



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 111630036 B

(45) 授权公告日 2024. 12. 27

(21) 申请号 201880086600.0

(22) 申请日 2018.11.20

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111630036 A

(43) 申请公布日 2020.09.04

(30) 优先权数据
62/588,820 2017.11.20 US
62/631,530 2018.02.16 US
62/723,660 2018.08.28 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.07.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2018/062021 2018.11.20

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/100061 EN 2019.05.23

(73) 专利权人 西利康斯瓦特股份有限公司
地址 美国特拉华州

(72) 发明人 B.T.钱伯莱恩 J.M.赖斯
F.E.杰尼甘三世 W.谢尔曼
M.M.库尔卡尼 S.谢赫特

B.K.艾伦 D.谭 K.A.马里诺
Z.林

(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 219/06 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

(56) 对比文件
STN平台.RN:1770811-85-2等.《registry数据库》.2015,
Taner Cavlar,等.Species-specific
detection of the antiviral small-molecule
compound CMA by STING.《The EMBO Journal》
.2013,第32卷(第10期),第1440-1450页.

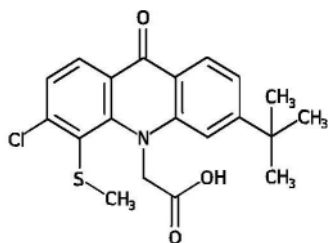
审查员 张倩

权利要求书1页 说明书224页

(54) 发明名称
氧代吡啶基乙酸衍生物及其使用方法

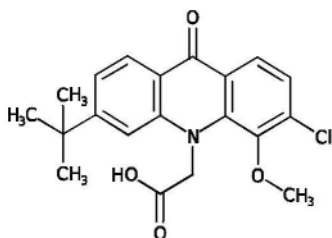
(57) 摘要
提供了能够与干扰素基因刺激蛋白 (STING)
结合并调节其活性的式I化合物或其药学上可接
受的盐或酯。还提供了涉及式I化合物作为STING
有效调节剂的方法。

1. 下式的化合物:



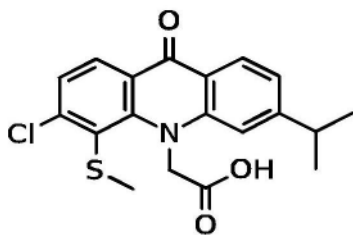
或其药学上可接受的盐。

2. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

3. 下式的化合物:



或其药学上可接受的盐。

4. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

5. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求4所述的药物组合物在制备用于治疗或预防疾病的药物中的用途,所述疾病选自免疫障碍、细胞增殖性疾病或病症、炎症、恶病质、神经系统疾病或病症、心脏功能障碍或感染。

6. 权利要求5所述的用途,其中所述免疫障碍为自身免疫障碍,其中所述细胞增殖性疾病或病症为癌症,且其中所述神经系统疾病或病症为神经退行性疾病或病症。

7. 权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求4的药物组合物在制造药物中的用途,该药物用于调节STING蛋白,或用于治疗或预防由STING表达、活性和/或功能引起的或与其相关的疾病或与STING蛋白参与的一个或多个细胞内途径失调有关的疾病。

8. 试剂盒,其包含权利要求1-3中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求4的药物组合物。

氧代吡啶基乙酸衍生物及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2017年11月20日提交的美国临时申请No.62/588,820、2018年2月16日提交的美国临时申请No.62/631,530和2018年8月28日提交的美国临时申请No.62/723,660的优先权,其每一个的内容通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

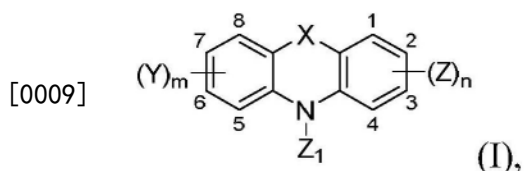
[0004] 通过激动或拮抗模式识别受体 (PRR) 调节先天免疫活性,无论是作为单一疗法还是与其他药物或生物药物结合使用,在临床应用中都具有巨大的潜力。应用范围从通过免疫抑制减轻自身免疫性疾病到通过刺激先天性抗肿瘤免疫力治疗实体和血液癌症,以及用于抗病毒疗法或用作疫苗佐剂。

[0005] 涉及抗原呈递细胞 (APC) 有效活化的PRR之一是干扰素基因刺激蛋白 (STING)。STING是进化上保守的胞质PRR,是cGAS-CDN-STING轴的一部分。由于细胞应激,病毒或细胞内细菌感染,有丝分裂失败或吞噬作用而导致的细胞质中异常dsDNA被cGAS酶识别,该酶合成了非规范的环状二核苷酸 (CDN), 2'3' cGAMP。2'3' cGAMP结合并稳定STING二聚体,导致IRF3和NFkB活化并合成I型干扰素。STING蛋白在先天细胞对病毒感染的反应以及靶细胞和反应性先天免疫细胞中异常的胞质DNA积累中起重要作用。STING激活的多效性效应取决于细胞类型和环境。例如,通过STING对T细胞和B细胞的过度刺激会导致促凋亡表型,而在髓样细胞中STING激活会升高I型IFN和促炎细胞因子,而不会增加细胞凋亡。

[0006] 肿瘤衍生的dsDNA被驻留的树突细胞 (DC) 吞噬,其刺激cGAS-CDN-STING轴并激活DC,从而导致淋巴结迁移,最终导致抗原特异性CD4⁺和CD8⁺T细胞的增殖。在缺乏T细胞浸润的肿瘤中通常不存在该过程和伴随的I型IFN应答,这突出了STING激动作用直接解决这些肿瘤所利用的逃逸机制的潜力。尽管几种CDN衍生的配体已显示出作为STING激动剂的临床前景,但它们相对较大的分子量和极性限制了其在肿瘤内注射中的应用。而且,在体内,胞质STING蛋白的结合和激活/抑制受到细胞膜通透性的限制。此外,尽管它们通过全身给药(静脉内或腹腔内)具有治疗功效,但先前鉴定的小分子STING激动剂DMXAA和CMA仍具有物种选择性,从而禁止将其用作人用治疗剂。因此,需要用作有效治疗剂的STING的人类活性小分子调节剂。本申请解决了这一需求。该申请的新型化合物克服了CDN衍生的配体的限制。

[0007] 发明概述

[0008] 一方面,本申请涉及式I的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐或酯,其中X,Y,Z,Z₁,m和n各自在本文中定义。

[0011] 在另一方面,本申请涉及一种药物组合物,其包含治疗有效量的本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,以及药学上可接受的载体。

[0012] 本申请的另一方面涉及调节(例如,抑制或刺激)干扰素基因刺激(STING)蛋白的方法。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物。在一个实施方案中,STING蛋白是人STING蛋白。

[0013] 本申请的另一方面涉及治疗或预防疾病的方法,其中所述疾病由STING表达、活性和/或功能(例如,STING表达、活性和/或功能的失调)引起或与之相关。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物。

[0014] 本申请的另一方面涉及一种治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病的方法(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。该方法包括向有需要的受试者施用有效量的本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物。

[0015] 本申请的另一方面涉及一种试剂盒,其包含本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物。

[0016] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物,用于制造用于调节(例如抑制或刺激)STING蛋白的药物,用于治疗或预防疾病的药物,其中所述疾病由STING表达、活性和/或功能引起或与之相关(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病的药物(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。

[0017] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物在制备用于调节(例如抑制或刺激)STING蛋白的药物,用于治疗或预防疾病的药物,其中疾病由STING表达、活性和/或功能引起或与之相关(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病的药物(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)中的用途。

[0018] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物,其用于调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白,用于治疗或预防由STING表达、活性和/或功能引起的或与之相关(例如,STING表达、活性和/或功能的失调)的疾病,或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。

[0019] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物在调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白,治疗或预防由STING表达、活性和/或功能引起的疾病或与之相关的疾病(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或在治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)中的用途。

[0020] 本申请提供了STING蛋白的调节剂,其是治疗或预防疾病例如癌症和免疫疾病的治疗剂。

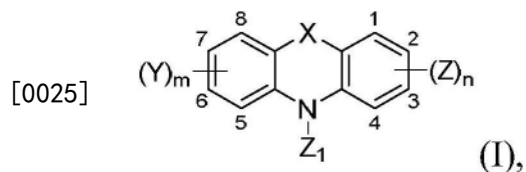
[0021] 本公开的细节在以下所附描述中阐述。尽管类似于或等同于本文描述的那些的方法和材料可以用于本申请的实践或测试中,现在描述说明性的方法和材料。在发生冲突的情况下,以本说明书,包括定义为准。另外,材料,方法和实施例仅是说明性的,并不是限制性的。根据说明书和权利要求书,本公开的其他特征,目的和优点将是显而易见的。在说明

书和所附权利要求书中,单数形式也包括复数,除非上下文另外明确指出。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解的相同含义。

[0022] 贯穿本申请引用的所有参考文献(包括文献参考文献,已发布的专利,已公开的专利申请和共同待决的专利申请)的内容在此明确地全文引入作为参考。本文引用的参考文献不被认为是本申请的现有技术。

[0023] 发明详述

[0024] 本申请涉及式I的化合物,其显示出有效和选择性的调节STING蛋白(例如人STING蛋白)。在一个实施方案中,本申请的化合物由式I表示:



[0026] 或其药学上可接受的盐或酯,其中

[0027] X为C(R_X)₂、O、S、CH=CH或不存在;

[0028] 每个R_X独立地为H、CH₃、CF₃、CF₂H或F,或两个R_X一起形成=O、=CH₂或=CF₂,或两个R_X与它们所键合的碳原子一起形成环丙基;

[0029] Z₁为(C(R₂)₂)_p-T₁;

[0030] p为1、2、3、4、5或6;

[0031] 每个R₂独立地为H、C₁-C₄烷基、取代有一个或多个卤素的C₁-C₄烷基或卤素;

[0032] T₁为CHOR₁、C(O)R₁、C(O)OR₁、C(O)N(R₁)₂、NR₁C(O)R₁、C(S)R₁、C(S)N(R₁)₂、NR₁C(S)R₁、C(O)NHS(O)₂R_S、C(O)NHOCH₃、C(O)NHOH或C(O)NHCN;

[0033] R_S为R₁、C₃-C₈环烷基、包括一个5元或6元环和选自N、O和S的1-2个杂原子的杂环基或C₆-C₁₀芳基,其中所述环烷基、杂环基或芳基任选取代有一个或多个独立选自C₁-C₄烷基的基团;

[0034] 每个R₁独立地为H、C₁-C₄烷基或取代有一个或多个卤素的C₁-C₄烷基;

[0035] m为0、1、2、3或4;

[0036] 每个Y独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、CN、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)、S(O)₂-(C₁-C₆烷基)或Q-T,其中烷基、烯基或炔基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂,或两个Y与它们所键合的两个相邻碳原子一起形成5至7元碳环或苯基;

[0037] n为0、1、2、3或4;

[0038] 每个Z独立地为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、CN、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)、S(O)₂-(C₁-C₆烷基)或Q-T,其中烷基、烯基或炔基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂;

[0039] 每个Q独立地为键、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、S、S(O)、S(O)₂、Q'、NH-Q'、N(C₁-C₃烷基)-

Q' 、 $O-Q'$ 、 $S-Q'$ 、 $S(O)-Q'$ 或 $S(O)_2-Q'$;

[0040] 每个 Q' 独立地是包含一个或多个 $C(R_Q)_2$ 、 $C(R_Q)_2-C(R_Q)_2$ 、 $CR_Q=CR_Q$ 或 $C\equiv C$ 的碳连接基;

[0041] 每个 R_Q 独立地为 H 或 C_1-C_3 烷基;

[0042] 每个 T 独立地为 $C(O)-C_1-C_6$ 烷基、 $C(O)O-C_1-C_6$ 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_3-C_8 环烯基、包含一个或两个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂环基、 C_6-C_{10} 芳基、或包含一个或两个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的杂芳基, 其中环烷基、环烯基、杂环基、芳基或杂芳基任选取代有一个或多个 R_T ;

[0043] 每个 R_T 独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、OH、CN、卤素、 $O-(C_1-C_6$ 烷基)、 $O-(C_1-C_6$ 卤代烷基)、 $S-(C_1-C_6$ 烷基)、 NH_2 、 $NH-C_1-C_6$ 烷基、 $N-(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $NHS(O)_2-(C_1-C_6$ 烷基)、 $(CH_2)_q-C_3-C_8$ 环烷基、 $(CH_2)_q$ -杂环基、 $(CH_2)_q$ -苯基或 $(CH_2)_q$ -杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基包含一个或两个 5 或 6 元环和 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 和

[0044] q 为 0、1、2 或 3,

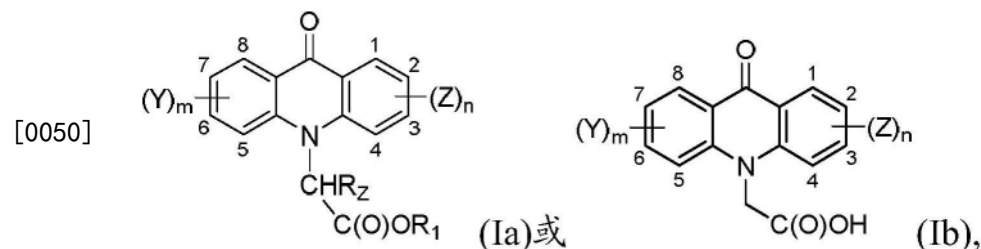
[0045] 其中当 X 为 C(O) 且每个 R_Z 为 H 时:

[0046] m 和 n 不都是 0; 和

[0047] 式 I 化合物不在 2- 或 7- 位被 Cl 单取代; 和

[0048] 式 I 化合物在 2- 和 8- 位或在 1- 和 7- 位不被选自 F 和 Cl 的卤素双取代。

[0049] 在一个实施方案中, 式 I 的化合物为式 Ia 或 Ib 的化合物:



[0051] 或其药学上可接受的盐或酯。

[0052] 对于任何式 I、Ia 或 Ib 的化合物, 在适用情况下:

[0053] (a1) 在一个实施方案中, X 为 $C(R_X)_2$ 。

[0054] (b1) 在一个实施方案中, 每个 R_X 为 H。

[0055] (b2) 在一个实施方案中, 至少一个 R_X 为 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 或 F。

[0056] (b3) 在一个实施方案中, 一个 R_X 为 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 或 F, 和其它 R_X 为 H。

[0057] (b4) 在一个实施方案中, 每个 R_X 独立为 CH_3 、 CF_3 、 CF_2H 或 F。在一个实施方案中, 每个 R_X 为 CH_3 。在一个实施方案中, 每个 R_X 为 CF_3 。在一个实施方案中, 每个 R_X 为 CF_2H 。在一个实施方案中, 每个 R_X 为 F。

[0058] (b5) 在一个实施方案中, 两个 R_X 一起形成 $=O$ 、 $=CH_2$ 或 $=CF_2$ 。

[0059] (b6) 在一个实施方案中, 两个 R_X 一起形成 $=O$ 。

[0060] (b7) 在一个实施方案中, 两个 R_X 一起形成 $=CH_2$ 。

[0061] (b8) 在一个实施方案中, 两个 R_X 一起形成 $=CF_2$ 。

[0062] (b9) 在一个实施方案中, 两个 R_X 与其键合的碳原子一起, 形成环丙基。

[0063] (a2) 在一个实施方案中, X 为 O。

- [0064] (a3) 在一个实施方案中, X为S。
- [0065] (a4) 在一个实施方案中, X为CH=CH。
- [0066] (a5) 在一个实施方案中, X不存在。
- [0067] (a6) 在一个实施方案中, X并非不存在。
- [0068] (c1) 在一个实施方案中, p为1、2或3。
- [0069] (c2) 在一个实施方案中, p为1或2。
- [0070] (c3) 在一个实施方案中, p为1。
- [0071] (c4) 在一个实施方案中, p为2、3、4、5或6。
- [0072] (d1) 在一个实施方案中, 每个 R_z 为H。
- [0073] (d2) 在一个实施方案中, 至少一个 R_z 为 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、取代有一个或多个卤素的 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 各自取代有一个或多个卤素(例如, F、Cl、Br或I))或卤素(例如, F、Cl、Br或I)。
- [0074] (d3) 在一个实施方案中, 至少一个 R_z 为 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。
- [0075] (d4) 在一个实施方案中, 至少一个 R_z 为取代有一个或多个卤素的 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 各自取代有一个或多个卤素(例如, F、Cl、Br或I))。
- [0076] (d5) 在一个实施方案中, 至少一个 R_z 为卤素(例如, F、Cl、Br或I)。
- [0077] (e1) 在一个实施方案中, T_1 为 $CHOR_1$ 、 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 或 $NR_1C(O)R_1$ 。
- [0078] (e2) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 或 $NR_1C(O)R_1$ 。
- [0079] (e3) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 或 $C(O)N(R_1)_2$ 。
- [0080] (e4) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)OR_1$ 或 $C(O)N(R_1)_2$ 。
- [0081] (e5) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)R_1$ 或 $C(O)OR_1$ 。
- [0082] (e6) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 、 $NR_1C(O)R_1$ 、 $C(S)R_1$ 、 $C(S)N(R_1)_2$ 或 $NR_1C(S)R_1$ 。
- [0083] (e7) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 、 $NR_1C(O)R_1$ 、 $C(S)N(R_1)_2$ 或 $NR_1C(S)R_1$ 。
- [0084] (e8) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 或 $C(S)N(R_1)_2$ 。
- [0085] (e9) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(S)R_1$ 、 $C(S)N(R_1)_2$ 或 $NR_1C(S)R_1$ 。
- [0086] (e10) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)R_1$ 、 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 、 $NR_1C(O)R_1$ 、 $C(O)NHS(O)_2R_S$ 、 $C(O)NHOCH_3$ 、 $C(O)NHOH$ 或 $C(O)NHCN$ 。
- [0087] (e11) 在一个实施方案中, T_1 为 $C(O)OR_1$ 、 $C(O)N(R_1)_2$ 、 $C(O)NHS(O)_2R_S$ 、 $C(O)NHOCH_3$ 、 $C(O)NHOH$ 或 $C(O)NHCN$ 。
- [0088] (f1) 在一个实施方案中, 每个 R_1 为H。
- [0089] (f2) 在一个实施方案中, 至少一个 R_1 为 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)、取代有一个或多个卤素的 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 各自取代有一个或多个卤素(例如, F、Cl、Br或I))或卤素(例如, F、Cl、Br或I)。

[0090] (f3) 在一个实施方案中,至少一个 R_1 为 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

[0091] (f4) 在一个实施方案中,至少一个 R_1 为取代有一个或多个卤素的 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基,各自取代有一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I))。

[0092] (f5) 在一个实施方案中,至少一个 R_1 为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0093] (g1) 在一个实施方案中,m为0、1、2或3。

[0094] (g2) 在一个实施方案中,m为0、1或2。

[0095] (g3) 在一个实施方案中,m为0。

[0096] (g4) 在一个实施方案中,m为1或2。

[0097] (g5) 在一个实施方案中,m为1。

[0098] (g6) 在一个实施方案中,m为2。

[0099] (h1) 在一个实施方案中,至少一个Y为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基且如本文所述被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为取代有OH、 NH_2 、 N_3 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基。在一个实施方案中,至少一个Y为甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为异丙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为叔丁基,如本文所述任选地被取代。

[0100] (h2) 在一个实施方案中,至少一个Y为 C_2 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为取代有OH、 NH_2 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_2 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烯基。

[0101] (h3) 在一个实施方案中,至少一个Y为 C_2 - C_6 直链或 C_4 - C_6 支链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为取代有OH、 NH_2 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_2 - C_6 直链或 C_4 - C_6 支链炔基。

[0102] (h4) 在一个实施方案中,至少一个Y为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一个实施方案中,至少一个Y为F。在一个实施方案中,至少一个Y为Cl。在一个实施方案中,至少一个Y为Br。

[0103] (h5-1) 在一个实施方案中,至少一个Y为OH或O- (C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为O-甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为O-乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为O-异丙基,如本文所述任选地被取代。

[0104] (h5-2) 在一个实施方案中,至少一个Y为O-(C₂-C₄环烯基)(例如,乙烯基、丙烯基或丁烯基),其中烯基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为O-乙烯基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为O-丙烯基,如本文所述任选地被取代。

[0105] (h5-3) 在一个实施方案中,至少一个Y为O-(C₂-C₄炔基)(例如,乙炔基、丙炔基或丁炔基),其中炔基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为O-乙炔基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为O-丙炔基,如本文所述任选地被取代。

[0106] (h6-1) 在一个实施方案中,至少一个Y为S-(C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为S-甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为S-乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为S-异丙基,如本文所述任选地被取代。

[0107] (h6-2) 在一个实施方案中,至少一个Y为S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为S(O)₂CH₃,如本文所述任选地被取代。

[0108] (h7) 在一个实施方案中,至少一个Y为NH₂、NH-C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)或N-(C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基)₂(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Y为N-(C₁-C₆烷基)₂,其如本文所述任选取代,且两个C₁-C₆烷基相同。在一个实施方案中,至少一个Y为N-(C₁-C₆烷基)₂,其如本文所述任选取代,且两个C₁-C₆烷基不同。在一个实施方案中,至少一个Y为N(CH₃)₂,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Y为N(CH₃)(CH₂CH₃),如本文所述任选地被取代。

[0109] (h8) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T。

[0110] (h9) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0111] (h10) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0112] (h11) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述,且至少另一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆

烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0113] (h12) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述,且至少另一个Y为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0114] (h13) 在一个实施方案中,至少一个Y为Q-T,如本文所述,且至少另一个Y为C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0115] (h14) 在一个实施方案中,至少一个Y为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述,且至少另一个Y为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。

[0116] (h15) 在一个实施方案中,至少一个Y为卤素,如本文所述,且至少另一个Y为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Y为Cl,且至少另一个Y为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Y为Cl,且至少另一个Y为卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Y为Cl,且至少另一个Y为Cl、O-(C₁-C₆烷基)或S-(C₁-C₆烷基),如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Y为Cl,且至少另一个Y为Cl或O-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0117] (h16) 在一个实施方案中,两个Y与其键合的两个相邻的碳原子一起,形成环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环戊炔基、环己炔基或环庚炔基。在一个实施方案中,两个Y与其键合的两个相邻的碳原子一起,形成环己基。

[0118] (h17) 在一个实施方案中,两个Y与其键合的两个相邻的碳原子一起,形成苯基。

[0119] (h18) 在一个实施方案中,至少一个Y在6位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0120] (h19) 在一个实施方案中,至少一个Y在5位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0121] (h20) 在一个实施方案中,至少一个Y在7位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0122] (h21) 在一个实施方案中,至少一个Y在5位且至少一个Y在6位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0123] (h22) 在一个实施方案中,至少一个Y为在7位且至少一个Y在6位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0124] (h23) 在一个实施方案中,一个Y在5位且另一个Y在6位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0125] (h24) 在一个实施方案中,一个Y为在7位且另一个Y在6位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0126] (i1) 在一个实施方案中,n为0、1、2或3。

[0127] (i2) 在一个实施方案中,n为0、1或2。

[0128] (i3) 在一个实施方案中,n为0。

[0129] (i4) 在一个实施方案中,n为1或2。

[0130] (i5) 在一个实施方案中,n为1。

[0131] (i6) 在一个实施方案中,n为2。

[0132] (j1) 在一个实施方案中,至少一个Z为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基且如本文所述被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为取代有OH、 NH_2 、 N_3 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基。在一个实施方案中,至少一个Z为甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为异丙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为叔丁基,如本文所述任选地被取代。

[0133] (j2) 在一个实施方案中,至少一个Z为 C_2 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烯基(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基或己烯基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为取代有OH、 NH_2 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_2 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烯基。

[0134] (j3) 在一个实施方案中,至少一个Z为 C_2 - C_6 直链或 C_4 - C_6 支链炔基(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基或己炔基),其任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为取代有OH、 NH_2 、卤素或O- (C_1 - C_6 烷基)的 C_2 - C_6 直链或 C_4 - C_6 支链炔基。

[0135] (j4) 在一个实施方案中,至少一个Z为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一个实施方案中,至少一个Z为F。在一个实施方案中,至少一个Z为Cl。在一个实施方案中,至少一个Z为Br。

[0136] (j5-1) 在一个实施方案中,至少一个Z为OH或O- (C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为O-甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为O-乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为O-异丙基,如本文所述任选地被取代。

[0137] (j5-2) 在一个实施方案中,至少一个Z为O- (C_2 - C_4 环烯基)(例如,乙烯基、丙烯基或丁烯基),其中烯基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为O-乙烯基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为O-丙烯基,如本文所述任选地被取代。

[0138] (j5-3) 在一个实施方案中,至少一个Z为O- (C_2 - C_4 炔基)(例如,乙炔基、丙炔基或丁炔基),其中炔基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、 NH_2 、 N_3 、卤素、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、NH- C_1 - C_6 烷基和N- (C_1 - C_6 烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为O-乙炔基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为O-丙炔基,如本文所述任选地被取代。

[0139] (j6-1) 在一个实施方案中,至少一个Z为S- (C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基

部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为S-甲基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为S-乙基,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为S-异丙基,如本文所述任选地被取代。

[0140] (h6-2) 在一个实施方案中,至少一个Z为S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为S(O)₂CH₃,如本文所述任选地被取代。

[0141] (j7) 在一个实施方案中,至少一个Z为NH₂、NH-C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)或N-(C₁-C₆直链或C₃-C₆支链烷基)₂(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其中烷基部分任选取代有一个或多个独立选自以下的基团:OH、NH₂、N₃、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基和N-(C₁-C₆烷基)₂。在一个实施方案中,至少一个Z为N-(C₁-C₆烷基)₂,其如本文所述任选取代,且两个C₁-C₆烷基相同。在一个实施方案中,至少一个Z为N-(C₁-C₆烷基)₂,其如本文所述任选取代,且两个C₁-C₆烷基不同。在一个实施方案中,至少一个Z为N(CH₃)₂,如本文所述任选地被取代。在一个实施方案中,至少一个Z为N(CH₃)(CH₂CH₃),如本文所述任选地被取代。

[0142] (j8) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T。

[0143] (j9) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0144] (j10) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0145] (j11) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述,且至少另一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、O-(C₂-C₄烯基)、O-(C₂-C₄炔基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂、S(O)-(C₁-C₆烷基)或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0146] (j12) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述,且至少另一个Z为Q-T、C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0147] (j13) 在一个实施方案中,至少一个Z为Q-T,如本文所述,且至少另一个Z为C₁-C₆烷基、卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基、N-(C₁-C₆烷基)₂或S(O)₂-(C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0148] (j14) 在一个实施方案中,至少一个Z为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述,且至少另一个Z为卤素、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。

[0149] (j15) 在一个实施方案中,至少一个Z为卤素,如本文所述,且至少另一个Z为卤素、OH、O- (C₁-C₆烷基)、S- (C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N- (C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Z为Cl,且至少另一个Z为卤素、OH、O- (C₁-C₆烷基)、S- (C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N- (C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Z为Cl,且至少另一个Z为卤素、O- (C₁-C₆烷基)、S- (C₁-C₆烷基)、NH-C₁-C₆烷基或N- (C₁-C₆烷基)₂,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Z为Cl,且至少另一个Z为Cl、O- (C₁-C₆烷基)或S- (C₁-C₆烷基),如本文所述。在一个实施方案中,至少一个Z为Cl,且至少另一个Z为Cl或O- (C₁-C₆烷基),如本文所述。

[0150] (j16) 在一个实施方案中,至少一个Z在3位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0151] (j17) 在一个实施方案中,至少一个Z在4位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0152] (j18) 在一个实施方案中,至少一个Z在3位,且至少一个Z在4位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0153] (j19) 在一个实施方案中,一个Z在3位,且另外的Z在4位,如式I、Ia或Ib中所示。

[0154] (k1) 在一个实施方案中,至少一个Q为键。

[0155] (k2) 在一个实施方案中,每个Q独立为NH、N (C₁-C₃烷基)、O、S、S(O)、S(O)₂、Q'、NH-Q'、N(C₁-C₃烷基)-Q'、O-Q'、S-Q'、S(O)-Q'或S(O)₂-Q'。

[0156] (k3) 在一个实施方案中,每个Q独立为NH、O、S或Q'。

[0157] (k4) 在一个实施方案中,每个Q独立为Q'、NH-Q'、O-Q'或S-Q'。

[0158] (k5) 在一个实施方案中,每个Q独立为NH、S、Q'、NH-Q'或S-Q'。

[0159] (k6) 在一个实施方案中,每个Q独立为NH、Q'或NH-Q'。

[0160] (k7) 在一个实施方案中,每个Q独立为O、Q'或O-Q'。

[0161] (k8) 在一个实施方案中,每个Q独立为S、S(O)、S(O)₂、Q'、S-Q'、S(O)-Q'或S(O)₂-Q'。

[0162] (k9) 在一个实施方案中,至少一个Q为Q'。

[0163] (11) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂或C(R_Q)₂-C(R_Q)₂的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂-C(R_Q)₂的碳连接基。

[0164] (12) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个CR_Q=CR_Q的碳连接基。

[0165] (13) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C≡C的碳连接基。

[0166] (14) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂或C(R_Q)₂-C(R_Q)₂和CR_Q=CR_Q的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂和CR_Q=CR_Q的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂-C(R_Q)₂和CR_Q=CR_Q的碳连接基。

[0167] (15) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂或C(R_Q)₂-C(R_Q)₂和C≡C的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂和C≡C的碳连接基。在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂-C(R_Q)₂和C≡C的碳连接基。

[0168] (16) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个CR_Q=CR_Q和C≡C的碳连接基。

[0169] (17) 在一个实施方案中,每个Q'独立为包含一个或多个C(R_Q)₂、C(R_Q)₂-C(R_Q)₂、CR_Q

$=\text{CR}_Q$ 和 $\text{C}\equiv\text{C}$ 的碳连接基。

[0170] (m1) 在一个实施方案中,每个 R_Q 为H。

[0171] (m2) 在一个实施方案中,至少一个 R_Q 为甲基、乙基或丙基。

[0172] (n1) 在一个实施方案中,至少一个T为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基,其各自任选取代有一个或多个 R_T 。

[0173] (n2) 在一个实施方案中,至少一个T为环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基或环辛基,其各自任选取代有一个或多个 R_T 。

[0174] (n3) 在一个实施方案中,至少一个T为包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基),其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个或两个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-2个选自N和O的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-2个选自N和O的杂原子的杂环基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。

[0175] (n4) 在一个实施方案中,至少一个T为任选取代有一个或多个 R_T 的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基。在一个实施方案中,至少一个T为任选取代有一个或多个 R_T 的苯基。

[0176] (n5) 在一个实施方案中,至少一个T为包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、蔡啶基、吲哚基、嘌呤基、喹啉基、喹喔啉基、苯并噁唑基、苯并二噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基),其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个或两个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。

环和1-2个选自N和O的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个5元环和1-2个N的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-3个选自N和O的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-2个选自N和O的杂原子的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。在一个实施方案中,至少一个T为包含一个6元环和1-2个N的杂芳基,如本文所述的那些,其任选取代有一个或多个 R_T 。

[0177] (n6) 在一个实施方案中,至少一个T为C(O)- C_1 - C_6 烷基或C(O)O- C_1 - C_6 烷基,各自任选取代有一个或多个 R_T 。

[0178] (o1) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

[0179] (o2) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_6 卤代烷基,即, C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其取代有一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_4 卤代烷基,即, C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),其取代有一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0180] (o3) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为OH、CN、卤素或 NH_2 ,

[0181] (o4) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0182] (o5) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为O-(C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为O- C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

[0183] (o6) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为O-(C_1 - C_6 卤代烷基)(即,其中 C_1 - C_6 卤代烷基为 C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基),其取代有一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为O-(C_1 - C_4 卤代烷基)(即,其中 C_1 - C_4 卤代烷基为 C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基),其取代有一个或多个卤素(例如,F、Cl、Br或I))。

[0184] (o7) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为S-(C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为S- C_1 - C_4 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

[0185] (o8) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 NH_2 、NH-(C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)、N-(C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)₂或NHS(O)₂-(C_1 - C_6 烷基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为NH-(C_1 - C_6 直链或 C_3 - C_6 支链烷基)(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁

基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $NH-C_1-C_4$ 烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $NH-(C_1-C_6$ 直链或 C_3-C_6 支链烷基) $_2$ (例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基或己基)。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $NH-(C_1-C_4$ 烷基) $_2$ (例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基)。

[0186] (o9) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $(CH_2)_q-C_3-C_8$ 环烷基、 $(CH_2)_q$ -杂环基、 $(CH_2)_q$ -苯基或 $(CH_2)_q$ -杂芳基。

[0187] (o10) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $(CH_2)_q-C_3-C_8$ 环烷基,其中 C_3-C_8 环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0188] (o11) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $(CH_2)_q$ -杂环基,其中杂环基包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子(例如,吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基)。在一个实施方案中,杂环基包含一个或两个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个5或6元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个5元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个5元环和1-2个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个6元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂环基包含一个6元环和1-2个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。

[0189] (o12) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $(CH_2)_q$ -苯基。

[0190] (o13) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 $(CH_2)_q$ -杂芳基,其中杂芳基包含一个或两个5或6元环和1-4个选自N、O和S的杂原子(例如,吡咯基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、茶啶基、吡啶基、嘌呤基、吡嗪基、喹啉基、苯并噁唑基、苯并二噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噻吩基或苯并呋喃基)。在一个实施方案中,杂芳基包含一个或两个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5或6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5或6元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5元环和1-2个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个5元环和1-2个N,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个6元环和1-3个选自N、O和S的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个6元环和1-3个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个6元环和1-2个选自N和O的杂原子,如本文所述的那些。在一个实施方案中,杂芳基包含一个6元环和1-2个N,如本文所述的那些。

- [0191] (o14) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、CN、卤素、O- $(C_1$ - C_6 烷基)、O- $(C_1$ - C_6 卤代烷基)、S- $(C_1$ - C_6 烷基)、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 烷基、N- $(C_1$ - C_6 烷基) $_2$ 、 $(CH_2)_q$ -杂环基或 $(CH_2)_q$ -苯基,如本文所述。
- [0192] (o15) 在一个实施方案中,至少一个 R_T 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、OH、CN、卤素、O- $(C_1$ - C_6 烷基)、O- $(C_1$ - C_6 卤代烷基)、S- $(C_1$ - C_6 烷基)、 NH_2 、 $(CH_2)_q$ -杂环基或 $(CH_2)_q$ -苯基,如本文所述。在一个实施方案中,至少一个 R_T 为甲基、乙基、丙基、异丙基、 CF_3 、OH、CN、F、Cl、甲氧基、乙氧基、 OCF_3 、 SCH_3 、 NH_2 、 (CH_2) -吗啉基或 (CH_2) -苯基。
- [0193] (p1) 在一个实施方案中,q为0、1或2。
- [0194] (p2) 在一个实施方案中,q为1、2或3。
- [0195] (p3) 在一个实施方案中,q为0或1。
- [0196] (p4) 在一个实施方案中,q为1或2。
- [0197] (p5) 在一个实施方案中,q为0。
- [0198] (p6) 在一个实施方案中,q为1。
- [0199] (p7) 在一个实施方案中,q为2。
- [0200] (p8) 在一个实施方案中,q为3。
- [0201] (q1) 在一个实施方案中, R_S 为 R_1 。
- [0202] (q2) 在一个实施方案中, R_S 为 C_3 - C_8 环烷基,包含1个5或6元环和选自N、O和S的1-2个杂原子的杂环基和或 C_6 - C_{10} 芳基,其中环烷基、杂环基或芳基任选取代有一个或多个独立选自 C_1 - C_4 烷基的基团。
- [0203] (q3) 在一个实施方案中, R_S 为 C_3 - C_8 环烷基或 C_6 - C_{10} 芳基,各自任选取代有一个或多个独立选自 C_1 - C_4 烷基的基团。
- [0204] (q4) 在一个实施方案中, R_S 为 C_3 - C_6 环烷基或苯基,各自任选取代有一个或多个独立选自 C_1 - C_4 烷基的基团。
- [0205] 本文对X、Y、Z、 Z_1 、 R_1 、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、 R_Z 、 R_S 、Q、Q'、 T_1 、T、m、n、p和q中任何一个所述的基团的任一个可以与本文对X、Y、Z、 Z_1 、 R_1 、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、 R_Z 、 R_S 、Q、Q'、 T_1 、T、m、n、p和q中剩余的一个或多个所述的基团的任一个结合。
- [0206] (A1) 在一个实施方案中,p如(c1)-(c3)中任何一项所述,且 R_Z 如(d1)中所述。
- [0207] (A2) 在一个实施方案中,p如(c1)-(c3)中任何一项所述,且 R_Z 如(d2)-(d5)中任何一项所述。
- [0208] (A3) 在一个实施方案中,p如(c3)中所述,且 R_Z 如(d1)中所述。
- [0209] (A4) 在一个实施方案中,p如(c3)中所述,且 R_Z 如(d2)-(d5)中任何一项所述。
- [0210] (A5) 在一个实施方案中,p如(c4)中所述,且 R_Z 如(d1)中所述。
- [0211] (A6) 在一个实施方案中,p如(c4)中所述,且 R_Z 如(d2)-(d5)中任何一项所述。
- [0212] (B1) 在一个实施方案中,p和 R_Z 如(A1)-(A6)中任何一项所述,且 T_1 如(e1)-(e5)中任何一项所述。
- [0213] (B2) 在一个实施方案中,p和 R_Z 如(A1)-(A6)中任何一项所述,且 T_1 如(e3)-(e5)中任何一项所述。
- [0214] (B3) 在一个实施方案中,p和 R_Z 如(A1)-(A6)中任何一项所述,且 T_1 如(e4)中所述。
- [0215] (B4) 在一个实施方案中,p和 R_Z 如(A1)-(A6)中任何一项所述,且 T_1 如(e5)中所述。

[0216] (B5) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A1) - (A6) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e6) - (e9) 中任何一项所述。

[0217] (B6) 在一个实施方案中 p 和 R_z 如 (A1) - (A6) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e10) - (e11) 中任何一项所述。

[0218] (B7) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e1) - (e5) 中任何一项所述。

[0219] (B8) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e3) - (e5) 中任何一项所述。

[0220] (B9) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e4) 中所述。

[0221] (B10) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e5) 中所述。

[0222] (B11) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e6) - (e9) 中任何一项所述。

[0223] (B12) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) - (A4) 中任何一项所述, 且 T_1 如 (e10) - (e11) 中任何一项所述。

[0224] (B13) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e1) - (e5) 中任何一项所述。

[0225] (B14) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e3) - (e5) 中任何一项所述。

[0226] (B15) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e4) 中所述。

[0227] (B16) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e5) 中所述。

[0228] (B17) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e6) - (e9) 中任何一项所述。

[0229] (B18) 在一个实施方案中, p 和 R_z 如 (A3) 中所述, 且 T_1 如 (e10) - (e11) 中任何一项所述。

[0230] (C1) 在一个实施方案中, m 如 (g1) 或 (g2) 中所述, 且 Y 如 (h1) - (h7) 和 (h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0231] (C2) 在一个实施方案中, m 如 (g4) - (g6) 中任何一项所述, 且 Y 如 (h1) - (h7) 和 (h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0232] (C3) 在一个实施方案中, m 如 (g5) 中所述, 且 Y 如 (h1) - (h7) 和 (h18) - (h20) 中任何一项所述。

[0233] (C4) 在一个实施方案中, m 如 (g6) 中所述, 且 Y 如 (h1) - (h7) 和 (h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0234] (C5) 在一个实施方案中, m 如 (g1) 或 (g2) 中所述, 且 Y 如 (h8) 和 (h18) - (h24) 中所述。

[0235] (C6) 在一个实施方案中, m 如 (g4) - (g6) 中任何一项所述, 且 Y 如 (h8) 和 (h18) - (h24) 中所述。

[0236] (C7) 在一个实施方案中, m 如 (g5) 中所述, 且 Y 如 (h8) 和 (h18) - (h20) 中所述。

[0237] (C8) 在一个实施方案中, m 如 (g6) 中所述, 且 Y 如 (h8) 和 (h18) - (h24) 中所述。

[0238] (C9) 在一个实施方案中, m 如 (g1) 或 (g2) 中所述, 且 Y 如 (h9) - (h15) 和 (h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0239] (C10) 在一个实施方案中, m 如 (g4) - (g6) 中任何一项所述, 且 Y 如 (h9) - (h15) 和 (h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0240] (C11) 在一个实施方案中, m如(g5)中所述, 且Y如(h9) - (h15) 和(h18) - (h20) 中任何一项所述。

[0241] (C12) 在一个实施方案中, m如(g6)中所述, 且Y如(h9) - (h15) 和(h18) - (h24) 中任何一项所述。

[0242] (D1) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m和Y如(C1) - (C12) 中任何一项所述, 且n如(i1) 或(i2) 中所述。

[0243] (D2) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m和Y如(C1) - (C12) 中任何一项所述, 且n如(i3) 中所述。

[0244] (D3) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m和Y如(C1) - (C12) 中任何一项所述, 且n如(i4) - (i6) 中任何一项所述。

[0245] (D4) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m和Y如(C1) - (C12) 中任何一项所述, 且n如(i5) 中所述。

[0246] (D5) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m和Y如(C1) - (C12) 中任何一项所述, 且n如(i6) 中所述。

[0247] (E1) 在一个实施方案中, Y如(h16) 中所述, 且n如(i1) 或(i2) 中所述。

[0248] (E2) 在一个实施方案中, Y如(h16) 中所述且n如(i3) 中所述。

[0249] (E3) 在一个实施方案中, Y如(h16) 中所述, 且n如(i4) - (i6) 中任何一项所述。

[0250] (E4) 在一个实施方案中, Y如(h16) 中所述, 且n如(i5) 中所述。

[0251] (E5) 在一个实施方案中, Y如(h16) 中所述, 且n如(i6) 中所述。

[0252] (E6) 在一个实施方案中, Y如(h17) 中所述, 且n如(i1) 或(i2) 中所述。

[0253] (E7) 在一个实施方案中, Y如(h17) 中所述, 且n如(i3) 中所述。

[0254] (E8) 在一个实施方案中, Y如(h17) 中所述, 且n如(i4) - (i6) 中任何一项所述。

[0255] (E9) 在一个实施方案中, Y如(h17) 中所述, 且n如(i5) 中所述。

[0256] (E10) 在一个实施方案中, Y如(h17) 中所述, 且n如(i6) 中所述。

[0257] (F1) 在一个实施方案中, n如(i1) 或(i2) 中所述, 且Z如(j1) - (j7) 和(j16) - (j19) 中任何一项所述。

[0258] (F2) 在一个实施方案中, n如(i4) - (i6) 中任何一项所述, 且Z如(j1) - (j7) 和(j16) - (j19) 中任何一项所述。

[0259] (F3) 在一个实施方案中, n如(i5) 中所述, 且Z如(j1) - (j7) 和(j16) - (j17) 中任何一项所述。

[0260] (F4) 在一个实施方案中, n如(i6) 中所述, 且Z如(j1) - (j7) 和(j16) - (j19) 中任何一项所述。

[0261] (F5) 在一个实施方案中, n如(i1) 或(i2) 中所述, 且Z如(j8) 和(j16) - (j19) 中任何一项所述。

[0262] (F6) 在一个实施方案中, n如(i4) - (i6) 中任何一项所述, 且Z如(j8) 和(j16) - (j19) 中任何一项所述。

[0263] (F7) 在一个实施方案中, n如(i5) 中所述, 且Z如(j8) 和(j16) - (j17) 中任何一项所述。

[0264] (F8) 在一个实施方案中, n如(i6) 中所述, 且Z如(j8) 和(j16) - (j19) 中任何一项所

述。

[0265] (F9) 在一个实施方案中, n如(i1)或(i2)中所述, 且Z如(j9)-(j15)和(j16)-(j19)中任何一项所述。

[0266] (F10) 在一个实施方案中, n如(i4)-(i6)中任何一项所述, 且Z如(j9)-(j15)和(j16)-(j19)中任何一项所述。

[0267] (F11) 在一个实施方案中, n如(i5)中所述, 且Z如(j9)-(j15)和(j16)-(j17)中任何一项所述。

[0268] (F12) 在一个实施方案中, n如(i6)中所述, 且Z如(j9)-(j15)和(j16)-(j19)中任何一项所述。

[0269] (G1) 在一个实施方案中, 在适用情况下, n和Z如(F1)-(F12)中任何一项所述, 且m如(g1)或(g2)中所述。

[0270] (G2) 在一个实施方案中, 在适用情况下, n和Z如(F1)-(F12)中任何一项所述, 且m如(g3)中所述。

[0271] (G3) 在一个实施方案中, 在适用情况下, n和Z如(F1)-(F12)中任何一项所述, 且m如(g4)-(g6)中任何一项所述。

[0272] (G4) 在一个实施方案中, 在适用情况下, n和Z如(F1)-(F12)中任何一项所述, 且m如(g5)中所述。

[0273] (G5) 在一个实施方案中, 在适用情况下, n和Z如(F1)-(F12)中任何一项所述, 且m如(g6)中所述。

[0274] (H1) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Y如(C1)-(D1)、(D3)-(E1)、(E3)-(E6)和(E8)-(E10)中任何一项所述, 且Z如(j1)-(j7)中任何一项所述。

[0275] (H2) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Y如(C1)-(D1)、(D3)-(E1)、(E3)-(E6)和(E8)-(E10)中任何一项所述, 且Z如(j8)中所述。

[0276] (H3) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Y如(C1)-(D1)、(D3)-(E1)、(E3)-(E6)和(E8)-(E10)中任何一项所述, 且Z如(j9)-(j15)中任何一项所述。

[0277] (I1) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Y如(F1)-(G1)和(G3)-(G5)中任何一项所述, 且Y如(h1)-(h7)中任何一项所述。

[0278] (I2) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Z如(F1)-(G1)和(G3)-(G5)中任何一项所述, 且Y如(h8)中所述。

[0279] (I3) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Z如(F1)-(G1)和(G3)-(G5)中任何一项所述, 且Y如(h9)-(h15)中任何一项所述。

[0280] (I4) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Z如(F1)-(G1)和(G3)-(G5)中任何一项所述, 且Y如(h16)中所述。

[0281] (I5) 在一个实施方案中, 在适用情况下, m、n和Z如(F1)-(G1)和(G3)-(G5)中任何一项所述, 且Y如(h17)中所述。

[0282] (J1) 在一个实施方案中, 在适用情况下, Y、Z、 R_z 、 T_1 、m、n和p如(A1)-(B18)、(C5)-(D5)和(F5)-(I5)中任何一项所述, 且Q如(k1)中所述。

[0283] (J2) 在一个实施方案中, 在适用情况下, Y、Z、 R_z 、 T_1 、m、n和p如(A1)-(B18)、(C5)-(D5)和(F5)-(I5)中任何一项所述, 且Q如(k2)-(k9)中任何一项所述。

- [0284] (J3) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k4)中所述。
- [0285] (J4) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k5)中所述。
- [0286] (J5) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k6)中所述。
- [0287] (J6) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k7)中所述。
- [0288] (J7) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k8)中所述。
- [0289] (J8) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)中任何一项所述,且 Q 如(k9)中所述。
- [0290] (K1) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(11)中所述。
- [0291] (K2) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)和(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(12)中所述。
- [0292] (K3) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(13)中所述。
- [0293] (K4) 在一个实施方案中在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(14)中所述。
- [0294] (K5) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(15)中所述。
- [0295] (K6) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(16)中所述。
- [0296] (K7) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)和(J2) - (J8)中任何一项所述,且 Q' 如(17)中所述。
- [0297] (L1) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)、(J1) - (J8)和(K1) - (K7)中任何一项所述,且 T 如(n1)中所述。
- [0298] (L2) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)、(J1) - (J8)和(K1) - (K7)中任何一项所述,且 T 如(n2)中所述。
- [0299] (L3) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)、(J1) - (J8)和(K1) - (K7)中任何一项所述,且 T 如(n3)中所述。
- [0300] (L4) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)、(J1) - (J8)和(K1) - (K7)中任何一项所述,且 T 如(n4)中所述。
- [0301] (L5) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (B18)、(C5) - (D5)、(F5) - (I5)、(J1) - (J8)和(K1) - (K7)中任何一项所述,且 T 如(n5)中所述。
- [0302] (M1) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (L5)中任何一项所述,且 X 如(a1)中所述。
- [0303] (M2) 在一个实施方案中,在适用情况下, Y 、 Z 、 R_z 、 T 、 T_1 、 Q 、 Q' 、 m 、 n 和 p 如(A1) - (L5)中

任何一项所述,且X如(a2)中所述。

[0304] (M3) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、m、n和p如(A1) - (L5)中任何一项所述,且X如(a3)中所述。

[0305] (M4) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、m、n和p如(A1) - (L5)中任何一项所述,且X如(a4)中所述。

[0306] (M5) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、m、n和p如(A1) - (L5)中任何一项所述,且X如(a5)中所述。

[0307] (N1) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b1)中所述。

[0308] (N2) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b2)中所述。

[0309] (N3) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b3)中所述。

[0310] (N4) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b4)中所述。

[0311] (N5) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b5)中所述。

[0312] (N6) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b6)中所述。

[0313] (N7) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b7)中所述。

[0314] (N8) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b8)中所述。

[0315] (N9) 在一个实施方案中,在适用情况下,Y、Z、 R_z 、T、 T_1 、Q、Q'、X、m、n和p如(A1) - (L5)和(M1)中任何一项所述,且 R_x 如(b9)中所述。

[0316] (01) 在一个实施方案中,m为1和n为0。

[0317] (02) 在一个实施方案中,m为0和n为1。

[0318] (03) 在一个实施方案中,m为1和n为1。

[0319] (04) 在一个实施方案中,m为2和n为0。

[0320] (05) 在一个实施方案中,m为2和n为1。

[0321] (06) 在一个实施方案中,m为0和n为2。

[0322] (07) 在一个实施方案中,m为1和n为2。

[0323] (08) 在一个实施方案中,m为3和n为0。

[0324] (09) 在一个实施方案中,m为3和n为1。

[0325] (010) 在一个实施方案中,m为3和n为2。

[0326] (011) 在一个实施方案中,m为0和n为3。

[0327] (012) 在一个实施方案中,m为1和n为3。

[0328] (013) 在一个实施方案中,m为2和n为3。

[0329] (P1) 在一个实施方案中,m和n如(01)、(03) - (05)、(07) - (10)、(012) 和(013)中任

何一项所述,且在适用情况下,Y如(h1) - (h7)和(h18) - (h24)中任一项所述。

[0330] (P2)在一个实施方案中,m和n如(01)、(03) - (05)、(07) - (10)、(012)和(013)中任一项所述,且在适用情况下,Y如(h8)和(h18) - (h24)中所述。

[0331] (P3)在一个实施方案中,m和n如(01)、(03) - (05)、(07) - (10)、(012)和(013)中任一项所述,且在适用情况下,Y如(h9) - (h15)和(h18) - (h24)中任一项所述。

[0332] (P4)在一个实施方案中,m和n如(01)、(03) - (05)、(07) - (10)、(012)和(013)中任一项所述,且在适用情况下,Y如(h16)中所述。

[0333] (P5)在一个实施方案中,m和n如(01)、(03) - (05)、(07) - (10)、(012)和(013)中任一项所述,且在适用情况下,Y如(h17)中所述。

[0334] (Q1)在一个实施方案中,m和n如(02)、(03)、(05) - (07)和(09) - (013)中任一项所述,且在适用情况下,Z如(j1) - (j7)和(j16) - (j19)中所述。

[0335] (Q2)在一个实施方案中,m和n如(02)、(03)、(05) - (07)和(09) - (013)中任一项所述,且在适用情况下,Z如(j8)和(j16) - (j19)中所述。

[0336] (Q3)在一个实施方案中,m和n如(02)、(03)、(05) - (07)和(09) - (013)中任一项所述,且在适用情况下,Z如(j9) - (j15)和(j16) - (j19)中任一项所述。

[0337] (R1)在一个实施方案中,m、n和Y如(P1) - (P5)任一项所述,且在适用情况下,Z如(j1) - (j7)和(j16) - (j19)任一项所述。

[0338] (R2)在一个实施方案中,m、n和Y如(P1) - (P5)任一项所述,且在适用情况下,Z如(j8)和(j16) - (j19)中所述。

[0339] (R3)在一个实施方案中,m、n和Y如(P1) - (P5)任一项所述,且在适用情况下,Z如(j9) - (j15)和(j16) - (j19)任一项所述。

[0340] (S1)在一个实施方案中,m、n和Z如(Q1) - (Q3)任一项所述,且在适用情况下,Y如(h1) - (h7)和(h18) - (h24)任一项所述。

[0341] (S2)在一个实施方案中,m、n和Z如(Q1) - (Q3)任一项所述,且在适用情况下,Y如(h8)和(h18) - (h24)中所述。

[0342] (S3)在一个实施方案中,m、n和Z如(Q1) - (Q3)任一项所述,且在适用情况下,Y如(h9) - (h15)和(h18) - (h24)任一项所述。

[0343] (S4)在一个实施方案中,m、n和Z如(Q1) - (Q3)任一项所述,且在适用情况下,Y如(h16)和(h18) - (h24)中所述。

[0344] (S5)在一个实施方案中,m、n和Z如(Q1) - (Q3)任一项所述,且在适用情况下,Y如(h17)和(h18) - (h24)中所述。

[0345] (T1)在一个实施方案中,m、n、Y和Z如(01) - (S5)在任何一项所述,且在适用情况下,p、R_Z和T₁如(A1) - (B18)中任何一项所述。

[0346] (U1)在一个实施方案中,在适用情况下,p、R_Z、T₁、m、n、Y和Z如(01) - (T1)中任何一项所述,且X如(a1)中所述。

[0347] (U2)在一个实施方案中,在适用情况下,p、R_Z、T₁、m、n、Y和Z如(01) - (T1)中任何一项所述,且X如(a2)中所述。

[0348] (U3)在一个实施方案中,在适用情况下,p、R_Z、T₁、m、n、Y和Z如(01) - (T1)中任何一项所述,且X如(a3)中所述。

[0349] (U4) 在一个实施方案中,在适用情况下, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)中任何一项所述,且 X 如(a4)中所述。

[0350] (U5) 在一个实施方案中,在适用情况下, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)中任何一项所述,且 X 如(a5)中所述。

[0351] (V1) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b1)中所述。

[0352] (V2) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b2)中所述。

[0353] (V3) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b3)中所述。

[0354] (V4) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b4)中所述。

[0355] (V5) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b5)中所述。

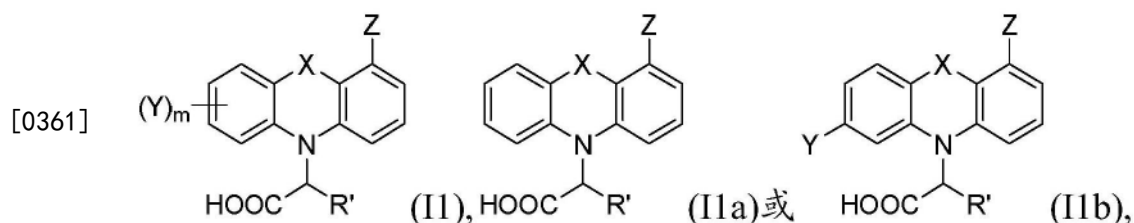
[0356] (V6) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b6)中所述。

[0357] (V7) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b7)中所述。

[0358] (V8) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b8)中所述。

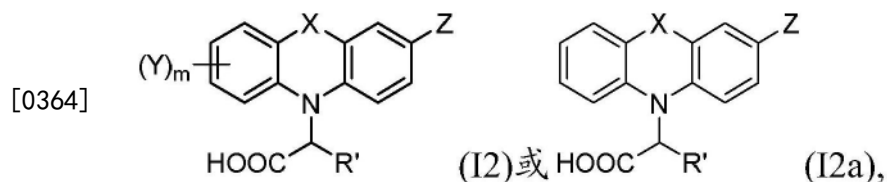
[0359] (V9) 在一个实施方案中, p 、 R_z 、 T_1 、 m 、 n 、 X 、 Y 和 Z 如(01) - (T1)和(U1)中任何一项所述,且 R_x 如(b9)中所述。

[0360] 在一个实施方案中,式I的化合物为式I1, Ia或Ib的化合物:



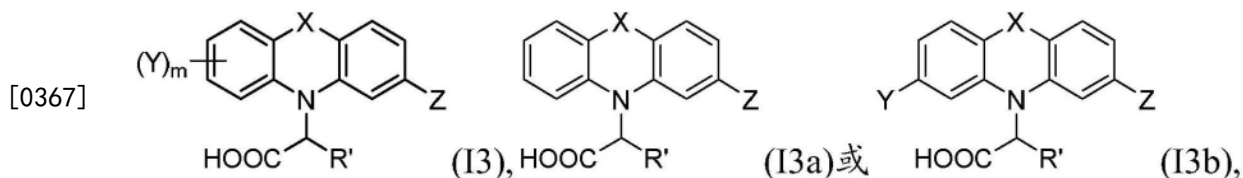
[0362] 或其药学上可接受的盐或酯,其中 R' 为H或甲基。

[0363] 在一个实施方案中,式I的化合物为式I2或I2a的化合物:



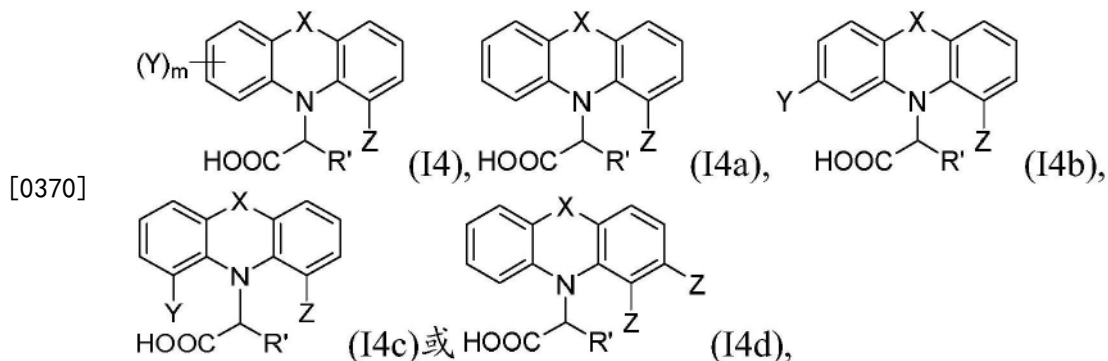
[0365] 或其药学上可接受的盐或酯,其中 R' 为H或甲基。

[0366] 在一个实施方案中,式I化合物为式I3, I3a或I3b的化合物:



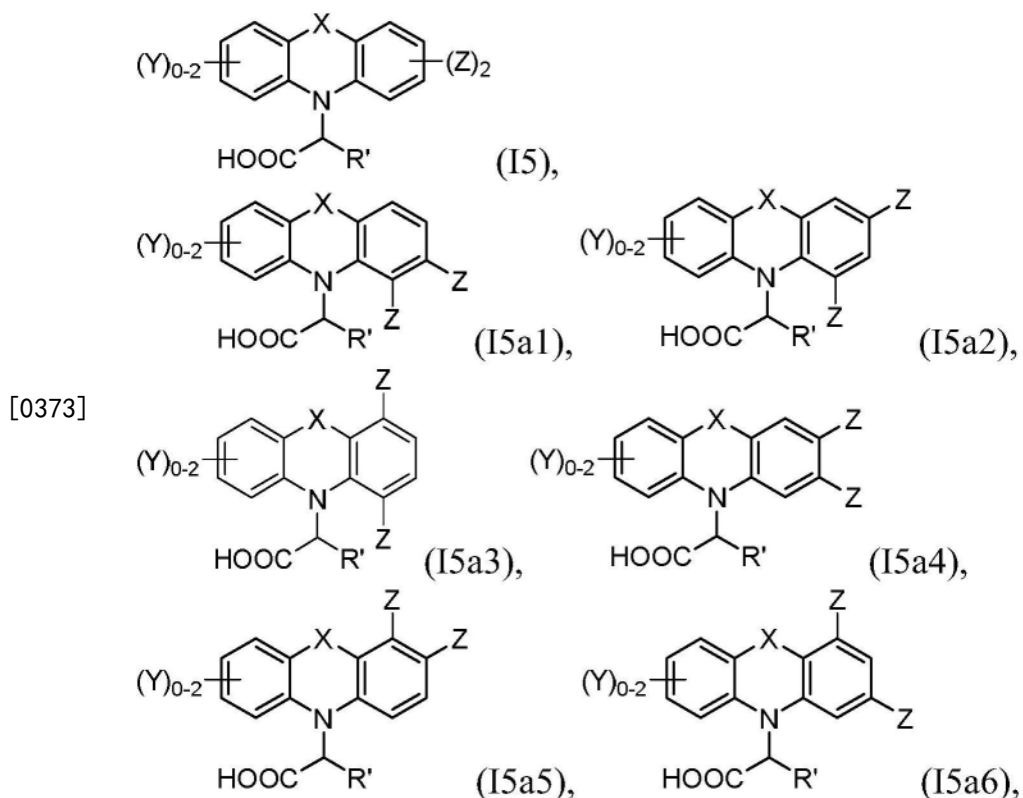
[0368] 或其药学上可接受的盐或酯,其中R' 为H或甲基。

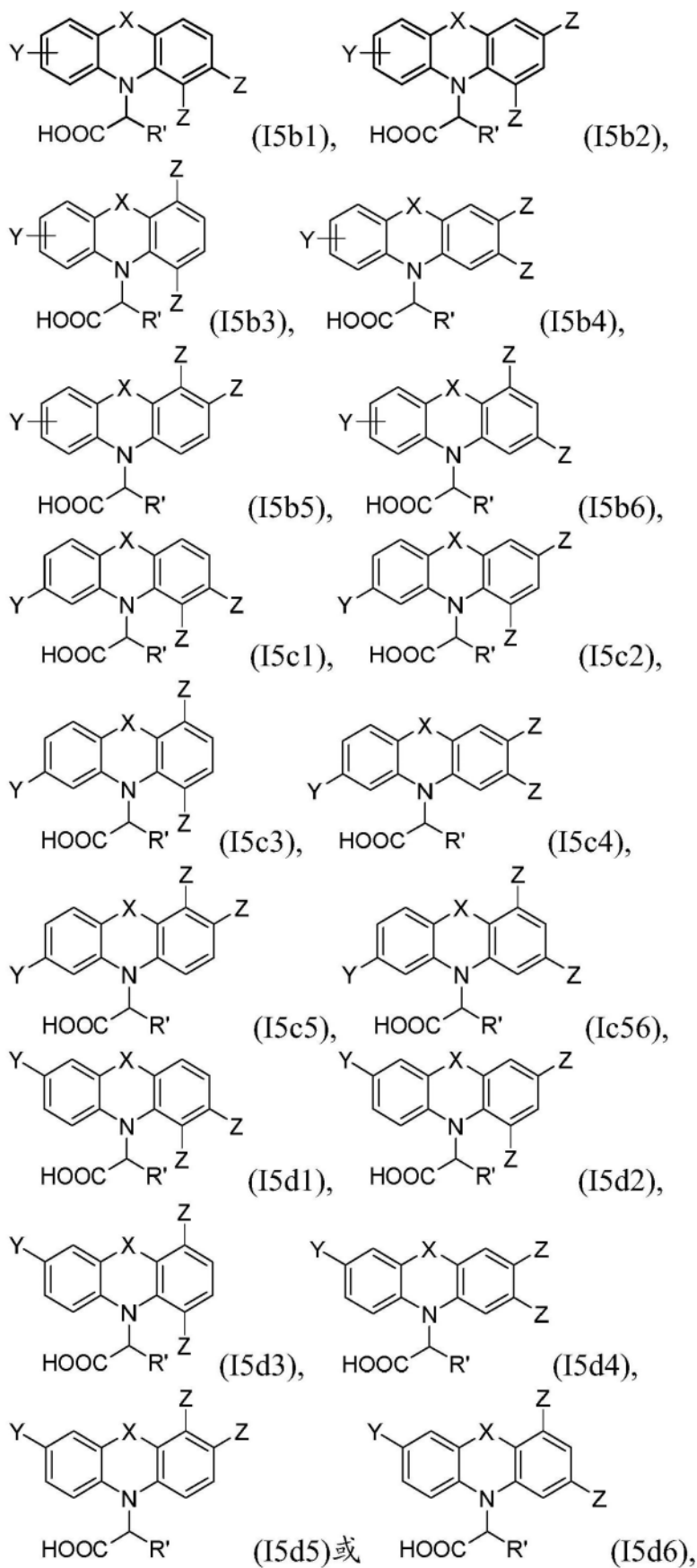
[0369] 在一个实施方案中,式I化合物为式I4, I4a, I4b, I4c或I4d的化合物:



[0371] 或其药学上可接受的盐或酯,其中R' 为H或甲基。

[0372] 在一个实施方案中,式I的化合物为式I5、I5a1、I5a2、I5a3、I5a4、I5a5、I5a6、I5b1、I5b2、I5b3、I5b4、I5b5、I5b6、I5c1、I5c2、I5c3、I5c4、I5c5、I5c6、I5d1、I5d2、I5d3、I5d4、I5d5或I5d6的化合物:





[0375] 或其药学上可接受的盐或酯,其中R' 为H或甲基。

[0376] 对于式I1、I1a、I1b、I2、I2a、I3、I3a、I3b、I4、I4a、I4b、I4c、I4d、I5、I5a1、I5a2、

I5a3、I5a4、I5a5、I5a6、I5b1、I5b2、I5b3、I5b4、I5b5、I5b6、I5c1、I5c2、I5c3、I5c4、I5c5、I5c6、I5d1、I5d2、I5d3、I5d4、I5d5和I5d6中任一个的化合物, X、Y、Z、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、Q、Q'、T、m和q分别如式I所定义, 对于X、Y、Z、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、Q、Q'、T、m和q中的任何一个, 本文所述的每个基团可如上文所述结合。

[0377] 例如, 在适用情况下, 对于式I、Ia、Ib、I1、I1a、I1b、I2、I2a、I3、I3a、I3b、I4、I4a、I4b、I4c、I4d、I5、I5a1、I5a2、I5a3、I5a4、I5a5、I5a6、I5b1、I5b2、I5b3、I5b4、I5b5、I5b6、I5c1、I5c2、I5c3、I5c4、I5c5、I5c6、I5d1、I5d2、I5d3、I5d4、I5d5和I5d6中任一个的化合物:

[0378] 在一个实施方案中, 每个Z独立为 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、卤素、CN、OH、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 烷基或N- (C_1 - C_6 烷基)₂, 其每个都如本文所述。

[0379] 在一个实施方案中, 每个Z独立为 C_1 - C_6 烷基、卤素、CN、OH、O- (C_1 - C_6 烷基)、S- (C_1 - C_6 烷基)、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 烷基或N- (C_1 - C_6 烷基)₂, 其每个都如本文所述。

[0380] 在一个实施方案中, 每个Z独立为 C_1 - C_6 烷基、卤素、CN、 NH_2 、 NH - C_1 - C_6 烷基或N- (C_1 - C_6 烷基)₂, 其每个都如本文所述。

[0381] 在一个实施方案中, 每个Z独立为 C_1 - C_6 烷基、卤素、CN或N- (C_1 - C_6 烷基)₂, 其每个都如本文所述。

[0382] 在一个实施方案中, 每个Z独立为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CN、F、Cl、Br、I或N(CH₃)₂。

[0383] 在一个实施方案中, 每个Z独立为甲基、F、Cl、Br、CN或N(CH₃)₂。

[0384] 在一个实施方案中, 每个Z独立为F、Cl或Br。

[0385] 在一个实施方案中, 每个Z独立为Cl或Br。

[0386] 在一个实施方案中, 每个Z为Cl。

[0387] 在一个实施方案中, 每个Z为Br。

[0388] 在一个实施方案中, 一个Z为Br, 且另一个Z为Cl。在一个进一步的实施方案中, 一个Z在4位为Br, 且另一个Z在3位为Cl。

[0389] 在一个实施方案中, X为C(R_X)₂且每个 R_X 独立为H、CH₃、CF₃、CF₂H或F。在一个进一步的实施方案中, 每个 R_X 独立为H或CH₃。在另一个进一步的实施方案中, 每个 R_X 为H。在另一个进一步的实施方案中, 每个 R_X 为CH₃。

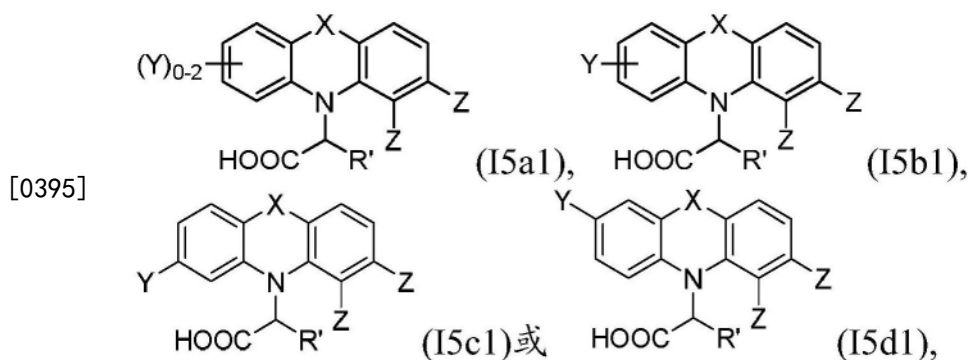
[0390] 在一个实施方案中, X为C(R_X)₂和两个 R_X 一起形成=O、=CH₂或=CF₂。在一个进一步的实施方案中, 两个 R_X 一起形成=O。

[0391] 在一个实施方案中, R' 为H。

[0392] 在一个实施方案中, R' 为甲基。在一个进一步的实施方案中, R' 为(S)-甲基。在另一个进一步的实施方案中, R' 为(R)-甲基。

[0393] 可以将上面针对X、Z和R' 中的任何一个所述的任何基团与上面针对X、Z和R' 的其余部分所描述的任何基团进行组合, 且如果适用的话, X、Z和R' 的组合可以进一步与如本文对于Y、Z₁、R₁、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、R₂、R_S、Q、Q'、T₁、T、m、n、p和q的一个或多个所述的任何基团组合。

[0394] 在一个实施方案中, 式I化合物为式I5a1、I5b1、I5c1或I5d1的化合物:



[0396] 或其药学上可接受的盐或酯,其中R' 为H或甲基。

[0397] 对于式I5a1、I5b1、I5c1和I5d1中的任何一个的化合物,X、Y、Z、R_Q、R_T、R_X、Q、Q'、T、m和q各自如本文中式I所定义,且本文所述的对于X、Y、Z、R_Q、R_T、R_X、Q、Q'、T、m和q中的任何一个的每个基团都可以如上文所述进行组合。

[0398] 例如,在适用的情况下,对于式I、Ia、Ib、I5a1、I5b1、I5c1和I5d1中任何一个的化合物:

[0399] 在一个实施方案中,每个Z独立为C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、卤素、CN、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,其每个都如本文所述。

[0400] 在一个实施方案中,每个Z独立为C₁-C₆烷基、卤素、CN、OH、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,其每个都如本文所述。

[0401] 在一个实施方案中,每个Z独立为C₁-C₆烷基、卤素、CN、NH₂、NH-C₁-C₆烷基或N-(C₁-C₆烷基)₂,其每个都如本文所述。

[0402] 在一个实施方案中,每个Z独立为C₁-C₆烷基、卤素、CN或N-(C₁-C₆烷基)₂,其每个都如本文所述。

[0403] 在一个实施方案中,每个Z独立为甲基、乙基、正丙基、异丙基、CN、F、Cl、Br、I或N(CH₃)₂。

[0404] 在一个实施方案中,每个Z独立为甲基、F、Cl、Br、CN或N(CH₃)₂。

[0405] 在一个实施方案中,每个Z独立为F、Cl或Br。

[0406] 在一个实施方案中,每个Z独立为Cl或Br。

[0407] 在一个实施方案中,每个Z为Cl。

[0408] 在一个实施方案中,每个Z为Br。

[0409] 在一个实施方案中,一个Z为Br,且另一个Z为Cl。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为Br,且另一个Z在3位为Cl。

[0410] 对于本文所述的任何式,在适用情况下:

[0411] 在一个实施方案中,一个Z为卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、N-(C₁-C₆烷基)₂或Q-T,其每个都如本文所述,且另一个Z为Cl。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为Cl,且卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)、N-(C₁-C₆烷基)₂或Q-T在4位。

[0412] 在一个实施方案中,一个Z为卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)或N-(C₁-C₆烷基)₂,其每个都如本文所述,且另一个Z为Cl。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为Cl,且卤素、O-(C₁-C₆烷基)、S-(C₁-C₆烷基)或N-(C₁-C₆烷基)₂在4位。

[0413] 在一个实施方案中,一个Z为卤素,且另一个Z为Cl。在一个进一步的实施方案中,Z

在3位为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1,且卤素在4位。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl、Br或I。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。

[0414] 在一个实施方案中,一个Z为O- (C_1 - C_6 烷基),如本文所述。且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1,且O- (C_1 - C_6 烷基)在4位。在一个进一步的实施方案中,O- (C_1 - C_6 烷基)为O-甲基。

[0415] 在一个实施方案中,一个Z为S- (C_1 - C_6 烷基),如本文所述。且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1,且S- (C_1 - C_6 烷基)在4位。在一个进一步的实施方案中,S- (C_1 - C_6 烷基)为S-甲基。

[0416] 在一个实施方案中,一个Z为N- (C_1 - C_6 烷基)₂,如本文所述。且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1,且N- (C_1 - C_6 烷基)₂在4位。在一个进一步的实施方案中,N- (C_1 - C_6 烷基)₂为N(CH₃)₂或N(CH₃)(CH₂CH₃)。

[0417] 在一个实施方案中,一个Z为Q-T,如本文所述。且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1,且Q-T在4位。在一个进一步的实施方案中,Q为键且T为环烷基、环烯基、杂环基、 C_6 - C_{10} 芳基或杂芳基,各自任选取代有一个或多个R_T,如本文所述。在一个进一步的实施方案中,Q为键且T为 C_6 - C_{10} 芳基,其任选取代有一个或多个R_T。在一个进一步的实施方案中,T为苯基,其任选取代有一个或多个R_T。

[0418] 在一个实施方案中,Y为叔丁基,一个Z为S-CH₃,且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为S-CH₃,且另一个Z在3位为C1。

[0419] 在一个实施方案中,Y为叔丁基,一个Z为O-CH₃,且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为O-CH₃,且另一个Z在3位为C1。

[0420] 在一个实施方案中,Y为甲基、异丙基或叔丁基,一个Z为苯基,且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为苯基,且另一个Z在3位为C1。在一个进一步的实施方案中,Y为甲基或异丙基。在一个进一步的实施方案中,Y在6位。

[0421] 在一个实施方案中,Y为甲基、异丙基或叔丁基,一个Z为N(CH₃)₂,且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为N(CH₃)₂,且另一个Z在3位为C1。在一个进一步的实施方案中,Y为甲基或叔丁基。在一个进一步的实施方案中,Y在6位。

[0422] 在一个实施方案中,Y为NH-苯基,一个Z为N(CH₃)₂,且另一个Z为C1。在一个进一步的实施方案中,一个Z在4位为N(CH₃)₂,且另一个Z在3位为C1。在一个进一步的实施方案中,Y在6位。

[0423] 在一个实施方案中,X为C(R_X)₂,且每个R_X独立为H、CH₃、CF₃、CF₂H或F。在一个进一步的实施方案中,每个R_X独立为H或CH₃。在另一个进一步的实施方案中,每个R_X为H。在另一个进一步的实施方案中,每个R_X为CH₃。

[0424] 在一个实施方案中,X为C(R_X)₂,且两个R_X一起形成=O、=CH₂或=CF₂。在一个进一步的实施方案中,两个R_X一起形成=O。

[0425] 在一个实施方案中,Y为NH-(苯基)且一个Z为N-(CH₃)₂,且另一个Z为卤素。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。

[0426] 在一个实施方案中,Y为 C_1 - C_6 烷基和一个Z为苯基,且另一个Z为卤素。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为卤素。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。在另一个进一步的实施方案中,Z在3位为C1。在另一个进一步的实施方案中,Y为甲基。

[0427] 在一个实施方案中,Y为异丙基且一个Z为 $N-(CH_3)_2$,且另一个Z为卤素。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为卤素。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。在另一个进一步的实施方案中,Z在3位为Cl。

[0428] 在一个实施方案中,Y为 C_1-C_6 烷基且一个Z为 $N-(CH_3)_2$,且另一个Z为卤素。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。在另一个进一步的实施方案中,Z在3位为Cl。在另一个进一步的实施方案中,Y为甲基。在另一个进一步的实施方案中,Y在6位为甲基。

