(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118574610 A
(43)申请公布日 2024.08.30

(21)申请号 202280087304.9
(22)申请日 2022.11.04
(30)优先权数据
63/276,218 2021.11.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.07.02
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/079334 2022.11.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/081845 EN 2023.05.11
(71)申请人 乔治穆内公司
地址 美国
(72)发明人 S·克雷夫 M·姆科特奇扬 M·马考思
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 王娜
(51)Int.Cl.
*A61K 31/33*(2006.01)
*A61K 31/435*(2006.01)
*A61K 31/4545*(2006.01)
*A61K 31/403*(2006.01)

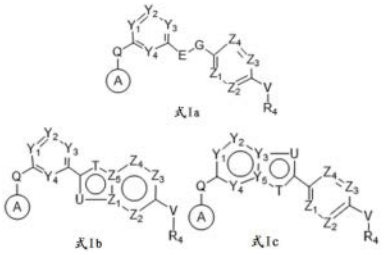
权利要求书55页 说明书204页 附图3页

(54)发明名称

# AKT3调节剂

(57)摘要

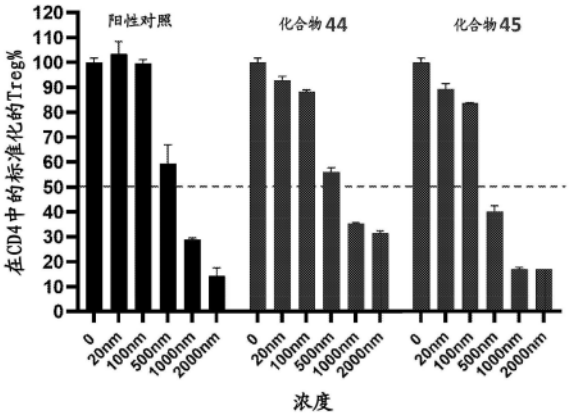
描述了式Ia、Ib或Ic的化合物,其中各种取代基在本文中定义。所述化合物可以在体外或在体内调节Akt3的性质或作用,并且也可以单独地或与其它药剂联合地用于预防或治疗多种病症。描述了用于合成所述化合物的方法。本文也描述了药物组合物以及单独地或与其它药剂或组合物联合地使用这些化合物或组合物预防或治疗多种病症的方法。



式Ia

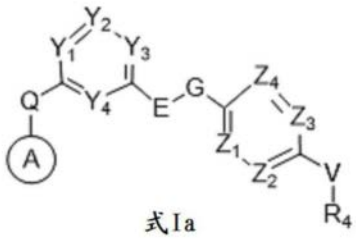


式Ib 式Ic



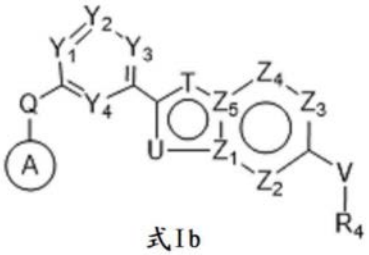

CN 118574610 A

1.式Ia、Ib或Ic的化合物，



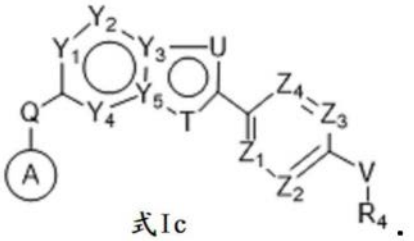
式Ia

；



式Ib

；　或

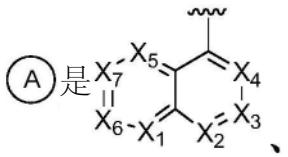
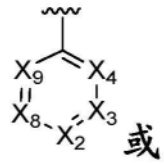
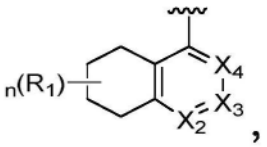


式Ic

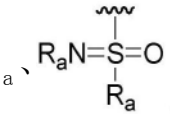
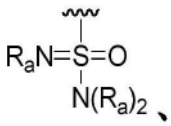
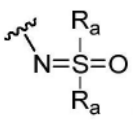
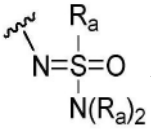
；

或其药学上可接受的盐，

其中：

A是、或，

$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$、$X_8$和$X_9$的每次出现独立地是$CR_1$或N；

$R_1$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_2\text{-}C_6)$卤代烯基、$(C_2\text{-}C_6)$炔基、$(C_2\text{-}C_6)$卤代炔基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$二环烷基、$(C_4\text{-}C_{14})$三环烷基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂二环烷基、$(C_4\text{-}C_{14})$杂三环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂螺烷基、$(C_3\text{-}C_7)$环烯基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烯基、$(C_4\text{-}C_{10})$二环烯基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂二环烯基、$(C_4\text{-}C_{14})$三环烯基、$(C_4\text{-}C_{14})$杂三环烯基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、、、、和任选地被一个或多个$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$取代的部分饱和的二环杂芳基；

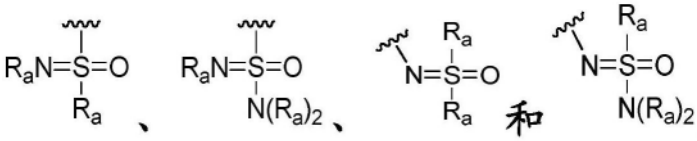
其中$R_1$的$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$二环烷基、$(C_4\text{-}C_{14})$三环烷基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂二环烷基、$(C_4\text{-}C_{14})$杂三环烷基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂螺烷基、$(C_3\text{-}C_7)$环烯基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烯基、$(C_4\text{-}C_{10})$二环烯基、$(C_4\text{-}C_{10})$杂二环烯基、$(C_4\text{-}C_{14})$三环烯基、$(C_4\text{-}C_{14})$杂三环烯基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代；

在化合价允许的情况下，n是0-4的整数；

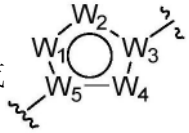
Q是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C{=}O)R_a$或$NSO_2R_a$；

在化合价允许的情况下，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自独立地是N或$CR_2$；

$R_2$选自H、卤素、D、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、



-E-G-是$-(C=O)NR_x-$、$-NR_x(C=O)-$、$-N(R_x)(C=O)N(R_x)-$、$-O(C=O)N(R_x)-$、$-N(R_x)(C=O)O-$、$-SO_2NR_x-$、$-NR_xSO_2-$或



其中；

$R_x$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基；或其中$R_x$和$Y_3$、$R_x$和$Y_4$、$R_x$和$Z_1$、或$R_x$和$Z_4$一起形成任选地被一个或多个$R_z$取代的5-6元杂环，其中$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、OH、$O(C_1-C_6)$烷基或卤素；或两个$R_z$一起形成任选地被卤素或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环；

在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$各自独立地是$CR_6$、N或$NR_6$；

$R_6$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基和$(C_1-C_6)$卤代烷基；

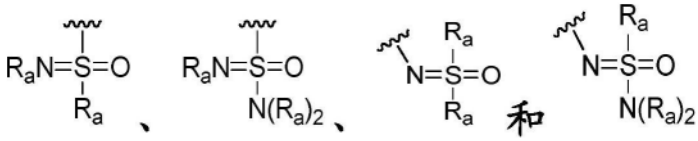
在化合价允许的情况下，T的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$；

在化合价允许的情况下，U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$；

$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基；

在化合价允许的情况下，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是N或$CR_3$；

$R_3$选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

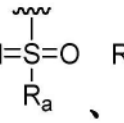
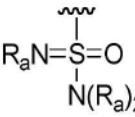
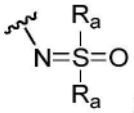
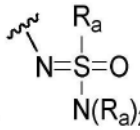


V不存在，或者是$C(R_a)_2$、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NSO_2R_a$或O；

$R_4$选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基和杂芳基，每个任选地被一个或多个$R_5$取代；

或供选择地，V和$R_4$一起形成$(C_3-C_7)$杂环烷基或$(C_4-C_{10})$杂螺烷基；

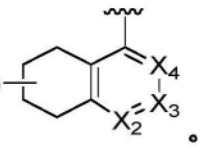
$R_5$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、-

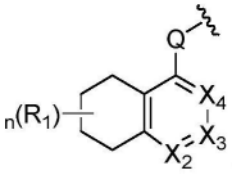
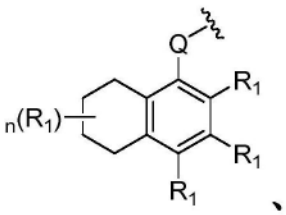
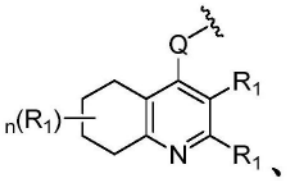
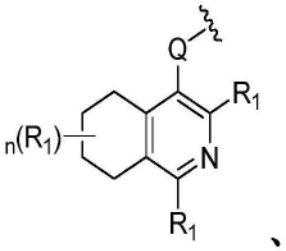
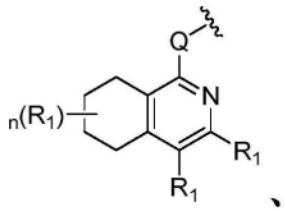
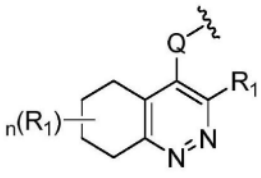
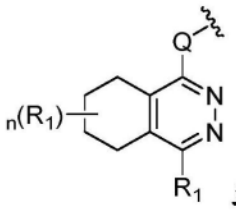
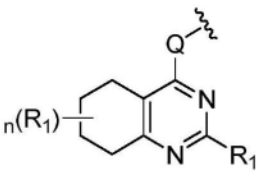
$OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、、、和；且

$R_a$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基，或两个$R_a$一起形成任选地被卤素或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环。

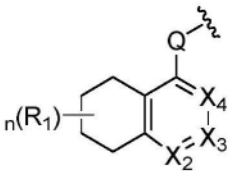
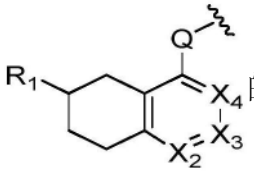
2.权利要求1所述的化合物，其中在化合价允许的情况下，Q、T和U各自独立地是O、NH、$NCH_3$、N(C=O)H、N(C=O)$CH_3$、N(C=O)$CH_2CH_3$、$NSO_2CH_3$或$NSO_2CH_2CH_3$。

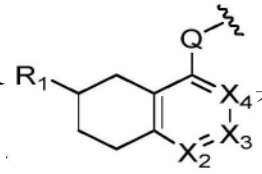
3.权利要求1或2所述的化合物，其中$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$、$X_8$、$X_9$、$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Y_5$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是CH、C(卤素)或N。

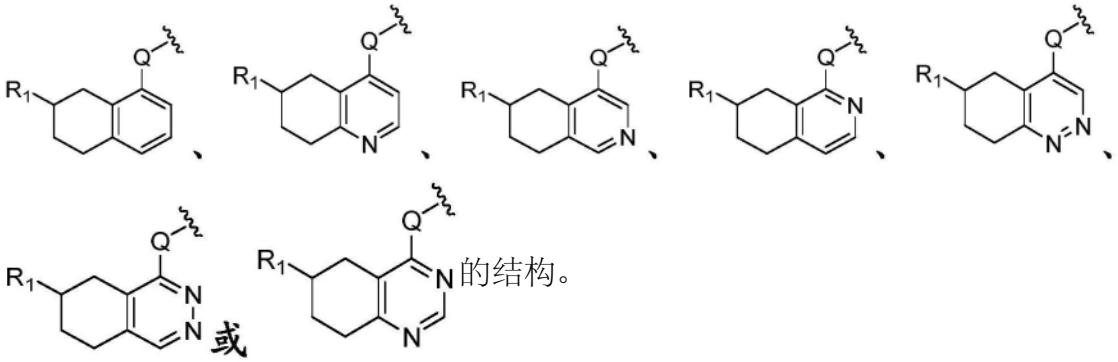
4.权利要求1-3中的任一项所述的化合物，其中Ⓐ是。

5.权利要求1-4中的任一项所述的化合物，其中结构部分具有、、、、、或的结构。

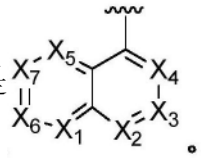
6.权利要求1-5中的任一项所述的化合物，其中n是0、1或2。

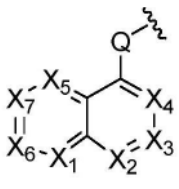
7.权利要求1-6中的任一项所述的化合物，其中结构部分具有的结构。

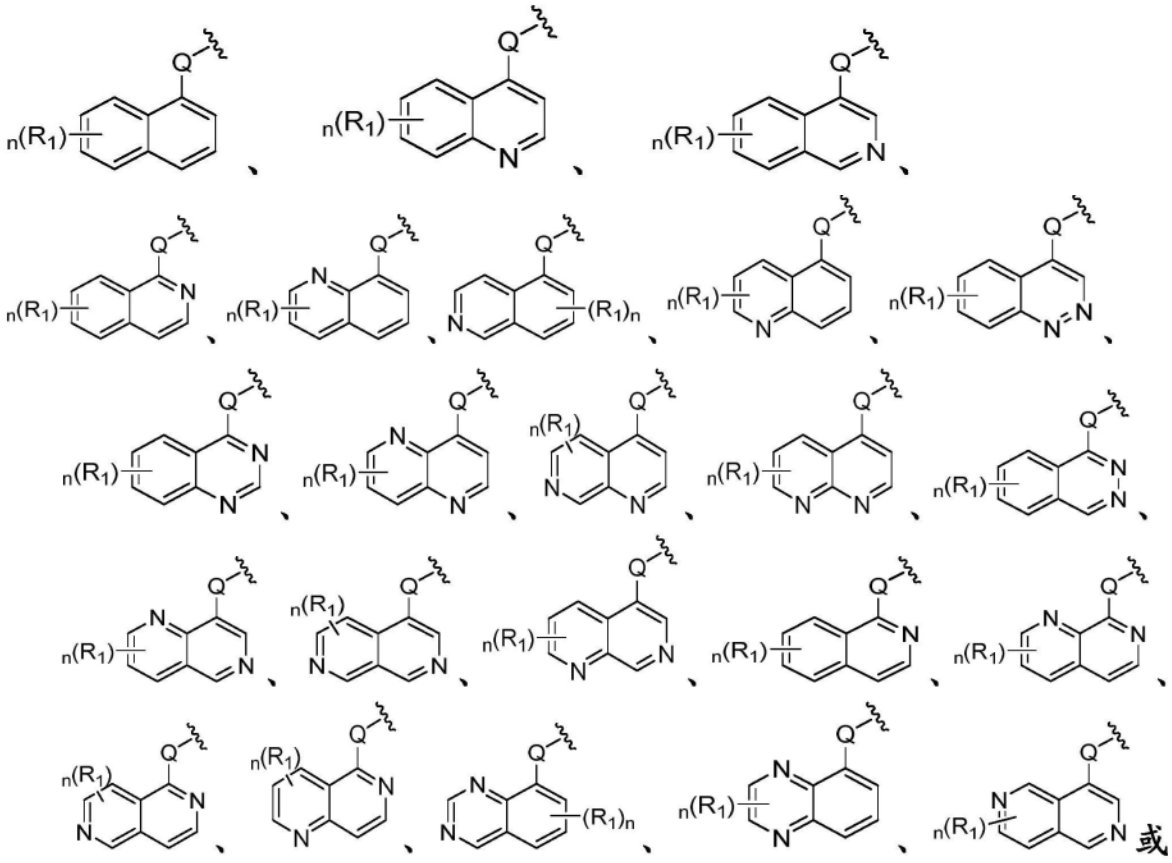
8.权利要求7所述的化合物,其中结构部分  具有

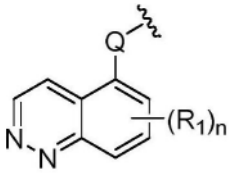


的结构。

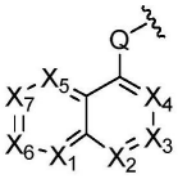
9.权利要求1-3中的任一项所述的化合物,其中 (A) 是 。

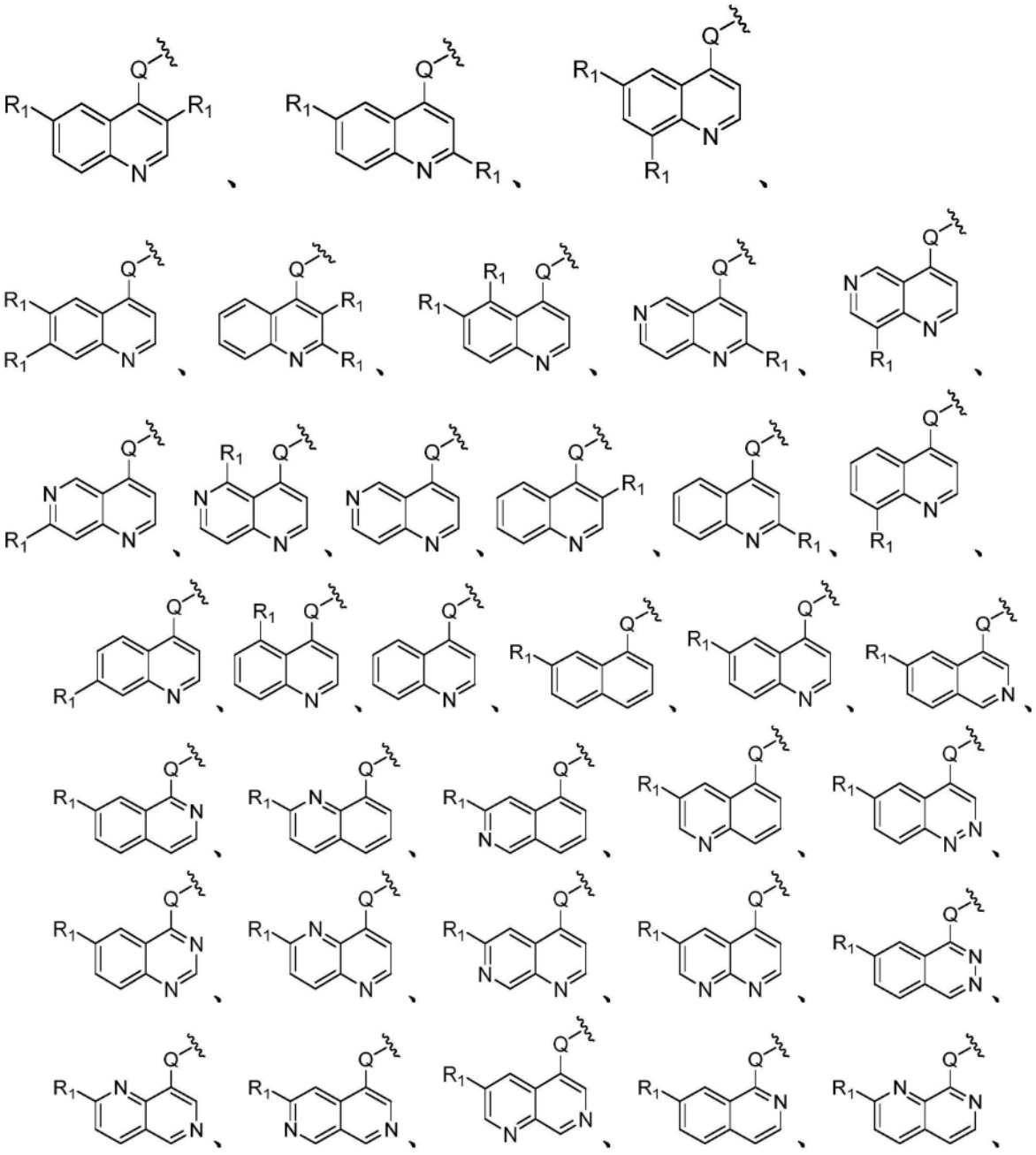
10.权利要求1-3和9中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

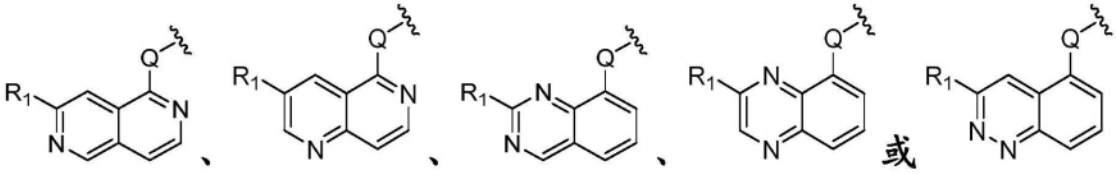


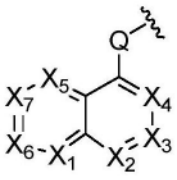

的结构。

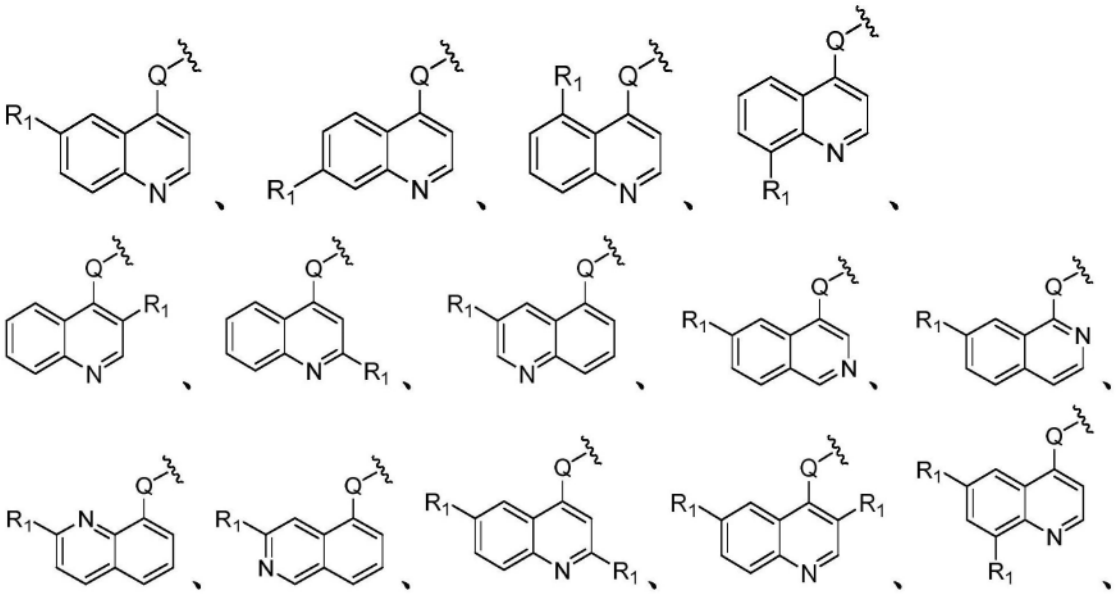
11.权利要求1-3和10中的任一项所述的化合物,其中n是0、1或2。

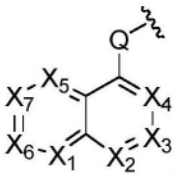
12.权利要求1-3和9-11中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有

