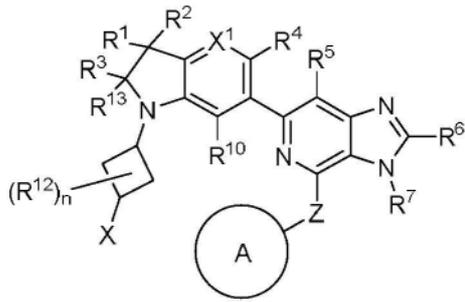
每一R⁹独立地为

- i) 卤素,
- ii) C₁₋₆烷氧基,
- iii) -N(C₁₋₆烷基)₂,
- iv) C₁₋₆烷基, 其任选取代有OH,
- v) -COOH,
- vi) -C(O)N(R¹⁹)₂; 和

每一R¹⁹独立地为

- i) H,
- ii) C₁₋₆烷基,
- iii) C₃₋₇单环烷基, 其任选取代有1个独立地选自以下的基团: C₁₋₆烷基, 其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-2个卤素。

2. 权利要求1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,

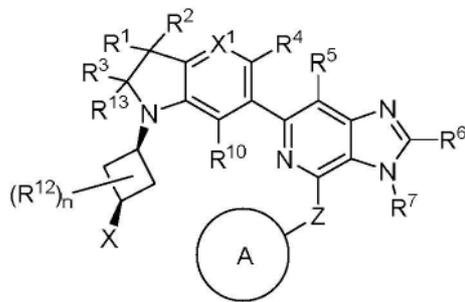


式 II

其中

每一 R^{12} 独立地为-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、或者 C_{1-3} 烷氧基；和
n为0、1、2、3或者4。

3. 权利要求1或2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，



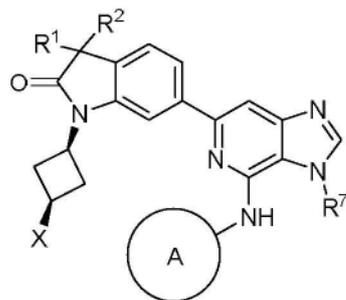
式 IIa

4. 权利要求1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 X^1 为CH。

5. 权利要求1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^8 为H。

6. 权利要求2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中n为0、1或者2。

7. 权利要求1或2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

其中：

R^1 和 R^2 中的一个为-OH或者 C_{1-3} 烷基，和 R^1 和 R^2 中的另一个为 C_{1-3} 烷基，或者
 R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基，其具有1个杂
原子N或O，其中所述4-6元单环杂环基任选取代有一个 R^{11} ；

R^{11} 为

i) 4元单环杂环基，其具有1个独立地选自以下的杂原子
O，或者

ii) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} 为

i) C_{3-7} 单环或者桥连二环烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

ii) 4-6元单环杂环基,其具有1个独立地选自以下的杂原子:O,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基,

iii) 5-6元单环杂芳基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基,

iv) C_{1-6} 烷氧基,

v) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:

a) $-CN$,

b) $-OH$,

c) 卤素,和

d) C_{1-3} 烷氧基;

X为 $-NR^{15}R^{16}$,其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为

i) H,或者

ii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:

a) $-OH$,

b) 卤素,和

c) C_{1-3} 烷氧基;或者

X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-3个 R^{18} ;

每一 R^{18} 独立地为

i) 卤素,

ii) $-OH$,或者

iii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素;

R^7 为 C_{1-6} 烷基;

A为吡啶基或吡啶酮基,其中的每个任选取代有1-2个 R^9 ;

每一 R^9 独立地为

i) 卤素,

ii) C_{1-6} 烷氧基,

iii) $-N(CH_3)_2$,

iv) 甲基、 CH_2OH ;

v) $-C(O)N(R^{19})_2$;和

每一 R^{19} 独立地为

i) H,

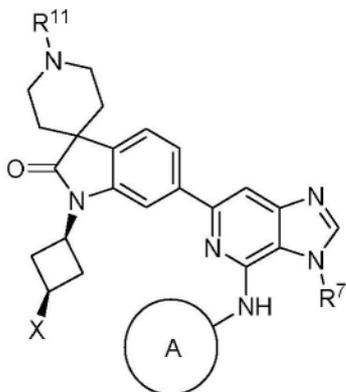
ii) C_{1-6} 烷基,或者

iii) C_3 单环烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基,其中所述 C_{1-3} 烷

基任选取代有1-2个卤素。

8. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成哌啶基,其任选取代有一个 R^{11} 。

9. 权利要求1或2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

10. 权利要求9的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{11} 为4元单环杂环基,其具有1个杂原子O。

11. 权利要求9的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{11} 为氧杂环丁烷基。

12. 权利要求1的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{11} 为 $-C(O)R^{21}$ 。

13. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为 C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。

14. 权利要求13的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或者叔丁基,其中的每个任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。

15. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为环丙基、环丁基、环戊基、或者 C_5 桥连二环烷基,其中的每个任选取代有1个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

16. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为氧杂环丁烷基、四氢咪唑基或者四氢吡喃基,其中的每个任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基。

17. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为5-元杂芳基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-元杂芳基任选取代有1个独立地选自以下的基团:甲基。

18. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基或者三唑基,其中的每个任选取代有1个独立地选自以下的基团: C_{1-3} 烷基。

19. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为:

i) 甲基,其任选取代有一个选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 和氧杂环丁烷基,

ii) 乙基,其任选取代有一个选自以下的基团: $-OH$ 、氟和 $-OCH_3$,

iii) 正丙基,其任选取代有一个 $-OH$,

iv) 异丙基,其任选取代有一个选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 和 $-OCH_3$,

- v) 异丁基,其任选取代有一个-OH,
- vi) 叔丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和-OCH₃,
- vii) -OCH₃,
- viii) 环丙基,其任选取代有一个选自以下的基团:-CN、-OH、氟、甲基、-CH₂OH和-OCH₃,
- ix) 环丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:氟、甲基和-OCH₃,
- x) 环戊基,其任选取代有一个-OH,
- xi) C₅桥连二环环烷基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH和氟,
- xii) 氧杂环丁烷基,其任选取代有一个选自以下的基团:甲基、乙基和异丙基,
- xiii) 四氢呋喃基,其任选取代有一个甲基,
- xiv) 四氢吡喃基,其任选取代有一个甲基,
- xv) 噁唑基,
- xvi) 噻唑基,
- xvii) 异噁唑基,
- xviii) 噁二唑基,或者
- xix) 三唑基,其任选取代有一个甲基。

20. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²¹为

- i) 甲基,
- ii) 甲基,其取代有一个氧杂环丁烷基,
- iii) -CH₂OH,
- iv) -CH₂(CN),
- v) 乙基,
- vi) -CH(CH₃)OH,
- vii) -CH(CH₃)CH₂OH,
- viii) -CH(CH₃)OCH₃,
- ix) -CH(OH)CH₂CH₃,
- x) 异丙基,
- xi) -C(CH₃)₂OH,
- xii) -C(CH₃)₂OCH₃,
- xiii) -C(CH₃)₂CN,
- xiv) 叔丁基,
- xv) -C(CH₃)₂CH₂OH,
- xvi) -C(CH₃)₂CH₂OCH₃,
- xvii) -C(CH₃)₂CH₂F,
- xviii) -CH(OH)CH(CH₃)₂,
- xix) -OCH₃,
- xx) 环丙基,

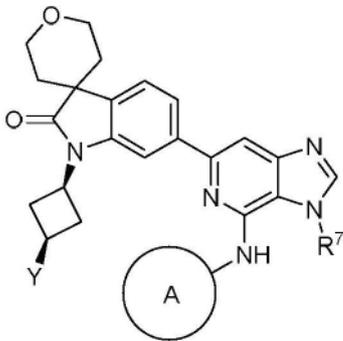
- xxi) 环丙基,其取代有一个甲基,
 - xxii) 环丙基,其取代有一个氟,
 - xxiii) 环丙基,其取代有一个 $-OCH_3$,
 - xxiv) 环丙基,其取代有一个 $-OH$,
 - xxv) 环丙基,其取代有一个 $-CH_2OH$,
 - xxvi) 环丙基,其取代有一个 $-CN$,
 - xxvii) 环丁基,
 - xxviii) 环丁基,其取代有一个 $-OCH_3$,
 - xxix) 环丁基,其取代有一个甲基,
 - xxx) 环丁基,其取代有一个氟,
 - xxxii) 环戊基,其取代有一个 $-OH$,
 - xxxiii) C_5 桥连二环环烷基,
 - xxxiiii) C_5 桥连二环环烷基,其取代有一个氟,
 - xxxv) C_5 桥连二环环烷基,其取代有一个 $-OH$,
 - xxxvi) 氧杂环丁烷基,
 - xxxvii) 氧杂环丁烷基,其取代有一个甲基,
 - xxxviii) 氧杂环丁烷基,其取代有一个乙基,
 - xxxix) 氧杂环丁烷基,其取代有一个异丙基,
 - xl) 四氢呋喃基,
 - xli) 四氢吡喃基,
 - xlii) 四氢吡喃基,其取代有一个甲基,
 - xliii) 噁唑基,
 - xliv) 噻唑基,
 - xlv) 异噁唑基,
 - xlvi) 噁二唑基,或者
 - xlvii) 三唑基,其取代有一个甲基。
21. 权利要求12的化合物,其中 R^{21} 为
- i) 甲基,
 - ii) 甲基,其取代有一个氧杂环丁烷基,
 - iii) 乙基,
 - iv) $-CH(CH_3)OH$,
 - v) $-CH(CH_3)OCH_3$,
 - vi) $-CH(OH)CH_2CH_3$,
 - vii) 异丙基,
 - viii) $-C(CH_3)_2OH$,
 - ix) $-C(CH_3)_2OCH_3$,
 - x) $-C(CH_3)_2CN$,
 - xi) 叔丁基,

- xii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$,
 xiii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$,
 xiv) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{F}$,
 xv) $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 xvi) $-\text{OCH}_3$,
 xvii) 环丙基,
 xviii) 环丙基,其取代有一个甲基,
 xix) 环丙基,其取代有一个氟,
 xx) 环丙基,其取代有一个 $-\text{OCH}_3$,
 xxi) 环丙基,其取代有一个 $-\text{CN}$,
 xxii) 环丁基,其取代有一个 $-\text{OCH}_3$,
 xxiii) 环丁基,其取代有一个氟,
 xxiv) 环戊基,其取代有一个 $-\text{OH}$,
 xxv) C_5 桥连二环环烷基,其取代有一个氟, xxvi) 氧杂环丁烷基,
 xxvii) 氧杂环丁烷基,其取代有一个甲基, xxviii) 氧杂环丁烷基,其取代有一个乙基,
 xxix) 氧杂环丁烷基,其取代有一个异丙基,
 xxx) 四氢呋喃基,
 xxxi) 四氢呋喃基,其取代有一个甲基,
 xxxii) 四氢吡喃基,
 xxxiii) 四氢吡喃基,其取代有一个甲基,
 xxxiv) 噁唑基,
 xxxv) 噻唑基,
 xxxvi) 异噁唑基,
 xxxvii) 噁二唑基,或者
 xxxviii) 三唑基,其取代有一个甲基。

22. 权利要求12的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{21} 为甲基。

23. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成四氢吡喃基。

24. 权利要求23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

25. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 中的一个为 $-\text{OH}$ 、甲基

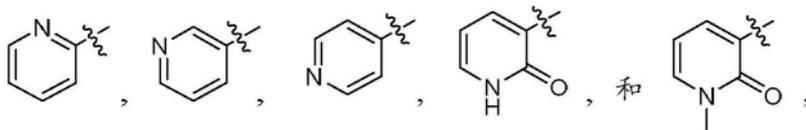
或者乙基和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基或者乙基。

26. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 中的一个为甲基或者-OH和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基。

27. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 和 R^2 均为甲基。

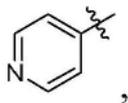
28. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A为吡啶基,其任选取代有1-2个 R^9 。

29. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A选自:



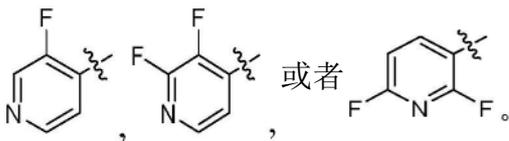
其中的每个任选取代有1-2个 R^9 。

30. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A为:



其任选取代有1-2个 R^9 。

31. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A为:



32. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一 R^9 独立地为:

- i) 卤素,
- ii) 甲基,
- iii) $-N(CH_3)_2$,
- iv) $-OCH_3$, 或者
- v) $-C(O)N(R^{19})_2$ 。

33. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个或者多个 R^9 为氟。

34. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一 R^9 独立地为:

- i) 氟,
- ii) 氯,
- iii) 甲基,其任选取代有-OH,
- iv) $-OCH_3$,
- v) $-N(CH_3)_2$, 或者
- vi) $-C(O)N(R^{19})_2$ 。

35. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一 R^9 独立地为氟、氯、甲基、 $-OCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 或者 $-C(O)N(R^{19})_2$ 。

36. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个或者多个 R^9 为 $-C(O)N(R^{19})_2$ 。

37. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个或者两个 R^{19} 为 C_{1-4} 烷基。

38. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个或者两个R¹⁹为C₃单环烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:C₁₋₃烷基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-2个卤素。

39. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一R¹⁹独立地为:

i) H,

ii) 甲基,

iii) 乙基,

iv) 正丙基,

v) 异丙基,

vi) 正丁基,

vii) 异丁基,

viii) 仲丁基,

ix) 叔丁基,

x) 环丙基,其任选取代有一个甲基,其中所述甲基任选取代有1-2个独立地选自以下的基团:氟,或者

xi) 环丁基。

40. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一R¹⁹独立地为:

i) H,

ii) 甲基,

iii) 乙基,

iv) 正丙基,

v) 异丙基,

vi) 异丁基,

vii) 仲丁基,

viii) 叔丁基,

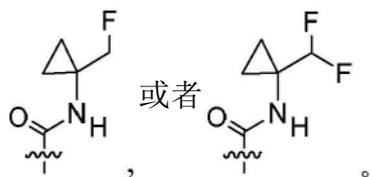
ix) 环丙基,其任选取代有-CH₂F,或者

x) 环丁基。

41. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一R¹⁹独立地为H、甲基、异丙基或者环丙基,其中所述环丙基任选取代有-CH₂F。

42. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个R¹⁹为H。

43. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中A取代有1-2个R⁹,和其中每一R⁹独立地为氟、氯、甲基、-OCH₃、-CH₂OH、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(异丙基)、



44. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为甲基、乙基、异丙基或者仲丁基。

45. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为乙基、异丙基或者仲丁基。

46. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁷为异丙基。

47. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为NR¹⁵R¹⁶。

48. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶中的一个或者两个为C₁₋₆烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和-OCH₃。

49. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶独立地为:

i) H,

ii) 甲基,

iii) 异丙基,

iv) 异丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和-OCH₃,

v) 仲丁基,或者

vi) C₅烷基,其任选取代有-OCH₃。

50. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶独立地为:

i) H,

ii) 甲基,

iii) 异丙基,

iv) 异丁基,

v) -CH₂C(CH₃)₂F,

vi) -CH₂C(CH₃)₂OCH₃,

vii) -CH₂C(CH₃)₂OH,

viii) 仲丁基,或者

ix) -CH₂C(CH₃)₂CH₂OCH₃。

51. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶独立地为H、甲基或者异丁基,其中所述异丁基任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和-OCH₃。

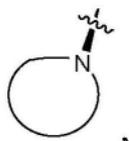
52. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶中的一个为H或者甲基和R¹⁵和R¹⁶中的另一个为异丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和-OCH₃。

53. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶独立地为H、甲基、异丁基、-CH₂C(CH₃)₂OCH₃、CH₂C(CH₃)₂OH或者CH₂C(CH₃)₂F。

54. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁵和R¹⁶中的一个为H。

55. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为4-9元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N和O,其中所述4-9元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-3个R¹⁸。

56. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为:



其任选取代有1-3个R¹⁸。

57. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为氮杂环丁烷基、吡咯烷

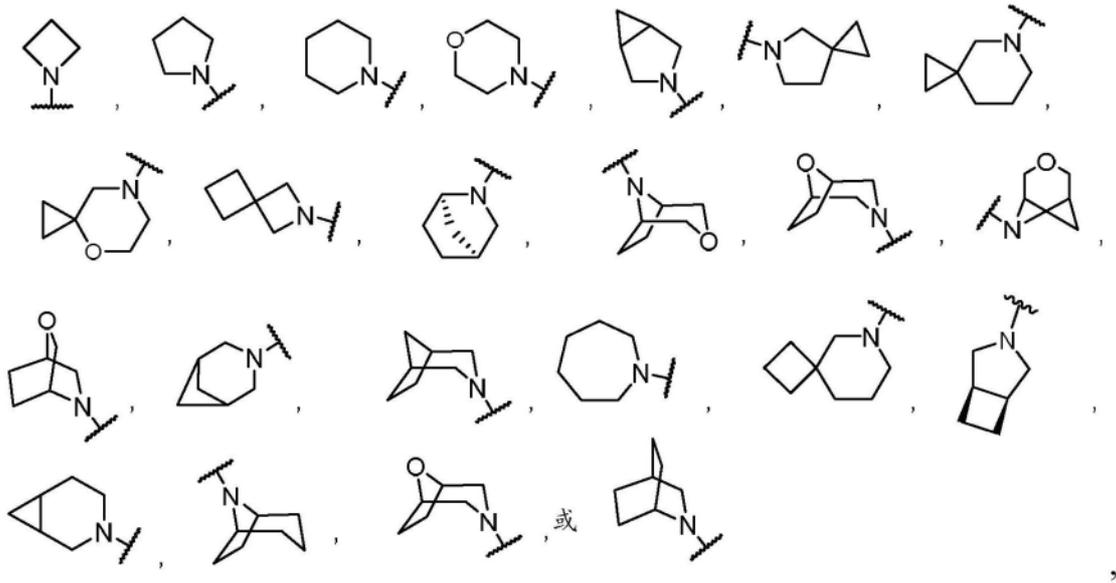
基、哌啶基或者吗啉基,其中的每个任选取代有1-3个 R^{18} 。

58. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为氮杂环丁烷基,其任选取代有1-3个 R^{18} 。

59. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为吡咯烷基,其任选取代有1-3个 R^{18} 。

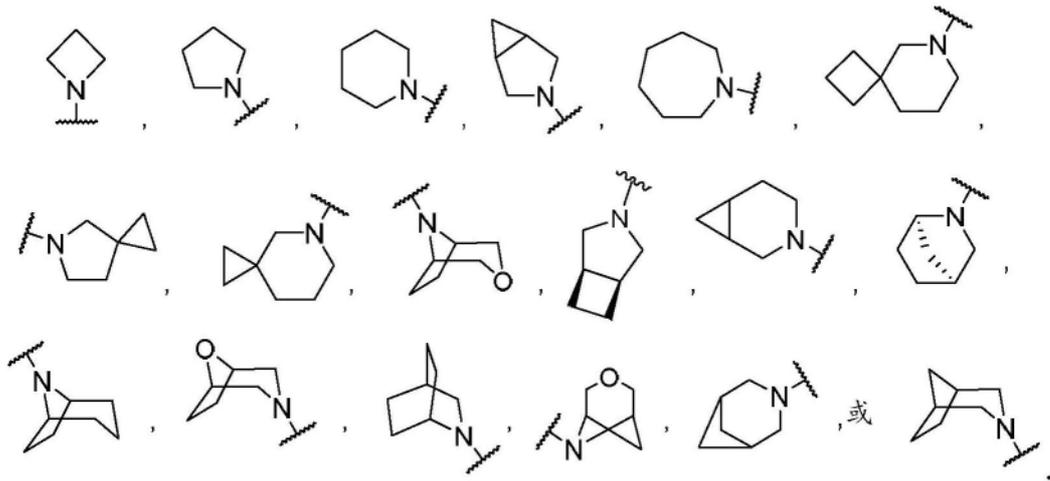
60. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为哌啶基,其任选取代有1-3个 R^{18} 。

61. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为:



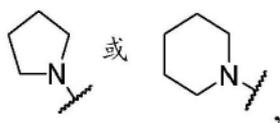
其中的每个任选取代有1-3个 R^{18} 。

62. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为:



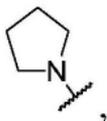
其中的每个任选取代有1-3个 R^{18} 。

63. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为:



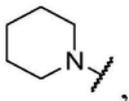
其中的每个任选取代有1-3个 R^{18} 。

64. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为



其任选取代有1-3个R¹⁸。

65. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为



其任选取代有1-3个R¹⁸。

66. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一R¹⁸独立地为

i) -OH,

ii) 氟,或者

iii) C₁₋₃烷基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:-
OH和卤素。

67. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每一R¹⁸独立地为:

i) -OH,

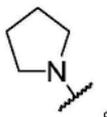
ii) 氟,或者

iii) 甲基,其任选取代有1个独立地选自以下的基团:-OH和氟。

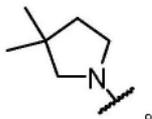
68. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中两个R¹⁸连接至同一个碳。

69. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中一个或者多个R¹⁸为氟或者甲基。

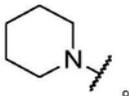
70. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为



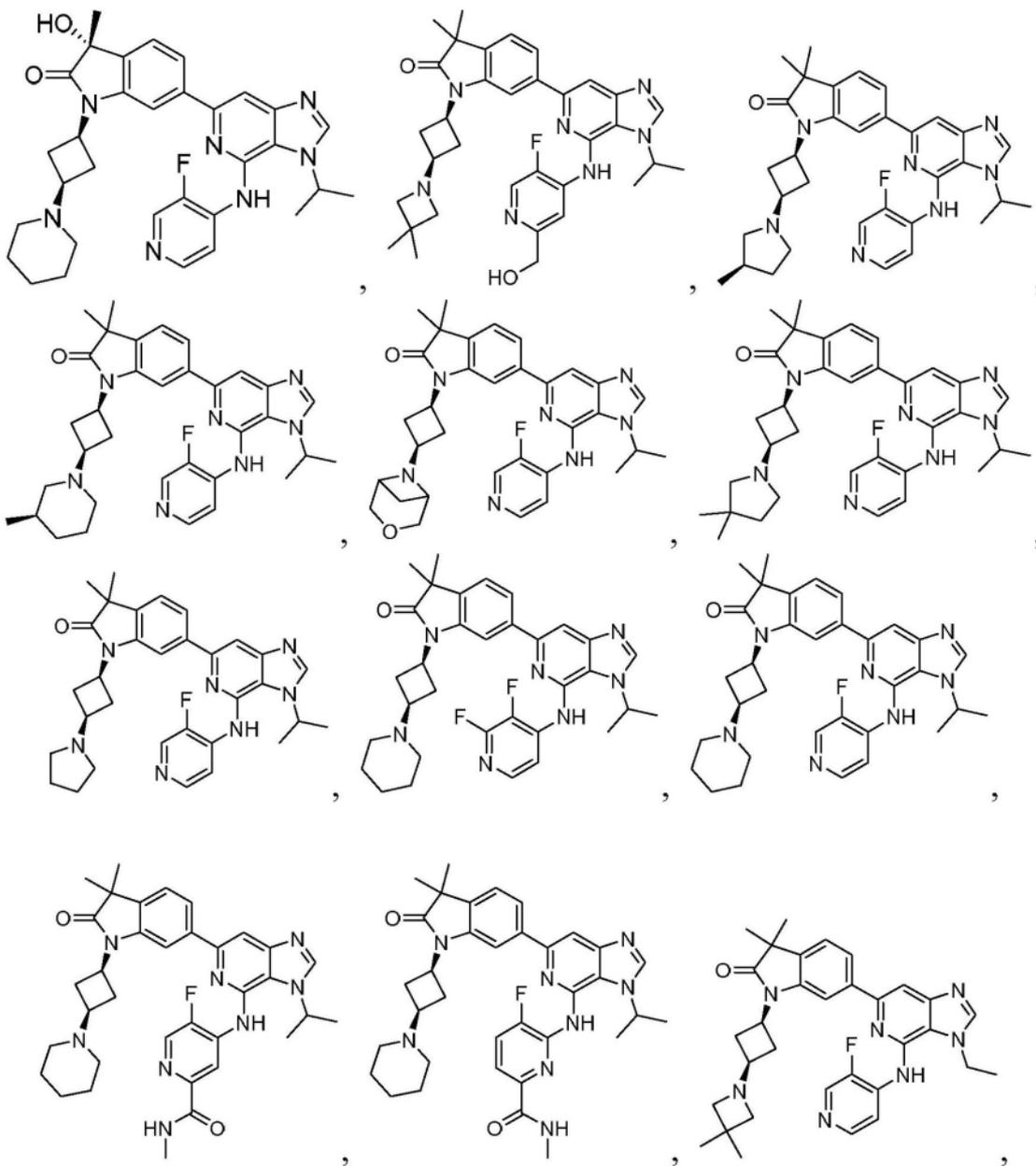
71. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为

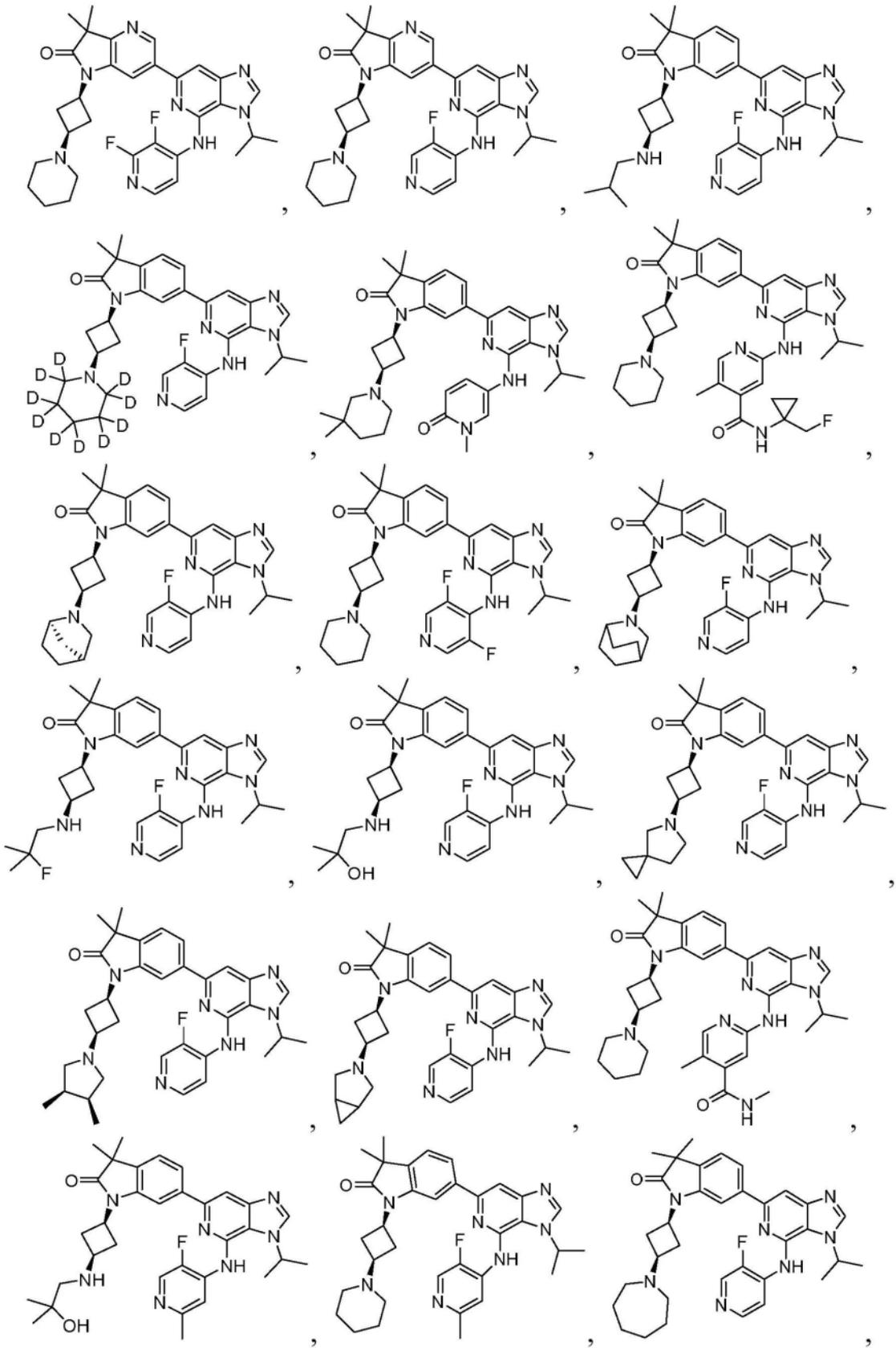


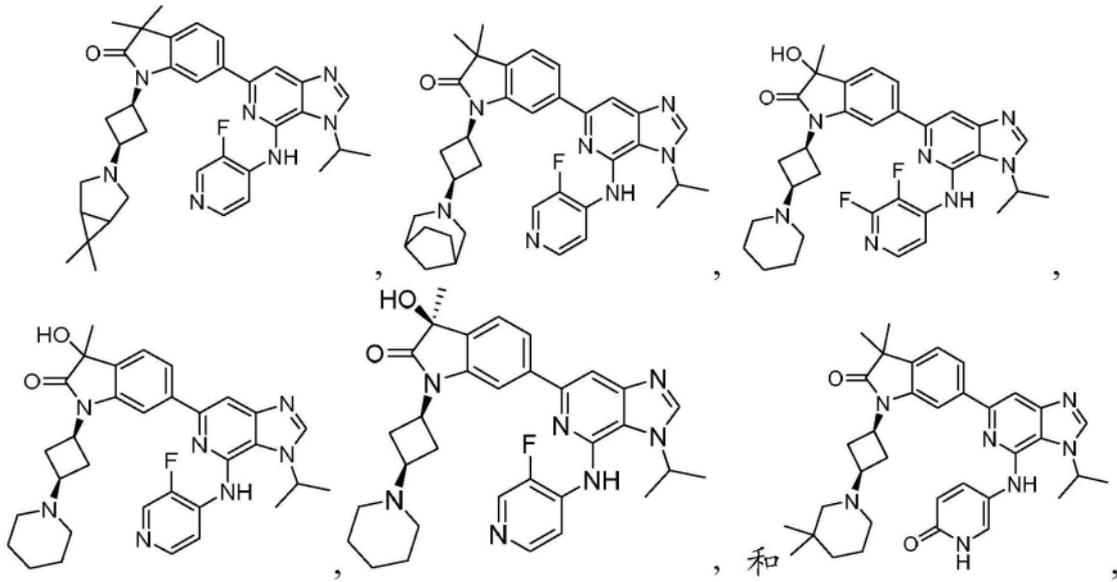
72. 权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X为



73. 化合物,其选自:

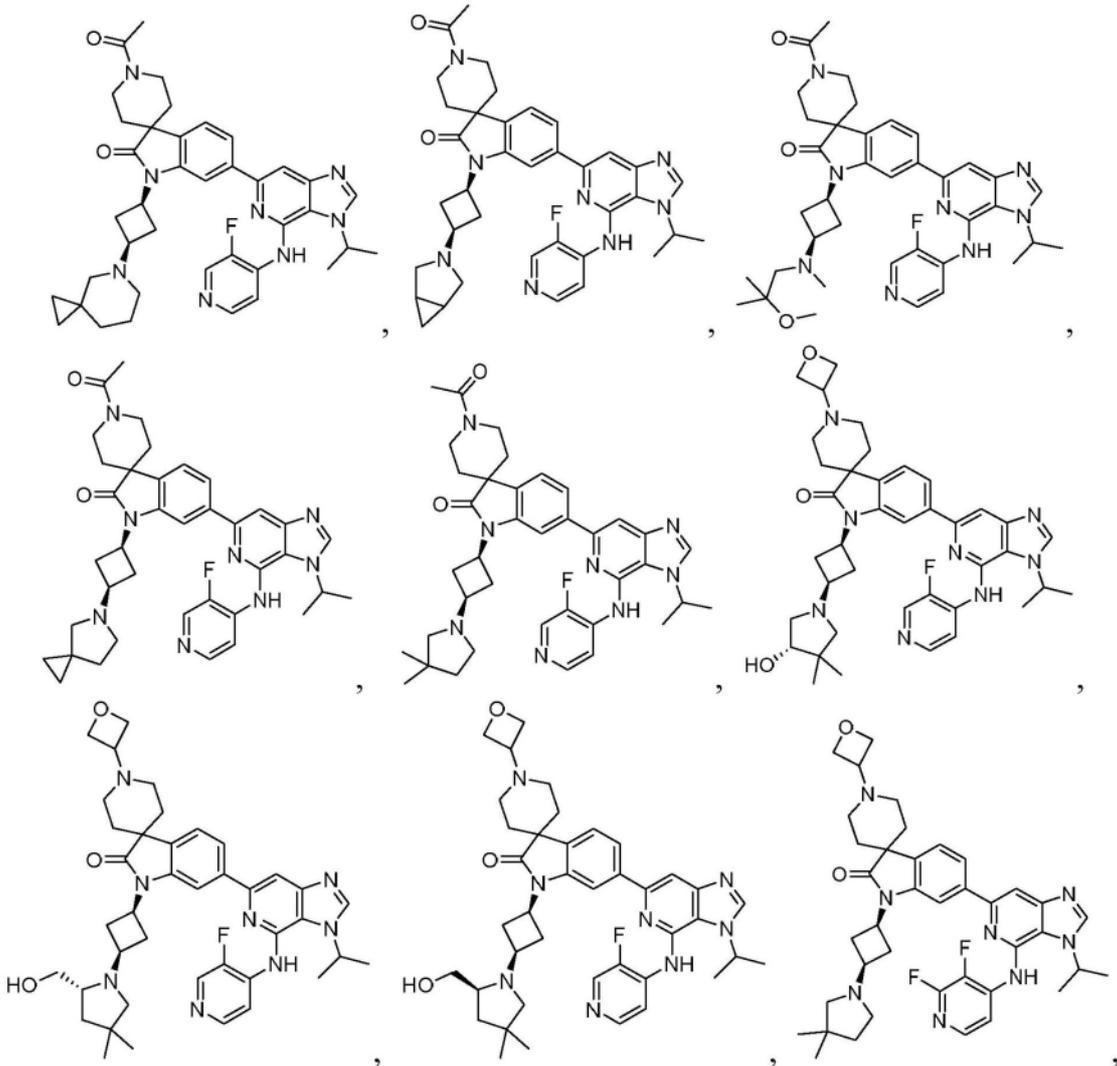


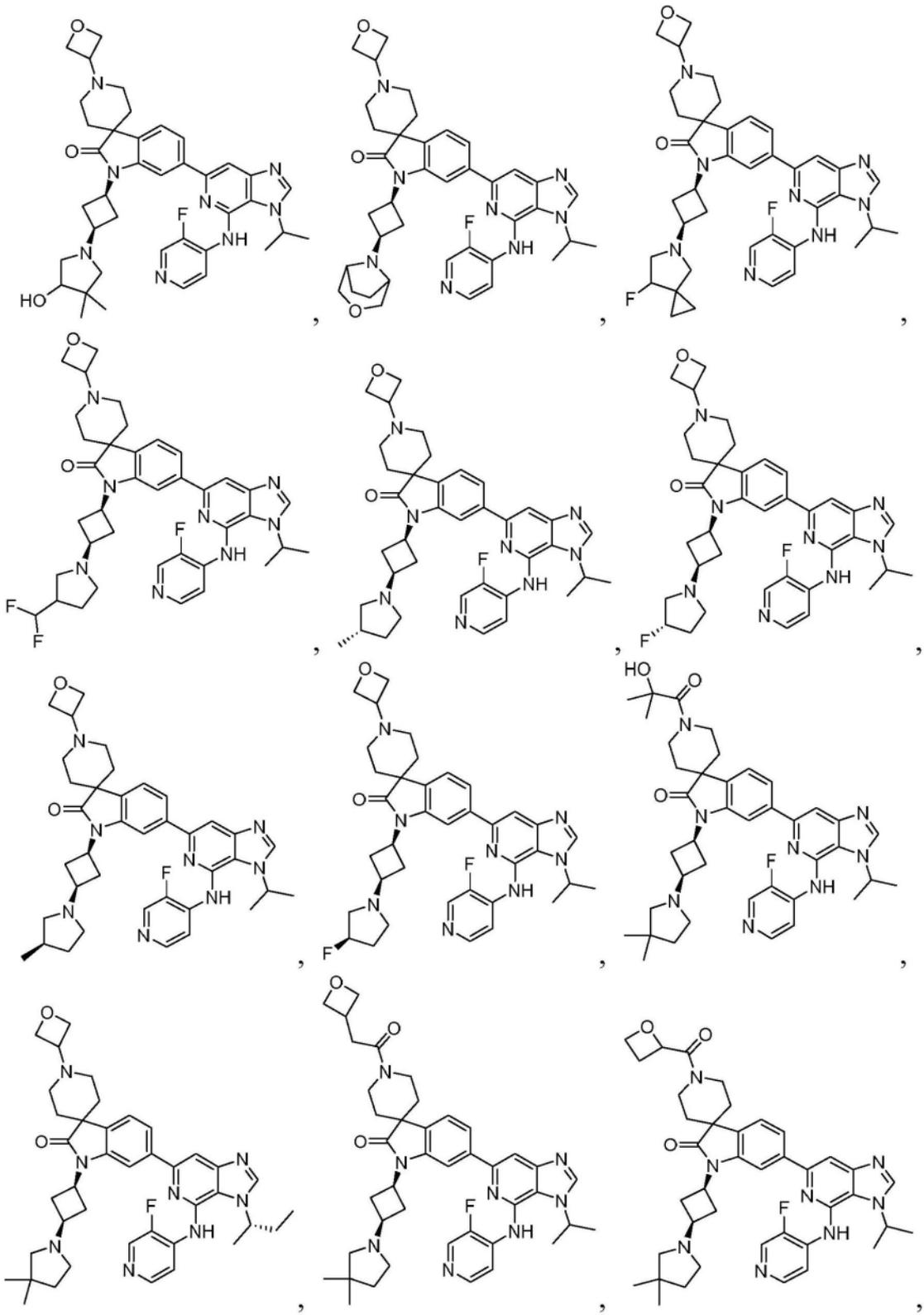


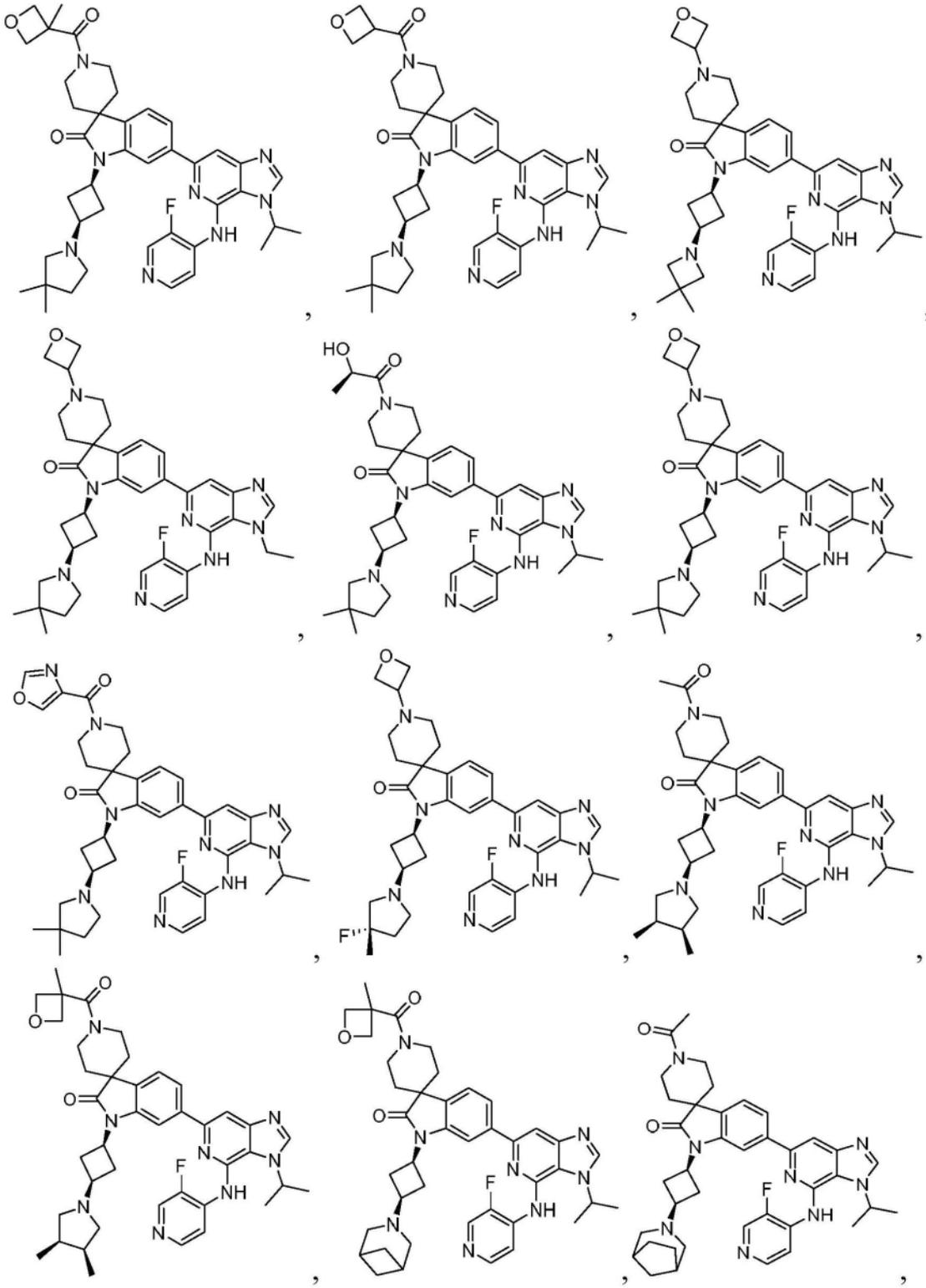


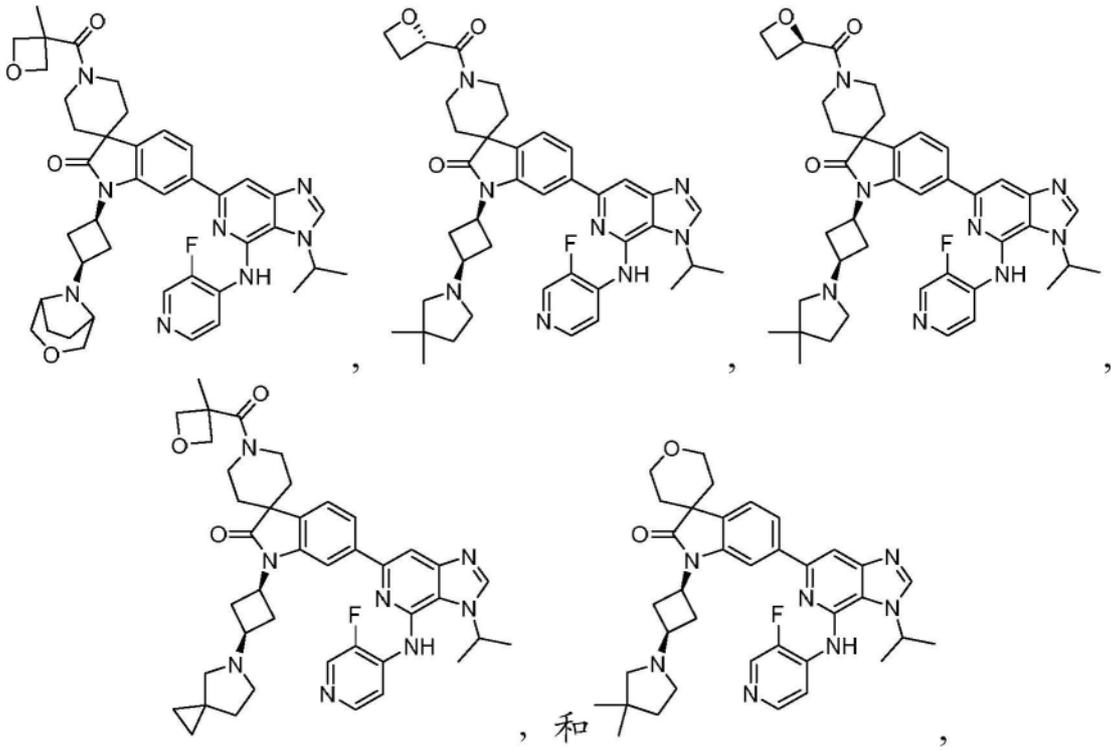
或其药学上可接受的盐。

74. 化合物, 其选自:



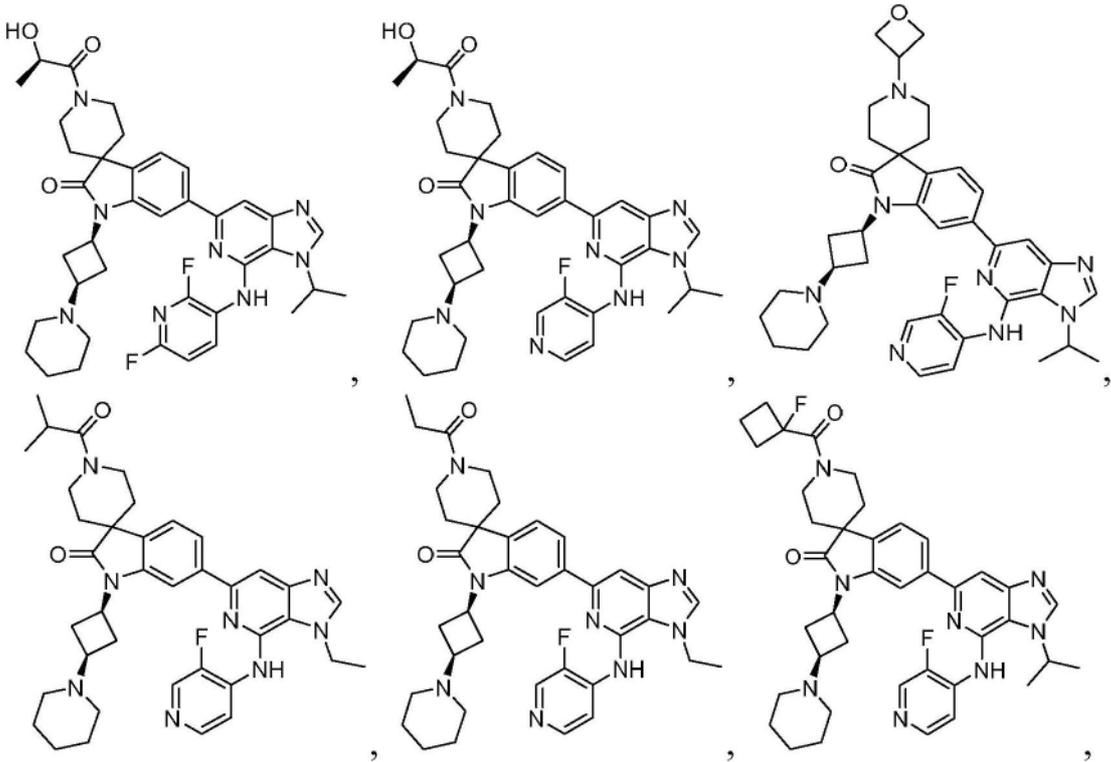


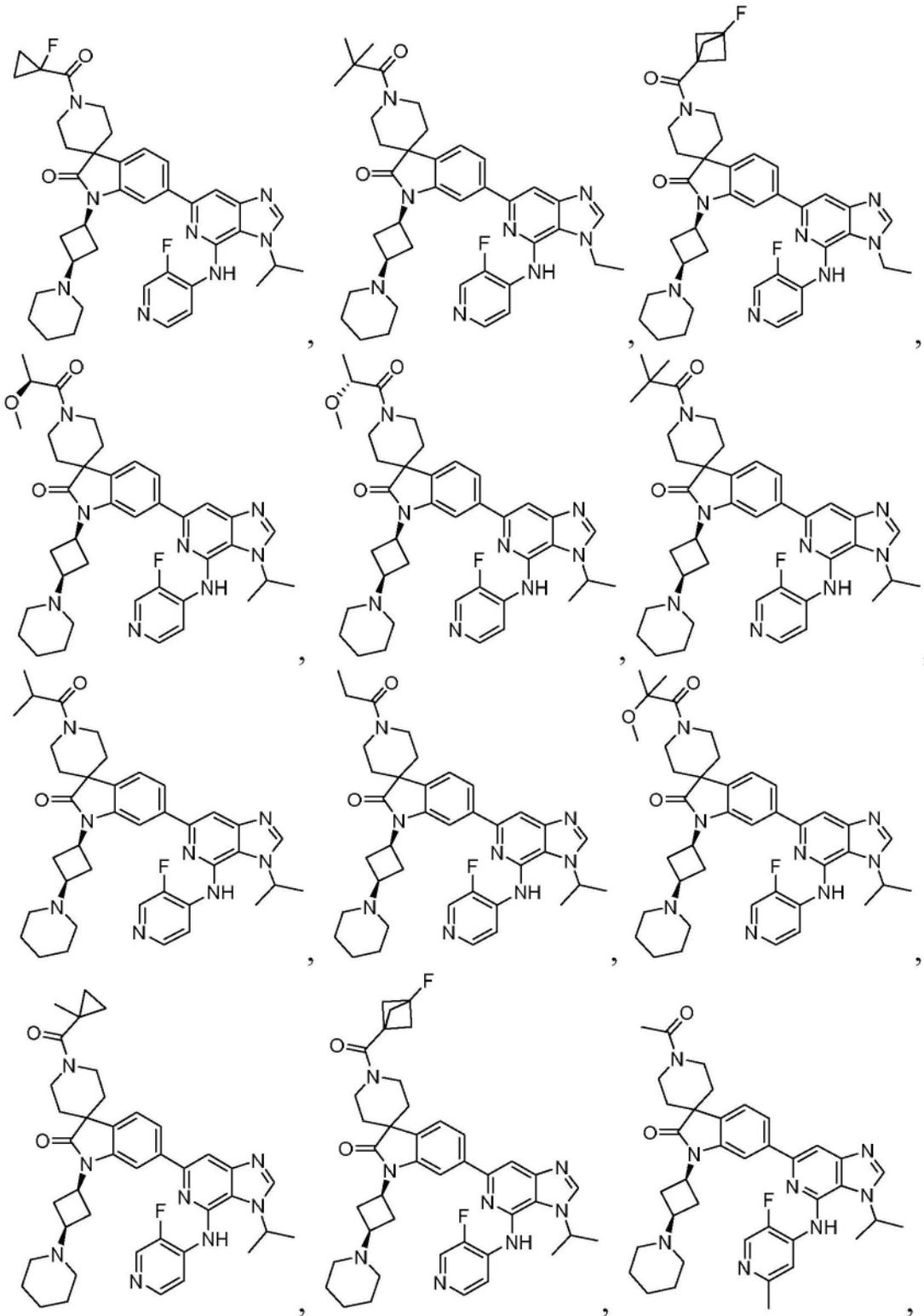


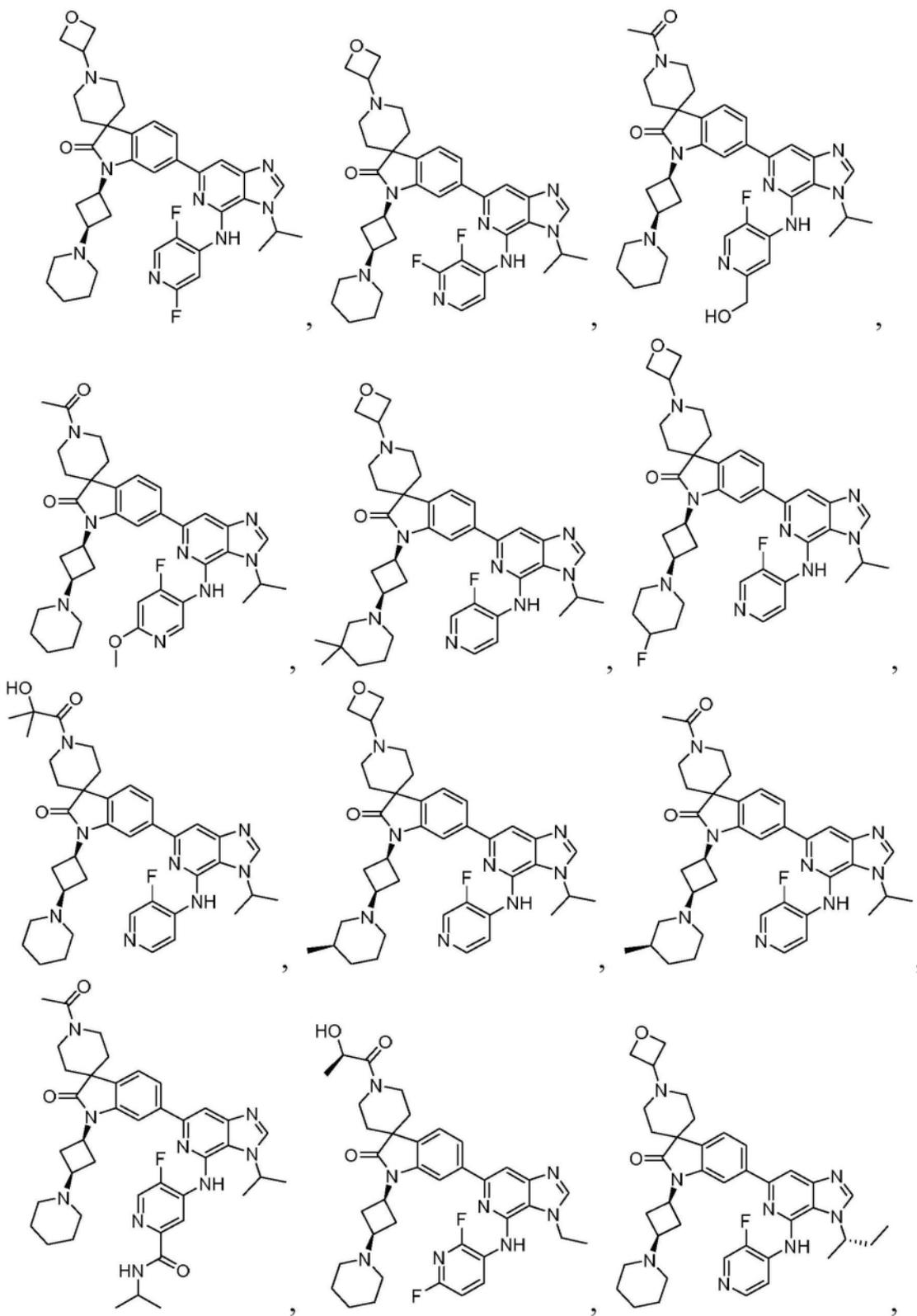


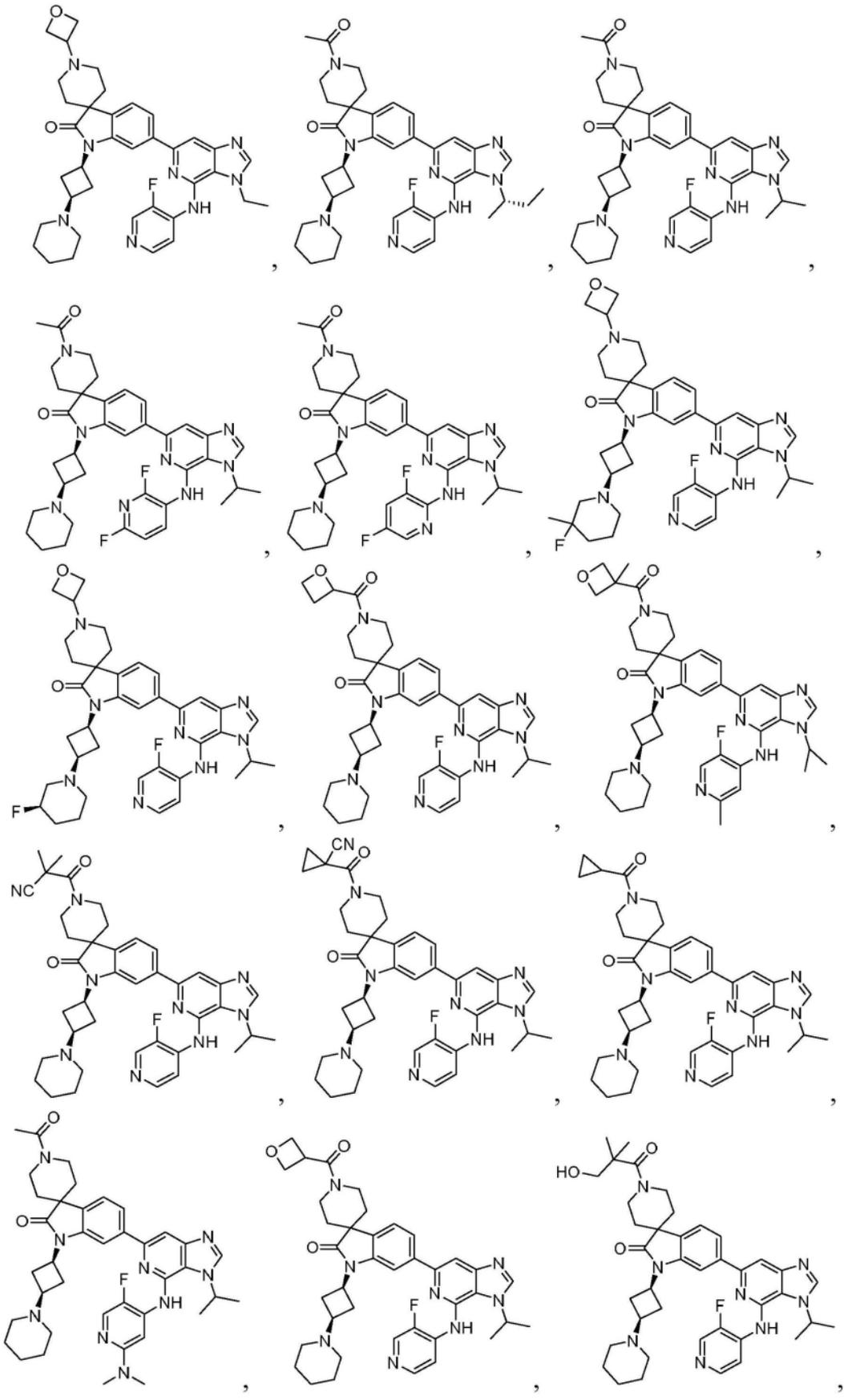
或其药学上可接受的盐。

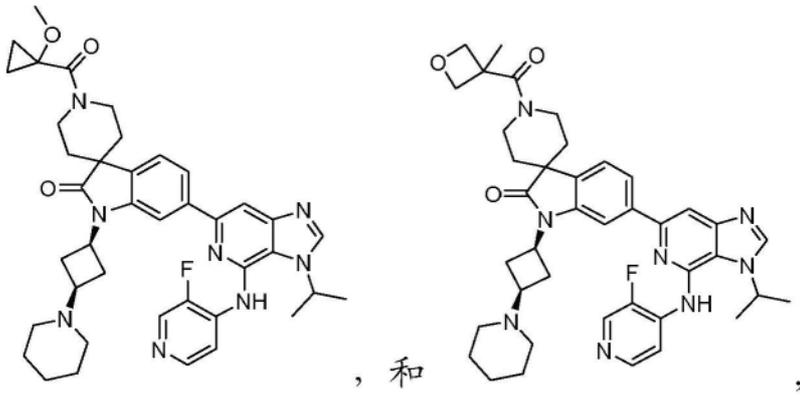
75. 化合物,其选自:





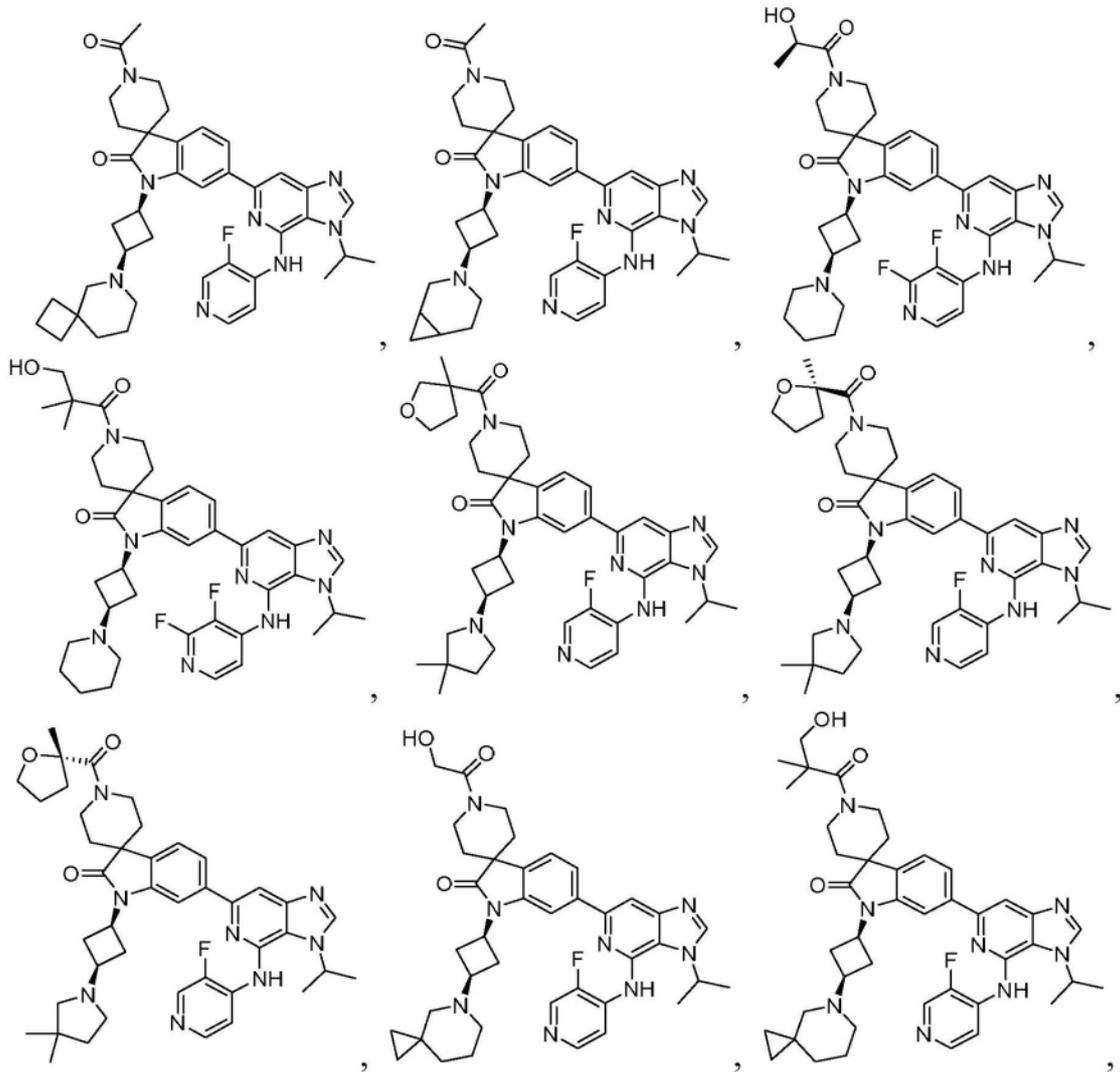


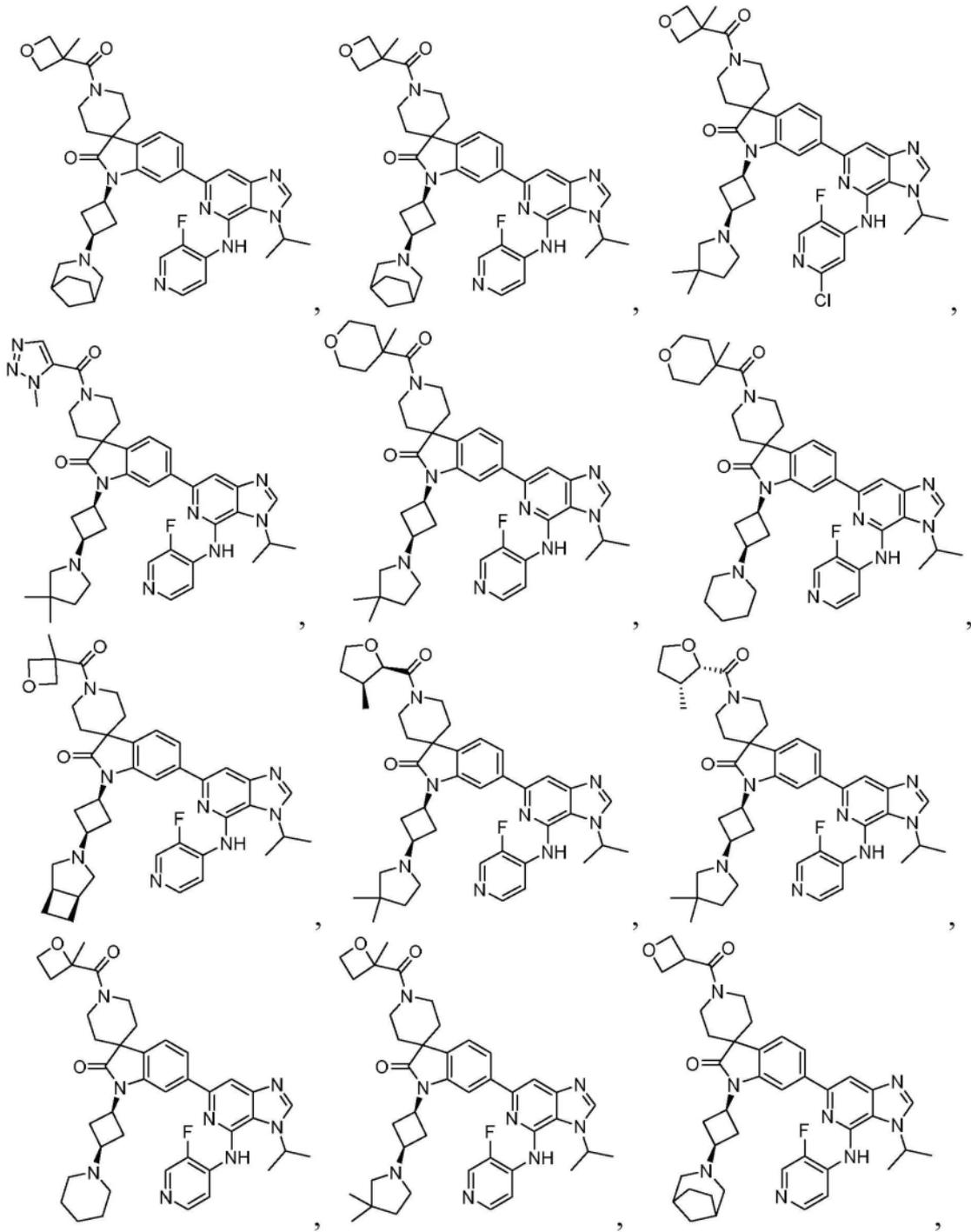


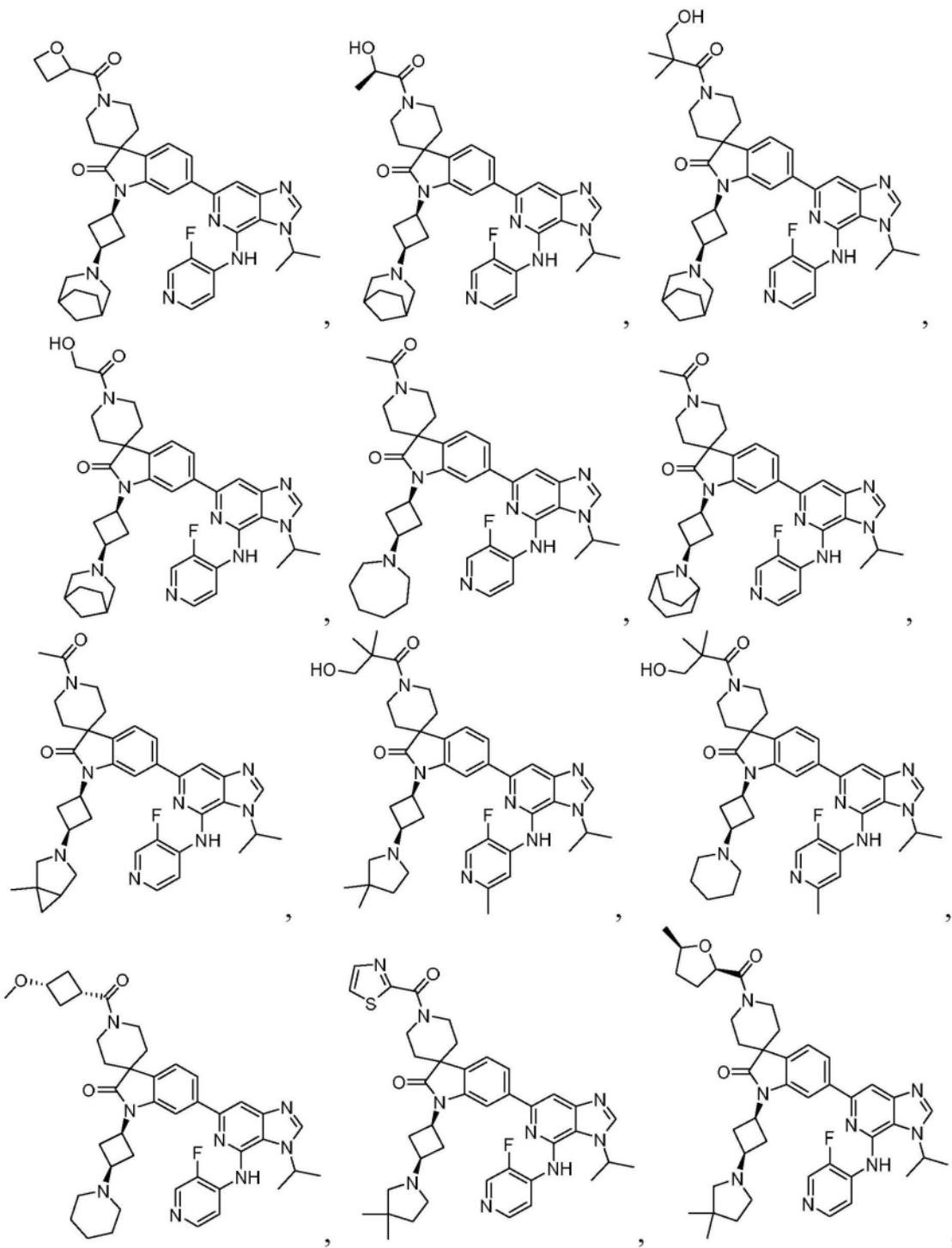


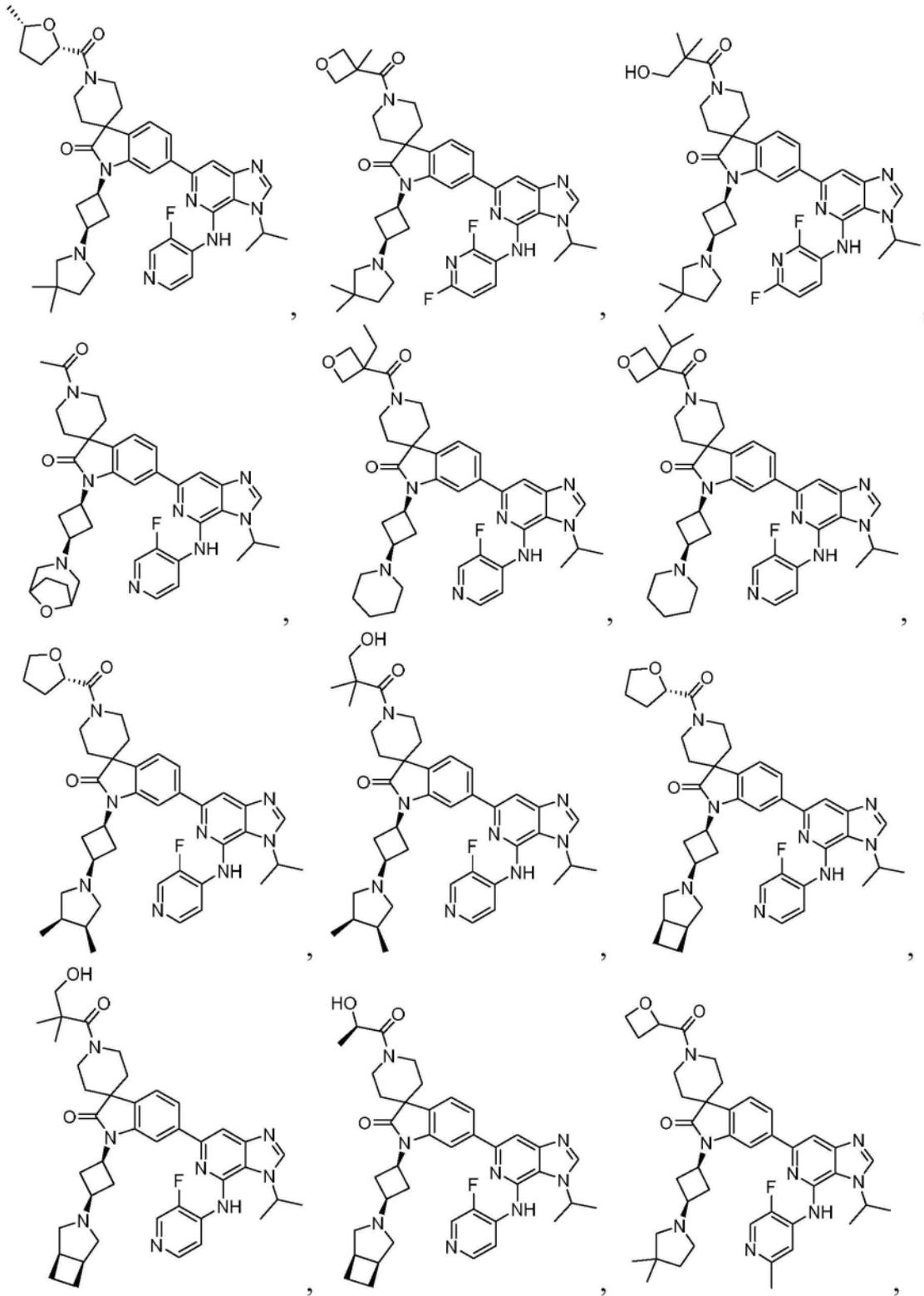
或其药学上可接受的盐。

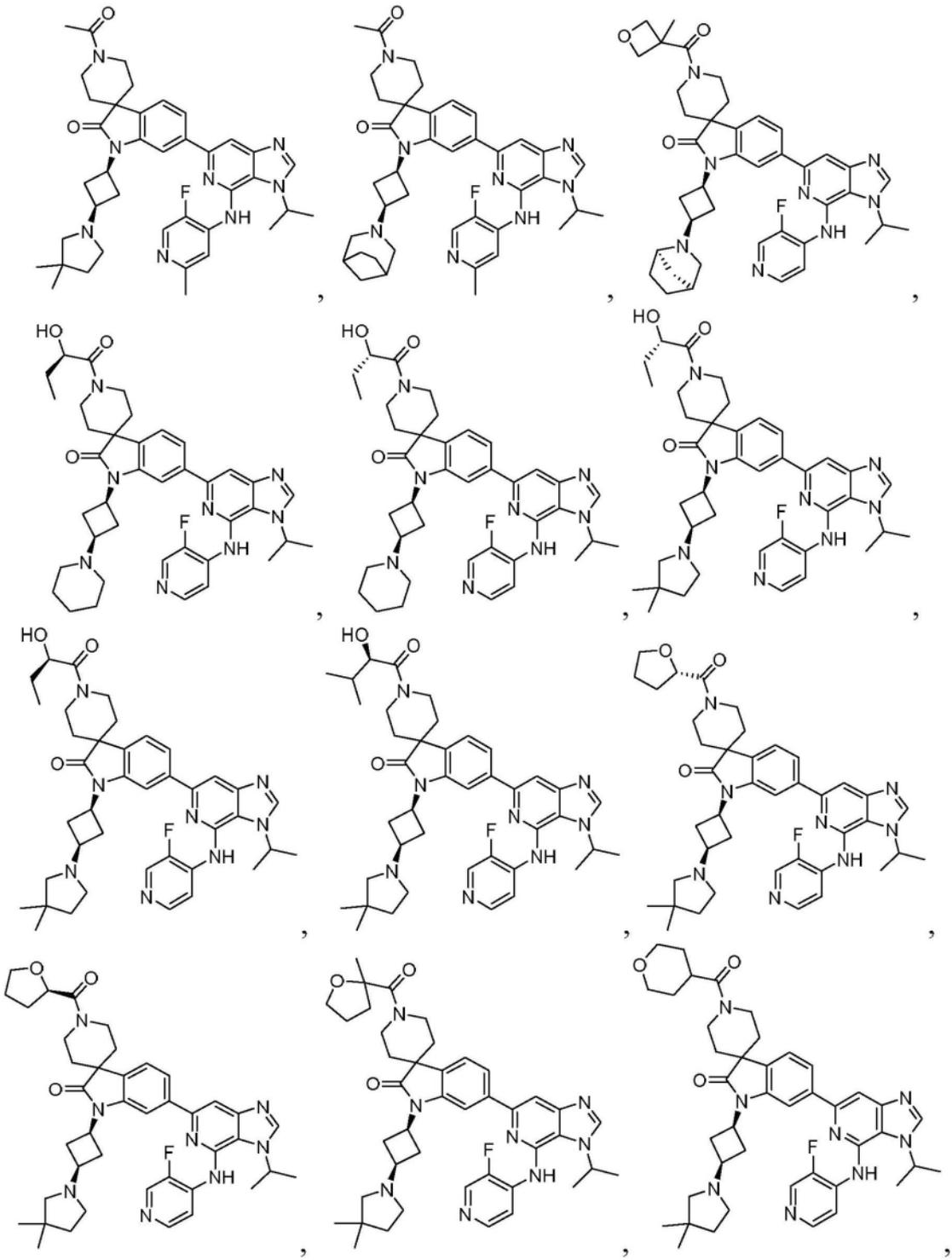
76. 化合物,其选自:

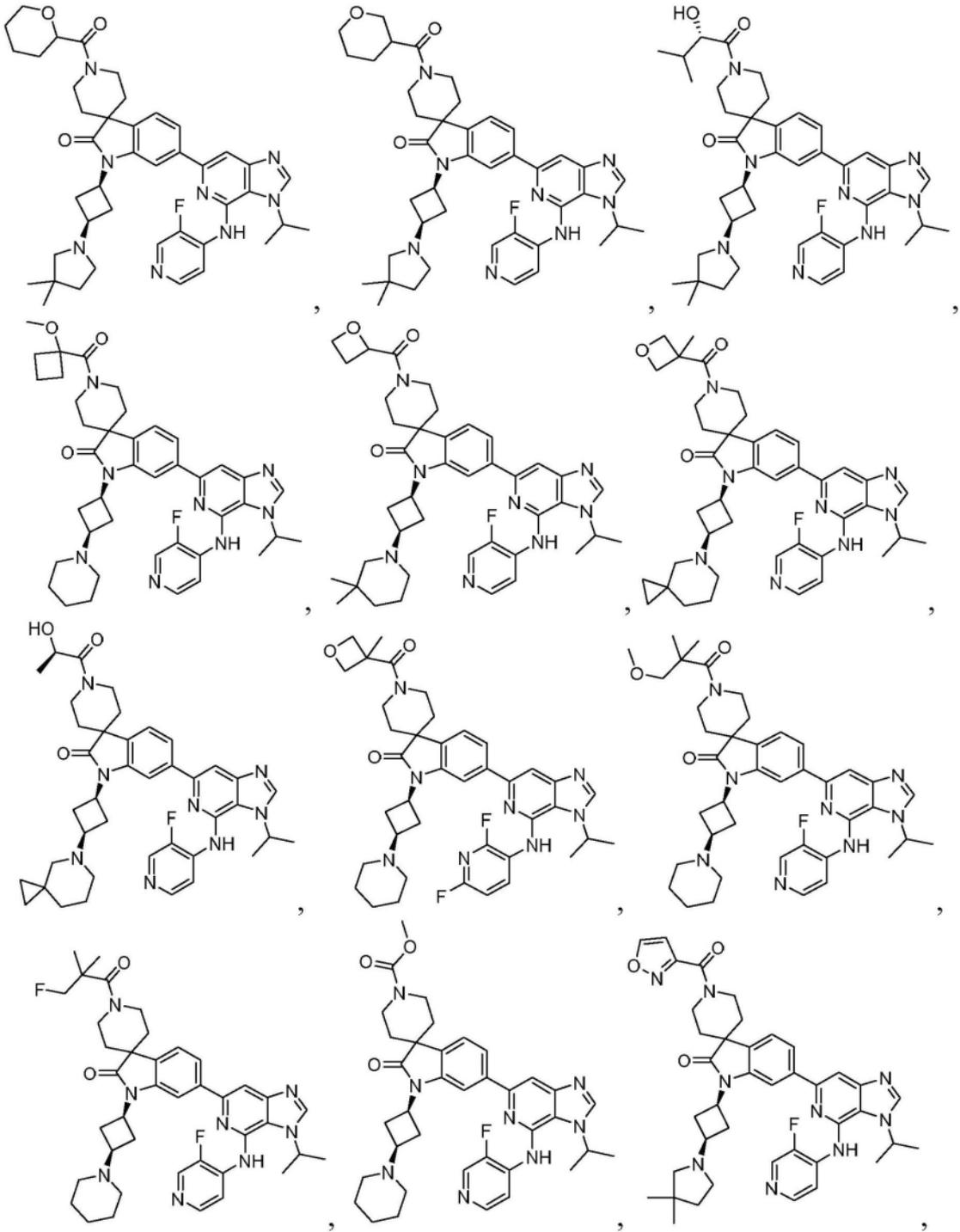


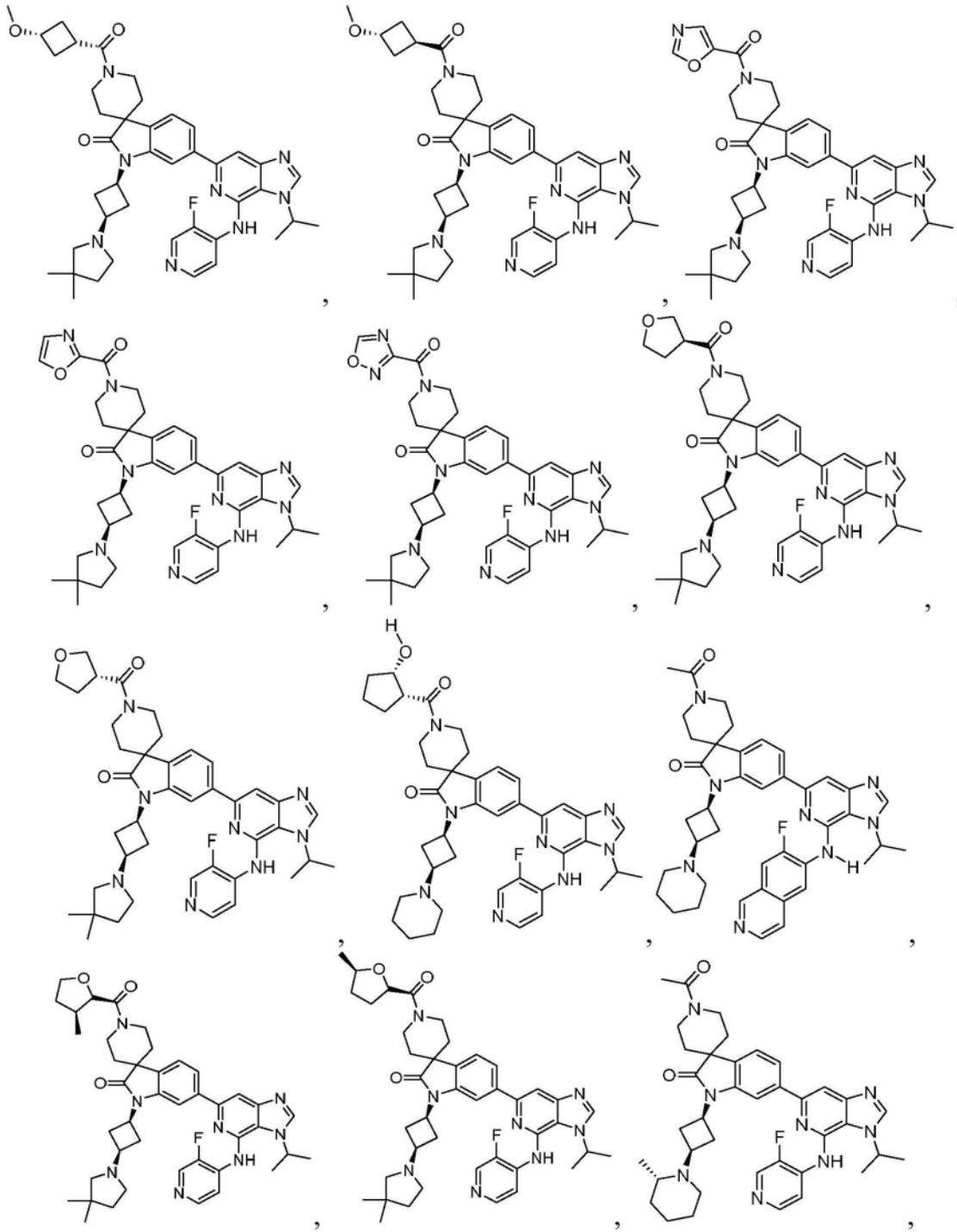


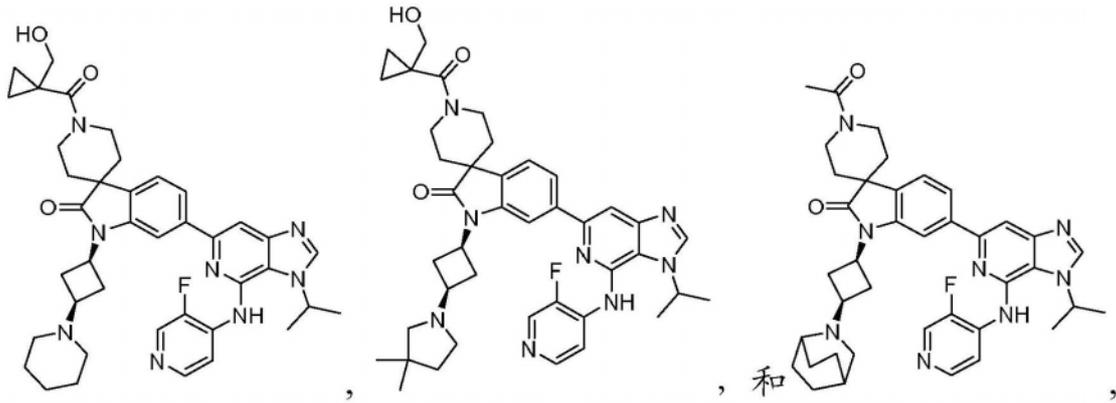












或其药学上可接受的盐。

77. 药物组合物,其包含权利要求1或2的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂或者载体。

78. 权利要求77的药物组合物,其还包含一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

79. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的受试者中抑制造血祖细胞激酶1活性的药物中的用途。

80. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的受试者中治疗与增加的造血祖细胞激酶1活性相关联的疾病或者障碍的药物中的用途。

81. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的受试者中增加T-细胞活化的药物中的用途。

82. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的受试者中治疗癌症的药物中的用途。

83. 权利要求82的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、黑色素瘤、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、移行细胞癌、和泌尿道上皮癌。

84. 权利要求83的用途,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

85. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的药物中的用途。

86. 权利要求79-85中任一项的用途,其还包括使用治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

具有HPK1抑制活性的取代的6-氮杂苯并咪唑化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年10月31日提交的美国临时申请62/753,355的优先权,出于所有目的将其全部内容并入本文。

技术领域

[0003] 本公开大体上涉及一些6-氮杂苯并咪唑化合物、包含所述化合物的药物组合物,和制备和使用所述化合物和药物组合物的方法。

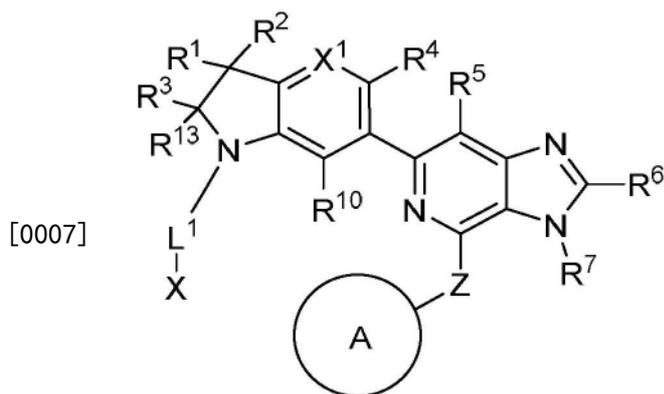
背景技术

[0004] 免疫肿瘤学为亮点在于针对免疫检查点受体CTLA4、PD-1和PD-L1的抑制剂抗体的癌症研究的新兴区域。这些检查点途径的靶向破坏从关键调节途径释放免疫细胞,使抗癌细胞免疫反应增强。利用这些抗体的现行疗法的亮点在于针对多种不同癌症的有效且持久的反应,且也在于低总体反应率(<25%)。理解且改善这些反应率为难以实现的目标,且检查点阻断与基于其它免疫活化剂或细胞的疗法的组合可为患者反应后的扩增提供进展。

[0005] 造血祖细胞激酶1(HPK1)为来自生发中心激酶家族(germinal center family of kinase)的STE20 ser/thr激酶,调节包括T细胞、B细胞和树突状细胞的多样免疫群的功能(Hu等人,Gens Dev,1996;Alzabin等人,J Immunol 2009)。在T细胞中,HPK1通过磷酸化丝氨酸376上的SLP76而充当T细胞受体(TCR)信号传导的负调节剂(Liou等人,Immunity 2000; Sauer等人,JBC 2001),此诱导SLP76与14-3-3蛋白缔合,且引起信号传导复合物解离(Di Bartolo等人,JEM 2007)。鼠HPK1缺乏T细胞或HPK1激酶非活性突变T细胞相较于其野生型对应体而言在TCR活化后具有经增强的ERK 1/2活化及效应细胞因子分泌,进一步支持HPK1作为TCR信号传导的负调节剂的作用(Shui等人,Nat Immunol 2007;Hernandez等人,Cell Reports 2018)。因此,HPK1小分子抑制剂可提供增强抗肿瘤免疫的新颖方式且也提供增加针对检查点受体阻断的反应的方式。

发明内容

[0006] 在一个方面,本申请提供了式I化合物,



式 I

[0008] 或其药学上可接受的盐,

[0009] 其中:

[0010] R^1 和 R^2 中的一个为H、-CN、-OH、卤素、或者 C_{1-6} 烷基,和 R^1 和 R^2 中的另一个为H、卤素、或者 C_{1-6} 烷基,其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素,或者

[0011] R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成 C_{3-7} 单环环烷基或者4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述 C_{3-7} 单环环烷基和所述4-6元单环杂环基各自任选取代有一个 R^{11} 和各自任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,或者

[0012] R^1 和 R^2 一起形成=O;

[0013] R^{11} 为

[0014] i) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0015] ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,

[0016] iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ 单环环烷基,

[0017] iv) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基,或者

[0018] v) $-C(O)R^{21}$;

[0019] R^{21} 为

[0020] i) H,

[0021] ii) C_{3-7} 单环或者桥连二环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,

[0022] iii) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0023] iv) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

- [0024] v) $-\text{NH}_2$,
- [0025] vi) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0026] vii) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, 其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0027] viii) C_{1-6} 烷氧基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基, 或者
- [0028] ix) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:
- [0029] a) $-\text{CN}$,
- [0030] b) $-\text{OH}$,
- [0031] c) 卤素,
- [0032] d) C_{1-3} 烷氧基,
- [0033] e) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0034] f) 4-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 和
- [0035] g) $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其任选取代有一个 $-\text{OH}$;
- [0036] R^3 和 R^{13} 各自为H, 或者
- [0037] R^3 和 R^{13} 一起形成 $=\text{O}$;
- [0038] L^1 为亚环丁基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;
- [0039] X为 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为
- [0040] i) H,
- [0041] ii) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0042] iii) 4-7元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-7元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0043] iv) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基, 或者
- [0044] v) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:
- [0045] a) $-\text{CN}$,
- [0046] b) $-\text{OH}$,
- [0047] c) 卤素,
- [0048] d) C_{1-3} 烷氧基,
- [0049] e) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 和
- [0050] f) 5-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所

述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基；或者

[0051] X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基，其具有1-3个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-5个 R^{18} ；

[0052] 每一 R^{18} 独立地为

[0053] i) -CN,

[0054] ii) 卤素,

[0055] iii) -OH,

[0056] iv) C_{1-6} 烷氧基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0057] v) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0058] vi) -COOH, 或者

[0059] vii) $-C(O)N(R^{22})_2$ ，其中每一 R^{22} 独立地为H或者 C_{1-6} 烷基；

[0060] X^1 为N或者 CR^{17} ；

[0061] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 和 R^{17} 各自独立地为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、或者 C_{1-3} 烷氧基；

[0062] R^7 为

[0063] i) H,

[0064] ii) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，或者

[0065] iii) C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基；

[0066] Z为-O-、 $-C(R^8)_2$ -或者 $-NR^8-$ ；

[0067] 每一 R^8 独立地为H或者 C_{1-3} 烷基；

[0068] A为吡啶基、吡啶酮基、喹啉基或者异喹啉基，其中的每个任选取代有1-4个 R^9 ；

[0069] 每一 R^9 独立地为

[0070] i) 卤素,

[0071] ii) C_{1-6} 烷氧基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0072] iii) $-NH_2$,

[0073] iv) $-NH(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

[0074] v) $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同，和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

[0075] vi) $-P(O)(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同，和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

[0076] vii) $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ ，

[0077] viii) $-S(O)_2N(R^{23})_2$ ，其中每一 R^{23} 独立地为H或者 C_{1-6} 烷基，

- [0078] ix) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:
- [0079] a) -OH,
- [0080] b) 卤素,
- [0081] c) C_{1-3} 烷氧基,
- [0082] d) C_{3-7} 单环环烷基,
- [0083] e) 5-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:氧代和 C_{1-3} 烷基,和
- [0084] f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ 烷基,其中 R^{20} 为H或者 C_{1-3} 烷基,
- [0085] x) C_{3-7} 单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0086] xi) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0087] xii) 4-6元单环杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0088] xiii) -COOH,
- [0089] xiv) $-C(O)N(R^{19})_2$,或者
- [0090] xv) $-C_{1-3}$ 烷基 $C(O)N(R^{19})_2$;和
- [0091] 每一 R^{19} 独立地为
- [0092] i) H,
- [0093] ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,
- [0094] iii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基,
- [0095] iv) C_{3-7} 单环环烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,或者
- [0096] v) 4-6元单环杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。
- [0097] 在一个方面,本申请提供了药物组合物,其包含本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂或者载体。在一些实施方案中,所述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,和药学上可接受的赋形剂或者载体。
- [0098] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。
- [0099] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中抑制HPK1活性的方法,其包括向所

述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0100] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗与增加的HPK1活性相关联的疾病或者障碍的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0101] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中增加T-细胞活化的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0102] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0103] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

具体实施方式

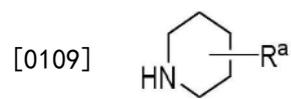
[0104] I. 定义

[0105] 在理解本发明视为所主张的主题的例证且不意欲将所附权利要求限于所说明的特定实施方案的情况下作出以下描述。本发明通篇使用的标题是为方便起见而提供且不解释为以任何方式限制权利要求。在任何标题下说明的实施方案可与在任何其它标题下说明的实施方案组合。

[0106] 除非另外指明,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本领域技术人员通常理解的相同含义。必须注意的是,本文所用的和随附权利要求中的单数形式“一”、“一个/种”和“所述”包括复数形式,除非上下文明确另外指示。因此,本领域技术人员已知例如“所述化合物”包括复数的该化合物,而且“所述测定”包括一个或多个测定及其等同物,等等。

[0107] 如本公开中所使用的,以下词语、短语和符号通常旨在具有以下阐述的含义,除非在使用它们的上下文中另有指示。

[0108] 不在两个字母或符号之间的短划线(“-”)用于表示取代基的连接点。例如,-CONH₂通过碳原子连接。在化学基团的前面或者后面的短划线是为了方便;化学基团可以用或不用一个或多个短划线来描绘,而不会失去其通常的含义。通过结构中的线画出的波浪线指示基团的附着点。除非在化学或结构上要求,否则化学基团的书写或命名的顺序没有指示或暗示方向性。从环中心出来的实线表示该环上取代基的连接点可以在任何环原子上。例如,以下结构中的R^a可以连接到五个碳环原子中的任何一个上,或者R^a可以替代连接到氮环原子上的氢:



[0110] 前缀“C_{u-v}”表示后面的基团具有从u到v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”表示烷基具有1至6个碳原子。同样,术语“x-y元”环,其中x和y是数字范围,例如“3-12元杂环基”,是指包含

x-y个(例如3-12个)原子的环,其中最多80%可为杂原子,例如N、O、S、P,其余原子是碳。

[0111] 此外,可以使用或不使用一些常用的替代化学名。例如,二价基团例如二价的“烷基”基团,二价的“芳基”基团等分别也是指“亚烷基”基团或“亚烷基(alkylenyl)”基团或“烷二基(alkylyl)”基团、“亚芳基”基团或“亚芳基(arylenyl)”基团或“芳二基(arylyl)”基团。

[0112] “本文公开的化合物”或“本公开的化合物”或“本文提供的化合物”或“本文描述的化合物”是指式I、II、IIa、III、IV和/或V的化合物。实施例1至195的具体化合物也包括在内。

[0113] 本文中提及的“约”值或者参数包括(并描述)涉及该值或者参数本身的实施方案。在一些实施方案中,所述术语“约”包括指示的量 $\pm 10\%$ 。在其它实施方案中,所述术语“约”包括指示的量 $\pm 5\%$ 。在一些其它实施方案中,所述术语“约”包括指示的量 $\pm 1\%$ 。此外,所述术语“约X”包括“X”的描述。

[0114] “烷基”是指非支化或者支化的饱和烃链。本文中使用的烷基具有1至20个碳原子(即, C_{1-20} 烷基)、1至8个碳原子(即, C_{1-8} 烷基)、1至6个碳原子(即, C_{1-6} 烷基),或者1至4个碳原子(即, C_{1-4} 烷基)。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基,和3-甲基戊基。当具有特定碳原子数的烷基残基通过化学名称命名或由分子式确定时,可以包括具有该碳原子数目的所有位置异构体;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即, $-(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即, $-CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即, $-C(CH_3)_3$);以及“丙基”包括正丙基(即, $-(CH_2)_2CH_3$)和异丙基(即, $-CH(CH_3)_2$)。

[0115] “烯基”是指脂族基团,其含有至少一个碳-碳双键和具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 烯基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 烯基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 烯基),或者2至4个碳原子(即, C_{2-4} 烯基)。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0116] “炔基”是指脂族基团,其含有至少一个碳-碳三键和具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 炔基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 炔基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 炔基),或者2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)。所述术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0117] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基,和1,2-二甲基丁氧基。“卤代烷氧基”是指如上所定义的烷氧基,其中一个或者多个氢原子被卤素替代。

[0118] “酰基”是指基团 $-C(=O)R$,其中R为氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基,或者杂芳基;其中的每个可为任选取代的,如本文中所定义。酰基的实例包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基、和苯甲酰基。

[0119] “酰胺基”是指“C-酰胺基”基团(其是指基团 $-C(=O)NR^yR^z$)和“N-酰胺基”基团(其是指基团 $-NR^yC(=O)R^z$),其中 R^y 和 R^z 独立地选自氢、烷基、芳基、卤代烷基、杂芳基、环烷基,或者杂环基;其中的每个可为任选取代的。

[0120] “氨基”是指基团 $-NR^yR^z$,其中 R^y 和 R^z 独立地选自氢、烷基、卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基或者杂环基;其中的每个可为任选取代的。

[0121] “芳基”是指芳族碳环基团,其具有单个环(例如,单环)或者多环(例如,二环或者

三环) (包括稠合体系)。本文中使用的芳基具有6至20个环碳原子(即, C_{6-20} 芳基)、6至12个碳环原子(即, C_{6-12} 芳基), 或者6至10个碳环原子(即, C_{6-10} 芳基)。芳基的实例包括苯基、萘基、茚基和蒽基。然而, 芳基不包括下面定义的杂芳基或以任何方式与下面定义的杂芳基重叠。如果一个或者多个芳基与杂芳基环稠合, 那么所得环系为杂芳基。

[0122] “氰基”或者“腈”是指基团-CN。

[0123] “环烷基”是指饱和的或者部分饱和的环状烷基, 其具有单环或者多环(包括稠合的、桥连的, 和螺环环系)。所述术语“环烷基”包括环烯基(即, 所述环状基团具有至少一个双键)。本文中使用的环烷基具有3至20个环碳原子(即, C_{3-20} 环烷基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 环烷基)、3至10个环碳原子(即, C_{3-10} 环烷基)、3至8个环碳原子(即, C_{3-8} 环烷基), 或者3至6个环碳原子(即, C_{3-6} 环烷基)。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基, 和环己基。

[0124] “桥连的”是指环稠合, 其中环上的非相邻原子通过二价取代基连接, 例如亚烷基、含有1或2个杂原子或单个杂原子的亚烷基。奎宁环基和金刚烷基是桥环系统的实例。

[0125] 术语“稠合的”是指与相邻环结合的环。

[0126] “螺”是指通过在相同碳原子上的两个键连接的环取代基。螺环基团的例子包括1, 1-二乙基环戊烷、二甲基-二氧杂环戊烷和4-苄基-4-甲基哌啶, 其中环戊烷和哌啶分别是螺环取代基。