[0429] 在一个实施方案中,Y为支链 C_1-C_6 烷基且一个Z为苯基,且另一个Z为卤素。在一个进一步的实施方案中,Z在3位为卤素。在一个进一步的实施方案中,卤素为Cl。在另一个进一步的实施方案中,Y为异丙基。

[0430] 在一个实施方案中, R' 为H。

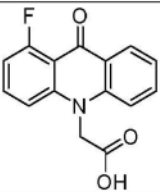
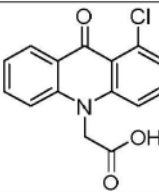
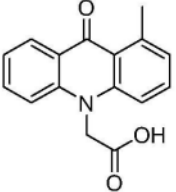
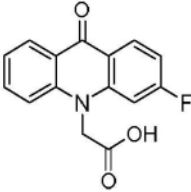
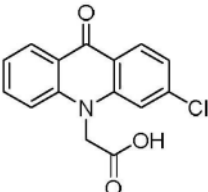
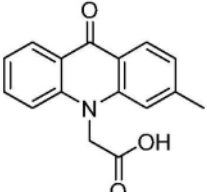
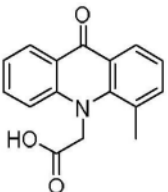
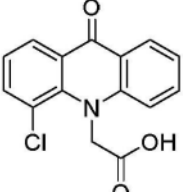
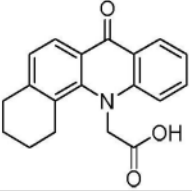
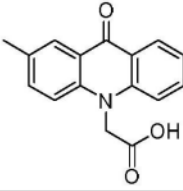
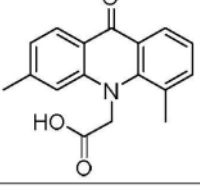
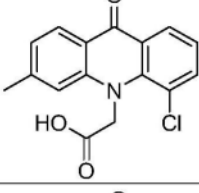
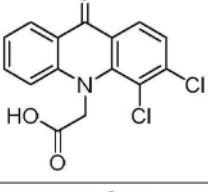
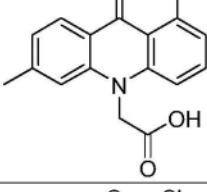
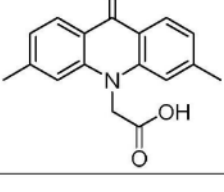
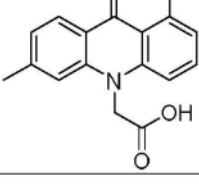
[0431] 在一个实施方案中, R' 为甲基。在一个进一步的实施方案中, R' 为(S)-甲基。在另一个进一步的实施方案中, R' 为(R)-甲基。

[0432] 上文所述对于X、Z和 R' 中任何一项的任何基团可以与上述X、Z和 R' 中其余项的任何基团结合,且在适用情况下,X、Z和 R' 的组合可与本文所述对于Y、 Z_1 、 R_1 、 R_Q 、 R_T 、 R_X 、 R_Z 、 R_S 、Q、 Q' 、 T_1 、T、m、n、p和q中的一个或多个的任何基团进一步组合。

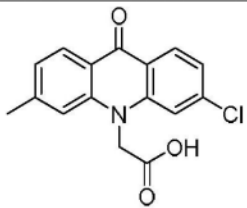
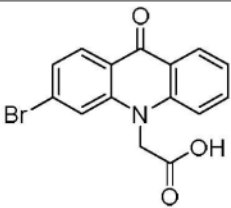
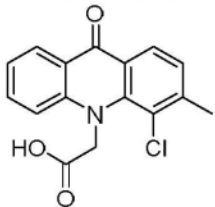
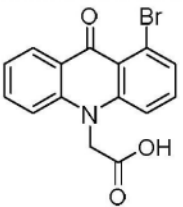
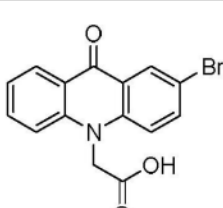
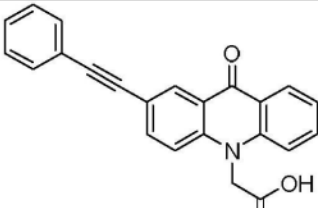
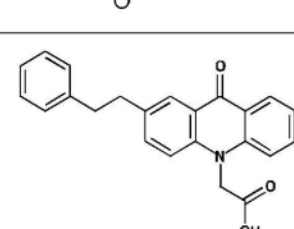
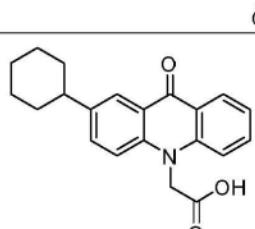
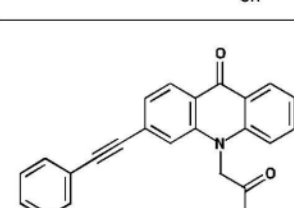
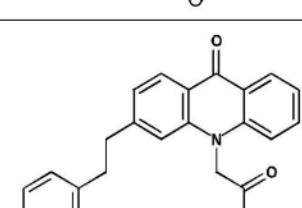
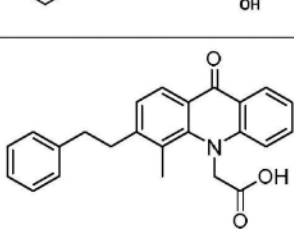
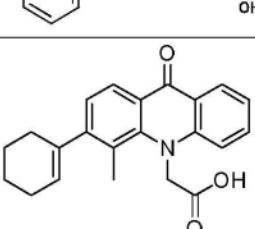
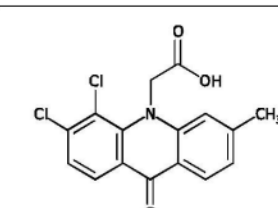
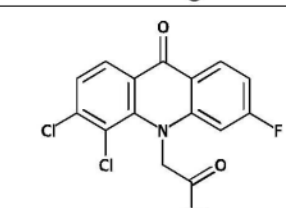
[0433] 表1示出了本申请的代表性化合物。

[0434] 表1

[0435]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

[0436]

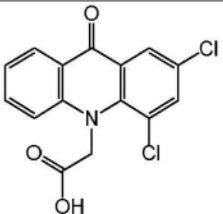
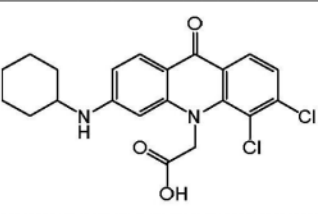
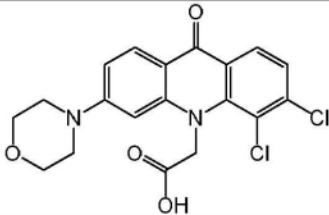
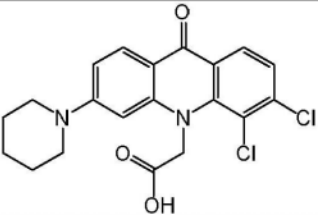
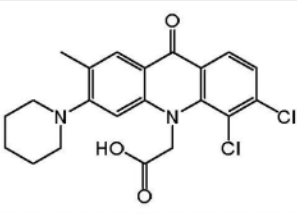
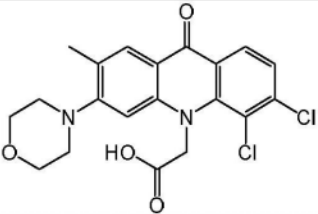
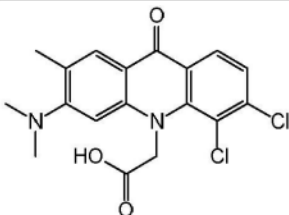
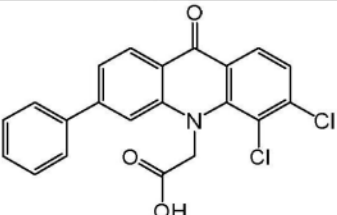
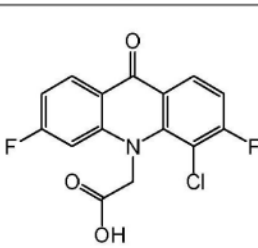
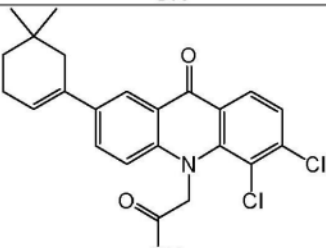
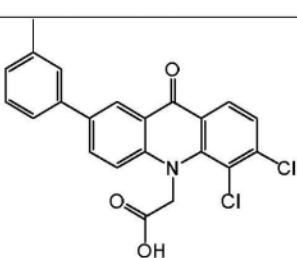
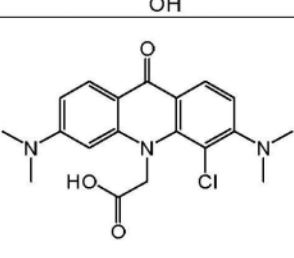
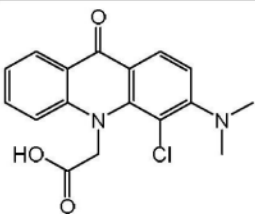
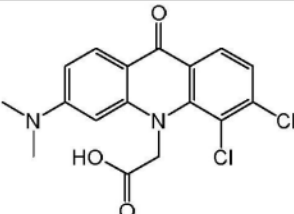
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

[0437]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	
43			

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
44		45	
46		47	
48		49	
[0438] 50		51	
52		53	
54		55	
56		57	

[0439]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
58		59	
60		61	
62		63	
64		65	
66		67	
68		69	
70		71	

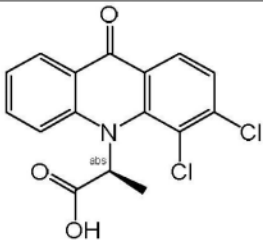
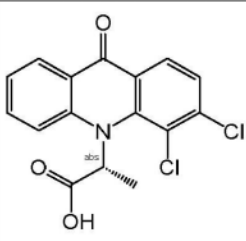
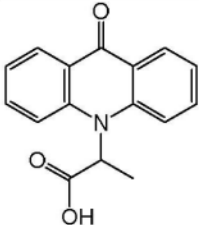
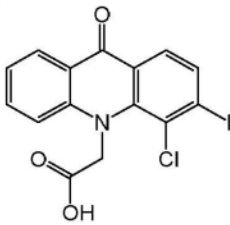
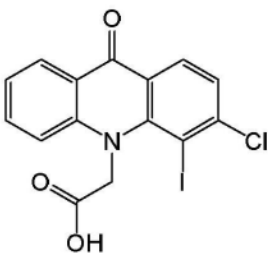
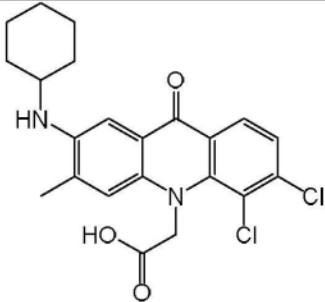
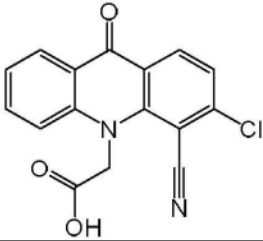
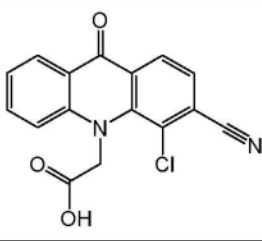
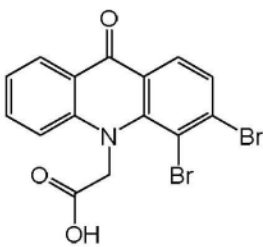
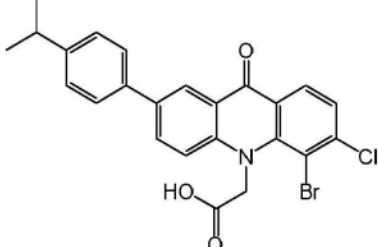
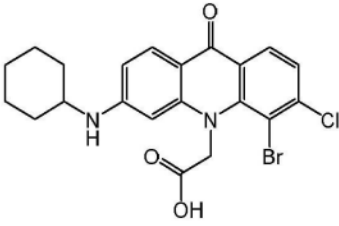
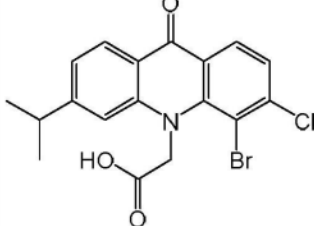
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
72		73	
74		75	
76		77	
78		79	
80		81	
82		83	
84		85	

[0440]

[0441]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
86		87	
88		89	
90		91	
92		93	
94		95	
96		97	
98		99	

[0442]

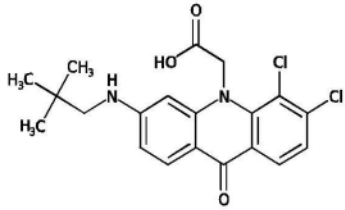
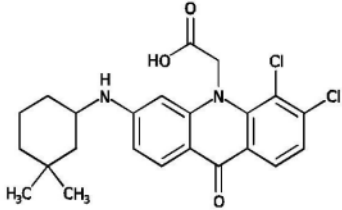
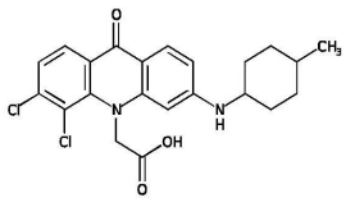
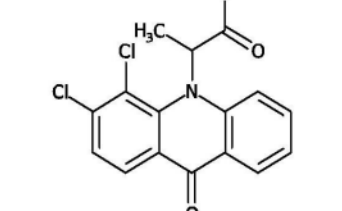
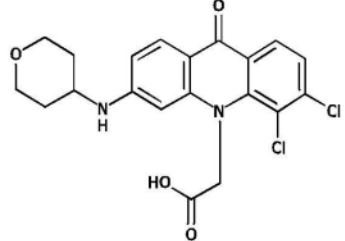
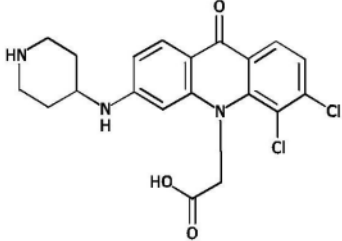
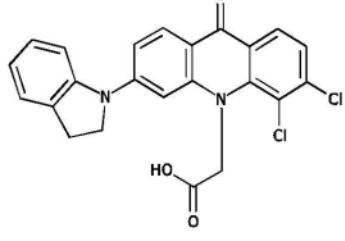
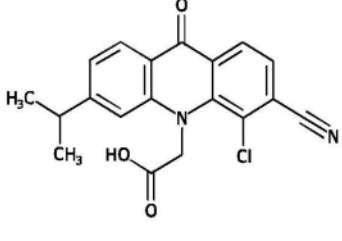
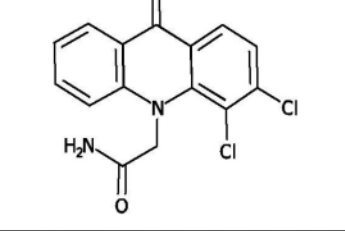
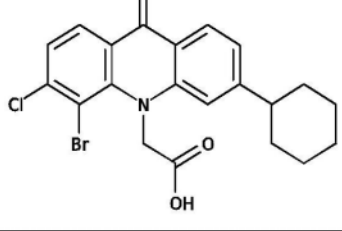
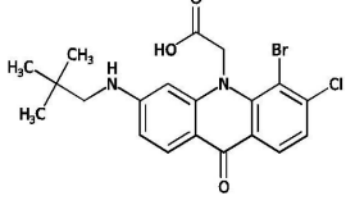
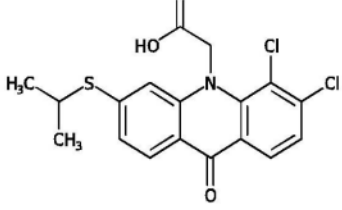
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	
122		123	
124		125	

[0443]

[0444]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	
136		137	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
138		139	
140		141	
142		143	
144		145	
146		147	
148		149	

[0445]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
150		151	
152		153	
154		155	
156		157	
158		159	
160		161	

[0446]

[0447]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
162		163	
164		165	
166		167	
168		169	
170		171	
172		173	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
174		175	
176		177	
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	

[0448]

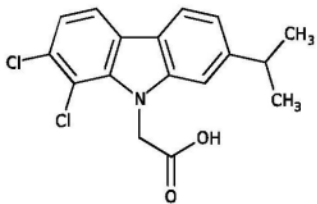
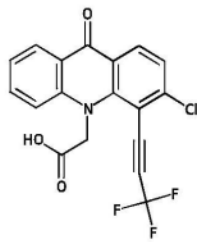
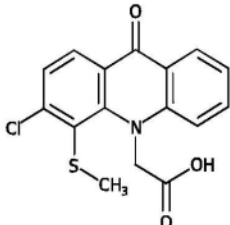
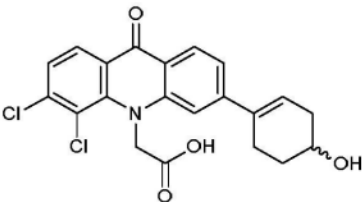
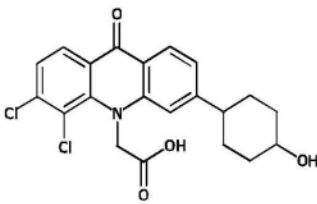
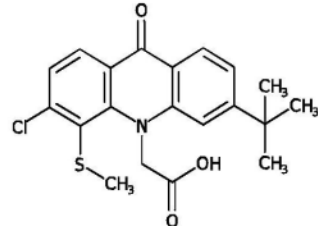
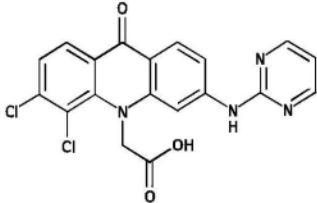
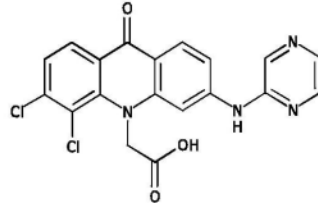
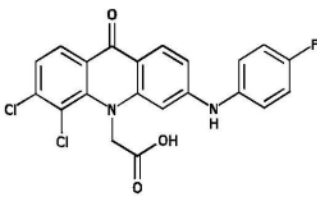
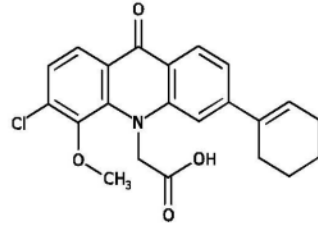
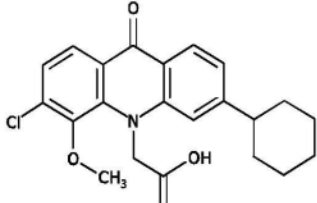
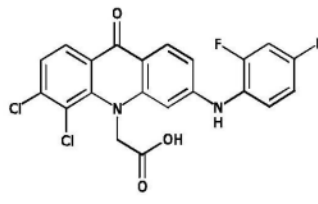
[0449]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	
196		197	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

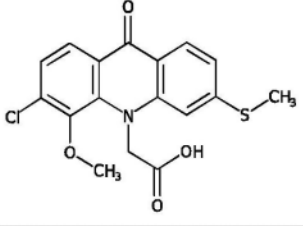
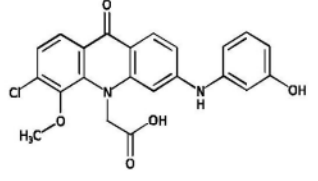
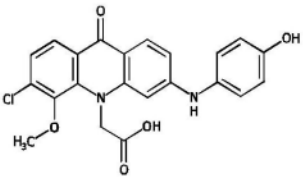
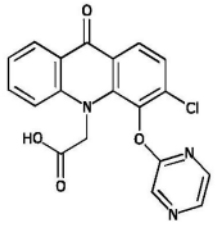
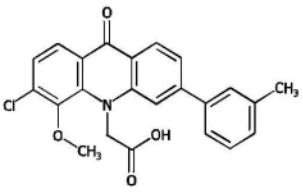
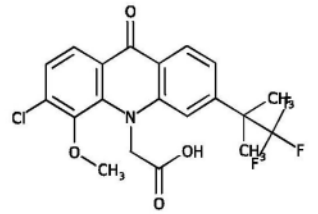
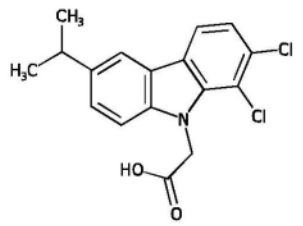
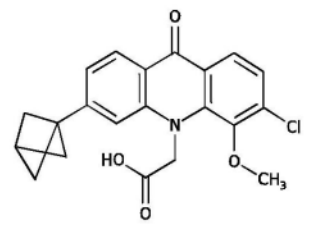
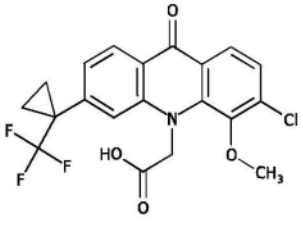
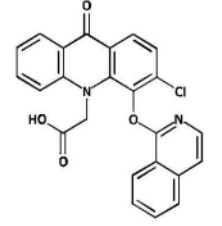
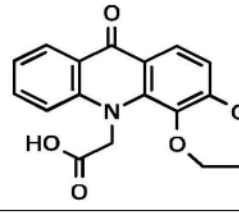
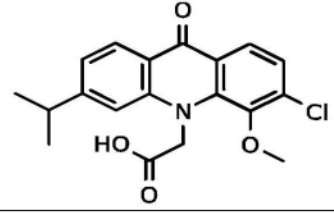
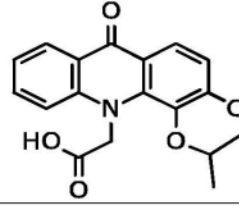
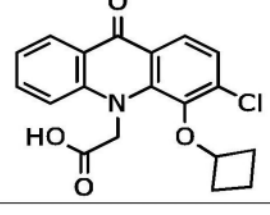
[0450]

[0451]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	

[0452]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
222		223	
224		225	
226		227	
228		229	
230		231	
232		233	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
234		235	
236		237	
238		239	
240		241	
242		243	
244		245	
246		247	

[0453]

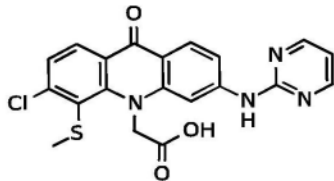
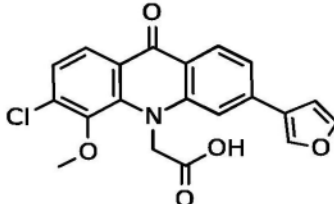
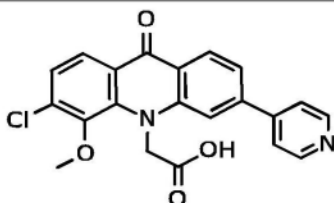
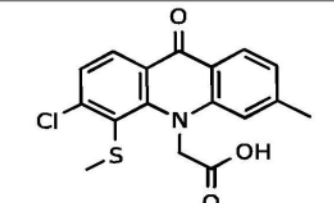
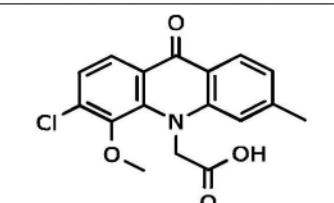
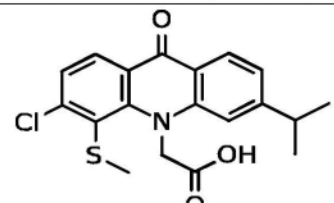
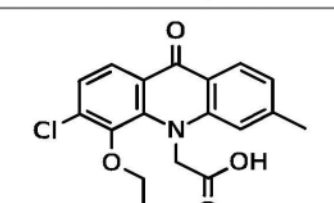
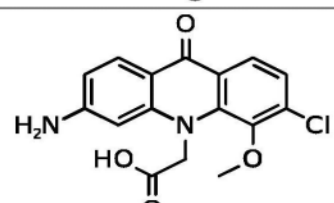
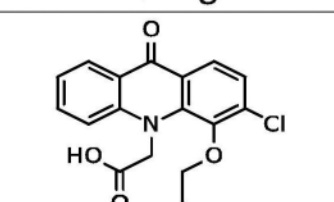
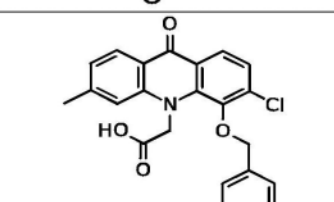
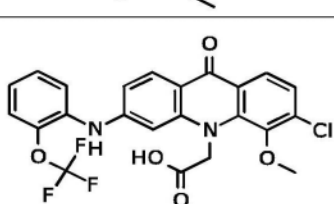
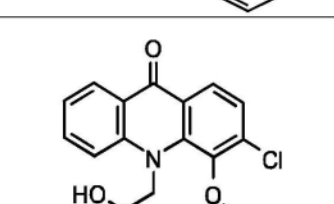
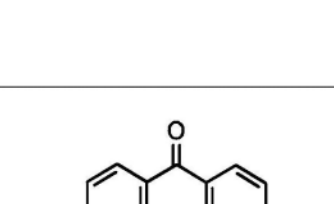
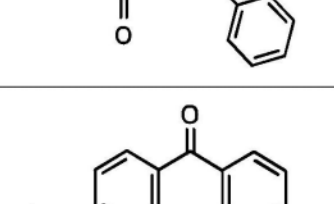
[0454]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
248		249	
250		251	
252		253	
254		255	
256		257	
258		259	
260		261	

[0455]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
262		263	
264		265	
266		267	
268		269	
270		271	
272		273	
274		275	

[0456]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
276		277	
278		279	
280		281	
282		283	
284		285	
286		287	
288		289	

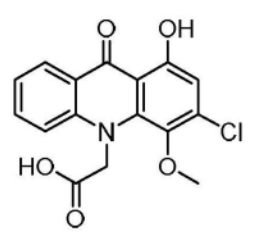
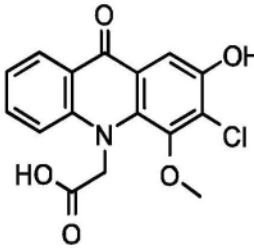
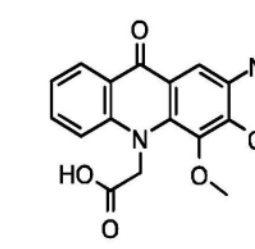
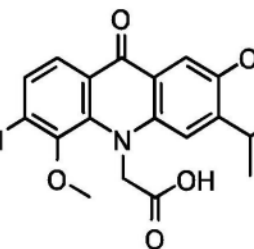
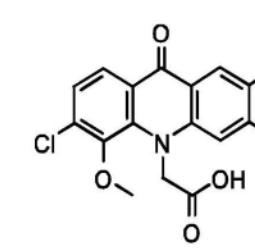
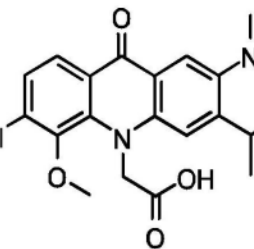
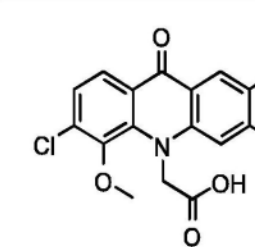
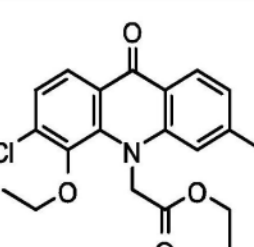
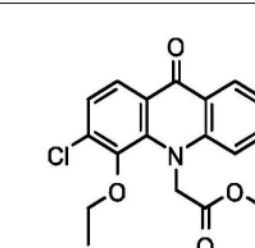
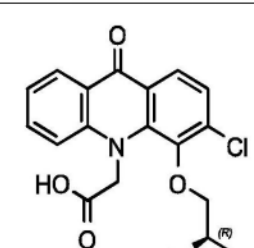
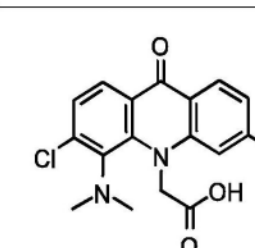
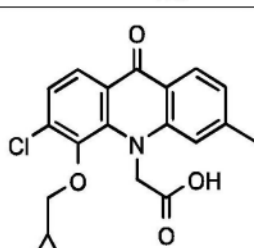
[0457]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
290		291	
292		293	
294		295	
296		297	
298		299	
300		301	

[0458]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
302		303	
304		305	
306		307	
308		309	
310		311	
312		313	

[0459]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
314		315	
316		317	
318		319	
320		321	
322		323	
324		325	

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
326		327	
328		329	
330		331	
332		333	
334		335	
336		337	

[0460]

[0461]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
338		339	
340		341	
342		343	
344		345	
346		347	
348		349	

[0462]

化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
350		351	
352		353	

[0463] 前述化合物中的一些可以包含一个或多个不对称中心,因此可以以各种异构体形式存在,例如,立体异构体和/或非对映异构体。因此,本申请的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式或可以是立体异构体混合物的形式。在一个实施方案中,本申请的化合物是对映纯(enantiopure)化合物。在另一个实施方案中,提供了立体异构体或非对映异构体的混合物。

[0464] 另一个方面是本文所述的任何式的同位素标记的化合物。这些化合物具有一个或多个同位素原子,这些引入到化合物中的原子可以是放射性的或非放射性的(例如, ^3H 、 ^2H 、 ^{14}C 、 ^{13}C 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{32}P 、 ^{125}I 和 ^{131}I)。这些化合物可用于药物代谢研究和诊断以及治疗应用。

[0465] 效能也可以通过 IC_{50} 值来确定。在基本相似的条件测定,具有较低 IC_{50} 值的化合物相对于具有较高 IC_{50} 值的化合物更有效。在一些实施方案中,基本相似的条件包括在本申请化合物的情况下,在体外或体内测定已知的STING配体与STING蛋白的结合水平。

[0466] 在一个实施方案中,本申请的化合物可用作治疗剂,因此可用于治疗由STING表达、活性和/或功能引起的疾病或与之相关的疾病(例如,STING表达、活性和/或功能的失调)或与STING参与的一种或多种细胞内途径有关的疾病(例如,细胞内DNA介导的I型干扰素激活的调控),如本文所述的那些。

[0467] “选择性STING调节剂”可以通过,例如将化合物调节STING表达/活性/功能的能力与其调节其他蛋白质或来自其他物种的STING蛋白的能力进行比较来鉴定。在一些实施方案中,可以通过测量化合物的 EC_{50} 或 IC_{50} 来鉴定选择性。在一些实施方案中,本申请的化合物是“选择性人STING调节剂”。

[0468] 在某些实施方案中,本申请的化合物是表现出是其他蛋白质或来自其它物种(例如,非人类动物,如小鼠)的STING蛋白的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的选择性的STING调节剂(例如,选择性人STING调节剂)。在各种实施方案中,本申请的化合物显示出的选择性是其他蛋白质或来自其它物种的STING蛋白质的1000倍。

[0469] 本申请的化合物在本文中通过其化学结构和/或化学名称定义。当化合物的化学结构和化学名称同时被提及,并且化学结构和化学名称冲突时,该化学结构将决定该化合

物的身份。

[0470] 本文中对变量的任何定义中列举的化学基团包括将该变量定义为任何单个基团或所列基团的组合。本文中对变量的实施例的叙述包括该实施例作为任何单个实施例或与其他实施例或其部分的组合。

[0471] 在另一方面,本申请提供了一种合成本文公开的化合物的方法。本申请化合物的合成可以在本文和以下实施例中找到。其他实施方案是使用本文所述的反应的任何一种或组合来制备本文中任何式的化合物的方法。该方法可以包括使用本文所述的一种或多种中间体或化学试剂。

[0472] 本申请还提供了药物组合物,其包含治疗有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐或酯,以及药学上可接受的载体。

[0473] 本申请的另一方面涉及一种试剂盒,其包含本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物。在另一方面,本申请提供了一种试剂盒,其包含能够调节STING活性的化合物,该化合物选自本文公开的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐或酯,任选地与第二试剂和使用说明书组合。

[0474] 本申请的另一个方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物,用于制造用于调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白的药物,用于治疗或预防疾病的药物,其中所述疾病由STING表达、活性和/或功能引起或与之相关(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病的药物(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。

[0475] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物在制备用于调节(例如抑制或刺激)STING蛋白的药物,用于治疗或预防疾病的药物,其中疾病由STING表达、活性和/或功能引起或与之相关(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病的药物(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)中的用途。

[0476] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,或本申请的药物组合物,其用于调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白,用于治疗或预防由STING表达、活性和/或功能引起的疾病或与之相关的疾病(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或用于治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。

[0477] 本申请的另一方面涉及本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物在调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白,治疗或预防由STING表达、活性和/或功能引起的疾病或与之相关的疾病(例如,STING表达、活性和/或功能的失调),或在治疗或预防与一种或多种涉及STING蛋白的细胞内途径的失调有关的疾病(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)中的用途。

[0478] 化合物的合成方法

[0479] 本申请的化合物可通过多种方式,使用市售的起始原料,文件中已知的化合物,或容易制备的中间体,通过使用本领域技术人员已知的或根据本文的教导对本领域技术人员显而易见的标准合成方法和步骤来制备。可以从相关的科学文献或本领域的标准教科书中获得用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和步骤。尽管不限于任何一

种或几种来源,但经典文本例如Smith, M.B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版, John Wiley & Sons: New York, 2001; 和Greene, T.W., Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons: New York, 1999, 通过引用并入本文, 是本领域技术人员已知的有用且公认的有机合成参考教科书。以下对合成方法的描述旨在说明但不限制制备本申请化合物的一般程序。尽管在某些情况下可能需要将化合物进一步转化成其药学上可接受的盐, 酯或前药, 但该方法通常在整个过程结束时或接近结束时提供所需的最终化合物。下文方案中描述了合适的合成路线。

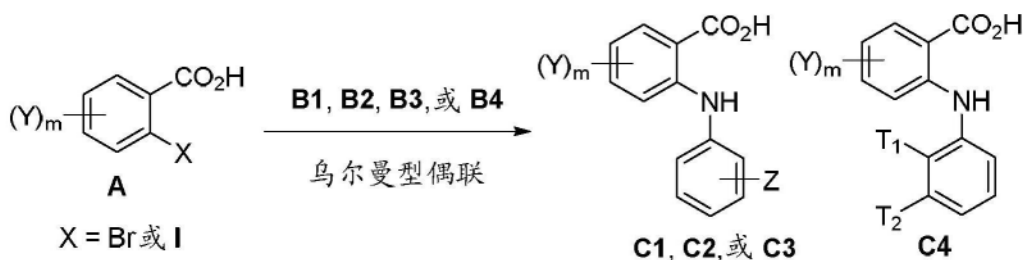
[0480] 本领域技术人员将认识到本文公开的化合物中是否存在立体中心。因此, 本申请包括可能的立体异构体 (除非在合成中另有说明), 并且不仅包括外消旋化合物, 还包括单独的对映异构体和/或非对映异构体。当需要一种化合物为单一对映异构体或非对映异构体时, 可以通过立体特异性合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物, 中间体或起始原料的拆分可能会受到本领域已知的任何适当方法的影响。参见, 例如 "Stereochemistry of Organic Compounds" by E.L. Eliel, S.H. Wilen 和 L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)。

[0481] 本申请的化合物可以通过有机合成领域的技术人员众所周知的多种方法来制备。作为示例, 本申请的化合物可以使用以下描述的方法和如本领域技术人员所理解的合成有机化学领域已知的合成方法或其变化形式来合成。优选的方法包括但不限于下述方法。

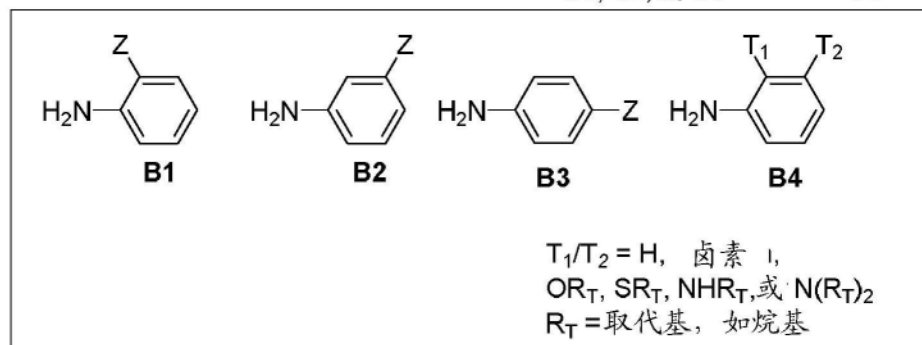
[0482] 本申请的化合物可以按照以下流程概述的步骤合成, 该流程包括不同的组装中间体的顺序。起始原料可以商购获得, 或者通过报道的文献中的已知方法或如图所示制备。如以下方案所示, 本申请的化合物可以由过渡金属催化的已知化合物的交叉偶联反应合成。如下所示, 交叉偶联反应可以提供本申请的化合物或中间体, 可以进一步氢化或脱保护以提供目标化合物。

[0483] 方案1a-1d

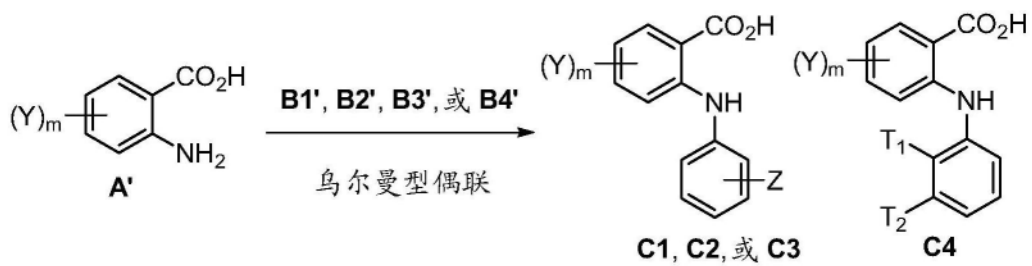
[0484] 1a-1



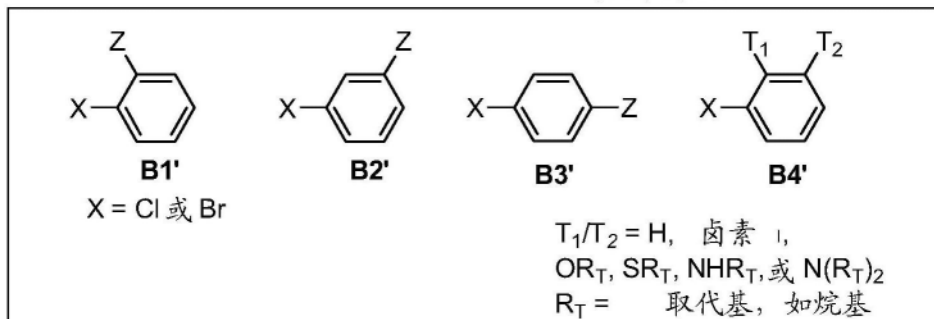
[0485]



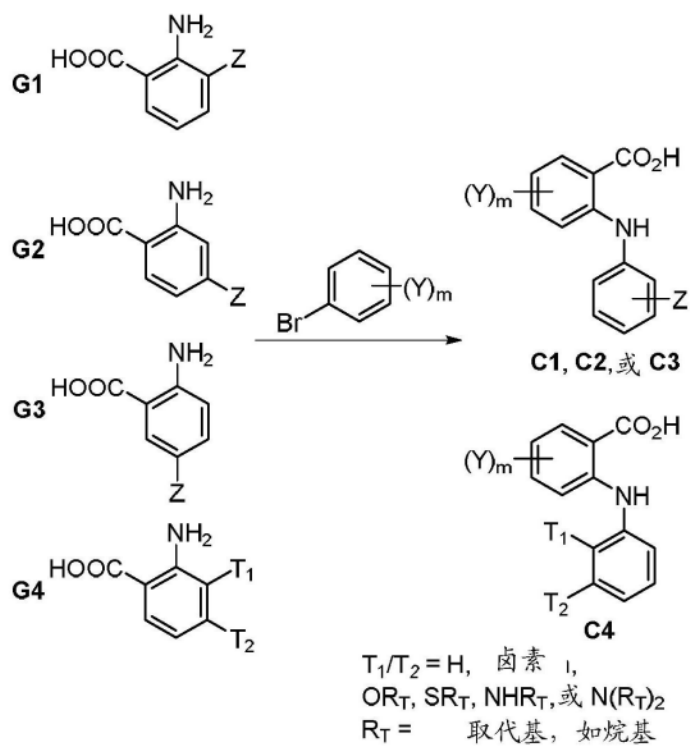
[0486] 1a-2



[0487]

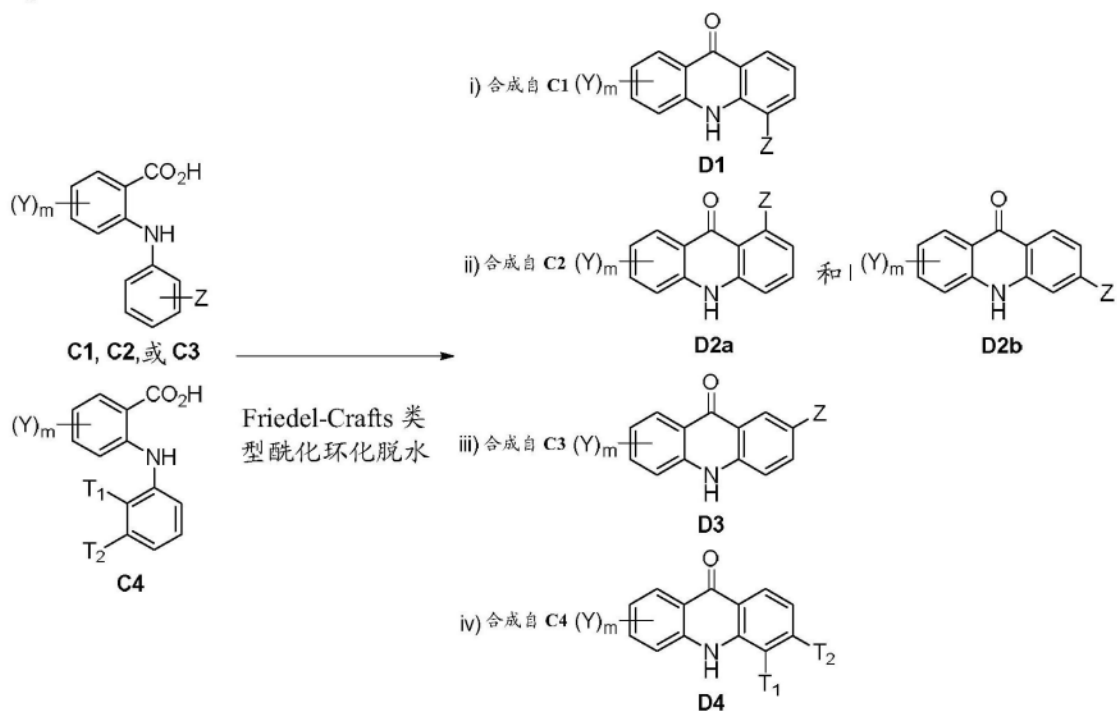


[0488] 1a'

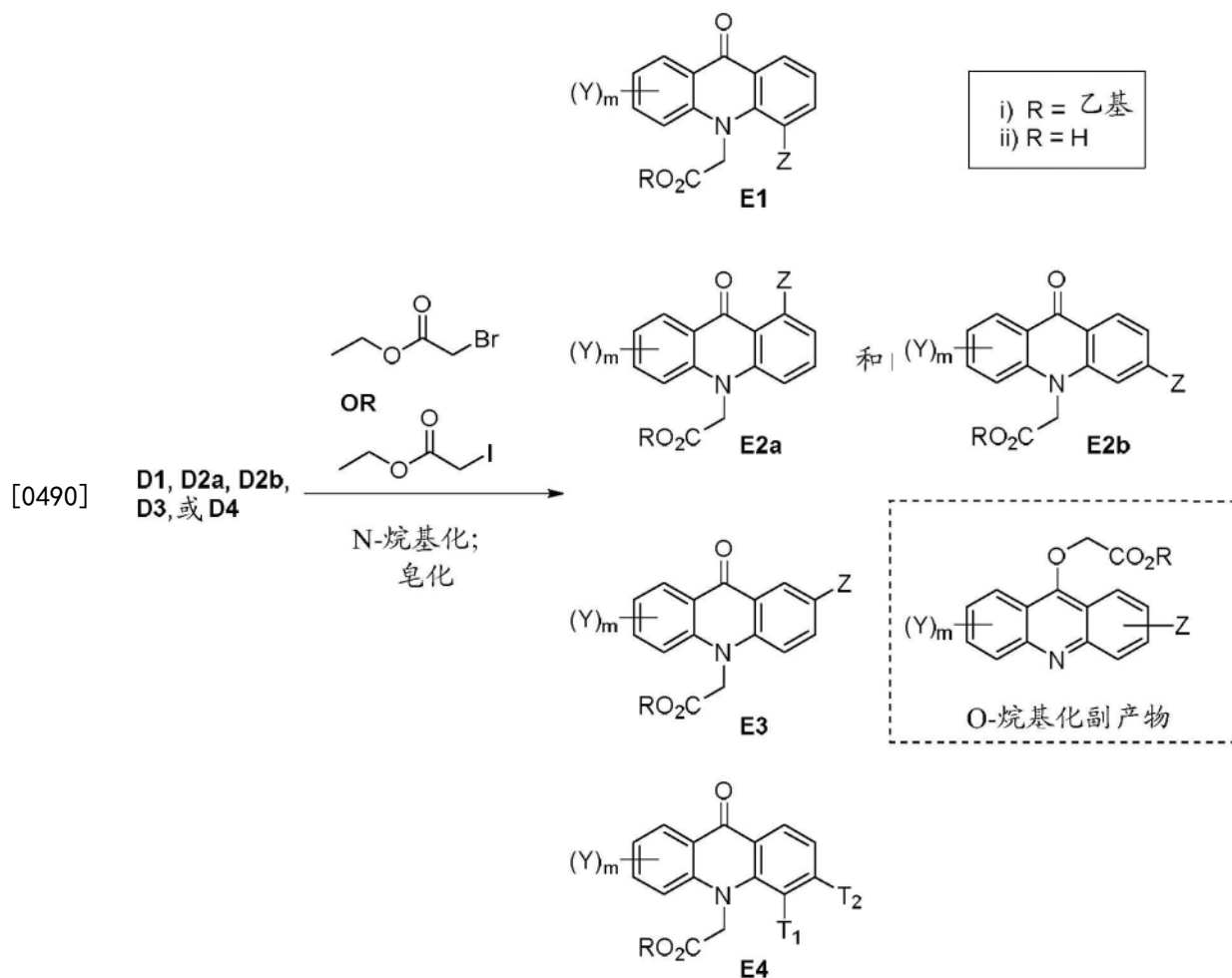


[0489]

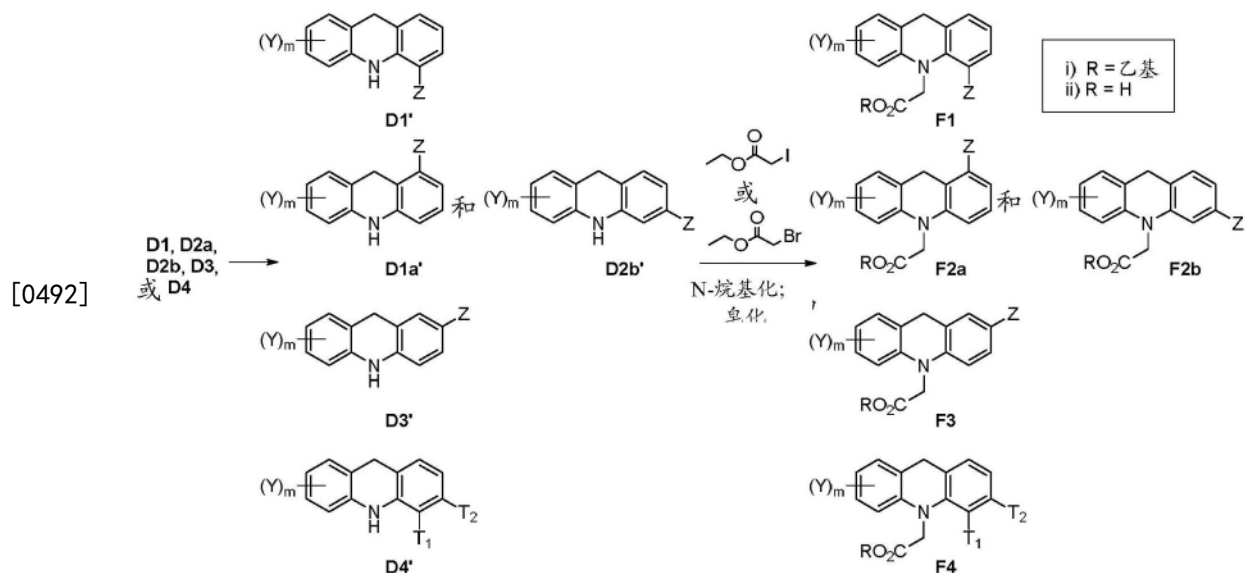
1b



1c



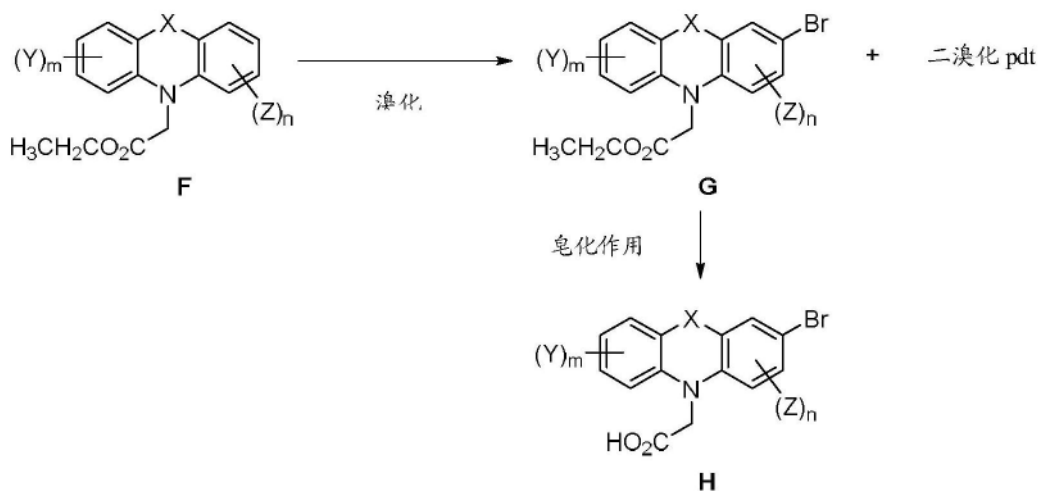
[0491] 1d



[0493] 如方案1a-1d所示,必要的苯胺 (B1、B2、B3或B4) 与适当取代的2-溴苯甲酸或2-碘苯甲酸 (A) 之间的铜催化的乌尔曼偶联生成相应的二苯胺 (C1、C2、C3或C4) (1a-1)。可选地,二苯胺 (C1、C2、C3或C4) 可根据1a-2或1a' 制备。二苯胺 (C1、C2、C3、C4) 的环脱水作用可提供取代的10H-吲哚-9-酮 (D1、D2a、D2b、D3或D4) (1b)。10H-吲哚-9-酮 (D1、D2a、D2b、D3或D4) 通过烷基化作用,随后通过皂化作用,生成目标化合物 (E1、E2a、E2b、E3或E4) (1c)。可选地,

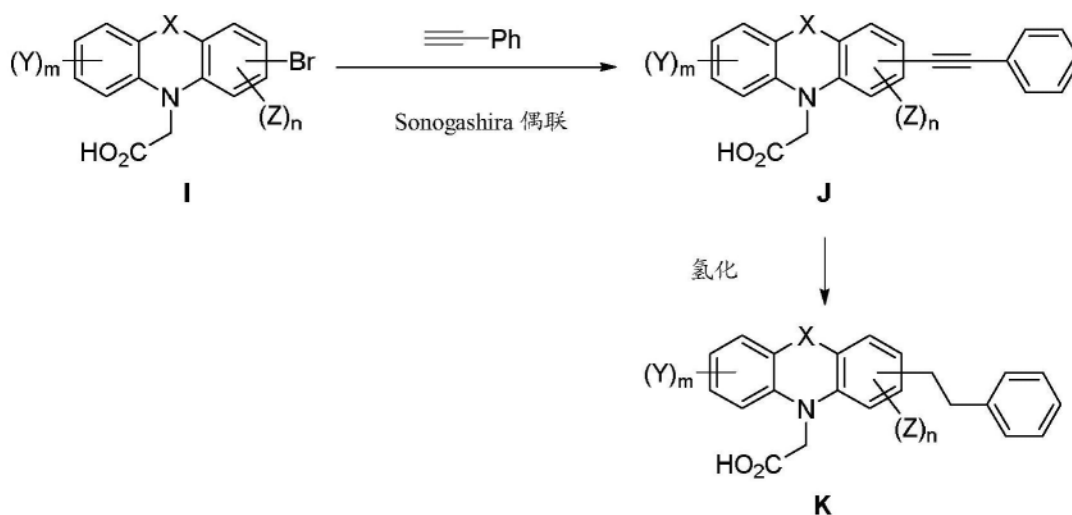
10H-吡啶-9-酮 (D1, D2a, D2b, D3或D4) 通过氢化作用, 随后通过皂化作用, 生成另外的目标化合物 (F1、F2a、F2b、F3或F4) (1d)。

[0494] 方案2

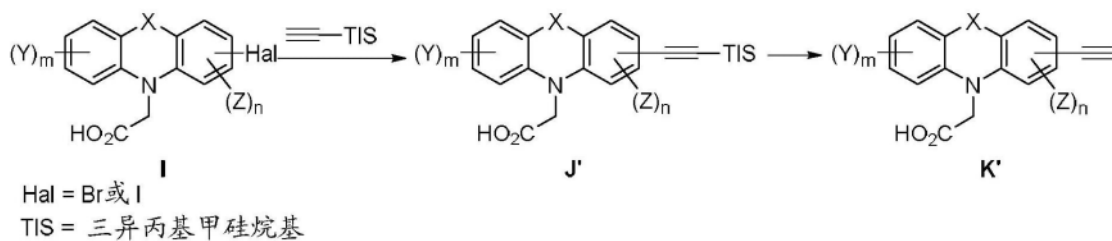


[0496] 如方案2中所示, 可以通过将化合物F溴化, 然后按照上述步骤进行皂化来制备本申请的化合物或其前体。

[0497] 方案3a

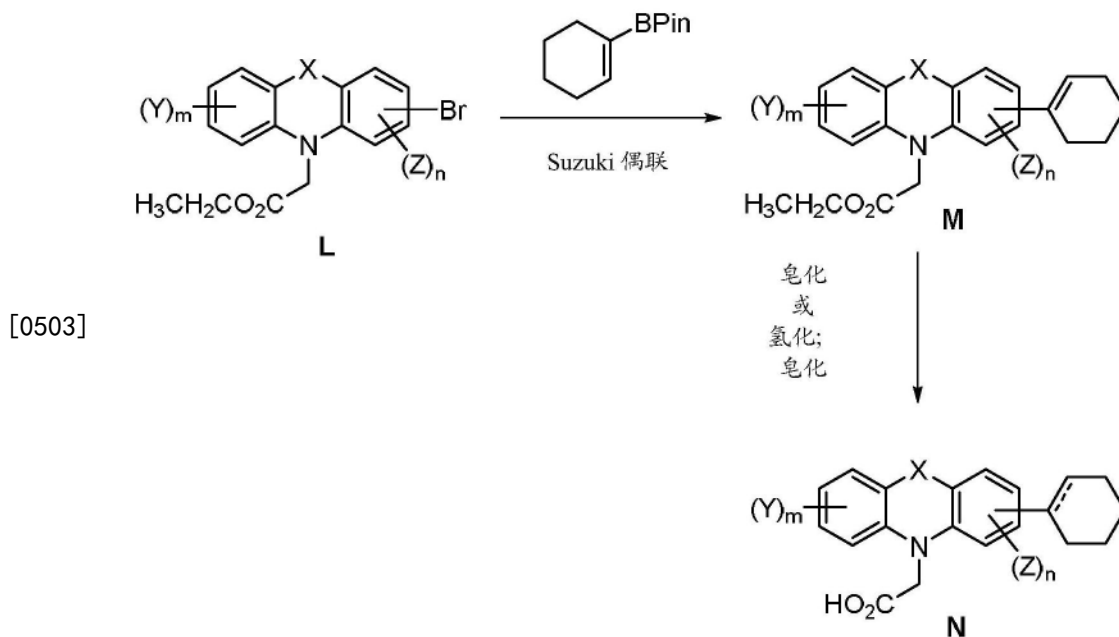


[0499] 方案3b



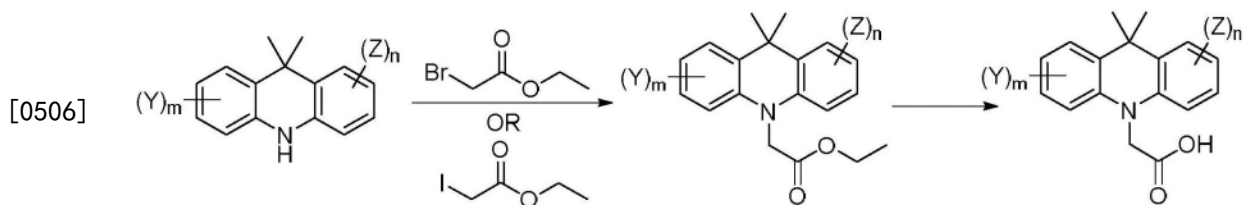
[0501] 如方案3a和3b所示, 可以通过Sonogashira偶联来制备本申请的化合物, 该偶联反应的产物可以进行氢化以生成本申请的其他化合物。

[0502] 方案4

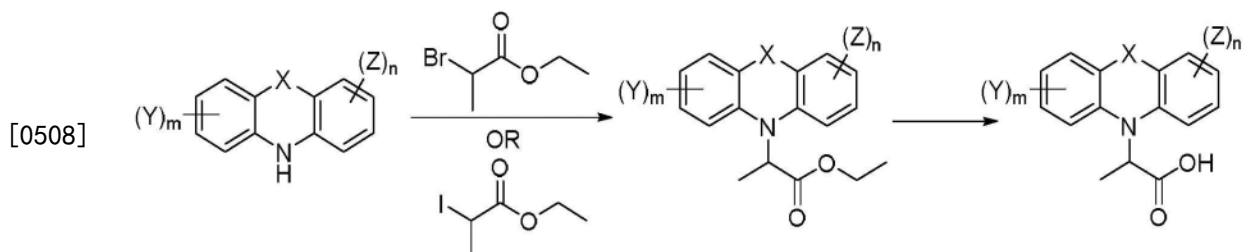


[0504] 如方案4所示,可以通过Suzuki偶联制备本申请的化合物,其产物可以进行皂化或氢化以产生本申请的其他化合物。

[0505] 方案5

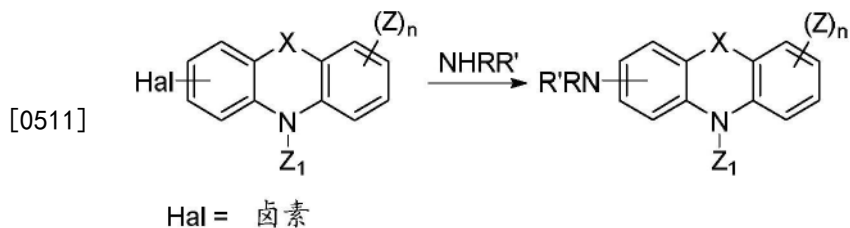


[0507] 方案6

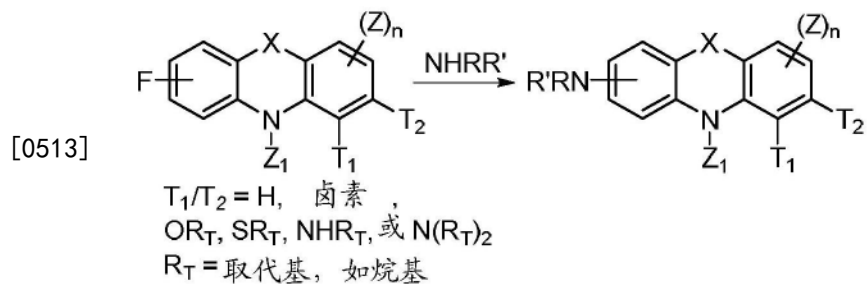


[0509] 方案7a和7b

[0510] 7a

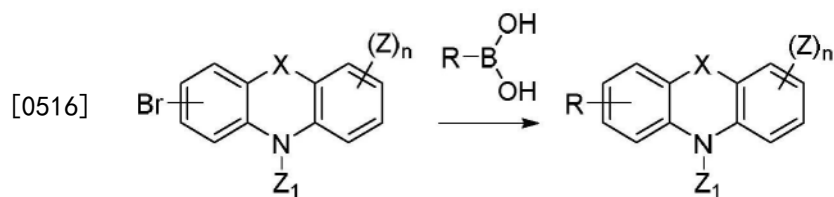


[0512] 7b

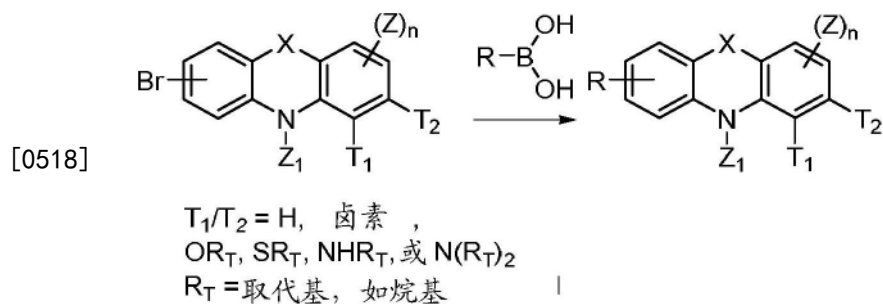


[0514] 方案8a-8f

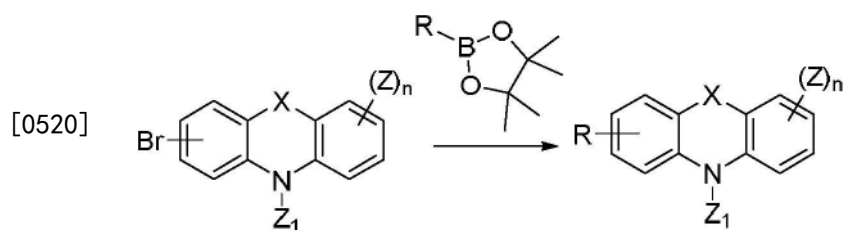
[0515] 8a



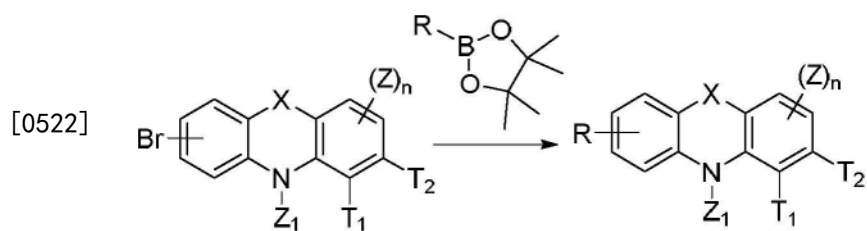
[0517] 8b



[0519] 8c



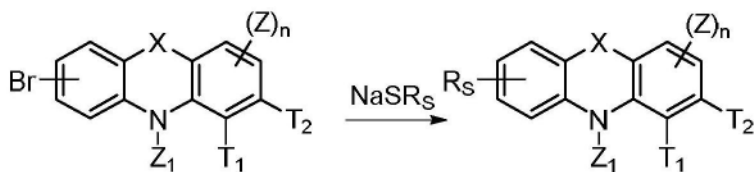
[0521] 8d



[0523] 8e



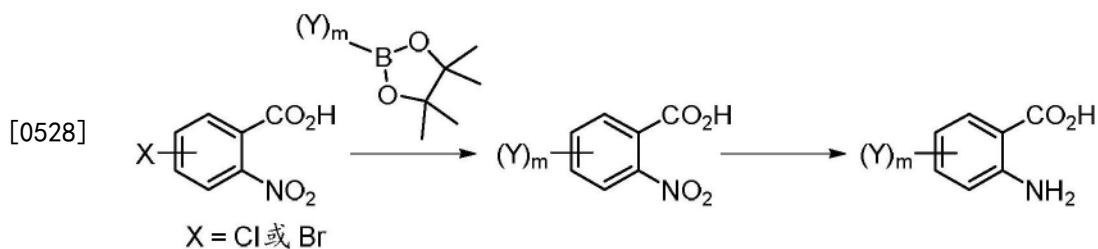
[0525] 8f



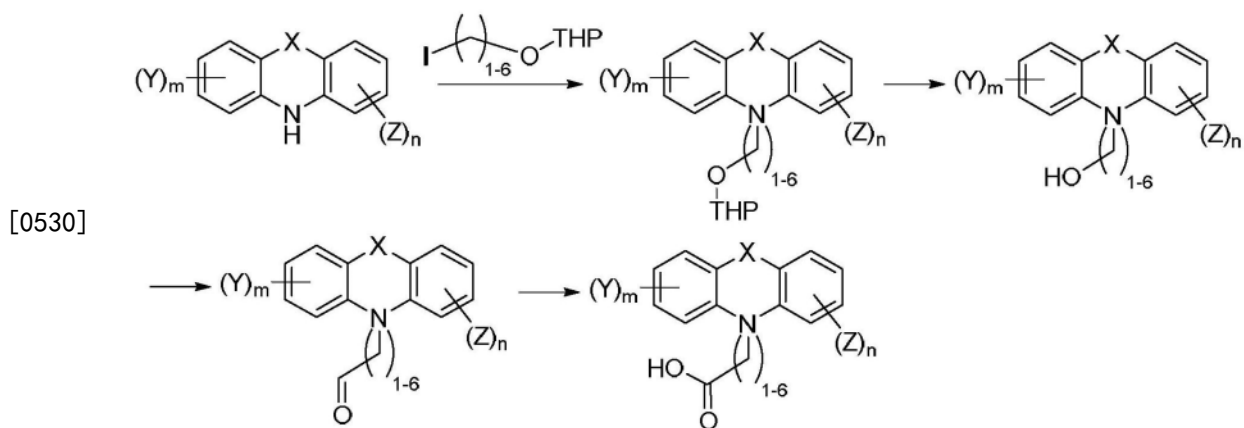
[0526]

R_s = 取代基, 如烷基
 T_1/T_2 = H, 卤素, OR_T , SR_T , NHR_T , 或 $N(R_T)_2$
 R_T = 取代基, 如烷基

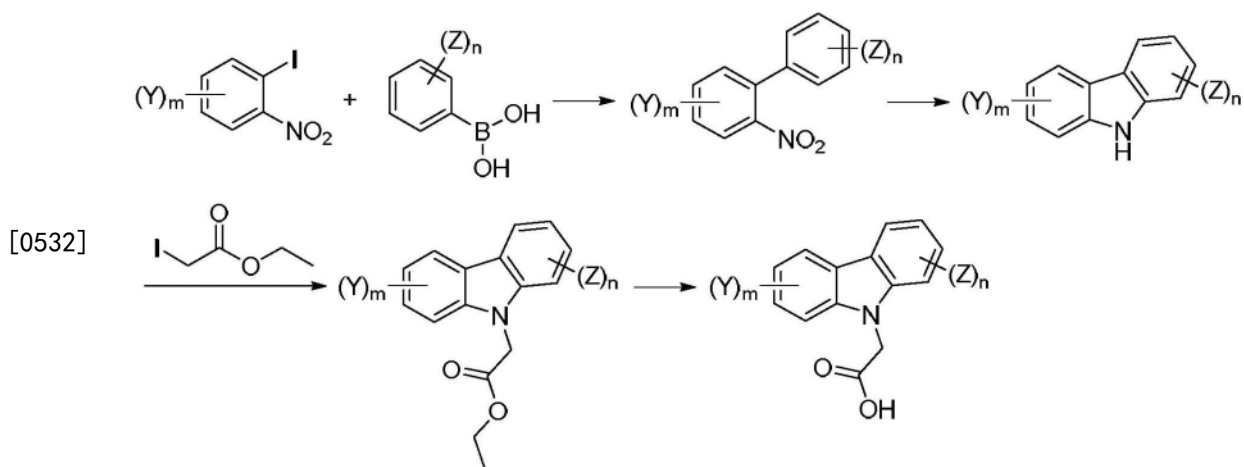
[0527] 方案9



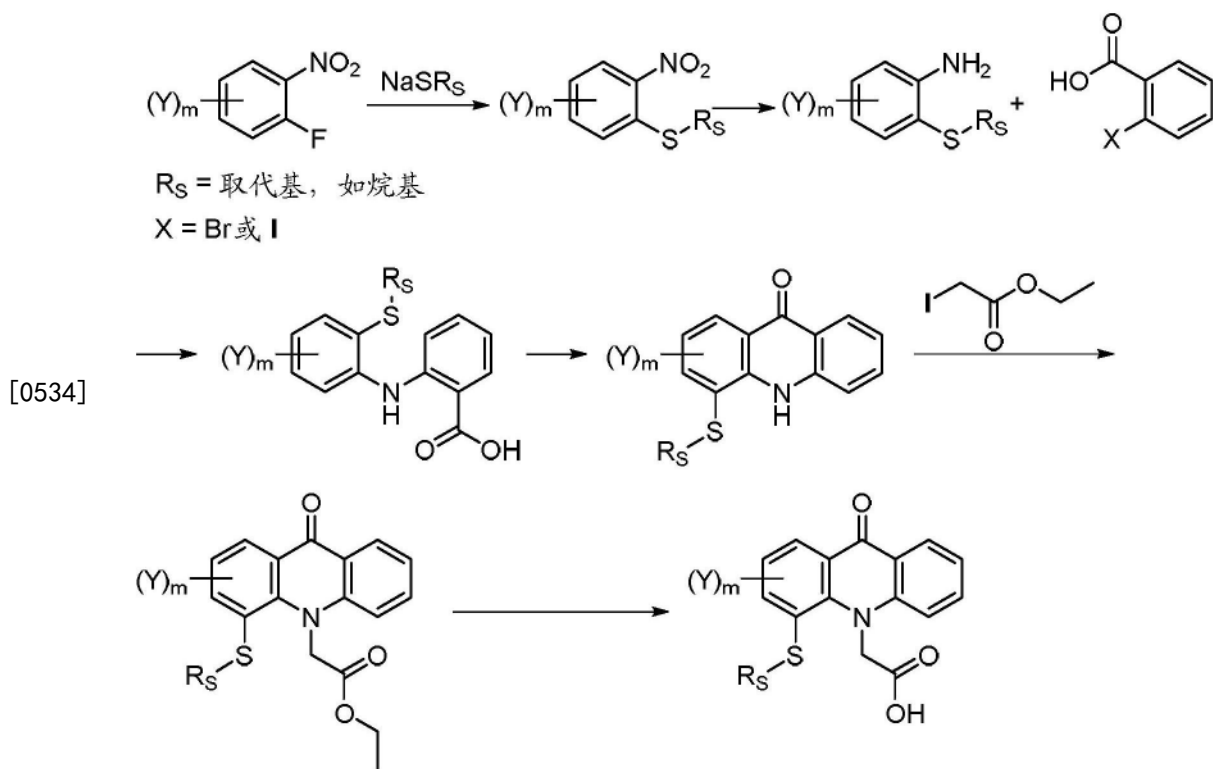
[0529] 方案10



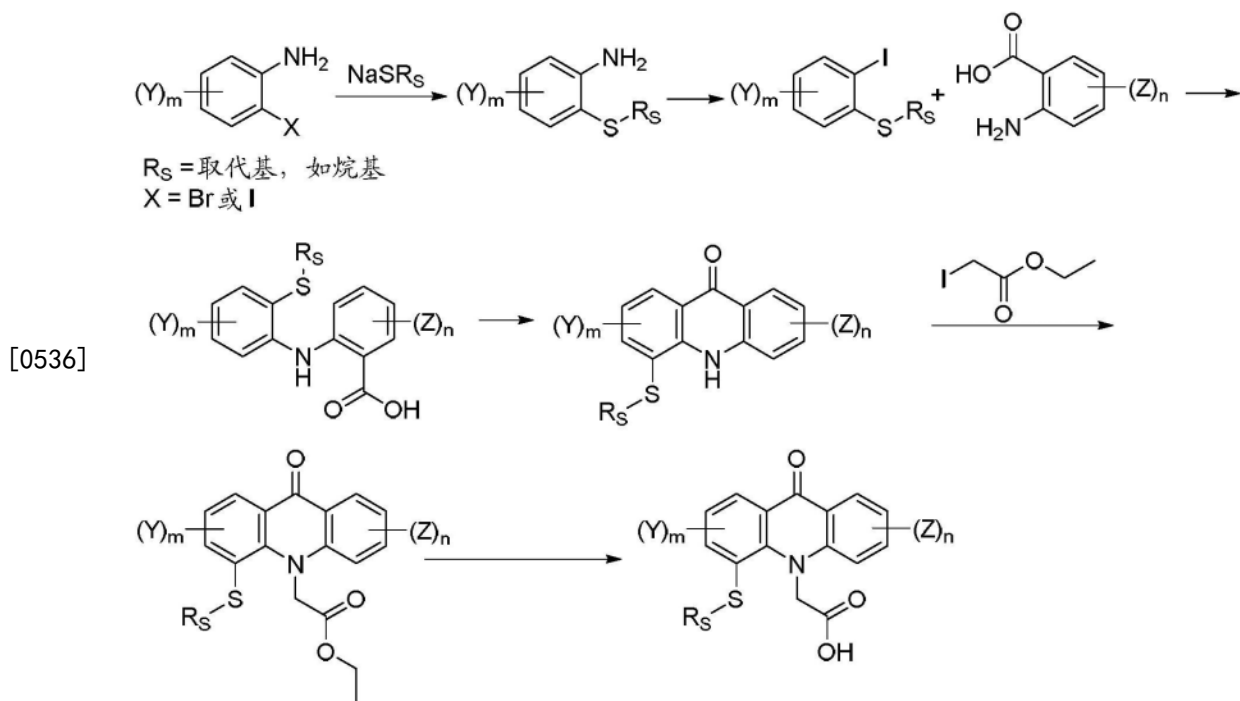
[0531] 方案11



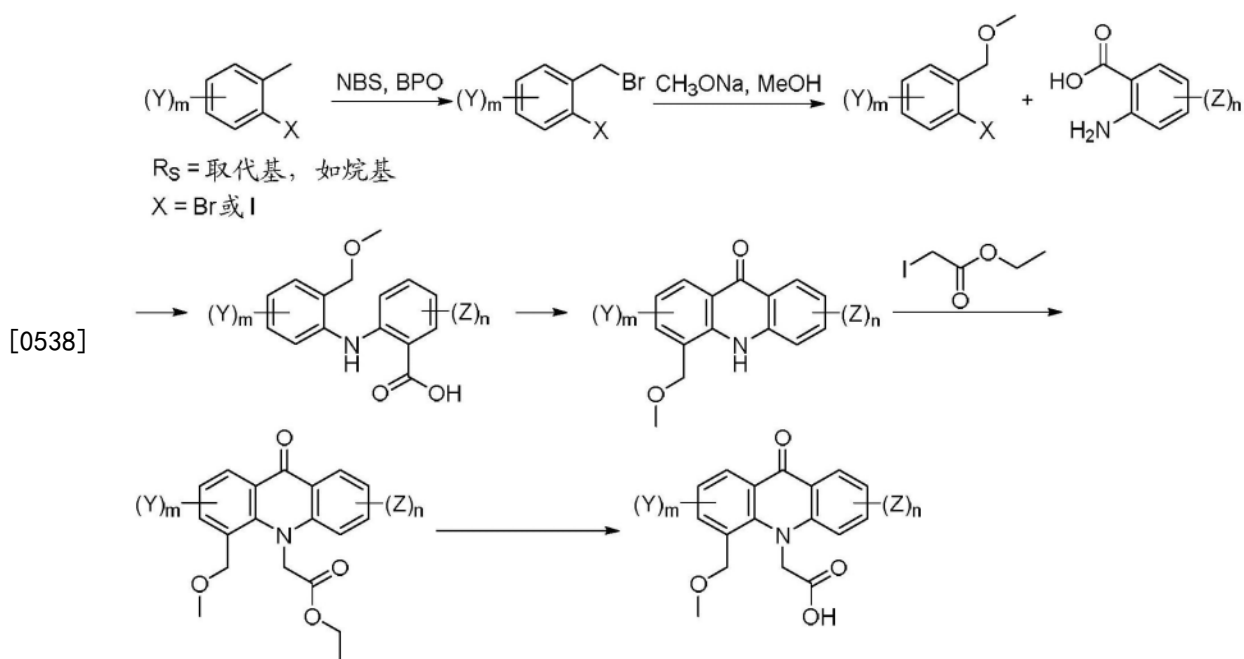
[0533] 方案12a



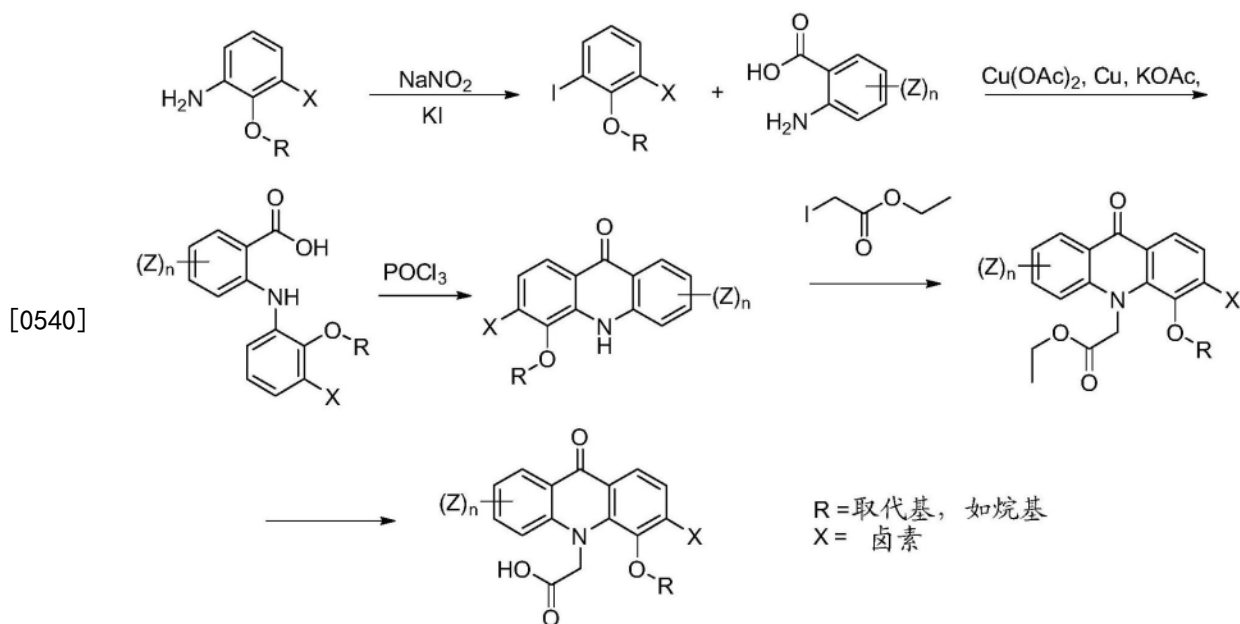
[0535] 方案12b



[0537] 方案13



[0539] 方案14



[0541] 本申请的其他化合物可以使用方案5-14的方法制备。

[0542] 通过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机酸或有机酸反应,可以将本申请化合物制备为药学上可接受的酸加成盐。可选地,可以通过使游离酸形式的化合物与药学上可接受的无机碱或有机碱反应来制备本申请化合物的药学上可接受的碱加成盐。药学上可接受的盐可以包括各种抗衡离子,例如,无机酸或有机酸的抗衡离子,无机碱或有机碱的抗衡离子或通过抗衡离子交换提供的抗衡离子。