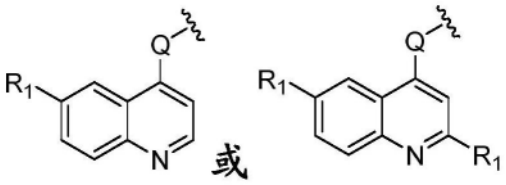


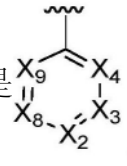

的结构。

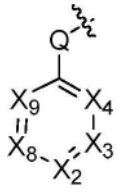
13.权利要求1-3和9-12中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有

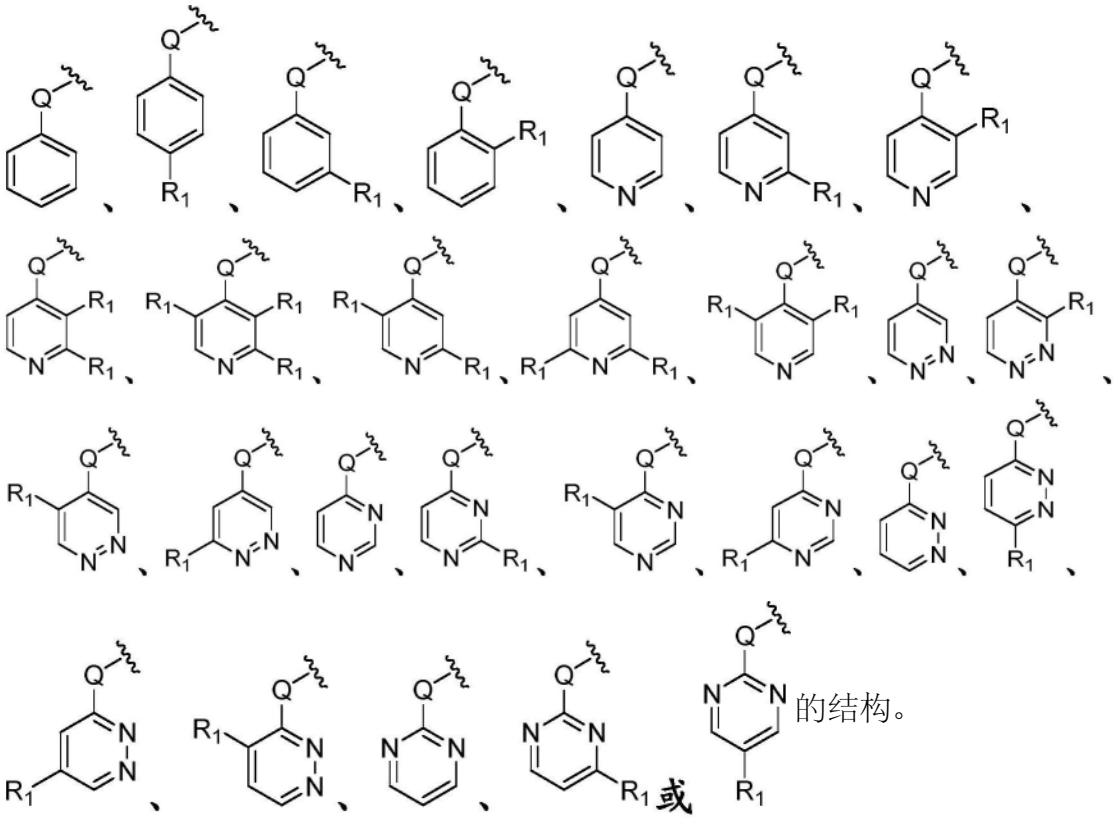

的结构。

14.权利要求1-3和9-12中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有

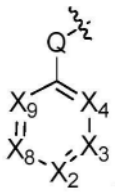

的结构。

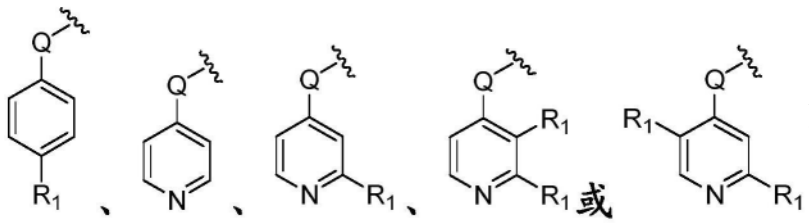
15.权利要求1-3中的任一项所述的化合物,其中Ⓐ是。

16.权利要求1-3和15中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有



的结构。

17.权利要求1-3和15-16中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有



的结构。

18.权利要求1-17中的任一项所述的化合物,其中Q是O。

19.权利要求1-17中的任一项所述的化合物,其中Q是$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。

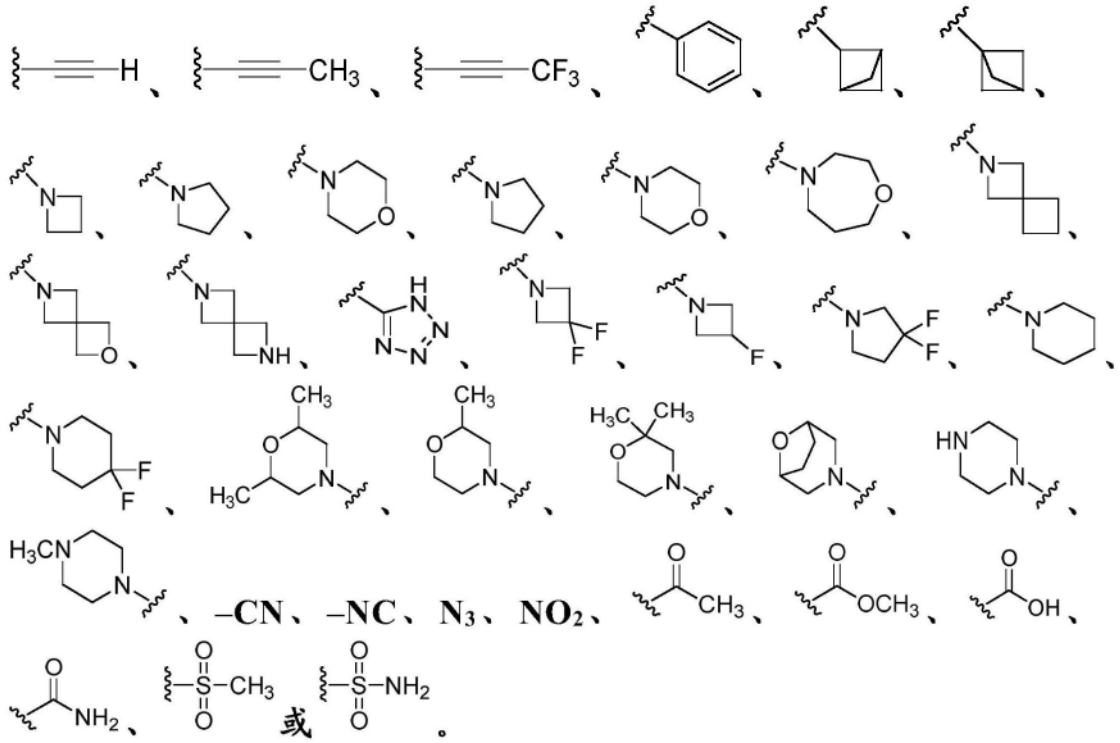
20.权利要求1-19中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$炔基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$;其中所述$(C_3-C_7)$杂环烷基任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基取代。

21.权利要求1-20中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的每次出现独立地是H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$N(R_a)_2$或-CN;其中所

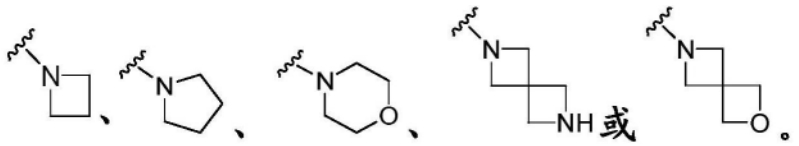
述($C_3$-$C_7$)杂环烷基任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。

22.权利要求1-21中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的每次出现独立地是H、卤素、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_1$-$C_6$)烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基或($C_3$-$C_7$)杂环烷基;其中所述($C_3$-$C_7$)杂环烷基任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。

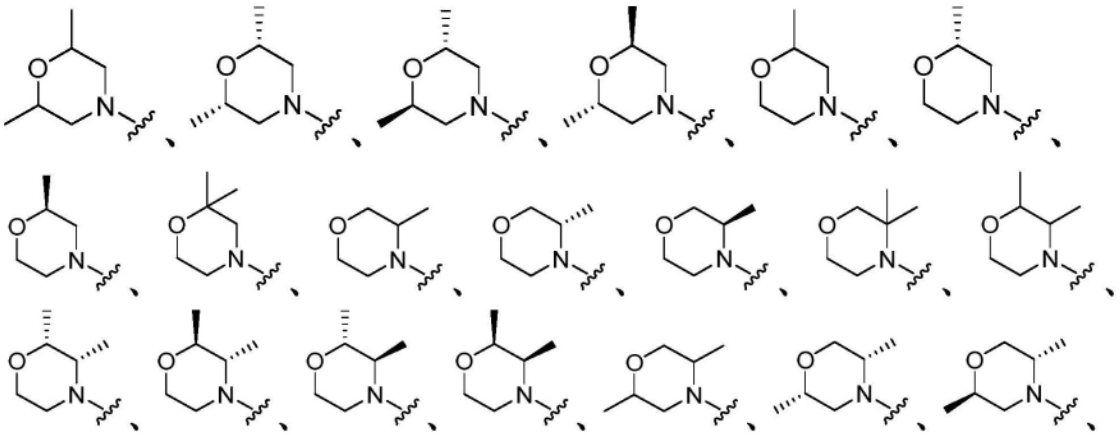
23.权利要求1-22中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

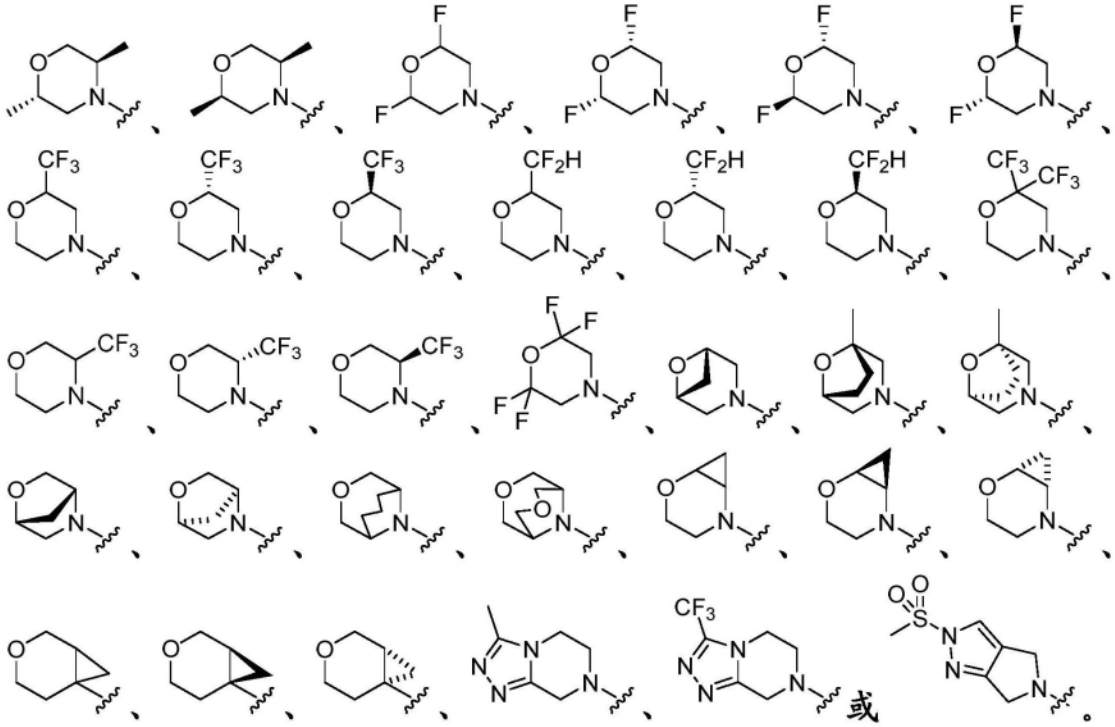


24.权利要求1-23中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、$CH_3$、$NH_2$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、

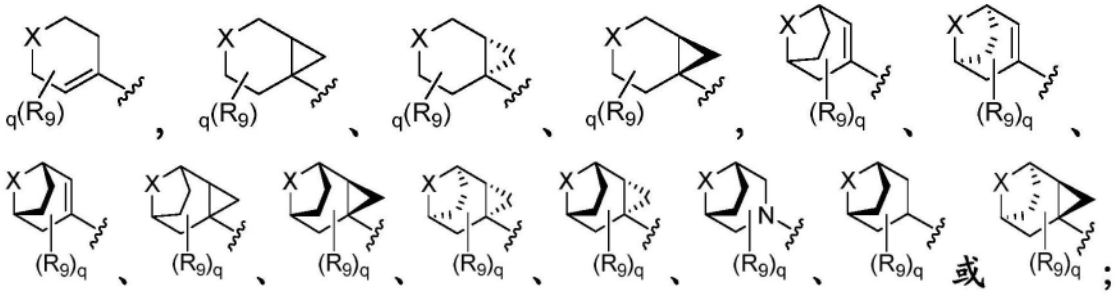


25.权利要求1-21中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的至少一次出现是





26.权利要求1-21中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的至少一次出现是



其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S;$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$;$R_{14}$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基;$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$;且q是0、1、2或3。

27.权利要求1-21和26中的任一项所述的化合物,其中X是O。

28.权利要求1-21、26和27中的任一项所述的化合物,其中$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基或卤素。

29.权利要求1-21和26-28中的任一项所述的化合物,其中$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$。

30.权利要求1-21和26-29中的任一项所述的化合物,其中$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

31.权利要求1-21和26-30中的任一项所述的化合物,其中$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基或卤素。

32.权利要求1-21和26-31中的任一项所述的化合物,其中$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

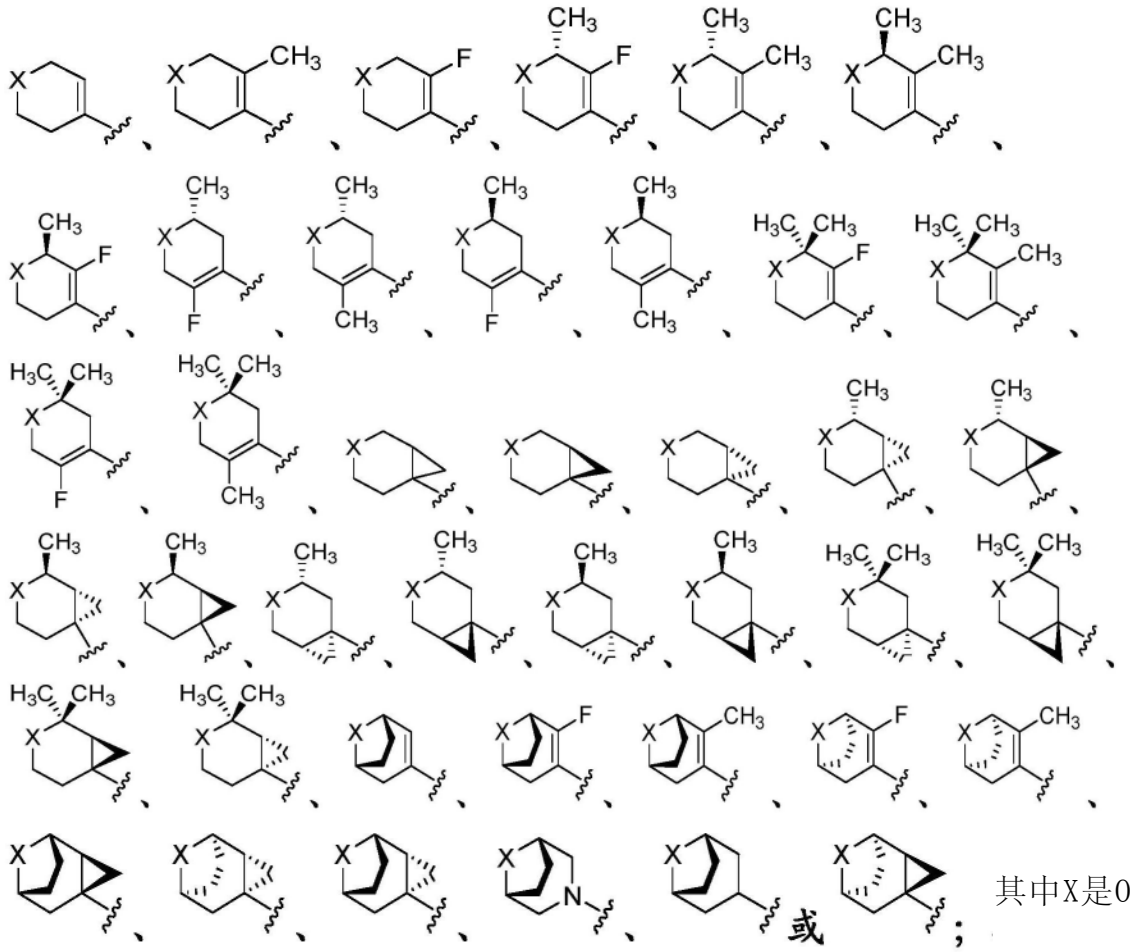
33.权利要求1-21和26-32中的任一项所述的化合物,其中q是0。

34.权利要求1-21和26-33中的任一项所述的化合物,其中q是1。

35.权利要求1-21和26-34中的任一项所述的化合物,其中q是2或3。

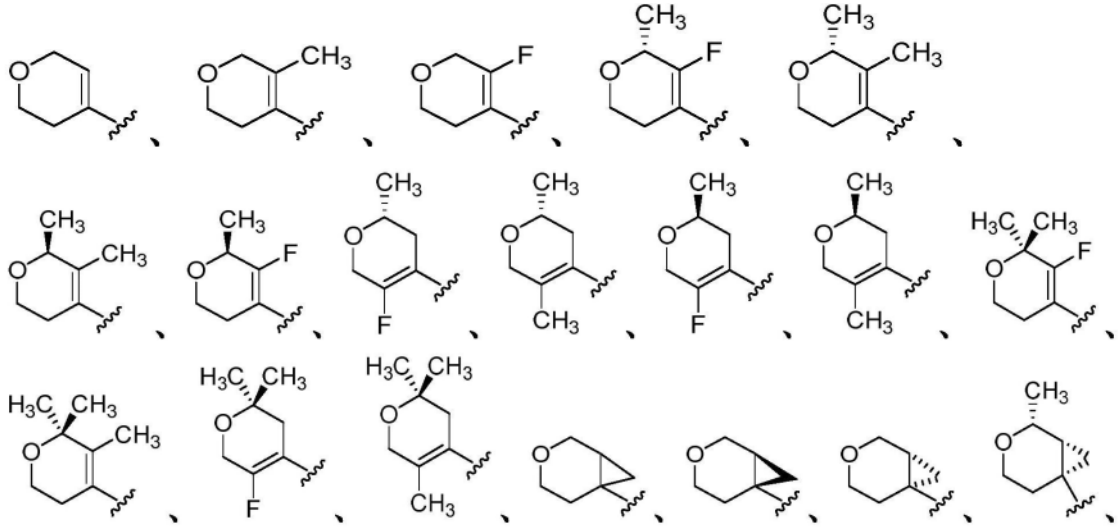
36.权利要求1-21、26和28-37中的任一项所述的化合物,其中X是$NR_{14}$且$R_{14}$是H或($C_1$-$C_6$)烷基。

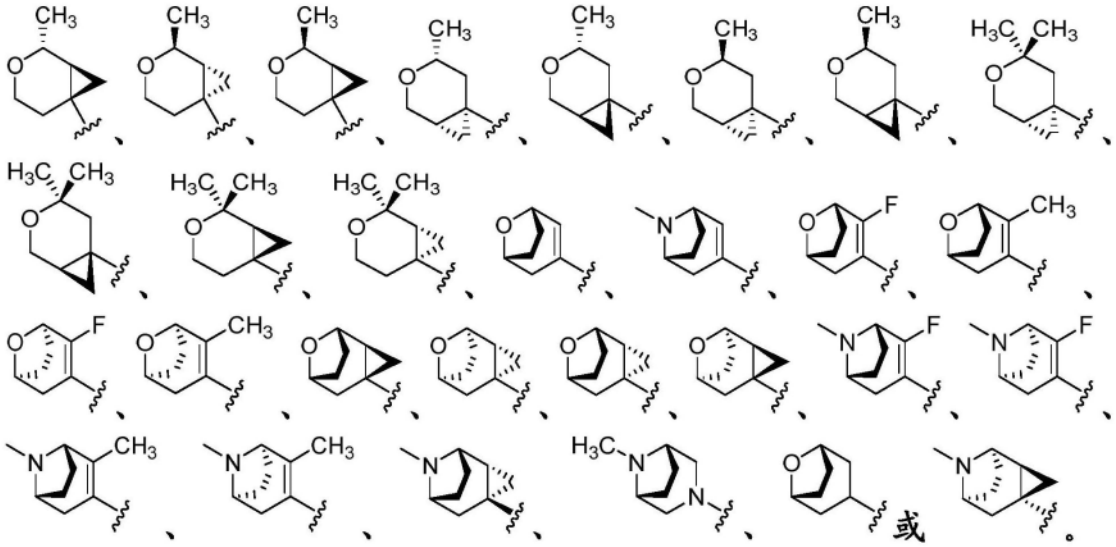
37.权利要求1-21和26中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的至少一次出现是

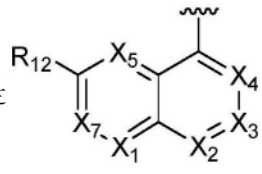


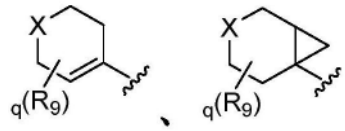
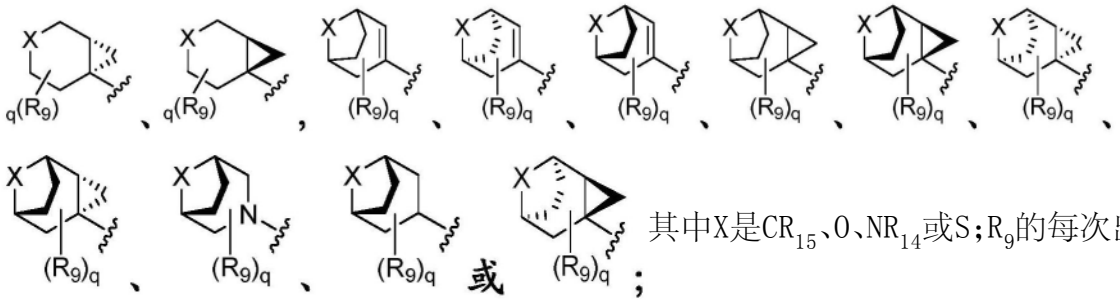
其中X是O或$NR_{14}$;且$R_{14}$是H或($C_1$-$C_6$)烷基。

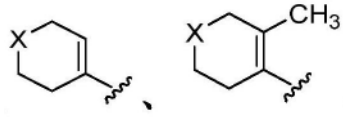
38.权利要求1-21和26中的任一项所述的化合物,其中$R_1$的至少一次出现是