[0127] “卤素”或“卤代”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”是指如上定义的非支化或支化的烷基, 其中一个或多个氢原子被卤素代替。例如, 当一个残基取代有多于一个卤素, 其可通过使用对应于连接的卤素部分的数目的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指取代有两个(“二”)或三个(“三”)卤素基团的烷基, 它们可为, 但不必须为, 相同的卤素。卤代烷基的实例包括二氟甲基($-CHF_2$)和三氟甲基($-CF_3$)。

[0128] “杂芳基”是指具有单环、多个环或多个稠合的环的芳族基, 其中一个或多个环杂原子独立选自氮、氧和硫。如本文所述, 杂芳基包括1至20个碳环原子(即, C_{1-20} 杂芳基), 3至12个碳环原子(即, C_{3-12} 杂芳基), 或3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂芳基); 和1至5个环杂原子, 1至4个环杂原子, 1至3个环杂原子, 1至2个环杂原子, 或1个环杂原子, 所述环杂原子独立选自氮、氧和硫。杂芳基的实例包括嘧啶基、嘌呤基、吡啶基、哒嗪基、苯并噻唑基和吡唑基。杂芳基不包括如上定义的芳基或与其重叠。

[0129] “杂环基”或者“杂环”(heterocyclic ring或heterocycle)是指非芳族环状烷基, 其具有一个或者多个独立地选自氮、氧和硫的环杂原子。本文中使用的“杂环基”或者“杂环”是指饱和的或者部分饱和的环, 除非另有说明, 例如, 在一些实施方案中, “杂环基”或者“杂环”在指定的情况下是指部分饱和的环。所述术语“杂环基”或者“杂环”包括杂环烯基(即, 具有至少一个双键的杂环基)。杂环基可为单环或者多环, 其中所述多环可为稠合的、桥连的或者螺的。本文中使用的杂环基具有2至20个碳环原子(即, C_{2-20} 杂环基)、2至12个碳环原子(即, C_{2-12} 杂环基)、2至10个碳环原子(即, C_{2-10} 杂环基)、2至8个碳环原子(即, C_{2-8} 杂环基)、3至12个碳环原子(即, C_{3-12} 杂环基)、3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂环基), 或者3至6个碳环原子(即, C_{3-6} 杂环基); 具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子, 或者1个环杂原子, 所述环杂原子独立地选自氮、硫或者氧。杂环基的实例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、氧杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、氮杂环丁烷基, 和吗啉基。本文中使用的术语“桥连-杂环基”是指4至10元环状部分, 其在杂环基的两个不相邻原子处与一个

或者多个(例如,1或者2)具有至少一个杂原子的4至10元环状部分连接,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫。本文中使用的“桥连-杂环基”包括二环和三环环系。此外,本文中使用的所述术语“螺-杂环基”是指其中3-至10-元的杂环基具有一个或者多个另外的环的环系,其中所述一个或者多个另外的环为3-至10-元的环烷基或者3-至10-元的杂环基,其中所述一个或者多个另外的环的单一原子也为所述3-至10-元的杂环基的原子。螺-杂环基的实例包括二环和三环环系,例如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基,和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。如本文所用,术语“杂环”和“杂环基”可互换使用。在一些实施方案中,杂环基取代有氧代基团。

[0130] “羟基”是指基团-OH。

[0131] “氧代”是指基团(=O)或者(O)。

[0132] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R^c,其中R^c为烷基、卤代烷基、杂环基、环烷基、杂芳基,或者芳基。磺酰基的实例为甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基,和甲苯磺酰基。

[0133] 每当基团的图形表现终止于单键氮原子时,除非另有说明,否则该基团表示-NH基团。类似地,除非另有说明,否则根据本领域技术人员知识以完成化合价或提供稳定性,暗示或认为存在氢原子。

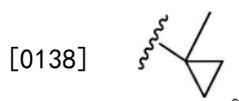
[0134] 术语“任选”或“任选地”意思是随后所述的事件或情形可发生或可不发生,且所述描述包括其中所述事件或情形发生的情况以及其中所述事件或情形不发生的情况。此外,术语“任选取代的”指的是指定原子或基团上的任何一或多个氢原子可经或不经除氢以外的部分替换。

[0135] 术语“取代”意思是指定原子或基团上的任何一或多个氢原子经除氢以外的部分替换,条件为不超过指定原子的正常化合价。所述一个或多个取代基包括,但不限于,烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤素、卤代烷基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、胍基、亚氨基、氧代、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸基、烷基磺酰基、硫氰酸酯基(thiocyanate)、巯基、硫酮基、或其组合。本文预期不包括通过进一步用所附取代基无限地定义取代基得到的聚合物或类似不确定的结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,该取代的烷基本身取代有取代的芳基,该取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代,等)。除非另有所述,本文所述化合物中连续取代的最大数量为3。例如,取代的芳基被2个其它取代的芳基的连续取代被限制为取代的芳基(取代的芳基)取代的芳基。类似地,上述定义预期不包括不允许的取代方式(例如,取代有5个氟的甲基或具有两个相邻氧环原子的杂芳基)。这些不允许的取代方式是本领域技术人员众所周知的。当用于修饰化学基团时,术语“取代的”可描述本文定义的其他化学基团。例如,术语“取代的芳基”包括,但不限于,“烷基芳基”。除非另有所述,当一个基团描述为任选取代的,该基团的任何取代基本身为未取代的。

[0136] 在一些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基,所述取代基包括羟基、卤素、氨基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,“取代的环烷基”是指具有一个或多个取代基的环烷基,所述取代基包括烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、氨基、烷氧基、卤素、氧代和羟基;“取代的杂环基”是指具有一个或多个取代基的杂环基,所述取代基包括烷基、氨基、卤代烷基、杂环基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤素、氧代和羟基;“取代的芳基”是指具有一个或多个取代基的芳基,所述取

代基包括卤素、烷基、氨基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、烷氧基和氰基；“取代的杂芳基”是指具有一个或多个取代基的杂芳基，所述取代基包括卤素、氨基、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基、烷氧基和氰基，和“取代的磺酰基”是指基团-S(O)₂R，其中R被一个或多个取代基取代，所述取代基包括烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中，所述一个或多个取代基还可被卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基进一步取代，上述基团各自都被取代。在其他实施方案中，所述取代基可被卤素、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基进一步取代，上述基团各自都未被取代。

[0137] 在一些实施方案中，取代的环烷基、取代的杂环基、取代的芳基和/或取代的杂芳基包括在环原子上具有取代基的环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和/或杂芳基通过该环原子与化合物的其余部分连接。例如，在下面的基团中，环丙基取代有甲基：



[0139] 本文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者多个不对称中心，因此可产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式，这些形式可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或定义为(D)-或(L)-氨基酸。本公开意在包括所有这些可能的异构体，以及它们的外消旋和光学纯形式。旋光性(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术例如色谱法和分步结晶法拆分。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所描述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时且除非另外规定，否则希望化合物包括E型几何异构体及Z型几何异构体两者。同样地，也意欲包括所有互变异构形式。在化合物以其手性形式表示的情况下，应理解，实施方案涵盖但不限于特定非对映异构体或对映异构体富集形式。在未规定但存在手性的情况下，应理解，实施方案涉及特定非对映异构体或对映异构体富集形式；或该化合物的外消旋或非外消旋(scalemic)混合物。如本文所使用的“非外消旋混合物”为呈非1:1比率的立体异构体混合物。

[0140] “立体异构体”是指由通过相同键结合但具有不同三维结构(其不可互换)的相同原子构成的化合物。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，其是指两种立体异构体，其分子是彼此不可重叠的镜像。

[0141] “对映异构体”是彼此互不重叠的镜像的一对立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。对映异构体的比例不是1:1的混合物是“非外消旋”混合物。

[0142] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子，但彼此不是镜像的立体异构体。

[0143] “互变异构体”是指从一个分子的一个原子到相同分子的另一个原子的质子转移。本公开包括本文提供的任何化合物的互变异构体。

[0144] 本文所提供的化合物中的一些是以互变异构体的形式存在。互变异构体彼此处于平衡。举例而言，含酰胺化合物可与酰亚氨酸互变异构体平衡存在。不论显示何种互变异构体且不论互变异构体之间的平衡性质如何，一般本领域技术人员将化合物均理解为包含酰

胺及酰亚氨酸互变异构体两者。因此,含酰胺化合物应理解为包括其酰亚氨酸互变异构体。同样地,含酰亚氨酸化合物应理解为包括其酰胺互变异构体。

[0145] 通过溶剂和化合物的相互作用形成“溶剂化物”。还提供了本文提供的化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文提供的化合物的水合物。

[0146] 本文中所提供的任何通式或结构也意欲代表为化合物的非标记的形式以及同位素标记的形式。同位素标记的化合物具有由本文中给出的通式所描述的结构,除了一个或多个原子被具有选择的原子质量或质量数的原子所置换。可以掺入本公开的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如,但不限于 ^2H (氘、D)、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。本文还提供多种同位素标记的本发明化合物,例如那些放射性同位素如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 和 ^{14}C 掺入其中的化合物。此类同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层成像术(SPECT),包括药物或底物组织分布测定或用于患者的放射性治疗。

[0147] 本公开内容还包括式I、II、IIa、III、IV或者V化合物,其中连接于碳原子的1至n个氢被氘替代,其中n是分子中氢原子的数量。当施用至哺乳动物,尤其是人类时,这些化合物展现对增加的抗代谢性,且因此其可用于增加式I、II、IIa、III、IV或者V的任何化合物的半衰期。参见,例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527(1984)。这些化合物可以通过本领域公知的方式来合成,例如通过使用其中一个或多个氢已经被氘替代的起始原料。

[0148] 氘标记的或取代的本发明的治疗性化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)性质,其涉及吸收、分布、代谢和排泄(ADME)。使用较重同位素(例如氘)的取代可以基于较大的代谢稳定性提供一些治疗优势,例如体内半衰期增加、降低的剂量需求和/或治疗指数改善。 ^{18}F 标记的化合物可以用于PET或SPECT研究。同位素标记的本发明化合物及其前药通常通过利用下文中描述的方案或实施例和制备中描述的步骤来制备,其中将非同位素标记的试剂替换为便利可得同位素标记的试剂。可以理解,本文中的氘可以视为式I、II、IIa、III、IV或者V化合物的取代基。

[0149] 此类较重同位素(具体为氘)的浓度可以由同位素富集因子来定义。在本发明化合物中,任何没有具体指定为特定同位素的原子意味着其代表该原子的任何稳定的同位素。除非另有说明,当某一位置具体指定为“H”或“氢”时,应当理解,该位置为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本发明的化合物中,任何被具体指定为氘(D)的原子意味着代表氘。

[0150] 在多种情况下,由于存在氨基和/或羧基或类似基团,本发明的化合物能够形成酸和/或碱盐。

[0151] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指这样的盐,其保留给定化合物的生物有效性和性质,并且在生物学上或在其它方面不是不期望的。药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括(仅以举例的方式)钠、钾、锂、铵、钙和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺以及叔胺的盐,如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、单环烷基胺、二环烷基胺或三环烷基胺、单芳基胺、二芳基胺或三芳基胺或混合胺等的盐。合适的胺的具体实例包括(仅以举

例的方式) 异丙基胺、三甲基胺、二乙基胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0152] 药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸来制备。从其可以衍生盐的无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。从其可以衍生盐的有机酸包括醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0153] 如本发明所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣/涂层、抗菌药以及抗真菌药、等渗剂以及吸收延迟剂等。这样的介质和药剂用于药物活性物质在本领域中是众所周知的。除非任何常规的介质或药剂与活性组分不相容,否则可以预期其在治疗组合物中的用途。辅助的活性组分也可以掺入到组合物中。

[0154] “治疗”或“处置”是用于得到有益的或者希望的结果(包括临床结果)的方法。有益的或者希望的临床结果可包括以下中的一个或者多个:a) 抑制疾病或者病症(例如,减少疾病或者病症所导致的一个或者多个症状和/或减轻疾病或者病症的程度);b) 减慢或者阻止与疾病或者病症相关联的一个或者多个临床症状的发展(例如,稳定疾病或者病症,防止或者延缓疾病或者病症的恶化或者进展,和/或防止或者延缓疾病或者病症的传播(例如,转移));和/或c) 减轻疾病,即,导致临床症状消退(例如,改善疾病状态,提供疾病或者病症的部分或者全部缓解,增强其它疗法的效果,延缓疾病进展,提高生活质量和/或延长存活)。

[0155] “预防”或“防止”是指对疾病或病症的任何处理,其使得疾病或病症的临床症状不出现。在一些实施方案中,化合物可给药于处于疾病或病症风险或具有疾病或病症家族史的受试者(包括人)。

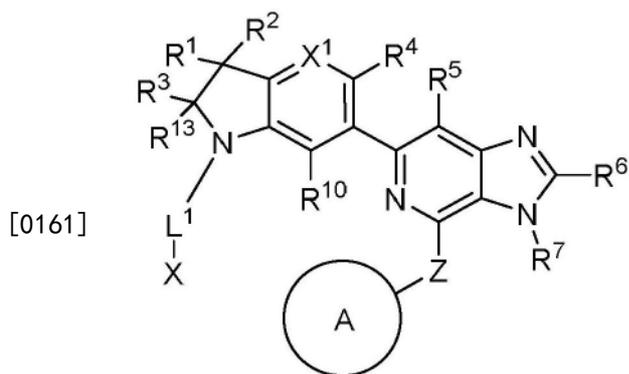
[0156] “受试者”指的是动物,如哺乳动物(包括人),其已经或者将要成为治疗、观察或实验的对象。本文所述方法可用于人类治疗和兽医应用。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一个实施方案中,受试者为人类。

[0157] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐、异构体或其混合物的术语“治疗有效量”或“有效量”,是指当给药受试者时足以实现治疗的量,以提供治疗益处,如改善症状或减缓疾病进展。例如,治疗有效量可为足以减少对造血祖细胞激酶1(HPK1)活性的抑制有响应的疾病或病症的症状的量。所述治疗有效量可取决于受试者和治疗的疾病或者病症、受试者的体重和年龄、疾病或者病症的严重性和给药方式而改变,其可由本领域普通技术人员容易地确定。

[0158] 术语“抑制”指示生物学活性或过程的基线活性的降低。“HPK1的活性的抑制”或其变体是指相对于不存在本申请化合物的情况下HPK1的活性,直接或间接响应于存在本公开化合物时的HPK1活性的降低。“HPK1的抑制”是指相对于不存在本文所提供化合物的情况下HPK1的活性,直接或间接响应于存在本文所提供化合物时的HPK1活性的降低。在一些实施方案中,HPK1活性的抑制可与治疗前的同一受试者比较,或其它不接受所述治疗的受试者比较。

[0159] II. 化合物

[0160] 在一个方面,本申请提供了式I化合物,



式 I

[0162] 或其药学上可接受的盐,

[0163] 其中:

[0164] R^1 和 R^2 中的一个为H、-CN、-OH、卤素、或者 C_{1-6} 烷基,和 R^1 和 R^2 中的另一个为H、卤素、或者 C_{1-6} 烷基,其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素,或者

[0165] R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成 C_{3-7} 单环环烷基或者4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述 C_{3-7} 单环环烷基和所述4-6元单环杂环基各自任选取代有一个 R^{11} 和各自任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,或者

[0166] R^1 和 R^2 一起形成=O;

[0167] R^{11} 为

[0168] i) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0169] ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,

[0170] iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ 单环环烷基,

[0171] iv) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基,或者

[0172] v) $-C(O)R^{21}$;

[0173] R^{21} 为

[0174] i) H,

[0175] ii) C_{3-7} 单环或者桥连二环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,

[0176] iii) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0177] iv) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

- [0178] v) $-\text{NH}_2$,
- [0179] vi) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0180] vii) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, 其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0181] viii) C_{1-6} 烷氧基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基, 或者
- [0182] ix) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:
- [0183] a) $-\text{CN}$,
- [0184] b) $-\text{OH}$,
- [0185] c) 卤素,
- [0186] d) C_{1-3} 烷氧基,
- [0187] e) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0188] f) 4-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 和
- [0189] g) $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其任选取代有一个 $-\text{OH}$;
- [0190] R^3 和 R^{13} 各自为H, 或者
- [0191] R^3 和 R^{13} 一起形成 $=\text{O}$;
- [0192] L^1 为亚环丁基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;
- [0193] X为 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, 其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为
- [0194] i) H,
- [0195] ii) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0196] iii) 4-7元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-7元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0197] iv) $-\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基, 或者
- [0198] v) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:
- [0199] a) $-\text{CN}$,
- [0200] b) $-\text{OH}$,
- [0201] c) 卤素,
- [0202] d) C_{1-3} 烷氧基,
- [0203] e) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 和
- [0204] f) 5-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所

述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基；或者

[0205] X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基，其具有1-3个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-5个 R^{18} ；

[0206] 每一 R^{18} 独立地为

[0207] i) -CN,

[0208] ii) 卤素,

[0209] iii) -OH,

[0210] iv) C_{1-6} 烷氧基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0211] v) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0212] vi) -COOH, 或者

[0213] vii) $-C(O)N(R^{22})_2$ ，其中每一 R^{22} 独立地为H或者 C_{1-6} 烷基；

[0214] X^1 为N或者 CR^{17} ；

[0215] R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} ，和 R^{17} 各自独立地为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、或者 C_{1-3} 烷氧基；

[0216] R^7 为

[0217] i) H,

[0218] ii) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基，或者

[0219] iii) C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基；

[0220] Z为-O-、 $-C(R^8)_2$ -或者 $-NR^8-$ ；

[0221] 每一 R^8 独立地为H或者 C_{1-3} 烷基；

[0222] A为吡啶基、吡啶酮基、喹啉基或者异喹啉基，其中的每个任选取代有1-4个 R^9 ；

[0223] 每一 R^9 独立地为

[0224] i) 卤素,

[0225] ii) C_{1-6} 烷氧基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基，

[0226] iii) $-NH_2$,

[0227] iv) $-NH(C_{1-6}烷基)$ ，其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

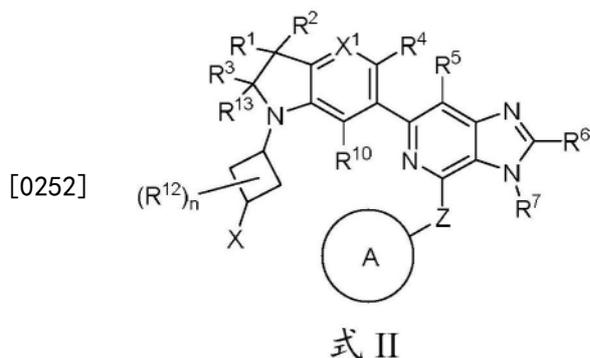
[0228] v) $-N(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同，和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

[0229] vi) $-P(O)(C_{1-6}烷基)_2$ ，其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同，和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基，

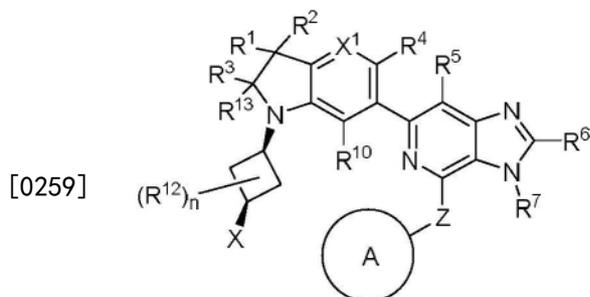
[0230] vii) $-S(O)_2C_{1-6}烷基$ ，

[0231] viii) $-S(O)_2N(R^{23})_2$ ，其中每一 R^{23} 独立地为H或者 C_{1-6} 烷基，

- [0232] ix) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:
- [0233] a) -OH,
- [0234] b) 卤素,
- [0235] c) C_{1-3} 烷氧基,
- [0236] d) C_{3-7} 单环环烷基,
- [0237] e) 5-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: 氧代和 C_{1-3} 烷基, 和
- [0238] f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ 烷基, 其中 R^{20} 为H或者 C_{1-3} 烷基,
- [0239] x) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0240] xi) 5-6元单环杂芳基, 其具有1-4个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0241] xii) 4-6元单环杂环基, 其具有1-3个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0242] xiii) -COOH,
- [0243] xiv) $-C(O)N(R^{19})_2$, 或者
- [0244] xv) $-C_{1-3}$ 烷基 $C(O)N(R^{19})_2$; 和
- [0245] 每一 R^{19} 独立地为
- [0246] i) H,
- [0247] ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基,
- [0248] iii) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基,
- [0249] iv) C_{3-7} 单环环烷基, 其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、 C_{1-6} 烷基、和 C_{1-6} 烷氧基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基, 或者
- [0250] v) 4-6元单环杂环基, 其具有1-3个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-6个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。
- [0251] 在一些实施方案中, 所述式I化合物具有式II,



- [0253] 或其药学上可接受的盐，
 [0254] 其中
 [0255] 每一 R^{12} 独立地为-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、或者 C_{1-3} 烷氧基；和
 [0256] n 为0、1、2、3或者4；
 [0257] 以及其余变量如在式I中所限定。
 [0258] 在一些实施方案中，所述式I或者II化合物具有式IIa，



式 IIa

- [0260] 或其药学上可接受的盐，其中所述变量如在式I中所限定。
 [0261] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^3 和 R^{13} 一起形成=O。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^3 和 R^{13} 各自为H。
 [0262] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， X^1 为 CR^{17} 。
 [0263] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{17} 为H。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{17} 为卤素。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{17} 为 C_{1-3} 烷基。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{17} 为 C_{1-3} 烷氧基。
 [0264] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， X^1 为CH。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， X^1 为N。
 [0265] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z为 $-NR^8-$ 。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z为 $-C(R^8)_2-$ 。
 [0266] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^8 为H。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^8 为 C_{1-3} 烷基。
 [0267] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z为 $-NH-$ 。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z为 $-CH_2-$ 。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，Z为 $-O-$ 。
 [0268] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^4 为H。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^4 为卤素。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^4 为 C_{1-3} 烷基。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^4 为 C_{1-3} 烷氧基。
 [0269] 在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^5 为H。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^5 为卤素。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^5 为 C_{1-3} 烷基。在式I、II或者IIa化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^5 为 C_{1-3} 烷氧基。

物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^5 为 C_{1-3} 烷氧基。

[0270] 在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 H。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为卤素。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-3} 烷基。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^6 为 C_{1-3} 烷氧基。

[0271] 在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{10} 为 H。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{10} 为卤素。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-3} 烷基。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{10} 为 C_{1-3} 烷氧基。

[0272] 在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{10} 为 H。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{10} 和 R^{17} 为 H。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{10} 为 H; X^1 为 CH; 和 Z 为 NH。在式 I、II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^{10} 为 H; X^1 为 N; 和 Z 为 NH。

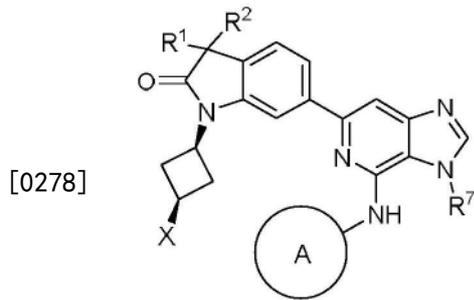
[0273] 在式 I 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, L^1 为亚环丁基, 其任选取代有 1、2、3、4、5 或者 6 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, L^1 为亚环丁基。在式 I 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, L^1 为亚环丁基, 其取代有一个 C_{1-3} 烷基。在式 I 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, L^1 为亚环丁基, 其取代有一个甲基。

[0274] 在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{12} 为 OH。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{12} 为卤素。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-3} 烷基。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{12} 为 C_{1-3} 烷氧基。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{12} 为甲基。

[0275] 在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 0、1、2、3 或者 4。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 0、1、2 或者 3。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 0、1 或者 2。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 0 或者 1。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 0。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 1。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 2。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 3。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 4。

[0276] 在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 1 和 R^{12} 为 C_{1-3} 烷基。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 1 和 R^{12} 为甲基。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 1 和 R^{12} 为 C_{1-3} 烷基。在式 II 或者 IIa 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, n 为 1 和 R^{12} 为甲基。

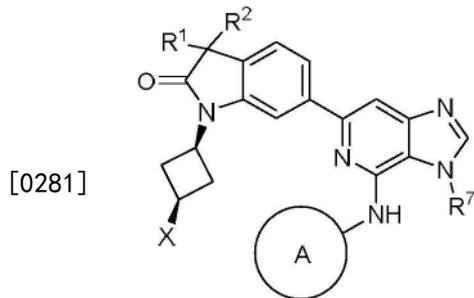
[0277] 在一些实施方案中, 所述式 I、II 或者 IIa 化合物具有式 III,



式 III

[0279] 或其药学上可接受的盐,其中所述变量如在式I中所限定。

[0280] 在一些实施方案中,所述式I、II或者IIa化合物具有式III,



式 III

[0282] 或其药学上可接受的盐,

[0283] 其中:

[0284] R^1 和 R^2 中的一个为-OH或者 C_{1-3} 烷基,和 R^1 和 R^2 中的另一个为 C_{1-3} 烷基,或者

[0285] R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有一个 R^{11} 和任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;

[0286] R^{11} 为

[0287] i) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,或者

[0288] ii) $-C(O)R^{21}$;

[0289] R^{21} 为

[0290] i) C_{3-7} 单环或者桥连二环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,

[0291] ii) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0292] iii) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,或者

- [0293] iv) C_{1-6} 烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基,
- [0294] v) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:
- [0295] a) -CN,
- [0296] b) -OH,
- [0297] c) 卤素,
- [0298] d) C_{1-3} 烷氧基,
- [0299] e) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,和
- [0300] X为 $-NR^{15}R^{16}$,其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为
- [0301] i) H,或者
- [0302] ii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:
- [0303] a) -OH,
- [0304] b) 卤素,和
- [0305] c) C_{1-3} 烷氧基;或者
- [0306] X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-5个 R^{18} ;
- [0307] 每一 R^{18} 独立地为
- [0308] i) 卤素,
- [0309] ii) -OH,或者
- [0310] iii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基;
- [0311] R^7 为 C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基;
- [0312] A为吡啶基、吡啶酮基或者异喹啉基,其中的每个任选取代有1-4个 R^9 ;
- [0313] 每一 R^9 独立地为
- [0314] i) 卤素,
- [0315] ii) C_{1-6} 烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基,
- [0316] iii) $-NH_2$,
- [0317] iv) $-NH(C_{1-3}烷基)$,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0318] v) $-N(C_{1-3}烷基)_2$,其中每一 C_{1-3} 烷基可相同或者不同,和其中每一 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基,
- [0319] vi) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基,或者
- [0320] vii) $-C(O)N(R^{19})_2$;和

[0321] 每一R¹⁹独立地为

[0322] i)H,

[0323] ii)C₁₋₆烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基,或者

[0324] iii)C₃₋₇单环环烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。

[0325] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0326] R¹和R²中的一个为H、-CN、-OH、卤素、或者C₁₋₆烷基,和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中每一C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素,或者

[0327] R¹和R²与它们连接的碳一起形成C₃₋₇单环环烷基或者4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述C₃₋₇单环环烷基和所述4-6元单环杂环基各自任选取代有一个R¹¹和各自任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基,或者

[0328] R¹和R²一起形成=O。

[0329] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,

[0330] R¹和R²中的一个为-OH或者C₁₋₃烷基,和R¹和R²中的另一个为C₁₋₃烷基,或者

[0331] R¹和R²与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有一个R¹¹和任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基。

[0332] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²一起形成=O。

[0333] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为H、-CN、-OH、卤素、或者C₁₋₆烷基,和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为H和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为-CN和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为-OH和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为卤素和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为C₁₋₆烷基和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中每一C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹和R²中的一个为C₁₋₃烷基和R¹和R²中的另一个为H、卤素、或者C₁₋₆烷基,其中所述C₁₋₃烷基和所述C₁₋₆烷基各自任选取代有1-3个独立地选自以下

的基团：-OH和卤素。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为 C_{1-3} 烷基和 R^1 和 R^2 中的另一个为H、卤素、或者 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基取代有1-3个OH基团。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为甲基、乙基或者丙基和 R^1 和 R^2 中的另一个为H、卤素、或者 C_{1-6} 烷基，其中所述甲基、乙基或者丙基各自取代有一个OH基团。

[0334] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为-OH或者 C_{1-3} 烷基，和 R^1 和 R^2 中的另一个为 C_{1-3} 烷基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为-OH和 R^1 和 R^2 中的另一个为 C_{1-3} 烷基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 各自为 C_{1-3} 烷基。

[0335] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为-OH、甲基或者乙基和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基或者乙基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为-OH和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基或者乙基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为甲基和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基或者乙基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为乙基和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基或者乙基。

[0336] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为甲基或者-OH和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 均为甲基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 中的一个为-OH和 R^1 和 R^2 中的另一个为甲基。

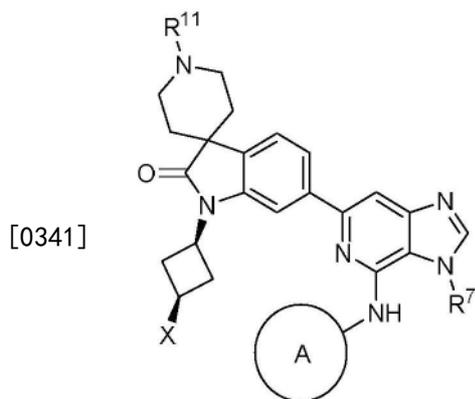
[0337] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成 C_{3-7} 单环环烷基或者4-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述 C_{3-7} 单环环烷基和所述4-6元单环杂环基各自任选取代有一个 R^{11} 和各自任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成 C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有一个 R^{11} 和任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成 C_{3-7} 单环环烷基，其取代有一个 R^{11} 。

[0338] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-6元单环杂环基任选取代有一个 R^{11} 和任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成4-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-6元单环杂环基取代有一个 R^{11} 。

[0339] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成哌啶基，其任选取代有一个 R^{11} 和任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上

可接受的盐的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成哌啶基, 其取代有一个 R^{11} 。

[0340] 在一些实施方案中, 所述式I、II、IIa或者III化合物具有式IV,

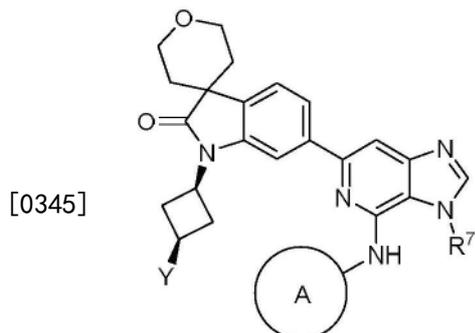


式 IV

[0342] 或其药学上可接受的盐, 其中所述变量如本文所限定。

[0343] 在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成四氢吡喃基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa或者III化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们连接的碳一起形成四氢吡喃基。

[0344] 在一些实施方案中, 所述式I、II、IIa或者III化合物具有式V,



式 V

[0346] 或其药学上可接受的盐, 其中所述变量如本文所限定。

[0347] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 i) 4-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基; ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基; iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ 单环环烷基; iv) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基; 或者v) $-C(O)R^{21}$ 。

[0348] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 i) 4-6元单环杂环基, 其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N、O和S, 其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基; 或者ii) $-C(O)R^{21}$ 。

[0349] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方

案中, R^{11} 为 $-S(O)_2CH_3$ 。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 $-S(O)_2C_{3-7}$ 单环烷基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 $-S(O)_2$ (环丙基)。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 C_{1-6} 烷基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环烷基。

[0350] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 4-6 元单环杂环基, 其具有 1 或者 2 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 4-6 元单环杂环基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 4 元单环杂环基, 其具有 1 或者 2 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 4 元单环杂环基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为氧杂环丁烷基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为氧杂环丁烷基。

[0351] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{11} 为 $-C(O)R^{21}$ 。

[0352] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 i) H; ii) C_{3-7} 单环或者桥连二环烷基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基; iii) 4-6 元单环杂环基, 其具有 1 或者 2 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 4-6 元单环杂环基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基; iv) 5-6 元单环杂芳基, 其具有 1-4 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 5-6 元单环杂芳基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基; v) $-NH_2$; vi) $-NH(C_{1-6}$ 烷基), 其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基; vii) $-N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$, 其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基; viii) C_{1-6} 烷氧基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环烷基; 或者 ix) C_{1-6} 烷基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团:

[0353] a) $-CN$,

[0354] b) $-OH$,

[0355] c) 卤素,

[0356] d) C_{1-3} 烷氧基,

[0357] e) C_{3-7} 单环烷基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,

[0358] f) 4-6 元单环杂环基, 其具有 1 或者 2 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 4-6 元单环杂环基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基, 和

[0359] g) $-OC(O)C_{1-6}$ 烷基,其任选取代有一个 $-OH$ 。

[0360] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为i) C_{3-7} 单环或者桥连二环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基;ii) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N 、 O 和 S ,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;iii) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子: N 、 O 和 S ,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;iv) C_{1-6} 烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基;或者v) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:

[0361] a) $-CN$,

[0362] b) $-OH$,

[0363] c) 卤素,

[0364] d) C_{1-3} 烷氧基,和

[0365] e) 4-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子: N 、 O 和 S ,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

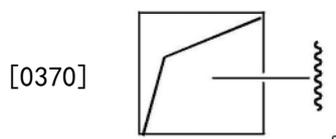
[0366] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 H 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 $-NH_2$ 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 $-NH(C_{1-6}$ 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$,其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。

[0367] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 C_{3-7} 单环或者桥连二环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为环丙基、环丁基、环戊基、或者 C_5 桥连二环环烷基,其中的每个任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 和卤素。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为环丙基、环丁基、环戊基、或者 C_5 桥连二环环烷基,其中的每个任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、卤素、甲基和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为环丙基,其任选取代有一个选自以下的基团: $-CN$ 、 $-OH$ 、氟、甲基、 $-CH_2OH$ 和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为环丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:氟、甲基和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为环戊基,其任选取代有一个 $-OH$ 。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学

上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 C_5 桥连二环烷基, 其任选取代有一个选自以下的基团: -OH 和氟。本文使用的 C_5 桥连二环烷基包括但不限于:



[0369] 其等同于



[0371] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 4-6 元单环杂环基, 其具有 1 或者 2 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 4-6 元单环杂环基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为氧杂环丁烷基、四氢呋喃基或者四氢吡喃基, 其中的每个任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为氧杂环丁烷基, 其任选取代有一个选自以下的基团: 甲基、乙基和异丙基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为四氢呋喃基, 其任选取代有一个甲基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为四氢吡喃基, 其任选取代有一个甲基。

[0372] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 5-6 元单环杂芳基, 其具有 1-4 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 5-6 元单环杂芳基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -CN、-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 5-元的杂芳基, 其具有 1-4 个独立地选自以下的杂原子: N、O 和 S, 其中所述 5-元的杂芳基任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、甲基和 -OCH₃。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基或者三唑基, 其中的每个任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为噁唑基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为噻唑基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为异噁唑基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为噁二唑基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为三唑基, 其任选取代有一个甲基。

[0373] 在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 C_{1-6} 烷氧基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 C_{1-3} 烷氧基, 其任选取代有 1-3 个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{3-7} 单环环烷基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 C_{1-3} 烷氧基。在式 I、II、IIa、III 或者 IV 化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{21} 为 -

OCH₃。

[0374] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为C₁₋₆烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN；-OH；卤素；C₁₋₃烷氧基；C₃₋₇单环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基；4-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基；和-OC(O)C₁₋₆烷基，其任选取代有一个-OH。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为C₁₋₆烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN；-OH；卤素；C₁₋₃烷氧基；和4-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为C₁₋₆烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、氧杂环丁烷基、和C₁₋₃烷氧基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或者叔丁基，其中的每个任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、氧杂环丁烷基、和C₁₋₃烷氧基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为甲基，其任选取代有一个选自以下的基团：-CN、-OH和氧杂环丁烷基。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为乙基，其任选取代有一个选自以下的基团：-OH、氟和-OCH₃。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为正丙基，其任选取代有一个-OH。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为异丙基，其任选取代有一个选自以下的基团：-CN、-OH和-OCH₃。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为异丁基，其任选取代有一个-OH。在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为叔丁基，其任选取代有一个选自以下的基团：-OH、氟和-OCH₃。

[0375] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为甲基，其任选取代有一个选自以下的基团：-CN、-OH和氧杂环丁烷基；乙基，其任选取代有一个选自以下的基团：-OH、氟和-OCH₃；正丙基，其任选取代有一个-OH；异丙基，其任选取代有一个选自以下的基团：-CN、-OH和-OCH₃；异丁基，其任选取代有一个-OH；叔丁基，其任选取代有一个选自以下的基团：-OH、氟和-OCH₃；-OCH₃；环丙基，其任选取代有一个选自以下的基团：-CN、-OH、氟、甲基、-CH₂OH和-OCH₃；环丁基，其任选取代有一个选自以下的基团：氟、甲基和-OCH₃；环戊基，其任选取代有一个-OH；C₅桥连二环烷基，其任选取代有一个选自以下的基团：-OH和氟；氧杂环丁烷基，其任选取代有一个选自以下的基团：甲基、乙基和异丙基；四氢呋喃基，其任选取代有一个甲基；四氢吡喃基，其任选取代有一个甲基；噁唑基；噻唑基；异噁唑基；噁二唑基；或者三唑基，其任选取代有一个甲基。

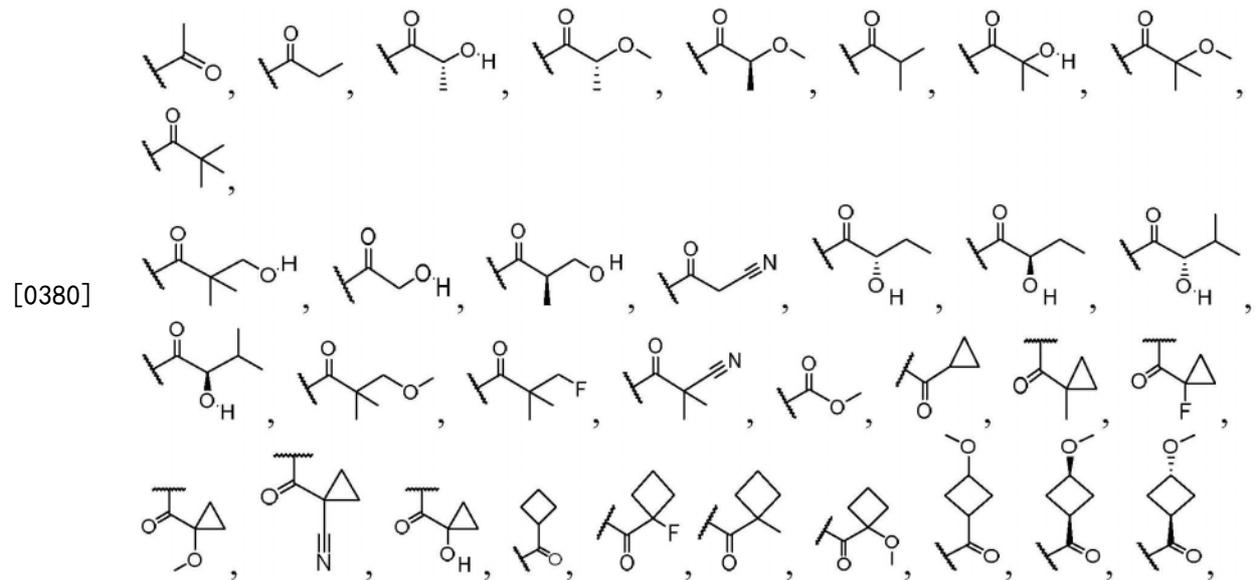
[0376] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，R²¹为甲基；甲基，其取代有一个氧杂环丁烷基；-CH₂OH；-CH₂(CN)；乙基；-CH(CH₃)OH；-CH(CH₃)CH₂OH；-CH(CH₃)OCH₃；-CH(OH)CH₂CH₃；异丙基；-C(CH₃)₂OH；-C(CH₃)₂OCH₃；-C(CH₃)₂CN；叔丁基；-C(CH₃)₂CH₂OH；-C(CH₃)₂CH₂OCH₃；-C(CH₃)₂CH₂F；-CH(OH)CH(CH₃)₂；-OCH₃；环丙基；环丙

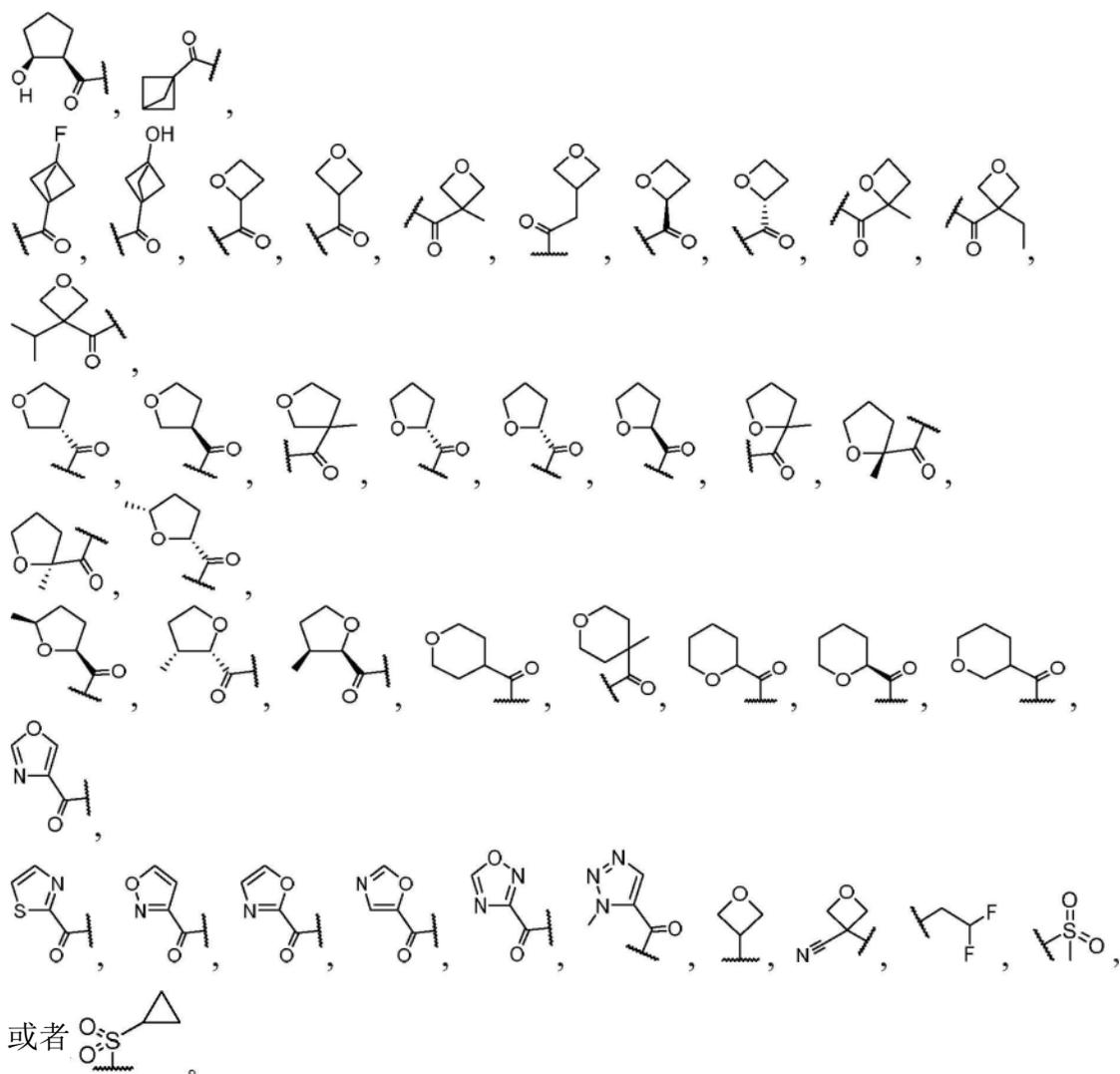
基,其取代有一个甲基;环丙基,其取代有一个氟;环丙基,其取代有一个 $-OCH_3$;环丙基,其取代有一个 $-OH$;环丙基,其取代有一个 $-CH_2OH$;环丙基,其取代有一个 $-CN$;环丁基;环丁基,其取代有一个 $-OCH_3$;环丁基,其取代有一个甲基;环丁基,其取代有一个氟;环戊基,其取代有一个 $-OH$;C₅桥连二环环烷基;C₅桥连二环环烷基,其取代有一个氟;C₅桥连二环环烷基,其取代有一个 $-OH$;氧杂环丁烷基;氧杂环丁烷基,其取代有一个甲基;氧杂环丁烷基,其取代有一个乙基;氧杂环丁烷基,其取代有一个异丙基;四氢呋喃基;四氢呋喃基,其取代有一个甲基;四氢吡喃基;四氢吡喃基,其取代有一个甲基;噁唑基;噁唑基;异噁唑基;噁二唑基;或者三唑基,其取代有一个甲基。

[0377] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R²¹为甲基;甲基,其取代有一个氧杂环丁烷基;乙基; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; 异丙基; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; 叔丁基; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; 环丙基;环丙基,其取代有一个甲基;环丙基,其取代有一个氟;环丙基,其取代有一个 $-OCH_3$;环丙基,其取代有一个 $-CN$;环丁基,其取代有一个 $-OCH_3$;环丁基,其取代有一个氟;环戊基,其取代有一个 $-OH$;C₅桥连二环环烷基,其取代有一个氟;氧杂环丁烷基;氧杂环丁烷基,其取代有一个甲基;氧杂环丁烷基,其取代有一个乙基;氧杂环丁烷基,其取代有一个异丙基;四氢呋喃基;四氢呋喃基,其取代有一个甲基;四氢吡喃基;四氢吡喃基,其取代有一个甲基;噁唑基;噁唑基;异噁唑基;噁二唑基;或者三唑基,其取代有一个甲基。

[0378] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R²¹为甲基。

[0379] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,R¹¹为:





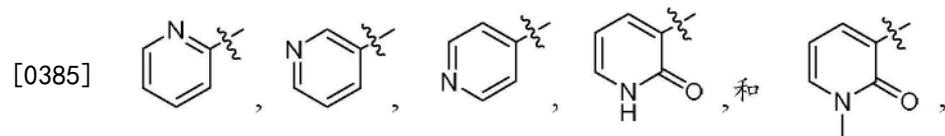
[0381] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基、吡啶酮基、喹啉基或者异喹啉基，其中的每个任选取代有1-4个 R^9 。

[0382] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基、吡啶酮基或者异喹啉基，其中的每个任选取代有1-4个 R^9 。

[0383] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基，其任选取代有1-4个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶酮基，其任选取代有1-4个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为喹啉基，其任选取代有1-4个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为异喹啉基，其任选取代有1-4个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基，其任选取代有1-4个 R^9 ，或者A为吡啶酮基，其任选取代有1-3个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基或者吡啶酮基，其中的每个取代有1-3个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶基，其取代有1-3个 R^9 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为吡啶酮基，其

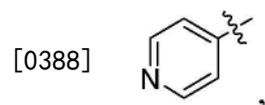
取代有1-3个R⁹。

[0384] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A选自：



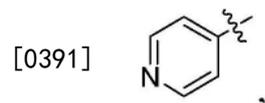
[0386] 其中的每个任选取代有1-3个R⁹。

[0387] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



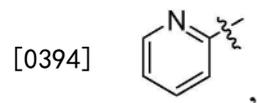
[0389] 其任选取代有1-4个R⁹。

[0390] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



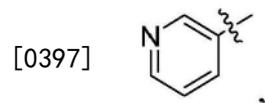
[0392] 其任选取代有1-3个R⁹。

[0393] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



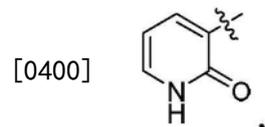
[0395] 其任选取代有1-3个R⁹。

[0396] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



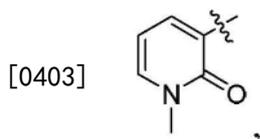
[0398] 其任选取代有1-3个R⁹。

[0399] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



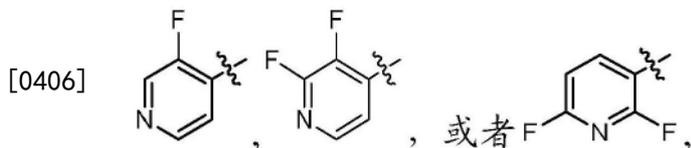
[0401] 其任选取代有1-3个R⁹。

[0402] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，A为



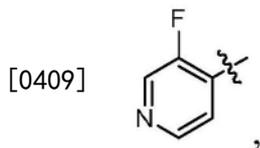
[0404] 其任选取代有1-3个R⁹。

[0405] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A为



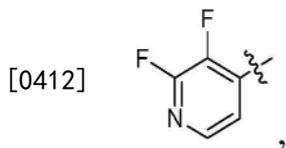
[0407] 其中的每个任选取代有1-2个R⁹。

[0408] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A为



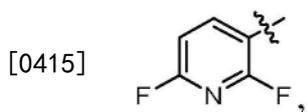
[0410] 其任选取代有1-2个R⁹。

[0411] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A为



[0413] 其任选取代有1-2个R⁹。

[0414] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A为



[0416] 其任选取代有1-2个R⁹。

[0417] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R⁹独立地为i) 卤素; ii) C₁₋₆烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₃₋₇单环环烷基; iii) -NH₂; iv) -NH(C₁₋₆烷基),其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基; v) -N(C₁₋₆烷基)₂,其中每一C₁₋₆烷基可相同或者不同,和其中每一C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基; vi) -P(O)(C₁₋₆烷基)₂,其中每一C₁₋₆烷基可相同或者不同,和其中每一C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基; vii) -S(O)₂C₁₋₆烷基; viii) -S(O)₂N(R²³)₂,其中每一R²³独立地为H或者C₁₋₆烷基; ix) C₁₋₆烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:

[0418] a) -OH,

[0419] b) 卤素,

[0420] c) C₁₋₃烷氧基,

[0421] d) C₃₋₇单环环烷基,

[0422] e) 5-6元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:氧代和C₁₋₃烷基,和

[0423] f) -NR²⁰C(O)OC₁₋₃烷基,其中R²⁰为H或者C₁₋₃烷基;

[0424] x) C₃₋₇单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基;xi) 5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基;xii) 4-6元单环杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基;xiii) -COOH;xiv) -C(O)N(R¹⁹)₂;或者xv) -C₁₋₃烷基C(O)N(R¹⁹)₂。

[0425] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R⁹独立地为i) 卤素;ii) C₁₋₆烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₃₋₇单环环烷基;iii) -NH₂;iv) -NH(C₁₋₃烷基),其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基;v) -N(C₁₋₃烷基)₂,其中每一C₁₋₃烷基可相同或者不同,和其中每一C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基;vi) C₁₋₆烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基;或者vii) -C(O)N(R¹⁹)₂。

[0426] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R⁹独立地为i) 卤素;ii) -NH₂;iii) -NH(C₁₋₃烷基);iv) -N(C₁₋₃烷基)₂,其中每一C₁₋₃烷基为相同或者不同;v) C₁₋₃烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH和卤素;vi) -OCH₃,其任选取代有1-3个卤素基团;或者vii) -C(O)N(R¹⁹)₂。

[0427] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为卤素。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为氟或者氯。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为氟。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为氯。

[0428] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为C₁₋₆烷氧基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₃₋₇单环环烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为-OCH₃,其任选取代有1-3个氟基团。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为-OCH₃或者-OCF₃。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为-OCH₃。

[0429] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个R⁹为-NH₂。

[0430] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-NH(C_{1-6}$ 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-NH(C_{1-3}$ 烷基),其中所述 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-NH(C_{1-3}$ 烷基)。

[0431] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂,其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同,和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-N(C_{1-3}$ 烷基)₂,其中每一 C_{1-3} 烷基可相同或者不同,和其中每一 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-N(C_{1-3}$ 烷基)₂,其中每一 C_{1-3} 烷基为相同或者不同。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-N(CH_3)_2$ 。

[0432] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-P(O)(C_{1-6}$ 烷基)₂,其中每一 C_{1-6} 烷基可相同或者不同,和其中每一 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-P(O)(C_{1-3}$ 烷基)₂,其中每一 C_{1-3} 烷基可相同或者不同,和其中每一 C_{1-3} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-P(O)(C_{1-3}$ 烷基)₂。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-P(O)(CH_3)_2$ 。

[0433] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-S(O)_2N(R^{23})_2$,其中每一 R^{23} 独立地为H或者 C_{1-6} 烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 C_{3-7} 单环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为5-6元单环杂芳基,其具有1-4个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述5-6元单环杂芳基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为4-6元单环杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-OH$ 、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个、两个、三个或者四个 R^9 为 $-COOH$ 。

[0434] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为C₁₋₆烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：

[0435] a) -OH，

[0436] b) 卤素，

[0437] c) C₁₋₃烷氧基，

[0438] d) C₃₋₇单环环烷基，

[0439] e) 5-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：氧代和C₁₋₃烷基，和

[0440] f) -NR²⁰C(O)OC₁₋₃烷基，其中R²⁰为H或者C₁₋₃烷基。

[0441] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为C₁₋₆烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为C₁₋₃烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH和卤素。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为甲基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH和氟。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为乙基，其任选取代有一个-OH。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为甲基、乙基、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH，或者-CH(CH₃)OH。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为甲基或者-CH₂OH。

[0442] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为-C₁₋₃烷基C(O)N(R¹⁹)₂。

[0443] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，一个、两个、三个或者四个R⁹为-C(O)N(R¹⁹)₂。

[0444] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每一R⁹独立地为i) 氟；ii) 氯；iii) 甲基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH和氟；iv) 乙基，其任选取代有一个-OH；v) -OCH₃，其任选取代有1-3个氟基团；vi) -N(CH₃)₂；或者vii) -C(O)N(R¹⁹)₂。

[0445] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每一R⁹独立地为氟、氯、甲基、乙基、-OCH₃、-CF₃、-CHF₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-OCF₃、-N(CH₃)₂或者-C(O)N(R¹⁹)₂。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每一R⁹独立地为氟、氯、甲基、-CH₂OH、-OCH₃、-N(CH₃)₂或者-C(O)N(R¹⁹)₂。

[0446] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每一R¹⁹独立地为i) H；ii) -S(O)₂C₁₋₆烷基；iii) C₁₋₆烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基；iv) C₃₋₇单环环烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、C₁₋₆烷基、和C₁₋₆烷氧基，其中所述C₁₋₆烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基；或者v) 4-6元单环杂环基，其具有1-3个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基。

[0447] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R¹⁹独立地为i) H; ii) C₁₋₆烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基;或者iii) C₃₋₇单环环烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。

[0448] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为H。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个R¹⁹为H。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,两个R¹⁹均为H。

[0449] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为C₁₋₆烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为C₁₋₄烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。

[0450] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为C₃₋₇单环环烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₆烷基、和C₁₋₆烷氧基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为C₃₋₇单环环烷基,其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为C₃₋₅单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基,其中所述C₁₋₃烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素和C₁₋₃烷氧基。

[0451] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为-S(O)₂C₁₋₆烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,一个或者两个R¹⁹为4-6元单环杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-6元单环杂环基任选取代有1-6个独立地选自以下的基团:-CN、-OH、卤素、氧代、C₁₋₃烷基、和C₁₋₃烷氧基。

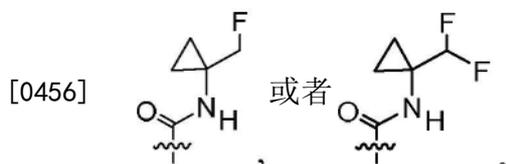
[0452] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R¹⁹独立地为i) H; ii) 甲基; iii) 乙基,其任选取代有1或者2个独立地选自以下的基团:-OH、氟和-OCH₃; iv) 正丙基,其任选取代有1或者2个独立地选自以下的基团:氟和-OCH₃; v) 异丙基,其任选取代有1或者2个氟基团; vi) 正丁基; vii) 异丁基,其任选取代有1或者2个氟基团; viii) 仲丁基; ix) 叔丁基; x) 环丙基,其任选取代有一个甲基,其中所述甲基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:氟和-OCH₃; 或者xi) 环丁基。

[0453] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一R¹⁹独立地为i) H; ii) 甲基; iii) 乙基; iv) -CH₂CH₂OH; v) -CH₂CH₂OCH₃; vi) -CH₂CHF₂; vii) -CH₂C(CH₃)F₂; viii) 正丙基; ix) 异丙基; x) -CH(CH₃)CHF₂; xi) -CH(CH₃)CH₂F; xii) -CH(CH₂F)₂; xiii) -CH₂CH₂CHF₂; xiv) 异丁基; xv) 仲丁基; xvi) 叔丁基; xvii) -CH₂CH₂CH₂OCH₃; xviii) 环丙

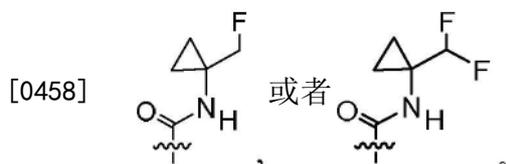
基,其取代有一个选自以下的基团: $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$;或者xix)环丁基。

[0454] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,每一 R^{19} 独立地为H、甲基、异丙基或者环丙基,其中所述环丙基任选取代有 $-\text{CH}_2\text{F}$ 。

[0455] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A取代有1-3个 R^9 ,和其中每一 R^9 独立地为氟、氯、甲基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (异丙基)、



[0457] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,A取代有1-2个 R^9 ,和其中每一 R^9 独立地为氟、氯、甲基、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (异丙基)、



[0459] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为i)H; ii) C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基;或者iii) C_{3-7} 单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

[0460] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为H。

[0461] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为 C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、和 C_{3-7} 单环环烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为甲基、乙基、异丙基或者仲丁基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为乙基、异丙基或者仲丁基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为异丙基。

[0462] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为 C_{3-7} 单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为环丙基。

[0463] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^7 为甲基、乙基、异丙基、仲丁基,或者环丙基。

[0464] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$,其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为i)H; ii) C_{3-7} 单环环烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: $-\text{OH}$ 、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基;iii)4-7元单环杂环基,其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-7元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以

下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基；iv) $-C(O)C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基；或者v) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：

[0465] a) -CN,

[0466] b) -OH,

[0467] c) 卤素,

[0468] d) C_{1-3} 烷氧基,

[0469] e) C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基，和

[0470] f) 5-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

[0471] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为 $NR^{15}R^{16}$ ，其中 R^{15} 和 R^{16} 独立地为i) H；或者ii) C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。

[0472] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为H。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个为H。

[0473] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为 C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为4-7元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述4-7元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为 $-C(O)C_{1-6}$ 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-CN、-OH、卤素和 C_{1-3} 烷氧基。

[0474] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为 C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：

[0475] a) -CN,

[0476] b) -OH,

[0477] c) 卤素,

[0478] d) C_{1-3} 烷氧基,

[0479] e) C_{3-7} 单环环烷基，其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基，和

[0480] f) 5-6元单环杂环基，其具有1或者2个独立地选自以下的杂原子：N、O和S，其中所述5-6元单环杂环基任选取代有1-3个独立地选自以下的基团：-OH、卤素、氧代、 C_{1-3} 烷基、和 C_{1-3} 烷氧基。

[0481] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中， R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为 C_{1-6} 烷基，其任选取代有1-6个独立地选自以下的基团：-OH、卤素

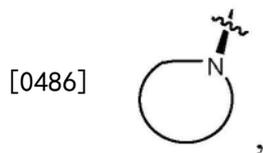
和 C_{1-3} 烷氧基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为 C_{1-6} 烷基,其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团:-OH、卤素和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为i)甲基;ii)异丙基;iii)异丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和 $-OCH_3$;iv)仲丁基;或者v) C_5 烷基,其任选取代有 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 中的一个或者两个为i)甲基;ii)异丙基;iii)异丁基;iv) $-CH_2C(CH_3)_2F$;v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$;vi) $-CH_2C(CH_3)_2OH$;vii)仲丁基;或者viii) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 。

[0482] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 独立地为i)H;ii)甲基;iii)异丙基;iv)异丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和 $-OCH_3$;v)仲丁基;或者vi) C_5 烷基,其任选取代有 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 独立地为i)H;ii)甲基;iii)异丙基;iv)异丁基;v) $-CH_2C(CH_3)_2F$;vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$;vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$;viii)仲丁基;或者ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 独立地为H、甲基或者异丁基,其中所述异丁基任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 中的一个为H或者甲基和 R^{15} 和 R^{16} 中的另一个为异丁基,其任选取代有一个选自以下的基团:-OH、氟和 $-OCH_3$ 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, R^{15} 和 R^{16} 独立地为H、甲基、异丁基、 $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$ 、 $CH_2C(CH_3)_2OH$ 或者 $CH_2C(CH_3)_2F$ 。

[0483] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-5个 R^{18} 。

[0484] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为4-9元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有1-3个独立地选自以下的杂原子:N、O和S,其中所述4-9元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基任选取代有1-5个 R^{18} 。

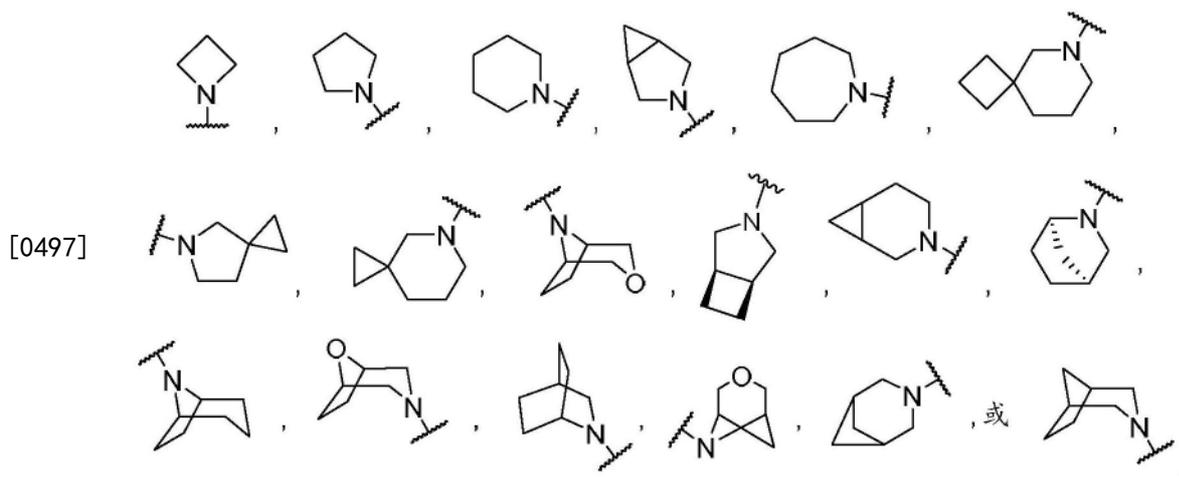
[0485] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中,X为



[0487] 其任选取代有1-5个 R^{18} 。如本文中所使用,



[0489] 为4-10元单环的、稠合二环的、桥连二环的或者螺环的杂环基,其具有至少一个氮

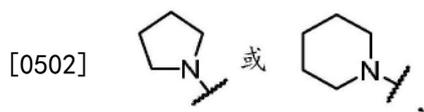


[0498] 其中的每个任选取代有1-5个 R^{18} 。

[0499] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或者吗啉基，其中的每个任选取代有1-5个 R^{18} 。

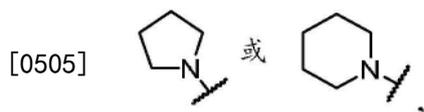
[0500] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为氮杂环丁烷基，其任选取代有1-4个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为氮杂环丁烷基，其任选取代有1-3个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为氮杂环丁烷基，其任选取代有1-2个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为吡咯烷基，其任选取代有1-5个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为哌啶基，其任选取代有1-5个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为吗啉基，其任选取代有1-5个 R^{18} 。

[0501] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



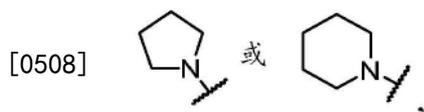
[0503] 其中的每个任选取代有1-5个 R^{18} 。

[0504] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



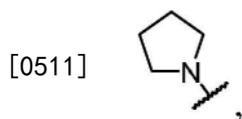
[0506] 其中的每个任选取代有1-4个 R^{18} 。

[0507] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



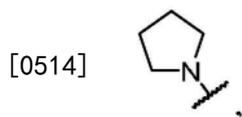
[0509] 其中的每个任选取代有1-3个 R^{18} 。

[0510] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



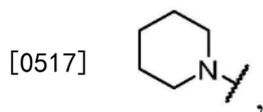
[0512] 其任选取代有1-4个 R^{18} 。

[0513] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



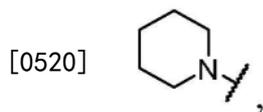
[0515] 其任选取代有1-3个 R^{18} 。

[0516] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



[0518] 其任选取代有1-4个 R^{18} 。

[0519] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



[0521] 其任选取代有1-3个 R^{18} 。

[0522] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为未取代的。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有1-5个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有1-4个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有1-3个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有1-2个 R^{18} 。

[0523] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有一个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有两个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有三个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有四个 R^{18} 。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X取代有五个 R^{18} 。

[0524] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，两个 R^{18} 连接至同一个碳。

[0525] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，每

—R¹⁸独立地为i) -CN; ii) 卤素; iii) -OH; iv) C₁₋₆烷氧基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基; v) C₁₋₆烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基; vi) -COOH; 或者vii) -C(O)N(R²²)₂, 其中每一R²²独立地为H或者C₁₋₆烷基。

[0526] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每一R¹⁸独立地为i) 卤素; ii) -OH; 或者iii) C₁₋₆烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基。

[0527] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每一R¹⁸独立地为-OH、氟或者C₁₋₃烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH和卤素。

[0528] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 每一R¹⁸独立地为-OH、氟或者甲基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH和氟。

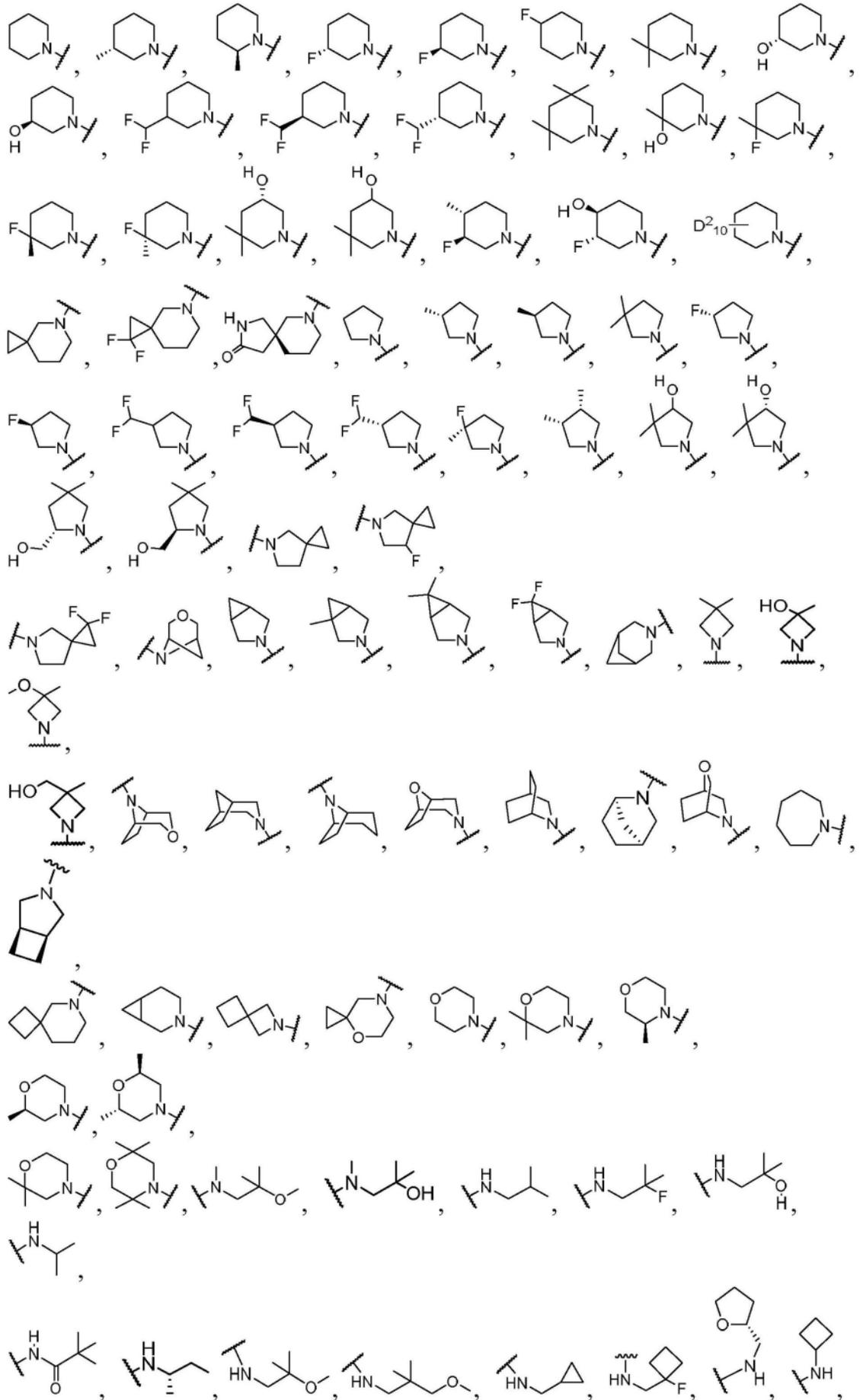
[0529] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为-CN。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为卤素。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为氟。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为-OH。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为-COOH。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为-C(O)N(R²²)₂, 其中每一R²²独立地为H或者C₁₋₆烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为C₁₋₆烷氧基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基。

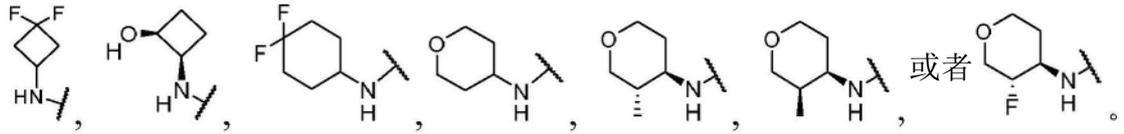
[0530] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为C₁₋₆烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH、卤素、C₁₋₃烷氧基、和C₃₋₇单环环烷基。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为C₁₋₃烷基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH和卤素。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为甲基, 其任选取代有1-3个独立地选自以下的基团: -OH和氟。在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为甲基。

[0531] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, 一个、两个、三个、四个或者五个R¹⁸为氟或者甲基。

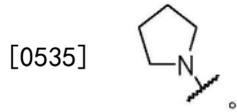
[0532] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中, X为

[0533]

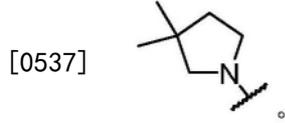




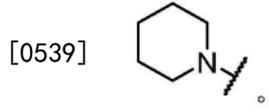
[0534] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



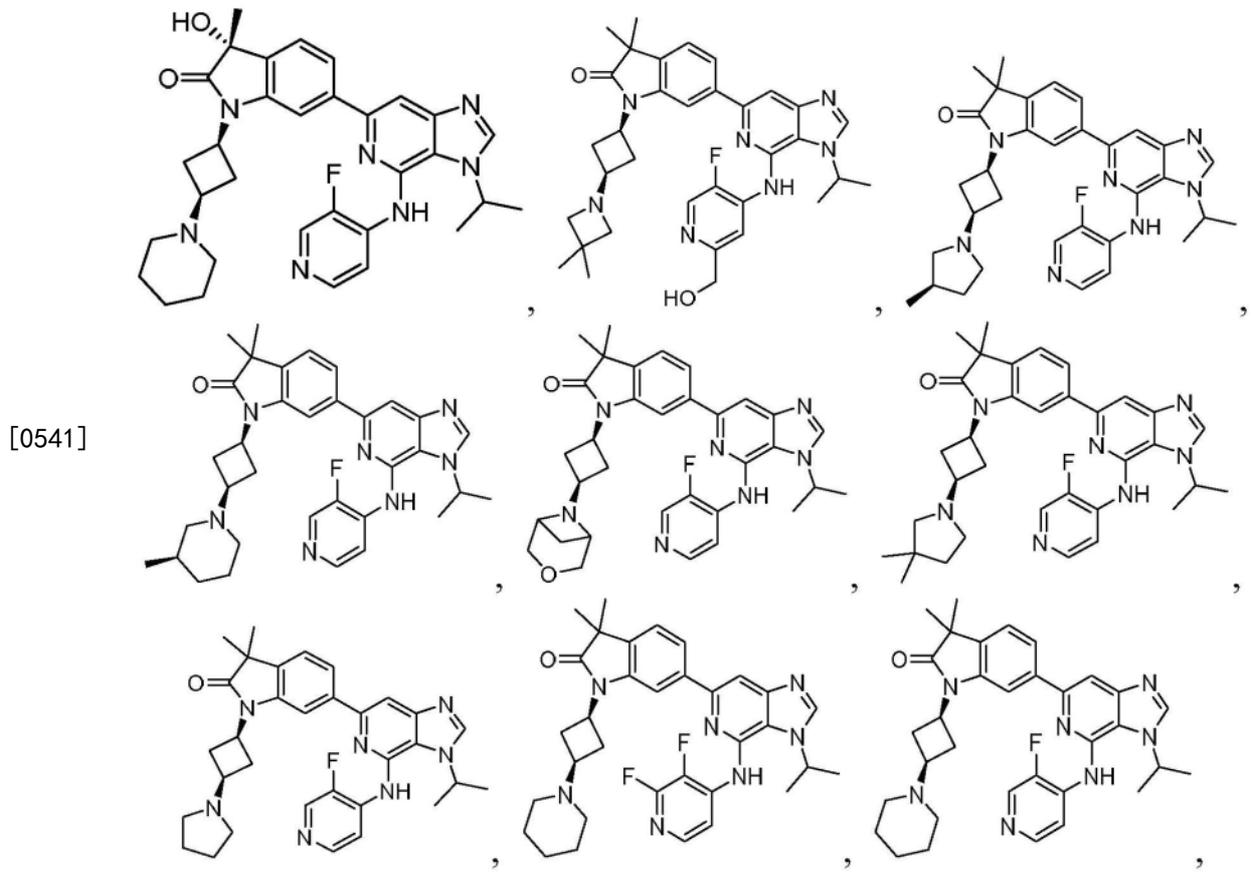
[0536] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为



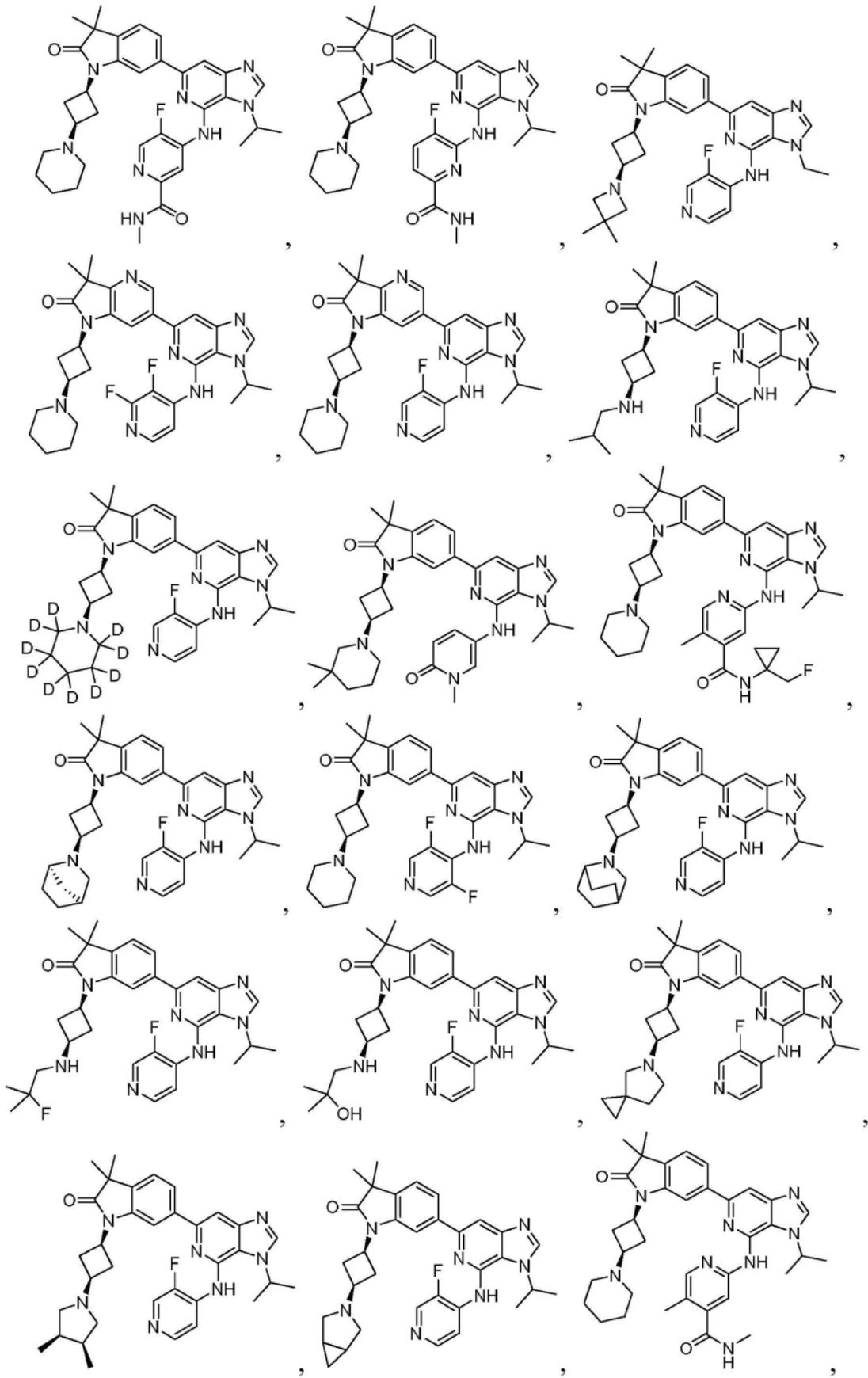
[0538] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物或其药学上可接受的盐的一些实施方案中，X为

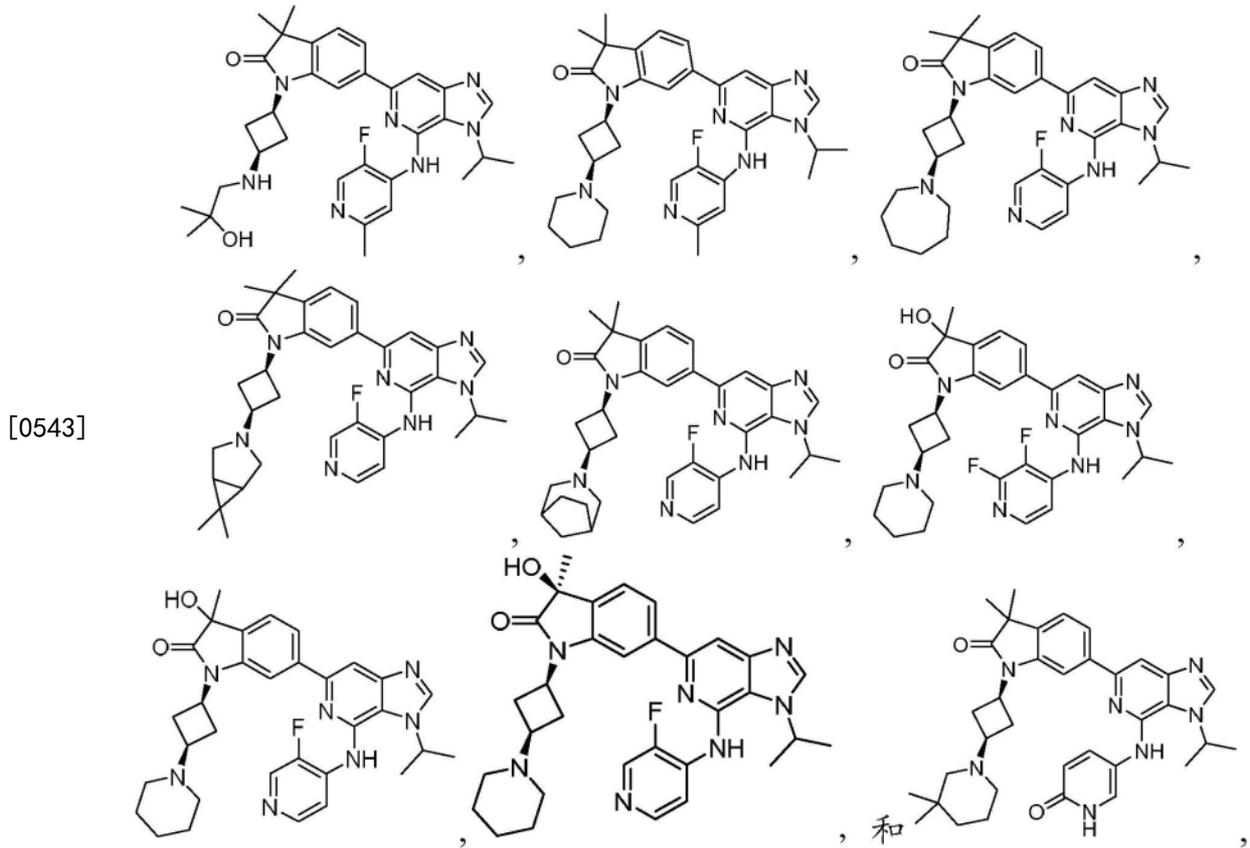


[0540] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中，所述化合物选自：



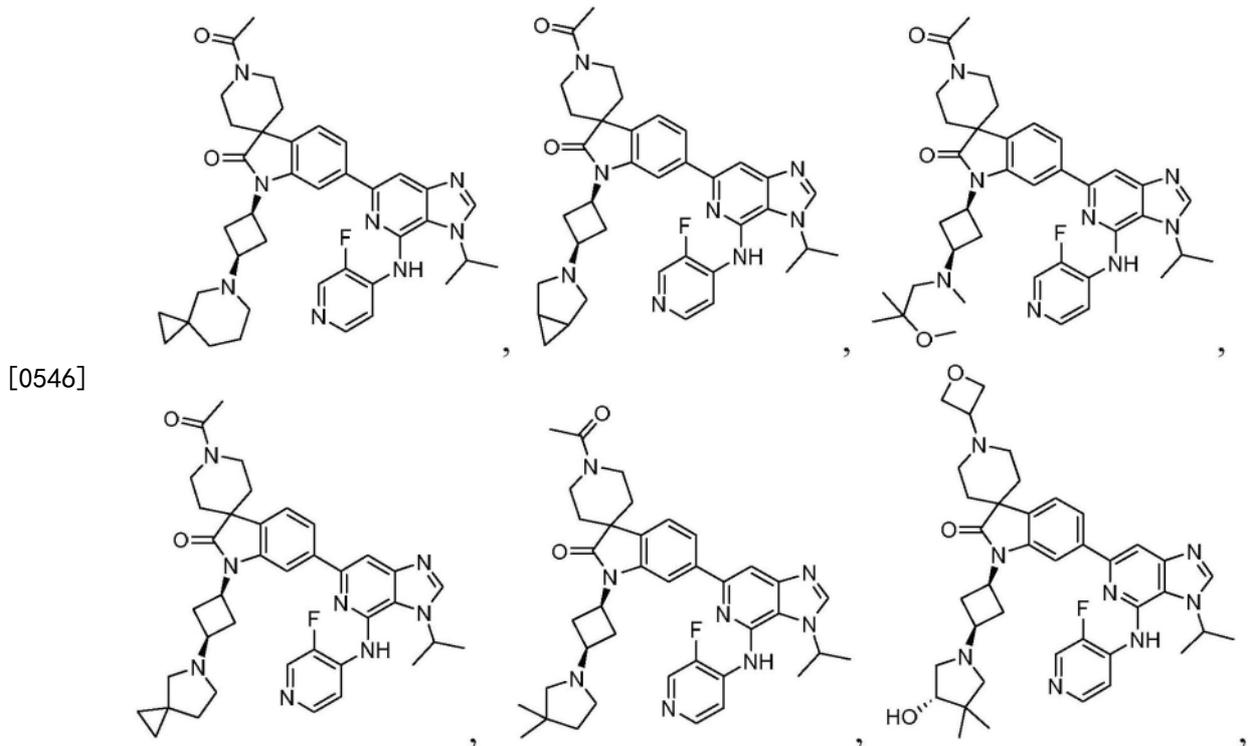
[0542]



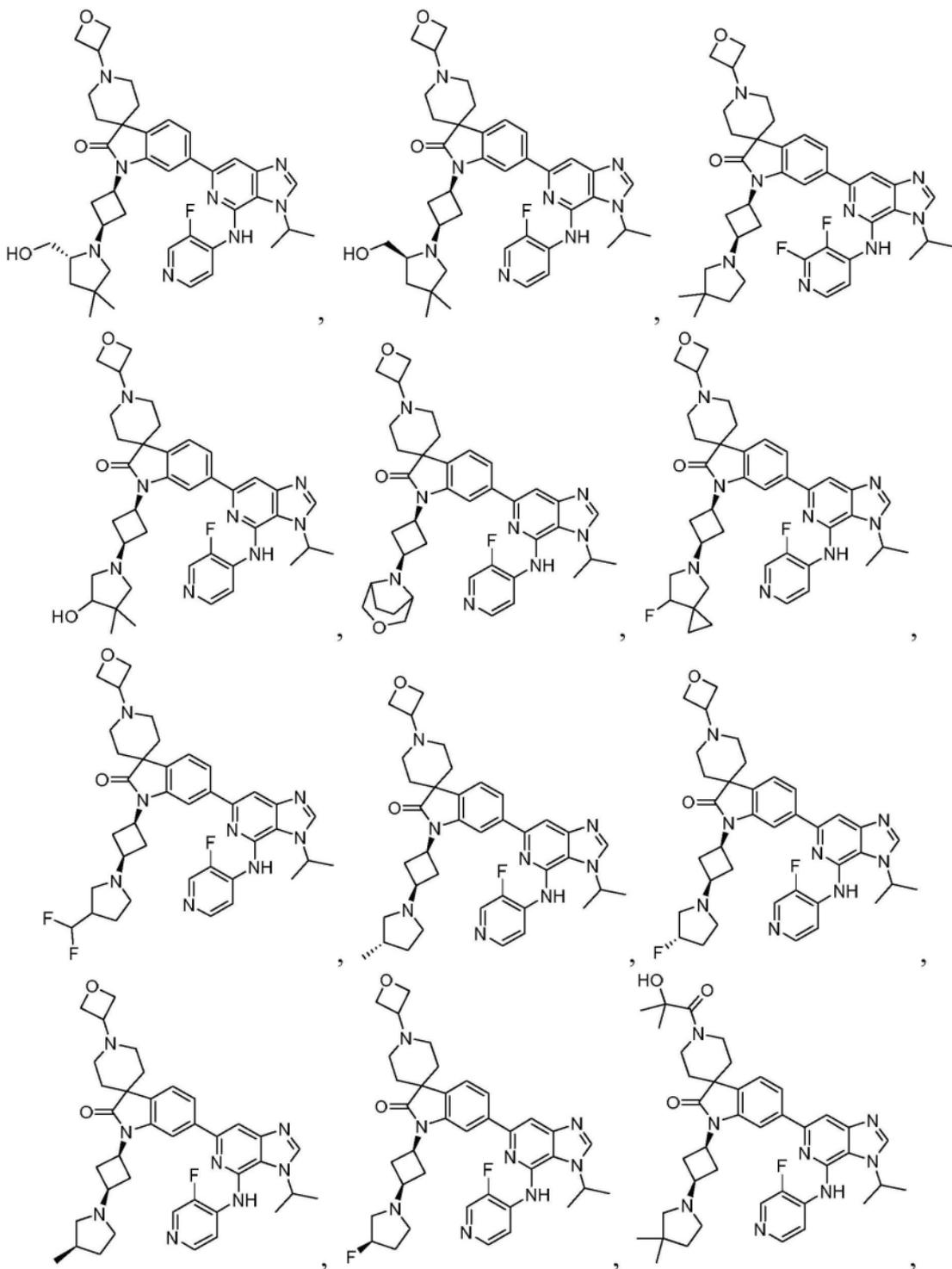


[0544] 或其药学上可接受的盐。

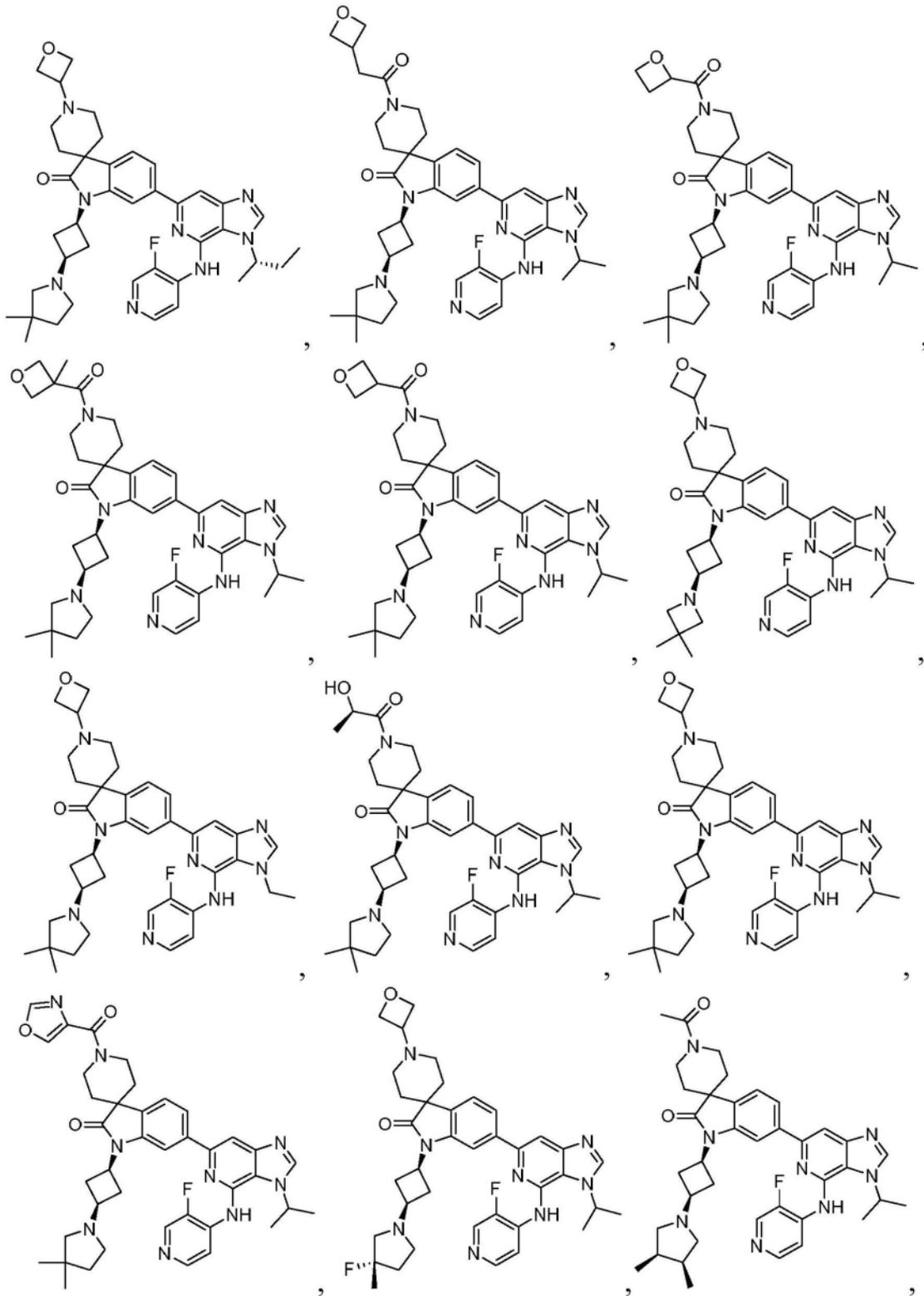
[0545] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物选自:

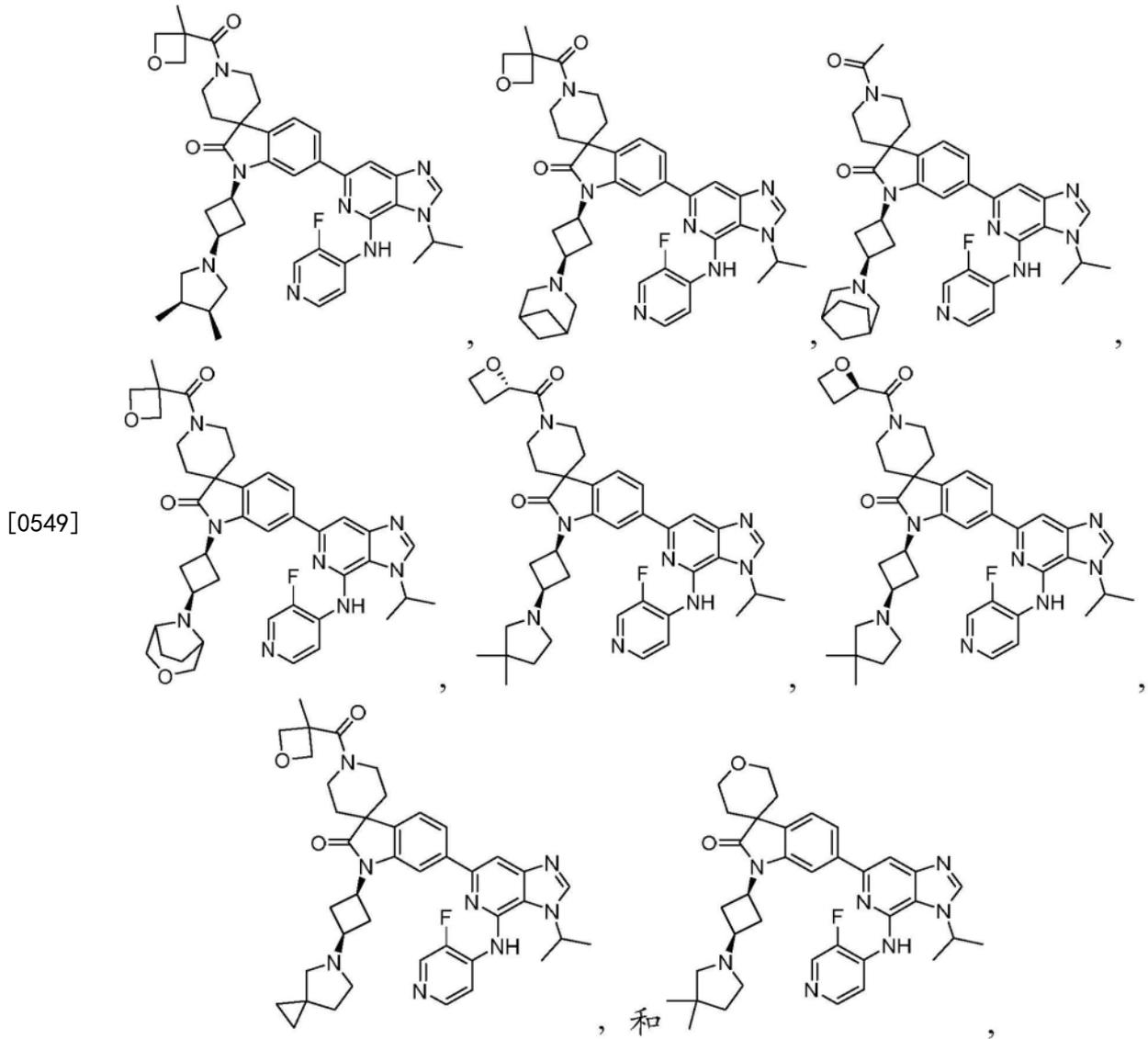


[0547]



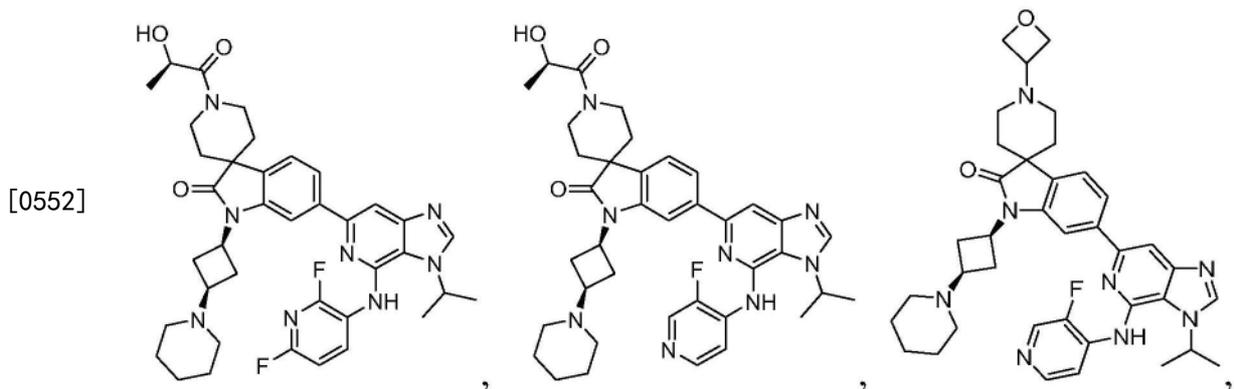
[0548]



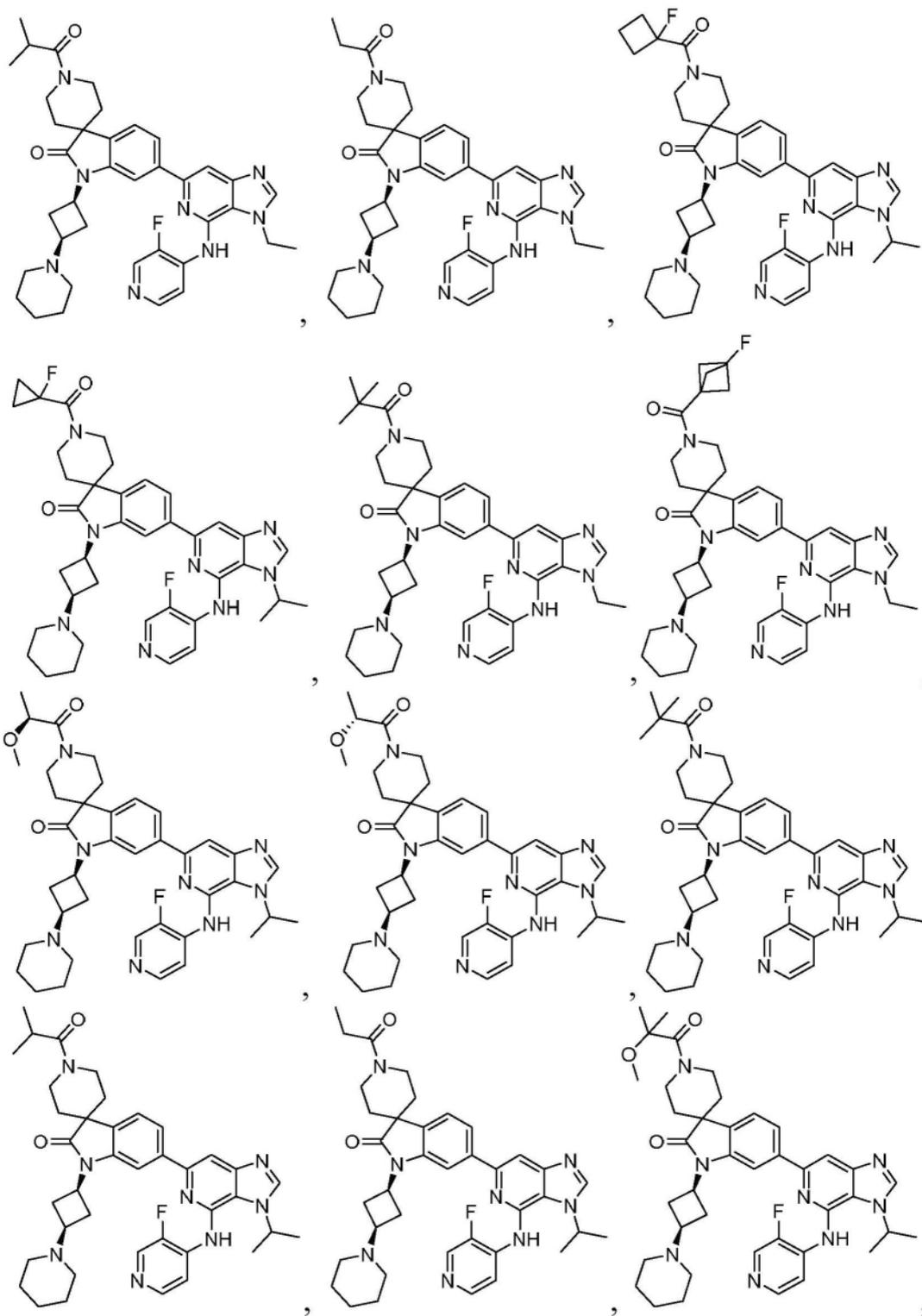


[0550] 或其药学上可接受的盐。

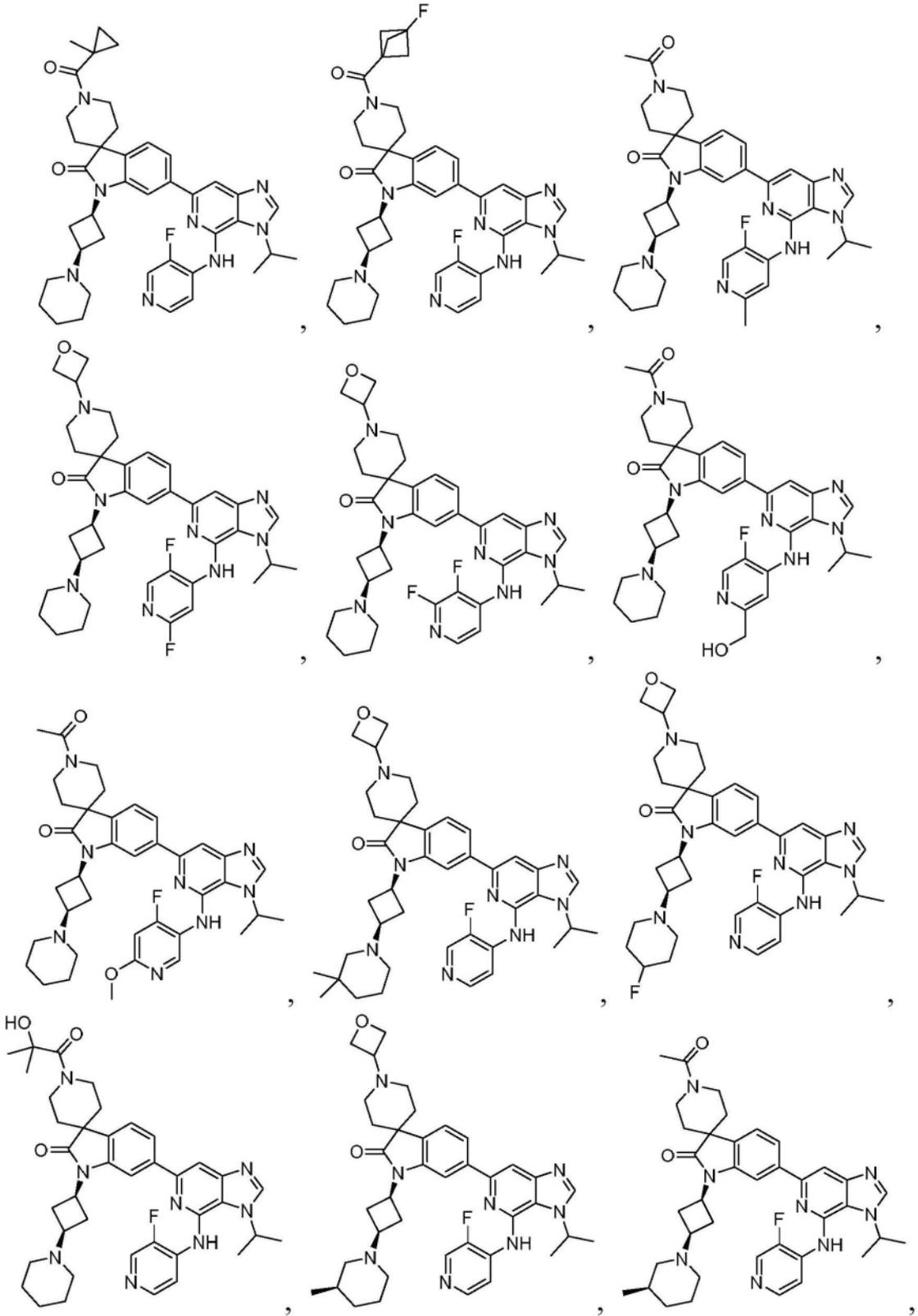
[0551] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物选自:



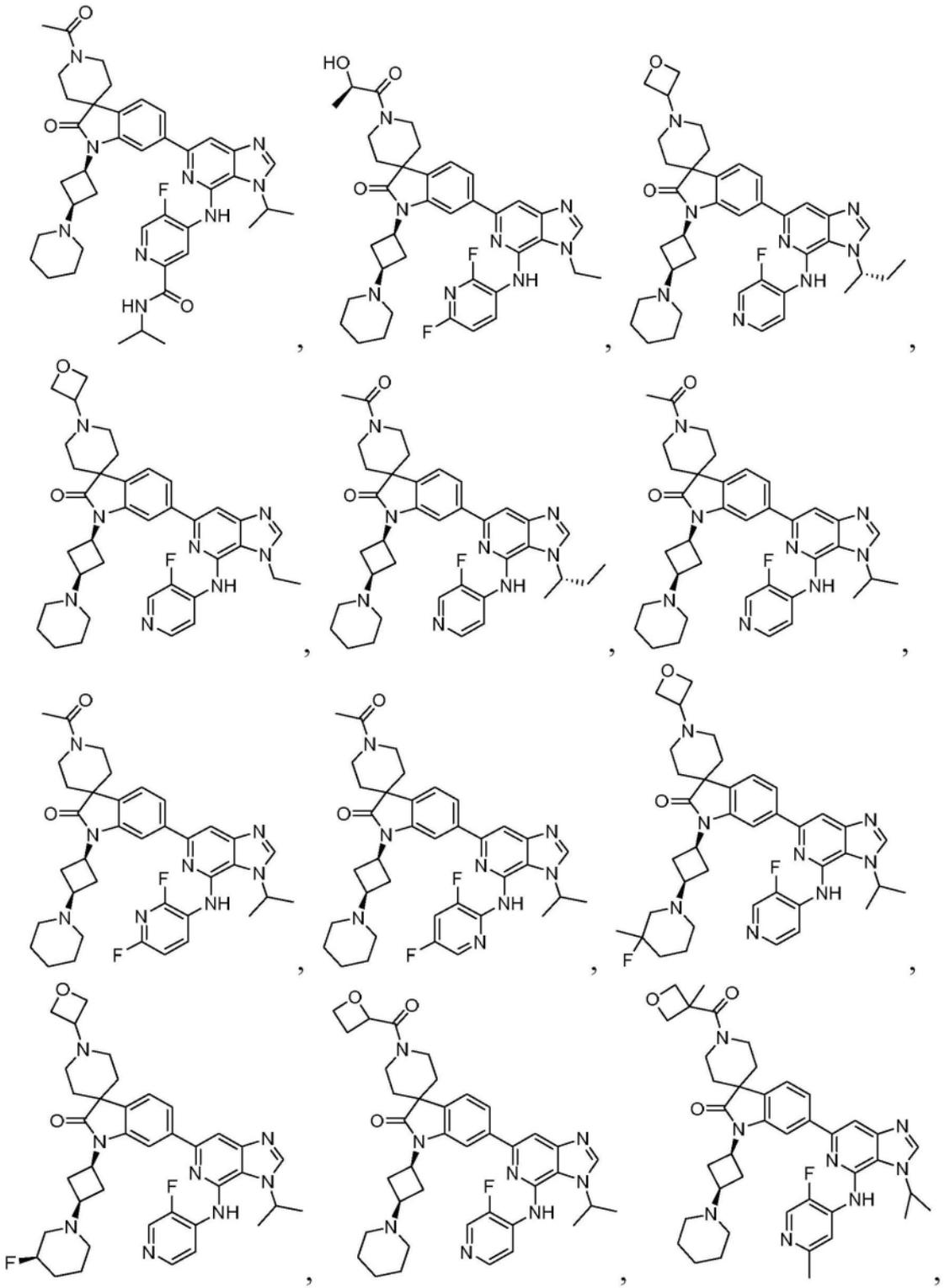
[0553]

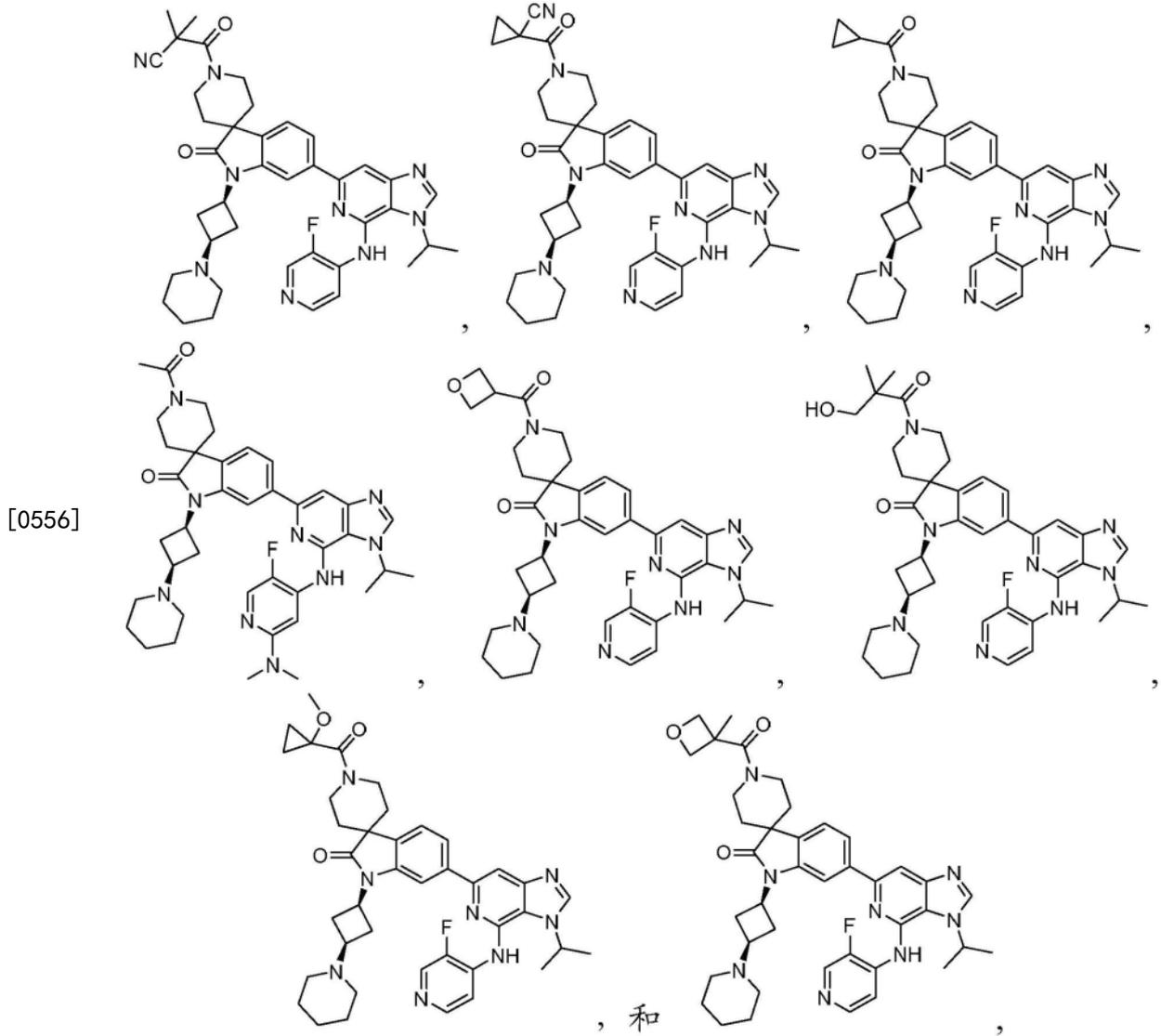


[0554]



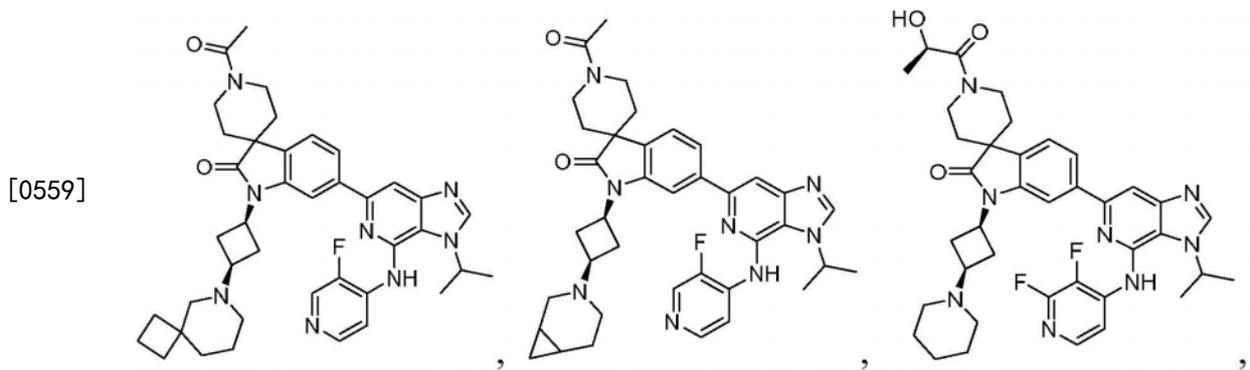
[0555]



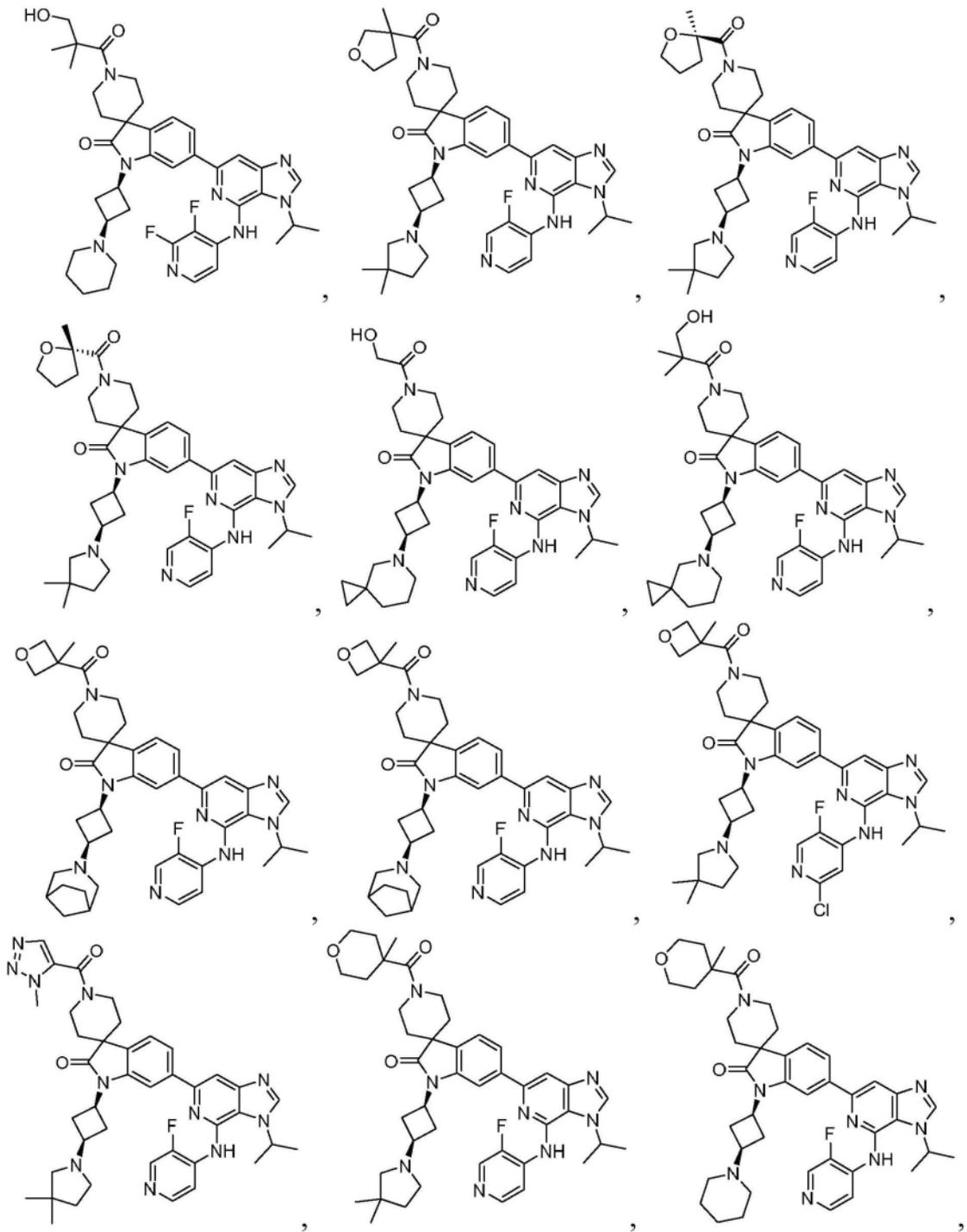


[0557] 或其药学上可接受的盐。

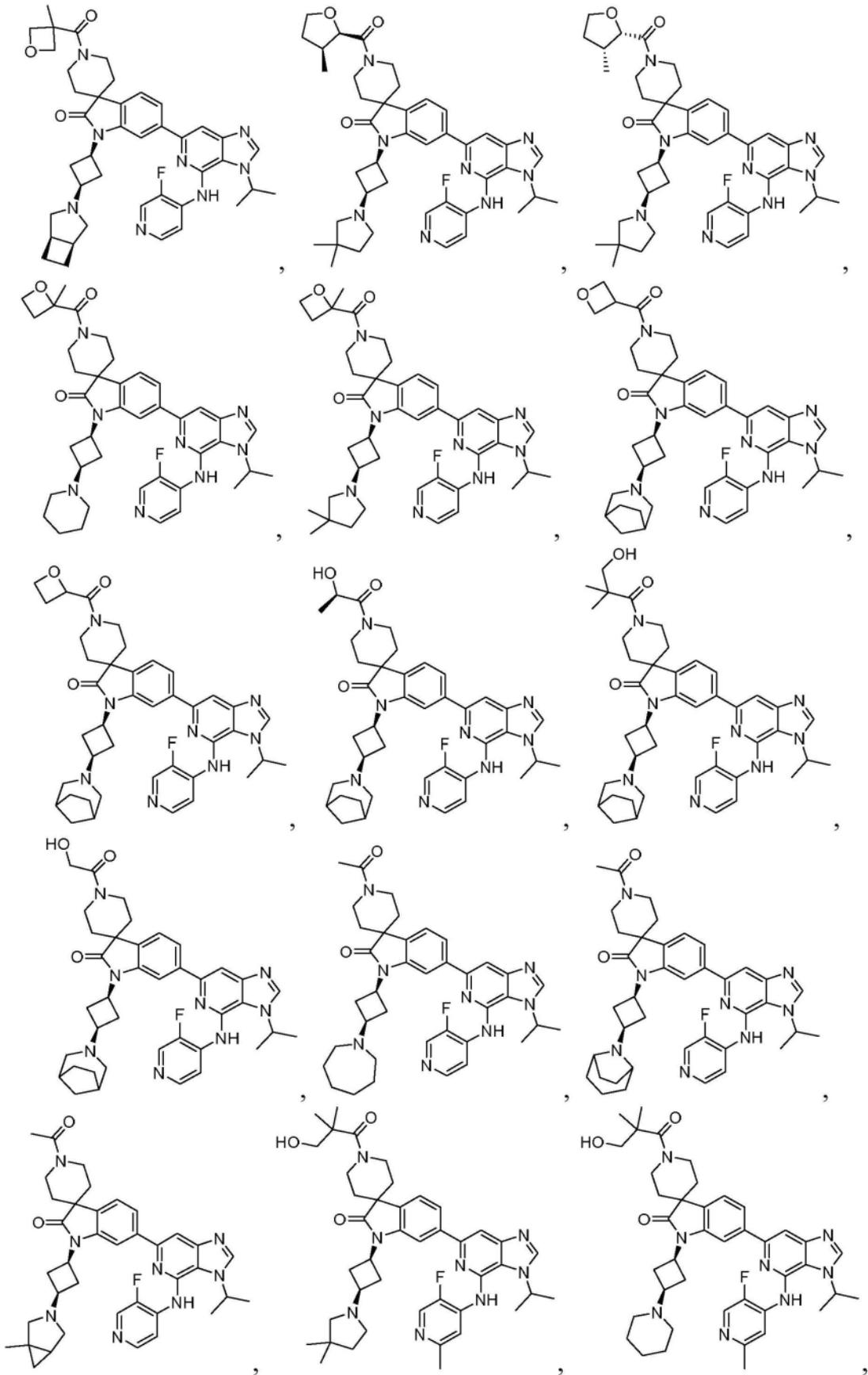
[0558] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物选自:



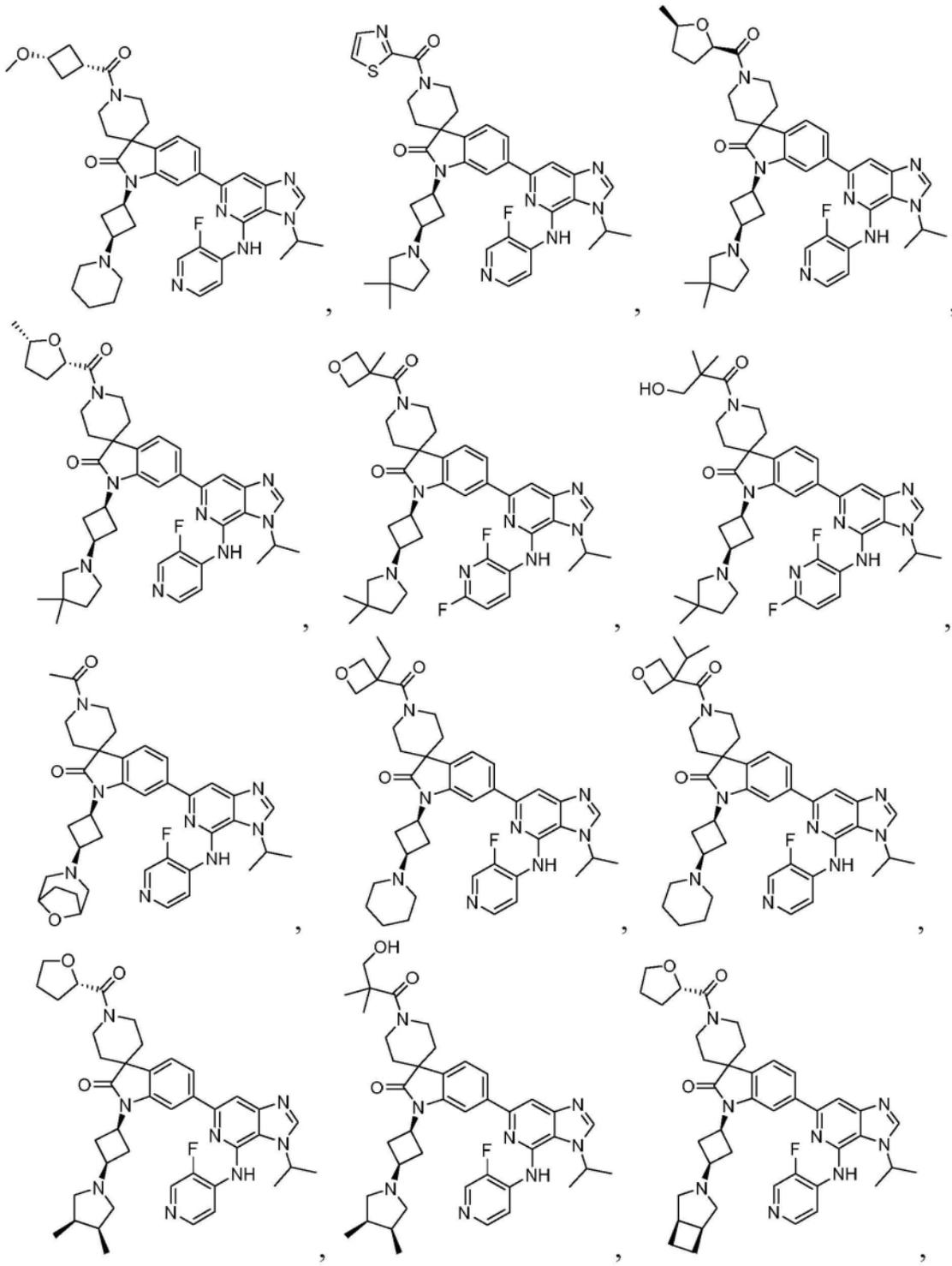
[0560]



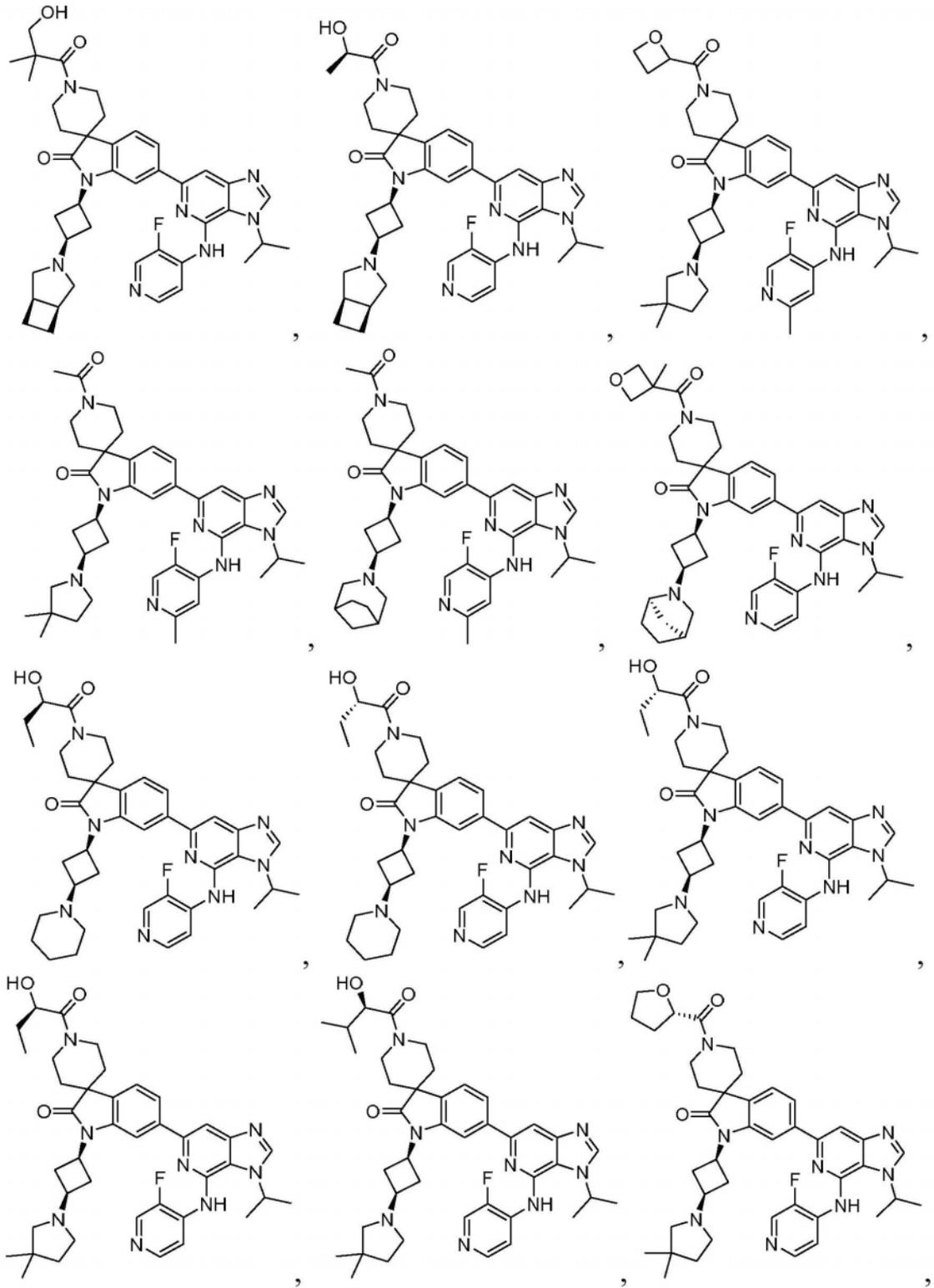
[0561]



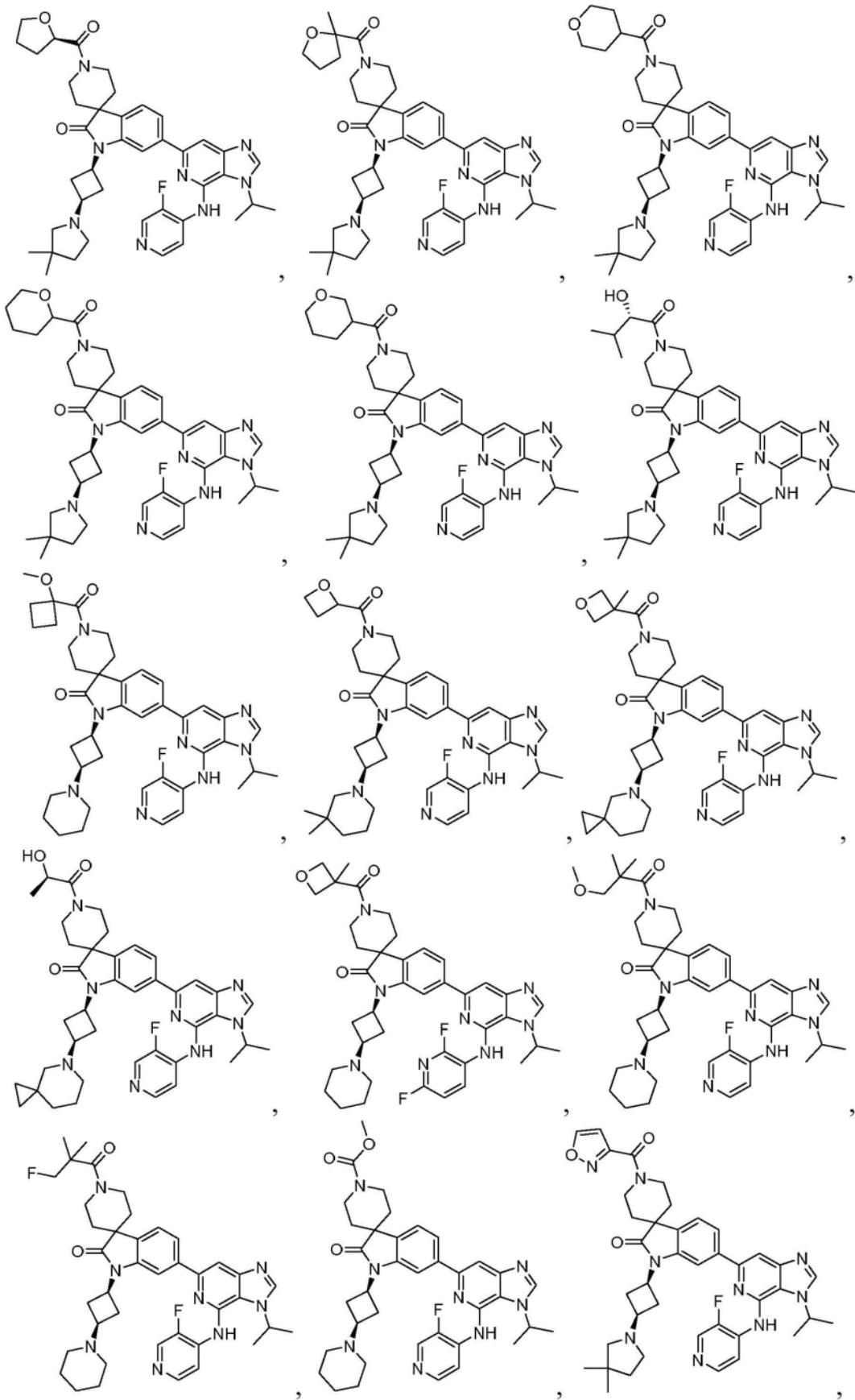
[0562]

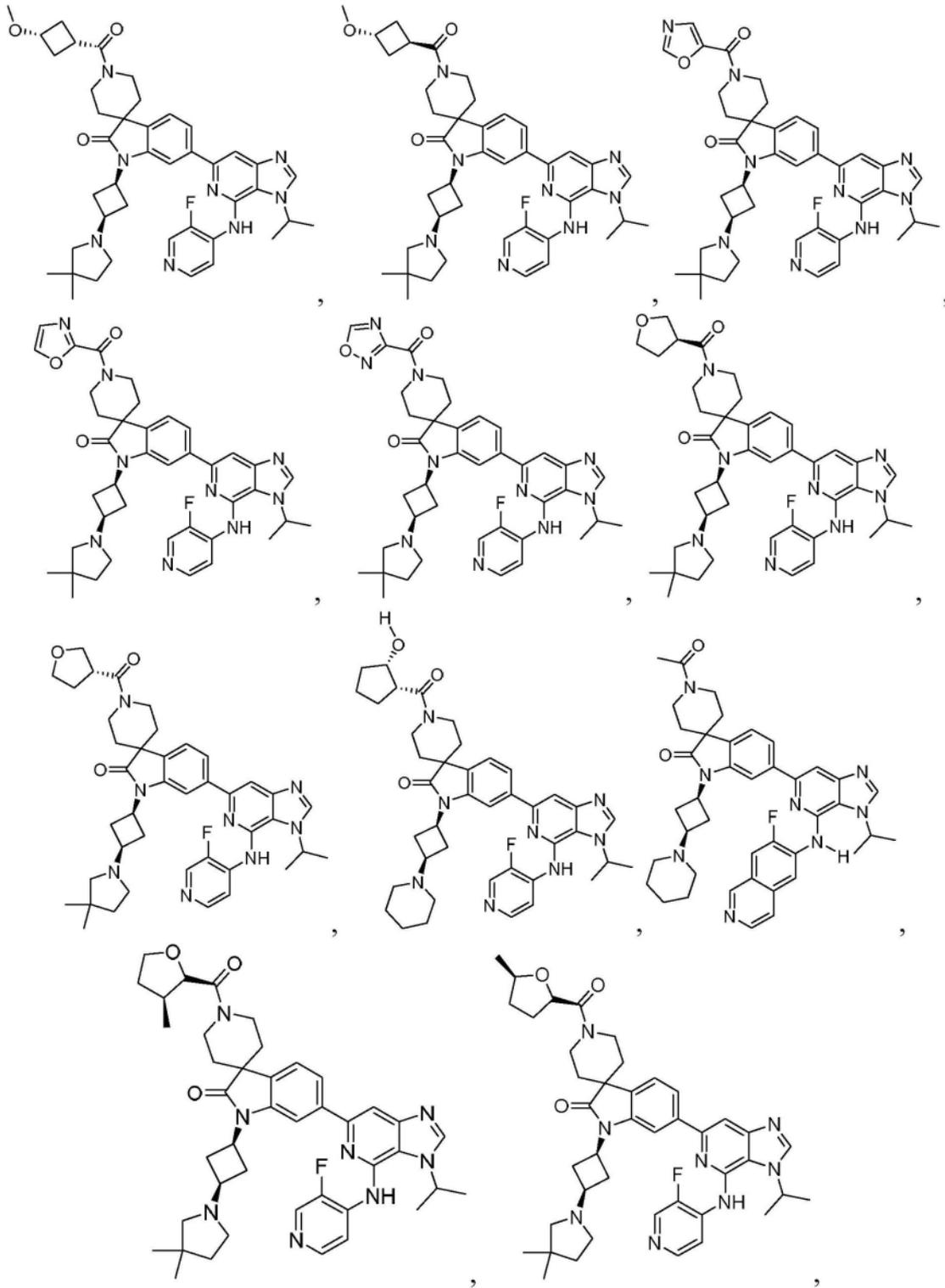


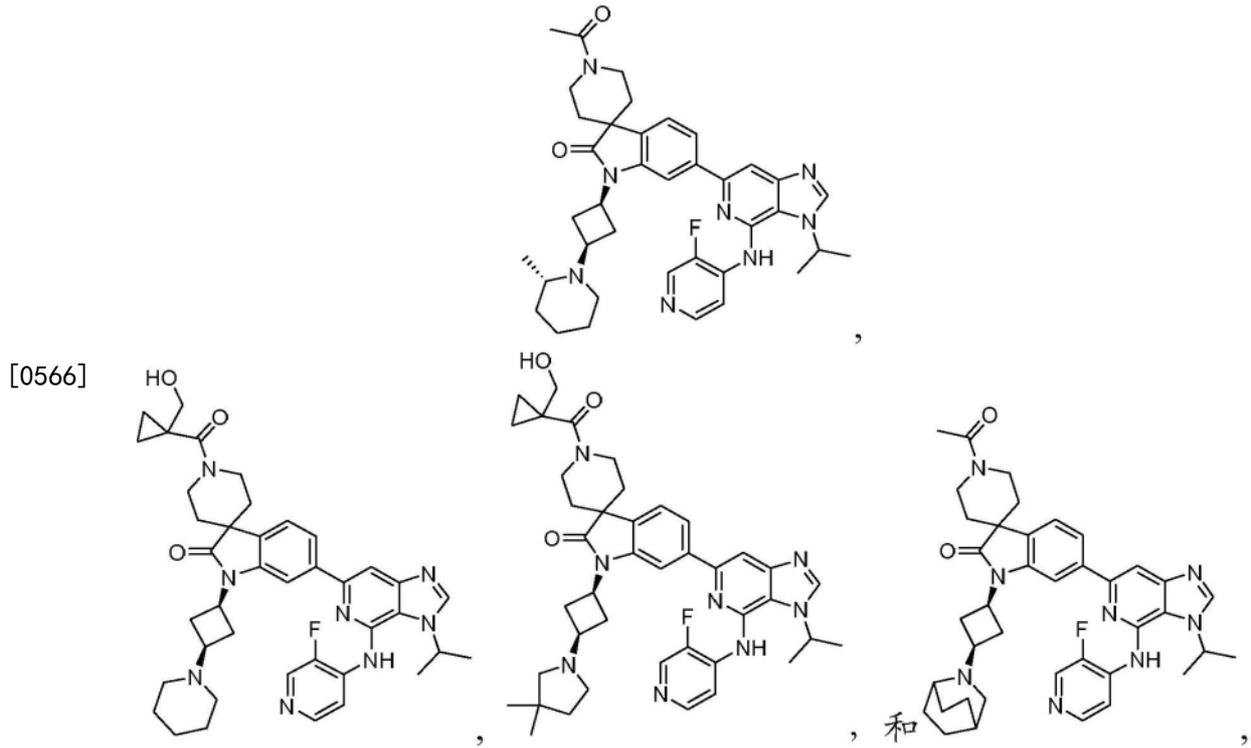
[0563]



[0564]

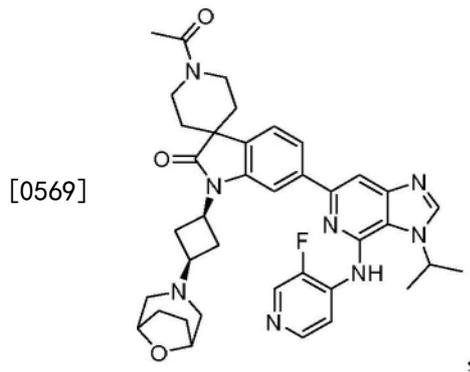






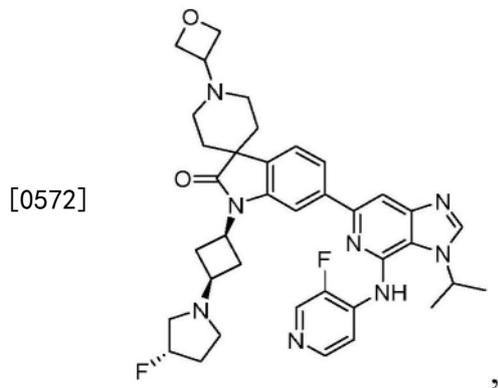
[0567] 或其药学上可接受的盐。

[0568] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:



[0570] 或其药学上可接受的盐。

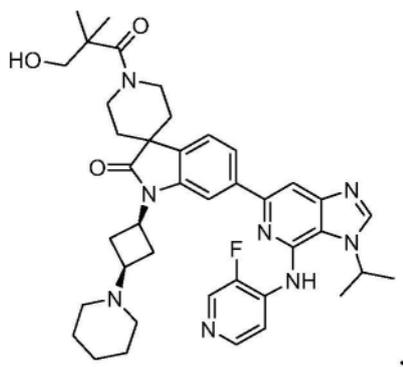
[0571] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:



[0573] 或其药学上可接受的盐。

[0574] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

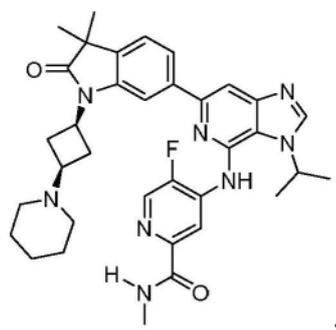
[0575]



[0576] 或其药学上可接受的盐。

[0577] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

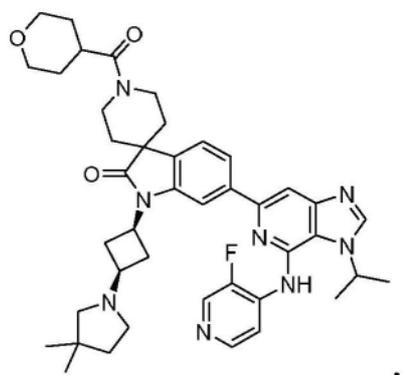
[0578]



[0579] 或其药学上可接受的盐。

[0580] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

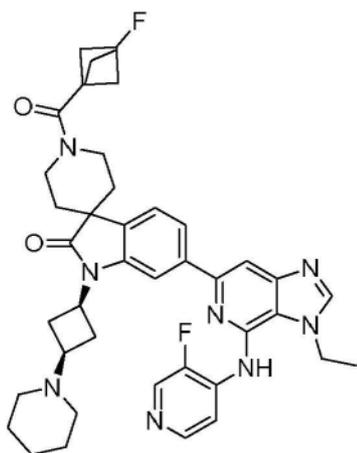
[0581]



[0582] 或其药学上可接受的盐。

[0583] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

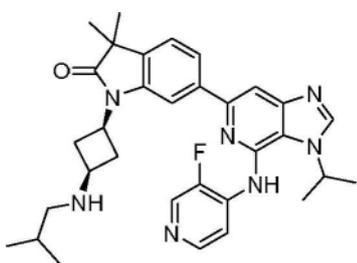
[0584]



[0585] 或其药学上可接受的盐。

[0586] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

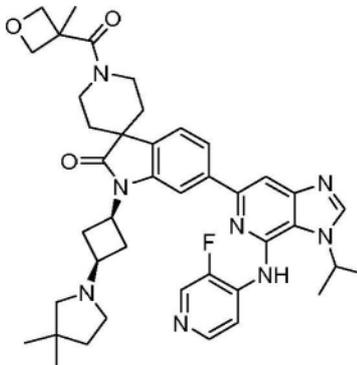
[0587]



[0588] 或其药学上可接受的盐。

[0589] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

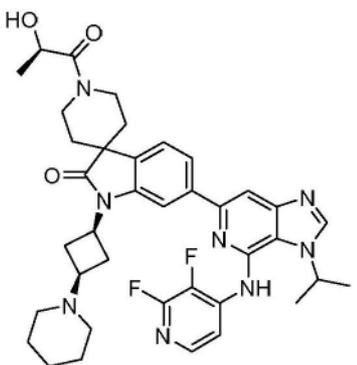
[0590]



[0591] 或其药学上可接受的盐。

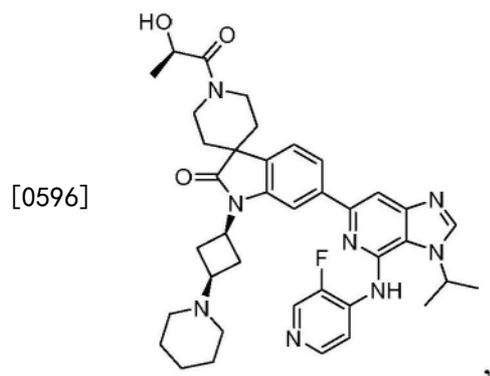
[0592] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

[0593]



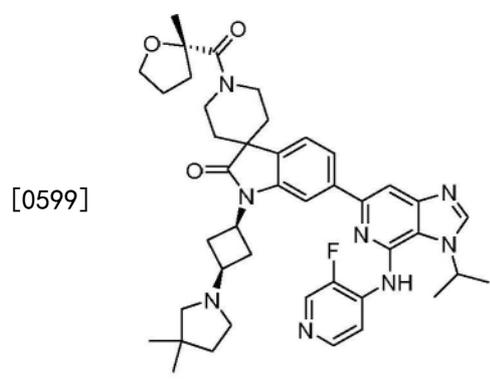
[0594] 或其药学上可接受的盐。

[0595] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:



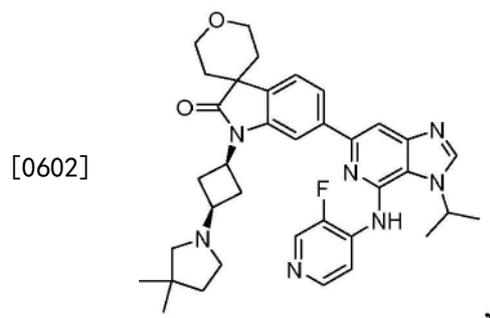
[0597] 或其药学上可接受的盐。

[0598] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:



[0600] 或其药学上可接受的盐。

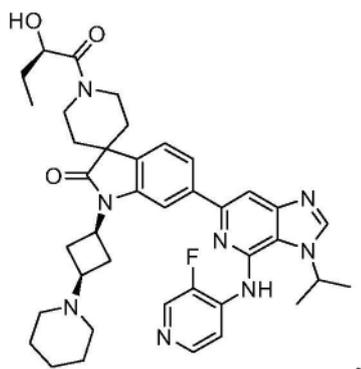
[0601] 在式I、II、IIa、III、IV或者V化合物的一些实施方案中,所述化合物为:



[0603] 或其药学上可接受的盐。

[0604] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

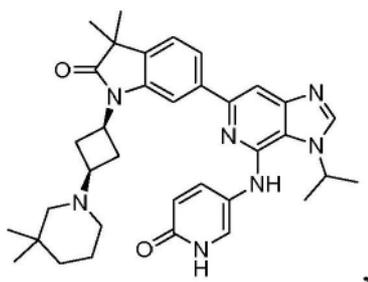
[0605]



[0606] 或其药学上可接受的盐。

[0607] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

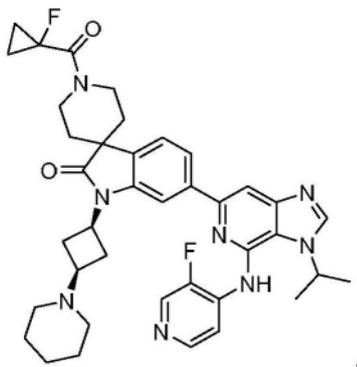
[0608]



[0609] 或其药学上可接受的盐。

[0610] 在式I、II、IIa、III或者IV化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

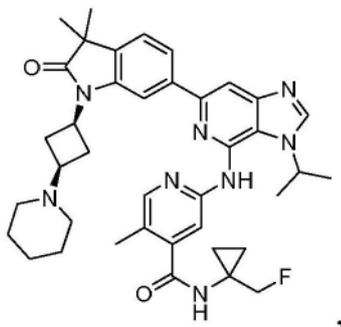
[0611]



[0612] 或其药学上可接受的盐。

[0613] 在式I、II、IIa或者III化合物的一些实施方案中,所述化合物为:

[0614]



[0615] 或其药学上可接受的盐。

[0616] III. 组合物和试剂盒

[0617] 本文提供的化合物通常以药物组合物形式给药。因此,本文还提供了药物组合物,

其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,以及一种或多种药学上可接受的选自载体、辅料和赋形剂的媒介物。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之一。合适的药学上可接受的媒介物可包括,例如,惰性固体稀释剂和填充剂,稀释剂(包括无菌水溶液和多种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和辅料。此类组合物以药学领域公知的方式制备。参见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); 和 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版, (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.)。

[0618] 在一个方面,本申请提供了药物组合物,其包含本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、VI或者V化合物),或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂或者载体。在一些实施方案中,所述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,和药学上可接受的赋形剂或者载体。

[0619] 在一些实施方案中,本文提供的药物组合物还包含一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0620] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括乙肝病毒(HBV)感染、人免疫缺陷病毒(HIV)感染、癌症,或者过度增殖性疾病的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括PD1抑制剂和/或PDL1抑制剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂为HBV感染的治疗剂,其包括PDL1抑制剂和/或PDL1抑制剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂为癌症或者过度增殖性疾病的治疗剂,其包括PD1抑制剂和/或PDL1抑制剂。

[0621] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括HBV感染的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:阿德福韦(Hepsera®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨(Truvada®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(Viread®)、恩替卡韦(Baraclude®)、拉米夫定(Epivir-HBV®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(Tyzeka®)、克来夫定®、恩曲他滨(Emtriva®)、peg干扰素 α -2b (PEG-Intron®)、Multiferon®、干扰素 α 1b(Hapgen®)、干扰素 α -2b(IntronA®)、聚乙二醇化干扰素 α -2a(Pegasys®)、干扰素 α -n1(Humoferon®)、利巴韦林、干扰素 β -1a(Avonex®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag (Inferon)、Algeron、罗扰素-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干扰素 α -2b(Axxo)、Alfaferone、干扰素 α -2b、Feron、干扰素- α 2(CJ)、Bevac、Laferonum、Vipeg、Blaufferon-B、Blaufferon-A、Intermax A、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feronure、PegiHep、Optipeg A、Realfa2B、Reliferon、peg干扰素 α -2b、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 α -2b、安达芬、Shanferon、MOR-22、白细胞介素-2(IL-2)、重组人白细胞介素-2(Shenzhen Neptunus)、Layfferon、卡舒宁、上生雷泰、因特芬、赛若金、福康泰、Alloferon和西莫白介素,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0622] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括HIV感染的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦或其药学上可接受的盐,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、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨、和拉米夫定,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0623] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括PD1抑制剂和/或PDL1抑制剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:纳武单抗、兰利珠单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、PDR001、TSR-001、阿特朱单抗、德瓦鲁单抗、或者阿维鲁单抗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0624] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂包括癌症或者过度增殖性疾病的治疗剂。在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:瑞图宣、多柔比星、吉西他滨、匹地利珠单抗、TSR-042、BMS-986016、芦可替尼、N-(氰基甲基)-4-[2-(4-吗啉代苯胺基)嘧啶-4-基]苯甲酰胺、XL147、BKM120、GDC-0941、BAY80-6946、PX-866、CH5132799、XL756、BEZ235、和GDC-0980、渥曼青霉素、LY294002、PI3K II、TGR-1202、AMG-319、GSK2269557、X-339、X-414、RP5090、KAR4141、XL499、OXY111A、IPI-145、IPI-443、GSK2636771、BAY 10824391、buparlisib、BYL719、RG7604、MLN1117、WX-037、AEZS-129、PA799、ZSTK474、AS252424、TGX221、TG100115、IC87114、IPI-549、INCB050465、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-3-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-腈、和依匹木单抗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0625] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自艾代拉利司、替卢替尼、momelotinib、和恩替普替尼,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0626] 药物组合物可以单一剂量或多剂量形式给药。药物组合物可通过各种方法给药,包括例如经直肠、经颊、鼻内以及经皮途径。在一些实施方案中,药物组合物可经动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、口服、局部或以吸入剂形式给药。

[0627] 一种给药模式是肠胃外,例如通过注射给药。可并入本文所述的药物组合物用于通过注射给药的形式包括例如水性或油性悬浮液或乳液,其含芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞剂、甘露醇、右旋糖或无菌水溶液以及类似的药物媒介物。

[0628] 口服给药可为用于给药本文提供的化合物的另一途径。举例来说,可通过胶囊或肠衣片剂给药。在制造包括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中,通常通过赋形剂稀释活性成分(例如本文提供的化合物)和/或将其密封于可呈胶囊、囊袋、纸张或其它容器形式的载体内。当赋形剂用作稀释剂时,其可以呈固体、半固体或液体材料形式,其充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,药物组合物可以呈以下形式:片剂、丸剂、粉剂、锭剂、囊袋剂、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软和硬明胶胶囊、无菌可注射溶液以及无菌封装粉末。

[0629] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉

伯胶、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、糖浆以及甲基纤维素,或其任何组合。药物组合物可以另外包括:润滑剂,例如滑石、硬脂酸镁以及矿物油;润湿剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂,或其任何组合。

[0630] 包括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可经配制以便在通过采用本领域中已知的操作向受试者给药之后提供活性成分(例如本文提供的化合物)的快速、持续或延迟释放。用于口服给药的控制释放药物递送系统包括渗透泵系统和溶出系统,其含有聚合物涂布的贮库(reservoir)或药物-聚合物基质制剂。控制释放系统的实例在美国专利3,845,770、4,326,525、4,902,514以及5,616,345中给出。用于本公开方法中的另一种制剂采用经皮递送装置(“贴剂”)。可以使用此类经皮贴剂以提供本文提供的化合物以控制量连续或不连续输注。用于递送药剂的经皮贴剂的构建和使用是本领域中所熟知的。参看例如美国专利5,023,252、4,992,445以及5,001,139。可以构建此类贴剂以连续、脉冲式或按需递送药剂。

[0631] 为了制备例如片剂的固体组合物,主要活性成分可与药物赋形剂混合,以形成含有本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、异构体或混合物的均匀混合物的固体预配制组合物。当提到这些预配制组合物为均匀组合物时,活性成分可均匀分散在整个组合物中,以便组合物可以容易地再分成同等有效的单位剂型,例如片剂、丸剂和胶囊。

[0632] 本文所述的化合物的片剂或丸剂可以经包衣或以其它方式混配以提供剂型,其具有作用时间延长或保护免受胃的酸性条件的作用的优势。例如,片剂或丸剂可以包括内部剂量和外部剂量组分,后者为在前者上的包封形式。两种成分可以由肠衣层分开,以抵抗在胃中的崩解和允许内部成分完整地进入十二指肠或使之延迟释放。许多材料可以用作该肠衣层或包衣,所述材料包括许多聚合物酸,和聚合物酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素等材料的混合物。

[0633] 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或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉剂。液体或固体组合物可以含有如上文所描述的适合的药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,组合物通过口服或经鼻呼吸道途径给药,用于局部或全身作用。在其它实施方案中,药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体来雾化。雾化溶液可以直接从雾化装置吸入或所述雾化装置可以连接到面罩托上或间歇性正压呼吸机上。可以以适当的方式优选地口服或经鼻从递送制剂的装置给药溶液、悬浮液或粉剂组合物。

[0634] 在一个方面,本申请提供了试剂盒,其包含本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐、立体异构体,前药或者溶剂化物,和适合的包装。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含使用说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒包含本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐、立体异构体,前药或者溶剂化物,和化合物在治疗包括本文所述的疾病或者病症的适应症中的标签和/或使用说明书。

[0635] 在一些实施方案中,所述试剂盒还包括一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0636] 在一个方面,本申请提供了制品,其包含在适合的容器中的本文中描述的化合物

或其药学上可接受的盐、异构体或者混合物。在一些实施方案中,所述容器可为小瓶、广口瓶、安瓿瓶、预装注射器或静脉袋。

[0637] IV. 方法

[0638] 本文提供的方法可应用于体内或离体细胞群体。“体内”意指在活的个体内,如在动物或人体内。在上下文中,可在个体中在治疗学上使用本文提供的方法。“离体”意指在活的个体外部。离体细胞群体的实例包括体外细胞培养物及生物样品,包括自个体获得的流体或组织样品。此类样品可通过本领域熟知的方法获得。示例性的生物流体样品包括血液、脑脊髓液、尿液及唾液。示例性的组织样品包括肿瘤及其活检样品。在上下文中,本公开可用于各种目的,包括治疗及实验目的。例如,本公开可离体使用以就指定适应症、细胞类型、个体及其他参数来测定HPK1抑制剂的最佳给药方案时间表及/或剂量。自此类用途搜集的信息可用于实验目的或临床中以设定体内治疗方案。本公开可适合的其他离体用途如下所述或对本领域技术人员而言应为明了的。所选化合物可进一步表征以检查在人类或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。此类性质可使用本领域技术人员通常已知的方法检查。

[0639] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中抑制HPK1活性的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0640] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗与增加的HPK1活性相关联的疾病或者障碍的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物,或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0641] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中增加T-细胞活化的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0642] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗癌症的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0643] 在一些实施方案中,所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、移行细胞癌、泌尿道上皮癌。在一些实施方案中,所述癌症为实体瘤。

[0644] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0645] 在一些实施方案中,上述方法还包括给药治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0646] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:可诱导T-细胞共刺激因子(ICOS)激动剂、细胞毒性T-淋巴细胞抗原4(CTLA-4)阻断抗体、PD1和/或PD-L1抑制剂、分化簇47(CD47)抑制剂、OX40激动剂、GITR激动剂、CD27激动剂、CD28激动剂、CD40激动剂、CD137激动剂、Toll样受体8(TLR8)激动剂、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3(TIM-3)抑制剂、淋巴细胞活化基因3(LAG-3)抑制剂、CEACAM1抑制剂、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免

疫受体 (TIGIT) 抑制剂、T细胞活化的含V结构域免疫球蛋白 (Ig) 抑制剂 (VISTA) 抑制剂、抗 Killer IgG样受体 (KIR) 抑制剂、STING激动剂、C-X-C趋化因子受体4型 (CXCR-4) 抑制剂、B7-H3抑制剂、CD73抑制剂、抑制性RNA、IL2/15/17融合蛋白、MKNK1/2抑制剂、JAK抑制剂、和PI3K抑制剂,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0647] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:瑞图宣、多柔比星、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、PDR001、TSR-001、阿特朱单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、匹地利珠单抗、TSR-042、BMS-986016、芦可替尼、N-(氰基甲基)-4-[2-(4-吗啉代苯胺基)嘧啶-4-基]苯甲酰胺、XL147、BKM120、GDC-0941、BAY80-6946、PX-866、CH5132799、XL756、BEZ235、和GDC-0980、渥曼青霉素、LY294002、PI3K II、TGR-1202、AMG-319、GSK2269557、X-339、X-414、RP5090、KAR4141、XL499、OXY111A、IPI-145、IPI-443、GSK2636771、BAY 10824391、buparlisib、BYL719、RG7604、MLN1117、WX-037、AEZS-129、PA799、ZSTK474、AS252424、TGX221、TG100115、IC87114、IPI-549、INCB050465、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-3-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹唑啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-腈、和依匹木单抗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0648] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自艾代拉利司、替卢替尼、mometinib、和恩替普替尼,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0649] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0650] 在一些实施方案中,所述治疗或者预防HBV感染的方法还包括给药治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0651] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自HBV组合药物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制剂、免疫调节剂、Toll样受体 (TLR) 调节剂、干扰素 α 受体配体、透明质酸酶抑制剂、乙肝表面抗原 (HBsAg) 抑制剂、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (ip14) 抑制剂、亲环蛋白抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、短干扰RNA (siRNA) 和 ddRNAi 内切核酸酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、HBV E抗原抑制剂、共价闭合环状DNA (cccDNA) 抑制剂、类法尼醇X受体激动剂、HBV抗体、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子类、核蛋白调节剂、视黄酸诱导基因1刺激剂、NOD2刺激剂、磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、吲哚胺-2,3-双加氧酶 (IDO) 途径抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、重组胸腺素 α -1激动剂、Bruton酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、KDM抑制剂、HBV复制抑制剂、精氨酸酶抑制剂,和其它HBV药物,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0652] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自阿德福韦 (Hepsera®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨 (Truvada®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯 (Viread®)、恩替卡韦 (Baraclude®)、拉米夫定 (Epivir-HBV®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定

(Tyzeka®)、克来夫定®、恩曲他滨(Emtriva®)、peg干扰素 α -2b(PEG-Intron®)、Multiferon®、干扰素 α 1b(Hapgen®)、干扰素 α -2b(IntronA®)、聚乙二醇化干扰素 α -2a(Pegasys®)、干扰素 α -n1(Humoferon®)、利巴韦林、干扰素 β -1a(Avonex®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag(Inferon)、Algeron、罗扰素-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干扰素 α -2b(Axxo)、Alfaferone、干扰素 α -2b、Feron、干扰素- α 2(CJ)、Bevac、Laferonum、Vipeg、Blaufferon-B、Blaufferon-A、Intermax A、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feronure、PegiHep、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、peg干扰素 α -2b、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 α -2b、安达芬、Shanferon、MOR-22、白细胞介素-2(IL-2)、重组人白细胞介素-2(Shenzhen Neptunus)、Layfferon、卡舒宁、上生雷泰、因特芬、赛若金、福康泰、Alloferon和西莫白介素,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0653] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自恩替卡韦、阿德福韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定和拉米夫定,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0654] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0655] 在一个方面,本公开提供了在需要的受试者中治疗或者预防人免疫缺陷病毒(HIV)感染的方法,其包括向所述受试者给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐,或者本文提供的药物组合物。

[0656] 在一些实施方案中,所述治疗或者预防HIV感染的方法还包括给药治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0657] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自:HIV联合药物、治疗HIV的其它药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、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、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、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、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0658] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV非核苷逆转录酶抑制剂、HIV非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷逆转录酶抑制剂、HIV核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其它药物,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0659] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、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、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0660] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0661] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐,和富马酸替诺福韦二吡呋酯,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0662] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定,或其各自的药学上可接受的盐。

[0663] 在一些实施方案中,所述一种或者多种另外的治疗剂为恩曲他滨或其药学上可接受的盐。

[0664] 在一些实施方案中,所述治疗或者预防HIV感染的方法还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合,并且还包括给药另一治疗剂,所述治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定,或其各自的药学上可接受的盐。

[0665] 在一些实施方案中,所述治疗或者预防HIV感染的方法还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦艾拉酚胺,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合,并且还包括给药另一治疗剂,所述治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定,或其各自的药学上可接受的盐。

[0666] 在一些实施方案中,所述治疗或者预防HIV感染的方法还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯,和替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合,并且还包括给药另一治疗剂,所述治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定,或其药学上可接受的盐。

[0667] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文所述的方法包括给药治疗有效量的本文提供的药物组合物。

[0668] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其在治疗

中使用。

[0669] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中抑制造血祖细胞激酶1 (HPK1) 活性的方法。

[0670] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中治疗与增加的造血祖细胞激酶1 (HPK1) 活性相关联的疾病或者障碍的方法。

[0671] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中增加T-细胞活化的方法。

[0672] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中治疗癌症的方法。

[0673] 在一些实施方案中,所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌、头颈部鳞状细胞癌、霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌、间皮瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾细胞癌、小细胞肺癌、移行细胞癌、和泌尿道上皮癌。在一些实施方案中,所述癌症为实体瘤。

[0674] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法。

[0675] 在一些实施方案中,在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法中的用途还包括给药治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0676] 在一些实施方案中,在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自:可诱导T-细胞共刺激因子 (ICOS) 激动剂、细胞毒性T-淋巴细胞抗原4 (CTLA-4) 阻断抗体、PD1和/或PD-L1抑制剂、分化簇47 (CD47) 抑制剂、OX40激动剂、GITR激动剂、CD27激动剂、CD28激动剂、CD40激动剂、CD137激动剂、Toll样受体8 (TLR8) 激动剂、T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (TIM-3) 抑制剂、淋巴细胞活化基因3 (LAG-3) 抑制剂、CEACAM1抑制剂、具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体 (TIGIT) 抑制剂、T细胞活化的含V结构域免疫球蛋白 (Ig) 抑制剂 (VISTA) 抑制剂、抗Killer IgG样受体 (KIR) 抑制剂、STING激动剂、C-X-C趋化因子受体4型 (CXCR-4) 抑制剂、B7-H3抑制剂、CD73抑制剂,抑制性RNA、IL2/15/17融合蛋白、MKNK1/2抑制剂、JAK抑制剂、和PI3K抑制剂,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0677] 在一些实施方案中,在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自:瑞图宣、多柔比星、吉西他滨、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、PDR001、TSR-001、阿特朱单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、匹地利珠单抗、TSR-042、BMS-986016、芦可替尼、N-(氰基甲基)-4-[2-(4-吗啉代苯胺基)嘧啶-4-基]苯甲酰胺、XL147、BKM120、GDC-0941、BAY80-6946、PX-866、CH5132799、XL756、BEZ235、和GDC-0980、渥曼青霉素、LY294002、TGR-1202、AMG-319、GSK2269557、X-339、X-414、RP5090、KAR4141、XL499、OXY111A、IPI-145、IPI-443、GSK2636771、BAY 10824391、buparlisib、BYL719、RG7604、MLN1117、WX-037、AEZS-129、PA799、ZSTK474、AS252424、TGX221、TG100115、IC87114、IPI-549、INCB050465、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)丙基)-5-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-3-苯基喹唑啉-4(3H)-酮、(S)-2-(1-((9H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-3-(2,6-二氟苯基)喹唑啉-4

(3H)-酮、(S)-4-氨基-6-((1-(5-氯-4-氧代-3-苯基-3,4-二氢喹啉-2-基)乙基)氨基)嘧啶-5-腈、和依匹木单抗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0678] 在一些实施方案中,在需要的受试者中抑制癌细胞生长或者增殖的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自艾代拉利司、替卢替尼、momelotinib、和恩替普替尼,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0679] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法。

[0680] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法中的用途还包括给药治疗有效量的一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的。

[0681] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自HBV组合药物、HBV疫苗、HBV DNA聚合酶抑制剂、免疫调节剂、Toll样受体(TLR)调节剂、干扰素 α 受体配体、透明质酸酶抑制剂、乙肝表面抗原(HBsAg)抑制剂、细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸、短干扰RNA(siRNA)和ddRNAi内切核酸酶调节剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、HBV E抗原抑制剂、共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂、类法尼醇X受体激动剂、HBV抗体、CCR2趋化因子拮抗剂、胸腺素激动剂、细胞因子类、核蛋白调节剂、视黄酸诱导基因1刺激剂、NOD2刺激剂、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)途径抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、重组胸腺素 α -1激动剂、Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、KDM抑制剂、HBV复制抑制剂、精氨酸酶抑制剂,和其它HBV药物,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0682] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自阿德福韦(Hepsera®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨(Truvada®)、富马酸替诺福韦二吡呋酯(Viread®)、恩替卡韦(Baraclude®)、拉米夫定(Epivir-HBV®)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定(Tyzeka®)、克来夫定®、恩曲他滨(Emtriva®)、peg干扰素 α -2b(PEG-Intron®)、Multiferon®、干扰素 α 1b(Hapgen®)、干扰素 α -2b(IntronA®)、聚乙二醇化干扰素 α -2a(Pegasys®)、干扰素 α -n1(Humoferon®)、利巴韦林、干扰素 β -1a(Avonex®)、Bioferon、Ingaron、Inmutag(Inferon)、Algeron、罗扰素-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、干扰素 α -2b(Axxo)、Alfaferone、干扰素 α -2b、Feron、干扰素- α 2(CJ)、Bevac、Laferonum、Vipeg、Blauferon-B、Blauferon-A、Intermax A、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、FeronSure、PegiHep、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、peg干扰素 α -2b、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 α -2b、安达芬、Shanferon、MOR-22、白细胞介素-2(IL-2)、重组人白细胞介素-2(Shenzhen Neptunus)、Layfferon、卡舒宁、上生雷泰、因特芬、赛若金、福康泰、Alloferon和西莫白介素,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0683] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法

中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自恩替卡韦、阿德福韦、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替比夫定和拉米夫定,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0684] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0685] 在一个方面,本申请提供了本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,其用于在需要的受试者中治疗或者预防人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的方法。

[0686] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,或其药学上可接受的盐。

[0687] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自:HIV联合药物、治疗HIV的其它药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入抑制剂、HIV成熟抑制剂、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、HIV核糖核酸酶H抑制剂、retrocyclin调节剂、CDK-9抑制剂、树突状ICAM-3捕获非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、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、细胞周期蛋白依赖的激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖的RNA解旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶启动复合物抑制剂、G6PD和NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法和HIV疫苗,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0688] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自抑制HIV蛋白酶的化合物、HIV非核苷逆转录酶抑制剂、HIV非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷逆转录酶抑制剂、HIV核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、gp41抑制剂、CXCR4抑制剂、gp120抑制剂、CCR5抑制剂、衣壳聚合抑制剂、药代动力学增强剂和用于治疗HIV的其它药物,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0689] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒 (HBV) 感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、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、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺,和替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0690] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐或者替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0691] 在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗或者预防乙肝病毒(HBV)感染的方法中的用途还包括给药一种或者多种另外的治疗剂,所述治疗剂选自4'-乙炔基-2-氟-2'-脱氧腺苷、比克替拉韦或其药学上可接受的盐、替诺福韦二吡啶酯、替诺福韦二吡啶酯半富马酸盐或者富马酸替诺福韦二吡啶酯,或者前述中的任一者的药学上可接受的盐,或其任何组合。

[0692] 在一些实施方案中,本文所述的用途包括给药治疗有效量的本文提供的化合物(例如,式I、II、IIa、III、IV或者V化合物),或其药学上可接受的盐。

[0693] V. 给药

[0694] 可以通过适合于待治疗病症的任何途径来施用本公开的化合物(在本文中也称为活性成分)。合适的途径包括口服,直肠,鼻,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,皮内,鞘内和硬膜外)等。将理解的是,优选的路线可以随着例如接收者的病症而变化。本文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。

[0695] 本公开的化合物可根据有效给药方案给予至个体达所需时间段或持续时间,诸如至少约一个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约6个月或至少约12个月或更长时间。在一些实施方案中,每天或按间歇性时间表给予化合物达受试者生命的持续时间。

[0696] 针对任何特定受试者的本公开化合物的特异剂量水平应视各种因素而定,所述因素包括所用特异化合物的活性、经受疗法的受试者的年龄、体重、一般健康、性别、膳食、给予时间、给予路径及排泄速率、药物组合及特定疾病的严重程度。举例而言,剂量可表示为本文所描述的化合物的毫克数/公斤受试者体重(mg/kg)。介于约0.1mg/kg与150mg/kg之间的剂量可为适当的。在一些实施方案中,介于约0.1mg/kg与100mg/kg之间的剂量可为适当的。在其它实施方案中,介于0.5mg/kg与60mg/kg之间的剂量可为适当的。根据受试者体重进行的标准在于体型广泛不同的受试者之间调整剂量时尤其适用,诸如当在儿童及成人两者中使用药物时或当将诸如犬的非人类受试者中的有效剂量转换成适合于人类受试者的剂量时发生。

[0697] 日剂量也可描述为每次剂量或每天给予的本文所描述的化合物的总量。式I、II、IIa、III、IV或V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1毫克/天与4,000毫克/天之间、介于约2,000毫克/天至4,000毫克/天之间、介于约1毫克/天至2,000毫克/天之间、介于约1毫克/天至1,000毫克/天之间、介于约10毫克/天至500毫克/天之间、介于约20毫克/天至500毫克/天之间、介于约50毫克/天至300毫克/天之间、介于约75毫克/天至200毫克/天之间或介于约15毫克/天至150毫克/天之间。

[0698] 本公开化合物的剂量或给药频率可在治疗疗程内基于给予医师的判断来调整。

[0699] 本公开化合物可以治疗有效量给予至个体(例如人类)。在一些实施方案中,化合物每天给予一次。

[0700] 本文所提供的化合物可通过任何适用路径及手段,诸如通过口服或肠胃外(例如

静脉内)给予来给予。化合物的治疗有效量可包括约0.00001毫克/公斤体重/天至约10毫克/公斤体重/天,诸如约0.0001毫克/公斤体重/天至约10毫克/公斤体重/天,或诸如约0.001毫克/公斤体重/天至约1毫克/公斤体重/天,或诸如约0.01毫克/公斤体重/天至约1毫克/公斤体重/天,或诸如约0.05毫克/公斤体重/天至约0.5毫克/公斤体重/天。在一些实施方案中,本文所提供的化合物的治疗有效量包括约0.3毫克/天至约30毫克/天或约30毫克/天至约300毫克/天或约0.3微克/天至约30毫克/天或约30微克/天至约300微克/天。

[0701] 本公开化合物可以以本公开化合物的任何剂量(例如1mg至1000mg化合物)与一种或多种另外的治疗剂组合。治疗有效量可包括约0.1毫克/剂量至约1000毫克/剂量,诸如约50毫克/剂量至约500毫克/剂量,或诸如约100毫克/剂量至约400毫克/剂量,或诸如约150毫克/剂量至约350毫克/剂量,或诸如约200毫克/剂量至约300毫克/剂量,或诸如约0.01毫克/剂量至约1000毫克/剂量,或诸如约0.01毫克/剂量至约100毫克/剂量,或诸如约0.1毫克/剂量至约100毫克/剂量,或诸如约1毫克/剂量至约100毫克/剂量,或诸如约1毫克/剂量至约10毫克/剂量,或诸如约1毫克/剂量至约1000毫克/剂量。式I、II、IIa、III、IV或V化合物的其它治疗有效量为约1毫克/剂量,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100毫克/剂量。本公开化合物的其它治疗有效量为约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1000毫克/剂量。

[0702] 在一些实施方案中,本文所描述的方法包含向受试者给予约1mg至500mg的初始日剂量的本文所提供的化合物且增量增加剂量直至得到临床功效为止。可使用约5、10、25、50或100mg的增量来增加剂量。剂量可每天、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。

[0703] 当口服给予时,人类受试者的总日剂量可介于1毫克/天与1,000毫克/天之间、介于约10毫克/天-500毫克/天之间、介于约50毫克/天-300毫克/天之间、介于约75毫克/天-200毫克/天之间或介于约100毫克/天-150毫克/天之间。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约100、200、300、400、500、600、700、800、900或1000毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约200、300、400、500、600、700或800毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约300、400、500或600毫克/天。

[0704] 在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约100毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约150毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约200毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约250毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约300毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约350毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约400毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约450毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约500毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约550毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的

人类受试者的总日剂量可为约600毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约650毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约700毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约750毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约800毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约850毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约900毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约950毫克/天。在一些实施方案中,在单次剂量中给予的人类受试者的总日剂量可为约1000毫克/天。

[0705] 单次剂量可每小时、每天、每周或每月给予。举例而言,单次剂量可每1小时、2小时、3小时、4小时、6小时、8小时、12小时、16小时给予一次或每24小时给予一次。单次剂量也可每1天、2天、3天、4天、5天、6天给予一次或每7天给予一次。单次剂量也可每1周、2周、3周给予一次或每4周给予一次。在某些实施方案中,单次剂量可每周给予一次。单次剂量也可每月给予一次。在一些实施方案中,在本文公开的方法中每天给予一次本文公开的化合物。在一些实施方案中,在本文公开的方法中每天给予两次本文公开的化合物。

[0706] 本公开化合物的给药频率将由个体患者的需要确定,且可为例如每天一次或每天两次或更多次。化合物给予持续治疗HBV感染、HIV感染、癌症、过度增生性疾病或本文所描述的任何其它适应症所必需的时长。举例而言,可向感染有HBV的人类给予化合物达20天至180天的时段,或例如达20天至90天的时段,或例如达30天至60天的时段。

[0707] 给予可为间歇性的,其中在数天或更多天的时段期间患者接受日剂量的本公开化合物,接着在数天或更多天的时段期间患者不接受日剂量的化合物。举例而言,患者可每隔一天或每周三次接受一剂化合物。再次作为举例,患者可每天接受一剂化合物达1天至14天的时段,接着在7天至21天的时段期间患者不接受化合物剂量,接着在后续时段(例如1天至14天)期间患者再次接受日剂量的化合物。可视治疗患者的临床需要来重复交替时段的化合物给予,接着为化合物不给予。

[0708] 本公开化合物或其药物组合物可使用上文所描述的任何合适模式每天给予一次、两次、三次或四次。此外,用化合物进行的给予或治疗可持续多天;举例而言,对于一个治疗周期,治疗通常将持续至少7天、14天或28天。治疗周期在癌症化学疗法中为众所周知的,且常常在周期之间与约1天至28天、通常约7天或约14天的休息期交替。在其它实施方案中,治疗周期也可为连续的。

[0709] VI. 组合疗法

[0710] 在一些实施方案中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合。在一些实施方案中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与两种另外的治疗剂组合。在一些实施方案中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与三种另外的治疗剂组合。在一些实施方案中,本公开化合物或其药学上可接受的盐与四种另外的治疗剂组合。一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂可为选自相同类别的治疗剂的不同治疗剂,且/或其可选自不同类别的治疗剂。

[0711] 在一些实施方案中,当本公开化合物与如本文所描述的一种或多种另外的治疗剂组合时,组合物的组分作为同时或依序方案给予。当依序给予时,组合可在两次或更多次给

予中给予。

[0712] 在一些实施方案中,本公开化合物以单位剂型与一种或多种另外的治疗剂组合以同时给予至患者,例如呈固体剂型形式以进行口服给予。

[0713] 在一些实施方案中,本公开化合物与一种或多种另外的治疗剂共给予。

[0714] 共给予包括在给予单位剂量的一种或多种另外的治疗剂之前或之后给予单位剂量的本文公开的化合物。本文公开的化合物可在给予一种或多种另外的治疗剂数秒、数分钟或数小时内给予。举例而言,在一些实施方案中,首先给予单位剂量的本文公开的化合物,接着在数秒或数分钟内给予单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。可替代地,在其它实施方案中,首先给予单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,接着在数秒或数分钟内给予单位剂量的本文公开的化合物。在一些实施方案中,首先给予单位剂量的本文公开的化合物,接着在数小时(例如1-12小时)的时段之后给予单位剂量的一种或多种另外的治疗剂。在其它实施方案中,首先给予单位剂量的一种或多种另外的治疗剂,接着在数小时(例如1-12小时)的时段之后给予单位剂量的本文公开的化合物。

[0715] 在一些实施方案中,将式I、II、IIa、III、IV或V化合物以片剂形式配制,该片剂可任选含有适用于治疗所治疗的疾病的一种或多种其它化合物。在某些实施方案中,片剂可含有用于治疗HBV感染、HIV感染、癌症或过度增生性疾病的另一活性成分。在一些实施方案中,所述片剂适用于每天给药一次。

[0716] 本文也提供其中向患者给与式I、II、IIa、III、IV或V化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐与一种或多种另外的治疗剂或疗法的组合的治疗方法。在一些实施方案中,在单次剂量中给予人类受试者的式I、II、IIa、III、IV或V化合物或其互变异构体或药学上可接受的盐的总日剂量可为约300毫克/天。

[0717] HBV组合疗法

[0718] 在一些实施方案中,提供用于治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险下的人类的HBV感染的方法,其包括向所述人类给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供用于治疗患有感染或处于患有感染的风险下的人类的HBV感染的方法,其包括向所述人类给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0719] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗HBV感染的方法,其包括向需要的患者给与与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、4、1或者2、1至3,或者1至4)适用于治疗HBV感染的另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0720] 本文所描述的化合物可与以下中的一个或多个一起使用或组合:化学治疗剂、免疫调节剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、治疗性疫苗、双特异性抗体及“类抗体”治疗蛋白(诸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物缀合物(ADC)、基因修饰剂或基因编辑剂(诸如CRISPR Cas9、锌指核酸酶、归巢核酸内切酶、合成核酸酶、TALEN)、细胞疗法(诸如CAR-T(嵌合抗原受体T细胞)及TCR-T(经工程改造的T细胞受体)药剂)或其任何组合。

[0721] 在一些实施方案中,将式(J)化合物以片剂形式配制,该片剂可任选含有适用于治

疗HBV的一种或多种其它化合物。在一些实施方案中,所述片剂可含有用于治疗HBV的其它活性成分,例如3-二加氧酶(IDO)抑制剂、载脂蛋白A1调节剂、精氨酸酶抑制剂、B及T淋巴细胞衰减因子抑制剂、Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂、CCR2趋化因子拮抗剂、CD137抑制剂、CD160抑制剂、CD305抑制剂、CD4激动剂及调节剂、靶向HBcAg的化合物、靶向乙型肝炎核心抗原(HBcAg)的化合物、核心蛋白异位调节剂、共价闭环环状DNA(cccDNA)抑制剂、亲环蛋白抑制剂、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(ipi4)抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、核酸内切酶调节剂、表观遗传修饰剂、类法尼醇X受体激动剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或装配抑制剂、HBV DNA聚合酶抑制剂、HBV复制抑制剂、HBV RNA酶抑制剂、HBV病毒进入抑制剂、HBx抑制剂、乙型肝炎大包膜蛋白调节剂、乙型肝炎大包膜蛋白刺激剂、乙型肝炎结构蛋白调节剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)抑制剂、乙型肝炎表面抗原(HBsAg)分泌或装配抑制剂、乙型肝炎病毒E抗原抑制剂、乙型肝炎病毒复制抑制剂、肝炎病毒结构蛋白抑制剂、HIV-1逆转录酶抑制剂、玻尿酸酶抑制剂、IAP抑制剂、IL-2激动剂、IL-7激动剂、免疫调节剂、吲哚胺-2抑制剂、核糖核苷酸还原酶抑制剂、白介素-2配体、ipi4抑制剂、赖氨酸去甲基酶抑制剂、组织蛋白去甲基酶抑制剂、KDM1抑制剂、KDM5抑制剂、类杀手细胞凝集素受体子族G成员1抑制剂、淋巴细胞活化基因3抑制剂、淋巴毒素β受体活化剂、Ax1调节剂、B7-H3调节剂、B7-H4调节剂、CD160调节剂、CD161调节剂、CD27调节剂、CD47调节剂、CD70调节剂、GITR调节剂、HEVEM调节剂、ICOS调节剂、Mer调节剂、NKG2A调节剂、NKG2D调节剂、OX40调节剂、SIRPα调节剂、TIGIT调节剂、Tim-4调节剂、Tyro调节剂、牛胆酸Na+共转运多肽(NTCP)抑制剂、自然杀手细胞受体2B4抑制剂、NOD2基因刺激剂、核蛋白抑制剂、核蛋白调节剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、肽基脯氨酰异构酶抑制剂、磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂、视黄酸可诱导基因1刺激剂、逆转录酶抑制剂、核糖核酸酶抑制剂、RNA DNA聚合酶抑制剂、SLC10A1基因抑制剂、SMAC模拟物、Src酪氨酸激酶抑制剂、干扰素基因刺激剂(STING)激动剂、NOD1刺激剂、T细胞表面糖蛋白CD28抑制剂、T细胞表面糖蛋白CD8调节剂、胸腺素激动剂、胸腺素α1配体、Tim-3抑制剂、TLR-3激动剂、TLR-7激动剂、TLR-9激动剂、TLR9基因刺激剂、toll样受体(TLR)调节剂、病毒核糖核苷酸还原酶抑制剂及其组合。

[0722] HBV组合药物

[0723] 用于治疗HBV的组合药物的实例包括TRUVADA[®](富马酸替诺福韦二吡呋酯和恩曲他滨);ABX-203、拉米夫定,和PEG-IFN-α;ABX-203阿德福韦,和PEG-IFNα;和INO-1800(INO-9112和RG7944)。

[0724] 其它HBV药物

[0725] 用于治疗HBV的其它药物的实例包括α-羟基草酚酮类、amdoxovir、β-羟基胞嘧啶核苷、AL-034、CCC-0975、艾夫他滨、依泽替米贝、环孢素A、龙胆苦甙(龙胆苦苷)、JNJ-56136379、硝唑尼特、birinapant、NJK14047、NOV-205(molixan、BAM-205)、oligotide、米伏替酯、Feron、GST-HG-131、左旋咪唑、卡舒宁、alloferon、WS-007、Y-101(替芬太)、RSIFN-co、PEG-IIFNm、KW-3、BP-Inter-014、齐墩果酸、HepB-nRNA、cTP-5(rTP-5)、HSK-II-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、DasKloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai(Ganxikang)、MIV-210、OB-AI-004、PF-06、胡黄连苦苷、DasKloster-0039、hepulantai、IMB-2613、TCM-800B、还原型谷胱甘肽、RO-6864018、RG-7834、UB-551,和ZH-2N,和在US20150210682(Roche)、US2016/0122344(Roche)、W02015173164、

W02016023877、US2015252057A (Roche)、W016128335A1 (Roche)、W016120186A1 (Roche)、US2016237090A (Roche)、W016107833A1 (Roche)、W016107832A1 (Roche)、US2016176899A (Roche)、W016102438A1 (Roche)、W016012470A1 (Roche)、US2016220586A (Roche), 和 US2015031687A (Roche) 中公开的化合物。

[0726] HBV疫苗

[0727] HBV疫苗包括预防性疫苗及治疗性疫苗两者。HBV预防性疫苗的实例包括威克西里斯 (Vaxelis)、海克塞西姆 (Hexaxim)、海普莉萨 (Hepelisav)、莫斯奎瑞克斯 (Mosquirix)、DTwP-HBV疫苗、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M (LBVP-0101;LBVW-0101)、DTwP-Hepb-Hib-IPV疫苗、赫伯塔达L (Heberpenta L)、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、泰特贝 (Tetrabhay)、乙型肝炎预防性疫苗 (Advax Super D)、海派澈-07 (Hepatrol-07)、GSK-223192A、**ENGERIX B[®]**、重组乙型肝炎疫苗 (肌内, Kangtai Biological Products)、重组乙型肝炎疫苗 (汉逊多形酵母 (Hansual polymorpha yeast), 肌内, Hualan Biological Engineering)、重组乙型肝炎表面抗原疫苗、必牧根 (Bimmugen)、优佛拉瓦奇 (Euforavac)、优特拉瓦奇 (Eutravac)、安立适-DTaP-IPV-Hep B (anrix-DTaP-IPV-Hep B)、HBAl-20、英芬立适-DTaP-IPV-Hep B-Hib (Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib)、潘特拜瓦克斯恩DTP-HB-Hib (Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib)、Comvac 4、双肝克 (Twinrix)、Euvax-B、特瑞坦立适HB (Tritanrix HB)、英芬立适Hep B (Infanrix Hep B)、Comvax、DTP-Hib-HBV疫苗、DTP-HBV疫苗、益泰 (Yi Tai)、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib疫苗、必立夫 (Bilive)、益可欣 (Hepavax-Gene)、SUPERVAX、Comvac5、Shanvac-B、赫苏林 (Hebsulin)、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、芬得立适 (Fendrix)、DTwP-HepB-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG疫苗、HBI五价疫苗、LBVD、英芬立适HeXa (Infanrix HeXa) 及DTaP-rHB-Hib疫苗。

[0728] HBV治疗性疫苗的实例包括HBsAG-HBIG复合物、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (静脉内)、ABX-203、泰特贝、GX-110E、GS-4774、肽疫苗 (ϵ PA-44)、海派澈-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原疫苗、有 Mega-CD40L佐剂的疫苗、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、基于重组VLP的治疗性疫苗 (HBV感染, VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910、AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050及Lm HBV。

[0729] HBV DNA聚合酶抑制剂

[0730] HBV DNA聚合酶抑制剂的实例包括阿德福韦 (**HEPSERA[®]**)、恩曲他滨 (**EMTRIVA[®]**)、富马酸替诺福韦二吡呋酯 (**VIREAD[®]**)、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦双新戊酯、替诺福韦双新戊酯富马酸盐、替诺福韦十八基氧基乙基酯、CMX-157、besifovir、恩替卡韦 (**BARACLUDGE[®]**)、恩替卡韦马来酸盐、替比夫定 (**TYZEKA[®]**)、filocilovir、帕拉德福韦、克来夫定、利巴韦林、拉米夫定 (**EPIVIR-HBV[®]**)、phosphazide、泛昔洛韦、fusolin、美他卡韦、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、替诺福韦二吡呋酯天冬氨酸盐、替诺福韦二吡呋酯乳清酸盐, 和HS-10234。

[0731] 免疫调节剂

[0732] 免疫调节剂的实例包括雷他莫德、盐酸艾咪朵尔、ingaron、dermaVir、plaquenil (羟氯喹)、阿地白介素、羟基脲、麦考酚酸吗乙酯 (MPA) 及其酯衍生物麦考酚酸吗乙酯 (MMF)、JNJ-440、WF-10、AB-452、利巴韦林、IL-12、INO-9112、聚合物聚乙烯亚胺 (PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、CRV-431、JNJ-0535、TG-1050、ABI-H2158、BMS-936559、GS-9688、RO-7011785、RG-7854、AB-506、RO-6871765、AIC-649, 和IR-103。

[0733] Toll样受体 (TLR) 调节剂

[0734] TLR调节剂包括TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12, 和TLR13的调节剂。TLR3调节剂的实例包括雷他莫德、聚-ICLC、**RIBOXXON[®]**、Apoxsim、**RIBOXXIM[®]**、IPH-33、MCT-465、MCT-475, 和ND-1.1。

[0735] TLR7调节剂的实例包括GS-9620 (威沙立德 (vesatolimod))、GSK-2245035、咪喹莫特 (imiquimod)、雷西莫特 (resiquimod)、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、林托普 (Limtop)、D、特拉立德 (telratolimod)、SP-0509、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、LHC-165、RG-7854, 以及以下中所公开的化合物: US20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences) 及US20090047249 (Gilead Sciences)。

[0736] TLR8调节剂的实例包括motolimod、瑞喹莫德、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、GS-9688和以下中公开的化合物: US20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、W02014/056953 (Janssen)、W02014/076221 (Janssen)、W02014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、W02014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、美国专利9670205、US20160289229、US专利申请号15/692161, 和US专利申请号15/692093。

[0737] TLR9调节剂的实例包括BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、agatolimod、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、leftolimod (MGN-1703)、litenimod, 和CYT-003-QbG10。

[0738] TLR7、TLR8和TLR9调节剂的实例包括以下中公开的化合物: W02017047769 (Teika Seiyaku)、W02015014815 (Janssen)、W02018045150 (Gilead Sciences Inc.)、W02018045144 (Gilead Sciences Inc.)、W02015162075 (Roche)、W02017034986 (University of Kansas)、W02018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd)、W02016091698 (Roche)、W02016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals)、W02016180743 (Roche)、W02018089695 (Dynavax Technologies)、W02016055553 (Roche)、W02015168279 (Novartis)、W02016107536 (Medshine Discovery)、W02018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical)、W02017106607 (Merck)、W02017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma)、W02016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、W02017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical)、W02017046112 (Roche)、W02018078149 (Roche)、W02017040233 (3M Co)、W02016141092 (Gilead Sciences)、W02018049089 (BristolMyers Squibb)、W02015057655

(Eisai Co Ltd)、W02017001307 (Roche)、W02018005586 (BristolMyers Squibb)、W0201704023 (3M Co)、W02017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India))、W02018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals)、W02018047081 (Novartis)、W02016142250 (Roche)、W02015168269 (Novartis)、W0201804163 (Roche)、W02018038877 (3M Co)、W02015057659 (Eisai Co Ltd)、W02017202704 (Roche)、W02018026620 (BristolMyers Squibb)、W02016029077 (Janus Biotherapeutics)、W0201803143 (Merck)、W02016096778 (Roche)、W02017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech)、US09884866 (University of Minnesota)、W02017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical)、W02018002319 (Janssen Sciences)、W02017216054 (Roche)、W02017202703 (Roche)、W02017184735 (IFM Therapeutics)、W02017184746 (IFM Therapeutics)、W02015088045 (Takeda Pharmaceutical)、W02017038909 (Takeda Pharmaceutical)、W02015095780 (University of Kansas)、W02015023958 (University of Kansas)

[0739] 干扰素 α 受体配体

[0740] 干扰素 α 受体配体的实例包括干扰素 α -2b (INTRON A[®])、聚乙二醇化干扰素 α -2a (PEGASYS[®])、聚乙二醇化干扰素 α -1b、干扰素 α 1b (HAPGEN[®])、Veldona、Infradure、罗扰素-A、YPEG-干扰素 α -2a (YPEG-rhIFN α -2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (干扰素 γ)、RSIFN-co (重组超级复合干扰素)、Ypeg干扰素 α -2b (YPEG-rhIFN α -2b)、MOR-22、peg干扰素 α -2b (PEG-INTRON[®])、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON[®]、干扰素 α -n1 (HUMOFERON[®])、干扰素 β -1a (AVONEX[®])、Shaferon、干扰素 α -2b (Axxo)、Alfaferone、干扰素 α -2b (BioGeneric Pharma)、干扰素- α 2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax A、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、PDferon-B、干扰素 α -2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma)、alfainterferona 2b、Kalferon、Pegnano、Feronsure、PegiHep、干扰素 α 2b (Zydus-Cadila)、干扰素 α 2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、干扰素 α -2b (Amega)、干扰素 α -2b (Virchow)、罗培干扰素 α -2b、rHSA-IFN α -2a (重组人血清白蛋白干扰素 α 2a融合蛋白)、rHSA-IFN α 2b、重组人干扰素 α - (1b、2a、2b)、peg干扰素 α -2b (Amega)、peg干扰素 α -2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、干扰素 α -2b (Changchun Institute of Biological Products)、安达芬、Shanferon、Layfferon、上生雷泰、因特芬、赛若金、福康泰、Pegstat、rHSA-IFN α -2b、SFR-9216, 和 Interapo (Interapa)。

[0741] 透明质酸酶抑制剂

[0742] 透明质酸酶抑制剂的实例包括astodrimer。

[0743] 乙肝表面抗原 (HBsAg) 抑制剂

[0744] HBsAg抑制剂的实例包括HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031和REP-006, 和REP-9AC'。

[0745] HBsAg分泌抑制剂的实例包括BM601。

[0746] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (ipi4) 抑制剂

[0747] 细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4 (ipi4) 抑制剂的实例包括AGEN-2041、AGEN-1884、

ipilimumab、贝拉西普、PSI-001、PRS-010、Probody mAbs、曲美目单抗和JHL-1155。

[0748] 亲环蛋白抑制剂

[0749] 亲环蛋白抑制剂的实例包括CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175,和以下中公开的化合物:US8513184(Gilead Sciences)、US20140030221(Gilead Sciences)、US20130344030(Gilead Sciences),和US20130344029(Gilead Sciences)。

[0750] HBV病毒进入抑制剂

[0751] HBV病毒进入抑制剂的实例包括米鲁德西B(Myrccludex B)。

[0752] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸

[0753] 靶向病毒mRNA的反义寡核苷酸的实例包括ISIS-HBVR_x、IONIS-HBVR_x、IONIS-GSK6-LR_x、GSK-3389404、RG-6004。

[0754] 短干扰RNA(siRNA)及ddRNAi

[0755] siRNA的实例包括TKM-HBV(TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNA及ARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467。

[0756] DNA定向RNA干扰(ddRNAi)的实例包括BB-HB-331。

[0757] 核酸内切酶调节剂

[0758] 核酸内切酶调节剂的实例包括PGN-514。

[0759] 核糖核苷酸还原酶抑制剂

[0760] 核糖核苷酸还原酶抑制剂的实例包括曲美多斯(Trimidox)。

[0761] HBV E抗原抑制剂

[0762] HBV E抗原抑制剂的实例包括汉黄芩素(wogonin)。

[0763] 共价闭合环状DNA(cccDNA)抑制剂

[0764] cccDNA抑制剂的实例包括BSBI-25及CHR-101。

[0765] 类法尼醇X受体激动剂

[0766] 类法尼醇X受体激动剂的实例诸如EYP-001、GS-9674、EDP-305、MET-409、曲匹氟索(Tropifexor)、AKN-083、RDX-023、BWD-100、LMB-763、INV-3、NTX-023-1、EP-024297及GS-8670。

[0767] HBV抗体

[0768] 靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体的实例包括GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV哈珀布尔SN(IV Hepabulin SN)及全人类单克隆抗体疗法(乙型肝炎病毒感染, Humabs BioMed)。

[0769] 包括单克隆抗体及多克隆抗体的HBV抗体的实例包括Zutectra、上生甘迪(Shang Sheng Gan Di)、优门比格(Uman Big)(乙型肝炎高免疫)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、立保乙型肝炎抗体(Hepatect CP)、HepaGam B、艾甘替布(igantibe)、纽利瓦(Niuliva)、CT-P24、乙型肝炎免疫球蛋白(静脉内,pH4,HBV感染,Shanghai RAAS Blood Products)及佛物他(Fovepta)(BT-088)。

[0770] 全人类单克隆抗体包括HBC-34。

[0771] CCR2趋化因子拮抗剂

[0772] CCR2趋化因子拮抗剂的实例包括丙帕锗(propagermanium)。

[0773] 胸腺素激动剂

[0774] 胸腺素激动剂的实例包括胸腺法新 (Thymalfasin), 重组胸腺素 α 1 (GeneScience)。

[0775] 细胞因子

[0776] 细胞因子的实例包括重组IL-7、CYT-107、介白素-2 (IL-2, Immunex)、重组人类介白素-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24及西莫介白素。

[0777] 核蛋白调节剂

[0778] 核蛋白调节剂可为HBV核心或衣壳蛋白抑制剂。核蛋白调节剂的实例包括GS-4882、AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、AL-3778、BAY 41-4109、甲磺酸莫非赛定 (morphothiadine mesilate)、ARB-168786、ARB-880、JNJ-379、RG-7907、HEC-72702、AB-506、ABI-H0731、JNJ-440、ABI-H2158及DVR-23。

[0779] 衣壳抑制剂的实例包括以下中所公开的化合物: US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、W02014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、W02014131847 (Janssen)、W02014033176 (Janssen)、W02014033170 (Janssen)、W02014033167 (Janssen)、W02015/059212 (Janssen)、W02015118057 (Janssen)、W02015011281 (Janssen)、W02014184365 (Janssen)、W02014184350 (Janssen)、W02014161888 (Janssen)、W02013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、W02014184350 (Janssen)、W02013144129 (Roche)、W02017198744 (Roche)、US20170334882 (Novira)、US20170334898 (Roche)、W02017202798 (Roche)、W02017214395 (Enanta)、W02018001944 (Roche)、W02018001952 (Roche)、W02018005881 (Novira)、W02018005883 (Novira)、W02018011100 (Roche)、W02018011160 (Roche)、W02018011162 (Roche)、W02018011163 (Roche)、W02018036941 (Roche)、W02018043747 (Kyoto Univ)、US20180065929 (Janssen)、W02016168619 (Indiana University)、W02016195982 (The Penn State Foundation)、W02017001655 (Janssen)、W02017048950 (Assembly Biosciences)、W02017048954 (Assembly Biosciences)、W02017048962 (Assembly Biosciences)、US20170121328 (Novira)、US20170121329 (Novira)。

[0780] 转录抑制剂的实例包括以下中所公开的化合物: W02017013046 (Roche)、W02017016960 (Roche)、W02017017042 (Roche)、W02017017043 (Roche)、W02017061466 (Toyoma chemicals)、W02016177655 (Roche)、W02016161268 (Enanta)、W02017001853 (Redex Pharma)、W02017211791 (Roche)、W02017216685 (Novartis)、W02017216686 (Novartis)、W02018019297 (Ginkgo Pharma)、W02018022282 (Newave Pharma)、US20180030053 (Novartis)、W02018045911 (Zhejiang Pharma)。

[0781] 视黄酸可诱导基因1刺激剂

[0782] 视黄酸可诱导基因1刺激剂的实例包括SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198及ORI-7170、RGT-100。

[0783] NOD2刺激剂

[0784] NOD2刺激剂的实例包括SB-9200。

[0785] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0786] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、布帕昔布、CDZ-173、CLR-457、皮克立西(pictilisib)、来那替尼(neratinib)、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布钠、EN-3342、TGR-1202、艾培昔布(alpelisib)、杜维昔布(duvelisib)、IPI-549、UCB-5857、泰尼西布(taselisib)、XL-765、吉达昔布(gedatolisib)、ME-401、VS-5584、考班昔布(copanlisib)、乳清酸CAI、哌立福新(perifosine)、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、帕努昔布(panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、皮拉昔布(pilaralisib)、BAY-1082439、甲磺酸普喹替尼(puquitinib mesylate)、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、索诺昔布(sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、特纳昔布(tenalisib)、沃塔昔布(voxtalisib)及CLR-1401。

[0787] 吲哚胺-2,3-二加氧酶(IDO)途径抑制剂

[0788] IDO抑制剂的实例包括艾卡噪司他(epacadostat)(INCB24360)、雷米诺他(resminostat)(4SC-201)、吲哚莫德(indoximod)、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218,以及以下中所公开的化合物:US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences, Inc.)、W02014073738(Flexus Biosciences, Inc.)及W02015188085(Flexus Biosciences, Inc.)。

[0789] PD-1抑制剂

[0790] PD-1抑制剂的实例包括赛咪单抗(cemiplimab)、纳武单抗、派姆单抗、皮立珠单抗、BGB-108、STI-A1014、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110、JNJ-63723283、CA-170、德瓦鲁单抗、阿特殊单抗及mDX-400、JS-001、坎立珠单抗(Camrelizumab)、斯迪利单抗(Sintilimab)、斯迪利单抗、缇勒珠单抗(tislelizumab)、BCD-100、BGB-A333、JNJ-63723283、GLS-010(WBP-3055)、CX-072、AGEN-2034、GNS-1480(表皮生长因子受体拮抗剂;程序性细胞死亡配体1抑制剂)、CS-1001、M-7824(PD-L1/TGF- β 双功能融合蛋白)、杰诺珠单抗(Genolimzumab)、BMS-936559。

[0791] PD-L1抑制剂

[0792] PD-L1抑制剂的实例包括阿特殊单抗、阿维鲁单抗、AMP-224、MEDI-0680、RG-7446、GX-P2、德瓦鲁单抗、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、GS-4224、CX-072及BMS-936559。

[0793] PD-1抑制剂的实例包括以下中所公开的化合物:W02017112730(Incyte Corp)、W02017087777(Incyte Corp)、W02017017624、W02014151634(BristolMyers Squibb Co)、W0201317322(BristolMyers Squibb Co)、W02018119286(Incyte Corp)、W02018119266(Incyte Corp)、W02018119263(Incyte Corp)、W02018119236(Incyte Corp)、W02018119221(Incyte Corp)、W02018118848(BristolMyers Squibb Co)、W020161266460(BristolMyers Squibb Co)、W02017087678(BristolMyers Squibb Co)、W02016149351(BristolMyers Squibb Co)、W02015033299(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015179615(Eisai Co Ltd;Eisai Research Institute)、W02017066227(BristolMyers Squibb Co)、W02016142886(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02016142852

(Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual)、W02016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02018085750 (Bristol Myers Squibb Co)、W02015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02017205464 (Incyte Corp)、W02016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System)、W02015160641 (Bristol Myers Squibb Co)、W02017079669 (Incyte Corp)、W02015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015034820 (Bristol Myers Squibb Co)、W02018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02016077518 (Bristol Myers Squibb Co)、W02016057624 (Bristol Myers Squibb Co)、W02018044783 (Incyte Corp)、W02016100608 (Bristol Myers Squibb Co)、W02016100285 (Bristol Myers Squibb Co)、W02016039749 (Bristol Myers Squibb Co)、W02015019284 (Cambridge Enterprise Ltd)、W02016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015134605 (Bristol Myers Squibb Co)、W02018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02017222976 (Incyte Corp)、W02017070089 (Incyte Corp)、W02018044963 (Bristol Myers Squibb Co)、W02013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02018013789 (Incyte Corp)、W02017176608 (Bristol Myers Squibb Co)、W02018009505 (Bristol Myers Squibb Co)、W02011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp)、W02017192961 (Incyte Corp)、W02017106634 (Incyte Corp)、W02013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd)、W02018026971 (Arising International)。