[0543] 可用于本文方法的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学物质,可以是无机物(例如,盐酸,硫酸,硝酸,三氯化铝)或有机物(例如,樟脑磺酸,对甲苯磺酸,乙酸,三氟甲磺酸)。酸可以催化或化学计量的形式使用,以促进化学反应。碱是任何碱性化学物质,可以是无机物(例如,碳酸氢钠,氢氧化钾)或有机物(例如,三乙胺,吡啶)。碱可以催

化或化学计量的形式使用,以促进化学反应。

[0544] 或者,可以使用原料或中间体的盐制备本申请化合物的盐形式。本申请化合物的游离酸或游离碱形式可以分别由相应的碱加成盐或酸加成盐制备。例如,可以通过用合适的碱(例如,氢氧化铵溶液,氢氧化钠等)处理,将酸加成盐形式的本申请化合物转化为相应的游离碱。通过用合适的酸(例如盐酸等)处理,可以将碱加成盐形式的本申请化合物转化为相应的游离酸。

[0545] 通过使用氧化剂(例如,3-氯过氧苯甲酸(m-CPBA)和/或过氧化氢)处理,可以将本申请的含氮化合物转化为N-氧化物,得到本申请的其他化合物。因此,当化合价和结构允许时,认为所有所示和要求保护的含氮化合物都包括所示化合物及其N-氧化物衍生物。(可以表示为 $N \rightarrow O$ 或 N^+-O^-)。此外,在其他情况下,本申请化合物中的氮可以转化为N-羟基或N-烷氧基化合物。例如,可以通过用氧化剂如m-CPBA将母体胺氧化来制备N-羟基化合物。当化合价和结构允许时,所有所示和要求保护的含氮化合物也被认为涵盖了所示化合物及其N-羟基(即,N-OH)和N-烷氧基衍生物(即,N-OR,其中R为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、3-14-元碳环3-14-元杂环)。

[0546] 可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备本申请化合物的前药。(例如,有关更多详细信息,参见Saulnier等人,(1994),*Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985)。例如,可以通过使本申请的非衍生化合物与合适的氨基甲酰化剂反应来制备合适的前药。(例如,1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯、对硝基苯碳酸酯等)。具体地,本发明化合物的中心N-乙酸部分和其他类似的羧酸基团可以通过本领域已知的技术进行修饰以产生本发明的有效前药。

[0547] 可以通过本领域普通技术人员已知的方法来制备本申请化合物的保护衍生物。适用于创建保护基团和去除保护基团的技术的详细说明参见:T.W.Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 第3版, John Wiley and Sons, Inc., 1999。

[0548] 本申请的化合物可以在施用过程中方便地制备或形成溶剂合物(例如,水合物)。通过使用有机溶剂,例如二噁英,四氢呋喃或甲醇,在水/有机溶剂混合物中重结晶,可以方便地制备本申请化合物的水合物。

[0549] 旋光异构体可以按照本文所述的步骤由它们各自的旋光前体制备,或者通过拆分外消旋混合物制备。拆分可在拆分剂存在下,通过色谱法或通过反复结晶或本领域技术人员已知的这些技术的某种组合来进行。有关拆分的更多详细信息,参见Jacques, 等人, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* (John Wiley & Sons, 1981)。

[0550] 可以从反应混合物中分离出合成的化合物,并通过柱色谱,高压液相色谱或重结晶等方法进一步纯化。如本领域技术人员所理解的,进一步合成本文中的式的化合物的方法对本领域普通技术人员而言是显而易见的。另外,各种合成步骤可以交替或顺序进行,以得到所需的化合物。另外,本文描述的溶剂,温度,反应持续时间等仅用于说明目的,本领域普通技术人员将认识到,反应条件的变化可以产生本申请的期望的桥连的大环产物。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基方法学(保护和脱保护)是本领域已知的,并且包括例如,描述于R.Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W.Greene和P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第2版, John Wiley and Sons (1991); L.Fieser and M.Fieser, *Fieser and*

Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), 及其后续版本中的那些。

[0551] 可以通过本文描述的任何合成手段通过附加各种官能团来修饰本申请化合物, 以增强选择性生物学特性。这种修饰是本领域已知的, 包括增加向给定生物系统 (例如血液, 淋巴系统, 中枢神经系统) 中的生物渗透, 增加口服利用率, 增加溶解度以允许通过注射给药, 改变新陈代谢和改变排泄率的那些。

[0552] 生物测定

[0553] 本申请的化合物的生物活性可以通过本领域普通技术人员已知的各种生化或细胞测定来测量。下文列出了生物化学和细胞分析的非限制性实例。

[0554] SWAT蛋白FP竞争剂量反应测定

[0555] 将经过验证的STING配体 (例如c-di-GMP) 用读出信号标记 (例如荧光信号, 例如荧光素), 然后有或没有本申请化合物的存在下, 与STING-CTD混合 (例如, 小鼠STING-CTD或人STING-CTD)。测量读出信号的变化 (例如, 通过荧光各向异性), 以确定化合物与STING-CTD的结合。

[0556] 药物组合物

[0557] 另一方面, 提供了一种药物组合物。该药物组合物包含治疗有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐或酯, 以及药学上可接受的载体。

[0558] 可以通过任何常规途径将本申请的化合物作为药物组合物给药, 特别是肠内, 例如, 口服, 例如, 以片剂或胶囊剂的形式, 或肠胃外, 例如, 以注射溶液剂或混悬剂的形式, 或局部, 例如, 以乳液, 凝胶, 软膏或乳霜的形式, 或以鼻剂或栓剂的形式。

[0559] 可以以常规方式通过混合, 制粒或包衣方法制备药物组合物, 其包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本申请化合物与至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的结合。例如, 口服组合物可以是片剂或明胶胶囊, 其包含活性成分以及a) 稀释剂, 例如, 乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸; b) 润滑剂, 例如, 二氧化硅, 滑石粉, 硬脂酸, 其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇。对于片剂还包含c) 粘合剂, 例如, 硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如需要, 还包含d) 崩解剂, 例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物; 和/或e) 吸收剂, 着色剂, 调味剂和甜味剂。可注射的组合物可以是等渗水溶液或悬浮液, 栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备。所述组合物可以是灭菌的和/或包含佐剂, 例如防腐剂, 稳定剂, 润湿剂或乳化剂, 溶液促进剂, 用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外, 它们还可以包含其他具有治疗价值的物质。用于透皮应用的合适制剂包括有效量的本发明化合物与载体。载体可以包含可吸收的药理学可接受的溶剂, 以帮助通过宿主皮肤。例如, 透皮装置可以是绷带的形式, 其包括背衬构件, 包含化合物的贮存器, 任选包含载体, 任选地具有速率控制屏障, 以在长时间中以受控和预定的速率将化合物递送至宿主的皮肤, 并意味着将设备固定在皮肤上。也可以使用基质透皮制剂。例如, 用于局部施用, 例如对皮肤和眼睛施用的合适制剂优选是本领域公知的水溶液, 软膏, 乳膏或凝胶。它们可以包含增溶剂, 稳定剂, 粘度增强剂, 缓冲液和防腐剂。

[0560] 本申请的药物组合物包含治疗有效量的与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的本申请的化合物。如本文所用, 术语“药学上可接受的载体”是指任何类型的无毒, 惰

性固体,半固体或液体填充剂,稀释剂,封包材料或制剂助剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,血清蛋白(例如人血清白蛋白),缓冲物质,例如磷酸盐,甘氨酸,山梨酸或山梨酸钾,饱和植物脂肪酸,水,盐或电解质的部分甘油酯混合物,如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯吡咯烷酮,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚环氧丙烷-嵌段聚合物,羊毛脂,糖,如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;黄芪胶粉;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡,油,例如花生油,棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;丙二醇或聚乙二醇等二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯,琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水,等渗盐水;林格氏液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容性润滑剂,如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂,脱模剂,包衣剂,甜味剂,矫味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂可根据制剂人员的判断,在组合物中包含该成分。

[0561] 本申请的药物组合物可以经口,直肠,肠胃外,脑池内,阴道内,腹膜内,局部(如通过粉剂,软膏或滴剂),经颊或作为经口或经鼻喷雾剂给药于人和其他动物。

[0562] 用于口服给药的液体剂型可以包括药学上可接受的乳剂,微乳剂,溶液剂,混悬剂,糖浆剂和酏剂。除活性化合物外,液体剂型还可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇,异丙醇,碳酸乙酯,乙酸乙酯,苾醇,苯甲酸苾酯,丙二醇,1,3-丁二醇,二甲基甲酰胺,油(尤其是棉籽,花生,玉米,胚芽,橄榄油,蓖麻油和芝麻油),甘油,四氢糠醇,聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯及其混合物。除惰性稀释剂外,口服组合物还可包含佐剂,例如湿润剂,乳化和悬浮剂,甜味剂,调味剂和加香剂。

[0563] 可以根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和助悬剂来配制可注射制剂,例如无菌的可注射水性或油性悬浮液。无菌注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液,悬浮液或乳剂,例如,在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂是水,林格氏液,U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外,常规上使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸用于制备注射剂。

[0564] 为了延长药物的作用,通常希望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体悬浮液来实现。然后,药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又取决于晶体的大小和晶型。或者,可以通过将药物溶解或悬浮在油性载体中来实现肠道外给药药物的延迟吸收。

[0565] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,其可以通过将本申请的化合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体例如可可脂,聚乙二醇或栓剂蜡混合而制备,其在环境温度下为固体,而在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中融化并释放出活性化合物。

[0566] 相似类型的固体组合物也可以用作硬填充明胶胶囊和软填充明胶胶囊中的填充剂,其中使用的赋形剂为乳糖或乳糖,以及高分子量的聚乙二醇等。

[0567] 活性化合物也可以与如上所述的一种或多种赋形剂以微囊形式存在。片剂,糖衣丸,胶囊剂,丸剂和颗粒剂的固体剂型可以通过包衣和衣壳来制备,例如肠溶衣,控释包衣和药物配制领域众所周知的其他包衣。在这种固体剂型中,可以将活性化合物与至少一种惰性稀释剂如蔗糖,乳糖或淀粉混合。此类剂型还可以按照惯例包括惰性稀释剂以外的其

他物质,例如,制片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊剂,片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。

[0568] 用于本申请化合物的局部或透皮给药的剂型包括软膏,糊剂,乳膏,洗剂,凝胶,粉剂,溶液,喷雾剂,吸入剂或贴剂。在无菌条件下,将活性成分与药学上可接受的载体混合,并根据需要混合使用可能需要的防腐剂或缓冲剂。眼科制剂,滴耳剂,眼膏,粉剂和溶液剂也应考虑在本申请的范围內。

[0569] 软膏,糊剂,乳膏和凝胶剂除了可包含本申请中的活性化合物外,还可以包含赋形剂,例如动植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄芪胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或其混合物。

[0570] 除本申请的化合物外,粉末和喷雾剂还可包含赋形剂,例如乳糖,滑石,硅酸,氢氧化铝,硅酸钙和聚酰胺粉末或这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含常规推进剂,例如氯氟烃。

[0571] 透皮贴剂的另一个优点是可以控制化合物向人体的释放。该剂型可通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加穿过皮肤的化合物的流量。可以通过设置速率控制膜或将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0572] 对于任何化合物,治疗有效量都可以通过在细胞培养测定(肿瘤细胞)或动物模型(通常是大鼠,小鼠,兔,狗或猪)中初步估计。动物模型也可用于确定合适的浓度范围和给药途径。然后,这些信息可用于确定对人有用的剂量和给药途径。治疗/预防功效和毒性可以通过细胞培养或实验动物中的标准制药程序确定,例如,ED₅₀(对50%的群体有效的治疗剂量)和LD₅₀(对50%的群体致命的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比为治疗指数,可用LD₅₀/ED₅₀之比表示。优选具有大的治疗指数的药物组合物。剂量可在此范围内变化,具体取决于所用剂型,患者的敏感性以及给药途径。

[0573] 调整剂量和给药方式以提供足够水平的活性剂或保持所需的效果。可以考虑的因素包括疾病状态的严重性,受试者的总体健康状况,受试者的年龄,体重和性别,饮食,给药时间和频率,药物组合,反应敏感性和耐受性/对治疗的反应。长效药物组合物可以每3至4天,每周或每两周一次给药,具体取决于特定制剂的半衰期和清除率。

[0574] 单位剂量组合物中的活性成分(例如,所公开的化合物或其盐,水合物,溶剂合物或异构体的制剂)的量有效量,并根据所涉及的特定治疗而变化。本领域技术人员将理解,有时有必要根据患者的年龄和状况对剂量进行常规改变。剂量也将取决于给药途径。考虑了多种途径,包括口服、肺、直肠、肠胃外、透皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于本申请化合物的局部或透皮给药的剂型包括粉剂,喷雾剂,软膏剂,糊剂,乳膏,洗剂,凝胶,溶液,贴剂和吸入剂。在一个实施方案中,在无菌条件下,将活性化合物与可药用的载体以及所需的任何防腐剂,缓冲剂或推进剂混合。

[0575] 包含本申请的活性化合物的药物组合物可以通常已知的方式例如通过常规的混合,溶解,制粒,糖衣制造,磨细,乳化,包囊,包埋或冻干的方法来制备。可以使用一种或多种包含赋形剂和/或助剂的药学上可接受的载体以常规方式配制药物组合物,所述赋形剂和/或助剂有助于将活性化合物加工成可药用的制剂。当然,适当的剂型取决于所选择的给药途径。

[0576] 配制和给药本申请公开的化合物的技术可在Remington:the Science and

Practice of Pharmacy,第19版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1995)中找到。在一个实施方案中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制剂。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或有机溶液。化合物将以足以提供本文所述范围内所需剂量的量存在于此类药物组合物中。

[0577] 使用方法

[0578] 一方面,本申请提供了一种调节(例如,抑制或刺激)STING蛋白的方法。该方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物。

[0579] 在一些实施方案中,通过 IC_{50} 测量STING蛋白活性的调节。在一些实施方案中,通过 EC_{50} 测量STING蛋白活性的调节。

[0580] 本申请化合物(例如,本文所述的任何一化学式的化合物或选自本文所述的任何化合物)能够治疗或预防由STING表达、活性和/或功能(例如,STING表达、活性和/或功能的失调)引起或与STING表达、活性和/或功能相关的疾病或与STING蛋白参与的一种或多种细胞内途径失调相关的疾病(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。

[0581] 在一个方面,本申请提供了一种治疗或预防疾病的方法,其中所述疾病是由STING表达、活性和/或功能引起的或与其相关的(例如,STING表达、活性和/或功能的失调)。该方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物。一方面,该疾病是STING介导的疾病。

[0582] 一方面,本申请提供了一种治疗或预防与STING蛋白参与的一个或多个细胞内途径失调有关的疾病的方法(例如,细胞内dsDNA介导的I型干扰素激活的失调)。该方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本申请化合物或其药学上可接受的盐或酯或本申请的药物组合物。

[0583] 在一个实施方案中,本申请提供了一种治疗或预防本文所述的任何疾病,病症和病状的方法,其中所述受试者是人。在一个实施方案中,本申请提供了一种治疗方法。在一个实施方案中,本申请提供了一种预防方法。

[0584] 作为STING蛋白的调节剂,本申请的化合物和组合物特别适用于治疗或减轻涉及STING蛋白或涉及与STING有关的一种或多种细胞内途径的疾病、病症或病状的严重性。在一个实施方案中,本申请提供了一种方法,该方法使用可调节非典型环状二核苷酸(CDN)(例如2' 3' cGAMP)与STING蛋白结合的化合物来治疗或减轻疾病、病症或病状的严重性。在一个实施方案中,本申请提供了一种使用调节I型干扰素的合成和/或I型IFN应答的化合物来治疗或减轻疾病、病症或病状的严重性的方法。

[0585] 一方面,本申请还提供了一种治疗或预防细胞增生性疾病如增生、不典型增生(dysplasia)或癌前病变的方法。不典型增生是病理学家在活检中可识别出的癌前病变的最早形式。可以给药本申请的化合物以防止增生、不典型增生或癌前病变的持续发展或癌变。癌前病变的例子可能发生在皮肤,食道组织,乳房和宫颈上皮内组织中。

[0586] 在一个实施方案中,该疾病或病症包括但不限于免疫障碍、自身免疫、细胞增殖性疾病或病症、癌症、炎症、恶病质、神经退行性疾病或病症、神经系统疾病或病症、心脏功能障碍、移植或感染(例如,病毒,细菌和/或真菌感染或其他微生物引起的感染)。

[0587] 在一个实施方案中,该疾病或病症是细胞增殖性疾病或病症。

[0588] 如本文所用,术语“细胞增殖性疾病”是指细胞的失调或异常生长或两者而导致不希望的病状或疾病的发展的状况,所述病状或疾病可能是或可能不是癌性的。示例性的细胞增生性疾病或病症涵盖多种疾病,其中所述疾病中细胞分裂失调。示例性细胞增殖性疾病包括但不限于肿瘤、良性肿瘤、恶性肿瘤、癌前病、原位肿瘤、包膜肿瘤、转移性肿瘤、液体肿瘤、实体瘤、免疫肿瘤、血液肿瘤、癌症、癌、白血病、淋巴瘤、肉瘤和快速分裂的细胞。如本文所用,术语“快速分裂的细胞”被定义为以超过或大于相同组织中相邻或并列的细胞之间预期或观察到的速率分裂的任何细胞。细胞增殖性疾病或病症包括前期癌或前期癌病症。细胞增殖性疾病或病症包括癌症。

[0589] 在一个实施方案中,增生性疾病或病症是非癌性的。在一个实施方案中,非癌性疾病或病症包括但不限于,类风湿关节炎;炎症;自身免疫性疾病;淋巴增生性疾病;肢端肥大症;类风湿性脊柱炎;骨关节炎;痛风;其他关节炎病状;败血症;败血症性休克;内毒素性休克;革兰氏阴性败血症;中毒性休克综合征;哮喘;成人呼吸窘迫综合征;慢性阻塞性肺疾病;慢性肺炎;炎症性肠病;克罗恩病;与皮肤有关的过度增生性疾病;牛皮癣;湿疹;特应性皮炎;色素沉着障碍;与眼睛有关的过度增生性疾病;与年龄有关的黄斑变性;溃疡性结肠炎;胰腺纤维化;肝纤维化;急性肾脏病和慢性肾脏病;肠易激综合征;胃灼热(pyrosis);再狭窄;脑疟疾;中风和缺血性损伤;神经创伤;阿尔茨海默氏病;亨廷顿病;帕金森氏病;急性和慢性疼痛;过敏性鼻炎;过敏性结膜炎;慢性心力衰竭;急性冠状动脉综合征;恶病质;疟疾;麻风病;利什曼病;莱姆病(Lyme disease);Reiter综合征;急性滑膜炎;肌肉变性,滑囊炎;肌腱炎;腱鞘炎;椎间盘破裂或脱出综合征;骨硬化病;血栓形成;再狭窄;矽肺;肺硬化症;骨质疏松症等骨吸收性疾病;移植物抗宿主反应;纤维脂肪增生;1型脊髓小脑共济失调;CLOVES综合征;丑角鱼鳞癣;巨指症综合征;普罗秋斯综合征(Wiedemann综合征);LEOPARD综合征;系统性硬化症;多发性硬化症;狼疮;纤维肌痛;艾滋病和其他病毒性疾病,例如带状疱疹,I或II型单纯性疱疹,流感病毒和巨细胞病毒;糖尿病;偏侧发育过度-多发性脂肪过多综合征;巨头畸形;罕见的低血糖症,Klippel-Trenaunay综合征;错构瘤;Cowden综合征;或过度生长的高血糖症。

[0590] 在一个实施方案中,增生性疾病是癌症。在一个实施方案中,癌症是肺癌,结肠癌,乳腺癌,前列腺癌,肝癌,胰腺癌,脑癌,肾癌,卵巢癌,胃癌,皮肤癌,骨癌,胃癌,乳腺癌,胰腺癌,神经胶质瘤,胶质母细胞瘤,肝细胞癌,乳头状肾癌,头颈部鳞状细胞癌,白血病,淋巴瘤,骨髓瘤或实体瘤。

[0591] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症:乳腺癌;卵巢癌;宫颈癌;前列腺癌;睾丸癌,泌尿生殖道癌;食管癌;喉癌,胶质母细胞瘤;成神经细胞瘤;胃癌;皮肤癌,角化棘皮瘤;肺癌,表皮样癌,大细胞癌,小细胞癌,肺腺癌;骨癌;结肠癌;结肠直肠癌,胰腺癌,腺癌;甲状腺,滤泡癌,未分化癌,乳头状癌;精原细胞瘤;黑色素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道癌;肾癌;骨髓疾病;淋巴疾病,霍奇金氏病,毛细胞瘤;颊腔和咽(口)癌,嘴唇癌,舌头癌,嘴癌,咽癌;小肠癌;结肠直肠癌,大肠癌,直肠癌,脑和中枢神经系统癌;慢性粒细胞性白血病和白血病;术语“癌症”包括但不限于以下癌症:骨髓瘤,淋巴瘤或胃癌、肾癌或以下癌症:头颈癌或口咽癌,非小细胞肺癌(NSCLC),子宫内膜癌,肝癌,非霍奇金淋巴瘤和肺癌。

[0592] 术语“癌症”也指由恶性增生性细胞的增殖引起的任何癌症,例如肿瘤,肿瘤,癌,

肉瘤,白血病,淋巴瘤等。例如,癌症包括但不限于间皮瘤,白血病和淋巴瘤,例如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL),非皮肤外周T细胞淋巴瘤,与人T细胞嗜淋巴细胞病毒(HTLV)相关的淋巴瘤,例如成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL),B细胞淋巴瘤,急性非淋巴细胞性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,慢性骨髓性白血病,急性骨髓性白血病,淋巴瘤和多发性骨髓瘤,非霍奇金淋巴瘤,急性淋巴白血病(ALL),慢性淋巴白血病(CLL),霍奇金淋巴瘤,伯基特淋巴瘤,成人T细胞白血病淋巴瘤,急性髓细胞性白血病(AML),慢性髓细胞性白血病(CML)或肝细胞癌。进一步的例子包括骨髓增生异常综合症,儿童时期的实体瘤,例如脑瘤,神经母细胞瘤,视网膜母细胞瘤,威尔姆斯瘤,骨肿瘤和软组织肉瘤,成人常见的实体瘤,例如头颈癌(例如口腔癌,喉癌,鼻咽癌和食道癌),泌尿生殖道癌(例如前列腺癌,膀胱癌,肾癌,子宫癌,卵巢癌,睾丸癌),肺癌(例如,小细胞癌和非小细胞),乳腺癌,胰腺癌,黑色素瘤和其他皮肤癌,胃癌,脑瘤,与戈林综合症相关的肿瘤(例如,髓母细胞瘤,脑膜瘤等)和肝癌。可以通过本发明化合物治疗的癌症的另外的示例包括但不限于骨骼癌或平滑肌癌,胃癌,小肠癌,直肠癌,唾液腺癌,子宫内膜癌,肾上腺癌,肛门癌,直肠癌,甲状旁腺癌和垂体癌。

[0593] 癌症还可能包括结肠癌,常见腺瘤性息肉癌,遗传性非息肉性结肠直肠癌或黑色素瘤。另外,癌症包括但不限于唇癌,喉癌,下咽癌,舌癌,唾液腺癌,胃癌,腺癌,甲状腺癌(髓和乳头状甲状腺癌),肾癌,肾实质癌,子宫颈癌,子宫体癌,子宫内膜癌,绒毛膜癌,睾丸癌,泌尿系癌,黑色素瘤,脑肿瘤,例如胶质母细胞瘤,星形细胞瘤,脑膜瘤,髓母细胞瘤和周围神经外胚层肿瘤,胆囊癌,支气管癌,多发性骨髓瘤,基底肉瘤,畸胎瘤,视网膜母细胞瘤,脉络膜黑色素瘤,精原细胞瘤,横纹肌肉瘤,颅咽管肉瘤,骨肉瘤,软骨肉瘤,肌肉瘤,脂肪肉瘤,纤维肉瘤,尤因肉瘤和浆细胞瘤。

[0594] 癌症还可能包括结肠直肠癌,甲状腺癌,乳腺癌和肺癌;以及骨髓增生异常,例如真性红细胞增多症,血小板增多症,骨髓纤维化伴骨髓纤维化,慢性粒细胞性白血病,慢性髓单细胞性白血病,高嗜酸性粒细胞增多综合症,青少年粒细胞性白血病和全身性肥大细胞疾病。在一个实施方案中,本申请化合物可用于治疗造血系统疾病,特别是急性髓性白血病(AML),慢性髓性白血病(CML),急性早幼粒细胞白血病和急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0595] 示例性癌症还可以包括但不限于肾上腺皮质癌,与AIDS有关的癌症,与AIDS有关的淋巴瘤,肛门癌,肛门直肠癌,肛管癌,阑尾癌,儿童小脑星形细胞瘤,儿童小脑星形细胞瘤,基底细胞癌,皮肤癌(非黑色素瘤),胆道癌,肝外胆管癌,肝内胆管癌,膀胱癌,泌尿膀胱癌(urinarybladdercancer),骨和关节癌,骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤,脑癌,脑瘤,脑干神经胶质瘤,小脑星形细胞瘤,脑星形细胞瘤/恶性神经胶质瘤,室管膜瘤,髓母细胞瘤,幕上原始神经外胚层肿瘤,视觉通路和下丘脑神经胶质瘤,乳腺癌,支气管腺瘤/类癌,类癌肿瘤,胃肠道癌,神经系统癌,神经系统淋巴瘤,中枢神经系统癌,中枢神经系统淋巴瘤,宫颈癌,儿童期癌症,慢性淋巴细胞性白血病,慢性粒细胞性白血病,慢性骨髓及外骨髓增生性疾病,结肠癌,大肠癌,皮肤T细胞淋巴瘤,淋巴样肿瘤,蕈样真菌病,Seziary综合症,子宫内膜癌,食道癌,颅外生殖细胞瘤,生殖腺外生殖细胞瘤,肝外胆管癌,眼癌,眼内黑色素瘤,视网膜母细胞瘤,胆囊癌,胃癌,胃肠道类癌,胃肠道间质瘤(GIST),生殖细胞肿瘤,卵巢生殖细胞肿瘤,妊娠滋养细胞肿瘤神经胶质瘤,头颈癌,肝细胞(肝)癌,霍奇金淋巴瘤,下咽癌,眼内黑素瘤,眼癌,胰岛细胞瘤(内分泌胰腺),卡波济肉瘤,肾癌,肾脏癌,肾癌,喉癌,急性淋巴母细胞白血病,急性骨髓性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,慢性骨髓性白血病,毛

细胞白血病,唇和口腔癌,肝癌,肺癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,艾滋病相关淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,原发性中枢神经系统淋巴瘤,巨球蛋白血症,髓母细胞瘤,黑素瘤,眼内(眼)黑素瘤,默克尔细胞癌,间皮瘤恶性,间皮瘤,转移性鳞状上皮癌,口腔癌,舌癌,多发性内分泌瘤形成综合征,蕈样真菌病,骨髓增生异常综合症,骨髓增生异常/骨髓增生性疾病,慢性骨髓性白血病,急性髓性白血病,多发性骨髓瘤,慢性骨髓增生性疾病,鼻咽癌,神经母细胞瘤,口癌,口腔癌,口咽癌,卵巢癌,卵巢上皮癌,卵巢低度恶性潜能肿瘤,胰腺癌,胰岛细胞胰腺癌,鼻旁窦和鼻腔癌,甲状旁腺癌,阴茎癌,咽癌,嗜铬细胞瘤,成胚细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤,垂体瘤,浆细胞瘤/多发性骨髓瘤,胸膜肺母细胞瘤,前列腺癌,直肠癌,肾盂癌和输尿管癌,移行细胞癌,视网膜母细胞瘤,横纹肌肉瘤,唾液腺癌,尤文氏肉瘤,卡波济肉瘤,软组织肉瘤,子宫癌,子宫肉瘤,皮肤癌(非黑素瘤),皮肤癌(黑素瘤),默克尔细胞皮肤癌,小肠癌,软组织肉瘤,鳞状细胞癌,胃癌(胃上皮癌),幕上原始神经外胚层肿瘤,睾丸癌,咽喉癌,胸腺瘤,胸腺瘤和胸腺癌,甲状腺癌,肾盂和输尿管及其他泌尿器官的移行细胞癌,妊娠滋养细胞肿瘤,尿道癌,子宫内膜子宫癌,子宫肉瘤,子宫体癌,阴道癌,外阴癌和Wilms肿瘤。

[0596] “血液系统的细胞增生性疾病”是涉及血液系统的细胞的细胞增生性疾病或病症。血液系统的细胞增生性疾病可包括淋巴瘤,白血病,髓样肿瘤,肥大细胞瘤,骨髓增生异常,良性单克隆球蛋白病,淋巴瘤样肉芽肿,淋巴瘤样丘疹,真性红细胞增多症,慢性粒细胞性白血病,原因不明的性骨髓外化生和原发性血小板增多症。血液系统的细胞增生性疾病可包括血液系统细胞的增生,不典型增生和化生。本申请的化合物和组合物可以用于治疗选自血液癌症或血液细胞增殖性疾病的癌症。血液系统癌症可包括多发性骨髓瘤,淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤,非霍奇金淋巴瘤,儿童淋巴瘤以及淋巴细胞性和皮肤性淋巴瘤),白血病(包括儿童白血病,毛细胞白血病,急性淋巴细胞性白血病,急性骨髓性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,慢性骨髓性白血病,慢性粒细胞性白血病和肥大细胞白血病),骨髓瘤和肥大细胞瘤。

[0597] “肺的细胞增生性疾病”是涉及肺细胞的细胞增生性疾病或病症。肺细胞增生性疾病可包括影响肺细胞的所有形式的细胞增生性疾病。肺细胞增生性疾病可包括肺癌,肺的癌前或癌症初期状态,肺的良性生长或病变,肺的恶性生长或病变以及除肺以外的身体组织和器官的转移性病变。本申请的化合物和组合物可用于治疗肺癌和肺的增生性疾病。肺癌可包括肺的所有形式的癌症。肺癌可包括恶性肺肿瘤、原位癌、典型的类癌肿瘤和非典型的类癌肿瘤。肺癌可包括小细胞肺癌(“SCLC”)、非小细胞肺癌(“NSCLC”)、鳞状细胞癌、腺癌、小细胞癌、大细胞癌、腺鳞状细胞癌和间皮癌。肺癌可包括“瘢痕癌”、细支气管肺泡癌、巨细胞癌、梭形细胞癌和大细胞神经内分泌癌。肺癌可包括具有组织学和超微结构异质性(例如,混合细胞类型)的肺肿瘤。

[0598] 肺的细胞增生性疾病可包括肺的增生、化生和异型增生。肺的细胞增生性疾病可以包括石棉诱导的增生、鳞状化生、和良性反应性间皮化生。肺的细胞增生性疾病可包括柱状上皮被分层的鳞状上皮替代和粘膜异型增生。暴露于吸入性有害环境物质(例如香烟烟雾和石棉)的个体发生肺细胞增生性疾病的风险可能会增加。可能使个体容易发展成肺细胞增生性疾病的先前的肺部疾病可包括慢性间质性肺病、坏死性肺病、硬皮病、类风湿病、结节病、间质性肺炎、肺结核、反复性肺炎、特发性肺纤维化、肉芽肿、石棉沉滞症、纤维性肺

泡炎和霍奇金病。

[0599] “结肠的细胞增生性病症”为涉及结肠细胞的细胞增生性病症。结肠的细胞增生性病症为结肠癌。本申请的化合物和组合物可用于治疗结肠癌或结肠的细胞增生性病症。结肠癌可包括结肠的所有形式的癌症。结肠癌可包括散发性和遗传性结肠癌。结肠癌可包括恶性结肠赘生物、原位癌、典型类癌瘤和非典型类癌瘤。结肠癌可包括腺癌、鳞状细胞癌和腺鳞癌。结肠癌可与选自遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族腺瘤性息肉病、Gardner's 综合征、Peutz-Jeghers 综合征、Turcot's 综合征和幼年性息肉病的遗传性综合征有关。结肠癌可由选自遗传性非息肉病性结肠直肠癌、家族腺瘤性息肉病、Gardner's 综合征、Peutz-Jeghers 综合征、Turcot's 综合征和幼年性息肉病的遗传性综合征引起。

[0600] 结肠的细胞增生性病症可包括结肠癌、结肠的癌前病况、结肠的腺瘤性息肉和结肠的异时病灶。结肠的细胞增生性病症可包括腺瘤。结肠的细胞增生性病症可以以结肠的增生、化生和发育不良为特征。可使个体倾向于发展结肠的细胞增生性病症的先前的结肠病包括先前的结肠癌。可使个体倾向于发展结肠的细胞增生性病症的当前疾病包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。结肠的细胞增生性病症可与选自p53、ras、FAP和DCC的基因中的突变有关。由于选自p53、ras、FAP和DCC的基因中存在突变,个体可具有提高的发展结肠的细胞增生性病症的风险。

[0601] “胰腺的细胞增生性病症”为涉及胰腺细胞的细胞增生性病症。本申请的化合物和组合物可用于治疗胰腺癌和胰腺的细胞增生性病症。胰腺的细胞增生性病症可包括影响胰腺细胞的所有形式的细胞增生性病症。胰腺的细胞增生性病症可包括胰腺癌、胰腺的癌前期或癌前病况、胰腺增生和胰腺发育不良、胰腺的良性生长或病灶和胰腺的恶性生长或病灶,以及体内除胰腺以外的组织和器官的转移性病灶。胰腺癌包括胰腺的所有形式的癌症。胰腺癌可包括导管腺癌、腺鳞癌、多形性巨细胞癌、粘液腺癌、破骨细胞样巨细胞癌、粘液囊腺癌、腺泡癌、未分类大细胞癌、小细胞癌、胰母细胞瘤、乳头状肿瘤、粘液囊腺瘤、乳头状囊性肿瘤和浆液囊腺瘤。胰腺癌还可包括具有组织学和超微结构异质性(例如,混合细胞类型)的胰腺赘生物。

[0602] “前列腺的细胞增生性病症”为涉及前列腺细胞的细胞增生性病症。本申请的化合物和组合物可用于治疗前列腺癌和前列腺的细胞增生性病症。前列腺的细胞增生性病症可包括影响前列腺细胞的所有形式的细胞增生性病症。前列腺的细胞增生性病症可包括前列腺癌、前列腺的癌前期或癌前病况、前列腺的良性生长或病灶和前列腺的恶性生长或病灶,以及体内除前列腺之外的组织和器官中的转移性病灶。前列腺的细胞增生性病症可包括前列腺增生、化生和发育不良。

[0603] “皮肤的细胞增生性病症”为涉及皮肤细胞的细胞增生性病症。本申请的化合物和组合物可用于治疗皮肤癌和皮肤的细胞增生性病症。皮肤的细胞增生性病症可包括影响皮肤细胞的所有形式的细胞增生性病症。皮肤的细胞增生性病症可包括皮肤的癌前期或癌前病况、皮肤的良性生长或病灶、黑色素瘤、恶性黑色素瘤和其它皮肤恶性生长或病灶,以及体内除皮肤之外的组织和器官的转移性病灶。皮肤的细胞增生性病症可包括增生、化生和发育不良。

[0604] “卵巢的细胞增生性病症”为涉及卵巢细胞的细胞增生性病症。本申请的化合物和组合物可用于治疗卵巢癌和卵巢的细胞增生性病症。卵巢的细胞增生性病症包括影响卵巢

细胞的所有形式的细胞增生性病症。卵巢的细胞增生性病症可包括卵巢的癌前期或癌前病况、卵巢的良性生长或病灶、卵巢癌、卵巢的恶性生长或病灶以及体内除卵巢之外的组织和器官中的转移性病灶。卵巢的细胞增生性病症可包括卵巢细胞增生、化生和发育不良。

[0605] “乳腺的细胞增生性病症”为涉及乳腺细胞的细胞增生性病症。本申请的化合物和组合物可用于治疗乳腺癌和乳腺的细胞增生性病症。乳腺的细胞增生性病症可包括影响乳腺细胞的所有形式的细胞增生性病症。乳腺的细胞增生性病症可包括乳腺癌、乳腺的癌前期或癌前病况、乳腺的良性生长或病灶和乳腺的恶性生长或病灶,以及体内除乳腺之外的组织和器官中的转移性病灶。乳腺的细胞增生性病症可包括乳腺增生、化生和发育不良。

[0606] 在一个实施方案中,该疾病或病症包括但不限于由以下引起的或与之相关的疾病或病症:溶组织内阿米巴、卡氏肺囊虫、克鲁斯锥虫、布鲁斯锥虫、墨西哥利什曼原虫、溶组织梭状芽胞杆菌、金黄色葡萄球菌、口蹄疫病毒或法氏短膜虫、以及与骨质疏松症、自身免疫、血吸虫病、疟疾、肿瘤转移、异染性脑白质营养不良、肌营养不良或肌萎缩症相关的疾病或病症。

[0607] 疾病或病症的另外的实例包括但不限于由以下引起或与之有关的疾病或病症:兽类和人类致病性原虫、顶复门(Apicomplexa)或肉鞭门(Sarcomastigophora)的胞内活动寄生虫,锥体虫(*Trypanosoma*),疟原虫(*Plasmodia*),利什曼虫(*Leishmania*),巴贝西虫(*Babesia*)和泰勒虫(*Theileria*),隐孢子虫(*Cryptosporidia*),肉孢子虫(*Sarcocystida*),阿米巴虫(*Amoebia*),双孢子球虫(*Coccidia*)和滴虫(*Trichomonadia*)。例如,所述疾病或病症包括但不限于:由例如恶性疟原虫(*Plasmodium falciparum*)引起的热带疟疾(*Malaria tropica*),由间日疟原虫(*Plasmodium vivax*)或卵形疟原虫(*Plasmodium ovale*)引起的三日疟(*Malaria tertiana*);三日疟原虫(*Plasmodium malariae*)引起的四日疟(*Malaria quartana*);由弓形虫(*Toxoplasma gondii*)引起的弓形体病(*Toxoplasmosis*),由贝氏等孢球虫(*Isospora belli*)引起的球虫病(*Coccidiosis*),由猪人肉孢子虫(*Sarcocystis suis hominis*)引起的肠肉孢子虫病(*Sarcosporidiosis*),由溶组织内阿米巴(*Entamoeba histolytica*)引起的痢疾,由微小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*)引起的隐孢子虫病(*Cryptosporidiosis*),由美洲锥虫(*Trypanosoma cruzi*)引起的恰加斯氏病(*Chagas*);由布氏罗得西亚锥虫(*Trypanosoma brucei rhodesiense*)或布氏冈比亚锥虫(*gambiense*)引起的昏睡病,皮肤和内脏以及其他形式的利什曼病;由兽致病原生动物引起的疾病或病症,如小泰勒虫(*Theileria parva*),引起东海岸牛发热的病原体;刚果锥虫(*Trypanosoma congolense congolense*)或活动锥虫(*Trypanosoma vivax vivax*),布氏锥虫(*Trypanosoma brucei brucei*),引起非洲那加那牛病的病原体;引起苏拉病的布氏锥虫伊氏亚种(*Trypanosoma brucei evansi*);双芽巴贝西虫(*Babesia bigemina*),引起家牛和野牛得克萨斯热的病原体;牛巴贝西虫(*Babesia bovis*),引起欧洲牛巴贝西虫病以及狗、猫和羊巴贝西虫病的病原体;引起羊、牛和猪的肉孢子虫病的绵羊犬住肉孢子虫(*Sarcocystis ovis canis*)和牦牛犬住肉孢子虫(*ovifelis*)病原体;隐孢子虫(*Cryptosporidia*),引起牛和鸟隐孢子虫病的病原体;艾美耳球虫(*Eimeria*)和等孢球虫(*Isospora*)种,引起兔、牛、绵羊、山羊、猪和鸟,尤其是小鸡和火鸡的球虫病的病原体。立克次体包括如猫立克次体、普氏立克次体、立氏立克次体、斑疹伤寒立克次体、康氏立克次体、非洲立克次体并导致疾病,例如斑疹伤寒,立克次体痘,南欧斑疹热,非洲蜱叮咬热,洛矶山

斑疹热,澳大利亚壁虱传染性斑伤寒,弗林德斯岛壁虱热和昆士兰蜱媒斑疹伤寒。

[0608] 在一个实施方案中,该疾病或病症是由一种或多种细菌引起或与之相关的。细菌的实例包括但不限于革兰氏阳性生物(例如,金黄色葡萄球菌,表皮葡萄球菌,粪肠球菌和屎肠球菌,肺炎链球菌)和革兰氏阴性生物(例如,铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、嗜麦芽黄单胞菌、大肠杆菌、肠杆菌属、肺炎克雷伯菌和沙门氏菌)。

[0609] 在一个实施方案中,该疾病或病症是由一种或多种真菌引起或与之相关的。真菌的实例包括但不限于白色念珠菌,组织胞浆菌属新型细球菌(*Histoplasma neoformans*),粗球孢子菌和马尔尼菲青霉菌。

[0610] 在一个实施方案中,该疾病或病症是神经系统疾病或病症。在一个实施方案中,神经系统疾病或疾病涉及中枢神经系统(例如,脑,脑干和小脑),周围神经系统(例如,颅神经),和/或自主神经系统(例如,其中一部分位于中枢和周围神经系统)。

[0611] 神经系统疾病的实例包括但不限于获得性癫痫性失语症;急性播散性脑脊髓炎;肾上腺脑白质营养不良;年龄相关性黄斑变性;胼胝体发育不全;失认症;Aicardi综合征;亚历山大病;Alpers病;交替性偏瘫;阿尔茨海默病;血管性痴呆;肌萎缩侧索硬化症;无脑畸形;安格曼综合征;血管瘤病;缺氧;失语症;失用症;蛛网膜囊肿;蛛网膜炎;Anron1-Chiari畸形;动静脉畸形;阿斯伯格综合征;共济失调远传;注意力缺陷多动障碍;自闭症;植物神经功能紊乱;背疼;巴特病;白塞病;贝尔麻痹;良性基本眼睑痉挛;良性病灶;肌萎缩;良性颅内高压;Binswanger病;眼睑痉挛;Bloch Sulzberger综合征;臂丛神经损伤;脑脓肿;脑损伤;脑肿瘤(包括多形性胶质母细胞瘤);脊柱肿瘤;Brown-Sequard综合征;Canavan病;腕管综合征;灼痛;中枢疼痛综合征;脑桥中央髓鞘溶解;头部障碍(cephalic disorder);脑动脉瘤;脑动脉硬化;脑萎缩;脑巨人症;脑瘫;Charcot-Marie-Tooth病;化疗引起的神经病变和神经性疼痛;Chiari畸形;舞蹈病;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病;慢性疼痛;慢性局部疼痛综合征;Coffin Lowry综合征;昏迷,包括持续的植物人状态;先天性面部双瘫;皮质基底节变性;颅动脉炎;颅缝早闭;Creutzfeldt-Jakob病;累积性创伤障碍;库欣综合征;巨细胞包涵体病;巨细胞病毒感染;舞眼-舞足综合征;Dandy-Walker综合征;道森病;De Morsier综合征;Dejerine-Klumke麻痹;痴呆;皮炎;糖尿病神经病变;弥漫性硬化;自主神经功能异常;书写困难;诵读困难;肌张力障碍;早期婴儿癫痫性脑病;空泡蝶鞍综合征;脑炎;脑膨出;脑三叉神经血管瘤病;癫痫;Erb麻痹;特发性震颤;法布里病;Fahr综合征;昏厥;家族性痉挛性瘫痪;热性惊厥;Fisher综合征;弗里德赖希共济失调;额颞痴呆和其它“tau病”;戈谢病;格斯特曼综合征;巨细胞动脉炎;巨细胞包涵体疾病;球形细胞脑白质营养不良;格林-巴利综合征;HTLV-1相关性脊髓病;Hallervorden-Spatz病;头部受伤;头痛;面肌痉挛;遗传性痉挛性截瘫;遗传性共济失调性多发性神经炎(heredopathia atactica polyneuritiformis);耳部带状疱疹;带状疱疹;Hirayama综合征;HIV相关的痴呆和神经病(也是AIDS的神经系统表现);全前脑畸形;亨廷顿病和其它多聚谷氨酰胺重复疾病;积水;脑积水;皮质醇增多症;缺氧;免疫介导的脑脊髓炎;包涵体肌炎;色素失禁症;婴儿植烷酸贮积病;婴儿痉挛性疾病;婴儿痉挛;炎性肌病;颅内囊肿;颅内高压;Joubert综合征;Kearns-Sayre综合征;肯尼迪病;Kinsbourne综合征;Klippel Feil综合征;Krabbe病;Kugelberg-Welander病;库鲁病(kuru);拉福拉病;Lambert-Eaton肌无力综合征;Landau-Kleffner综合征;外侧延髓(Wallenberg)综合征;学习障碍;利氏病;

Lennox-Gustaut综合征;Lesch-Nyhan综合征;脑白质营养不良;路易体痴呆;无脑回畸形;锁定综合征;Lou Gehrig病(即运动神经元病或肌萎缩侧索硬化症);腰椎间盘突出疾病;莱姆病—神经系统后遗症;马查多-约瑟夫病;巨脑症(macrencephaly);巨脑(megalencephaly);Melkersson-Rosenthal综合征;梅尼埃病;脑膜炎;门克斯病;异染性脑白质营养不良;小头畸形;偏头痛;米勒费舍尔综合征;小中风;线粒体肌病;Mobius综合征;单体肌萎缩;运动神经元病;Moyamoya病;粘多糖病;多发性梗塞性痴呆;多灶性运动神经病变;多发性硬化症和其它脱髓鞘疾病;多系统萎缩伴体位性低血压;肌营养不良症;重症肌无力;髓鞘弥漫性硬化症;婴儿肌阵挛性脑病;肌阵挛;肌病;先天性肌强直;发作性睡病;神经纤维瘤病;抗精神病药致恶性综合征;AIDS的神经系统表现;狼疮的神经系统后遗症;神经性肌强直;神经元蜡样脂褐质沉积症;神经元迁移障碍;尼曼-皮克病;奥沙利文-麦克劳德综合征;枕神经痛;隐匿性脊神经管闭合不全序列症(occult spinal dysraphism sequence);Ohtahara综合征;橄榄体脑小脑萎缩;眼球阵挛肌阵挛;视神经炎;或咳嗽性低血压;过度使用综合征;感觉异常;帕金森病;先天性副肌强直;副肿瘤性疾病;阵发性攻击;帕里罗姆伯格综合征;Pelizaeus-Merzbacher病;周期性瘫痪;周围神经病;疼痛性神经病和神经性疼痛;持续植物人状态;普遍的发育障碍;光喷嚏反射;植烷酸贮积病;皮克病;神经挟捏(pinch nerve);垂体瘤;多发性肌炎;脑穿通畸形;脊髓灰质炎后综合征;带状疱疹后神经痛;感染后脑脊髓炎;体位性低血压;Prader-Willi综合征;原发性侧索硬化;朊病毒病;进行性面肌萎缩;进行性多灶性白质脑病;进行性硬化性脊髓营养不良;进行性核上性麻痹;假性脑瘤;Ramsay-Hunt综合征(I型和II型);拉斯穆森脑炎;反射性交感神经营养不良综合征;Refsum病;重复运动障碍;重复性压力损伤;不安腿综合征;逆转录病毒相关的脊髓病;瑞特综合征;雷氏综合征;圣维特斯舞蹈症;桑德霍夫病;Schilder病;脑裂畸形;椎间盘发育不良;摇晃婴儿综合征;带状疱疹(shingles);Shy-Drager综合征;舍格伦综合征;睡眠呼吸暂停;索托综合征;痉挛;脊柱裂;脊髓损伤;脊髓肿瘤;脊髓性肌萎缩;Stiff-Person综合征;中风;Sturge-Weber综合征;亚急性硬化性全脑炎;皮质下动脉硬化性脑病;Sydenham舞蹈病;昏厥;脊髓空洞症;迟发性运动障碍;Tay-Sachs病;颞动脉炎;脊髓栓系综合征;Thomsen病;胸廓出口综合征;三叉神经痛(Tic Douloureux);托德麻痹;图雷特综合征;短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎;创伤性脑损伤;震颤;三叉神经痛(trigeminal neuralgia);热带痉挛性下肢瘫痪;结节性硬化症;血管性痴呆(多发梗塞性痴呆);血管炎,包括颞动脉炎;Von Hippel-Lindau病;瓦伦堡综合征;韦德尼希-霍夫曼病;韦斯特综合征;挥鞭样损伤(whiplash);威廉姆斯综合征;Wildon病;和Zellweger综合征。

[0612] 神经变性疾病的实例还包括但不限于肾上腺脑白质营养不良(ALD), Alexander病, Alper病, 阿尔茨海默病, 肌萎缩侧索硬化症(Lou Gehrig病), 共济失调毛细血管扩张症, Batten疾病(又称Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten疾病), 牛海绵状脑病(BSE), Canavan病, Cockayne综合征, 皮质基底节变性, Creutzfeldt-Jakob病, 家族性致命性失眠, 额颞叶变性, 亨廷顿病, HIV相关性痴呆, 肯尼迪病, Krabbe病, 路易体痴呆, 神经性骨质疏松症, Machado-Joseph疾病(脊髓小脑共济失调3型), 多系统萎缩, 多发性硬化, 发作性睡眠症, Niemann Pick病, 帕金森病, Pelizaeus-Merzbacher病, 皮克病, 原发性侧索硬化, 朊病毒病, 进行性核上性麻痹, Refsum病, Sandhoff病, Schilder病, 继发于恶性贫血的脊髓亚急

性联合变性,Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病(又称Batten病),脊髓小脑共济失调(具有不同特征的多种类型),脊髓性肌萎缩症,Steele-Richardson-Olszewski病,脊髓痨和中毒性脑病。

[0613] 在一个实施方案中,该疾病或病症是自身免疫性疾病。自身免疫性疾病的实例包括但不限于类风湿关节炎,系统性红斑狼疮,包括克罗恩病(CD)的炎症性肠病(IBD)和溃疡性结肠炎(UC),其为多基因易感性的慢性炎症。

[0614] 在一个实施方案中,所述疾病或病症是炎症,关节炎,类风湿性关节炎,脊椎关节病,痛风性关节炎,骨关节炎,青少年关节炎和其他关节炎病症,系统性红斑狼疮(SLE),皮肤相关病症,牛皮癣,湿疹,烧伤,皮炎,神经炎症,过敏,疼痛,神经性疼痛,发热,肺部疾病,肺部炎症,成人呼吸窘迫综合征,肺部肉瘤病,哮喘,矽肺病,慢性肺部炎症疾病,和慢性阻塞性肺病(COPD),心血管疾病,动脉硬化,心肌梗塞(包括心肌梗塞后适应症),血栓形成,充血性心力衰竭,心脏再灌注损伤,以及与高血压和/或心力衰竭相关的并发症,如血管器官损伤,再狭窄,心肌病,中风,包括缺血性和出血性中风,再灌注损伤,肾脏再灌注损伤,局部缺血,包括中风和脑局部缺血,以及由心脏/冠状动脉旁路,神经变性疾病,肝病和肾炎引起的局部缺血,胃肠道病症,炎症性肠病,克罗恩病,胃炎,肠易激综合征,溃疡性结肠炎,溃疡性疾病,胃溃疡,病毒和细菌感染,败血症,败血性休克,革兰氏阴性败血症,疟疾,脑膜炎,HIV感染,机会性感染,继发于感染或恶性肿瘤的恶病质,继发于获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的恶病质,AIDS,ARC(AIDS相关综合征),肺炎,疱疹病毒,感染引起的肌痛,流行性感冒,自身免疫性疾病,移植物抗宿主反应和同种异体移植排斥反应,治疗骨吸收疾病,骨质疏松症,多发性硬化症,癌症,白血病,淋巴瘤,结肠直肠癌,脑癌,骨癌,上皮细胞来源的肿瘤(上皮癌),基底细胞癌,腺癌,胃肠癌,唇癌,口腔癌,食道癌,小肠癌,胃癌,结肠癌,肝癌,膀胱癌,胰腺癌,卵巢癌,宫颈癌,肺癌,乳腺癌,皮肤癌,鳞状细胞和/或基底细胞癌,前列腺癌,肾细胞癌和其他已知影响全身上皮细胞的癌症,慢性髓性白血病(CML),急性髓性白血病(AML)和急性早幼粒细胞白血病(APL),血管生成,包括瘤形成,转移,中枢神经系统疾病,具有炎性或凋亡组分的中枢神经系统疾病,阿尔茨海默病,帕金森病,亨廷顿病,肌萎缩侧索硬化,脊髓损伤和周围神经病,或B细胞淋巴瘤。

[0615] 在一个实施方案中,该疾病或病症选自自身免疫性疾病、炎性疾病、增生性和过度增生性疾病、免疫介导性疾病、骨骼疾病、代谢性疾病、神经和神经退行性疾病、心血管疾病、激素相关疾病、过敏、哮喘和阿尔茨海默氏病。在一个实施方案中,该疾病或病症选自增生性病症和免疫性病症。

[0616] 作为STING蛋白的调节剂,本申请的化合物和组合物还可用于评估,研究或测试生物样品。本申请的一个方面涉及调节生物样品中STING蛋白的活性,包括使生物样品与本申请的化合物或组合物接触。

[0617] 如本文所用,术语“生物样品”是指体外或离体样品,包括但不限于细胞培养物或其提取物;从哺乳动物中获得的活检材料或其提取物;血液,唾液,尿液,粪便,精液,泪液或其他体液或其提取物。生物样品中蛋白激酶活性的调节(例如,抑制或刺激)可用于本领域技术人员已知的各种目的。此类目的的实例包括但不限于输血、器官移植和生物样本储存。

[0618] 本申请的另一方面涉及生物学和病理现象中STING蛋白的研究;STING蛋白介导的细胞内信号转导途径的研究。此类用途的实例包括但不限于生物学测定,例如酶测定和基

于细胞的测定。

[0619] 本申请的化合物和组合物作为STING调节剂的活性可以在体外,体内或在细胞系中进行测定。体外测定包括通过竞争性结合测定确定STING配体与STING蛋白结合的调节(例如,抑制或刺激)。备选的体外测定定量了调节剂(例如,抑制剂或刺激剂)与蛋白激酶结合的能力,且可以通过在结合之前通过放射性标记该调节剂(例如,抑制剂或刺激剂),分离配体/蛋白质复合物,并确定放射性标记的结合量的方法来进行测量。以下实施例中列出了用于测定本申请中用作调节剂或STING蛋白的化合物的条件。

[0620] 根据前述内容,本申请提供了一种在需要这种治疗的受试者中预防或治疗本文所述的任何疾病或病症的方法,该方法包括向该受试者施用治疗有效量的本申请的化合物或其对映异构体,非对映异构体,立体异构体或其药学上可接受的盐或本申请的药物组合物。对于上述任何用途,所需的剂量将根据给药方式、要治疗的特定病症和所需的效果而变化。

[0621] 本申请的化合物和组合物可以以治疗有效量在组合疗法中与一种或多种治疗剂(药物组合)或治疗方式(modality)组合给药,所述治疗剂或治疗方式包括例如抗增殖,抗癌,免疫调节(例如,CTLA-4和PD-1途径拮抗剂和其他免疫调节剂),抗炎,和/或抗病毒药,和/或非药物疗法等。例如,与抗增殖剂,抗癌剂,免疫调节剂(例如,CTLA-4和PD-1途径拮抗剂和其他免疫调节剂),抗炎药和/或抗病毒物质可以产生协同作用。当本申请的化合物与其他疗法组合给药时,共同给药的化合物的剂量会根据所用共同药物的类型,所用特定药物,所治疗的病症等而变化。

[0622] 组合疗法可包括将本发明主题化合物与一种或多种其他生物活性成分进一步组合给药(例如但不限于第二种STING调节剂,cGAS-CDN-STING轴调节剂,或参与细胞内dsDNA介导的1型干扰素激活的调节剂)。其他生物活性成分可能还包括抗增殖剂,抗癌剂(例如,化学治疗剂),免疫调节剂(例如,CTLA-4和PD-1途径拮抗剂和其他免疫调节剂),抗体,脂质,脂质体,肽等。例如,本申请的化合物可以与其他药物活性化合物组合使用,优选能够增强本申请化合物作用的化合物。本申请的化合物可以与另一种药物疗法或治疗方式同时(作为单一制剂或单独制剂)或依次给药。通常,组合疗法设想在一个治疗周期或一个疗程中给药两种或更多种药物。

[0623] 在一个实施方案中,化疗剂是烷基化剂;抗生素;抗代谢物;排毒剂;干扰素;多克隆或单克隆抗体;EGFR抑制剂;HER2抑制剂;组蛋白脱乙酰基酶抑制剂;激素;有丝分裂抑制剂;MTOR抑制剂;多激酶抑制剂;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;VEGF/VEGFR抑制剂;紫杉烷或紫杉烷衍生物,芳香酶抑制剂,萘环类药物,微管靶向药物,拓扑异构酶毒性药物,分子靶标或酶抑制剂(例如激酶抑制剂),胞苷类似物药物或www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp中列出的任何化学治疗剂,抗肿瘤剂或抗增殖剂。

[0624] 烷基化剂是非阶段(phase)特异性试剂和强亲电试剂。通常,烷基化剂通过烷基化作用通过DNA分子的亲核部分(例如磷酸酯基(phosphate),氨基,巯基,羟基,羧基和咪唑基)与DNA形成共价键。这种烷基化作用会破坏核酸功能,导致细胞死亡。烷化剂的实例包括但不限于氮芥类,例如环磷酰胺(例如,CYTOXAN®),美法仑(例如,ALKERAN®),和苯丁酸氮芥(例如,LEUKERAN®);烷基磺酸酯,例如白消安(例如,MYLERAN®);亚

硝基脲如卡莫司汀(例如, **BiCNU®**);和三氮烯,例如达卡巴嗪(例如, **DTIC-Dome®**)。

[0625] 示例性烷基化剂还包括但不限于白消安(白舒非(Busulfex)),洛莫司汀(CeeNU),奥沙利铂(乐沙定(Eloxatin)),卡莫司汀(格立得(Gliadel)),异环磷酰胺(Ifex),氮芥(Mustargen),白消安(马利兰(Myleran)),卡铂(**PARAPLATIN®**),顺铂(CDDP, **PLATINOL®**),替莫唑胺(Temodar),噻替派(Thioplex),苯达莫司汀(Treanda),链脲菌素(Zanosar),5-氮胞苷(例如,VIDAZA),地西他滨(例如,DECOGEN),替莫唑胺(例如,TEMODAR和TEMODAL),更生霉素(也称为放线菌素-D,以商品名COSMEGEN出售),美法仑(也称为L-PAM,L-肌溶素和苯丙氨酸氮芥,商品名为ALKERAN),六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM),以商品名HEXALEN出售),卡莫司汀(例如,BCNU),苯达莫司汀(例如,TREANDA),卡铂(例如, **PARAPLATIN®**),洛莫司汀(也称为CCNU,以商品名 **CEENU®**出售),顺铂(也称为CDDP,以商品名 **PLATINOL®**和 **PLATINOL®-AQ**出售),环磷酰胺(以商品名 **CYTOXAN®**和 **NEOSAR®**出售),达卡巴嗪(也称为DTIC,DIC和咪唑甲酰胺,以商品名 **DTIC-DOME®**出售),六甲蜜胺(也称为六甲基三聚氰胺(HMM),以商品名 **HEXALEN®**出售),异环磷酰胺(例如, **IFEX®**),丙卡巴肼(例如, **MATULANE®**),氮芥(也称为氮芥(nitrogen mustard,mustine)和双氯乙基甲胺,以商品名 **MUSTARGEN®**出售),链脲菌素(例如, **ZANOSAR®**),和噻替派(也称为硫代磷酰胺,TESPA和TSPA,并以商品名 **THIOPLEX®**出售)。

[0626] 抗生素抗肿瘤剂是非阶段特异性试剂,与DNA结合或嵌入。通常,这种作用会导致稳定的DNA复合物或链断裂,从而破坏核酸的正常功能,导致细胞死亡。抗生素抗肿瘤剂的实例包括但不限于放线菌素,例如放线菌素(例如, **COSMEGEN®**),蒽环类药物,例如柔红霉素(例如,脂质体注射剂形式如 **DAUNOXOME®**或注射剂形式如 **CERUBIDINE®**)和多柔比星(例如, **RUBEX®**或 **ADRIAMYCINRDF®**)和博来霉素(例如, **BLENOXANE®**)。

[0627] 示例性抗生素还包括但不限于多柔比星(阿霉素),多柔比星脂质体(Doxil),米托蒽醌(诺肖林(Novantrone)),博来霉素(Blenoxane),柔红霉素(Cerubidine),柔红霉素脂质体(DaunoXome)放线菌素(Cosmegen),表柔比星(Ellence),伊达比星(Idamycin),普利霉素(光辉霉素(Mithracin)),丝裂霉素(Mutamycin),喷司他丁(Nipent),戊柔比星(Valstar),多柔比星(例如, **ADRIAMYCIN®**和 **Romyx®**) **LENOXANE®**,柔红霉素(也称为盐酸柔红霉素,道诺霉素和盐酸红比霉素,以商品名 **CERUBIDINE®**出售),柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体,以商品名DAUNOXOME出售),米米托蒽醌(也称为DHAD,以商品名 **NOVANTRONE®**出售),表柔比星(例如, **ELLENCE™**),伊达比星(例如, **IDAMYCIN®**, **IDAMYCINPFS®**)和丝裂霉素C(例如, **MUTAMYCIN®**)。

[0628] 抗代谢物抗肿瘤剂是通过抑制DNA合成或抑制嘌呤或嘧啶碱基合成从而限制DNA合成而在细胞周期的S期(DNA合成)起作用的阶段特异性试剂。因此,S期不会继续进行,随后细胞死亡。抗代谢物抗肿瘤剂的实例包括但不限于氟尿嘧啶及其类似物(例如5-氟脱氧尿苷(氟尿苷),5-氟脱氧尿苷单磷酸甲氨蝶呤),阿糖胞苷(通常称为Ara-C,可以CYTOSAR-

U®形式获得)及其类似物(例如,氮杂胞苷,2',2'-二氟脱氧胞苷(吉西他滨)),巯基嘌呤(例如,PURINETHOL®)及其类似物(例如,硫唑嘌呤),硫鸟嘌呤(例如,TABLOID®)及其类似物(例如,喷司他丁,erythrohydroxy-nonyladenine(EHNA),磷酸氟达拉滨和克拉屈滨),吉西他滨(例如,GEMZAR®)和甲氨蝶呤。

[0629] 示例性的抗代谢物还包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil),卡培他滨(Xeloda),羟基脲(Hydrea),巯基嘌呤(Purinethol),培美曲塞(Alimta),氟达拉滨(Fludara),奈拉滨(Arranon),克拉屈滨(Cladribine Novaplus),氯法拉滨(Clolar),阿糖胞苷(Cytosar-U),地西他滨(Dacogen),阿糖胞苷脂质体(DepoCyt),羟基脲(Droxia),普拉曲沙(Folotyn),氟尿苷(FUDR),吉西他滨(Gemzar),克拉屈滨(Leustatin),氟达拉滨(Oforta),甲氨蝶呤(MTX,Rheumatrex),甲氨蝶呤(Trexall),硫鸟嘌呤(Tabloid),TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS),克拉屈滨(2-氯脱氧腺苷,以商品名LEUSTATIN®出售),5-氟尿嘧啶(商品名为ADRUCIL®),6-硫鸟嘌呤(以商品名PURINETHOL®出售),培美曲塞(以商品名ALIMTA®出售),阿糖胞苷(也称为阿糖胞嘧啶(Ara-C),以商品名CYTOSAR-U®出售),阿糖胞苷脂质体(也称为脂质体Ara-C,以商品名DEPOCYT™出售),地西他滨(商品名DACOGEN®出售),羟基脲和(以商品名HYDREA®,DROXIA™和MYLOCEL™出售),氟达拉滨(以商品名FLUDARA®出售),氟尿苷(以商品名FUDR®出售),克拉屈滨(也称为2-氯脱氧腺苷(2-CdA),以商品名LEUSTATIN™出售),甲氨蝶呤(也称为氨甲蝶呤,甲氨蝶呤钠(MTX),以商品名RHEUMATREX®和TREXALL™出售),和喷司他丁(pentostatin)(以商品名NIPENT®出售)。

[0630] 示例性的解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)和美司钠(Mesnex)。

[0631] 示例性干扰素包括但不限于干扰素 α -2b(内含子A)和干扰素 α -2a(Roferon-A)。

[0632] 示例性多克隆或单克隆抗体包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin),奥法木单抗(ARZerra),贝伐单抗(Avastin),利妥昔单抗(Rituxan),西妥昔单抗(Erbix),帕尼单抗(Vectibix),托西莫单抗/碘¹³¹托西莫单抗(Bexxar),阿仑珠单抗(Campath),替伊莫单抗(Zevalin,In-111,Y-90Zevalin),吉妥珠单抗(MyloTarg),依库丽单抗(Soliris)和/或地舒单抗(ordenosumab)。

[0633] 示例性的EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼(Iressa),拉帕替尼(Tykerb),西妥昔单抗(Erbix),埃罗替尼(Tarceva),帕尼单抗(Vectibix),PKI-166,卡奈替尼(CI-1033),马妥珠单抗(Emd7200)和EKB-569。

[0634] 示例性HER2抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin);拉帕替尼(Tykerb)和AC-480。

[0635] 示例性的组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括但不限于伏立诺他(Zolinza)。

[0636] 激素和激素类似物是治疗癌症的有用化合物,其中激素与癌症的生长和/或缺乏生长之间存在联系。可用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇,如泼尼松和泼尼松龙;氨鲁米特和其他芳香化酶抑制剂,例如阿那曲唑,来曲唑,伏洛唑和依西美坦;孕激素,如醋酸甲地孕酮;雌激素和抗雌激素,例如氟维司群,氟他胺,尼鲁米特,比卡鲁胺,醋酸环丙孕酮和5-还原酶,例如非那雄胺和度他雄胺;抗雌激素,如他莫昔芬,托瑞米芬,雷洛昔芬,屈洛昔芬,艾多昔芬,以及选择性雌激素受体调节剂(SERMS),例

如美国专利5,681,835、5,877,219和6,207,716中描述的那些;促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物;和LHRH激动剂和拮抗剂,例如醋酸戈舍瑞林和亮丙瑞林(luprolide)。

[0637] 示例性的激素还包括,但不限于,他莫昔芬(Soltamox、Nolvadex)、雷洛昔芬(Evista)、甲地孕酮(Megace)、亮丙瑞林(Lupron、Lupron Depot、Eligard、Viadur)、氟维司群(Faslodex)、来曲唑(Femara)、曲普瑞林(Trelstar LA、Trelstar Depot)、依西美坦(Aromasin)、戈舍瑞林(Zoladex)、比卡鲁胺(Casodex)、阿那曲唑(Arimidex)、氟甲睾酮(Androxy、Halotestin)、甲羟孕酮(Provera、Depo-Provera)、雌莫司汀(Emcyt)、氟他胺(Eulexin)、托瑞米芬(Fareston)、地加瑞克(Firmagon)、尼鲁米特(Nilandron)、阿巴瑞克(Plenaxis)或睾内酯(Teslac)。

[0638] 抗微管或抗有丝分裂剂或有丝分裂抑制剂是在M期或细胞周期的有丝分裂期对肿瘤细胞微管有活性的阶段特异性试剂。抗微管剂的实例包括但不限于二萜和长春花生物碱。二萜的实例包括但不限于:紫杉醇(例如,TAXOL®)及其类似物多西紫杉醇(例如,TAXOTERE®)。长春花生物碱的例子包括但不限于长春碱(例如,VELBAN®),长春新碱(例如,ONCOVIN®),和长春瑞滨(例如,NAVELBINE®)。

[0639] 示例性的有丝分裂抑制剂还包括,但不限于,紫杉醇(Taxol、Onxol、Abraxane)、多西紫杉醇(Taxotere)、长春新碱(Oncovin、Vincasar PFS)、长春碱(Velban)、依托泊苷(Toposar、Etopophos、VePesid)、替尼泊苷(Vumon)、伊沙匹隆(Ixempra)、诺考达唑、埃博霉素、长春瑞滨(Navelbine)、喜树碱(CPT)、伊立替康(Camptosar)、拓扑替康(Hycamtin)、安吡啶或片螺素D(LAM-D)。

[0640] 示例性的MTOR抑制剂包括,但不限于,依维莫司(Afinitor)或西罗莫司(Torisel)、雷帕霉素、地磷莫司(ridaforolimus)或AP23573。

[0641] 示例性的多重激酶抑制剂包括,但不限于,索拉非尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)、BIBW 2992、E7080、Zd6474、PKC-412、莫替沙尼(motesanib)或AP24534。

[0642] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括,但不限于,鲁伯斯塔(ruboxistaurin)、eril/easudil盐酸盐、黄酮吡多(flavopiridol)、塞利西利(seliciclib)(CYC202、Roscovitrine)、SNS-032(BMS-387032)、Pkc412、苔藓抑素、KAI-9803、SF1126、VX-680、Azd1152、ARRY-142886(AZD-6244)、SCI0-469、GW681323、CC-401、CEP-1347或PD 332991。

[0643] 丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂还包括MAP激酶级联阻断剂,包括Raf激酶(rafk),有丝分裂原或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外调节激酶(ERK)的阻断剂;和蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC(α 、 β 、 γ 、 ϵ 、 μ 、 λ 、 ι 、 ζ),I κ B激酶家族(IK κ a,IKKb),PKB家族激酶,AKT激酶家族成员和TGF β 受体激酶的阻断剂。丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂还描述于J.Biochem.126,799(1999),Biochem.Pharmacol.60,1101(2000);Cancer Surveys 27,41(1996);Cancer Treatment Res.78,3(1995);Bioorg.Med.Chem.Letters 10,223(2000);美国专利6,268,391;和Int.J.Cancer 88,44(2000)。

[0644] 酪氨酸激酶(也称为非受体酪氨酸激酶)包括但不限于cSrc,Lck,Fyn,Yes,Jak,cAbl,FAK(Focal粘附激酶),Bruton酪氨酸激酶和Bcr-Abl。非受体酪氨酸激酶的抑制剂描述于J.Hematotherapy Stem Cell Res.8,465(1999)和Annual Rev.Immunol.15,371(1997)。

[0645] 示例性的酪氨酸激酶抑制剂还包括,但不限于,埃罗替尼(Tarceva)、吉非替尼(Iressa)、伊马替尼(Gleevec)、索拉非尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)、曲妥珠单抗(Herceptin)、贝伐单抗(Avastin)、利妥昔单抗(Rituxan)、拉帕替尼(Tykerb)、西妥昔单抗(Erbitux)、帕木单抗(Vectibix)、依维莫司(Afinitor)、阿仑单抗(Campath)、吉妥珠单抗(Mylotarg)、西罗莫司(Torisel)、帕唑帕尼(Votrient)、达沙替尼(Sprycel)、尼洛替尼(Tasigna)、伐他替尼(Ptk787、ZK222584)、CEP-701、SU5614、MLN518、XL999、VX-322、Azd0530、BMS-354825、SKI-606CP-690、AG-490、WHI-P154、WHI-P131、AC-220或AMG888。

[0646] 示例性的VEGF/VEGFR抑制剂包括,但不限于,贝伐单抗(Avastin)、索拉非尼(Nexavar)、舒尼替尼(Sutent)、雷珠单抗(ranibizumab)、培加他尼和凡德他尼(vandetinib)、阿西替尼、brivanibalaninate((S)-(R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)(丙-2-基)2-氨基丙酸酯,也称为BMS-582664)、莫替沙尼(TST-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吡啶-6-基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺),和帕瑞肽(也称为S0230)。

[0647] 磷脂酰肌醇3激酶家族成员的抑制剂,包括Pekinese,ATM,DNA-PK和Ku的阻断剂,也可以与本申请化合物组合使用。该抑制剂在Curr.Opinion Immunol.8,412(1996); Oncogene 17,3301(1998);Int.J.Biochem.Cell Biol.29,935(1997);和Cancer Res.60,1541(2000)中进行了讨论。