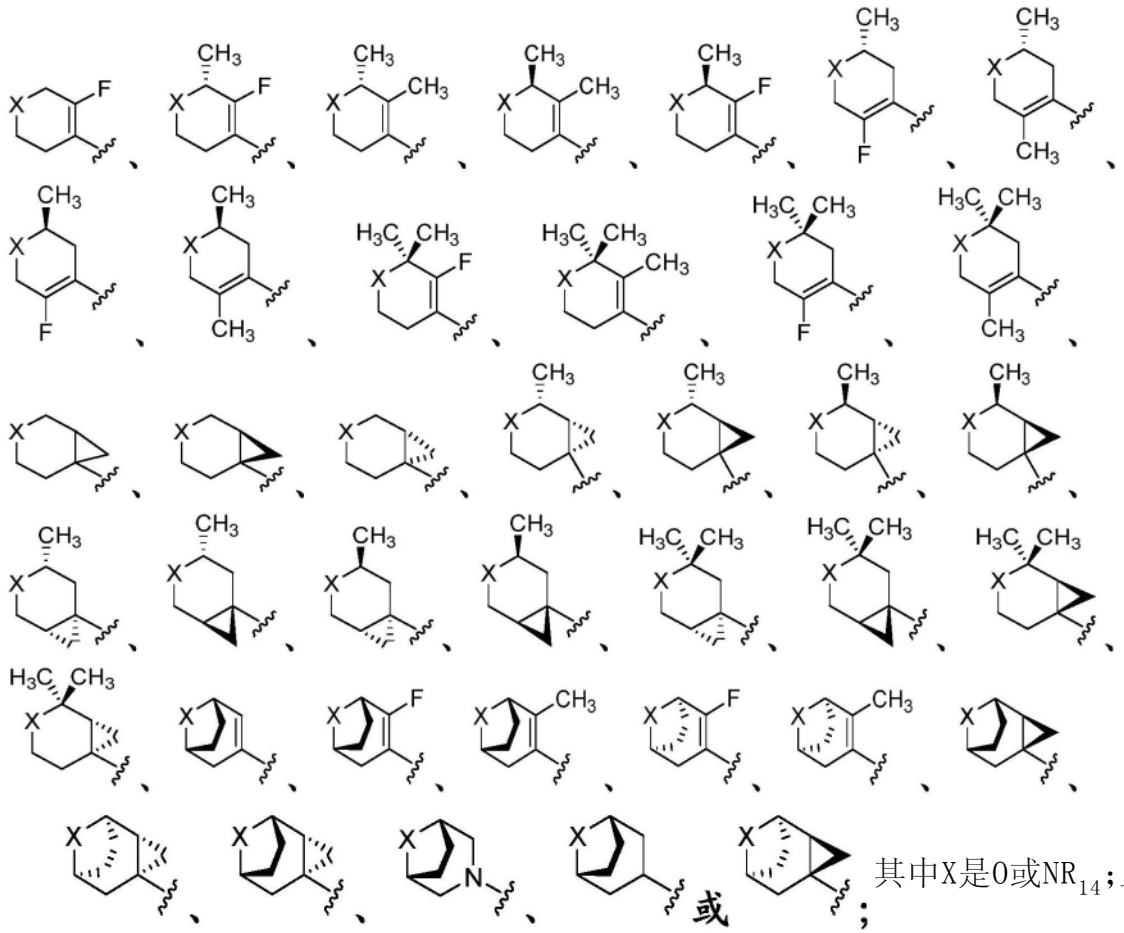




39.权利要求1-3中的任一项所述的化合物,其中 (A) 是  其中$R_{12}$是$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基或$(C_4-C_{14})$杂三环烯基,它们中的每一个任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代。

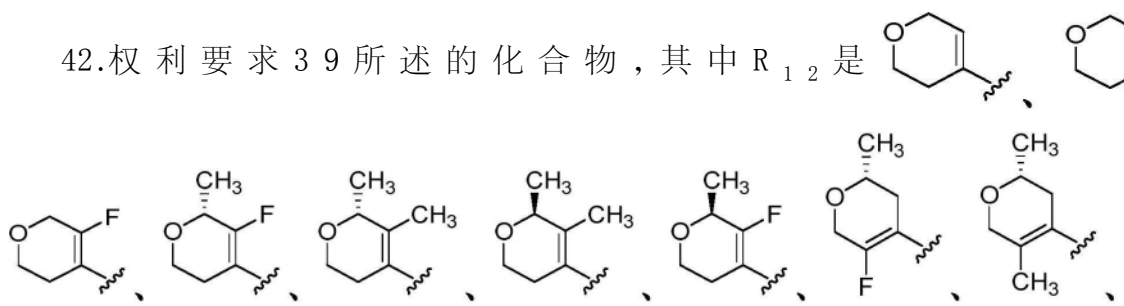
40.权利要求39所述的化合物,其中$R_{12}$是   其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S;$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$;$R_{14}$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基;$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$;且q是0、1、2或3。

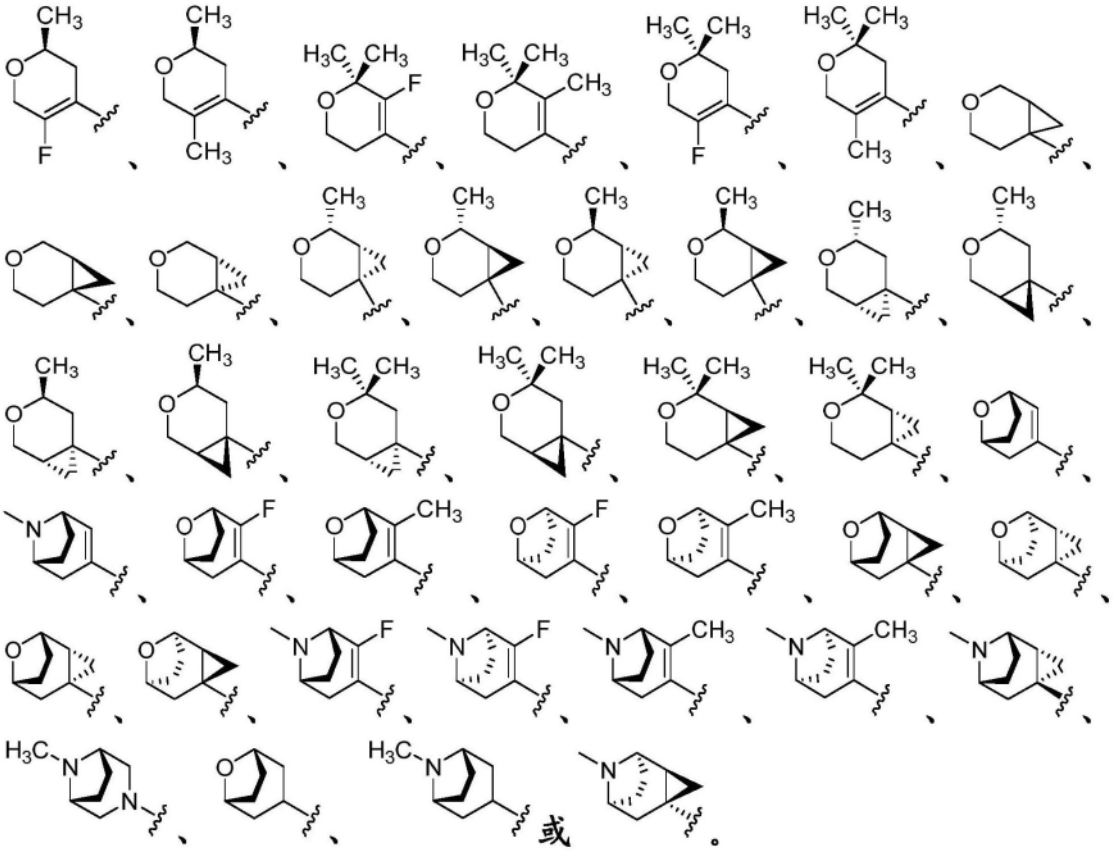
41.权利要求39所述的化合物,其中$R_{12}$是 

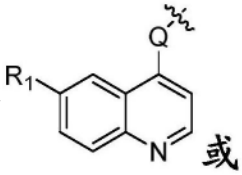
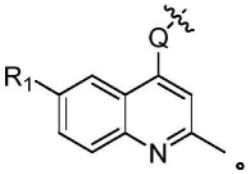


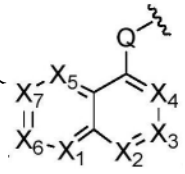
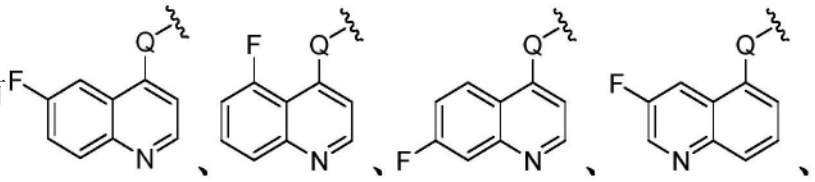
其中X是O或$NR_{14}$;且$R_{14}$是H或$(C_1-C_6)$烷基。

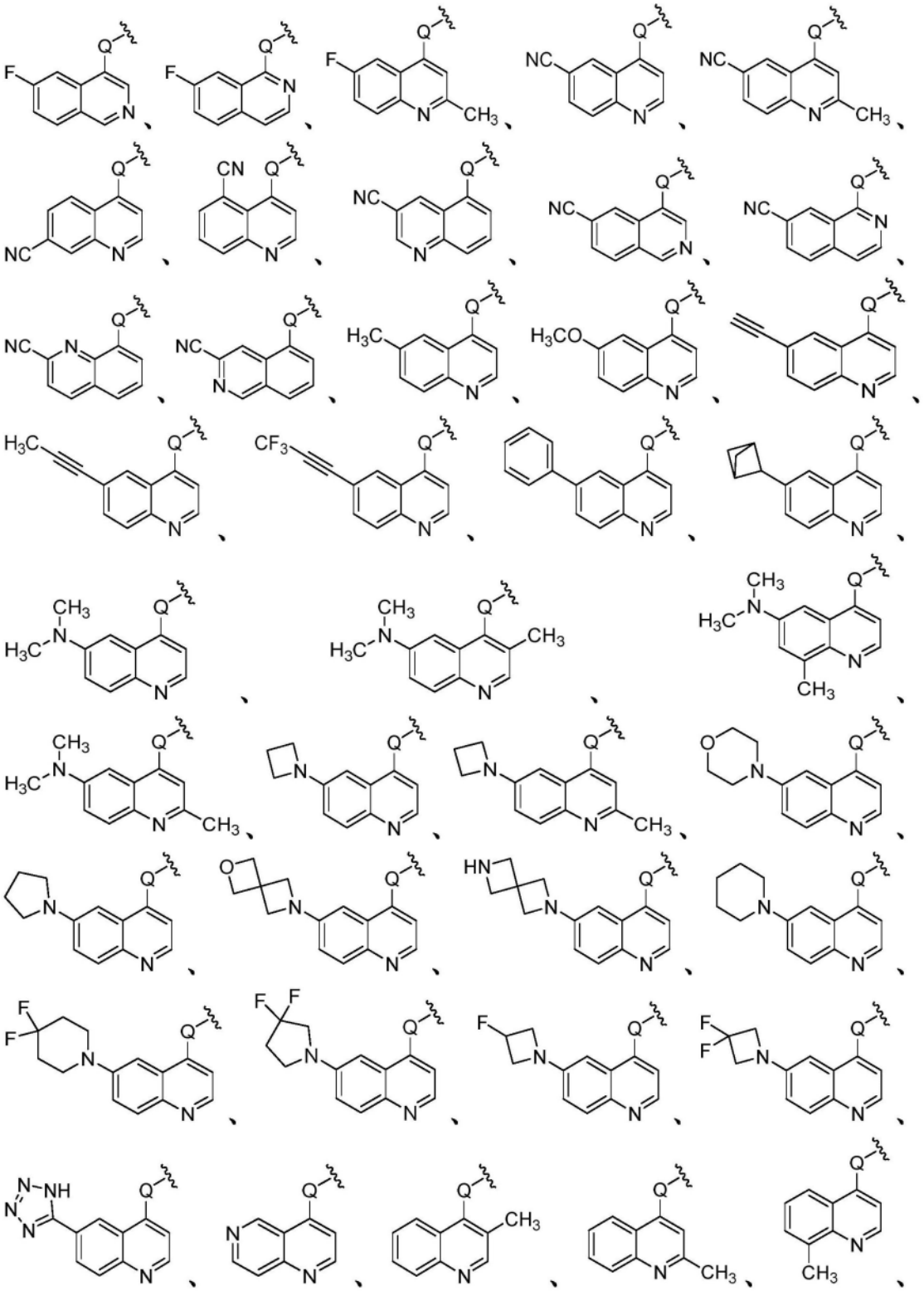
42.权利要求39所述的化合物，其中$R_{12}$是

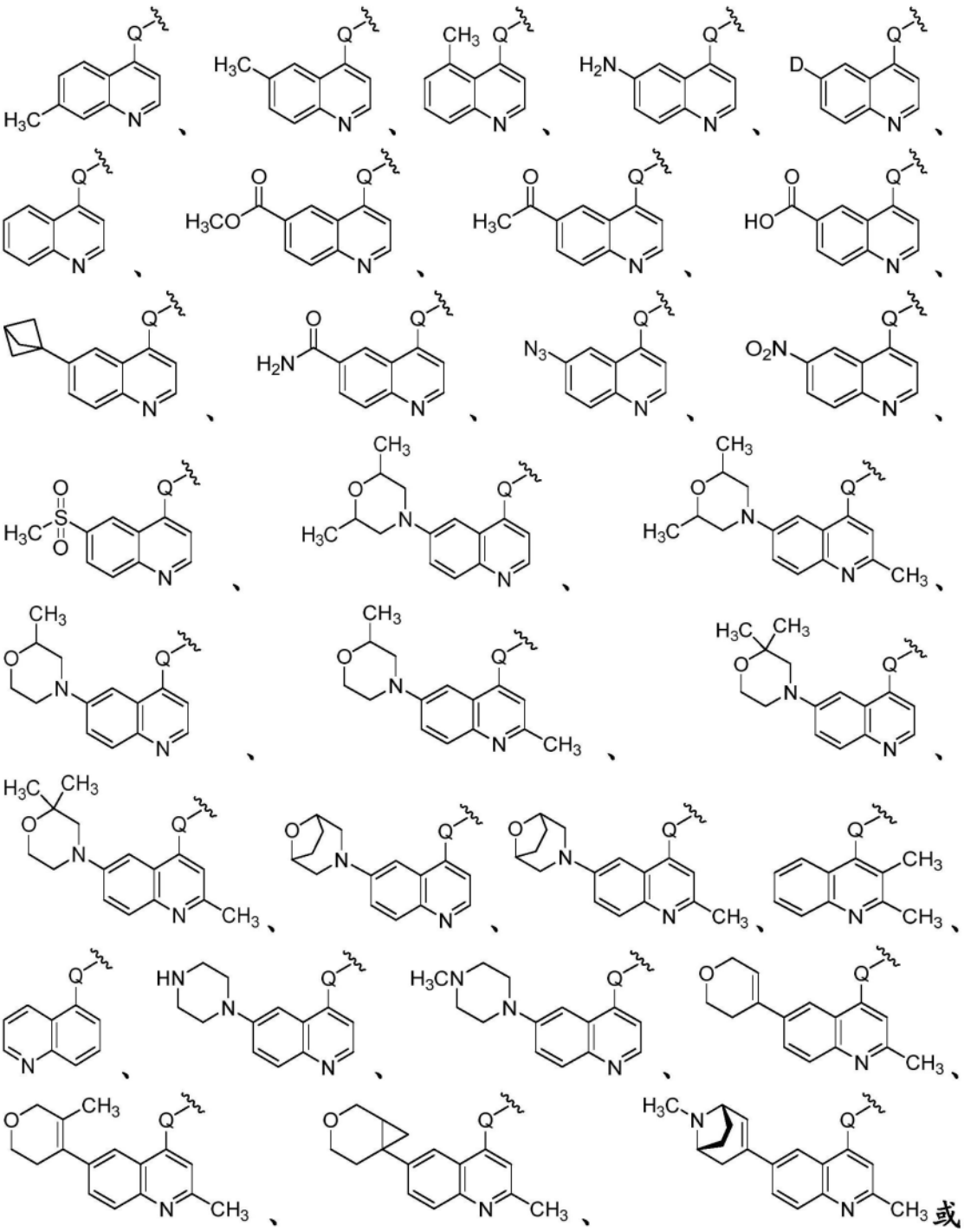




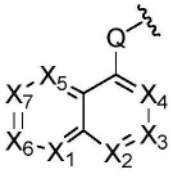
43.权利要求25所述的化合物,其中Ⓐ是或。

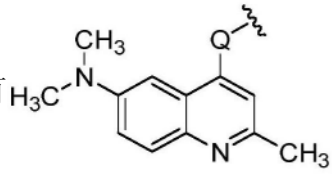
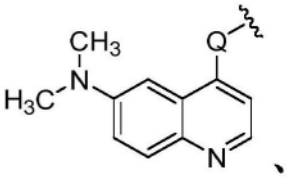
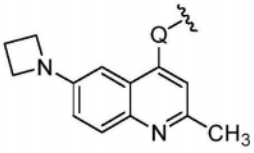
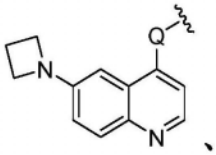
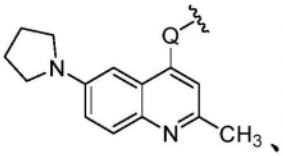
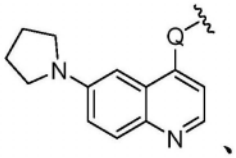
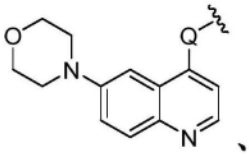
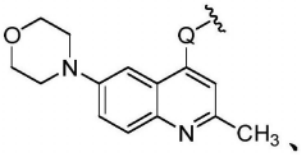
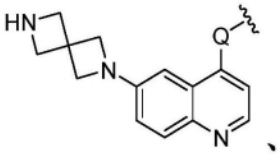
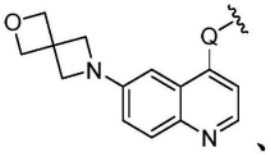
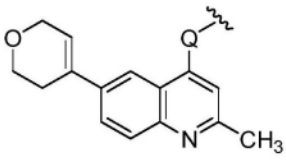
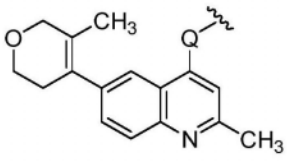
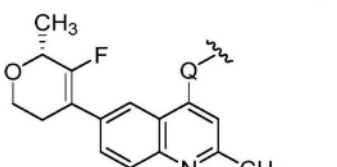
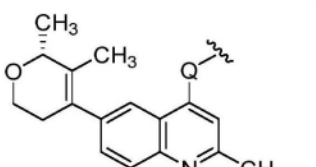
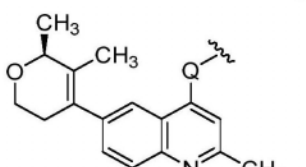
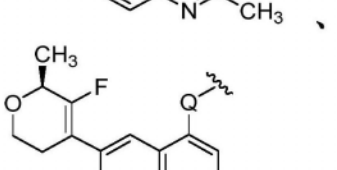
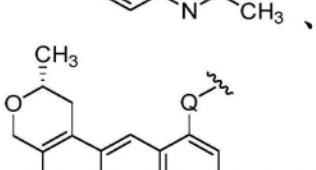
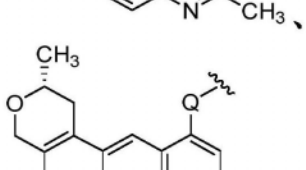
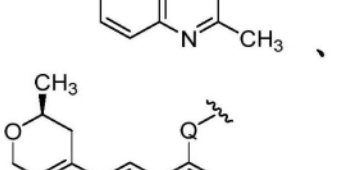
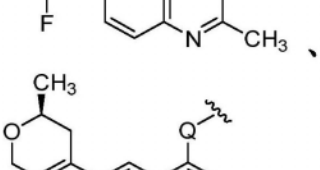
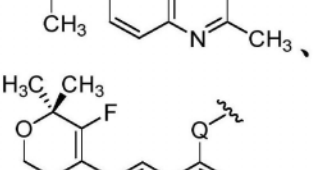
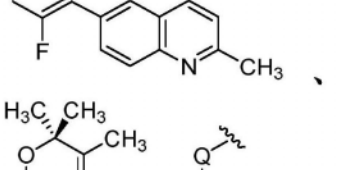
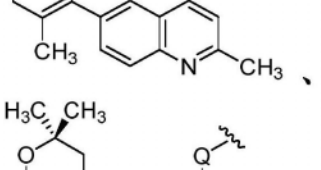
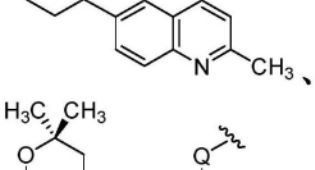
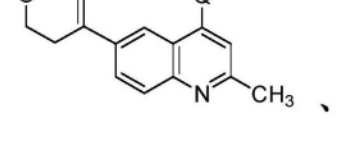
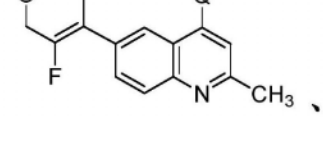
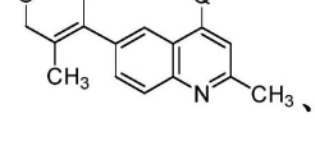
44.权利要求1-3、10-14和18-24中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有。