[0794] PD-1抑制剂和/或PDL-1抑制剂的其它实例包括以下中所公开的化合物:美国临时序列号62/630187、62/640534、62/736116及62/747029。

[0795] 重组胸腺素 α -1

[0796] 重组胸腺素 α -1的实例包括NL-004及聚乙二醇化胸腺素 α -1。

[0797] 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂

[0798] BTK抑制剂的实例包括ABV-105、阿卡拉布鲁替尼(acalabrutinib) (ACP-196)、ARQ-531、BMS-986142、达沙替尼(dasatinib)、依鲁替尼(ibrutinib)、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、司培替尼(spebrutinib)、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025,以及以下中所公开的化合物:US20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical) 及US20130217880 (Ono Pharmaceutical)。

[0799] KDM抑制剂

[0800] KDM5抑制剂的实例包括以下中所公开的化合物:W02016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics) 及US20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quantice1)、US20140171432、US20140213591 (Quantice1)、US20160039808 (Quantice1)、US20140275084

(Quanticel)、WO2014164708(Quanticel)。

[0801] KDM1抑制剂的实例包括以下中所公开的化合物:US9186337B2(Oryzon Genomics)、GSK-2879552及RG-6016。

[0802] STING激动剂

[0803] STING激动剂的实例包括SB-11285、AdVCA0848、STINGVAX及以下中所公开的化合物:WO 2018065360(Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH,Germany)、WO 2018009466(Aduro Biotech)、WO 2017186711(InvivoGen)、WO 2017161349(Immune Sensor)、WO 2017106740(Aduro Biotech)、US20170158724(Glaxo Smithkiline)、WO 2017075477(Aduro Biotech)、US20170044206(Merck)、WO 2014179760(University of California)、WO2018098203(Janssn)、WO2018118665(Merck)、WO2018118664(Merck)、WO2018100558(Takeda)、WO2018067423(Merck)、WO2018060323(Boehringer)。

[0804] 非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTI)

[0805] NNRTI的实例包括以下中所公开的化合物:WO2018118826(Merck)、WO2018080903(Merck)、WO2018119013(Merck)、WO2017100108(Idenix)、WO2017027434(Merck)、WO2017007701(Merck)、WO2008005555(Gilead)。

[0806] HBV复制抑制剂

[0807] 乙型肝炎病毒复制抑制剂的实例包括异噻氟定(isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038及新甘帖(Xingantie)。

[0808] 精氨酸酶抑制剂

[0809] 精氨酸酶抑制剂的实例包括CB-1158、C-201及雷米诺他。

[0810] 基因疗法及细胞疗法

[0811] 基因疗法及细胞疗法包括用于使基因沉默的基因修饰;用于直接杀灭经感染的细胞的基因方法;设计成置换患者自身免疫系统的大部分以增强对经感染的细胞的免疫反应或活化患者自身免疫系统以杀灭经感染的细胞或寻找且杀灭经感染的细胞的免疫细胞输注;及用于修改细胞活性以进一步更改针对感染的内源性免疫反应性的基因方法。

[0812] 基因编辑剂

[0813] 基因组编辑系统的实例包括CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢核酸内切酶系统及巨核酸酶系统;例如经由靶向裂解进行的cccDNA消除及更改乙型肝炎病毒(HBV)病毒基因中的一个或多个。更改(例如基因敲除和/或基因减弱)PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因系指(1)减少或消除PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P或SP基因表达,(2)干扰前核心蛋白(Precore)、核心蛋白(Core)、X蛋白、长表面蛋白、中表面蛋白、S蛋白(也称为HBs抗原及HBsAg)、聚合酶蛋白和/或乙型肝炎剪接蛋白质功能(HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Pol和/或HBSP),或(3)减少或消除HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Pol和/或HBSP蛋白的胞内、血清和/或实质内含量。PreC、C、X、PreSI、PreS2、S、P和/或SP基因中的一个或多个的基因减弱系通过靶向HBV cccDNA和/或整合式HBV DNA内的基因来执行。

[0814] CAR-T细胞疗法

[0815] CAR T细胞疗法包括经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群,其中CAR包含HBV抗原结合域。免疫效应细胞为T细胞或NK细胞。在一些实施方案中,T细胞为

CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。细胞可为自体的或同种异体的。

[0816] TCR-T细胞疗法

[0817] TCR T细胞疗法包括表达HBV特异性T细胞受体的T细胞。TCR-T细胞经工程改造以靶向呈现于经病毒感染的细胞的表面上的HBV源性肽。在一些实施方案中，T细胞表达HBV表面抗原(HBsAg)特异性TCR。针对HBV治疗的TCR-T疗法的实例包括LTCR-H2-1。

[0818] 在另一具体实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合：HBV DNA聚合酶抑制剂；选自自由以下组成的群的一或两种另外的治疗剂：免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBsAg分泌或装配抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体（包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体）及双特异性抗体以及“类抗体”治疗蛋白（诸如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或类TCR抗体）、亲环蛋白抑制剂、视黄酸可诱导基因1刺激剂、类RIG-I受体刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂及NOD2刺激剂；及选自自由以下组成的群的一或两种另外的治疗剂：HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因疗法药剂、sshRNA、KDM5抑制剂及核蛋白调节剂（HBV核心或衣壳蛋白调节剂）。

[0819] 在另一具体实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合：HBV DNA聚合酶抑制剂及选自自由以下组成的群的至少一种第二另外的治疗剂：免疫调节剂、TLR调节剂、HBsAg抑制剂、HBV治疗性疫苗、HBV抗体（包括靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体）及双特异性抗体以及“类抗体”治疗蛋白（诸如DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物或类TCR抗体）、亲环蛋白抑制剂、视黄酸可诱导基因1刺激剂、类RIG-I受体刺激剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、精氨酸酶抑制剂、PI3K抑制剂、IDO抑制剂及NOD2刺激剂。

[0820] 在另一具体实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合：HBV DNA聚合酶抑制剂及选自自由以下组成的群的至少一种第二另外的治疗剂：HBV病毒进入抑制剂、NTCP抑制剂、HBx抑制剂、cccDNA抑制剂、靶向乙型肝炎病毒表面抗原的HBV抗体、siRNA、miRNA基因疗法药剂、sshRNA、KDM5抑制剂及核蛋白调节剂（HBV核心或衣壳蛋白抑制剂）。

[0821] 在一特定实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合：诸如以下中所公开的化合物：美国公开案第2010/0143301号(Gilead Sciences)、美国公开案第2011/0098248号(Gilead Sciences)、美国公开案第2009/0047249号(Gilead Sciences)、美国专利第8722054号(Gilead Sciences)、美国公开案第2014/0045849号(Janssen)、美国公开案第2014/0073642号(Janssen)、W02014/056953(Janssen)、W02014/076221(Janssen)、W02014/128189(Janssen)、美国公开案第2014/0350031号(Janssen)、W02014/023813(Janssen)、美国公开案第2008/0234251号(Array Biopharma)、美国公开案第2008/0306050号(Array Biopharma)、美国公开案第2010/0029585号(Ventirx Pharma)、美国公开案第2011/0092485号(Ventirx Pharma)、US2011/0118235(Ventirx Pharma)、美国公开案第2012/0082658号(Ventirx Pharma)、美国公开案第2012/0219615号(Ventirx Pharma)、美国公开案第2014/0066432号(Ventirx Pharma)、美国公开案第2014/0088085号

(Ventirx Pharma)、美国公开案第2014/0275167号(Novira Therapeutics)、美国公开案第2013/0251673号(Novira Therapeutics)、美国专利第8513184号(Gilead Sciences)、美国公开案第2014/0030221号(Gilead Sciences)、美国公开案第2013/0344030号(Gilead Sciences)、美国公开案第2013/0344029号(Gilead Sciences)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、美国公开案第2014/0343032号(Roche)、W02014037480(Roche)、美国公开案第2013/0267517号(Roche)、W02014131847(Janssen)、W02014033176(Janssen)、W02014033170(Janssen)、W02014033167(Janssen)、W02015/059212(Janssen)、W02015118057(Janssen)、W02015011281(Janssen)、W02014184365(Janssen)、W02014184350(Janssen)、W02014161888(Janssen)、W02013096744(Novira)、US20150225355(Novira)、US20140178337(Novira)、US20150315159(Novira)、US20150197533(Novira)、US20150274652(Novira)、US20150259324(Novira)、US20150132258(Novira)、US9181288(Novira)、W02014184350(Janssen)、W02013144129(Roche)、US20100015178(Incyte)、US2016137652(Flexus Biosciences, Inc.)、W02014073738(Flexus Biosciences, Inc.)、W02015188085(Flexus Biosciences, Inc.)、美国公开案第2014/0330015号(Ono Pharmaceutical)、美国公开案第2013/0079327号(Ono Pharmaceutical)、美国公开案第2013/0217880号(Ono pharmaceutical)、W02016057924(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092(Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195(Epitherapeutics)及US20140371214(Epitherapeutics)、US20160102096(Epitherapeutics)、US20140194469(Quanticel)、US20140171432、US20140213591(Quanticel)、US20160039808(Quanticel)、US20140275084(Quanticel)、W02014164708(Quanticel)、US9186337B2(Oryzon Genomics);及用于治疗HBV的其它药物;以及其组合。

[0822] HIV组合疗法

[0823] 在一些实施方案中,提供了用于治疗或预防患有感染或处于患有感染的风险下的人类或动物的HIV感染的方法,其包括向所述人类或动物给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供了用于治疗患有感染或处于患有感染的风险下的人类或动物的HIV感染的方法,其包括向所述人类或动物给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0824] 在一个实施方案中,提供了药物组合物,其包含与一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体、稀释剂或者赋形剂。

[0825] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗HIV感染的方法,其包括向需要的患者给药与治疗有效量的一种或者多种适用于治疗HIV感染的另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0826] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物以片剂形式配制,该片剂可任选含有适用于治疗HIV的一种或多种其它化合物。在一些实施方案中,片剂可含有用于治疗HIV的另一活性成分,诸如HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核

苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)整合酶抑制剂、药代动力学增强剂或其任何组合。

[0827] 在一些实施方案中,所述片剂适用于每天一次给药。

[0828] 在一些实施方案中,另外的治疗剂可为抗HIV剂。在一些实施方案中,另外的治疗剂选自:HIV组合药物、HIV蛋白酶抑制剂、HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV整合酶抑制剂、HIV非催化位点(或变构)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、基因编辑剂(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及经工程改造的T细胞受体,TCR-T)、潜伏逆转剂、靶向HIV衣壳的化合物(包括衣壳抑制剂)、基于免疫的疗法、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、 α -4/ β -7拮抗剂、HIV抗体、双特异性抗体及“类抗体”治疗蛋白、HIV p17基质蛋白抑制剂、IL-13拮抗剂、肽基-脯氨酰基顺反异构酶A调节剂、蛋白质双硫键异构酶抑制剂、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域蛋白1调节剂、HIV核糖核酸酶H抑制剂、反周期素调节剂、CDK-9抑制剂、捕获树突状ICAM-3的非整合素1抑制剂、HIVGAG蛋白抑制剂、HIV POL蛋白抑制剂、补体因子H调节剂、泛蛋白连接酶抑制剂、脱氧胞苷激酶抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、前蛋白转化酶PC9刺激剂、ATP依赖型RNA解螺旋酶DDX3X抑制剂、逆转录酶引发复合抑制剂、G6PD-氧化酶及NADH-氧化酶抑制剂、药代动力学增强剂、HIV基因疗法、HIV疫苗及其它HIV治疗剂或其任何组合。

[0829] 在一些实施方案中,另外的治疗剂选自:用于HIV的组合药物、用于治疗HIV的其它药物、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(或变构)整合酶抑制剂、HIV进入(融合)抑制剂、HIV成熟抑制剂、潜伏逆转剂、衣壳抑制剂、基于免疫的疗法、PI3K抑制剂、HIV抗体及双特异性抗体以及“类抗体”治疗蛋白或其任何组合。

[0830] HIV组合药物

[0831] 组合药物的实例包括 **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[®]** (埃替格韦、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,和埃替格韦); **BIKTARVY[®]** (比克替拉韦、恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺);达芦那韦、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨,和可比司他;依法韦仑、拉米夫定,和富马酸替诺福韦二吡呋酯;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;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和恩曲他滨;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨,和利匹韦林;替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、恩曲他滨、可比司他,和埃替格韦; **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; 阿扎那韦硫酸盐和可比司他; 阿扎那韦硫酸盐和利托那韦; 达芦那韦和可比司他; 度鲁特韦和利匹韦林; 度鲁特韦和利匹韦林盐酸盐; 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; 度鲁特韦+拉米夫定、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, 和富马酸替诺福韦二吡呋酯+恩曲他滨+利匹韦林盐酸盐、洛匹那韦、利托那韦、齐多夫定和拉米夫定; Vacc-4x和罗米地辛; 和 APH-0812, 或其任何组合。

[0832] HIV蛋白酶抑制剂

[0833] HIV蛋白酶抑制剂的实例包括安泼那韦, 阿扎那韦, 布瑞那韦, 达芦那韦, 福沙那韦, 福沙那韦钙、茚地那韦、硫酸茚地那韦、洛匹那韦、奈非那韦 (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及TMC-310911。

[0834] HIV逆转录酶抑制剂

[0835] HIV非核苷或非核苷酸逆转录酶抑制剂的实例包括达匹韦林 (dapivirine)、地拉韦定、甲磺酸地拉韦定、多拉韦林、依法韦仑 (doravirine)、依曲韦林、蘑菇多糖 (lentinan)、奈韦拉平、利匹韦林、ACC-007、AIC-292、KM-023、PC-1005及VM-1500。

[0836] HIV核苷或者核苷酸逆转录酶抑制剂的实例包括阿德福韦、阿德福韦二匹伏酯、阿兹夫定、恩曲他滨、替诺福韦、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、替诺福韦二吡呋酯、富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、VIDEX[®]和VIDEXEC[®] (去羟肌苷, ddI)、阿巴卡韦、硫酸阿巴卡韦、阿洛韦定、阿立他滨、censavudine、去羟肌苷、艾夫他滨、非替那韦 (festinavir)、fosalvudine tidoxil、CMX-157、达匹韦林、多拉韦林、依曲韦林、OCR-5753、替诺福韦二吡呋酯乳清酸盐、福齐夫定替酯、拉米夫定、phosphazid、司他夫定、扎昔他滨、齐多夫定、GS-9131、GS-9148、MK-8504和KP-1461。

[0837] HIV整合酶抑制剂

[0838] HIV整合酶抑制剂的实例包括埃替格韦、姜黄素、姜黄素衍生物、菊苣酸、菊苣酸衍生物、3,5-二咖啡酰奎宁酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物、金精三羧酸、金精三羧酸衍生物、咖啡酸苯乙酯、咖啡酸苯乙酯衍生物、酪氨酸磷酸化抑制剂、酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物、槲皮素、槲皮素衍生物、雷特格韦、都鲁拉韦、JTK-351、比替拉韦、AVX-15567、卡伯拉韦 (cabotegravir) (长效可注射)、二酮喹啉-4-1衍生物、整合酶-LEDGF抑制剂、莱德金 (ledgin)、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、均二苯代乙烯二磺酸、T-169及卡伯拉韦 (cabotegravir)。

[0839] HIV非催化位点或变构整合酶抑制剂 (NCINI) 的实例包括CX-05045、CX-05168及

CX-14442。

[0840] HIV进入抑制剂

[0841] HIV进入(融合)抑制剂的实例包括森尼韦若(cenicriviroc)、CCR5抑制剂、gp41抑制剂、CD4连接抑制剂、gp120抑制剂及CXCR4抑制剂。

[0842] CCR5抑制剂的实例包括阿普纳维(aplaviroc)、维立韦罗(vicriviroc)、马拉维若(maraviroc)、森尼韦若(cenicriviroc)、PRO-140、埃达他韦(adaptavir) (RAP-101)、尼非韦罗(nifeviroc) (TD-0232)、抗GP120/CD4或CCR5双特异性抗体、B-07、MB-66、多肽C25P、TD-0680及vMIP(海米普(Haimipu))。

[0843] gp41抑制剂的实例包括艾博韦他(albuvirtide)、恩夫韦地、BMS-986197、恩夫韦地生物改良药、恩夫韦地生物类似药、HIV-1融合抑制剂(P26-Bapc)、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三聚体及西夫韦他(sifuvirtide)。

[0844] CD4连接抑制剂的实例包括伊利祖单抗(ibalizumab)及CADA类似物。

[0845] gp120抑制剂的实例包括Radha-108(瑞西普托(receptol)) 3B3-PE38、BanLec、基于膨润土的纳米药品、福斯萨维缓血酸胺(fostemsavir tromethamine)、IQP-0831及BMS-663068。

[0846] CXCR4抑制剂的实例包括普乐沙福(plerixafor)、ALT-1188、N15肽及vMIP(海米普)。

[0847] HIV成熟抑制剂

[0848] HIV成熟抑制剂的实例包括BMS-955176及GSK-2838232。

[0849] 潜伏逆转剂

[0850] 潜伏逆转剂的实例包括组织蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂,诸如万珂(velcade)的蛋白酶体抑制剂、蛋白质激酶C(PKC)活化剂、Smyd2抑制剂、BET-溴域4(BRD4)抑制剂、离子霉素、PMA、SAHA(辛二酰苯胺异羟肟酸或辛二酰基化物、苯胺及异羟肟酸)、AM-0015、ALT-803、NIZ-985、NKTR-255、IL-15调节抗体、JQ1、双硫仑(disulfiram)、两性霉素B及诸如拉格唑拉类似物(largazole analog)的泛蛋白抑制剂以及GSK-343。

[0851] HDAC抑制剂的实例包括罗米地辛、伏立诺他(vorinostat)及帕比司他(panobinostat)。

[0852] PKC活化剂的实例包括吲哚内酰胺(indolactam)、普罗斯坦(prostratin)、巨大戟醇B(ingenol B)及DAG-内酯。

[0853] 衣壳抑制剂

[0854] 衣壳抑制剂的实例包括衣壳聚合抑制剂或衣壳分裂化合物,诸如偶氮二甲酰胺的HIV核衣壳p7(NCp7)抑制剂、HIV p24衣壳蛋白抑制剂、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301及AVI-CAN1-15系列。

[0855] 基于免疫的疗法

[0856] 基于免疫的疗法的实例包括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质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;白细胞介素-7;plaquenil(羟氯喹);阿地白介素(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;麦考酚酸吗乙酯(MPA)及其酯衍生物麦考酚酸吗乙

酯(MMF);利巴韦林;雷他莫德、聚合物聚乙烯亚胺(PEI);gepon;雷他莫德;IL-12;WF-10;VGV-1;MOR-22;BMS-936559;CYT-107;白细胞介素-15/Fc融合蛋白;normferon;peg干扰素 α -2a;peg干扰素 α -2b;重组白细胞介素-15;RPI-MN;GS-9620;STING调节剂;RIG-I调节剂;NOD2调节剂;和IR-103。

[0857] TLR8调节剂的实例包括莫托莫德、瑞喹莫德、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463和以下中公开的那些:US20140045849(Janssen)、US20140073642(Janssen)、W02014/056953(Janssen)、W02014/076221(Janssen)、W02014/128189(Janssen)、US20140350031(Janssen)、W02014/023813(Janssen)、US20080234251(Array Biopharma)、US20080306050(Array Biopharma)、US20100029585(Ventirx Pharma)、US20110092485(Ventirx Pharma)、US20110118235(Ventirx Pharma)、US20120082658(Ventirx Pharma)、US20120219615(Ventirx Pharma)、US20140066432(Ventirx Pharma)、US20140088085(VentirxPharma)、US20140275167(Novira Therapeutics)、US20130251673(Novira Therapeutics)、美国专利9670205(Gilead Sciences Inc.)、US20160289229(Gilead Sciences Inc.)、US专利申请号15/692161(Gilead Sciences Inc.)、和US专利申请号15/692093(Gilead Sciences Inc.)

[0858] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂

[0859] PI3K抑制剂的实例包括艾代拉里斯(idelalisib)、艾培昔布alpelisib、布帕昔布(buparlisib)、乳清酸CAI、考班昔布(copanlisib)、杜维昔布(duvelisib)、吉达昔布(gedatolisib)、来那替尼、帕努昔布(panulisib)、哌立福新、皮克立西(pictilisib)、皮拉昔布(pilaralisib)、甲磺酸普喹替尼、瑞戈替布(rigosertib)、瑞戈替布钠、索诺昔布(sonolisib)、泰尼西布(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及ZSTK-474。

[0860] α -4/ β -7拮抗剂

[0861] 整联蛋白 α -4/ β -7拮抗剂的实例包括PTG-100、TRK-170、阿布里单抗(abrilumab)、艾托珠单抗(etrolizumab)、甲基卡洛斯特(carotegrast methyl)及维多珠单抗(vedolizumab)。

[0862] HIV抗体、双特异性抗体及“类抗体”治疗蛋白

[0863] HIV抗体、双特异性抗体及“类抗体”治疗蛋白的实例包括DARTs[®]、DUOBODIES[®]、BITES[®]、XmAbs[®]、TandAbs[®]、Fab衍生物、bnABs(广谱中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360及靶向HIV gp120或HIV gp41的抗体、靶向HIV的抗体募集分子、抗CD63单克隆抗体、抗GB病毒C抗体、抗GP120/CD4、CCR5双特异性抗体、抗nef单域抗体、抗Rev抗体、骆驼源性抗CD18抗体、骆驼源性抗ICAM-1抗体、DCVax-001、靶向gp140的抗体、基于gp41的HIV治疗性抗体、人类重组mAb(PGT-121)、伊利祖单抗(ibalizumab)、免疫球蛋白及MB-66。

[0864] 另外实例包括巴维昔单抗(bavituximab)、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010(伊匹单抗)、DH511、N6、VRC01PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、

VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014及VRC07。

[0865] HIV双特异性抗体的另外的实例包括MGD014。

[0866] 药代动力学增强剂

[0867] 药代动力学增强剂的实例包括可比司他及利托那韦。

[0868] HIV疫苗

[0869] HIV疫苗的实例包括肽疫苗、重组亚单元蛋白疫苗、活载体疫苗、DNA疫苗、CD4源性肽疫苗、疫苗组合、rgp120(AIDSVAX)、ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144)、单体gp120 HIV-1亚型C疫苗、莱目因(Remune)、ITV-1、康特韦(Contre Vir)、Ad5-ENVA-48、DCVax-001(CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、多分枝系DNA重组腺病毒-5(rAd5)、Pennvax-G、Pennvax-GP、HIV-TriMix-mRNA疫苗、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSPISA-51、聚ICLC佐剂的疫苗、Tat免疫(Tat Immune)、GTU-多HIV(FIT-06)、gp140[δ] 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分枝系C+Ad4-mGag)、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、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001及类病毒颗粒疫苗(诸如假病毒颗粒疫苗)、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、结合多肽疫苗、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、多分枝系Env疫苗、MVA疫苗、Pennvax-GP、pp71缺乏型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、变异gp120多肽疫苗、rAd5 gag-pol env A/B/C疫苗、DNA.HTI及MVA.HTI。

[0870] 另外的HIV治疗剂

[0871] 另外的HIV治疗剂的实例包括以下中所公开的化合物: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)、US2013/0165489(University of Pennsylvania)、US 2014/0221378(Japan Tobacco)、US2014/0221380(Japan Tobacco)、WO 2009/062285(Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034(Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792(Pharma Resources)、US20140221356(Gilead Sciences)、US20100143301(Gilead Sciences)及WO 2013/091096(Boehringer Ingelheim)。

[0872] 用于治疗HIV的其它药物的实例包括醋孟南(acemannan)、阿拉泊韦(alisporivir)、BanLec、去铁酮、格玛木因(Gamimune)、米特法林(metenkefalin)、纳曲酮(naltrexone)、普拉斯汀(A1-蛋白酶抑制剂)、REP 9、RPI-MN、VSSP、H1病毒、SB-728-T、1,5-二咖啡酰奎宁酸、rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ、AAV-eCD4-Ig基因疗法、MazF基因疗法、

BlockAide、ABX-464、AG-1105、APH-0812、BIT-225、CYT-107、HGTV-43、HPH-116、HS-10234、IMO-3100、IND-02、MK-1376、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、免疫球蛋白及VIR-576。

[0873] 基因疗法及细胞疗法

[0874] 基因疗法及细胞疗法包括用于使基因沉默的基因修饰；用于直接杀灭经感染的细胞的基因方法；设计成置换患者自身免疫系统的大部分以增强对经感染的细胞的免疫反应或活化患者自身免疫系统以杀灭经感染的细胞或寻找且杀灭经感染的细胞的免疫细胞输注；及用于修改细胞活性以进一步更改针对感染的内源性免疫反应性的基因方法。

[0875] 树突状细胞疗法的实例包括AGS-004。

[0876] 基因编辑剂

[0877] 基因编辑系统的实例包括CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢核酸内切酶系统及巨核酸酶(meganuclease)系统。

[0878] 靶向HIV的CRISPR/Cas9系统的实例包括EBT101。

[0879] CAR-T细胞疗法

[0880] CAR-T细胞疗法包括经工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群，其中CAR包含HIV抗原结合域。HIV抗原包括HIV包膜蛋白或其一部分、gp120或其一部分、gp120上的CD4结合位点、gp120上的CD4诱导结合位点、gp120上的N聚糖、gp120的V2及gp41上的近膜区域。在一些实施方案中，免疫效应细胞为T细胞或NK细胞。在一些实施方案中，T细胞为CD4+T细胞、CD8+T细胞或其组合。

[0881] HIV CAR-T细胞疗法的实例包括VC-CAR-T。

[0882] TCR-T细胞疗法

[0883] TCR-T细胞疗法包括经工程改造以靶向存在于经病毒感染的细胞的表面上的HIV源性肽的T细胞。

[0884] 本领域技术人员应了解，上文所列举的另外的治疗剂可包括于上文所列举的类别中的超过一者中。特定类别不意欲限制那些类别中所列的那些化合物的功能。

[0885] 在一具体实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂及HIV非核苷逆转录酶抑制剂组合。在另一具体实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂及HIV蛋白酶抑制化合物组合。在另一实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂、HIV非核苷逆转录酶抑制剂及药代动力学增强剂组合。在一些实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与至少一种HIV核苷逆转录酶抑制剂、整合酶抑制剂及药代动力学增强剂组合。在另一实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与两种HIV核苷或核苷酸逆转录酶抑制剂组合。

[0886] 在一特定实施方案中，本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与选自以下的一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂组合：**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[®]**（埃替格韦、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, 和埃替格韦); BIKTARVY[®] (比克替拉韦、恩曲他滨、替诺福韦艾拉酚胺); 阿德福韦; 阿德福韦二匹伏酯; 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; 替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐; 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; 马拉维若; 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; 利匹韦林盐酸盐; 阿扎那韦硫酸盐和可比司他; 阿扎那韦和可比司他; 达芦那韦和可比司他; 阿扎那韦; 阿扎那韦硫酸盐; 度鲁特韦; 埃替格韦; 利托那韦; 阿扎那韦硫酸盐和利托那韦; 达芦那韦; 拉米夫定; α 1-蛋白酶抑制剂; 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; 去羟肌苷; 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; 沙奎那韦; 甲磺酸沙奎那韦; 阿地白介素; 扎昔他宾; 替拉那韦; 氨普那韦; 地拉韦定; 甲磺酸地拉韦定; Radha-108 (receptol); 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; phosphazid; 拉米夫定、奈韦拉平, 和齐多夫定; 阿巴卡韦; 和硫酸阿巴卡韦。

[0887] 在一个具体实施方案中, 本文公开的化合物, 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、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 或者比克替拉韦组合。

[0888] 在一个具体实施方案中, 本文公开的化合物, 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、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 或者比克替拉韦组合。

[0889] 在一个具体实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合: 第一另外的治疗剂, 所述第一另外的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、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和比克替拉韦, 和第二另外的治疗剂, 所述第二另外的治疗剂选自恩曲他滨和拉米夫定。

[0890] 在一个具体实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合: 第一另外的治疗剂, 所述第一另外的治疗剂选自替诺福韦、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、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐和比克替拉韦, 和第二另外的治疗剂, 其中所述第二另外的治疗剂为恩曲他滨。

[0891] 本文公开的化合物可以以任何化合物剂量 (例如, 从1mg至500mg的化合物) 与一种或多种其他治疗剂组合。

[0892] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合: 5-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐, 或者替诺福韦艾拉酚胺, 和200mg恩曲他滨。在一些实施方案中, 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组

合:5-10、5-15、5-20、5-25、25-30、20-30、15-30或者10-30mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、或者替诺福韦艾拉酚胺,和200mg恩曲他滨。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:10mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、或者替诺福韦艾拉酚胺,和200mg恩曲他滨。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:25mg替诺福韦艾拉酚胺富马酸盐、替诺福韦艾拉酚胺半富马酸盐、或者替诺福韦艾拉酚胺,和200mg恩曲他滨。本文公开的化合物(例如式I、II、IIa、III、IV或V的化合物)可以以任何化合物剂量(例如1mg至500mg化合物)与本文提供的试剂组合,就好像分别和具体列出了每种剂量组合一样。

[0893] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:200-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐、或者替诺福韦二吡呋酯,和200mg恩曲他滨。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:200-250、200-300、200-350、250-350、250-400、350-400、300-400或者250-400mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或者替诺福韦二吡呋酯,和200mg恩曲他滨。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与以下组合:300mg富马酸替诺福韦二吡呋酯、替诺福韦二吡呋酯半富马酸盐或者替诺福韦二吡呋酯,和200mg恩曲他滨。本文公开的化合物(例如式I、II、IIa、III、IV或V的化合物)可以以任何化合物剂量(例如1mg至500mg化合物)与本文提供的试剂组合,就好像分别和具体列出了每种剂量组合一样。

[0894] 癌症和/或过度增殖性疾病组合疗法

[0895] 在一个实施方案中,本文所提供的化合物可与癌症治疗的其它治疗方法一起采用。优选地,涵盖使用化学治疗、激素、抗体、手术和/或辐射治疗的组合疗法。

[0896] 在一些实施方案中,另外抗癌疗法为手术和/或放射疗法。在一些实施方案中,另外抗癌疗法为至少一种另外的癌症药物。

[0897] 在一些实施方案中,提供包含式I、II、IIa、III、IV或V化合物或其药学上可接受的盐及至少另一种癌症药物的组合。

[0898] 在一些实施方案中,提供用于疗法中的包含式I、II、IIa、III、IV或V化合物或其药学上可接受的盐及至少另一种癌症药物的组合。

[0899] 在一些实施方案中,提供包含式I、II、IIa、III、IV或V化合物或其药学上可接受的盐及至少一种癌症药物的组合在制造用于治疗癌症的药物中的用途。

[0900] 另外癌症药物的实例包括嵌入物质,诸如蒽环霉素(anthracycline)、多柔比星、伊达比星、表柔比星和柔红霉素;拓朴异构酶抑制剂,诸如伊立替康(irinotecan)、拓朴替康(topotecan)、喜树碱(camptothecin)、片螺素D(lamellarin D)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、米托蒽醌(mitoxantrone)、安吡啶(amsacrine)、玫瑰树碱(ellipticine)及金精三羧酸;亚硝基脲化合物,诸如卡莫司汀(carmustine)(BCNU)、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)及链脲霉素(streptozocin);氮芥,诸如环磷酰胺、甲基二(氯乙基)胺、乌拉莫司汀(uramustine)、苯达莫司汀(bendamustine)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥、马磷酰胺、曲洛磷胺(trofosfamid)及异环磷酰胺;磺酸烷基酯,诸如白消安(busulfan)及曲奥舒凡(treosulfan);烷基化剂,诸如普卡巴嗪(procarbazine)、达喀尔巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomid)及噻替派(thiotepa);铂类似物,诸如顺铂

(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奈达铂(nedaplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin)、赛特铂(satraplatin)及四硝酸三铂(triplatin tetranitrate);微管破坏性药物,诸如长春花碱(vinblastine)、秋水仙酰胺(colcemid)及诺考达唑(nocodazole);抗叶酸剂,如甲胺喋呤、氨基喋呤、二氯甲胺喋呤、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)及普拉曲沙(pralatrexate);嘌呤类似物,如硫唑嘌呤、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、氟达拉滨(fludarabine)、磷酸氟达拉滨、喷司他汀(pentostatin)及克拉屈滨(cladribine);嘧啶类似物,如5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-氮尿嘧啶、吉西他滨(gemcitabine);类固醇,诸如吉西他津(gestagene)、安德罗津(androgene)、糖皮质激素、地塞米松(dexamethasone)、泼尼松龙(prednisolone)及普赖苏(prednisone);抗癌抗体,诸如单克隆抗体,例如阿仑单抗(alemtuzumab)、阿泊珠单抗(apolizumab)、西妥昔单抗(cetuximab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、加利昔单抗(galiximab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、伊匹单抗、拉贝珠单抗(labetuzumab)、帕尼单抗(panitumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、rhMab ICR62及帕妥珠单抗(pertuzumab)、放射性标记抗体及抗体-药物缀合物;抗癌肽,诸如放射性标记肽及肽-药物缀合物;以及紫杉烷及紫杉烷类似物,诸如紫杉醇(paclitaxel)及多西紫杉醇。

[0901] 在一些实施方案中,提供用于治疗或预防患有癌症或过度增生性疾病或处于患有癌症或过度增生性疾病的风险下的人类或动物的癌症或过度增生性疾病的方法,其包括向所述人类或动物给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的式I、II、IIa、III、IV或者V化合物,或其药学上可接受的盐。在一个实施方案中,提供用于治疗患有癌症或过度增生性疾病或处于患有癌症或过度增生性疾病的风险下的人类或动物的癌症或过度增生性疾病的方法,其包括向所述人类或动物给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0902] 在一些实施方案中,本发明提供用于治疗癌症或过度增生性疾病的方法,其包括向有需要的患者给予治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与治疗有效量的适用于治疗癌症或过度增生性疾病的一种或多种另外的治疗剂的组合。

[0903] 本文所描述的化合物可与以下中的一个或多个一起使用或组合:化学治疗剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗纤维化剂、免疫治疗剂、治疗性抗体、双特异性抗体及“类抗体”治疗蛋白(诸如DARTs®、Duobodies®、Bites®、XmAbs®、TandAbs®、Fab衍生物)、抗体-药物缀合物(ADC)、放射性治疗剂、抗赘生剂、抗增生剂、溶瘤病毒、基因修饰剂或编辑剂(诸如CRISPR/Cas9、锌指核酸酶或合成核酸酶、TALEN)、CAR(嵌合抗原受体)T细胞免疫治疗剂、经工程改造的T细胞受体(TCR-T)或其任何组合。这些治疗剂可呈化合物、抗体、多肽或多核苷酸的形式。在一个实施方案中,本文提供包含用于同时、分开或依序用于疗法中的呈组合制剂形式的本文所描述的化合物及另外的治疗剂的产品。

[0904] 一种或多种另外的治疗剂包括但不限于基因、配体、受体、蛋白质或因子的抑制剂、激动剂、拮抗剂、配体、调节剂、刺激剂、阻断剂、活化剂或遏制剂。另外的治疗剂的非限制性实例包括:

[0905] Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1基因(ABL,如ABL1),乙酰基-CoA羧化酶(如

ACC1/2)、活化CDC激酶(ACK,如ACK1)、腺苷脱氨基酶、腺苷受体(如A2B、A2a、A3)、腺苷酸环化酶、ADP核糖基环化酶-1、促肾上腺皮质激素受体(CTHR)、气单胞菌溶素、AKT1基因、Alk-5蛋白激酶、碱性磷酸酶、 α 1肾上腺素受体、 α 2肾上腺素受体、A-酮戊二酸脱氢酶(KGDH)、氨基肽酶N、AMP活化蛋白激酶、间变性淋巴瘤激酶(ALK,如ALK1)、雄激素受体、血管生成素(如配体-1、配体-2)、血管紧张素原(AGT)基因、鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物1(AKT)蛋白激酶(如AKT1、AKT2、AKT3)、载脂蛋白A-I(APOA1)基因、凋亡诱导因子、凋亡蛋白(如1、2)、凋亡信号-调节激酶(ASK,如ASK1)、精氨酸酶(I)、精氨酸脱亚氨酶、芳香酶、Asteroid同源物1(ASTE1)基因、共济失调毛细血管扩张症和Rad 3相关的(ATR)丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、Aurora蛋白激酶(如1、2)、Ax1酪氨酸激酶受体、包含5(BIRC5)基因的杆状病毒IAP重复序列、Basigin、B-细胞淋巴瘤2(BCL2)基因、Bc12结合成分3、Bc12蛋白、BCL2L11基因、BCR(断裂点簇集区)蛋白和基因、 β 肾上腺素受体、 β -连环蛋白、B-淋巴细胞抗原CD19、B-淋巴细胞抗原CD20、B-淋巴细胞细胞粘附分子、B-淋巴细胞刺激剂配体、骨形态发生蛋白-10配体、骨形态发生蛋白-9配体调节剂、Brachyury蛋白、缓激肽受体、B-Raf原癌基因(BRAF)、Brc-Ab1酪氨酸激酶、溴结构域和外部结构域(BET)、含溴结构域蛋白(如BRD2、BRD3、BRD4)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、钙调蛋白、钙调蛋白依赖性蛋白激酶(CaMK,如CAMKII)、癌-睾丸抗原2(癌症睾丸)、癌-睾丸抗原NY-ESO-1、癌/睾丸抗原1B(CTAG1)基因、大麻素受体(如CB1、CB2)、碳酸酐酶、酪蛋白激酶(CK,如CKI、CKII)、胱天蛋白酶(如胱天蛋白酶-3、胱天蛋白酶-7、胱天蛋白酶-9)、胱天蛋白酶8凋亡-相关的半胱氨酸蛋白酶CASP8-FADD-样调节剂、胱天蛋白酶募集域蛋白-15、组织蛋白酶G、CCR5基因、CDK-激活激酶(CAK)、检查点激酶(如CHK1、CHK2)、趋化因子(C-C基序)受体(如CCR2、CCR4、CCR5)、趋化因子(C-X-C基序)受体(如CXCR4、CXCR1和CXCR2)、趋化因子CC21配体、胆囊收缩素CCK2受体、绒毛膜促性腺素、c-Kit(酪氨酸-蛋白激酶Kit或CD117)、封闭蛋白(Claudin)(如6、18)、分化抗原簇(CD)如CD4、CD27、CD29、CD30、CD33、CD37、CD40、CD40配体受体、CD40配体、CD40LG基因、CD44、CD45、CD47、CD49b、CD51、CD52、CD55、CD58、CD66e、CD70基因、CD74、CD79、CD79b、CD79B基因、CD80、CD95、CD99、CD117、CD122、CDw123、CD134、CDw137、CD158a、CD158b1、CD158b2、CD223、CD276抗原;从生蛋白(CLU)基因、从生蛋白、c-Met(肝细胞生长因子受体(HGFR))、补体C3、结缔组织生长因子、COP9信号转导体亚基5、CSF-1(集落刺激因子1受体)、CSF2基因、CTLA-4(细胞毒性T-淋巴细胞蛋白4)受体、细胞周期蛋白D1、细胞周期蛋白G1、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK,如CDK1、CDK1B、CDK2-9)、环氧合酶(如1、2)、CYP2B1基因、豪猪半胱氨酸棕榈酰基转移酶、细胞色素P450 11B2、细胞色素P450 17、细胞色素P450 17A1、细胞色素P450 2D6、细胞色素P450 3A4、细胞色素P450还原酶、细胞因子信号传导-1、细胞因子信号传导-3、细胞质异柠檬酸脱氢酶、胞嘧啶脱氨基酶、胞嘧啶DNA甲基转移酶、细胞毒性T-淋巴细胞蛋白-4、DDR2基因、 δ -样蛋白配体(如3、4)、脱氧核糖核酸酶、Dickkopf-1配体、二氢叶酸还原酶(DHFR)、二氢嘧啶脱氢酶、二肽基肽酶IV、盘状结构域受体(DDR,如DDR1)、DNA结合蛋白(如HU- β)、DNA依赖性蛋白激酶、DNA旋转酶、DNA甲基转移酶、DNA聚合酶(如 α)、DNA引发酶、dUTP焦磷酸酶、L-多巴色素互变异构酶、棘皮动物微管样蛋白蛋白4、EGFR酪氨酸激酶受体、弹性蛋白酶、延长因子1 α 2、延长因子2、内皮糖蛋白(Endoglin)、核酸内切酶、内质网素(Endoplasmic)、内皮唾酸蛋白、内皮他丁、内皮素(如ET-A、ET-B)、zeste基因增强子同源物2(EZH2)、肝配蛋白(EPH)酪氨酸激酶(如Epha3、Ephb4)、肝配蛋白B2配体、表皮生长因子、表

皮生长因子受体 (EGFR)、表皮生长因子受体 (EGFR) 基因、Epigen、上皮细胞粘附分子 (EpCAM)、Erb-b2 (v-erb-b2 禽类成红细胞白血病病毒癌基因同源物2) 酪氨酸激酶受体、Erb-b3 酪氨酸激酶受体、Erb-b4 酪氨酸激酶受体、E选择素、雌二醇17 β 脱氢酶、雌激素受体 (如 α 、 β)、雌激素相关受体、真核翻译起始因子5A (EIF5A) 基因、输出蛋白1、细胞外信号相关激酶 (如1、2)、细胞外信号-调节的激酶 (ERK)、凝血因子 (如Xa、VIIa)、法尼醇x受体 (FXR)、Fas配体、脂肪酸合酶 (FASN)、铁蛋白、FGF-2配体、FGF-5配体、成纤维细胞生长因子 (FGF, 如 FGF1、FGF2、FGF4)、纤连蛋白、Fms-相关的酪氨酸激酶3 (Flt3)、粘着斑激酶 (FAK, 如FAK2)、叶酸水解酶前列腺-特异性膜抗原1 (FOLH1)、叶酸受体 (如 α)、叶酸、叶酸运输蛋白1、FYN酪氨酸激酶、成对的碱性氨基酸裂解酶 (FURIN)、 β -葡萄糖醛酸酶、半乳糖基转移酶、半乳糖凝集素-3、神经节苷脂GD2、糖皮质激素、糖皮质激素-诱导的TNFR-相关的蛋白GITR受体、谷氨酸羧肽酶II、谷氨酰胺酶、谷胱甘肽S-转移酶P、糖原合酶激酶 (GSK, 如3- β)、磷脂酰肌醇聚糖3 (GPC3)、促性腺素-释放激素 (GNRH)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 受体、粒细胞-集落刺激因子 (GCSF) 配体、生长因子受体-结合的蛋白2 (GRB2)、Grp78 (78kDa葡萄糖-调节的蛋白) 钙结合蛋白、分子伴侣groEL2基因、热休克蛋白 (如27、70、90 α 、 β)、热休克蛋白基因、热稳定肠毒素受体、刺猬蛋白 (Hedgehog protein)、类肝素酶、肝细胞生长因子、HERV-H LTR相关蛋白2、己糖激酶、组胺H2受体、组蛋白甲基转移酶 (DOT1L)、组蛋白脱乙酰基酶 (HDAC, 如1、2、3、6、10、11)、组蛋白H1、组蛋白H3、HLA I类抗原 (A-2 α)、HLA II类抗原、同源框 (Homeobox) 蛋白NANOG、HSPB1基因、人白细胞抗原 (HLA)、人乳头状瘤病毒 (如E6、E7) 蛋白、透明质酸、透明质酸酶、缺氧诱导的因子-1 α (HIF1 α)、印迹母系表达转录 (Imprinted Maternally Expressed Transcript, H19) 基因、丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶1 (MAP4K1)、酪氨酸-蛋白激酶HCK、I-Kappa-B激酶 (IKK, 如IKK β)、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-12、IL-12基因、IL-15、IL-17、IL-2基因、IL-2受体 α 亚基、IL-2、IL-3受体、IL-4、IL-6、IL-7、IL-8、免疫球蛋白 (如G、G1、G2、K、M)、免疫球蛋白Fc受体、免疫球蛋白 γ Fc受体 (如I、III、IIIA)、吲哚胺2,3-双加氧酶 (IDO, 如IDO1)、吲哚胺吡咯2,3-双加氧酶1抑制剂、胰岛素受体、胰岛素样生长因子 (如1、2)、整联蛋白 α -4/ β -1、整联蛋白 α -4/ β -7、整联蛋白 α -5/ β -1、整联蛋白 α -V/ β -3、整联蛋白 α -V/ β -5、整联蛋白 α -V/ β -6、细胞间粘附分子1 (ICAM-1)、干扰素 (如 α 、 α 2、 β 、 γ)、干扰素诱导蛋白黑色素瘤缺乏因子 (AIM2)、干扰素I型受体、白介素1配体、白介素13受体 α 2、白介素2配体、白介素-1受体-相关的激酶4 (IRAK4)、白介素-2、白介素-29配体、异柠檬酸脱氢酶 (如IDH1、IDH2)、Janus激酶 (JAK, 如JAK1、JAK2)、Jun N末端激酶、激肽释放酶相关肽酶3 (KLK3) 基因、杀伤细胞Ig样受体、激酶插入结构域受体 (KDR)、驱动蛋白-样蛋白 KIF11、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 基因、Kisspeptin (KiSS-1) 受体、KIT基因、v-kit Hardy-Zuckerman 4猫肉瘤病毒癌基因同源物 (KIT) 酪氨酸激酶、乳铁蛋白、羊毛甾醇-14脱甲基酶、LDL受体相关的蛋白-1、白三烯A4水解酶、李斯特菌溶胞素 (Listeriolysin)、L-选择蛋白、促黄体激素受体、裂合酶、淋巴细胞活化基因3蛋白 (LAG-3)、淋巴细胞抗原75、淋巴细胞功能抗原-3受体、淋巴细胞-特异性蛋白酪氨酸激酶 (LCK)、淋巴细胞趋化因子、Lyn (Lck/Yes新的) 酪氨酸激酶、赖氨酸脱甲基酶 (如KDM1、KDM2、KDM4、KDM5、KDM6、A/B/C/D)、溶血磷脂酸 (Lysophosphatidate)-1受体、溶酶体-相关的膜蛋白家族 (LAMP) 基因、赖氨酰氧化酶同系物2、赖氨酰氧化酶蛋白 (LOX)、赖氨酰氧化酶-样蛋白 (LOXL, 如LOXL2)、造血祖细胞激酶1 (HPK1)、肝细胞生长因子受体 (MET) 基因、巨噬细胞集落

刺激因子 (MCSF) 配体、巨噬细胞迁移抑制性因子、MAGEC1基因、MAGEC2基因、穹窿体主蛋白 (Major vault protein)、MAPK-活化蛋白激酶 (如MK2)、Mas-相关的G-蛋白偶联受体、基质金属蛋白酶 (MMP, 如MMP2、MMP9)、Mc1-1分化蛋白、Mdm2 p53结合蛋白、Mdm4蛋白、Melan-A (MART-1) 黑色素瘤抗原、黑素细胞蛋白Pmel 17、黑素细胞刺激激素配体、黑色素瘤抗原家族A3 (MAGEA3) 基因、黑色素瘤相关抗原 (例如1、2、3、6)、膜铜胺氧化酶、间皮素、MET酪氨酸激酶、促代谢型谷氨酸受体1、金属还原酶STEAP1 (前列腺1的六跨膜上皮抗原)、转移抑素、蛋氨酸氨基肽酶-2、甲基转移酶、线粒体3酮脂酰CoA硫解酶、丝裂原活化的蛋白激酶 (MAPK)、丝裂原活化蛋白激酶 (MEK、例如MEK1、MEK2)、mTOR (雷帕霉素 (rapamycin) 的机制靶标) (丝氨酸/苏氨酸激酶)、mTOR复合物 (例如1、2)、黏蛋白 (例如1、5A、16)、mut T同源物 (MTH、例如MTH1)、Myc原癌基因蛋白、骨髓细胞白血病1 (MCL1) 基因、肉豆蔻酰化富丙氨酸蛋白激酶C底物 (MARCKS) 蛋白、NAD ADP核糖基转移酶、利钠肽受体C、中性细胞粘附分子1、神经激肽1 (NK1) 受体、神经激肽受体、神经纤毛蛋白2、NF κ B活化蛋白、NIMA相关激酶9 (NEK9)、一氧化氮合酶、NK细胞受体、NK3受体、NKG2 A B活化NK受体、去甲肾上腺素运输蛋白、Notch (例如Notch-2受体、Notch-3受体、Notch-4受体)、核红血球2相关因子2、核因子 (NF) κ B、核仁素、核磷蛋白、核磷蛋白-间变性淋巴瘤激酶 (NPM-ALK)、2-酮戊二酸脱氢酶、2,5-寡腺苷酸合成酶、0-甲基鸟嘌呤DNA甲基转移酶、阿片样物质受体 (如 δ)、鸟氨酸脱羧酶、乳清酸磷酸核糖基转移酶、孤儿核激素受体 (orphan nuclear hormone receptor) NR4A1、骨钙蛋白、破骨细胞分化因子、骨桥蛋白、OX-40 (肿瘤坏死因子受体超家族成员4TNFRSF4、或CD134) 受体、P3蛋白、p38激酶、p38 MAP激酶、p53肿瘤抑制蛋白、甲状旁腺激素配体、过氧化物酶体增生物激活受体 (PPAR, 如 α 、 δ 、 γ)、P-糖蛋白 (如1)、磷酸酶和张力蛋白同源物 (PTEN)、磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K)、磷酸肌醇-3激酶 (PI3K如 α 、 δ 、 γ)、磷酸化酶激酶 (PK)、PKN3基因、胎盘生长因子、血小板-衍生的生长因子 (PDGF, 如 α 、 β)、血小板-衍生的生长因子 (PDGF, 如 α 、 β)、多向耐药性运输蛋白、丛状蛋白B1、PLK1基因、polo样激酶 (PLK)、Polo样激酶1、聚ADP核糖聚合酶 (PARP、例如PARP1、2及3)、黑色素瘤中优先表达的抗原 (PRAME) 基因、异戊二烯基结合蛋白 (PrPB)、可能的转录因子PML、孕酮受体、程序化细胞死亡1 (PD-1)、程序化细胞死亡配体1抑制剂 (PD-L1)、鞘脂激活蛋白原 (Prosaposin) (PSAP) 基因、类前列腺素受体 (EP4)、前列腺特异性抗原、前列腺酸磷酸酶、蛋白酶体、蛋白E7、蛋白法呢基转移酶、蛋白激酶 (PK, 如A、B、C)、蛋白酪氨酸激酶、蛋白酪氨酸磷酸酶 β 、原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (PIM, 如PIM-1、PIM-2、PIM-3)、P-选择蛋白、嘌呤核苷磷酸化酶、嘌呤能受体P2X配体门控的离子通道7 (P2X7)、丙酮酸脱氢酶 (PDH)、丙酮酸脱氢酶激酶、丙酮酸激酶 (PYK)、5- α -还原酶、Raf蛋白激酶 (如1、B)、RAF1基因、Ras基因、Ras GTPase、RET基因、Ret酪氨酸激酶受体、成视网膜细胞瘤相关蛋白、视黄酸受体 (如 γ)、视黄酸X受体、Rheb (脑中富集的Ras同系物) GTPase、Rho (Ras同系物) 相关的蛋白激酶2、核糖核酸酶、核糖核苷酸还原酶 (如M2亚基)、核糖体蛋白S6激酶、RNA聚合酶 (如I、II)、Ron (Recepteur d'Origine Nantais) 酪氨酸激酶、ROS1 (ROS原癌基因1、受体酪氨酸激酶) 基因、Ros1酪氨酸激酶、Runt-相关的转录因子3、 γ -分泌酶、S100钙结合蛋白A9、肌质内质网钙ATPase (Sarco endoplasmic calcium ATPase)、胱天蛋白酶的第二线粒体-衍生的活化剂 (SMAC) 蛋白、分泌型卷曲相关蛋白-2、臂板蛋白 (Semaphorin) -4D、丝氨酸蛋白酶、丝氨酸/苏氨酸激酶 (STK)、丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶 (TBK, 如TBK1)、信号转导和转录 (STAT, 如STAT-1、STAT-3、STAT-5)、信号传导淋巴细胞性活

化分子 (SLAM) 家族成员7、前列腺的六跨膜上皮抗原 (STEAP) 基因、SL细胞因子配体、smoothened (SMO) 受体、碘化钠协同转运蛋白、磷酸钠协同转运蛋白2B、生长抑素受体 (如1、2、3、4、5)、音猬蛋白、Son of sevenless (SOS)、特异性蛋白1 (Sp1) 转录因子、鞘磷脂合酶、鞘氨醇激酶 (如1、2)、鞘氨醇-1-磷酸受体-1、脾酪氨酸激酶 (SYK)、SRC基因、Src酪氨酸激酶、STAT3基因、类固醇硫酸酯酶、干扰素基因的刺激物 (STING) 受体、干扰素基因蛋白的刺激物、基质细胞-衍生的因子1配体、SUMO (小泛素样调节剂)、超氧化物歧化酶、存活素蛋白、突触蛋白3、多配体聚糖-1、突触核蛋白 α 、T细胞表面糖蛋白CD28、tank-结合激酶 (TBK)、TATA框-结合蛋白-相关的因子RNA聚合酶I亚基B (TAF1B) 基因、T-细胞CD3糖蛋白 ζ 链、T-细胞分化抗原CD6、T细胞免疫球蛋白粘蛋白分子-3 (TIM-3)、T-细胞表面糖蛋白CD8、Tec蛋白酪氨酸激酶、Tek酪氨酸激酶受体、端粒酶、端粒酶逆转录酶 (TERT) 基因、腱生蛋白、TGF β 2配体、血小板生成素受体、胸苷激酶、胸苷磷酸化酶、胸苷酸合酶、胸腺素 (如 α 1)、甲状腺激素受体、甲状腺刺激激素受体、组织因子、TNF相关的凋亡诱导配体、TNFR1相关的死亡结构域蛋白、TNF-相关的凋亡-诱导配体 (TRAIL) 受体、TNFSF11基因、TNFSF9基因、Toll-样受体 (TLR如1-13)、拓扑异构酶 (如I、II、III)、转录因子、转移酶、转铁蛋白、转化生长因子 (TGF, 如 β) 激酶、转化生长因子TGF- β 受体激酶、转谷氨酰胺酶、易位相关的蛋白、跨膜糖蛋白NMB、Trop-2钙信号转导物、滋养层糖蛋白 (TPBG) 基因、滋养层糖蛋白、原肌球蛋白受体激酶 (Trk) 受体 (如TrkA、TrkB、TrkC)、色氨酸5-羟化酶、微管蛋白、肿瘤坏死因子 (TNF, 如 α 、 β)、肿瘤坏死因子13C受体、肿瘤进展基因座2 (TPL2)、肿瘤蛋白53 (TP53) 基因、肿瘤抑制剂候选者2 (TUSC2) 基因、酪氨酸酶、酪氨酸羟化酶、酪氨酸激酶 (TK)、酪氨酸激酶受体、具有免疫球蛋白样和EGF样结构域的酪氨酸激酶 (TIE) 受体、酪氨酸蛋白激酶ABL1抑制剂、泛素、泛素羧基水解酶同工酶L5、泛素硫酸酯酶-14、泛素-缀合酶E2I (UBE2I、UBC9)、脲酶、尿激酶纤溶酶原活化剂、子宫珠蛋白、辣椒素VR1、血管细胞粘附蛋白1、血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、T-细胞活化的V-结构域Ig抑制剂 (VISTA)、VEGF-1受体、VEGF-2受体、VEGF-3受体、VEGF-A、VEGF-B、波形蛋白、维生素D3受体、原癌基因酪氨酸-蛋白激酶Yes、Wee-1蛋白激酶、维尔姆斯肿瘤抗原1、维尔姆斯肿瘤蛋白、凋亡蛋白的X-连接抑制剂、锌指蛋白转录因子或其任意组合。

[0906] 其他治疗剂的非限制性实例可以通过它们的作用机制分为例如以下的组：

[0907] -抗代谢产物/抗癌剂，如嘧啶类似物氟尿苷、卡培他滨、阿糖胞苷、CPX-351 (脂质体阿糖胞苷、柔红霉素)、和TAS-118；

[0908] -嘌呤类似物、叶酸拮抗剂 (如普拉曲沙)、和相关抑制剂；

[0909] -抗增殖/抗有丝分裂剂，包括天然产物，如长春花生物碱 (长春碱、长春新碱) 和微管破坏剂如紫杉烷 (紫杉醇、多西紫杉醇)、长春碱、诺考达唑、埃博霉素、长春瑞滨 (NAVELBINE[®]) 和表鬼臼毒素 (依托泊苷、替尼泊苷)；

[0910] -DNA损伤剂，如放线菌素、安吡啶、白消安、卡铂、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺 (CYTOXAN[®])、放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、表柔比星、异环磷酰胺、美法仑、二氯甲基二乙胺、丝裂霉素C、米托蒽醌、亚硝基脲、丙卡巴肼、紫杉醇、泰索帝、替尼泊苷、依托泊苷和三亚乙基硫代磷酰胺；

[0911] -DNA-低甲基化剂 (hypomethylating agent)，如guadecitabine (SGI-110) 和

ASTX727;

[0912] - 抗生素如放线菌素D、柔红霉素、多柔比星、伊达比星、蒽环类抗生素、米托蒽醌、博来霉素和普卡霉素(光神霉素);

[0913] - 诸如L-天冬酰胺酶的酶,其全身代谢L-天冬酰胺并且剥夺不具有合成其自身天冬酰胺的能力的细胞;

[0914] - 抗血小板药;

[0915] - 靶向Bcl-2的DNAi寡核苷酸,如PNT2258;

[0916] - 激活或重新激活潜伏人体免疫缺陷病毒(HIV)的试剂,如帕比司他和罗米地辛;

[0917] - 门冬酰胺酶刺激剂,如crisantaspase (**Erwinase®**)和GRASPA (ERY-001, ERY-ASP)和calaspargase pegol;

[0918] - pan-Trk、ROS1和ALK抑制剂,如entrectinib和TPX-0005;

[0919] - 间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂,如阿雷替尼和色瑞替尼;

[0920] - 抗增殖/抗有丝分裂烷化剂,如氮芥环磷酰胺和类似物(美法仑、苯丁酸氮芥、六甲蜜胺、塞替派)、烷基亚硝基脲(卡莫司汀)和类似物、链佐星和三氮烯(达卡巴嗪);

[0921] - 抗增殖/抗有丝分裂抗代谢物,如叶酸类似物(甲氨蝶呤);

[0922] - 铂配位络合物(顺铂、oxiloplatinim和卡铂)、丙卡巴肼、羟基脲、米托坦和氨鲁米特;

[0923] - 激素、激素类似物(雌激素、他莫昔芬、戈舍瑞林、比卡鲁胺和尼鲁米特)、和芳香酶抑制剂(来曲唑和阿那曲唑);

[0924] - 抗凝血剂如肝素、合成的肝素盐,和其它凝血酶抑制剂;

[0925] - 纤维蛋白溶解剂如组织纤溶酶原活化剂、链激酶、尿激酶、阿司匹林、双嘧达莫、噻氯匹定和氯吡格雷;

[0926] - 抗迁移剂;

[0927] - 抗分泌剂(breveldin);

[0928] - 免疫抑制剂,如他克莫司、西罗莫司、硫唑嘌呤和麦考酚酯;

[0929] - 生长因子抑制剂,和血管内皮生长因子抑制剂;

[0930] - 成纤维细胞生长因子抑制剂,如FPA14;

[0931] - 抗VEGFR抗体,如IMC-3C5, GNR-011和tanibirumab;

[0932] - 抗VEGF/DDL4抗体,如ABT-165;

[0933] - 抗钙粘着蛋白抗体,如HKT-288;

[0934] - 抗CD70抗体,如AMG-172;

[0935] - 抗富含亮氨酸重复蛋白15(LRRC15)抗体,如ABBV-085和ARGX-110;

[0936] - 血管紧张素受体阻断剂和一氧化氮供体;

[0937] - 反义寡核苷酸,如AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (prexigebersen) 和IONIS-STAT3-2.5Rx;

[0938] - DNA interference寡核苷酸,如PNT2258和AZD-9150;

[0939] - 抗ANG-2抗体,如MEDI3617、和LY3127804;

[0940] - 抗ANG-1/ANG-2抗体,如AMG-780;

[0941] - 抗MET/EGFR抗体,如LY3164530;

- [0942] -抗EGFR抗体,如ABT-414,AMG-595,耐昔妥珠单抗,ABBV-221,depatuxizumab mafodotin(ABT-414),tomuzotuximab,ABT-806,vectibix,modotuximab和RM-1929;
- [0943] -抗CSF1R抗体,如emactuzumab,LY3022855,AMG-820和FPA-008(cabiralizumab);
- [0944] -抗CD40抗体,如RG7876,SEA-CD40,APX-005M和ABBV-428;
- [0945] -抗endoglin抗体,如TRC105(carotuximab);
- [0946] -抗CD45抗体,如131I-BC8(lomab-B);
- [0947] -抗HER3抗体,如LJM716和GSK2849330;
- [0948] -抗HER2抗体,如margetuximab,MEDI4276和BAT-8001;
- [0949] -抗HLA-DR抗体,如IMMU-114;
- [0950] -抗IL-3抗体,如JNJ-56022473;
- [0951] -抗OX40抗体,如MEDI6469、MEDI6383、MEDI0562(tavolixizumab)、MOXR0916、PF-04518600、RG-7888、GSK-3174998、INCAGN1949、BMS-986178、GBR-8383和ABBV-368;
- [0952] -抗EphA3抗体,如KB-004;
- [0953] -抗CD20抗体,如奥妥珠单抗,IGN-002;
- [0954] -抗CD20/CD3抗体,如RG7828;
- [0955] -抗CD37抗体,如AGS67E和otlertuzumab(TRU-016);
- [0956] -抗ENPP3抗体,如AGS-16C3F;
- [0957] -抗FGFR-3抗体,如LY3076226和B-701;
- [0958] -抗FGFR-2抗体,如GAL-F2;
- [0959] -抗C5抗体,如ALXN-1210;
- [0960] -抗CD27抗体,如varlilumab(CDX-1127);
- [0961] -抗TROP-2抗体,如IMMU-132
- [0962] -抗NKG2a抗体,如monalizumab;
- [0963] -抗VISTA抗体,如HMBD-002;
- [0964] -抗PVRIG抗体,如COM-701;
- [0965] -抗EpCAM抗体,如VB4-845;
- [0966] -抗BCMA抗体,如GSK-2857916
- [0967] -抗CEA抗体,如RG-7813;
- [0968] -抗分化抗原簇3(CD3)抗体,如MGD015;
- [0969] -抗叶酸受体 α 抗体,如IMGN853;
- [0970] -MCL-1抑制剂,如AMG-176、S-64315、AZD-5991、483-LM、A-1210477、UMI-77和JKY-5-037;
- [0971] -epha2抑制剂,如MM-310;
- [0972] -抗LAG-3抗体,如relatlimab(ONO-4482)、LAG-525、MK-4280和REGN-3767;
- [0973] -raf激酶/VEGFR抑制剂,如RAF-265;
- [0974] -多梳蛋白(EED)抑制剂,如MAK683;
- [0975] -抗成纤维细胞活化蛋白(FAP)/IL-2R抗体,如RG7461;
- [0976] -抗成纤维细胞活化蛋白(FAP)/TRAIL-R2抗体,如RG7386;
- [0977] -抗岩藻糖基-GM1抗体,如BMS-986012;

- [0978] -p38 MAP激酶抑制剂,如ralimetinib;
- [0979] -PRMT1抑制剂,如MS203;
- [0980] -鞘氨醇激酶2 (SK2) 抑制剂,如opaganib;
- [0981] -FLT3-ITD抑制剂,如BCI-332;
- [0982] -核红细胞2-相关的因子2刺激剂,如omaveloxolone (RTA-408);
- [0983] -原肌球蛋白受体激酶 (TRK) 抑制剂,如LOXO-195和ONO-7579;
- [0984] -抗ICOS抗体,如JTX-2011和GSK3359609;
- [0985] -抗DR5 (TRAIL2) 抗体,如DS-8273;
- [0986] -抗GD2抗体,如APN-301;
- [0987] -抗白介素-17 (IL-17) 抗体,如CJM-112;
- [0988] -抗碳酸酐酶IX抗体,如TX-250;
- [0989] -抗CD38-attenukine,如TAK573;
- [0990] -抗粘蛋白1抗体,如gatipotuzumab;
- [0991] -粘蛋白1抑制剂,如GO-203-2C;
- [0992] -MARCKS蛋白质抑制剂,如BIO-11006;
- [0993] -Folate拮抗剂,如arfolitixorin;
- [0994] -半乳凝素-3抑制剂,如GR-MD-02;
- [0995] -磷酸化P68抑制剂,如RX-5902;
- [0996] -CD95/TNF调节剂,如ofranergene obadenovec;
- [0997] -PI3K/Akt/mTOR抑制剂,如ABTL-0812;
- [0998] -pan-PIM激酶抑制剂,如INCB-053914;
- [0999] -IL-12基因刺激剂,如EGEN-001和tavokinogene telseplasmid;
- [1000] -热休克蛋白HSP90抑制剂,如TAS-116和PEN-866;
- [1001] -VEGF/HGF拮抗剂,如MP-0250;
- [1002] -SYK酪氨酸激酶/FLT3酪氨酸激酶抑制剂,如TAK-659;
- [1003] -SYK酪氨酸激酶/JAK酪氨酸激酶抑制剂,如ASN-002;
- [1004] -FLT3酪氨酸激酶抑制剂,如FF-10101;
- [1005] -FLT3酪氨酸激酶激动剂,如CDX-301;
- [1006] -FLT3/MEK1抑制剂,如E-6201;
- [1007] -IL-24拮抗剂,如AD-IL24;
- [1008] -RIG-I激动剂,如RGT-100;
- [1009] -气单胞菌溶素刺激剂,如topsalysin;
- [1010] -P-糖蛋白1抑制剂,如HM-30181A;
- [1011] -CSF-1拮抗剂,如ARRY-382和BLZ-945;
- [1012] -抗间皮素抗体,如SEL-403;
- [1013] -胸苷激酶刺激剂,如aglatimagene besadenovec;
- [1014] -Polo-样激酶1抑制剂,如PCM-075;
- [1015] -TLR-7激动剂,如TMX-101 (咪喹莫特);
- [1016] -NEDD8抑制剂,如pevonedistat (MLN-4924) 和TAS-4464;

- [1017] -多向途径调节剂,如avadomide(CC-122);
- [1018] -FoxM1抑制剂,如thiostrepton;
- [1019] -抗MUC1抗体,如Mab-AR-20.5;
- [1020] -抗CD38抗体,如isatuximab和MOR-202;
- [1021] -UBA1抑制剂,如TAK-243;
- [1022] -Src酪氨酸激酶抑制剂,如VAL-201;
- [1023] -VDAC/HK抑制剂,如VDA-1102;
- [1024] -BRAF/PI3K抑制剂,如ASN-003;
- [1025] -Elf4a抑制剂,如rohinitib,eFT226;
- [1026] -TP53基因刺激剂,如ad-p53;
- [1027] -PD-L1/EGFR抑制剂,如GNS-1480;
- [1028] -视黄酸受体 α (RAR α) 抑制剂,如SY-1425;
- [1029] -SIRT3抑制剂,如YC8-02;
- [1030] -基质细胞-衍生的因子1配体抑制剂,如olaptosed pegol (NOX-A12);
- [1031] -IL-4受体调节剂,如MDNA-55;
- [1032] -精氨酸酶-I刺激剂,如pegzil精氨酸酶;
- [1033] -拓扑异构酶I抑制剂/缺氧诱导因子-1 α 抑制剂,如PEG-SN38 (firtecanpegol);
- [1034] -缺氧诱导因子-1 α 抑制剂,如PT-2977和PT-2385;
- [1035] -CD122激动剂如NKTR-214;
- [1036] -p53肿瘤抑制蛋白刺激剂如kevetrin;
- [1037] -Mdm4/Mdm2 p53-结合蛋白质抑制剂,如ALRN-6924;
- [1038] -纺锤体驱动蛋白 (KSP) 抑制剂,如filanesib (ARRY-520);
- [1039] -CD80-fc融合蛋白抑制剂,如FPT-155;
- [1040] -Menin和混合谱系白血病 (MLL) 抑制剂如KO-539;
- [1041] -肝x受体激动剂,如RGX-104;
- [1042] -IL-10激动剂,如AM-0010;
- [1043] -EGFR/ErbB-2抑制剂,如varlitinib;
- [1044] -VEGFR/PDGFR抑制剂,如vorolanib;
- [1045] -IRAK4抑制剂,如CA-4948;
- [1046] -抗TLR-2抗体,如OPN-305;
- [1047] -钙调蛋白调节剂,如CBP-501;
- [1048] -糖皮质激素受体拮抗剂,如relacorilant (CORT-125134);
- [1049] -第二线粒体衍生的胱天蛋白酶活化剂 (SMAC) 蛋白质抑制剂,如BI-891065;
- [1050] -乳铁蛋白调节剂,如LTX-315;
- [1051] -Kit酪氨酸激酶/PDGF受体 α 拮抗剂如DCC-2618;
- [1052] -KIT抑制剂,如PLX-9486;
- [1053] -Exportin 1抑制剂,如eltanexor;
- [1054] -EGFR/ErbB2/Ephb4抑制剂,如tesevatinib;
- [1055] -抗CD33抗体,如IMGN-779;

- [1056] -抗KMA抗体,如MDX-1097;
- [1057] -抗TIM-3抗体,如TSR-022,LY-3321367和MBG-453;
- [1058] -抗CD55抗体,如PAT-SC1;
- [1059] -抗PSMA抗体,如ATL-101;
- [1060] -抗CD100抗体,如VX-15;
- [1061] -抗Epha3抗体,如fibatuzumab;
- [1062] -抗ErbB抗体,如CDX-3379,HLX-02和seribantumab;
- [1063] -抗4月抗体,如BION-1301;
- [1064] -抗Tigit抗体,如BMS-986207和RG-6058;
- [1065] -CHST15基因抑制剂,如STNM-01;
- [1066] -RAS抑制剂,如NEO-100;
- [1067] -生长抑素受体拮抗剂,如OPS-201;
- [1068] -CEBPA基因刺激剂,如MTL-501;
- [1069] -DKK3基因调节剂,如MTG-201;
- [1070] -p70s6k抑制剂,如MSC2363318A;
- [1071] -甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂,如M8891和APL-1202;
- [1072] -精氨酸N-甲基转移酶5抑制剂,如GSK-3326595;
- [1073] -抗程序性细胞死亡蛋白1(抗PD-1)抗体,如纳武单抗(OPDIVO®)、BMS-936558、MDX-1106)、派姆单抗(KEYTRUDA®、MK-3477、SCH-900475、兰利珠单抗、CAS Reg.No. 1374853-91-4)、皮地利珠单抗、PF-06801591、BGB-A317、GLS-010(WBP-3055)、AK-103 [1074] (HX-008)、MGA-012、BI-754091、REGN-2810(cemiplimab)、AGEN-2034、JS-001、JNJ-63723283、genolimzumab(CBT-501)、LZM-009、BCD-100、LY-3300054、SHR-1201、BAT-1306、和抗程序性死亡-配体1(抗PD-L1)抗体如BMS-936559、阿特殊单抗(MPDL3280A)、度伐鲁单抗(MEDI4736)、阿维单抗、CK-301 [1075] (MSB0010718C)、MEDI0680、CX-072、CBT-502、PDR-001 [1076] (spartalizumab)、TSR-042(dostarlimab)、JTX-4014、BGB-A333、SHR-1316、CS-1001(WBP-3155、KN-035、IBI-308、FAZ-053、和MDX1105-01);
- [1077] -PD-L1/VISTA拮抗剂如CA-170;
- [1078] -抗PD-L1/TGFβ抗体,如M7824;
- [1079] -抗转铁蛋白抗体,如CX-2029;
- [1080] -抗IL-8(白介素-8)抗体,如HuMax-Inflam;
- [1081] -ATM(共济失调毛细血管扩张)抑制剂,如AZD0156;
- [1082] -CHK1抑制剂,如GDC-0575,LY2606368(prexasertib),SRA737和RG7741(CHK1/2);
- [1083] -CXCR4拮抗剂,如BL-8040,LY2510924,burixafor(TG-0054),X4P-002和X4P-001-IO;
- [1084] -EXH2抑制剂,如GSK2816126;
- [1085] -HER2抑制剂,如来那替尼和tucatinib(ONT-380);
- [1086] -KDM1抑制剂,如ORY-1001,IMG-7289,INCB-59872和GSK-2879552;
- [1087] -CXCR2拮抗剂,如AZD-5069;

- [1088] -GM-CSF抗体,如lenzilumab;
- [1089] -DNA依赖性蛋白激酶抑制剂,如MSC2490484A (nedisertib), VX-984和AsidNA (DT-01);
- [1090] -蛋白激酶C (PKC) 抑制剂,如LXS-196、和sotrastaurin;
- [1091] -选择性雌激素受体向下调节剂 (SERD), 如氟维司群 (Faslodex®), RG6046, RG6047, elacestrant (RAD-1901) 和AZD9496;
- [1092] -选择性雌激素受体共价拮抗剂 (SERCA), 如H3B-6545;
- [1093] -选择性雄激素受体调节剂 (SARM), 如GTX-024、和darolutamide;
- [1094] -转化生长因子- β (TGF- β) 激酶拮抗剂, 如galunisertib;
- [1095] -抗转化生长因子- β (TGF- β) 抗体, 如LY3022859, NIS793、和XOMA 089;
- [1096] -双特异性抗体, 如MM-141 (IGF-1/ErbB3)、MM-111 (Erb2/Erb3)、JNJ-64052781 (CD19/CD3)、PRS-343 (CD-137/HER2)、AFM26 (BCMA/CD16A)、JNJ-61186372 (EGFR/cMET)、AMG-211 (CEA/CD3)、RG7802 (CEA/CD3)、ERY-974 (CD3/GPC3) vancizumab (血管生成素s/VEGF)、PF-06671008 (钙粘着蛋白s/CD3)、AFM-13 (CD16/CD30)、APV0436 (CD123/CD3)、flotetuzumab (CD123/CD3)、REGN-1979 (CD20/CD3)、MCLA-117 (CD3/CLEC12A)、MCLA-128 (HER2/HER3)、JNJ-0819、JNJ-7564 (CD3/heme)、AMG-757 (DLL3-CD3)、MGD-013 (PD-1/LAG-3)、AK-104 (CTLA-4/PD-1)、AMG-330 (CD33/CD3)、AMG-420 (BCMA/CD3)、BI-836880 (VEFG/ANG2)、JNJ-63709178 (CD123/CD3)、MGD-007 (CD3/gpA33)、和MGD-009 (CD3/B7H3);
- [1097] -突变选择性EGFR抑制剂, 如PF-06747775、EGF816 (nazartinib)、ASP8273、ACEA-0010、和BI-1482694;
- [1098] -抗G1TR (糖皮质激素-诱导的肿瘤坏死因子受体-相关的蛋白质) 抗体, 如MEDI1873、FPA-154、INCAGN-1876、TRX-518、BMS-986156、MK-1248、和GWN-323;
- [1099] -抗 δ -样蛋白质配体3 (DDL3) 抗体, 如rovalpituzumab tesirine;
- [1100] -抗丛生蛋白抗体, 如AB-16B5;
- [1101] -抗Ephrin-A4 (EFNA4) 抗体, 如PF-06647263;
- [1102] -抗RANKL抗体, 如狄诺塞麦;
- [1103] -抗间皮素抗体, 如BMS-986148、和抗MSLN-MMAE;
- [1104] -抗磷酸钠协同转运蛋白2B (NaP2B) 抗体, 如lifastuzumab
- [1105] -抗c-Met抗体, 如ABBV-399;
- [1106] -腺苷A2A受体拮抗剂, 如CPI-444、AZD-4635、preladenant、和PBF-509;
- [1107] - α -酮戊二酸脱氢酶 (KGDH) 抑制剂, 如CPI-613;
- [1108] -XP01抑制剂, 如selinexor (KPT-330);
- [1109] -异柠檬酸脱氢酶2 (IDH2) 抑制剂, 如enasidenib (AG-221);
- [1110] -IDH1抑制剂如AG-120、和AG-881 (IDH1和IDH2)、IDH-305、和BAY-1436032;
- [1111] -白介素-3受体 (IL-3R) 调节剂, 如SL-401;
- [1112] -精氨酸脱亚氨酶刺激剂, 如pegargiminase (ADI-PEG-20);
- [1113] -抗体-药物缀合物, 如MLN0264 (抗GCC, 鸟苷酸环化酶C), T-DM1 (曲妥单抗-emtansine, Kadcycla), 米拉珠单抗-多柔比星 (hCD74-DOX)、贝伦妥单抗维多汀 (brentuximab vedotin)、DCDT2980S、普拉土珠单抗维多汀 (polatuzumab vedotin)、SGN-

CD70A、SGN-CD19A、伊珠单抗奥佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、洛伏珠单抗莫登素 (lorvotuzumab mertansine)、SAR3419、艾萨土珠单抗加维特康 (isactuzumab govitecan)、恩福单抗维多汀 (enfortumab vedotin) (ASG-22ME)、ASG-15ME、DS-8201 ((曲妥单抗 deruxtecan)、225Ac-lintuzumab、U3-1402、177Lu-tetraxetan-tetuloama、tisotumab vedotin、anetumab ravtansine、CX-2009、SAR-566658、W-0101、polatuzumab vedotin、和 ABBV-085;

- [1114] -密封蛋白-18抑制剂,如claudiximab;
- [1115] - β -联蛋白抑制剂,如CWP-291;
- [1116] -抗CD73抗体,如MEDI-9447 (oleclumab)、CPX-006、IPH-53和BMS-986179;
- [1117] -CD73拮抗剂,如AB-680、PSB-12379、PSB-12441和PSB-12425;
- [1118] -CD39/CD73拮抗剂,如PBF-1662;
- [1119] -趋化因子受体2 (CCR) 抑制剂,如PF-04136309、CCX-872、和BMS-813160 (CCR2/CCR5)
- [1120] -胸苷酸合酶抑制剂,如ONX-0801;
- [1121] -ALK/ROS1抑制剂,如lorlatinib;
- [1122] -端锚聚合酶抑制剂,如G007-LK;
- [1123] -Mdm2 p53-结合蛋白抑制剂,如CMG-097、和HDM-201;
- [1124] -c-PIM抑制剂,如PIM447;
- [1125] -BRAF抑制剂,如达拉菲尼、威罗菲尼、encorafenib (LGX818)、和PLX8394;
- [1126] -鞘氨醇激酶-2 (SK2) 抑制剂,如Yeliva® (ABC294640);
- [1127] -细胞周期抑制剂,如司美替尼 (MEK1/2)、和沙帕他滨;
- [1128] -AKT抑制剂如MK-2206、ipatasertib、afuresertib、AZD5363、ARQ-092, capivasertib、和曲西立滨;
- [1129] -抗CTLA-4 (细胞毒性T-淋巴细胞蛋白质-4) 抑制剂,如曲美目单抗、AGEN-1884、和BMS-986218;
- [1130] -c-MET抑制剂,如AMG-337、savolitinib、tivantinib (ARQ-197)、capmatinib、和tepotinib、ABT-700、AG213、AMG-208、JNJ-38877618 (OMO-1)、merestinib、和HQP-8361;
- [1131] -c-Met/VEGFR抑制剂,如BMS-817378、和TAS-115;
- [1132] -c-Met/RON抑制剂,如BMS-777607;
- [1133] -BRAF/EGFR抑制剂,如BGB-283;
- [1134] -bcr/abl抑制剂,如rebastinib和asciminib;
- [1135] -MNK1/MNK2抑制剂,如eFT-508;
- [1136] -mTOR抑制剂/细胞色素P450 3A4刺激剂,如TYME-88
- [1137] -赖氨酸-特异性脱甲基酶-1 (LSD1) 抑制剂,如CC-90011;
- [1138] -Pan-RAF抑制剂,如LY3009120、LXH254、和TAK-580;
- [1139] -Raf/MEK抑制剂,如RG7304;
- [1140] -CSF1R/KIT和FLT3抑制剂,如pexidartinib (PLX3397);
- [1141] -激酶抑制剂,如凡德他尼;
- [1142] -E选择蛋白拮抗剂,如GMI-1271;

- [1143] -分化诱导剂,如维甲酸;
- [1144] -表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,如奥西替尼(AZD-9291);
- [1145] -拓扑异构酶抑制剂,如多柔比星、柔红霉素、放线菌素D、eniposide、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、伊立替康、米托蒽醌、匹杉琼、索布佐生、拓扑替康、伊立替康、MM-398(脂质体伊立替康)、vosaroxin和GPX-150、阿多柔比星、AR-67、mavelertinib、AST-2818、艾维替尼(ACEA-0010)、和伊罗夫文(MGI-114);
- [1146] -皮质类固醇,如可的松、地塞米松、氢化可的松、甲基泼尼松龙、泼尼松、和泼尼松龙;
- [1147] -生长因子信号转导激酶抑制剂;
- [1148] -核苷类似物,如DFP-10917;
- [1149] -Ax1抑制剂,如BGB-324(bemcentinib)、和SLC-0211;
- [1150] -BET抑制剂,如INCB-054329、INCB057643、TEN-010、AZD-5153、ABT-767、BMS-986158、CC-90010、GSK525762(molibresib)、NHWD-870、ODM-207、GSK-2820151、GSK-1210151A、ZBC246、ZBC260、ZEN3694、FT-1101、RG-6146、CC-90010、mivebresib、BI-894999、PLX-2853、PLX-51107、CPI-0610、和GS-5829;
- [1151] -PARP抑制剂,如奥拉帕尼、瑞卡帕布、维利帕尼、他拉唑帕利、ABT-767、和BGB-290;
- [1152] -蛋白酶体抑制剂,如艾沙佐米、卡非佐米(Kyprolis®)和marizomi;
- [1153] -谷氨酰胺酶抑制剂,如CB-839;
- [1154] -疫苗,如肽疫苗TG-01(RAS)、GALE-301、GALE-302、nelipepimut-s、SurVaxM、DSP-7888、TPIV-200、PVX-410、VXL-100、DPX-E7、ISA-101、6MHP、OSE-2101、galinpepimut-S、SVN53-67/M57-KLH、IMU-131;细菌1载体疫苗如CRS-207/GVAX、axalimogene filolisbac(ADXS11-001);腺病毒载体疫苗如nadofaragene firadenovec;自体Gp96疫苗;树突状细胞疫苗,如CVactm、stapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01™、rocapuldencel-T(AGS-003)、DCVAC、CVac™、stapuldencel-T、eltrapuldencel-T、SL-701、BSK01™、ADXS31-142;溶瘤细胞疫苗例如,talimogene laherparepvec、pexastimogene devacirepvec、GL-ONC1、MG1-MA3、细小病毒H-1、ProstAtak、enadenotucirev、MG1MA3、ASN-002(TG-1042);治疗性疫苗,如CVAC-301、CMP-001、PF-06753512、VBI-1901、TG-4010、Proscavax™;肿瘤细胞疫苗,如Vigil®(IND-14205)、Oncoquest-L疫苗;减活、重组、血清型1脊髓灰质炎病毒疫苗,如PVS-RIP0;Adagloxad simolenin;MEDI-0457;DPV-001肿瘤-衍生的,富集自噬体的癌症疫苗;RNA疫苗如CV-9209、LV-305;DNA疫苗,如MEDI-0457、MVI-816、INO-5401;表达p53的,改性牛痘病毒Ankara疫苗如MVA-p53;DPX-Survivac;BriaVax™;GI-6301;GI-6207;和GI-4000;
- [1155] -抗DLL4(δ样配体4)抗体,如demcizumab;
- [1156] -STAT-3抑制剂,如napabucasin(BBI-608);
- [1157] -ATPase p97抑制剂,如CB-5083;
- [1158] -smoothened(SMO)受体抑制剂,如Odomzo®(索尼吉布、之前LDE-225)、LEQ506、维莫德吉(GDC-0449)、BMS-833923、glasdegib(PF-04449913)、LY2940680和伊曲康唑;

- [1159] -干扰素 α 配体调节剂,如干扰素 α -2b、干扰素 α -2a生物类似物(Biogenomics)、罗培干扰素 α -2b(AOP-2014、P-1101、PEG IFN α -2b)、Multiferon(Alfanative、Viragen)、干扰素 α 1b、罗扰素A(Canferon、Ro-25-3036)、干扰素 α -2a生物仿制药(Biosidus)(Inmutag、Inter2A)、干扰素 α -2b生物仿制药(Biosidus-Bioferon、Citopheron、Ganapar、Beijing Kawin Technology-Kaferon)、Alfaferone、peg化干扰素 α -1b、聚乙二醇干扰素 α -2b生物仿制药(Amega)、重组人干扰素 α -1b、重组人干扰素 α -2a、重组人干扰素 α -2b、维托珠单抗-IFN α 2b缀合物、Dynavax(SD-101)、和干扰素 α -n1(Humoferon、SM-10500、Sumiferon)；
- [1160] -干扰素 γ 配体调节剂,如干扰素 γ (OH-6000, Ogamma 100)；
- [1161] -IL-6受体调节剂,如托珠单抗、司妥昔单抗、AS-101(CB-06-02、IVX-Q-101)；
- [1162] -端粒酶调节剂,如tertomotide(GV-1001、HR-2802、Riavax)和imetelstat(GRN-163、JNJ-63935937)；
- [1163] -DNA甲基转移酶抑制剂,如替莫唑胺(CCRG-81045)、地西他滨、guadecitabine(S-110、SGI-110)、KRX-0402、RX-3117、RRx-001、和阿扎胞苷；
- [1164] -DNA旋转酶抑制剂,如匹杉琼和索布佐生；
- [1165] -Bcl-2家族蛋白质抑制剂,如ABT-263、维奈妥拉(ABT-199)、ABT-737、和AT-101；
- [1166] -Notch抑制剂,如LY3039478(crenigacestat)、tarextumab(抗Notch2/3)、和BMS-906024；
- [1167] -抗肌生长抑制素抑制剂,如landogrozumab；
- [1168] -透明质酸酶刺激剂,如PEGPH-20；
- [1169] -Wnt途径抑制剂,如SM-04755、PRI-724、和WNT-974；
- [1170] - γ -分泌酶抑制剂,如PF-03084014、MK-0752、和R0-4929097；
- [1171] -Grb-2(生长因子受体结合的蛋白质-2)抑制剂,如BP1001；
- [1172] -TRAIL途径-诱导化合物,如ONC201、和ABBV-621；
- [1173] -粘着斑激酶抑制剂,如VS-4718、defactinib、和GSK2256098；
- [1174] -刺猬蛋白抑制剂,如saridegib、索尼吉布(LDE225)、glasdegib和维莫德吉；
- [1175] -Aurora激酶抑制剂,如alisertib(MLN-8237)、和AZD-2811、AMG-900、barasertib、和ENMD-2076；
- [1176] -HSPB1调节剂(热休克蛋白27, HSP27),如溴夫定、和apatorsen；
- [1177] -ATR抑制剂,如BAY-937、AZD6738、AZD6783、VX-803、VX-970(berzosertib)和VX-970；
- [1178] -mTOR抑制剂,如sapanisertib和vistusertib(AZD2014)、和ME-344；
- [1179] -mTOR/PI3K抑制剂,如gedatolisib、GSK2141795、omipalisib、和RG6114；
- [1180] -Hsp90抑制剂,如AUY922、onalespib(AT13387)、SNX-2112和SNX5422；
- [1181] -鼠双微体(mdm2)致癌基因抑制剂,如DS-3032b、RG7775、AMG-232、HDM201、和idasanutlin(RG7388)；
- [1182] -CD137激动剂,如urelumab和utomilumab(PF-05082566)；
- [1183] -STING激动剂,如ADU-S100(MIW-815)、SB-11285、MK-1454、SR-8291、AdvCA0848、GSK-532、SYN-STING、MSA-1和SR-8291；
- [1184] -FGFR抑制剂,如FGF-401、INCB-054828、BAY-1163877、AZD4547、JNJ-42756493、

LY2874455、和Debio-1347;

- [1185] -脂肪酸合酶(FASN)抑制剂,如TVB-2640;
- [1186] -抗KIR单克隆抗体,如lirilumab(IPH-2102)、和IPH-4102;
- [1187] -抗原CD19抑制剂,如MOR208、MEDI-551、AFM-11、和inebilizumab;-CD44结合剂,如A6;
- [1188] -蛋白质磷酸酶2A(PP2A)抑制剂,如LB-100;
- [1189] -CYP17抑制剂,如seviteronel(VT-464)、ASN-001、ODM-204、CFG920、和乙酸阿比特龙;
- [1190] -RXR激动剂,如IRX4204;
- [1191] -刺猬蛋白/smoothened(hh/Smo)拮抗剂,如taladegib、和patidegib;
- [1192] -补体C3调节剂,如Imprime PGG;
- [1193] -IL-15激动剂,如ALT-803、NKTR-255、和hetIL-15;
- [1194] -EZH2(zeste基因增强子同源物2)抑制剂,如tazemetostat、CPI-1205和GSK-2816126;
- [1195] -溶瘤病毒,如pelareorep、CG-0070、MV-NIS治疗、HSV-1716、DS-1647、VCN-01、ONCOS-102、TBI-1401、tasadenoturev(DNX-2401)、vocimagene amiretrorepevec、RP-1、CVA21、Celyvir、LOAd-703、和OBP-301;
- [1196] -DOT1L(组蛋白甲基转移酶)抑制剂,如pinometostat(EPZ-5676);
- [1197] -毒素如霍乱毒素、蓖麻毒素、假单胞菌属外毒素、百日咳杆菌腺苷酸环化酶毒素、白喉毒素、和胱天蛋白酶活化剂;
- [1198] -DNA质粒,如BC-819;
- [1199] -PLK 1、2和3的PLK抑制剂,如volasertib(PLK1);
- [1200] -WEE1抑制剂,如AZD1775(adavosertib);
- [1201] -Rho激酶(ROCK)抑制剂,如AT13148、和KD025;
- [1202] -ERK抑制剂,如GDC-0994、LY3214996、和MK-8353;
- [1203] -IAP抑制剂,如ASTX660、debio-1143、birinapant、APG-1387、和LCL-161;
- [1204] -RNA聚合酶抑制剂,如lurbinectedin(PM-1183)、和CX-5461;
- [1205] -微管蛋白抑制剂,如PM-184、BAL-101553(lisavanbulin)、OXI-4503、fluorapacin(AC-0001)、和plinabulin;
- [1206] -Toll-样受体4(TLR4)激动剂,如G100、GSK1795091、和PEPA-10;
- [1207] -伸长因子1 α 2抑制剂,如plitidepsin;
- [1208] -CD95抑制剂,如APG-101、APO-010、和asunercept;
- [1209] -WT1抑制剂,如DSP-7888;
- [1210] -剪接因子3B亚基1(SF3B1)抑制剂,如H3B-8800
- [1211] -PDGFR α /KIT突变体-特异性抑制剂如BLU-285;
- [1212] -SHP-2抑制剂,如TN0155(SHP-099)和RMC-4550;和
- [1213] -类维生素A受体 γ (ROR γ)激动剂,如LYC-55716。
- [1214] 在一些实施方案中,本文提供治疗或预防患有癌症或过度增生性疾病或处于患有癌症或过度增生性疾病的风险下的人类或动物的癌症或过度增生性疾病的方法,其包括向

所述人类或动物给予与治疗有效量的一种或者多种(例如,1、2、3、1或者2,或者1至3)另外的治疗剂组合的治疗有效量的本文公开的式I、II、IIa、III、IV或者V化合物,或其药学上可接受的盐,所述治疗剂选自细胞凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂;Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂;分化簇47(CD47)抑制剂;细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂;盘状域受体(DDR)抑制剂;组织蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂;吡咯胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制剂;Janus激酶(JAK)抑制剂;类赖氨酰氧化酶蛋白(LOXL)抑制剂;基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂;促分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂;磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂;脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂;toll样受体8(TLR8)抑制剂;toll样受体9(TLR9)抑制剂;酪氨酸-激酶抑制剂(TKI)或前述物质中的任一个的药学上可接受的盐或其任何组合。非限制性实例包括:

[1215] -细胞凋亡信号调节激酶(ASK)抑制剂:ASK抑制剂包括ASK1抑制剂。ASK1抑制剂的实例包括但不限于以下中所描述的ASK1抑制剂:WO 2011/008709(Gilead Sciences)及WO 2013/112741(Gilead Sciences);

[1216] -Bruton酪氨酸激酶(BTK)抑制剂:BTK抑制剂的实例包括但不限于(S)-6-氨基-9-(1-(丁-2-炔酰基)吡咯烷-3-基)-7-(4-苯氧基苯基)-7H-嘌呤-8(9H)-酮、阿卡拉布鲁替尼(acalabrutinib)(ACP-196)、BGB-3111、CB988、HM71224、依鲁替尼、M-2951(伊沃替尼(evobrutinib))、M7583、替拉替尼(tirabrutinib)(ONO-4059)、PRN-1008、司培替尼(CC-292)、TAK-020、维卡替尼(vecabrutinib)、ARQ-531、SHR-1459、DTRMWXHS-12及TAS-5315;

[1217] -分化簇47(CD47)抑制剂:CD47抑制剂的实例包括但不限于抗CD47mAb(Vx-1004)、抗人类CD47 mAb(CNT0-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、人源化抗CD47抗体(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938及TTI-621;

[1218] -细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂:CDK抑制剂包括CDK 1、CDK 2、CDK 3、CDK 4、CDK 6、CDK 7及CDK 9抑制剂,诸如阿贝力布(abemaciclib)、阿昔迪布(alvociclib)(HMR-1275、夫拉平度(flavopiridol))、AT-7519、戴那西里(dinaciclib)、艾博兰斯(ibrance)、FLX-925、LEE001、帕博昔布(palbociclib)、瑞博昔布(ribociclib)、瑞戈替布(rigosertib)、西林俄(Selinexor)、UCN-01、SY1365、CT-7001、SY-1365、G1T38、米西西尼(milciclib)、曲拉西利(trilaciclib)及TG-02;

[1219] -盘状域受体(DDR)抑制剂:DDR抑制剂包括DDR1和/或DDR2抑制剂。DDR抑制剂的实例包括但不限于以下中所公开的抑制剂:WO 2014/047624(Gilead Sciences)、US2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US 2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO 2013/027802(Chugai Pharmaceutical)及WO 2013/034933(Imperial Innovations);

[1220] -组织蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂:HDAC抑制剂的实例包括但不限于阿贝司他(abexinostat)、ACY-241、AR-42、BEBT-908、贝林诺他(belinostat)、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907(非米斯他(fimepinostat))、恩替诺特(entinostat)、吉韦诺他(givinostat)、莫塞诺他(mocetinostat)、帕比司他(panobinostat)、普拉诺他(pracinostat)、奎西诺他(quisinostat)(JNJ-26481585)、雷米诺他(resminostat)、瑞科诺他(ricolinostat)、SHP-141、丙戊酸(VAL-001)、伏立诺他、替诺斯汀(tinostamustine)、雷米斯特(remetinostat)及恩替诺特;

[1221] -吡咯胺-吡咯-2,3-二加氧酶(IDO1)抑制剂:IDO1抑制剂的实例包括但不限于BLV-0801、艾帕斯塔(epacadostat)、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、吡咯莫德、

NKTR-218、基于NLG-919的疫苗、PF-06840003、吡喃并萘醌衍生物(SN-35837)、雷米诺他(resminostat)、SBLK-200802、BMS-986205及shIDO-ST、EOS-200271、KHK-2455及LY-3381916;

[1222] -Janus激酶(JAK)抑制剂:JAK抑制剂抑制JAK1、JAK2和/或JAK3。JAK抑制剂的实例包括但不限于AT9283、AZD1480、巴瑞替尼(baricitinib)、BMS-911543、非达替尼(fedratinib)、非戈替尼(filgotinib)(GLPG0634)、甘多替尼(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110(伊他替尼(itacitinib))、来他替尼(lestaurtinib)、莫罗替尼(momelotinib)(CYT0387)、NS-018、帕瑞替尼(pacritinib)(SB1518)、皮非替尼(peficitinib)(ASP015K)、芦可替尼、托法替尼(tofacitinib)(以前为塔索替尼(tasocitinib))、INCB052793及XL019;

[1223] -类赖氨酰氧化酶蛋白(LOXL)抑制剂:LOXL抑制剂包括LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4和/或LOXL5抑制剂。LOXL抑制剂的实例包括但不限于WO 2009/017833中所描述的抗体(Arresto Biosciences)。LOXL2抑制剂的实例包括但不限于以下中所描述的抗体:WO 2009/017833(Arresto Biosciences)、WO 2009/035791(Arresto Biosciences)及WO 2011/097513(Gilead Biologics);

[1224] -基质金属蛋白酶(MMP)抑制剂:MMP抑制剂包括MMP1至MMP10抑制剂。MMP9抑制剂的实例包括但不限于马立马司他(marimastat)(BB-2516)、西马司他(cipemastat)(Ro 32-3555)、GS-5745(安德西单抗(andedaliximab))及WO 2012/027721中所描述的MMP9抑制剂(Gilead Biologics);

[1225] -有丝分裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂:MEK抑制剂包括安奎诺尔(antroquinonol)、毕尼替尼(binimetinib)、考比替尼(cobimetinib)(GDC-0973、XL-518)、MT-144、司美替尼(AZD6244)、索拉非尼(sorafenib)、曲美替尼(trametinib)(GSK1120212)、阿瑟替布(uprosertib)+曲美替尼、PD-0325901、皮马瑟替(pimasertib)、LTT462、AS703988、CC-90003及瑞法美替尼(refametinib);

[1226] -磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂:PI3K抑制剂包括PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K α 和/或泛PI3K抑制剂。PI3K抑制剂的实例包括但不限于ACP-319、AEZA-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY 10824391、BEZ235、布帕昔布(BKM120)、BYL719(艾培昔布(alpelisib))、CH5132799、考班昔布(copanlisib)(BAY 80-6946)、杜维昔布(duvelisib)、GDC-0032、GDC-0077、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、艾代拉里斯(Zydelig®)、INCB50465、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、瑞戈替布(rigosertib)、RP5090、RP6530、SRX3177、泰尼西布(taselisib)、TG100115、TGR-1202(温布昔布(umbralisib))、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147(SAR245408)、XL499、XL756、渥曼青霉素、ZSTK474,以及以下中所描述的化合物:WO 2005/113556(ICOS)、WO 2013/052699(Gilead Calistoga)、WO 2013/116562(Gilead Calistoga)、WO 2014/100765(Gilead Calistoga)、WO 2014/100767(Gilead Calistoga)及WO 2014/201409(Gilead Sciences);

[1227] -脾酪氨酸激酶(SYK)抑制剂:SYK抑制剂的实例包括但不限于6-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺、BAY-61-3606、瑟杜替尼(cerdulatinib)(PRT-062607)、恩妥替尼(entospletinib)、福他替尼(fostamatinib)(R788)、HMPL-523、

NVP-QAB 205AA、R112、R343、塔马替尼(tamatinib) (R406)、GS-9876以及US 8450321中所描述的SYK抑制剂(Gilead Connecticut)及U.S.2015/0175616中所描述的SYK抑制剂;

[1228] -toll样受体8(TLR8)抑制剂:TLR8抑制剂的实例包括但不限于E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、莫托莫德(motolimod)、瑞喹莫德、VTX-1463及VTX-763;

[1229] -toll样受体9(TLR9)抑制剂:TLR9抑制剂的实例包括但不限于AST-008、IMO-2055、IMO-2125、勒菲妥莫特(lefitolimod)、利尼莫德(litenimod)、MGN-1601及PUL-042; 以及

[1230] -酪氨酸-激酶抑制剂(TKI):TKI可靶向表皮生长因子受体(EGFR)以及成纤维细胞生长因子(FGF)受体、血小板源生长因子(PDGF)受体及血管内皮生长因子(VEGF)受体。TKI的实例包括但不限于阿法替尼(afatinib)、ARQ-087(德赞替尼(derazantinib))、asp5878、AZD3759、AZD4547、伯舒替尼(bosutinib)、布加替尼(brigatinib)、卡博替尼(cabozantinib)、西地尼布(cediranib)、克诺拉尼(crenolanib)、达可替尼(dacomitinib)、达沙替尼、多韦替尼(dovitinib)、E-6201、厄达替尼(erdafitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、吉列替尼(gilteritinib) (ASP-2215)、FP-1039、HM61713、埃克替尼(icotinib)、伊马替尼(imatinib)、KX2-391(Src)、拉帕替尼(lapatinib)、来他替尼、乐伐替尼(lenvatinib)、米哌妥林(midostaurin)、尼达尼布(nintedanib)、ODM-203、奥希替尼(AZD-9291)、普纳替尼(ponatinib)、波齐奥替尼(poziotinib)、喹杂替尼(quizartinib)、拉多替尼(radotinib)、罗西替尼(rociletinib)、索凡替尼(sulfatinib) (HMPL-012)、舒尼替尼(sunitinib)、替沃尼布(tivoanib)、TH-4000及MEDI-575(抗PDGFR抗体)。

[1231] 如本文所用,术语“化学治疗剂”或“化学治疗的”(或在用化学治疗剂治疗的情况下的“化学疗法”)意指涵盖可用于治疗癌症的任何非蛋白质(即非肽)化学化合物。化学治疗剂的实例包括但不限于:烷基化剂诸如塞替派和环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸盐,诸如白消安、英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶,诸如苯佐替派(benzodepa)、卡波醌(carboquone)、美妥替哌(meturedopa)和乌瑞替哌(uredepa);乙撑亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺、三乙撑蜜胺、三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramidate)、三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylolomelamine);多聚乙酰(尤其是布拉它辛(bullatacin)和布拉它辛酮(bullatacinone));喜树碱(包括合成类似物拓扑替康);苔藓抑素(bryostatins);凯利他汀(callystatin);CC-1065(包括其阿多来新(adozelesin)、卡折来新(carzelesin)和比折来新(bizelesin)合成类似物);念珠藻素(cryptophycin)(特别是念珠藻素1和念珠藻素8);多拉司他丁(dolastatin);倍癌霉素(duocarmycin)(包括合成类似物KW-2189和CBI-TMI);软珊瑚醇(eleutherobin);5-氮杂胞苷;潘卡他汀(pancratistatin);葡枝珊瑚醇(sarcodictyin);海绵抑素(spongistatin);氮芥,诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥(chlornaphazine)、环磷酰胺、葡磷酰胺、艾伏磷酰胺(evofosfamide)、苯达莫司汀、雌莫司汀、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、和尿嘧啶氮芥;亚硝基脲,诸如卡莫司

汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素, 诸如烯二炔抗生素 (例如卡里奇霉素, 尤其是卡奇霉素 γ II 和卡奇霉素 ϕ II); 达内霉素 (dynemicin), 包括达内霉素 A; 二磷酸盐 (bisphosphonate), 诸如氯膦酸盐; 埃斯培拉霉素 (esperamicin); 新抑癌菌素 (neocarzinostatin) 发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团、阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 C (cactinomycin)、卡拉比星 (carabycin)、洋红霉素 (carrinomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、色霉素 (chromomycin)、放线菌素 D (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氨基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星 (doxorubicin) (包括吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycin) 诸如丝裂霉素 C、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链脲霉素 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他丁 (zinostatin) 和佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 诸如甲氨喋呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 诸如 demopterin、甲氨蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin) 和三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤和硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如安西他滨 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、双脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、去氧氟尿嘧啶 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine) 和氟尿苷 (floxuridine); 雄激素, 诸如卡鲁睾酮 (calusterone)、屈他雄酮丙酸盐 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane) 和睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺剂, 诸如氨鲁米特、米托坦 (mitotane) 和曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸 (frolinic acid); 放射治疗剂, 诸如镭-223; 单端孢霉烯族毒素 (trichothecene) (尤其是 T-2 毒素、verracurin A、杆孢菌素 A 和蛇形菌素 (anguidine)); 紫杉烷 (taxoid), 诸如紫杉醇 (TAXOL®)、abraxane 多西他塞 (TAXOTERE®)、卡巴他赛 (cabazitaxel)、BIND-014、替司他赛; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂、NC-6004、nanoplatin、乙酰葡醛酯; 醛磷酰胺糖苷; 氨基乙酰丙酸; 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); hestrabucil; 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 地佛法明 (defofamine); 地美可辛 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 依洛尼塞 (elformthine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟脲; 香菇多糖; 甲酰四氢叶酸; 氯尼达明 (lonidamine); 美登木素生物碱, 诸如美登素和安丝菌素 (ansamitocin); 米托胍脘 (mitoguanzone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫哌达醇 (mopidamol); 二胺硝吡啶 (nitracrine); 喷司他丁 (pentostatin); 蛋氨酸芥 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 氟嘧啶; 亚叶酸; 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); 多糖-K (PSK); 雷佐生 (razoxane); 根霉素 (rhizoxin); 西佐喃

(sizofiran); 锗螺胺 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 曲贝替定 (trabectedin); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',2"-三氯三乙胺; 尿烷; 长春地辛; 达卡巴嗪 (dacarbazine); 甘露醇氮芥; 二溴甘露醇; 二溴卫矛醇; 哌泊溴烷 (pipobroman); gacytosine; 阿拉伯糖苷 ("Ara-C"); 环磷酰胺; 噻替派; 苯丁酸氮芥; 吉西他滨 (GEMZAR®); 6-巯基鸟嘌呤; 巯嘌呤; 甲氨嘌呤; 长春花碱; 铂; 依托泊苷 (VP-16); 异环磷酰胺; mitroxantrone; 长春新碱 (vincristine); 长春瑞宾 (NAVELBINE®); 诺消林 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 依达曲沙 (edatrexate); 道诺霉素 (daunomycin); 氨基蝶呤; 希罗达 (xeloda); 伊班膦酸盐 (ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂 RFS2000; 二氟甲基鸟氨酸 (DMFO); 类维生素A, 诸如视黄酸; 卡培他滨 (capecitabine)、NUC-1031; FOLFIRI (氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和伊立替康), 以及上述任何物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[1232] 在“化疗剂”的定义中还包括抗-激素剂如抗-雌激素剂和选择性雌激素受体调节剂 (SERM)、酶芳香酶的抑制剂、抗-雄激素剂, 和用于调节或抑制激素对肿瘤作用的任何上述这些药物的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[1233] 抗激素剂

[1234] 抗雌激素及SERM的实例包括例如他莫昔芬 (包括NOLVADEX™)、雷洛昔芬 (raloxifene)、曲洛昔芬 (droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬 (trioxifene)、雷洛昔芬 (keoxifene)、LY117018、奥那司酮 (onapristone) 及托瑞米芬 (toremifene) (FARESTON®)。

[1235] 芳香酶抑制剂调节肾上腺中的雌激素产生。实例包括4(5)-咪唑、氨鲁米特、乙酸甲地孕酮 (MEGACE®)、依西美坦 (exemestane)、福美司坦 (formestane)、法屈唑 (fadrozole)、伏罗唑 (vorozole) (RIVISOR®)、来曲唑 (FEMARA®) 及阿那曲唑 (ARIMIDEX®)。

[1236] 抗雄激素的实例包括阿珀鲁胺 (apalutamide)、阿比特龙、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、氟他胺 (flutamide)、加利特隆 (galeterone)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、亮丙瑞林 (leuprolide)、戈舍瑞林、ODM-201、APC-100及ODM-204。

[1237] 孕酮受体拮抗剂的实例包括奥那司酮。

[1238] 抗血管生成剂

[1239] 抗血管形成剂包括, 但不限于, 类维生素A酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、血管他丁®、内皮他丁®、瑞戈非尼、necuparanib、苏拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-1组织抑制剂、金属蛋白酶-2组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1、纤溶酶原活化剂抑制剂-2、软骨-衍生的抑制剂、紫杉醇 (tax-紫杉醇)、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白 (鲑精蛋白)、硫酸化壳多糖衍生物 (从雪花蟹壳中制备)、硫酸化多糖肽多糖复合物 (sp-pg)、星状孢子素、基质代谢调节物、包括脯氨酸类似物如1-氮杂环丁烷-2-甲酸 (LACA)、顺羟基脯氨酸、d,I-3,4-脱氢脯氨酸、硫杂脯氨酸 (thiaproline)、 α,α' -联吡啶、 β -氨基丙腈富马酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮; 氨甲喋呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2-巨球蛋白血清、鸡的金属蛋白酶-3的抑制剂 (ChIMP-3)、糜蛋白酶抑制素、 β -环糊精十四硫酸酯、eponemycin; 烟曲霉

素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺、 β -1-抗胶原酶-血清、 α -2-抗纤溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-2-羧基苯基-4-氯邻氨基苯甲酸二钠或“CCA”、沙利度胺；血管抑制性类固醇、羧基氨基咪唑；金属蛋白酶抑制剂如BB94和S100A9抑制剂如他喹莫德。其他抗血管生成剂包括抗体，优选针对下述血管生长因子的单克隆抗体： β -FGF、 α -FGF、FGF-5、VEGF亚型、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang-2。

[1240] 抗纤维化剂

[1241] 抗纤维化剂包括，但不限于，化合物如 β -氨基丙腈(BAPN)，以及以下公开的化合物：US 4965288，其涉及赖氨酰氧化酶抑制剂及其在治疗与胶原异常沉积相关的疾病和病症的用途，和US 4997854，其涉及抑制LOX以治疗多种病理纤维化状态的化合物，其在此引入作为参考。其它示例性抑制剂描述于US 4943593(其涉及化合物如2-异丁基-3-氟-、氯-或溴-烯丙基胺)、US 5021456、US5059714、US 5120764、US 5182297、US 5252608(其涉及2-(1-萘基氧基甲基)-3-氟烯丙基胺，和US2004-0248871，其在此引入作为参考。

[1242] 示例性抗纤维化剂还包括与赖氨酰氧化酶的活性位点的羰基反应的伯胺，且更具体为那些在与羰基结合后产生经共振稳定的产物的伯胺，如以下伯胺：乙二胺(ethylenediamine)、胍、苯基胍、以及它们的衍生物，氨基脒，和脒衍生物，氨基脒，如BAPN，或2-硝基乙基胺，不饱和或饱和卤代胺，如2-溴-乙基胺、2-氯乙基胺、2-三氟乙基胺、3-溴丙基胺、对-卤代苄基胺，和硒代高半胱氨酸内酯。

[1243] 其他抗纤维化剂为铜螯合剂，渗透或不渗透细胞。示例性化合物包括间接抑制剂，其阻断醛衍生物(源自通过赖氨酰氧化酶对赖氨酰和羟赖氨酰残基的氧化脱氨)的化合物。实例包括硫醇胺、特别是D-青霉胺、和其类似物如2-氨基-5-巯基-5-甲基己酸、D-2-氨基-3-甲基-3-((2-乙酰胺基乙基)二巯基)丁酸、对-2-氨基-3-甲基-3-((2-氨基乙基)二巯基)丁酸、4-((对-1-二甲基-2-氨基-2-羧基乙基)二巯基)丁烷硫化钠(sodium-4-((p-1-dimethyl-2-amino-2-carboxyethyl)dithio)butane sulphurate)、2-乙酰胺基乙基-2-乙酰胺基乙硫醇磺酸盐(sulphanate)、4-巯基丁烷亚磺酸钠三水合物。

[1244] 免疫治疗剂

[1245] 免疫治疗剂包括但不限于适合治疗患者的治疗用抗体。治疗用抗体的一些实例包括阿巴伏单抗、ABP-980、阿德木单抗、阿夫土珠单抗、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿妥莫单抗(altumomab)、阿玛西单抗(amatuximab)、anatumomab、阿西莫单抗(arcitumomab)、巴维昔单抗(bavituximab)、贝妥莫单抗(bectumomab)、贝伐单抗(bevacizumab)、比伐珠单抗(bivatuzumab)、布林莫单抗(blinatumomab)、贝伦妥单抗(brentuximab)、坎妥珠单抗(cantuzumab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、CC49、西妥昔单抗(cetuximab)、西他土珠单抗(citatumumab)、西妥木单抗(cixutumumab)、昔瓦土单抗(clivatuzumab)、康纳木单抗(conatumumab)、达西珠单抗(dacetuzumab)、达洛图单抗(dalotuzumab)、达土木单抗(daratumumab)、地莫单抗(detumomab)、dinutuximab、德珠单抗(drozitumab)、杜里土单抗(duligotumab)、杜西吉土单抗(dusigitumab)、依美昔单抗(ecromeximab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、emibetuzumab、恩斯土昔单抗(ensituximab)、鄂托默单抗(ertumaxomab)、埃达珠单抗(etaracizumab)、法里土珠单抗(farletuzumab)、费拉妥珠单抗(ficlatuzumab)、非吉单抗(figuretumumab)、法兰土单抗(flanvotumab)、浮土西单抗(futuximab)、加尼图单抗(ganitumab)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、吉瑞昔单抗

(girentuximab)、格雷巴土木单抗(glembatumumab)、替伊莫单抗(ibritumomab)、伊戈伏单抗(igovomab)、伊姆加土珠单抗(imgatuzumab)、因达西单抗(indatuximab)、伊诺妥珠单抗(inotuzumab)、英妥木单抗(intetumumab)、伊匹单抗(ipilimumab) (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016和MDX-101)、伊妥木单抗(iratumumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、来沙木单抗(lexatumumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、洛瓦土珠单抗(lorvotuzumab)、鲁卡木单抗(lucatumumab)、马帕木单抗(mapatumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、米拉珠单抗(milatuzumab)、明瑞莫单抗(minretumomab)、米妥莫单抗(mitumomab)、mogamulizumab、莫昔土莫单抗(moxetumomab)、那莫单抗(naptumomab)、纳纳土单抗(narnatumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺伐木单抗(nofetumomab)、OBI-833、奥妥珠单抗(obinutuzumab)、奥卡拉珠单抗(ocaratuzumab)、奥伐木单抗(ofatumumab)、奥拉单抗(olaratumab)、奥那组单抗(onartuzumab)、奥普珠单抗(oportuzumab)、奥戈伏单抗(oregovomab)、帕尼单抗(panitumumab)、帕萨珠单抗(parsatuzumab)、pasudotox、帕特里土单抗(patritumab)、潘妥莫单抗(pemtumomab)、帕妥珠单抗(pertuzumab)、平妥单抗(pintumomab)、普托木单抗(pritumumab)、拉克莫单抗(racotumomab)、拉德瑞单抗(radretumab)、ramucirumab (Cyramza®)、里乐木单抗(rilotumumab)、利妥昔单抗(rituximab)、罗妥木单抗(robatumumab)、沙妥莫单抗(satumomab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、思图昔单抗(siltuximab)、索利托单抗(solitomab)、辛图珠单抗(simtuzumab)、他卡珠单抗(tacatumumab)、他普莫单抗(taplutumomab)、泰纳莫单抗(tenatumomab)、泰普洛单抗(teprotumumab)、替加珠单抗(tigatuzumab)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、土库珠单抗(tucotuzumab)、尤必昔单抗(ublrituximab)、维托珠单抗(veltuzumab)、沃尔希珠单抗(vorsetuzumab)、伏妥莫单抗(votumumab)、扎鲁姆单抗(zalutumumab)及3F8。在一些实施方案中,利妥昔单抗可用于治疗无痛性B-细胞癌症,包括边缘区淋巴瘤、WM、CLL和小淋巴细胞性淋巴瘤。利妥昔单抗和化疗剂的组合是特别有效的。

[1246] 示例性治疗用抗体可进一步用放射性同位素颗粒如镧-111、钇-90 (90Y-clivatuzumab)或碘-131标记或与其组合。

[1247] 癌症基因治疗和细胞治疗

[1248] 癌症基因治疗和细胞治疗包括将正常基因插入癌细胞以取代突变或改变的基因;遗传修饰以沉默突变的基因;直接杀死癌细胞的遗传方法;包括免疫细胞的输注,旨在取代大多数患者自身的免疫系统,以增强对癌细胞的免疫反应,或激活患者自身的免疫系统(T细胞或自然杀伤细胞)以杀死癌细胞,或发现并杀死癌细胞;改变细胞活性以进一步改变针对癌症的内源性免疫应答性的遗传方法。

[1249] 基因编辑

[1250] 基因组编辑系统包括:CRISPR/Cas9系统、锌指核酸酶系统、TALEN系统、归巢核酸内切酶系统、和大范围核酸酶系统。

[1251] CAR-T细胞疗法和TCR-T细胞疗法

[1252] CAR-T细胞疗法包括经过工程改造以表达嵌合抗原受体(CAR)的免疫效应细胞群体,其中CAR包含肿瘤抗原结合结构域。免疫效应细胞是T细胞或NK细胞。TCR-T细胞疗法包括经改造以靶向存在于肿瘤细胞表面的肿瘤衍生肽的TCR-T细胞。细胞可以是自体的或同

种异体的。

[1253] 在一些实施方案中, CAR包含抗原结合结构域、跨膜结构域和细胞内信号传导结构域。

[1254] 在一些实施方案中, 细胞内结构域包含主要信号传导域, 共刺激域或主要信号传导域和共刺激域两者。

[1255] 在一些实施方案中, 主要信号传导域包含选自以下的一种或多种蛋白质的功能性信号传导域: CD3 ζ 、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、常见的FcR γ (FCERIG)、FcR β (Fc Epsilon R1b)、CD79a、CD79b、Fc γ RIIa、DAP10和DAP12。

[1256] 在一些实施方案中, 所述共刺激域包含选自以下的一种或多种蛋白质的功能性域: CD27、CD28、4-1BB (CD137)、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、淋巴细胞功能-相关的抗原-1 (LFA-1)、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、特异性结合CD83的配体、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRFI)、CD160、CD19、CD4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD 11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD 11a、LFA-1、ITGAM、CD1 1b、ITGAX、CD1 1c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、和NKG2D。

[1257] 在一些实施方案中, 所述跨膜域包括选自以下的蛋白的跨膜域: T-细胞受体的 α 、 β 或 ζ 链、CD28、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1 (CD1 1a、CD18)、ICOS (CD278)、4-1BB (CD137)、GITR、CD40、BAFFR、HVEM (LIGHTR)、SLAMF7、NKp80 (KLRF1)、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R u、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD1 1d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD1 1a、LFA-1、ITGAM、CD1 1b、ITGAX、CD1 1c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、PAG/Cbp、NKp44、NKp30、NKp46、NKG2D、和NKG2C。

[1258] 在一些实施方案中, 所述抗原结合域结合肿瘤抗原。

[1259] 在一些实施方案中, 所述肿瘤抗原选自: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (也被称为CD2子集1, CRACC, SLAMF7, CD319, 和19A24); C型凝集素样分子-1 (CLL-1或CLECLI); CD33; 表皮生长因子受体变体III (EGFRv111); 神经节苷脂G2 (GD2); 神经节苷脂GD3 (aNeuSAc (2-8) aNeuSAc (2-3) bDGaip (1-4) bDG1cp (1-1) Cer); TNF受体家族成员B细胞成熟 (BCMA); Tn抗原 ((Tn Ag) 或 (GaINAcu-Ser/Thr)); 前列腺特异性膜抗原 (PSMA); 受体酪氨酸激酶样孤儿受体1 (ROR1); Fms样酪氨酸激酶3 (FLT3); 肿瘤相关的糖蛋白72 (TAG72); CD38; CD44v6; 癌胚抗原 (CEA); 上皮细胞粘附分子 (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); 白介素13受体亚基 α -2 (IL-13Ra2或CD213A2); 间皮素; 白介素11受体 α (IL-11Ra); 前列腺干细胞抗原 (PSCA); 蛋白酶丝氨酸21 (Testisin或PRSS21); 血管内皮生长因子受体2 (VEGFR2); 路易斯 (Y) 抗原; CD24; 血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR- β); 阶段特异性胚胎抗原-4 (SSEA-4);

CD20; δ 样3 (DLL3); 叶酸受体 α ; 受体酪氨酸蛋白激酶ERBB2 (Her2/neu); 细胞表面相关的粘蛋白1 (MUC1); 表皮生长因子受体 (EGFR); 神经细胞粘附分子 (NCAM); Prostase; 前列腺酸性磷酸酶 (PAP); 突变的延伸因子2 (ELF2M); 肝配蛋白B2; 成纤维细胞活化蛋白 α (FAP); 胰岛素样生长因子1受体 (IGF-I受体), 碳酸酐酶IX (CAIX); 蛋白酶体 (Prosome, Macropain) 亚基, β 型, 9 (LMP2); 糖蛋白100 (gp100); 由断点簇区 (BCR) 和A1elson鼠白血病毒癌基因同源物1 (AB1) 组成的癌基因融合蛋白 (bcr-ab1); 酪氨酸酶; 肝配蛋白A型受体2 (EphA2); 岩藻糖基GM1; 唾液酸基路易斯粘附分子 (sLe); 神经节苷脂GM3 (aNeuSAc (2-3) bDGalp (1-4) bDG1cp (1-1) Cer); 转谷氨酰胺酶5 (TGS5); 高分子量黑素瘤相关抗原 (HMWMAA); 邻乙酰基GD2神经节苷脂 (OAcGD2); 叶酸受体 β ; 肿瘤血管内皮标记1 (TEM1/CD248); 肿瘤血管内皮标记7相关的 (TEM7R); 前列腺六跨膜上皮抗原I (STEAP1); Claudin 6 (CLDN6); 促甲状腺激素受体 (TSHR); G蛋白偶联受体C类5组, 成员D (GPRC5D); X染色体开放阅读框61 (CXORF61); CD97; CD179a; 间变性淋巴瘤激酶 (ALK); 聚唾液酸; 胎盘特异性1 (PLAC1); globoH glycosphingolipid的己糖部分 (GloboH); 乳腺分化抗原 (NY-BR-1); uroplakin 2 (UPK2); 甲型肝炎病毒细胞受体1 (HAVCR1); 肾上腺素受体 β 3 (ADRB3); pannexin 3 (PANX3); G蛋白偶联受体20 (GPR20); 淋巴细胞抗原6复合物, 基因座K9 (LY6K); 嗅觉受体51E2 (OR51E2); TCR γ 交替阅读框蛋白 (TARP); 肾母细胞瘤蛋白 (WT1); 癌/睾丸抗原1 (NY-ESO-1); 癌症/睾丸抗原2 (LAGE-1A); 黑素瘤相关抗原1 (MAGE-A1); ETS易位变异基因6, 位于染色体12p (ETV6-AML); 精子蛋白17 (SPA17); X抗原家族, 成员1A (XAGE1); 血管生成素结合细胞表面受体2 (Tie2); 黑素瘤癌睾丸抗原-1 (MAD-CT-1); 黑素瘤癌睾丸抗原-2 (MAD-CT-2); FOS相关抗原1; 肿瘤蛋白质p53 (p53); p53突变体; prostein; 存活蛋白; 端粒酶; 前列腺癌肿瘤抗原-1 (PCTA-1或半乳凝素8), 由T细胞识别的黑素瘤抗原1 (MelanA或MART1); 大鼠肉瘤 (Ras) 突变体; 人端粒酶逆转录酶 (hTERT); 肉瘤易位断点; 细胞凋亡的黑素瘤抑制剂 (ML-IAP); ERG (跨膜蛋白酶, 丝氨酸2 (TMPRSS2) ETS融合基因); N-乙酰葡糖胺基转移酶V (NA17); 配对盒蛋白Pax-3 (PAX3); 雄激素受体; 细胞周期蛋白B1; V-myc鸟髓细胞瘤病毒癌基因神经母细胞瘤衍生的同源物 (MYCN); Ras同源物家族成员C (RhoC); 酪氨酸酶相关蛋白2 (TRP-2); 细胞色素P4501B1 (CYP1B1); CCCTC结合因子 (锌指蛋白) 样 (BORIS或印记位点的调节物的兄弟), 由T细胞识别的鳞状细胞癌抗原3 (SART3); 配对盒蛋白Pax-5 (PAX5); proacrosin结合蛋白sp32 (OY-YES1); 淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶 (LCK); A激酶锚定蛋白4 (AKAP-4); 滑膜肉瘤, X断点2 (SSX2); 高级糖化终产物受体 (RAGE-1); 肾uiguityous 1 (RU1); 肾uiguityous 2 (RU2); legumain; 人类乳头瘤病毒E6 (HPV E6); 人类乳头瘤病毒E7 (HPV E7); 肠羧基酯酶; 突变的热休克蛋白70-2 (mut hosp 70-2); CD79a; CD79b; CD72; 白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR1); IgA受体的Fc片段 (FCAR或CD89); 白细胞免疫球蛋白样受体亚家族A成员2 (LILRA2); CD300分子样家族成员f (CD300LF); C型凝集素结构域家族12成员A (CLEC12A); 骨髓基质细胞抗原2 (BST2); 含有EGF样模块粘蛋白样激素受体样2 (EMR2); 淋巴细胞抗原75 (LY75); 磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 (GPC3); Fc受体样5 (FCRL5); 与免疫球蛋白 λ 样多肽1 (IGLL1)。

[1260] 在一些实施方案中, 所述肿瘤抗原选自CD150、5T4、ActRIIA、B7、BMCA、CA-125、CCNA1、CD123、CD126、CD138、CD14、CD148、CD15、CD19、CD20、CD200、CD21、CD22、CD23、CD24、CD25、CD26、CD261、CD262、CD30、CD33、CD362、CD37、CD38、CD4、CD40、CD40L、CD44、CD46、CD5、

CD52、CD53、CD54、CD56、CD66a-d、CD74、CD8、CD80、CD92、CE7、CS-1、CSPG4、ED-B纤连蛋白、EGFR、EGFRvIII、EGP-2、EGP-4、EPHa2、ErbB2、ErbB3、ErbB4、FBP、GD2、GD3、HER1-HER2组合、HER2-HER3组合、HERV-K、HIV-1包膜糖蛋白gp120、HIV-1包膜糖蛋白gp41、HLA-DR、HM1.24、HMW-MAA、Her2、Her2/neu、IGF-1R、IL-11R α 、IL-13R- α 2、IL-2、IL-22R- α 、IL-6、IL-6R、Ia、Ii、L1-CAM、L1-细胞粘附分子、Lewis Y、L1-CAM、MAGE A3、MAGE-A1、MART-1、MUC1、NKG2C配体、NKG2D配体、NYESO-1、OEPHa2、PIGF、PSCA、PSMA、ROR1、T101、TAC、TAG72、TIM-3、TRAIL-R1、TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5)、VEGF、VEGFR2、WT-I、G-蛋白偶联受体、 α 胎蛋白 (AFP)、血管发生因子、外生同源结合分子 (exogenous cognate binding molecule) (ExoCBM)、致癌基因产物、抗叶酸受体、c-Met、癌胚抗原 (CEA)、细胞周期蛋白 (D 1)、ephrinB2、上皮肿瘤抗原、雌激素受体、胎儿乙酰胆碱e受体、叶酸结合蛋白、gp100、乙肝表面抗原、 κ 链、 κ 轻链、kdr、 λ 链、livin、黑素瘤-相关的抗原、间皮素、小鼠双微体2同系物 (MDM2)、粘蛋白16 (MUC16)、突变p53、突变ras、坏死抗原、癌胚抗原、ROR2、孕酮受体、前列腺特异性抗原、tEGFR、生腱蛋白、P2-Microgiobuiin、和Fc受体-样5 (FcRL5)。

[1261] 细胞疗法的非限制性实例包括Algenpantucel-L、西普鲁塞-T、(BPX-501) rivogenlecleucel US9089520、W02016100236、AU-105、ACTR-087、活化的同种异体自然杀伤细胞CND0-109-AANK、MG-4101、AU-101、BPX-601、FATE-NK100、LFU-835造血干细胞、Imilecleucel-T、baltaleucel-T、PNK-007、UCARTCS1、ET-1504、ET-1501、ET-1502、ET-190、CD19-ARTEMIS、ProHema、FT-1050-处理的骨髓干细胞治疗、CD4CARNK-92细胞、CryoStim、AlloStim、慢病毒转导的huCART-meso细胞、CART-22细胞、EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T细胞、自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞、CCR5-SBC-728-HSPC、CAR4-1BBZ、CH-296、dnTGFbRII-NY-ESOc259T、Ad-RTS-IL-12、IMA-101、IMA-201、CARMA-0508、TT-18、CMD-501、CMD-503、CMD-504、CMD-502、CMD-601、CMD-602、和CSG-005。

[1262] 在一些实施方案中，所述肿瘤靶向抗原包括：甲胎蛋白，如ET-1402、和AFP-TCR；炭疽毒素受体1，如抗TEM8 CAR T-细胞治疗；B细胞成熟抗原 (BCMA)，如bb-2121、UCART-BCMA、ET-140、KITE-585、MCM-998、LCAR-B38M、CART-BCMA、SEA-BCMA、BB212、UCART-BCMA、ET-140、P-BCMA-101、和AUTO-2 (4月-CAR)；抗CLL-1抗体，如KITE-796；B7同系物6，如CAR-NKp30和CAR-B7H6；B-淋巴细胞抗原CD19、如TBI-1501、CTL-119huCART-19T细胞、JCAR-015US7446190、JCAR-014、JCAR-017、(W02016196388、W02016033570、W02015157386)、axicabtagene ciloleucel (KTE-C19)、US7741465、US6319494、UCART-19、EBV-CTL、Ttisagenlecleucel-T (CTL019)、W02012079000、W02017049166、CD19CAR-CD28-CD3zeta-EGFRt-表达T细胞、CD19/4-1BBL装甲CAR T细胞治疗、C-CAR-011、CIK-CAR.CD19、CD19CAR-28-zeta T细胞、PCAR-019、MatchCART、DSCAR-01、和IM19 CAR-T；B-淋巴细胞抗原CD20，如ATTCK-20；B-淋巴细胞细胞粘附，如UCART-22、和JCAR-018 (W02016090190)；NY-ESO-1，如GSK-3377794、和TBI-1301；碳酸酐酶，如DC-Ad-GMCAIX；胱天蛋白酶9自杀基因，如CaspacIDe DLI、和BPX-501；CCR5，如SB-728；CDw123，如MB-102、和UCART-123；CD20m如CBM-C20.1；CD4，如ICG-122；CD30，如CART30 (CBM-C30.1)；CD33，如CIK-CAR.CD33；CD38，如T-007和UCART-38；CD40配体，如BPX-201；CEACAM蛋白4调节剂，如MG7-CART；密封蛋白6，如CSG-002；EBV靶向的，如CMD-003；EGFR，如自体4H11-28z/fIL-12/EFGRt T细胞；核酸内切酶，如PGN-514和PGN-201；Epstein-Barr病毒特异性T-淋巴细胞，如TT-10；ErbB2，如CST-102和

CIDeCAR;神经节苷脂(GD2),如4SCAR-GD2;谷氨酸羧肽酶II,如CIK-CAR.PSMA、CART-PSMA-TGF β RDN、和P-PSMA-101;磷脂酰肌醇聚糖-3(GPC3),如TT-16、和GLYCAR;血红蛋白,如PGN-236;肝细胞生长因子受体,如抗cMet RNA CAR T;人乳头状瘤病毒E7蛋白质,如KITE-439;免疫球蛋白 γ Fc受体III,如ACTR087;IL-12,如DC-RTS-IL-12;IL-12激动剂/粘蛋白16,如JCAR-020;IL-13 α 2,如MB-101;IL-2,如CST-101;K-Ras GTPase,如抗KRAS G12V mTCR细胞治疗;神经细胞粘附分子L1 L1CAM(CD171),如JCAR-023;潜伏膜蛋白1/潜伏膜蛋白2,如Ad5f35-LMPd1-2-转导的自体树突细胞;黑素瘤相关抗原10,如MAGE-A10C796T和MAGE-A10 TCR;黑素瘤相关抗原3/黑素瘤相关抗原6(MAGE A3/A6)如KITE-718;间皮素,如CSG-MES0、和TC-210;NKG2D,如NKR-2;Ntrkr1酪氨酸激酶受体,如JCAR-024;T细胞受体,如BPX-701、和IMCgp100;T-淋巴细胞,如TT-12;肿瘤浸润性淋巴细胞,如LN-144、和LN-145;和维尔姆斯瘤蛋白质,如JTCR-016、WT1-CTL。

[1263] 淋巴瘤或者白血病组合疗法

[1264] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗淋巴瘤或白血病。这些药剂包括阿地白介素、alvocidib、氨磷汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、Bcl-2家族蛋白质抑制剂ABT-263、 β alsethine、BMS-345541、硼替佐米(VELCADE[®])、硼替佐米(VELCADE[®]、PS-341)、苔藓抑素1、白消安、campath-1H、卡铂、卡非佐米(Kyprolis[®])、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、CC-5103、苯丁酸氮芥、CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、和泼尼松)、顺铂、克拉屈滨、氟达拉滨、姜黄素、CVP(环磷酰胺、长春新碱、和泼尼松)、环磷酰胺、环孢菌素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西紫杉醇、多拉司他汀10、多柔比星、盐酸多柔比星、DT-PACE(地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺、和依托泊苷)、因扎托雷、阿法依伯汀、依托泊苷、依维莫司(RAD001)、FCM(氟达拉滨、环磷酰胺、和米托蒽醌)、FCR(氟达拉滨、环磷酰胺、和利妥昔单抗)、芬维A胺、非格司亭、夫拉平度、氟达拉滨、FR(氟达拉滨和利妥昔单抗)、格尔德霉素(17-AAG)、hyperCVAD(超分割环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松、甲氨蝶呤、和阿糖胞苷)、ICE(异环磷酰胺、卡铂、和依托泊苷)、异环磷酰胺、盐酸伊立替康、干扰素 α -2b、伊沙匹隆、来那度胺(REVLIMID[®]、CC-5013)、淋巴因子-活化的杀伤细胞、MCP(米托蒽醌、苯丁酸氮芥、和泼尼松龙)、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、莫特沙芬钆、霉酚酸酯、奈拉滨、obatocicax(GX15-070)、奥利默森、乙酸奥曲肽、 ω -3脂肪酸、Omr-IgG-am(WNIG、Omrrix)、奥沙利铂、紫杉醇、帕博西尼(PD0332991)、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、哌立福辛、泼尼松龙、泼尼松、重组f1t3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素 α 、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、R-CHOP(利妥昔单抗和CHOP)、R-CVP(利妥昔单抗和CVP)、R-FCM(利妥昔单抗和FCM)、R-ICE(利妥昔单抗和ICE)、和R-MCP(利妥昔单抗和MCP)、R-roscovitine(seliciclib、CYC202)、沙格司亭、柠檬酸昔多芬、辛伐他汀、西罗莫司、苯乙烯砷s、他克莫司、坦螺旋霉素、替西罗莫司(CC1-779)、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、塞替派、替吡法尼、长春新碱、硫酸长春新碱、长春瑞滨二酒石酸盐、SAHA(suberanylo异羟肟酸、或suberoyl、anilide、和异羟肟酸)、威罗菲尼(Zelboraf[®])和维奈妥拉(ABT-199)。

[1265] 一种修饰的方法为放射免疫治疗,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒,如铟-

111、钇-90和碘-131组合。组合疗法的实例包括,但不限于,碘-131托西莫单抗(BEXXAR[®])、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN[®])、和BEXXAR[®]与CHOP。

[1266] 上述治疗可以补充或组合有干细胞移植或治疗。治疗方法包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体治疗、生物治疗、酶抑制剂治疗、全身照射、干细胞输注、干细胞支持的骨髓根除、体外-处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60伽马射线治疗、博来霉素、常规手术、放射治疗和非骨髓根除的同种异基因造血干细胞移植。

[1267] 非霍奇金淋巴瘤组合疗法

[1268] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL),尤其是起源于B细胞的瘤的治疗,包括使用单克隆抗体、标准化疗方法(例如,CHOP,CVP,FCM,MCP,等)、放射免疫治疗,及其组合,尤其是抗体治疗与化疗的整合。

[1269] 用于治疗NHL/B-细胞癌症的未缀合的单克隆抗体的实例包括利妥昔单抗、阿仑单抗、人或人源化抗CD20抗体、鲁昔单抗、抗TNF-相关的诱导凋亡的配体(抗TRAIL)、贝伐单抗、加利昔单抗、依帕珠单抗、SGN-40和抗CD74。

[1270] 用于治疗NHL/B-细胞癌症的实验性抗体试剂的实例包括奥法木单抗、ha20、PR0131921、阿仑单抗、加利昔单抗、SGN-40、CHIR-12.12、依帕珠单抗、鲁昔单抗、阿泊珠单抗、米拉珠单抗和贝伐单抗。

[1271] 用于NHL/B-细胞癌症的化疗标准方案的实例包括CHOP、FCM、CVP、MCP、R-CHOP、R-FCM、R-CVP和R-MCP。

[1272] 用于NHL/B-细胞癌症的放射免疫治疗的实例包括钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN[®])和碘-131托西莫单抗(BEXXAR[®])。

[1273] 套细胞淋巴瘤组合疗法

[1274] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗套细胞淋巴瘤(MCL),其包括组合化疗如CHOP、hyperCVAD和FCM。这些方案也可以用单克隆抗体利妥昔单抗补充以形成组合疗法R-CHOP、hyperCVAD-R和R-FCM。任何上述治疗可以与干细胞移植或ICE组合以治疗MCL。

[1275] 适合治疗MCL的治疗剂的其它实例包括:

[1276] -免疫疗法,诸如单克隆抗体(如利妥昔单抗)及癌症疫苗(诸如GTOP-99),其是基于个体患者的肿瘤的基因组成;

[1277] -放射免疫疗法,其中单克隆抗体与放射性同位素颗粒诸如碘-131托西莫单抗(BEXXAR[®])、钇-90替伊莫单抗(ZEVALIN[®])及BEXXAR[®]与CHOP的依序治疗组合;

[1278] -与高剂量化学疗法、给予诸如硼替佐米(VELCADE[®]或PS-341)的蛋白酶体抑制剂或给予诸如沙立度胺(尤其与利妥昔单抗组合)的抗血管生成剂联合的自体干细胞移植;

[1279] -与其它化学治疗剂组合的引起Bcl-2蛋白降解且提高对化学疗法的癌细胞敏感性的药物(诸如奥利默森);

[1280] -mTOR抑制剂,其可引起细胞生长抑制及甚至细胞死亡。非限制性实例为西罗莫司、替西罗莫司(TORISEL[®],CCI-779)、CC-115、CC-223、SF-1126、PQR-309(必米昔布

(bimiralisib))、沃塔昔布(voxtalisib)、GSK-2126458以及替西罗莫司与瑞图宣[®]、VELCADE[®]或其它化学治疗剂的组合。

[1281] -其它药剂,诸如夫拉平度、帕博昔布(PD0332991)、R-罗斯维汀(塞利希布,CYC202)、苯乙烯砒、奥巴克拉(GX15-070)、TRAIL、抗TRAIL死亡受体DR4及DR5抗体、替西罗莫司(TORISEL[®],CC1-779)、依维莫司(RAD001)、BMS-345541、姜黄素、SAHA、沙立度胺、来那度胺(REVLIMID[®],CC-5013)及格尔德霉素(17-AAG)。

[1282] Waldenstrom巨球蛋白血症组合疗法

[1283] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗Waldenstrom巨球蛋白血症(WM),其包括阿地白介素、阿仑单抗、alvocidib、氨磷汀三水合物、氨基喜树碱、抗瘤酮A10、抗瘤酮AS2-1、抗胸腺细胞球蛋白、三氧化二砷、自体人肿瘤-衍生的HSPPC-96、Bcl-2家族蛋白质抑制剂ABT-263、βalethine、硼替佐米(VELCADE[®])、苔藓抑素1、白消安、campath-1H、卡铂、卡莫司汀、乙酸卡泊芬净、CC-5103、顺铂、氯法拉滨、环磷酰胺、环孢菌素、阿糖胞苷、地尼白介素、地塞米松、多西紫杉醇、多拉司他汀10、盐酸多柔比星、DT-PACE、因扎托雷、阿法依伯汀、依帕珠单抗(hLL2-抗CD22人源化抗体)、依托泊苷、依维莫司、芬维A胺、非格司亭、氟达拉滨、异环磷酰胺、铟-111单克隆抗体MN-14、碘-131托西莫单抗、盐酸伊立替康、伊沙匹隆、淋巴因子-活化的杀伤细胞、美法仑、美司钠、甲氨蝶呤、盐酸米托蒽醌、单克隆抗体CD19(如tisagenlecleucel-T、CART-19、CTL-019)、单克隆抗体CD20、莫特沙芬钆、霉酚酸酯、奈拉滨、奥利默森、乙酸奥曲肽、ω-3脂肪酸、奥沙利铂、紫杉醇、培非格司亭、PEG化脂质体盐酸多柔比星、喷司他丁、哌立福辛、泼尼松、重组flt3配体、重组人血小板生成素、重组干扰素α、重组白介素-11、重组白介素-12、利妥昔单抗、沙格司亭、柠檬酸昔多芬(VIAGRA[®])、辛伐他汀、西罗莫司、他克莫司、坦螺旋霉素、沙利度胺、治疗性同种异体淋巴细胞、塞替派、替吡法尼、托西莫单抗、维托珠单抗、硫酸长春新碱、长春瑞滨二酒石酸盐、伏立诺他、WT1126-134肽疫苗、WT-1类似肽疫苗、钇-90替伊莫单抗、钇-90人源化依帕珠单抗、和其任意组合。

[1284] 用于治疗WM的治疗方法的实例包括外周血干细胞移植、自体造血干细胞移植、自体骨髓移植、抗体治疗、生物治疗、酶抑制剂治疗、全身照射、干细胞输注、干细胞支持的骨髓根除、体外-处理的外周血干细胞移植、脐带血移植、免疫酶技术、低LET钴-60伽马射线治疗、博来霉素、常规手术、放射治疗和非骨髓根除的同种异基因造血干细胞移植。

[1285] 弥漫性大B细胞淋巴瘤组合疗法

[1286] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL),其包括环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、抗CD20单克隆抗体、依托泊苷、博来霉素、针对WM列出的许多药剂、以及它们的任何组合,如ICE和R-ICE。

[1287] 慢性淋巴细胞白血病组合疗法

[1288] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL),其包括苯丁酸氮芥、环磷酰胺、氟达拉滨、喷司他丁、克拉屈滨、多柔比星、长春新碱、泼尼松、泼尼松龙、阿仑单抗、针对WM列出的许多药剂,以及组合化疗和化学免疫治疗,包括以下通常组合方案:CVP、R-CVP、ICE、R-ICE、FCR和FR。

[1289] 骨髓纤维化组合疗法

[1290] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗骨髓纤维化,其包括hedgehog抑制剂,组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,和酪氨酸激酶抑制剂。hedgehog抑制剂的非限制性实例为saridegib和维莫德吉。

[1291] HDAC抑制剂的实例包括,但不限于,pracinostat和帕比司他。

[1292] 酪氨酸激酶抑制剂的非限制性实例包括来他替尼、博舒替尼、伊马替尼、gilteritinib、radotinib、和卡博替尼。

[1293] 过增生性疾病组合疗法

[1294] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗过度增殖性疾病,其包括与JAK抑制剂和/或PI3K δ 抑制剂组合使用的以下治疗剂:吉西他滨、nab-紫杉醇,和吉西他滨/nab-紫杉醇。

[1295] 膀胱癌组合疗法

[1296] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗膀胱癌,其包括阿特殊单抗、卡铂、顺铂、多西紫杉醇、多柔比星、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、异环磷酰胺、干扰素 α -2b、甲氨蝶呤、丝裂霉素、nab-紫杉醇、紫杉醇、培美曲塞、塞替派、长春碱、及其任意组合。

[1297] 乳腺癌组合疗法

[1298] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗乳腺癌,其包括白蛋白-结合的紫杉醇、阿那曲唑、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、依维莫司、依西美坦、氟尿嘧啶、氟维司群、吉西他滨、伊沙匹隆、拉帕替尼、来曲唑、甲氨蝶呤、米托蒽醌、紫杉醇、聚乙二醇化脂质体多柔比星、帕妥珠单抗、他莫昔芬、托瑞米芬、曲妥单抗、长春瑞滨、及其任意组合。

[1299] 三阴性乳腺癌组合疗法

[1300] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗三阴性乳腺癌,其包括环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、表柔比星、氟尿嘧啶、紫杉醇、和其组合。

[1301] 结肠直肠癌组合疗法

[1302] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗结肠直肠癌,其包括贝伐单抗、卡培他滨、西妥昔单抗、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、帕尼单抗、ziv-阿柏西普、及其任意组合。

[1303] 去势抵抗前列腺癌组合疗法

[1304] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗去势抵抗前列腺癌,其包括阿比特龙、卡巴他赛、多西紫杉醇、恩杂鲁胺、泼尼松、西普鲁塞-T、及其任意组合。

[1305] 食管和食管胃接合处癌症组合疗法

[1306] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗食管和食管胃接合处癌症,其包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥单抗、及其任意组合。

[1307] 胃癌组合疗法

[1308] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗胃癌,其包括卡培他滨、卡铂、顺铂、多西紫杉醇、表柔比星、氟嘧啶、氟尿嘧啶、伊立替康、甲酰四氢叶酸、丝裂霉素、奥沙利铂、紫杉醇、雷莫芦单抗、曲妥单抗、及其任意组合。

[1309] 头颈癌组合疗法

[1310] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗头颈癌,其包括阿法替尼、博来霉素、卡培他滨、卡铂、西妥昔单抗、顺铂、多西紫杉醇、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、甲氨蝶呤、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、长春瑞滨、及其任意组合。

[1311] 肝胆管癌组合疗法

[1312] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗肝胆管癌,其包括卡培他滨、顺铂、氟嘧啶、5-氟尿嘧啶、吉西他滨、奥沙利铂、索拉非尼、及其任意组合。

[1313] 肝细胞癌组合疗法

[1314] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗肝细胞癌,其包括卡培他滨、多柔比星、吉西他滨、索拉非尼、及其任意组合。

[1315] 非小细胞肺癌组合疗法

[1316] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗非小细胞肺癌(NSCLC),其包括阿法替尼、白蛋白-结合的紫杉醇、阿雷替尼、贝伐单抗、贝伐单抗、卡博替尼、卡铂、顺铂、克唑替尼、达拉菲尼、多西紫杉醇、埃罗替尼、依托泊苷、吉西他滨、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、培美曲塞、雷莫芦单抗、曲美替尼、曲妥单抗、凡德他尼、威罗菲尼、长春碱、长春瑞滨、及其任意组合。

[1317] 小细胞肺癌组合疗法

[1318] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗小细胞肺癌(SCLC),其包括 bendamustine、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、吉西他滨、ipillimumab、伊立替康、纳武单抗、紫杉醇、替莫唑胺、拓扑替康、长春新碱、长春瑞滨、及其任意组合。

[1319] 黑色素瘤组合疗法

[1320] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗黑色素瘤,其包括白蛋白结合的紫杉醇、卡铂、顺铂、cobimetinib、达拉菲尼、dacrabazine、IL-2、伊马替尼、干扰素 α -2b、依匹木单抗、亚硝基脲、纳武单抗、紫杉醇、派姆单抗、pilimumab、替莫唑胺、曲美替尼、威罗菲尼、长春碱、及其任意组合。

[1321] 卵巢癌组合疗法

[1322] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗卵巢癌,其包括5-氟尿嘧啶、白蛋白结合的紫杉醇、六甲蜜胺、阿那曲唑、贝伐单抗、卡培他滨、卡铂、顺铂、环磷酰胺、多西紫杉醇、多柔比星、依托泊苷、依西美坦、吉西他滨、异环磷酰胺、伊立替康、来曲唑、醋酸亮丙瑞林、脂质体多柔比星、乙酸甲地孕酮、美法仑、奥拉帕尼、奥沙利铂、紫杉醇、帕唑帕尼、培美曲塞、他莫昔芬、拓扑替康、长春瑞滨、及其任意组合。

[1323] 胰腺癌组合疗法

[1324] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗胰腺癌,其包括5-氟尿嘧啶、白蛋白-结合的紫杉醇、卡培他滨、顺铂、多西紫杉醇、埃罗替尼、氟嘧啶、吉西他滨、伊立替康、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、紫杉醇、及其任意组合。

[1325] 肾细胞癌组合疗法

[1326] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂适合治疗肾细胞癌,其包括阿西替尼、贝伐单抗、卡博替尼、埃罗替尼、依维莫司、乐伐替尼、纳武单抗、帕唑帕尼、索拉非尼、舒尼替尼、替西罗莫司、及其任意组合。

[1327] 化合物制备

[1328] 本发明的一些实施方案涉及适用于制备本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的方法及中间体。

[1329] 本文所述的化合物可以通过本领域已知的任何手段(包括色谱法例如高效液相色谱法(HPLC)、制备薄层色谱法、快速柱色谱法和离子交换色谱法)来纯化。可以使用任何合适的固定相,包括正相和反相以及离子树脂。最典型地,所公开的化合物通过硅胶和/或氧化铝色谱法纯化。

[1330] 在制备主题化合物的任何方法中,可能有必要和/或希望保护任何有关分子上的敏感或反应性基团。这可以通过如标准著作例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis,”4th ed.,Wiley,New York2006中所述的常规保护基来实现。可以使用本领域已知的方法在方便的后续阶段除去保护基。

[1331] 适用于实施方案的方法中的例示性化学实体现将通过参考说明性合成方案关于本文中的其通用制备及后续具体实例来描述。业内人士应认识到,为获得本文中的各种化合物,可适当地选定起始材料以使得适当时在具有或不具有保护的情况下经由反应方案携带最终所需取代基,得到所需产物。可替代地,可能需要或期望采用可经由反应方案携带且适当时经所需取代基置换的合适基团代替最终所需取代基。此外,本领域技术人员应认识到,以下方案中所示的转换可按与特定侧基的官能性相容的任何次序来执行。通用方案中所描绘的反应中的每个优选在约0℃至所用有机溶剂的回流温度的温度运行。

[1332] 本发明的方法一般提供特定对映异构体或非对映异构体作为所需产物,但对映异构体或非对映异构体的立体化学在所有情况下均未得到确定。当未确定对映异构体或非对映异构体中特定立体中心的立体化学时,在不在该特定立体中心处显示任何立体化学的情况下绘制化合物,即使该化合物可为实质上对映异构性纯或非对映异构性纯也如此。

[1333] 本公开化合物的代表性合成描述于以下方案及后续特定实例中。

[1334] 缩写和首字母缩写的列表

[1335]	缩写	含义
[1336]	°C	摄氏度
[1337]	Ac	乙酰基
[1338]	ACN或者MeCN	乙腈
[1339]	AcOH	乙酸
[1340]	aq.	含水
[1341]	Ar	氩气
[1342]	ATP	三磷酸腺苷
[1343]	Boc	叔丁基氧基羰基
[1344]	br	宽
[1345]	CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[1346]	CH(OCH ₃) ₃	原甲酸三甲酯
[1347]	c-Pr或者c-丙基	环丙基
[1348]	d	二重峰或者氘代的
[1349]	DCE	二氯乙烯

[1350]	DCM或者CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
[1351]	dd	双二重峰
[1352]	DIEA或者DIPEA	二异丙基乙基胺
[1353]	DMAc或者DMA	二甲基乙酰胺
[1354]	DMF	二甲基甲酰胺
[1355]	DMSO	二甲基亚砷
[1356]	DME	二甲氧基乙烷
[1357]	dt	二重-三重峰
[1358]	eq	当量
[1359]	ES/MS	电喷雾质谱
[1360]	Et	乙基
[1361]	EA或者EtOAc	乙酸乙酯
[1362]	g	克
[1363]	HATU	1-[二(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[1364]	HCOOH	甲酸
[1365]	Hex	己烷
[1366]	HPLC	高压液相色谱法
[1367]	hr或者h或者hrs	小时
[1368]	Hz	赫兹
[1369]	IPA	异丙醇
[1370]	i-Pr	异丙基
[1371]	J	耦合常数(MHz)
[1372]	K ₂ CO ₃	碳酸钾
[1373]	Kg或者kg	千克
[1374]	L	升
[1375]	LCMS或者LC-MS	液相色谱-质谱
[1376]	M	摩尔浓度
[1377]	m	多重峰
[1378]	M+	质子峰
[1379]	M+H+	质子峰+氢
[1380]	Me	甲基
[1381]	MeOH	甲醇
[1382]	mg	毫克
[1383]	MHz	兆赫兹
[1384]	ml或者mL	毫升
[1385]	mM	毫摩尔浓度
[1386]	mmol	毫摩尔
[1387]	mol	摩尔

[1388]	MS	质谱
[1389]	Ms	甲烷磺酰基
[1390]	N	正
[1391]	NaH	氢化钠
[1392]	n-Bu或者Bu	丁基
[1393]	NH ₄ Cl	氯化铵
[1394]	NMR	核磁共振
[1395]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[1396]	Pd-C/Pd/C	钯/碳
[1397]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯
[1398]	PE	石油醚
[1399]	Ph	苺基
[1400]	q	四重峰
[1401]	RP	反相
[1402]	RT或者rt	室温
[1403]	s	单峰
[1404]	sat.或者satd.	饱和的
[1405]	sec-Bu	仲丁基
[1406]	t	三重峰
[1407]	T3P	丙基膦酸酐溶液
[1408]	TEA	三乙胺
[1409]	t-Bu或tert-Bu或t-butyl	叔丁基
[1410]	TFA	三氟乙酸
[1411]	THF	四氢呋喃
[1412]	TR-FRET	时间分辨荧光能量转移
[1413]	δ	化学位移(ppm)
[1414]	μL或者μl	微升
[1415]	μM	微摩尔浓度

[1416] 通用合成方案

[1417] 通用反应方案I、II、III、IV及V是作为本发明的另外实施方案来提供,且说明用于制备本发明的某些化合物且可用于制备本发明的另外的化合物的通用方法。式(1)至(20)的变量(例如R¹、R²、R³、R⁴)中的每个如本文所定义。

[1418] 本公开化合物可使用本文公开的方法及鉴于本文公开内容及本领域中熟知的方法而为本领域技术人员显而易见的其常规修改来加以制备。除本文中的教导内容之外,也可使用常规且熟知的合成方法。本文所描述的典型化合物的合成可如以下实例中所描述来实现。若可获得,则试剂可例如自Sigma Aldrich或其它化学供应商商购。一般而言,本文所描述的化合物在室温及大气压下通常为稳定且可分离的。

[1419] 本公开化合物的典型实施方案可以利用下面描述的一般反应方案合成。鉴于本申请的描述对于本领域技术人员而言显而易见的是,该一般反应方案可以通过用具有类似结

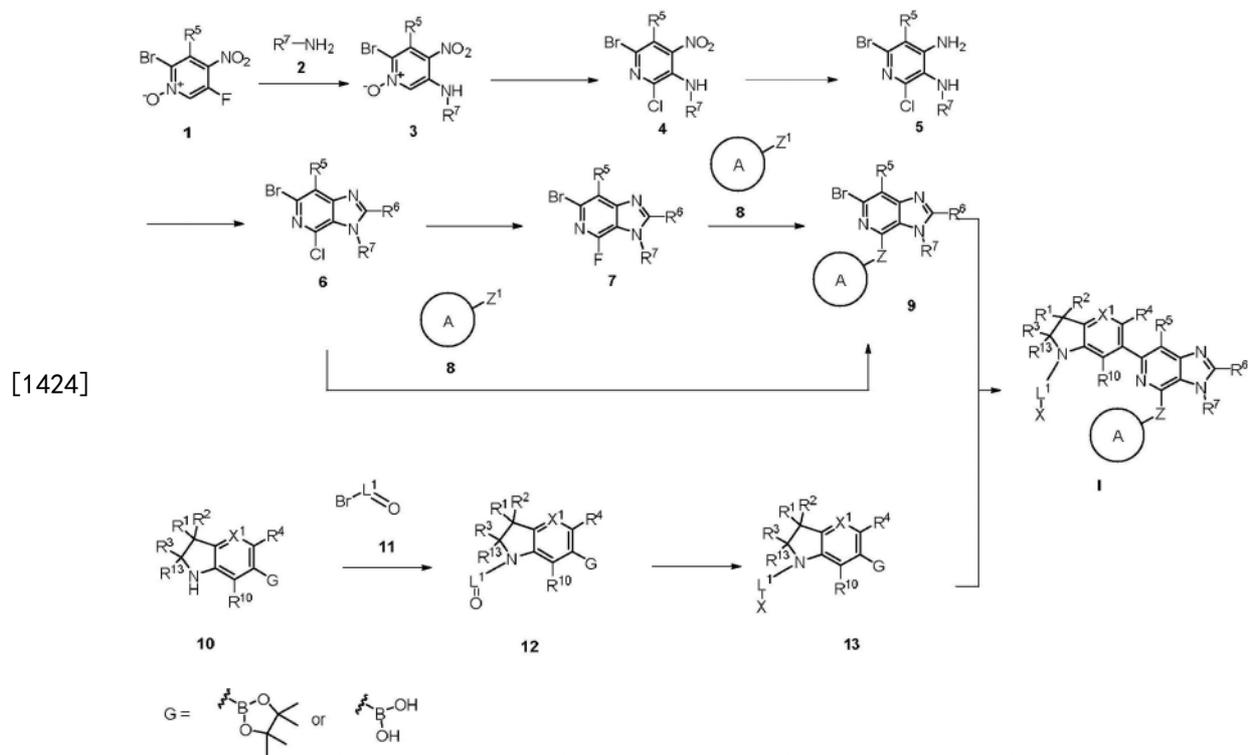
构的其他原料替换起始原料而进行变化,从而得到对应的不同的产物。下面的合成描述给出了起始原料可如何变化得到相应产物的多个实例。在限定了取代基的给定所需产物的情况下,所必需的起始原料通常可通过检查确定。起始原料典型地自商业来源得到或利用公开的方法合成。为合成作为本公开所述实施方案的化合物,检查需要合成的化合物的结构会提供各个取代基的鉴定。考虑到文中所给出的实施例,通过简单的检查方法,最终产物的确定通常使得必需原料的确定变得明了。

[1420] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在结合其一起描述的反应条件下具有惰性的溶剂(包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、二氯甲烷、二乙醚、甲醇及其类似物质)。除非相反地说明,否则本发明的反应中所使用的溶剂为惰性有机溶剂,且反应在惰性气体(优选地氮气或氩气)下进行。

[1421] 反应方案I

[1422] 式I化合物可使用与下文所示的反应方案I类似的方法来制备。

[1423] 反应方案I



[1425] $Z^1 = OH, CH(F^8)_2$, 或 $NH(R^8)$

[1426] 步骤1-制备式(3)化合物

[1427] 可通过组合化合物(1)与(2)来制造式(3)化合物。化合物(1)及(2)为可商购的或可通过本领域中已知的方法来制造。可在诸如THF的合适溶剂中使化合物(1)与(2)混合。在于介于 $0^\circ C$ 与 $100^\circ C$ 之间的温度搅拌达介于10min与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,使反应物冷却至室温。可通过过滤或沉淀获得式(3)化合物。

[1428] 步骤2-制备式(4)化合物

[1429] 可通过经本领域中已知的方法来氯化式(3)化合物来制备式(4)化合物。可在诸如甲苯的合适溶剂中使式(3)化合物与 $POCl_3$ 混合。在于介于 $0^\circ C$ 与 $100^\circ C$ 之间的温度搅拌达介于10min与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,使反应物冷却至室温。随后,可在减压下

移除溶剂。为萃取式(4)化合物,可添加诸如乙酸乙酯的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(4)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(4)化合物。

[1430] 步骤3-制备式(5)化合物

[1431] 可通过经本领域中已知的方法还原式(4)化合物来制备式(5)化合物。可在诸如THF、MeOH或水的合适溶剂或由THF、MeOH及水组成的溶剂混合物中使式(4)化合物与锌粉及氯化铵混合。在于介于0°C与100°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,使反应物冷却至室温且经由硅藻土床过滤。为萃取式(5)化合物,可添加诸如乙酸乙酯的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(5)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(5)化合物。

[1432] 步骤4-制备式(6)化合物

[1433] 可通过经本领域中已知的方法环化式(5)化合物来制备式(6)化合物。可使式(5)化合物与原甲酸三甲酯及甲酸混合。在于介于0°C与100°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,经由蒸馏来移除剩余溶剂。为萃取式(6)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(6)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀、结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化或用诸如醚(包括但不限于甲基叔丁醚)的有机溶剂来洗涤式(6)化合物。

[1434] 步骤5-制备式(7)化合物

[1435] 可通过经本领域中已知的方法氟化式(6)化合物来制备式(7)化合物。可在诸如DMF的溶剂中使式(6)化合物与氟化铯混合。在于介于室温与110°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,通过添加冰水或通过将反应混合物添加至冰水中来使反应物冷却至0°C与室温之间。为萃取式(7)化合物,可添加诸如乙酸乙酯的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(7)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(7)化合物。

[1436] 步骤6-制备式(9)化合物

[1437] 可通过经本领域中已知的方法组合式(6)与(8)化合物或组合式(7)与(8)化合物来制造式(9)化合物。式(8)化合物为可商购的或可通过本领域中已知的方法来制造。可在存在诸如氢氧化钠的碱的情况下在诸如NMP或DMA的合适溶剂中使式(8)化合物与式(6)或(7)化合物混合。在于介于室温与100°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,可将反应物添加至水中且用诸如10%柠檬酸的酸处理。可通过过滤或沉淀获得式(7)化合物。

[1438] 步骤7-制备式(12)化合物

[1439] 可通过经本领域中已知的方法组合式(10)与(11)化合物来制造式(12)化合物。式(10)及(11)化合物为可商购的或可通过本领域中已知的方法来制造。可在存在诸如碳酸钾的碱的情况下在诸如DMF的合适溶剂中混合式(10)与(11)化合物。在于介于室温与50°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,使反应物冷却至室温。为萃取式(12)化合物,可添加诸如乙酸乙酯的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(12)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任

何合适方法来纯化式(12)化合物。

[1440] 步骤8-制备式(13)化合物

[1441] 可通过经本领域中已知的方法还原性胺化式(12)化合物来制备式(13)化合物。可在存在诸如乙酸或路易斯酸(Lewis acid)(诸如氯化锌)的酸的情况下在诸如二氯乙烷或甲醇的合适溶剂中使式(12)化合物及可商购或通过本领域中已知的方法合成的胺与诸如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠的还原剂混合。在于介于0°C与室温之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,可将反应物添加至诸如饱和碳酸氢钠水溶液的水溶液中。为萃取式(13)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(13)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(13)化合物。

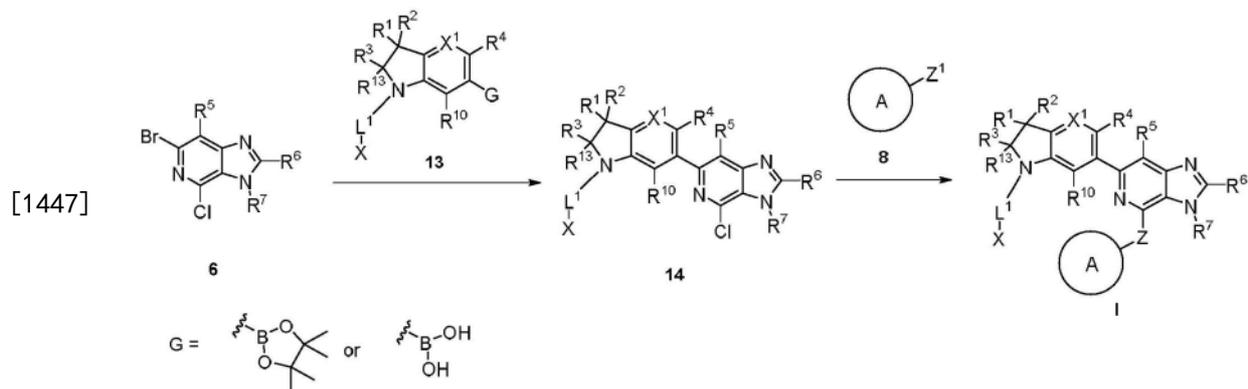
[1442] 步骤9-制备式(I)化合物

[1443] 可通过经本领域中已知的方法组合式(9)化合物与式(13)化合物来制造式(I)化合物。可在存在诸如四(三苯基膦)钯的催化剂及诸如碳酸铯、碳酸钠或磷酸三钾的碱的情况下在诸如二甲氧基乙烷与水混合物或DMAc与水混合物的合适溶剂中使式(9)与(13)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(I)化合物。为萃取式(I)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(I)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(I)化合物。

[1444] 反应方案II

[1445] 可使用与下文所示的反应方案II类似的替代方法来制备式(I)化合物。

[1446] 反应方案II



[1448] $z^1 = \text{OH}, \text{CH}(\text{R}^8)_2, \text{或} \text{NH}(\text{R}^8)$

[1449] 步骤1-制备式(14)化合物

[1450] 可通过经本领域中已知的方法组合式(6)与(13)化合物来制造式(14)化合物。可在存在诸如四(三苯基膦)钯的催化剂及诸如碳酸铯、碳酸钠或磷酸三钾的碱的情况下在诸如二甲氧基乙烷与水混合物或DMAc与水混合物的合适溶剂中使式(6)与(13)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(14)化合物。为萃取式(14)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(14)化合物。可通过诸如硅

胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(14)化合物。

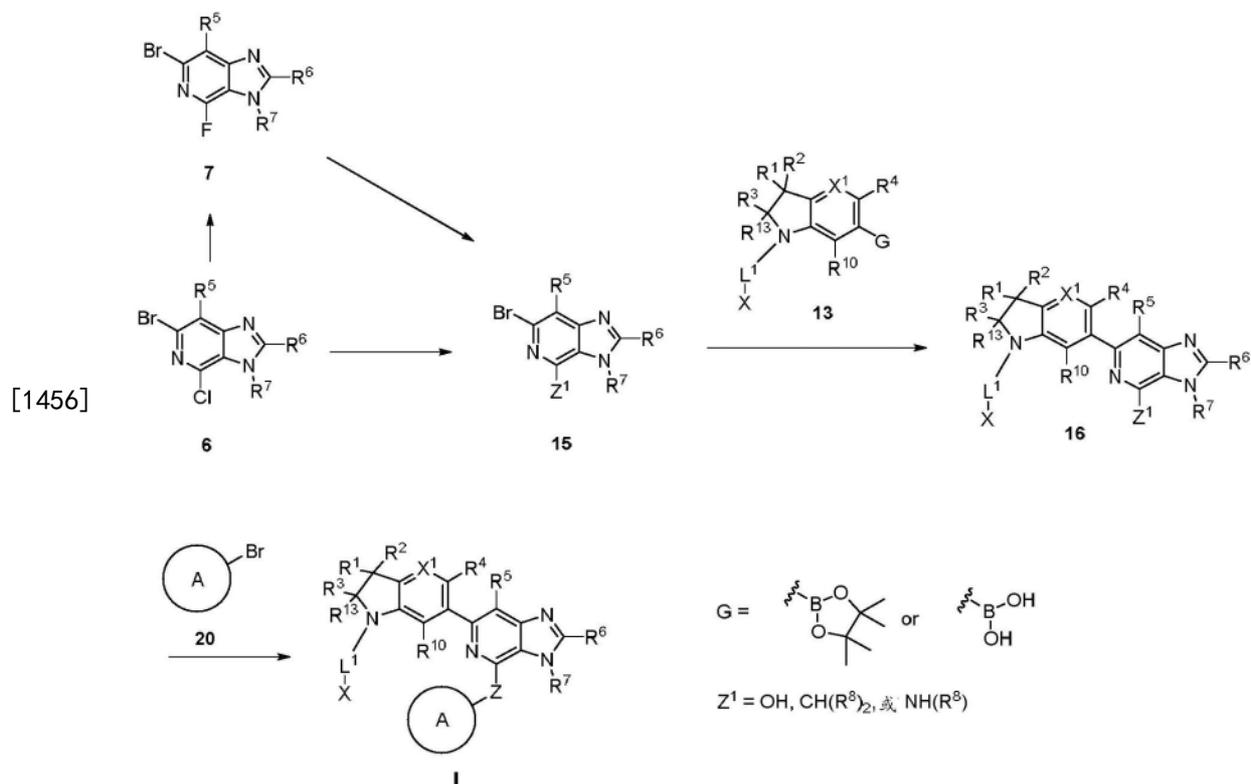
[1451] 步骤2-制备式(I)化合物

[1452] 可通过经本领域中已知的方法组合式(8)与(14)化合物来制造式(I)化合物。可在存在诸如三(二亚苄基丙酮)二钯的催化剂、诸如4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)的配位体及诸如碳酸铯的碱的情况下在诸如二噁烷的合适溶剂中使式(8)与(14)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(I)化合物。为萃取式(I)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(I)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(I)化合物。

[1453] 反应方案III

[1454] 可使用与下文所示的反应方案III类似的替代方法来制备式(I)化合物。

[1455] 反应方案III



[1457] 步骤1-制备式(15)化合物

[1458] 可通过经本领域中已知的方法胺化式(6)化合物来制造式(15)化合物。可在诸如N-甲基吡咯烷酮的合适溶剂中使式(6)化合物与氢氧化铵溶液混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与48小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可将式(15)化合物添加至水中且进一步冷却至0°C,同时搅拌。可通过诸如过滤或沉淀的本领域中已知的任何合适方法来分离式(15)化合物。

[1459] 步骤2-制备式(16)化合物

[1460] 可通过经本领域中已知的方法组合式(13)与(15)化合物来制造式(16)化合物。可

在存在诸如四(三苯基膦)钯的催化剂及诸如碳酸铯、碳酸钠或磷酸三钾的碱的情况下在诸如二甲氧基乙烷与水混合物、二甲基乙酰胺与水混合物或二甲基甲酰胺、二甲氧基乙烷与水混合物的合适溶剂中使式(13)与(15)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(16)化合物。为萃取式(16)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(16)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(16)化合物。

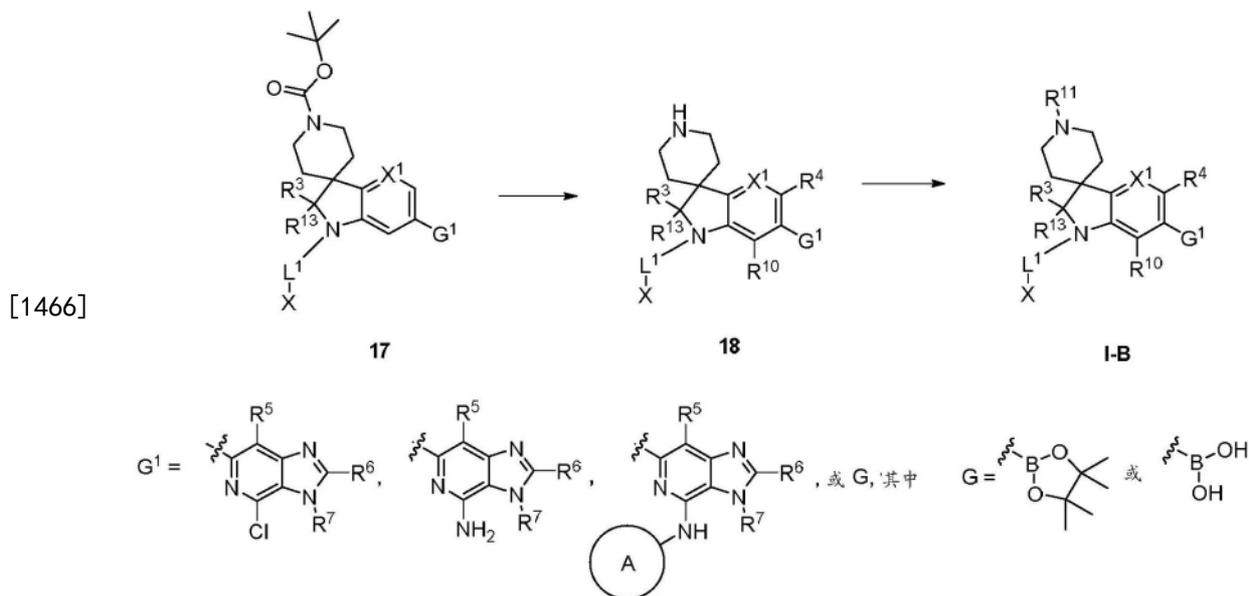
[1461] 步骤3-制备式(I)化合物

[1462] 可通过经本领域中已知的方法组合式(16)与(20)化合物来制造式(I)化合物。可在存在诸如三(二亚苄基丙酮)二钯的催化剂、诸如4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽的配位体及诸如碳酸铯的碱的情况下在诸如二噁烷的合适溶剂中使式(16)与(20)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(I)化合物。为萃取式(I)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(I)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(I)化合物。

[1463] 反应方案IV

[1464] 可使用与下文所示的反应方案IV类似的方法来制备式(I-B)化合物。

[1465] 反应方案IV



[1467] 步骤1-制备式(18)化合物

[1468] 可通过经本领域中已知的方法移除式(17)化合物的叔丁氧基羰基保护基团来制造式(18)化合物。可在诸如二氯甲烷或二噁烷的合适溶剂中使式(17)化合物与诸如4M盐酸溶液的酸性溶液混合。在于室温搅拌达介于10分钟与24小时之间的时间之后,在真空中蒸发溶剂。可通过诸如过滤、研磨或沉淀的本领域中已知的任何合适方法来分离式(18)化合物。

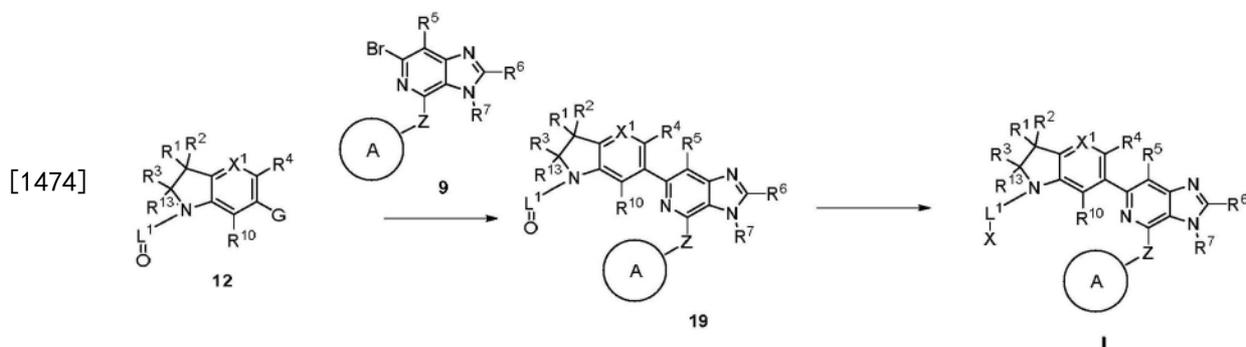
[1469] 步骤2-制备式(I-B)化合物

[1470] 可通过经本领域中已知的方法还原性胺化或酰胺合成式(18)化合物来制造式(I-B)化合物。可在存在诸如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠的还原剂及诸如乙酸或路易斯酸(诸如氯化锌)的酸的情况下在诸如二氯乙烷或甲醇的合适溶剂中,或在存在诸如HATU或丙基磷酸酐溶液的偶合剂的情况下在诸如乙腈、二甲基甲酰胺及二氯乙烷的合适溶剂中,使式(18)化合物与可商购或通过本领域中已知的方法合成的胺,或可商购或通过本领域中已知的方法合成的酰氯,或可商购或通过本领域中已知的方法合成的羧酸混合。在于介于0°C与100°C之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间之后,可将反应物添加至诸如饱和碳酸氢钠水溶液的水溶液中。为萃取式(I-B)化合物,可添加诸如乙酸乙酯或二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(I-B)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(I-B)化合物。

[1471] 可使用与下文所示的反应方案V类似的替代方法来制备式(I)化合物。

[1472] 反应方案V

[1473] 反应方案V



[1475] 步骤1-制备式(19)化合物

[1476] 可通过经本领域中已知的方法组合式(9)与(12)化合物来制造式(19)化合物。可在存在诸如四(三苯基膦)钯的催化剂及诸如碳酸铯、碳酸钠或磷酸三钾的碱的情况下在诸如二甲氧基乙烷与水混合物、二甲基乙酰胺与水混合物或二甲基甲酰胺、二甲氧基乙烷与水混合物的合适溶剂中使式(9)与(12)化合物混合。在于介于50°C与150°C之间的温度搅拌达介于1小时与24小时之间的时间之后,使反应物冷却至室温。可过滤且在减压下浓缩式(19)化合物。为萃取式(19)化合物,可添加诸如二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(19)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、反相色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(19)化合物。

[1477] 步骤2-制备式(I)化合物

[1478] 可通过经本领域中已知的方法还原性胺化式(19)化合物来制备式(I)化合物。可在存在诸如乙酸或路易斯酸(诸如氯化锌)的酸的情况下在诸如二氯乙烷或甲醇的合适溶剂中使式(19)化合物及可商购或通过本领域中已知的方法合成的胺与诸如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠的还原剂混合。在于介于0°C与室温之间的温度搅拌达介于1h与24h之间的时间或直至反应完成为止之后,可将反应物添加至诸如饱和碳酸氢钠水溶液的水溶液中。为萃取式(I)化合物,可添加诸如乙酸乙酯及二氯甲烷的有机溶剂,接着用水及盐水洗涤。可使有机相浓缩以获得式(I)化合物。可通过诸如硅胶色谱法、研磨、沉淀或结晶的本领域中已知的任何合适方法来纯化式(I)化合物。

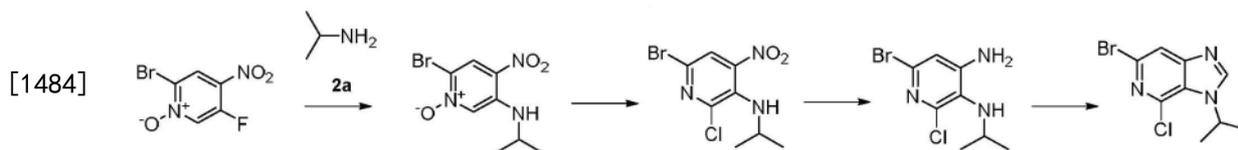
[1479] VII. 实施例

[1480] 在以下的具体实施例中提供了本公开的示例性化学实体。本领域技术人员将认识到,为了获得本文中的各种化合物,可以适当地选择原料,以使最终所需的取代基在适当保护或没有保护的情况下通过反应方案携带,得到所需的产物。或者,可能有必要或希望使用适当的基团代替最终所需的取代基,该适当的基团可通过反应方案携带并适当地被所需的取代基代替。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以与特定侧基的功能兼容的任何顺序进行。

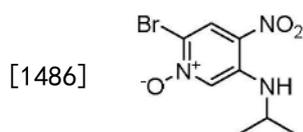
[1481] 本文提供的实施例描述了本文公开的化合物以及用于制备所述化合物的中间体的合成。应当理解,本文所述的各个步骤可以组合。还应理解,可以将化合物的不同批次合并,然后在下一合成步骤中进行。

[1482] 在以下实施例的描述中,描述了具体的实施方案。足够详细地描述了这些实施方案,以使本领域技术人员能够实践本公开的某些实施方案。在不脱离本公开范围的情况下,可以利用其他实施方案,并且可以进行逻辑和其他改变。因此,以下描述并非旨在限制本公开的范围。

[1483] 操作1:根据反应方案I制备式(6)化合物

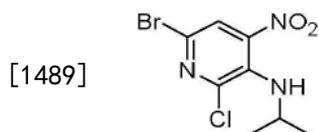


[1485] A. 制备2-溴-5-(异丙基氨基)-4-硝基吡啶1-氧化物



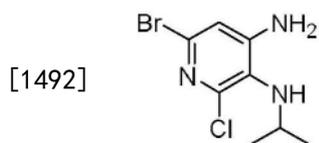
[1487] 在多颈圆底烧瓶中放置在THF (1.5L) 中的2-溴-5-氟-4-硝基吡啶1-氧化物 (1500.0g, 6.3mol) 并冷却至0℃。在0℃历时30min向其逐滴添加异丙胺 (600.0mL, 7.0mol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌24h。然后,将反应混合物过滤,用THF洗涤,得到2-溴-5-(异丙基氨基)-4-硝基吡啶1-氧化物,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[1488] B. 制备6-溴-2-氯-N-异丙基-4-硝基吡啶-3-胺



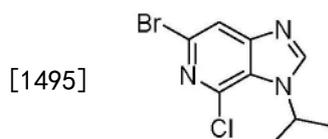
[1490] 在甲苯 (21L) 中放置2-溴-5-(异丙基氨基)-4-硝基吡啶1-氧化物 (1400.0g, 5.1mol)。在室温历时30min向其逐滴缓慢添加三乙胺 (4.2L) 并搅拌10min。然后将反应混合物冷却至0℃,然后历时30min滴加POCl₃ (1.4L)。将反应混合物缓慢温热至室温并加热至65摄氏度保持4h。然后,将其冷却至室温,倒入冰水中并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液然后盐水溶液洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗混合物通过柱色谱法使用100-200目硅胶纯化并将柱逐渐用10%乙酸乙酯/石油醚洗脱,得到6-溴-2-氯-N-异丙基-4-硝基吡啶-3-胺。

[1491] C. 制备6-溴-2-氯-N3-异丙基吡啶-3,4-二胺



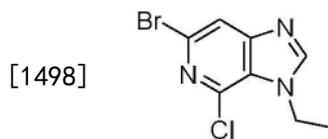
[1493] 向6-溴-2-氯-N-异丙基-4-硝基吡啶-3-胺(1000.0g, 3.4mol)在THF/MeOH(20L/20L)中的溶液添加锌粉(1775.0g, 27.2mol),然后在室温滴加NH₄Cl(1816.0g, 34.0mol)在水(20L)中的溶液,并将所得反应混合物在室温搅拌1h。然后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释并通过Celite床过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取,并将有机层用无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将粗化合物通过用甲基叔丁基醚洗涤纯化,得到6-溴-2-氯-N3-异丙基吡啶-3,4-二胺。

[1494] D. 制备6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

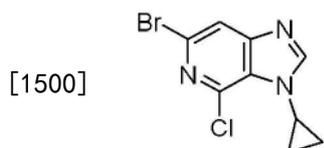


[1496] 向6-溴-2-氯-N3-异丙基吡啶-3,4-二胺(800.0g, 3.0mol)在CH(OCH₃)₃(5.2L)中的溶液添加HCOOH(65mL)。在将反应混合物在70℃搅拌3h之后,将剩余溶剂经蒸馏除去。然后添加水并将所得混合物用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,浓缩,并通过用甲基叔丁基醚洗涤纯化,得到6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶。

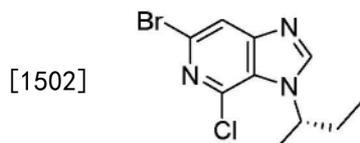
[1497] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用可商购的胺(包括乙基胺、环丙基胺,和(S)-丁基胺)替代异丙胺:



[1499] 6-溴-4-氯-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

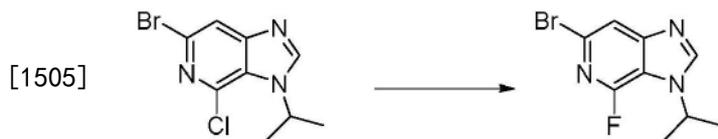


[1501] 6-溴-4-氯-3-环丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

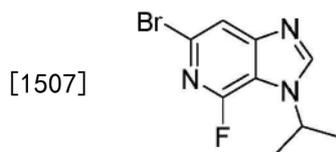


[1503] (S)-6-溴-3-(仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

[1504] 操作2:根据反应方案I制备式(7)化合物

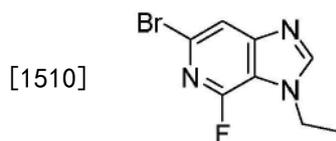


[1506] A. 制备6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

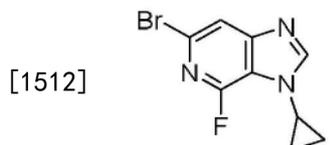


[1508] 将6-溴-3-异丙基-4-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(148g, 0.54mol)和氟化铯(819g, 5.40mol)在DMF(1.2L)中的混合物在110℃加热24h。将反应混合物倒入冰水(1L)中。将水层用乙酸乙酯(3x 1L)萃取。将有机层经硫酸钠干燥并浓缩,并将粗混合物使用柱色谱法(EA/Hex=2:3-1:1)进一步纯化,得到6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶。

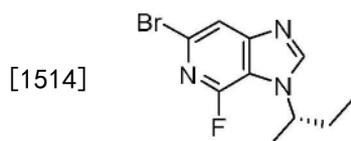
[1509] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作1下列举的化合物替代6-溴-3-异丙基-4-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作1的哪些化合物用于制备以下化合物):



[1511] 6-溴-3-乙基-4-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

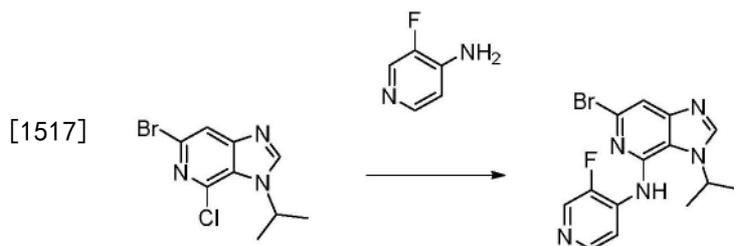


[1513] 6-溴-3-环丙基-4-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

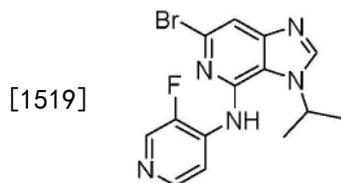


[1515] (S)-6-溴-3-(仲丁基)-4-氟-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶

[1516] 操作3:根据反应方案I制备式(9)化合物



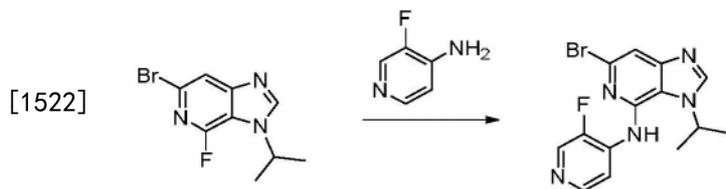
[1518] A.由6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶制备6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



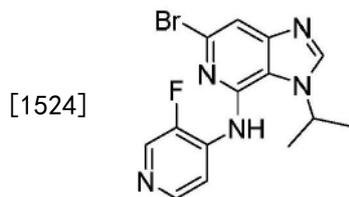
[1520] 在0℃向6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(50.0g, 182.0mmol)和3-氟吡啶-4-胺(22.5g, 200.0mmol)在NMP(300mL)中的溶液缓慢添加氢化钠(11.7g,

291.0mmol)。将混合物在0℃搅拌30min并在60℃加热16h。然后,将其冷却至室温,用水淬灭,并用10%柠檬酸酸化至pH 5。将所得析出物过滤并干燥,得到6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

[1521] 操作4:根据反应方案I制备式(9)化合物的可选方法



[1523] A. 由6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶制备6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

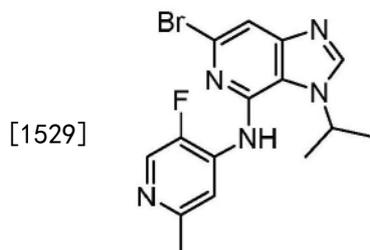


[1525] 历时5分钟向3-氟吡啶-4-胺(2.0g, 18mmol)在DMA(40mL)中的溶液添加氢氧化钠(1.4g, 36mmol)。将混合物在室温搅拌15分钟,然后添加6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(5.5g, 21mmol)。在室温搅拌16小时之后,将反应混合物用水(200mL)淬灭。将浆料搅拌1小时,过滤,并用水洗涤,得到6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

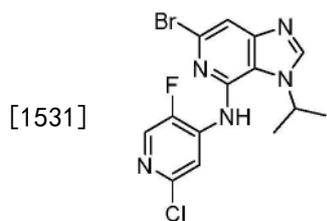
[1526] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[1527] • 使用可商购的胺(包括4-氨基-5-氟-2-甲基吡啶、3,5-二氟吡啶-4-胺,和2-氯-5-氟吡啶-4-胺)替代3-氟吡啶-4-胺;和/或

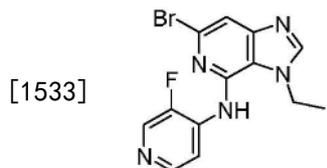
[1528] • 使用在操作1下列举的化合物替代6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶或者使用在操作2下列举的化合物替代6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作2的哪些化合物用于制备以下化合物):



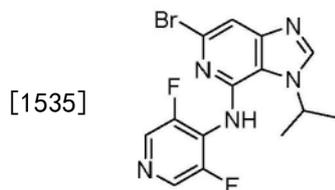
[1530] 6-溴-N-(5-氟-2-甲基吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



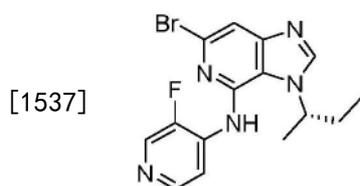
[1532] 6-溴-N-(2-氯-5-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



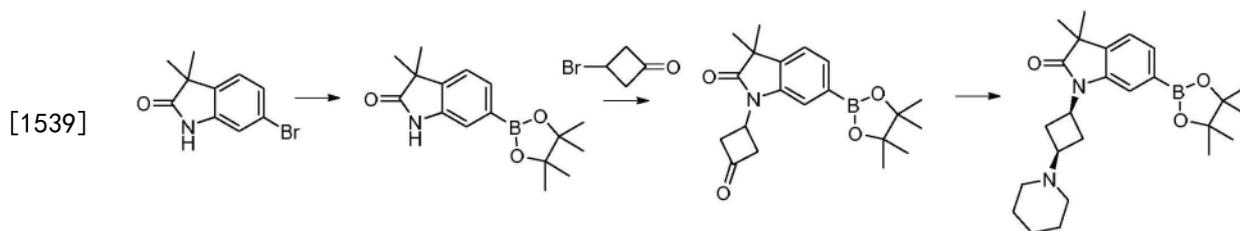
[1534] 6-溴-3-乙基-N-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



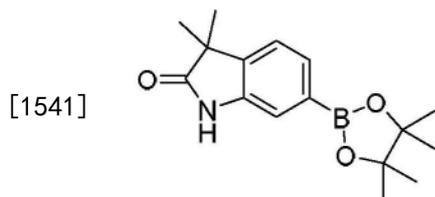
[1536] 6-溴-N-(3,5-二氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺



[1538] (S)-6-溴-3-(仲丁基)-N-(3-氟吡啶-4-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺操作5:
根据反应方案I制备式(13)化合物



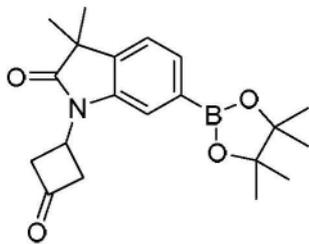
[1540] A. 制备3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮



[1542] 将6-溴-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮(150g, 625mmol, 可商购)、二(频哪醇)二硼(206g, 812mmol)、Pd(dppf)Cl₂/CH₂Cl₂(45g, 62.5mmol)和乙酸钾(184g, 1875mmol)在二甲亚砜(2000mL)中的混合物在100℃在Ar下搅拌3h。将反应用H₂O(10L)稀释并用乙酸乙酯(4L)萃取。将有机相用水然后盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并通过硅胶柱纯化(PE/EA=10:1),得到3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮。

[1543] B. 制备3,3-二甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

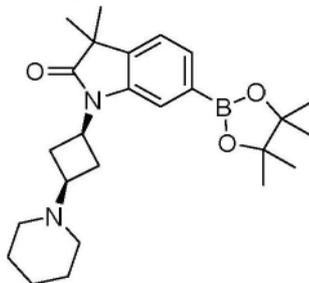
[1544]



[1545] 向3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮(200g, 696mmol)和 K_2CO_3 (240g, 1740mmol)在DMF(2L)中的混合物添加3-溴环丁酮(160g, 1356mmol)。在将混合物在50℃在Ar下搅拌2.5h之后,将其冷却至室温,用EtOAc稀释,并过滤以除去固体。将滤液用另外的EtOAc和水稀释。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩,并通过快速色谱法在硅胶上纯化(PE/EA=20:1),得到3,3-二甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮。

[1546] C. 制备3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮

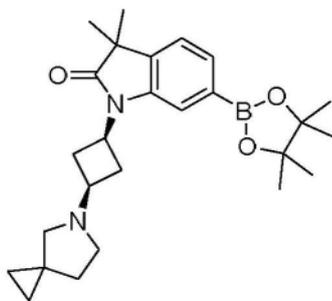
[1547]



[1548] 向3,3-二甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮(7.0g, 19.7mmol)在二氯乙烷(130mL)中的溶液添加哌啶(3.4g, 39.4mmol)和乙酸(3.6g, 59.1mmol)。将反应在冰浴中冷却至0℃并逐份添加三乙酰氧基硼氢化钠(6.26g, 29.56mmol)。在添加完成之后,将反应移出冰浴并在室温搅拌2h。然后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用二氯甲烷(3x200mL)萃取。将合并的有机层用饱和 $NaHCO_3$ 、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮,其不经纯化就在后续步骤中使用。

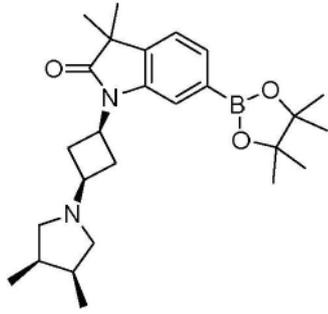
[1549] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用下面示出的胺替代哌啶:

[1550]



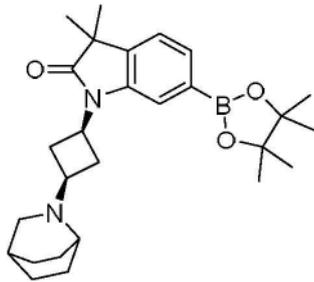
[1551] 5-氮杂螺[2.4]庚烷用于制备1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吲哚-2-酮

[1552]



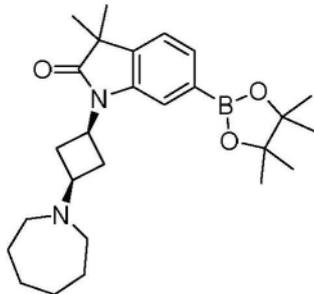
[1553] (3S,4R)-3,4-二甲基吡咯烷用于制备1-((1S,3s)-3-((3R,4S)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1554]



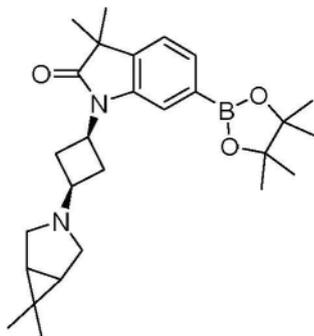
[1555] 2-氮杂二环[2.2.2]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(2-氮杂二环[2.2.2]辛烷-2-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1556]



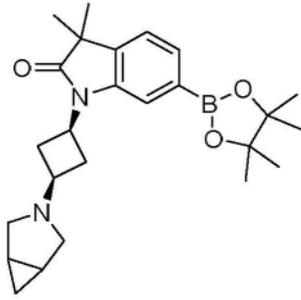
[1557] 氮杂环庚烷用于制备1-((1s,3s)-3-(氮杂环庚烷-1-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1558]



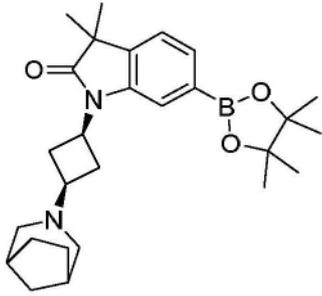
[1559] 6,6-二甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷用于制备1-((1s,3s)-3-(6,6-二甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1560]



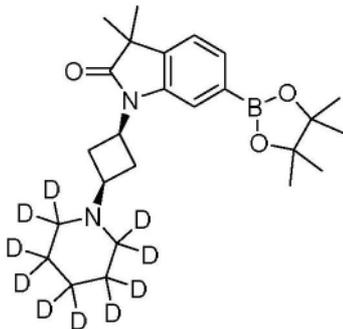
[1561] 3-氮杂二环[3.1.0]己烷用于1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.1.0]己烷-3-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1562]



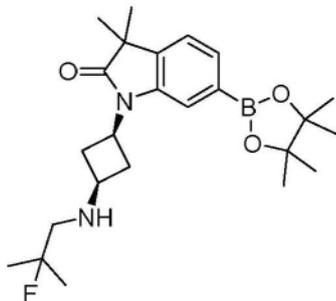
[1563] 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1564]



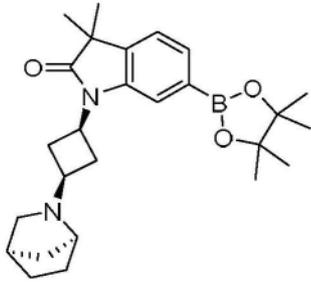
[1565] 哌啶-2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-d10用于制备3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基-d10)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1566]



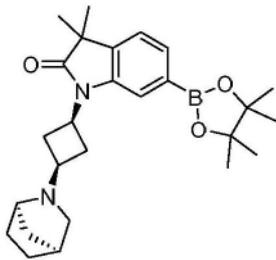
[1567] 2-氟-2-甲基丙-1-胺用于制备1-((1s,3s)-3-((2-氟-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1568]



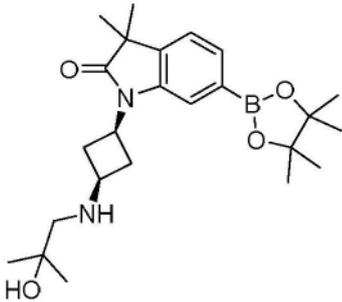
[1569] (1S,4R)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷用于制备1-((1S,3S)-3-((1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1570]



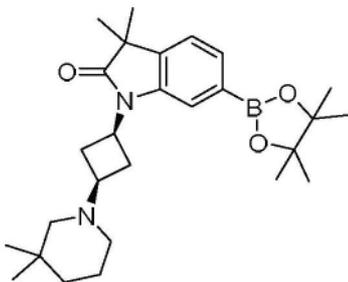
[1571] (1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷用于制备1-((1S,3S)-3-((1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1572]



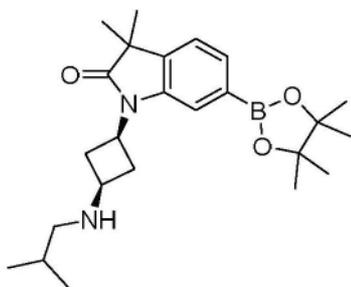
[1573] 1-氨基-2-甲基丙-2-醇用于制备1-((1S,3S)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1574]



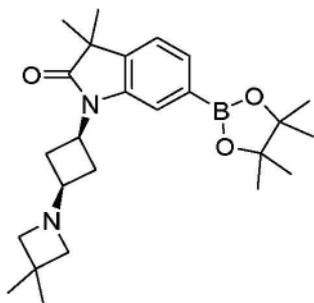
[1575] 3,3-二甲基哌啶用于制备1-((1S,3S)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

[1576]



[1577] 2-甲基丙-1-胺用于制备1-((1s,3s)-3-(异丁基氨基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

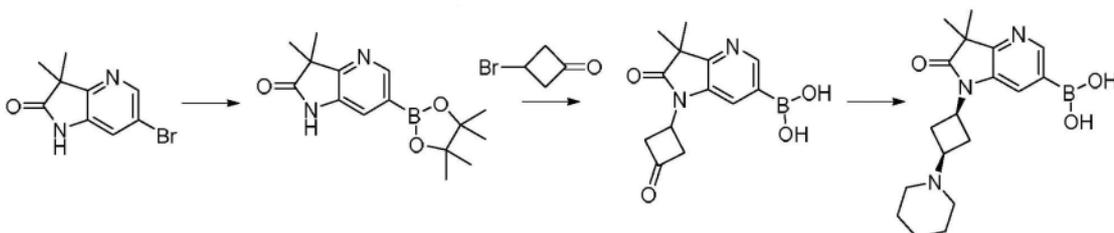
[1578]



[1579] 3,3-二甲基氮杂环丁烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮

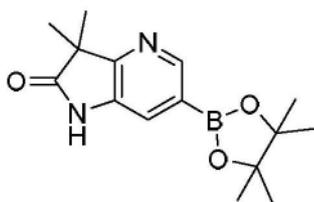
[1580] 操作6:根据反应方案I制备式(13)化合物

[1581]



[1582] A. 制备3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮

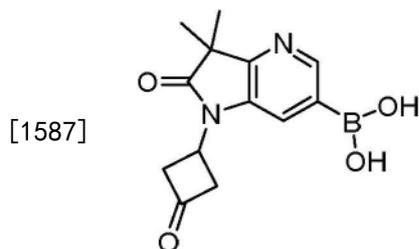
[1584]



[1585] 向6-溴-3,3-二甲基-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(4g,16.59mmol)在二噁烷(100ml)中的搅拌的溶液添加二(频哪醇)二硼(12.64g,49.77mmol)、乙酸钾(4.88g,49.77mmol),和Pd(dppf)Cl₂/DCM(1354.92mg,1.66mmol)。将反应混合物用氮气脱气5min,密封,并在100摄氏度加热15h。将反应混合物冷却至室温,然后通过celite垫过滤。将滤液用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩,得到3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

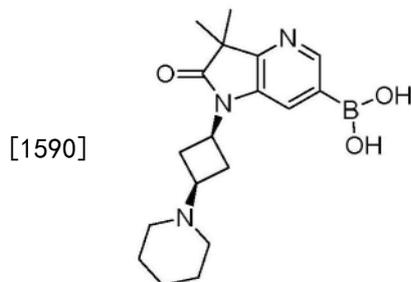
[1586] B. 制备(3,3-二甲基-2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡

啉-6-基)硼酸



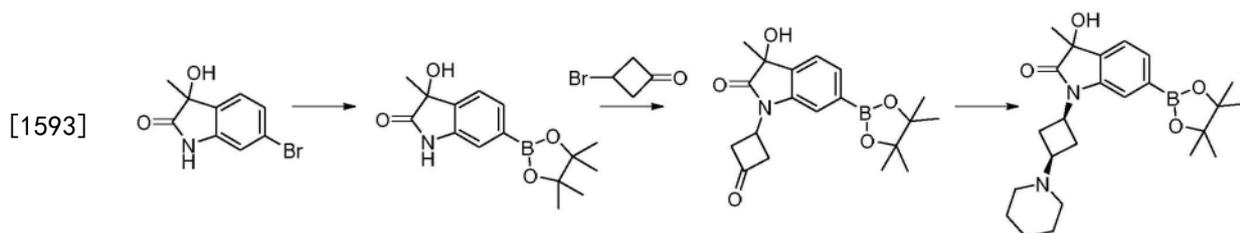
[1588] 向3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮(1.1g, 3.82mmol)在NMP(20ml)中的搅拌的溶液添加3-溴环丁酮(1354.15 μ l, 15.27mmol)和 K_2CO_3 (2.64g, 19.09mmol)。将所得混合物在50摄氏度加热15h。将反应混合物冷却至室温,然后用EtOAc稀释。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,然后浓缩,得到(3,3-二甲基-2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)硼酸,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[1589] C. 制备(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)硼酸



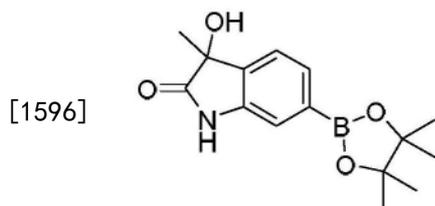
[1591] 在室温向(3,3-二甲基-2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)硼酸(2g, 5.61mmol)在DCE(30ml)中的搅拌的溶液添加哌啶(1.11ml, 11.2mmol)、 $Na(OAc)_3BH$ (1.78g, 8.42mmol),和AcOH(0.97ml, 16.8mmol)。将所得混合物搅拌2h,然后用饱和 $NaHCO_3$ 淬灭。将水层用DCM萃取并将合并的有机层经硫酸钠干燥,然后浓缩,得到(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-2,3-二氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)硼酸,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[1592] 操作7:根据反应方案I制备式(13)化合物