[0648] 示例性的激酶抑制剂还包括,但不限于,贝伐珠单抗(靶向VEGF),BIBW 2992(靶向EGFR和Erb2)、西妥昔单抗/Erbitux(靶向Erb1)、伊马替尼/Gleevec(靶向Bcr-Ab1)、曲妥珠单抗(靶向Erb2)、吉非替尼/Iressa(靶向EGFR)、雷珠单抗(靶向VEGF)、培加他尼(靶向VEGF)、埃罗替尼/Tarceva(靶向Erb1)、尼洛替尼(靶向Bcr-Ab1)、拉帕替尼(靶向Erb1和Erb2/Her2)、GW-572016/拉帕替尼二对甲苯磺酸酯(靶向HER2/Erb2)、帕木单抗/Vectibix(靶向EGFR)、凡德他尼(靶向RET/VEGFR)、E7080(多重靶向,包括RET和VEGFR)、Herceptin(靶向HER2/Erb2)、PKI-166(靶向EGFR)、卡纽替尼/CI-1033(靶向EGFR)、舒尼替尼/SU-11464/Sutent(靶向EGFR和FLT3)、马妥珠单抗/Emd7200(靶向EGFR)、EKB-569(靶向EGFR)、Zd6474(靶向EGFR和VEGFR)、PKC-412(靶向VEGR和FLT3)、伐他拉尼/Ptk787/ZK222584(靶向VEGR)、CEP-701(靶向FLT3)、SU5614(靶向FLT3)、MLN518(靶向FLT3)、XL999(靶向FLT3)、VX-322(靶向FLT3)、Azd0530(靶向SRC)、BMS-354825(靶向SRC)、SKI-606(靶向SRC)、CP-690(靶向JAK)、AG-490(靶向JAK)、WHI-P154(靶向JAK)、WHI-P131(靶向JAK)、索拉非尼/Nexavar(靶向RAF激酶、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、PDGFR- β 、KIT、FLT-3和RET)、达沙替尼/Sprycel(BCR/ABL和Src)、AC-220(靶向F1t3)、AC-480(靶向所有HER蛋白、“panHER”)、莫替沙尼二磷酸盐(靶向VEGF1-3、PDGFR,和c-kit)、地舒单抗(靶向RANKL、抑制SRC)、AMG888(靶向HER3)和AP24534(多重靶向,包括F1t3)。

[0649] 示例性的微管靶向药物包括,但不限于,紫杉醇、多西紫杉醇、长春新碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素和诺维本(navelbine)。

[0650] 示例性的拓扑异构酶毒性药物包括,但不限于,替尼泊苷、依托泊苷、阿霉素、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶、表柔比星和伊达比星。

[0651] 其他拓扑异构酶毒性药物包括拓扑异构酶II抑制剂,例如表鬼臼毒素。表鬼臼毒素的实例包括但不限于依托泊甙(VP-16, **VePESID®**)和替尼泊甙(VM-26, **VUMON®**)。

[0652] 紫杉烷或紫杉烷衍生物的例子包括但不限于紫杉醇和多西紫杉醇。

[0653] 受体激酶配体结合的抗体拮抗剂也可以作为抑制剂。实例包括Imclone C225 EGFR特异性抗体(参见Cancer Treat.Rev.26,269(2000)), Herceptin® erbB2抗体(参见Breast Cancer Res.2,176(2000)),和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Cancer Res.60,5117(2000))。

[0654] 包括非受体MEK血管生成抑制剂的抗血管生成治疗剂也可以与本发明化合物组合。抗血管生成剂,例如抑制血管内皮生长因子作用的那些(例如,贝伐单抗[Avastin™])以及通过其他机理起作用的化合物(例如,利诺胺,整合素 $\alpha v\beta 3$ 功能抑制剂,内皮抑素和血管抑制素)。

[0655] 可以与本发明化合物组合的其他治疗剂还包括SH2/SH3结构域阻断剂,其破坏多种酶或衔接蛋白中的SH2或SH3结构域结合,包括PI3-K p85亚基,Src家族激酶,衔接分子(She、Crk、Nek、Grb2)和Ras-GAP。SH2/SH3结构域阻滞剂作为抗癌药物的讨论见J.Pharm.Toxicol.Methods34,125(1995)。

[0656] 可以与本发明化合物组合的其他治疗剂还包括肌醇信号抑制剂,例如磷脂酶C阻滞剂和肌醇类似物。此类信号抑制剂描述于New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.,Paul Workman and David Kerr,CRC press1994,London。

[0657] 可以与本发明化合物组合的其他治疗剂还包括Ras癌基因的抑制剂,包括法呢酰基转移酶,香叶基香叶基转移酶(geranyl-geranyl transferase)和CAAX蛋白酶的抑制剂,以及反义寡核苷酸,核酶和免疫疗法。此类抑制剂在J.Biomed.Sci.7,292(2000); Curr.Opin.Lipidology 9,99(1998);和BioChim.Biophys.Acta,1423,19(1989)中进行了讨论。

[0658] 另外的示例性的一般化疗剂、抗肿瘤剂、抗增殖剂包括,但不限于,六甲蜜胺(Hexalen)、异维甲酸(Accutane、Amnesteem、Claravis、Sotret)、维甲酸(Vesanoid)、阿扎胞苷(Vidaza)、硼替佐米(Velcade)、门冬酰胺酶(Elspar)、左旋咪唑(Ergamisol)、米托坦(Lysodren)、丙卡巴肼(Matulane)、培门冬酶(Oncaspar)、地尼白介素(denileukin diftitox)(Ontak)、卟菲尔钠(Photofrin)、阿地白介素(Proleukin)、来那度胺(Revlimid)、贝沙罗汀(Targretin)、沙利度胺(Thalomid)、西罗莫司(Torisel)、三氧化二砷(Trisenox)、维替泊芬(Visudyne)、含羞草氨酸(Leucenol)、(1M喃氟啶-0.4M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶-1M氧嗪酸钾)或洛伐他汀。

[0659] 可与本发明化合物组合的其他治疗剂还包括抗病毒剂,包括但不限于,乙型肝炎病毒(HBV)抑制剂,丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制剂,HCV聚合酶抑制剂,HCV NS4A抑制剂,HCV NS5 A抑制剂,HCV NS5b抑制剂和人免疫缺陷病毒(HIV)抑制剂。

[0660] 可与本发明化合物组合的其他治疗剂还包括抗原或佐剂,包括但不限于,B7共刺激分子,白介素2,干扰素 γ ,GM-CSF,CTLA-4拮抗剂,OX-40/OX-40配体,CD40/CD40配体,沙格司亭,左旋咪唑,牛痘病毒,卡介苗(BCG),脂质体,明矾,弗氏完全或不完全佐剂,去毒的内毒素,矿物油,表面活性物质(例如卵磷脂),普流尼克多元醇(pluronic polyols),聚阴离子,肽以及油或烃乳液。在一个实施方案中,可以添加佐剂,例如氢氧化铝或磷酸铝,以提高疫苗触发,增强或延长免疫反应的能力。在一个实施方案中,其他物质,例如细胞因子,趋化因子和细菌核酸序列,例如CpG,toll样受体(TLR)9激动剂,以及TLR 2、TLR 4、TLR 5、TLR

7、TLR 8、TLR9的其他激动剂,包括脂蛋白,LPS,单磷脂A,脂磷壁酸,咪喹莫特,瑞喹莫德,此外还可以使用视黄酸诱导型基因I (RIG-I) 激动剂,例如poly I:C。

[0661] 可与本申请的化合物组合的其他治疗剂还包括细胞毒性剂,包括但不限于,三氧化二砷(**TRISENOX®**),天冬酰胺酶(也称为L-天冬酰胺酶和欧文氏菌L-天冬酰胺酶,以商品名**ELSPAR®**和**KIDROLASE®**出售)。

[0662] 可以与本申请的化合物组合的其他治疗剂还包括维甲酸类,包括但不限于,阿利维A酸(以商品名**PANRETIN®**出售),维a酸(全反式视黄酸,也称为ATRA,以商品名**VESANOID®**出售),异维甲酸(13-c/s-视黄酸,以商品名

ACCUTANE®、**AMNESTEEM®**、**CLARAVIS®**、**CLARUS®**、

DECUTAN®、**ISOTANE®**、**IZOTECH®**或**ATANE®**、**ISOTRET®**和

SOTRET®出售)和贝沙罗汀(以商品名**TARGRETIN®**出售)。

[0663] 可与本申请的化合物组合使用的其他示例性化学治疗剂包括但不限于:乙酸阿比特龙酯、六甲蜜胺、脱水长春碱、auristatin、贝沙罗汀、比卡鲁胺、BMS184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、博来霉素、N,N二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-1-L脯氨酸-叔丁基酰胺、恶病质素、西马多丁、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、3',4'-二脱氢-4'脱氧-8'-norvin-cal leukoblastine、多西紫杉醇、多西他赛、环磷酰胺、卡铂、卡莫司汀、顺铂、隐藻素、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪(DTIC)、更生霉素、柔红霉素、地西他滨多拉司他汀、多柔比星(阿霉素)、依托泊甙、5-氟尿嘧啶、非那雄胺、氟他胺、羟基脲和羟基脲紫杉烷类、异环磷酰胺、利阿唑、氯尼达明、洛莫司汀(CCNU)、MDV3100、双氯乙基甲胺(氮芥)、美法仑、米伏布林羟乙基磺酸盐、根霉素、sertenef、链脲菌素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、紫杉烷、尼鲁米特、纳武单抗、奥那司酮、紫杉醇、帕博利珠单抗(pembrolizumab)、泼尼氮芥、丙卡巴肼、RPR109881、磷酸雌莫司汀、他莫昔芬、他森敏、紫杉醇、维甲酸、长春碱、长春新碱、硫酸长春地辛和长春氟宁。

[0664] 可与本申请化合物结合的其他治疗剂还包括细胞周期信号抑制剂、促凋亡剂、PARP抑制剂、检查点治疗剂和免疫调节剂。

[0665] 细胞周期信号传导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族及其与称为细胞周期蛋白的蛋白家族的相互作用控制着真核细胞周期的进程。不同的细胞周期蛋白/CDK复合物的坐标激活和失活对于整个细胞周期的正常进展都是必需的。几种细胞周期信号传导抑制剂正在开发中。例如,细胞周期蛋白依赖性激酶的实例包括CDK2、CDK4和CDK6和其抑制剂描述于Exp.Opin.Ther.Patents10,215(2000)。

[0666] 促凋亡方案中使用的治疗剂(例如bc1-2反义寡核苷酸)也可以与本申请化合物结合使用。

[0667] 如本文所用,PARP抑制剂是指多聚ADP核糖聚合酶(PARP)的药理抑制剂。示例性的PARP抑制剂包括但不限于,奥拉帕尼(AZD-2281,阿斯利康(Astra Zeneca)生产的**LynparZa®**),Rucaparib(PF-01367338,Clovis Oncology生产的**Rubraca®**),尼拉帕尼(MK-4827,Tesaro生产的**Zejula®**),他拉唑帕尼(BMN-673),维利帕尼(ABT-888),奥拉帕尼(AZD-2281),奥拉帕尼TOPARP-A,芦卡帕尼(PF-01367338,AG014699),CEP 9722,E7016(由

Eisai开发),BGB-2901,Iniparib(BSI 201)和3-氨基苯甲酰胺。

[0668] 免疫治疗方案中使用的药物也可以与本申请的化合物组合使用。免疫疗法包括增加患者肿瘤细胞免疫原性的离体和体内方法(例如用白介素2,白介素4或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子转染),降低T细胞能量的方法,使用转染的免疫细胞(如细胞因子转染的树突状细胞),使用细胞因子转染的肿瘤细胞系的方法以及使用抗独特型抗体的方法。

[0669] 如本文所用,检查点抑制剂疗法是指针对免疫检查点的一种癌症治疗免疫疗法,免疫检查点是刺激或抑制免疫系统作用的关键调节剂,可能使肿瘤保护自身免受免疫系统的攻击。检查点疗法可以阻断抑制性检查点,恢复免疫系统功能。

[0670] 如本文所用,“免疫调节剂”是指包括影响免疫系统的单克隆抗体的任何物质。免疫调节剂可以用作抗肿瘤药来治疗癌症。例如,免疫调节剂包括但不限于:抗CTLA-4抗体,例如伊匹单抗(YERVOY)和抗PD-1抗体(Opdivo/纳武单抗和Keytruda/帕博利珠单抗)。其他免疫调节剂包括但不限于ICOS抗体、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体和GITR抗体。

[0671] CTLA-4和PD-1途径是免疫反应的重要负调节剂。活化的T细胞上调CTLA-4,其与抗原呈递细胞结合并抑制T细胞刺激、IL-2基因表达和T细胞增殖。PD-1与活性T细胞结合并抑制T细胞活化。PD-1拮抗剂已显示出抗肿瘤作用。可与本申请化合物结合使用的CTLA-4和PD-1途径拮抗剂包括伊匹单抗、西木单抗、纳武单抗、帕博利珠单抗、CT-011、AMP-224、和MDX-1106。

[0672] 如本文所用,PD-1抑制剂和PD-L1抑制剂是指可用于治疗癌症的一组检查点抑制剂或免疫检查点抑制剂。PD1和PD-L1都是存在于细胞表面的蛋白质。PD-1和PD-L1抑制剂可抑制程序性死亡配体(PD-L1)与其受体程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)的结合。示例性PD-1和/或PD-L1抑制剂包括但不限于纳武单抗(Opdivo)、帕博利珠单抗(MK-3475或lambrolizumab,Keytruda)、阿特珠单抗(Tecentriq)、阿维鲁单抗(Bavencio)、德瓦鲁单抗(Imfinzi)、匹利珠单抗(pidilizumab)、AMP-224、AMP-514、PDR001、cemiplimab、BMS-936559和CK-301。

[0673] 抗PD-L1抗体及其制备方法是本领域已知的。PD-L1的此类抗体可以是多克隆或单克隆的,和/或重组的,和/或人源化的。示例性的PD-L1抗体公开于美国专利8,217,149、8,383,796、8,552,154、9,212,224和8,779,108和美国专利申请公开20110280877、20140341902和20130045201中。针对PD-L1的其他示例性抗体(也称为CD274或B7-H1)及其使用方法公开于美国专利7,943,743、8,168,179和7,595,048;W02014055897、W02016007235;和美国专利申请公开20130034559和20150274835中。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体为BMS-936559(MDX-1105)、MPDL3280A(RG7446)、MEDI4736、TECENTRIQ™(atezolizumab)、YW243.55.S70、MPDL3280A、BMS-936559、MEDI4736或MSB0010718C或包含W02013019906中描述的V_H和V_L的抗体(例如,其中的SEQIDNOs:21和24)。抗PD-L1抗体的实例及其制备方法也描述于W02010077634、W02007005874、W02011066389、W02013019906、W02010077634、美国专利8,217,149和8,383,796,和美国专利申请公开2013034559中。

[0674] PD-1拮抗剂或PD-1抑制剂是指能阻止癌细胞表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞,B细胞或NKT细胞)表达的PD-1结合的任何化合物或生物分子,其优选还阻断癌细胞上表达的

PD-L2与免疫细胞表达的PD-1的结合。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括：PD-1有：PDCD1、PD1、CD279和SLEB2；PD-L1有：PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H；PD-L2有PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btde和CD273。人PD-1氨基酸序列可在NCBI位点编号：NP_005009中找到。人的PD-L1和PD-L2氨基酸序列可分别在NCBI位点NP_054862和NP_079515中找到。

[0675] PD-1拮抗剂包括单克隆抗体 (mAb) 或其抗原结合片段, 该片段与PD-1或PD-L1特异性结合, 优选与人PD-1或人PD-L1特异性结合。mAb可以是人抗体, 人源化抗体或嵌合抗体, 并且可以包括人恒定区。在一些实施方案中, 人恒定区选自IgG1, IgG2, IgG3和IgG4恒定区, 并且在优选的实施方案中, 人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中, 抗原结合片段选自Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv和Fv片段。

[0676] 结合人PD-1的mAb的实例描述于美国专利7,488,802、7,521,051、8,008,449、8,354,509和8,168,757、W02004004771、W02004072286、W02004056875和美国专利申请公开20110271358中。在一个实施方案中, 可用作PD-1拮抗剂的抗人PD-1单克隆抗体包括：MK-3475、纳武单抗、人源化抗体h409A11、h409A16和h409A17, 其描述于W02008156712和AMP-514中。

[0677] 可用于本申请的任何方面和实施方案中的其他PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1, 并且优选地特异性结合人PD-1的免疫粘附素, 例如, 一种融合蛋白, 其包含与恒定区 (例如免疫球蛋白分子的Fc区) 融合的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分。特异性结合PD-1的免疫粘附素的实例描述于W02010027827和W02011066342中。在一个实施方案中, PD-1拮抗剂包括AMP-224 (也称为B7-DCIg), 它是一种PD-L2-FC融合蛋白, 可与人PD-1结合。

[0678] 在一个实施方案中, 抗PD-1抗体为KEYTRUDA/帕博利珠单抗, 其公开于美国专利8,168,757中, 或Opdivo/纳武单抗 (也称为BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538, 其公开于美国专利US8,008,449中。

[0679] 在一个实施方案中, CTLA-4拮抗剂为Yervoy (伊匹单抗), 其公开于美国专利6,984,720和7,605,238中。

[0680] 与本申请的化合物组合或共同给药的其他治疗剂 (抗肿瘤剂) 的其他实例包括针对ICOS的抗体。针对ICOS或ICOS结合蛋白的激动剂抗体公开于W02012013004、W02014033327、W02016120789, 美国专利申请公开20160215059和US20160304610中, 例如, SEQ ID NOs:1-6或其在W0 2016120789中公开的直接等价物, V_H结构域, 其包含与W0 2016120789中公开的SEQ ID NO:7至少90%相同的氨基酸序列, 和/或V_L结构域, 其包含与W0 2016120789中公开的SEQ ID NO:8至少90%相同的氨基酸序列。

[0681] 与本申请化合物组合或共同给药的其他治疗剂 (抗肿瘤剂) 的其他例子包括针对OX40的抗体。这样的抗体描述于W0 2012027328、W0 2013028231中 (例如, 一种抗体, 其包含具有与SEQ ID NO:10至少90%相同的序列的V_L和/或包含具有与SEQ ID NO:4至少90%相同的序列的V_H)。

[0682] 与本申请的化合物组合或共同给药的其他治疗剂的其他实例包括免疫刺激剂。如本文所用, 免疫刺激剂是指可以刺激免疫系统的任何试剂。如本文所用, 免疫刺激剂包括但不限于疫苗佐剂, 例如Toll样受体激动剂, T细胞检查点阻断剂, 例如针对PD-1和CTL4的单克隆抗体, 以及T细胞检查点激动剂, 例如针对OX-40和ICOS的激动剂单克隆抗体。如本文所用, “免疫刺激剂”是指可以刺激免疫系统的任何试剂。如本文所用, 免疫刺激剂包括但不限

于疫苗佐剂。

[0683] 在一个实施方案中,TLR激动剂包括但不限于Pam3Cys,一种TLR1/2激动剂;CFA,一种TLR2激动剂;MALP2,一种TLR2激动剂;Pam2Cys,一种TLR2激动剂;FSL-1,一种TLR-2激动剂;Hib-OMPC,一种TLR-2激动剂;聚肌苷酸:聚胞苷酸(Poly I:C),一种TLR3激动剂;聚腺苷-聚尿苷酸(poly AU),一种TLR3激动剂;用聚-L-赖氨酸和羧甲基纤维素(Hiltronol)稳定的聚肌苷酸-聚胞苷酸,一种TLR3激动剂;细菌鞭毛蛋白,一种TLR5激动剂;咪喹莫特,一种TLR7激动剂;瑞喹莫德,一种TLR7/8激动剂;洛索立宾,TLR7/8激动剂;和未甲基化的CpG二核苷酸(CpG-ODN),一种TLR9激动剂。另外的TLR激动剂包括但不限于氨基烷基氨基葡萄糖苷磷酸酯(AGPs)。天然存在的TLR4激动剂的一个实例是细菌LPS。半合成TLR4激动剂的一个实例是单磷酸脂质A(MPL)。另外的AGP衍生物描述于美国专利No.7,129,219、6,525,028和6,911,434中。

[0684] 在一个实施方案中,与本申请化合物结合使用的免疫刺激剂是TLR4激动剂。在一个实施方案中,所述TLR4激动剂为CRX-601、CRX-527或CRX547。其他实施例包括AGP,如CRX 602或CRX 526。

[0685] 另外,本申请的化合物可以与其他治疗剂组合,由于其佐剂性质,其可以刺激免疫系统对灭活的肿瘤细胞上存在的癌症抗原反应。此类佐剂包括但不限于脂质、脂质体、诱导先天免疫的灭活细菌(例如,灭活或减毒的单核细胞增多性李斯特菌)、通过(NOD)样受体(NLRs)、基于视黄酸诱导基因的(RIG)-I样受体(RLRs)和/或C型凝集素受体(CLR)介导先天免疫激活的组合物。PAMP的实例包括脂蛋白、脂肽、肽聚糖、酵母聚糖、脂多糖、奈瑟球菌蛋白、鞭毛蛋白、肌动蛋白抑制蛋白、半乳糖神经酰胺、胞壁酰二肽。肽聚糖、脂蛋白和脂蛋白酸是革兰氏阳性细胞壁的组成部分。脂多糖在大多数细菌中都有表达,其中MPL就是一个例子。鞭毛蛋白是指致病细菌和共生细菌分泌的细菌鞭毛的结构成分,rt-半乳糖神经酰胺(rt.-GalCer)是天然杀伤性T细胞(NKT)的激活剂。胞壁酰二肽是所有细菌共有的具有生物活性的肽聚糖基序。

[0686] 与本申请的化合物组合或共同给药的其他治疗剂的其他实例包括IDO抑制剂(例如,Epacadostat,如美国专利8,034,953中所述)、CD73抑制剂以及A2a和A2b腺苷拮抗剂。

[0687] 在一个实施方案中,所述化合物可以与一种或多种单独的药物组合给药,例如,化学治疗剂、免疫治疗剂或辅助治疗剂。

[0688] 本申请的化合物可以与至少一种用于预防或治疗细菌和病毒感染的其它治疗剂组合使用。此类试剂的实例包括但不限于:聚合酶抑制剂,例如描述于W02004037818和W02006045613中的那些;JTK-003、JTK-019、NM-283、HCV-796、R-803、R1728、R1626、以及公开于W02006018725、W02004074270、W02003095441,美国申请公开20050176701、W02006020082、W02005080388、W02004064925、W02004065367、W02003007945、W02002004425、W02005014543、W02003000254、EP1065213、W02001047883、W02002057287、W02002057245中的那些;复制抑制剂,例如阿昔洛韦,泛昔洛韦,更昔洛韦,西多福韦,拉米夫定和类似药物;蛋白酶抑制剂,例如HIV蛋白酶抑制剂沙奎那韦,利托那韦,茚地那韦,奈非那韦,氨普那韦,呋山那韦,breacanavir,阿扎那韦,替拉那韦,帕利那韦,拉西那韦,和HCV蛋白酶抑制剂BILN2061,VX-950,SCH503034和类似药物;核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂,例如齐多夫定,去羟肌苷,拉米夫定,扎西他滨,阿巴卡韦,司他夫定,阿德福韦,阿德福韦二匹

伏酯,福齐夫定,todoxil,恩曲他滨,阿洛夫定,amdoxovir,艾夫他滨,替诺福韦富马酸,富马酸丙酚替诺福韦(tenofovir alafenamide fumarate)/半富马酸丙酚替诺福韦和类似药物;非核苷类逆转录酶抑制剂(包括具有抗氧化活性的试剂,如免疫乳清(immunocal),奥替普拉等)如奈韦拉平,地拉夫定,依法韦伦,洛韦胺,免疫乳清,奥替普拉,卡普韦林,TMC-278,TMC-125,依曲韦林,利匹韦林和类似药物;进入抑制剂,例如恩夫韦肽(T-20),T-1249,PRO-542,PRO-140,TNX-355,BMS-806,5-Helix和类似药物;整合酶抑制剂,如dolutegravir,埃替格韦(elvitegravir),拉替拉韦(elvitegravir)L-870,180和类似药物;萌芽抑制剂如PA-344和PA-457以及类似药物;趋化因子受体抑制剂,例如vicriviroc(Sch-C),Sch-D,TAK779,maraviroc(UK-427,857),TAK449,以及公开于W02002074769、W020040054974、W02004055012、W02004055010、W02004055016、W02004055011和W02004054581中的那些,以及类似药物;药代动力学增强剂,如cobicistat;神经氨酸酶抑制剂,例如CS-8958,扎那米韦,奥司他韦,帕拉米韦和类似药物;离子通道阻滞剂,例如金刚烷胺或金刚烷胺,以及类似的药物;干扰RNA和反义寡核苷酸,例如ISIS-14803和类似药物;和作用机理尚未确定的抗病毒药,例如公开于W02005105761、W02003085375、W02006122011中的那些、利巴韦林和类似的药物。

[0689] 本申请的化合物可以与至少一种其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂可以用于治疗卡波西氏肉瘤相关的疱疹病毒感染(KSHV和KSHV相关),包括但不限于,化学治疗剂,例如博来霉素,长春碱,长春新碱,环磷酰胺,泼尼松,阿利维a酸和脂质体蒽环类药物,例如多柔比星,柔红霉素,免疫疗法,如利妥昔单抗,托珠单抗,司妥昔单抗,以及其他,如紫杉醇和雷帕霉素。

[0690] 本申请的化合物可以与至少一种其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂可以用于治疗TB感染(结核分枝杆菌)和土拉菌病(土拉热弗朗西丝菌),包括但不限于,一线口服剂包括异烟肼,利福平,吡嗪酰胺,乙胺丁醇,链霉素,利福布汀;注射剂包括卡那霉素,阿米卡星,卷曲霉素,链霉素;氟喹诺酮类药物,包括左氧氟沙星,莫西沙星,氧氟沙星;口服抑菌剂对氨基水杨酸,环丝氨酸,特立齐酮,硫代酰胺,丙硫异烟胺;SQ-109PNU-100480,利福喷汀,利奈唑胺,PA-824AZD5847,加替沙星,莫西沙星、Sirturo(贝达喹啉(bedaquiline)) Delamanid(OPC-67683)和在耐药结核病治疗中作用机制尚未确定的药物,包括氯法齐明,利奈唑胺,阿莫西林/克拉维酸氨苄青霉素,亚胺培南/西司他丁,高剂量异烟肼,克拉霉素和环丙沙星。

[0691] 本申请的化合物可以与至少一种以下药剂组合使用:抗分枝杆菌剂(如异烟肼(INH),乙胺丁醇(Myambutol®)、利福平(Rifadin®)和吡嗪酰胺(PZA))、杀菌抗生素(如利福布汀(Mycobutin®)或利福喷汀(Priftin®))、氨基葡萄糖苷(Capreomycin®)、氟喹诺酮(左氧氟沙星、莫西沙星、氧氟沙星))、硫代酰胺(乙硫异烟胺)、环孢菌素(Sandimmune®)、对氨基水杨酸(Paser®)、环丝氨酸(Seromycin®)、卡那霉素(Kantrex®)、链霉素、紫霉素、卷曲霉素(Capastat®)、富马酸贝达喹啉(Sirturo®)、噁唑烷酮(Sutezolid®)、PNU-100480或delamanid(OPC-67683)。

[0692] 本申请的化合物可以与至少一种可以用于衣原体治疗的其他治疗剂组合使用,包括但不限于阿奇霉素,多西环素,红霉素,左氧氟沙星和氧氟沙星。

[0693] 本申请的化合物可以与至少一种其他可用于治疗疟原虫感染的治疗剂组合使用,包括但不限于,氯喹,阿托伐醌-氯胍,蒿甲醚-本苄醇,甲氟喹,奎宁,奎尼丁,多西环素,克林霉素,青蒿琥酯和伯氨喹。

[0694] 在肌萎缩性侧索硬化症(ALS)的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:谷氨酸盐阻滞剂(利鲁唑(Rilutek®)、奎尼丁(Nuedexta®)、抗胆碱药(amitriptyline®、Artane®、东莨菪碱贴剂(TransdermScop®)、拟效感神经药(假麻黄碱)、粘液溶解药(愈创甘油醚)或镇痛药(曲马多(Ultram®);酮咯酸(Toradol®);吗啡;或芬太尼贴剂(Duragesic®))。

[0695] 在多发性硬化症的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:皮质类固醇(泼尼松,甲基泼尼松龙),干扰素 β 1-A(Avonex®, Extavia®,

Rebif®, Betaseron®),聚乙二醇干扰素 β -1A(Plegridy®),醋酸格拉默(Copaxone®);醋酸格拉默(Copaxone的通用名等价产品 Glatopa®);富马酸二甲酯(Tecfidera®);芬戈莫德(Gilenya®);特立氟胺(Aubagio®);达伐吡啶(Ampyra®);达克珠单抗(Zinbryta);阿仑单抗(Lemtrada®);那他珠单抗(Tysabri®);或盐酸米托蒽醌(Novantrone®)。

[0696] 本申请的化合物可以与一种或多种可用于预防或治疗病毒感染的疫苗或免疫原性抗原结合使用。这些疫苗或免疫原性抗原包括但不限于病原体衍生的蛋白质或颗粒,例如减毒病毒、病毒颗粒和通常用作免疫原性物质的病毒蛋白。病毒和病毒抗原的例子包括但不限于脊髓灰质炎病毒、冠状病毒科和冠状病毒、鼻病毒(所有亚型)、腺病毒(所有亚型)、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、丁型肝炎、人乳头瘤病毒(包括所有亚型)、狂犬病病毒、人T细胞淋巴病毒(所有亚型)、风疹病毒、腮腺炎病毒、柯萨奇病毒A(所有亚型)、柯萨奇B病毒(所有亚型)、人类肠道病毒、包括巨细胞病毒的疱疹病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒、人类疱疹病毒(所有亚型)、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)(所有亚型)、爱泼斯坦-巴尔病毒、呼肠孤病毒(所有亚型)、丝状病毒(包括马尔堡病毒和埃博拉病毒)(所有染色剂)、沙粒病毒包括淋巴细胞性脉络丛脑膜炎病毒、拉沙病毒、胡宁病毒和Machupo病毒、虫媒病毒包括西尼罗河病毒、登革热病毒(所有血清型)、寨卡病毒、科罗拉多壁虱热病毒、Sindbis病毒、披膜病毒科、黄病毒科、布尼亚病毒科、呼肠病毒科、正粘病毒科、痘病毒类包括正痘病毒属(天花病毒、猴痘病毒、牛痘苗病毒(vaccinia virus)、牛痘病毒)、亚塔痘病毒属(塔纳痘病毒、Yaba猴肿瘤病毒)、副痘病毒属、软疣痘病毒属、黄热病、汉坦病毒包括汉他病毒、汉城病毒、多伯伐病毒、辛诺柏病毒、普马拉病毒和多伯伐样Saaremaa病毒、人副流感病毒和流感病毒(所有类型)、H1N1流感病毒和猪流感病毒、呼吸道合胞病毒(所有亚组)、轮状病毒包括人轮状病毒A-E、牛轮状病毒、恒河猴轮状病毒、多瘤病毒包括猿猴病毒40、JC病毒、BK病毒、科婢病毒属、eyach病毒、杯状病毒和细小病毒科、包括依赖病毒、细小病毒和红病毒属。

[0697] 本申请的化合物可以与至少一种其他治疗剂组合使用,所述其他治疗剂可以用于预防或治疗病毒感染,例如免疫疗法(例如,干扰素或其他细胞因子/趋化因子,细胞因子/

趋化因子受体调节剂,细胞因子激动剂或拮抗剂和类似药物);以及治疗性疫苗,抗纤维化剂,抗炎剂,例如皮质类固醇或NSAID(非甾体类抗炎剂)和类似药物。

[0698] 本申请的化合物可以与其他抗炎药组合使用,包括口服或局部皮质类固醇,抗TNF药,5-氨基水杨酸和美沙拉秦制剂,羟基氯喹,硫代嘌呤,甲氨蝶呤,环磷酰胺,环孢霉素,钙调神经磷酸酶抑制剂,霉酚酸,mTOR抑制剂,JAK抑制剂,Syk抑制剂,抗炎生物制剂,包括抗IL6生物制剂、抗IL11剂、抗IL17生物制剂、抗CD22、抗整合蛋白剂、抗IFN α 、抗CD20或CD4生物制剂和其他细胞因子抑制剂或T细胞或B细胞受体或白介素的生物制剂。

[0699] 例如,在治疗系统性红斑狼疮和相关的狼疮疾病中,本申请的化合物可以与至少一种其它治疗剂结合使用,所述其它治疗剂包括皮质类固醇(例如泼尼松龙(Prednisolone (Delatsone[®]),Orapred,Millipred,Omnipred,Econopred,Flo-Pred)),免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤(Rhuematrex[®], Trexall[®]),地塞米松(Decadron[®], Solurex[®]),吗替麦考酚酯(Cellcept[®]), Tacrolimus[®], Sirolimus[®]),B细胞疗法(贝立单抗

(Benlysta[®]),B细胞抑制剂(Atacicept[®], Apratuzumab[®](抗CD22),SBI-087(抗CD20),抗BAFF抗体(LY2127399,A623),Velcade[®]),硫唑嘌呤(Azasan[®], Imuran[®]),曲安西龙(Clinacort[®], Kenalog-10[®]),羟基氯喹(Plaquenil[®]),沙利度胺(Immunoprin[®], Contergan[®]),免疫球蛋白疗法

(HyQiva[®], Flebogamma[®], Gamunex[®], Privigen[®], Gammagard[®]),抗干扰素 α 疗法(Rontalizumab[®], Sifalimumab[®], AGS-009[®], IFN Kinoid),TLR7和TLR9阻滞剂(IMO-3100),抗细胞因子疗法(抗IL6(CNT0-136),抗干扰素- γ (AMG811),免疫调节疗法(Lupuzor[™], Abatacept, 或 **encia[®]**, AMG557, 拉喹莫德, Paquinimod, 来氟米特, 抗ICOS(Medi-570), 抗CD40配体抗体(CDP7657))和/或血小板聚集抑制剂(阿司匹林)。

[0700] 在具有中小尺寸血管炎症的疾病和血管炎的治疗中,本申请的化合物可以与烷基化剂(环磷酰胺, Cytoxan[®]),抗风湿性抗CD20抗体(Rituxan[®], Rituximab[®])和抗TNF抑制剂(Etanrcept[®])组合使用。

[0701] 在银屑病的治疗中,本申请的化合物可以与ixekizumab, tildrakizumab(MK-3222)或secukinumab(AIN457)结合使用。

[0702] 在一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自吸入性皮质类固醇、长效 β 激动剂、吸入性皮质类固醇和长效 β 激动剂的组合、短效 β 激动剂、白三烯修饰剂、抗IgE、甲基黄嘌呤支气管扩张剂、肥大细胞抑制剂和长效毒蕈碱拮抗剂。例如,在哮喘的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:吸入性皮质类固醇((ICS),例如丙酸氟替卡松(Flovent[®]),双丙酸倍氯米松(QVAR[®]),布地奈德(Pulmicort),曲安奈德(Azmacort[®]),氟尼缩松(Aerobid[®]),糠酸莫米他松(Asmanex[®] Twisthaler[®])或环索奈德(Alvesco[®])),长效 β 受体激动剂((LABA),如富马酸福莫特罗(Foradil[®]),替奈酸沙美特罗(Serevent[®])),ICS和LABA的组合物(如糠酸氟替卡松和维兰特罗

(**BreoEllipta®**), 福莫特罗/布地奈德吸入剂(**Symbicort®**), 二丙酸倍氯米/福莫特罗(**Inuvair®**)和氟替卡松丙酸酯/沙美特罗(**Advair®**), 短效 β 受体激动剂((SABA), 例如硫酸沙丁胺醇(**ProAir®**, **ProventilHFA®**, **VentolinHFA®**, **AccuNeb®**吸入溶液), 酒石酸左旋沙丁胺醇(**Xopenex® HFA**), 异丙托溴铵/沙丁胺醇(**Combivent®Respimat®**), 异丙托溴铵(**Atrovent®HFA**), 白三烯改性剂(例如孟鲁司特钠(**Singulair®**), 扎鲁司特(**Accolate®**)或齐留通(**Zyflo®**)和抗IgE(例如奥马珠单抗(**omalizumab**))(**Xolair®**)), 甲基黄嘌呤支气管扩张剂(如茶碱(**Accurbron®**, **Aerolate®**, **Aquaphyllin®**,

Asbron®, **Bronkodyl®**, **Duraphyl®**, **Elixicon®**, **Elixomin®**, **Elixophyllin®**,

Labid®, **Lanophyllin®**, **Quibron-T®**, **Slo-Bid®**, **Slo-Phyllin®**,

Somophyllin®, **Sustaire®**, **Synophyllate®**, **T-Phyll®**, **Theo-24®**, **Theo-**

Dur®, **Theobid®**, **Theochron®**, **Theoclear®**, **Theolair®**, **Theolixir®**,

Theophyl®, **Theovent®**, **Uni-dur®**, **Uniphyl®**), 肥大细胞抑制剂(如色甘酸钠(**Nasalcrom®**)和奈多罗米钠(**Tilade®**)), 长效毒蕈碱拮抗剂((LAMA)如糠酸莫米松/富马酸福莫特罗二水合物(**Dulera®**))。

[0703] 其他可能适合用于哮喘组合治疗的药物包括蛋白酪氨酸激酶抑制剂(马赛替尼(**masitinib**)), CRTH2/D-前列腺素类受体拮抗剂(**AMG 853**), 茚达特罗(**Arcapta® Neohaler®**), 肾上腺素吸入气雾剂(**E004**), 糠酸氟替卡松/丙酸氟替卡松, 维兰特罗吸入剂/糠酸氟替卡松粉末(**Relovair™**), 丙酸氟替卡松/富马脱水酸福莫特罗(**Flutiform®**), 瑞利珠单抗, 沙丁胺醇干粉吸入剂, 噻托溴铵(**Spiriva®HandiHaler®**), 福莫特罗/布地奈德(**Symbicort®SMART®**), 糠酸氟替卡松(**Veramyst®**), Vectura's VR506, lebrikizumab(RG3637), 磷酸二酯酶(PDE)-3和(PDE)-4抑制剂组合(**RPL554**)。

[0704] 在一个实施方案中, 至少一个其他治疗剂选自长效 β 激动剂, 长效吸入性抗胆碱能或毒蕈碱拮抗剂, 磷酸二酯酶抑制剂, 吸入性皮质类固醇长效 β 激动剂, 短效 β 激动剂和吸入性皮质类固醇。例如, 在COPD的治疗中, 本申请的化合物可以与以下药剂组合使用: LABA(例如昔萘酸沙美特罗(**Serevent**), **umeclidinium**/维兰特罗(**Anoro Ellipta®**), **umeclidinium**(**IncruseEllipta®**), 酒石酸福莫特罗(**Brovana®**), 富马酸福莫特罗吸入粉剂(**Foradil®**), 马来酸茚达特罗(**Arcapta®Neohaler®**)或丙酸氟替卡松/富马酸脱水福莫特罗(**Flutiform®**)), 长效吸入式镇静剂(或毒蕈碱拮抗剂, 例如噻托溴铵(**Spiriva®**)和阿地溴铵(**TudoRZa®Pressair®**), 磷酸二酯酶(PDE-r)抑制剂(例如罗氟司特(**roflumilast**), **Daliresp®**), ICS/LABA组合物(例如糠酸氟替卡松和维兰特罗(**BreoEllipta®**), 丙酸氟替卡松/沙美特罗(**Advair®**), 布地奈德/福莫特罗

(**Symbicort®**), 莫米松/福莫特罗(**Dulera®**), 异丙托溴铵/硫酸沙丁胺醇(**Duoneb®**, **Atrovent®**), 沙丁胺醇/异丙托铵(**CombiventRespimat®**), SABA(例如异丙托溴铵(**Atrovent®**)和硫酸沙丁胺醇(**ProAir®**, **Proventil®**))和ICS(例如布地奈德(**Pulmicort®**)和丙酸氟替卡松(**Flovent®**)), 二丙酸倍氯米松(**QVAR®**)。

[0705] 其他可能适合COPD的组合治疗的药物包括SCH527123(一种CXCR2拮抗剂), 格隆溴铵((NVA237) **Seebri® Breezhaler®**), 格隆溴铵和马来酸茚达特罗((QVA149) **Ultibro® Breezhaler®**), 格隆溴铵和富马酸福莫特罗(PT003), 马来酸茚达特罗(QVA149), 奥达特罗(**Striverdi® Respimat®**), 噻托溴铵(**Spiriva®**)/奥达特罗(**Striverdi® Respimat®**)以及acclidinium/福莫特罗吸入剂。

[0706] 在一个实施方案中, 至少一种其他治疗剂选自口服皮质类固醇, 抗胸腺细胞球蛋白, 沙利度胺, 苯丁酸氮芥, 钙通道阻滞剂, 局部润肤剂, ACE抑制剂, 5-羟色胺再摄取抑制剂, 内皮素-1受体抑制剂, 抗纤维化剂, 质子泵抑制剂或伊马替尼, ARG201和托珠单抗。

[0707] 例如, 在治疗全身性硬皮病中, 本申请的化合物可以与以下药剂组合使用: 口服皮质类固醇(如泼尼松龙(**Delatsone®**, **ordnred**, **Millipred**, **Omnipred**, **Econopred**, **Flo-Pred**), 免疫抑制剂(例如甲氨蝶呤(**Rhuematrex®**, **Trexall®**), 环孢菌素(**Sandimmune®**), 抗胸腺细胞球蛋白(**Atgam®**), 霉酚酸酯(**CellCept®**), 环磷酰胺(**Cytosan®**), FK506(他克莫司), 沙利度胺(**Thalomid®**), 苯丁酸氮芥(**Leukeran®**), 硫唑嘌呤(**Imuran®**, **Azasan®**)), 钙通道阻滞剂(例如硝苯地平(**Procardia®**, **Adalat®**)或尼卡地平(**Cardene®**), 局部润肤剂(硝酸甘油软膏), ACE抑制剂(例如赖诺普利(**Zestril®**, **Prinivil®**), 地尔硫卓(**Cardizem®**, **CardizemSR®**, **CardizemCD®**, **Cardia®**, **Dilacor®**, **Tiazac®**)), 5-羟色胺再摄取抑制剂(例如氟西汀(**Prozac®**)), 内皮素1受体抑制剂(例如波生坦(**Tracleer®**)或依前列醇(**Flolan®**, **Velettri®**, **Prostacyclin®**)) 抗纤维化剂(例如秋水仙碱(**Colcrys®**), 对氨基苯甲酸(PABA), 二甲基亚砜(DMSO)和D-青霉胺(**Cuprimine®**, **Depen®**), 干扰素 α 和干扰素 γ (INF-g)), 质子泵抑制剂(例如奥美拉唑(**Prilosec®**), 胃复安(**Reglan®**), 兰索拉唑(**Prevacid®**), 艾美拉唑(**Nexium®**), 泮托拉唑(**Protonix®**), 雷贝拉唑(**Aciphex®**))或伊马替尼(**Gleevec®**) ARG201(arGentis Pharmaceutical), 贝利木单抗(**Benlysta®**), 托珠单抗(**Actema®**)。

[0708] 在Sjogren综合征的治疗中, 本申请的化合物可以与以下药剂组合使用: 抗风湿剂(羟基氯喹和, **Plaquenil®**, **Ridaura®**, **Kineret®**), 胆碱能激动剂(**Salagen®**, **Evboxac®**), JAK抑制剂(**Xeljanz®**)和抗TNF治疗(**Remicade®**, **Humira®**, **Enbrel®**, **Cimzia®**, **Simponi®**)。

[0709] 在本发明的一个实施方案中, 至少一种其他治疗剂是睫状神经营养生长因子或基

因转移剂。例如,在色素性视网膜炎的治疗中,本申请的化合物可以与睫状神经生长因子(NT-501-CNTF)或基因转移剂UshStat®组合使用。

[0710] 在本发明的一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自三价(IIV3)灭活的流感疫苗,四价(IIV4)灭活的流感疫苗,三价重组流感疫苗,四价减毒活流感疫苗,抗病毒剂或灭活的流感疫苗。例如,在流感的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:三价(IIV3)灭活的流感疫苗(如Afluria®, Fluarix®, Flucelvax®, FluLaval®, Fluvirin®, Fluzone®),四价(IIV4)灭活流感疫苗(如Fluarix® Quadrivalent, Flulaval® Quadrivalent, Fluzone® Quadrivalent),三价重组流感疫苗(如FluBlok®),四价减毒活流感疫苗(如FluMist® Quadrivalent),抗病毒剂(例如奥司他韦(Tamiflu®),扎那米韦(Relenza®),金刚乙胺(Flumadine®)或金刚烷胺(Symmetrel®))或Fluad®, Fludase, FluNhance®, Preflucel或VaxiGrip®。

[0711] 在葡萄球菌感染的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:抗生素(例如 β -内酰胺头孢菌素(Duricef®, Kefzol®, Ancef®, Biocef®等),萘夫西林(Unipen®),磺胺类药物(磺胺甲噁唑和甲氧苄啶(Bacrim®, Septra®),柳氮磺胺吡啶(Azulfidine®),乙酰磺胺异噁唑(Gantrisin®)等)或万古霉素(Vancocin®)。

[0712] 在一个实施方案中,至少一种其他治疗剂选自局部免疫调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂,局部皮质类固醇,口服皮质类固醇,干扰素 γ ,抗组胺药或抗生素。例如,在特应性皮炎的治疗中,本申请的化合物可以与以下药剂组合使用:局部免疫调节剂或钙调神经磷酸酶抑制剂(例如吡美莫司(Elidel®)或他克莫司软膏(Protopic®)),局部皮质类固醇(例如氢化可的松(Synacort®, Westcort®),倍他米松(Diprolene®),氟氢缩松(Cordan®),氟替卡松(Cutivate®),曲安西龙(Kenalog®),醋酸肤轻松(Lidex®)和氯倍他索(Temovate®)),口服皮质类固醇(例如氢化可的松(Cortef®),甲基泼尼松龙(Medrol®)或泼尼松龙(Pediapred®, Prelone®),免疫抑制剂(例如环孢霉素(Neoral®)或干扰素 γ (AlferonN®, Infergen®, 内含子A, Roferon-A®)),抗组胺药(用于瘙痒,例如Atarax®, Vistaril®, Benadryl®),抗生素(例如青霉素衍生物氟氯西林(Floxapen®)或双氯西林(Dynapen®),红霉素(Eryc®, T-Stat®, Erythra-Derm®等)),非甾体类免疫抑制剂(例如硫唑嘌呤(Imuran®, Azasan®),甲氨蝶呤(Rhuematrex®, Trexall®),环孢菌素(Sandimmune®)或霉酚酸酯(CellCept®))。

[0713] 在一个实施方案中,所述化合物可以与一种或多种单独的药剂,例如化学治疗剂、免疫治疗剂或辅助治疗剂以及一种或多种本文所述的其他第二药剂组合给药。

[0714] 如本文所用,“组合法”或“共同疗法”包括给药本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯,以及至少第二种药物,作为旨在提供这些治疗剂共同作用的有益效果的特定治疗方案的一部分。组合的有益作用包括但不限于由治疗剂组合产生的药代动力学或药效学共同作用。这些治疗剂的组合给药通常是在规定的时间段内进行(通常是几分钟,几小

时,几天或几周,具体取决于所选的组合)。“联合疗法”可能(但通常不是)旨在涵盖将两种或更多种治疗剂作为单独的单药治疗方案的一部分进行施用并偶然或任意导致本申请的组合。

[0715] “组合疗法”旨在包括以顺序方式施用这些治疗剂,其中在不同时间施用每种治疗剂,以及以基本上同时的方式施用这些治疗剂或至少两种治疗剂。基本上同时给药可以例如通过向受试者给药具有固定比例的每种治疗剂的单个胶囊或每种治疗剂的多个单个胶囊来实现。可以通过任何适当的途径来依次或基本上同时给药每种治疗剂,所述适当的途径包括但不限于:口服途径,静脉内途径,肌内途径以及通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂可以通过相同或不同途径给药。例如,所选择的组合的第一治疗剂可以通过静脉内注射给药,而该组合的其他治疗剂可以口服。或者,例如,所有治疗剂可口服给药或所有治疗剂可通过静脉内注射给药。治疗剂的给药顺序并不严格规定。

[0716] “组合疗法”还包括如本文所述的治疗剂与其他生物活性成分和非药物治疗(例如,外科手术或放射疗法)进一步组合给药。组合疗法还包括非药物治疗时,所述非药物治疗可以在任何合适的时间进行,只要能获得治疗剂和非药物治疗组合作用的有益效果即可。例如,在适当的情况下,当暂时将非药物治疗从治疗剂的给药中移除时,可能会持续几天甚至几周,仍然可以获得有益的效果。

[0717] 如本文所用,术语“免疫应答”涉及以下任何一种或多种:特异性免疫应答、非特异性免疫应答、特异性和非特异性应答两者、先天应答、初级免疫应答、适应性免疫、次级免疫应答、记忆免疫应答、免疫细胞活化、免疫细胞增殖、免疫细胞分化和细胞因子表达。在一个实施方案中,本申请的化合物或其药学上可接受的盐或酯与一种或多种其他治疗剂(包括抗病毒化合物,旨在刺激对一种或多种预定抗原的免疫应答的疫苗,佐剂,CTLA-4和PD-1途径拮抗剂和其他免疫调节剂,脂质,脂质体,肽,抗癌剂和化学治疗剂等)。

[0718] 定义

[0719] 下面列出的是本申请中使用的各种术语的定义。这些定义适用于本说明书和权利要求书中使用的术语,无论是单独使用还是作为较大组的一部分使用,除非在特定情况下另有限制。

[0720] 如本文所用,术语“烷基”是指在某些实施方案中含有1-6个碳原子的饱和,直链或支链的烃基。 C_1 - C_6 烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基和正己基基团。

[0721] 如本文所用,术语“烯基”是指衍生自烃部分的一价基团,在某些实施方案中,其含有两个至六个碳原子并具有至少一个碳-碳双键。双键可能是也可能不是与另一个基团的连接点。烯基基团包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基等。

[0722] 如本文所用,术语“炔基”表示衍生自烃部分的一价基团,在某些实施方案中,其含有两个至六个碳原子并具有至少一个碳-碳三键。三键可能是也可能不是与另一个基团的连接点。炔基基团包括但不限于例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基等。

[0723] 术语“烷氧基”是指-O-烷基。

[0724] 本文所用的术语“卤”,“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0725] 如本文所用,术语“环烷基”表示衍生自单环或多环饱和或部分不饱和碳环化合物的一价基团。 C_3 - C_8 环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基和环辛基;和 C_3 - C_{12} -环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。

[0726] 如本文所用,术语“环烯基”表示衍生自包含至少一个碳-碳双键的单环或多环饱和或部分不饱和的碳环化合物的单价基团。 C_4 - C_8 环烯基的实例包括但不限于环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环戊烯基和环辛基。

[0727] 本文所用的术语“芳基”是指具有一个或多个稠合或非稠合芳环的单环或多环碳环系统,包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。

[0728] 本文所用的术语“芳烷基”是指连接至如本文所述的那些芳基环的如本文所述的那些烷基残基。实例包括但不限于苄基,苯乙基等。

[0729] 如本文所用,术语“杂芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环或更多环)稠合或非稠合的基团或环系统,其具有至少一个芳环,5至10个环原子,其中1个环原子选自S、O和N;零个、一个或两个环原子是独立地选自S、O和N的另外的杂原子;其余的环原子是碳。杂芳基包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹喔啉基、吲唑基、噌啉基(cinnoliny1)、酞嗪基、哒嗪基、吡啶基、吡啶基、苯并喹啉基、嘧啶基、嘌呤基、吡咯并嘧啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、吲唑啉基和酞嗪基等。

[0730] 如本文所用,术语“杂芳烷基”是指连接至如本文所述的那些杂芳基环的如本文所述的那些烷基残基。实例包括但不限于:吡啶基甲基,嘧啶基乙基等。

[0731] 根据本申请,本文描述的任何芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基可以是任何芳族基团。芳族基团可以被取代或未被取代。

[0732] 如本文所用,术语“杂环基”是指非芳族单环或多环(例如,双环、三环或更多环)稠合或非稠合基团或环系统,其具有3至10个环原子,其中一个环原子选自S、O和N;零个、一个或两个环原子是选自S、O和N的另外的杂原子;且其余的环原子为碳。代表性的杂环烷基包括但不限于:[1,3]二氧戊环基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基等。

[0733] 术语“烷基氨基”是指具有 $-NH(C_1-C_{12} \text{烷基})$ 结构的基团,例如, $-NH(C_1-C_6 \text{烷基})$,其中 C_1-C_6 烷基如前文所定义。

[0734] 术语“二烷基氨基”是指具有 $-N(C_1-C_{12} \text{烷基})_2$ 结构的基团,例如, $-NH(C_1-C_6 \text{烷基})$,其中 C_1-C_6 烷基如前文所定义。

[0735] 术语“酰基”包括衍生自酸的残基,所述酸包括但不限于羧酸、氨基甲酸、碳酸、磺酸和亚磷酸。实例包括脂族羰基、芳族羰基、脂族磺酰基、芳族亚磺酰基、脂族亚磺酰基、芳族磷酸酯基和脂族磷酸酯基。脂族羰基的实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、2-氟乙酰基、丁酰基、2-羟基乙酰基等。

[0736] 术语“酯”包括含有与氧原子键合的碳或杂原子,且该氧原子与羰基的碳键合的化合物或部分。术语“酯”包括烷氧基羰基,例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

[0737] 如本文所述,本申请的化合物和存在于化合物中的部分可以任选地被一个或多个

取代基取代,例如以上一般性说明的或如本申请的特定类别,亚类和种类所举例说明的那些。应当理解,短语“任选地被取代的”与短语“取代的或未取代的”可互换使用。通常,术语“取代的”,无论是否以术语“任选地”开头,是指用指定取代基的原子团取代给定结构中的氢基。除非另有说明,否则任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置上具有取代基,并且当在任何给定结构中的一个以上的位置可以被选自指定基团的一个以上的取代基取代时,该取代基可以是在每个位置都相同或不同。术语“任选取代的”,“任选取代的烷基”,“任选取代的烯基”,“任选取代的炔基”,“任选取代的环烷基”,“任选取代的环烯基”,“任选取代的芳基”,“任选取代的杂芳基”,“任选取代的芳烷基”,“任选取代的杂芳烷基”,“任选取代的杂环基”和如本文所用的任何其他任选取代的基团,其是指基团是取代或未被取代的,其通过将基团上的一个、两个或三个或更多个氢原子用取代基独立代替,所述取代基包括但不限于:

[0738] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、保护的羟基、-NO₂、-CN、-NH₂、保护的氨基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₃-C₁₂-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₃-C₁₂-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-杂芳基、-OCO₂-杂环烷基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₃-C₁₂-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH-杂环烷基、-NHC(NH)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-C(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、C(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH-杂环烷基、-S(O)-C₁-C₁₂-烷基、-S(O)-C₂-C₁₂-烯基、-S(O)-C₂-C₁₂-烯基、-S(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基、-SO₂NH₂、-SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-环烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-杂芳基、-SO₂NH-杂环烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-杂芳基、-NHSO₂-杂环烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C₃-C₁₉-环烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基

甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₃-C₁₂-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基或甲基硫基甲基。

[0739] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症：表皮样口腔：颊腔、唇、舌、口、咽；心脏：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管癌（鳞状细胞或表皮样、未分化的小细胞、未分化的大细胞、腺癌）、肺泡（支气管）癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤型错构瘤、间皮瘤；胃肠道：食道（鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌、胰腺瘤）、小肠（腺癌、淋巴瘤、类癌、卡尔波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤）、大肠（腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、结肠癌、平滑肌瘤）结肠、结肠-直肠、结肠直肠、直肠；泌尿生殖道：肾脏（腺癌、威尔姆氏肿瘤（肾胚胎细胞瘤）、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺癌（腺癌、肉瘤）、睾丸（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎瘤、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维性瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤）；肝：肝癌（肝细胞癌）、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胆道癌；骨：成骨肉瘤（骨肉瘤）、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤、骨软骨瘤、骨软骨瘤外生骨疣、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液样纤维瘤、类骨质骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：头骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、畸形性骨炎）、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤）、脑（星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、胚细胞瘤（松果体瘤）、胶质母细胞瘤、多形性、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤）、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤）；妇科：子宫（子宫内膜癌）、子宫颈（宫颈癌、肿瘤前宫颈发育异常）、卵巢（卵巢癌（浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌）、粒层泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性黑色素瘤）、外阴（鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤）、阴道（透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤（胚胎性横纹肌肉瘤）、输卵管（癌）、乳腺癌；血液学：血液（骨髓白血病（急性和慢性）、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征）、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤（恶性淋巴瘤）毛细胞；淋巴疾病；皮肤：恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波济氏肉瘤、角化棘皮瘤、moles发育不良痣（moles dysplastic nevi）、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、银屑病、甲状腺：乳头状甲状腺癌、滤泡状甲状腺癌；甲状腺髓样癌、未分化甲状腺癌、2A型多发性内分泌肿瘤、2B型多发性内分泌肿瘤、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤；和肾上腺：神经母细胞瘤。因此，本文提供的术语“癌细胞”包括受上述病状中的任何一种折磨的细胞。

[0740] 如本文所用，术语“受试者”是指哺乳动物。因此，受试者是指例如狗，猫，马，牛，猪，豚鼠等。优选地，所述受试者是人。当所述受试者是人时，所述受试者在本文中可称为患者。

[0741] “治疗”和“疗法”是指减轻或消除疾病和/或其伴随症状的方法。

[0742] 如本文所用，“预防”描述了减轻或消除疾病、病症或病状的症状或并发症的发作。

[0743] 除非上下文另有明确规定，否则术语“疾病”、“病症”和“病状”可以互换使用。

[0744] 如本文所用，术语“本申请的化合物或药物组合物的治疗有效量”是指足够量的化合物或药物组合物，以减轻受试者的病症症状。如医学领域众所周知的，本申请的化合物或

药物组合物的治疗有效量应具有适用于任何医学治疗的合理的受益/风险比。但是,应当理解,本申请的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者的特定调节剂量(例如,抑制性或刺激性)将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;使用的具体组合物;患者的年龄,体重,总体健康状况,性别和饮食;给药时间,给药途径和所用特定化合物的排出速率;治疗的持续时间;与所使用的特定化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域众所周知的其它因素。

[0745] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人和动物的组织接触使用的那些化合物、材料、组合物、载体和/或剂型,没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,并具有合理的获益/风险比。

[0746] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指通过本申请的方法形成的化合物的那些盐,其在合理的医学判断范围内,适用于与人和低等动物的组织接触。没有过度的毒性、刺激性、过敏反应等,并具有合理的获益/风险比。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,S.M.Berge,等人在J.Pharmaceutical Sciences,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。这些盐可以在最终分离和纯化本申请的化合物的过程中原位制备,也可以通过使游离碱或酸官能团与合适的酸或碱反应而单独制备。

[0747] 药学上可接受的盐的实例包括但不限于无毒的酸加成盐:与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的盐。其他药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、7-甲苯磺酸盐、十一碳酸盐等等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括(如果适用)无毒铵盐、季铵盐和使用抗衡离子形成的胺阳离子,例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根,具有1至6个碳原子的烷基,磺酸根和芳基磺酸根。

[0748] 如本文所用,术语“药学上可接受的酯”是指通过本申请的方法形成的化合物的酯,其在体内水解并且包括在人体中容易分解而留下母体化合物或其盐的那些。合适的酯基包括,例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸的那些,特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸,其中每个烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。特定酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0749] 如本文所用,术语“药学上可接受的前药”是指通过本申请的方法形成的化合物的那些前药,其在合理的医学判断范围内,适于与人和低等动物的组织接触使用,其具有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,并具有合理的获益/风险比,并且对它们的预期用途有效,并且在可能的情况下,本申请化合物的两性离子形式也有效。

[0750] 如本文所用,“前药”是指通过代谢手段(例如,通过水解)在体内可转化以提供本申请的式所描绘的任何化合物的化合物。各种形式的前药在本领域是已知的,例如,在

Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen 等人, (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991); Bundgaard 等人, Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992); Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975); and Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry And Enzymology," John Wiley and Sons, Ltd. (2002) 中描述的那些。

[0751] “药学上可接受的赋形剂”是指可用于制备通常是安全、无毒且生物学上或其他方面都不是不合乎需要的药物组合物的赋形剂,并且包括兽医用以及人类用的药学上可接受的赋形剂。在说明书和权利要求书中使用的“药学上可接受的赋形剂”包括一种或多种这样的赋形剂。

[0752] 本申请还包括含有本申请化合物的药学上可接受的前药的药物组合物,和通过施用本申请化合物的药学上可接受的前药来治疗疾病的方法。例如,可以将具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基基团的本申请化合物转化为前药。前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基或两个或多个(例如,两个,三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价键合至本申请的化合物的游离氨基、羟基或羧基基团。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然氨基酸,还包括4-羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链素、异锁链素、3-甲基组氨酸、原缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和蛋氨酸。还包括其他类型的前药。例如,游离羧基可被衍生为酰胺或烷基酯。游离羟基可使用包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酸氧基甲氧基羰基的基团进行衍生,如 Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 1-15 中所概述的。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,以及羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。将羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)醚,其中所述酰基可以是烷基酯,任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代,或者也涵盖其中所述酰基为本文所述的氨基酸酯。此类前药描述于 J. Med. Chem. 1996, 39, 10 中。游离胺也可以衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分都可以结合包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的部分。

[0753] 本申请设想的取代基和变量的组合仅是导致形成稳定化合物的组合。如本文所用,术语“稳定的”是指具有足以允许制造的稳定性并且将所述化合物的完整性维持足够长的时间以用于本文详述的目的的化合物(例如,用于对受试者治疗或预防性给药)。

[0754] 当某个化合物的任何成分或化学式中的任何变量(例如, R_1) 出现多次时,其每次出现的定义均独立于其他每次出现的定义。因此,例如,如果显示一个基团被一个或多个 R 部分取代,则每次出现时的 R 均独立选自 R 的定义。同样,取代基和/或变量的组合是允许的,但前提是这样的组合必须在指定原子的正常化合价内形成稳定的化合物。

[0755] 另外,本申请的一些化合物具有一个或多个双键或一个或多个不对称中心。这类化合物可以外消旋物、外消旋混合物、单一对映异构体、单个非对映异构体、非对映异构体混合物和顺式或反式或 E-或 Z-双异构体形式,以及可以根据绝对立体化学定义的其他立体异构体形式存在,如氨基酸的 (R)-或 (S)-或 (D)-或 (L)-构型。当本文所述的化合物包含烯

键式双键或其他几何不对称中心时,除非另有说明,否则该化合物应同时包含E和Z几何异构体。本文中出现的任何碳-碳双键的构型的选择仅是为了方便起见,并不旨在指定特定的构型,除非文中另有说明;因此,在本文中任意描述为反式的碳-碳双键可以是顺式,反式或两者以任何比例的混合物。这些化合物的所有这些异构形式均明确地包括在本申请中。

[0756] “异构”是指分子式相同但原子键合顺序或原子在空间中的排列不同的化合物。原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。不互为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,互为非重叠镜像的立体异构体称为“对映异构体”,有时也称为旋光异构体。包含等量相反手性的单个对映体形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[0757] 与四个不同取代基键合的碳原子称为“手性中心”。

[0758] “手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有多个手性中心的化合物可以单独的非对映异构体或非对映异构体混合物形式存在,称为“非对映异构体混合物”。当存在一个手性中心时,立体异构体可以该手性中心(例如,碳)的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指与手性中心相连的取代基在空间上的排列。连接在手性中心上的需要考虑的取代基根据Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn等人, Angew.Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, Angew.Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J.Chem.Soc. 1951 (London), 612; Cahn等人, Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J.Chem.Educ. 1964, 41, 116) 进行排序。

[0759] “几何异构体”是指由于双键的受阻碍旋转而存在的非对映异构体。这些构型的名称以前缀顺和反或Z和E区分,根据Cahn-Ingold-Prelog规则,这表示这些基团在分子中双键的相同或相对侧。

[0760] 此外,本申请中讨论的结构和其他化合物包括其所有的atropic异构体。“Atropic异构体”是一种立体异构体,其中两个异构体的原子在空间上的排列不同。Atropic异构体的存在是由于大基团绕中心键旋转的阻碍而导致的旋转受限。这种atropic异构体通常以混合物形式存在,但是由于色谱技术的最新发展,在某些情况下,可以分离两种atropic异构体的混合物。

[0761] “互变异构体”是处于平衡状态的两种或多种结构异构体之一,很容易从一种异构形式转化为另一种异构形式。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体以互变异构体的混合物形式存在于溶液中。在固体形式中,通常以一种互变异构体为主。在可能发生互变异的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于温度、溶剂和pH值等多个因素。可通过互变异构作用互变的互变异构体的概念称为互变异构。

[0762] 在可能的各种互变异构类型中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构中,同时发生电子和氢原子的位移。糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应,使其呈环(环状)形式,从而产生了环-链互变异构现象,如葡萄糖中所示的现象。常见的互变异构对为:杂环中的酮-烯醇,酰胺-腈,内酰胺-内酰亚胺,酰胺-亚胺酸互变异构(例如,在鸟嘌呤,胸腺嘧啶和胞嘧啶等核碱基中),胺-烯胺和烯胺-烯胺。本申请的化合物也可以多种互变异构形式表示,在这种情况下,本申请明确包括本文所述化合物的所有互变异构形式(例如,环系统的烷基化可能导致多个位点烷基化,本申请明确包括所有此类反应产物)。

[0763] 在本申请中,为了方便起见,该化合物的结构式在某些情况下代表某种异构体,但

本申请包括所有异构体,例如几何异构体、基于不对称碳的旋光异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0764] 另外,本申请的化合物,例如化合物的盐,可以以水合或非水合(无水)形式存在或与其他溶剂分子以溶剂合物形式存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂合物的非限制性实例包括乙醇溶剂合物、丙酮溶剂合物等。

[0765] “溶剂合物”是指包含化学计量或非化学计量数量的溶剂的溶剂加成形式。某些化合物倾向于在结晶固体状态捕获固定的摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂合物。如果溶剂是水,则形成的溶剂合物是水合物;水合物是由一个或多个分子的水与一分子的物质组合而形成的,其中水保持其分子态为H₂O。

实施例

[0766] 所有化合物的纯度均超过95%,并使用Waters LC/MS系统进行分析。¹H NMR在400MHz下获得。化学位移表示为相对于二甲基亚砷($\delta=2.50$)。数据报告为(br=宽峰,s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰)。

[0767] 以下实施例和本文其他地方使用的缩写为:

[0768]	AcOH	醋酸
[0769]	atm	气氛
[0770]	BOC20	二碳酸二叔丁酯
[0771]	br	宽峰
[0772]	CuSO ₄	硫酸铜
[0773]	CDCl ₃	氘代氯仿
[0774]	DCM	二氯甲烷
[0775]	DIEA	N,N-二异丙基乙基胺
[0776]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0777]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0778]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0779]	DMSO	二甲基亚砷
[0780]	DMSO-d ₆	氘代二甲基亚砷
[0781]	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺
[0782]	ESI	电喷射离子化
[0783]	EtOAc	乙酸乙酯
[0784]	HCl	盐酸
[0785]	h	小时
[0786]	HATU	双(二甲基氨基)亚甲基-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0787]	HPLC	高效液相色谱
[0788]	KHMDS	六甲基二硅基胺基钾
[0789]	LCMS	液相色谱-质谱
[0790]	m	多重峰
[0791]	mL	毫升
[0792]	MeCN	乙腈
[0793]	MeOH	甲醇

[0794]	mg	毫克
[0795]	mmol	毫摩尔
[0796]	MgSO ₄	硫酸镁
[0797]	MHz	兆赫兹
[0798]	min	分钟
[0799]	MS	质谱
[0800]	Na ₂ CO ₃	碳酸钠
[0801]	NaHCO ₃	碳酸氢钠
[0802]	NMR	核磁共振
[0803]	Tf	三氟甲磺酸酯
[0804]	Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
[0805]	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	双(三苯基膦)二氯化钯(II)
[0806]	PhN(SO ₂ CF ₃) ₂	N-苯基-双(三氟甲磺酰)胺
[0807]	PMe ₃	三甲基膦
[0808]	ppm	百万分之
[0809]	PTSA	对甲苯磺酸
[0810]	rt	室温
[0811]	TBAF	四-正丁基氟化铵
[0812]	t-BuOH	叔丁醇
[0813]	TFA	三氟乙酸
[0814]	TMS	三甲基硅烷
[0815]	THF	四氢呋喃
[0816]	TLC	薄层色谱
[0817]	μL	微升
[0818]	Xphos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯
[0819]	Z'	Z-因子统计值

[0820] 实施例1:化合物1-20和29-38的合成

[0821] 化合物1-20和29-38根据方案1a-1c制备。第一步是在必要的苯胺和适当取代的2-溴苯甲酸或2-碘苯甲酸之间进行铜催化的Ullmann型偶联反应,形成相应的二苯胺。代表性的反应条件包括Cu₂O(0.05eq)、Cu(0.1eq)、和K₂CO₃(1.2eq)在DMF中回流过夜。碱、溶剂和铜的来源可以变化。

[0822] 第二步是在高温(80℃或更高,过夜)下在H₂SO₄:H₂O(10:1)中进行环脱水,得到取代的10H-吡啶-9-酮。其他强酸性试剂,例如多磷酸,也可以有效地达到此目的。如果二苯胺由不具有邻位取代基的起始苯胺合成,则通过环脱水获得位置异构体(regioisomer)的混合物。可以使用正相硅胶色谱分离该混合物。

[0823] 用溴乙酸乙酯和过量的Cs₂CO₃在DMF中加热(80℃,2hr),使10H-吡啶-9-酮烷基化。该步骤中使用的溴乙酸酯、碱和溶剂可以根据需要进行改性。如果在烷基化过程中产生了N-和O-烷基化产物的推定混合物,则该比例取决于10H-吡啶-9-酮取代基。使用金属氢氧化物(NaOH,LiOH或KOH)在质子溶剂(例如甲醇或THF/水混合物)中将这些产物皂化为混合物。通过萃取或反相制备型HPLC纯化,获得所需的取代的10-羧基甲基-9-吡啶酮。

[0824] 实施例2:化合物13的合成

[0825] 步骤1:N-(2,3-二氯-苯基)-邻氨基苯甲酸的合成

[0826] 将2-溴苯甲酸(4.0g,19.9mmol,1eq),2,3-二氯苯胺(3.55g,21.9mmol,1.1eq), Cu_2O (849mg,5.9mmol,0.3eq),Cu(384mg,5.9mmol,0.3eq)和 K_2CO_3 (5.8g,41.3mmol,2.05eq)合并至DMF中并在140℃加热4小时。将混合物冷却至室温,倒入冰水,用2M HCl水溶液酸化,并用乙酸乙酯萃取(25mLx5)。合并的有机层用盐水洗涤,浓缩,得到粗产物,将其与石油醚一起研磨,得到2.9g固体状的所需物质。计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2+\text{H}$:282.0;实测值:282.1m/z。

[0827] 步骤2:3,4-二氯吡啶酮的合成

[0828] 将2.9g粗制N-(2,3-二氯-苯基)-邻氨基苯甲酸与30mL多磷酸混合,然后于140℃加热4小时。将混合物冷却至室温,倒入冰水中。用饱和碳酸氢钠水溶液中和pH。然后将混合物用乙酸乙酯萃取(20mLx3)。干燥有机层,过滤,浓缩,得到880mg固体3,4-二氯吡啶酮粗产物。计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}+\text{H}$:264.0;实测值:264.2m/z。

[0829] 步骤3:9-氧代吡啶-10-乙酸乙酯的合成

[0830] 将3,4-二氯吡啶酮粗产物(360mg,1.36mmol,1eq)与溴乙酸乙酯(295mg,1.8mmol,1.3eq)和 Cs_2CO_3 (886mg,2.72mmol,2eq)在乙腈(10mL)中混合。将混合物在搅拌下加热至80℃过夜,然后冷却至室温,过滤并真空浓缩,得到294mg油状粗产物,将其直接用于下一步。计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3+\text{H}$:350.0;实测值:350.2m/z。

[0831] 步骤4:化合物13的合成

[0832] 在室温下,在THF(5mL)中搅拌粗产物9-氧代吡啶-10-乙酸乙酯(294mg,0.82mmol,1eq)。将LiOH(133mg,3.28mmol,4eq)溶解在2mL H_2O 中,并逐滴添加到反应混合物中。将混合物在室温搅拌5小时。然后将反应混合物稀释至水中,并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。然后将有机层用水(5mL)洗涤。合并水层,用2M HCl水溶液将pH调节至~2,并用乙酸乙酯(5mLx3)萃取。将有机层干燥并浓缩,得到残余物,将其用石油醚:乙酸乙酯(3:1,4mL)研制得到目标化合物,为黄色固体(37.1mg,14%)。

[0833] 实施例3:化合物26的合成

[0834] 通过Sonogashira偶联由3-溴-4-甲基-9-氧代吡啶-10-乙酸乙酯制备化合物26(NaI ,1eq; CuI ,1eq; PPh_3 ,1eq; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,0.1eq;TEA,75℃过夜;43%),然后以常规方式进行催化氢化(Pd/C ,MeOH/THF,室温过夜,84%)并进行皂化。

[0835] 实施例4:化合物27的合成

[0836] 由3-溴-4-甲基-9-氧代吡啶-10-乙酸乙酯通过Suzuki反应制备化合物27,其通过Sonogashira偶联将1-环己烯-1-基-硼酸频哪醇酯与3-溴-4-甲基-9-氧代吡啶-10-乙酸乙酯进行反应($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, CH_2Cl_2 ,0.1eq; K_2CO_3 ,2eq;二噁烷/水,15mL/3mL;78℃,过夜,19%),然后按照常规方法将乙酯皂化。

[0837] 实施例5:化合物21的合成

[0838] 通过溴化10-羧基甲基-9-吡啶酮来制备化合物21(Br_2 ,1.3eq;AcOH,室温)生成单溴化和二溴化产物的2:1混合物。将混合物用溴乙酸乙酯进行烷基化,并在标准条件下进行皂化。

[0839] 实施例6:化合物22的合成

[0840] 由苯基乙炔与化合物21的Sonogashira偶联制备化合物22(NaI ,1eq; CuI ,1eq; PPh_3 ,1eq; $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,0.1eq;TEA,75℃过夜;22%),然后用标准条件皂化。

[0841] 实施例7:化合物25的合成

[0842] 化合物25通过以下制备,将1-环己烯-1-基硼酸频哪醇酯与化合物21进行Suzuki偶联($\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0.1eq; K_2CO_3 , 2eq; 二噁烷/水, 15mL/3mL; 78°C ; 过夜16%),然后在钯上催化氢化,然后按常规方式皂化,得到目标化合物。

[0843] 实施例8:化合物47-49、51-53、55-58、66、78、79、81-85、89、92-94、96-99、102、111、112、120、121、124、127和128的合成

[0844] 根据方案1中所述的步骤用合适的原料合成化合物47-49、51-53、55-58、66、78、79、81-85、89、92-94、96-99、102、111、112、120、121、124、127和128。

[0845] 实施例9:化合物86和90的合成

[0846] 按照方案2中所述的步骤,使用适当的原料制备化合物86和90。

[0847] 实施例10:化合物39、40、42、43、74-76、80、88和90的合成

[0848] 按照方案3所述的步骤,使用适当的原料制备化合物39、40、42、43、74-76、80、88和90。

[0849] 实施例11:化合物41、50、54、65、67、68、72、73、77、91、114-116和125的合成

[0850] 按照方案4所述的步骤,使用适当的原料制备化合物41、50、54、65、67、68、72、73、77、91、114-116和125。

[0851] 实施例12:化合物44-46、59-64、69、70、71、95、107、117-119、122、123、126和129的合成

[0852] 通过亲核取代由化合物30制备化合物44、46、59-61、69、71、95、117-119、122、123、126和129。

[0853] 通过亲核取代由化合物83制备化合物70和107。

[0854] 通过亲核取代由化合物93制备化合物45和62-64。

[0855] 实施例13:化合物90的合成

[0856] 按照方案3中所述的步骤,使用适当的原料制备化合物90。

[0857] 实施例14:化合物67、68、72、88和125的合成

[0858] 由化合物89分别根据方案3和方案4制备化合物88以及化合物67、68、72和125。

[0859] 实施例15:化合物73、74和80的合成

[0860] 由化合物21分别根据方案4和方案3制备化合物73以及化合物74和80。

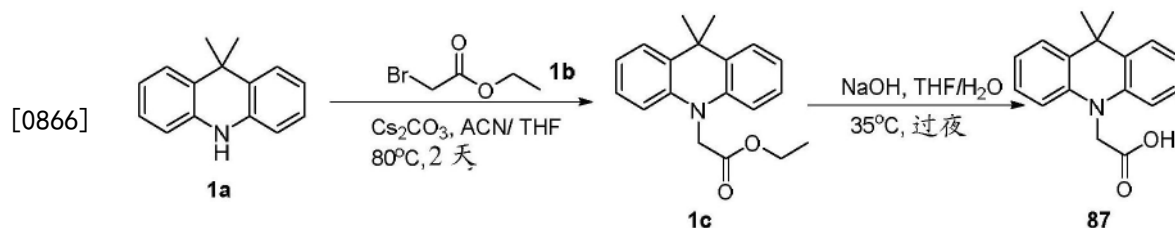
[0861] 实施例16:化合物75-77的合成

[0862] 由化合物78分别根据方案3和方案4制备化合物75和76和化合物77。

[0863] 实施例17:化合物50、65、91和114-116的合成

[0864] 由化合物79根据方案4制备化合物50、65、91和114-116。

[0865] 实施例18:化合物87的合成



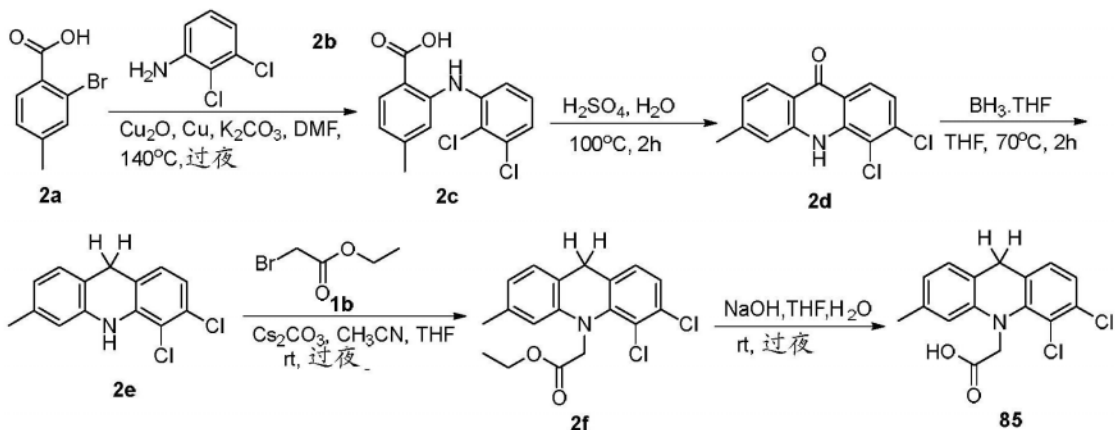
[0867] 步骤1

[0868] 在室温向1a (880mg, 4.2mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (3.4g, 10.5mmol, 2.5eq) 在乙腈/THF (5.0mL/4.0mL) 中的混合物中添加1b (1.02mg, 6.3mmol, 1.50eq)。然后将混合物在80℃搅拌2天, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱纯化 (PE/EtOAc, v/v=10:1 ~ 1:2), 得到为黄色固体的1c (80mg, 6.4%)。LC/MS: 296.2[M+H]⁺。