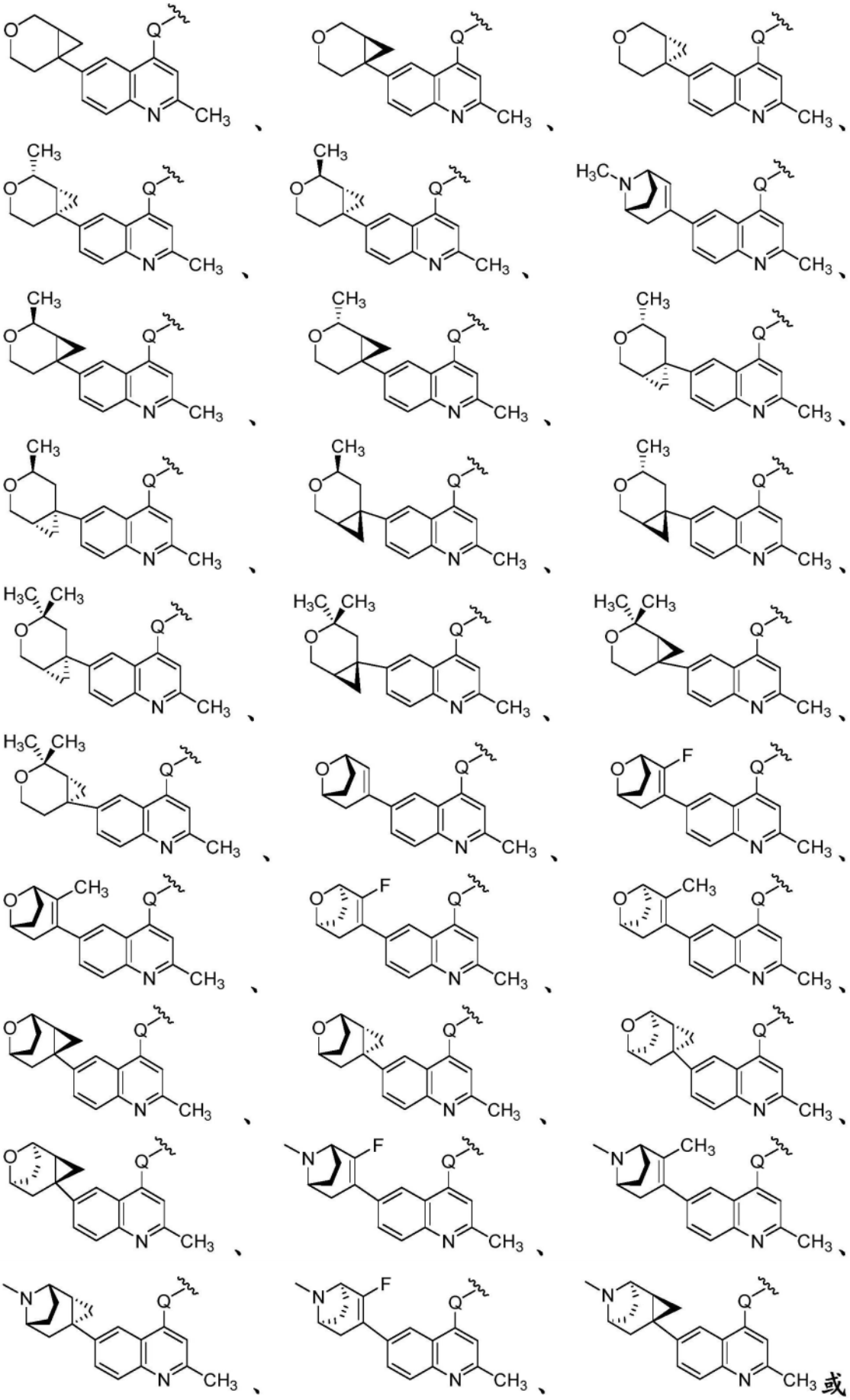




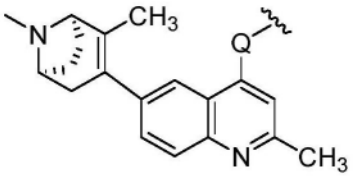
的结构,其中Q是O或NH。

45.权利要求1-3、10-14和18-25中的任一项所述的化合物,其中结构部分 

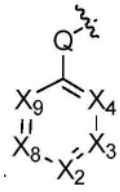
具有、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

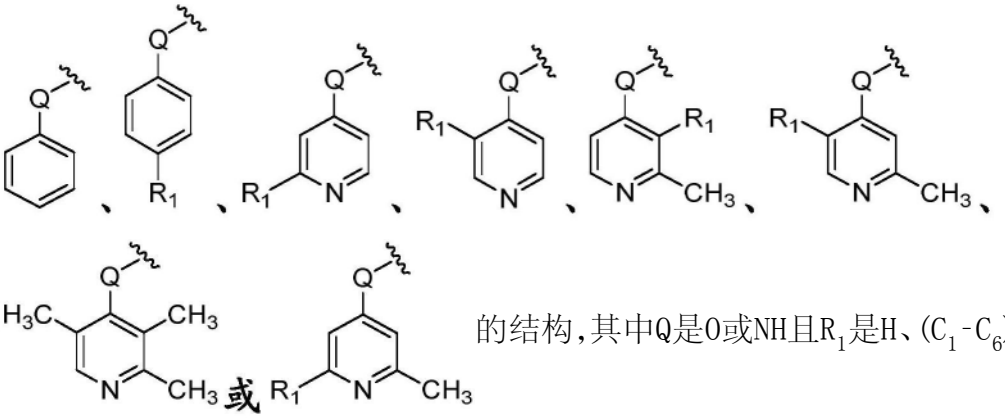


或

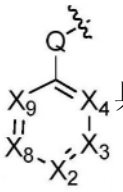


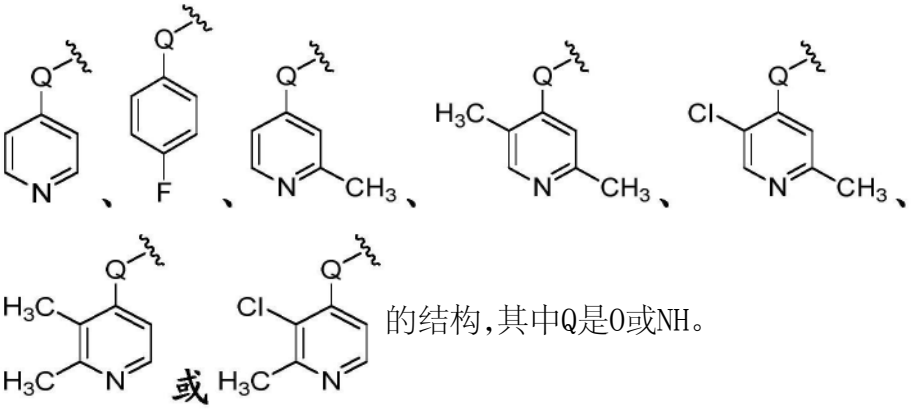
的结构,其中Q是O或NH。

46.权利要求1-3和15-24中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有



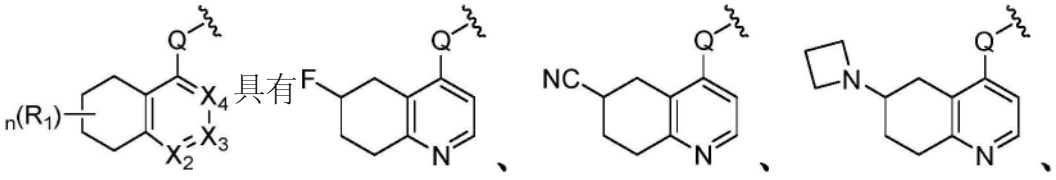
的结构,其中Q是O或NH且$R_1$是H、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)杂环烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基或卤素。

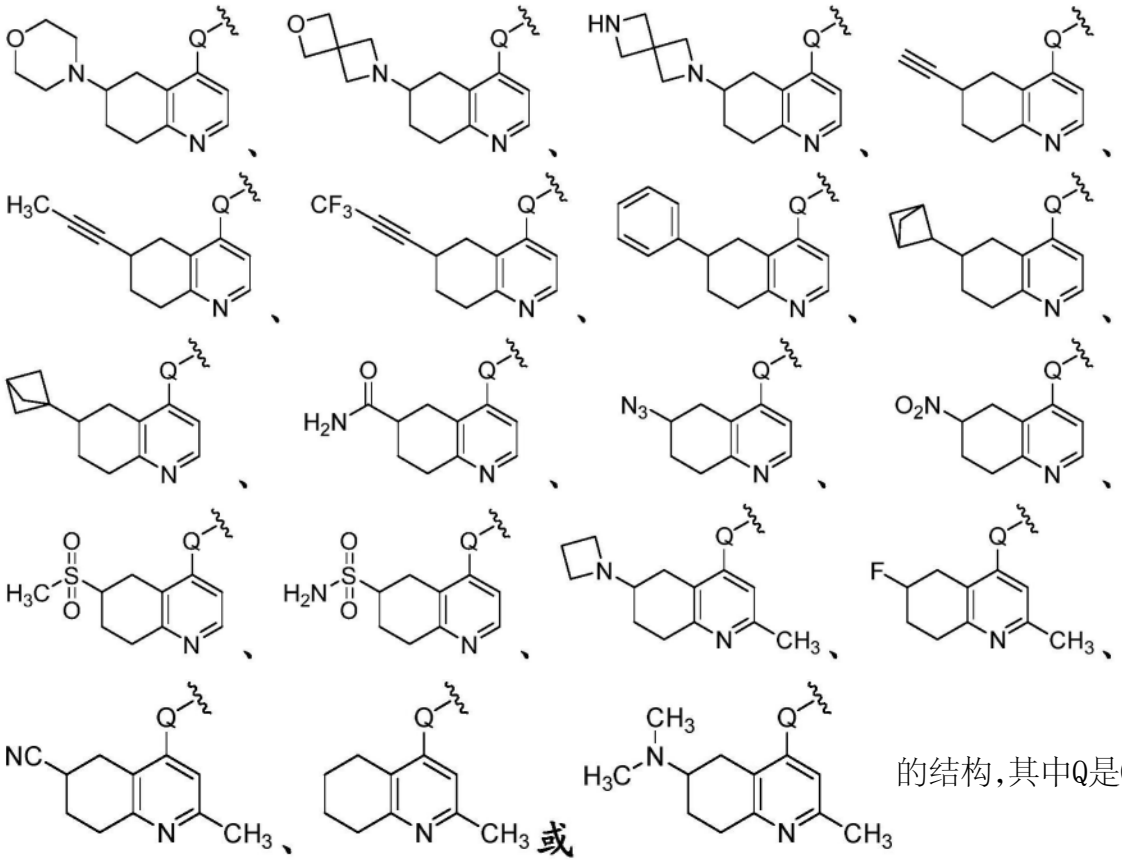
47.权利要求1-3、15-24和46中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有



的结构,其中Q是O或NH。

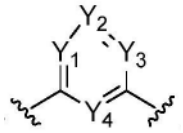
48.权利要求1-3、5-8和14-19中的任一项所述的化合物,其中结构部分

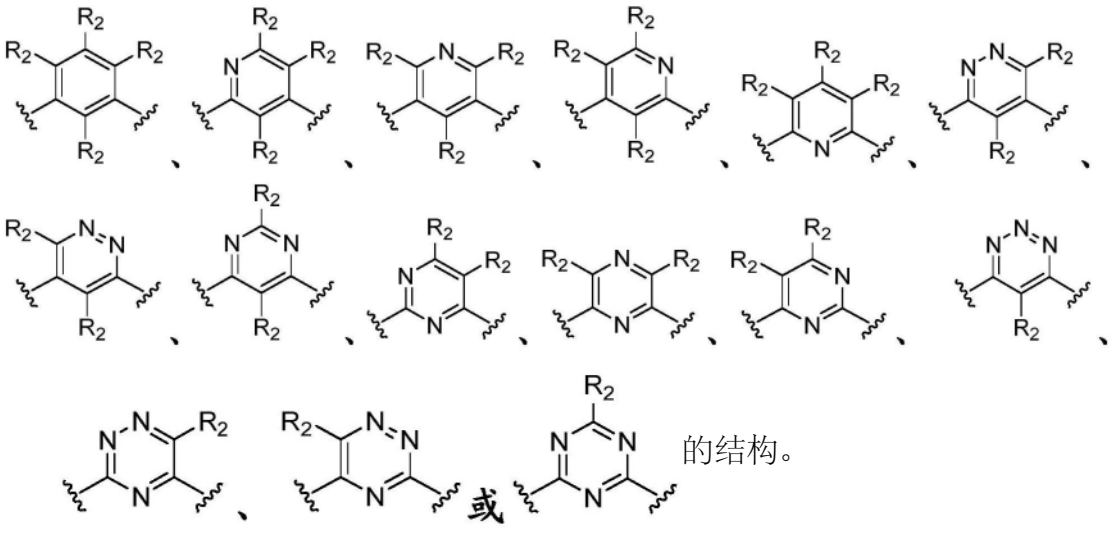




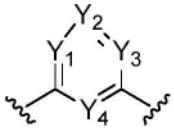
的结构,其中Q是O或NH。

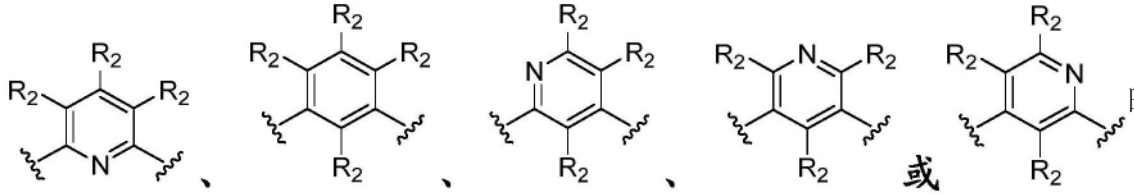
49.权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式Ia的式。

50.权利要求1或49所述的化合物,其中结构部分  具有

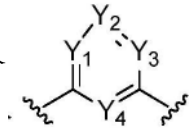


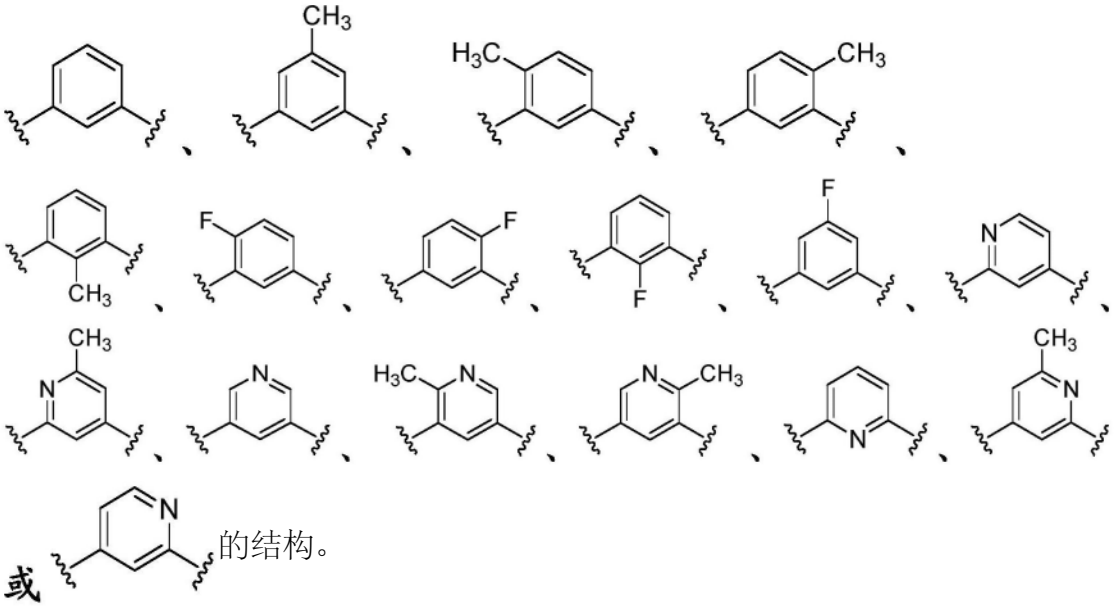
的结构。

51.权利要求1和49-50中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

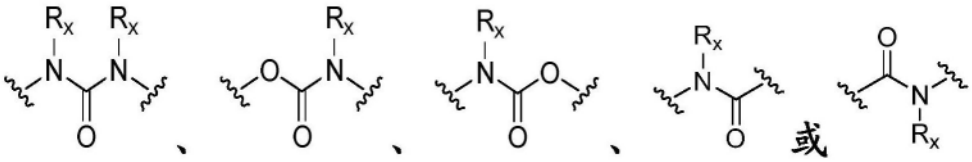

的结构。

52.权利要求1和49-51中的任一项所述的化合物,其中$R_2$的每次出现独立地是H、卤素、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。

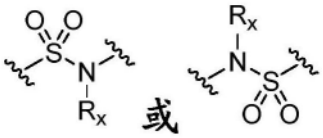
53.权利要求1和49-52中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有


的结构。

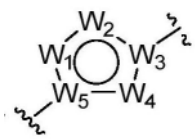
54.权利要求1或49-53中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有


的结构。

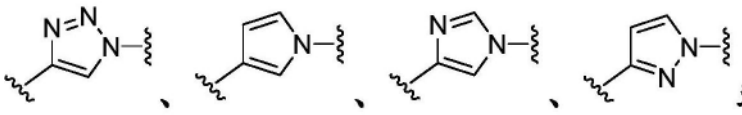
55.权利要求1或49-53中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

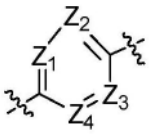

的结构。

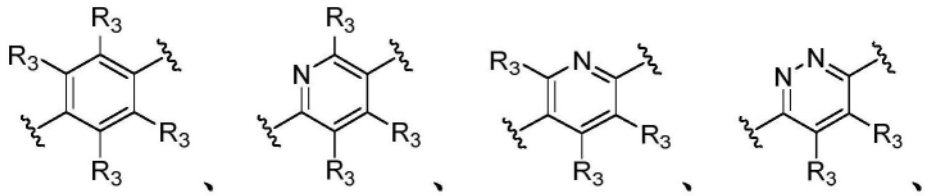
56.权利要求1或49-53中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

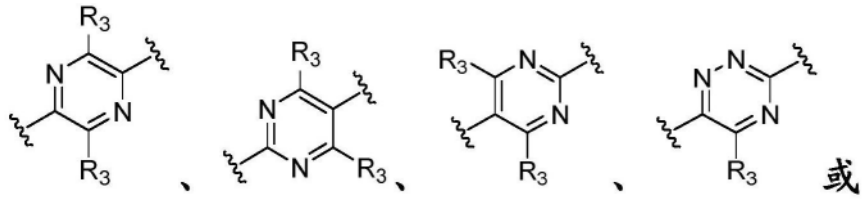

的结构。

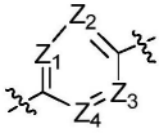
57.权利要求1、49-53和56中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

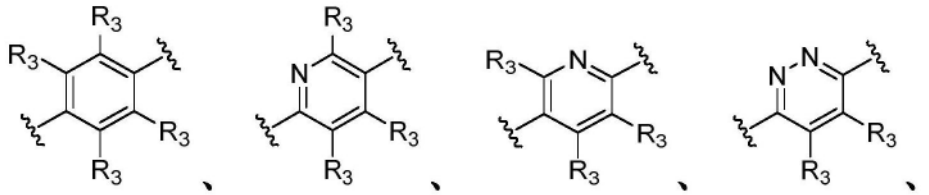

的结构。

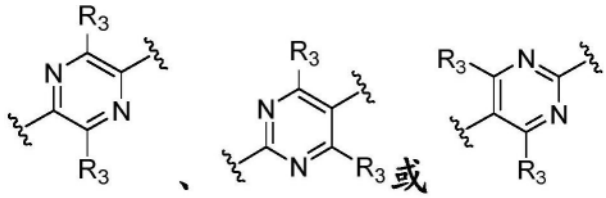
58.权利要求1和49-57中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有



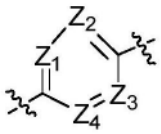

的结构。

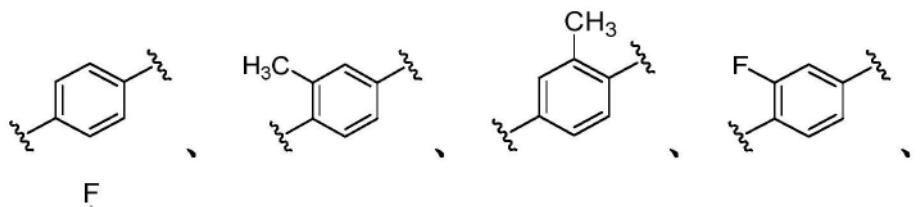
59.权利要求1和49-58中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有

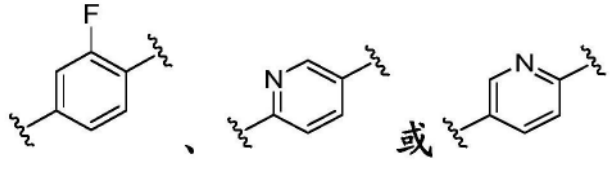


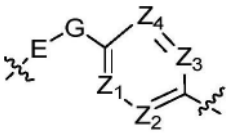

的结构。

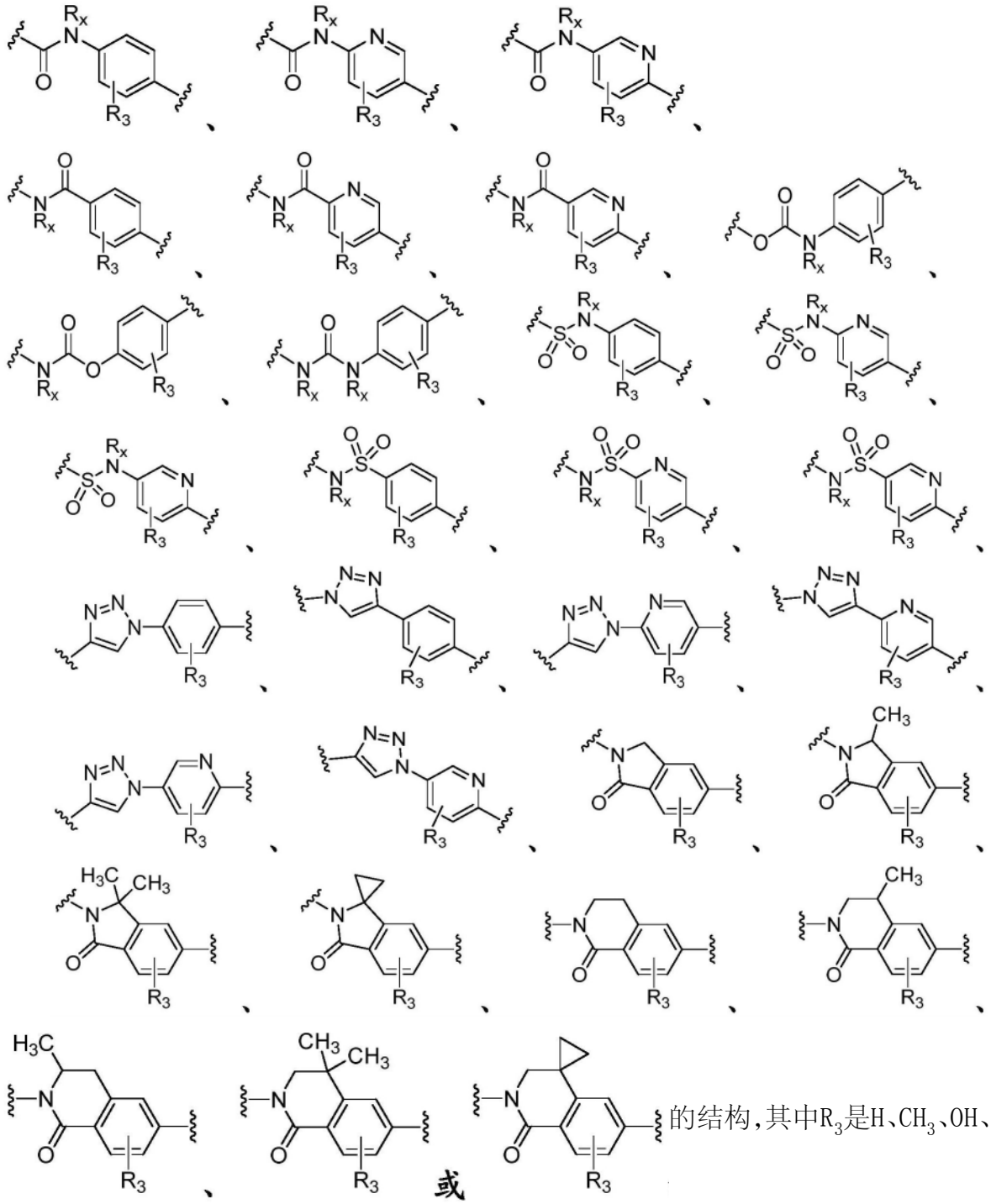
60.权利要求1和49-59中的任一项所述的化合物,其中$R_3$的每次出现是H、卤素、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。