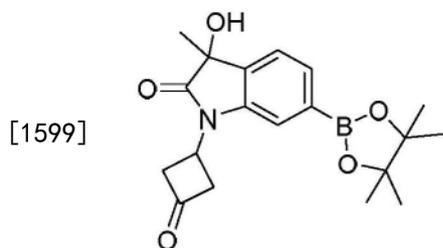
[1594] A. 制备3-羟基-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

[1595] 基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮



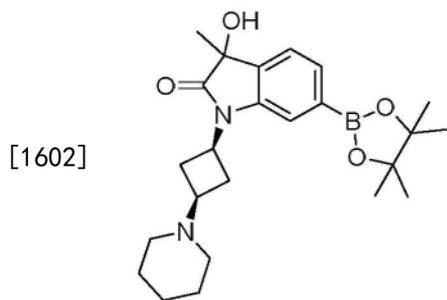
[1597] 向6-溴-3-羟基-3-甲基二氢吡啶-2-酮(4g, 16.5mmol) 在二噁烷(80ml) 中的搅拌的溶液添加二(频哪醇)二硼(8.4g, 33mmol)、乙酸钾(3.2g, 33mmol), 和Pd(dppf)Cl₂-DCM(1.4g, 1.65mmol)。将氮气鼓泡通过所得悬浮液3min, 然后在90℃加热过夜。在冷却至室温之后, 将反应混合物过滤, 并将滤饼用EtOAc洗涤, 然后真空浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化(己烷/EtOAc), 得到3-羟基-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮。

[1598] B. 制备3-羟基-3-甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮



[1600] 向3-羟基-3-甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮在NMP(100mL) 中的搅拌的溶液添加3-溴环丁酮(5.53ml, 62.4mmol) 和碳酸钾(325目, 10.8g, 78mmol)。将所得悬浮液在50摄氏度搅拌过夜。在冷却至室温之后, 将反应混合物用EtOAc(100ml) 稀释, 并将有机层用水(100ml)、盐水(100ml) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 并通过快速色谱法纯化(己烷/EtOAc), 得到3-羟基-3-甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮。

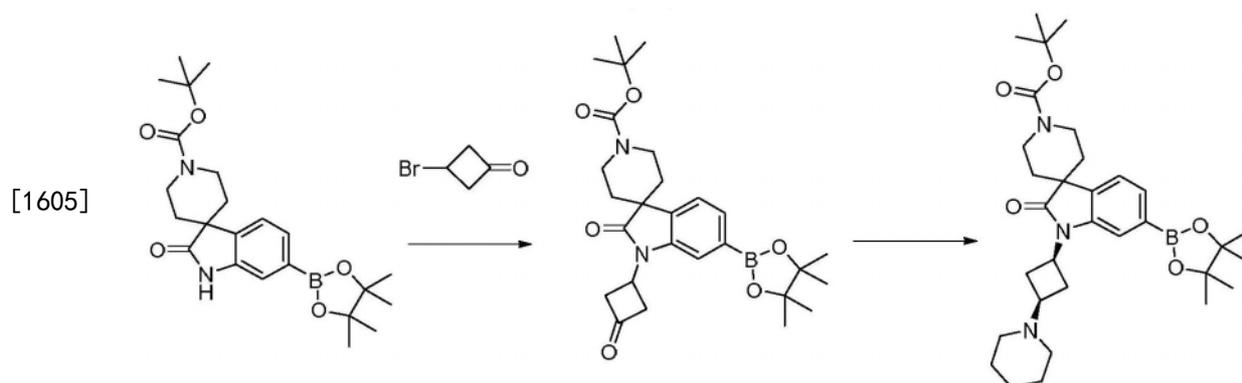
[1601] C. 制备3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮



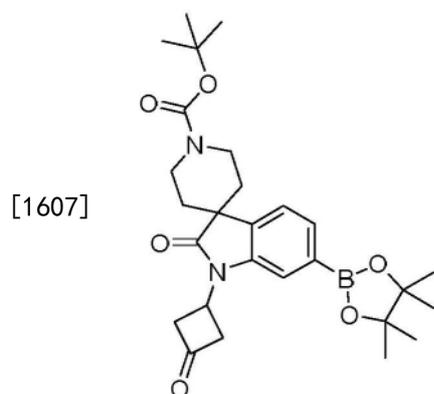
[1603] 向3-羟基-3-甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮(3.0g, 8.4mmol) 在二氯乙烷(60mL) 中的溶液添加哌啶(1.4g, 16.8mmol)、乙酸(1.5mL, 25.2mmol), 和三乙酰氧基硼氢化钠(2.7g, 12.6mmol)。在室温搅拌5h之后, 将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用二氯甲烷(3x200mL) 萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)

二氢吡啶-2-酮,其不经纯化就在后续步骤中使用。

[1604] 操作8:根据反应方案IV制备式(17)化合物



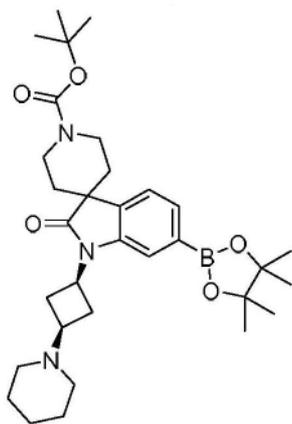
[1606] A. 制备2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯



[1608] 向2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(0.81g, 1.89mmol)(其可根据文献操作制备(在W02015017610A1中的中间体7.33,还公开为US20150038488A1))和粉末碳酸钾(0.65g, 325目, 4.73mmol)在DMF(7.5mL)中的混合物添加3-溴环丁酮(0.21mL, 2.53mmol)。在将混合物加热至50摄氏度保持1h之后,将其冷却至室温并过滤以除去碳酸钾。将滤液用EtOAc和水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,并经快速色谱法在硅胶上用梯度洗脱纯化(0-100% EtOAc/己烷),得到2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

[1609] B. 制备2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

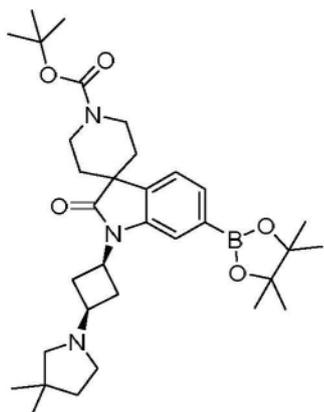
[1610]



[1611] 向2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(0.5g,1.0mmol)在DCE(10mL)中的混合物添加哌啶(0.3mL,3.0mmol)、AcOH(0.2mL,3.0mmol),和三乙酰氧基硼氢化钠(320mg,1.5mmol)。在室温搅拌16h之后,将反应混合物用饱和NaHCO₃和DCM稀释并剧烈搅拌5min。将有机层分离,经硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

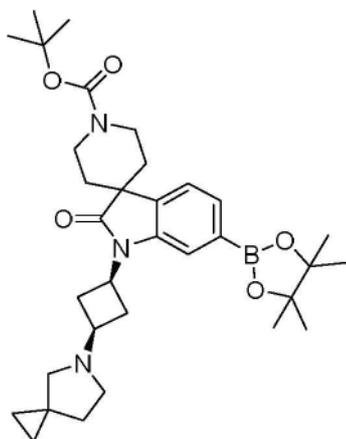
[1612] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用下面示出的胺替代哌啶:

[1613]

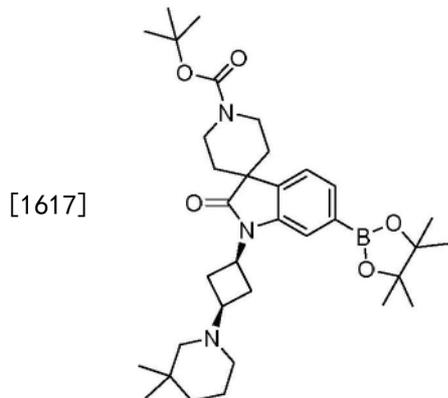


[1614] 3,3-二甲基吡咯烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

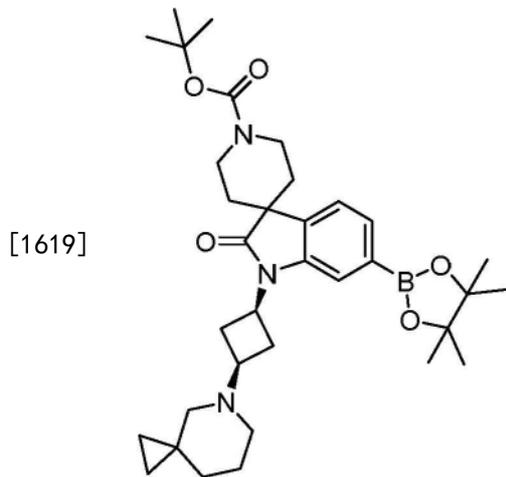
[1615]



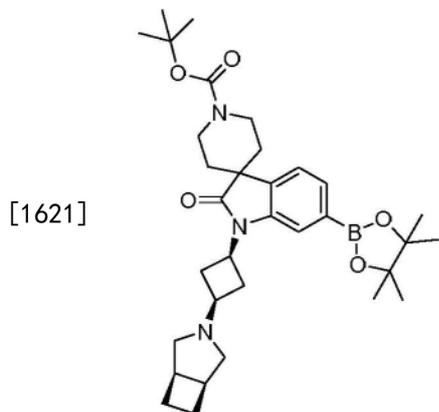
[1616] 5-氮杂螺[2.4]庚烷用于制备1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯



[1618] 3,3-二甲基哌啶用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

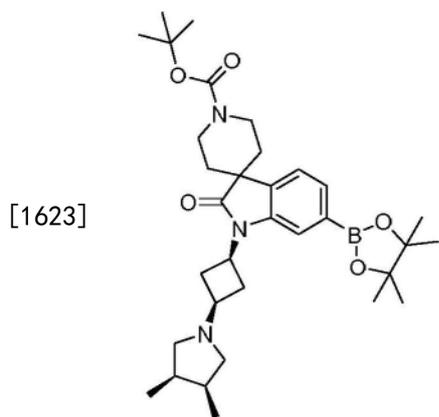


[1620] 5-氮杂螺[2.5]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

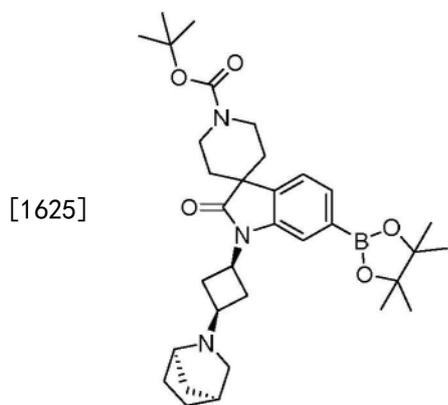


[1622] (1R,5S)-3-氮杂二环[3.2.0]庚烷用于制备1-((1S,3S)-3-((1R,5S)-3-氮杂二环

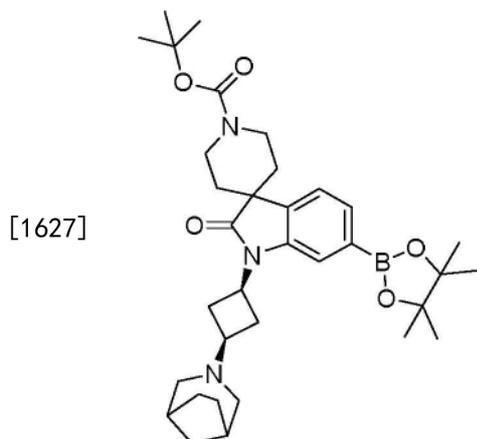
[3.2.0]庚-3-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯



[1624] (3R,4S)-3,4-二甲基吡咯烷用于制备1-((1S,3s)-3-((3R,4S)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

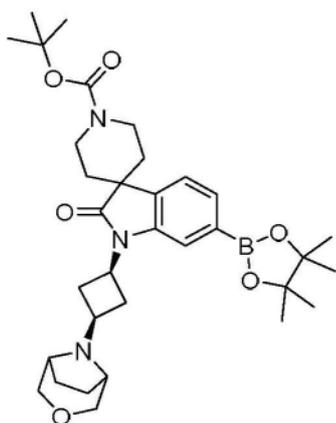


[1626] (1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚烷用于制备1-((1R,3s)-3-((2S,5R)-2,5-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯



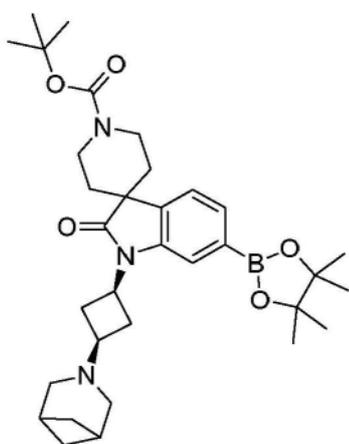
[1628] 3-氮杂二环[3.2.1]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1629]



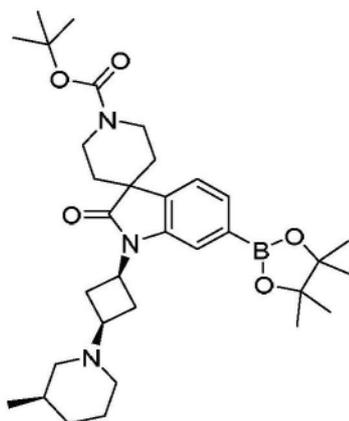
[1630] 3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1631]



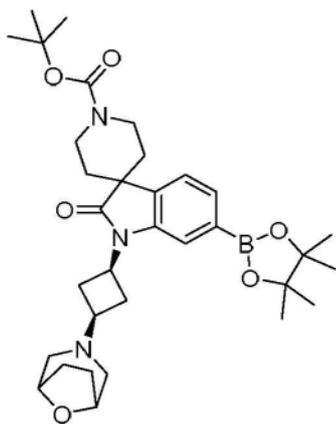
[1632] 3-氮杂二环[3.1.1]庚烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1633]



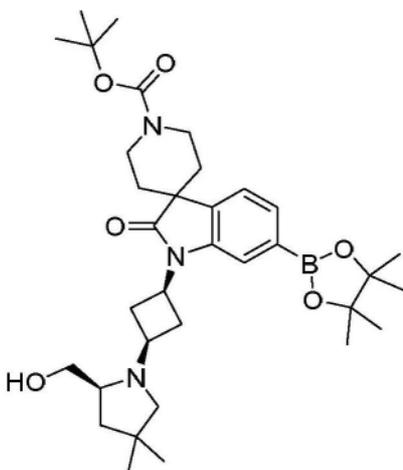
[1634] (R)-3-甲基哌啶用于制备1-((1S,3s)-3-((R)-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1635]



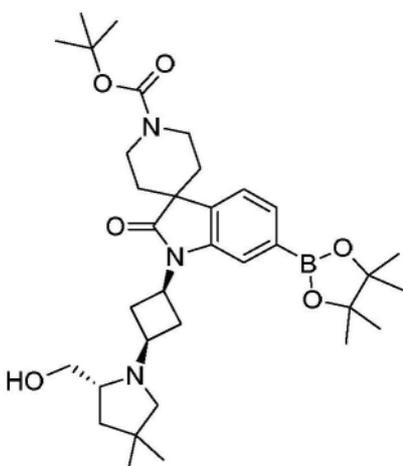
[1636] 8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷用于制备1-((1s,3s)-3-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1637]



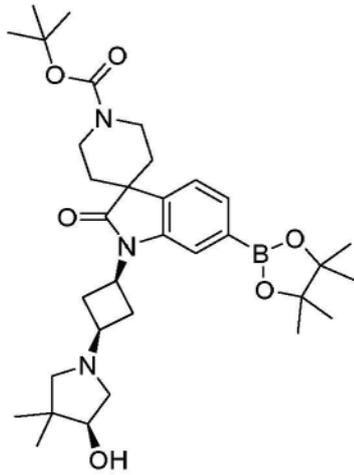
[1638] (S)-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇用于制备1-((1R,3s)-3-((S)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1639]



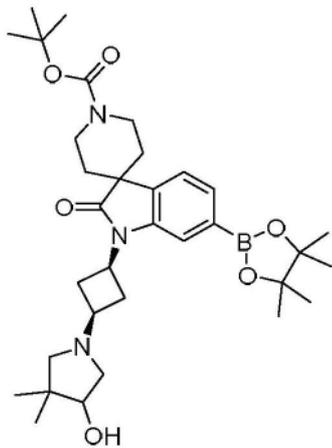
[1640] (R)-(4,4-二甲基吡咯烷-2-基)甲醇用于制备1-((1S,3s)-3-((R)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1641]



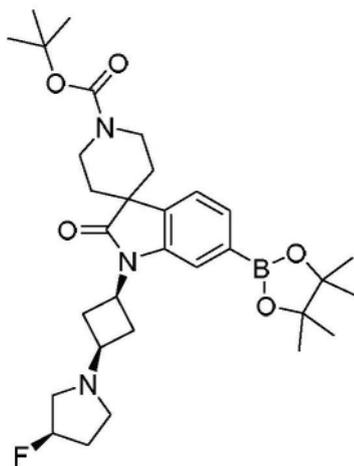
[1642] (S)-4,4-二甲基吡咯烷-3-醇用于制备1-((1R,3s)-3-((S)-4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1643]



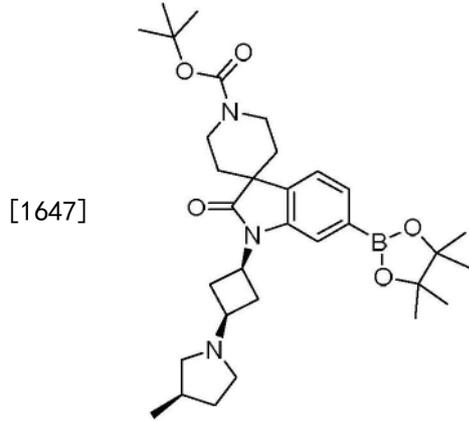
[1644] 4,4-二甲基吡咯烷-3-醇用于制备1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1645]

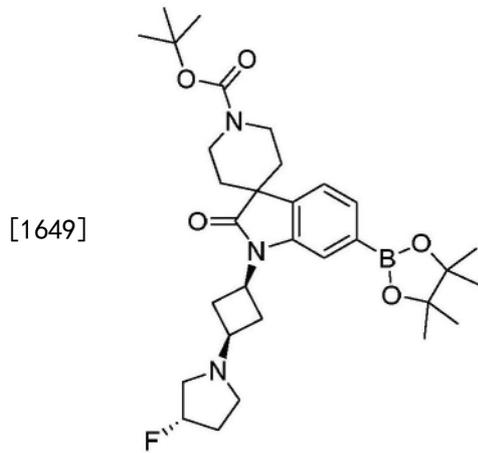


[1646] (R)-3-氟吡咯烷用于制备1-((1S,3s)-3-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲

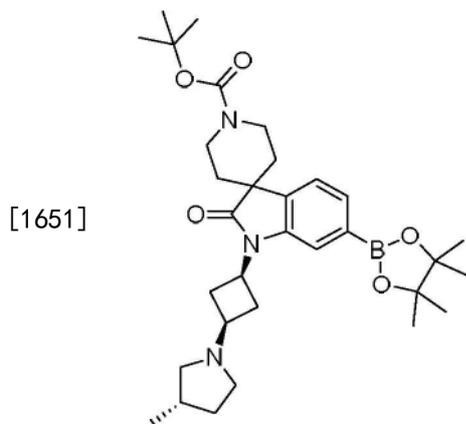
酸叔丁基酯



[1648] (R)-3-甲基吡咯烷用于制备1-((1S,3s)-3-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

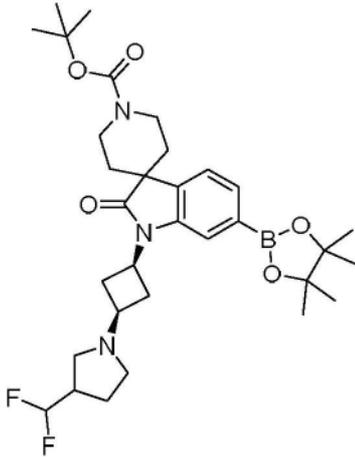


[1650] (S)-3-氟吡咯烷用于制备1-((1R,3s)-3-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯



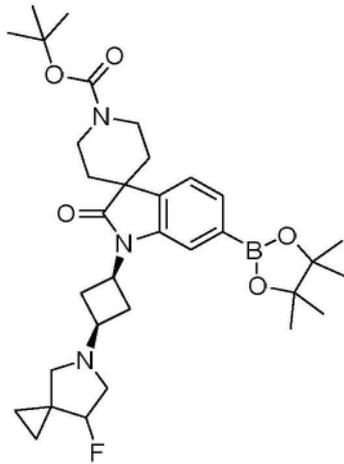
[1652] (S)-3-甲基吡咯烷用于制备1-((1R,3s)-3-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1653]



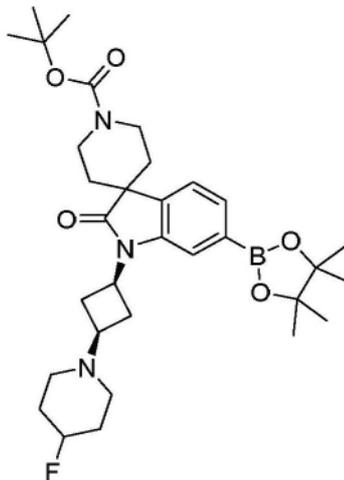
[1654] 3-(二氟甲基)吡咯烷用于制备1-((1s,3s)-3-(3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1655]



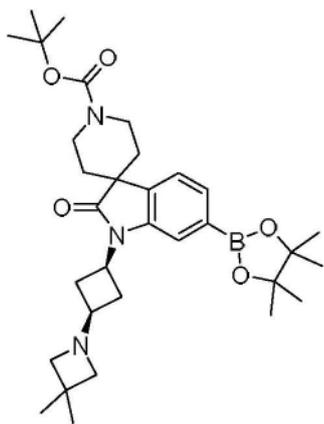
[1656] 7-氟-5-氮杂螺[2.4]庚烷用于制备1-((1s,3s)-3-(7-氟-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1657]



[1658] 4-氟哌啶用于制备1-((1s,3s)-3-(4-氟哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

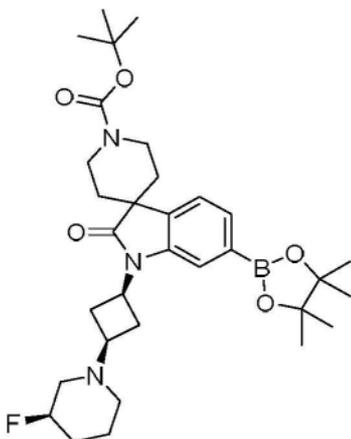
[1659]



[1660] 3,3-二甲基氮杂环丁烷用于制备1-((1*S*,3*S*)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1661] C. 制备1-((1*S*,3*S*)-3-((*R*)-3-氟哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

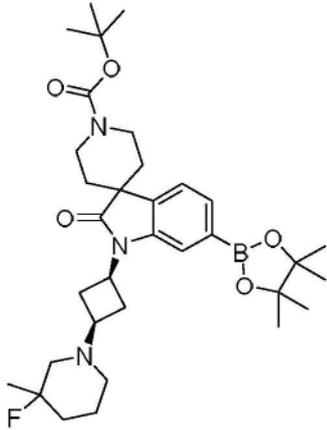
[1662]



[1663] 向2-氧代-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(250mg,0.5mmol)在MeOH(6mL)中的溶液添加(*R*)-3-氟哌啶盐酸盐(211mg,1.5mmol)、氯化锌(103mg,0.76mmol),和氰基硼氢化钠(95mg,1.5mmol)。在室温搅拌过夜之后,将反应用饱和NaHCO₃和DCM稀释并剧烈搅拌5分钟。然后将有机层分离,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,得到1-((1*S*,3*S*)-3-((*R*)-3-氟哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

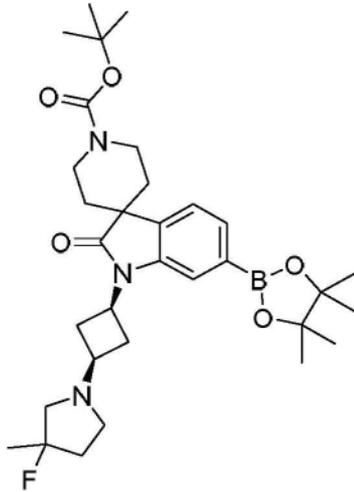
[1664] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用下面示出的胺替代(*R*)-3-氟哌啶盐酸盐:

[1665]



[1666] 3-氟-3-甲基哌啶用于制备1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氟-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

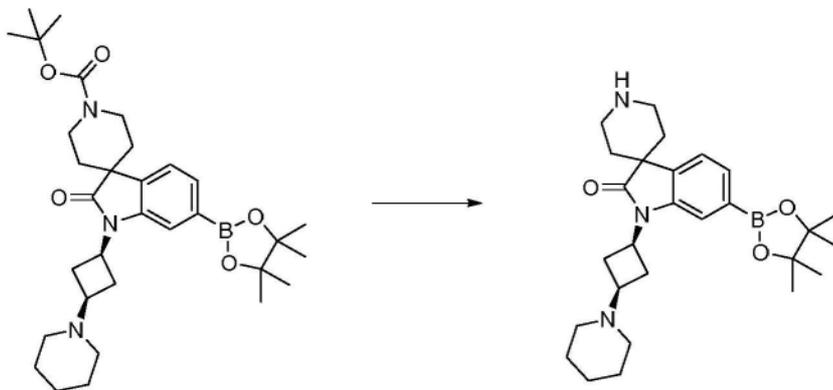
[1667]



[1668] 3-氟-3-甲基吡咯烷用于制备1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

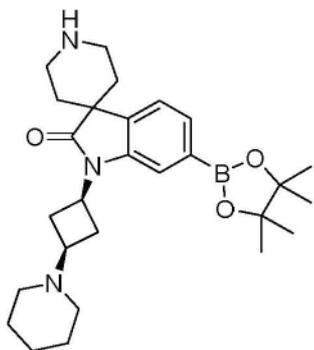
[1669] 操作9:根据反应方案IV制备式(18)化合物

[1670]



[1671] A. 制备1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

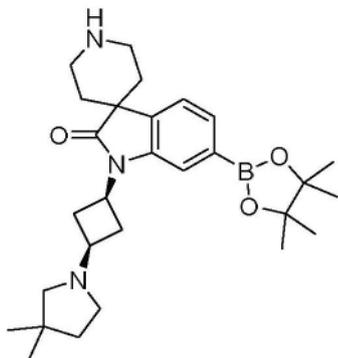
[1672]



[1673] 向2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(2.27g,4.01mmol)在二噁烷(20mL)中的溶液添加4M盐酸溶液(19.07ml)。将混合物在室温搅拌10min,此时LC-MS显示完全转化。将混合物浓缩并将痕量的酸在旋转蒸发器上使用甲醇带走三次。将残留物溶解在最少量DCM中,然后用乙醚和己烷析出。将析出物过滤并用己烷洗涤,提供1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

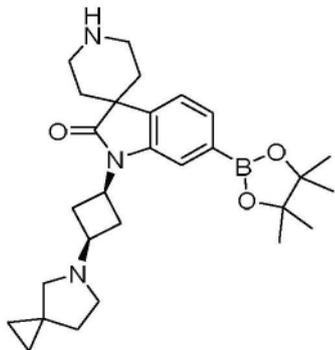
[1674] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作8下列举的化合物替代2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作8的哪些化合物用于制备以下化合物):

[1675]



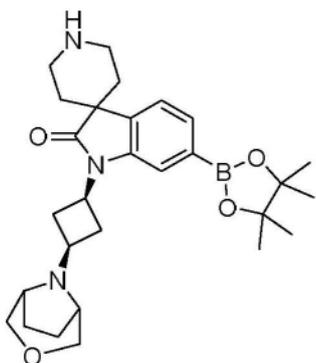
[1676] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1677]



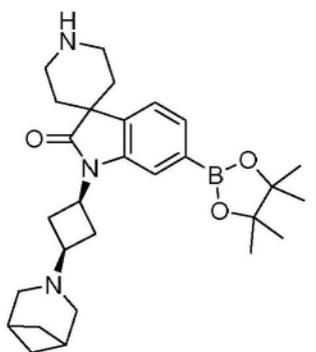
[1678] 1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1679]



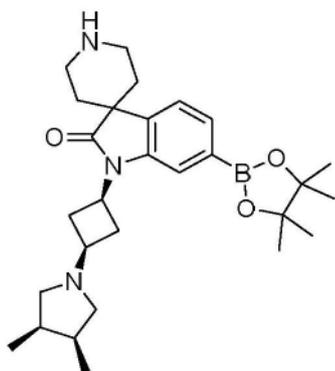
[1680] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1681]



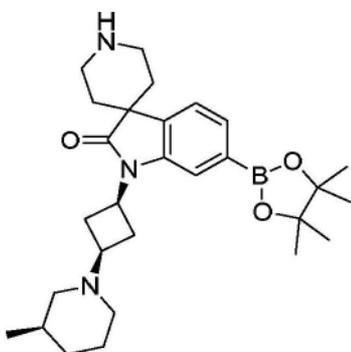
[1682] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1683]



[1684] 1-((1*S*,3*s*)-3-((3*S*,4*R*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

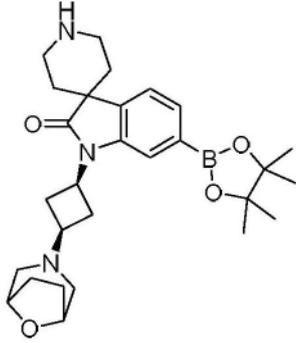
[1685]



[1686] 1-((1*S*,3*s*)-3-((*R*)-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二

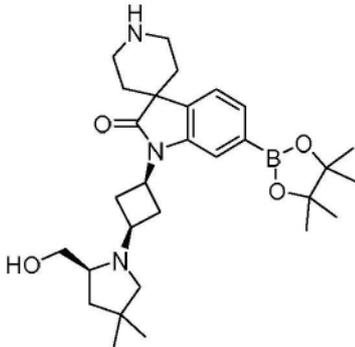
氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1687]



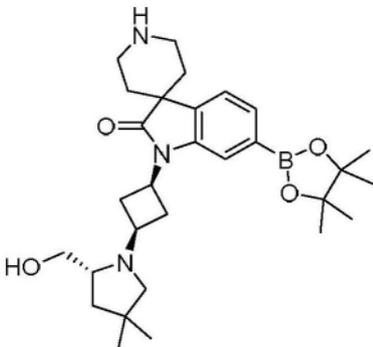
[1688] 1-((1*s*,3*s*)-3-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1689]



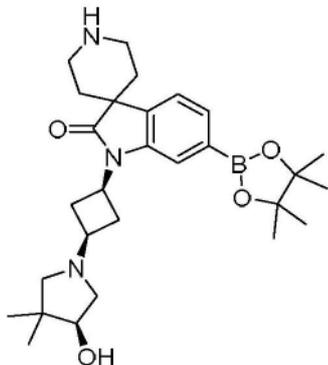
[1690] 1-((1*S*,3*r*)-3-((*S*)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1691]



[1692] 1-((1*S*,3*s*)-3-((*R*)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

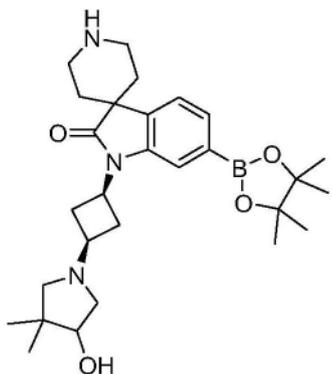
[1693]



[1694] 1-((1*R*,3*s*)-3-((*S*)-4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四

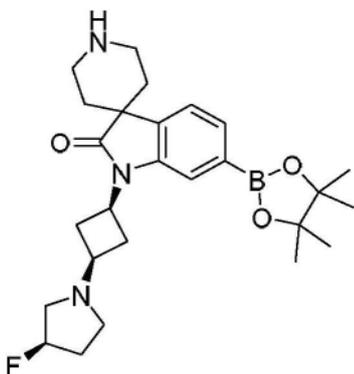
甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1695]



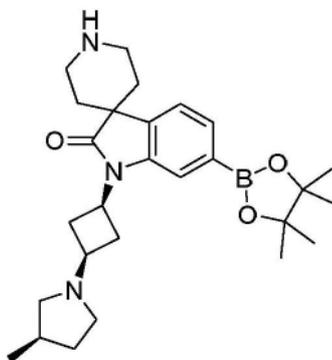
[1696] 1-((1*s*,3*s*)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1697]



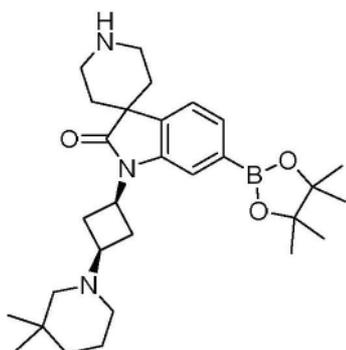
[1698] 1-((1*S*,3*s*)-3-((*R*)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1699]

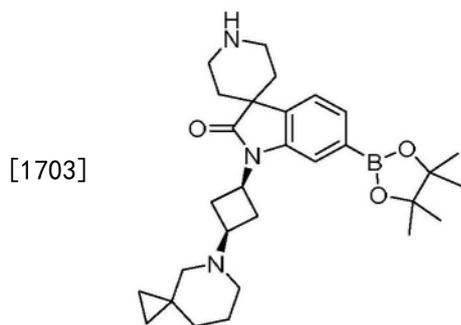


[1700] 1-((1*S*,3*s*)-3-((*R*)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

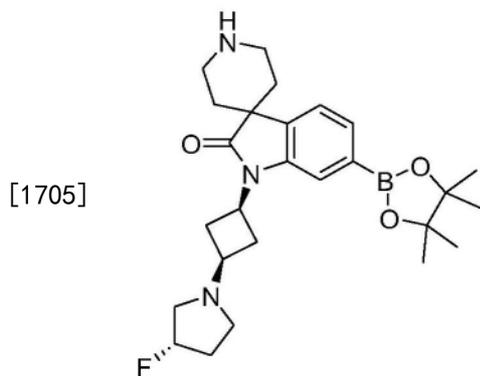
[1701]



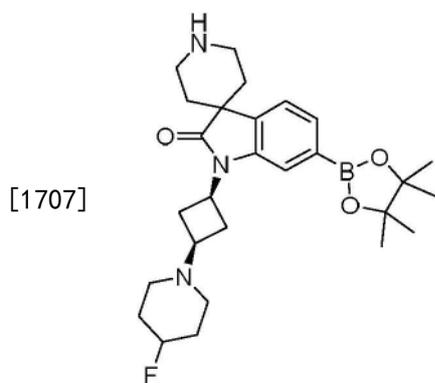
[1702] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



[1704] 1-((1*s*,3*s*)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

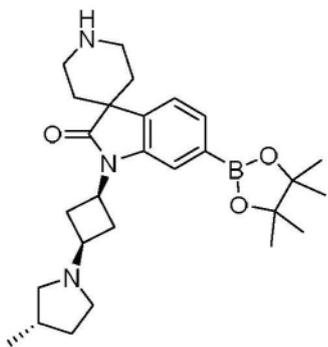


[1706] 1-((1*R*,3*s*)-3-((*S*)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



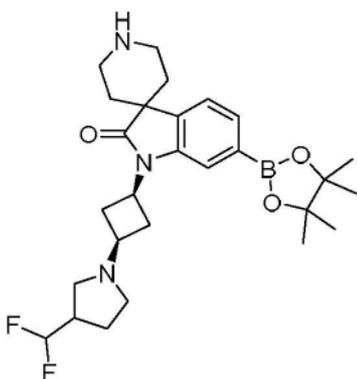
[1708] 1-((1*s*,3*s*)-3-(4-氟哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1709]



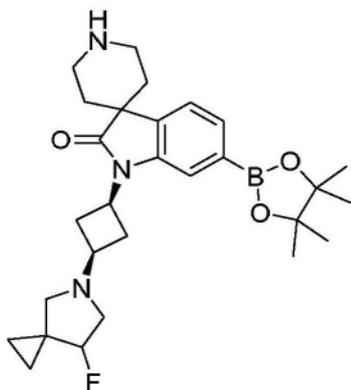
[1710] 1-((1R,3s)-3-((S)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1711]



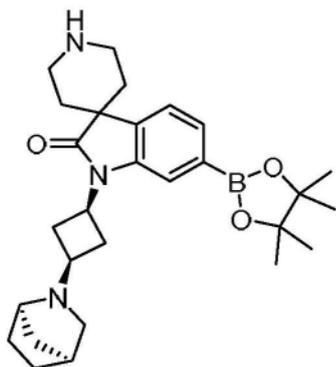
[1712] 1-((1s,3s)-3-(3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1713]



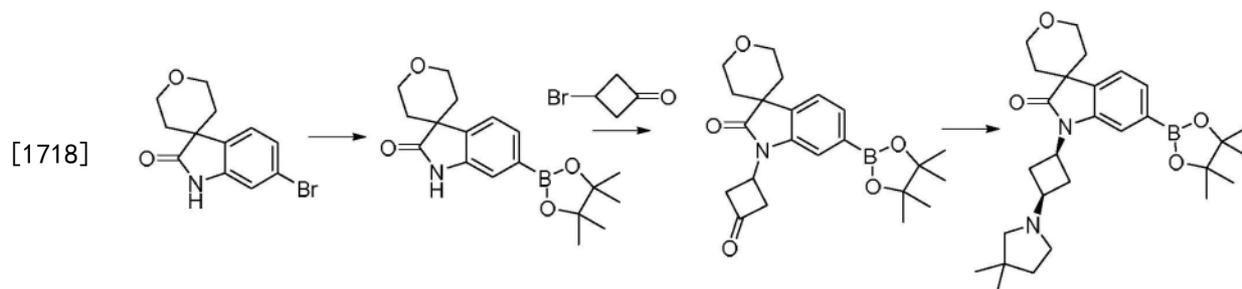
[1714] 1-((1s,3s)-3-(7-氟-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1715]

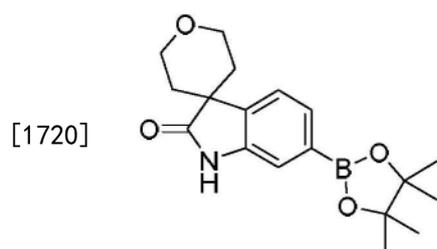


[1716] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-吡啶]-2-酮

[1717] 操作10:根据反应方案I制备式(13)化合物

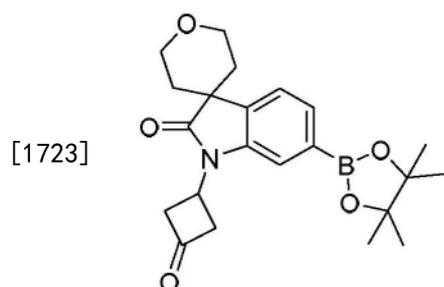


[1719] A. 制备6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮



[1721] 向6-溴-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮(4g,16.5mmol)在DMSO(1160ml)中的搅拌的溶液添加二(频哪醇)二硼(20.1g,24.7mmol)、乙酸钾(80.7g,822mmol),和Pd(dppf)Cl₂(20.1g,24.7mmol)。将氮气鼓泡通过所得悬浮液5min,然后将悬浮液在90摄氏度加热6h。在冷却至室温之后,将反应混合物用EtOAc稀释并用盐水洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,浓缩,用石油醚/EtOAc研磨,并过滤,得到6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮。

[1722] B. 制备1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮

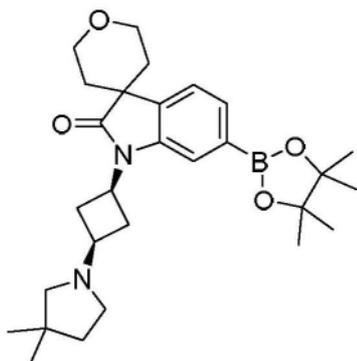


[1724] 向6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮(67.0g,203mmol)在DMF(500mL)中的搅拌的溶液添加碳酸钾(70.3g,509mmol)。在50℃搅拌4h之后,将3-溴环丁酮(60.6g,407mmol)添加至混合物。将所得悬浮液在50摄氏度搅拌1h。在冷却至室温之后,将反应混合物过滤,浓缩,并通过快速色谱法纯化(石油醚/EtOAc),得到1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮。

[1725] C. 制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-

1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮

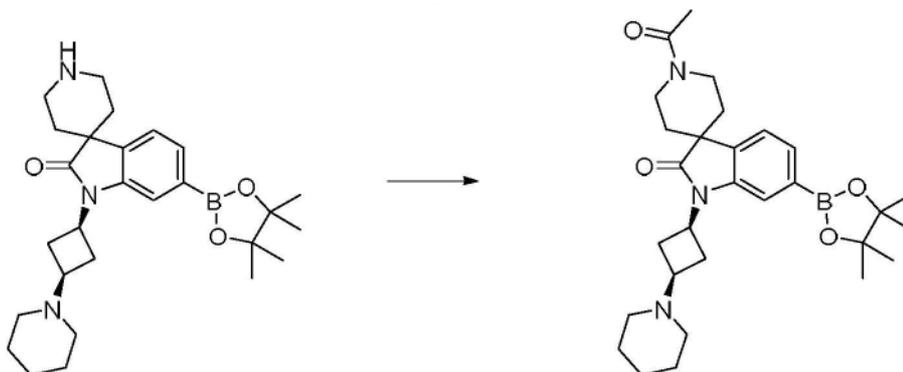
[1726]



[1727] 向1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮(3.0g,8.4mmol)在二氯乙烷(30mL)中的溶液添加3,3-二甲基吡咯烷(1.5g,15.1mmol)、乙酸(1.4mL,22.7mmol),和三乙酰氧基硼氢化钠(2.4g,11.3mmol)。在室温搅拌48h之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用二氯甲烷萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吲哚-3,4'-吡喃]-2-酮,其不经纯化就在后续步骤中使用。

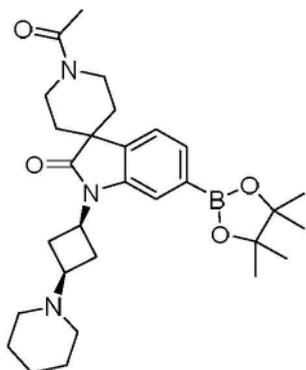
[1728] 操作11:根据反应方案IV制备式(I-B)化合物

[1729]



[1730] A. 制备1'-乙酰基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

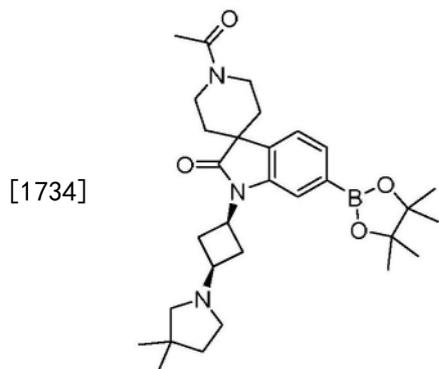
[1731]



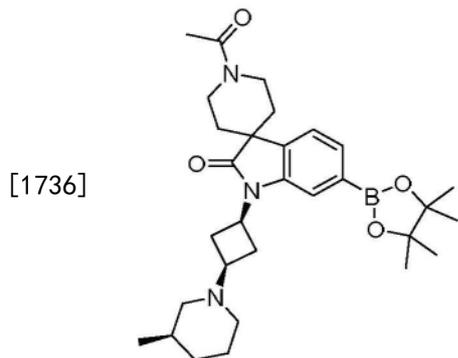
[1732] 向1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(1810mg,3.89mmol)和三乙胺(5.42ml,

38.89mmol)在二氯甲烷(8ml)中的悬浮液添加乙酸酐(0.55ml, 5.83mmol)。将混合物在室温搅拌1h,然后用DCM和水稀释,并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩,提供1'-乙酰基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

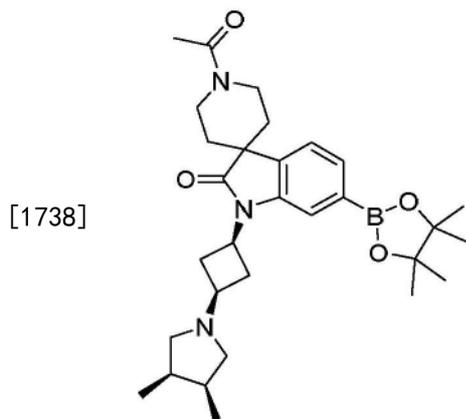
[1733] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作9下列举的化合物替代1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮:



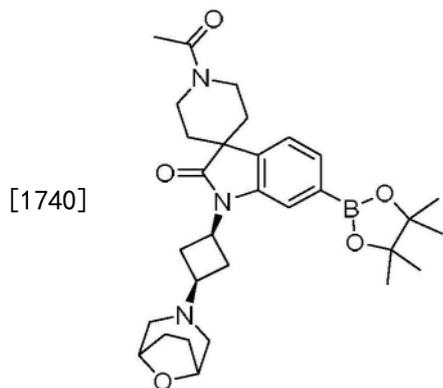
[1735] 1'-乙酰基-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



[1737] 1'-乙酰基-1-((1S,3s)-3-((R)-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

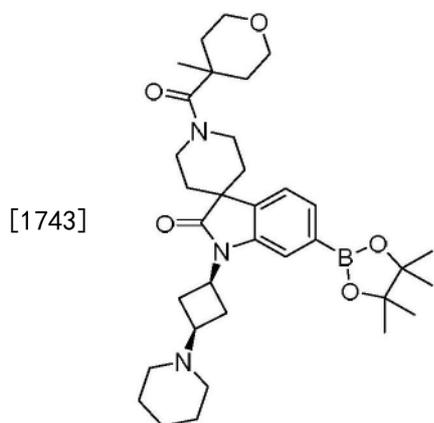


[1739] 1'-乙酰基-1-((1S,3s)-3-((3R,4S)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



[1741] 1-((1s,3s)-3-(8-氧杂-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-1'-乙酰基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1742] B. 制备1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



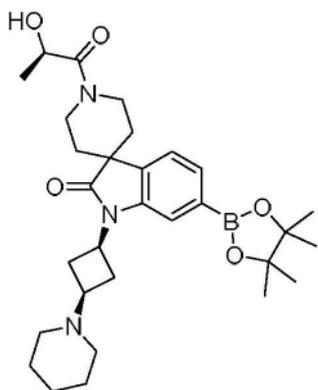
[1744] 在20mL瓶中放置在ACN(5ml)中的1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(300mg, 0.6mmol)、4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸(0.25ml, 1.2mmol)、HATU(454.27mg, 0.8mmol)和N,N-二异丙基乙基胺(0.21ml, 1.2mmol)。将混合物在室温搅拌16h,然后用饱和NaHCO₃淬灭,并用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),并浓缩,得到1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮,其不经纯化就在后续步骤中使用。

[1745] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[1746] • 使用下面示出的羧酸替代4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羧酸;和/或

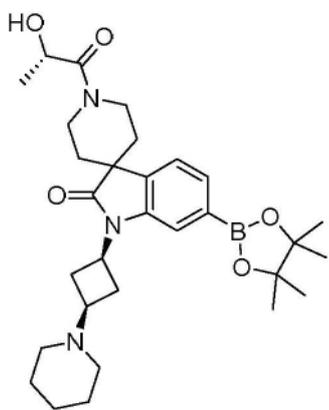
[1747] • 使用在操作9下列举的化合物替代1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作9的哪些化合物用于制备以下化合物):

[1748]



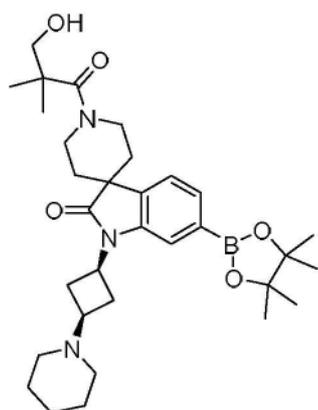
[1749] (S)-2-羟基丙酸用于制备1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1*S*,3*S*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1750]



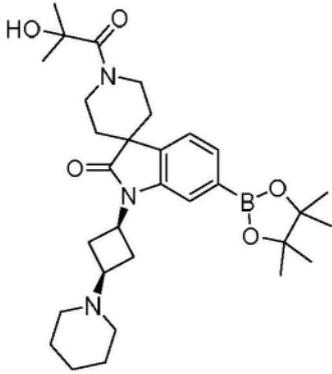
[1751] (R)-2-羟基丙酸用于制备1'-((S)-2-羟基丙酰基)-1-((1*S*,3*S*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1752]



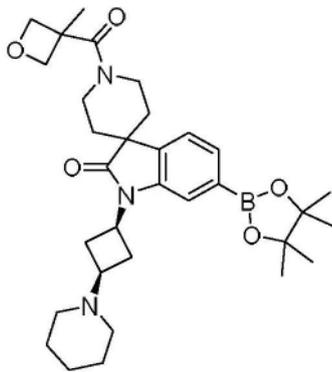
[1753] 3-羟基-2,2-二甲基丙酸用于制备1'-((3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-1-((1*S*,3*S*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1754]



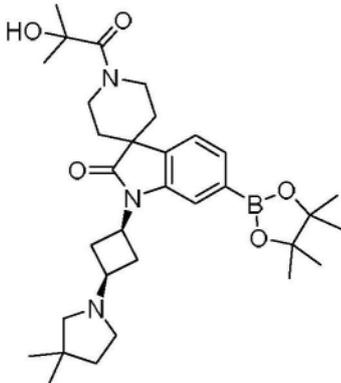
[1755] 2-羟基-2-甲基丙酸用于制备1'-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[1756]



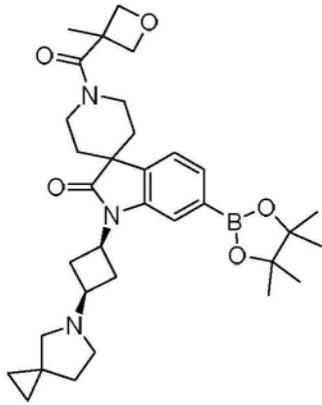
[1757] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备1'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[1758]



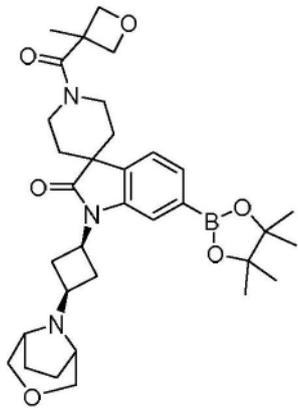
[1759] 2-羟基-2-甲基丙酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(2-羟基-2-甲基丙酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[1760]



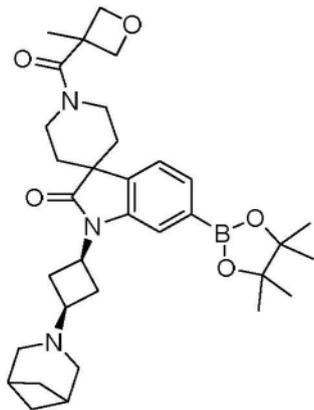
[1761] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-1'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1762]



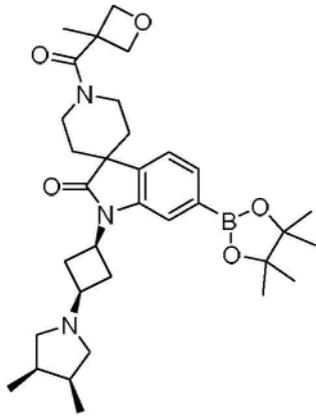
[1763] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)环丁基)-1'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1764]



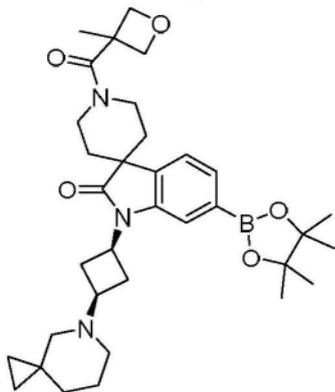
[1765] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.1.1]庚-3-基)环丁基)-1'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1766]



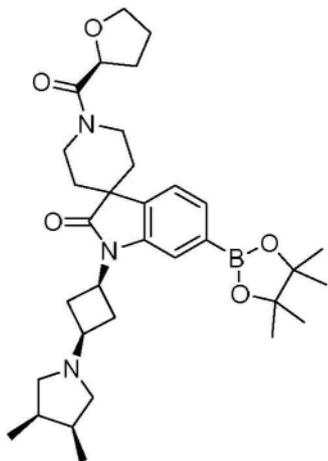
[1767] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备11-((1*S*,3*s*)-3-((3*R*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1768]

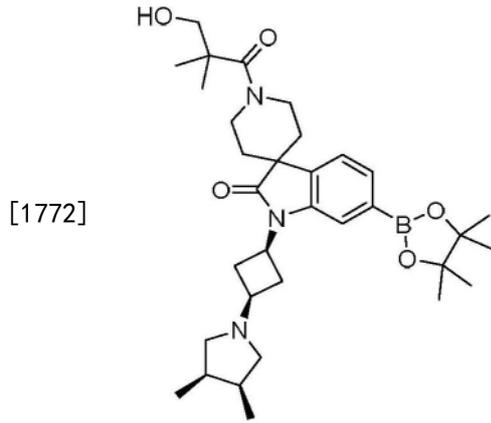


[1769] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备1-((1*s*,3*s*)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-1'-((3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

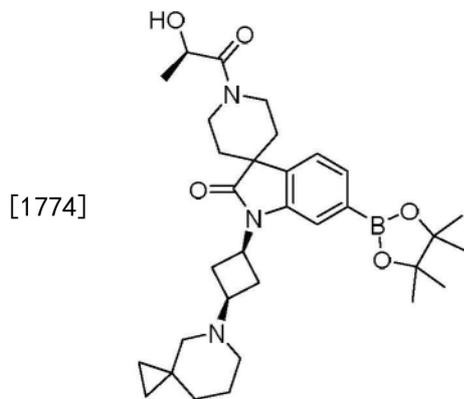
[1770]



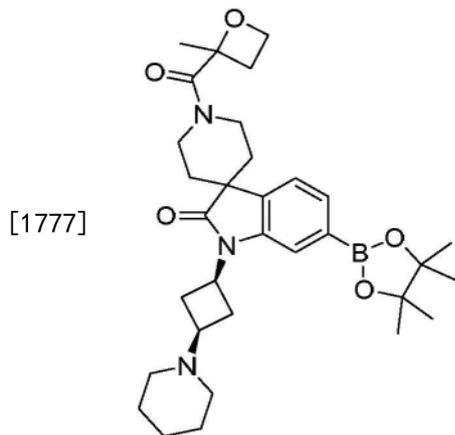
[1771] (*S*)-四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1*S*,3*R*)-3-((3*R*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((*S*)-四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮



[1773] 3-羟基-2,2-二甲基丙酸用于制备1-((1*S*,3*S*)-3-((3*R*,4*S*)-3,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

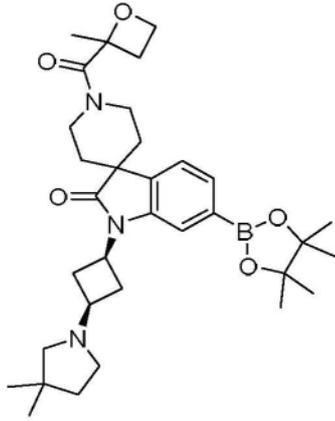


[1775] (*S*)-2-羟基丙酸用于制备1-((1*s*,3*S*)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-1'-((*R*)-2-羟基丙酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮



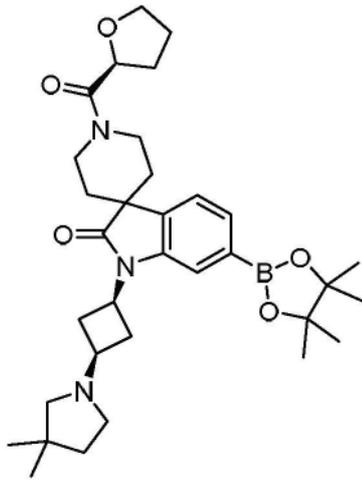
[1778] 2-甲基氧杂环丁烷-2-羧酸用于制备1'-(2-甲基氧杂环丁烷-2-羰基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1779]



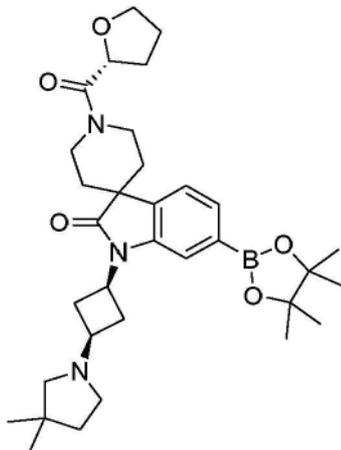
[1780] 2-甲基氧杂环丁烷-2-羧酸用于制备1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2-甲基氧杂环丁烷-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1781]



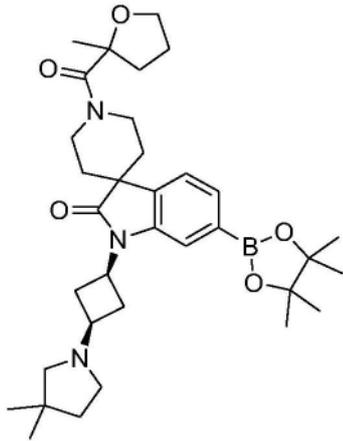
[1782] (*S*)-四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1*s*,3*R*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((*S*)-四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1783]



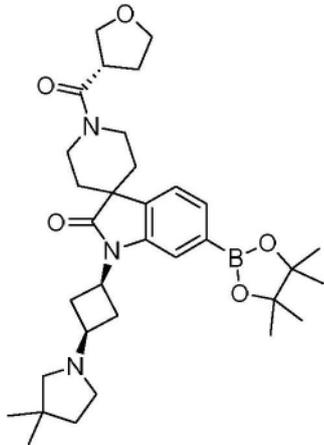
[1784] (*R*)-四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1*s*,3*S*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((*R*)-四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1785]



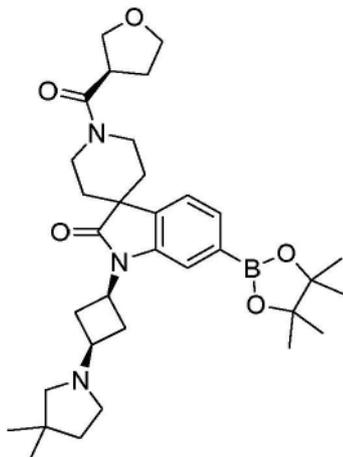
[1786] 2-甲基四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2-甲基四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1787]



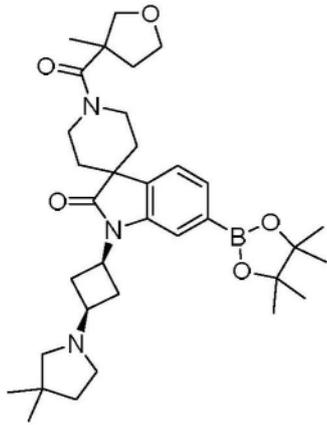
[1788] (*S*)-四氢呋喃-3-羧酸用于制备1-((1*s*,3*R*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((*S*)-四氢呋喃-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1789]



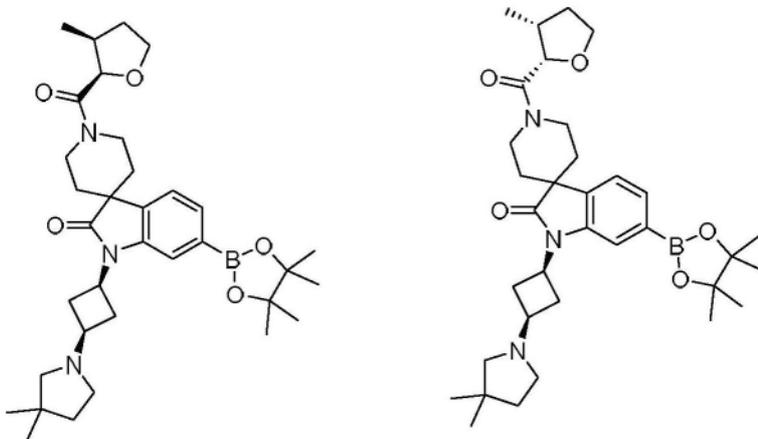
[1790] (*R*)-四氢呋喃-3-羧酸用于制备1-((1*s*,3*S*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((*R*)-四氢呋喃-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶])-2-酮

[1791]



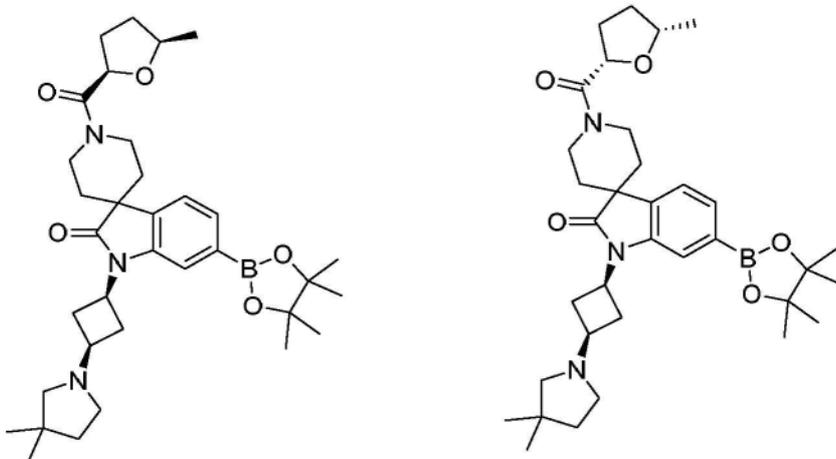
[1792] 3-甲基四氢呋喃-3-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((3-甲基四氢呋喃-3-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1793]



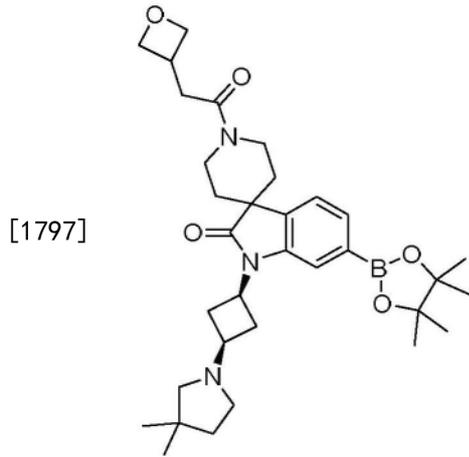
[1794] (+)-顺式-3-甲基四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2R,3S)-3-甲基四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2S,3R)-3-甲基四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物

[1795]

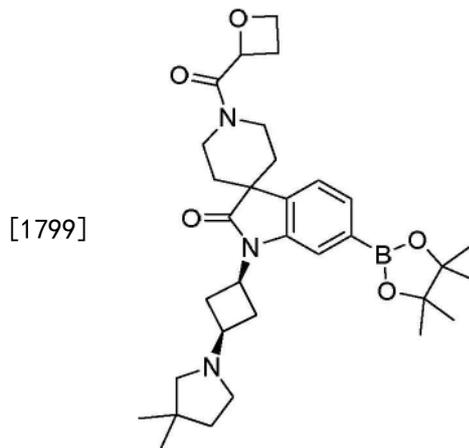


[1796] (+)-顺式-5-甲基四氢呋喃-2-羧酸用于制备1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2R,5R)-5-甲基四氢呋喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

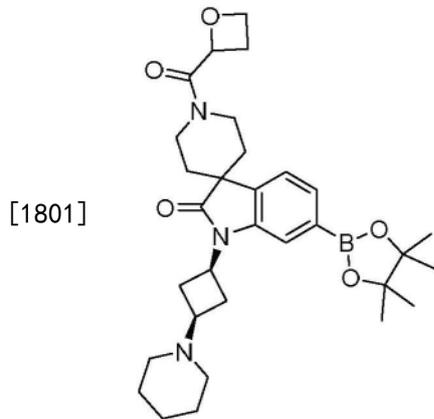
杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2S,5S)-5-甲基四氢呋喃-2-羰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物



[1798] 2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

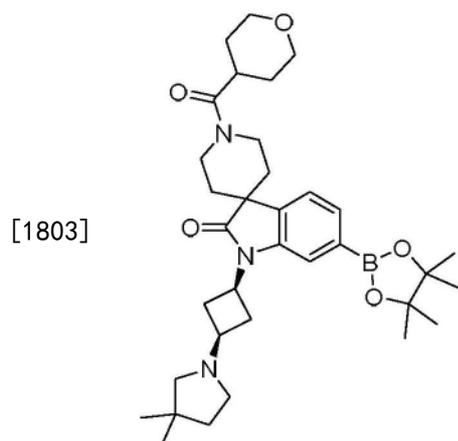


[1800] 氧杂环丁烷-2-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-((氧杂环丁烷-2-羰基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

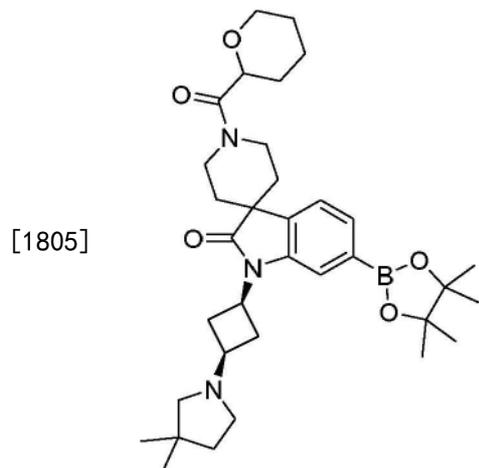


[1802] 氧杂环丁烷-2-羧酸用于制备1'-((氧杂环丁烷-2-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-

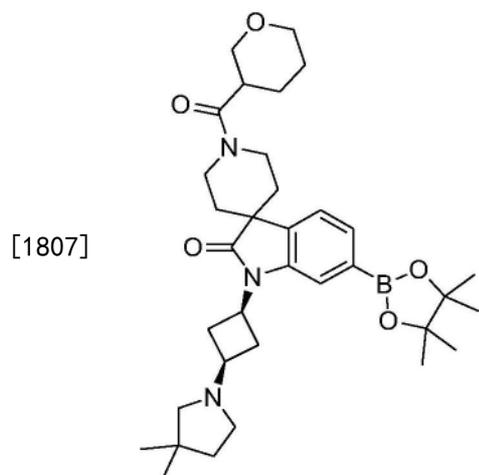
基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



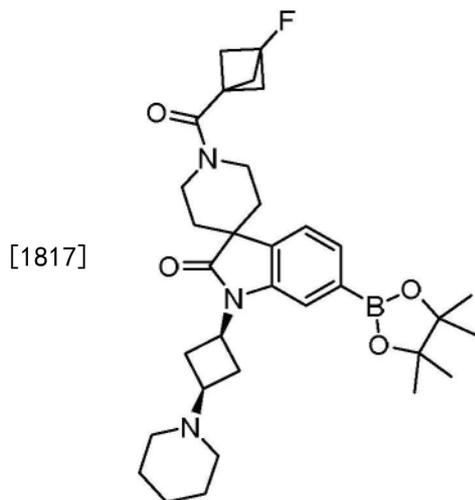
[1804] 四氢-2H-吡喃-4-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(四氢-2H-吡喃-4-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



[1806] 四氢-2H-吡喃-2-羧酸用于制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(四氢-2H-吡喃-2-羧基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

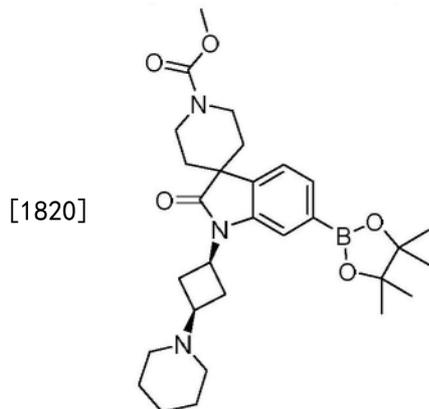


4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作9的哪些化合物用于制备以下化合物):



[1818] 3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸用于制备1'-(3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羧基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

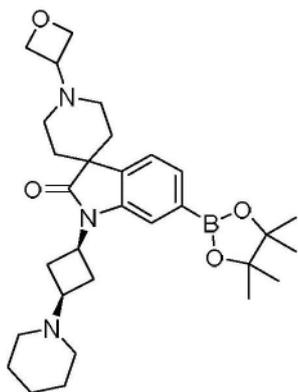
[1819] D. 制备2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-羧酸甲基酯



[1821] 向1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(0.3g,0.6mmol)在DCM(5mL)中的悬浮液添加DIEA(1.0mL,5.6mmol)和氯甲酸甲酯(0.1g,1.1mmol)。在将混合物在室温搅拌2h之后,将其用水淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,得到2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸甲基酯,其不经纯化就在后续步骤中使用。

[1822] E. 制备1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

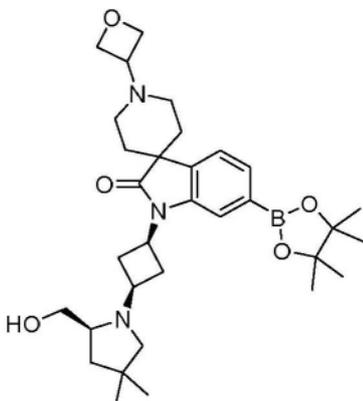
[1823]



[1824] 向1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮盐酸盐(1.50g,2.79mmol)和3-氧杂环丁酮(0.49mL,0.60g,8.4mmol)在甲醇(28mL)中的悬浮液添加氯化锌(570mg,4.18mmol),然后添加氰基硼氢化钠(525mg,8.36mmol)。将混合物密封并在搅拌下加热至40℃保持2h。在将反应混合物冷却之后,添加饱和碳酸氢钠水溶液,并将所得混合物用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩。将所得残留物溶解在EtOAc中,用饱和碳酸氢钠水溶液再洗涤一次,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮,其不经纯化就在后续步骤中使用。

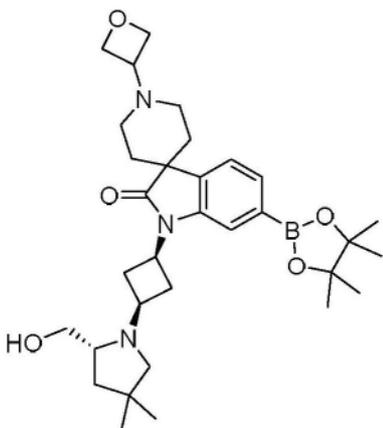
[1825] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作9下列举的化合物替代1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮:

[1826]



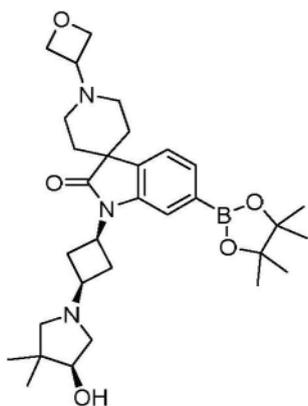
[1827] 1-((1*R*,3*s*)-3-((*S*)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1828]



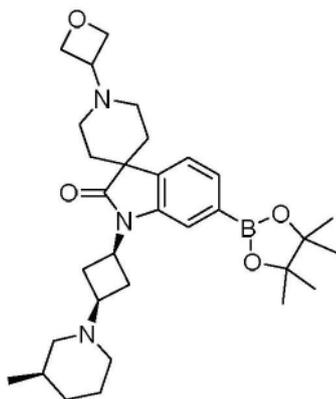
[1829] 1-((1*S*,3*S*)-3-((*R*)-2-(羟基甲基)-4,4-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'--(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1830]



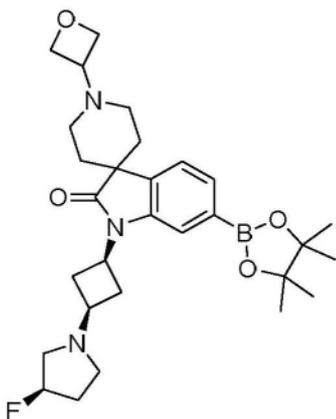
[1831] 1-((1*R*,3*S*)-3-((*S*)-4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'--(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1832]



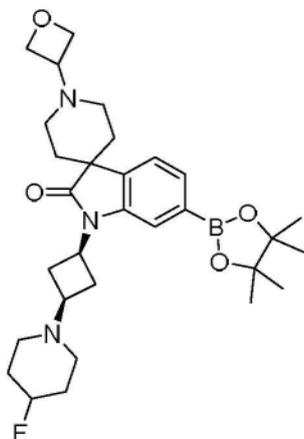
[1833] 1-((1*S*,3*S*)-3-((*R*)-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-1'--(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1834]



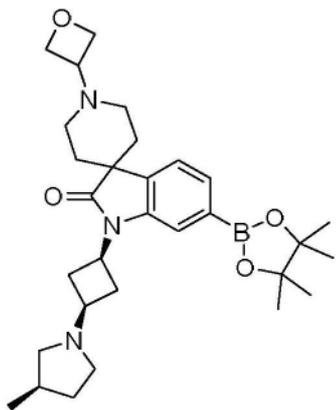
[1835] 1-((1S,3S)-3-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1836]



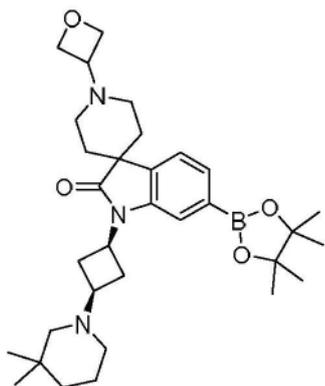
[1837] 1-((1s,3s)-3-(4-氟哌啶-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1838]



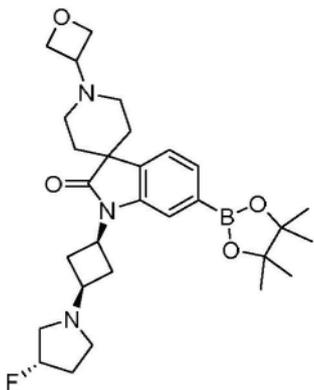
[1839] 1-((1S,3S)-3-((R)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1840]



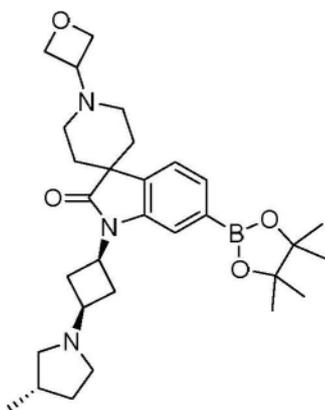
[1841] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1842]



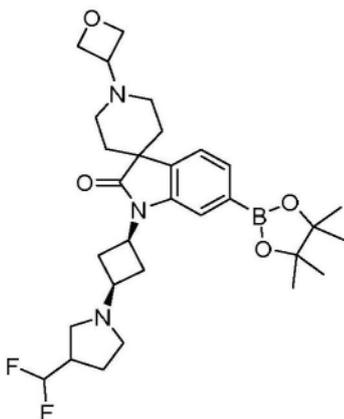
[1843] 1-((1*R*,3*s*)-3-((*S*)-3-氟吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1844]



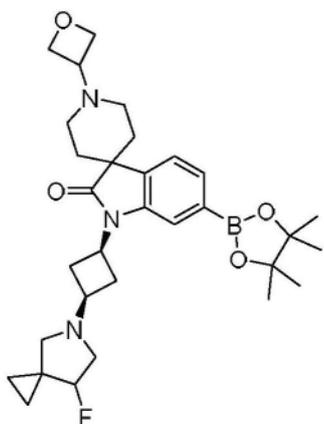
[1845] 1-((1*R*,3*s*)-3-((*S*)-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1846]



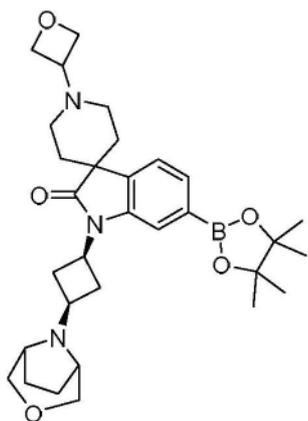
[1847] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3-(二氟甲基)吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-
 [1848] 基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌
 啶]-2-酮

[1849]



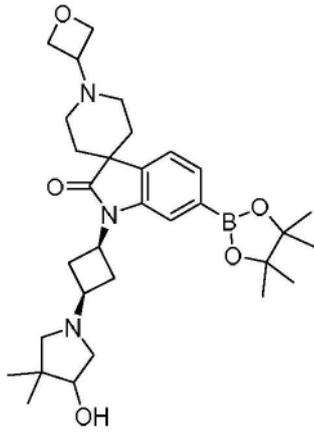
[1850] 1-((1*s*,3*s*)-3-(7-氟-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-
 [1851] 基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌
 啶]-2-酮

[1852]



[1853] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氧杂-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁
 烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌
 啶]-2-酮

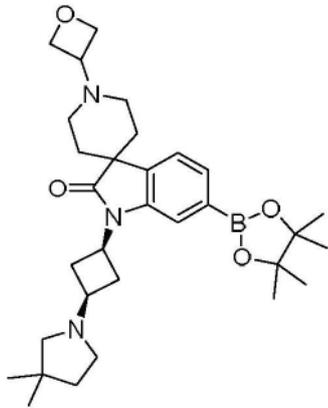
[1854]



[1855] 1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-

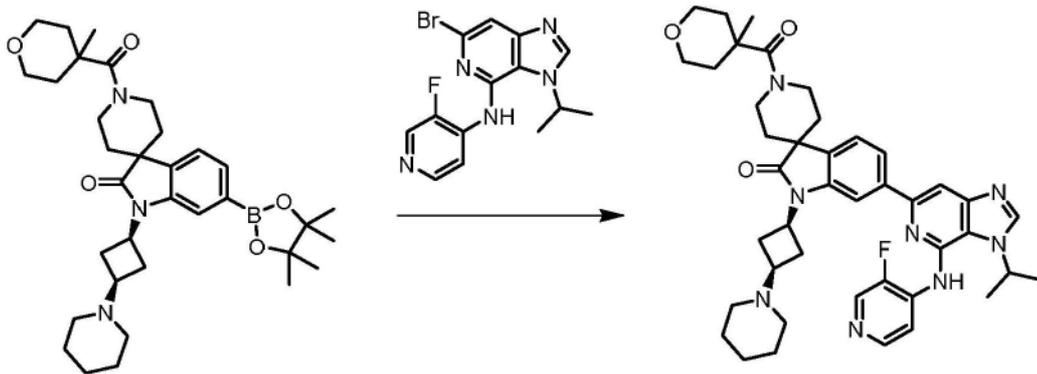
[1856] 基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1857]



[1858] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮操作 12:根据反应方案I制备式I化合物

[1859]

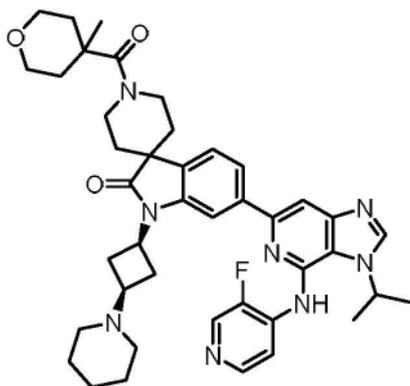


[1860] A. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

[1861] 基)-1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺

[1862] [二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例1)

[1863]



[1864] 在微波反应瓶中放置在DME/H₂O (3mL/1mL) 中的6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(350.0mg, 1.0mmol)、1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(591.3mg, 1.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(57.7mg, 0.05mmol), 和碳酸铯99.95% (976.9mg, 3.0mmol)。将混合物超声处理并脱气15sec, 放置在微波反应器中, 并在125摄氏度加热15min。然后将混合物通过快速色谱法(100% DCM至50% MeOH/DCM) 和反相色谱法纯化, 得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(167mg, 23%收率)。ES/MS m/z = 735.5 [M+H]; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.05-8.65 (m, 2H), 8.50-8.24 (m, 2H), 7.87-7.38 (m, 4H), 5.14 (p, J=6.7Hz, 1H), 4.48-4.13 (m, 1H), 3.92 (t, J=5.7Hz, 4H), 3.75-3.23 (m, 8H), 3.03-2.69 (m, 6H), 2.21-0.97 (m, 23H)。

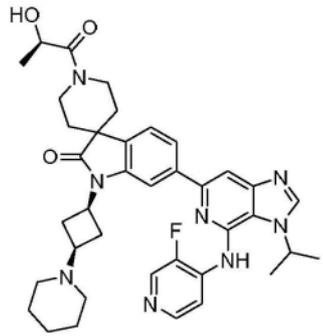
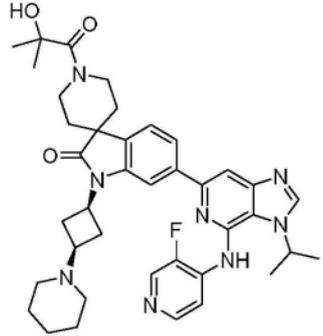
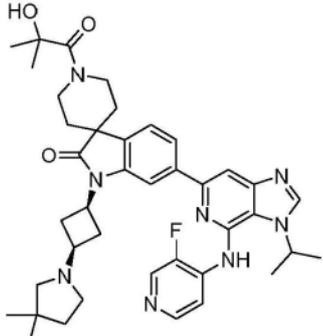
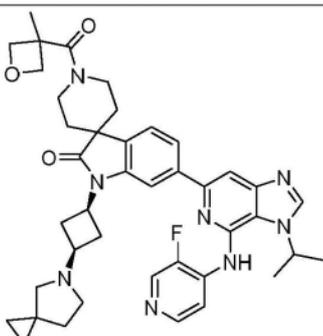
[1865] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[1866] • 使用在操作3和4下列举的化合物替代6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到, 操作3和4的哪些化合物用于制备以下化合物); 和

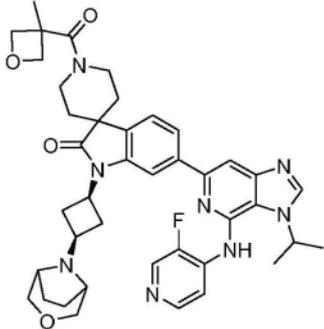
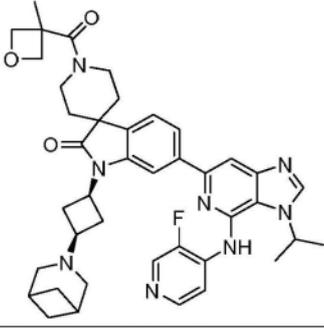
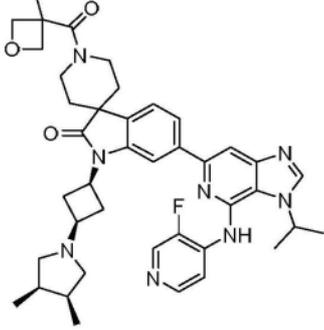
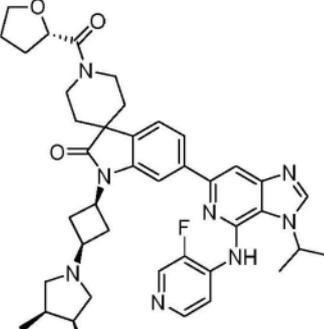
[1867] /或

[1868] • 使用在操作11下列举的化合物替代1'-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-羰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到, 操作11的哪些化合物用于制备以下化合物):

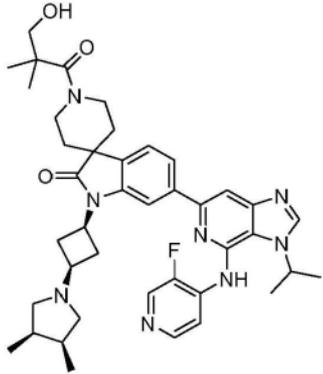
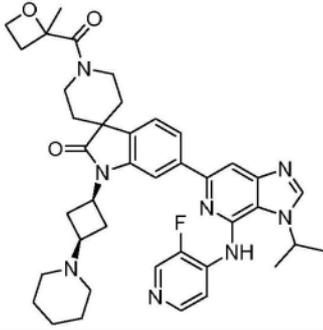
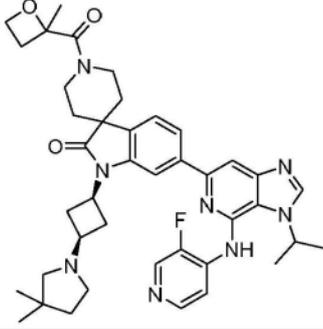
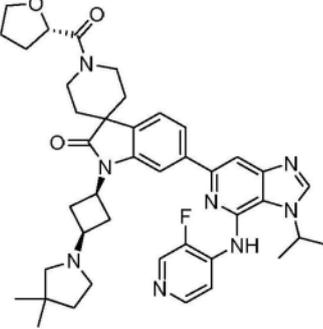
[1869]

结构	实施例编号
	2
	3
	4
	5

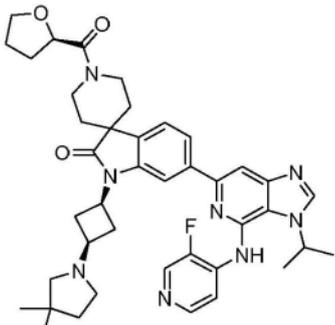
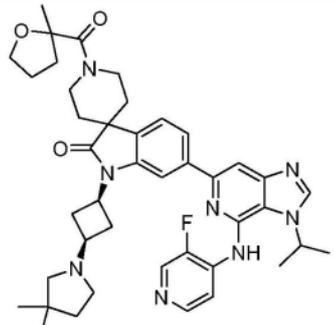
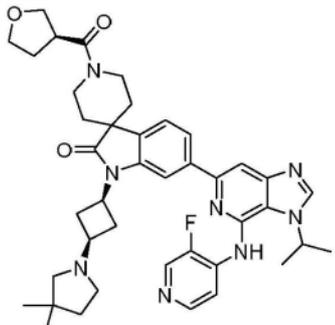
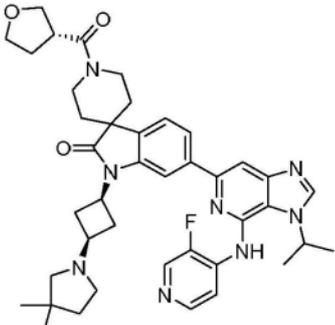
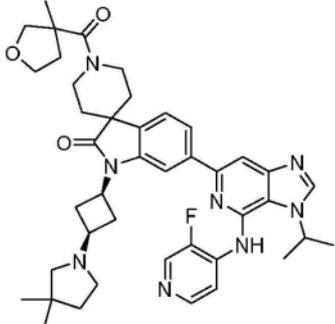
[1870]

	6
	7
	8
	9

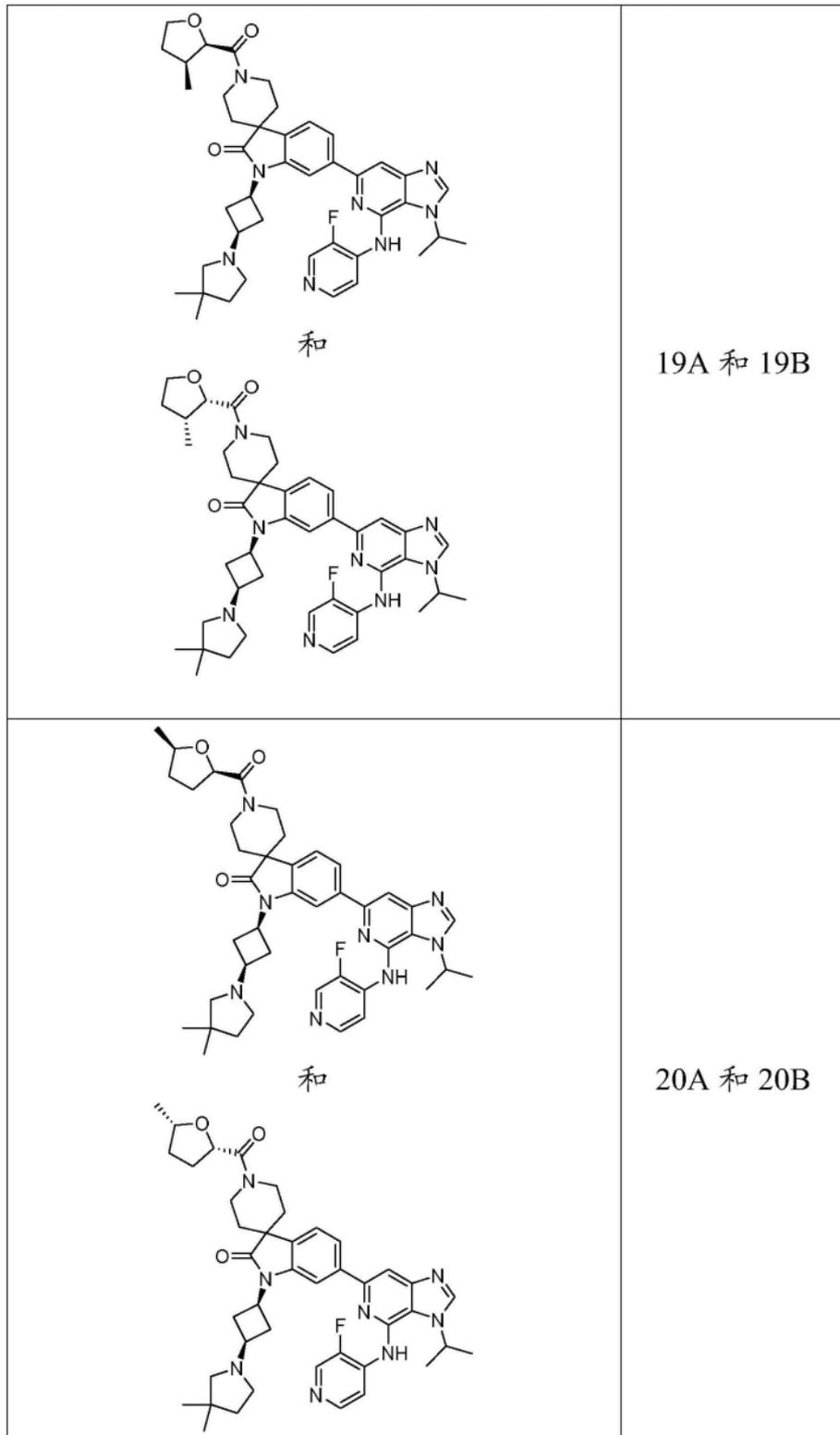
[1871]

	10
	11
	12
	13

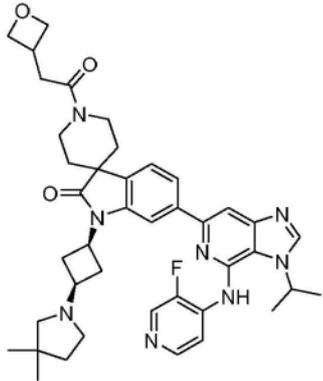
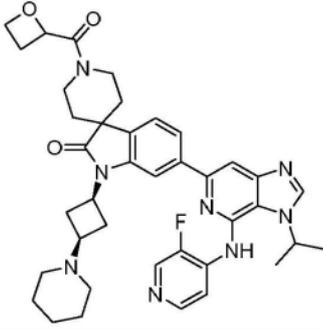
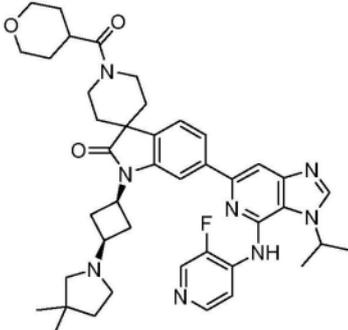
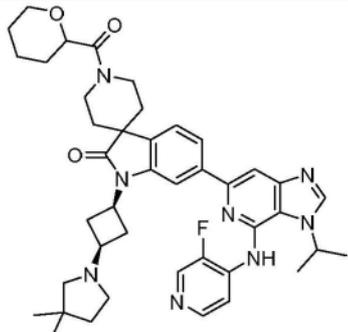
[1872]

	14
	15
	16
	17
	18

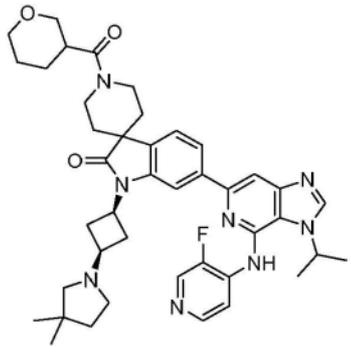
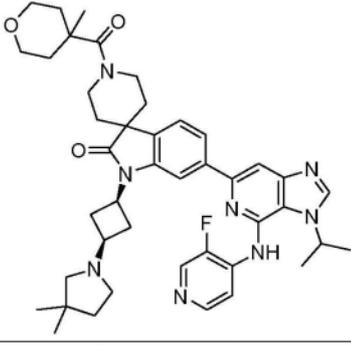
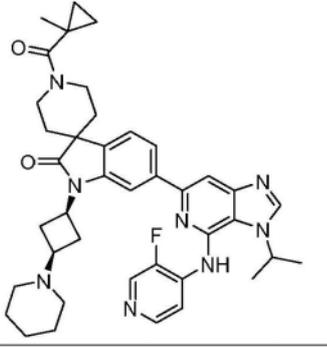
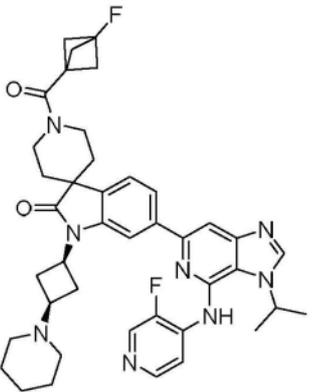
[1873]



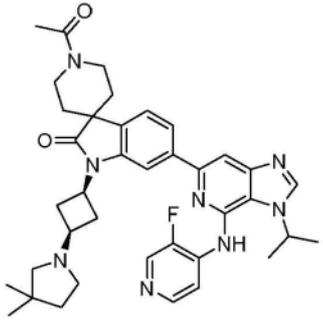
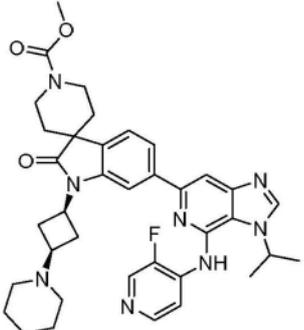
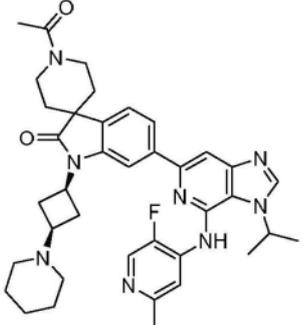
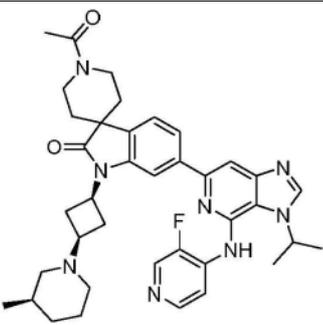
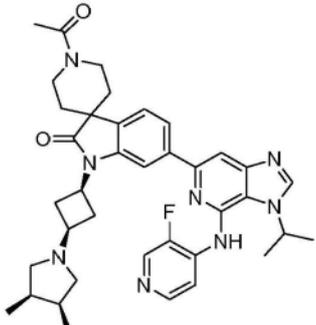
[1874]

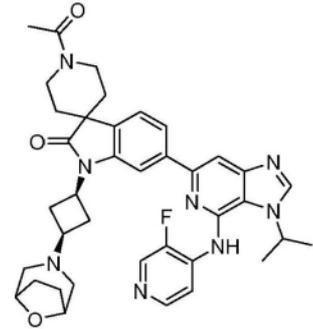
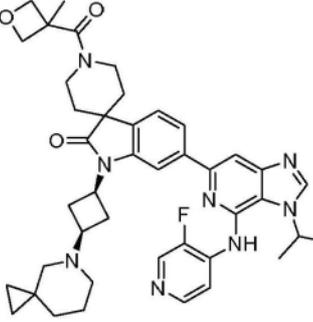
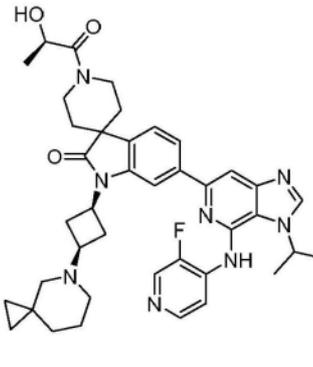
	21
	22
	23
	24

[1875]

	25
	26
	27
	28

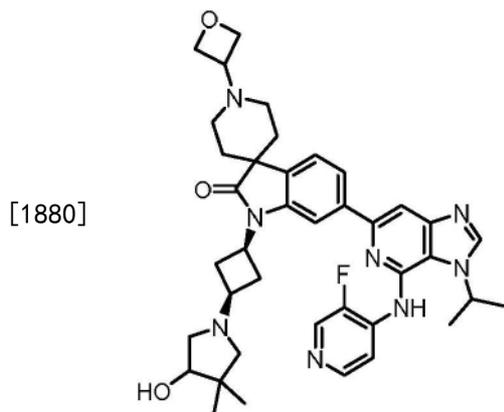
[1876]

	29
	30
	31
	32
	33

		34
[1877]		35
		36

[1878] B. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

[1879] 基)-1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例37)



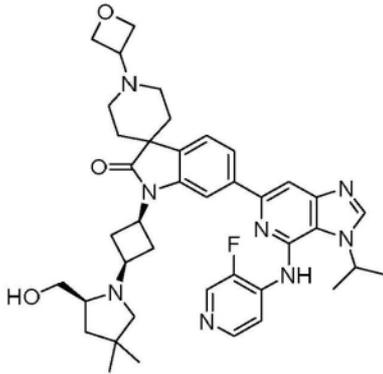
[1881] 将6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(190.0mg, 0.5mmol)、1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

(300.0mg, 0.5mmol), 和四(三苯基膦)钯(63.0mg, 0.05mmol) 在DME/DMF的1:1混合物(6mL) 中的悬浮液用2M Na_2CO_3 水溶液(0.42mL, 0.8mmol) 处理。将混合物用氮气吹洗30秒, 然后密封并在130℃在微波辐射下搅拌30min。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用3:1DCM/MeOH萃取三次。将合并的有机层在真空下浓缩, 并将所得粗残留物经快速色谱法在硅胶上用梯度洗脱纯化(0-100% EtOAc/己烷, 然后0-100%MeOH/DCM)。将含产物的级分合并, 在真空下浓缩, 并进一步经反相制备性HPLC纯化, 得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

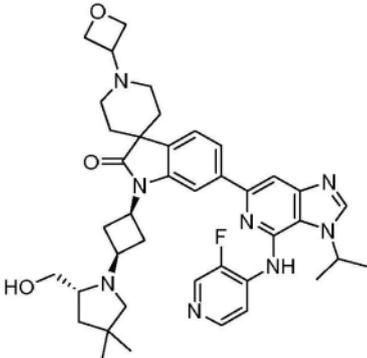
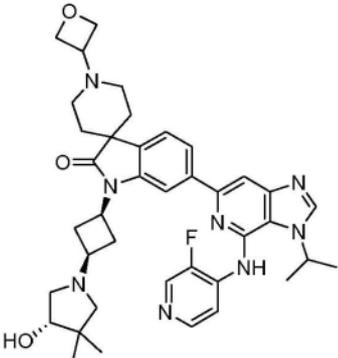
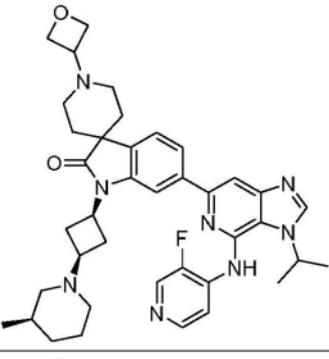
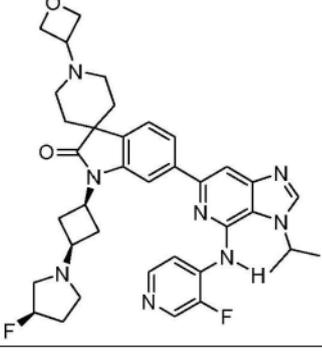
[1882] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[1883] • 使用在操作3和4下列举的化合物替代6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到, 操作3和4的哪些化合物用于制备以下化合物); 和/或

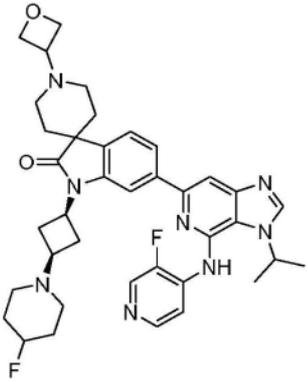
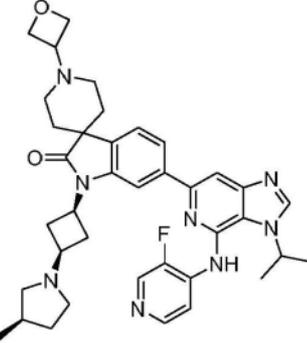
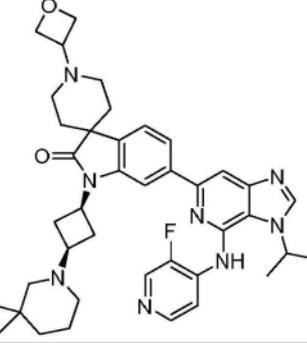
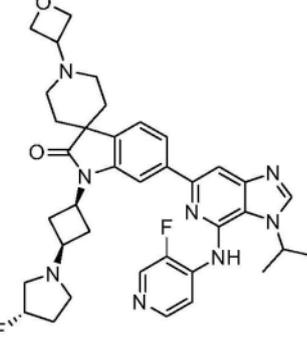
[1884] • 使用在操作6和11下列举的化合物替代1-((1s,3s)-3-(4-羟基-3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到, 操作11的哪些化合物用于制备以下化合物):