[0869] 步骤2

[0870] 向1c (15.0mg; 0.05mmol, 1.0eq) 在THF (3mL) 中的混合物中滴加NaOH (8.0mg, 0.2mmol, 4.0eq) 的 H_2O (1.0mL) 溶液。将反应混合物在35℃下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 并用冰水 (3.0mL) 稀释, 用DCM (3.0mL × 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (5.0mL × 4) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=3:1) 研磨, 过滤, 得到为黄色固体的化合物87 (5.0mg, 37.6%)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.43 (m, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 1.51 (s, 6H)。LC/MS: 268.4[M+H]⁺。

[0871] 实施例19: 化合物85的合成



[0873] 步骤1

[0874] 将2a (5.0g, 23.25mmol, 1.0eq)、2b (4.14g, 25.58mmol, 1.1eq)、碳酸钾 (8.02g, 58.13mmol, 2.5eq)、铜粉 (443.0mg, 6.98mmol, 0.3eq) 和氧化亚铜(I) (997.0mg, 6.98mmol, 0.3eq) 在DMF (100.0mL) 中的混合物在氩气气氛下于140℃搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20.0mL × 5) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物2c (粗产物, 4.61g, 67.0%)。LC/MS: 296.1[M+H]⁺。

[0875] 步骤2

[0876] 将2c (4.61g, 15.6mmol)、硫酸 (20.0mL) 和 H_2O (2.0mL) 的混合物在100℃加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物中。将悬浮液过滤并将滤饼用水 (20.0mL × 3) 洗涤, 真空干燥, 得到粗产物2d (1.0g, 20.4%)。LC/MS: 278.1[M+H]⁺。

[0877] 步骤3

[0878] 向2d (300.0mg, 1.08mmol) 在THF (10.0mL) 中的混合物中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M于THF中, 5.5mL)。将混合物在70℃搅拌2h, 用水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL × 3) 萃取。将合并的有机层真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=20:1) 研磨, 过滤, 得到黄色固体2e

(120mg, 42.0%)。LC/MS: 264.1 [M+H]⁺。

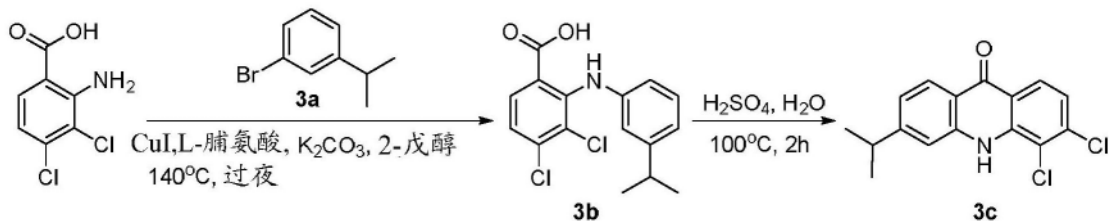
[0879] 步骤4

[0880] 向2e (120.0mg, 0.46mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (446.0mg, 1.37mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (5.0mL/5.0mL) 混合溶剂中的混合物中添加1b (153.0mg, 0.92mmol, 2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨并过滤, 得到黄色固体的2f (40mg, 25.5%)。LC/MS: 350.1 [M+H]⁺。

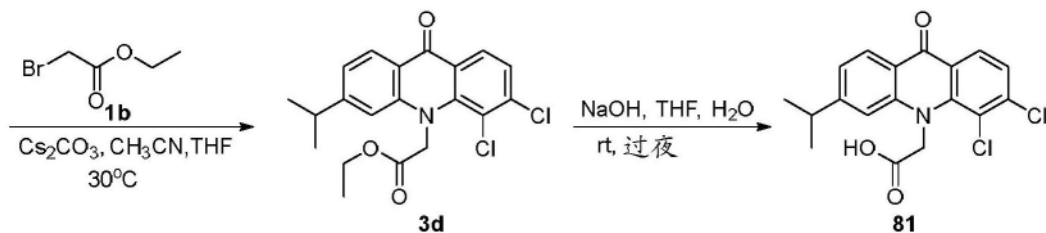
[0881] 步骤5

[0882] 向2f (40mg; 0.12mmol, 1.0eq) 在THF (20.0mL) 中的混合物中, 逐滴加入NaOH (19.0mg, 0.46mmol, 4.0eq) 的H₂O (8.0mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用冰水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色固体化合物85 (15.0mg, 40.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.27 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.80 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 2.26 (s, 3H)。LC/MS: 322.1 [M+H]⁺。

[0883] 实施例20: 化合物81的合成



[0884]



[0885] 步骤1

[0886] 将2-氨基-3,4-二氯苯甲酸 (1.0g, 4.85mmol, 1.0eq)、3a (1.93g, 9.70mmol, 2.0eq)、碳酸钾 (1.34g, 9.70mmol, 2.0eq)、L-脯氨酸 (0.17g, 1.46mmol, 0.3eq) 和碘化亚铜 (I) (0.28g, 1.46mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30mL) 中的混合物在140°C在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 加入水 (30.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (30.0mL)。所得混合物用EtOAc (30.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30.0mL x 3) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物3b (1g, 63.6%)。LC/MS: 324.0 [M+H]⁺。

[0887] 步骤2

[0888] 将3b (1.0g, 3.09mmol, 1.0eq), 硫酸 (20.0mL) 和H₂O (2.0mL) 的混合物在100°C加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (20.0mL)。通过过滤收集固体, 并真空干燥, 得到粗产物3c (0.3g, 31.9%)。LC/MS: 306.0 [M+H]⁺。

[0889] 步骤3

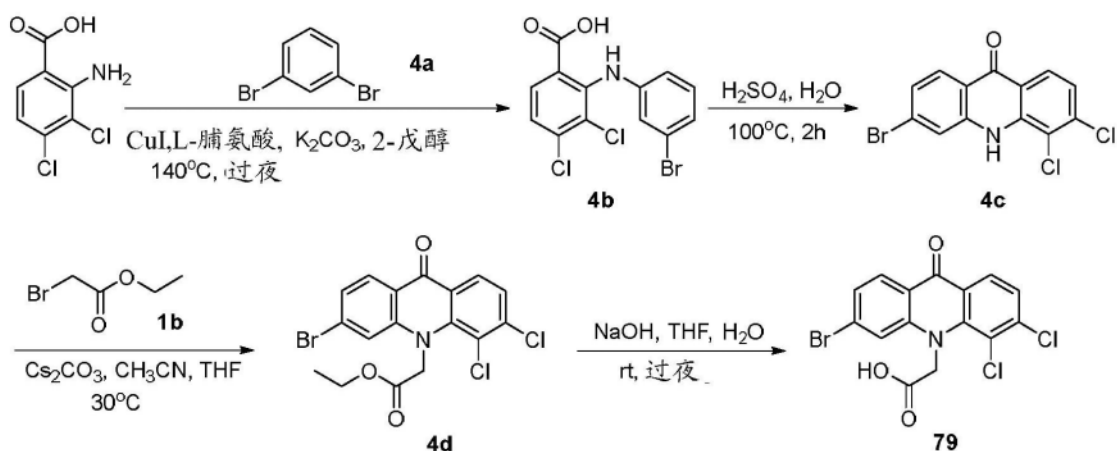
[0890] 向3c (0.3g, 0.98mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (0.96g, 2.94mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF

(15.0mL/15.0mL) 中的混合物中加入1b (0.33g, 1.96mmol, 2.0eq)。将混合物在30℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨, 过滤, 得到为黄色固体的3d (0.05g, 13.2%)。LC/MS: 392.1 [M+H]⁺。

[0891] 步骤4

[0892] 向3d (50.0mg; 0.13mmol, 1.0eq) 在THF (4.0mL) 中的混合物中滴加NaOH (20.8mg, 0.52mmol, 4.0eq) 的H₂O (1mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用冰水 (20.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色固体化合物81 (40.0mg, 86.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.11 (br, 1H), 8.21 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.65 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 6H)。LC/MS: 364.2 [M+H]⁺。

[0893] 实施例21: 化合物79的合成



[0894] 步骤1

[0895] 将2-氨基-3,4-二氯苯甲酸 (5.0g, 24.3mmol, 1.0eq), 4a (17.2g, 72.9mmol, 3.0eq), 碳酸钾 (10g, 72.9mmol, 3.0eq), L-脯氨酸 (0.84g, 7.29mmol, 0.3eq) 和碘化亚铜(I) (1.39g, 7.29mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (50mL) 中的混合物在140℃在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30.0mL x 3) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物4b (4.0g, 48.0%)。LC/MS: 359.9 [M+H]⁺。

[0897] 步骤2

[0898] 将4b (4.0g, 11.1mmol, 1.0eq)、硫酸 (20.0mL) 和H₂O (2.0mL) 的混合物在100℃加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (100.0mL)。通过过滤收集固体, 并真空干燥, 得到粗产物4c (2.5g, 65.8%)。LC/MS: 341.9 [M+H]⁺。

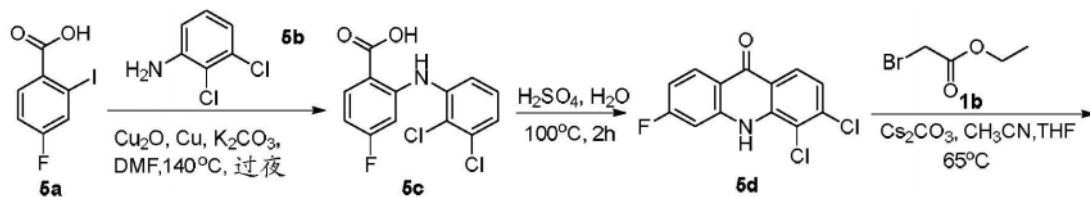
[0899] 步骤3

[0900] 向4c (2.5g, 7.29mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (7.13g, 21.87mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (15.0mL/15.0mL) 中的混合物中加入1b (2.43g, 14.6mmol, 2.0eq)。将混合物在30℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨, 过滤, 得到为黄色固体的4d (0.2g, 6.5%)。LC/MS: 427.9 [M+H]⁺。

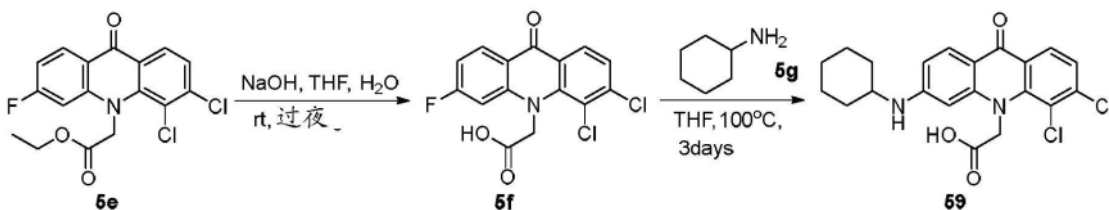
[0901] 步骤4

[0902] 向4d (0.2g; 0.47mmol, 1.0eq) 在THF (4.0mL) 中的混合物中滴加NaOH (75.2mg, 1.88mmol, 4.0eq) 的H₂O (1mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用冰水 (20.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色固体化合物79 (0.18g, 95%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.22 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.23 (s, 2H)。LC/MS: 399.9 [M+H]⁺。

[0903] 实施例22: 化合物59的合成



[0904]



[0905] 步骤1

[0906] 将5a (5.0g, 18.8mmol, 1.0eq), 5b (4.60g, 28.2mmol, 1.5eq), 碳酸钾 (6.5g, 47.0mmol, 2.5eq), 铜粉 (360.0mg, 5.64mmol, 0.3eq) 和氧化亚铜(I) (810.0mg, 5.64mmol, 0.3eq) 在DMF (100.0mL) 中的混合物在氩气气氛下于140°C搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (20.0mL x 5) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物5c (3.0g, 54.0%)。LC/MS: 300.0 [M+H]⁺。

[0907] 步骤2

[0908] 将5c (3.0g, 10mmol)、硫酸 (15.0mL) 和H₂O (2.0mL) 的混合物在100°C加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (100.0mL) 中。将悬浮液过滤并将滤饼用水 (20.0mL x 3) 洗涤, 真空干燥, 得到粗产物5d (1.7g, 60.0%)。LC/MS: 282.0 [M+H]⁺。

[0909] 步骤3

[0910] 向5d (1.7g, 6.05mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (5.92g, 18.15mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (15.0mL/15.0mL) 混合溶剂中的混合物中添加1b (2.02g, 12.1mmol, 2.0eq)。将混合物在65°C搅拌过夜, 冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨并过滤, 得到为黄色固体的5e (1.6g, 73.0%)。LC/MS: 368.0 [M+H]⁺。

[0911] 步骤4

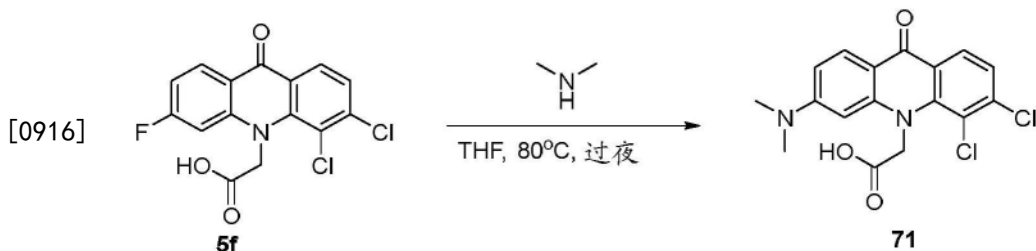
[0912] 向5e (1.6g; 4.35mmol, 1.0eq) 在THF (20.0mL) 中的混合物中, 逐滴加入NaOH (696.0mg, 17.39mmol, 4.0eq) 的H₂O (8.0mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用冰水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥, 过滤。将滤液真空浓缩, 得到为黄色

固体的化合物5f (1.5g, 95%)。LC/MS: 340.0 [M+H]⁺。

[0913] 步骤5

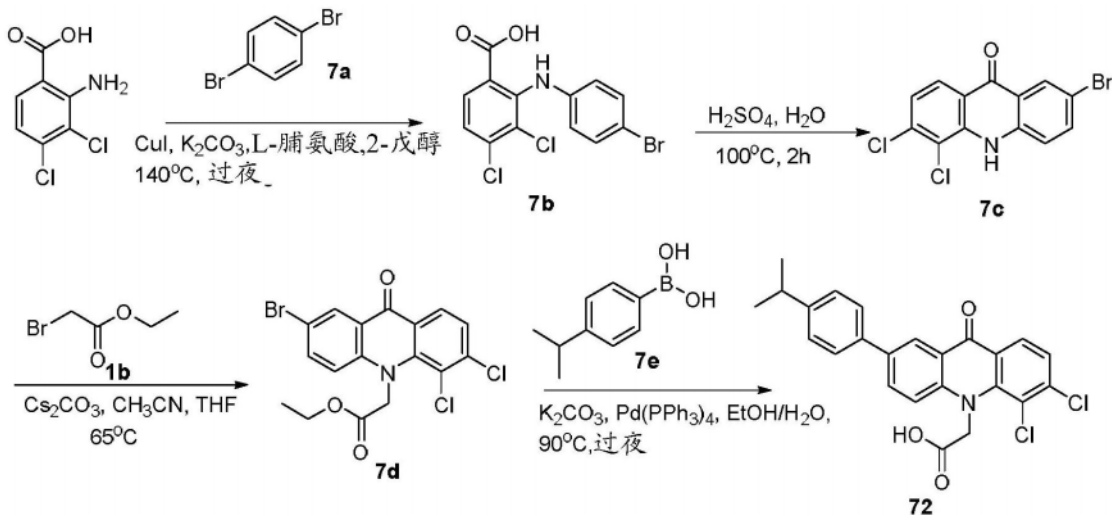
[0914] 向4f (60mg, 0.18mmol, 1.0eq) 在THF (2.0mL) 中的混合物中加入4g (3mL)。将混合物在100℃下搅拌三天, 冷却至室温, 并通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的化合物59 (45mg, 60.8%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.17 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.66 (d, J=9.2Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 1.96 (d, J=12.0Hz, 2H), 1.74 (d, J=12.4Hz, 2H), 1.63 (d, J=12.8Hz, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H)。LC/MS: 419.1 [M+H]⁺。

[0915] 实施例23: 化合物71的合成



[0917] 将5f (20mg, 0.06mmol, 1.0eq) 和二甲胺 (2mL, 2M于THF中) 的混合物在密封管中于100℃搅拌过夜, 然后冷却至室温并通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的化合物71 (20mg, 93.0%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (d, J=12Hz, 1H), 6.84 (d, J=12Hz, 1H), 6.54 (d, J=2Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.09 (s, 6H)。LC/MS: 365.1 [M+H]⁺。

[0918] 实施例24: 化合物72的合成



[0920] 步骤1

[0921] 将2-氨基-3,4-二氯苯甲酸 (3.0g, 14.56mmol, 1.0eq)、7a (10.27g, 43.69mmol, 3.0eq)、碳酸钾 (6.03g, 43.69mmol, 3.0eq)、碘化亚铜 (830.0mg, 4.37mmol, 0.3eq) 和L-脯氨酸 (502.0mg, 5.64mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (100.0mL) 中的混合物在140℃在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20.0mL×5) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物7b (粗产物,

4.0g, 76.0%)。LC/MS: 359.9 [M+H]⁺

[0922] 步骤2

[0923] 将7b (4.0g, 11.14mmol)、硫酸 (20.0mL) 和H₂O (2.0mL) 的混合物在100℃加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (100.0mL) 中。将悬浮液过滤并将滤饼用水 (20.0mL × 3) 洗涤, 真空干燥, 得到粗产物7c (粗产物, 1.0g, 26.0%)。LC/MS: 341.9 [M+H]⁺。

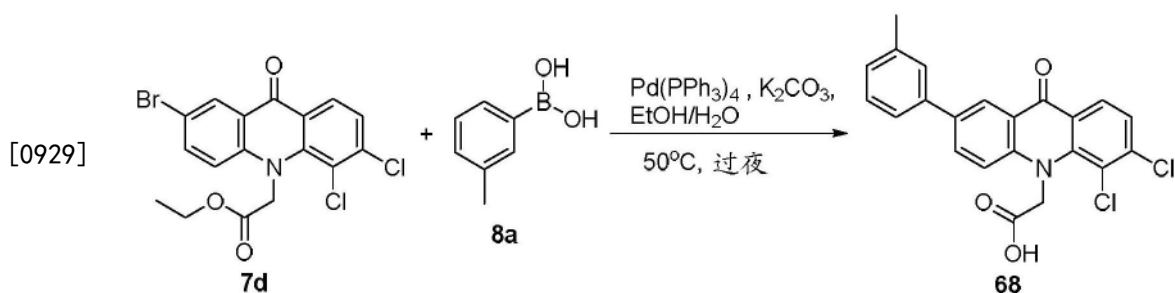
[0924] 步骤3

[0925] 向7c (1.0g, 2.92mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (2.90g, 8.77mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (15.0mL/15.0mL) 混合溶剂中的混合物中添加1b (950mg, 5.85mmol, 2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v = 10:1) 研磨并过滤, 得到为黄色固体的7d (粗产物, 350mg, 28.0%)。粗产物7d未经纯化用于下一步。LC/MS: 427.9 [M+H]⁺。

[0926] 步骤4

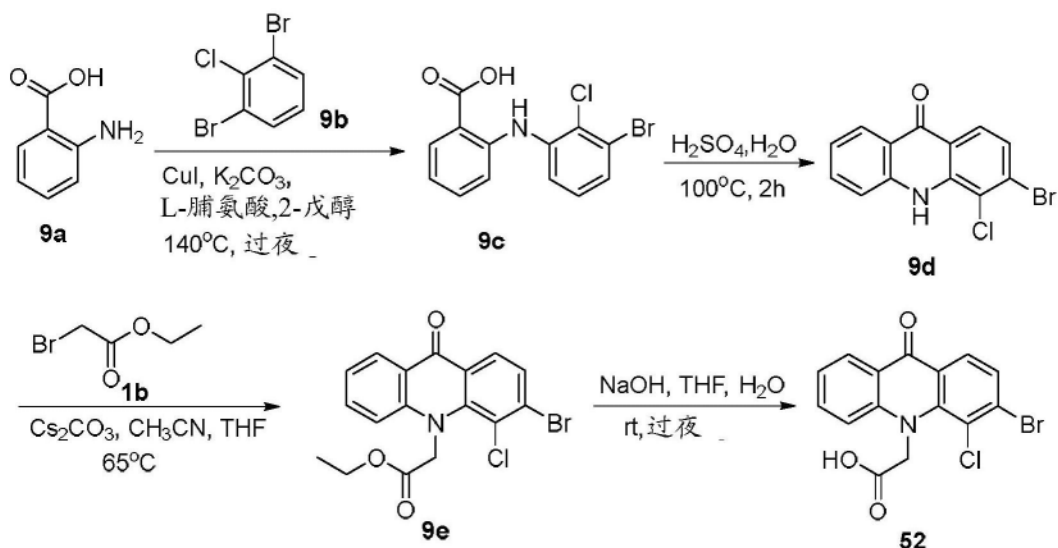
[0927] 向7d (100mg, 0.233mmol) 和7e (38mg, 0.233mmol, 1.0eq) 在EtOH/H₂O (8.0mL/2.0mL) 中的混合物中加入K₂CO₃ (128mg, 0.932mmol, 4eq) 和Pd(PPh₃)₄ (14mg, 0.017mmol, 0.1eq)。将混合物在N₂下于50℃搅拌过夜, 然后用水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL × 3) 萃取。将萃取液真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的化合物72 (7.5mg, 8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.21 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.16-8.14 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.09 (s, 6H), 1.27 (d, J = 2.0Hz, 6H)。LC/MS: 440.1 [M+H]⁺。

[0928] 实施例25: 化合物68的合成



[0930] 在室温向7d (100mg, 0.233mmol) 和8a (38mg, 0.233mmol, 1eq) 在EtOH/H₂O (10.0mL/2.0mL) 中的混合物中加入K₂CO₃ (128mg, 0.932mmol, 4eq)、Pd(PPh₃)₄ (14mg, 0.017mmol, 0.1eq)。然后将混合物在N₂下于50℃搅拌过夜。用水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL × 3) 萃取。滤液在真空中浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的化合物68 (7mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.24 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.15 (d, J = 11.6Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.42 (s, 3H)。LC/MS: 412.1 [M+H]⁺。

[0931] 实施例26: 化合物52的合成



[0932]

[0933] 步骤1

[0934] 将9a (340mg, 2.47mmol, 1.0eq)、9b (1.0g, 3.70mmol, 1.5eq)、碳酸钾 (1.03g, 7.41mmol, 3.0eq)、碘化亚铜 (141.0mg, 0.74mmol, 0.3eq) 和L-脯氨酸 (85.0mg, 0.74mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的混合物在140℃在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后加入水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20.0mL×5) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到9c (粗产物, 600mg, 74.5%)。LC/MS: 326.0[M+H]⁺。

[0935] 步骤2

[0936] 将9c (600mg, 1.84mmol)、硫酸 (15.0mL) 和H₂O (2.0mL) 的混合物在100℃加热2小时, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (100.0mL) 中。通过过滤收集固体, 真空干燥, 得到9d (粗产物, 500mg, 88.4%)。LC/MS: 307.9[M+H]⁺。

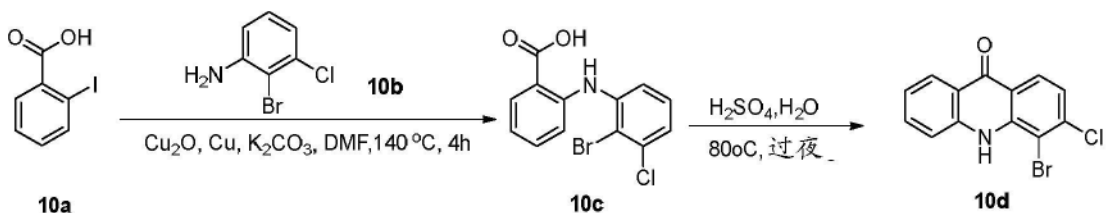
[0937] 步骤3

[0938] 向9d (300mg, 0.97mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (950mg, 2.91mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (10.0mL/10.0mL) 中的混合物中添加1b (320mg, 1.94mmol, 1.2eq)。将混合物在65℃搅拌2h, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨并过滤, 得到为黄色固体的9e (77mg, 20.0%)。LC/MS: 394.0[M+H]⁺。

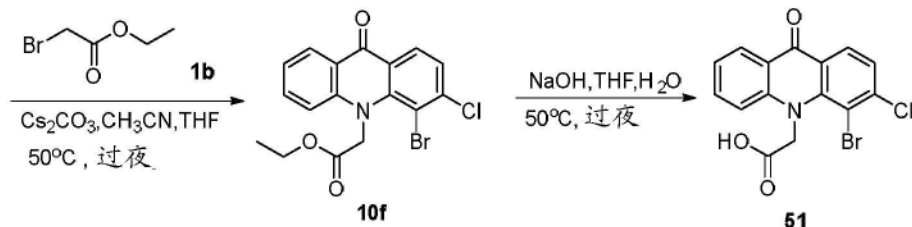
[0939] 步骤4

[0940] 向9e (70mg; 0.18mmol, 1.0eq) 在THF (5.0mL) 中的混合物中滴加NaOH (28.0mg, 0.71mmol, 4.0eq) 的H₂O (2.0mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用冰水 (10.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL×3) 萃取。将水层用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL×3) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到为黄色固体的化合物52 (61.0mg, 93.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=13.1 (br, 1H), 8.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.39 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.18 (s, 2H)。LC/MS: 366.0[M+H]⁺。

[0941] 实施例27: 化合物51的合成



[0942]



[0943] 步骤1

[0944] 将10a (3.5g, 14.1mmol, 1.0eq), 10b (2.9g, 14.1mmol, 1.0eq), 碳酸钾 (3.9g, 28.2mmol, 2.0eq), 铜粉 (605mg, 4.2mmol, 0.3eq) 和氧化亚铜(I) (267mg, 4.2mmol, 0.3eq) 在DMF (100.0mL) 中的混合物在140℃在氩气气氛下搅拌4.0h, 然后冷却至室温, 加入水 (50.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2, 然后添加额外的水 (250.0mL)。所得混合物用EtOAc (100.0mL x 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (100.0mL x 3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物10c (6.1g, 100%)。LC/MS: 326.0 [M+H]⁺。

[0945] 步骤2

[0946] 将10c (6.1g, 18.8mmol), 硫酸 (40.0mL) 和H₂O (4.0mL) 的混合物在80℃加热过夜, 然后冷却并倒入冰和水的混合物 (140.0mL) 中。过滤收集并真空干燥, 得到粗产物10d (2.0g, 35.0%)。LC/MS: 307.9 [M+H]⁺。

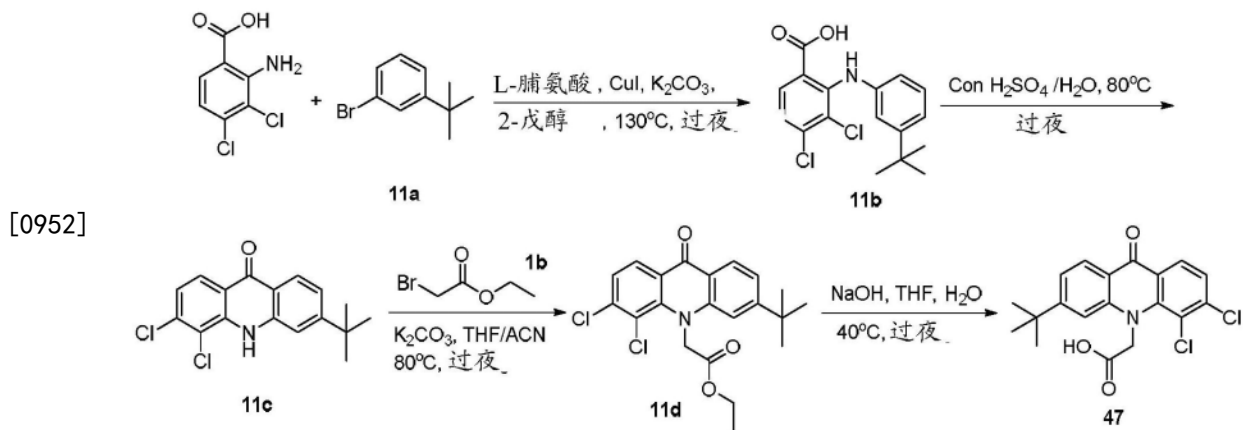
[0947] 步骤3

[0948] 向10d (2.0g, 6.5mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (6.4g, 19.5mmol, 3.0eq) 在乙腈/THF (30.0mL/30.0mL) 中的混合物中加入1b (1.3g, 7.8mmol, 1.2eq)。将混合物在50℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc (v/v=10:1) 研磨, 过滤, 得到黄色固体10f (150mg, 1%)。LC/MS: 394.0 [M+H]⁺。

[0949] 步骤4

[0950] 向10f (150mg; 0.38mmol, 1.0eq) 在THF (15.0mL) 中的混合物中滴加NaOH (153mg, 3.80mmol, 10.0eq) 的H₂O (3.0mL) 溶液。反应混合物在50℃搅拌过夜, 用冰水 (30.0mL) 稀释, 用EtOAc (15.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (25.0mL x 3) 萃取。将合并的有机层真空浓缩, 并通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的化合物51 (110mg, 73%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.0 (br, 1H), 8.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.29 (s, 2H)。LC/MS: 366.0 [M+H]⁺。

[0951] 实施例28: 化合物47的合成



[0953] 步骤1

[0954] 将2-氨基-3,4-二氯苯甲酸(1.5g, 7.3mmol, 1.0eq)、11a(3g, 14.6mmol, 2.0eq)、碳酸钾(2.0g, 14.6mmol, 2.0eq)、L-脯氨酸(252.0mg, 2.18mmol, 0.3eq)和氧化亚铜(I)(406.0mg, 2.19mmol, 0.3eq)在2-戊醇(30.0mL)中的混合物在130℃在氩气气氛下搅拌过夜,然后冷却至室温,加入水(20.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2,然后加入水(50.0mL)。所得混合物用EtOAc(50.0mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(20.0mL×5)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物11b(1.7g, 69%)。LC/MS: 338.1[M+H]⁺。

[0955] 步骤2 11b(1.7g, 5.0mmol)和浓H₂SO₄/H₂O(50mL/5mL)的混合物在80℃加热过夜,然后冷却并倒入冰水混合物中。通过过滤收集固体,干燥,得到粗产物11c(1.05g, 65.2%)。LC/MS: 320.1[M+H]⁺。

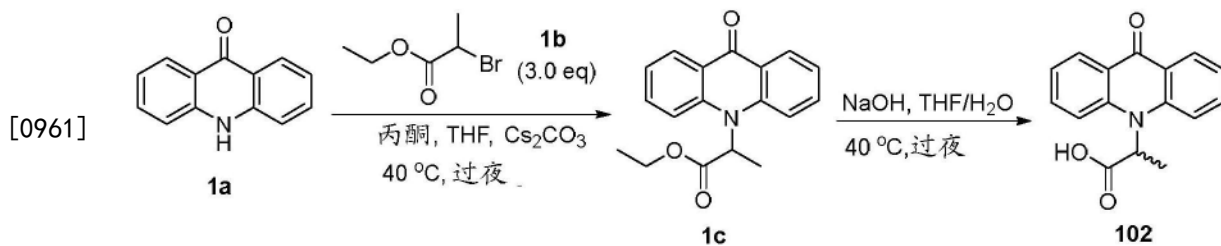
[0956] 步骤3

[0957] 向11c(1.05g, 3.3mmol, 1.0eq)和K₂CO₃(910.8mg, 6.6mmol, 2.0eq)在乙腈/THF(20.0mL/40.0mL)中的混合物中加入1b(651.0mg, 3.9mmol, 1.20eq)。将混合物在80℃搅拌过夜,冷却至室温,并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC纯化,得到为黄色固体的11d(97mg, 7.2%)。LC/MS: 406.1[M+H]⁺。

[0958] 步骤4

[0959] 向11d(197.0mg; 0.24mmol, 1.0eq)在THF(15mL)中的混合物中滴加NaOH(38.0mg, 0.96mmol, 4.0eq)的H₂O(4.0mL)溶液。将反应混合物在40℃下搅拌过夜,冷却至室温,并用冰水(3.0mL)稀释,用DCM(3.0mL×3)萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3,并用EtOAc(5.0mL×4)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用PE/EtOAc(v/v=3:1)研磨,过滤,得到黄色固体的化合物47(71.0mg, 78.5%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 1.35(s, 9H)。LC/MS: 378.3[M+H]⁺。

[0960] 实施例29: 化合物102的合成



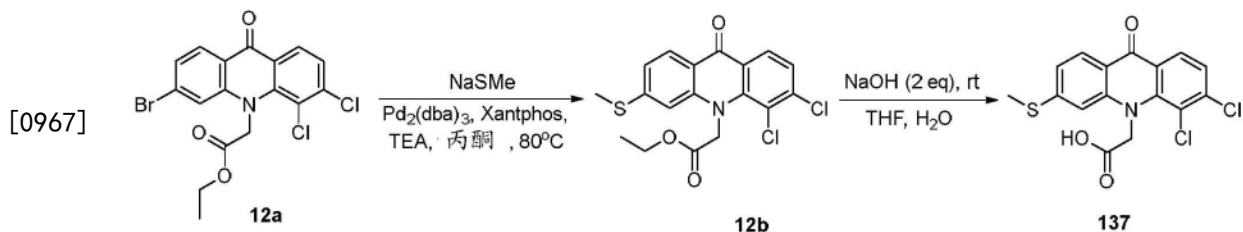
[0962] 步骤1

[0963] 在室温向1a (500mg, 2.6mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (3.4g, 10.5mmol, 2.5eq) 在丙酮/THF (20mL/10mL) 中的混合物中加入1b (1.4g, 7.8mmol, 3.0eq)。然后将混合物在40℃搅拌过夜, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。真空浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, v/v = 2:1), 得到853mg粗产物, 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到1c (182mg, 24.1%)。LC/MS: 296.1 [M+H]⁺。

[0964] 步骤2

[0965] 向1c (182mg; 0.62mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的混合物中滴加NaOH (98.7mg, 2.5mmol, 4.0eq) 的H₂O (2mL) 溶液。将反应混合物在40℃搅拌过夜, 然后冷却至室温, 并用冰水 (3.0mL) 稀释, 用DCM (3.0mL x 3) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (5.0mL x 4) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到黄色固体的化合物102 (161mg, 93.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 13.31 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.82 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.69 (br, 2H), 7.36 (t, J=7.6Hz, 2H), 6.07 (q, J=6.8Hz, 1H), 1.76 (d, J=6.8Hz, 3H)。LC/MS: 268.1 [M+H]⁺。

[0966] 实施例30: 化合物137的合成



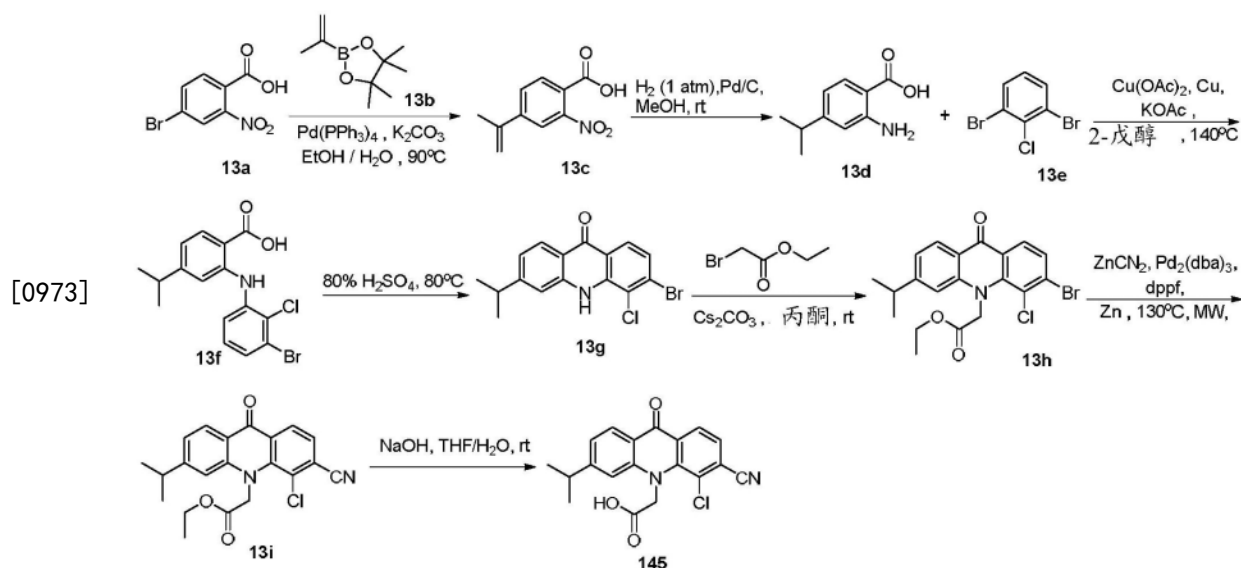
[0968] 步骤1

[0969] 将12a (50mg, 0.11mmol)、甲硫醇钠 (11mg, 0.13mmol)、Pd₂(dba)₃ (10mg, 0.005mmol)、Xantphos (12mg, 0.01mmol)、TEA (0.5mL) 在甲苯 (4mL) 中的混合物在80℃在密封管中于N₂下搅拌过夜。将混合物冷却至室温, 真空浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到12b (17.0mg, 35.0%)。LC/MS: 396.2 [M+H]⁺。

[0970] 步骤2

[0971] 向12b (17mg; 0.04mmol) 的THF (5mL) 混合物中加入NaOH (4mg, 0.1mmol) 的H₂O (0.1mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用水 (10mL) 稀释, 用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到化合物137。 (10.0mg, 62.5%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.16 (br, 1H), 8.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.60 (s, 3H) ppm, LC/MS: 368.0 [M+H]⁺。

[0972] 实施例31: 化合物145的合成



[0974] 步骤1

[0975] 向13a (2.46g, 10mmol) 和13b (3.3g, 20mmol) 在EtOH/H₂O (50mL/10.0mL) 中的混合物中添加K₂CO₃ (5.5g, 40mmol), Pd(PPh₃)₄ (580mg, 0.5mmol)。将混合物在N₂气氛下在80℃搅拌过夜。蒸发溶剂, 用水 (100mL) 稀释, 用EtOAc (50mL x 2) 萃取。水层用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (50mL x 2) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到13c (2.7g, 粗产物)。LC/MS: 206.2 [M-H]⁺。

[0976] 步骤2

[0977] 将13c (2.7g, 粗产物) 和Pd/C (500mg, 20%) 的MeOH (50mL) 混合物在室温, H₂ (1atm) 下搅拌5h, 然后过滤, 将Pd/C用MeOH (30mL) 洗涤。将滤液真空浓缩, 得到13d (2.4g, 100%)。LC/MS: 180.1 [M+H]⁺。

[0978] 步骤3

[0979] 将13d (540mg, 3.0mmol)、13e (1.2g, 4.5mmol)、K₂CO₃ (600mg, 6.0mmol)、Cu(OAc)₂ (160mg, 0.9mmol) 和Cu (60mg, 0.9mmol) 在2-戊醇 (10.0mL) 中的混合物在140℃在N₂气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。向反应混合物中加入水 (50.0mL), 用2N HCl酸化至pH=2, 用EtOAc (50.0mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc v/v=5/1), 得到13f (680mg, 61.8%)。LC/MS: 368.0 [M+H]⁺。

[0980] 步骤4

[0981] 将13f (680mg, 1.85mmol) 和硫酸 (80%, 20.0mL) 的混合物在70℃加热过夜, 然后冷却并倒入冰和水的混合物中。过滤收集固体, 真空干燥, 得到粗产物13g (610mg, 95.3%)。LC/MS: 350.0 [M+H]⁺。

[0982] 步骤5

[0983] 向13g (710mg, 2.06mmol) 和Cs₂CO₃ (750mg, 2.3mmol) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入2-溴乙酸甲酯 (0.35mL, 3.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。向反应混合物中加入2N HCl (20mL), 用EtOAc (50.0mL x 2) 萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。滤液真空浓缩, 得到第一批粗产物。用第一批粗产物重复相同的反应。通过制备型HPLC纯化第二次反应的粗产物, 得到13h (300mg, 31.7%), LC/MS: 422.1 [M+H]⁺。

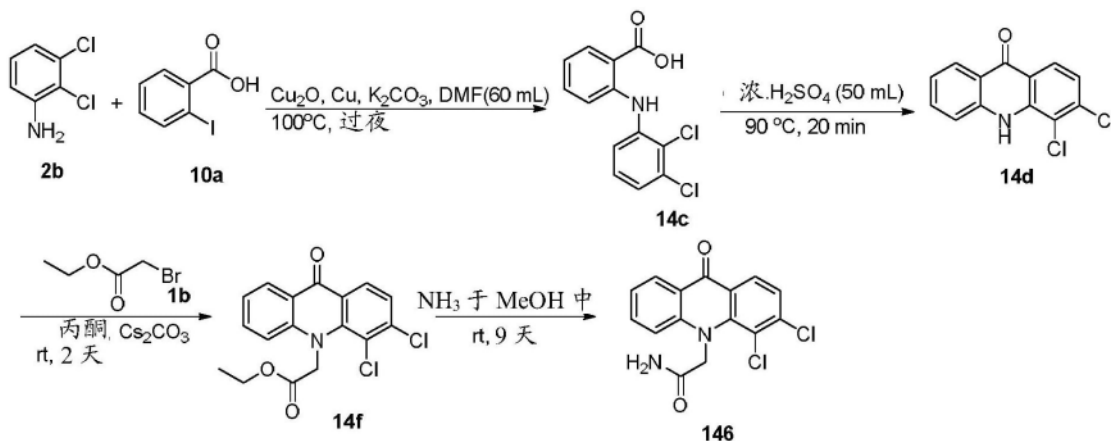
[0984] 步骤6

[0985] 将13h (100mg, 0.23mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (45mg, 0.35mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.02mmol)、dppf (24mg, 0.04mmol)、Zn (2mg) 在DMF (3mL) 中的混合物于130℃在微波下搅拌15分钟。将混合物冷却至室温, 并添加水 (20mL), 用EtOAc (20.0mL \times 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc v/v=5/1), 得到13i (45mg, 51.7%粗产物), LC/MS: 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0986] 步骤7

[0987] 向13i (45mg; 0.12mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加NaOH (10mg, 0.24mmol) 的 H_2O (0.1mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用水 (10mL) 稀释, 用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。滤液在真空中浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到化合物145 (10.4mg, 23.0%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.25 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.11-3.00 (m, 1H), 1.27 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 6H) ppm, LC/MS: 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0988] 实施例32: 化合物146的合成



[0990] 步骤1

[0991] 将2b (5.7g, 35.2mmol, 1.0eq)、10a (17.5g, 70.4mmol, 2.0eq)、碳酸钾 (21.9g, 158.4mmol, 4.5eq)、铜粉 (1.1g, 17.6mmol, 0.5eq) 和氧化亚铜(I) (2.5g, 17.6mmol, 0.5eq) 在DMF (60.0mL) 中的混合物在100℃于氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温, 加入2N NaOH (200.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2。过滤收集固体, 干燥得到粗产物14c (包含2b, 2b:14c=4:5)。LC/MS: 282.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0992] 步骤2

[0993] 将粗产物14c和浓 H_2SO_4 (50.0mL) 的混合物在氩气气氛下在90℃加热20分钟, 然后冷却, 倒入冰和水的混合物中。过滤收集固体, 干燥, 得到粗产物, 将其用乙腈研磨, 过滤, 干燥, 得到14d (3.5g, 38.1%)。LC/MS: 264.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0994] 步骤3

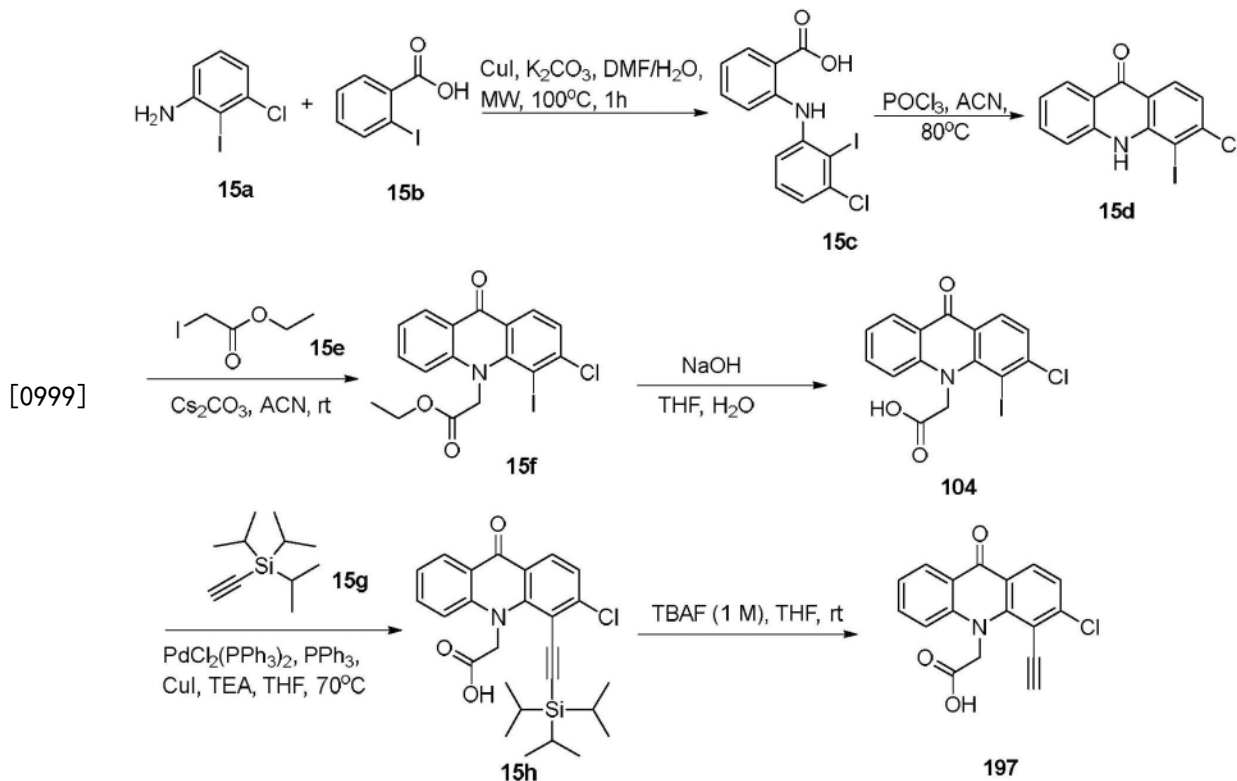
[0995] 向14d (500.0mg, 1.9mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (2.5g, 7.6mmol, 4.0eq) 在丙酮 (10.0mL) 中的混合物中添加2-溴乙酸乙酯 (952.0mg, 5.7mmol, 3.0eq)。将该混合物在室温搅拌过夜, 用水 (100mL) 稀释, 用EA萃取。浓缩有机层, 残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, v/v=2:

1), 得到粗产物, 将其通过反相柱进一步纯化, 得到14f (173mg, 26.1%)。LC/MS: 350.0[M+H]⁺。

[0996] 步骤4

[0997] 将14f (34.0mg) 和NH₃在MeOH (6M, 10.0mL) 中的混合物在室温下搅拌9天。将反应混合物真空浓缩, 得到化合物146 (31.0mg, ~100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.18-8.25 (m, 2H), 7.82 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 5.03 (s, 2H)。LC/MS: 321.2[M+H]⁺。

[0998] 实施例33: 化合物197的合成



[1000] 步骤1

[1001] 将15a (2.4g, 9.6mmol)、15b (2.0g, 8.0mmol)、K₂CO₃ (3.4g, 24.5mmol)、CuI (1.6g, 8.4mmol) 在DMF (24mL)/H₂O (2.4mL) 中的混合物在微波下于100°C搅拌1h。将混合物冷却至室温, 加入水 (100mL), 用2N HCl酸化至pH=2, 用EtOAc (50.0mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。滤液在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc v/v=5/1), 得到15c (1.8g, 粗产物)。LC/MS: 374.0[M+H]⁺。

[1002] 步骤2

[1003] 在80°C, 向15c (1.7g, 4.5mmol) 的乙腈 (50mL) 溶液中滴加POCl₃ (1.1mL, 11.4mmol)。将混合物在80°C搅拌2小时, 然后冷却至室温, 倒入水 (100mL) 中, 用EA (100mL × 2) 萃取。合并的有机层用饱和Na₂CO₃和盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤。滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc v/v=10/1), 得到15d (270mg, 16.9%)。LC/MS: 355.9[M+H]⁺。

[1004] 步骤3

[1005] 向15d (270mg, 0.76mmol) 和Cs₂CO₃ (750mg, 2.3mmol) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中添加15e (350mg, 1.5mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入2N HCl (20mL), 用EtOAc (50.0mL × 2) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到

第一批粗产物。用第一批粗产物重复相同的反应。第二次反应的粗产物通过制备型HPLC纯化,得到15f (80mg, 23.8%)。LC/MS: 442.0 [M+H]⁺。

[1006] 步骤4

[1007] 向15f (70mg; 0.15mmol) 在THF (5mL) 中的混合物中添加NaOH (15mg, 0.3mmol) 的H₂O (0.2mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 用水稀释 (30mL), 用EtOAc (20mL x 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (40mL x 2) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色固体化合物104 (32.9mg, 50.0%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.86 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.87-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.35 (s, 2H) ppm, LC/MS: 824.7 [2M-H]⁺。

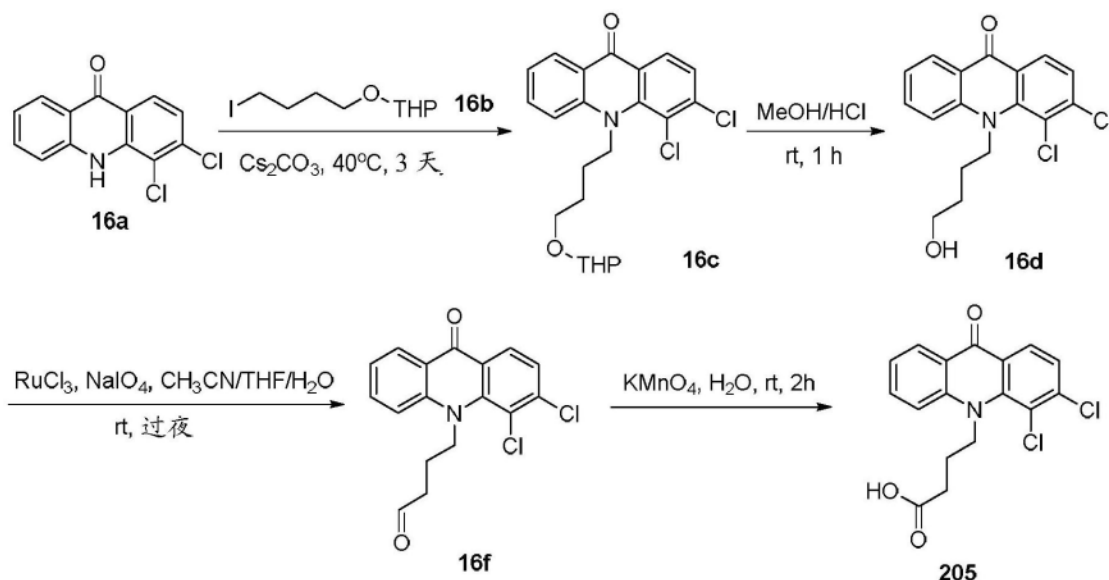
[1008] 步骤5

[1009] 将化合物104 (30.4mg, 0.07mmol)、15g (40mg, 0.2mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (5.0mg, 0.007mmol)、CuI (1mg,)、PPh₃ (1mg)、Et₃N (22mg, 0.2mmol) 在THF (5mL) 中的混合物于70℃在N₂下搅拌。将混合物冷却至室温, 加入水 (10mL), 用2N HCl酸化至pH=2, 用EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱法纯化 (DCM/MeOH v/v=10/1), 得到15h (20.0mg, 57.8%)。LC/MS: 468.3 [M+H]⁺。

[1010] 步骤6

[1011] 在0℃, 向15h (20.0mg; 0.042mmol) 的THF (2mL) 溶液中滴加TBAF (1N, 0.05mL, 0.05mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟。加入水 (10mL), 用2N HCl酸化至pH=2, 用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物用乙腈 (2mL) 研磨, 过滤, 得到黄色固体的化合物197 (7.1mg, 54.3%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.33 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.41 (t, J=7.6Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.18 (s, 1H) ppm, LC/MS: 312.1 [M+H]⁺。

[1012] 实施例34: 化合物205的合成



[1014] 步骤1

[1015] 在40℃将16a (1g, 3.8mmol, 1.0eq)、16b (2.2g, 7.6mmol, 2.0eq)、Cs₂CO₃ (3.7g, 11.4mmol, 3.0eq) 在乙腈 (10.0mL) 中的混合物在氩气气氛下搅拌三天, 然后冷却至室温, 用水稀释, 用EtOAc萃取。浓缩有机层, 并通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, v/v=10:1), 得到

16c (0.3g, 18.9%) LC/MS: 338.1 [M+H]⁺。

[1016] 步骤2

[1017] 在室温下将16c (0.3g) 和HCl在MeOH (6M, 10.0mL) 中的混合物搅拌1h。将反应混合物真空浓缩, 得到16d (0.2g, 83%)。LC/MS: 336.1 [M+H]⁺。

[1018] 步骤3

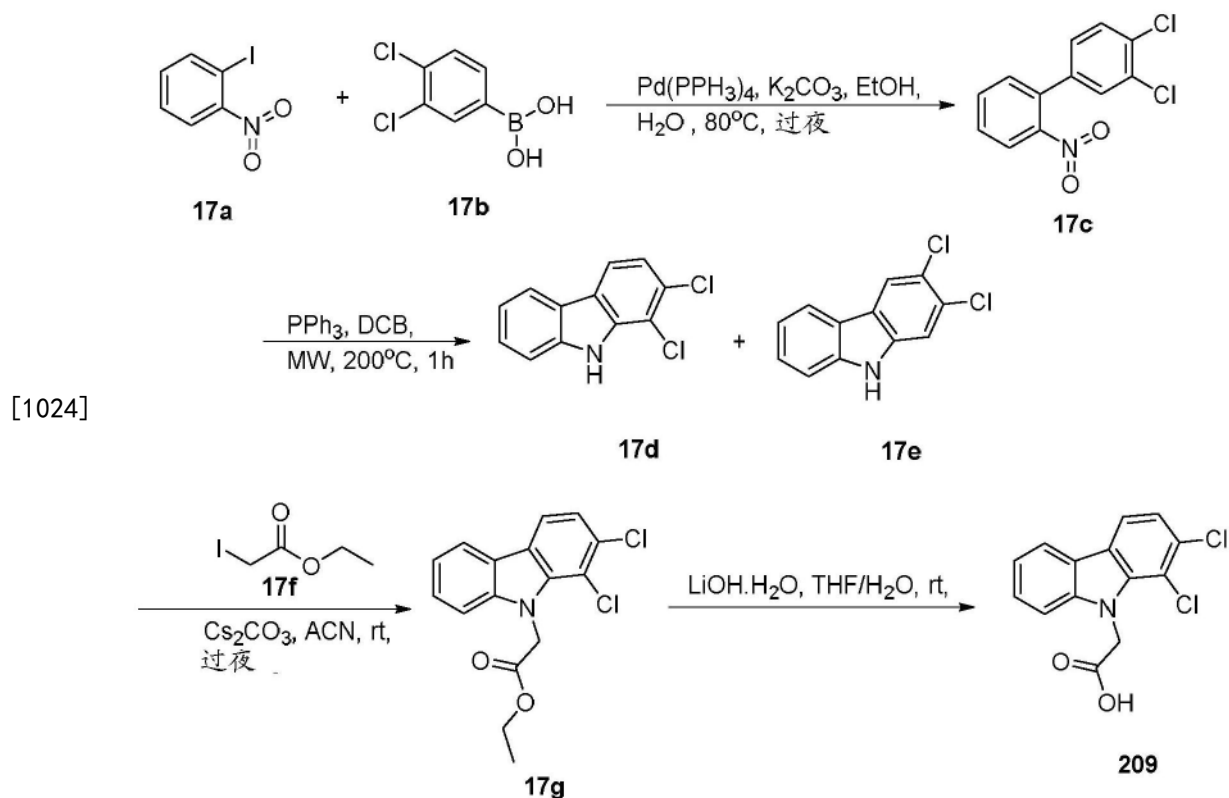
[1019] 向16d (30mg, 0.09mmol, 1.0eq) 和NaIO₄ (96mg, 0.45mmol, 5.0eq) 在乙腈/THF/水 (2mL/2mL/3mL) 的混合溶剂中的混合物中添加RuCl₃ (3mg, 0.01mmol, 0.15eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 用水稀释, 用EtOAc萃取。浓缩有机层, 得到粗产物16f (30mg, 60%的16d, 40%的16f)。LC/MS: 334.1 [M+H]⁺。

[1020] 步骤4

[1021] 向16d和16f (30mg, 60%的16d, 40%的16f, 0.09mmol, 1.0eq) 在H₂O (5.0mL) 中的混合物中加入KMnO₄ (2M, 0.5mL, 0.18mmol, 2.0eq), 将该混合物在室温搅拌2h。反应用浓盐酸酸化至pH=2。用HCl萃取, 用EtOAc萃取。浓缩有机层, 得到化合物205 (2.4mg, 19.2%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.07 (s, 1H), 8.17-8.20 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.39 (t, J=7.6Hz, 1H), 4.66 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.89 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.55 (t, J=7.2Hz, 2H)

[1022] LC/MS: 350.1 [M+H]⁺。

[1023] 实施例35: 化合物209的合成



[1025] 步骤1

[1026] 向17a (1.25g, 5.0mmol) 和17b (1.15g, 6.0mmol) 在EtOH/H₂O (30.0mL/10.0mL) 中的混合物中加入K₂CO₃ (2.0g, 15.0mmol) 和Pd(PPh₃)₄ (280mg, 0.25mmol)。将混合物在N₂下在80℃搅拌过夜, 用水 (100mL) 稀释, 用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL)

洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc $v/v=100/1$),得到为白色固体的17c(1.26g,91.3%)。

[1027] 步骤2

[1028] 在微波下,将17c(130mg,0.5mmol)、 PPh_3 (400mg,1.5mmol)在二氯苯(3mL)中的混合物在200℃加热1h。真空浓缩反应混合物。残余物通过硅胶色谱纯化(PE/EtOAc $v/v=20/1$)得到17d(150mg,粗产物)。LCMS:234.2[M-H]⁺。

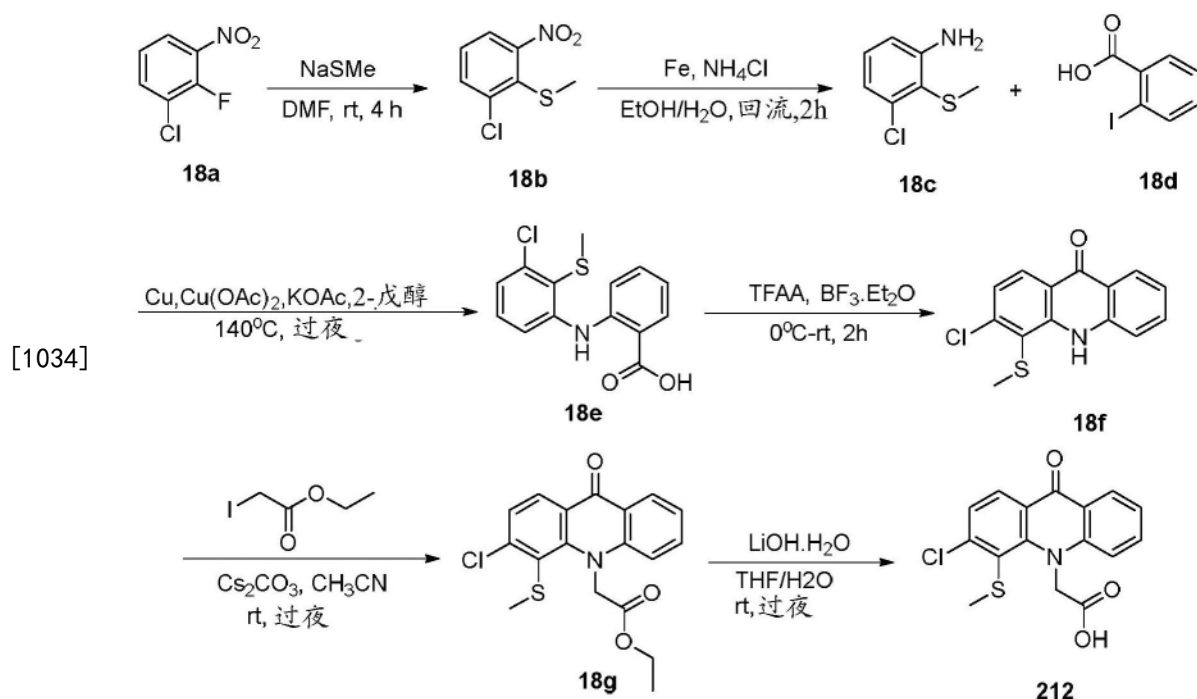
[1029] 步骤3

[1030] 向17d(150mg,粗产物)和 Cs_2CO_3 (290mg,0.9mmol)在乙腈(5.0mL)中的混合物中添加17f(130mg,0.6mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc $v/v=30/1$),得到17g(88mg,91.3%)。

[1031] 步骤4

[1032] 向17g(88mg;0.27mmol)的THF(5.0mL)溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (25mg,0.59mmol)的 H_2O (0.3mL)溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,用水(10mL)稀释,用EtOAc(15.0mL×2)萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3,并用EtOAc(25.0mL×2)萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到为白色固体的化合物209(60.6mg,76.6%)。¹H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.16(br,1H),8.24-8.17(m,2H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.52(t,J=7.6Hz,1H),7.72(d,J=8.4Hz,1H),7.30(t,J=7.6Hz,1H),5.52(s,2H)ppm,LC/MS:292.1[M-H]⁺。

[1033] 实施例36:化合物212的合成



[1035] 步骤1

[1036] 于室温将18a(5.0g,28.48mmol,1.0eq)和NaSMe(2.6g,37.03mmol,1.3eq)在DMF(50.0mL)中的混合物在氩气气氛下搅拌过夜,浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EA, $v/v=50:1$),得到18b(3.4g,59%)。LC/MS:204.0[M+H]⁺。

[1037] 步骤2

[1038] 将18b(3.4g,16.75mmol,1.0eq)、Fe(4.7g,83.75mmol,5.0eq)和 NH_4Cl (4.5g,

83.75mmol, 5.0eq) 在EtOH/H₂O (25mL/5mL) 中的混合物加热回流1小时。用EtOAc萃取反应混合物。浓缩有机层, 并通过硅胶色谱法 (PE/EA, v/v=30:1) 纯化, 得到18c (2.8g, 96%)。LC/MS: 174.0 [M+H]⁺。

[1039] 步骤3

[1040] 将18d (1.2g, 4.8mmol, 1.0eq)、18c (1.0g, 4.8mmol, 1.2eq)、乙酸钾 (940mg, 9.6mmol, 2.0eq)、铜粉 (92mg, 1.44mmol, 0.3eq) 和醋酸铜 (262mg, 1.44mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的混合物于140℃在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入2N NaOH (100.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2, 用EtOAc萃取。浓缩有机层。残余物用PE研磨, 过滤, 得到18e (880mg, 63%)。LC/MS: 294.0 [M+H]⁺。

[1041] 步骤4

[1042] 在0℃搅拌18e (400mg, 1.37mmol, 1eq)、TFAA (1mL) 和三氟化硼乙醚 (1M, 0.5mL) 的混合物。将反应混合物加热至室温, 并在氩气气氛下搅拌2小时, 倒入冰和水的混合物中。过滤收集固体, 干燥得到粗产物18f (350mg, 93%)。LC/MS: 276.0 [M+H]⁺。

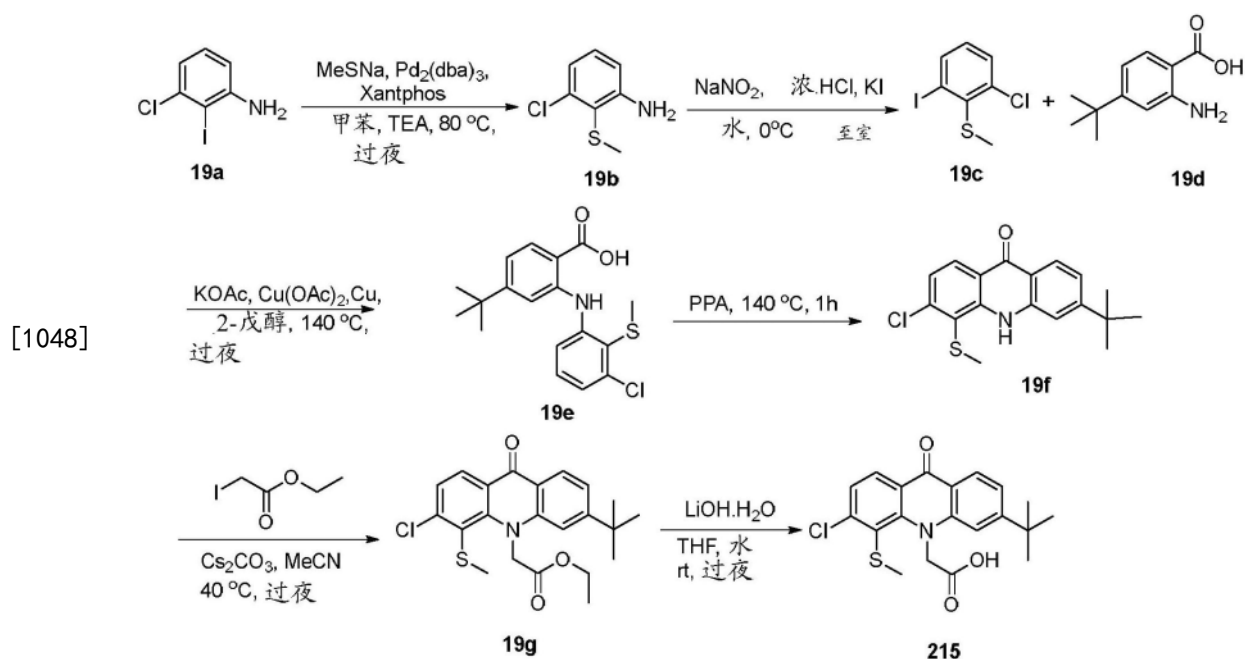
[1043] 步骤5

[1044] 在室温下, 向18f (350mg, 1.27mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (1.25g, 3.81mmol, 3.0eq) 在MeCN (20mL) 中的混合物中添加碘乙酸乙酯 (680mg, 3.17mmol, 5.0eq)。然后将混合物在室温搅拌过夜, 用水稀释, 用EtOAc萃取。浓缩有机层, 残余物通过反相柱纯化, 得到18g (130mg, 28%)。LC/MS: 362.0 [M+H]⁺。

[1045] 步骤6

[1046] 向18g (120mg; 0.33mmol, 1.0eq) 在THF (5mL) 中的混合物中滴加LiOH·H₂O (56mg, 1.33mmol, 4.0eq) 的H₂O (2mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并用水稀释, 用EtOAc萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EA萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到化合物212 (85.2mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.96 (brs, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 2.33 (s, 3H)。LC/MS: 334.1 [M+H]⁺。

[1047] 实施例37: 化合物215的合成



[1049] 步骤1

[1050] 将19a (1.0g, 4.0mmol, 1.0eq)、Pd₂(dba)₃ (230mg, 0.4mmol, 0.1eq)、Xantphos (232mg, 0.4mmol, 0.1eq)、MeSNa (420mg, 6.0mmol, 1.5eq) 和TEA (1.0mL) 在甲苯 (10.0mL) 中的混合物在80 °C在氩气气氛下搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, v/v=20:1), 得到19b (912mg, 约100%)。LC/MS: 174.1 [M+H]⁺。

[1051] 步骤2

[1052] 在室温将19b (912mg, 5.3mmol, 1.0eq) 和2N HCl (20.0mL) 的混合物搅拌5分钟, 然后冷却至0 °C, 并添加NaNO₂ (439mg, 6.4mmol, 1.2eq)。将所得混合物在0 °C下搅拌10min, 加入KI (2.6g, 15.9mmol, 3.0eq), 在室温下搅拌1h。将反应混合物用EtOAc萃取。浓缩有机层, 并将残余物通过硅胶色谱法 (PE) 纯化, 得到19c (1.2g, 80%)。

[1053] 步骤3

[1054] 将19d (600mg, 3.1mmol, 1.0eq)、19c (1.3g, 4.0mmol, 1.3eq)、乙酸钾 (608mg, 6.2mmol, 2.0eq), 铜粉 (60mg, 0.93mmol, 0.3eq) 和醋酸铜 (169mg, 0.93mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (60.0mL) 中的混合物于140 °C在氩气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入2N NaOH (200.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2, 用EtOAc萃取。浓缩有机层。残余物用PE研磨, 过滤, 得到19e (755mg, 68.6%)。LC/MS: 350.1 [M+H]⁺。

[1055] 步骤4

[1056] 将19e (400mg) 和PPA (10.0mL) 的混合物在氩气气氛下于140 °C加热1h, 然后冷却并倒入冰和水的混合物中, 通过过滤收集固体, 干燥至粗产物19f (377mg, 约100%)。LC/MS: 332.1 [M+H]⁺。

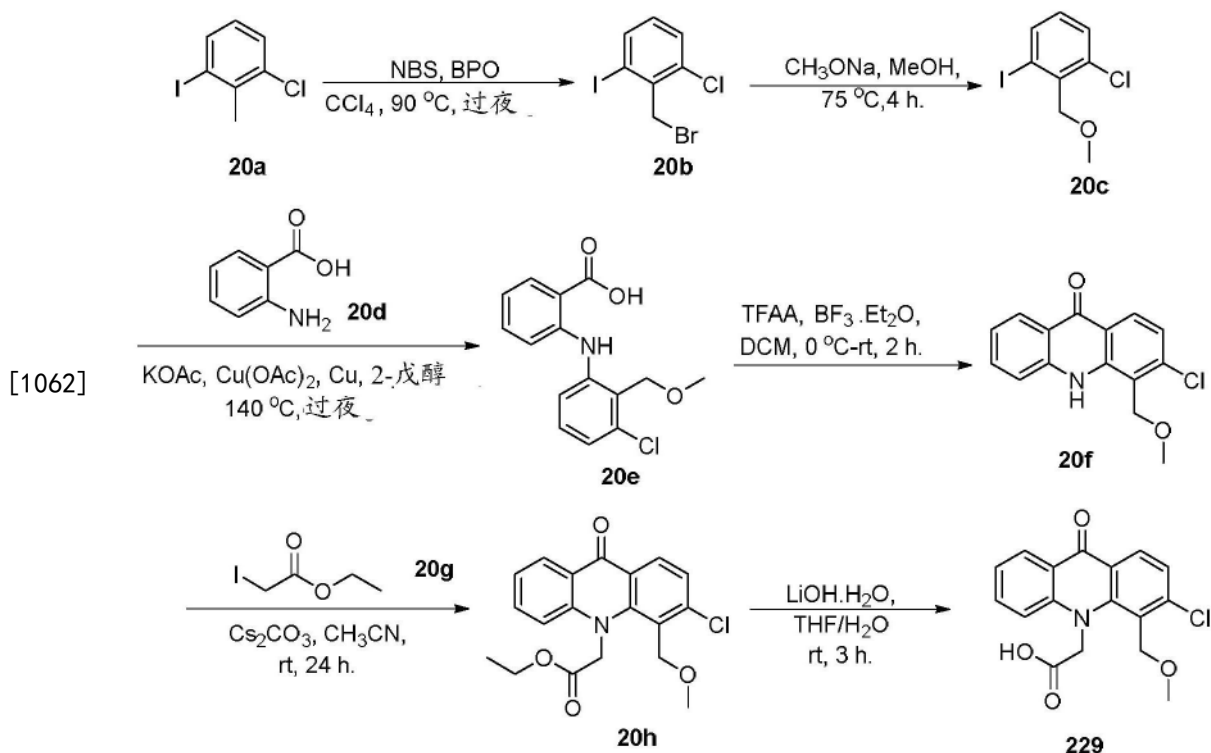
[1057] 步骤5

[1058] 在室温向19f (377mg, 1.1mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (1.1g, 3.4mmol, 3.0eq) 在MeCN (20mL) 中的混合物中加入碘乙酸乙酯 (1.2g, 5.7mmol, 5.0eq)。将混合物加热至40 °C并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 用水稀释, 用EtOAc萃取。浓缩有机层, 残余物通过反相柱纯化, 得到19g (210mg, 44.2%)。LC/MS: 418.1 [M+H]⁺。

[1059] 步骤6

[1060] 向19g (50mg; 0.12mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的混合物中滴加LiOH·H₂O (51mg, 1.2mmol, 10.0eq) 的H₂O (2mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并用水稀释, 用EtOAc萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到化合物215 (34.6mg, 62.5%)。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.98 (s, 1H), 8.22 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LC/MS: 390.2 [M+H]⁺。

[1061] 实施例38: 化合物229的合成



[1063] 步骤1

[1064] 在室温, 向20a (5.0g, 19.8mmol) 的CCl₄ (50mL) 溶液中添加BPO (48.0mg, 0.2mmol) 和NBS (3.52g, 19.8mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜, 冷却至室温, 浓缩。残余物通过硅胶色谱柱 (PE) 纯化, 得到白色固体20b (3.0g, 46%)。

[1065] 步骤2

[1066] 在室温, 向20b (3.0g, 9.1mmol) 的MeOH (25mL) 溶液中添加CH₃ONa (491.4mg, 9.1mmol)。将所得混合物在80℃搅拌过夜, 冷却至室温, 蒸发。将残余物溶于EtOAc, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过硅胶色谱柱 (PE) 纯化, 得到黄色油状的20c (1.1g, 43%)。

[1067] 步骤3

[1068] 向20c (0.9g, 3.2mmol)、20d (364mg, 2.7mmol)、乙酸钾 (521mg, 5.3mmol)、醋酸铜 (160mg, 0.8mmol) 和铜粉 (51mg, 0.8mmol) 在2-戊醇 (30mL) 中的混合物于140℃在氮气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (30mL)。混合物通过硅藻土过滤。滤液用1N HCl酸化至pH=2, 用EtOAc (50mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥,