61.权利要求1和49-60中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有

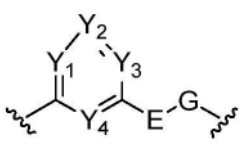


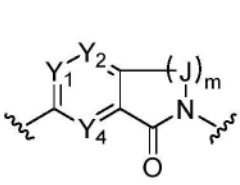
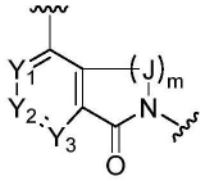
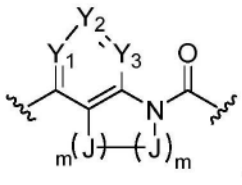
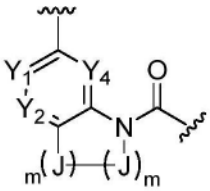

的结构。

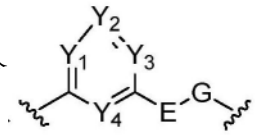
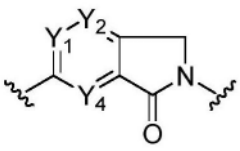
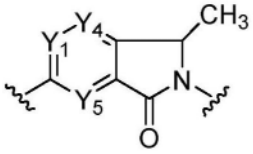
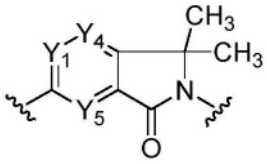
62.权利要求1和49-61中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

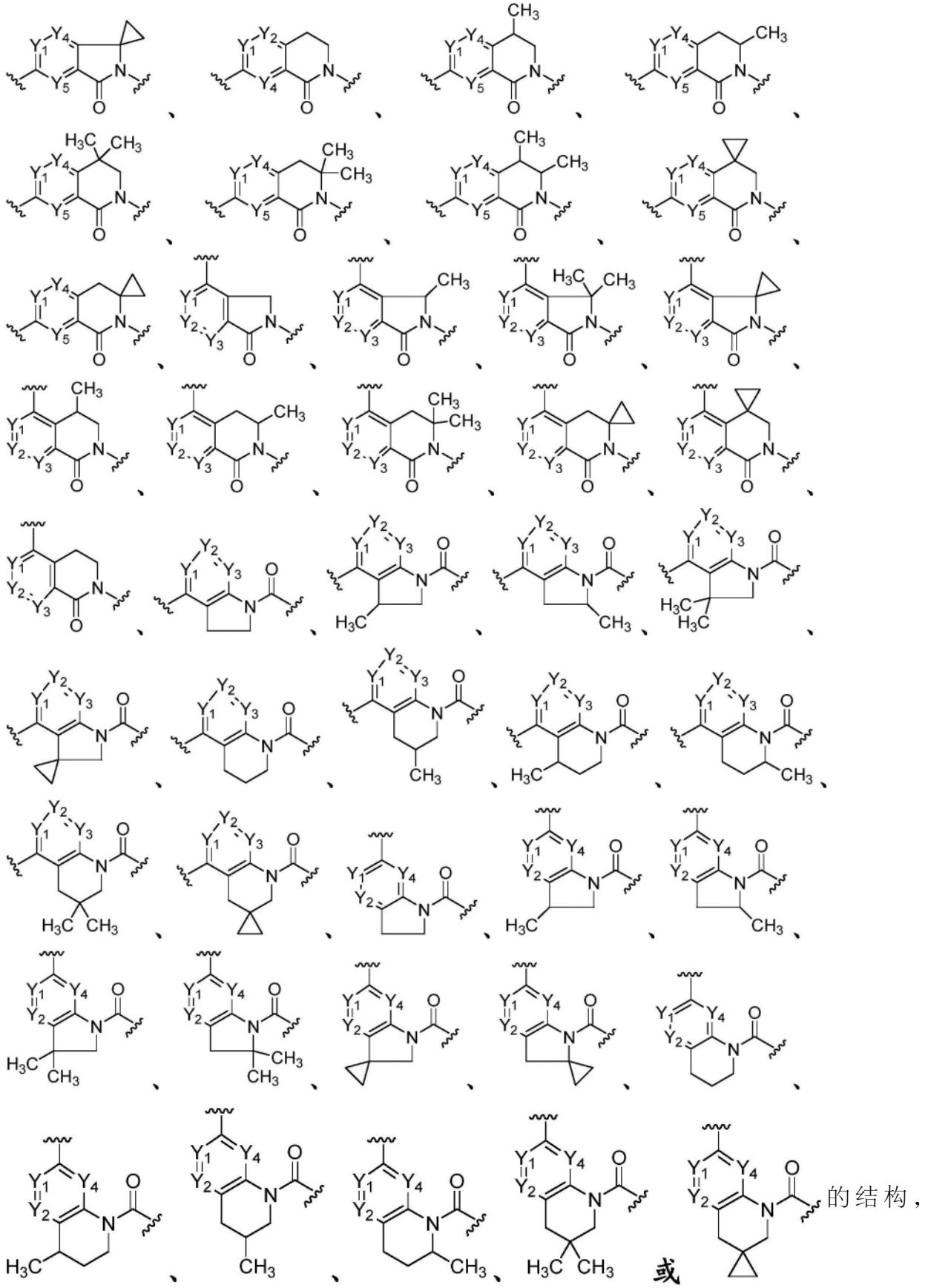


的结构,其中$R_3$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$;且其中$R_x$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

63.权利要求1或49所述的化合物,其中结构部分  具有

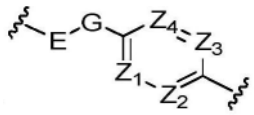
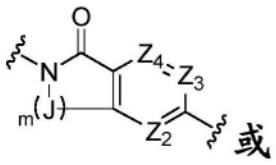
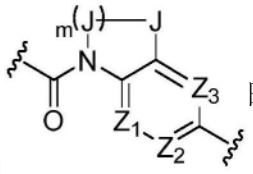
、、或的结构，其中m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_y)_2$，且$R_y$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、O$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_y$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。

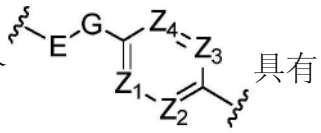
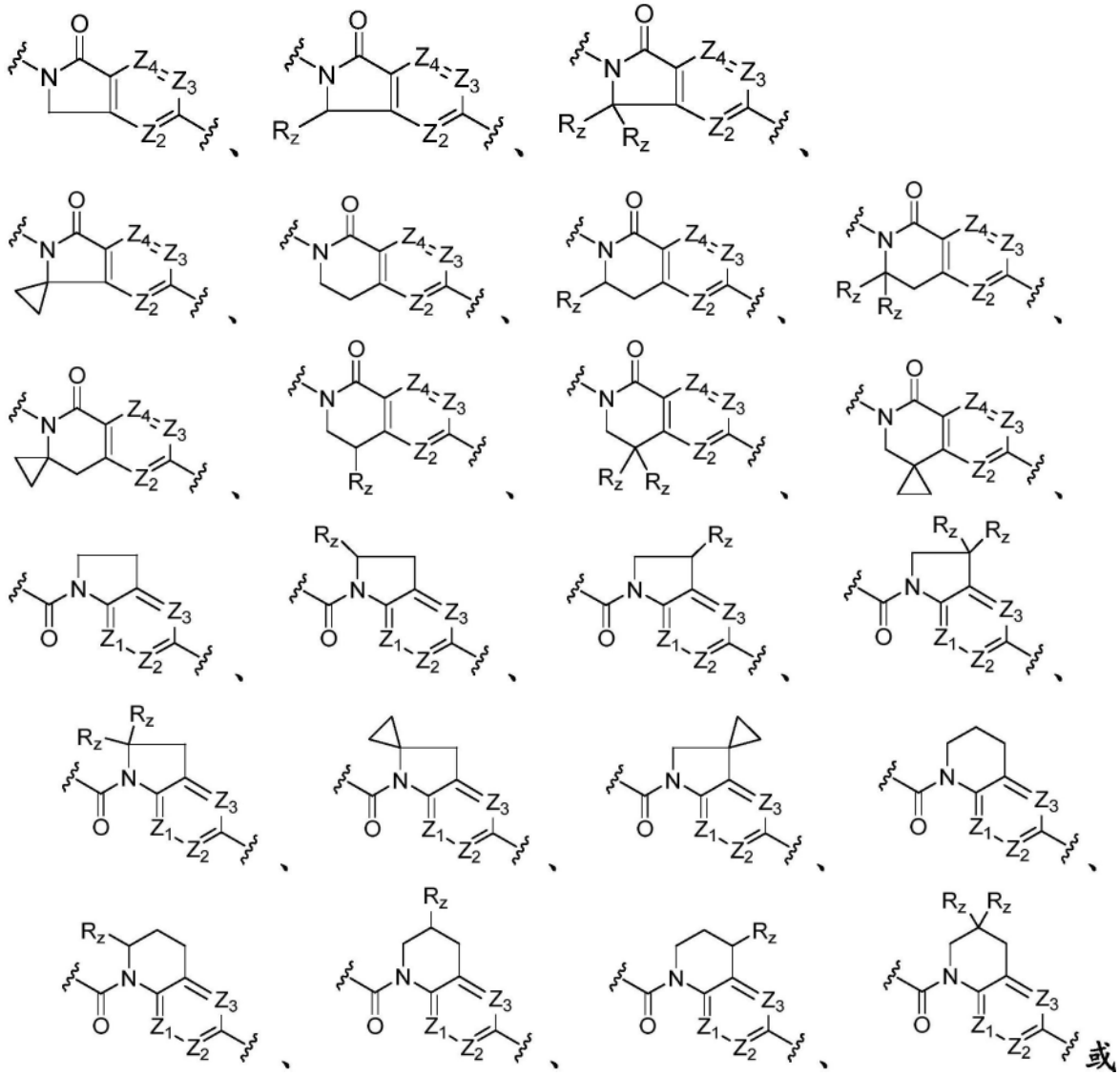
64.权利要求1、49和63中的任一项所述的化合物，其中结构部分具有、、、

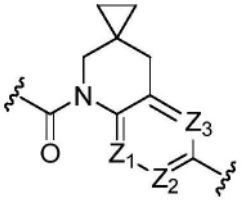


的结构，

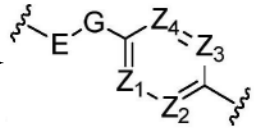
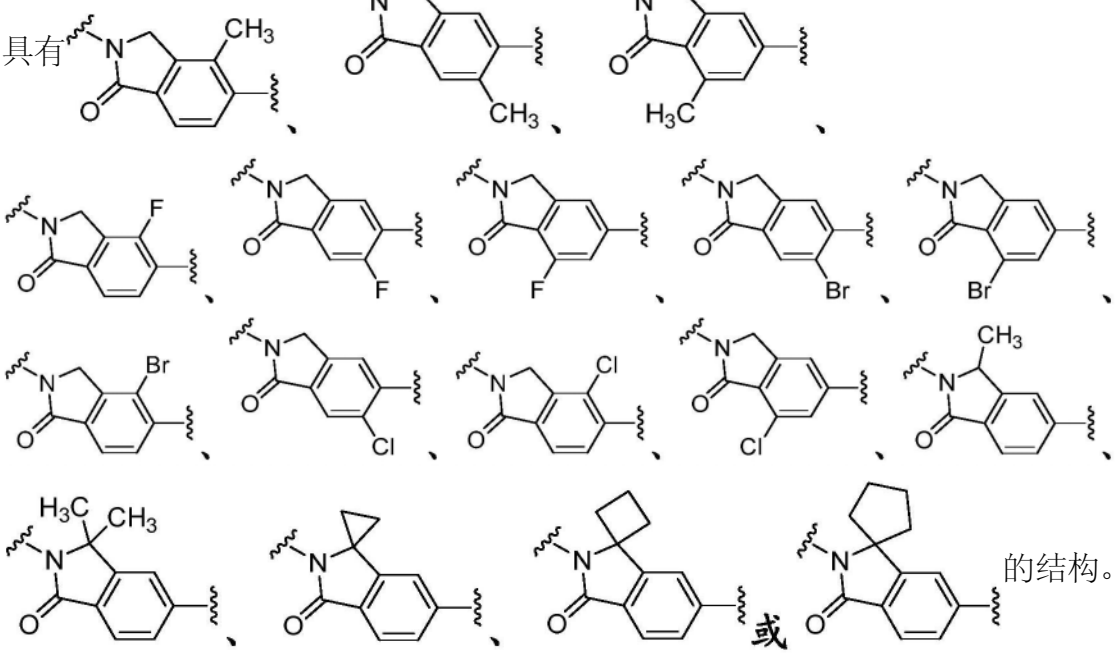
其中$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$和$Y_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。

65.权利要求1或49所述的化合物，其中结构部分  具有  或  的结构，其中m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_z)_2$，且$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、O$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。

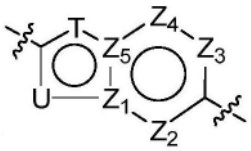
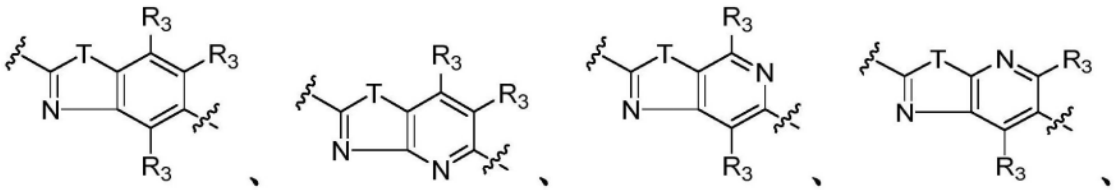
66.权利要求1、49和65中的任一项所述的化合物，其中结构部分  具有  或

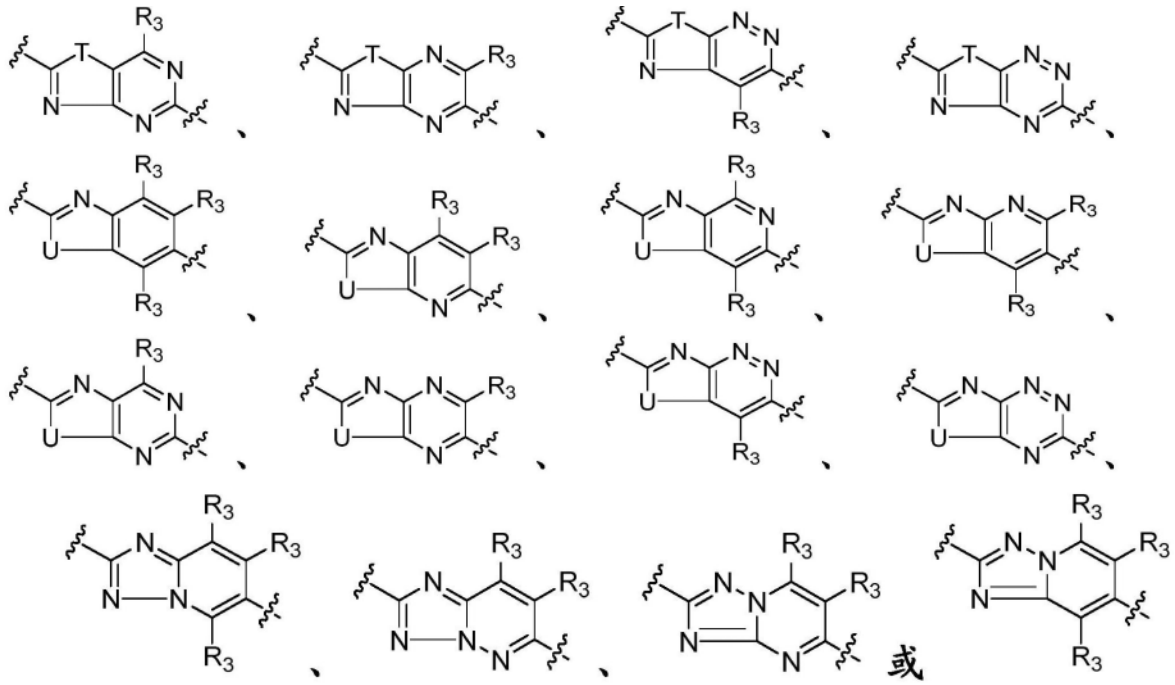


的结构,其中$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。

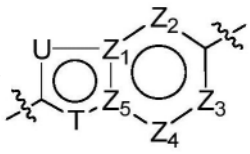
67.权利要求1、49、65和66中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有的结构。

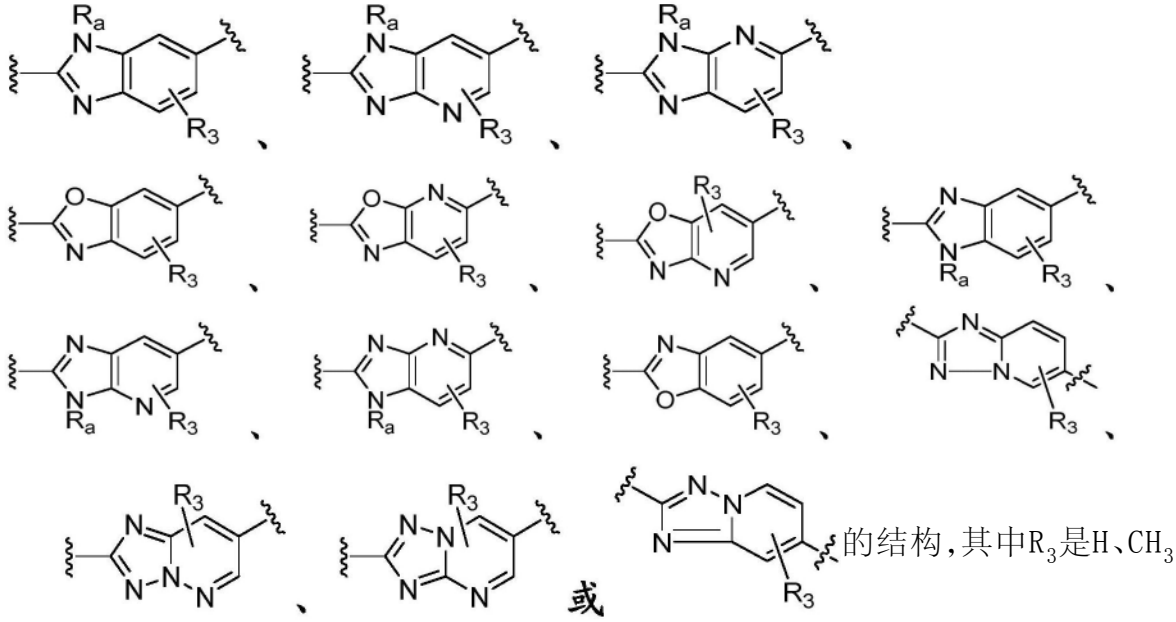
68.权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式Ib的式。

69.权利要求1或68所述的化合物,其中结构部分具有

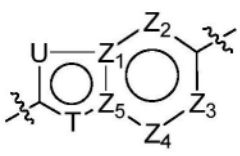


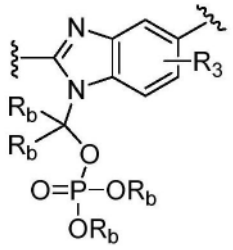
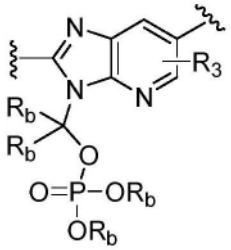
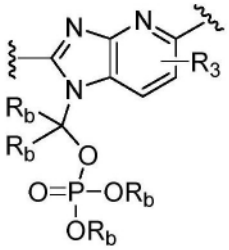
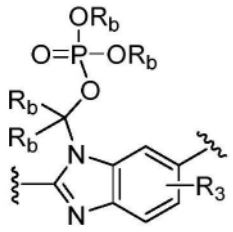
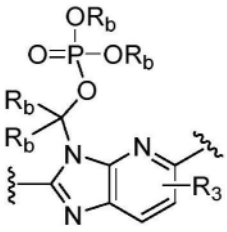
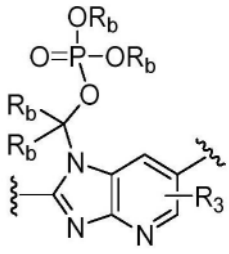
的结构,其中在化合价允许的情况下,T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

70.权利要求1和68-69中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有



的结构,其中$R_3$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$;且其中$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

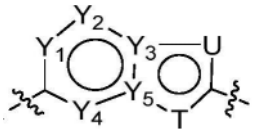
71.权利要求1和68-69中的任一项所述的化合物,其中结构部分  具有

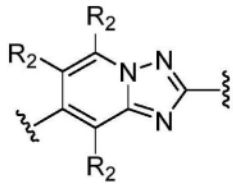
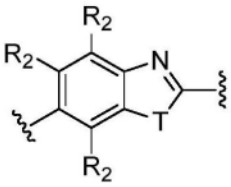
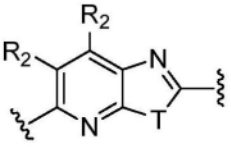
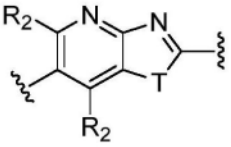
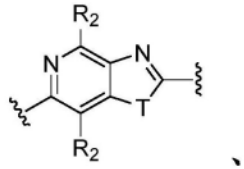
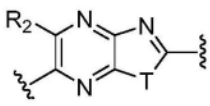
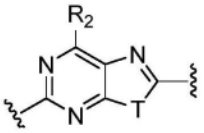
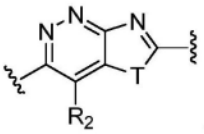
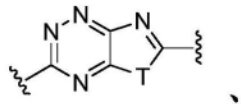
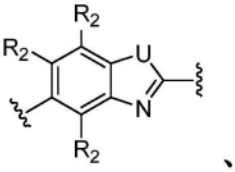
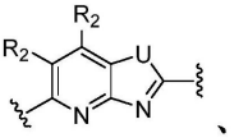
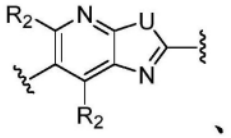
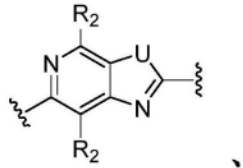
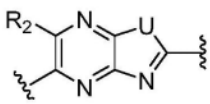
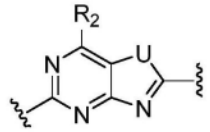
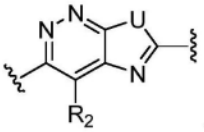
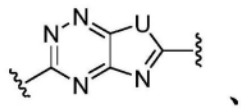
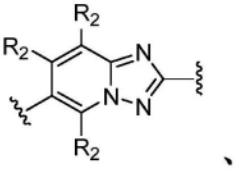
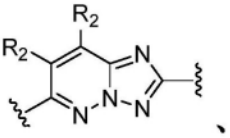
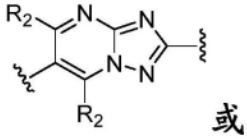
、、、、或的结构。

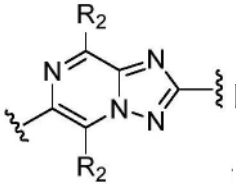
72.权利要求69或72所述的化合物,其中$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