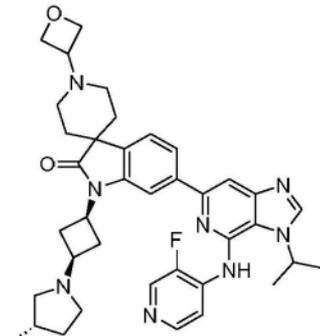
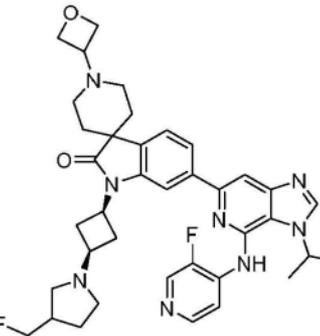
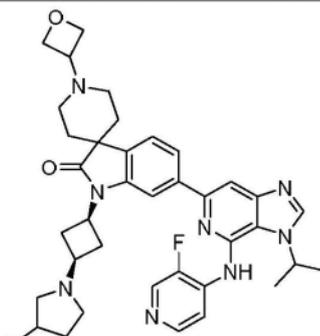
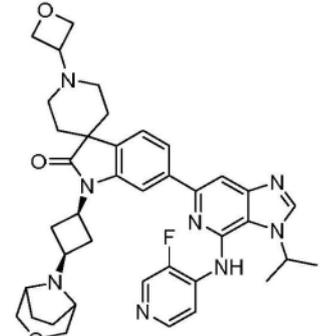
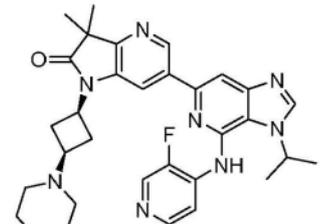
结构	实施例编号
<p>[1885]</p> 	38

[1886]

	39
	40
	41
	42

[1887]

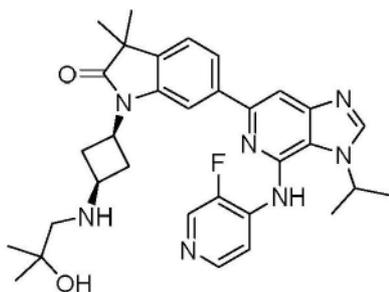
	43
	44
	45
	46

		47
		48
[1888]		49
		50
		51

[1889] C. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡咯-2-酮(实施例

52)

[1890]

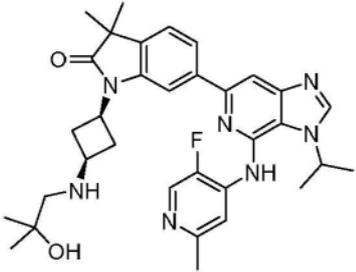
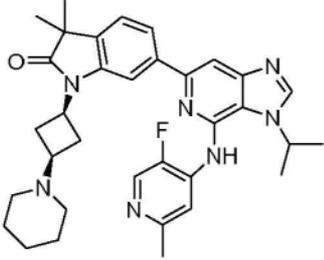
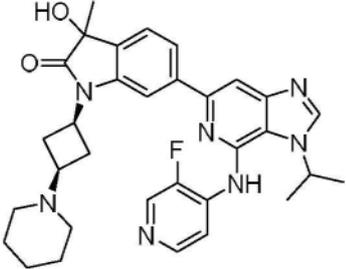
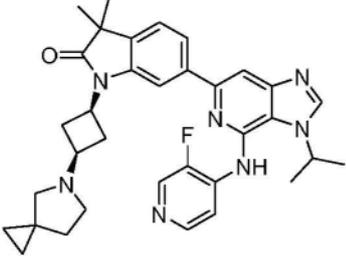
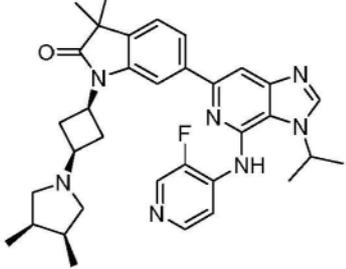
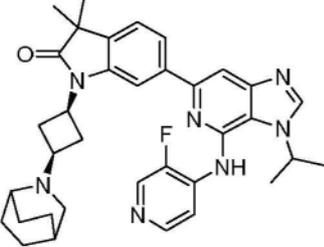


[1891] 向6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(98mg, 0.28mmol, 1.2当量)、1-((1s,3s)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮(100mg, 0.23mmol, 1.0当量)、Pd(PPh₃)₄(27mg, 0.023mmol, 10mol%)和K₃PO₄(149mg, 0.70mmol, 3当量)的混合物添加脱气的DMAc(2.0mL)和水(0.4mL)。将反应在密封容器中在90℃搅拌3小时。将反应混合物随后用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取两次,并将合并的有机物经硫酸镁干燥,过滤,浓缩,并通过反相HPLC(10-65% ACN/H₂O)纯化,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮。

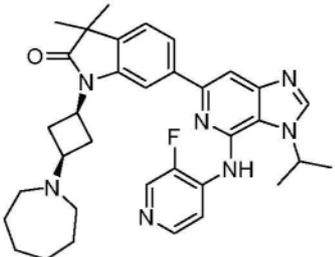
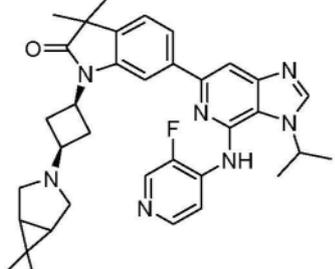
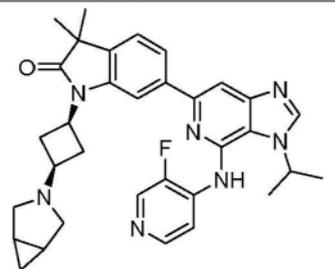
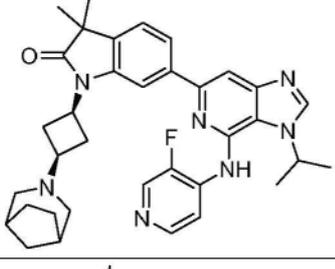
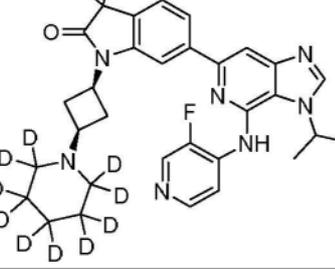
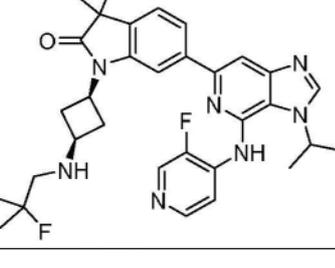
[1892] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

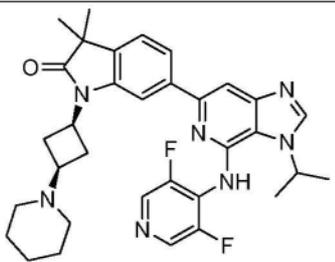
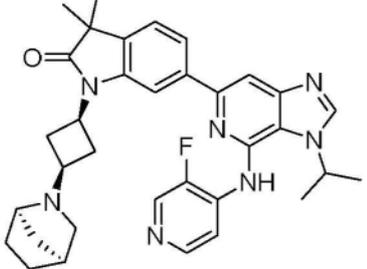
[1893] • 使用在操作3和4下列举的化合物替代6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作3和4的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

[1894] • 使用在操作5和7下列举的化合物替代1-((1s,3s)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)环丁基)-3,3-二甲基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作5和7的哪些化合物用于制备以下化合物):

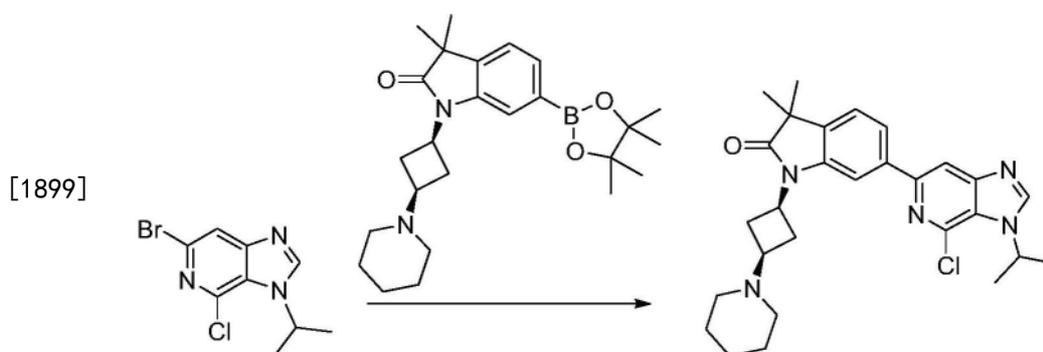
	结构	实施例编号
		53
		54
[1895]		55
		56
		57
		58

[1896]

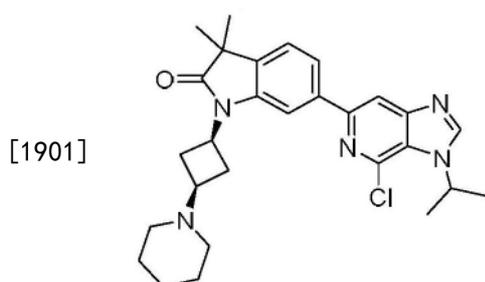
	59
	60
	61
	62
	63
	64

		65
[1897]		66

[1898] 操作13:根据反应方案II制备式(14)化合物



[1900] A. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-((1s, 3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-2-酮

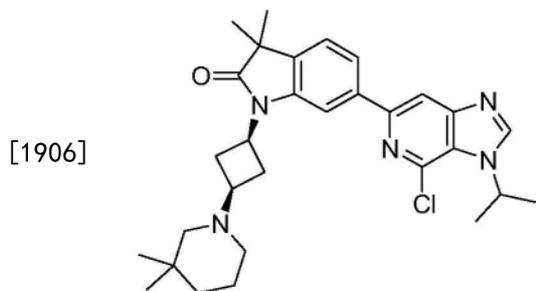


[1902] 向3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮(1.0g,0.305mmol)在DME(100ml)中的溶液添加6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(0.97g,3.53mmol)、Pd(PPh₃)₄(55mg,0.047mmol)和2M Na₂CO₃(1.77ml,3.53mmol)。将所得混合物通过鼓泡氩气脱气3min并然后将反应容器密封。在90℃加热1h之后,将反应混合物冷却,然后用EtOAc稀释。将有机层用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH 50%),得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-2-酮。

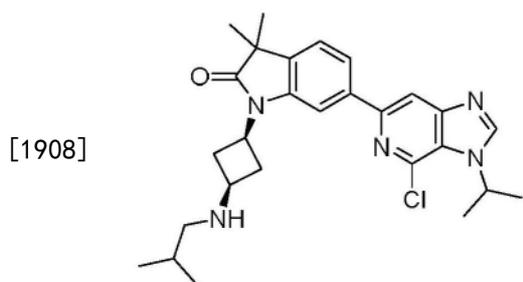
[1903] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[1904] • 使用在操作1下列举的化合物替代6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作1的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

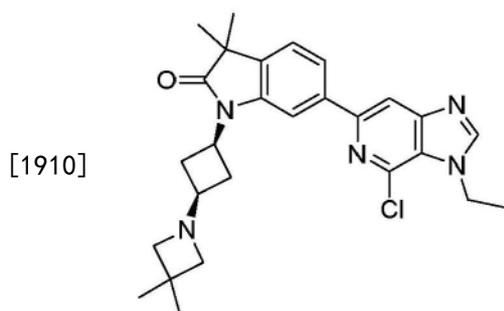
[1905] • 使用在操作5、8和10下列举的化合物替代3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作5、8和10的哪些化合物用于制备以下化合物):



[1907] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮

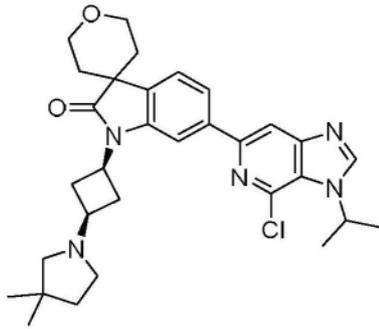


[1909] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(异丁基氨基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮



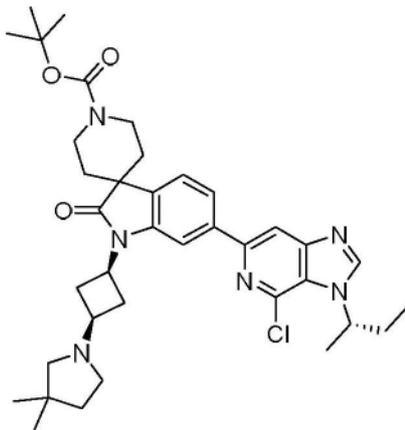
[1911] 6-(4-氯-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮

[1912]



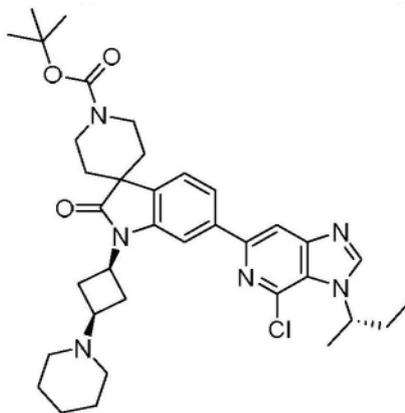
[1913] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2',3',5',6'-四氢螺[二氢吡啶-3,4'-吡喃]-2-酮

[1914]



[1915] 6-(3-((*S*)-仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*R*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

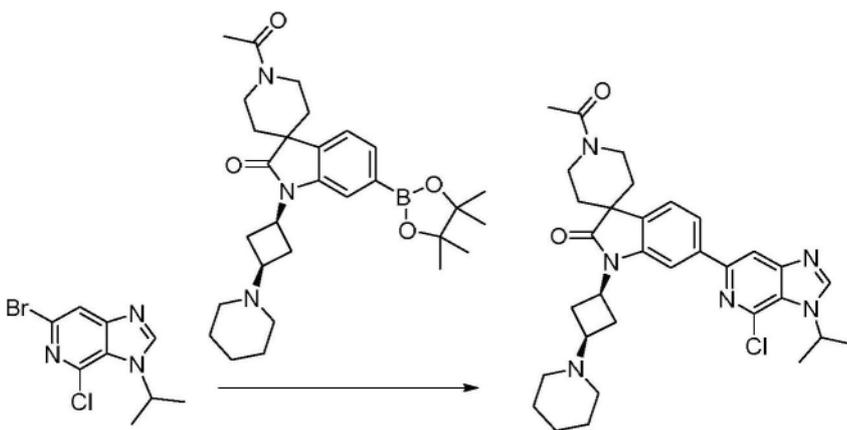
[1916]



[1917] 6-(3-((*S*)-仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代-1-((1*s*,3*R*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

[1918] 操作14:根据反应方案II制备式(14)化合物

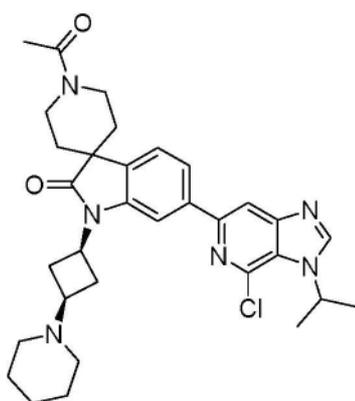
[1919]



[1920] A. 制备1'-乙酰基-6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

[1921] 基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1922]



[1923] 在圆底烧瓶中放置1'-乙酰基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(0.8g,1.6mmol)、6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(866mg,3.2mmol)、Pd(PPh₃)₄(91mg,0.08mmol),和碳酸铯(668mg,6.3mmol)。向该混合物添加DME(10mL)和水(3mL)并将所得混合物在氮气气氛下加热至120摄氏度保持1h。然后将其用EtOAc和水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化(0-10% DCM/MeOH),得到1'-乙酰基-6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[1924] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

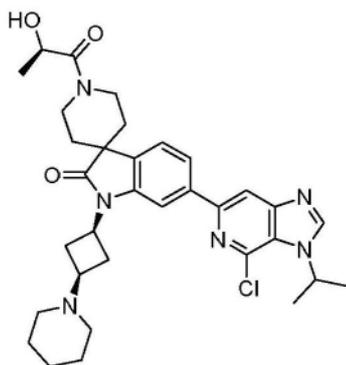
[1925] • 使用在操作1下列举的化合物替代6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]

[1926] 吡啶

[1927] • 使用在操作11下列举的化合物替代1'-乙酰基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶

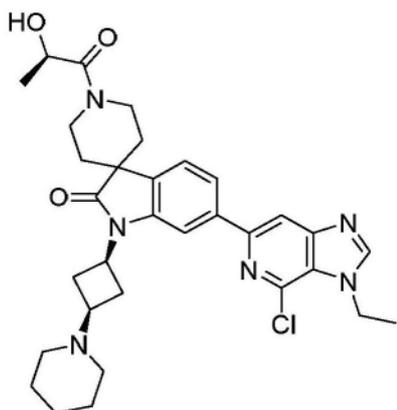
[1928] -3,4'-哌啶]-2-酮:

[1929]



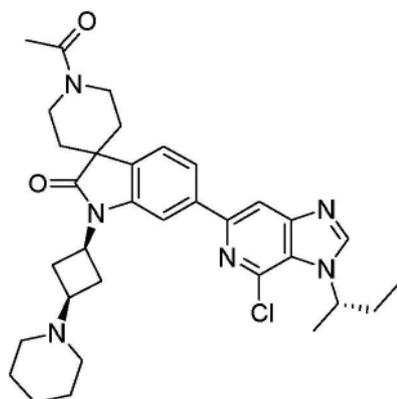
[1930] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1931]



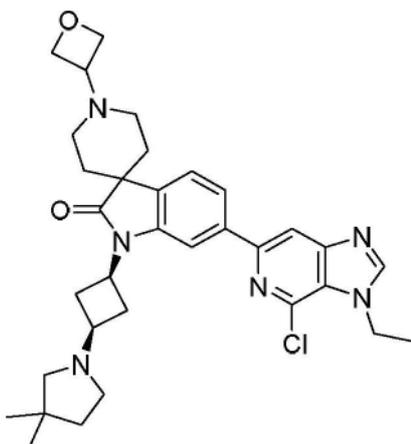
[1932] 6-(4-氯-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1933]



[1934] 1'-乙酰基-6-(3-((S)-仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3R)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

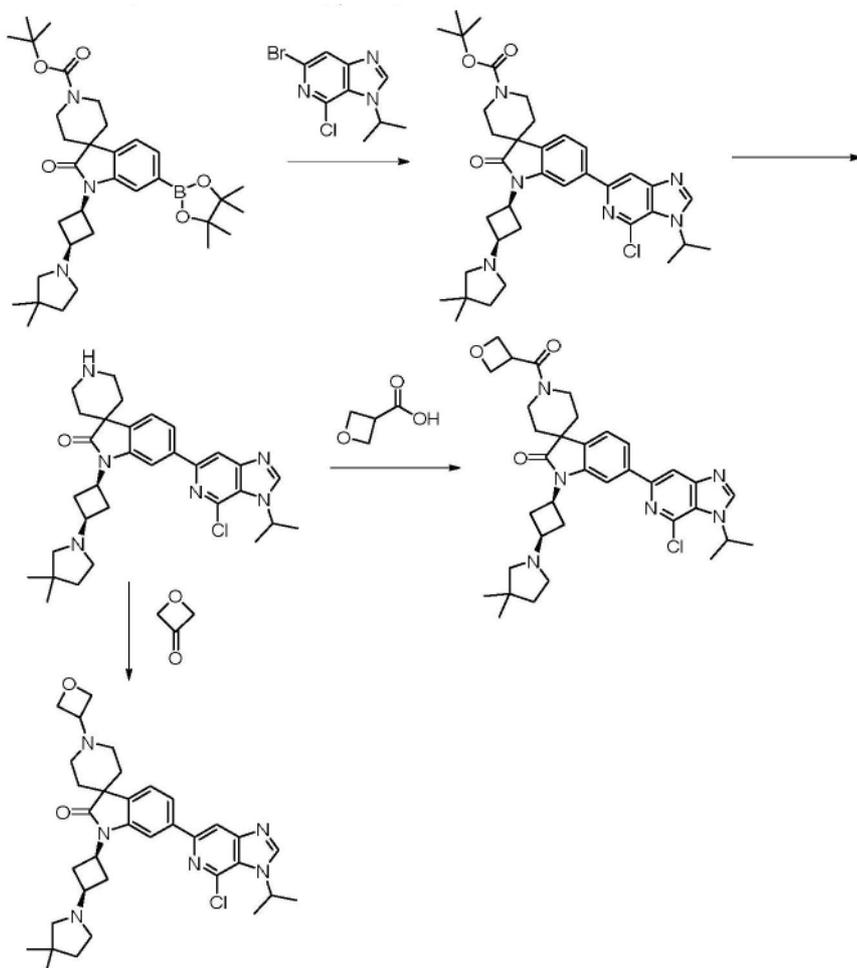
[1935]



[1936] 6-(4-氯-3-乙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

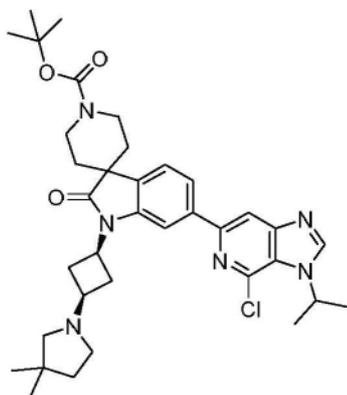
[1937] 操作15:根据反应方案IV制备式(I-B)化合物

[1938]



[1939] A. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

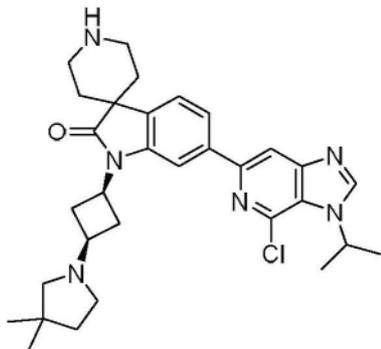
[1940]



[1941] 向烧瓶添加1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(1.0g,1.7mmol)、6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(0.9g,3.4mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.2g,0.17mmol),和碳酸铯(2.0g,6.8mmol)。添加DME(10mL)和水(3mL)并将反应在氮气气氛下加热至120摄氏度保持1h。将反应用EtOAc和水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并通过柱色谱法纯化(100% DCM至10% MeOH/DCM),得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

[1942] B. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

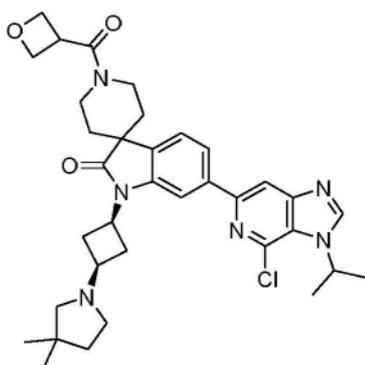
[1943]



[1944] 向6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(550mg,0.85mmol)在二氯甲烷(5mL)中的悬浮液添加4N HCl/二噁烷(1mL)。在室温搅拌过夜之后,将反应混合物在减压下浓缩,得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[1945] C. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

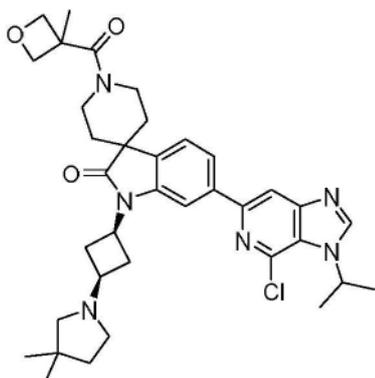
[1946]



[1947] 在烧瓶中添加在DMF (1mL) 中的6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 (82mg, 0.14mmol)、氧杂环丁烷-3-羧酸 (17mg, 0.17mmol) 和DIPEA (0.70ml, 0.12mmol)。向该混合物添加HATU (80mg, 0.21mmol)。将混合物在室温搅拌1h, 然后用水淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 浓缩, 并通过反相HPLC纯化, 得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-羧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

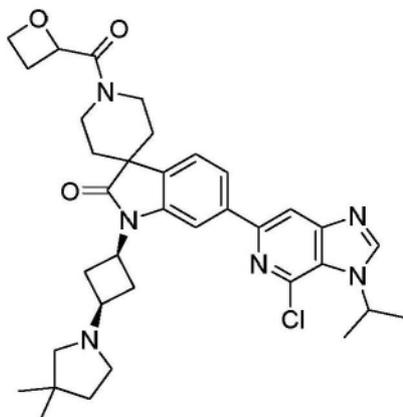
[1948] 以下化合物使用类似操作制备, 不同的是使用下面示出的羧酸替代氧杂环丁烷-3-羧酸:

[1949]



[1950] 3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸用于制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(3-甲基氧杂环丁烷-3-羧基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

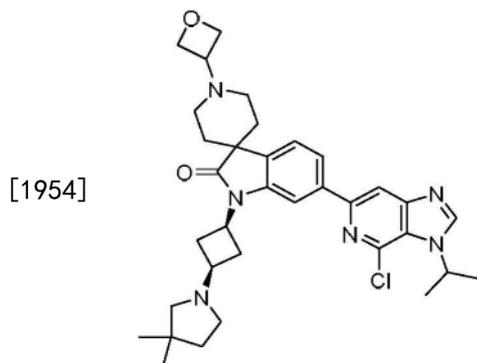
[1951]



[1952] 氧杂环丁烷-2-羧酸用于制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-

1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1953] D. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

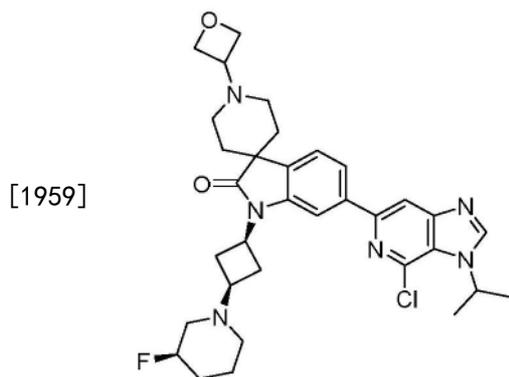


[1955] 向含有在甲醇(3mL)中的6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(460mg, 0.84mmol)和3-氧杂环丁酮(182mg, 2.5mmol)的烧瓶添加氯化锌(172mg, 1.3mmol), 然后添加氰基硼氢化钠(159mg, 2.5mmol)。将混合物密封并加热至40℃, 搅拌2h., 冷却, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。将水层用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 在真空下浓缩, 并通过反相HPLC纯化, 得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[1956] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

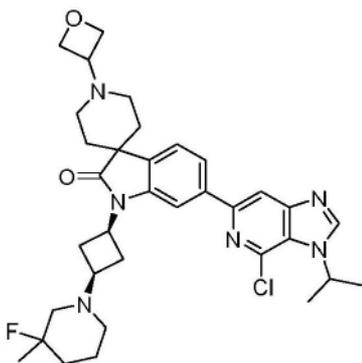
[1957] • 使用在操作8和13下列举的化合物替代1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)

[1958] 螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到, 操作8和13的哪些化合物用于制备以下化合物):



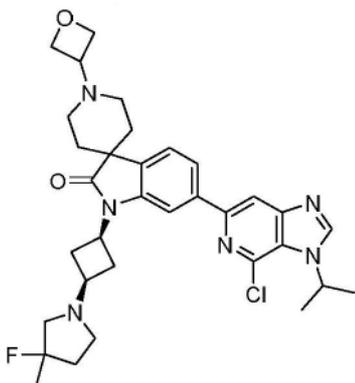
[1960] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-氟哌啶-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1961]



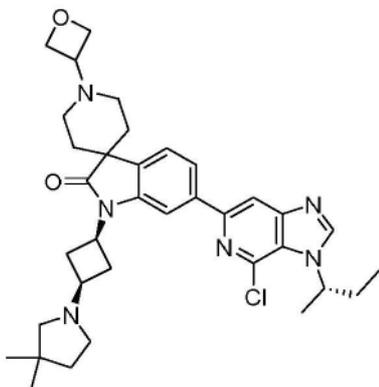
[1962] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氟-3-甲基哌啶-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[1963]

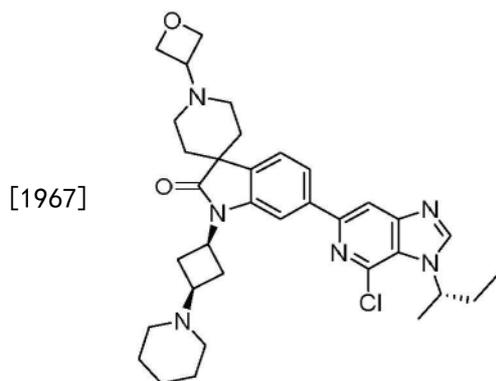


[1964] 6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(3-氟-3-甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[1965]

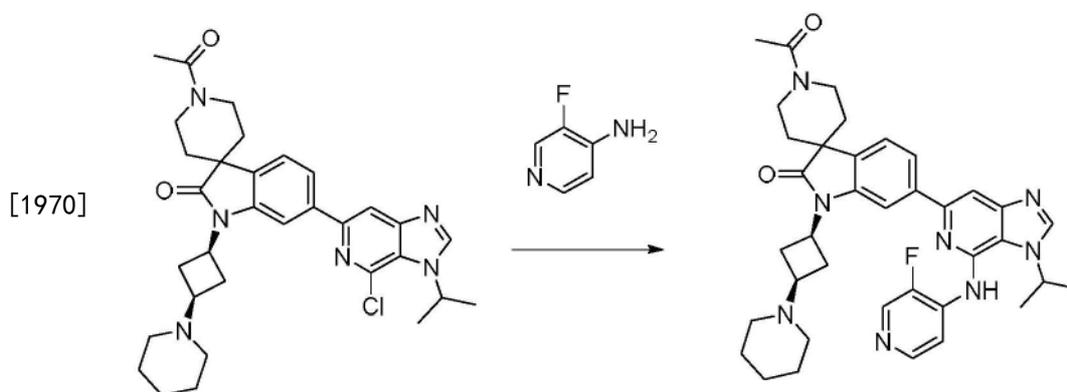


[1966] 6-(3-((*S*)-仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*R*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

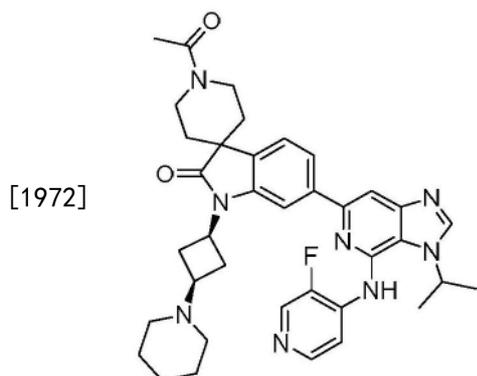


[1968] 6-(3-((S)-仲丁基)-4-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1*s*,3*R*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[1969] 操作16:根据反应方案II制备式I化合物



[1971] A. 制备1'-乙酰基-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例67)



[1973] 在微波瓶中添加在二噁烷(3mL)中的1'-乙酰基-6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(90mg,0.16mmol)、3-氟吡啶-4-胺(35mg,0.31mmol)、Pd₂(dba)₃(8mg,0.02mmol)、Xantphos(8mg,0.02mmol),和碳酸铯(127mg,0.39mmol)。将所述瓶超声处理,用氮气吹洗,并加热至150摄氏度保持30分钟。将反应通过celite垫用MeOH过滤并浓缩。将所得粗产物通过正相色谱法(0-20% MeOH/DCM)和反相色谱法纯化,得到1'-乙酰基-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1*s*,3*s*)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[1974] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

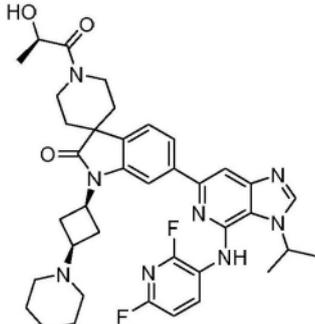
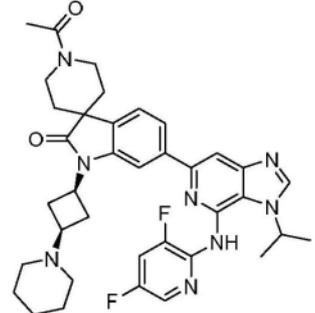
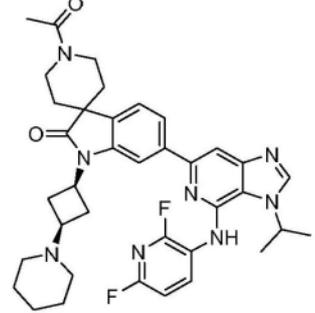
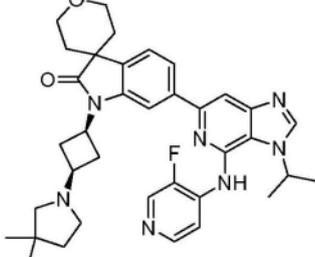
[1975] • 使用在操作13、14和15下列举的化合物替代1'-乙酰基-6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作13、14和15的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

[1976] • 使用任选取代的氨基吡啶(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如2,6-二氟吡啶-3-胺、3,5-二氟吡啶-2-胺、4-氨基-5-氟-N-异丙基吡啶-2-甲酰胺和4-氨基-5-氟-N-甲基吡啶-2-甲酰胺替代3-氟吡啶-4-胺;或者

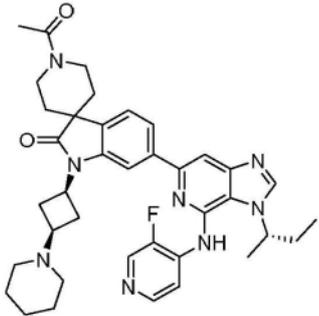
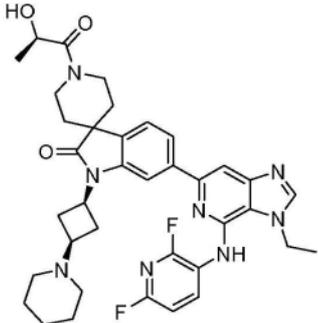
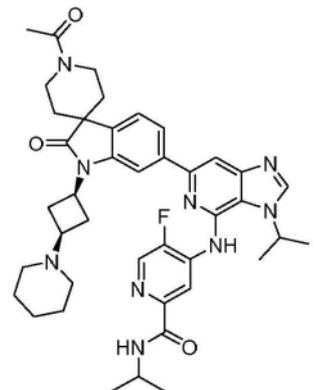
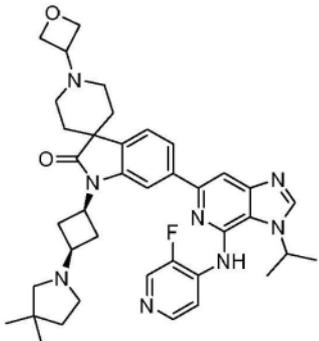
[1977] • 使用任选取代的氨基吡啶酮(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮和5-氨基吡啶-2(1H)-酮替代3-氟吡啶-4-胺;或者

[1978] 使用在操作28下列举的化合物替代3-氟吡啶-4-胺(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作28的哪些化合物用于制备以下化合物):

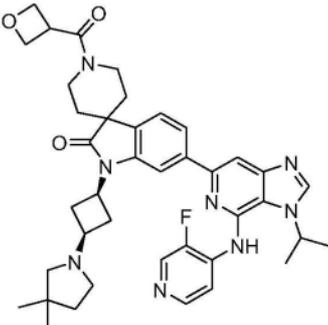
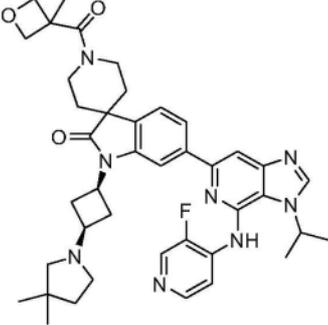
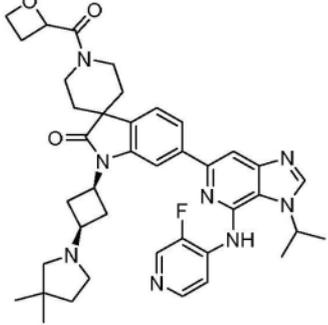
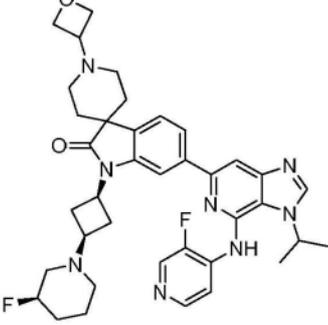
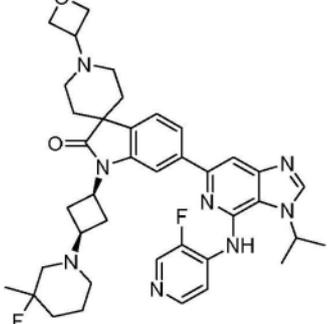
[1979]

结构	实施例编号
	68
	69
	70
	71

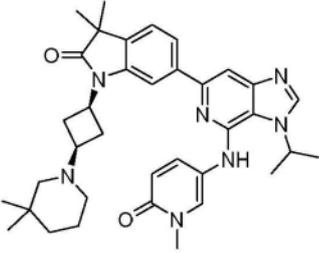
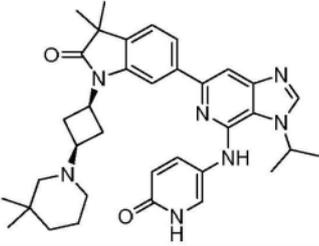
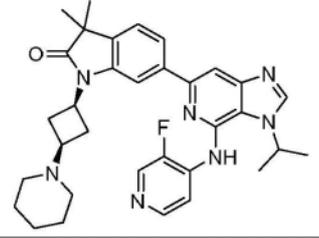
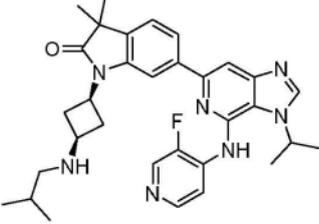
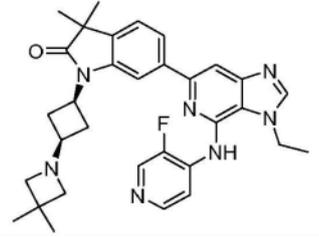
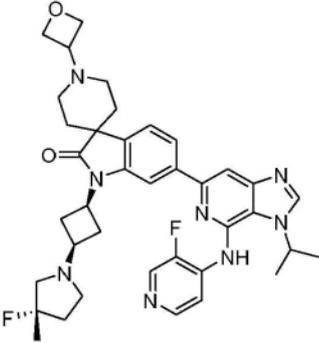
[1980]

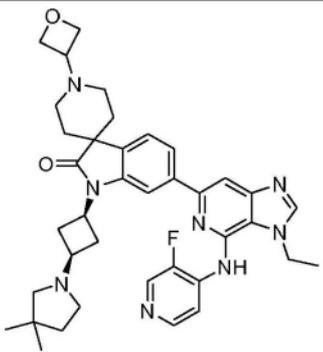
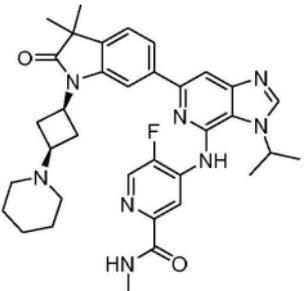
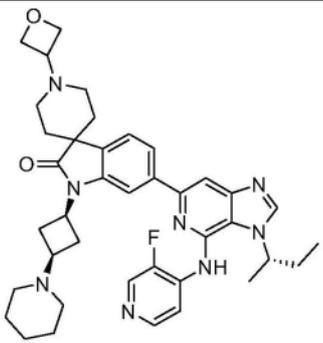
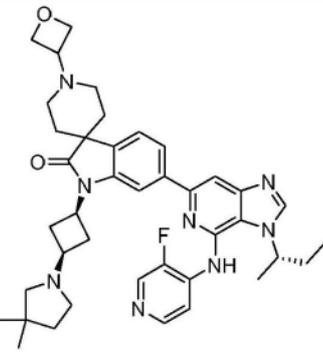
	72
	73
	74
	75

[1981]

	76
	77
	78
	79
	80

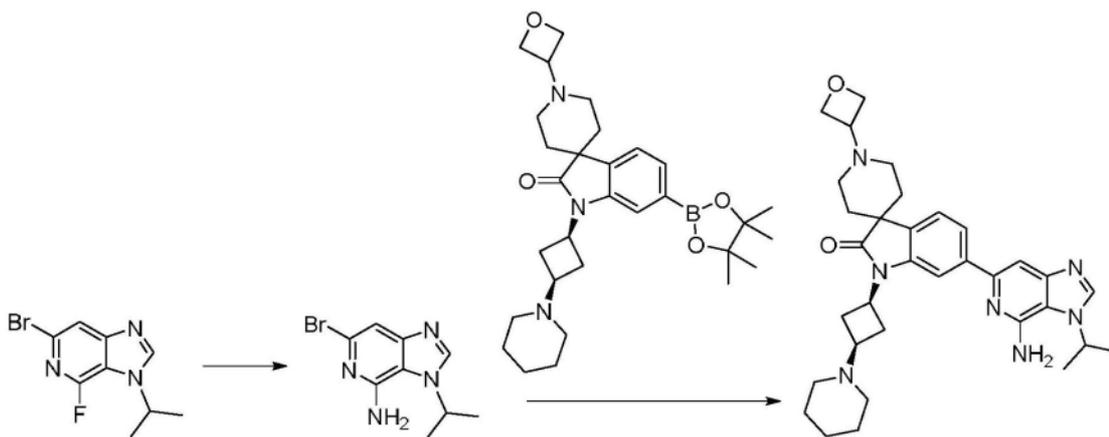
[1982]

	81
	82
	83
	84
	85
	86

		87
		88
[1983]		89
		90

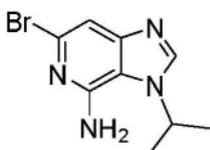
[1984] 操作17:根据反应方案III制备式(16)化合物

[1985]



[1986] A. 制备6-溴-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺

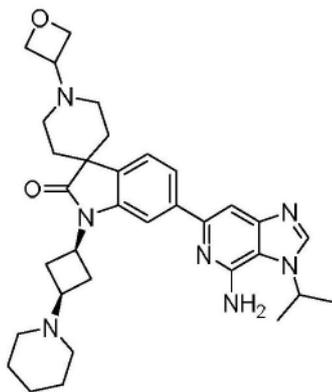
[1987]



[1988] 向配有磁性搅拌棒的500mL压力容器添加6-溴-4-氟-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(10.0g, 38.8mmol), 然后添加N-甲基吡咯烷酮(100mL)。将所得溶液用氢氧化铵溶液(28% NH_3 , 54mL, 390.0mmol)处理。将容器密封, 并将混合物在加热块中在80℃搅拌48h。然后将反应混合物冷却至室温, 小心地打开, 并倒入900mL水中。将混合物在搅拌下在冰浴中进一步冷却, 然后将粗产物通过真空过滤分离并在空气流下干燥, 得到6-溴-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺。

[1989] B. 制备6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

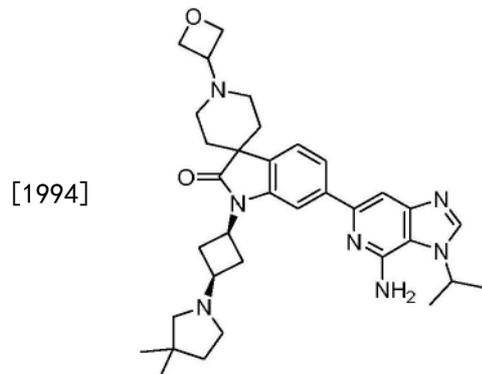
[1990]



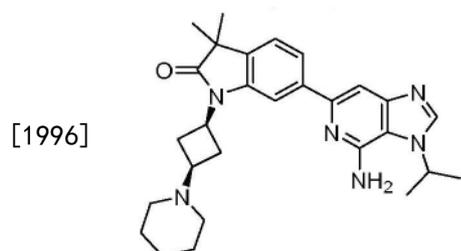
[1991] 将1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(736mg, 1.41mmol)、6-溴-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(300mg, 1.18mmol), 和四(三苯基膦)钯(136mg, 118umol)在1:1DMF/DME(12mL)中的悬浮液用2M Na_2CO_3 水溶液(4.1mL, 8.2mmol)处理。将混合物用氮气吹洗1min, 然后密封并在120℃剧烈搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 并用EtOAc萃取三次。将合并的有机层在真空下浓缩并经快速色谱法在硅胶上用梯度洗脱纯化(0-100% EtOAc/己烷, 然后0-100% MeOH/DCM), 得到6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-

[1992] 基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

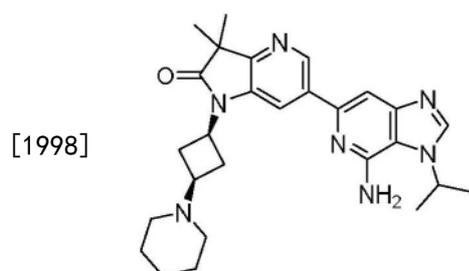
[1993] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作5、7,和11下列举的化合物替代1'- (氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作5、7,和11的哪些化合物用于制备以下化合物):



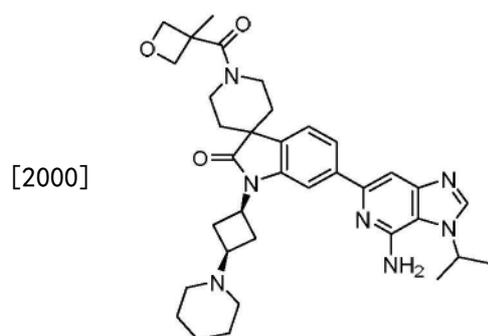
[1995] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



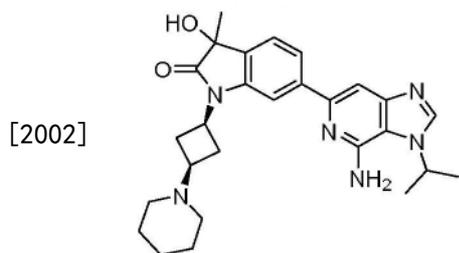
[1997] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-2-酮



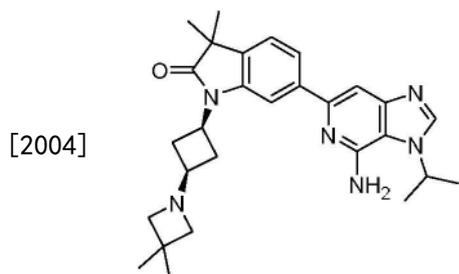
[1999] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-1,3-二氢-2H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮



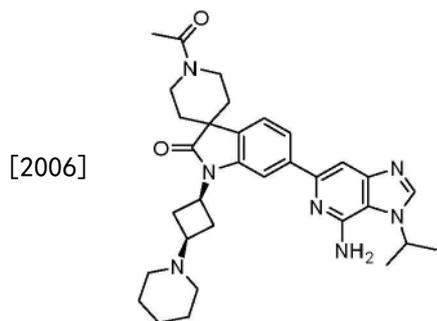
[2001] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



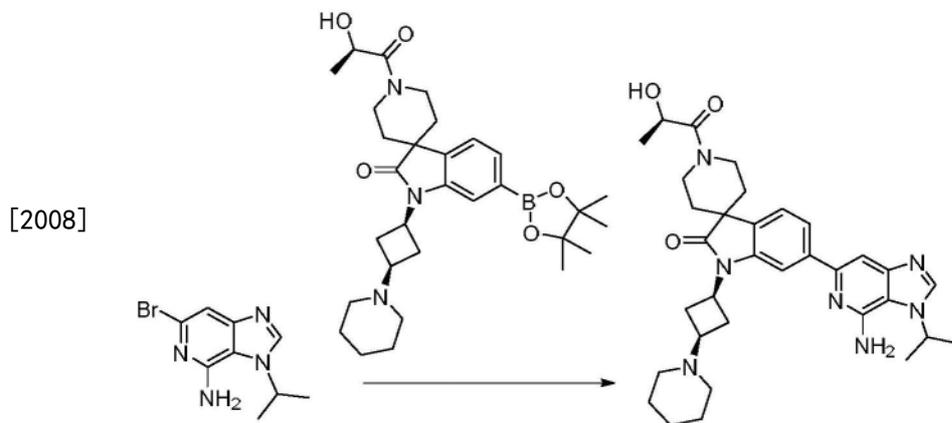
[2003] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-2-酮



[2005] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-3,3-二甲基二氢吡啶-2-酮



[2007] 1'-乙酰基-6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

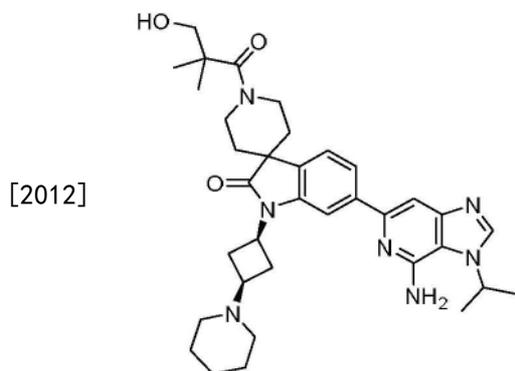


[2009] C. 制备6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[2010] 在微波瓶中添加在DMAc (2mL) 和水 (0.4mL) 中的1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,

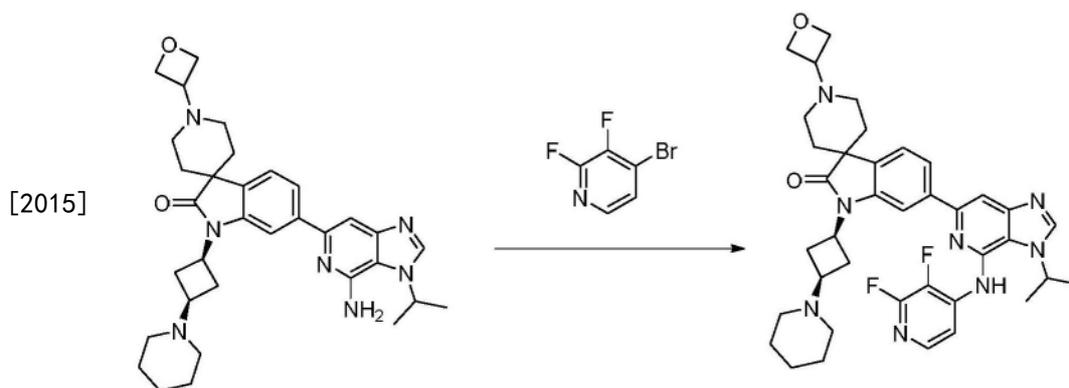
3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(130mg,0.242mmol)、6-溴-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(62mg,0.242mmol)、钯四(28mg,0.024mmol),和碳酸铯(154mg,0.726mmol)。将混合物用氮气脱气,密封,并加热至90摄氏度保持2h.,在EtOAc和水之间分配,然后用EtOAc萃取。将合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,真空浓缩,并通过快速色谱法纯化(DCM/MeOH/NEt₃),得到6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2011] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作11下列举的1'-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮替代1'-(R)-2-羟基丙酰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮:



[2013] 6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(3-羟基-2,2-二甲基丙酰基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

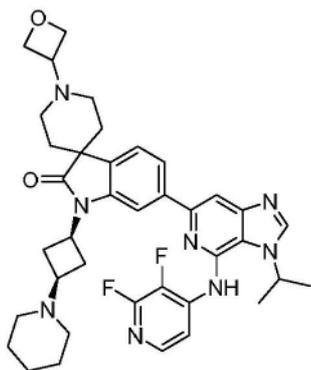
[2014] 操作18:根据反应方案III制备式I化合物



[2016] A. 制备6-(4-((2,3-二氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶

[2017] -3,4'-哌啶]-2-酮(实施例91)

[2018]



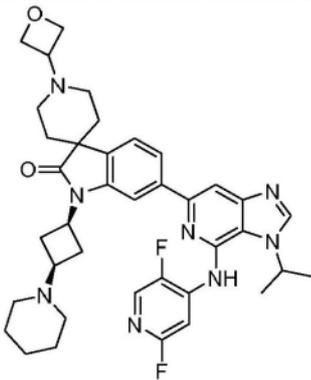
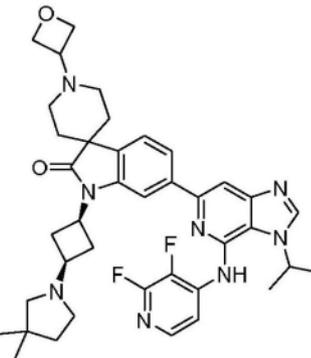
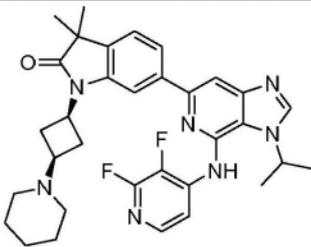
[2019] 将6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(100mg,176umol)、4-溴-2,3-二氟吡啶(68mg,351umol)、Pd₂(dba)₃(16mg,18umol)、Xantphos(18mg,35umol),和Cs₂CO₃(286mg,878umol)在1,4-二噁烷(3mL)中的悬浮液用氩气吹洗30秒。然后将反应瓶密封并将混合物在100摄氏度剧烈搅拌2h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并通过Celite过滤。将滤液在真空下浓缩,并将所得粗残留物经快速色谱法在硅胶上用梯度洗脱纯化(0-100% EtOAc/己烷,然后0-100% MeOH/DCM)。将含产物的级分合并,在真空下浓缩,并进一步经反相制备性HPLC纯化,得到6-(4-((2,3-二氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2020] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

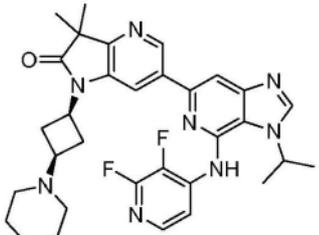
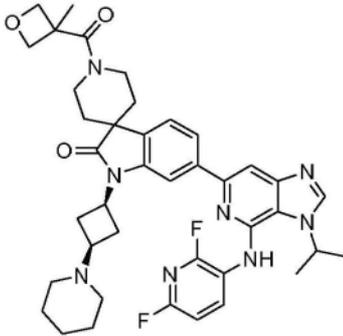
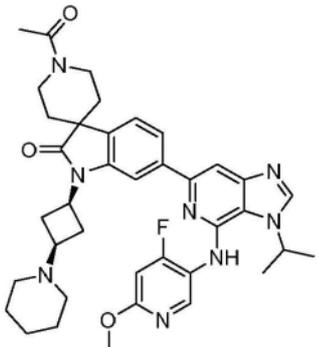
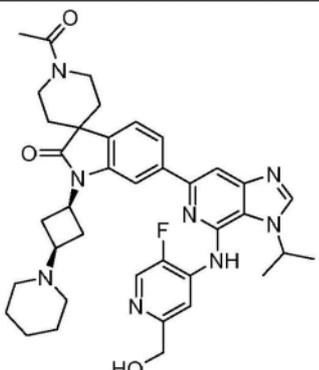
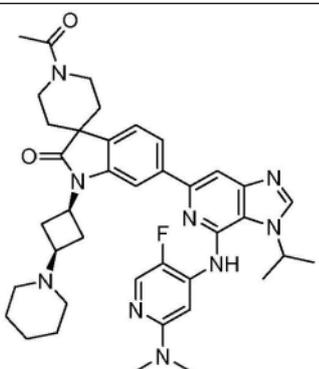
[2021] • 使用在操作17下列举的化合物替代6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作17的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

[2022] • 使用任选取代的氟代吡啶(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如4-溴-2,5-二氟吡啶、4-溴-2,3-二氟吡啶5-溴-4-氟-2-甲氧基吡啶、(4-溴-5-氟吡啶-2-基)甲醇、3-溴-2,6-二氟吡啶,和4-溴-5-氟-N,N-二甲基吡啶-2-胺替代4-溴-2,3-二氟吡啶;或者

[2023] • 使用在操作29下列举的化合物替代4-溴-2,3-二氟吡啶(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作29的哪些化合物用于制备以下化合物):

	结构	实施例编号
	 <p>Chemical structure of compound 92: A central benzene ring is substituted with a morpholine ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a cyclopropyl ring and a piperidine ring. The benzene ring is also substituted with a pyridine ring, which is further substituted with a fluorine atom and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group.</p>	92
[2024]	 <p>Chemical structure of compound 93: A central benzene ring is substituted with a morpholine ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a cyclopropyl ring and a piperidine ring. The benzene ring is also substituted with a pyridine ring, which is further substituted with a fluorine atom and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group.</p>	93
	 <p>Chemical structure of compound 94: A central benzene ring is substituted with a morpholine ring, a carbonyl group, and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a cyclopropyl ring and a piperidine ring. The benzene ring is also substituted with a pyridine ring, which is further substituted with a fluorine atom and a nitrogen atom. The nitrogen atom is further substituted with a pyrazole ring, which is further substituted with a methyl group.</p>	94

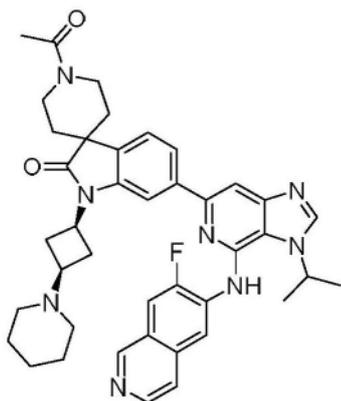
[2025]

	95
	96
	97
	98
	99

	100
	101
[2026]	102
	103
	104

[2027] B. 制备1'-乙酰基-6-(4-((7-氟异喹啉-6-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例105)

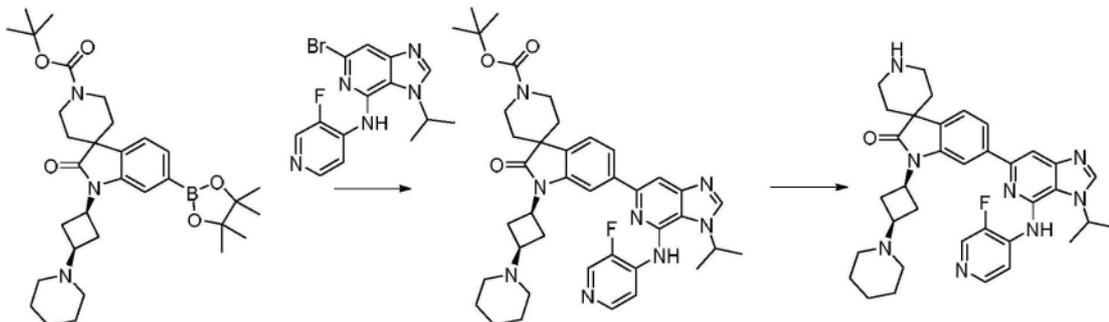
[2028]



[2029] 将1'-乙酰基-6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(201mg,0.36mmol)、6-溴-7-氟-异喹啉(163.52mg,0.72mmol)、Xanthphos Pd G3(68.6mg,0.07mmol),和碳酸铯99.9%(589.23mg,1.81mmol)在1,4-二噁烷(4mL)中的混合物用氮气吹洗。将反应瓶放置在微波反应器中并在120℃加热1h。然后将反应混合物冷却至室温,悬浮在1M K_2CO_3 中,用DCM/MeOH萃取,经硫酸钠干燥,通过Celite过滤,并浓缩。将粗混合物通过combiflash(100% DCM至100% MeOH)然后制备性HPLC纯化,得到1'-乙酰基-6-(4-((7-氟异喹啉-6-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

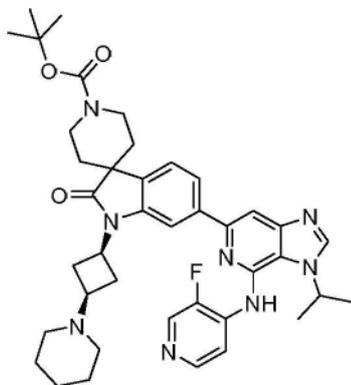
[2030] 操作19:根据反应方案IV制备式(18)化合物

[2031]



[2032] A. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

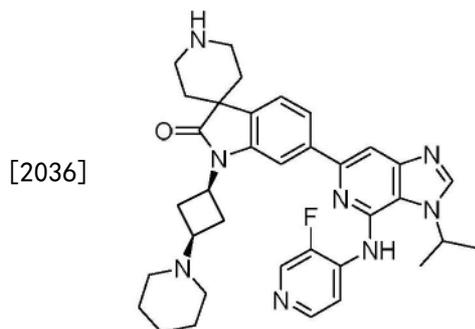
[2033]



[2034] 向6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1.5g,4.8mmol)和2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧

杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(2.5g,4.5mmol)的混合物添加DME(45mL)和2M Cs₂CO₃(10.7mL,21.4mmol)。然后将反应混合物脱气数分钟,然后添加四(三苯基膦)钯(0.5g,0.43mmol)。将混合物再次脱气~1min,然后在油浴中在95℃加热2h。在冷却至室温之后,将反应混合物在celite床上用Na₂SO₄过滤,浓缩,并通过快速色谱法在硅胶上梯度洗脱纯化(在MeOH中的10% NH₄OH/EtOAc/己烷),得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

[2035] B. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

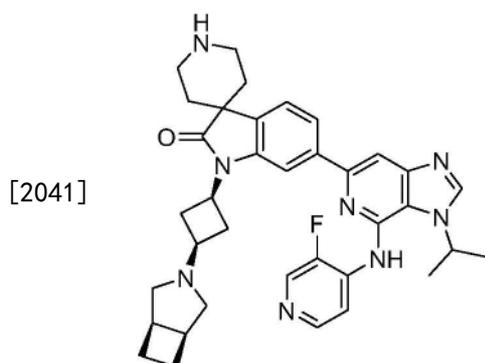


[2037] 向6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(2.3g,3.3mmol)在DCM(28mL)中的悬浮液滴加4M HCl/二噁烷(16mL,65mmol)。将混合物在室温搅拌1h。将溶剂真空蒸发并将所得残留物用己烷研磨。在滤析上清液之后,将残留溶剂再次浓缩,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

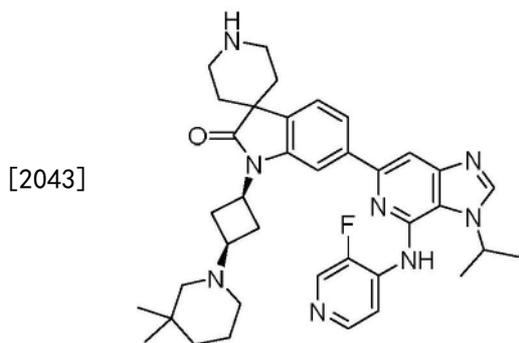
[2038] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[2039] • 使用在操作3和4下列举的化合物替代6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作3和4的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

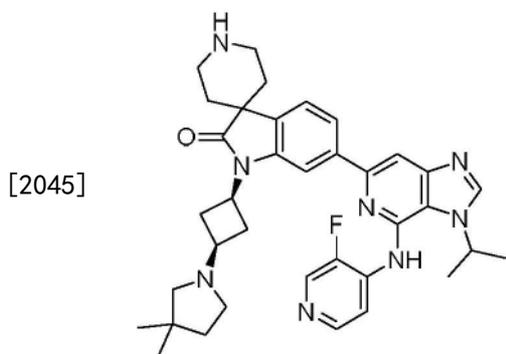
[2040] • 使用在操作8下列举的化合物替代2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作8的哪些化合物用于制备以下化合物):



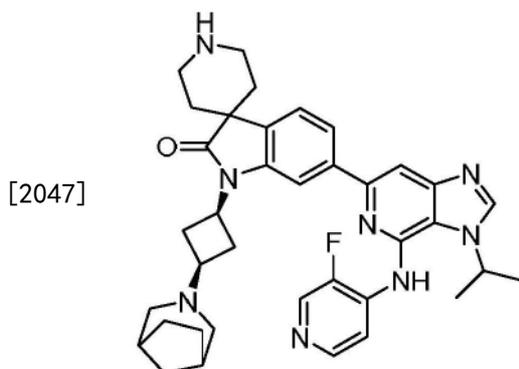
[2042] 1-((1S,3s)-3-((1R,5S)-3-氮杂二环[3.2.0]庚-3-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



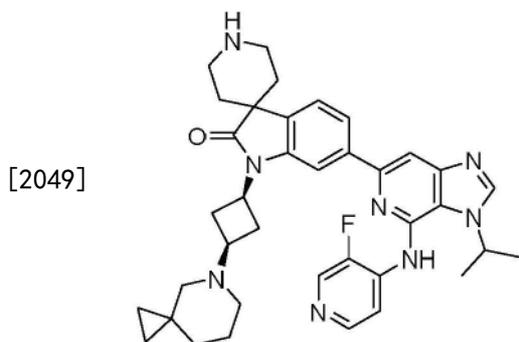
[2044] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基哌啶-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



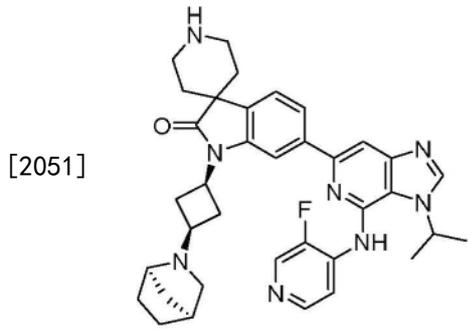
[2046] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



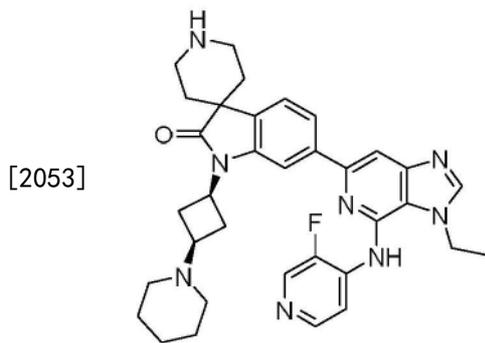
[2048] 1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



[2050] 1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

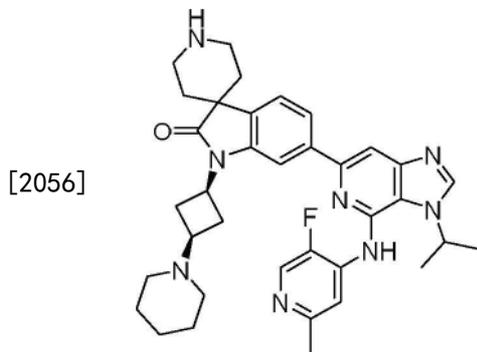


[2052] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-氮杂二环[2.2.1]庚-2-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



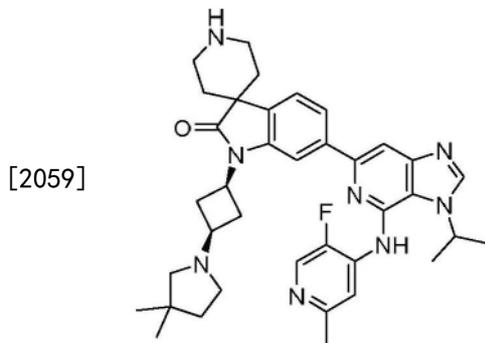
[2054] 6-(3-乙基-4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

[2055] 基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



[2057] 6-(4-((5-氟-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

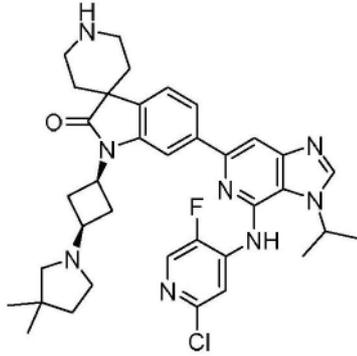
[2058] 基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮



[2060] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((5-氟-2-甲基吡啶-4-

基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

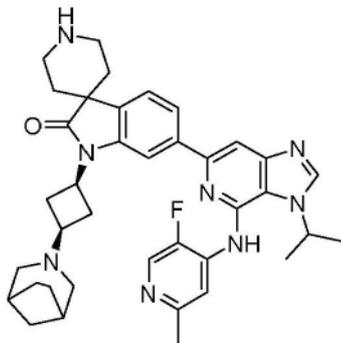
[2061]



[2062] 6-(4-((2-氯-5-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

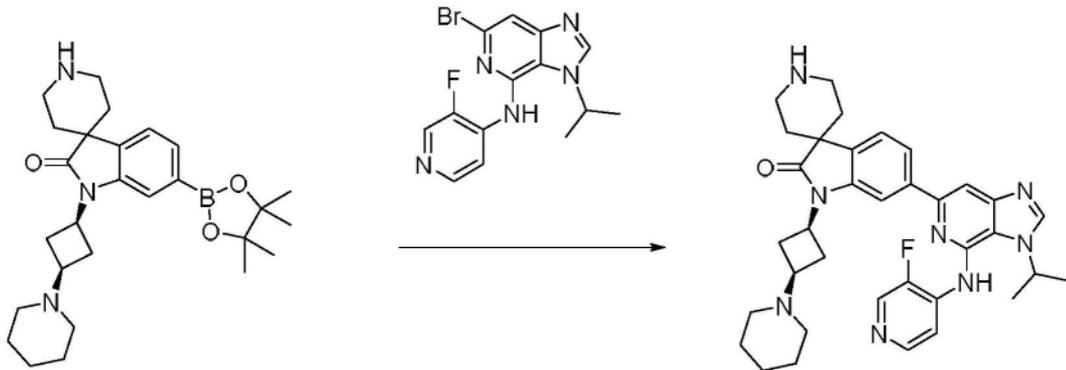
[2063] 基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[2064]



[2065] 1-((1s,3s)-3-(3-氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)环丁基)-6-(4-((5-氟-2-甲基吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮
操作20:根据反应方案IV制备式(18)化合物

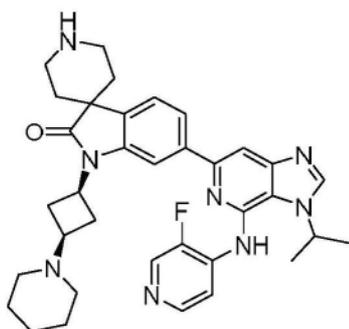
[2066]



[2067] A. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-

[2068] 基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮

[2069]

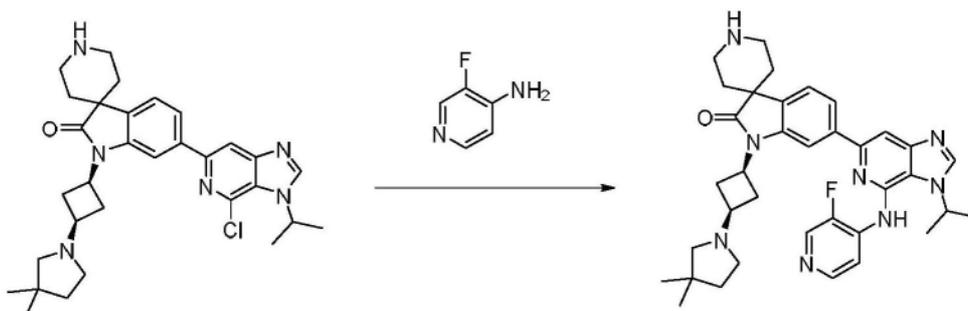


[2070] 在圆底烧瓶中放置在DME (6mL) 和水 (2mL) 中的1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 (400mg,0.86mmol)、6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺 (250mg,0.71mmol)、Pd(PPh₃)₄ (57mg,0.05mmol),和碳酸钠(303mg,2.9mmol)。将混合物用氮气吹洗,并加热至100℃过夜。将反应通过celite垫过滤并用MeOH洗涤,浓缩,并通过反相HPLC纯化,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2071] 基)

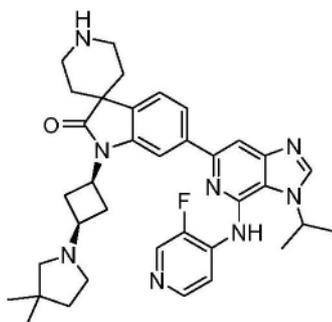
[2072] 操作21:根据反应方案IV制备式(18)化合物

[2073]



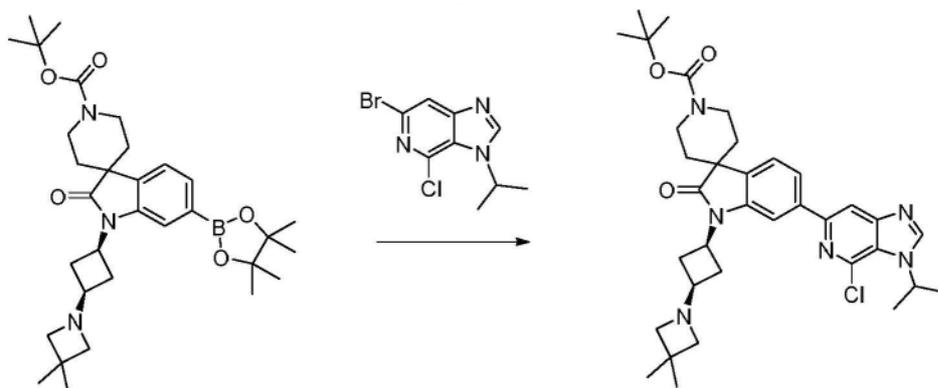
[2074] A. 制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[2075]

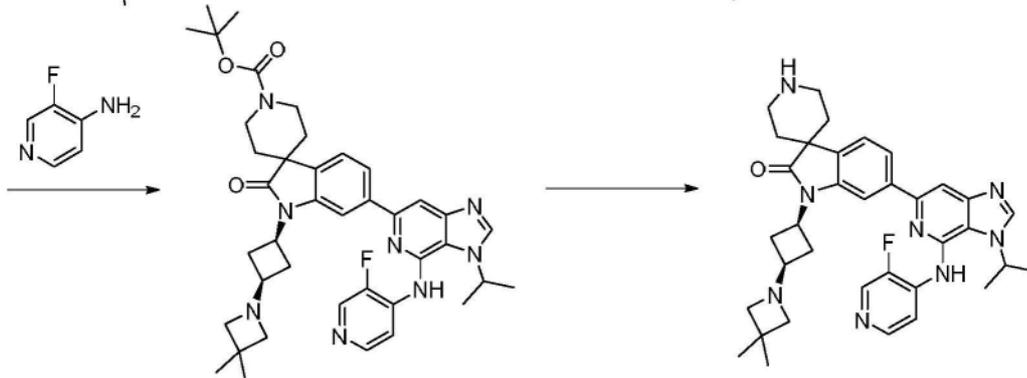


[2076] 在微波瓶中放置在二噁烷(3mL)中的6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 (96mg,0.18mmol)、3-氟吡啶-4-胺 (59mg,0.53mmol)、Pd₂(dba)₃ (16mg,0.02mmol)、Xantphos (20mg,0.04mmol),和碳酸铯(172mg,0.53mmol)。将混合物超声处理,用氮气吹洗,并加热至140摄氏度保持30分钟。然后将混合物通过celite垫过滤并用MeOH洗涤,浓缩,并通过反相HPLC纯化,得到1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2077] 操作22:根据反应方案IV制备式(18)化合物

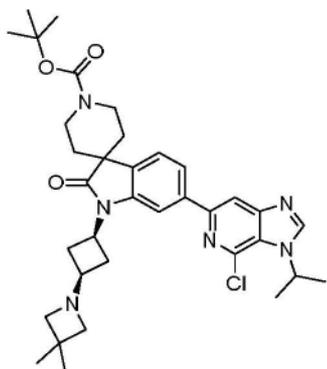


[2078]



[2079] A. 制备6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

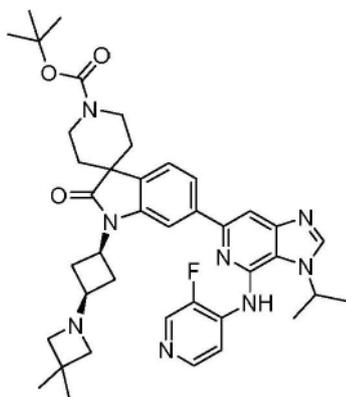
[2080]



[2081] 在圆底烧瓶中放置在DME(3mL)和水(1mL)中的1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(200mg,0.35mmol)、6-溴-4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(195mg,0.71mmol)、Pd(PPh₃)₄(20mg,0.02mmol),和碳酸铯(68mg,0.35mmol)。将反应混合物用氮气吹洗,并加热至70摄氏度保持2h。然后将反应混合物通过celite垫过滤并用MeOH洗涤,浓缩,并通过正相色谱法用5%-20% MeOH/DCM洗脱纯化,得到6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

[2082] B. 制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

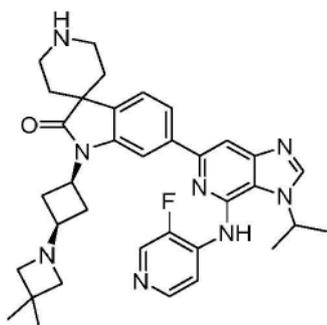
[2083]



[2084] 在微波瓶中放置在二噁烷(3mL)中的6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(64mg,0.10mmol)、3-氟吡啶-4-胺(34mg,0.30mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2mg,0.01mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol),和碳酸铯(99mg,0.30mmol)。将反应混合物超声处理,用氮气吹洗,并在140摄氏度加热30分钟。然后将反应混合物通过celite垫过滤并用MeOH洗涤,浓缩,并通过反相HPLC纯化,得到1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

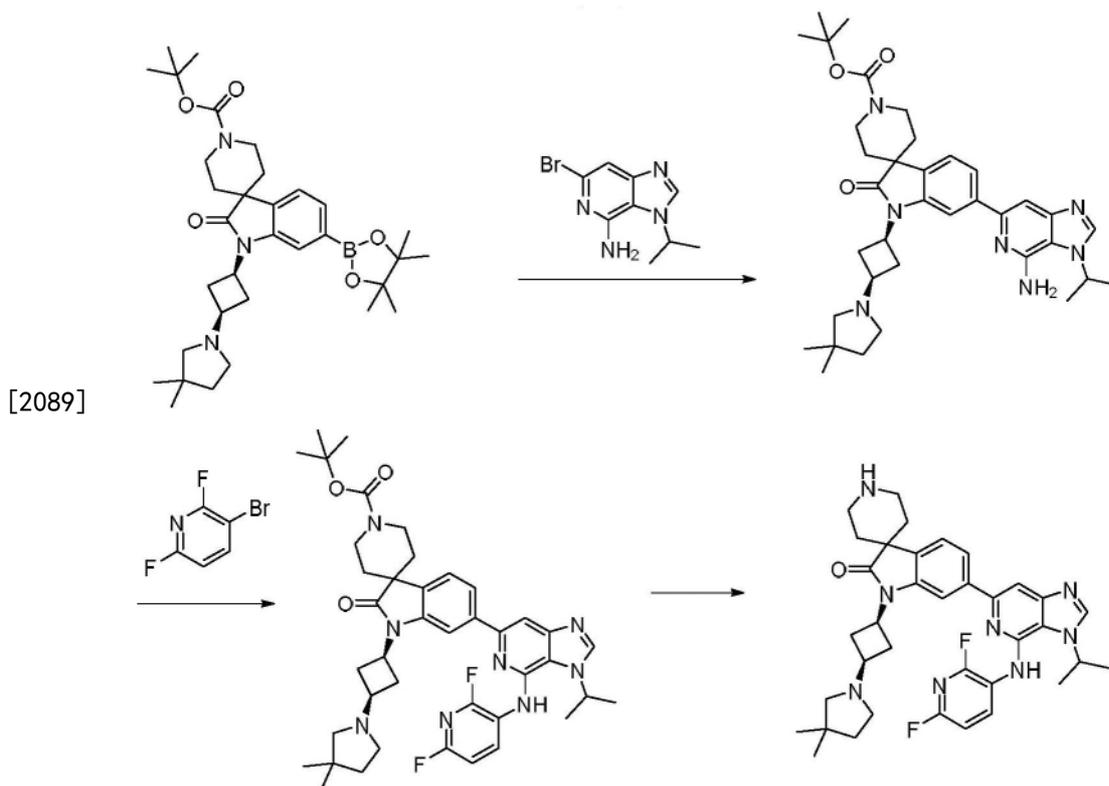
[2085] C. 制备1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮盐酸盐

[2086]

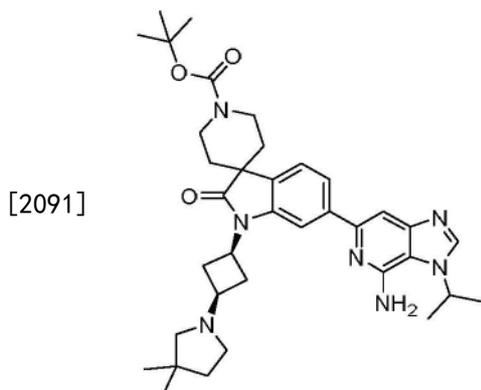


[2087] 向1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(70mg,0.10mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液添加4N HCl/二噁烷(0.5mL)。在室温搅拌过夜之后,将反应混合物在减压下浓缩,得到1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2088] 操作23:根据反应方案IV制备式(18)化合物



[2090] A. 制备6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

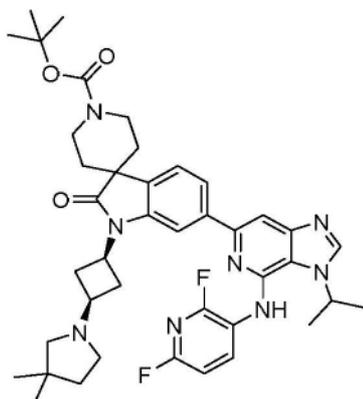


[2092] 在微波瓶中放置在DME(10mL)和2M Cs_2CO_3 (4.9mL, 9.8mmol)中的6-溴-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(0.5g, 1.96mmol)和1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(1.2g, 2.06mmol)。在将混合物用氮气吹洗5分钟之后,将其在微波中在120℃加热1h。然后将混合物冷却至室温,用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并浓缩,通过硅胶色谱法纯化(在MeOH中的10% NH_4OH /EtOAc/己烷),得到6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

[2093] B. 制备6-(4-((2,6-二氟吡啶-3-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯

1'-甲酸叔丁基酯

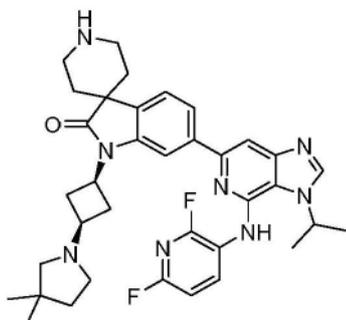
[2094]



[2095] 在微波瓶中放置在二噁烷(10mL)中的6-(4-氨基-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(0.45g,0.72mmol)、3-溴-2,6-二氟吡啶(0.28g,1.44mmol)、Pd₂(dba)₃(0.065g,0.072mmol)、XantPhos(0.074g,0.14mmol),和Cs₂CO₃(1.17g,3.6mmol)。在用氮气吹洗5分钟之后,将混合物在微波中在120℃加热30分钟。然后将其用EtOAc稀释,经celite床过滤,浓缩,并通过硅胶色谱法纯化(在MeOH中的10% NH₄OH/EtOAc/己烷),得到6-(4-((2,6-二氟吡啶-3-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯。

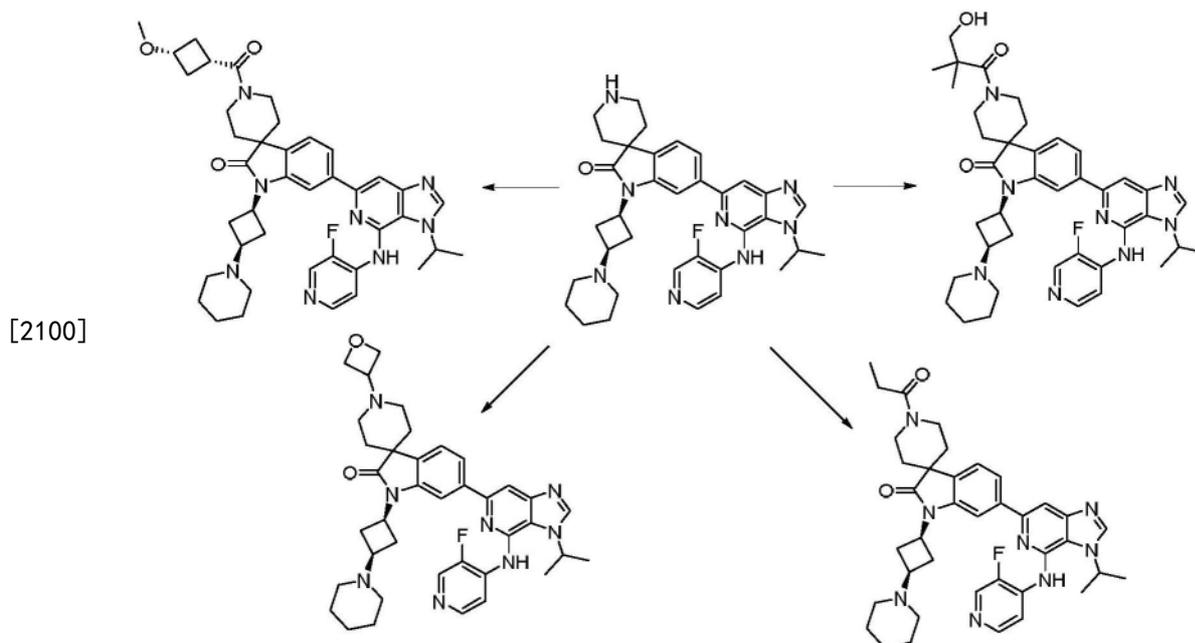
[2096] C. 制备6-(4-((2,6-二氟吡啶-3-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮

[2097]



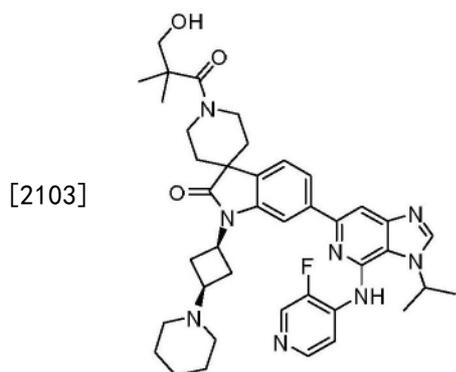
[2098] 向6-(4-((2,6-二氟吡啶-3-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-2-氧代螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-1'-甲酸叔丁基酯(0.24g,0.33mmol)在DCM(3.3mL)中的悬浮液滴加4M HCl/二噁烷(1.6mL,6.5mmol)。将混合物在室温搅拌1h。然后将溶剂真空蒸发并将残留物用己烷研磨。然后,将混合物浓缩,得到6-(4-((2,6-二氟吡啶-3-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[2099] 操作24:根据反应方案IV制备式(I-B)化合物



[2101] A. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例106)

[2102]



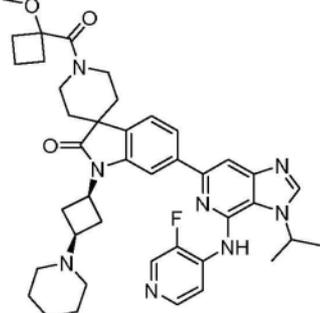
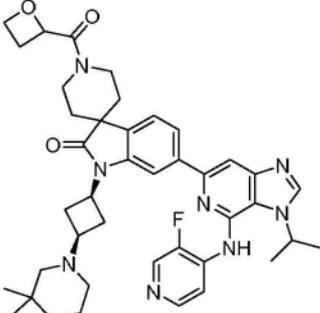
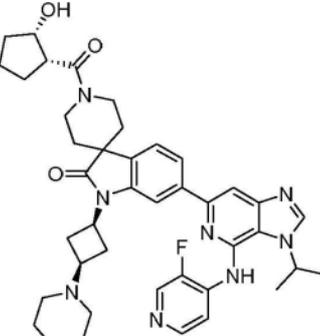
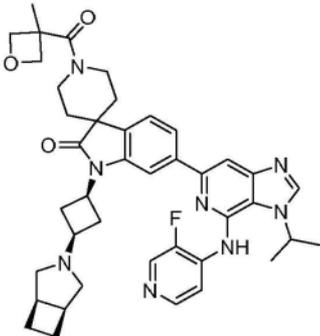
[2104] 向6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(0.18g,0.26mmol)在DMF(4mL)中的溶液添加3-羟基-2,2-二甲基丙酸(0.062g,0.53mmol)、DIEA(0.46mL,2.6mmol)和HATU(0.2g,0.53mmol)。将所得混合物在室温搅拌2h。然后将其用水淬灭并用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩,并通过反相色谱法纯化(在ACN中的0.01% TFA/在水中的0.01% TFA),得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2105] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[2106] • 使用在操作19、20和21下列举的化合物替代6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吲哚-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作19、20,和21的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

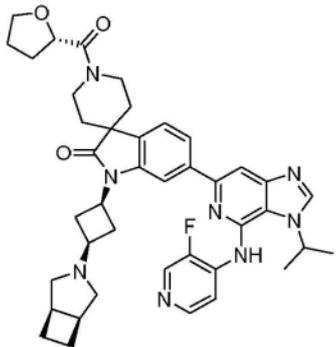
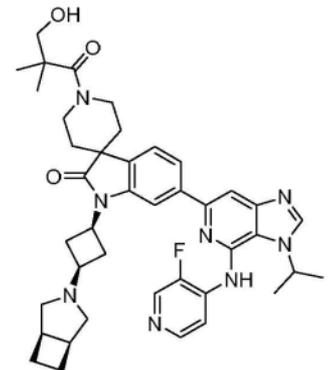
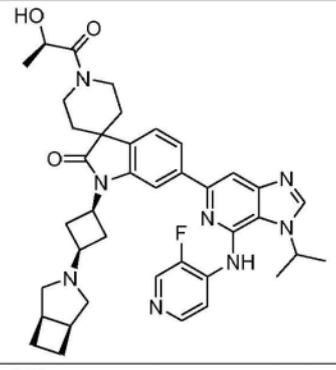
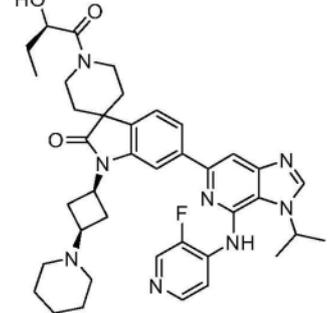
[2107] • 使用羧酸(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如1-甲氧基环丁烷-1-

羧酸、氧杂环丁烷-2-羧酸、(1R,2S)-2-羟基环戊烷-1-羧酸、3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸、(S)-四氢呋喃-2-羧酸、(S)-2-羟基丙酸、(R)-2-羟基丙酸、(R)-2-羟基丁酸、(S)-2-羟基丁酸、(R)-2-羟基-3-甲基丁酸、(S)-2-羟基-3-甲基丁酸、2-羟基乙酸、和氧杂环丁烷-3-羧酸、和1-(羟基甲基)环丙烷-1-羧酸替代3-羟基-2,2-二甲基丙酸:

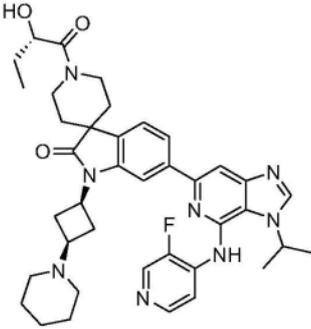
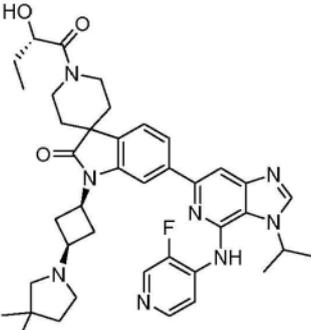
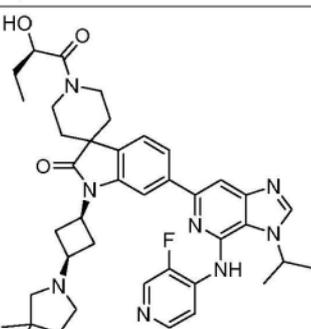
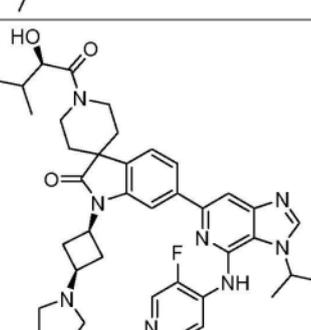
结构	实施例编号
	107
	108
	109
	110

[2108]

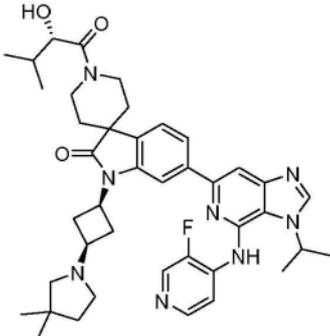
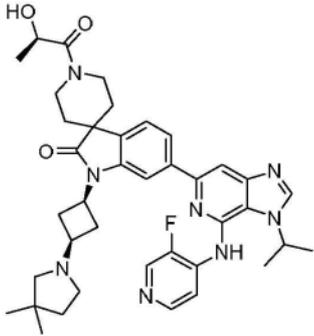
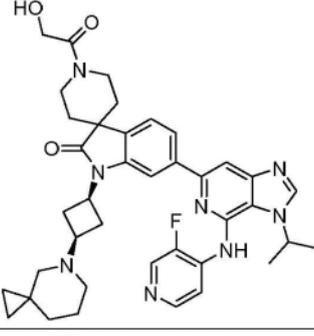
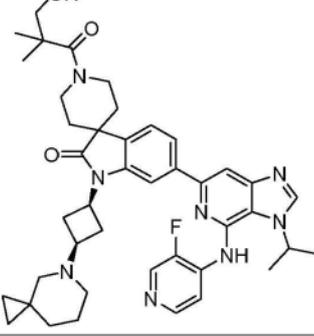
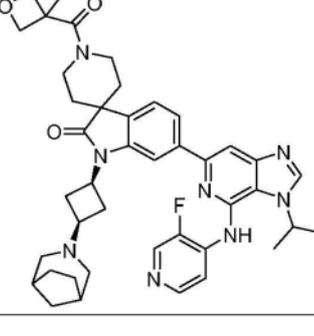
[2109]

	111
	112
	113
	114

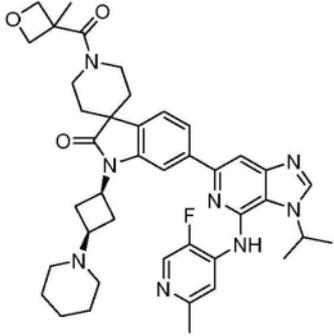
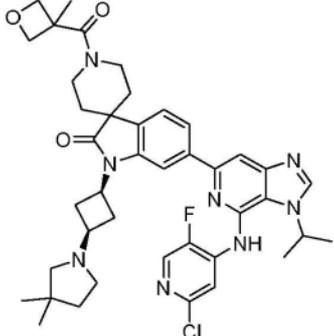
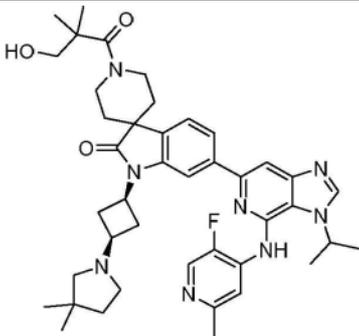
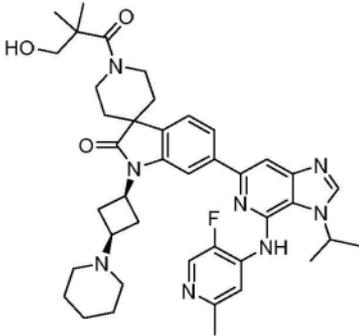
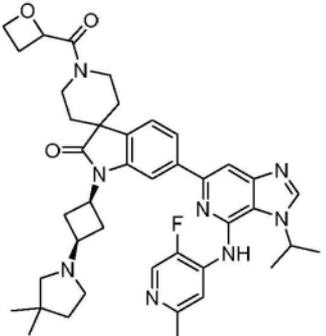
[2110]

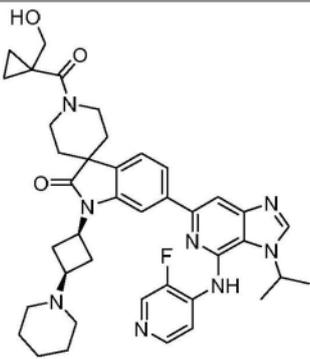
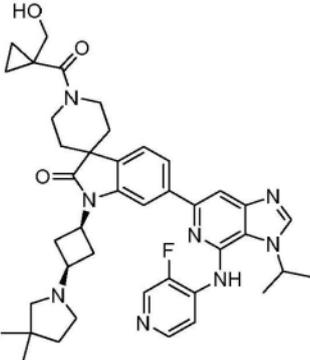
	115
	116
	117
	118

[2111]

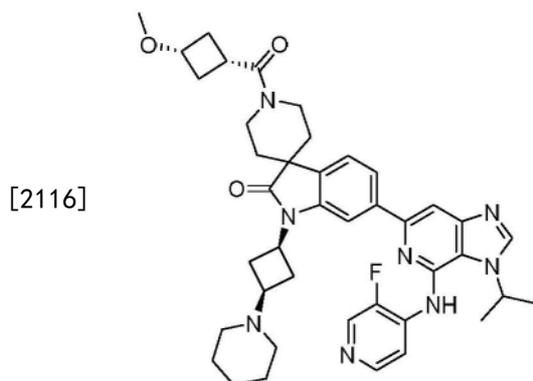
	119
	120
	121
	122
	123

[2113]

	129
	130
	131
	132
	133

		134
[2114]		135

[2115] B. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3S)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例136)



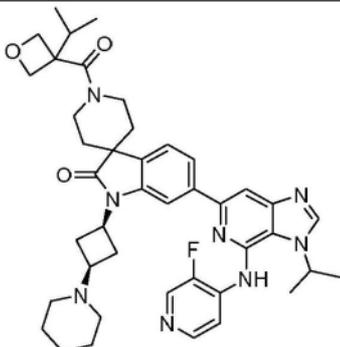
[2117] 向6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(400mg,0.66mmol)在DMF(3mL)中的溶液添加(1s,3s)-3-甲氧基环丁烷-1-羧酸(171,1.3mmol)、DIEA(1.1mL,6.6mmol)和丙基磷酸酐(T3P)在EtOAc(0.78mL,1.3mmol)中的50%溶液。将所得混合物在室温搅拌2h,然后将其用水淬灭并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),浓缩,并通过硅胶色谱法用5%-10% MeOH/DCM洗脱,然后反相HPLC纯化,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((1s,3S)-3-甲氧基环丁烷-1-羰基)-1-((1s,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2118] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

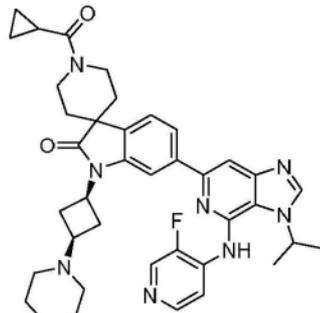
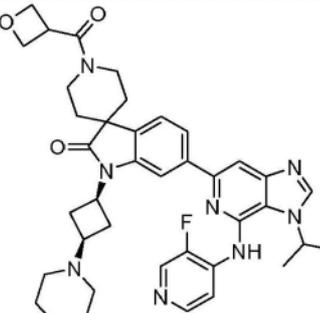
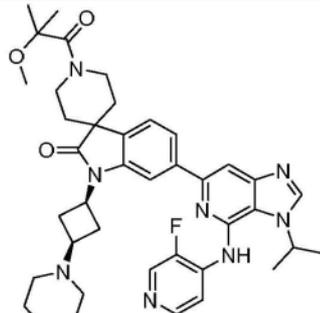
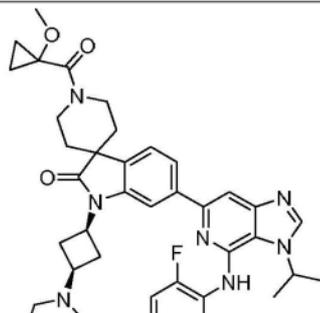
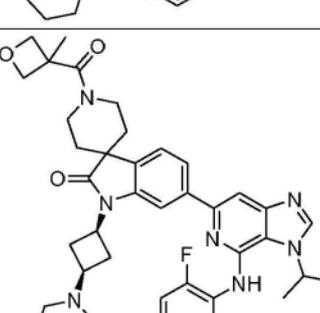
[2119] • 使用在操作19、20和21下列举的化合物替代6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-

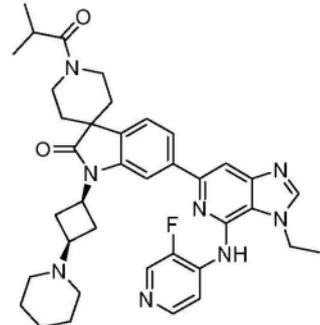
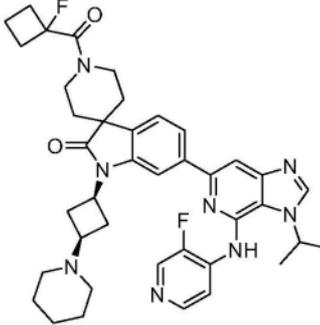
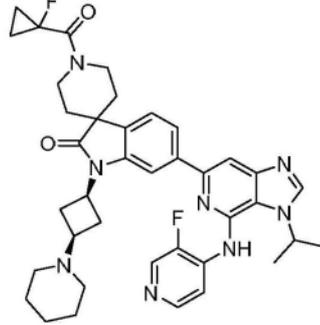
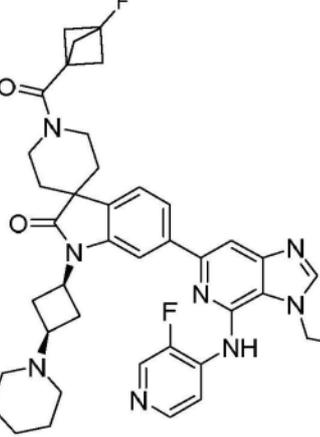
异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作19、20和21的哪些化合物用于制备以下化合物);和