过滤并真空浓缩得到粗产物。粗产物用乙腈研磨纯化,过滤,得到白色固体20e (560mg, 60%)。LC/MS:290.2[M-H]。

[1069] 步骤4

[1070] 在0℃,向20e (210mg, 0.8mmol)的DCM (15mL)溶液中添加BF₃·Et₂O (1M, 0.5mL)和TFAA (1.0mL)。将所得混合物在N₂气氛下在室温搅拌2h。加入水 (10mL)。用饱和NaHCO₃ (水溶液)调节混合物至pH=7-8。用DCM (20mL)萃取。有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到为黄色固体的20f (190mg, 96%)。LC/MS:274.2[M+H]⁺。

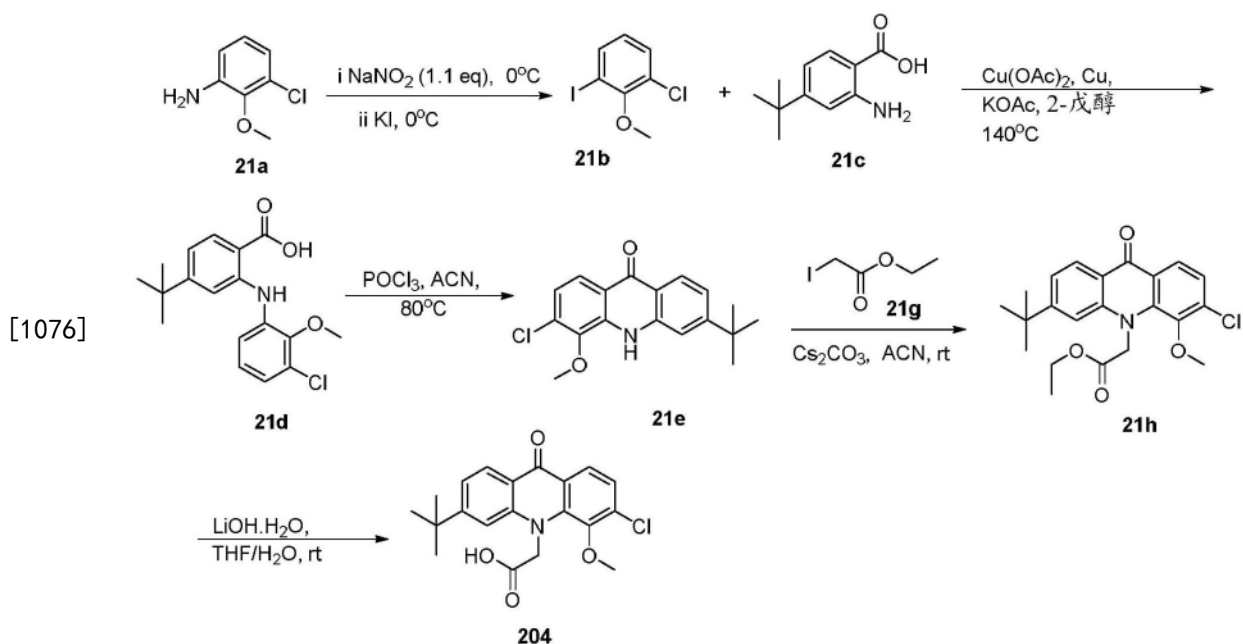
[1071] 步骤5

[1072] 在室温将20f (100mg, 0.37mmol)、20g (157mg, 0.73mmol)和Cs₂CO₃ (359mg, 1.10mmol)在CH₃CN (10mL)中的混合物搅拌24h,然后浓缩。将残余物通过硅胶色谱柱纯化(PE/EA=10:1),得到为黄色固体的20h (25mg, 17%)。LC/MS:360.2[M+H]⁺。

[1073] 步骤6

[1074] 在室温,向20h (25mg, 0.07mmol)的THF (5mL)溶液中添加LiOH·H₂O (15mg, 0.35mmol)。将所得混合物在室温搅拌3小时,用2NHCl (20mL)酸化,用EtOAc (10mL x 3)萃取。有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩。将残余物通过硅胶色谱柱纯化(DCM/MeOH=10:1),得到为黄色固体的化合物229 (10mg, 43%)。¹H NMR (400MHz, d₆-DMSO): δ8.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.74 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.2Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.46 (s, 3H) ppm。LC/MS: 332.2[M+H]⁺。

[1075] 实施例39:化合物204的合成



[1077] 步骤1

[1078] 将21a (2.0g, 12.7mmol)和4N H₂SO₄ (20mL)的混合物在室温搅拌5分钟,然后冷却至0℃,并添加NaNO₂ (0.96g, 14.0mmol)的水 (5mL)溶液。将得到的混合物在5℃搅拌20分钟,然后在0℃加入到KI (10g, 63.5mmol)的水 (40mL)溶液中。将所得混合物搅拌30min,然后用EtOAc (50.0mL x 2)萃取。合并的有机层用Na₂SO₃ (50mL x 2)和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥

并过滤。将滤液真空浓缩,得到粗产物21b(3.5g,100%)。

[1079] 步骤2

[1080] 将21b(1.1g,3.9mmol)、21c(0.5g,2.6mmol)、KOAc(510mg,5.2mmol)、Cu(OAc)₂(140mg,0.78mmol)和Cu(50mg,0.78mmol)在2-戊醇(10.0mL)中的混合物在N₂气氛下在密闭管中于140℃搅拌过夜,然后冷却至室温。加入水(50.0mL)。将混合物用2N HCl酸化至pH=2,用EtOAc(50.0mL x 2)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc v/v=5/1),得到21d(810mg,93.5%)。LC/MS:334.2[M+H]⁺。

[1081] 步骤3

[1082] 在80℃,向21d(810mg;2.43mmol)的乙腈(30.0mL)溶液中逐滴添加POCl₃(0.56mL,6.1mmol)。将混合物在80℃搅拌5h,冷却至室温。向残余物中加入EtOAc(50.0mL),用饱和Na₂CO₃和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。滤液在真空中浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc v/v=10/1),得到21e(350mg,46.8%)。LC/MS:316.2[M+H]⁺。

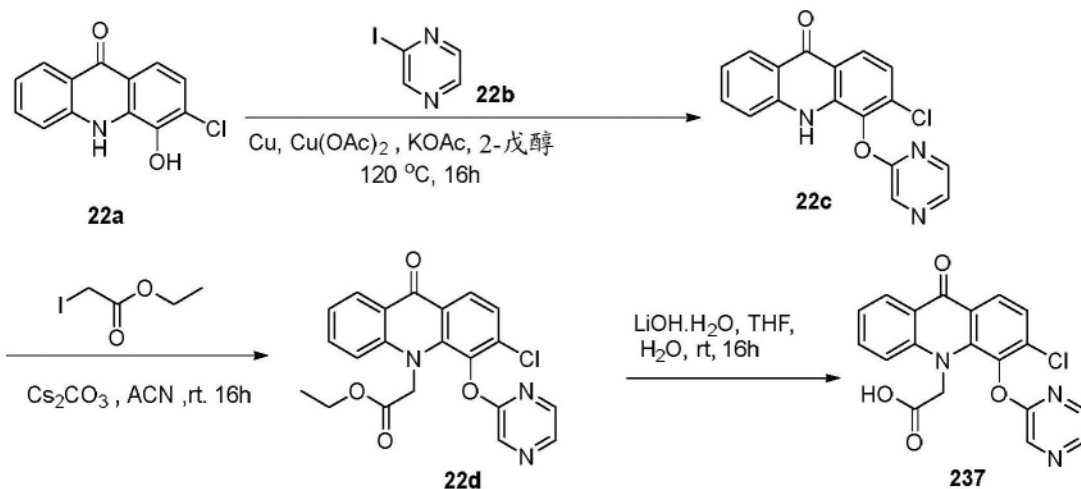
[1083] 步骤4

[1084] 向21e(350mg,1.11mmol)和Cs₂CO₃(1.08g,3.33mmol)在乙腈(30mL)中的混合物中添加21g(480mg,2.22mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。向反应混合物中加入2N HCl(20mL),用EtOAc(50.0mL x2)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。滤液在真空中浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化得到21h(300mg,67.2%)。LC/MS:402.4[M+H]⁺。

[1085] 步骤5

[1086] 向21h(300mg;0.76mmol)在THF(15mL)中的混合物中添加LiOH·H₂O(70mg,1.5mmol)在H₂O(0.8mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜,用水(30mL)稀释,用EtOAc(20mL×2)萃取。将水层用2N HCl酸化至pH=3,并用EtOAc(40mL×2)萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液,得到为黄色固体的化合物204(280mg,97.9%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ13.41(s,1H),8.17(d,J=8.8Hz,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),5.16(s,2H),3.76(s,3H),1.36(s,9H)ppm,LC/MS:374.3[M+H]⁺。

[1087] 实施例40:化合物237的合成



[1089] 步骤1

[1090] 将22a (100mg, 0.407mmol, 1.0eq)、22b (100mg, 0.488mmol, 1.2eq)、乙酸钾 (100mg, 1.018mmol, 2.5eq)、醋酸铜 (37mg, 0.204mmol, 0.5eq) 和铜粉 (13mg, 0.204mmol, 0.5eq) 在2-戊醇 (8.0mL) 中的混合物在120℃于氮气气氛下搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物, 将其与PE (2mL) 一起研磨, 过滤, 得到为白色固体的22c (112mg, 85%)。LC/MS: 324.1 [M+H]⁺。

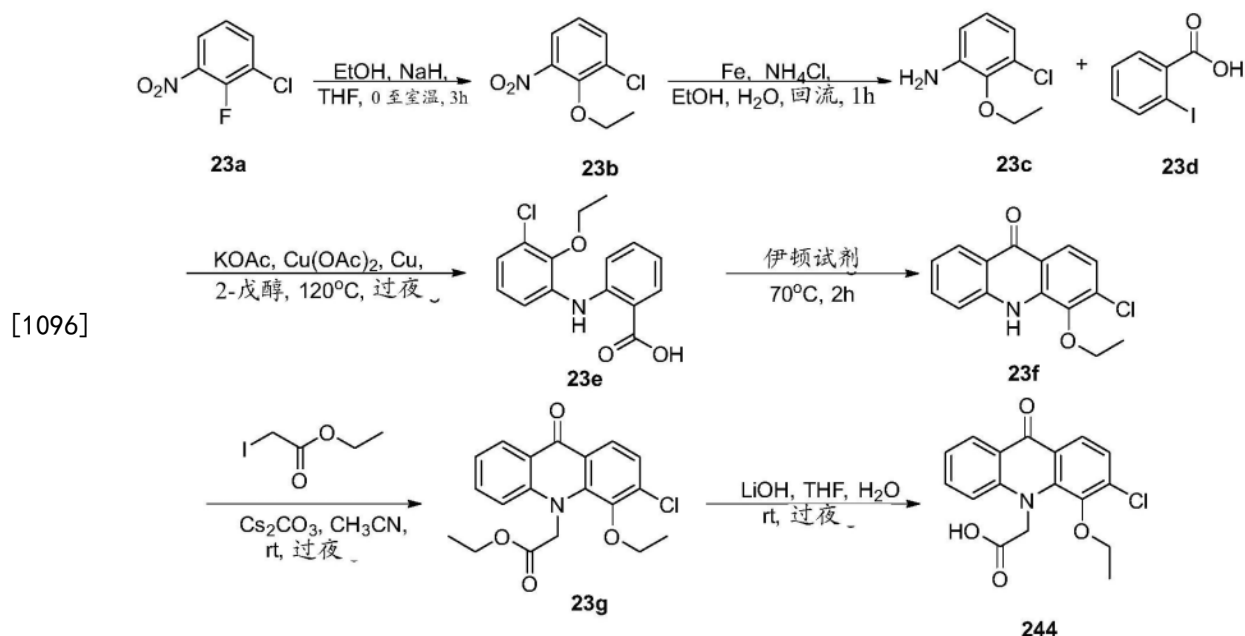
[1091] 步骤2

[1092] 向22c (102mg, 0.315mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (257mg, 0.785mmol, 2.5eq) 在乙腈 (10mL) 中的混合物中加入碘乙酸乙酯 (168mg, 0.785mmol, 2.5eq)。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入水 (10mL)。所得混合物用EtOAc (10mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL × 2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE:EA = 4:1), 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到为白色固体的22d (32mg, 25%)。LC/MS: 410.2 [M+H]⁺

[1093] 步骤3

[1094] 在室温将22d (32mg; 0.078mmol, 1.0eq)、LiOH · H₂O (10mg, 0.234mmol, 3.0eq) 在THF (1mL) 和H₂O (0.5mL) 中的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水 (1mL) 稀释。将所得混合物用EtOAc (3mL × 2) 萃取。然后将水层用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (3mL × 2) 萃取。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到白色固体的化合物237 (10mg, 34%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.86 (br, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.67 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.12 (s, 2H)。LC/MS: 382.3 [M+H]⁺。

[1095] 实施例41: 化合物244的合成



[1097] 步骤1

[1098] 向乙醇 (15.8g, 342mmol, 3.0eq)、NaH (60%) (16g, 399mmol, 3.5eq) 在THF (150mL) 中的混合物中缓慢加入23a (20g, 114mmol, 1.0eq) 在THF (50mL) 中的溶液, 控制反应温度低于10℃。添加后, 将混合物在室温搅拌2h。加入水 (300mL), 并将所得混合物用EtOAc

(150.0mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (150.0mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到黄色油状的粗产物23b (30g, ca. 100%)。

[1099] 步骤2

[1100] 将23b (30g, 114mmol, 1.0eq)、 NH_4Cl (6.1g, 114mmol, 1.0eq) 在乙醇 (210mL) 和水 (90mL) 中的混合物加热回流并一次性加入Fe (19g, 342mmol, 3.0eq)。加入后, 将混合物在回流下搅拌2h, 然后冷却至室温。将混合物通过硅藻土过滤。将水 (400mL) 加入滤液中。将所得混合物用EtOAc (200mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到为黄色油状的粗产物23c (26g, ca. 100%)。LC/MS: 172.1 [M+H]⁺。

[1101] 步骤3

[1102] 将23c (3.0g, 17.5mmol, 1.0eq)、23d (4.3g, 17.5mmol, 1.0eq)、乙酸钾 (3.5g, 35.0mmol, 2.0eq)、醋酸铜 (0.96g, 5.3mmol, 0.3eq) 和铜粉 (0.34g, 5.3mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (50.0mL) 中的混合物在120℃于氮气气氛下搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温并添加水 (30.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。滤液用2N HCl酸化至pH=2, 并添加水 (50.0mL)。所得混合物用EtOAc (50.0mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (50.0mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物。通过用PE (20mL) 研磨纯化粗产物, 得到23e (3.7g, 60%)。LC/MS: 292.2 [M+H]⁺。

[1103] 步骤4

[1104] 将23e (500mg, 1.7mmol) 和伊顿试剂 (Eaton's reagent) (5mL) 的混合物在70℃加热2h, 然后冷却并倒入冰水混合物中。过滤收集固体, 干燥, 得到粗产物23f (300mg, 63%)。LC/MS: 274.1 [M+H]⁺。

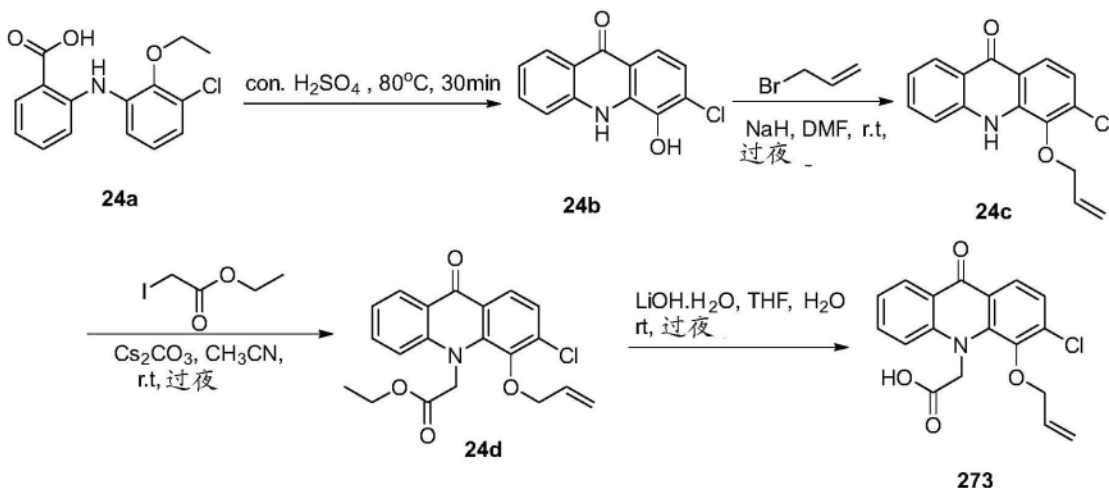
[1105] 步骤5

[1106] 向23f (230mg, 0.84mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (824mg, 2.5mmol, 3.0eq) 在乙腈 (10mL) 中的混合物中加入碘乙酸乙酯 (363mg, 1.68mmol, 2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩, 得到为黄色固体的粗产物23g (310mg, 约100%)。LC/MS: 360.1 [M+H]⁺。

[1107] 步骤6

[1108] 将23g (200mg; 0.55mmol, 1.0eq)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (116mg, 2.77mmol, 5.0eq) 在THF (5.0mL) 和 H_2O (5.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水稀释 (15.0mL), 用EtOAc (10mL x 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (15.0mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10.0mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。将滤液在真空中浓缩得到为黄色固体的化合物244 (55mg, 29%)。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.19 (s, 1H), 8.24 (dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.92 (q, J=6.8Hz, 2H), 1.38 (t, J=6.8Hz, 3H)。LC/MS: 332.1 [M+H]⁺。

[1109] 实施例42: 化合物273的合成



[1110]

[1111] 步骤1

[1112] 将24a (2.7g, 9.3mmol) 和浓 H_2SO_4 (27mL) 在80°C加热30min, 然后冷却, 倒入冰水混合物中。过滤收集固体, 干燥得到粗产物。将粗制物用EtOAc (10mL) 研磨, 过滤, 得到24b (1.4g, 55%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.29 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.69 (m, 2H), 7.27 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H)。LC/MS: 246.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1113] 步骤2

[1114] 向24b (245mg, 1.0mmol, 1.0eq) 在DMF (25mL) 中的混合物中添加NaH (60%) (48mg, 1.2mmol, 1.2eq)。将混合物在室温搅拌10min。加入烯丙基溴 (121mg, 1.0mmol, 1.0eq), 然后将混合物在室温在氮气气氛下搅拌过夜。加入水 (75mL)。所得混合物用EtOAc (100mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (100mL \times 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到粗产物, 将其通过用EtOAc/PE (3mL/9mL) 研磨纯化, 得到24c (130mg, 45%)。LC/MS: 286.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

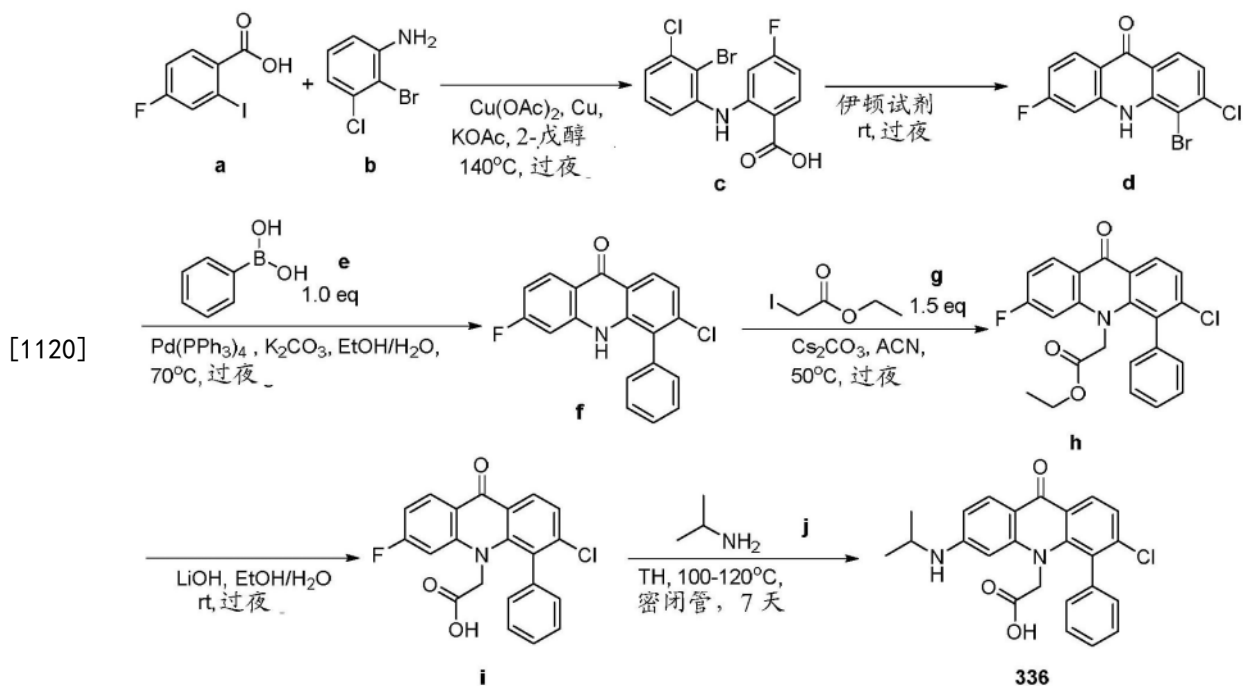
[1115] 步骤3

[1116] 向24c (130mg, 0.46mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (446mg, 1.38mmol, 3.0eq) 在乙腈 (15mL) 中的混合物中添加碘乙酸乙酯 (196mg, 0.92mmol, 2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩, 得到粗产物, 将其通过制备型HPLC进一步纯化, 得到为黄色固体的24d (113mg, 66%)。LC/MS: 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1117] 步骤4

[1118] 将24d (105mg; 0.28mmol, 1.0eq)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (60mg, 1.4mmol, 5.0eq) 在THF (10.0mL) 和 H_2O (10.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水稀释 (30.0mL), 用EtOAc (20mL \times 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至 $\text{pH}=3$, 并用EtOAc (30.0mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30.0mL \times 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到为黄色固体的化合物273 (30mg, 30%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.14 (s, 1H), 8.25 (dd, $J=0.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.11-6.04 (m, 1H), 5.44-5.39 (dd, $J=1.6, 17.2\text{Hz}$, 1H), 5.28 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H)。LC/MS: 344.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1119] 实施例43: 化合物336的合成



[1121] 步骤1

[1122] 将**a** (1.33g, 5mmol, 1.0eq)、**b** (1.5g, 7.5mmol, 1.5eq)、KOAce (1.3g, 12.5mmol, 2.5eq)、铜粉 (100.0mg, 1.5mmol, 0.3eq) 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (270.0mg, 1.5mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的混合物在 140°C 在 N_2 气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。将混合物用水 (100mL) 稀释, 用2N HCl酸化至 $\text{pH}=3$, 并用EtOAc (100mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化 (EtOAc), 得到**c** (1.14g, 66%)。LC/MS: 341.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[1123] 步骤2

[1124] 在室温下将**c** (1.14g, 3.3mmol) 在伊顿试剂 (10mL) 中的混合物搅拌过夜。将混合物倒入冰水 (50g) 中, 并用EtOAc (100mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到**d** (0.54g, 50%)。LC/MS: 325.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1125] 步骤3

[1126] 将**d** (540.0mg, 1.66mmol, 1.0eq)、**e** (205.0mg, 1.66mmol, 1.0eq)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (96mg, 0.08mmol, 0.05eq)、 K_2CO_3 (700.0mg, 4.98mmol, 3.0eq) 在EtOH/ H_2O (50.0mL/10mL) 中的混合物在 70°C 搅拌过夜。用水 (500mL) 稀释反应混合物, 并用EtOAc (50mL \times 2) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc = 2/1) 以得到**f** (480mg, 89%)。LC/MS: 324.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1127] 步骤4

[1128] 将**f** (480.0mg, 1.48mmol, 1.0eq)、**g** (475.1mg, 2.22mmol, 1.5eq)、 Cs_2CO_3 (1.0g, 2.96mmol, 2.0eq) 在乙腈 (20mL) 中的混合物加热至 50°C 过夜。反应混合物用1N HCl稀释至 $\text{pH}=3$, 并用EtOAc (50mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到**h** (220mg, 36%)。LC/MS: 410.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1129] 步骤5

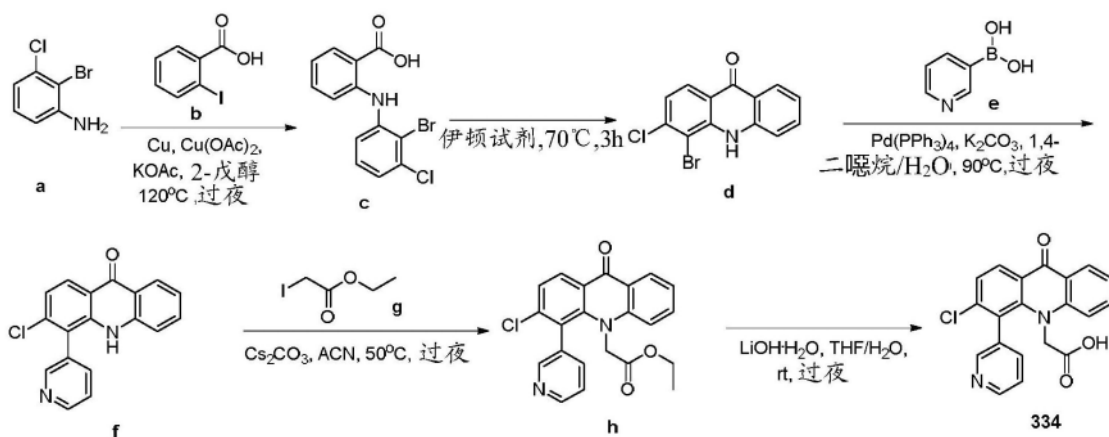
[1130] 将**h** (220.0mg, 0.29mmol)、LiOH (40.0mg, 0.88mmol, 3.0eq) 在THF/ H_2O /EtOH (5mL/

1mL/2mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (20mL × 2) 萃取。水相用 2N HCl 调节至 pH=3, 并用 EtOAc (20mL × 2) 萃取。合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 i (170mg, 83%)。LC/MS: 382.0 [M+H]⁺。

[1131] 步骤6

[1132] 将 i (60mg, 0.15mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液和 j (2M 于 THF 中, 2mL) 的混合物在密闭管中于 120℃ 搅拌 7 天。蒸发反应混合物, 残余物通过制备型 HPLC (C18) 纯化, 得到化合物 336 (19.5mg, 30%)。LC/MS: 421.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 6.58-6.61 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 1H), 1.12-1.13 (m, 6H)。

[1133] 实施例44: 化合物334的合成



[1134]

[1135] 步骤1

[1136] 将 a (7.9g, 38mmol, 1.2eq)、b (8.0g, 32mmol, 1.0eq)、铜粉 (0.61g, 9.6mmol, 0.3eq)、Cu(OAc)₂ (1.7g, 9.6mmol, 0.3eq) 和 KOAc (9.4g, 96mmol, 3.0eq) 在 2-戊醇 (200mL) 中的混合物在 120℃ 于 N₂ 气氛下搅拌过夜, 冷却至室温并通过硅藻土过滤。将滤液真空浓缩。将残余物溶于 H₂O (100mL) 中, 用 1N HCl 酸化至 pH=5, 并用 EtOAc (100mL × 2) 萃取。有机层用盐水洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到粗产物, 将其用乙腈 (30mL) 研磨, 过滤, 得到为黄色固体的 c (4.2g, 40%)。LC/MS: 326.0 [M+H]⁺。

[1137] 步骤2

[1138] 将 c (4.2g, 12.9mmol, 1.0eq) 在 Ison 试剂 (50mL) 中的混合物在 70℃ 于 N₂ 气氛下搅拌 3h, 冷却至室温, 倒入冰水中。过滤悬浮液, 干燥固体, 得到黄色固体 d (4.0g, 约 100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.76 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.79 (t, J=8.4Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (t, J=7.2Hz, 1H)。LC/MS: 307.9 [M+H]⁺。

[1139] 步骤3

[1140] 将 d (400.0mg, 1.3mmol, 1.0eq)、e (330.0mg, 2.6mmol, 2.0eq)、Pd(PPh₃)₄ (150.0mg, 0.13mmol, 0.1eq) 和 K₂CO₃ (540.0mg, 3.9mmol, 3.0eq) 在 1,4-二噁烷/H₂O (20mL/4mL) 中的混合物在 90℃ 于 N₂ 气氛下搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶柱 (EtOAc) 纯化, 得到为黄色固体的 f (260.0mg, 65%)。LC/MS: 307.1 [M+H]⁺。

[1141] 步骤4

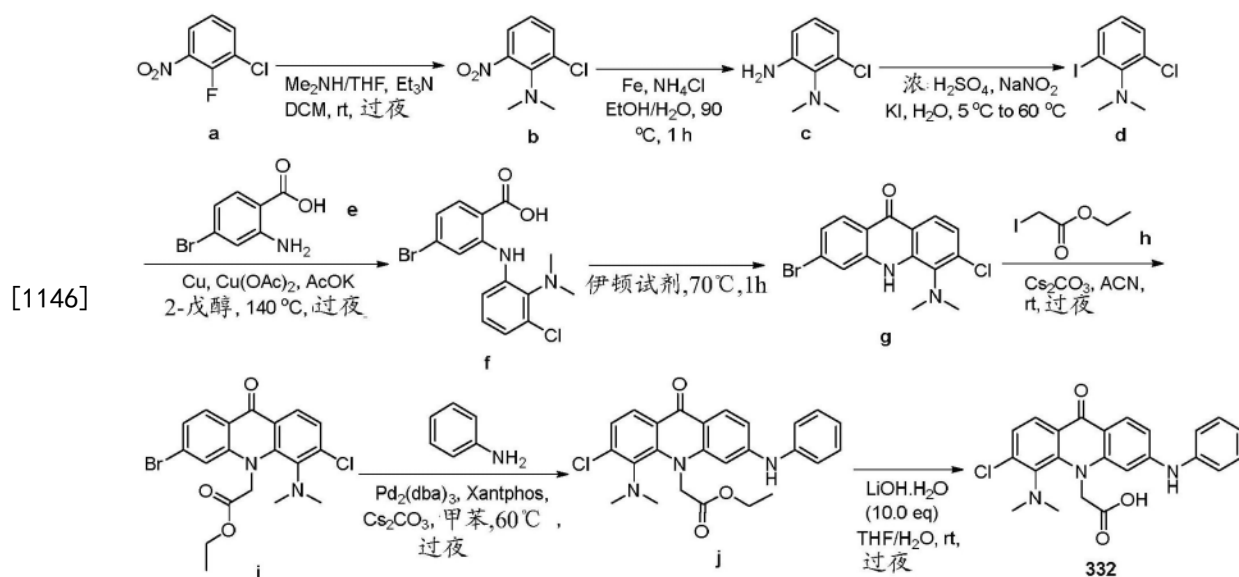
[1142] 将 f (260.0mg, 0.85mmol, 1.0eq)、g (370.0mg, 1.7mmol, 2.0eq) 和 Cs₂CO₃ (830.0mg,

2.55mmol, 3.0eq) 在乙腈 (20mL) 中的化合物在 50℃ 在 N_2 气氛下搅拌过夜, 然后浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (EA/PE=1:1), 得到为黄色固体的 h (25.0mg, 7%)。LC/MS: 379.1 $[M+H]^+$ 。

[1143] 步骤5

[1144] 将 h (25mg, 0.06mmol, 1.0eq) 和 $LiOH \cdot H_2O$ (25mg, 0.6mmol, 10.0eq) 在 THF/ H_2O (5mL/1mL) 中的混合物在室温在氮气气氛下搅拌过夜。添加水 (20mL), 并将所得混合物用 1N HCl 酸化至 pH=1, 并过滤, 得到为黄色固体化合物 334 (3.1mg, 14%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.74 (brs, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 8.25 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 7.89 (d, $J=7.6Hz$, 1H), 7.74 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.36 (t, $J=7.6Hz$, 1H), 4.55 (s, 2H)。LC/MS: 365.1 $[M+H]^+$ 。

[1145] 实施例45: 化合物332的合成



[1147] 步骤1

[1148] 向 **a** (20g, 114mmol, 1.0eq) 和 Et_3N (13.7g, 136mmol, 1.2eq) 在 DCM (100mL) 中的溶液中加入 Me_2NH (2M 于 THF 中, 91mL, 182mmol, 1.6eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 加入 DCM (300mL), 并用盐水 (100mL) 洗涤。有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE), 得到为无色液体的 **b** (21.6g, 95%)。LCMS: 201.2 $[M+H]^+$ 。

[1149] 步骤2

[1150] 将 **b** (21.6g, 108mmol, 1.0eq)、 Fe 粉 (30.8g, 550mmol, 5.1eq) 和 NH_4Cl (59.0g, 1.1mol, 10.2eq) 在 $EtOH/H_2O$ (250mL/50mL) 中的混合物在回流下搅拌 1h。将反应混合物冷却至室温并过滤。沉淀物用 $EtOAc$ 洗涤。蒸发滤液, 残余物通过硅胶色谱法纯化 (EA/PE=1/30), 得到浅褐色液体 **c** (18g, 96%)。LCMS: 171.4 $[M+H]^+$ 。

[1151] 步骤3

[1152] 向 **c** (18.0g, 106mmol, 1.0eq) 在水 (240mL) 和浓 H_2SO_4 (60mL) 中的混合物中加入 $NaNO_2$ (7.32g, 106mmol, 1.0eq) 在 30mL 水中的溶液, 保持温度低于 10°C。添加之后, 将混合物搅拌 30 分钟, 并倒入 KI (21.9g, 132mmol, 1.25eq) 在水 (120mL) 中的溶液中。将所得混合物在 60°C 加热 3h, 冷却, 并添加 $CHCl_3$ (300mL)。分离有机层, 并依次用饱和 Na_2CO_3 (100mL), 1M 硫代硫酸钠 (100mL), 水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥并蒸发。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE), 得到为无色液体的 **d** (20.6g, 69.2%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (dd, $J=$

1.2, 8.0, 1H), 7.22 (dd, J=1.2, 8.0, 1H), 6.69 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.77 (s, 6H)。LCMS: 282.0 [M+H]⁺。

[1153] 步骤4

[1154] 将e (2.0g, 9.3mmol, 1.0eq)、d (3.9g, 14.0mmol, 1.5eq)、KOAc (2.7g, 28.0mmol, 3.0eq)、铜粉 (179mg, 2.8mmol, 0.3eq) 和Cu(OAc)₂ (510mg, 2.8mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的混合物在140℃于N₂气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入2N NaOH (100.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2, 并用EtOAc (100mL x 3) 萃取。浓缩合并的有机层。将残余物用PE/EA (10/1) 研磨, 过滤, 得到f (1.6g, 47%)。LC/MS: 369.0 [M+H]⁺。

[1155] 步骤5

[1156] 将f (1.6g, 4.3mmol, 1.0eq) 在伊顿试剂 (20.0mL) 中的溶液在70℃搅拌1h。将混合物倒入冰水中并过滤。将固体干燥, 得到g (1.3g, 87%)。LC/MS: 351.0 [M+H]⁺。

[1157] 步骤6

[1158] 将g (1.3g, 3.7mmol, 1.0eq)、h (1.6g, 7.4mmol, 2.0eq) 和Cs₂CO₃ (3.6g, 11.1mmol, 3.0eq) 在乙腈 (50.0mL) 中的混合物于室温搅拌过夜。向反应混合物中加入水 (50mL), 用EtOAc (100mL x 2) 萃取。合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物用乙腈研制, 过滤, 得到i (850.0mg, 53%) 为黄色固体。LC/MS: 437.0 [M+H]⁺。

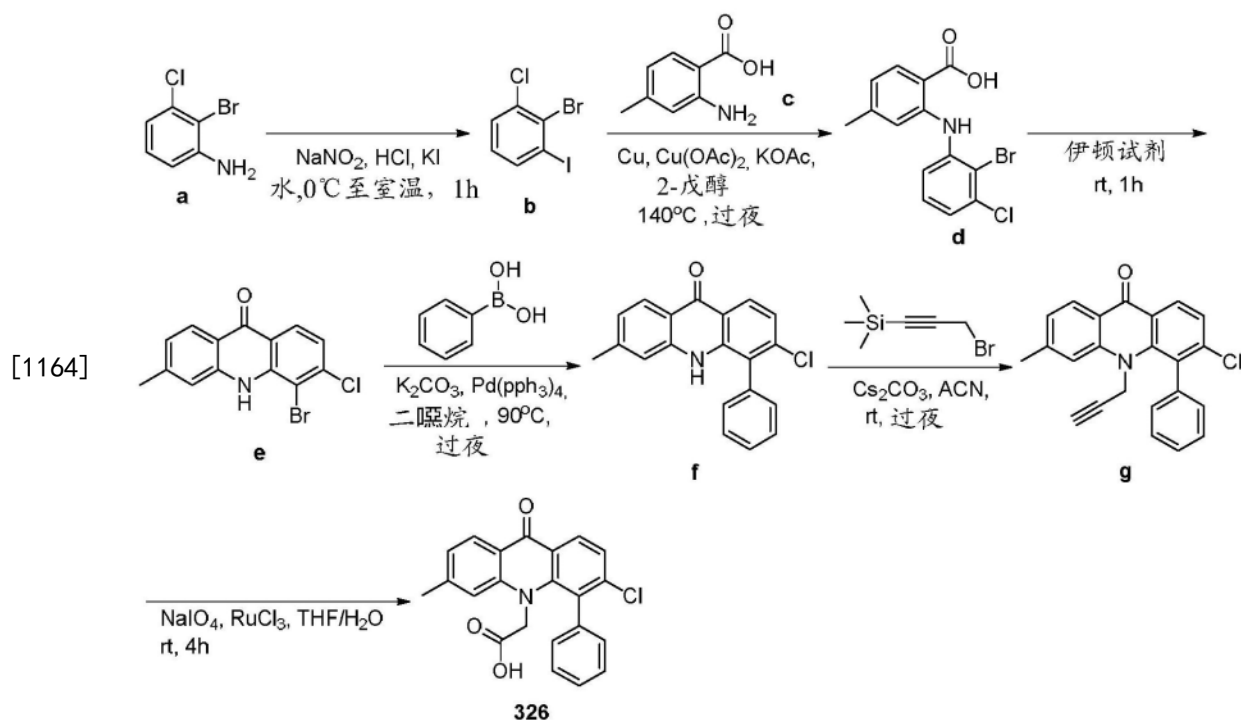
[1159] 步骤7

[1160] 将i (150.0mg, 0.35mmol, 1.0eq)、苯胺 (65.0mg, 0.7mmol, 2.0eq)、Pd₂(dba)₃ (32.0mg, 0.035mmol, 0.1eq)、Xantphos (20.0mg, 0.035mmol, 0.1eq) 和Cs₂CO₃ (343.0mg, 1.05mmol, 3.0eq) 在甲苯 (5mL) 中的混合物加热至60℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (PE/EA=10/1至2/1), 得到j (103.0mg, 67%)。LC/MS: 450.2 [M+H]⁺。

[1161] 步骤8

[1162] 将j (103.0mg, 0.67mmol, 1.0eq) 和LiOH·H₂O (281.0mg, 6.7mmol, 10.0eq) 在THF (10.0mL)、EtOH (6.0mL) 和H₂O (3.0mL) 的混合溶剂中的混合物在室温下搅拌过夜, 用水 (20mL) 稀释, 然后用EtOAc (20mL x 2) 萃取。用浓盐酸将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。浓缩合并的有机层, 并通过反相色谱法 (H₂O/MeCN=1/9至1/1, 1% TFA) 纯化, 得到为黄色固体的化合物332 (50.0mg, 52.1%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ12.87 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.72 (s, 2H), 2.11 (s, 6H)。LC/MS: 422.1 [M+H]⁺。

[1163] 实施例46: 化合物326的合成



[1165] 步骤1

[1166] 将a (10.0g, 48.4mmol, 1.0eq) 和2N HCl (240.0mL) 的混合物在室温下搅拌5分钟, 然后冷却至0°C, 并添加NaNO₂ (4.0g, 58.1mmol, 1.2eq)。将所得混合物在0°C下搅拌10min, 加入KI (24.1g, 145.3mmol, 3.0eq), 并在室温搅拌40min, 并用DCM (100mL × 3) 萃取。将萃取液用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (PE), 得到b (10.8g, 71%)。

[1167] 步骤2

[1168] 将c (1.2g, 7.95mmol, 1.0eq)、b (3.0g, 9.5mmol, 1.2eq)、Cu (150.0mg, 2.4mmol, 0.3eq) 和KOAc (4.2g, 23.4mmol, 3eq) 在2-戊醇 (50mL) 中的混合物在氮气气氛下于140°C搅拌过夜。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, 2/1), 得到d (2.3g, 85%)。LC/MS: 340.1 [M+H]⁺。

[1169] 步骤3

[1170] 将d (2.3g, 6.8mmol, 1.0eq) 在伊顿试剂 (40mL) 中的混合物在室温搅拌1h。向反应混合物中加入水 (200mL), 并用EtOAc (100mL × 2) 萃取。有机相用盐水洗涤, 干燥并浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, 2/1) 得到e (997mg, 46%)。LC/MS: 322.1 [M+H]⁺。

[1171] 步骤4

[1172] 将e (500.0mg, 1.46mmol, 1.0eq)、苯基硼酸 (357.0mg, 2.93mmol, 2.0eq)、K₂CO₃ (504.0mg, 3.65mmol, 2.5eq) 和Pd(PPh₃)₄ (84.0mg, 0.073mmol, 0.05eq) 在1,4-二噁烷 (10mL) 中的混合物在氮气气氛下于90°C搅拌过夜。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, 2/1), 得到f (325.0mg, 69%)。LC/MS: 320.1 [M+H]⁺。

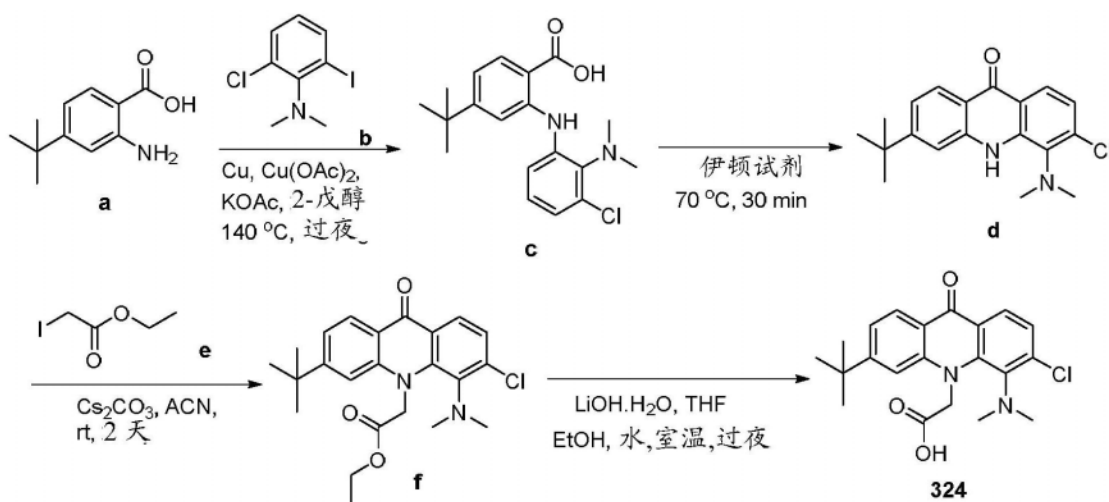
[1173] 步骤5

[1174] 将f (320.0mg, 1.0mmol, 1.0eq)、(3-溴丙-1-炔-1-基) 三甲基硅烷 (391.0mg, 2.05mmol, 2.0eq) 和Cs₂CO₃ (653.0mg, 1.79mmol, 2.0eq) 在乙腈 (40mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, 2/1), 得到g (120.0mg, 33%)。LC/MS: 358.1 [M+H]⁺。

[1175] 步骤6

[1176] 在室温向g (50.0mg, 0.14mmol, 1.0eq) 和 NaIO_4 (148.0mg, 0.7mmol, 5.0eq) 的THF/ H_2O (10mL/2mL) 溶液中加入 RuCl_3 (6.2mg, 0.028mmol, 0.2eq)。将反应混合物在室温搅拌2h。将反应混合物过滤并将滤液浓缩。粗产物通过制备型HPLC (乙腈和水, 以TFA为改性剂) 纯化, 得到为白色固体的化合物326 (16mg, 30.4%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.29 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.50 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 3H), 7.14 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.34 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)。LC/MS: 378.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1177] 实施例47: 化合物324的合成



[1178]

[1179] 步骤1

[1180] 将a (1.0g, 5.2mmol, 1.0eq)、b (2.2g, 7.8mmol, 1.5eq)、KOAc (1.6g, 15.6mmol, 3.0eq)、铜粉 (100.0mg, 1.6mmol, 0.3eq) 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (291.0mg, 1.6mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的溶液在140 °C于 N_2 气氛搅拌过夜。将反应冷却至室温, 并添加2N NaOH (100.0mL)。将混合物通过硅藻土过滤。滤液用浓HCl酸化至 $\text{pH}=2$, 并用EtOAc (100mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化 (PE/EA=10/1, 1% AcOH) 得到c (950.0mg, 53%)。LC/MS: 347.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1181] 步骤2

[1182] 将c (950.0mg, 2.7mmol, 1.0eq) 在伊顿试剂 (20.0mL) 中的溶液在70 °C搅拌30min。将混合物倒入冰水中并过滤。将固体干燥, 得到d (1.0g, 约100%)。LC/MS: 329.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1183] 步骤3

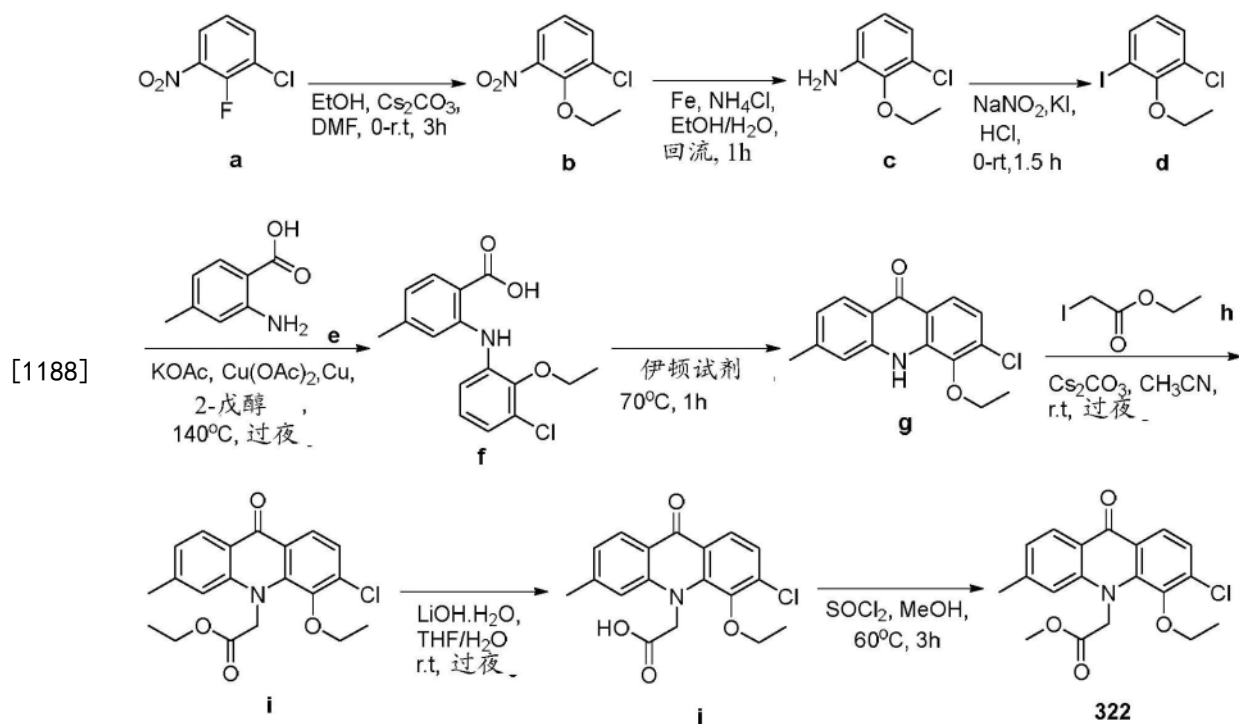
[1184] 将d (600.0mg, 1.8mmol, 1.0eq)、e (783.0mg, 3.6mmol, 2.0eq) 和 Cs_2CO_3 (1.8g, 5.4mmol, 3.0eq) 在乙腈 (20.0mL) 中的溶液在室温搅拌过夜, 用水 (50mL) 稀释, 并用EtOAc (50mL x 3) 萃取。浓缩有机层, 并通过反相色谱法纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}=3/7$ 至0/100, 1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 得到为黄色固体的f (162.0mg, 21.4%)。LC/MS: 415.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1185] 步骤4

[1186] 将f (162.0mg; 0.39mmol, 1.0eq) 和 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (164.0mg, 3.9mmol, 10.0eq) 在THF (10.0mL)、EtOH (6.0mL) 和 H_2O (3.0mL) 的混合溶剂中的混合物在室温搅拌过夜, 用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。用浓HCl将水层酸化至 $\text{pH}=3$, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到为黄色固体的化合物324 (50mg, 33.1%)。 ^1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6): δ 12.91 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。LC/MS: 387.1 $[M+H]^+$ 。

[1187] 实施例48: 化合物322的合成



[1189] 步骤1

[1190] 将乙醇 (1.6g, 31.4mmol, 3.0eq) 和 Cs_2CO_3 (13.3g, 41.0mmol, 3.6eq) 在 DMF (20mL) 中的混合物在冰浴下搅拌, 然后缓慢加入 a (2.0g, 11.4mmol, 1.0eq) 的溶液。加入后, 将混合物在室温搅拌 3h。加入水 (30mL), 并用 EtOAc (30.0mL x 2) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱 (PE) 纯化, 得到黄色油状的 b (2.3g, 约 100%)。LC/MS: 202.0 $[M+H]^+$ 。

[1191] 步骤2

[1192] 将 b (2.3g, 11.4mmol, 1.0eq) 和 NH_4Cl (2.9g, 54.7mmol, 5.0eq) 在乙醇 (25mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热至回流并分批加入 Fe (3.1g, 54.7mmol, 5.0eq)。加入后, 将混合物在回流下搅拌 1h, 冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。滤液用水 (50mL) 稀释, 并用 EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (20mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到黄色油状物的粗产物 c (1.9g, 约 100%)。LC/MS: 172.1 $[M+H]^+$ 。

[1193] 步骤3

[1194] 在 0°C, 向 c (1.9g, 11.1mmol, 1.0eq) 在 3M HCl (20mL,) 中的溶液中滴加 $NaNO_2$ (840.0mg, 12.2mmol, 1.1eq) 在水 (2mL) 中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌 30 分钟, 然后加入 KI (5.5g, 33.3mmol, 3.0eq) 在 5mL 水中的溶液。将混合物在室温搅拌 1h, 倒入水 (30mL) 中, 并用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。合并的有机层相继用饱和 Na_2SO_3 (25mL x 2) 和盐水 (25mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残余物通过硅胶色谱 (PE) 纯化, 得到红色液体 d (2.6g, 83%)。LCMS: 282.1 $[M+H]^+$ 。

[1195] 步骤4

[1196] 将d (580.0mg, 3.8mmol, 1.0eq)、e (1.3g, 4.6mmol, 1.2eq)、KOAc (753.0mg, 7.7mmol, 2.0eq)、Cu(OAc)₂ (210.0mg, 1.2mmol, 0.3eq) 和Cu (74.0mg, 1.2mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (20.0mL) 中的混合物在140℃于氮气气氛下搅拌过夜, 并冷却至室温。加入水 (30mL), 并将混合物通过硅藻土过滤。滤液用2N HCl酸化至pH=2。所得混合物用EtOAc (25mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤 (25mL x 2), 经无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗品经PE (20mL) 研磨纯化, 过滤, 得到f (800.0mg, 68%)。LC/MS: 306.1 [M+H]⁺。

[1197] 步骤5

[1198] 将f (400.0mg, 1.3mmol) 在伊顿试剂 (5mL) 中的混合物在70℃加热1h, 冷却后倒入冰和水的混合物 (20g) 中。过滤收集固体并干燥得到g (380.0mg, 约100%)。LC/MS: 288.1 [M+H]⁺。

[1199] 步骤6

[1200] 向g (380.0mg, 1.3mmol, 1.0eq) 和Cs₂CO₃ (1.3g, 3.9mmol, 3.0eq) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入h (710.0mg, 3.3mmol, 2.5eq)。混合物在室温搅拌过夜, 用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (25mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (25mL x 2) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EA=30/1), 得到为黄色固体的i (430.0mg, 87%)。LC/MS: 374.1 [M+H]⁺。

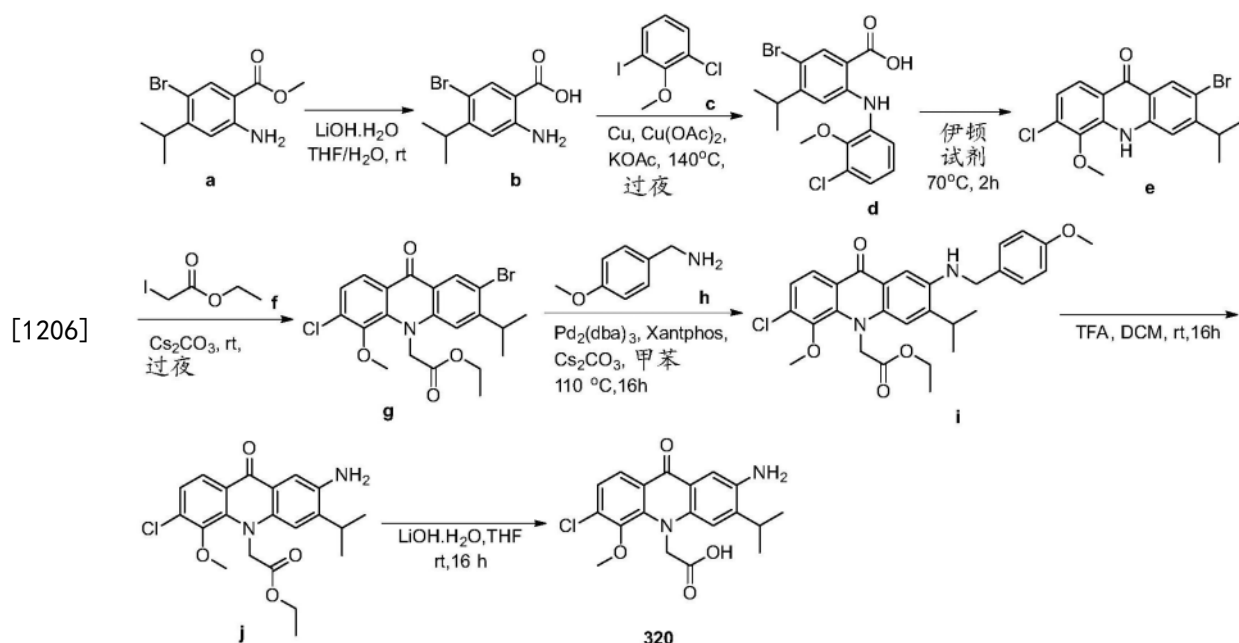
[1201] 步骤7

[1202] 将i (420.0mg, 1.1mmol, 1.0eq) 和LiOH·H₂O (470mg, 11.2mmol, 10.0eq) 在THF (10.0mL) 和H₂O (4.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水 (15mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL x 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (15mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL x 2) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并过滤。将滤液真空浓缩, 得到为黄色固体的j (360.0mg, 95%)。LC/MS: 346.1 [M+H]⁺。

[1203] 步骤8

[1204] 将j (30.0mg, 0.09mmol, 1.0eq) 和SOCl₂ (470.0mg, 0.18mmol, 2.0eq) 在MeOH (5.0mL) 中的混合物在60℃搅拌3h, 用水 (15.0mL) 稀释并用EtOAc (10mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10.0mL x 2) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤。将滤液真空浓缩, 得到为黄色固体的化合物322 (28.8mg, 92%)。LC/MS: 360.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.93-3.88 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.8Hz, 3H)。

[1205] 实施例49: 化合物320的合成



[1207] 步骤1

[1208] 将a (2g, 7.38mmol)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.55g, 36.9mmol, 5.0eq) 在 $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (10mL/10mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用水 (20mL) 稀释, 并用 EtOAc (20mL \times 2) 萃取。水相用2N HCl 调节至 $\text{pH}=3$, 并用 EtOAc (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到b (1.7g, 90%)。LC/MS: 260.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1209] 步骤2

[1210] 将b (1.7g, 6.61mmol, 1.0eq)、c (2.7g, 9.92mmol, 1.5eq)、 KOAc (1.9g, 19.8mmol, 3.0eq)、铜粉 (127.0mg, 1.98mmol, 0.3eq) 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (360.0mg, 1.98mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (20mL) 中的混合物在 140°C 于 N_2 气氛下搅拌过夜, 并冷却至室温。将混合物用水 (20mL) 稀释, 用2N HCl 酸化至 $\text{pH}=3$, 并用 EtOAc (30mL \times 2) 萃取。合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过用硅胶色谱法 (PE/EtOAc , 5/1) 纯化, 得到d (1.8g, 68%)。LC/MS: 398.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[1211] 步骤3

[1212] 将d (1.8g, 4.5mmol) 在伊顿试剂 (20mL) 中的混合物在 70°C 搅拌2h。将混合物倒入冰水 (50g) 中, 并用 EtOAc (50mL \times 2) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到e (1.4g, 81%)。LC/MS: 382.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1213] 步骤4

[1214] 将e (1.4g, 3.69mmol, 1.0eq)、f (1.2g, 5.54mmol, 1.5eq)、 Cs_2CO_3 (2.4g, 7.38mmol, 2.0eq) 在乙腈 (20mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。反应混合物用2N HCl (30mL) 稀释, 并用 EtOAc (20mL \times 2) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC (C18) 纯化, 得到g (1.1g, 63.9%)。LC/MS: 466.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1215] 步骤5

[1216] 将g (50.0mg, 0.107mmol, 1.0eq)、h (30.0mg, 0.214mmol, 2.0eq)、Xantphos (13.0mg, 0.0214mmol, 0.2eq) 和 Cs_2CO_3 (70.0mg, 0.214mmol, 2eq) 在甲苯 (10mL) 中的混合物脱气并充入 N_2 3次。然后在氮气气氛下加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 。将反应混合物在 110°C 搅拌过夜。将

反应混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(20mL x 3)萃取。合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc,10/1),得到i(28.0mg,50%)。LC/MS:523.3[M+H]⁺。

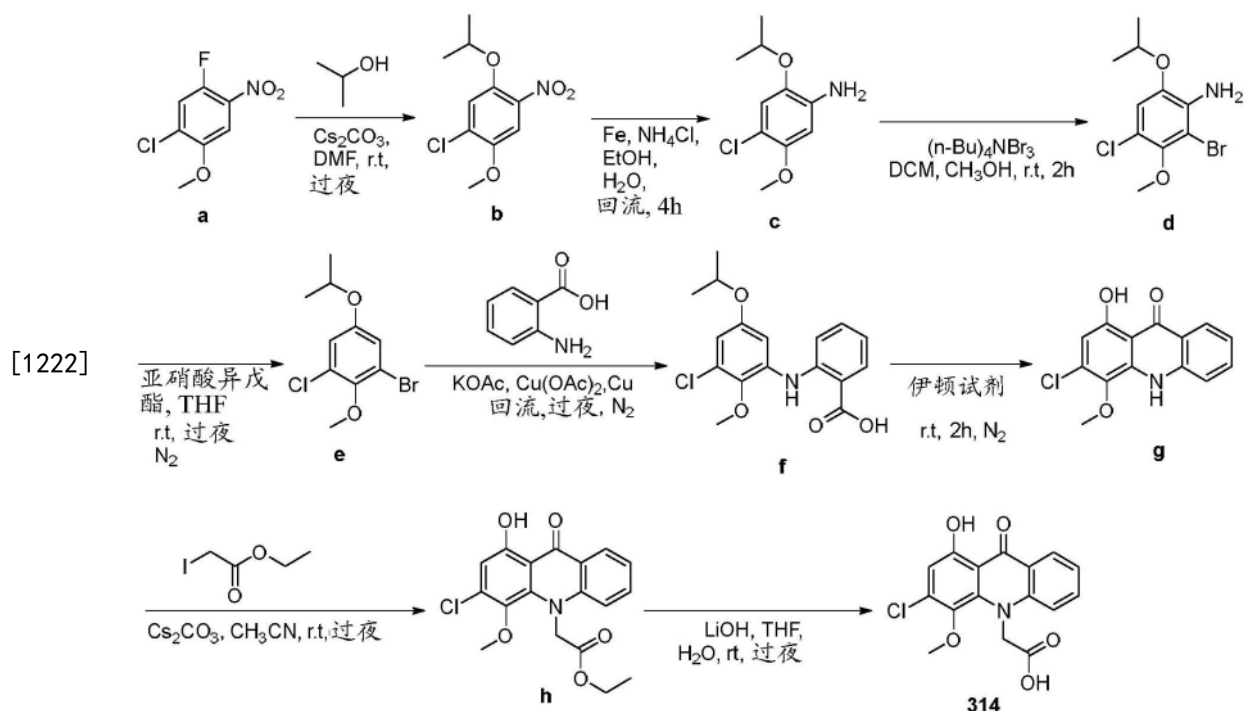
[1217] 步骤6

[1218] 在0℃,向i(22.0mg,0.042mmol,1.0当量)的DCM(2mL)溶液中添加TFA(2mL)。将反应混合物在室温搅拌2h,并减压浓缩。在饱和条件下将所得混合物用饱和NaHCO₃(2mL)调节至pH=8,用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。将合并的有机相用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并将滤液浓缩。将粗产物通过制备型TLC(PE/EtOAc,5/1)纯化,得到j(15.0mg,88%)。LC/MS:403.3[M+H]⁺。

[1219] 步骤7

[1220] 将j(13.0mg,0.032mmol,1.0eq)和LiOH(4.0mg,0.16mmol,5.0eq)在THF/H₂O(2mL/2mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩,并用2N HCl调节至PH=6~7,并用乙酸乙酯(5mL x 3)萃取。合并的有机物用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,将其通过制备型HPLC(C18)纯化,得到为白色固体的化合物320(2.2mg,18%)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD):δ8.15-8.13(d,J=8.8Hz,1H),7.60(s,1H),7.47(s,1H),7.27-7.25(d,J=8.8Hz,1H),5.05(s,2H),3.87(s,3H),3.19-3.16(m,1H),1.34(d,6H)。LC/MS:375.4[M+H]⁺。

[1221] 实施例50:化合物314的合成



[1223] 步骤1

[1224] 向a(6.0g,29.1mmol,1.0eq)和Cs₂CO₃(29.0g,87.4mmol,3.0eq)在DMF(100mL)中的混合物中加入异丙醇(5.3g,87.4mmol,3.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜。加入水(300mL),并将混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。合并的有机物用盐水洗涤并浓缩,得到褐色油状的b(7.1g,99%)。

[1225] 步骤2

[1226] 将b (7.1g, 28.8mmol, 1.0eq)、 NH_4Cl (1.5g, 28.8mmol, 1.0eq) 在乙醇 (120mL) 和水 (20mL) 中的混合物加热至回流, 并分批加入Fe (4.8g, 86.4mmol, 3.0eq)。加入完成后, 将混合物在回流下搅拌2小时, 冷却至室温。并通过硅藻土过滤。向滤液中加入水 (300mL)。所得混合物用EtOAc (200mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL \times 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤。浓缩滤液, 得到为棕色油状的粗产物c (6.0g, 96.7%)。LC/MS: 216.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1227] 步骤3

[1228] 将c (6.0g, 27.8mmol, 1.0eq)、 $(\text{n-Bu})_4\text{N Br}_3$ (14.0g, 29.2mmol, 1.05eq) 在DCM (180mL) 和 CH_3OH (120mL) 中的混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物浓缩并将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EA=10/1), 得到为黄色油状的d (4.9g, 59%)。LC/MS: 294.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

[1229] 步骤4

[1230] 将d (4.9g, 16.6mmol, 1.0eq) 和亚硝酸异戊酯 (3.9g, 33.2mmol, 2.0eq) 在THF (200mL) 中的混合物在氮气气氛下于室温搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并将残余物通过硅胶 (PE) 色谱纯化, 得到e (4.2g, 90%)。

[1231] 步骤5

[1232] 将e (4.2g, 15.0mmol, 1.0eq)、邻氨基苯甲酸 (1.44g, 10.5mmol, 0.7eq)、乙酸钾 (2.94g, 30.0mmol, 2.0eq)、醋酸铜 (0.8g, 4.5mmol, 0.3eq) 和铜粉 (0.3g, 4.5mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (80mL) 中的混合物在回流下在氮气气氛下搅拌过夜。将反应冷却至室温并加入水 (200mL)。将混合物用2N HCl酸化至pH=2, 并通过硅藻土过滤。滤液用EtOAc (200mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL \times 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液, 并将残余物用PE (20mL) 研制, 过滤, 得到f (2.0g, 40%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.56 (s, 1H), 8.09 (dd, $J=1.6\text{Hz}, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.92 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.60 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 6H)。LC/MS: 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1233] 步骤6

[1234] 在室温, 氮气气氛下, 将f (2.0g, 5.95mmol) 在伊顿试剂 (50mL) 中的混合物搅拌2h, 然后倒入冰和水 (50g) 的混合物中。过滤收集固体并干燥。将粗残余物通过硅胶色谱纯化 (PE/EA=10/1), 得到黄色固体g (500.0mg, 30%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.90 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.83 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.37 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (s, 3H)。LC/MS: 276.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1235] 步骤7

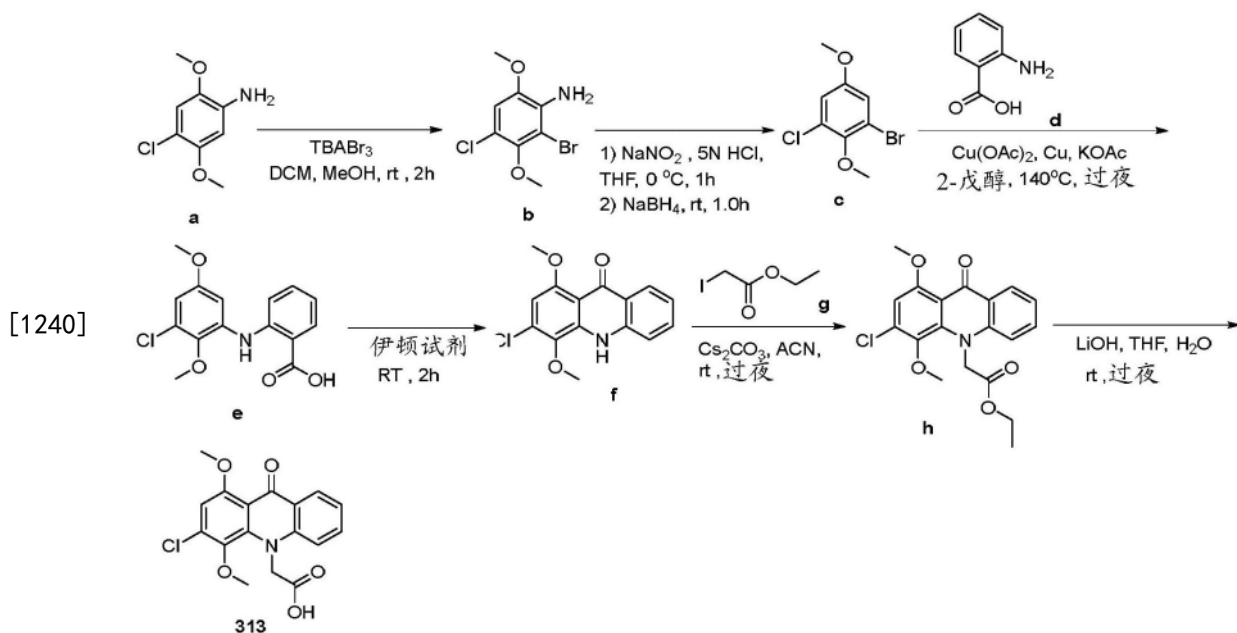
[1236] 向g (310.0mg, 1.13mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (919.0mg, 2.82mmol, 2.5eq) 在乙腈 (60mL) 中的混合物中加入碘乙酸乙酯 (363.0mg, 1.69mmol, 1.5eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 并通过硅藻土过滤。浓缩滤液, 并通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的h (20.0mg, 4.9%)。LC/MS: 362.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1237] 步骤8

[1238] 将h (20.0mg, 0.055mmol, 1.0eq)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.0mg, 0.277mmol, 5.0eq) 在THF (5.0mL) 和 H_2O (5.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水 (15.0mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL \times 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (15.0mL \times 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10.0mL \times 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤。浓缩得到为黄色固体的化合物314 (15.0mg,

81%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.26 (dd, $J=1.6, 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.64 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.66 (s, 3H)。LC/MS: 334.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。NOESY。

[1239] 实施例51: 化合物313的合成



[1241] 步骤1

[1242] 在 0°C , 向a (2.5g, 13.4mmol, 1.0eq) 的DCM/MeOH (60mL/40mL) 溶液中添加TBABr₃ (6.8g, 14.1mmol, 1.05eq)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 倒入水 (100mL) 中, 并用DCM (100mL \times 2) 萃取。有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。将粗产物用硅胶色谱纯化 (PE/EtOAc, 10/1) 得到b (1.9g, 54%)。

[1243] 步骤2

[1244] 在 0°C , 向b (1.9g, 7.2mmol, 1.0eq) 在5N HCl/THF (6mL/3mL) 中的混合物中添加NaNO₂ (0.6g, 8.6mmol, 1.2eq)。将反应混合物在 0°C 搅拌1h, 并添加NaBH₄ (0.8g, 21.6mmol, 3.0eq)。将反应混合物温热至室温并再搅拌1h, 倒入水 (100mL) 中, 并用EtOAc (200mL) 萃取, 将有机相用盐水 (200mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将粗残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EtOAc, 10/1), 得到为白色固体的c (1.2g, 67%)。

[1245] 步骤3

[1246] 将c (1.2g, 4.8mmol, 1.0eq)、d (789.0mg, 5.8mmol, 1.2eq)、KOAc (1.4g, 14.4mmol, 3.0eq)、铜粉 (92.0mg, 1.4mmol, 0.3eq) 和Cu(OAc)₂ (261.0mg, 1.4mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (15mL) 中的溶液在 140°C 于N₂气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温并加入2N NaOH (100.0mL)。将得到的混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2, 然后用EtOAc (50mL \times 3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并过滤。真空浓缩滤液。残余物通过硅胶柱色谱法纯化 (PE/EA=10/1, 1% AcOH), 得到e (620.0mg, 34%)。LC/MS: 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1247] 步骤4

[1248] 在室温将e (620.0mg, 2.0mmol, 1.0eq) 在伊顿试剂 (8mL) 中的混合物搅拌2h。将反应混合物用水 (50mL) 稀释, 并用DCM (100mL) 萃取。有机相用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并

浓缩。粗产物通过硅胶色谱法纯化(PE/EtOAc, 2/1), 得到f (280.0mg, 48%)。LC/MS: 290.1 [M+H]⁺。

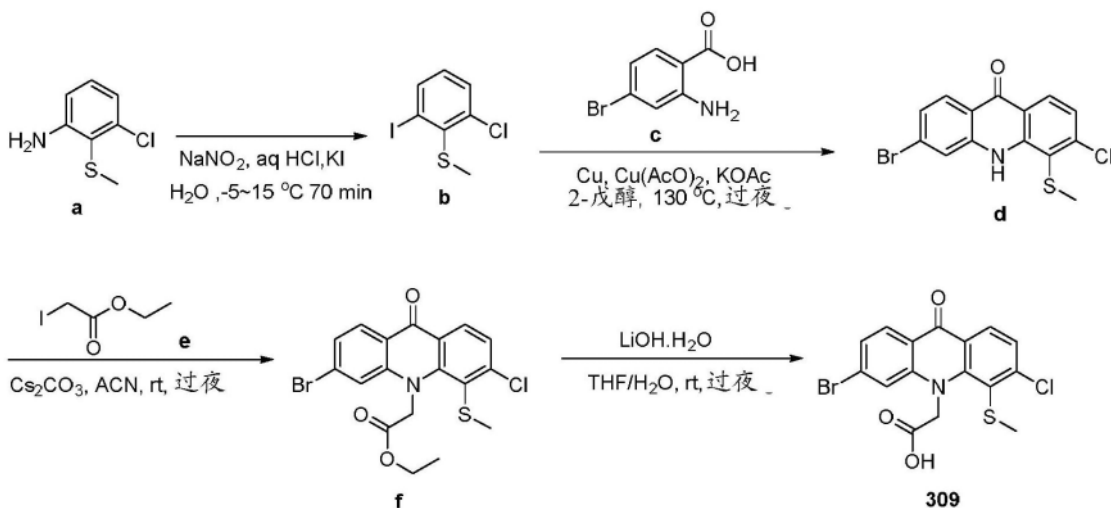
[1249] 步骤5

[1250] 将f (280.0mg, 0.97mmol, 1.0eq)、g (415.0mg, 1.94mmol, 2.0eq) 和Cs₂CO₃ (949.0mg, 2.91mmol, 3.0eq) 在乙腈(15mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)稀释, 并用DCM(50mL)萃取。有机相用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。粗产物通过(C18)制备型HPLC纯化(乙腈/水, TFA作为改性剂), 得到h (180.0mg, 49%)。LC/MS: 376.2 [M+H]⁺。

[1251] 步骤6

[1252] 将h (180.0mg; 0.48mmol, 1.0eq)、LiOH·H₂O (96.0mg, 2.4mmol, 5.0eq) 在THF (5.0mL) 和H₂O (5.0mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水(20mL)稀释, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。用浓盐酸将水层酸化至pH=3, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。浓缩合并的有机层, 并通过反相色谱法纯化(H₂O/MeCN=1/9至1/1, 1% TFA), 得到为黄色固体的化合物313 (46.2mg, 28%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, J=8.0, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (s, 3H)。LC/MS: 348.1 [M+H]⁺。

[1253] 实施例52: 化合物309的合成



[1255] 步骤1

[1256] 在-5℃向a (1.5g, 8.7mmol, 1.0eq) 的6N HCl (16mL, 11eq) 溶液中滴加NaNO₂ (654.0mg, 9.5mmol, 1.1eq) 的水(2mL) 溶液。将混合物在0℃搅拌10分钟, 然后加入KI (4.33g, 26.1mmol, 3.0eq) 在水(4mL) 中的溶液。将反应混合物在0-15℃搅拌1h, 倒入水(80mL) 中, 并用EtOAc (80mL x 2) 萃取。合并的萃取物依次用Na₂SO₃溶液(10mL x 2) 和盐水(10mL x 2) 洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到为无色液体的b (2.18g, 88%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ=7.83 (dd, J=1.2Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=1.2Hz, J=8.0Hz, 1H), 6.90 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.43 (s, 3H)。

[1257] 步骤2

[1258] 将b (928.0mg, 2.62mmol, 1.0eq)、c (2.18g, 7.67mmol, 1.0eq)、Cu (147.0mg, 2.3mmol, 0.3eq)、Cu(OAc)₂ (460.0mg, 2.3mmol, 0.3eq) 和KOAc (2.25g, 23mmol, 3.0eq) 在2-戊醇(30mL) 中的溶液在130℃于N₂气氛下搅拌过夜。将反应倒入水(150mL) 中, 用1N HCl酸

化至pH=3,并用EA (50mL×2) 萃取。有机层用盐水洗涤并浓缩。粗产物通过硅胶色谱法(EA/PE=1/5) 纯化。得到为黄色固体的d (1.77g,62%)。LCMS:374.0[M+H]⁺。

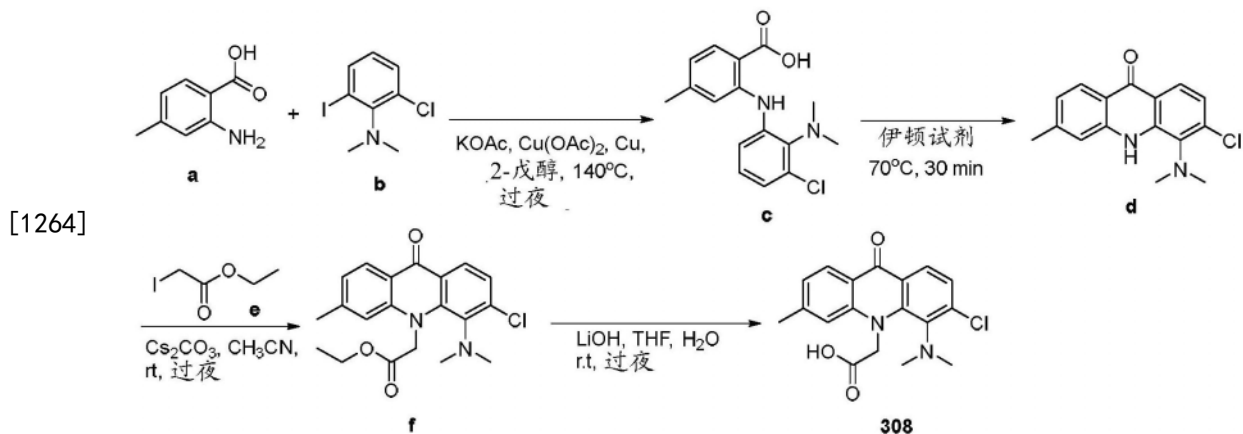
[1259] 步骤3

[1260] 将d (1.65g,7.67mmol,1.0eq)、e (1.68g,7.86mmol,3.0eq) 和Cs₂CO₃ (2.56g,7.86mmol,3.0eq) 在乙腈 (30mL) 中的溶液在室温搅拌过夜,然后用水 (90mL) 稀释。将该混合物用2N HCl酸化至pH=3,在室温搅拌30分钟,然后用EtOAc (50mL x 2) 萃取。合并的有机层用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩。残余物通过C18制备型HPLC纯化得到黄色固体状的f (553.0mg,48%)。LCMS:442.2[M+H]⁺。

[1261] 步骤4

[1262] 将f (50.0mg,0.11mmol,1.0eq) 和LiOH·H₂O (24.0mg,0.55mmol,5.0eq) 在THF/H₂O (5mL/5mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜,然后用水 (10mL) 稀释。将混合物用2N HCl酸化至pH=5并过滤。将滤液真空浓缩,得到为黄色固体的化合物309 (27.6mg,59%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆):δ13.02 (brs,1H),8.19 (d,J=8.4Hz,1H),8.10-8.08 (m,2H),7.58 (d,J=8.8Hz,1H),7.54-7.52 (m,1H),5.47 (s,2H),2.34 (s,3H)。LCMS:412.1[M+H]⁺。

[1263] 实施例53:化合物308的合成



[1265] 步骤1

[1266] 将a (1.03g,6.82mmol,1.0eq)、b (2.3g,8.19mmol,1.2eq)、乙酸钾 (2.0g,20.5mmol,3.0eq)、醋酸铜 (373.0mg,2.05mmol,0.3eq) 和铜粉 (131.0mg,2.05mmol,0.3eq) 在2-戊醇 (20.0mL) 中的混合物在140°C于氮气气氛下搅拌过夜,然后冷却至室温并用水 (30.0mL) 稀释。将得到的混合物通过硅藻土过滤。将滤液用2N HCl酸化至pH=2,用EtOAc (25mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (25mL×2) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并过滤。浓缩滤液,得到粗产物,将其与PE (20mL) 一起研磨,过滤,得到c (1.6g,77%)。LC/MS:305.1[M+H]⁺。

[1267] 步骤2

[1268] 将c (1.6g,5.25mmol) 和伊顿试剂 (20mL) 的混合物在70°C加热30分钟,然后冷却,倒入冰和水 (30g) 的混合物中。通过过滤收集固体并干燥,得到粗产物d (1.5g,99%)。LC/MS:287.1[M+H]⁺。

[1269] 步骤3

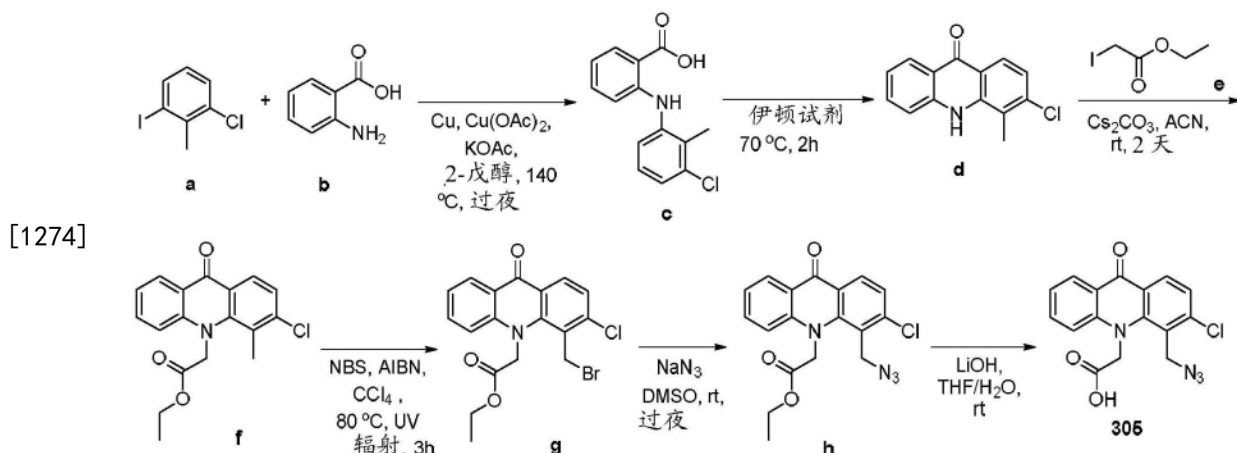
[1270] 向d (1.5g,5.25mmol,1.0eq) 和Cs₂CO₃ (5.1g,15.74mmol,3.0eq) 在乙腈 (30mL) 中的混合物中加入e (2.3g,10.49mmol,2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜,用水 (25mL) 稀释,并用EtOAc (25mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (25mL×2) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤。将

滤液真空浓缩,得到为黄色固体的粗产物f (1.9g, 98%)。LC/MS: 373.1 [M+H]⁺。

[1271] 步骤4

[1272] 将f (1.9g粗产物, 5.1mmol, 1.0eq) 和LiOH·H₂O (860.0mg, 20.4mmol, 4.0eq) 在THF (10.0mL) 和H₂O (4.0mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜,然后用水 (30.0mL) 稀释,用EtOAc (20mL x 2) 萃取。用2N HCl将水层酸化至pH=3,并用EtOAc (15mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL x 2) 洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤。真空浓缩滤液,得到为黄色固体的308 (640.0mg, 37%)。LC/MS: 345.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.84 (brs, 1H), 8.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.72 (s, 6H), 2.48 (s, 3H)。

[1273] 实施例54: 化合物305的合成



[1275] 步骤1

[1276] 将a (1.8g, 6.8mmol, 1.0eq)、b (1.0g, 7.5mmol, 1.1eq)、KOAc (2.0g, 20.4mmol, 3.0eq)、铜粉 (132.0mg, 2.0mmol, 0.3eq) 和Cu(OAc)₂ (364.0mg, 2.0mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (50.0mL) 中的溶液在140°C于N₂气氛下搅拌过夜,然后冷却至室温。将混合物过滤并将滤液浓缩,得到粗产物c (2.2g, 约100%)。LC/MS: 262.0 [M+H]⁺。

[1277] 步骤2

[1278] 将c (2.2g粗产物, 8.4mmol, 1.0当量) 在伊顿试剂 (25.0mL) 中的溶液在70°C搅拌2小时,然后冷却,倒入冰和水 (50g) 的混合物中。通过过滤收集并干燥,得到d (1.0g, 60%)。LC/MS: 244.3 [M+H]⁺。

[1279] 步骤3

[1280] 将d (800.0mg, 3.3mmol, 1.0eq)、e (1.4g, 6.6mmol, 2.0eq)、Cs₂CO₃ (3.2g, 9.9mmol, 3.0eq) 在乙腈 (50.0mL) 中的溶液在室温下搅拌过夜。向混合物中加入1M HCl直到pH=5。所得混合物用EtOAc (100mL x 2) 萃取。有机层用盐水洗涤,浓缩。残留物通过硅胶柱色谱纯化,得到为黄色固体的f (400.0mg, 39%)。LC/MS: 330.1 [M+H]⁺。

[1281] 步骤4

[1282] 将f (50.0mg, 0.15mmol, 1.0eq)、NBS (31.0mg, 0.17mmol, 1.1eq) 和AIBN (1.0mg) 在CCl₄ (5mL) 中的混合物在UV辐射下加热至70°C持续3小时。将反应混合物冷却并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,得到g (33.0mg, 54%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.29-8.40 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.0Hz,

1H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (q, J=16Hz, 2H), 1.26-1.16 (m, 4H) .