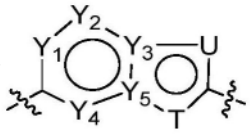
73.权利要求69或72所述的化合物,其中$R_b$的每次出现独立地是H、$CH_3$、$CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。

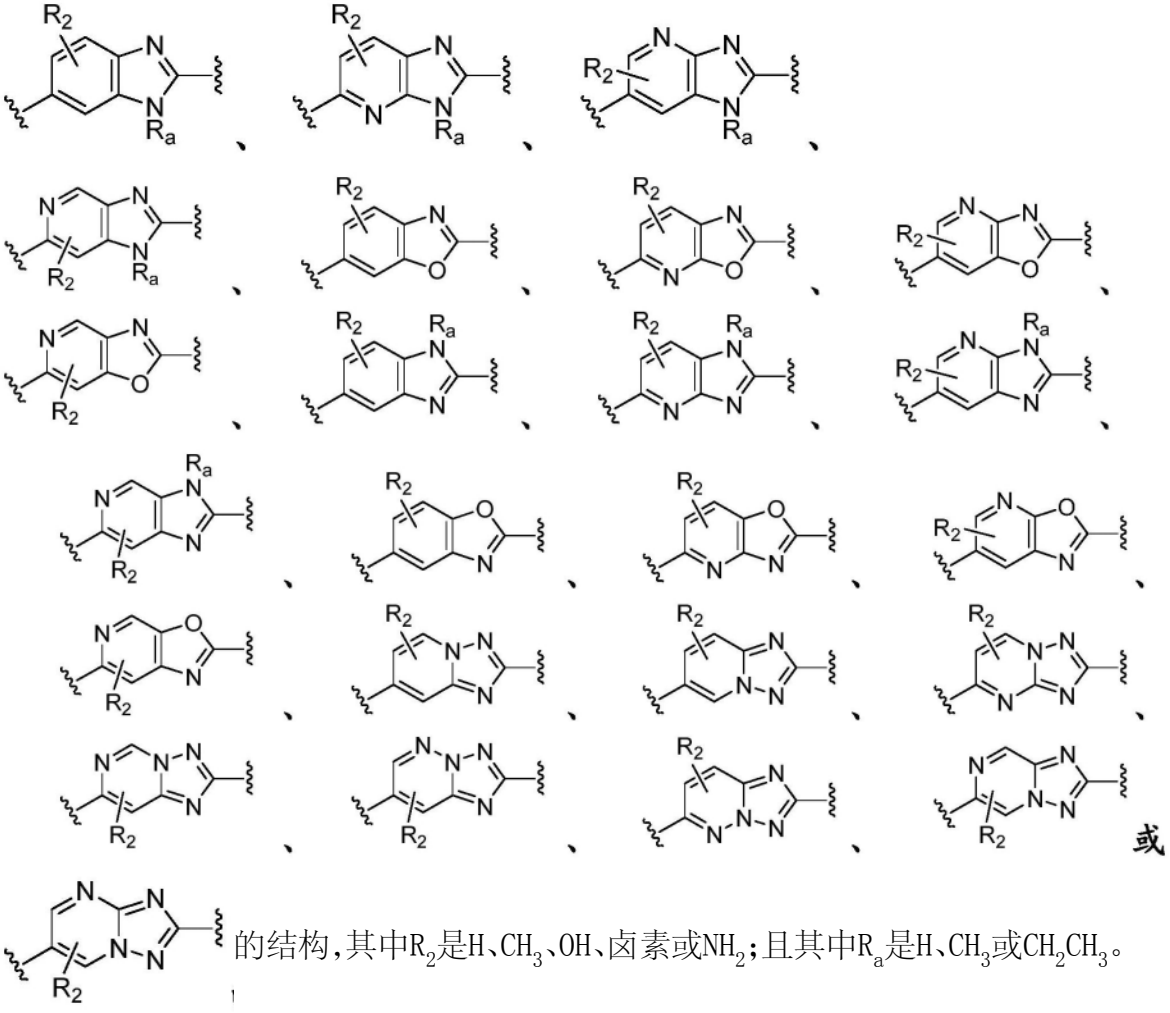
74.权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式Ic的式。

75.权利要求1或74所述的化合物,其中结构部分具有

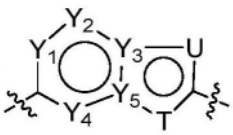
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或

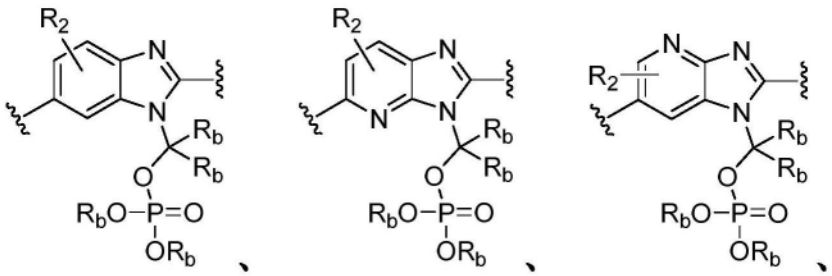
的结构,其中在化合价允许的情况下,T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、N(C=O)$R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

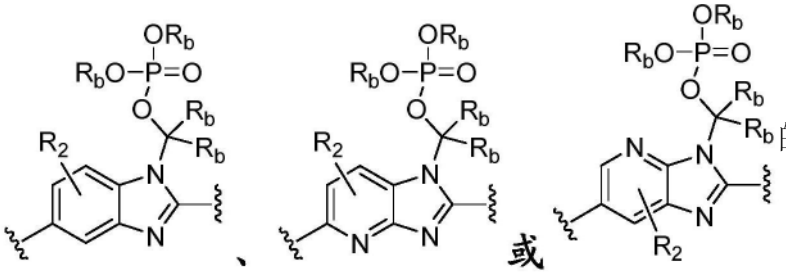
76.权利要求1和74-75中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有



的结构,其中$R_2$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$;且其中$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

77.权利要求1和74-75中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有



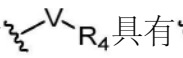
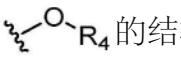


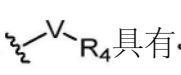
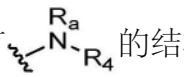
的结构。

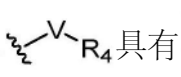
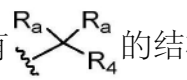
78.权利要求75或77所述的化合物,其中$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基。

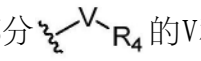
79.权利要求75和77-78中的任一项所述的化合物,其中$R_b$的每次出现独立地是H、$CH_3$、$CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。

80.权利要求1和74-77中的任一项所述的化合物,其中$R_2$的每次出现独立地是H、$CH_3$、OH、$NH_2$或卤素。

81.权利要求1所述的化合物,其中结构部分具有的结构。

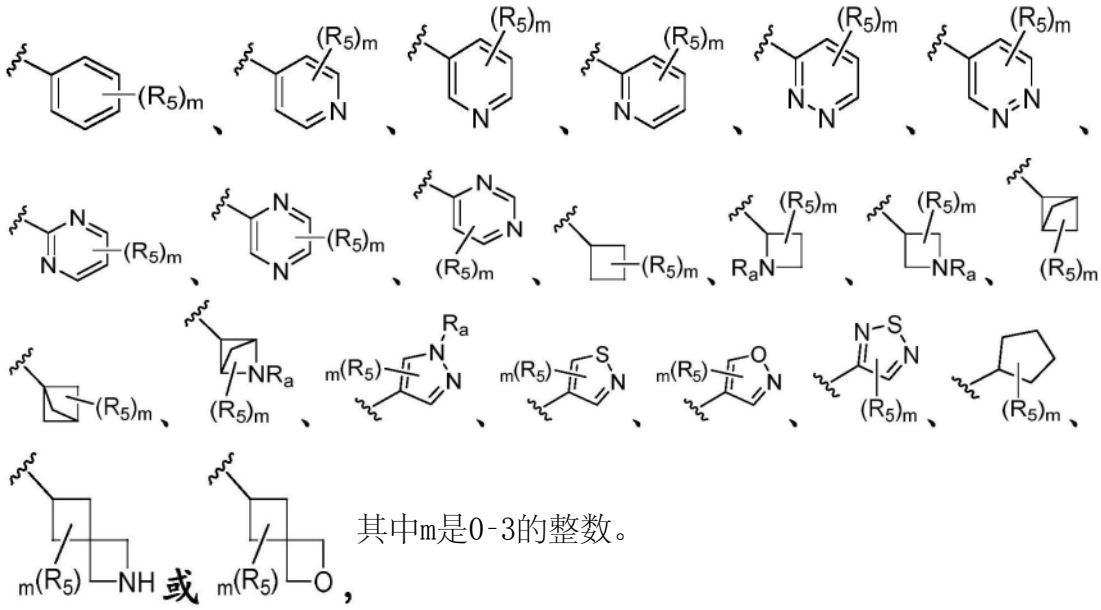
82.权利要求1所述的化合物,其中结构部分具有的结构。

83.权利要求1所述的化合物,其中结构部分具有的结构。

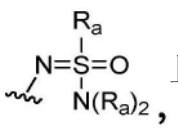
84.权利要求1所述的化合物,其中结构部分的V和$R_4$一起形成$(C_4-C_{10})$杂螺烷基。

85.权利要求1所述的化合物,其中V不存在。

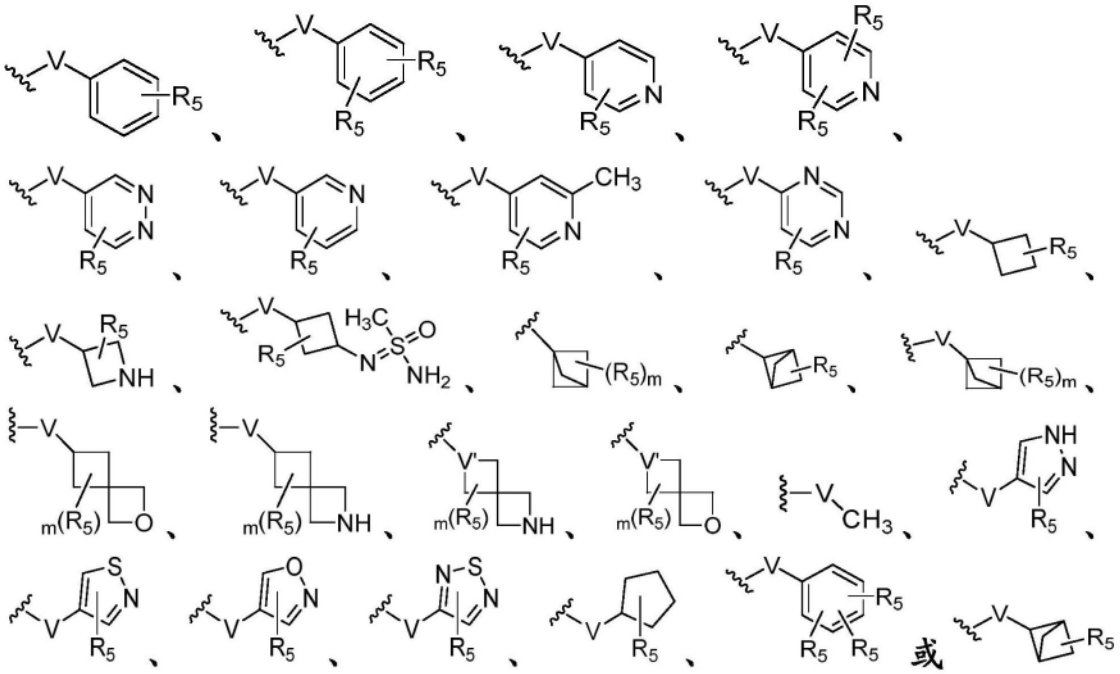
86.权利要求1和81-85中的任一项所述的化合物,其中$R_4$是$(C_1-C_6)$烷基、




其中m是0-3的整数。

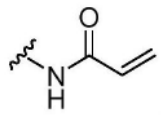
87.权利要求1或86所述的化合物,其中$R_5$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$OR_a$、OH、$NH_2$、$N(R_a)COR_a$、CN、$CF_3$、$(C_1-C_6)$卤代烷基或且$R_a$的每次出现独立地是H、$(C_2-C_6)$烯基或$(C_1-C_6)$烷基。

88.权利要求1、81-84和86-87中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有



的结构,其中V是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$且V'是$CR_a$或N。

89.权利要求1或88所述的化合物,其中$R_5$的每次出现独立地是H、$CH_3$、卤素、OH、CN、

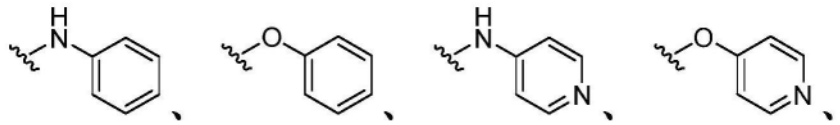


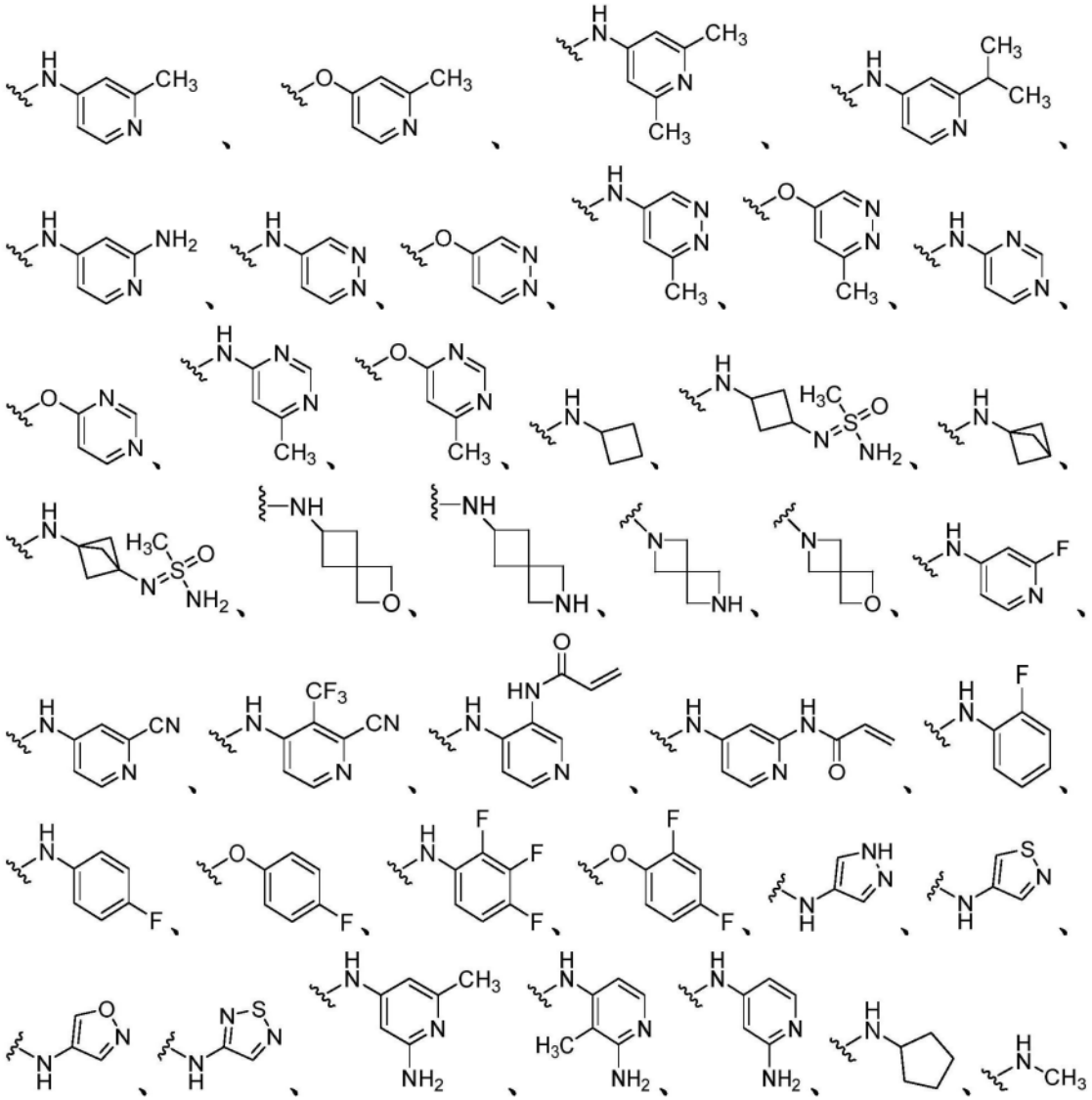
$CF_3$、$(C_1-C_6)$卤代烷基或$NH_2$。

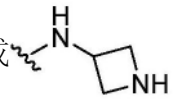
90.权利要求1、19-20、21、69和87中的任一项所述的化合物,其中$R_a$的每次出现独立地是H、$(C_2-C_6)$烯基或$(C_1-C_6)$烷基。

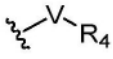
91.权利要求1、19-20、21、69、87和90中的任一项所述的化合物,其中$R_a$的每次出现是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

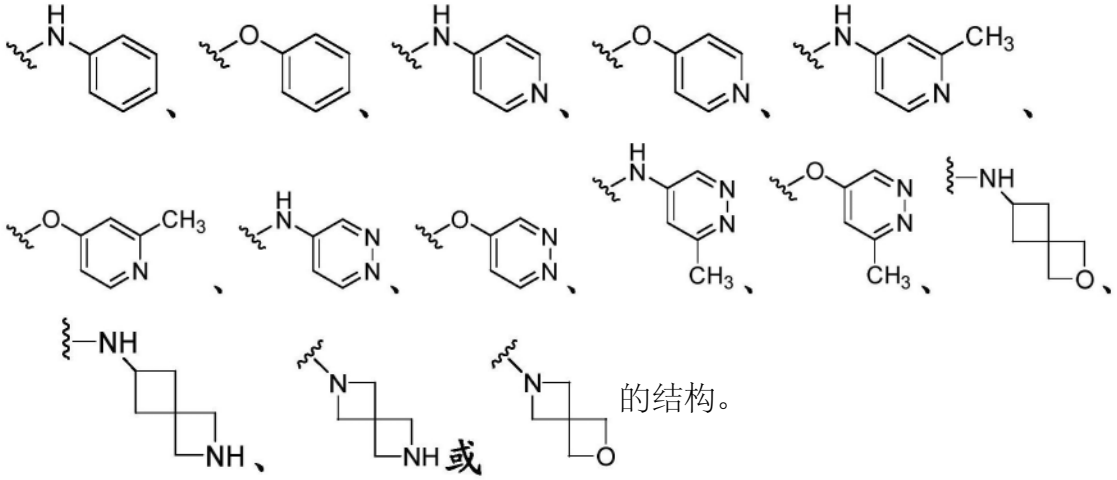
92.权利要求1、81-84和86-91中的任一项所述的化合物,其中结构部分具有