[2120] • 使用羧酸(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如3-异丙基氧杂环丁烷-3-羧酸、3-乙基氧杂环丁烷-3-羧酸、3-氟-2,2-二甲基丙酸、3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸、2-氰基-2-甲基丙酸、1-氰基环丙烷-1-羧酸、环丙烷羧酸、氧杂环丁烷-3-羧酸、2-甲氧基-2-甲基丙酸、1-甲氧基环丙烷-1-羧酸、3-甲基氧杂环丁烷-3-羧酸、异丁酸、1-氟环丁烷-1-羧酸、1-氟环丙烷-1-羧酸、3-氟二环[1.1.1]戊烷-1-羧酸、(S)-2-甲氧基丙酸、(R)-2-甲氧基丙酸、噁唑-4-羧酸、异噁唑-3-羧酸、(1r,3r)-3-甲氧基环丁烷-1-羧酸、噁唑-5-羧酸、噁唑-2-羧酸、1,2,4-噁二唑-3-羧酸、1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-羧酸、噻唑-2-羧酸、乙酸和3-羟基-2,2-二甲基丙酸替代(1s3s)-3-甲氧基环丁烷-1-羧酸:

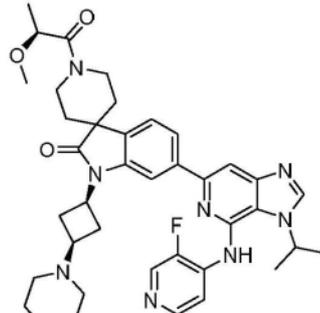
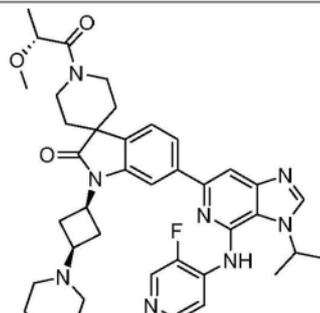
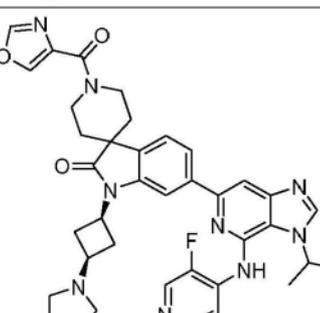
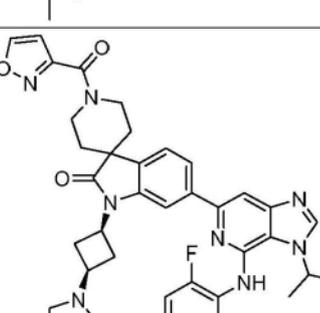
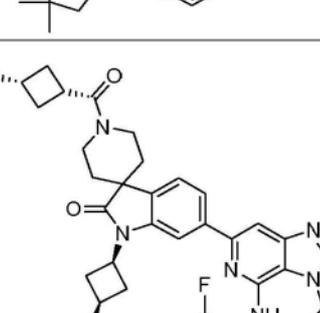
结构	实施例编号
<p>[2121]</p> 	137

[2123]

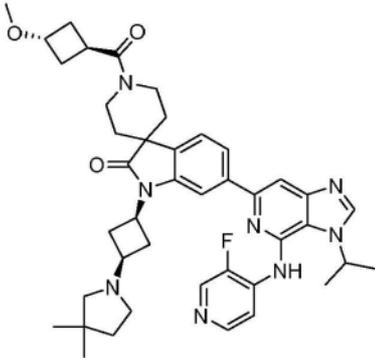
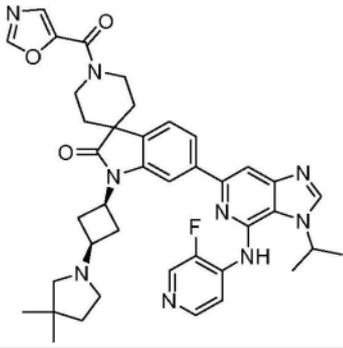
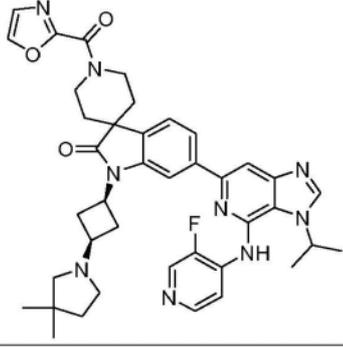
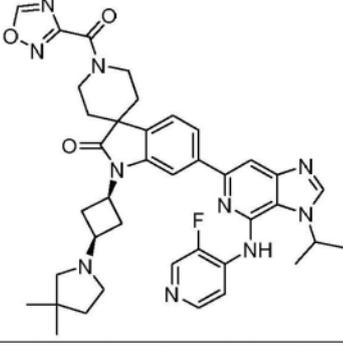
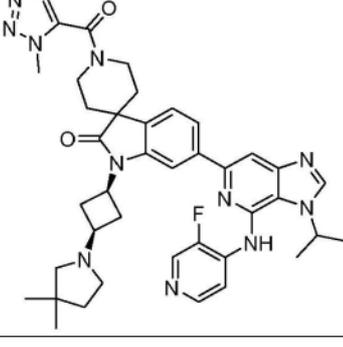
	143
	144
	145
	146
	147

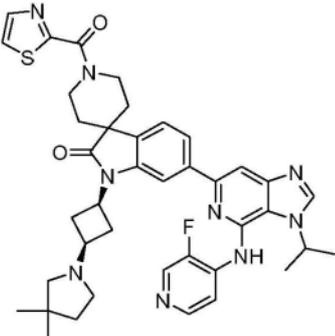
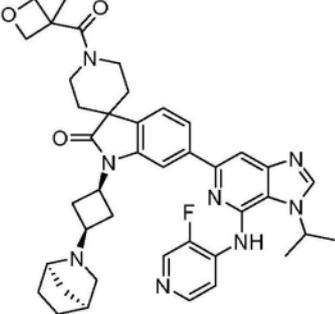
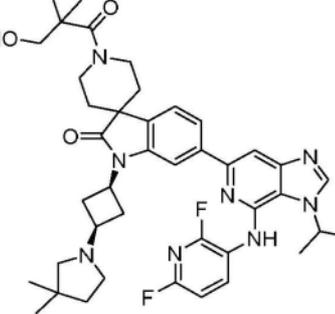
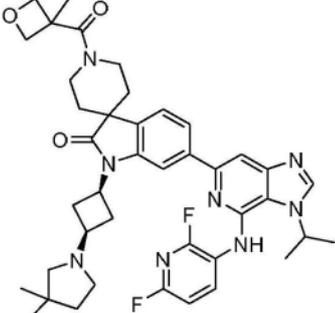
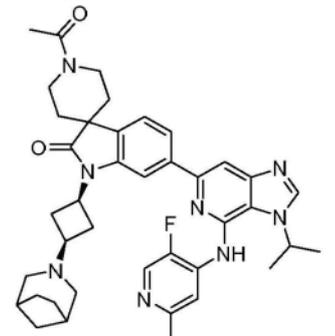
		148
		149
[2124]		150
		151

[2125]

	152
	153
	154
	155
	156

[2126]

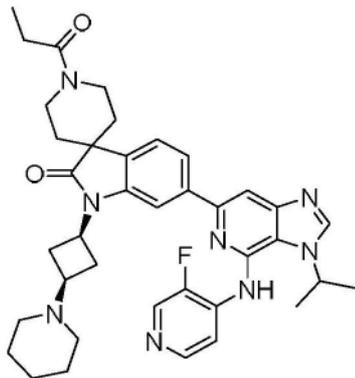
	157
	158
	159
	160
	161

		162
		163
[2127]		164
		165
		166

[2128] C. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-1'-丙酰基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例

167)

[2129]

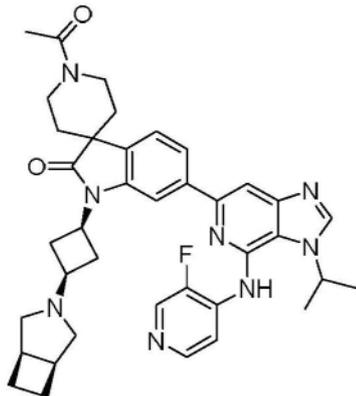
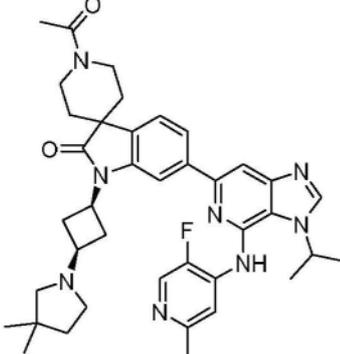


[2130] 向6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(0.13g,0.19mmol)和三乙胺(0.26mL,1.86mmol)在DCM(2mL)中的混合物添加丙酰氯(0.026g,0.23mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后直接加载在硅胶柱上,并通过硅胶色谱法(在MeOH中的10% NH₄OH/EtOAc/己烷),然后反相色谱法(在ACN中的0.01% TFA/在H₂O中的0.01% TFA)纯化,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)-1'-丙酰基螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

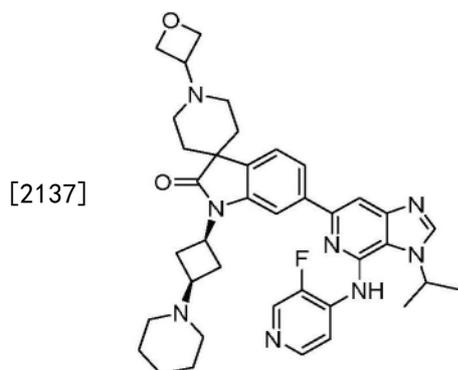
[2131] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

[2132] • 使用在操作19和20下列举的化合物替代6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作19和20的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

[2133] • 使用酸酐或者酰氯(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如新戊酰氯和异丁酰氯替代丙酰氯:

[2135]		172
		173

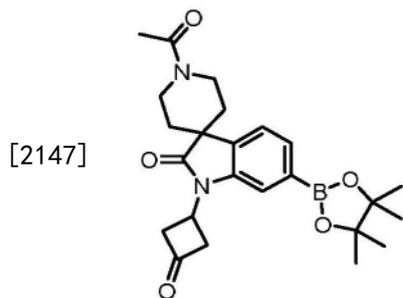
[2136] D. 制备6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例174)



[2138] 向6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(100mg,0.164mmol)和氧杂环丁酮(36mg,0.493mmol)在MeOH(1mL)中的溶液添加氯化锌(34mg,2.46mmol)和氰基硼氢化钠(19mg,4.93mmol)。将混合物在40摄氏度加热6h.,然后浓缩并通过正相快速色谱法(100% DCM至50%MeOH/DCM),然后反相色谱法纯化,得到6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-1'-(氧杂环丁烷-3-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

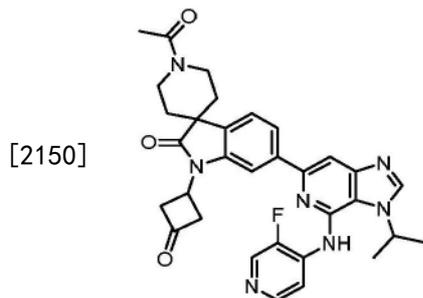
[2139] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用在操作19、20和22下列举的化合物替代6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行

[2146] B. 制备1'-乙酰基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



[2148] 向1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮盐酸盐(1.74g,4.03mmol)在DCM(50mL)中的悬浮液添加乙酸酐(3.8mL,40mmol),然后添加N,N-二异丙基乙基胺(14.4mL,80mmol)。在室温搅拌1h之后,将反应用饱和NaHCO₃淬灭并用DCM萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,并在减压下浓缩,得到1'-乙酰基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

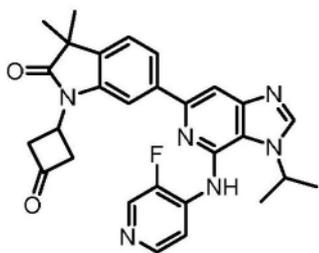
[2149] C. 制备1'-乙酰基-6-[4-[(3-氟-4-吡啶基)氨基]-3-异丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-(3-氧代环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮



[2151] 在密封管中放置在DME(30mL)中的1'-乙酰基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(1.5g,3.4mmol)、6-溴-N-(3-氟吡啶-4-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-胺(1.44g,4.1mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.40g,0.34mmol),和2M碳酸钠溶液(8.6mL)。将混合物在90摄氏度加热1h.,然后冷却至室温,用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL)萃取。将合并的有机层浓缩并通过柱色谱法纯化(0-20% DCM/MeOH),得到1'-乙酰基-6-[4-[(3-氟-4-吡啶基)氨基]-3-异丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-(3-氧代环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2152] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用3,3-二甲基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)二氢吡啶-2-酮替代1'-乙酰基-1-(3-氧代环丁基)-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮:

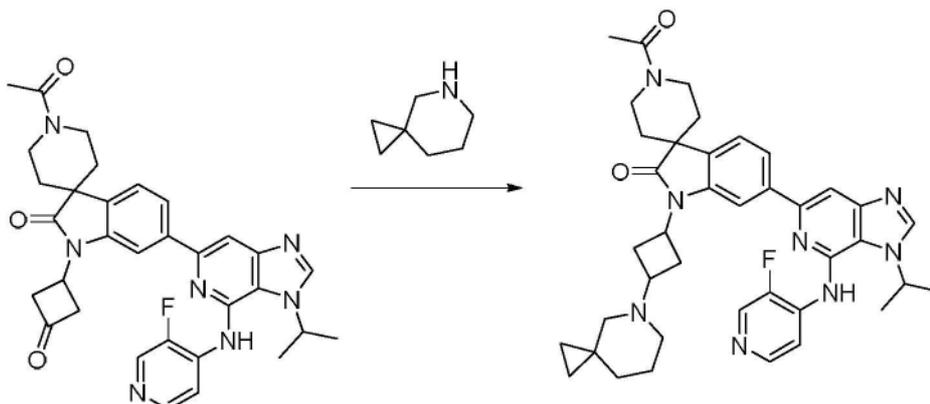
[2153]



[2154] 6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-(3-氧代环丁基)二氢吡啶-2-酮

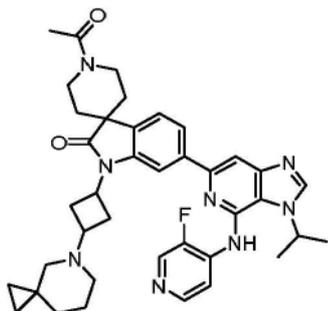
[2155] 操作26:根据反应方案V制备式I化合物

[2156]



[2157] A. 制备1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-1'-乙酰基-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例177)

[2158]



[2159] 向1'-乙酰基-6-[4-[(3-氟-4-吡啶基)氨基]-3-异丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-(3-氧代环丁基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(0.12g,0.21mmol)在DCM(1.5mL)中的溶液添加5-氮杂螺[2.5]辛烷(0.12g,0.83mmol)、AcOH(0.074mL,1.2mmol),和三乙酰氧基硼氢化钠(131mg,0.62mmol)。在室温搅拌2h之后,将混合物用饱和NaHCO₃(5mL)和DCM(5mL)稀释。将有机层分离,用水洗涤,浓缩,并通过正相色谱法(0-50% MeOH/DCM)和反相色谱法纯化,得到1-((1s,3s)-3-(5-氮杂螺[2.5]辛烷-5-基)环丁基)-1'-乙酰基-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮。

[2160] 以下化合物使用类似操作制备并具有以下改变:

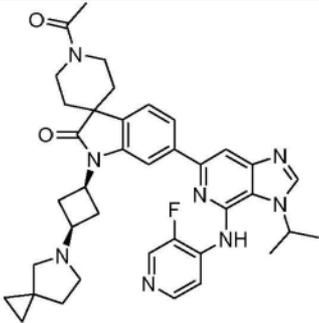
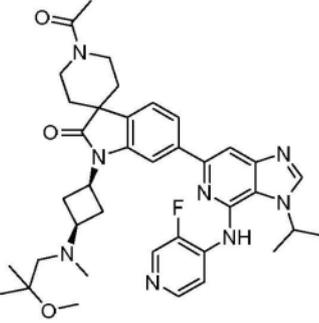
[2161] • 使用在操作25下列举的化合物替代1'-乙酰基-6-[4-[(3-氟-4-吡啶基)氨基]-3-异丙基-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基]-1-(3-氧代环丁基)螺[二氢吡啶

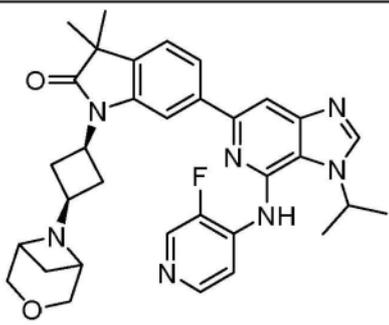
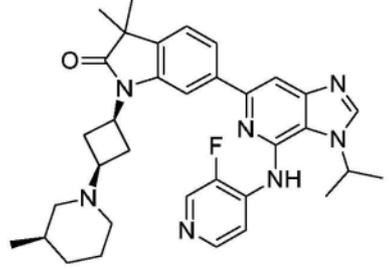
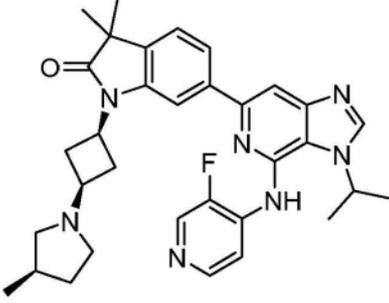
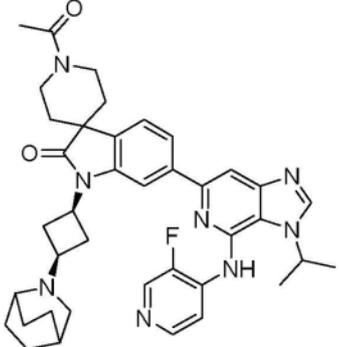
[2162] -3,4'-哌啶]-2-酮(本领域技术人员将在不进行过度实验的情况下容易地认识到,操作25的哪些化合物用于制备以下化合物);和/或

[2163] • 使用胺(其可商购或者可通过本领域已知的方法制备)如5-氮杂螺[2.4]

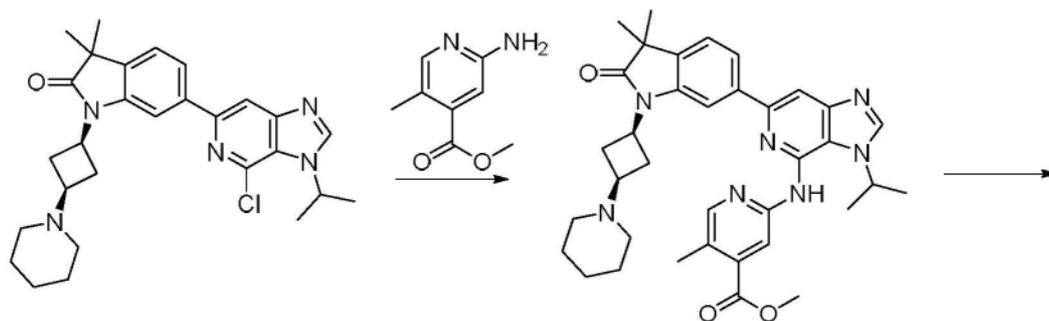
[2164] 庚烷、2-甲氧基-N,2-二甲基丙-1-胺、3-氮杂二环[3.1.0]己烷、3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、6-氮杂螺[3.5]壬烷、3-氮杂二环[4.1.0]庚烷、(S)-2-甲基哌啶、氮杂环庚烷、(1R,5S)-8-氮杂二环[3.2.1]辛烷、1-甲基-3-氮杂二环[3.1.0]己烷、吡咯烷、3,3-二甲基吡咯烷、3-氧杂-6-氮杂二环[3.1.1]

[2165] 庚烷、(R)-3-甲基哌啶、2-氮杂二环[2.2.2]辛烷和(R)-3-甲基吡咯烷替代5-氮杂螺[2.5]辛烷:

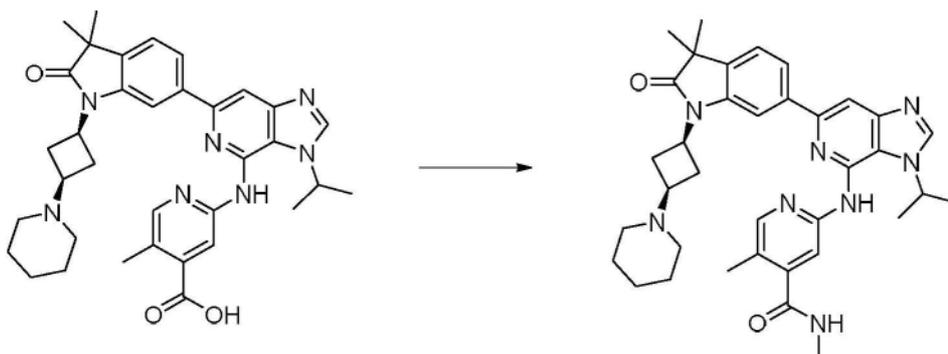
	结构	实施例编号
[2166]		178
		179

		190
		191
[2169]		192
		193

[2170] 操作27:根据反应方案II制备式I化合物

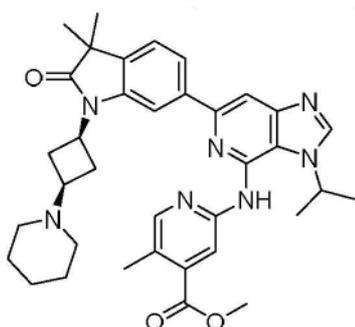


[2171]



[2172] A. 制备2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸甲酯

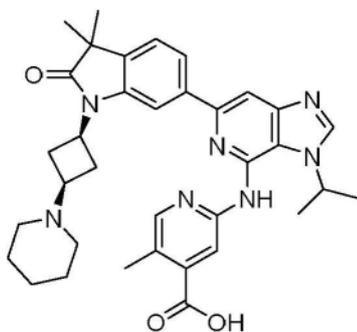
[2173]



[2174] 向6-(4-氯-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3,3-二甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-2-酮(500mg,1.01mmol)在二噁烷(10ml)中的溶液添加2-氨基-5-甲基异烟酸甲酯(338mg,2.03mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (93mg,0.102mmol)、Xanthphos(105mg,0.203mmol),和 Cs_2CO_3 (1.6g,0.9mmol)。将所得混合物通过鼓泡氩气脱气3min,然后将反应容器密封。在微波反应器中在130摄氏度加热30分钟之后,将反应混合物过滤,浓缩,并通过快速色谱法纯化(己烷/EtOAc),得到2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸甲酯。

[2175] B. 制备2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸

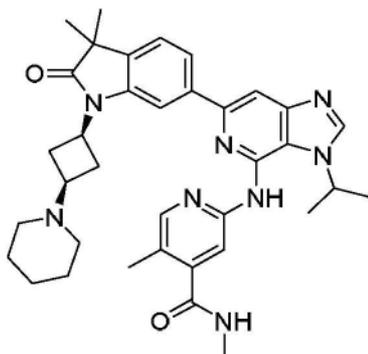
[2176]



[2177] 向2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1S,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸甲酯(560mg, 0.901mmol)在THF(20ml)和MeOH(10ml)中的搅拌的溶液添加LiOH·H₂O(43mg, 1.8mmol)。将所得混合物温热至40℃,然后搅拌15h。在冷却至室温之后,将反应混合物浓缩,得到2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1S,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

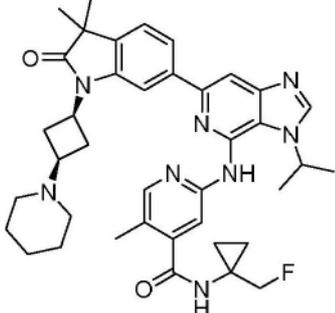
[2178] C. 制备2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1S,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-N,5-二甲基异烟酰胺(实施例194)

[2179]



[2180] 向2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1S,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-5-甲基异烟酸(400mg, 0.461mmol)在DMF(5ml)中的搅拌的溶液添加甲胺盐酸盐(62mg, 0.92mmol)、HATU(351mg, 0.92mmol),和DIEA(0.48ml, 2.76mmol)。将所得混合物搅拌,直到起始材料充分消耗。将反应溶液用水淬灭并将水层用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,并通过反相快速色谱法纯化,得到2-((6-(3,3-二甲基-2-氧代-1-((1S,3S)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吡啶-6-基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)氨基)-N,5-二甲基异烟酰胺。

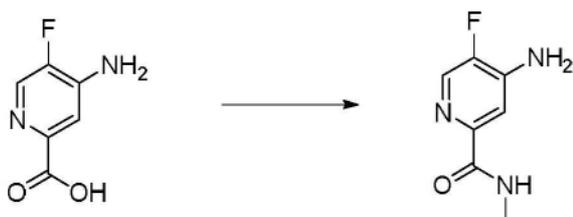
[2181] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用1-(氟甲基)环丙-1-胺替代甲胺盐酸盐:

结构	实施例编号
	195

[2182]

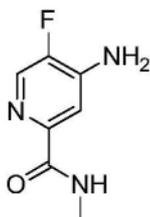
[2183] 操作28:制备反应方案I中示出的式(8)化合物

[2184]



[2185] A. 制备4-氨基-5-氟-N-甲基吡啶-2-甲酰胺

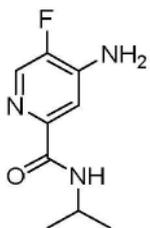
[2186]



[2187] 向4-氨基-5-氟吡啶-2-甲酸、DIEA(1.0ml, 5.8mmol)和HATU(439.6mg, 1.2mmol)的混合物添加在ACN(4mL)中的2M THF(1.4mL, 2.9mmol)中的甲胺。在60℃搅拌过夜之后,将混合物浓缩并用DCM和饱和NaHCO₃稀释。将水层丢弃并将有机层浓缩,得到4-氨基-5-氟-N-甲基吡啶-2-甲酰胺,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[2188] 以下化合物使用类似操作制备,不同的是使用异丙胺替代甲胺:

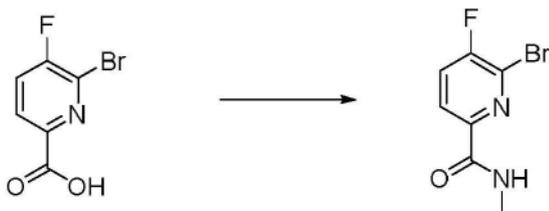
[2189]



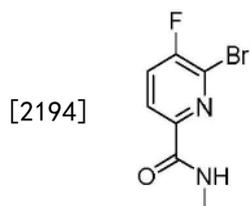
[2190] 4-氨基-5-氟-N-异丙基吡啶-2-甲酰胺

[2191] 操作29:制备在反应方案III中示出的式(20)化合物

[2192]



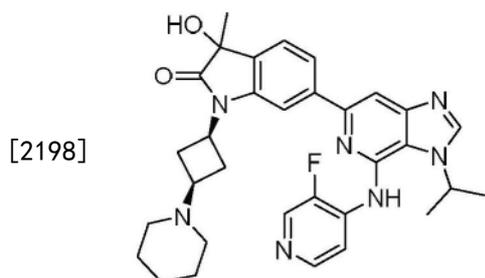
[2193] A. 制备6-溴-5-氟-N-甲基吡啶-2-甲酰胺



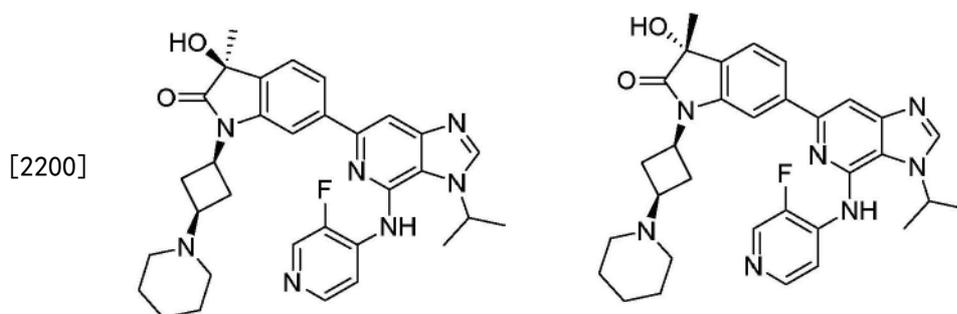
[2195] 向6-溴-5-氟吡啶-2-甲酸、DIEA(1.0ml, 5.8mmol)和HATU(416.6mg, 1.2mmol)的混合物添加在ACN(5mL)中的2M THF(1.4mL, 2.9mmol)中的甲胺。在60℃搅拌过夜之后,将混合物浓缩并用DCM和饱和NaHCO₃稀释。将水层丢弃并将有机层浓缩,得到6-溴-5-氟-N-甲基吡啶-2-甲酰胺,其不经进一步纯化就用于后续步骤中。

[2196] 手性拆分

[2197] 1.分离6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吲哚-2-酮的异构体。



[2199] 6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吲哚-2-酮(实施例55)在CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm柱上在60mL/min的35% MeOH(用10mM NH₃改性)/CO₂中分离,得到两个单一异构体:

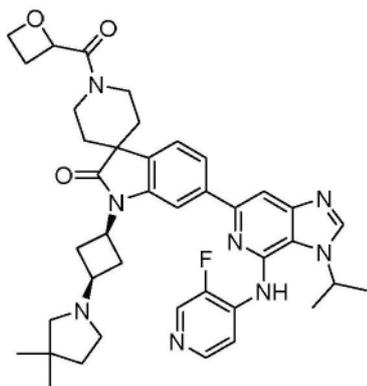


名称	分离方法	峰编号	实施例编号
6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-3-羟基-3-甲基-1-((1s,3s)-3-(哌啶-1-基)环丁基)二氢吲哚-2-酮	CHIRALPAK IA SFC 5um 21x250mm 柱在 35% MeOH (用 10 mM NH ₃ 改性)/CO ₂ 中在 60 mL/min	第一洗脱峰	55A
		第二洗脱峰	55B

[2202] 2.分离1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-2-羰基)螺[二氢吲

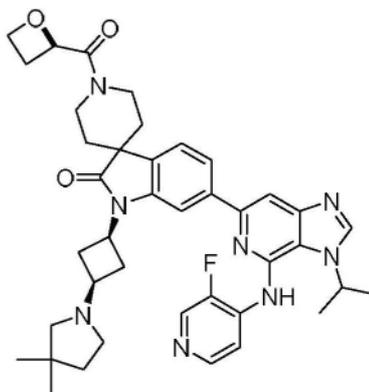
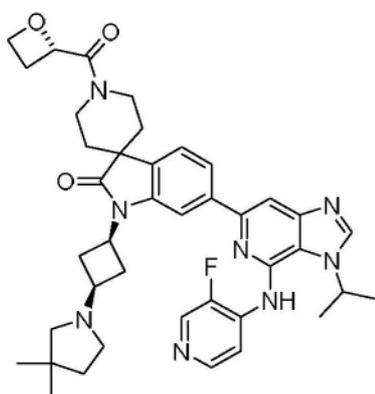
哌啶]-2-酮的异构体

[2203]



[2204] 1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例78)在SFC上使用CHIRALPAK IB-柱(5μm21mmx250ml)分离,得到两个单一异构体:

[2205]



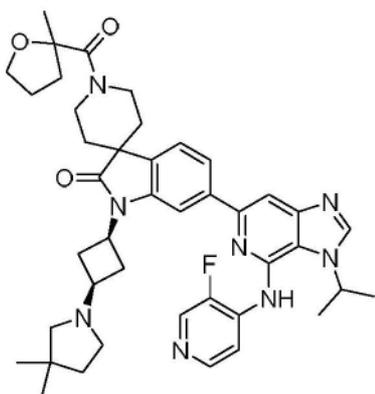
[2206]

名称	分离方法	峰编号	实施例编号
1-((1 <i>s</i> ,3 <i>s</i>)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶-6-基)-1'-(氧杂环丁烷-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮	SFC CHIRALPAK IB 5μm 21x250mm 柱在 35% EtOH (用 10 mM NH ₃ 改性)/CO ₂ 中在 60 mL/min	第一洗脱峰	78A
		第二洗脱峰	78B

[2207] 3. 分离1-((1*s*,3*s*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)-1'-(2-甲基四氢呋喃

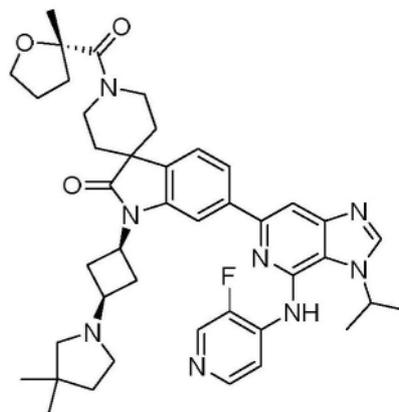
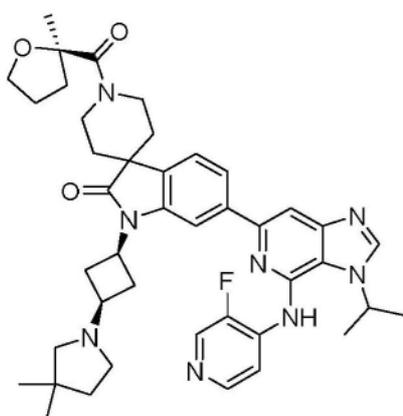
[2208] -2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的异构体

[2209]



[2210] 1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(2-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮(实施例15)在CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic柱上在3.0mL/min的35% MeOH-NH₃中分离,得到两个单一异构体:

[2211]

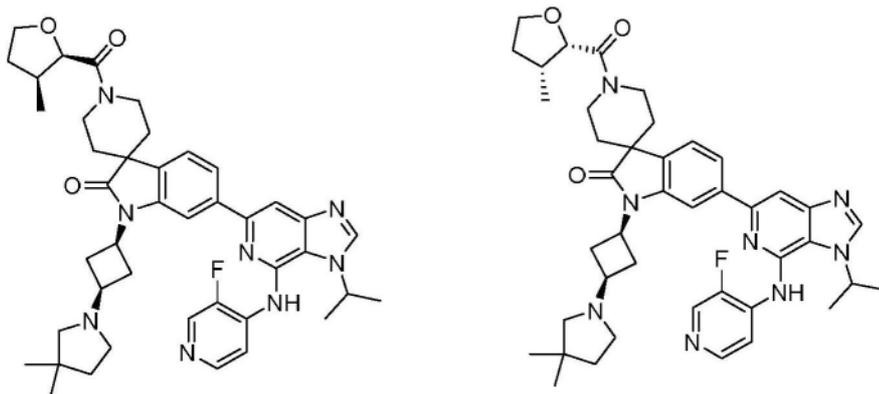


[2212]

名称	分离方法	峰编号	实施例编号
1-((1s,3s)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-(2-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮	CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic 柱在 35% MeOH-NH ₃ 中在 3.0 mL/min	第一洗脱峰	15A
		第二洗脱峰	15B

[2213] 4. 分离1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2R,3S)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2S,3R)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物

[2214]



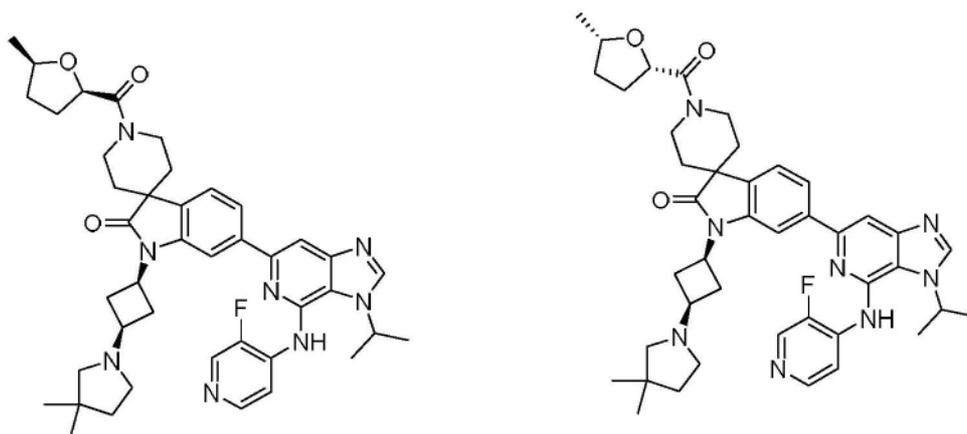
[2215] 1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2R,3S)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2S,3R)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物(实施例19A和19B)在CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic柱上在3.0mL/min的35% MeOH-NH₃中分离,得到两个单一异构体。

[2216]

名称	分离方法	峰编号	实施例编号
1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2R,3S)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮 和 1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2S,3R)-3-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮	CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic 柱在 35% MeOH-NH ₃ 中在 3.0 mL/min	第一洗脱峰	19A
		第二洗脱峰	19B

[2217] 5. 分离1-((1s,3S)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2R,5R)-5-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1s,3R)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-基)-1'-((2S,5S)-5-甲基四氢呋喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物

[2218]



[2219] 1-((1*s*,3*S*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)-1'-((2*R*,5*R*)-5-甲基四氢咪喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮和1-((1*s*,3*R*)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3*H*-咪唑并[4,5-*c*]吡啶-6-基)-1'-((2*S*,5*S*)-5-甲基四氢咪喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮的混合物(实施例20A和20B)在CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic柱上在3.0mL/min的50% IPA-NH₃中分离,得到两个单一异构体。

[2220]

名称	分离方法	峰编号	实施例编号
1-((1 <i>s</i> ,3 <i>S</i>)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶-6-基)-1'-((2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-甲基四氢咪喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮	CHIRALPAK IB 4.6x100mm 5mic 柱在 50% IPA-NH ₃ 中在 3.0 mL/min	第一洗脱峰	20A
和 1-((1 <i>s</i> ,3 <i>R</i>)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)环丁基)-6-(4-((3-氟吡啶-4-基)氨基)-3-异丙基-3 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>c</i>]吡啶-6-基)-1'-((2 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-甲基四氢咪喃-2-羰基)螺[二氢吡啶-3,4'-哌啶]-2-酮		第二洗脱峰	20B

[2221] 实施例1至195的分析性数据阐述在表1中。

[2222] HPK1 IC₅₀测定

[2223] 在存在或不存在化合物的情况下在生物化学分析中使用合成肽底物监测人类HPK1(MAP4K1)的酶活性。通过HPK1进行的肽磷酸化的增加指示其激酶活性。

[2224] 自Proteros(Proteros Biostructures,编号PR-0322)获得经由昆虫细胞杆状病毒感染产生的重组HPK1激酶域,且在存在2mM ATP(Sigma-Aldrich,目录号GE27-2056-01)及2mM氯化镁的情况下在4℃预活化16小时。随后,将蛋白反应混合物加载至去盐柱(Thermo Fisher Scientific,目录号89889)以除去过量ATP。将HPK1用含有20mM Tris(2-氨基-2-(羟甲基)丙烷-1,3-二醇)pH 8.0、150mM NaCl、2mM二硫苏糖醇及5%甘油的缓冲液洗脱,且冷冻于-80℃以便后续使用。通过质谱法确认HPK1双重磷酸化。

[2225] 将以各种浓度溶解于DMSO中的10纳升测试化合物分配至384孔ProxiPlate(PerkinElmer,编号6008289)中。向含有化合物的盘中添加五微升稀释于HPK1激酶分析缓冲液(50mM BES[N,N-二(2-羟乙基)-2-氨基乙磺酸],pH 7.0;10mM氯化镁;0.01% Triton

X-100; 1mM二硫苏糖醇; 0.01%牛血清白蛋白; 0.1mM原钒酸钠) 中的重组HPK1溶液, 且在25℃孵育15分钟。随后, 添加五微升稀释于HPK1激酶分析缓冲液中的ATP (Sigma-Aldrich, 编号A6559) 与肽基底STK S1 (Cisbio编号61ST1BLC) 的混合物以开始反应。最终浓度为: 对于HPK1, 0.15nM; 对于ATP, 10 μ M; 且对于STK S1肽基底, 1 μ M。将反应混合物在25℃孵育3小时, 且通过添加10 μ l 补充有钨穴状化合物标记的抗磷酸丝氨酸/苏氨酸抗体 (Cisbio, 编号62ST1PEJ) 及XL665标记的抗生蛋白链菌素 (Cisbio, 编号610SAXLG) 的含EDTA (乙二胺四乙酸) 检测缓冲液 (Cisbio, 编号62SDBRDF) 停止。将混合物在室温孵育16小时, 且通过时间分辨荧光能量转移 (665nm/620nm) 在Envision盘读取器 (PerkinElmer) 上测量肽磷酸化。

[2226] 基于阳性对照 (星形孢菌素) 及阴性对照 (DMSO) 使表1中的数据归一化。使用四参数可变斜率非线性回归模型执行最小二乘曲线拟合。IC₅₀ 定义为抑制最大磷酸化的50%所需的化合物的浓度。通过几何平均值使多项实验的IC₅₀ 值平均化, 且计算标准偏差。

[2227] 表1.

实施例编号	ES/MS m/z	¹ H-NMR	HPK1 IC ₅₀ (nM)
1	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (d, J = 56.3 Hz, 2H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47-8.14 (m, 2H), 7.84-7.43 (m, 4H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48-4.05 (m, 1H), 4.02-3.48 (m, 6H), 3.34 (dddd, J = 34.6, 25.8, 15.6, 10.9 Hz, 4H), 3.09-2.66 (m, 6H), 2.56-2.36 (m, 4H), 2.03-1.32 (m, 15H), 1.26-1.00 (m, 6H)。	0.6
2	681.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.75-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.38-4.18 (m, 1H), 4.07-3.76 (m, 4H), 3.77-3.63 (m, 0H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.38 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.94 (dd, J = 17.3, 9.1 Hz, 2H), 2.89-2.66 (m, 3H), 1.70 (ddt, J = 52.1, 42.1, 13.5 Hz, 10H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (dd, J = 23.8, 11.2 Hz, 1H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 4H)。	0.5
3	695.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.60-3.70 (m, 2H), 5.48 (s, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.36-4.05 (m, 3H), 3.48 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 4H), 1.91-1.56 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.47-1.34 (m, 7H)。	0.6
4	709.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 10.24 (S, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 2H), 5.62-3.74 (m, 5H), 5.12 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.75-3.54 (m, 2H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.87-2.75 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 5H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.37 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。	0.4
5	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 2H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.28 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.56 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J	0.5

[2228]

[2229]

		= 17.8, 5.9 Hz, 2H), 4.39 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.83-3.59 (m, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.36-3.22 (m, 2H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.08-2.88 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.13-2.03 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.81-0.68 (m, 3H), 0.65 (s, 1H)。	
6	753.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.66-9.53 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 53.7 Hz, 2H), 5.32 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.28 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.54-3.30 (m, 5H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.88-2.73 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.26-1.89 (m, 4H), 1.84 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.76-1.59 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.5
7	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50-9.85 (m, 2H), 8.91-8.69 (m, 2H), 8.90-8.70 (m, 2H), 8.40-8.26 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 2H), 4.37-4.27 (m, 4H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.82-3.67 (m, 5H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.34-3.12 (m, 3H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.31-2.10 (m, 2H), 1.88-1.70 (d, J = 21.0 Hz, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。	0.2
8	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54-10.08 (m, 2H), 8.84 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 8.40-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 5.19-5.06 (m, 1H), 4.92-4.81 (m, 2H), 4.42-4.28 (m, 3H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.30-3.13 (m, 3H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.13-0.82 (m, 6H)。	0.2
9	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 10.38-10.15 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 5.12 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.00-3.71 (m, 6H), 3.71-3.55 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3.04-2.88 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 3H), 2.53-2.44 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.21-1.96 (m, 2H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.95 (dd, J = 18.5, 6.1 Hz, 6H)。	0.2
10	723.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59-7.53 (m, 2H), 5.19 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.47 (bs, 1H), 3.98-3.83 (m, 4H), 3.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.84-2.60 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H), 0.88 (d, J = 5.9 Hz, 6H)。	0.05
11	707.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33-10.01 (m, 1H),	0.2

[2230]

		9.46-9.30 (m, 1H), 8.86-8.67 (m, 2H), 8.38-8.23 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (q, J = 8.4, 8.0, 5.7 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.01-3.65 (m, 4H), 3.53-3.32 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.03-2.74 (m, 7H), 1.93-1.34 (m, 19H)。	
12	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.25-10.04 (m, 2H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.44 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 4.40-4.24 (m, 2H), 4.00-3.54 (m, 6H), 3.39-3.18 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 1H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 3H), 1.97-1.66 (m, 7H), 1.63 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 24.5 Hz, 6H)。	0.1
13	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.54 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.7, 5.7 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.01-3.53 (m, 6H), 3.39-3.16 (m, 2H), 2.97 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.97-1.59 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.15 (d, J = 24.8 Hz, 6H)。	0.2
14	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.92 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.36 (h, J = 8.5, 7.9 Hz, 1H), 3.99-3.55 (m, 6H), 3.39-3.15 (m, 2H), 2.99 (dq, J = 22.4, 9.4 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.22-1.96 (m, 2H), 1.96-1.64 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 25.2 Hz, 7H)。	0.2
15	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 2H), 8.88 (q, J = 4.7 Hz, 1H), 8.76 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41-8.30 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 23.0, 11.5 Hz, 2H), 3.91 (td, J = 7.9, 5.9 Hz, 2H), 3.85-3.56 (m, 3H), 3.40-3.17 (m, 2H), 2.97 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.97-1.56 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.44 (s, 4H), 1.15 (d, J = 25.3 Hz, 7H)。	0.2
15A (第一洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.40-8.33 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.54 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 27.2, 13.5 Hz, 2H), 4.15-3.86 (m, 4H), 3.67 (tt, J = 17.0, 10.5 Hz, 2H), 3.39-3.14 (m, 2H), 2.98 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.87-2.64 (m, 4H), 1.98-1.36 (m, 20H), 1.15 (d, J = 25.2 Hz, 6H)。	0.2
15B (第二洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.53 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (dt, J = 26.4, 13.1 Hz, 2H), 4.15-3.52 (m, 5H), 3.42-3.13 (m, 2H), 2.98 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.90-2.62 (m, 4H), 1.98-1.36 (m, 21H), 1.15 (d, J = 25.4 Hz, 7H)。	0.2
16	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.61 (s, 2H), 8.92 (d, J = 5.2	0.3

[2231]

		Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74-7.50 (m, 3H), 5.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.03-3.54 (m, 7H), 3.51-3.18 (m, 3H), 2.97 (ddd, J = 20.3, 13.6, 6.1 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 8.0, 7.6 Hz, 3H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.97-1.67 (m, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 25.7 Hz, 6H)。	
17	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.92 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.00-3.56 (m, 8H), 3.49-3.17 (m, 3H), 2.99 (dp, J = 18.6, 9.3 Hz, 2H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.07 (dddd, J = 18.9, 12.4, 9.3, 5.3 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.76 (dt, J = 24.8, 6.2 Hz, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 25.1 Hz, 6H)。	0.3
18	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 2H), 8.93 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.44-8.32 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71-7.60 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92-3.52 (m, 8H), 3.40-3.19 (m, 2H), 2.98 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 2.86-2.76 (m, 4H), 2.37 (dt, J = 15.2, 8.0 Hz, 1H), 1.84 (dt, J = 52.4, 6.6 Hz, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.15 (d, J = 25.6 Hz, 6H)。	0.3
19A 和 19B	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (d, J = 66.3 Hz, 2H), 8.92 (td, J = 5.5, 5.1、2.4 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.13 (ddt, J = 12.3, 8.3, 5.4 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 10.2, 7.0 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.52 (m, 7H), 3.39-3.16 (m, 2H), 2.99 (tt, J = 18.9, 9.6 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.57 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 7H), 1.56-1.48 (m, 6H), 1.15 (d, J = 25.1 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H)	0.3
19A (第一洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.93-8.87 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.9, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 5.13 (td, J = 6.6, 2.8 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.06-3.52 (m, 6H), 3.40-3.12 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 18.2, 9.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 6H), 1.52 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 25.1 Hz, 7H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H)。	0.2
19B (第二洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (d, J = 73.1 Hz, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.76 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 7.79 (dt, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 2H), 5.20-5.08 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 4.36 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.50 (m, 7H), 3.39-3.13 (m, 2H), 3.00 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.57 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.99-1.58 (m, 7H), 1.52 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 6H), 1.15 (d, J = 25.0 Hz, 6H), 0.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H)	0.1

		2H)。	
20A 和 20B	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 2H), 10.51 (s, 2H), 8.92 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 3H), 5.14 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.06-3.57 (m, 5H), 3.37-3.18 (m, 2H), 2.99 (h, J = 10.8, 9.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.27 (dh, J = 18.5, 4.9, 4.3 Hz, 1H), 2.04-1.62 (m, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.25-1.07 (m, 9H)。	0.2
20A (第一洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 2H), 10.51 (s, 2H), 8.92 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 3H), 5.14 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.06-3.57 (m, 5H), 3.37-3.18 (m, 2H), 2.99 (h, J = 10.8, 9.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.27 (dh, J = 18.5, 4.9, 4.3 Hz, 1H), 2.04-1.62 (m, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.25-1.07 (m, 9H)。	0.1
[2232] 20B (第二洗脱峰)	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 2H), 10.51 (s, 2H), 8.92 (p, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 6.7, 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.49 (m, 3H), 5.14 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (dt, J = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.06-3.57 (m, 5H), 3.37-3.18 (m, 2H), 2.99 (h, J = 10.8, 9.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.27 (dh, J = 18.5, 4.9, 4.3 Hz, 1H), 2.04-1.62 (m, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.25-1.07 (m, 9H)。	0.05
21	721	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82-7.68 (m, 2H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.29-5.14 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.05-3.84 (m, 2H), 3.70-3.44 (m, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.09-2.93 (m, 7H), 2.93-2.82 m, 1H), 2.78-2.54 (m, 5H), 2.37 (s, 2H), 2.20-1.88 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H)。	0.4
22	693	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82-7.68 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 24.7, 7.9 Hz, 1H), 5.51 (td, J = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 5.27-5.14 (m, 1H), 4.74-4.49 (m, 2H), 4.24-3.49 (m, 6H), 2.99-2.82 (m, 2H), 2.67-2.21 (m, 8H), 1.96-1.34 (m, 16H)。	0.3
23	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 8.87 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.46-8.18 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.61-3.53 (m, 12H), 3.48-3.11 (m, 4H), 3.06-2.72	0.2

[2233]

		(m, 5H), 2.01-1.41 (m, 15H), 1.15 (d, J = 24.4 Hz, 6H)。	
24	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (d, J = 32.3 Hz, 2H), 8.92-8.62 (m, 2H), 8.43-8.23 (m, 2H), 7.87-7.43 (m, 4H), 5.12 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.47-4.13 (m, 2H), 4.06-3.02 (m, 9H), 3.09-2.72 (m, 6H), 1.94-1.35 (m, 19H), 1.15 (d, J = 22.3 Hz, 6H)。	0.09
25	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (d, J = 56.3 Hz, 2H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47-8.14 (m, 2H), 7.84-7.43 (m, 4H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48-4.05 (m, 1H), 4.02-3.48 (m, 6H), 3.34 (dddd, J = 34.6, 25.8, 15.6, 10.9 Hz, 4H), 3.09-2.66 (m, 6H), 2.56-2.36 (m, 4H), 2.03-1.32 (m, 15H), 1.26-1.00 (m, 6H)。	0.2
26	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (d, J = 56.3 Hz, 2H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47-8.14 (m, 2H), 7.84-7.43 (m, 4H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48-4.05 (m, 1H), 4.02-3.48 (m, 6H), 3.34 (dddd, J = 34.6, 25.8, 15.6, 10.9 Hz, 4H), 3.09-2.66 (m, 6H), 2.56-2.36 (m, 4H), 2.03-1.32 (m, 15H), 1.26-1.00 (m, 6H)。	0.2
27	691.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 2H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.44 (dd, J = 34.0, 9.9 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 9.7 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 10.0 Hz, 5H), 1.92-1.56 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.42 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 0.86 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 0.57 (d, J = 1.9 Hz, 2H)。	0.5
28	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.42 (dd, J = 33.4, 9.9 Hz, 4H), 3.03-2.68 (m, 7H), 2.42 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.83 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.79-1.66 (m, 4H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.40 (t, J = 12.5 Hz, 1H)。	0.1
29	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (p, J = 6.7, 5.3 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98-3.76 (m, 2H), 3.76-3.53 (m, 2H), 3.33 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.96 (dq, J = 18.6, 9.7 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.88 (q, J = 7.5, 6.3 Hz, 1H), 1.77 (dq, J = 13.3, 6.7, 5.6 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.12 (d, J = 25.7 Hz, 6H)。	0.4
30	667.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 5.28-5.13 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.82-3.69 (m, 5H), 3.65 (s, 3H), 2.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 5H), 1.71 (t, J	0.6

[2234]

		= 6.4 Hz, 5H), 1.55 (dd, J = 15.6, 6.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 2H)。	
31	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72 (s, 1H), 9.77-9.65 (m, 1H), 8.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.07 (hept, J = 6.5 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 3.49 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.06-2.75 (m, 6H), 2.49 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.57 (m, 10H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46-1.33 (m, 1H)。	1.1
32	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39-8.28 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95-3.66 (m, 3H), 3.39 (m, 3H), 3.07-2.80 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.93-1.58 (m, 8H), 1.52 (dt, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 1.09 (q, J = 14.9, 13.2 Hz, 1H), 0.93 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	0.6
33	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (s, 1H), 10.33-10.13 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.20-5.03 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.98-3.79 (m, 2H), 3.79-3.55 (m, 4H), 3.23 (s, 2H), 3.04-2.87 (m, 2H), 2.87-2.71 (m, 3H), 2.55-2.34 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.74-1.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.02-0.83 (m, 6H)。	0.3
34	679.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.53 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.56-4.49 (m, 2H), 4.24 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.66-3.51 (m, 1H), 3.43-3.28 (m, 2H), 3.11-2.87 (m, 4H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	0.2
35	733.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.71-7.55 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 18.9, 5.9 Hz, 2H), 4.28 (dt, J = 26.8, 7.3 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.62-3.34 (m, 3H), 3.18 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.11-2.63 (m, 6H), 1.99-1.66 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 0.73-0.34 (m, 4H)。	0.2
36	707.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.71-7.49 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.27 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.05-3.64 (m, 5H), 3.49 (dt, J = 29.7, 10.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.01 (dq, J = 18.2, 9.5 Hz, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.95-1.62 (m, 6H), 1.53 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 0.71-0.32 (m, 4H)。	0.3
37	695.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.80-8.77 (m, 2H), 8.31 (dd, J	0.2

[2235]

		= 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 7.7, 6.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.99-4.87 (m, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.50 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.76 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.56-3.32 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.66 (q, J = 0.5 Hz, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.16 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.18 (s, 4H), 1.14 (s, 3H)。	
38	709.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.36-10.83 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.80-4.75 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.44 (s, 4H), 3.27 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 10.3, 9.7 Hz, 3H), 2.89 (dq, J = 13.0, 7.1, 6.6 Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.40-1.73 (m, 6H), 1.53 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。	1.4
39	709.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.41-10.87 (m, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86-4.81 (m, 2H), 4.81-4.75 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.30 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.80-3.59 (m, 5H), 3.44 (s, 4H), 3.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.03 (q, J = 11.2, 10.0 Hz, 3H), 2.90 (td, J = 12.3, 6.3 Hz, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.43-1.73 (m, 6H), 1.53 (dd, J = 6.6, 3.7 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。	0.6
40	695.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.15 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.89-3.70 (m, 4H), 3.50 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.43-3.12 (m, 5H), 2.90 (dt, J = 11.6, 6.7 Hz, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.16 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.15 (s, 3H)。	0.6
41	679.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.5-1.08 (m, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.44-8.29 (m, 2H), 8.05-7.20 (m, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 5.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 24.3, 7.2 Hz, 4H), 4.34-4.17 (m, 3H), 3.56-3.25 (m, 7H), 3.03-2.80 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.40-1.98 (m, 3H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.53 (dd, J = 6.7, 2.9 Hz, 6H), 1.16-1.02 (m, 1H), 0.95-0.89 (m, 3H)。	0.6
42	669.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30-10.75 (m, 2H), 10.39 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39-8.32 (m, 2H), 8.04-7.25 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.52 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.86-4.75 (m, 4H), 4.35 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90-3.08 (m, 9H), 2.98 (p, J = 9.9 Hz, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.54-2.78 (m, 1H, overlapped with 溶剂), 2.45-1.78 (m, 5H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.6
43	683.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.25-10.80 (m, 1H),	1.1

[2236]

		10.58-10.04 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.33 (m, 2H), 8.03-7.24 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.75-7.62 (m, 2H), 5.20-4.89 (m, 2H), 4.90-4.44 (m, 5H), 4.29 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68-3.16 (m, 7H), 3.10-2.92 (m, 4H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.40-1.78 (m, 8H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
44	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30-10.80 (m, 1H), 10.65-10.20 (m, 2H), 8.88-8.82 (m, 1H), 8.77-8.73 (m, 1H), 8.42-8.29 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 4.90-4.45 (m, 5H), 4.40-4.27 (m, J = 10.5 Hz, 1H), 3.73-2.88 (m, 10H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 7H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.12-1.03 (m, 3H)。	1.1
45	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27-10.82 (m, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.40-9.10 (m, 1H), 8.88-8.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02-7.25 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.70-7.58 (m, 2H), 5.23-5.08 (m, 1H), 4.90-4.45 (m, 5H), 4.25 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.65-3.15 (m, 5H), 3.14-2.98 (m, 2H), 2.98-2.76 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.40-1.96 (m, 4H), 1.90-1.65 (m, 3H), 1.57-1.43 (m, 7H), 1.42-1.30 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.98 (s, 3H)。	0.2
46	669.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30-9.90 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37-8.27 (m, 2H), 8.04-7.25 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 5.52 (d, J = 52.9 Hz, 1H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.86-4.45 (m, 5H), 4.35 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.90-3.08 (m, 9H), 2.98 (p, J = 9.9 Hz, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.45-1.78 (m, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	1.1
47	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.20-10.85 (m, 1H), 10.60-10.30 (m, 1H), 10.30-10.00 (m, 1H), 8.81-8.75 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.01-7.21 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.23-5.06 (m, 1H), 4.90-4.45 (m, 5H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.71-3.00 (m, 8H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.38-1.98 (m, 5H), 1.95-1.45 (m, 8H), 1.12-1.03 (m, 3H)。	1.6
48	701.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.42-10.70 (m, 2H), 10.44 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 2H), 8.05-7.23 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 6.20 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 5.05-4.44 (m, 5H), 4.35 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77-2.90 (m, 12H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.43-1.77 (m, 6H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	1.5
49	695.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43-8.30 (m, 2H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74-7.58 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 5.02-4.45 (m, 6H), 4.37 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.20-3.10 (m, 9H), 2.99 (p, J = 9.9 Hz, 2H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.43-1.75 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.10-0.76 (m, 4H)。	0.5
50	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.22-10.70 (m, 1H), 10.55-10.19 (m, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 8.04-7.26 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.70-7.55 (m, 2H),	0.5

[2237]

		5.21-5.05 (m, 1H), 4.94-4.40 (m, 5H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 4H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.67-3.08 (m, 5H), 3.02-2.86 (m, 4H), 2.43-1.76 (m, 8H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	
51	569.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.46-8.37 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.00-2.75 (m, 4H), 1.85 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.44-1.36 (m, 1H), 1.31 (s, 6H)。	13.2
52	572.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78-8.71 (m, 2H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 1.62 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 2.1 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 2.0 Hz, 6H)。	1.6
53	586.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.96 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 2H), 2.89-2.78 (m, 3H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.31 (s, 4H), 1.22 (s, 4H)。	2.1
54	582.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.8, 6.5 Hz, 2H), 5.08 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.33 (tt, J = 9.2, 7.3 Hz, 2H), 3.41 (d, J = 12.2 Hz, 3H), 2.98 (qd, J = 9.1, 2.4 Hz, 3H), 2.93-2.75 (m, 5H), 1.86 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 6H)。	1.5
55	570.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.51-9.39 (m, 1H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.03-2.75 (m, 6H), 1.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.62 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 1.52 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 6H), 1.47-1.34 (m, 4H)。	0.9
55A (第一洗脱峰)	570.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 添加 1 滴 TFA) δ 9.55-9.44 (m, 1H), 8.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.28 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.53-3.36 (m, 3H), 3.04-2.75 (m, 6H), 1.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.63 (q, J = 12.2, 11.1 Hz, 2H), 1.52 (dd, J = 6.7, 2.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 4H)。	1.2
55B	570.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.53-9.42 (m, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz,	2.2

[2238]

(第二洗脱峰)		1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.26 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.02-2.75 (m, 6H), 1.85 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.62 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 1.52 (dd, J = 6.6, 2.8 Hz, 6H), 1.42 (s, 4H)。	
56	580.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.44 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.37-3.20 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 0.79-0.68 (m, 3H), 0.68-0.55 (m, 1H)。	0.8
57	582.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30-10.08 (m, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 3.75-3.57 (m, 2H), 3.32-3.16 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 3H), 2.54-2.31 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.01-0.82 (m, 6H)。	0.4
58	594.4	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.21 (s, 1H), 8.54-8.42 (m, 2H), 8.26 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.18 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.59 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 21.8, 14.0 Hz, 4H), 3.39-3.23 (m, 2H), 3.11 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 2.93-2.59 (m, 4H), 2.28-1.99 (m, 4H), 1.83-1.61 (m, 13H), 1.32 (d, J = 62.2 Hz, 7H)。	0.7
59	582.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.24 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.62 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.11-2.79 (m, 4H), 2.01-1.56 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H)。	0.09
60	594.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (d, J = 301.0 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.41-8.20 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.75 (d, J = 74.2 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.98-2.62 (m, 6H), 1.79 (d, J = 19.4 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.11 (d, J = 32.3 Hz, 5H)。	0.3

[2239]

61	566.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45-10.20 (m, 1H), 9.85-9.67 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.31 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 0.78-0.68 (m, 1H), 0.69-0.60 (m, 1H)。	0.8
62	594.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52-10.40 (m, 1H), 9.05-8.91 (m, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.04-2.89 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.81-1.66 (m, 5H), 1.57-1.45 (m, 7H), 1.31 (s, 6H)。	0.05
63	578.6	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.99-2.80 (m, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H)。	0.3
64	574.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (dd, J = 5.5, 1.0 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.33-8.26 (m, 1H), 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21-5.08 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 3.76 (td, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.04 (td, J = 7.8, 2.2 Hz, 4H), 1.62 (dd, J = 6.8, 2.2 Hz, 6H), 1.56 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.51 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.40 (d, J = 2.4 Hz, 6H)。	1.3
65	586.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 5.45-5.30 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.90-2.76 (m, 3H), 2.74-2.62 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.77-1.59 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.51-1.36 (m, 1H), 1.27 (s, 6H)。	0.7
66	580	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.81-8.70 (m, 2H), 8.31 (dd, J = 6.7, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.7, 6.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.25-4.05 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.41 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.16-2.93 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.13-1.74 (m, 6H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.42 (s, 6H)。	0.7

[2240]

67	651.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.69 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.11 (p, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.28 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.95-3.64 (m, 4H), 3.42 (dd, $J = 33.4, 9.9$ Hz, 3H), 3.02-2.71 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.88-1.29 (m, 15H)。	0.5
68	699.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.17 (dt, $J = 9.6, 7.9$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.64-7.45 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.8$ Hz, 1H), 5.27 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.47 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.02-3.62 (m, 4H), 3.44 (dd, $J = 26.8, 10.1$ Hz, 3H), 3.03-2.70 (m, 7H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.59 (d, $J = 6.5$ Hz, 7H), 1.42 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H)。	0.1
69	669.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.00-7.83 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.24 (t, $J = 8.1$ Hz, 0H), 3.79 (dtd, $J = 56.7, 14.2, 13.7, 6.7$ Hz, 3H), 3.54-3.27 (m, 3H), 3.02-2.71 (m, 7H), 2.06 (s, 3H), 1.91-1.33 (m, 14H)。	5.6
70	669.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (ddd, $J = 9.6, 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 5.27 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.70 (dq, $J = 12.0, 5.8$ Hz, 2H), 3.44 (dd, $J = 26.4, 10.0$ Hz, 3H), 3.03-2.68 (m, 3H), 2.11-2.02 (m, 4H), 1.89-1.52 (m, 12H), 1.41 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H)。	0.1
71	624.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (d, $J = 82.7$ Hz, 2H), 8.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.38 (dd, $J = 6.6, 3.2$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 3H), 5.11 (p, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.34 (p, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (dt, $J = 11.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.83 (dt, $J = 10.8, 5.1$ Hz, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.38-3.15 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.76 (q, $J = 7.3, 6.2$ Hz, 5H), 1.50 (d, $J = 6.6$ Hz, 7H), 1.13 (d, $J = 25.4$ Hz, 7H)。	0.2
72	665.4	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.89 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.30 (q, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.96-3.78 (m, 1H), 3.70 (dd, $J = 12.9, 6.3$ Hz, 2H), 3.55-3.31 (m, 3H), 3.03-2.72 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.89-1.48 (m, 13H), 1.39 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 0.69-0.62 (m, 3H)。	0.7
73	685.3	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.68 (t, $J = 13.4$ Hz, 2H), 8.23 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.3, 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 4.66 (tt, $J = 9.8, 4.7$ Hz, 2H), 4.47 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.21-4.07 (m, 1H), 3.80 (td, $J = 38.8, 37.0, 14.5$ Hz, 5H), 3.44 (dd, $J = 29.4, 10.1$ Hz, 3H), 3.01-2.69 (m, 6H), 1.90-1.52 (m, 10H), 1.46 (td, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 4H), 1.22 (t, $J =$	0.2

[2241]

		6.7 Hz, 3H)。	
74	736.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.38 (s, 2H), 8.69 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 8.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 7.1, 1.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.26-5.13 (m, 1H), 4.24 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.85 (td, J = 13.8, 5.3 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 23.6, 10.4 Hz, 3H), 2.99-2.69 (m, 7H), 2.06 (s, 4H), 1.86-1.55 (m, 10H), 1.55-1.47 (m, 6H), 1.39 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	6.6
75	679	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.34-4.22 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.01-2.54 (m, 10H), 2.40 (s, 2H), 2.01-1.80 (m, 4H), 1.70-1.56 (m, 8H), 1.08 (s, 6H)。	0.4
76	707	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79-8.73 (m, 2H), 8.35-8.25 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.87-7.61 (m, 3H), 7.58-7.48 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.99-4.86 (m, 4H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.30-4.07 (m, 2H), 3.97-3.59 (m, 5H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.26-3.10 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.08-1.79 (m, 6H), 1.62 (d, J = 6.7, 6H), 1.24 (s, 6H)。	0.5
77	721	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77-8.72 (m, 2H), 8.31-8.26 (m, 1H), 8.23-8.19 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 5.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.93-3.68 (m, 4H), 3.27-3.11 (m, 4H), 2.91 (d, J = 9.7 Hz, 4H), 2.04-1.86 (m, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H)。	0.4
78	707	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79-8.67 (m, 2H), 8.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.25-3.53 (m, 9H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 6H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H)。	0.7
78A (第一洗脱峰)	707	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98-7.85 (m, 1H), 7.86-7.67 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 24.2, 7.8 Hz, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 4.16-3.70 (m, 4H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.05-2.84 (m, 3H), 2.80-2.55 (m, 5H), 2.43 (s, 2H), 2.00-1.70 (m, 6H), 1.64 (dd, J = 9.9, 6.9 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H)。	0.3
78B (第二洗脱峰)	707	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98-7.94 (n, 1H), 7.83-7.67 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 24.6, 7.8 Hz, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.62-4.52 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.16-3.75 (m, 4H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.79-2.52 (m, 5H), 2.41 (s, 2H), 1.95-1.70	0.3

[2242]

		(m, 6H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.08 (s, 6H)。	
79	683	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75-8.68 (m, 2H), 8.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 5.02-4.85 (m, 4H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 4H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.25-2.89 (m, 8H), 2.37-1.91 (m, 8H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。	0.4
80	697	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.83-8.72 (m, 2H), 8.33 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93-7.85 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.23-5.04 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 4H), 4.67-4.40 (m, 2H), 3.78-3.45 (m, 6H), 3.26-2.81 (m, 6H), 2.50-1.87 (m, 8H), 1.84-1.67 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 6.6, 1.3 Hz, 6H), 1.48 (dd, J = 21.3, 1.9 Hz, 3H)。	0.4
81	608.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.01-8.86 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 4H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63-6.54 (m, 1H), 5.34-5.20 (m, 1H), 4.10 (dd, J = 9.2, 7.0 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 24.0, 11.4 Hz, 2H), 2.95-2.61 (m, 6H), 1.87-1.67 (m, 3H), 1.61 (dd, J = 6.5, 3.0 Hz, 6H), 1.54-1.33 (m, 2H), 1.29 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 27.8 Hz, 7H)。	0.2
82	594.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74-7.68 (m, 4H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.31-5.20 (m, 1H), 4.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.02 (q, J = 9.8 Hz, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.86-2.60 (m, 3H), 1.74 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 1.59 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.27 (s, 8H), 1.02 (d, J = 28.8 Hz, 6H)。	0.1
83	568.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.64 (ddd, J = 36.1、25.6, 10.0 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.47-1.30 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。	0.8
84	556.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.78 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72-7.61 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.99-2.69 (m, 6H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.31 (s, 6H), 0.97 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 6H)。	1.7
85	554	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (dd, J = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.64-4.49 (m, 3H), 3.97 (s, 4H), 3.89-3.82 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.52-1.29 (m, 15H)。	2.5

[2243]

86	683	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77-8.68 (m, 2H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.92 (p, J = 8.0 Hz, 4H), 4.63-4.44 (m, 2H), 3.92-3.38 (m, 9H), 3.28-3.16 (m, 2H), 2.97-2.83 (m, 2H), 2.54-2.08 (m, 6H), 1.72-1.55 (m, 9H)。	0.6
87	665	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.77 (dd, J = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.00-4.87 (m, 4H), 4.58 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 4.53-4.42 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 3H), 3.55-2.45 (m, 2H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 3H), 2.44-1.91 (m, 7H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 2.6 Hz, 6H)。	0.7
88	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (d, J = 29.9 Hz, 2H), 8.72 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.24 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 25.2, 10.1 Hz, 3H), 2.95-2.66 (m, 9H), 1.90-1.21 (m, 20H)。	8.2
89	679.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 25.6 Hz, 2H), 4.96-4.70 (m, 6H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.41 (d, J = 38.6 Hz, 9H), 3.04-2.65 (m, 7H), 2.39-1.26 (m, 20H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	0.5
90	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.58 (s, 2H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.95-4.69 (m, 5H), 4.31 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.75-3.07 (m, 9H), 2.94 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 2.39-1.68 (m, 7H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 26.7 Hz, 6H), 0.67 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	0.3
91	683.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.35-10.87 (m, 1H), 9.94-9.67 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 25.3, 7.3 Hz, 4H), 4.53 (s, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.63-3.16 (m, 7H), 2.92 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 10.4, 9.4 Hz, 4H), 2.39-1.96 (m, 3H), 1.85 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48-1.36 (m, 1H)。	0.2
92	683.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.99 (d, J = 44.4 Hz, 1H), 9.70 (d, J = 34.0 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 8.15 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.19 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 21.1, 7.6 Hz, 4H), 4.52 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.65-3.19 (m, 7H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.89-2.76 (m, 4H), 2.39-1.97 (m, 3H), 1.84 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.76-1.57 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48-1.36 (m, 1H)。	1.9
93	697.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.30-10.90 (m, 1H), 10.78-10.47 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.26-8.14 (m, 1H), 7.84 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 1H), 7.39 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (p, J = 6.6	0.2

[2244]

		Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.77 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.74-3.52 (m, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.35-3.18 (m, 3H), 2.99-2.72 (m, 5H), 2.39-1.97 (m, 3H), 1.92 (dt, J = 14.5, 7.8 Hz, 1H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。	
94	586.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.61-9.55 (m, 1H), 9.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 5.6, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.29-4.15 (m, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.38 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.97-2.76 (m, 5H), 1.85 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.29 (s, 6H)。	0.3
95	587.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.43 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.29-5.17 (m, 1H), 4.33-4.19 (m, 1H), 3.59-3.44 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.94-2.76 (m, 5H), 1.85 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.45-1.37 (m, 1H), 1.31 (s, 6H)。	2.5
96	725.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.47 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.27 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 22.5, 5.9 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.25-4.11 (m, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.77 (dt, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 3.47 (dt, J = 30.1, 10.0 Hz, 5H), 3.25-3.11 (m, 1H), 3.06-2.75 (m, 6H), 1.90-1.63 (m, 8H), 1.63-1.55 (m, 9H), 1.50-1.35 (m, 1H)。	0.2
97	681.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50-9.39 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.42-8.35 (m, 1H), 8.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.30 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.14 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.50 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.87-2.73 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.91-1.64 (m, 9H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.51-1.35 (m, 1H)。	0.2
98	681.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 9.59-9.48 (m, 1H), 8.75 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.56 (m, 10H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.47-1.34 (m, 1H)。	1.0
99	694.5	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.53 (m, 2H), 6.95 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29-5.04 (m, 1H), 4.33 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.05-3.64 (m, 4H), 3.51-3.26 (m, 4H), 3.20-2.65 (m, 12H), 2.08 (s, 4H), 1.95-1.30 (m, 15H)。	1.6
100	598.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.54 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.78-8.74 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.7	3.1

[2245]

		Hz, 1H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.46 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.91-3.73 (m, 6H), 2.94 (dt, J = 12.0, 9.0 Hz, 2H), 2.69 (qd, J = 9.7, 8.6, 5.1 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.25 (s, 3H)。	
101	588.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.64 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 23.7, 10.4 Hz, 3H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.98-2.77 (m, 4H), 2.04 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.77 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.56 (s, 4H)。	0.3
102	699.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 26.1, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.27 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.24-3.83 (m, 4H), 3.66-3.44 (m, 3H), 3.07 (dt, J = 25.1, 12.6 Hz, 2H), 3.01-2.83 (m, 4H), 2.11-1.70 (m, 9H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.40 (dd, J = 9.5, 6.5 Hz, 3H)。	0.1
103	727.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 2H), 7.67 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.26 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.34 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.69-3.47 (m, 5H), 3.08 (dt, J = 11.9, 9.1 Hz, 2H), 2.99-2.85 (m, 4H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 1.78 (t, J = 13.4 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.58 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 6H)。	0.2
104	625.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.45 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16-7.97 (m, 2H), 7.94-7.72 (m, 1H), 7.72-7.28 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.34 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.96-2.63 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 1.73 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 9.4 Hz, 10H), 1.48-1.10 (m, 10H)。	1.4
105	701.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.85 (s, 1H), 9.50-9.38 (m, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.28 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.94-3.80 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.40-3.27 (m, 3H), 2.96 (dq, J = 20.3, 9.8, 9.3 Hz, 2H), 2.83-2.68 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.88-1.55 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46-1.32 (m, 1H)。	0.4
106	709.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 5.75 (s, 0H), 5.27-5.11 (m, 1H), 4.62-4.43 (m, 3H), 3.89 (d, J = 6.2 Hz, 5H), 3.46 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.69-2.56 (m, 2H), 2.26 (s, 5H), 1.72 (d, J = 5.3 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.43 (s, 2H), 1.20 (s, 6H)。	0.3
107	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.58-9.47 (m, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H),	0.3

[2246]

		5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.32 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 3.96-3.75 (m, 4H), 3.48 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.97 (h, J = 9.6, 8.5 Hz, 2H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.12 (p, J = 9.2 Hz, 2H), 1.89-1.55 (m, 12H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.46-1.34 (m, 1H)。	
108	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 5.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.27 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.99-3.67 (m, 3H), 3.60-3.33 (m, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.99-2.61 (m, 7H), 1.83-1.67 (m, 6H), 1.57-1.44 (m, 7H), 1.41-1.31 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.99 (s, 3H)。	0.2
109	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.80 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.55 (dd, J = 22.8, 7.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.03-3.69 (m, 4H), 3.48 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.04-2.75 (m, 7H), 2.04 (dt, J = 19.9, 9.2 Hz, 1H), 1.93-1.34 (m, 23H)。	0.3
110	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 2H), 5.19 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 14.6, 5.8 Hz, 2H), 4.38 (p, J = 8.7 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 8.2, 5.8 Hz, 2H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.81 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.67 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.66-1.68 (m, 5H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.2
111	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 7.4, 5.9 Hz, 1H), 4.41-4.26 (m, 1H), 4.01-3.51 (m, 9H), 3.21-2.95 (m, 6H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.29-1.95 (m, 4H), 1.95-1.77 (m, 6H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.08
112	721.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35-10.10 (m, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 5.15 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97-3.86 (m, 5H), 3.67-3.56 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.20-3.01 (m, 6H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (s, 6H)。	0.08
113	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.29 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04-3.69 (m, 4H), 3.68-3.56 (m, 3H), 3.20-2.92 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.96-1.65 (m, 6H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。	0.07

[2247]

114	695.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.53 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.32 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69-7.52 (m, 3H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 2H), 4.06-3.72 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 4H), 1.93-1.58 (m, 11H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.42 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 0.91 (q, $J = 7.3$ Hz, 3H)。	0.4
115	695.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.43 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.05-3.78 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.02-2.90 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 5H), 1.89-1.58 (m, 9H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 0.91 (q, $J = 7.4$ Hz, 3H)。	0.4
116	709.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.48 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.87 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 3H), 3.82 (ddt, $J = 69.9, 62.5, 19.9$ Hz, 5H), 3.42-3.18 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 14.2$ Hz, 3H), 1.97-1.58 (m, 6H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.49-1.44 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 7H), 0.96-0.86 (m, 3H)。	0.4
117	709.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.17-5.09 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 2H), 4.08-3.73 (m, 3H), 3.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.44-3.19 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 3H), 1.99-1.60 (m, 8H), 1.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.50-1.46 (m, 1H), 1.21-1.10 (m, 7H), 0.97-0.86 (m, 3H)。	0.2
118	723.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 2H), 10.25 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39-8.31 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.73-7.53 (m, 3H), 5.17-5.07 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.99-3.59 (m, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 1.98-1.67 (m, 9H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.20-1.09 (m, 7H), 0.96-0.79 (m, 7H)。	0.2
119	723.5	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38-8.30 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.74-7.49 (m, 3H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.43-3.16 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 5H), 2.01-1.70 (m, 9H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.96-0.81 (m, 6H)。	0.2
120	695	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 8.78-8.71 (m, 2H), 8.29 (dd, $J = 6.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57-7.47 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.22-3.73 (m, 7H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.97-2.87 (m, 3H), 2.06-1.80 (m, 6H), 1.62	0.5

[2248]

		(d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.42-1.33 (m, 3H), 1.24 (s, 6H)。	
121	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.51 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.62 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.17 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.99 (dt, J = 18.8, 9.4 Hz, 1H), 2.87 (m, 4H), 2.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.81 (m, 7H), 1.52 (dd, J = 6.9, 2.3 Hz, 6H), 1.04 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 0.70-0.31 (m, 3H)。	0.2
122	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 13.9, 10.1, 7.2 Hz, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 1H), 3.92 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.58-3.36 (m, 3H), 3.17 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 9.7 Hz, 1H), 2.92-2.78 (m, 5H), 2.74 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.96-1.63 (m, 7H), 1.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 6H), 1.22 (s, 6H), 1.04 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 0.72-0.34 (m, 3H)。	0.2
123	733.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73-7.54 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 17.8, 5.9 Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 2H), 4.23 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.29 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 2.97 (m, 3H), 2.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (d, J = 29.6 Hz, 9H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。	0.1
124	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (dt, J = 7.8, 2.5 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 3H), 4.20 (tq, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.77 (td, J = 8.3, 7.8, 4.2 Hz, 1H), 3.69-3.44 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.08-2.84 (m, 4H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.87-1.60 (m, 10H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.07
125	719.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.63 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 7.7, 6.4, 2.6 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 5.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.56 (td, J = 8.0, 5.6 Hz, 1H), 4.43 (dtd, J = 8.3, 5.7, 2.2 Hz, 1H), 4.31-4.17 (m, 1H), 4.02-3.64 (m, 2H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.30 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.09-2.84 (m, 3H), 2.84-2.69 (m, 3H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (d, J = 30.3 Hz, 10H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。	0.04
126	707.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.10-3.42 (m, 6H), 3.30 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.07-2.87	0.1

[2249]

		(m, 4H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (d, J = 28.2 Hz, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.24 (t, J = 6.2 Hz, 3H)。	
127	735.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 6.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 4.7, 3.1 Hz, 2H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.34-4.12 (m, 1H), 3.91 (q, J = 7.5, 5.6 Hz, 4H), 3.48 (s, 3H), 3.29 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.09-2.89 (m, 4H), 2.89-2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (d, J = 28.2 Hz, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (s, 5H)。	0.07
128	693.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.50 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31-4.11 (m, 3H), 4.09-3.37 (m, 5H), 3.30 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.10-2.87 (m, 5H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.72 (d, J = 28.6 Hz, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。	0.07
129	721.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.96-7.83 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.64-4.49 (m, 1H), 4.44 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.05-3.86 (m, 1H), 3.86-3.69 (m, 1H), 3.61 (dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 3H), 3.24 (dd, J = 19.8, 10.2 Hz, 2H), 3.08-2.80 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.82 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。	0.6
130	755.3	¹ H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 8.86 (s, 1H), 8.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.29 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 10.4, 5.9 Hz, 3H), 4.44 (q, J = 6.4, 4.8 Hz, 3H), 4.11 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 3.79 (dd, J = 18.0, 10.3 Hz, 3H), 3.43 (dd, J = 19.5, 10.6 Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.08-2.82 (m, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.93 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.76 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.73-1.66 (m, 6H), 1.29 (d, J = 22.3 Hz, 6H)。	1.0
131	737.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.67-4.45 (m, 1H), 4.23-3.95 (m, 5H), 3.89-3.68 (m, 2H), 3.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.57-3.37 (m, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 2.94 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.92 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.35 (s, 6H), 1.25 (d, J = 12.2 Hz, 8H)。	0.6
132	723.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.85-7.72 (m, 2H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.21 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 5H), 3.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 6H), 2.44 (s, 3H), 1.86 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 8H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.33 (d, J = 8.0 Hz, 8H), 1.16 (d, J = 4.0 Hz, 2H)。	0.8
133	721.3	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.4	0.2

[2250]

		Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.65-7.48 (m, 2H), 5.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.81-4.69 (m, 1H), 4.69-4.53 (m, 2H), 4.34-4.05 (m, 1H), 4.04-3.59 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 3.07-2.87 (m, 5H), 2.56 (s, 3H), 2.16-1.77 (m, 8H), 1.65 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.28 (s, 7H)。	
134	707.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 5.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.55-3.32 (m, 5H), 3.05-2.91 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 1.91-1.58 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.76 (d, J = 32.3 Hz, 4H)。	0.3
135	721.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.55 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.43-8.28 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 5.12 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.65 (d, J = 28.1 Hz, 2H), 3.34 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 1.91 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 1.77 (dt, J = 11.7, 6.8 Hz, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.15 (d, J = 24.5 Hz, 7H), 0.76 (d, J = 32.5 Hz, 5H)。	0.4
136	721	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79-8.72 (m, 2H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 1H), 4.12-3.74 (m, 6H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 2H), 3.06-2.80 (m, 5H), 2.59-2.48 (m, 2H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.99 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 1.93-1.69 (m, 7H), 1.62 (d, J = 6.5, 6H)。	0.5
137	735.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.71 (s, 2H), 8.33-8.25 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.22-5.07 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 20.9, 6.4 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91-3.77 (m, 4H), 3.39 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.07-2.72 (m, 6H), 2.09 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 1.96-1.58 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.19-0.84 (m, 6H)。	0.08
138	721.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.43-8.30 (m, 2H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 3H), 5.21-5.07 (m, 1H), 4.83 (dd, J = 16.0, 6.0 Hz, 2H), 4.34 (ddd, J = 19.3, 12.3, 7.1 Hz, 3H), 3.99-3.87 (m, 1H), 3.80 (dt, J = 12.9, 6.2 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.27-3.13 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 5H), 1.98 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 1.85 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.75 (q, J = 7.5, 6.5 Hz, 5H), 1.63 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。	0.2
139	711.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41-8.29 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.59 (m, 3H), 5.22-5.05 (m, 1H),	0.5

[2251]

		4.44 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 4.8, 3.9 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.97 (dt, J = 11.9, 9.0 Hz, 2H), 2.91-2.73 (m, 4H), 1.85 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 1.81-1.68 (m, 5H), 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.40 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 1.7 Hz, 6H)。	
140	723.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 3H), 5.21-5.06 (m, 1H), 4.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.40 (d, J = 15.4 Hz, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.90-2.76 (m, 5H), 1.96-1.59 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 6H)。	0.3
141	704.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.41-8.28 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.39-4.26 (m, 1H), 4.00 (s, 6H), 3.44 (dd, J = 37.7, 10.0 Hz, 3H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.92-2.73 (m, 5H), 1.84 (s, 6H), 1.76-1.32 (m, 13H)。	0.3
142	702.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 5.13 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38-4.23 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.45 (dd, J = 37.6, 10.0 Hz, 3H), 3.06-2.74 (m, 6H), 1.85 (d, J = 14.4 Hz, 7H), 1.78-1.56 (m, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48-1.33 (m, 1H)。	0.3
143	677.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 6.5, 2.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.68-7.59 (m, 3H), 5.21-5.09 (m, 1H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.80 (d, J = 6.9 Hz, 0H), 3.44 (dd, J = 33.8, 9.9 Hz, 3H), 3.07-2.77 (m, 5H), 2.04 (td, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 1.90-1.59 (m, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48-1.33 (m, 0H), 1.30-1.22 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.77 (ddd, J = 20.5, 7.5, 3.9 Hz, 4H)。	0.3
144	693.4	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.18 (t, J = 2.7 Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 5.23-5.14 (m, 1H), 4.78-4.69 (m, 4H), 4.49 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.62 (td, J = 8.6, 8.0, 4.3 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 2.50 (p, J = 1.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 4H), 1.70 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 1.61-1.56 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.43 (s, 2H)。	0.3
145	709.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.40 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38-8.27 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 5.13 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 4.40-4.14 (m, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.43 (dd, J = 35.5, 9.7 Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.96 (s, 2H), 2.82 (s, 4H), 1.94-1.56 (m, 8H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.38 (s, 7H)。	0.4

[2252]

146	707.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.40 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37-8.27 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 3H), 5.21-5.03 (m, 1H), 4.40-4.19 (m, 1H), 4.06 (s, 7H), 3.57-3.34 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.96 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 1.92-1.56 (m, 7H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 0.97 (d, J = 41.3 Hz, 4H)。	0.3
147	707.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.41 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 2H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.21-5.05 (m, 1H), 4.86 (dd, J = 18.8, 5.8 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.92 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.57-3.41 (m, 3H), 3.38 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 29.9, 10.0 Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 1.78 (d, J = 35.2 Hz, 8H), 1.64-1.32 (m, 9H)。	0.4
148	665.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.46 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 7.7, 6.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.97-3.70 (m, 4H), 3.42 (dd, J = 34.8, 9.9 Hz, 4H), 3.02-2.70 (m, 5H), 1.90-1.51 (m, 9H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (dd, J = 9.3, 6.6 Hz, 6H)。	1.3
149	709.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39-8.30 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.71 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.06-2.63 (m, 9H), 2.42 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 1.97-1.57 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.7 Hz, 1H)。	0.5
150	695.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.86 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40-8.28 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.44 (dd, J = 32.7, 10.1 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 9.7 Hz, 5H), 1.74 (d, J = 74.3 Hz, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.47-1.18 (m, 5H)。	0.5
151	707.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.31 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.98-3.71 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 38.4, 9.6 Hz, 3H), 3.05-2.70 (m, 6H), 2.45 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 1.91-1.60 (m, 10H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.99-0.88 (m, 1H)。	0.3
152	695.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.28 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.39-8.28 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71-7.54 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 7.1, 6.5 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 29.8 Hz, 4H), 3.44 (dd, J = 34.8, 9.8 Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 3.05-2.76 (m, 7H), 1.92-1.56 (m, 8H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.49-1.33 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 3H)。	0.5
153	695.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41-8.31 (m, 2H), 7.80	0.3

[2253]

		(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 5.12 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 16.2, 7.9 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 29.2 Hz, 5H), 3.44 (dd, J = 32.7, 10.0 Hz, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 21.7, 10.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J = 10.3 Hz, 5H), 1.74 (ddd, J = 49.3, 34.8, 13.7 Hz, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.40 (d, J = 12.6 Hz, 0H), 1.28 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 3H)。	
154	718	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31-8.20 (m, 2H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.19 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.57-3.68 (m, 7H), 3.34 (s, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.00-2.86 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 6H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H)。	0.3
155	718	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.84-8.81 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 6.79-6.76 (m, 1H), 5.26-5.14 (m, 1H), 4.43-4.26 (m, 2H), 4.22-4.02 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 2H), 3.08-2.73 (m, 6H), 2.07-1.84 (m, 6H), 1.63 (d, J = 6.7, 6H), 1.20 (s, 6H)。	0.3
156	734	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73-7.64 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.25-5.17 (m, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.09-3.74 (m, 5H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.17-2.73 (m, 8H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 6H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.20 (s, 6H)。	0.2
157	715	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.9, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.27-5.16 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 4H), 3.76-3.59 (m, 2H), 3.48-3.35 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.15-2.95 (, 4H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.65-2.46 (m, 2H), 2.34-2.18 (m, 2H), 2.05-1.74 (m, 6H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.22 (s, 6H)。	0.3
158	718	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 2H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87-7.64 (m, 4H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 4.36-3.95 (m, 5H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.81-2.53 (m, 6H), 2.41 (s, 2H), 2.07-1.75 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.18-0.99 (s, 6H)。	0.4
159	718	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.84-7.64 (m, 3H), 7.48 (dd, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.30-5.11 (m, 1H), 4.55-3.99 (m, 6H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.85-2.54 (m, 6H), 2.47 (s, 2H), 2.07-1.83 (m, 4H), 1.74-1.55 (m, 7H), 1.09 (d, J = 2.2 Hz, 6H)。	0.4
160	719	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 9.47(s, 1H), 8.79-8.68 (m, 2H), 8.29 (dd, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.7	0.4

[2254]

		Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.42-4.03 (m, 5H), 4.00-3.70 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.13-1.87 (m, 6H), 1.62 (d, J = 6.6, 6H), 1.25 (s, 6H)。	
161	732	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79-8.70 (m, 2H), 8.29 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 4.38-4.24 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 4.16-4.35 (m, 8H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.10-1.86 (m, 6H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (s, 6H)。	0.4
162	734	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.76 (s, 2H), 8.39-8.15 (m, 2H), 7.96 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.89-7.64 (m, 4H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.90-3.35 (m, 4H), 3.28-3.14 (m, 2H), 3.02-3.86 (m, 2H), 2.15-1.85 (m, 6H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.24 (s, 6H)。	0.1
163	715	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.83-8.70 (m, 2H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 5.04 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.56-4.48 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21-3.65 (m, 6H), 3.21-2.76 (m, 6H), 2.18-1.46 (m, 18H)。	0.3
164	741.5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (dt, J = 9.5, 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 4.7 Hz, 0H), 3.90 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.77-3.57 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.33-3.20 (m, 1H), 2.98 (dq, J = 26.1, 9.8 Hz, 2H), 2.89-2.73 (m, 3H), 1.94 (ddd, J = 13.0, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 1.75 (dt, J = 21.8, 7.2 Hz, 5H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.16 (d, J = 27.3 Hz, 7H)。	0.08
165	739.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25-8.13 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.28 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 21.3, 5.9 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.21 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.84-3.54 (m, 3H), 3.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 28.3, 13.1, 7.3 Hz, 1H), 2.96 (dt, J = 24.4, 11.7 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 15.8, 9.6, 5.8 Hz, 3H), 1.93 (ddd, J = 14.2, 8.4, 6.2 Hz, 1H), 1.85-1.69 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 10H), 1.15 (d, J = 27.5 Hz, 7H)。	0.06
166	691.4	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 11.1, 7.6 Hz, 2H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.63 (p, J = 7.8 Hz, 1H), 4.20 (dt, J = 13.4, 4.8 Hz, 1H), 4.05 (ddd, J = 13.5, 9.3, 4.1 Hz, 1H), 3.87 (ddd, J = 20.6, 13.4, 5.9 Hz, 2H), 3.68 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 2H), 3.26-3.07 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 13.3, 9.7 Hz, 4H), 2.54 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 4H), 1.91 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.38-1.26 (m,	0.1

[2255]

		1H)。	
167	665.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42-8.31 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 3H), 5.12 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.31 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97-3.67 (m, 3H), 3.44 (dd, J = 31.4, 10.0 Hz, 3H), 2.90 (dt, J = 60.4, 13.5 Hz, 7H), 2.41 (qd, J = 7.7, 2.4 Hz, 2H), 1.92-1.58 (m, 8H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.42 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	0.4
168	651.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.57 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 3.95-3.64 (m, 6H), 2.60 (s, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.52 (m, 10H), 1.43 (s, 2H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。	2.6
169	679.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.56 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.92 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 4.55 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.92 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.45 (dd, J = 36.9, 9.9 Hz, 3H), 2.97 (dt, J = 11.3, 8.6 Hz, 3H), 2.92-2.72 (m, 4H), 1.92-1.55 (m, 9H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 1.26 (s, 9H)。	0.8
170	693.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42-8.30 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.69-7.56 (m, 3H), 5.12 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.30 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 3.44 (dd, J = 34.2, 10.0 Hz, 3H), 3.04-2.89 (m, 2H), 2.90-2.75 (m, 5H), 1.85 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.80-1.56 (m, 6H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.40 (q, J = 12.7, 11.9 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H)。	0.3
171	679.5	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.40-8.31 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70-7.56 (m, 3H), 5.19-5.07 (m, 1H), 4.33 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.98-3.73 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 31.5, 9.9 Hz, 3H), 2.96 (td, J = 14.3, 13.1, 7.7 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 12.2 Hz, 5H), 1.91-1.56 (m, 9H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 1.05 (dd, J = 9.1, 6.5 Hz, 6H)。	0.5
172	663.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.42-10.20 (s, 2H), 8.84-8.79 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40-8.25 (m, 2H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64-7.57 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.34 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.81-3.54 (m, 5H), 3.20-3.12 (m, 3H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.27-2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.74-1.69 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	0.1
173	679.4	1H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.77 (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 11.1, 7.7 Hz, 2H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.57 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23-3.97 (m, 2H), 3.98-3.67 (m, 4H), 3.56-3.39 (m, 2H), 3.24 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.94 (d, J = 12.1 Hz, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 4H), 1.87	0.4

[2256]

		(t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.69-1.57 (m, 6H), 1.26 (s, 6H)。	
174	665.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.42-8.27 (m, 2H), 7.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 2H), 7.38-7.17 (m, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 25.9, 7.3 Hz, 4H), 4.34-4.11 (m, 1H), 3.70-3.08 (m, 7H), 3.08-2.67 (m, 6H), 2.31 (s, 1H), 2.01 (d, J = 34.6 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 36.8, 13.3 Hz, 2H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 12.7 Hz, 1H)。	0.5
175	651.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.88 (d, J = 34.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 4.79 (dt, J = 26.3, 7.4 Hz, 4H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 42.2, 13.6 Hz, 8H), 3.03-2.70 (m, 7H), 2.44-1.91 (m, 3H), 1.83 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.66 (dd, J = 37.4, 13.8 Hz, 3H), 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 4H)。	0.8
176	665	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄) δ 8.79-8.70 (m, 2H), 8.29 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.49-7.36 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 5.00-4.86 (m, 4H), 4.62-4.48 (m, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.91-3.69 (m, 3H), 3.57-3.45 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.86-2.76 (m, 2H), 2.44-2.10 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.39 (s, 6H)。	0.8
177	677.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65 (s, 1H), 9.62 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 6.6 Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.25 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (td, J = 16.0, 14.7, 7.5 Hz, 1H), 3.72 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 3.57-3.31 (m, 2H), 3.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.10-2.66 (m, 6H), 2.06 (s, 3H), 1.94-1.73 (m, 6H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.50 (t, J = 4.3 Hz, 6H), 1.01 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 0.72-0.30 (m, 4H)。	0.3
178	663.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44-8.30 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.8, 6.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.10 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.37 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99-3.78 (m, 1H), 3.70 (dd, J = 13.8, 6.5 Hz, 4H), 3.41-3.18 (m, 2H), 3.12 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 19.3, 9.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.95-1.62 (m, 4H), 1.50 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 6H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.62 (d, J = 5.5 Hz, 1H)。	0.8
179	683.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 14.2, 7.9 Hz, 2H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.85 (td, J = 12.9, 12.0, 7.3 Hz, 1H), 3.78-3.54 (m, 3H), 3.17 (s, 5H), 2.88 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.81 (s, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 6H), 1.24 (s, 6H)。	4.5

[2257]

180	649.3	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.11 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.30 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 3.97-3.76 (m, 1H), 3.76-3.50 (m, 4H), 3.27 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.09-2.78 (m, 2H), 2.75 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.90-1.73 (m, 5H), 1.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.79-0.56 (m, 2H)。	1.3
181	677.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.21 (s, 1H), 8.83 (d, J = 24.0 Hz, 2H), 8.73 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 5.28-4.99 (m, 1H), 4.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (q, J = 11.4, 8.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 2H), 3.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.96 (dt, J = 20.3, 10.3 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.09 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.74 (q, J = 14.0, 9.3 Hz, 9H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。	0.1
182	691.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.39 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41-8.26 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 4H), 3.79-3.69 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.32 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.11-2.78 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96-1.57 (m, 6H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.42 (t, J = 12.9 Hz, 1H)。	0.3
183	663.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.31 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.35 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.68-7.50 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.29 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 3H), 3.75 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.84 (s, 5H), 2.21 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.82 (dd, J = 15.4, 7.4 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.19 (s, 2H), 0.81 (td, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 0.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。	0.4
184	665.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6, 非对映异构体质子化状态的 ~1:1 混合物) δ 10.59 (s, 1H), 9.67 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H), 9.44-9.35 (m, 0.5H), 8.90 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 3H), 5.12 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.27 (dp, J = 23.7, 7.7, 7.2 Hz, 1H), 3.96-3.81 (m, 2H), 3.78-3.62 (m, 3H), 3.55 (td, J = 16.5, 8.4 Hz, 0.5H), 3.44 (d, J = 12.2 Hz, 0.5H), 3.31-3.11 (m, 1.5H), 3.07-2.77 (m, 4.5H), 2.08 (s, 3H), 1.89-1.44 (m, 17H), 1.29 (d, J = 5.2 Hz, 1.5H), 1.25 (d, J = 6.8 Hz, 1.5H)。	0.7
185	665.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.58 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.44-8.22 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.76-7.51 (m, 3H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.25 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (ddt, J = 22.3, 12.8, 4.6 Hz, 2H), 3.73 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 3.63 (hept, J = 8.4 Hz, 1H), 3.42-3.28 (m, 2H), 3.13-2.82 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.92-1.58 (m, 14H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H)。	0.1

[2258]

186	677.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.46 (d, J = 44.0 Hz, 1H), 9.50 (dd, J = 69.9, 9.9 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43-8.24 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.66-7.53 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 10.2, 6.1 Hz, 5H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.44 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.19-2.84 (m, 4H), 2.83-2.59 (m, 0H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (dt, J = 13.8, 7.1 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 8H)。	0.3
187	663.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48-8.23 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.48 (m, 3H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.88 (td, J = 14.8, 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.72 (dd, J = 14.7, 8.2 Hz, 3H), 3.58 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.80 (h, J = 9.0 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.56-1.46 (m, 7H), 1.29 (s, 3H), 0.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 0.70-0.61 (m, 1H)。	0.2
188	554.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.59 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 6.6, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.71-7.62 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.05-2.90 (m, 4H), 2.87-2.75 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H)。	3.2
189	582.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.52 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.89 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.18 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。	0.6
190	582.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.86-8.81 (m, 1H), 8.78-8.70 (m, 1H), 8.39-8.24 (m, 2H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.69-7.53 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 12.9, 7.8 Hz, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.41-4.19 (m, 4H), 4.19-3.98 (m, 3H), 3.24-3.05 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 6.6, 1.6 Hz, 6H), 1.29 (d, J = 5.8 Hz, 6H)。	2.1
191	582.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36-8.26 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.17-5.05 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 2.99-2.82 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 1.90-1.57 (m, 4H), 1.50 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 6H), 1.28 (s, 6H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。	0.9
192	568.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.56 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 6.5, 0.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70-7.61 (m, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.18-5.06 (m, 1H), 4.42-4.31 (m,	1.1

		1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.12 (d, J = 47.6 Hz, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.86-2.74 (m, 2H), 2.35-2.06 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.30 (s, 6H), 1.07 (dd, J = 11.0, 6.6 Hz, 3H)。		
[2259]	193	677.4	1H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 11.37 (s, 1H), 8.52-8.39 (m, 2H), 8.30 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 0H), 5.16 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.53-4.41 (m, 1H), 4.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.82-3.52 (m, 4H), 3.45-3.09 (m, 3H), 2.88 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 0H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.92-1.58 (m, 17H), 1.25 (s, 1H)。	0.3
	194	621.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.45 (q, J = 4.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.37-4.24 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.39 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 3H), 2.76 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.48-1.35 (m, 1H), 1.31 (s, 6H)。	9.6
	195	679.4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.40 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.92-2.73 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.76-1.58 (m, 3H), 1.54 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.48-1.34 (m, 1H), 1.31 (s, 6H), 0.93-0.88 (m, 2H), 0.88-0.77 (m, 2H)。	6.0

[2260] 包括公开案、专利及专利文献的所有参考文献均以引用的方式并入本文中,如同单独地以引用的方式并入一般。本公开提供对各种实施方案及技术的提及。然而,应理解,可作出许多改变及修改,同时仍然保持在本发明的主旨及范围内。在理解描述视为所主张主题的例证说明且不意欲将随附权利要求限于所说明的具体实施方案的情况下作出描述。