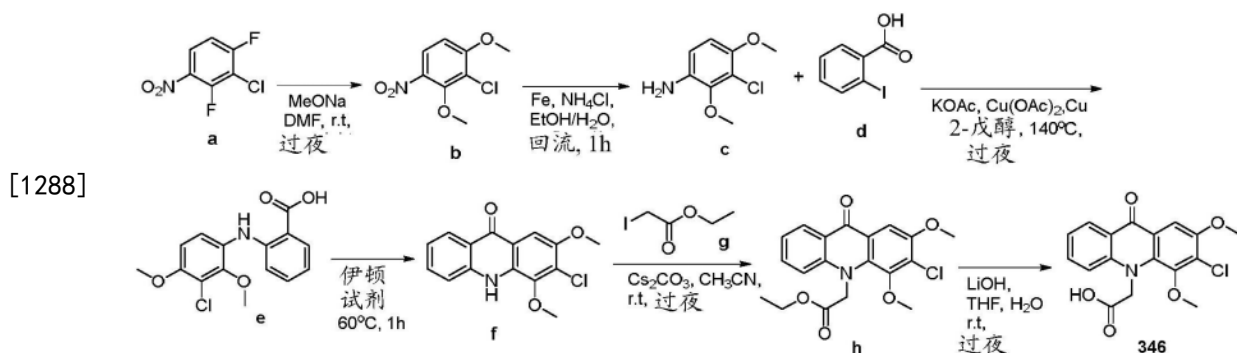
[1283] 步骤5

[1284] 将g (21.0mg, 0.05mmol, 1.0eq) 和 NaN_3 (6.0mg, 0.08mmol, 1.6eq) 在DMSO (2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到h (15.0mg, 80%)。LC/MS: 371.2 [M+H]⁺。

[1285] 步骤6

[1286] 将h (15.0mg, 0.04mmol) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0mg, 0.12mmol) 在THF/ H_2O /EtOH (5mL/1mL/2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水稀释并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将水相用1N HCl调节至pH=4, 并用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩得到化合物305 (8.6mg, 63%)。LC/MS: 343.2 [M+H]⁺, ¹HNMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 13.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.90 (s, 2H)。

[1287] 实施例55: 化合物346的合成



[1289] 步骤1

[1290] 在冰浴中, 向a (2.0g, 10.34mmol, 1.0eq) 在DMF (20mL) 中的混合物中缓慢加入MeONa (1.7g, 31.01mmol, 3.0eq)。加入后, 将混合物在室温搅拌过夜。加入水 (30mL)。所得混合物用EtOAc (30mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤。将滤液浓缩并将残余物通过硅胶色谱纯化 (PE/EA=30/1), 得到b (2.0g, 88.9%)。LC/MS: 218.0 [M+H]⁺。

[1291] 步骤2

[1292] 将b (2.0g, 9.20mmol, 1.0eq) 和 NH_4Cl (2.5g, 46.00mmol, 5.0eq) 在乙醇 (20mL) 和水 (5mL) 中的混合物加热至回流并分批加入Fe (2.6g, 46.00mmol, 5.0eq)。加入后, 将混合物在回流下搅拌1h, 然后冷却至室温, 并通过硅藻土过滤。向滤液中加入水 (50mL)。所得混合物用EtOAc (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。将滤液真空浓缩, 得到呈黄色油状的粗产物c (1.6g, 93.0%)。LC/MS: 187.0 [M+H]⁺。

[1293] 步骤3

[1294] 将c (1.6g, 8.56mmol, 1.0eq)、d (2.7g, 11.12mmol, 1.3eq)、乙酸钾 (2.5g, 25.68mmol, 3.0eq)、醋酸铜 (470.0mg, 2.57mmol, 0.3eq) 和铜粉 (164.0mg, 2.57mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (30.0mL) 中的混合物在140°C于氮气气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入水 (30.0mL)。将所得混合物通过硅藻土过滤。滤液用2N HCl酸化至pH=2, 并用EtOAc (25mL x

2) 萃取。合并的有机层用盐水 (25mL x 2) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤。真空浓缩滤液, 得到粗产物, 将其用PE (20mL) 研磨纯化, 得到e (1.7g, 65%)。LC/MS: 308.1 [M+H]⁺。

[1295] 步骤4

[1296] 将e (1.7g, 5.54mmol) 和伊顿试剂 (20mL) 的混合物在60℃加热1h, 然后冷却, 倒入冰和水 (50g) 的混合物中。通过过滤收集固体并干燥, 得到粗产物f (1.2g, 75.0%)。LC/MS: 290.1 [M+H]⁺

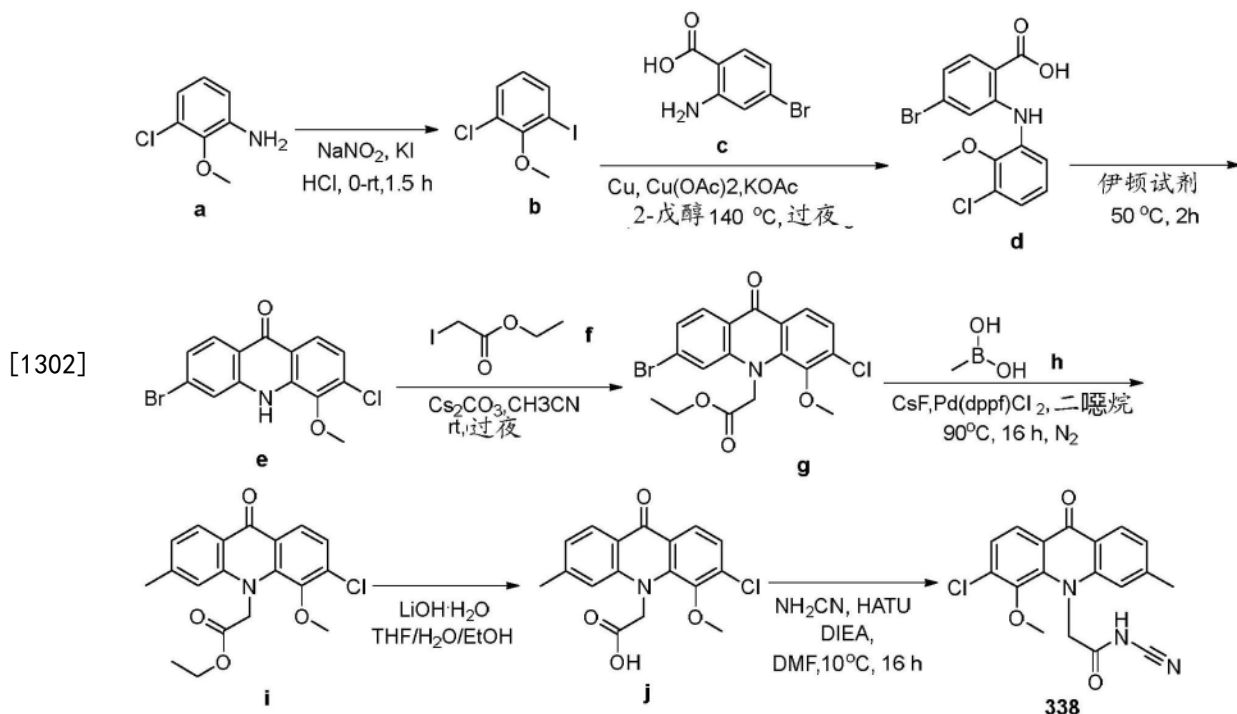
[1297] 步骤5

[1298] 向f (300.0mg, 1.04mmol, 1.0eq) 和 Cs_2CO_3 (1.0g, 3.12mmol, 3.0eq) 在乙腈 (20mL) 中的混合物中加入g (450.0mg, 2.08mmol, 2.0eq)。将混合物在室温搅拌过夜, 用水 (20mL) 稀释, 并用EtOAc (25mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (25mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并过滤。将残余物通过制备型HPLC纯化, 得到为黄色固体的h (200.0mg, 51.4%)。LC/MS: 376.1 [M+H]⁺。

[1299] 步骤6

[1300] 将h (200.0mg, 0.53mmol, 1.0eq)、 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (90.0mg, 2.13mmol, 4.0eq) 在THF (10mL) 和 H_2O (2mL) 中的混合物在室温搅拌过夜, 用水 (15mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL x 2) 萃取。水层用2N HCl酸化至pH=3, 并用EtOAc (15mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (10mL x 2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥并过滤。真空浓缩滤液, 得到为黄色固体的化合物346 (165.0mg, 89.2%)。LC/MS: 348.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.16 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.80 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.78 (s, 3H)。

[1301] 实施例56: 化合物338的合成



(49.8g, 300mmol, 3.0eq) 的水 (40mL) 溶液中。将得到的混合物在室温搅拌1小时, 倒入水 (100mL) 中, 并用EtOAc (150mL × 2) 萃取。合并的有机层依次用饱和Na₂SO₃溶液 (50mL × 2) 和盐水 (50mL × 2) 洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶色谱纯化 (PE), 得到为红色液体的b (26.0g, 97%)。LCMS: 268.9 [M+H]⁺。

[1305] 步骤2

[1306] 将b (7.5g, 27.8mmol, 1.2eq)、c (5.0g, 23.2mmol, 1.0eq)、K₂OAc (6.7g, 69.5mmol, 3.0eq)、铜粉 (450mg, 7.0mmol, 0.3eq) 和Cu (OAc)₂ (1.3g, 7.0mmol, 0.3eq) 在2-戊醇 (50.0mL) 中的溶液在140℃在N₂气氛下搅拌过夜, 然后冷却至室温。加入2N NaOH (100mL)。将得到的混合物通过硅藻土过滤。将滤液用浓盐酸酸化至pH=2, 并用EtOAc (100mL × 3) 萃取。浓缩有机层。将残余物用PE研磨, 过滤, 得到d (5.5g, 67%)。LC/MS: 356.0 [M+H]⁺。

[1307] 步骤3

[1308] 将d (5.5g, 15.5mmol, 1.0eq) 在伊顿试剂 (30.0mL) 中的溶液在50℃搅拌2小时。将混合物倒入冰水 (50g) 中。通过过滤收集固体, 干燥得到e (5.2g, 99%)。LC/MS: 338.0 [M+H]⁺。

[1309] 步骤4

[1310] 将e (5.2g, 15.4mmol, 1.0eq)、f (6.6g, 30.9mmol, 2.0eq) 和Cs₂CO₃ (15.1g, 40.3mmol, 3.0eq) 的乙腈 (100.0mL) 溶液在45℃搅拌过夜, 然后加入1N HCl直至pH=2~3, 并用EtOAc (100mL × 3) 萃取。有机层用盐水洗涤, 然后用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化, 得到为黄色固体的g (6.2g, 95%)。LC/MS: 424.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[1311] 步骤5

[1312] 将g (2.0g, 4.8mmol, 1.0eq)、h (864.0mg, 14.4mmol, 3.0eq)、Pd (dppf) Cl₂ (352.0mg, 0.48mmol, 0.1eq) 和CsF (2.4g, 16.4mmol, 3.4eq) 在二噁烷 (28mL) 中的混合物在90℃和N₂下搅拌16小时。将反应混合物用硅藻土过滤。浓缩滤液, 并将残余物通过硅胶色谱法纯化 (PE/EA=5/1), 得到为黄色固体的i (1.45g, 68%)。LCMS: 360.1 [M+H]⁺。

[1313] 步骤6

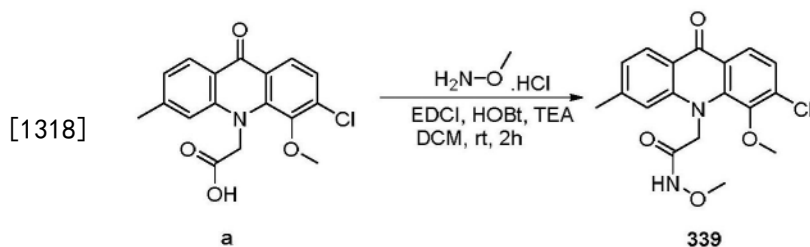
[1314] 将i (1.45g, 4.0mmol, 1.0eq) 和LiOH · H₂O (1.1g, 26.0mmol, 6.5eq) 在THF/H₂O/EtOH (10mL/2mL/4mL) 中的混合物在25℃搅拌过夜。将反应混合物加热至45℃, 再搅拌2小时。将反应混合物用H₂O (100mL) 稀释并过滤。滤液用EtOAc (100mL × 2) 萃取。水相用浓盐酸酸化至pH=2, 然后用EtOAc (100mL × 2) 萃取。合并有机相, 浓缩, 得到为黄色固体的j (1.4g, 96%)。LCMS: [M+H]⁺, 计算值: 332.0, 实测值: 332.0; ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz), δ8.13 (d, J=8Hz, 1H), 8.06 (d, J=8Hz, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)。

[1315] 步骤7

[1316] 将j (50.0mg, 0.15mmol, 1.0eq)、NH₂CN (7.6mg, 0.18mmol, 1.2eq)、HATU (68.0mg, 0.18mmol, 1.2eq) 和DIEA (58.0mg, 0.45mmol, 3eq) 在DMF (3.0mL) 中的混合物于10℃搅拌过夜。反应混合物用H₂O (20mL) 稀释, 并用EtOAc (20mL × 3) 萃取。合并有机层并浓缩, 得到粗产物, 将其通过C18制备型HPLC纯化 (乙腈/水, 用NH₃ · H₂O作为改性剂), 得到为黄色固体的化合

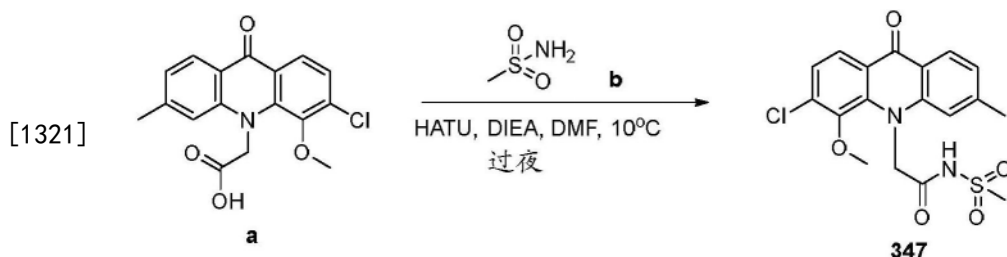
物338 (16.7mg, 31%)。LCMS: $[M+H]^+$, 计算值: 356.1, 实测值: 356.1; 1H NMR: (CD_3OD , 400MHz), δ 8.23 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 8.14 (d, $J=8.8Hz$, 1H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。

[1317] 实施例57: 化合物339的合成



[1319] 将EDCI (69.0mg, 0.36mmol, 1.2eq) 在室温加入到a (100mg, 0.3mmol, 1.0eq)、N-甲基羟胺盐酸盐 (30mg, 0.36mmol, 1.2eq)、HOBT (49mg, 0.36mmol, 1.2eq) 和三乙胺 (0.1mL, 0.66mmol, 2.2eq) 在DCM (8mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌2h, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30mL) 淬灭, 并用DCM (25mL x 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残余物通过C18制备型HPLC (乙腈/水, 以TFA为改性剂) 纯化, 制得为黄色固体的化合物339 (63.6mg, 58%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.49 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 8.06 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.44 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.49 (s, 3H)。LCMS: 361.3 $[M+H]^+$ 。

[1320] 实施例58: 化合物347的合成



[1322] 将a (50.0mg, 0.15mmol)、b (17.0mg, 0.18mmol)、HATU (68.0mg, 0.18mmol) 和DIEA (58.0mg, 0.45mmol) 在DMF (3.0mL) 中的混合物在10°C搅拌过夜。将反应混合物用 H_2O (10mL) 稀释并用EtOAc (5mL x 3) 萃取。合并有机层并浓缩, 得到粗产物, 将其通过C18制备型HPLC纯化 (乙腈/水, 用 $NH_3 \cdot H_2O$ 作为改性剂), 得到为黄色固体的化合物347 (17.3mg, 28.2%)。LCMS: $[M+H]^+$, 计算值: 409.1, 实测值: 409.3。 1H NMR: (CD_3OD , 400MHz), δ 8.21 (d, $J=8.0Hz$, 1H), 8.12 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.20 (d, $J=8.4Hz$, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。

[1323] 实施例59: 化合物261、262、348、349、351和352的合成

[1324] 根据化合物347的合成, 使用必需的磺酰胺制备化合物261、262、348、349、351和352。

[1325] 实施例60: 人STING蛋白FP竞争浓度反应分析

[1326] 将荧光素标记的c-di-GMP (一种经过验证的STING配体) 与重组hSTING-CTD以均相测定形式在黑色384孔板 (10 μ L每孔) 中的PBS中在存在或不存在本申请化合物 (滴定) 的情况下混合。在PerkinElmer EnVisions多模式读板仪上测定荧光各向异性。可混合试剂后立即读板或几个小时不改变信号后读取板。

- [1327] 材料和设备
- [1328] 1) hSTING (供应商:HDB)
- [1329] 2) 2'-Fluo-AHC-c-diGMP (BIOLOG#F009)
- [1330] 3) 2'3'-cGAMP (BIOLOG#C161)
- [1331] 4) DMXAA (InvivoGen#tlrl-dmx)
- [1332] 5) DMSO (Sigma, #D5879-100mL)
- [1333] 6) 10xPBS (HDB#MCP-020)
- [1334] 7) 检测板, 384孔黑色板, 纯黑色底部 (Greiner#784076)
- [1335] 8) 复合稀释中间板, 384LDV板 (Labcyte#LP-0200)
- [1336] 9) 液体处理器, ECH0550 (Labcyte)
- [1337] 10) 液体处理器, Bravo (Aglient)
- [1338] 11) 读板仪, Envision (PerkinElmer)
- [1339] 12) 离心机 (Eppendorf)
- [1340] 13) 多通道移液器 (Raining)
- [1341] 14) 10ml 储液器 (Corning)
- [1342] 15) 15ml 离心管 (Corning)
- [1343] 16) 密封胶板 (BioRad)
- [1344] 化合物制备
- [1345] a) 将每种化合物的容器在1000rpm离心5分钟。
- [1346] b) 将化合物以30mM的浓度溶于DMSO中。
- [1347] c) 将化合物充分涡旋, 然后以1000rpm离心1分钟。
- [1348] d) 将16uL的化合物溶液转移至LDV复合板中。
- [1349] e) 用DMSO将化合物溶液进行2倍系列稀释, 并在384孔LDV复合板上制备14个浓度。
- [1350] f) 将LDV板以1000rpm的速度旋转60秒, 并用箔纸密封 (如果不立即使用, 保存于-20℃)。
- [1351] g) 将LDV复合板中的335nL的每种化合物转移至检测板 (ECH0550)。
- [1352] 探针的制备
- [1353] a) 用ddH₂O将200uM探针储备液 (2'-Fluo-AHC-c-diGMP) 稀释至6uM工作浓度。
- [1354] b) 将探针的10-12uL 6uM工作溶液转移到LDV板中。
- [1355] c) 通过ECH0550缓冲液模式, 将每孔50nL的探针的6uM工作溶液从LDV板转移到空的检测板 (Greiner 784076) 的每个孔中。
- [1356] d) 当测定系统为10uL时, 探针的最终浓度为30nM。
- [1357] e) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1358] 化合物添加
- [1359] a) 准备LDV复合板后, 根据检测板布局, 将335nL化合物 (ECH0550 DMSO模式) 从LDV复合板转移到每个孔中包含50nL探针的检测板 (Greiner 784076) 中。
- [1360] b) 当测定系统为10uL时, DMSO终浓度为3.35%。
- [1361] c) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1362] 蛋白质添加

- [1363] a) 将hSTING蛋白的等分试样在冰上融化,短暂地产生均匀溶液。
- [1364] b) 在1x PBS分析缓冲液中稀释55uM储备蛋白,以生成10uM最终溶液。
- [1365] c) 对于测试化合物和ZPE孔,使用多通道移液器将每孔10 μ L的10uM蛋白溶液添加到同时包含探针和测试化合物或DMSO的检测板中。
- [1366] d) 对于HPE孔,使用多通道移液器将10 μ L/孔的1x PBS分析缓冲液代替蛋白质添加到同时包含探针和DMSO的检测板中。
- [1367] e) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1368] f) 将检测板在室温下温育10-20分钟。
- [1369] 复合板布局

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	剂量 (mM)	HPE												ZPE											
B	30																								
C	15																								
D	7.5																								
E	3.75																								
F	1.875																								
G	0.9375	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	化合物 11	化合物 12	化合物 13	化合物 14	化合物 15	化合物 16	化合物 17	化合物 18	化合物 19	化合物 20	化合物 21	化合物 22	化合物 23	化合物 24
H	0.4688																								
I	0.2344																								
J	0.1172																								
K	0.0586																								
L	0.0293																								
M	0.0146																								
N	0.0073																								
O	0.0037																								
P		ZPE												HPE											

[1371] 每个复合板均包含HPE/ZPE和24种测试化合物。每个测定均包括测试化合物和两种参考化合物:DMXAA和2'3'-cGAMP。

[1372] 在384孔LDV复合板中,将测试化合物用100%DMSO以30mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。在384孔LDV复合板中,将DMXAA用100%DMSO以8.95mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。在384孔LDV复合板中,将2'3'-cGAMP用100%DMSO以2.23mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。

[1373] 检测板布局

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	剂量 (μ M)	HPE												ZPE											
B	1000																								
C	500																								
D	250																								
E	125																								
F	62.5																								
G	31.25																								
H	15.625	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	化合物 11	化合物 12	化合物 13	化合物 14	化合物 15	化合物 16	化合物 17	化合物 18	化合物 19	化合物 20	化合物 21	化合物 22	化合物 23	化合物 24
I	7.8125																								
J	3.9063																								
K	1.9531																								
L	0.9766																								
M	0.4883																								
N	0.2441																								
O	0.1221																								
P		ZPE												HPE											

[1375] 每个检测板均包含HPE/ZPE和12种测试化合物。

[1376] HPE孔为335nL DMSO+50nL包含6uM探针的分析缓冲液+10uL分析缓冲液。

[1377] ZPE孔为335nL DMSO+50nL含6uM探针的分析缓冲液+10uL含10uM hSTING蛋白的分析缓冲液。

[1378] 待测化合物孔为含有化合物(最高浓度为1000uM,以及通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度)的335nL DMSO+50nL含6uM探针的分析缓冲液+10uL含10uM hSTING蛋白的分析缓冲液。

[1379] 对于每个测定,最后一个检测板中均包含了两种参考化合物DMXAA和2'3'-cGAMP。

[1380] DMXAA孔为含有DMXAA(最高浓度为8.95mM,以及通过2倍连续稀释获得的14个递减浓度)的335nL DMSO+50nL含6uM探针的分析缓冲液+10nL含10uM hSTING蛋白的分析缓冲液。

[1381] 2'3'-cGAMP孔为包含2'3'-cGAMP(最高浓度为2.23mM,以及通过2倍连续稀释获得的14个递减浓度)的335nL DMSO+50nL包含6uM探针的分析缓冲液+10nL含10uM hSTING蛋白的分析缓冲液。

[1382] 读板

[1383] 使用EnVision读板仪在紧接在试剂混合后或在几个小时没有信号变化后记录每个孔的FA值。

[1384] 数据分析

[1385] 原始数据和计算数据(荧光各向异性(FA))从EnVision读板仪导出。荧光各向异性(FA) = $1000 * (S - G * P) / (S + G * 2 * P)$, 其中S = <检测器2或STING FP(1)通道2>, P = <检测器1或STING FP(1)通道1>, G = G-因子。每种剂量浓度的FA值首先归一化为与ZPE(仅DMSO)和HPE(2'3'-cGAMP+DMSO)对照相比的抑制的百分比,其提供0-100%的抑制范围。然后使用非线性回归模型(4参数对数模型, S形曲线(Sigmoidal)剂量响应模型)和最小二乘绘制出数据点。所得模型用于计算该化合物的IC₅₀值。

[1386] 实施例61:小鼠STING蛋白FP竞争浓度反应测定

[1387] 在黑色的384孔板中,将荧光素标记的c-di-GMP与mSTING-CTD在有或没有本申请化合物的情况下在PBS中混合(每孔10μL)。在PerkinElmer EnVisions多模式读板仪上测定荧光各向异性。混合试剂后立即读板或几个小时不改变信号后读取板。

[1388] 材料和设备

[1389] 1) 6xhis-sumo-mSTING(供应商:HDB)

[1390] 2) 2'-Fluo-AHC-c-diGMP(BIOLOG#F009)

[1391] 3) 2'3'-cGAMP(BIOLOG#C161)

[1392] 4) DMXAA(InvivoGen#tlrl-dmx)

[1393] 5) DMSO(Sigma, #D5879-100mL)

[1394] 6) 10xPBS(HDB#MCP-020)

[1395] 7) 检测板, 384孔黑色板, 纯黑色底部(Greiner#784076)

[1396] 8) 复合稀释中间板, 384LDV板(Labcyte#LP-0200)

[1397] 9) 液体处理器, ECHO550(Labcyte)

[1398] 10) 液体处理器, Bravo(Aglient)

[1399] 11) 读板仪, Envision(PerkinElmer)

[1400] 12) 离心机(Eppendorf)

[1401] 13) 多通道移液器(Rainin)

[1402] 14) 10ml储液器(Corning)

- [1403] 15) 15ml离心管 (Corning)
- [1404] 16) 密封胶板 (BioRad)
- [1405] 化合物制备
- [1406] a) 将每种化合物的容器在1000rpm离心5分钟。
- [1407] b) 将化合物以30mM的浓度溶于DMSO中。
- [1408] c) 将化合物充分涡旋,然后以1000rpm离心1分钟。
- [1409] d) 将16uL的化合物溶液转移至LDV复合板中。
- [1410] e) 用DMSO将化合物溶液进行2倍系列稀释,并在384孔LDV复合板上制备14个浓度。
- [1411] f) 将LDV板以1000rpm的速度旋转60秒,并用箔纸密封(如果不立即使用,保存于-20℃)。
- [1412] g) 将LDV复合板中的335nL的每种化合物转移至检测板 (ECHO550)。
- [1413] 探针制备
- [1414] a) 用ddH₂O将200uM探针储备液 (2'-Fluo-AHC-c-diGMP) 稀释至6uM工作浓度。
- [1415] b) 将探针的10-12uL 6uM工作溶液转移到LDV板中。
- [1416] c) 通过ECHO550缓冲液模式,将每孔50nL的探针的6uM工作溶液从LDV板转移到空的检测板 (Greiner 784076) 的每个孔中。
- [1417] d) 当测定系统为10uL时,探针的最终浓度为30nM。
- [1418] e) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1419] 化合物添加
- [1420] a) 准备LDV复合板后,根据检测板布局,将100nL化合物 (ECHO550 DMSO模式) 从LDV复合板转移到每个孔中包含50nL探针的检测板 (Greiner 784076) 中。
- [1421] b) 当测定系统为10uL时,DMSO终浓度为1%。
- [1422] c) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1423] 蛋白质添加
- [1424] a) 将6xhis-sumo-mSTING蛋白的等分试样在冰上融化,短暂地产生均匀溶液。
- [1425] b) 在1x PBS分析缓冲液中稀释66uM储备蛋白,以生成8uM最终溶液。
- [1426] c) 对于测试化合物和ZPE孔,使用多通道移液器将每孔10uL的8uM蛋白溶液添加到同时包含探针和测试化合物或DMSO的检测板中。
- [1427] d) 对于HPE孔,使用多通道移液器将10uL/孔的1x PBS分析缓冲液代替蛋白质添加到同时包含探针和DMSO的检测板中。
- [1428] e) 将检测板以1000rpm旋转1分钟。
- [1429] f) 将检测板在室温下温育10-20分钟。
- [1430] 复合板布局

[1431]

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
A	剂量 (mM)	HPE													ZPE											
B	30																									
C	15																									
D	7.5																									
E	3.75																									
F	1.875																									
G	0.9375	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	化合物 11	化合物 12	化合物 13	化合物 14	化合物 15	化合物 16	化合物 17	化合物 18	化合物 19	化合物 20	化合物 21	化合物 22	化合物 23	化合物 24	
H	0.4688																									
I	0.2344																									
J	0.1172																									
K	0.0586																									
L	0.0293																									
M	0.0146																									
N	0.0073																									
O	0.0037																									
P		ZPE													HPE											

[1432] 每个复合板均包含HPE/ZPE和24种测试化合物。每个测定均包括测试化合物和两种参考化合物:DMXAA和2'3'-cGAMP。

[1433] 在384孔LDV复合板中,将测试化合物用100%DMSO以30mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。在384孔LDV复合板中,将DMXAA用100%DMSO以10mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。在384孔LDV复合板中,将2'3'-cGAMP用100%DMSO以7.5mM的最高浓度和通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度给予。

[1434] 检测板布局

[1435]

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
A	剂量(μM)	HPE												ZPE											
B	1000	化合物 1	化合物 2	化合物 3	化合物 4	化合物 5	化合物 6	化合物 7	化合物 8	化合物 9	化合物 10	化合物 11	化合物 12												
C	500																								
D	250																								
E	125																								
F	62.5																								
G	31.25																								
H	15.625																								
I	7.8125																								
J	3.9063																								
K	1.9531																								
L	0.9766																								
M	0.4883																								
N	0.2441																								
O	0.1221																								
P		ZPE												HPE											

[1436] 每个检测板均包含HPE/ZPE和12种测试化合物。

[1437] HPE孔为100nL DMSO+50nL包含6μM探针的分析缓冲液+10uL分析缓冲液。ZPE孔为100nL DMSO+50nL含6μM探针的分析缓冲液+10uL含8uM 6xhis-sumo-mSTING蛋白的分析缓冲液。

[1438] 待测化合物孔为含有化合物(最高浓度为30uM,以及通过2倍系列稀释获得的14个递减浓度)的100nL DMSO+50nL含6μM探针的分析缓冲液+10uL含8uM 6xhis-sumo-mSTING蛋白的分析缓冲液。

[1439] 对于每个测定,最后一个检测板中均包含了两种参考化合物DMXAA和2'3'-cGAMP。

[1440] MXAA孔为含有DMXAA(最高浓度为10mM,以及通过2倍连续稀释获得的14个递减浓度)的100nL DMSO+50nL含6μM探针的分析缓冲液+10nL含8uM 6xhis-sumo-mSTING蛋白的分析缓冲液。

[1441] 2'3'-cGAMP孔为包含2'3'-cGAMP(最高浓度为7.5mM,以及通过2倍连续稀释获得的14个递减浓度)的100nL DMSO+50nL包含6μM探针的分析缓冲液+10nL含8uM 6xhis-sumo-

mSTING蛋白的分析缓冲液。

[1442] 读板

[1443] 使用EnVision读板仪在紧接在试剂混合后或在几个小时没有信号变化后记录每个孔的FA值。

[1444] 数据分析

[1445] 原始数据和计算数据(荧光各向异性(FA))从EnVision读板仪导出。荧光各向异性(FA) = $1000 * (S - G * P) / (S + G * 2 * P)$, 其中S = <检测器2或STING FP(1)通道2>, P = <检测器1或STING FP(1)通道1>, G = G-因子。每种剂量浓度的FA值首先归一化为与ZPE(仅DMSO)和HPE(2' 3' cGAMP+DMSO)对照相比的抑制的百分比,其提供0-100%的抑制范围。然后使用非线性回归模型(4参数对数模型,S形曲线剂量响应模型)和最小二乘绘制出数据点。所得模型用于计算该化合物的IC₅₀值。

[1446] 本申请化合物的生物活性示于下表2。

[1447] 表2

[1448]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
1	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.28(d, 1H), 7.80(t, 1H), 7.69(t, 1H), 7.59(t, 2H), 7.38(t, 2H), 5.26(s, 2H)ppm.	272.1	272.2	NA	C
2	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.28(d, 1H), 7.80(t, 1H), 7.69(t, 1H), 7.59(t, 2H), 7.38(t, 2H), 5.26(s, 2H)ppm.	288.0	288.0	NA	C
3	¹ H NMR(400MHz , CD ₃ OD) : δ=8.37(d, 1H), 7.75(t, 1H), 7.60(t, 1H), 7.54(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.32(t, 1H), 7.11(d, 1H), 5.21(s, 2H), 2.94(s, 3H)ppm.	268.1	268.2	NA	B
4	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.29(brs, 1H), 8.42(t, 1H), 8.36(d, 1H), 7.85(t, 1H), 7.65-7.58(m, 2H), 7.38(t, 1H), 7.21(t, 1H), 5.31(s, 2H)ppm.	272.1	272.3	NA	B
5	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.35(d, 2H), 7.83(s, 2H), 7.66(d, 1H), 7.39(d, 2H), 5.35(s, 2H)ppm.	288.0	288.1	NA	B
6	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.34(d, 1H), 8.25(d, 1H), 7.79(t, 1H), 7.63(d, 1H), 7.50(s, 1H), 7.35(t, 1H), 7.19(d, 1H), 5.19(s, 2H), 2.49(s, 3H)ppm.	268.1	268.2	NA	B
7	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.17(bs, 1H), 8.21(d, 1H), 8.20(d, 1H), 7.79(t, 1H), 7.63(d, 1H), 7.54(d, 1H), 7.28(m, 2H), 5.08(s, 2H), 2.64(s, 3H)ppm.	268.1	268.3	D	B
8	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.20(brs, 1H), 8.30-8.22(m, 2H), 7.93(d, 1H), 7.82(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.38(t, 2H), 5.20(s, 2H)ppm.	288.0	288.2	D	B
9	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.17(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.73(t, 1H), 7.62(d, 1H), 7.28(t, 1H), 7.13(d, 1H), 4.99(s, 2H), 2.95-2.92(m, 4H), 1.84-1.81(m, 2H), 1.62-1.61(m, 2H)ppm.	308.1	308.3	C	A

[1449]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
10	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.32(brs , 1H) , 8.34(d , 1H) , 8.15(s , 1H) , 7.80(s , 1H) , 7.66(d , 2H) , 7.64(d , 1H) , 7.33(t , 1H) , 5.31(s , 2H) , 2.50(s , 3H)ppm.	268.1	268.3	D	B
11	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.10(brs , 1H) , 8.14(m , 2H) , 7.61(d , 1H) , 7.34(s , 1H) , 7.28(t , 1H) , 7.15(d , 1H) , 5.05(s , 2H) , 2.63(s , 3H) , 2.46(s , 3H)ppm.	282.1	282.3	C	A
12	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.15(brs , 1H) , 8.28-8.25(m , 1H) , 8.12-8.10(d , 1H) , 7.91- 7.89(m , 1H) , 7.41(s , 1H) , 7.37- 7.34(t , 1H) , 7.21-7.19(d , 1H) , 5.20(s , 2H) , 2.48(s , 3H)ppm.	302.1	302.3	C	A
13	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.12(brs , 1H) , 8.25-8.19(m , 2H) , 7.83(t , 1H) , 7.67(t , 2H) , 7.40(t , 1H) , 5.19(s , 2H)ppm.	322.0	322.2	B	B
14	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.12(brs , 1H) , 8.16(d , 1H) , 7.62(t , 1H) , 7.41(s , 1H) , 7.38(d , 1H) , 7.14(d , 1H) , 7.08(d , 1H) , 5.21(s , 2H) , 2.88(s , 3H) , 2.47(s , 3H)ppm.	282.1	282.2	NA	B
15	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.23(d , 2H) , 7.45(s , 2H) , 7.17(d , 2H) , 5.29(s , 2H) , 2.49(s , 6H)ppm.	282.1	282.2	D	B
16	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.32(brs , 1H) , 8.16(d , 1H) , 7.67(t , 1H) , 7.54(d , 1H) , 7.44(s , 1H) , 7.34(d , 1H) , 7.19(d , 1H) , 5.25(s , 2H) , 2.43(s , 3H)ppm.	302.1	302.1	NA	B
17	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.32(brs , 1H) , 8.33(d , 1H) , 8.24(d , 1H) , 7.77(s , 1H) , 7.49(s , 1H) , 7.38(d , 1H) , 7.22(d , 1H) , 5.34(s , 2H) , 2.49(s , 3H)ppm.	302.1	302.1	C	B

[1450]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
18	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.36(brs , 1H) , 8.35-8.33(d , 1H) , 8.26-8.24(d , 1H) , 7.97(s , 1H) , 7.86-7.82(t , 1H) , 7.66-7.62(t , 1H) , 7.53-7.51(d , 1H) , 7.41-7.37(t , 1H) , 5.36(s , 2H)ppm.	332.0	332.1	NA	B
19	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.07(brs , 1H) , 8.20(d , 1H) , 8.17(d , 1H) , 7.79(t , 1H) , 7.66(d , 1H) , 7.42(d , 1H) , 7.38(t , 1H) , 5.16(s , 2H) , 2.52(s , 3H)ppm.	302.1	302.3	D	B
20	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.46(brs , 1H) , 8.28-8.26(d , 1H) , 7.81-7.77(t , 1H) , 7.62-7.58(m , 4H) , 7.37-7.34(m , 1H) , 5.26(s , 2H)ppm.	332.0	332.1	NA	C
21	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.38(d , 1H) , 8.32(d , 1H) , 7.87(dd , 1H) , 7.78-7.76(m , 1H) , 7.65-7.61(m , 2H) , 7.33(t , 1H) , 4.72(s , 2H)ppm.	332.0	332.2	NA	D
22	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.47(s , 1H) , 8.38(d , 1H) , 7.96(dd , 1H) , 7.86(t , 1H) , 7.76(d , 1H) , 7.71(d , 1H) , 7.64-7.62(m , 2H) , 7.47-7.39(m , 3H) , 5.38(s , 2H)ppm.	354.1	354.3	C	B
23	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.34(dd , 1H) , 8.17(d , 1H) , 7.78(m , 1H) , 7.69(d , 1H) , 7.65-7.59(m , 2H) , 7.32(t , 1H) , 7.28-7.27(m , 4H) , 7.18(m , 1H) , 5.22(s , 2H) , 3.02(m , 2H) , 2.96(m , 2H)ppm.	358.1	358.4	B	B
24	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.32(d , 1H) , 8.13(s , 1H) , 7.73(t , 1H) , 7.62(d , 1H) , 7.56(m , 2H) , 7.25(t , 1H) , 4.66(s , 2H) , 2.65(m , 1H) , 1.88-1.82(m , 5H) , 1.49-1.40(m , 5H)ppm.	336.2	336.3	C	D
25	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.33(m , 2H) , 7.84-7.80(m , 2H) , 7.66-7.64(m , 3H) , 7.48-7.43(m , 4H) , 7.34(t , 1H) , 5.06ppm.	354.1	354.1	NA	B

[1451]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
26	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.32(d , 1H) , 8.23(d , 1H) , 7.75(t , 1H), 7.61(d , 1H), 7.54(s , 1H) , 7.33-7.18(m , 7H) , 5.14(s , 2H), 3.02(d , 2H), 2.96(d , 2H)ppm.	358.1	358.2	C	A
27	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.20(d , 1H) , 8.03(d , 1H) , 7.64(m , 2H) , 7.29-7.21(m , 7H) , 4.65(s , 2H), 3.00(m , 2H), 2.91(m , 2H) , 2.50(s , 3H)ppm.	372.2	372.3	D	C
28	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.16(d , 1H) , 8.05(d , 1H) , 7.66(d , 2H), 7.21(m , 1H), 7.03(d , 2H) , 5.68(s , 1H) , 4.40(s , 2H) , 2.56(s , 3H) , 2.24-2.18(m , 4H) , 1.75-1.67(m , 4H)ppm.	348.2	348.3	C	B
29	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.13(br , 1H) , 8.21(d , 1H) , 8.09(d , 1H), 7.63(d , 1H), 7.49(s , 1H) , 7.22(d , 1H) , 5.19(s , 2H) , ~2.50(s , 3H)ppm.	336.0	336	B	B
30	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.15(br , 1H) , 8.12(d , 1H) , 7.76(m , 1H), 7.66(d , 1H), 7.52(d , 1H) , 7.13(d , 1H) , 5.18(s , 2H)ppm.	340.0	340.0	D	
31	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.15(br , 1H) , 7.78(d , 1H) , 7.76(ddd , 1H) , 7.65(d , 1H) , 7.52(d , 1H), 7.12(dd , 1H), 5.79(s , 2H)ppm.	340.0	340.0	C	
32	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.29(d , 1H) , 7.67(t , 1H) , 7.31(s , 1H), 7.15(d , 1H), 7.05(d , 1H) , 6.86(d , 1H) , 5.19(s , 2H) , 3.96(s , 3H), 2.51(s , 3H)ppm.	298.1	298.1	NA	D
33	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.49(dd , 1H) , 8.33(d , 1H) , 7.38(s , 1H), 7.35(d , 1H), 7.24(d , 1H) , 7.12(ddd , 1H) , 5.28(s , 2H) , 2.56(s , 3H)ppm.	286.1	286.1	NA	B

[1452]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
34	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.33(br , 1H) , 8.25(d , 1H) , 8.20(d , 1H) , 7.15(s , 1H) , 6.98(d , 1H) , 6.96-6.94(m , 2H) , 5.3(s , 2H) , 3.92(s , 3H) , 2.5(s , 3H)ppm.	298.1	298.1	D	B
35	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.33(br , 1H) , 8.20(d , 1H) , 7.58(t , 1H) , 7.38(d , 1H) , 7.07(d , 1H) , 6.92(d , 2H) , 5.20(s , 2H) , 3.91(s , 3H) , 2.87(s , 3H)ppm.	298.1	298.1	NA	B
36	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.39(br , 1H) , 8.16(d , 1H) , 7.74(dd , 1H) , 7.39(s , 1H) , 7.18(d , 1H) , 7.06(d , 1H) , 7.03(dd , 1H) , 5.26(s , 2H) , 2.49(s , 3H)ppm.	286.1	286.1	NA	B
37	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.18(br , 1H) , 8.21(d , 1H) , 8.08(s , 1H) , 7.80(m , 2H) , 7.58(d , 1H) , 7.34(t , 1H) , 5.17(s , 2H) , 2.42(s , 3H)ppm.	302.1	302.0	NA	
38	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.12(br , 1H) , 8.10(d , 1H) , 8.07(s , 1H) , 7.76(s , 1H) , 7.39(s , 1H) , 7.18(d , 1H) , 5.17(s , 2H) , 2.49(s , 3H) , 2.41(s , 3H)ppm.	316.1	316.2	C	
39	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.34(d , 1H) , 8.27(s , 1H) , 7.83(t , 1H) , 7.77(d , 1H) , 7.69(t , 2H) , 7.38(t , 1H) , 5.33(s , 2H) , 2.49(s , 1H) , 1.90(m , 2H) , 1.70(m , 2H) , 1.51(m , 3H) , 1.34(m , 3H)ppm.	360.2	360.3	B	
40	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.28(br , 1H) , 8.34(d , 1H) , 8.13(s , 1H) , 7.94(t , 1H) , 7.65(d , 1H) , 7.59(d , 1H) , 7.34(t , 1H) , 5.30(s , 2H) , 2.73(t , 2H) , 1.76(d , 2H) , 1.67(m , 3H) , 1.53(dt , 2H) , 1.16(m , 4H) , 0.94(m , 2H)ppm.	364.2	364.3	A	
41	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.50(s , 1H) , 8.57(s , 1H) , 8.37(d , 1H) , 8.12(d , 1H) , 7.84(m , 3H) , 7.60(d , 3H) , 7.36(m , 3H) , 5.32(s , 2H) , 2.95(sept , 1H) ,	372.2	372.4	A	

[1453]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	1.24(d, 6H)ppm.				
42	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.34(d , 1H) , 8.15(s , 1H) , 7.77(t, 1H), 7.66(m, 3H), 7.33(t, 1H), 7.16(m, 2H), 6.95(d, 1H), 6.84(t, 1H), 5.29(s, 2H), 3.79(s, 3H), 2.95(m, 4H)ppm.	388.2	388.3	C	
43	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.35(d , 1H) , 8.19(s , 1H) , 7.75(t, 1H), 7.72(d, 1H), 7.63(m, 2H), 7.33(t, 1H), 7.18(t, 1H), 6.85(d, 2H), 6.74(d, 1H), 5.30(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.02(m, 2H), 2.92(m, 2H)ppm.	388.2	388.3	C	
44	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.30(d , J=9.2Hz , 1H) , 8.17(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.31(d , J=8.0Hz , 1H) , 6.89-6.80(m , 2H) , 5.05(s , 2H), 2.60(s, 3H)ppm	350.0256	350.0[M +1]	NA	
45	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.12- 8.03(m , 2H) , 7.45(d , J=12.8Hz , 1H) , 7.08(d , J=8.4Hz , 1H) , 4.78(s , 2H) , 3.14(s , 2H) , 2.93- 2.90(m , 2H) , 2.30(s , 3H) , 1.75- 1.53(m, 6H)ppm	403.1226	403.3[M +1]	NA	
46	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.12(s , 1H) , 8.19(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.16(d , J=6.4Hz , 1H) , 7.36- 7.23(m, 2H), 7.21(d, J=1.6Hz1H), 5.17(s, 2H), 2.60(s, 3H), 2.58(s, 3H)ppm	380.0184	380.0[M +1]	D	
47	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.21(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.12(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.63(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.59(s , 1H) , 7.48(d , J=8.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 1.35(s, 9H)pm	378.0665	378.3[M +1]	A	B

[1454]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
48	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.51(br, 1H), 8.30-8.24(m, 1H), 8.95(d, J=9.2Hz, 1H), 7.83-7.79(m, 1H) , 7.64(t , J=10.0Hz , 1H) , 7.38(t , J=7.4Hz , 1H) , 5.29(s , 2H)ppm	322.0039	322.0[M +1]	D	
49	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(br, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz , 1H) , 7.69-7.51(m , 3H) , 7.16(d , J=7.2Hz1H) , 5.16(s , 2H) , 3.23(q , J=7.6Hz , 2H) , 1.20(t , J=7.4Hz , 3H)ppm	350.0352	350.2[M +1]	D	
51	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.0(br , 1H) , 8.23(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.18(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.77- 7.80(m , 2H) , 7.64(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.37(t, J=8.0Hz, 1H) , 5.29(s, 2H)ppm	365.9534	366.0[M +1]	B	
52	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.1(br , 1H) , 8.19(d , J=8.0Hz , 1H) , 8.13(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.78- 7.85(m , 2H) , 7.68(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.39(t, J=7.2Hz, 1H) , 5.18(s, 2H)ppm	365.9534	366.0[M +1]	B	
53	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.13(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.50- 7.55(m, 3H) , 7.39(s, 1H) , 7.13(d, J=8.0Hz, 1H) , 4.92(s, 2H) , 2.44(s, 3H)ppm	346.0081	346.1[M +1]	B	B
54	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.1(br , 1H) , 7.93(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.67-7.76(m , 2H) , 7.60(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.24(d , J=8.4Hz , 2H) , 7.18(d , J=8.4Hz , 2H) , 7.11(d , J=6.8Hz , 1H) , 5.19(s , 2H) , 2.90-2.99(m , 1H) , 1.26(d , J=7.2Hz , 6H)ppm	440.0822	440.2[M +1]	B	
55	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.0(br , 1H) , 8.08(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.68(t, J=7.6Hz, 1H) , 7.60(d, J=8.4Hz , 1H) , 7.53(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.34(d , J=7.2Hz , 1H) , 5.15(s , 2H) , 4.42-4.45(m , 1H) ,	364.0509	364.1[M +1]	C	

[1455]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	1.24(d, J=6.8Hz, 6H)ppm				
56	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.0(br, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8.8Hz, 1H), 7.74-7.78(m, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 1H), 7.33-7.37(m, 1H), 5.16(s, 2H)ppm	322.0039	322.2[M+1]	C	
57	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.43(s, 1H), 8.37(d, J=7.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.32(s, 2H)ppm	322.0039	322.0[M+1]	D	
58	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.27(s, 1H), 8.22(d, J=7.2Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.63(d, J=8.0Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 5.20(s, 2H)ppm	322.0039	322.0[M+1]	D	
59	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.17(s, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.66(d, J=9.2Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 5.00(s, 2H), 1.96(d, J=12.0Hz, 2H), 1.74(d, J=12.4Hz, 2H), 1.63(d, J=12.8Hz, 1H), 1.41~1.18(m, 6H)ppm	419.0931	419.1[M+1]	A	B
60	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.03(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 8.00(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.8Hz, 2.0Hz, 1H), 6.86(d, J=2.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 3.76(t, J ₁ =9.2Hz, J ₂ =4.4Hz, 4H), 3.40-3.35(m, 4H)ppm	407.0567	407.1[M+1]	A	B
61	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.96(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(d, J=9.2Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.45(s,	405.0774	405.1[M+1]	A	B

[1456]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	4H), 1.62(s, 6H)ppm				
62	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.19(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.91(s , 1H) , 7.52(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.16(s , 1H) , 4.78(s , 2H) , 2.95- 2.90(m, 4H), 1.69-1.49(m, 6H)ppm	419.0931	419.2[M +1]	D	
63	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.25(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.00(s , 1H) , 7.45(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.01(s , 1H), 4.91(s , 2H), 3.86(t, J=8.0Hz, 4H), 3.05(s, 4H), 2.37(s, 3H), ppm	421.0724	421.2[M +1]	B	
64	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.17(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.88(s , 1H) , 7.50(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.07(s , 1H), 4.78(s , 2H), 2.80(s , 6H), 2.34(s, 3H), ppm	379.0618	379.2[M +1]	B	
65	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.17(s , 1H), 8.28-8.23(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.84-7.82(d, J=8.0Hz, 2H) , 7.72-7.67(m , 2H) , 7.58- 7.54(m, 2H), 7.50-7.47(m, 1H)ppm	398.0	398.1[M +H]	A	
66	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.31- 8.22(m , 2H) , 7.37-7.48(m , 2H) , 7.16-7.21(m, 1H), 4.81(s, 2H)ppm	324.0241	324.2[M +1]	NA	
67	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.17(s , 1H) , 8.24(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.11(s , 1H) , 8.15(d , J=11.6Hz, 1H) , 7.95(d , J=9.6Hz , 1H) , 7.63(t, J=8.8Hz, 1H), 6.29(s , 1H) , 5.20(s , 2H) , 2.24(s , 4H) , 1.40(s, 2H), 1.00(s, 6H)ppm	430.0978	430.2[M +1]	C	D
68	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.24(s , 1H) , 8.41(s , 1H) , 8.27(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.15(d , J=11.6Hz, 1H) , 7.77(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.67(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.60(s , 1H) , 7.56(d , J=7.6Hz , 1H) , 7.40(t, J=8.0Hz, 1H), 7.23(d ,	412.0509	412.1[M +1]	A	B

[1457]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	J=7.2Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 2.42(s, 3H)ppm				
69	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.05(d, J=8.0Hz, 1H,), 7.96(d, J=8.0Hz, 1H), 7.05(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(d, J=12.0Hz, 1H), 6.50(d, J=4Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.13(s, 6H), 2.94(s, 6H)ppm	374.1273	374.3[M+1]	NA	
70	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.05(s, 1H), 8.18(d, J=8.0Hz, 1H,), 8.12(d, J=8.0Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 1H), 7.13(d, J=8.0Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 2.99(s, 6H)ppm	331.0851	331.0[M+1]	NA	
71	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=12Hz, 1H), 6.84(d, J=12Hz, 1H), 6.54(d, J=2Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.09(s, 6H)ppm	365.0461	365.1[M+1]	B	B
72	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.21(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.27(d, J=8.0Hz, 1H), 8.16-8.14(d, J=8.0Hz, 1H,), 7.77-7.66(m, 1H), 7.439(d, J=8.0Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 3.09(s, 6H), 1.27(d, J=2.0Hz, 6H)ppm	440.0822	440.1[M+1]	A	
73	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.32(d, J=8.0Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 7.85(d, J=12.0Hz, 1H), 7.75-7.71(m, , 1H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.29-7.26(m, , 1H), 6.23(s, 1H), 4.78(s, 2H), 2.25(s, 4H), 1.42-1.39(m, 2H), 1.01(s, 6H)ppm	362.1758	362.1[M+1]	B	
74	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.35(d, J=7.6Hz, 1H), 8.19(d, J=2Hz, 1H), 7.78(t, J=7.2Hz, 1H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.34(t, J=7.2Hz, 1H), 7.22-7.19(m, 1H), 7.16-7.09(m, 3H), 5.22(s, 2H), 2.95-2.89(m, 4H), 2.31(s, 3H)ppm	372.1601	372.2[M+1]	B	

[1458]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
75	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.31(br, 1H), 8.25(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 8.18(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 1H), 7.58(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.22-7.09(m, 5H), 5.30(s, 2H), 2.95-2.91(m, 4H), 2.49(s, 3H), 2.31(s, 3H)ppm	386.1758	386.4[M+1]	B	D
76	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=8.24(d, <i>J</i> =8Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.65(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.56(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.17(d, <i>J</i> =8.2Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 2.74(t, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 2.49(s, 3H), 1.78-1.75(m, 2H), 1.69-1.62(m, 3H), 1.55-1.50(m, 2H), 1.25-1.2(m, 4H), 0.95-0.92(m, 2H)ppm	378.207	378.4[M+1]	B	
77	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.40(br, 1H), 8.56(d, <i>J</i> =2.4Hz, 1H), 8.28(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 8.33(dd, <i>J</i> =8.8, 6.8Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 3H), 7.54(s, 1H), 7.38(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.21(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 3.34(s, 3H), 2.99-2.92(m, 1H), 1.26(d, <i>J</i> =6.8Hz, 6H)ppm	386.1758	386.3[M+1]	B	
78	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ=13.43(br, 1H), 8.38(s, 1H), 8.24(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.95(dd, <i>J</i> =9.2, 6.8Hz, 1H), 7.65(d, <i>J</i> =9.6Hz, 1H), 7.53(s, 1H), 7.23(d, <i>J</i> =8.0Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 2.50(s, 3H)ppm	346.0081	691.0[2M-1]	D	
79	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.22(s, 1H), 8.20(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 8.09(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.96(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.67(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.56(dd, <i>J</i> =8.4Hz, 1.6Hz, 1H), 5.23(s, 2H)ppm	399.9145	399.9[M+1]	B	
80	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.30(m, 1H), 8.26(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.63-7.70(m, 4H), 7.29(m, 6H), 6.76(q, <i>J</i> =12Hz,	356.1288	356.3[M+1]	B	

[1459]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	1H), 5.27(s, 2H)ppm				
81	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(br, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.31(d, J=7.6Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.65(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H)ppm	364.0509	364.2[M+1]	A	B
82	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.12(s, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H)7.26(d, J=8Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.75(q, J=7.2Hz, 2H), 1.25(t, J=7.6Hz, 3H)ppm	350.0352	350.2[M+1]	B	C
83	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ1.30(s, 1H), 8.34(dd, J=6.4Hz, 8.8Hz, 1H), 8.23(dd, J=1.6Hz, 8Hz, 1H), 7.84(m, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.48(m, 2H), 5.22(s, 1H)ppm	306.0335	306.1[M+1]	D	
84	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.38(s, 1H), 8.29(dd, J=1.6Hz, 8Hz, 1H), 8.14(dd, J=1.6Hz, 8.8Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51(dd, J=6.4Hz, 8.8Hz, 1H), 7.42(t, J=6.8Hz, 1H), 5.19(s, 1H)ppm	306.0335	306.1[M+1]	D	
85	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ7.27(d, J=8.0Hz, 1H), 7.18(d, J=8.0Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.03(d, J=7.6Hz, 1H), 6.80(d, J=7.2Hz, 1H), 4.75(s, 2H), 3.92(s, 2H), 2.26(s, 3H)ppm	322.0403	322.0[M+1]	C	
86	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.05(s, 1H), 7.51(d, J=2Hz, 1H), 7.43(dd, J=1.2Hz, 7.6Hz, 1H), 7.34(dd, J=2Hz, 8.8Hz, 1H), 7.19(m, 1H), 6.99(t, J=7.2Hz, 1H), 6.82-6.77(m, 2H), 4.67(s, 2H), 1.47(s, 6H)ppm	346.0444	346.2[M+1]	C	
87	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ7.43(m, 2H), 7.18-7.14(m, 2H),	268.1339	268.4[M+1]	NA	NA

[1460]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	6.98-6.94(m, 2H), 6.81(d, J=8Hz, 2H), 4.68(s, 2H), 1.51(s, 6H)ppm				
88	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.18(s, 1H), 8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.72(dd, J=2Hz, 9.2Hz, 1H), 7.64-7.59(m, 2H), 7.27(m, 4H), 7.18(m, 1H), 5.17(s, 2H), 3.02(dd, J=5.2Hz, 8.4Hz, 2H,), 2.94(dd, J=6Hz, 9.6Hz, 2H,)ppm	426.0665	426.0[M+1]	B	
89	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.21-8.26(m, 2H), 7.96-7.99(m, 1H), 7.67-7.69(m, 2H), 5.18(s, 2H)ppm	399.9145	402.0[M+1]	B	
90	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ7.10-7.15(m, 2H), 6.93-6.97(m, 2H), 6.87(t, J=7.2Hz, 1H), 6.71(d, J=8.0Hz, 1H), 6.64(d, J=8.4Hz, 1H), 4.56(s, 2H), 3.87(s, 2H), 2.50(s, 2H), 1.57-1.75(m, 6H,), 1.40-1.46(m, 2H), 1.14-1.23(m, 5H)ppm	350.2122	350.3[M+1]	C	
91	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.15(s, 1H), 8.26-8.23(m, 2H), 7.86(s, 1H), 7.74(d, J=8.0Hz, 2H), 7.67(m, 2H), 7.42(d, J=8.0Hz, 2H), 5.33(s, 1H), 3.01-2.94(m, 1H), 1.26(d, J=7.2Hz, 6H)ppm	440.1	440.2[M+H]	A	
92	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.53(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08-8.10(m, 2H), 7.74-7.77(m, 1H), 7.50-7.54(m, 2H), 4.39(s, 2H), 2.78(s, 3H), 1.59(s, 3H)ppm	282.1132	282.2[M+1]	NA	
93	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.13(brs, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(d, J=12.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 2.34(s, 3H)ppm	354.0102	354.2[M+1]	C	

[1461]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
94	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(brs, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 1H) , 7.94(s , 1H) , 7.61(d , J=8.4Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 5.18(s, 2H), 2.39(s, 3H), 2.34(s, 3H)ppm	350.0352	350.2[M +1]	B	C
95	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.14(s , 1H) , 8.20(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.12(d , J=9.2Hz , 1H) , 7.63(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.08(m , 1H) , 7.01(m , 1H) , 5.20(s , 2H) , 3.91(s, 3H)ppm	352.0145	352.0[M +1]	B	
96	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.98(s , 1H) , 8.07(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.56(m , 2H) , 7.45(m , 1H) , 5.14(s , 2H) , 2.67(s , 3H) , 2.32(s , 3H)ppm	350.0352	350.2[M +1]	B	
97	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ7.24(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.16(m , 4H) , 6.94(m , 1H) , 4.61(s , 2H) , 3.98(s , 2H)ppm	308.0247	308.0[M +1]	C	D
98	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.17(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.10(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.70(m , 2H) , 7.37(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.28(m , 1H) , 4.49(s , 2H) , 2.69(s , 3H)ppm	302.0586	302.2[M +1]	C	B
99	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.28(m , 1H) , 8.12(d , J=8.0Hz , 1H) , ¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 7.74(m , 1H) , 7.61(m , 1H) , 7.30(m , 1H) , 7.24(d , J=8.0Hz , 1H) , 5.03(s , 2H) , 2.53(s , 3H) , 2.47(s , 3H)ppm	282.1132	282.3[M +1]	C	C
102	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.31(s , 1H) , 8.37(d , J=8.0Hz , 2H) , 7.82(t , J=7.6Hz , 2H) , 7.69(br , 2H) , 7.36(t , J=7.6Hz , 2H) , 6.07(q , J=6.8Hz , 1H) , 1.76(d , J=6.8Hz , 3H)ppm	268.1	268.1[M +H]	NA	
107	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.35(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.21(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.88(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.69(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.42(t , J=7.6Hz , 1H) , 5.23(s,2H)	313.0	313.1[M +1]	A	

[1462]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
111	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.94(br, 1H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 5.31(s, 2H), 3.08-3.01(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H)	408.0	408.0[M+1]	A	
112	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.22(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 2.46(s, 3H)ppm	380.0	380.1[M+H]	A	
114	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.21(s, 1H), 8.21(d, J=12Hz, 1H), 8.12(d, J=12.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 6.62(s, 1H), 5.24(s, 1H), 2.74-2.72(m, 2H), 2.56-2.50(m, 2H), 2.03-1.99(m, 2H)ppm	388.0	388.1[M+H]	A	
115	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.22(d, J=8.6Hz, 1H), 8.11(d, J=8.2Hz, 1H), 7.63(d, J=8.6Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.29(d, J=8.2Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.69(m, 1H), 1.85-1.72(m, 5H), 1.57-1.22(m, 5H)ppm	404.1	404.1[M+H]	A	
116	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.14(s, 1H), 8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.23(s, 1H), 2.50-2.45(m, 2H), 2.26-2.25(m, 2H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.66-1.64(m, 2H)ppm	402.1	402.1[M+H]	A	
117	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=6.0Hz, 1H), 6.62-6.60(m, 1H), 6.30(s, 1H), 5.00(s, 2H), 3.99-3.94(m, 1H), 2.42-2.35(m, 2H),	391.1	391.2[M+H]	A	

[1463]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	1.93-1.87(m, 2H), 1.81-1.75(m, 2H)ppm				
118	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.11(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 7.00(d, J=6.0Hz, 1H), 6.68-6.65(m, 1H), 6.38(s, 1H), 5.01(s, 2H), 3.83-3.80(m, 1H), 2.00-1.94(m, 2H), 1.69(d, J=6.4Hz, 2H), 1.60-1.48(m, 4H)ppm	405.1	405.2[M+H]	A	
119	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 7.88(d, J=8.8Hz, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 6.79(d, J=7.2Hz, 1H), 6.64-6.61(m, 1H), 6.44(s, 1H), 4.90(s, 2H), 3.70-3.64(m, 1H), 1.18(d, J=6.4Hz, 6H)ppm	379.1	379.2[M+H]	A	
120	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.35(s, 1H), 8.20(d, J=7.6Hz, 1H), 7.85(t, J=8.0Hz, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.41(t, J=7.6Hz, 1H), 5.19(s, 2H)ppm	356.0	356.0[M+H]	NA	
121	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.63-7.56(m, 3H), 5.08(s, 2H), 2.41(s, 3H)ppm	336.0	336.2[M+H]	C	
122	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.58(d, J=8.6Hz, 1H), 7.89(d, J=8.6Hz, 1H), 7.55(d, J=8.6Hz, 1H), 6.91(bs, 1H), 6.64(d, J=8.6Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 4.99(s, 2H), 1.94(m, 2H), 1.68-1.50(m, 11H)ppm	433.1	433.1[M+1]	A	
123	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.04(s, 1H), 8.15(d, J=7.6Hz, 1H), 7.89(d, J=7.6Hz, 1H), 7.55(d, J=7.2Hz, 1H), 6.97(s, 1H), 6.64(d, J=7.6Hz, 1H), 6.39(s, 1H), 5.04(s, 2H), 3.14(s,	365.0	365.1[M+H]	A	

[1464]

化合物 编号	¹ H NMR	Mass+H(计算值)	质量实 测值	hSTIN GIC50(uM)	mSTIN GIC50 (uM)
	2H), 1.21(s, 3H)ppm				
124	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.20(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.48(t , J=8.4Hz, 3H), 7.17(d, J=6.8Hz1H), 5.74(s , 1H) , 5.95(s , 2H) , 3.33- 3.30(m , 1H) , 2.00-1.93(m , 2H) , 1.78-1.68(m , 2H) , 1.43-1.30(m , 2H) , 1.28-1.18(m, 4H)ppm	419.1	419.1[M +H]	NA	
125	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.43(d , J=2.0Hz , 1H) , 8.27(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.17(dd , J=8.9 , 2.8Hz , 1H) , 7.80-7.78(m , 3H) , 7.67(d, J=8.6Hz, 1H), 7.54-7.51(m, 2H) , 7.43-7.40(m , 1H) , 4.02(s , 2H)ppm	398.0	398.1[M +H]	A	
126	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.08(s , 1H) , 8.24(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.11(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.26(d, J=8.8Hz, 1H), 7.00-6.95(m, 2H) , 5.15(s , 2H) , 4.01(s , 3H) , 3.90(s, 3H)ppm	348.1	348.2[M +H]	D	
127	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.18(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.04(s , 1H) , 7.75(s , 1H) , 7.58(d , J=8.8Hz , 1H) , 4.84(s , 2H) , 2.44 , (s , 3H).	370.0	370.1[M +1]	B	
128	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.07(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.64(s , 1H) , 7.55-7.51(m , 2H) , 4.75(s , 2H) , 2.66(s, 3H)ppm	354.0	354.0[M +H]	D	
129	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.14(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.87(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.51(d , J=8.8Hz , 1H) , 6.79(bs , 1H) , 6.75(d , J=8.8Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.96(s, 2H) , 2.96(d , J=5.6Hz , 2H) , 0.96(s, 9H)ppm	407.1	407.2[M +H]	A	

[1465] mSTING IC₅₀: “A”<10μM; “B”=10-50μM; “C”=50-100μM;

[1466] “D”>100μM。

[1467] hSTING IC₅₀: “A”<100μM; “B”=100-500μM; “C”=500-1000μM;

[1468] “D”>1000μM。

[1469] NA:在进行的测定中无活性

[1470] 实施例62:放射性测量过滤结合竞争试验

[1471] 进行了放射性测量过滤结合竞争试验,以量化本申请化合物对人或小鼠STING蛋白或相关HAQ人亚型的结合亲和力。竞争形式过滤结合试验可检测小分子化合物与氘化[H3]2' 3' cGAMP高亲和力STING配体结合并抑制其随后结合的能力。通过非线性回归拟合所得的剂量响应,以确定 IC_{50} 值,从中推算出每种化合物的 K_i 值。

[1472] 简而言之,将人STING蛋白(140-379)或小鼠STING蛋白(139-328)[0.5 μ M]的重组C末端配体结合域在存在本申请化合物(8点,从300 μ M开始2倍稀释)的条件下温育30分钟或在对照条件下温育。然后加入H3标记的2' 3' cGAMP[25nM],使其达到结合平衡(1小时)。然后将所得复合物过滤,干燥并加入闪烁液,并测量剩余的放射性信号以确定化合物配体抑制的程度。该测定形式针对人蛋白和小鼠直系同源蛋白(orthologue protein)的WT和HAQ亚型进行了优化。

[1473] 试验开发

[1474] 优化参数:

[1475] a. 蛋白质形式:6XHIS-SUMO标记或未标记

[1476] b. 目标蛋白质的浓度:达到>80最大信号的最小浓度

[1477] c. 试验DMSO浓度:10%-0.1%

[1478] d. 分析缓冲液:碱(Tris或磷酸盐),盐浓度,+/-吐温(0.1-2%)

[1479] e. 探针的合成:(1)使用小鼠cGAS酶将 S^{35} -ATP和冷GTP酶促掺入2' 3' cGAMP产物中,然后进行纯化。(2)将氘掺入2' 3' cGAMP中

[1480] f. 探针浓度:达到最大测定窗口的最小浓度

[1481] g. 测定形式:闪烁邻近珠(Scintillation Proximity Bead)或过滤结合板

[1482] h. 检测板:384与96孔式

[1483] i. 连续温育步骤的试验温育时间

靶蛋白	2'3'cGAMP 对照		Z-因子	测定窗口
	K _d [nM]	K _i [nM]		
hSTING-WT	11±4	61±9	0.75	21.5
hSTING-HAQ	10±4	50.5±8	0.78	22.3
mSTING	16±5	362.5±21	0.65	27

[1484]

试验参数	试验成分	STX 试验
原理		基于过滤的直接竞争分析
重组靶蛋白	表达载体	pET
	表达构建体	6XHIS-SUMO-hSTING(140-379)
	蛋白质编码基因	大肠杆菌表达密码子优化的 hSTING(140-379)
	表达细胞系	BL-21(DE3) 大肠杆菌
	纯化策略	(1)Talon 金属亲和树脂 (2)脱盐(HiTrap) (3)浓缩 (6)凝胶过滤(Superdex 200) (7)浓缩和储存 (8)通过分析型 SEC、SDS-PAGE 进行质量控制(QC)
	储存缓冲液	20mM PBS , pH8.0 , 150mM NaCl, 0.2%吐温-20 和 10%甘油 (hSTING)
	工作分析浓度	0.5μM
探针	探针放射性标记	H ³
	探针浓度	25nM
对照	ZPE	+缓冲液
	HPE	+10μM 2'3'cGAMP
	阳性对照	2'3'cGAMP(20μM-310nM)
	阴性对照	DMXAA(150μM-150nM)
缓冲液	分析缓冲液	1x PBS+1% DMSO
	板	96 孔 GF/C 单滤板
读数	仪器	PE Microbeta
	信号	闪烁(CPM)