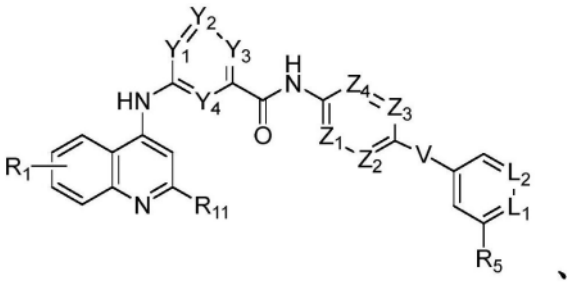
或的结构。

93.权利要求1、81-84和86-92所述的化合物，其中结构部分具有

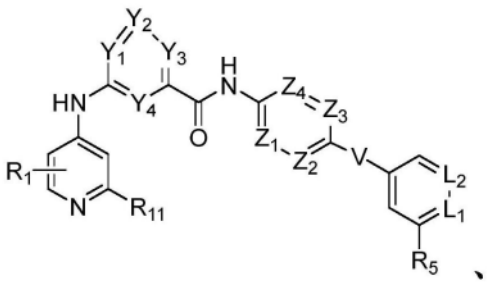


的结构。

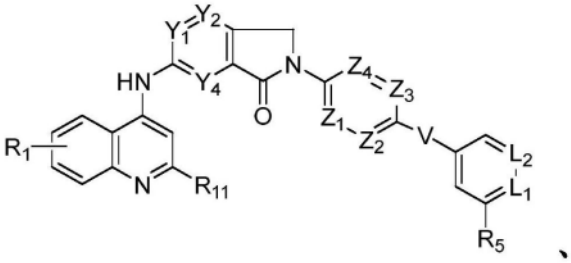
94.权利要求1或49所述的化合物，其中式Ia的化合物具有



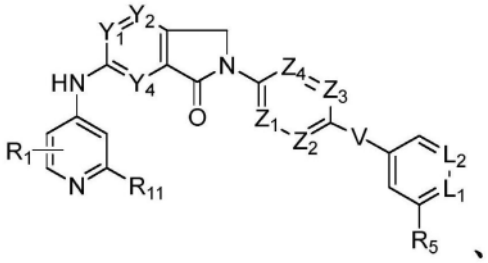
、



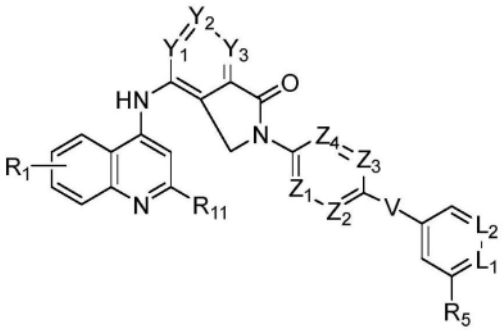
、



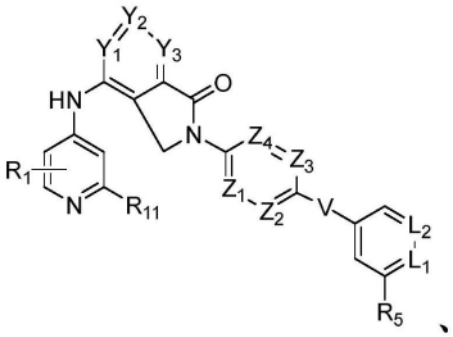
、



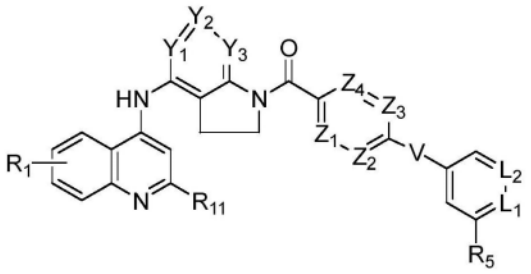
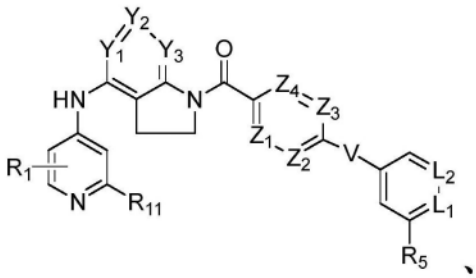
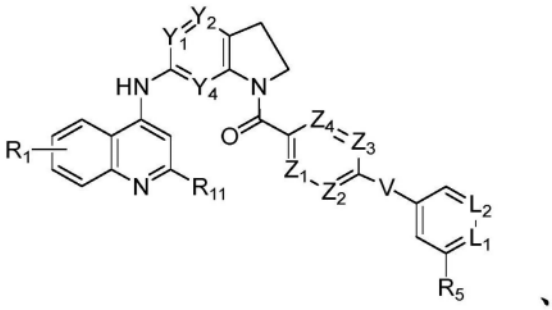
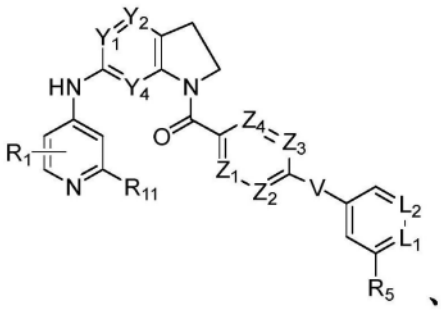
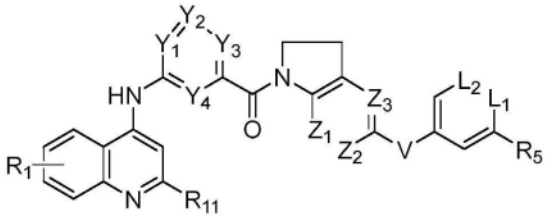
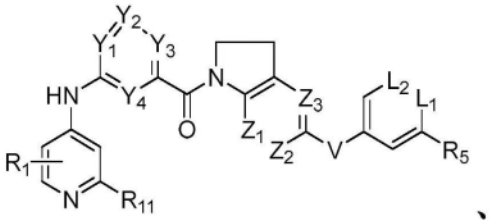
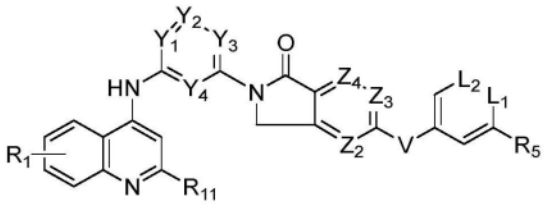
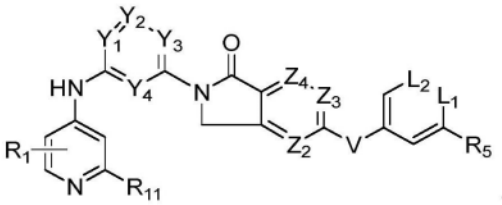
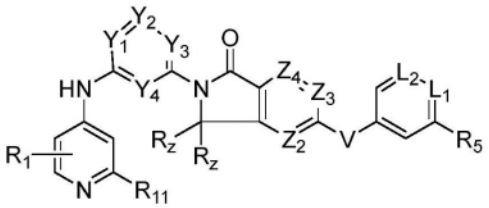
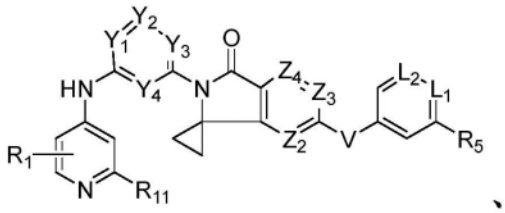
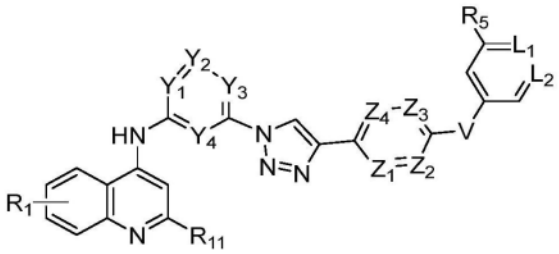
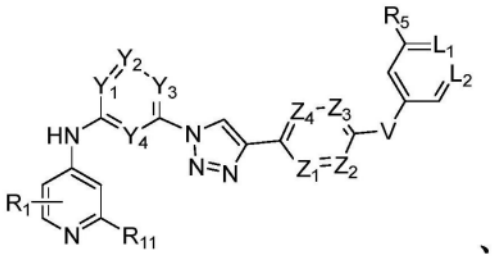
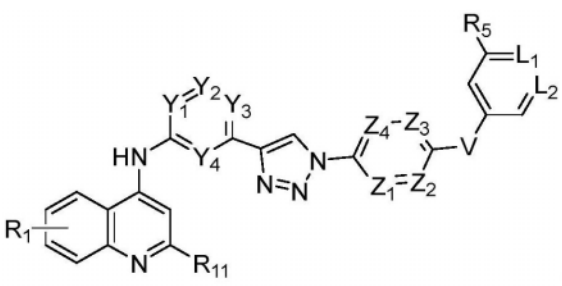
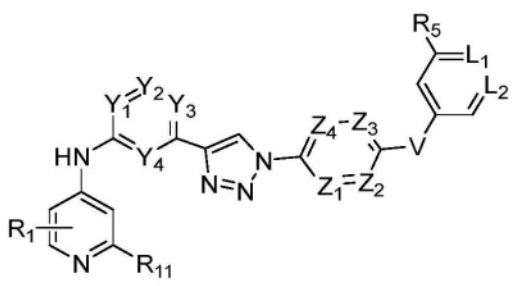
、



、

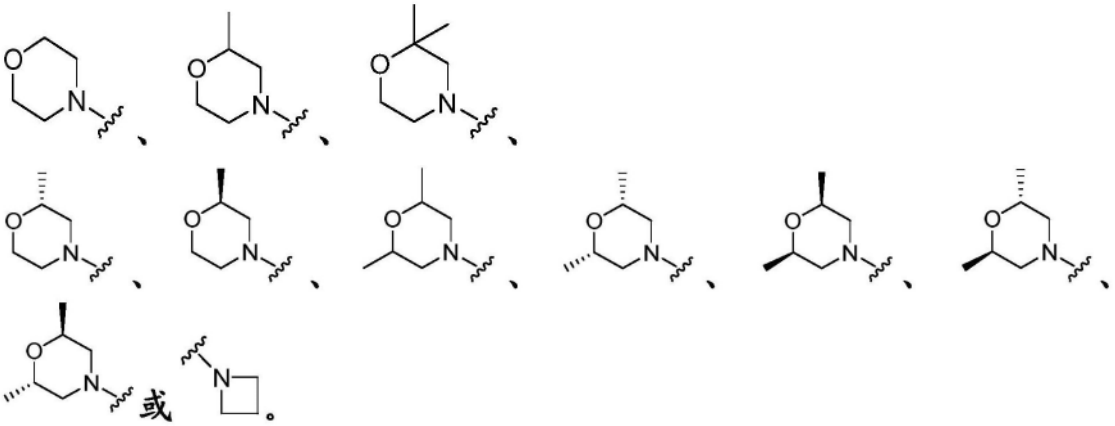


、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

的结

构,其中$R_1$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$N(R_a)_2$、$(C_3-C_7)$杂环烷基或卤素;$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H或$CH_3$;$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$L_1$和$L_2$各自独立地是CH或N;且V是NH或O。

95.权利要求94所述的化合物,其中$R_1$是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NH_2$、$NMe_2$、

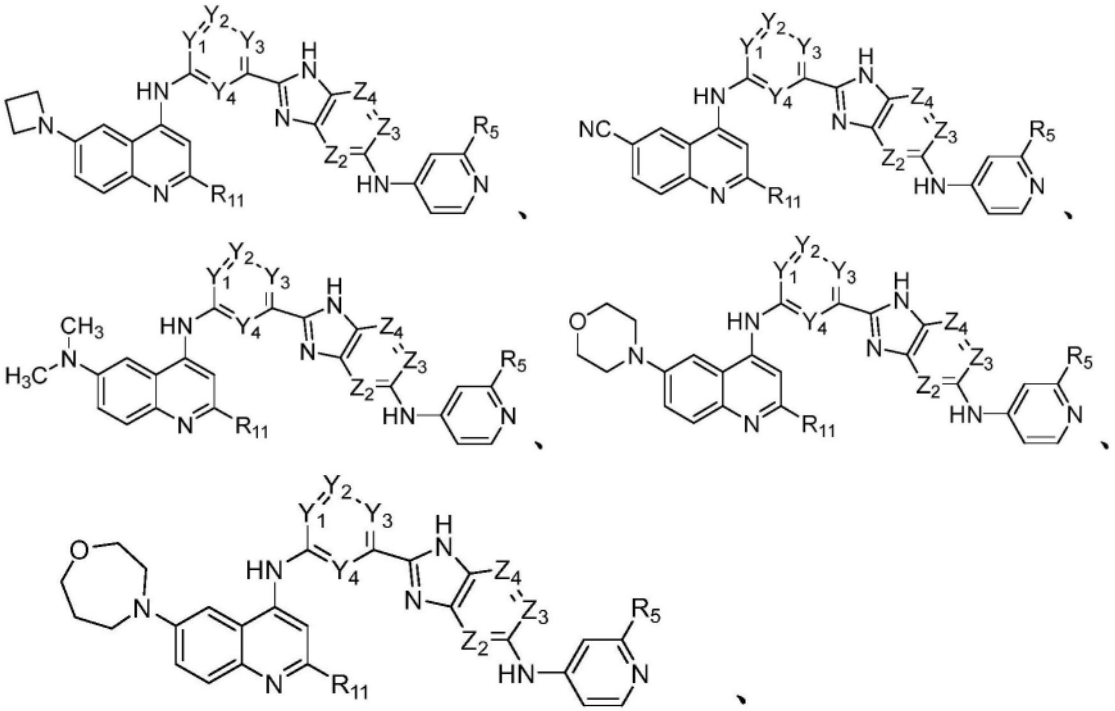


或



。

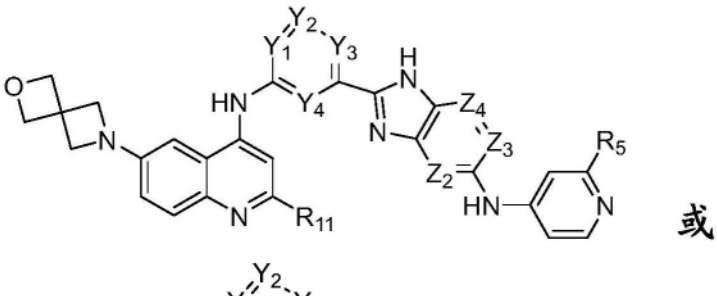
96.权利要求1或68所述的化合物,其中式Ib的化合物具有



、



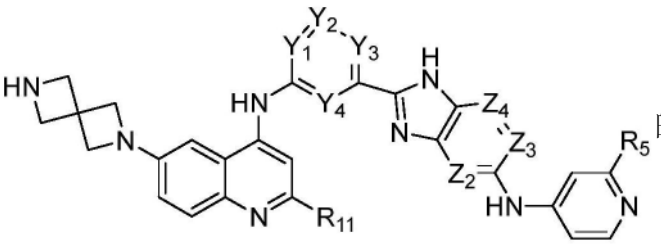
、



、



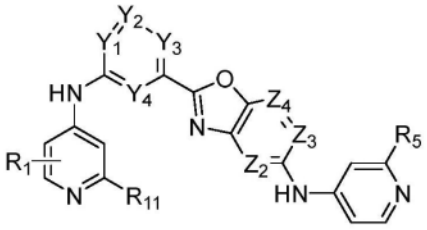
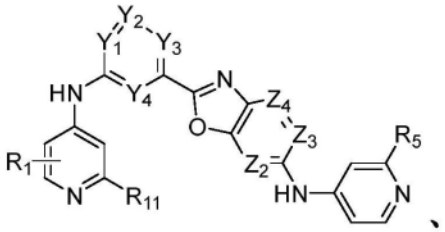
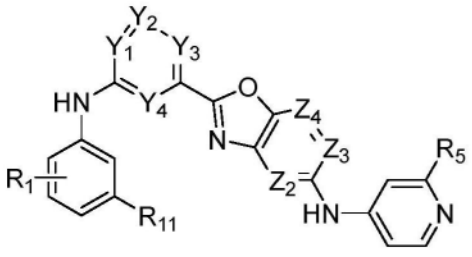
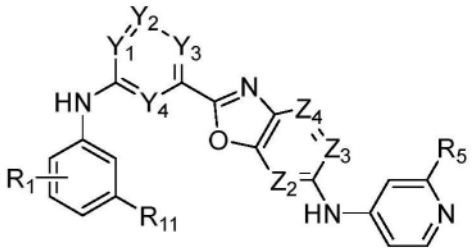
或



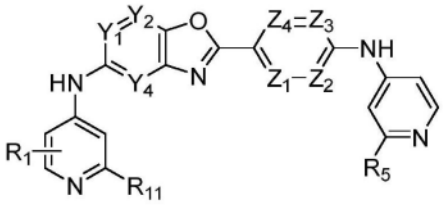
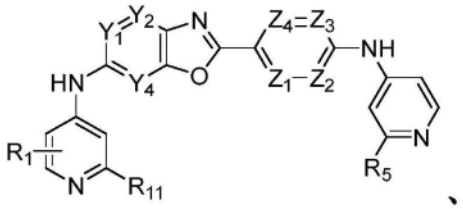
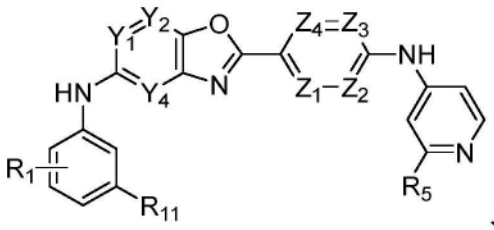
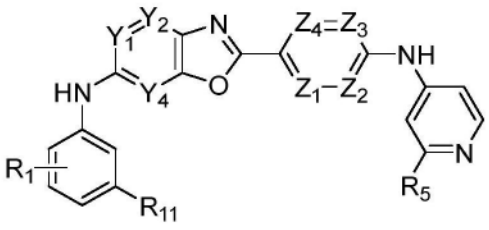
的结构,其中$R_{11}$和$R_5$各自独立地是H或$CH_3$;