[1485]

	归一化信号	% 抑制 = $(\phi X - \phi ZPE) / (\phi HPE - \phi ZPE) * 100$
--	-------	------------------------------------------------------------

[1486] 本申请化合物的生物活性示于表3。

[1487] WT-hSWAT:WT_FBA_HIS-SUMO-hSWAT IC₅₀ (μM) (“WT”=野生型);HAQ-hSWAT:HAQ_

FBA_HIS-SUMO-hSWAT IC₅₀ (μM) (“HAQ”=STING蛋白的人类HAQ等位基因);和WT-mSWAT: MOUSE_FBA_HIS-SUMO-mSWAT IC₅₀ (μM), 其为STING蛋白的小鼠亚型。

[1488] 表3

化 合 物 编 号	NMR 峰列表	质 量 实 测 值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
13	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.26(br , 1H) , 8.23(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.19(dd , J=8.0Hz , 1H) , 7.82(m , 1H) , 7.67(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.64(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.39(m , 1H) , 5.18(s , 2H).	322.1 [M+H]	D		D
100	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.18(d , J=7.2Hz , 2H) , 7.78(d , J=3.2Hz , 2H) , 7.66(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.40(m , 1H) , 5.31(q , J=7.2Hz , 1H) , 1.64(d , J=7.2Hz , 3H).	336.2 [M+H]	D		
101	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.18(d , J=8.4Hz , 2H) , 7.79(d , J=3.2Hz , 2H) , 7.66(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.40(m , 1H) , 5.31(q , J=7.2Hz , 1H) , 1.64(d , J=7.2Hz , 3H).	336.2 [M+H]	D		
108	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.97(br , 1H) , 8.18-8.13(m , 2H) , 7.80-7.78(m , 3H) , 7.37(t , J=7.2Hz , 1H) , 5.29(s , 2H) , δ12.97(br , 1H) , 8.18-8.13(m , 2H) , 7.80-7.78(m , 3H) , 7.37(t , J=7.2Hz , 1H) , 5.29(s , 2H)	409.9 [M+H]	D		C
109	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.13(br , 1H) , 8.37(d , J=2.4Hz , 1H) , 8.26(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.13-8.10(m , 1H) , 7.85(d , J=9.2Hz , 1H) , 7.70-7.64(m , 3H) , 7.37(d , J=8.0Hz , 2H) , 5.32(s , 2H) , 2.99-2.92(m , 1H) , 1.28-1.24(m , 6H) ,	484.1 [M+H]	B		

[1490]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
110	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.14(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.84(d , J=8.2Hz , 1H) , 7.47(d , J=8.0Hz , 1H) , 6.67(s , 1H) , 6.59(d , J=8.2Hz , 1H) , 6.52(s , 1H) , 4.85(s , 2H) , 1.94-1.91(m , 2H) , 1.68-1.52(m , 2H) , 1.51-1.36(m , 1H) , 1.23-1.17(m , 6H).	465.1 [M+H]	A	B	A
111	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.95(s , 1H) , 8.22(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.09(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.63(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.60(s , 1H) , 7.29(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.32(s , 2H) , 3.06-3.01(m , 1H) , 1.27(d , J=6.8Hz , 6H) , δ8.18(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.04(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.56(s , 1H) , 7.50(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.19(d , J=8.4Hz , 1H) , 4.83(s , 2H) , 2.98-3.05(m , 1H) , 1.26(d , J=7.2Hz , 6H).	408.0 [M+H] , 408 [M+H] , 408.1 [M+H]	B	C	B
112	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.94(br , 1H) , 8.23(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.07(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.63(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.59(s , 1H) , 7.21(d , J=8.0Hz , 1H) , 5.28(s , 2H) , 2.46(s , 3H)	382.1 [M+H]	B		
113	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.20-8.18(m , 1H) , 8.10-8.17(m , 1H) , 7.58-7.55(m , 1H) , 7.24-7.23(m , 1H) , 4.87(s , 2H) , 3.12-3.09(m , 1H) , 2.06-2.05(m , 2H) , 1.81-1.80(m , 2H) , 1.67-1.64(m , 4H) , δ8.20-8.18(m , 1H) , 8.10-8.17(m , 1H) , 7.58-7.55(m , 1H) , 7.24-7.23(m , 1H) , 4.87(s , 2H) , 3.12-3.09(m , 1H) , 2.06-2.05(m , 2H) , 1.81-1.80(m , 2H) , 1.67-1.64(m , 4H) , δ13.21(s , 1H) , 8.20(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.10(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.62(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.50(s , 1H) , 7.29(dd , 1H) , 5.16(s , 2H) , 3.14(m , 1H) , 2.06(m , 2H) , 1.80(m , 2H) , 1.68(m , 4H).	390.0 [M+H] , 390.2 [M+H]	B		A
115	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.12(br , 1H) , 8.21(d , J=8Hz ,	404.1 [M+H]	B	C	A

[1491]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	¹ H), 8.11(d, J=8Hz, 1H), 7.64-7.57(m, 1H), 7.48(s, 1H), 7.29(d, J=8Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 2.71-2.68(m, 1H), 1.84-1.82(m, 4H), 1.75-1.72(m, 1H), 1.54-1.36(m, 4H), 1.31-1.23(m, 1H)				
122	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 7.88(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=8.4Hz, 1H), 6.90(s, 1H), 6.64(d, J=8.0Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 4.99(s, 2H), 1.95-1.91(m, 2H), 1.68-1.50(m, 11H)	433.1 [M+H]	B		
125	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.26(br, 1H), 8.43(d, J=2.0Hz, 1H), 8.27(d, J=8.4Hz, 1H), 8.20-8.15(m, 1H), 7.81-7.75(m, 3H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.41(t, J=7.2Hz, 1H), 5.23(s, 2H)	398.1 [M+H]	B		
130	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.10(brs, 1H), 8.30(dd, J=1.6Hz, 1H), 8.20(dd, J=1.2Hz, 1H), 8.11(dd, J=1.6Hz, 1H), 7.82-7.79(m, 1H), 7.69-7.67(m, 1H), 7.37-7.29(m, 2H), 5.30(s, 2H).	332.1 [M+H]	D		
131	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.94(brs, 1H), 8.24(d, J=7.2Hz, 1H), 7.91(d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.76(m, 1H), 7.59(d, J=6.6Hz, 1H), 7.43(d, J=8.0Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 2H), 5.06(s, 2H), 3.88(s, 3H),	284.2 [M+H]	D		
132	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.47(s, 1H), 7.93(d, J=7.6Hz, 2H), 7.57(d, J=6.4Hz, 2H), 7.28(m, 2H), 4.64(s, 2H), 2.57(s, 6H).	282.3 [M+H]	C		
133	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.02(br, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.51-7.48(m, 1H), 5.12(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.63(s, 3H).	366.1 [M+H]	C		
134	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	350.1	B		

[1492]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	δ12.81(s, 1H), 8.02(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=8.0Hz, 1H), 5.07(d, J=18.0Hz, 1H), 5.48(d, J=18.0Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.38(s, 3H).	[M+H]			
135	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.09(brs, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 3H), 5.16(s, 2H), 2.66(d, J=2.4Hz, 3H).	354.1 [M+H]	C		
136	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.86(s, 1H), 8.20(t, J=6.8Hz, 1H), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(t, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36(t, J=7.2Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 2.73(s, 6H).	331.3 [M+1]	B		
137	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(br, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.39(s, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 5.23(s, 2H), 2.60(s, 3H)	368.0 [M+H]	C		
138	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 6.54(s, 1H), 4.90(s, 2H), 2.96(d, J=5.6Hz, 2H), 0.96(s, 9H)	407.2 [M+H]	B		
139	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.10(br, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.81(br, 1H), 6.64(dd, J=9.0Hz, 1H), 6.36(s, 1H), 5.00(s, 2H), 3.49(m, 1H), 1.99(d, J=13.2Hz, 1H), 1.72(d, J=11.6Hz, 1H), 1.52-1.63(m, 2H), 1.36(d, J=13.6Hz, 1H), 0.99-1.16(m, 3H), 1.02(s, 3H), 0.94(s, 3H).	447.2 [M+H]	B		
140	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.09(br, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.90-7.86(m, 1H), 7.54(d,	433.1 [M+H]	B		

[1493]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	J=8.4Hz, 1H), 6.88-6.81(m, 1H), 6.74(d, J=8.0Hz, 0.5H), 6.64(d, J=9.2Hz, 0.5H), 6.44(s, 0.5H), 6.40(s, 0.5H), 5.01(s, 2H), 2.07-1.98(m, 1H), 1.74-1.58(m, 6H), 1.49-1.43(m, 2H), 1.23-1.20(m, 1H), 0.94-0.90(m, 3H)				
141	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.08(br, 1H), 8.17(d, J=8.0Hz, 2H), 7.78(s, 2H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40(m, 1H), 5.31(q, J=6.8Hz, 1H), 1.64(d, J=6.8Hz, 3H).	336.0 [M+H]	D		
142	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.09(s, 1H), 8.16(d, J=10.0Hz, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(d, J=10.0Hz, 1H), 6.94(d, J=7.6Hz, 1H), 6.70(d, J=8.8Hz, 1H), 6.47(s, 1H), 5.04(s, 2H), 3.92(d, J=12Hz, 2H).3.64-3.58(m, 1H), 3.44(t, J=11.6Hz, 2H), 1.93(d, J=12.4Hz, 2H), 1.48-1.40(m, 2H).	421.1 [M+H]	C		
143	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.62(s, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.8Hz, 1H), 7.05(d, J=7.2Hz, 1H), 6.70(d, J=7.6Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.04(s, 2H), 3.73-3.71(m, 1H), 3.02(t, J=11.6Hz, 2H), 2.09(d, J=10.8Hz, 2H), 1.65-1.57(m, 2H)(2H 估计是在水的峰中), ¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 6.74(d, J=8.8Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 5.06(s, 2H), 3.77-3.83(m, 1H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.17-3.23(m, 2H), 2.28-2.32(m, 2H), 1.70-1.79(m, 2H).	420.1 [M+H]	D		
144	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.20(d, J=8.8Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.31-7.25(m, 3H), 7.17(t, J=7.6Hz, 1H),	439.3 [M+H]	C		

[1494]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	6.89(t, J=7.2Hz, 1H), 4.90(s, 2H), 4.11-4.06(m, 2H), 3.18-3.14(m, 2H),				
145	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.24(s, 1H), 8.33(d, J=8.0Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86(d, J=8.0Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.08-2.99(m, 1H), 1.27(d, J=7.2Hz, 6H).	355.1 [M+H]	C		
146	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.18-8.25(m, 2H), 7.82(m, 2H), 7.62(m, 2H), 7.32-7.38(m, 2H), 5.03(s, 2H)	321.2 [M+H]			
147	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.98(br, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63-7.58(m, 2H), 7.25(d, J=8.4Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 2.67(t, J=11.2Hz, 1H), 1.83-1.81(m, 4H), 1.75-1.71(m, 1H), 1.51-1.25(m, 5H).	448.0 [M+H]	A	B	A
148	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ8.28(d, J=8.4Hz, 1H), 7.99(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 6.75(d, J=8.8Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.06(s, 2H), 1.02(s, 9H). ¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.90(s, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.82-6.74(m, 2H), 6.57(s, 1H), 5.12(s, 2H), 2.99(d, J=6.0Hz, 2H), 0.97(s, 9H).	453.2 [M+H], 451.1 [M+H]	B		
149	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.19(br, 1H), 8.20(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 7.29-7.26(m, 1H), 5.20(s, 2H), 3.86-3.78(m, 1H), 1.34(d, J=6.8Hz, 6H)	396.0 [M+H]	C		
150	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.14(br, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 7.91(d, J=8.8Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 7.01(m, 3H), 6.71(dd, J=9.0Hz, 1H), 6.55(m, 3H), 5.06(s, 2H), 3.41(m, 4H),	482.2 [M+H]	C		

[1495]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μM)
	3.28(t, J=6.8Hz, 2H), 3.28(t, J=8.0Hz, 2H).				
151	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(s, 1H), 8.23-8.27(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.71-7.58(m, 4H), 7.44(t, J=7.6Hz, 1H), 7.29(d, J=7.2Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 2.43(s, 3H), δ13.15(s, 1H), 8.27-8.23(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.71-7.64(m, 3H), 7.62(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44(t, J=7.6Hz, 1H), 7.29(d, J=7.2Hz, 1H), 5.35(s, 2H), 2.42(s, 3H).	412.1 [M+H]	B	B	A
152	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.37(s, 1H), 8.26-8.22(m, 2H), 7.95(s, 1H), 7.72-7.64(m, 4H), 7.61-7.55(m, 1H), 7.33-7.29(m, 1H), 5.26(s, 2H).	416.1 [M+H]	B		B
153	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.21(d, J=8.0Hz, 2H), 7.96(s, 1H), 7.82(m, 2H), 7.57(m, 2H), 7.34(m, 2H), 4.88(s, 2H),	416.2 [M+H]	B		
154	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.21(d, J=8.0Hz, 2H), 7.97(s, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 2H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.34(d, J=8.0Hz, 2H), 4.84(s, 2H), 2.38(s, 3H).	412.2 [M+H]	C		
155	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.22-8.26(m, 2H), 7.96(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.77(d, J=7.2Hz, 1H), 7.62-7.70(m, 2H), 7.52-7.58(m, 2H), 5.22(s, 2H).	430.0 [M-1]	C		
156	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.22(dd, J=8.0Hz, J=5.1Hz, 2H), 8.00(s, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 7.55-7.61(m, 4H), 4.83(s, 2H),	432.0 [M+H]	C		A
157	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.21(s, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(s, 1H), 7.45-7.49(m, 1H), 6.41(s, 1H), 5.22(s, 2H), 2.23-2.28(m, 4H), 1.40(t, 2H), 0.99(s, 6H).	430.1 [M+H]	B		
158	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆):	432.1	A		

[1496]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	δ13.12(s, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 2.88(t, 1H), 1.80-1.83(m, 1H), 1.57-1.64(m, 2H), 1.33-1.52(m, 4H), 1.17-1.24(m, 1H), 1.02(s, 3H), 0.96(s, 3H).	[M+H]			
159	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.15(s, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65-7.59(m, 2H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 6.45-6.40(m, 1h), 5.24(s, 2H), 2.48-2.43(m, 2H), 2.08-2.02(m, 2H), 1.52(t, J=6.0Hz, 2H), 0.97(s, 6H).	430.2 [M+H]	B	B	A
160	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.13(s, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.32(d, J=8.0Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 2.63-2.54(m, 1H), 1.72-1.62(m, 4H), 1.52-1.44(m, 2H), 1.41-1.30(m, 2H), 1.00(s, 3H), 0.96(s, 3H).	432.2 [M+H]	B		
161	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.27-8.22(m, 2H), 8.13(s, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.83(d, J=7.6Hz, 1H), 7.77(t, J=8.0Hz, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.8Hz, 1H), 5.06(s, 2H).	466.1 [M+H]	B		
162	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.32(s, 1H), 8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 8.23(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 8.08-7.99(m, 2H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(d, J=7.6Hz, 1H), 5.12(s, 2H).	433.0 [M+H]	C		
163	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.14(s, 1H), 8.26-8.22(m, 2H), 7.92(s, 1H), 7.73-7.65(m, 3H), 7.61-7.57(m, 1H), 7.46(t, J=8.0Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 2.31(s, 3H).	430.1 [M+H]	B		
164	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.15(s, 1H), 8.26-8.23(m, 2H),	446.0 [M+H]	B		

[1497]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μM)
	7.95-7.91(m, 2H), 7.73-7.70(m, 2H), 7.67(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.41(s, 3H).				
165	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ8.37(d, J=8.0Hz, 1H), 8.23(d, J=8.0Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 7.69-7.72(m, 2H), 5.31(s, 2H)	390.1 [M+H]	D		
166	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.59(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 7.14(t, J=15.2Hz, 1H), 4.90(s, 1H).	372.3 [M+H]	D		
167	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ8.37(d, J=8.8Hz, 1H), 8.32(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57-7.74(m, 3H), 5.11-5.35(m, 2H).	488.0 [M+H]	D		
168	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.86(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 1.25(s, 6H).	402.0 [M+N a]	C		
169	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ12.84(brs, 1H), 8.13-8.08(m, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.29-7.27(m, 1H), 5.29(s, 2H), 3.06-3.03(m, 1H), 1.28-1.17(m, 6H).	354.0[M+H]	B		
170	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): δ13.23(s, 1H), 8.14-8.08(m, 2H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 5.17(s, 2H), 3.10-3.01(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H).	408.1 [M+H]	B		
171	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ8.42(d, J=8.4Hz, 1H), 8.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.49(s, 1H), 7.33(dd, J=8.4Hz, 1H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 5.97(q, J=7.2Hz, 1H), 2.54(s, 3H), 1.86(d, J=7.2Hz, 3H).	316.2 [M+H]	D		

[1498]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
172	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.86(br , 1H) , 8.10(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.67-7.58(m , 3H) , 7.28(d , J=7.2Hz , 1H) , 5.23(s , 2H) , 4.01-3.98(m , 1H) , 1.82-1.73(m , 5H) , 1.42-1.40(m , 4H) , 1.30-1.25(m , 1H).	448.0 [M+H]	A	B	
173	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.15(s , 1H) , 8.35(m , 1H) , 8.20(dd , 1H) , 7.81(m , 1H) , 7.67(d , J=8.4 , 1H) , 7.39(m , 2H) , 5.30(s , 2H)	352.2 [M+H]	D		
174	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.17(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.10(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.56(m , 2H) , 7.29(d , J=8.0Hz , 1H) , 3.96(s , 3H) , 3.10(m , 1H) , 1.31(d , J=6.8Hz , 6H).	320.2 [M+H]	D		
175	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.16(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.86(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.53(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.22(d , J=6.0Hz , 1H) , 6.58(dd , J=8.8Hz , 1H) , 6.38(s , 1H) , 5.04(s , 2H) , 4.02-3.94(m , 1H) , 2.42-2.36(m , 2H) , 1.92-1.85(m , 2H) , 1.78-1.72(m , 2H).	435.1 [M+H]	B		
176	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.98(s , 1H) , 8.22(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.10(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.68-7.60(m , 2H) , 7.47-7.31(m , 1H) , 5.31(s , 2H) , 1.35(s , 9H).	422.1 [M+H]	B	B	A
177	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.23-8.26(m , 2H) , 8.03(s , 1H) , 7.83-7.83(m , 2H) , 7.64-7.70(m , 2H) , 7.53-7.57(m , 2H) , 7.46-7.50(m , 1H) , 5.42(s , 2H).	441.8 [M+H]	B	C	B
178	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.30(s , 1H) , 8.24(dd , 1H) , 8.07(d , J=8.8 , 1H) , 7.82(m , 1H) , 7.61(d , J=8.8 , 1H) , 7.45(d , J=8.8 , 1H) , 7.31(t , J=7.2 , 1H) , 5.30(s , 2H) , 3.77(s , 3H).	318.3 [M+H]	D		D
179	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.41(s , 1H) , 8.32(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.23(d , J=8.0Hz , 1H) ,	316.1 [M+H]	C		

[1499]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μM)
	7.70(m, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.06(br, 1H), 2.49(s, 3H), 1.73(d, J=6.8Hz, 3H).				
180	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.41(s, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 6.05(m, 1H), 2.49(s, 3H), 1.73(d, J=7.2Hz, 3H).	316.1 [M+H]	B		
181	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.21(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(t, J=8.0Hz, 2H), 7.27(d, J=8.0Hz, 2H), 7.07-6.99(m, 3H), 4.98(s, 2H).	413.2 [M+H]	A	B	A
182	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.25(br, 1H), 8.21-8.24(m, 2H), 8.09(s, 1H), 7.84(d, J=7.2Hz, 2H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=2.4Hz, 1H), 5.27(s, 2H).	388.3 [M+H]	C		
183	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.07(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.16-8.22(m, 2H), 7.90(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.64-7.67(m, 2H), 7.14(s, 1H), 5.36(s, 2H).	388.2 [M+H]	B		B
184	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.20(br, 1H), 8.22(t, J=8.8Hz, 2H), 8.02(s, 1H), 7.81-7.84(m, 2H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=2.4Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.94(s, 3H).	402.3 [M+H]	D		
186	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.23(br, 1H), 8.21(q, J=4.4Hz, 2H), 7.92(m, 2H), 7.73(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(d, J=3.2Hz, 1H), 6.71(q, J=1.6Hz, 1H), 5.25(s, 2H)	388.1 [M+H]	B		
187	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.31(s, 1H), 8.30(d, J=8.4Hz, 1H), 8.27-8.21(m, 2H), 8.09-8.05(m, 1H), 8.00-7.95(m, 1H),	405.2 [M+H]	C		

[1500]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μ M)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μ M)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μ M)
	7.94(d, J=8.8Hz, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 5.26(s, 2H).				
188	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.27(br, 1H), 8.36(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(d, J=8.4Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 7.70-7.83(m, 4H), 5.29(s, 2H), 3.94(s, 3H).	402.3 [M+H]	D		
189	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.17(s, 1H), 8.88(m, 2H), 8.33(d, J=8.4Hz, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.10(m, 2H), 7.85(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(d, J=8.4Hz, 2H), 5.40(s, 1H)	399.1 [M+H]	C		
190	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.01(s, 1H), 8.66(d, J=4.8Hz, 1H), 8.26-8.20(m, 3H), 8.07(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59-7.54(m, 2H), 4.90(s, 2H).	399.1 [M+H]	D		
191	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 8.19(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.54(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 5.43(d, J=4.4Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 4.82-4.85(m, 1H), 1.36(d, J=6.4Hz, 3H),	366.3 [M+H]	D		
192	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 13.02(brs, 1H), 8.41(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 2H), 7.30(d, J=7.6Hz, 1H), 5.05(brs, 2H), 3.07-3.03(m, 1H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H).	398.2 [M+H]	B	B	C
193	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃): δ 8.03-7.94(m, 2H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 5.18(d, J=18.0Hz, 1H), 4.46(d, J=18.0Hz, 1H), 3.30-3.21(m, 1H), 2.53(s, 3H), 1.30(d, J=6.8Hz, 3H), 1.22(d, J=6.8Hz, 3H).	378.1 [M+H]	B		D
194	¹ H NMR(400MHz, CD ₃ OD): δ 8.28(d, J=8.4Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.74-7.72(m, 1H), 7.63-7.76(m, 1H), 7.54-7.52(m, 1H), 5.35(s, 2H), 3.08-3.06(m,	456.0 [M+H]	C		

[1501]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1H), 1.34(d, J=7.2Hz, 6H),				
195	¹ H NMR(400MHz , CD ₃ OD) : δ8.26(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.07-7.93(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.30(d, J=8.0Hz , 1H) , 5.10(s, 2H) , 3.13-3.04(m, 1H), 1.34(d, J=6.4Hz, 6H).	456.2 [M+H]	D		
196	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.00(br , 1H) , 8.20(d, J=8.4Hz , 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.23(d, J=8.4Hz, 1H), 5.32(s, 2H), 2.60(s, 3H)	412.0 [M+H]	B		
197	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.33(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.29-8.24(m , 1H) , 7.87-7.81(m , 1H) , 7.59-7.52(m, 2H), 7.41(t, J=7.6Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 5.18(s, 1H).	312.1 [M+H]	D	D	
198	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.16(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.94(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.56(d , J=8.4Hz , 1H), 6.94(dd, J1=9.2Hz, J2=1.2Hz, 1H) , 6.87(s , 1H) , 5.23(s , 2H) , 3.46(s, 4H), 1.61(s, 6H)	448.8 [M+H]	C		C
201	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.88(s , 1H) , 8.16(d , J=7.6Hz , 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55(d, J=8.0Hz , 1H) , 6.64(d , J=8.4Hz , 1H) , 6.46(s , 1H) , 5.20(s , 2H) , 3.38(s, 4H), 2.00(s, 4H)	435.0 [M+H]	C		
202	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.16(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.94(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.53(d , J=8.0Hz , 1H), 6.65(d, J=7.6Hz, 1H), 6.46(s, 1H), 5.10(s, 2H), 4.07(d, J=4.8Hz, 1H) , 3.48-3.46(m , 2H) , 2.07-2.01(m, 3H), 1.73(s, 1H), 1.15(d, J=4.8Hz, 3H)	451.0 [M+H]	B		
203	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.16-8.14(m , 1H) , 7.94-7.92(m , 1H) , 7.55-7.52(m , 1H) , 6.64(s , 1H) , 6.46(s, 1H), 5.12(s, 2H), 4.07(d, J=3.6Hz, 1H) , 3.49-3.44(m , 2H) , 2.11-1.97(m , 3H) , 1.71(s , 1H) ,	451.0 [M+H]	B		

[1502]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1.15(s, 3H)				
204	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.19(s, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49-7.41(m, 3H), 5.16(s, 2H), 3.77(s, 3H), 1.36(s, 9H)., δ13.41(s, 1H), 8.17(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49-7.42(m, 3H), 5.16(s, 2H), 3.76(s, 3H), 1.36(s, 9H).	374.4 [M+H] , 374.3 [M+H]	A	B	A
205	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.07(s, 1H), 8.17-8.20(m, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84(t, J=7.2Hz, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 2H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H), 4.66(t, J=7.2Hz, 2H), 1.89(t, J=7.0Hz, 2H), 1.55(t, J=7.2Hz, 2H)	350.1 [M+H]	D		
206	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.08(br, 1H), 9.10(s, 1H), 8.20(d, J=8.4Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.58(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36(t, J=7.6Hz, 2H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 7.05(d, J=10.0Hz, 2H), 6.98(d, J=9.2Hz, 1H), 5.04(s, 2H).	457.1 [M+H]	B		A
207	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.20(brs, 1H), 9.08(s, 1H), 8.08-8.01(m, 2H), 7.41-7.34(m, 3H), 7.28-7.27(m, 2H), 7.06-6.96(m, 3H), 4.93(s, 2H), 3.73(s, 3H)., δ9.09(brs, 1H), 8.07-8.01(m, 2H), 7.37-7.31(m, 3H), 7.26-7.24(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.02-6.98(m, 2H), 4.89(brs, 2H), 3.74(s, 3H).	409.2 [M+H]	A	B	A
209	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.16(br, 1H), 8.24-8.17(m, 2H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52(t, J=7.6Hz, 1H), 7.72(d, J=8.4Hz, 1H), 7.30(t, J=7.6Hz, 1H), 5.52(s, 2H)	292.1 [M-1]	D		
210	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(s, 1H), 8.15-8.07(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H),	334.2 [M-1]	B		

[1503]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μ M)
	7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 5.51(s, 2H), 3.12-3.02(m, 1H), 1.30(d, J=6.8Hz, 6H)				
212	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 12.96(brs, 1H), 8.25-8.19(m, 2H), 7.84-7.77(m, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(t, J=8.0Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 2.33(s, 3H)	334.1 [M+H]	C	D	C
213	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 13.21(br, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.75(s, 1H), 4.02(s, 1H), 2.10(m, 2H), 1.89(m, 2H), 1.65(m, 2H)	418.2 [M+H]	C		B
214	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 13.20(br, 1H), 8.22(d, J=8.4Hz, 1H), 8.12(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 4.40(s, 1H), 3.92(s, 1H), 2.69(m, 1H), 1.90(m, 2H), 1.77(m, 2H), 1.57(m, 4H)	420.1 [M+H]	B		
215	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 12.98(s, 1H), 8.22(d, J=7.6Hz, 1H), 8.12(d, J=7.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.54(d, J=7.6Hz, 1H), 7.44(d, J=7.6Hz, 1H), 5.39(s, 2H), 2.34(s, 3H), 1.36(s, 9H)	390.2 [M+H]	A	A	A
216	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 13.24(s, 1H), 10.36(s, 1H), 8.60(d, J=4.8Hz, 2H), 8.42(s, 1H), 8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.03(t, J=4.4Hz, 1H), 5.06(s, 2H).	415.1 [M+H]	B	B	A
217	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 13.27(s, 1H), 10.22(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.27(d, J=1.2Hz, 1H), 8.21-8.25(m, 2H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=2.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.57-7.59(dd, 1H)	415.1 [M+H]	B	C	A

[1504]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	J=8.8Hz, 1.6Hz, 1H), 5.06(s, 2H).				
218	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ9.09(s, 1H), 8.21-8.19(m, 1H), 8.05-8.03(m, 1H), 7.60-7.58(m, 1H), 7.29(d, J=3.2Hz, 2H), 7.20(s, 2H), 6.94(s, 2H), 4.96(s, 2H).	431.1 [M+H]	A	B	A
219	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.19(brs, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47-7.44(m, 3H), 6.45(s, 1H), 5.17(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.46-2.45(m, 2H), 2.25-2.24(m, 2H), 1.77-1.75(m, 2H), 1.66-1.64(m, 2H).	398.2 [M+H]	A	B	A
220	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.14(brs, 1H), 8.15(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 5.13(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.73-2.67(m, 1H), 1.84-1.82(m, 4H), 1.75-1.72(m, 1H), 1.55-1.31(m, 4H), 1.28-1.25(m, 1H).	400.3 [M+H]	A	B	B
221	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.20(s, 1H), 8.90(d, J=4.0Hz, 1H), 8.21-8.18(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.61-7.40(m, 3H), 7.13-7.10(m, 1H), 6.85(s, 1H), 6.77-6.76(m, 1H), 4.94(s, 2H).	449.1 [M+H]	A	B	
223	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.13(br, 1H), 9.82(s, 1H), 8.22(t, J=8.8Hz, 2H), 7.80(s, 1H), 7.65(m, 4H), 6.92(d, J=8.4Hz, 2H), 5.31(s, 2H)	414.1 [M+H]	B	B	A
224	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.22(br, 1H), 8.16(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(m, 3H), 5.24(s, 2H), 3.92(q, J=6.8Hz, 2H), 1.36(m, 12H)	388.3 [M+H]	B		
225	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.96(br, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.45(m, 2H), 5.54(s, 2H), 4.50(m, 1H), 1.36(s, 9H), 1.23(d, J=6.0Hz, 6H)	402.4 [M+1]	A		B

[1505]

化合物编号	NMR峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
226	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.76(br , 1H) , 8.74(br , 1H) , 8.24(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.07(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.48(d , J=5.2Hz , 1H) , 7.39(s , 1H) , 7.28(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.10(s , 2H) , 3.74(s , 3H) , 3.44-3.41(m , 2H) , 3.10-3.01(m , 3H) , 2.03-1.99(m , 2H) , 1.92-1.36(m , 2H).	401.3[M+1]	C		
227	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.98(brs , 1H) , 8.61(brs , 1H) , 8.22(d , J=8.0Hz , 1H) , 8.06(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.50(s , 1H) , 7.46(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.33(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.14(s , 2H) , 3.77(s , 3H) , 3.56-3.55(m , 1H) , 3.22-3.10(m , 3H) , 2.96-2.91(m , 1H) , 1.96-1.94(m , 2H) , 1.83-1.80(m , 2H).	401.2[M+1]	D		
228	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.15(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.03(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.64(s , 1H) , 7.43(d , J=8.8Hz , 2H) , 5.46(s , 2H) , 4.60-4.56(m , 1H) , 2.27-2.15(m , 4H) , 1.68-1.66(m , 1H) , 1.41-1.40(m , 1H) , 1.36(s , 9H).	414.2[M+1]	B		
229	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.26(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.20(d , J=8Hz , 1H) , 7.74(t , J=7.2Hz , 1H) , 7.60(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.40(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.30(t , J=7.2Hz , 1H) , 4.85(s , 2H) , 4.74(s , 2H) , 3.46(s , 3H)。	332.2[M+1]	D		
231	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.12(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.04(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.45(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.31(s , 1H) , 7.25(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.14(s , 2H) , 3.76(s , 3H) , 3.19-3.15(m , 2H) , 1.33(t , J=7.2 , 3H).	378.1[M+1]	B		A
232	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.21(s , 1H) , 8.12(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.03(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.44((d , J=8.8Hz , 1H) , 7.36(s , 1H) , 7.26(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.13(s ,	392.3[M+1]	C		A

[1506]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	2H), 3.84-3.78(m, 1H), 3.76(s, 3H), 1.34(d, J=6.4Hz, 6H).				
233	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34(s, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.56(m, 1H), 2.02(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.60(m, 1H), 1.42(m, 4H), 1.27(m, 1H).	432.4 [M+1]	A		
234	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37(d, J=8.8Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.86(s, 3H), 2.65(s, 3H).	364.2 [M+1]	B		A
235	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(s, 1H), 9.44(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 7.01(d, J=8.8Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 6.72(d, J=9.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 6.45(d, J=7.6Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 3.73(s, 3H).	425.2 [M+1]	A		A
236	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(s, 1H), 9.32(s, 1H), 8.76(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.09(d, J=8.8Hz, 2H), 6.83-6.77(m, 3H), 6.71(s, 1H), 4.88(s, 2H), 3.72(s, 3H).	425.2 [M+1]	A		
238	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.29(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.62(m, 3H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43(t, J=7.6Hz, 1H), 7.28(d, J=7.6Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.42(s, 3H).	408.3 [M+1]	A		
240	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.06(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41-7.37(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.11-3.00(m, 1H), 1.30(d,	334.1 [M-1]	B		

[1507]

化 合 物 编 号	NMR 峰列表	质 量 实 测 值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	J=6.8Hz, 6H)				
243	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ8.54(d, J=5.6Hz, 1H), 8.40(dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 8.30(d, J=8.8Hz, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 8.09(d, J=5.6Hz, 1H), 7.83(t, J=8.0Hz, 1H), 7.57-7.45(m, 4H), 7.36(t, J=7.6Hz, 1H), 6.35(d, J=8.4Hz, 1H), 4.01(d, J=15.2Hz, 1H), 3.84(d, J=15.2Hz, 1H),	431.3[M+1]	B		C
244	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ13.19(s, 1H), 8.24(dd, J=1.6Hz, 8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.59(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37(m, 1H), 5.19(s, 2H), 3.92(q, J=6.8Hz, 2H), 1.38(t, J=6.8Hz, 3H).	332.1[M+1]	C		B
245	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ13.14(s, 1H), 8.17(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.76(s, 3H), 3.12-3.02(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H).	360.3[M+1]	B		
246	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ12.97(s, 1H), 8.24-8.21(m, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.80-7.78(m, 2H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 5.51(s, 2H), 4.48-4.45(m, 1H), 1.23(d, J=6.4Hz, 6H).	346.3[M+1]	C		
247	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ13.00(s, 1H), 8.24-8.22(m, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.81-7.79(m, 2H), 7.46(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.36(m, 1H), 5.49(s, 2H), 4.58-4.55(m, 1H), 2.50-2.15(m, 4H), 1.68-1.65(m, 1H), 1.40-1.37(m, 1H).	358.3[M+1]	C		
248	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆) : δ8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.81(d, J=10.4Hz, 1H), 7.54(d, J=6.0Hz, 1H), 7.44(d, J=9.6Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 3.77(s, 3H), 1.29(d, J=6.8Hz, 6H).	378.3[M+1]	D		

[1508]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
249	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.43(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.14(s , 1H) , 8.07(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.81(d , J=7.2Hz , 1H) , 7.50(d , J=8.8Hz , 1H) , 5.14(s , 2H) , 3.79(s , 3H) , 3.34(s , 3H).	396.0 [M+1]	D		
250	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ9.01(s , 1H) , 8.06-8.00(m , 2H) , 7.38(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.29-7.26(m , 2H) , 7.19-7.14(m , 2H) , 6.93-6.91(m , 2H) , 4.88(s , 2H) , 3.73(s , 3H).	427.2 [M+1]	A		A
251	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ9.14(s , 1H) , 8.07-8.01(m , 2H) , 7.34-7.30(m , 3H) , 7.25-7.23(m , 2H) , 7.11(s , 1H) , 6.96(d , J=8.4Hz , 1H) , 4.81(s , 2H) , 3.75(s , 3H).	443.2 [M+1]	B		A
252	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.13(d , J=8.0Hz , 1H) , 8.04(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.50(s , 1H) , 7.31-7.37(m , 2H) , 6.49(s , 1H) , 4.99(s , 2H) , 4.48(s , 2H) , 3.79(s , 3H) , 3.74(s , 2H) , 2.28(s , 2H)..	400.3 [M+1]	B		
253	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.14(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.04(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.50(s , 1H) , 7.39(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.25(d , J=8.0Hz , 1H) , 5.07(s , 2H) , 3.85(d , J=11.2Hz , 2H) , 3.78(s , 3H) , 3.60(t , J=6.8Hz , 2H) , 2.90-2.95(m , 1H) , 1.74-1.81(m , 2H) , 1.64(s , 2H).	402.3 [M+1]	B		B
254	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.18(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.06(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.51-7.44(m , 3H) , 6.55(s , 1H) , 5.17(s , 2H) , 4.28(s , 2H) , 3.86-3.84(m , 2H) , 3.77(s , 3H) , 2.50(s , 2H).	400.4 [M+1]	B		
255	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.17(d , J=8.0Hz , 1H) , 8.06(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.45(s , 1H) , 7.40(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.26(d , 8.4Hz , 1H) , 5.03(s , 2H) , 3.96-3.94(m , 2H) , 3.77(s , 3H) , 3.47-3.41(m , 2H) , 2.94-	402.4 [M+1]	B		

[1509]

化合物编号	NMR峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μ M)
	2.90(m, 1H), 1.73-1.71(m, 4H)				
256	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.23(dd, J=1.6Hz, J=8.0Hz, 1H), 7.71(t, J=7.2Hz, 1H), 7.58-7.49(m, 5H), 7.39-7.31(m, 3H), 4.46(s, 2H).	364.3 [M+1]	C		B
257	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 9.78(s, 1H), 9.21(s, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 1H), 8.05(d, J=9.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(t, J=8.0Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.05-7.02(m, 3H), 6.89(d, J=9.6Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 3.03(s, 3H).	506.0 [M+1]	B		A
258	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 10.68(br.1H), 8.28(s, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz.1H), 8.13(s, 1H), 8.05(d.J=8.8Hz.1H), 7.98(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz.1H), 7.53(d.J=8.8Hz, 1H), 4.81(s, 2H).	451.2 [M+1]	B		
259	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 13.00(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.20(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 2H), 7.19(t, J=8.8Hz, 2H), 7.01(s, 1H), 6.92(d, J=8.8Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 2.28(s, 3H)	443.2 [M+1]	A		
260	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 12.96(s, , 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.57(d, J=8.4, 1H), 7.46(dd, J=1.2Hz, 8.4Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 2.77-2.75(m, 2H), 1.38(s, 9H), 0.93(t, J=7.2, 3H)	404.1 [M+1]	A		
261	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 5.04(br, 2H), 3.75(s, 3H), 3.04-2.95(m, 1H), 1.26(d, J=7.2Hz, 6H)	491.2 [M+1]	B		B
262	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8.18(d, J=8.4Hz, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.40(s, 1H), 5.12(s, 2H), 3.74(s,	451.3 [M+1]	B		A

[1510]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	3H), 3.28(s, 3H), 1.36(s, 9H).				
263	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.3(br, 1H), 10.1(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.23-8.04(m, 5H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 3.78(s, 3H).	411.3[M+1]	B		A
264	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.11(br, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50(s, 1H), 7.29(d, J=8.4Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 4.61(d, J=4.4Hz, 1H), 3.48(m, 1H), 2.63(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.82(m, 2H), 1.55(m, 2H), 1.34(m, 2H)	418.2[M-1]	A		
265	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.24-8.21(m, 1H), 8.09(d, J=9.2Hz, 1H), 7.78-7.74(m, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.22(m, 1H), 7.21(d, J=8.8Hz, 1H), 5.00(s, 2H), 3.97(s, 3H), 3.72(s, 3H).	314.3[M+1]	D		
266	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.20(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 8.02(d, J=8.8Hz, 1H), 7.41(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35-7.34(m, 4H), 7.05-7.02(m, 1H), 6.97(s, 1H), 4.96(s, 2H), 3.74(s, 3H).	493.3[M+1]	A		A
267	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.63(s, 1H), 8.06-8.061(m, 2H), 7.53-7.50(m, 2H), 7.35-7.31(m, 2H), 7.13-7.11(m, 2H), 6.91(d, J=8.8Hz, 1H), 4.81(s, 2H), 3.75(s, 3H)	443.3[M+1]	A		A
268	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.29(s, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H), 5.04(s, 2H), 3.78(s, 1H), 3.30-3.35(m, 1H), 1.25(d, J=6.8Hz, 6H)	438.2[M+1]	B		C
269	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=7.2Hz, 1H), 7.72-7.64(m, 3H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 6.93(d, J=8.8Hz,	410.3[M+1]	A		A

[1511]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	2H), 5.26(s, 2H), 3.79(s, 3H)				
270	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ9.70(s, 1H), 8.29(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62-7.58(m, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34(t, J=7.8Hz, 1H), 7.25-7.16(m, 2H), 6.90-6.86(m, 1H), 5.25(s, 2H), 3.78(s, 3H)	410.3 [M+1]	A		A
271	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ12.9(s, 1H), 9.80(s, 1H), 8.21(t, J=8.4Hz, 2H), 7.92(s, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=8.4Hz, 2H), 5.54(s, 2H), 2.36(s, 3H)	426.2 [M+1]	A		A
272	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.24(s, 1H), 8.24(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.10(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.71(d, J=2Hz, 2H), 3.60(t, J=2.4Hz, 1H).	342.1 [M+1]	C		D
273	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ13.14(s, 1H), 8.25(dd, J=0.8, 8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.61(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 6.11-6.04(m, 1H), 5.44-5.39(dd, J=1.6, 17.2Hz, 1H), 5.28(d, J=15.6Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.44(d, J=6.0Hz, 2H).	344.2 [M+1]	B		B
274	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.23(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69-7.56(m, 4H), 7.45(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 2H), 5.25(s, 2H), 3.78(s, 3H)	409.3 [M+1]	A		A
275	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.58(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37(t, J=7.8Hz, 1H), 7.31-	409.3 [M+1]	B		A

[1512]

化合物编号	NMR 峰列表	质量 实测 值	WT- hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ- hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT- mSWAT IC ₅₀ (μM)
	7.22(m, 2H), 7.001-6.92(m, 1H), 5.23(s, 2H), 3.78(s, 3H)				
276	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ10.31(s, 1H), 8.60(d, J=4.8Hz, 2H), 8.42(s, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 7.70(d, J=8.8Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(t, J=4.8Hz, 1H), 5.18(s, 2H), 2.31(s, 3H).	427.2[M+1]	A		A
277	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.43(s, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.78-7.81(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(d, J=8.8Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 5.25(s, 2H), 3.78(s, 3H)	384.3[M+1]	A		
278	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ9.01-9.02(m, 2H), 8.40-8.44(m, 3H), 8.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.87-7.89(m, 2H), 7.50(d, J=8.8Hz, 1H), 5.34(s, 2H), 3.80(s, 3H)	395.3[M+1]	B		
279	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.20(d, J=8.4Hz, 1H), 8.08(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(d, J=8.0Hz, 1H), 5.41(s, 2H), 2.47(s, 3H), 2.32(s, 3H).	348.2[M+1]	B		B
280	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(s, 1H), 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.48(s, 3H).	332.2[M+1]	B		
281	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.18(d, J=8.0Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.22(d, J=7.6Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.02(m, 1H), 2.31(s, 3H), 1.26(d, J=6.8Hz, 6H)	376.2[M+1]	A		A
282	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.20(d, J=7.6Hz,	346.2[M+1]	B		

[1513]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1H), 5.19(s, 2H), 3.95-3.90(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.38(t, J=7.2Hz, 3H).				
283	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 1H), 6.61-6.58(m, 1H), 6.41(s, 1H), 6.35(s, 2H), 4.87(s, 2H), 3.73(s, 3H)	333.1 [M+1]	C		
284	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.17(s, 1H), 8.25(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.84-7.80(m, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.46(dd, J=1.2, 8.8Hz, 1H), 7.37(t, J=7.2Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.82(t, J=6.8Hz, 2H), 1.85-1.79(m, 2H), 1.00(t, J=7.2Hz, 3H).	346.2 [M+1]	D		
285	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ8.14(d, J=8.0Hz, 1H), 8.08(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=7.2Hz, 2H), 7.48(t, J=4.4Hz, 2H), 7.42-7.36(m, 3H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 4.94(s, 2H), 2.49(s, 3H).	408.3 [M+1]	B		B
286	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.34(brs, 1H), 8.86(s, 1H), 8.01-8.09(m, 2H), 7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.36-7.46(m, 3H), 7.17-7.22(m, 1H), 7.95-7.00(m, 2H), 4.91(brs, 2H), 3.74(s, 3H)	493.3 [M+1]	A		A
287	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.04(brs, 1H), 8.25-8.30(m, 2H), 7.77-7.82(m, 1H), 7.54-7.57(m, 2H), 7.37(t, J=7.6Hz, 1H), 7.32(t, J=8.0Hz, 2H), 7.07(t, J=7.2Hz, 1H), 6.76(d, J=8.0Hz, 2H), 5.10(s, 2H)	380.3 [M+1]	D		
288	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.17(brs, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.95-3.89(m, 2H), 3.10-3.03(m, 1H),	374.2 [M+1]	A		A

[1514]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1.38(t, J=7.2, 3H), 1.27(d, J=3.2Hz, 6H)				
289	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 12.70(brs, 1H), 8.31(d, J=8.8Hz, 1H), 8.16(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 4H), 7.39(m, J=6.8Hz, 2H), 7.34(s, 1H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 4.52(s, 2H), 3.02-2.95(m, 1H), 1.22(d, J=6.8Hz, 6H).	406.2 [M-1]	A		A
290	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.50(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39(d, J=8.4Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.30(t, J=6.4Hz, 1H), 1.33(s, 9H), 0.92(d, J=6.8Hz, 6H).	418.3 [M+1]	A		B
291	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 10.20(br, 1H), 8.33(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.16(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06-8.10(m, 2H), 8.03(s, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 2.32(s, 3H).	427.2 [M+1]	A		A
292	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 13.2(brs, 1H), 8.00-7.93(m, 2H), 7.36(d, J=8.8Hz, 1H), 7.19(d, J=5.6Hz, 1H), 6.61-6.59(m, 1H), 6.21(s, 1H), 4.94(s, 2H), 3.99-3.97(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.38-2.34(m, 2H), 1.93-1.74(m, 4H),	387.1 [M+1]	A		A
293	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 13.20(s, 1H), 8.00-7.92(m, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 1H), 6.92(d, J=4.8Hz, 1H), 6.65(d, J=8.8Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 4.95(s, 2H), 3.82-3-3.83(m, 1H), 3.73(s, 3H), 1.98-1.95(m, 2H), 1.70-1.51(m, 6H)	401.1 [M+1]	A		A
294	¹ H NMR(400MHz, DMSO-d ₆): 8.15(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.35(d, J=8.4Hz, 1H), 7.18(d, J=8.4Hz, 1H), 4.87(s, 2H), 3.78(s, 3H), 2.74(d, J=7.6Hz, 2H), 1.25(t, J=7.6Hz, 3H).	346.2 [M+1]	B		B

[1515]

化合物编号	NMR峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
295	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 12.92(brs , 1H) , 8.17(d , J=9.6Hz , 1H) , 7.98(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.77(d , J=7.2Hz , 1H) , 7.72(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.44(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.37(d , J=6.8Hz , 2H) , 7.33(t , J=7.2Hz , 1H) , 7.24(t , J=7.2Hz , 1H) , 7.16(d , J=18.0Hz , 1H) , 5.65(d , J=18.8Hz , 1H) , 5.44(d , J=18.8Hz , 1H) , 5.31(dd , J=5.6Hz , J=13.2Hz , 1H) , 1.59(d , J=6.4Hz , 3H) ,	408.3 [M+1]	C		D
296	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 12.97(s , 1H) , 8.17(d , J=7.2Hz , 1H) , 7.98(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.81-7.64(m , 2H) , 7.44(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.40-7.30(m , 3H) , 7.25-7.11(m , 3H) , 5.69-5.38(m , 2H) , 5.35-5.26(m , 1H) , 1.59(d , J=6.4Hz , 3H) ,	408.3 [M+1]	D		D
297	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 9.08(s , 1H) , 8.14(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.01(d , J=8.8Hz , 2H) , 7.94(d , J=7.2Hz , 1H) , 7.69(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.52(m , 4H) , 7.28(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.19(s , 1H) , 6.86(d , J=8.4Hz , 1H) , 4.75(brs , 2H) , 3.74(s , 3H) ,	459.4 [M+1]	A		A
298	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.32(s , 1H) , 8.14(d , J=8.4Hz , 2H) , 7.37(d , J=7.6Hz , 1H) , 7.31(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.07(d , J=8.0Hz , 2H) , 6.99(s , 1H) , 6.94(m , 1H) , 6.88(d , J=8.8Hz , 1H) , 4.78(brs , 2H) , 3.82(s , 3H) , 3.73(s , 3H) ,	439.3 [M+1]	B		A
299	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.01-7.94(m , 2H) , 7.36(d , J=8.8Hz , 1H) , 6.65-6.62(m , 1H) , 6.26(s , 1H) , 5.00(s , 2H) , 3.74(s , 3H) , 2.80(s , 3H) ,	347.1 [M+1]	B		
300	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.00-7.92(m , 2H) , 7.33(d , J=8.4Hz , 1H) , 6.73-6.62(m , 2H) , 6.34(s , 1H) , 4.93(s , 2H) , 3.74-3.67(m ,	373.2 [M-1]	B		

[1516]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	4H), 1.16(d, J=6.0Hz, 6H)				
301	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.41(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(s, 1H), 7.39-7.22(m, 5H), 7.08-6.99(m, 2H), 6.92(s, 1H), 5.37(s, 1H), 4.87(s, 1H)	379.2 [M+1]	B		A
302	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.25(d, J=7.2Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82(t, J=7.2Hz, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(t, J=7.2Hz, 1H), 5.49(brs, 2H), 4.07-4.11(m, 1H), 3.69-3.78(m, 2H), 1.15-1.23(m, 3H)	362.3 [M+1]	D		D
303	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.19(s, 1H), 8.25(dd, J1=1.6Hz, J2=8Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 5.25(s, 2H), 3.87-3.83(m, 2H), 1.83-1.76(m, 2H), 1.47-1.42(m, 2H), 1.33-1.23(m, 4H), 0.90-0.86(m, 3H)	388.3 [M+1]	B		C
304	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 12.93(brs, 1H), 8.22(d, J=8.8Hz, 1H), 8.09(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57(d, J=8.8Hz, 2H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 2.77(q, J=7.2, 14.4Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 0.91(t, J=7.2, 3H)	362.1 [M+1]	B		A
305	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.34(brs, 1H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.21-8.16(m, 1H), 7.85-7.79(m, 1H), 7.62-7.54(m, 2H), 7.36(t, J=7.2Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 4.91(s, 2H)	343.2 [M+1]	D		D
306	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.17(s, 1H), 8.16(d, J=7.2Hz, 1H), 8.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46-7.41(m, 2H), 7.25(d, J=7.2Hz, 1H), 5.20(s, 2H), 3.92(d, J=6.4Hz, 2H), 2.78(d, J=6.8, 2H), 1.38-	360.1 [M+1]	A		A

[1517]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1.25(m, 6H).				
307	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 12.84(brs , 1H) , 8.13(d , J=8.8Hz , 1H) , 8.09(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.47(s , 1H) , 7.36(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.16(d , J=8.4Hz , 1H) , 5.07-4.94(m , 2H) , 3.14-2.94(m , 2H) , 2.89(s , 3H) , 2.48(s , 3H) , 0.73(s , 3H).	359.4 [M+1]	B		B
308	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 12.81(brs , 1H) , 8.14(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.09(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.43(s , 1H) , 7.35(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.17(d , J=7.6Hz , 1H) , 4.87(s , 2H) , 2.72(s , 6H) , 2.48(s , 3H).	345.3 [M+1]	A		A
309	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.02(brs , 1H) , 8.19(d , J=8.4Hz , 1H) , 8.10-8.08(m , 2H) , 7.58(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.54-7.52(m , 1H) , 5.47(s , 2H) , 2.34(s , 3H).	412.1 [M+1]	B		B
310	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.14(d , J=7.6Hz , 1H) , 7.99(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.77(d , J=3.6Hz , 2H) , 7.30(d , J=8.4Hz , 2H) , 7.08(t , J=7.6Hz , 5H) , 5.39-5.17(m , 2H) , 4.14-4.04(m , 2H) , 3.04(s , 3H).	407.3 [M+1]	C		D
311	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 13.09(s , 1H) , 8.13(d , J=8.0Hz , 1H) , 8.05(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.46-7.42(m , 2H) , 7.20(d , J=8.0Hz , 1H) , 6.13-6.04(m , 1H) , 5.42(d , J=17.2Hz , 1H) , 5.28(d , J=10.4Hz , 1H) , 5.23(s , 2H) , 4.43(d , J=5.2Hz , 2H) , 2.48(s , 3H).	358.2 [M+1]	B		A
312	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.25(d , J=7.6Hz , 1H) , 8.11(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.81(t , J=7.6Hz , 1H) , 7.56(d , J=8.8Hz , 1H) , 7.47(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.36(t , J=7.2Hz , 1H) , 5.24(brs , 2H) , 4.57(s , 2H) , 2.22(s , 3H).	360.1 [M+1]	D		D
313	¹ H NMR(400MHz , DMSO- <i>d</i> ₆) : 8.07(d , J=8.0Hz , 1H) , 7.74-7.70(m , 1H) , 7.53(d , J=8.4Hz , 1H) , 7.32-	348.1 [M+1]	D		D

[1518]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	7.28(m, J=8.0, 1H), 7.00(s, 1H), 4.94(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.65(s, 3H).				
314	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.27(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 7.90-7.86(m, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.42(t, J=7.6Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 5.13(s, 2H), 3.66(s, 3H).	334.0 [M+1]	D		C
315	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10.76(bris, 1H), 8.20(d, J=6.8, 1H), 8.20(t, J=7.2, 1H), 7.69(s, 1H), 7.59(d, J=8.8, 1H), 7.25(t, J=7.2, 1H), 4.99(s, 2H), 3.78(s, 3H)	334.0 [M+1]	D		D
316	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.32(dd, J=8.0Hz, 1H), 7.77-7.73(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.52(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29(t, J=7.6Hz, 1H), 5.01(s, 2H), 3.83(s, 3H),	333.0 [M+1]	D		D
317	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9.86(bris, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 5.14(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.24-3.19(m, 1H), 1.23(s, 6H)	376.1 [M+1]	D		D
318	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.3(bris, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.41(d, J=7.6Hz, 2H), 5.17(s, 2H), 3.91(s, 3H), 3.76(s, 3H), 3.46-3.43(m, 1H), 1.24(d, J=6.8Hz, 6H)	390.1 [M+1]	C		D
319	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.07(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.43(s, 1H), 5.19(s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.81(m, 1H), 2.50(s, 6H), 1.27(d, 6H)	403.3 [M+1]	D		D
320	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.15-8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 7.60(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.27-7.25(d, J=8.8Hz, 1H), 5.05(s, 2H), 3.87(s, 3H), 3.19-3.16(m, 1H), 1.34(d, 6H)	375.4 [M+1]	C		D
321	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz,	374.2 [M+1]	D		D

[1519]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μ M)
	1H), 7.42(s, 1H), 7.21(d, J=8.0Hz, 1H), 5.27(s, 2H), 4.23-4.18(m, 2H), 3.95-3.89(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.34(t, J=6.8Hz, 3H), 1.23(t, J=7.2Hz, 3H).				
322	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.13(d, J=8.0Hz, 1H), 8.05(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 3.93-3.88(m, 2H), 3.78(s, 3H), 2.48(s, 3H), 1.33(t, J=6.8Hz, 3H).	360.2 [M+1]	D		D
323	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.07(brs, 1H), 8.25(d, J=7.2Hz, 1H), 8.08(d, J=8.8Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 1H), 7.68(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.35(m, 1H), 5.50(s, 2H), 4.97(s, 1H), 4.07(s, 1H), 3.77-3.69(m, 2H), 1.19(d, J=6.0Hz, 3H)	362.2 [M+1]	A		A
324	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.91(brs, 1H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 1H), 4.89(s, 2H), 2.73(s, 3H), 2.73(s, 3H), 1.36(s, 9H)	387.1 [M+1]	A		A
325	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.12(d, J=8.0Hz, 1H), 8.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45-7.43(m, 2H), 7.19(d, J=8.0Hz, 1H), 5.33(s, 2H), 3.72(d, J=7.2Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 1.33-1.29(m, 1H), 0.56-0.51(m, 2H), 0.34-0.30(m, 2H).	372.3 [M+1]	C		C
326	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.30(d, J=8.4Hz, 1H), 8.11(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55-7.50(m, 4H), 7.37-7.32(m, 3H), 7.15(d, J=8.0Hz, 1H), 4.34(s, 2H), 2.39(s, 3H).	378.1 [M+1]	A		A
327	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 13.02(brs, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.45(d, J=8.8Hz, 1H), 7.29(d, J=8.0Hz, 1H), 5.53(s, 2H), 4.95(s,	404.2 [M+1]	D		D

[1520]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	1H), 4.14-4.03(m, 1H), 3.79-3.66(m, 2H)3.12-3.01(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H), 1.21(d, J=6.4Hz, 3H),				
328	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.24(d, J=8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.81(t, J=8.6Hz, 1H), 7.66(d, J=8.8Hz, 1H), 7.46(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36(d, J=7.6Hz, 1H), 5.37(s, 2H), 3.94(t, J=5.0Hz, 2H), 3.76(t, J=5.0Hz, 2H)	348.0 [M+1]	D		D
329	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.25(dd, J=1.6, 8.0Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.82-7.80(m, 1H), 7.62(d, J=8.8Hz, 1H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37(t, J=7.2Hz, 1H), 5.28(s, 2H), 3.93(t, J=6.8Hz, 2H), 3.60(t, J=6.4Hz, 2H), 1.99-1.94(m, 2H).	362.0 [M+1]	D		D
330	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.22(d, J=9.6Hz, 1H), 8.07(d, J=8.8Hz, 1H), 7.73(t, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(t, J=7.2Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 4.04(t, J=4.8Hz, 2H), 3.70(t, J=4.8Hz, 2H), 3.31(s, 3H).	361.0 [M+1]	D		D
332	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.87(brs, 1H), 9.06(s, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 8.04(d, J=8.8Hz, 1H), 7.32-7.37(m, 3H), 7.26-7.28(m, 2H), 6.98-7.05(m, 3H), 4.72(s, 2H), 2.11(s, 6H)	422.1 [M+1]	A		A
333	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.60(brs, 1H), 7.93(d, J=8.8Hz, 1H), 7.77(d, J=7.6Hz, 1H), 7.46(t, J=7.6Hz, 2H), 7.37(t, J=8.0Hz, 1H), 5.24(s, 2H), 4.00(s, 3H), 3.87(s, 3H)	348.0 [M+1]	D		D
334	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.74(brs, 1H), 8.69(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.37(d, J=8.4Hz, 1H), 8.25(d, J=8.0Hz, 1H), 7.89(d,	365.1 [M+1]	D		

[1521]

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μM)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μM)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μM)
	J=7.6Hz, 1H), 7.74(t, J=7.6Hz, 1H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.47(d, J=8.8Hz, 1H), 7.36(t, J=7.6Hz, 1H), 4.55(s, 2H)				
336	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 1H), 7.55-7.45(m, 5H), 7.35(d, J=6.4Hz, 2H), 6.60(dd, J=8.8Hz, 1H), 6.16(s, 1H), 4.34(s, 2H), 3.70-3.64(m, 1H), 1.12(d, J=6.0, 6H)	421.2 [M+1]	A		
338	¹ H NMR: (400MHz, CD ₃ OD), δ8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34-7.36(m, 2H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 5.07(s, 2H), 3.85(s, 3H), 2.53(s, 3H).	356.1 [M+1]	C		
339	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ=11.49(s, 1H), 8.14(d, J=8.4Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.20(d, J=8.0Hz, 1H), 4.94(s, 2H), 3.77(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.49(s, 3H).	361.3 [M+1]	D		
346	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ13.16(s, 1H), 8.26(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(t, J=7.6Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.60(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35(d, J=7.6Hz, 1H), 5.11(s, 2H), 3.98(s, 3H), 3.78(s, 3H)	348.1 [M+1]			
347	¹ H NMR: (400MHz, CD ₃ OD), δ8.21(d, J=8.0Hz, 1H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36-7.38(m, 2H), 7.20(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.85(s, 3H), 3.28(s, 3H), 2.52(s, 3H)	409.1 [M+1]	C		
348	¹ H NMR: (400MHz, CD ₃ OD), δ8.23(d, J=8.4Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 3.89(s, 3H), 2.99-3.02(m, 1H), 2.53(s, 3H), 1.17-1.20(m, 2H), 0.96-1.01(m, 2H)	435.3 [M+1]	C		
349	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ12.15(brs, 1H), 8.14(d, J=6.4Hz,	423.2 [M+1]	D		

化合物编号	NMR 峰列表	质量实测值	WT-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	HAQ-hSWAT IC ₅₀ (μ M)	WT-mSWAT IC ₅₀ (μ M)
[1522]	1H), 8.04(d, J=7.2Hz, 1H), 7.44(d, J=7.2Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.20(d, J=6.4Hz, 1H), 5.14(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.46-3.47(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.33(t, 3H)				
	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.17(br, 1H), 8.24(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.8Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.30(s, J=8.4Hz, 1H), 5.29(s, 2H), 3.07(s, 3H), 3.06-3.02(m, 1H), 1.28(d, J=6.8Hz, 6H)	485.0[M+1]	C		
	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.60(br, 1H), 8.19(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 2H), 7.60(d, 7.2Hz, 1H), 7.42(d, J=8.0Hz, 2H), 7.28(d, 8.0Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 5.96(s, 2H), 2.94-2.87(m, 1H), 2.35(s, 3H), 1.18(d, J=6.8Hz, 6H)	517.2[M+1]	B		
	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 12.28(br, 1H), 8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.14(d, J=8.0Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.33(d, J=8.4Hz, 1H), 5.22(s, 2H), 3.21(s, 3H), 3.06-3.03(m, 1H), 1.27(d, J=6.8Hz, 6H)	441.3[M+1]	B		
	¹ H NMR(400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 10.88(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.17-8.25(m, 2H), 7.80-7.83(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 2H), 7.38(t, J=7.6Hz, 1H), 5.00(s, 2H)	337.0[M+1]	C		

[1523] WT_FBA_HIS-SUMO-hSWAT IC₅₀(μ M); HAQ_FBA_HIS-SUMO-hSWAT IC₅₀(μ M); 和 MOUSE_FBA_HIS-SUMO-mSWAT IC₅₀(μ M): “A”<20 μ M; “B”=20-100 μ M; “C”=100-300 μ M; “D”>300 μ M。

[1524] 实施例63: STING差示扫描荧光法(DSF)试验

[1525] 进行了STING DSF试验,以确定蛋白质响应于小分子配体结合的热稳定性变化。基于差示扫描荧光法的STING热稳定性变化试验用于测量(1) STING蛋白的apo态和配体结合态之间的熔化温度(DT_m)的净变化与(2)热变性转变的浓度(EC₅₀)作为结合亲和力(K_d)的替代量度。简而言之,通过亲和色谱法纯化包含C末端结合域(R232-WT或HAQ亚型)的重组小鼠或人STING蛋白(aa140-379),并进一步处理以去除纯化标签,然后进行凝胶过滤以实现纯度>95%。将测定缓冲液中的蛋白质转移至384孔板中,并与疏水性荧光染料SYBR Orange一起温育。将温度斜坡施加到板上,并将所得的染料荧光绘制为温度的函数。然后使用该函数

的一阶导数 (dF/dT) 推断蛋白质在不同浓度化合物下的熔化温度, 并确定蛋白质/化合物复合物的热变性曲线。

[1526] 优化试验参数

[1527] 1. 蛋白质构建体 (亲和标签去除相对SUMO融合构建体)

[1528] 2. 蛋白质浓度

[1529] 3. 染料浓度

[1530] 4. 缓冲液

[1531] 5. 热斜坡速度

[1532] 6. DMSO耐受度

[1533] 7. 化合物滴定参数

[1534] 8. HPE和ZPE对照

[1535] 最终试验参数

[1536] 1. hSTING-R232或hSTING-HAQ(aa140-379), mSTING-R232(aa139-378)

[1537] 2. 5 μ M纯化的靶STING蛋白

[1538] 3. 8 μ M Sypro Orange染料

[1539] 4. 缓冲液: 100mM NaCl, 30mM HEPES, pH7.5

[1540] 5. 热斜坡: 0.5⁰C/min

[1541] 6. <1% DMSO

[1542] 7. 11点, 稀释2倍, 一式两份, 300 μ M高浓度

[1543] 8. HPE (100 μ M 2' 3' cGAMP), ZPE (DMSO 1%)

[1544] 下表4中描述了基于本申请化合物的DSF试验的生物活性。

[1545] 表4

[1546]

化合物 号	合 编	WT_DSf_hSWAT T _m 变化(°C)	HAQ_DSf_hSWAT T _m 变化(°C)	MOUSEDsf_6xHIS- SUMO T _m 变化(°C)
13		B		C
100		A		
101		A		
108		C		C
109		B		B
110		D	D	D
111		D	D	C
112		B		C
113		C	C	D
115		C	C	D
122		C		D
125		C		B
130		B		C
131		A		A
132		A		A
133		A		B
134		A		
135		A		B
136		D		
137		C		
138		C		C
139		C		D
140		C		D
141				A
142		C		C
143		B		B
144		C		C
145		A		A
146				B
147		D	D	D

[1547]

化 合 物 编 号	WT_DSF_hSWAT T _m 变化(°C)	HAQ_DSF_hSWAT T _m 变化(°C)	MOUSED _{6xHIS-SUMO} T _m 变化(°C)
148	C		C
149	C		
150	C		C
151	B	C	C
152	C		C
153	C		D
154	C		D
155	C		D
156	B		C
157	C		D
158	C		D
159	A	A	C
160	B	B	D
161	B	B	D
162	A		C
163	C		D
164	B	B	D
165	B		C
166	B		
167	A		
168	A		
169	C		C
170	B		C
171	A		B
172	A		A
173	B		C
174	B		B
175	D		D
176	D	D	D
177	C		

[1548]

化 合 物 号	WT_DSF_hSWAT T _m 变化(°C)	HAQ_DSF_hSWAT T _m 变化(°C)	MOUSED _{6xHIS-SUMO} T _m 变化(°C)
178	C		C
179	A		B
180	A		B
181	D		D
182	C		
183	C		
184	C		
186	C		
187	B		
188	A		
189	C		C
190	C		
191	B		
192	A		B
193	A		
194	C		
195	C		
196	D		
197	C		
198	C		
201	C		
202	C		
203	C		
204	D	D	
205	A		
206	D		D
207	D	D	D
209	A		
210	A		
212	C		

[1549]

化合物 号	合 编	WT_DSf_hSWAT T _m 变化(°C)	HAQ_DSf_hSWAT T _m 变化(°C)	MOUSEDsf_6xHIS- SUMO T _m 变化(°C)
213		C		
214		D		
215		D	D	
216		C		D
217		D	D	
218			D	D
219		D		
220		D	D	
221		D	D	
223		C	D	
225		D		D
226		C		
227		C		
228		C		
229		B		
231		D		D
232		D		D
233		D		
234		D		D
235		D		D
236		D		
238		D		
243		A		
244		D		C
245		D		
246		C		
247		A		
248		B		
249		B		
250		D		D

[1550]

化合物号	合编	WT_DSF_hSWAT Tm 变化(°C)	HAQ_DSF_hSWAT Tm 变化(°C)	MOUSED_SF_6xHIS-SUMO Tm 变化(°C)
251		D		D
252		D		
253		D		
254		D		
255		C		
256		C		
257		D		D
258		D		
259		D		
260		D		
261		C		
262		D		D
263		D		D
264		C		
265		B		
266		D		D
267		D		D
268		C		
269		D		D
270		D		D
271		D		
272		B		
273		C		
274		D		D
275		D		
276		D		
277		D		
278		D		
279		D		
280		D		

[1551]

化合物 号	合 编	WT_DSf_hSWAT Tm 变化(°C)	HAQ_DSf_hSWAT Tm 变化(°C)	MOUSEDsf_6xHIS- SUMO Tm 变化(°C)
281		D		
282		D		
283		C		
284		C		
285		D		
286		D		
287		B		
288		D		D
289		D		C
290		D		
291		D		D
292		D		D
293		D		D
294		D		C
295		A		
296		A		
297		D		D
298		D		D
299		C		
300		C		
301		C		
302		A		
303		C		
304		D		
305		B		
306		D		D
307		D		D
308		D		D
309		D		C
310		A		A

[1552]

化合物 号	合 编	WT_DSf_hSWAT Tm 变化(°C)	HAQ_DSf_hSWAT Tm 变化(°C)	MOUSEDsf_6xHIS- SUMO Tm 变化(°C)
311		D		C
312		B		B
313		B		
314		C		C
315		B		
316		B		
317		B		
318		C		B
319		A		
320		A		
321		B		
322		B		
323		D		D
324		D		D
325		C		C
326		D		D
327		C		C
328		B		C
329		B		C
330		B		B
332		D		D
333		B		B
334		C		
336		D		
338		C		
339		B		
347		C		
348		C		
349		C		
350		C	C	

化 合 物 编 号	WT_DSIF_hSWAT T _m 变化(°C)	HAQ_DSIF_hSWAT T _m 变化(°C)	MOUSEDSF_6xHIS-SUMO T _m 变化(°C)
[1553] 351	A	A	
352	C		
353	A		

[1554] WT_DSIF_hSWAT T_m变化(°C)和HAQ_DSIF_hSWAT T_m变化(°C):“A”<0°C;“B”=0-2°C;“C”=2-7°C;“D”>7°C。

[1555] MOUSE_DSIF_6xHIS-SUMO T_m变化(°C):“A”<0°C;“B”=0-5°C;“C”=5-15°C;“D”>15°C。

[1556] 实施例64:基于细胞的IRF或IFN-β激活的报告基因试验

[1557] 开发细胞报道基因试验,以测量本申请的化合物激动髓源性的细胞系THP-1中STING蛋白并激活IRF/IFN和NFκB二者信号传导途径的能力,该细胞系可从多家供应商处购买。简而言之,转染并选择了THP-1单核细胞以稳定整合2个报告基因构建体。通过对杀稻瘟菌素(blasticidin)和博来霉素(zeocin)的抗生素抗性进一步选择了掺入稳定整合载体的克隆。报告基因构建体包括:(1) ISG54启动子控制下的萤火虫荧光素酶报告基因与五个干扰素(IFN)刺激的反应元件融合,以测量IRF转录因子结合活性和(2) IFN-β最小启动子转录控制下的分泌的胚胎碱性磷酸酶报告基因与5个拷贝的NFκB共有转录响应元件和3个拷贝的c-Rel结合位点融合。

[1558] 将得到的THP-1细胞系进一步修饰,以掺入3个氨基酸点突变(H71RA230G Q293R)。对THP-1细胞(HAQ)中的天然TMEM173基因进行的这种修饰旨在产生一种细胞报告基因,其表达人类群体中最常见的等位基因变体(THP-1R232,可从InvivoGen获得)。或者,敲除TMEM173基因,以提供与STING蛋白(THP-1STING KO)无关的同类系对照,以反向筛选化合物的激活。

[1559] 一旦建立了细胞系,就可以开发和优化报告基因试验方案,以筛选小分子化合物的激动剂活性。功效和Z'值的试验优化包括以下参数的滴定:

[1560] 试验优化参数

[1561] 1.用PMA进行细胞预激活

[1562] 2.细胞接种密度

[1563] 3.DMSO耐受度

[1564] 4.培养基选择

[1565] 5.FBS浓度

[1566] 6.温育时间

[1567] 7.通过CTG分析共同评估细胞活力

[1568] 8.适当的HPE和ZPE对照

[1569] 9.剂量响应滴定

[1570] 最终试验SOP条件

[1571] 1.无需PMA预激活

- [1572] 2. 5×10^4 细胞/孔于96孔板规格中
- [1573] 3. <0.5% DMSO
- [1574] 4. RPMI 1640+2.5mg/ml 葡萄糖
- [1575] 5. 10% FBS
- [1576] 6. 14-18小时温育
- [1577] 7. 去除上清液后的Cell Titer Glo试剂(Promega)
- [1578] 8. HPE_{IRF} ($100 \mu\text{M}$ 2' 3' cGAMP), HPE_{NFkB} (50nM PM3CSK4), ZPE (DMSO 0.5%)
- [1579] 9. 8点, 2倍, 一式两份起始于 $150 \mu\text{M}$
- [1580] 试验表现

细胞系	Z'值(IRF-luc)		Z'值(NFkB-SEAP)	
	Z'	分析窗口	Z'	分析窗口
[1581] THP-1	0.91	>200	0.82	>15
THP-1 R232	0.86	>120	0.96	>30
THP-1 STING KO	N/A	N/A	0.91	>30

[1582] 下表5中描述了基于细胞报道基因分析测定的本发明化合物的生物活性。

[1583] 表5

[1584]

化合物编号	THP1-dual-KIR232_IRF(萤 光 素 酶)IC50(uM)	THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%)
108	C	B
109	D	A
110	B	D
111	B	D
112	C	B
113	B	B
115	B	C
122	B	D
125	C	A
132	D	A
134	D	A
135	D	A
137	C	C
138	B	D
139	C	A
140	B	B
142	D	A
144	D	A
145	D	A
147	B	D
148	C	C
149	C	A
150	D	B
151	C	A
152	A	B
153	A	B
154	D	B
155	B	A
156	D	A
157	B	A
158	B	A
159	A	B
160	B	B
161	D	A
162	D	A
163	B	B
169	B	D
170	C	C
171	D	A

[1585]

化合物编号	THP1-dual-KIR232_IRF(萤 光 素 酶)IC50(uM)	THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%)
174	D	A
175	C	D
176	A	D
177	D	A
181	B	D
183	B	C
186	D	C
189	D	B
192	D	A
197	D	A
201	C	B
202	C	B
203	B	D
204	A	D
207	B	D
210		A
215	A	D
216	B	D
217	B	D
218	C	D
220	B	D
221	C	D
223	D	A
225	A	D
227		A
228		A
229		A
231	A	D
232	B	D
233	A	D
234	A	D
235		A
238	A	D
243		A
244	B	D
250	B	D
251	C	C
254	A	D
253	B	D

[1586]

化合物编号	THP1-dual-KIR232_IRF(萤 光 素 酶)IC50(uM)	THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%)
257		A
258	D	A
261	A	A
262	A	D
263	D	A
264	D	B
265		A
266	B	D
267	A	D
268	B	D
269	B	D
270	C	D
271	B	D
272		A
273	A	D
274	B	D
275	C	D
276	B	D
277	A	D
278	C	D
279	B	D
280	B	D
281	A	D
282	A	D
283		A
284	C	B
285	B	C
286	A	D
287	D	A
288	A	D
289	A	D
290	C	C
291	D	A
292	A	D
293	A	D
294	A	D
295	D	A
296	D	A

[1587]

化合物编号	THP1-dual-KIR232_IRF(萤 光 素 酶)IC50(uM)	THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%)
297	B	D
298	B	D
299	B	D
300	B	D
301	D	A
302	D	A
303	B	B
304	B	D
305	D	A
306	A	D
307	A	D
308	A	D
309	B	D
310	B	B
311	A	D
312	D	A
313	D	A
314	A	D
315	D	A
316	D	A
317	D	A
318	C	B
319	D	A
320	D	A
321	B	B
322	A	B
323	B	A
324	A	D
325	C	C
326	A	D
327	D	A
328	D	A
329	D	A
330	D	A
332	A	D
333	B	B
334	D	A
336	A	D

[1588]

化合物编号	THP1-dual-KIR232_IRF(萤 光 素 酶)IC50(uM)	THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%)
338	C	C
339	A	C
347	A	D
348	A	D
349	A	D
350	D	A
351	D	A
352	B	D

[1589] THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶) IC50 (μM) : “A” $<50\mu\text{M}$; “B” = 50-100 μM ; “C” = 100-150 μM ; “D” $>150\mu\text{M}$ 。

[1590] THP1-dual-KIR232_IRF(萤光素酶)_测得的活性最大值(%) : “A” $<5\%$; “B” = 5-25%; “C” = 25-50%; “D” $>50\%$ 。

[1591] 等价方案

[1592] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验就能确定本文所述的具体实施方案和方法的许多等价方案。这样的等价方案旨在被本申请的范围所涵盖。

[1593] 本文引用的所有专利,专利申请和文献参考文献均明确地通过引用并入本文。