且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

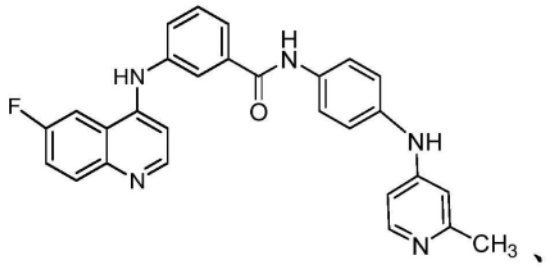
97.权利要求1或68所述的化合物,其中式Ib的化合物具有


、

、

或

的结构,其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

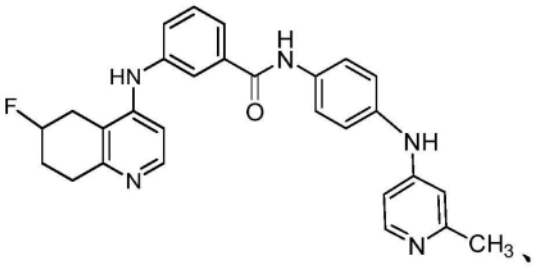
98.权利要求1所述的化合物,其中式Ic的化合物是


、

、

或

其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

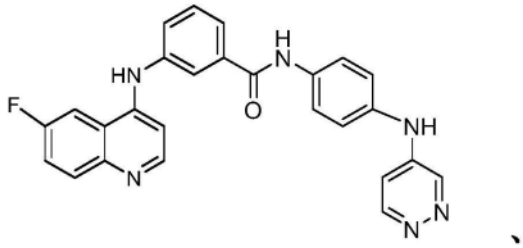
99.权利要求1所述的化合物,其中式Ia的化合物是



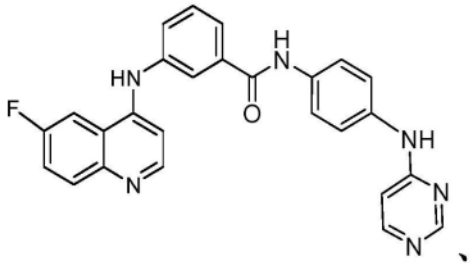
、



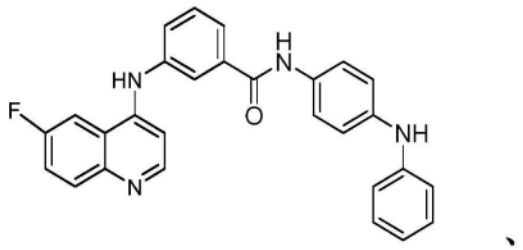
、



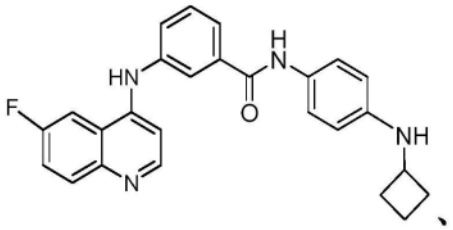
、



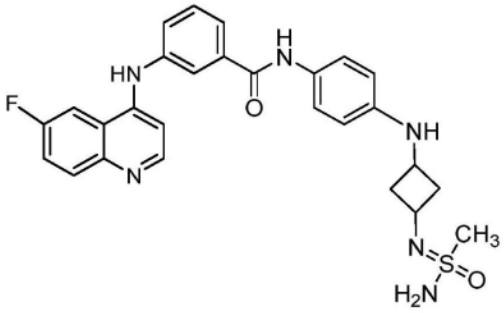
、



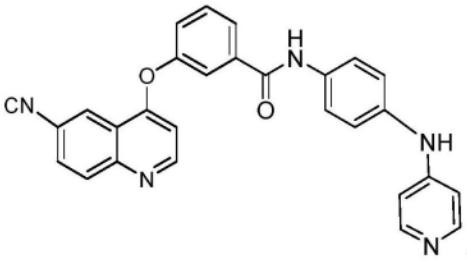
、



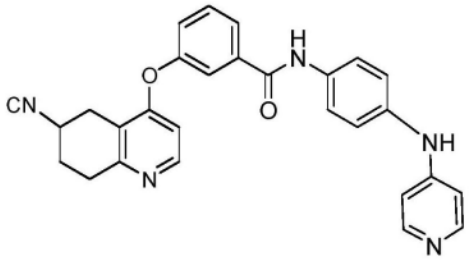
、



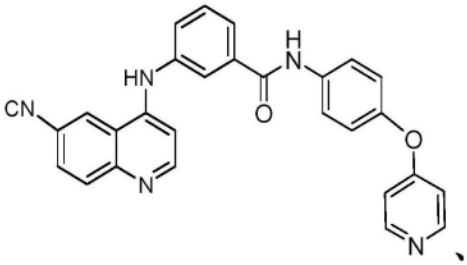
、



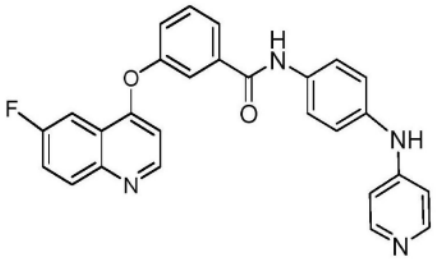
、



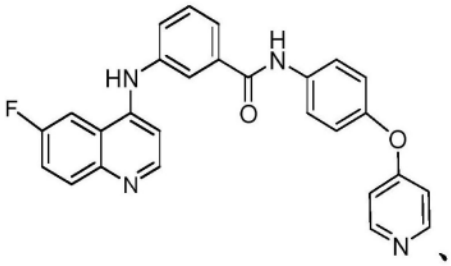
、



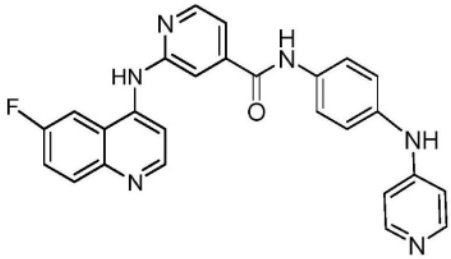
、



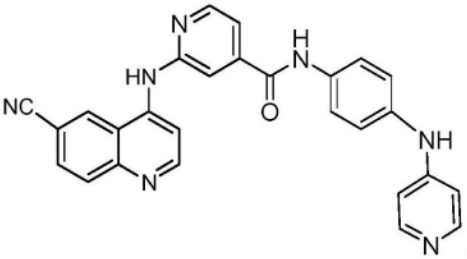
、



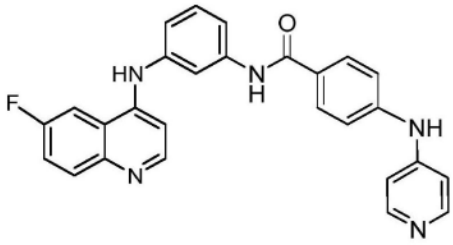
、



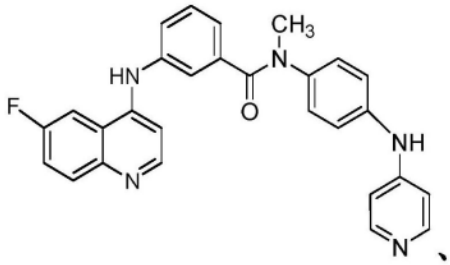
、



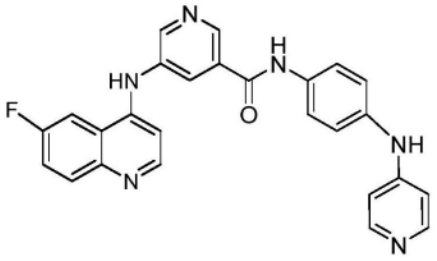
、



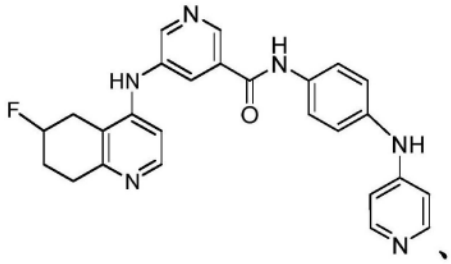
、



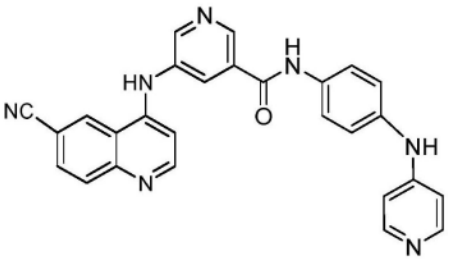
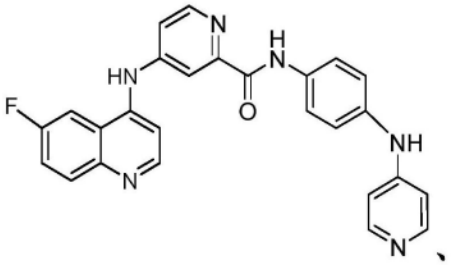
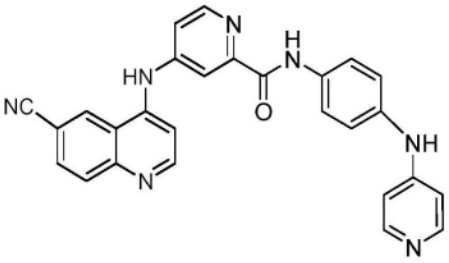
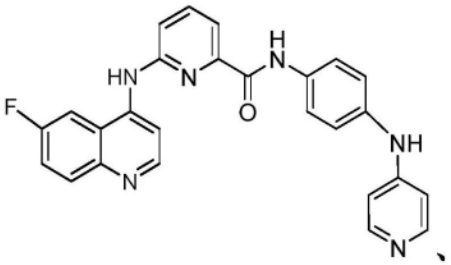
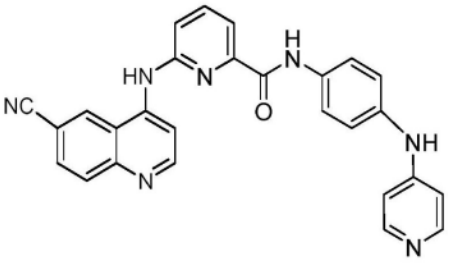
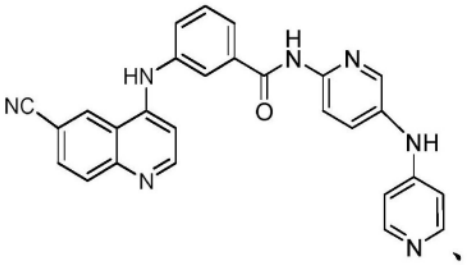
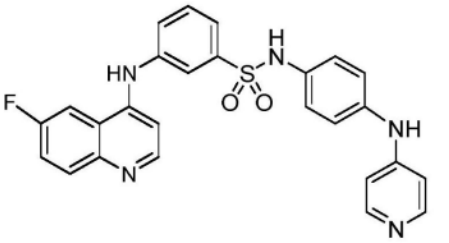
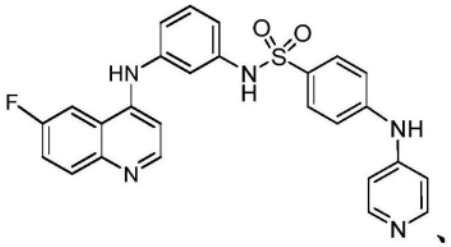
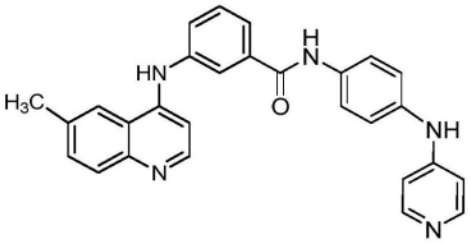
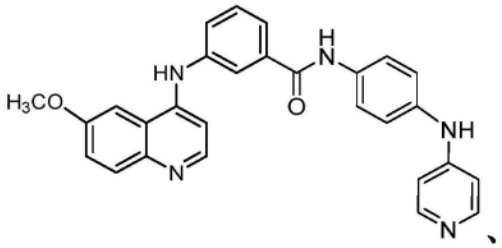
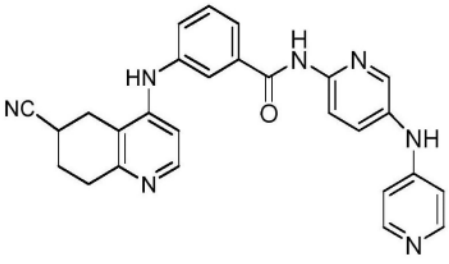
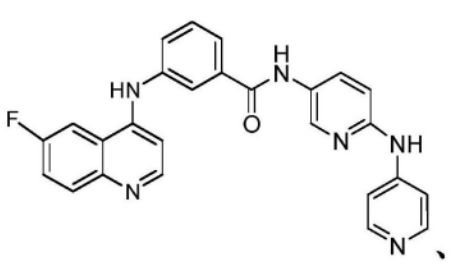
、

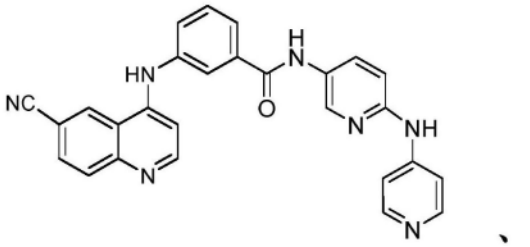


、

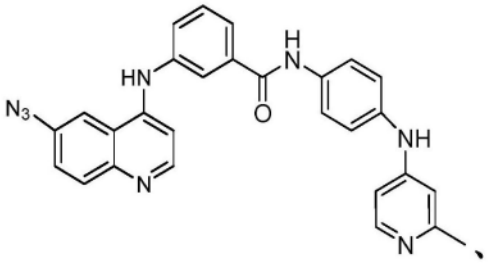


、

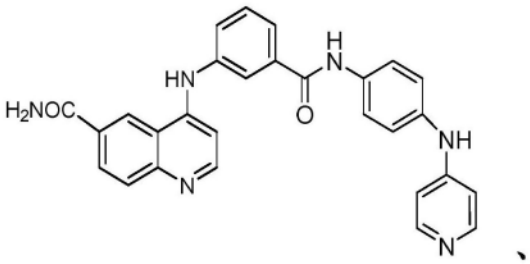

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



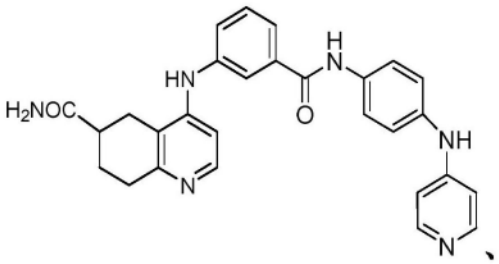
、



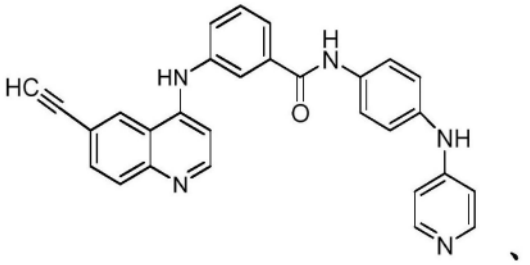
、



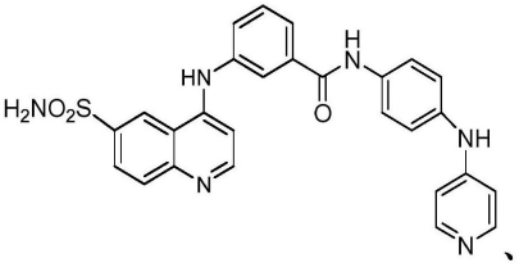
、



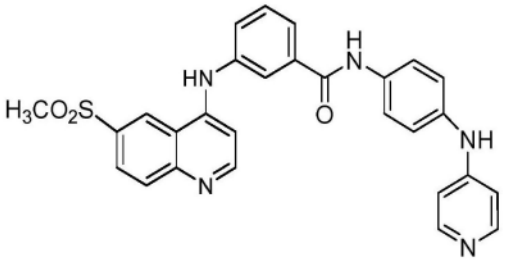
、



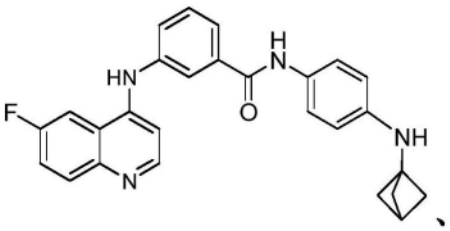
、



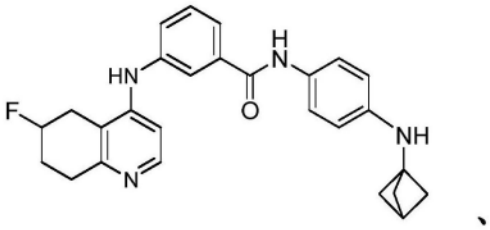
、



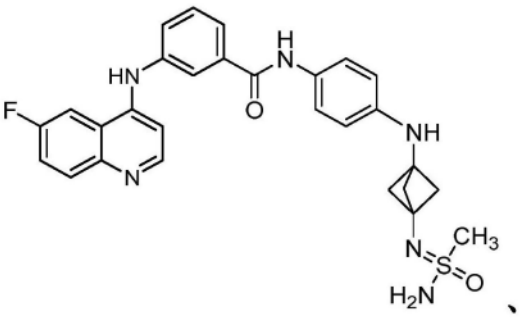
、



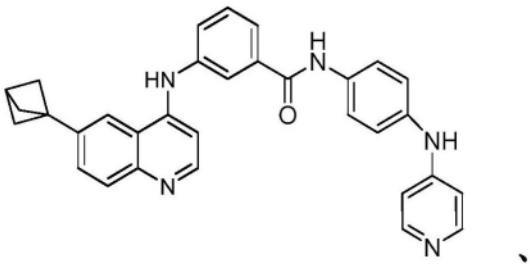
、



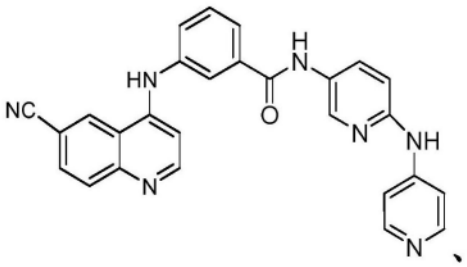
、



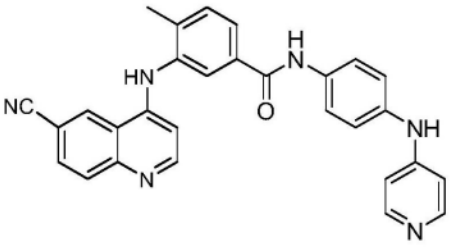
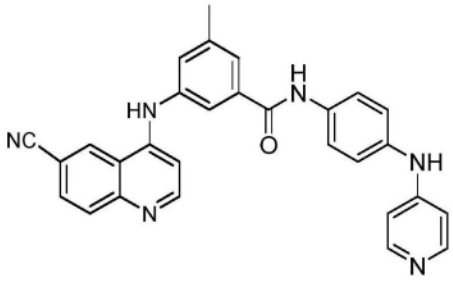
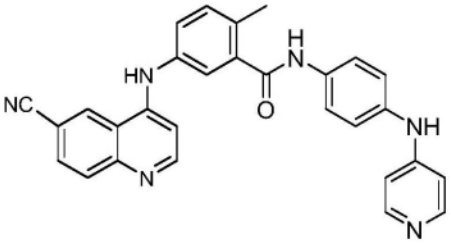
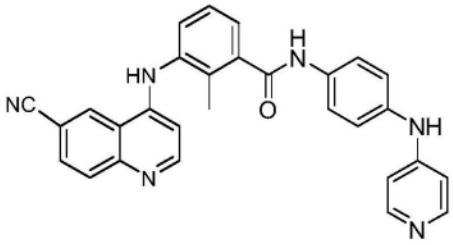
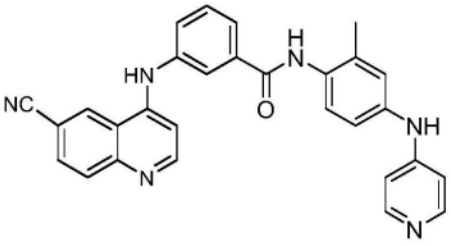
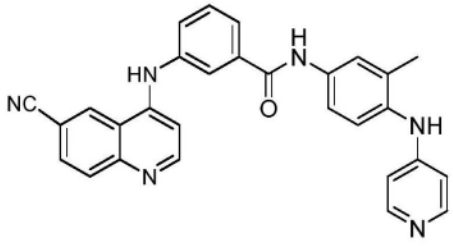
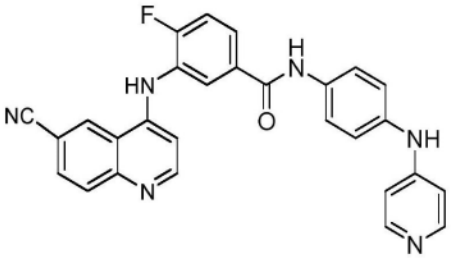
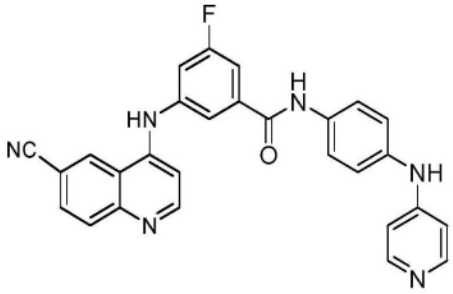
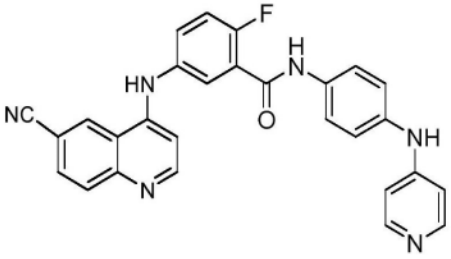
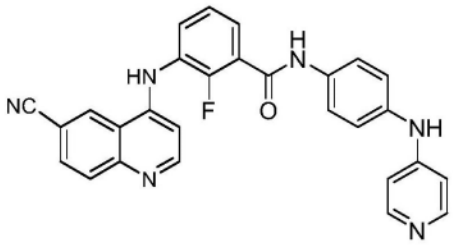
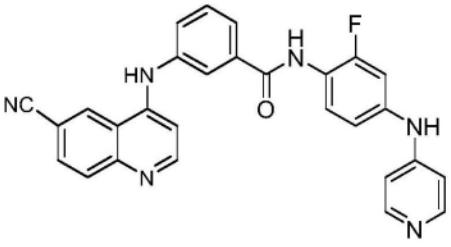
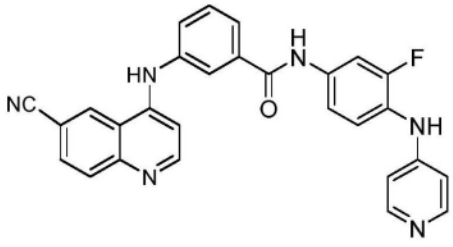
、

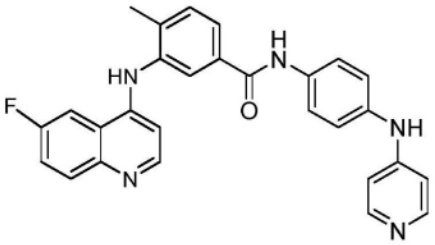
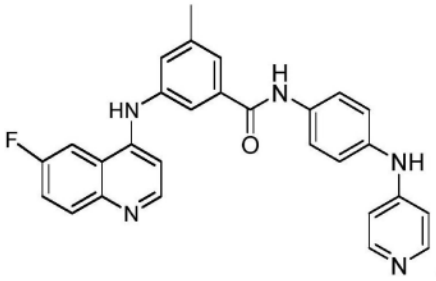
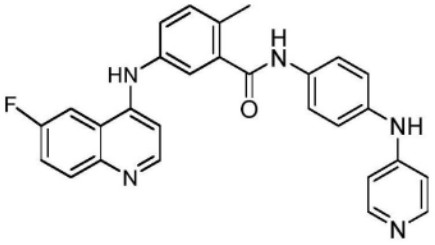
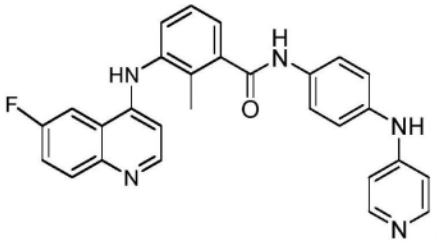
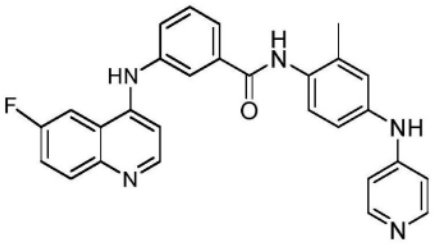
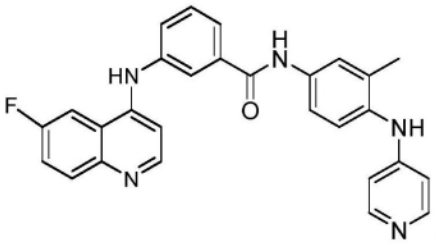
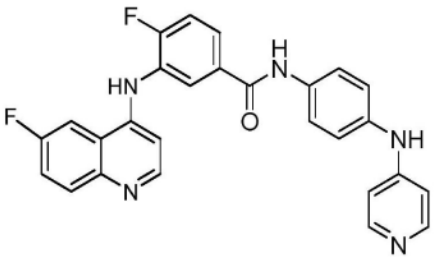
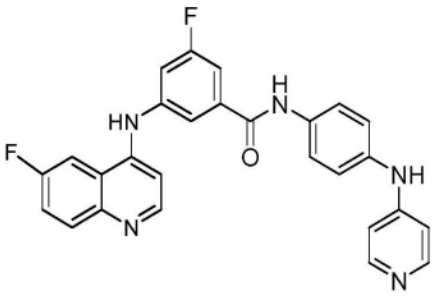
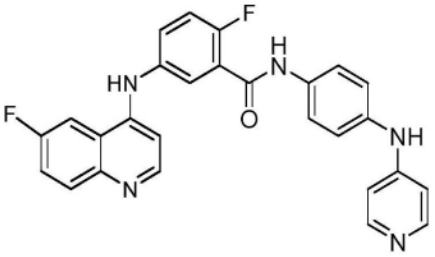
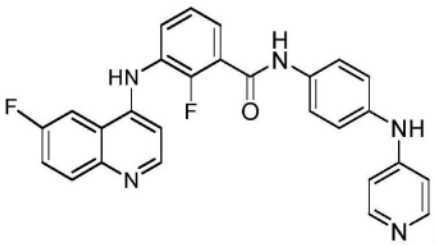
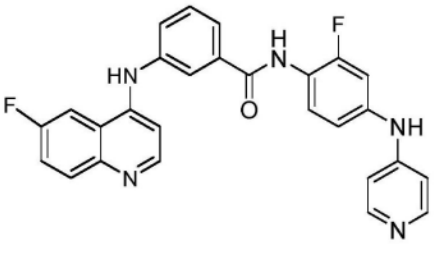
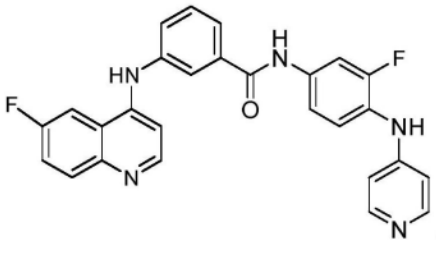


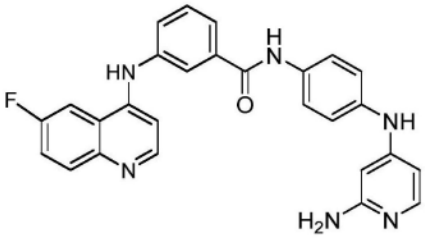
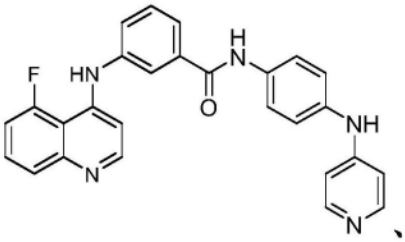
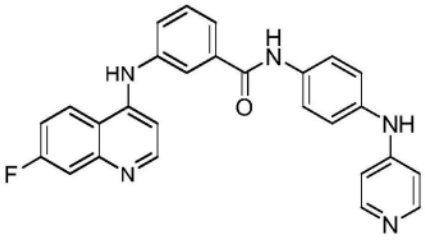
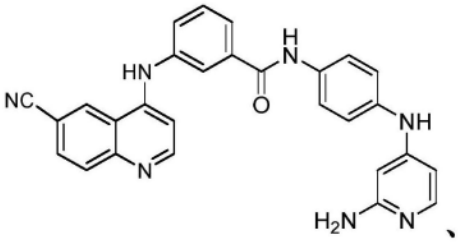
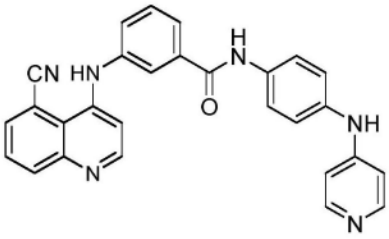
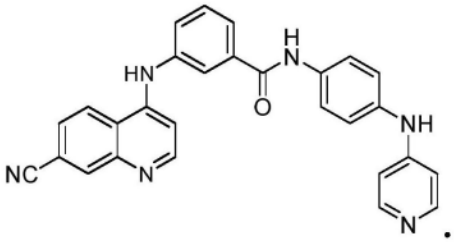
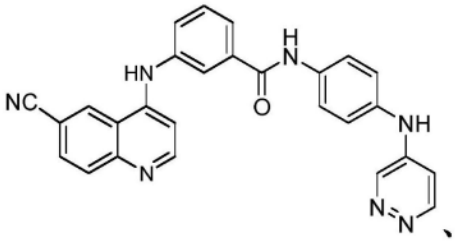
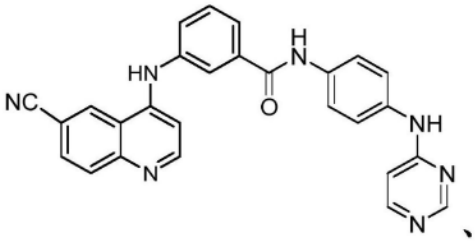
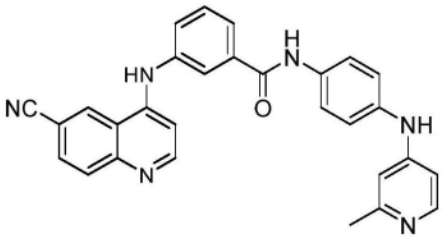
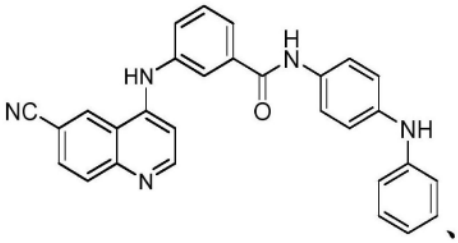
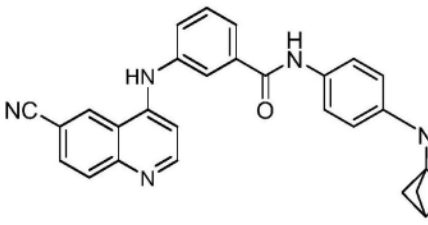
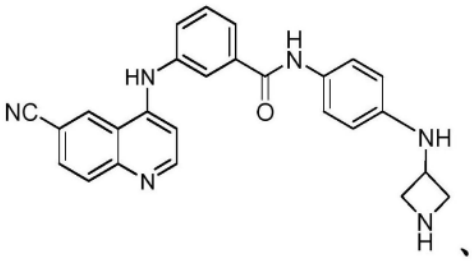
、

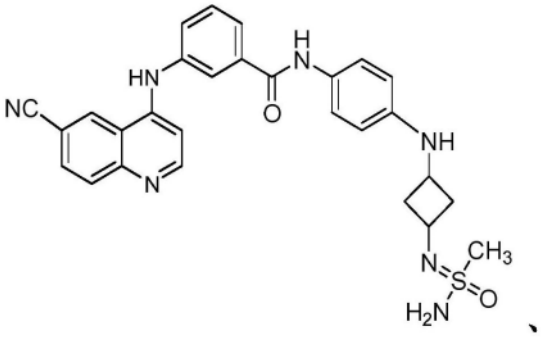


、

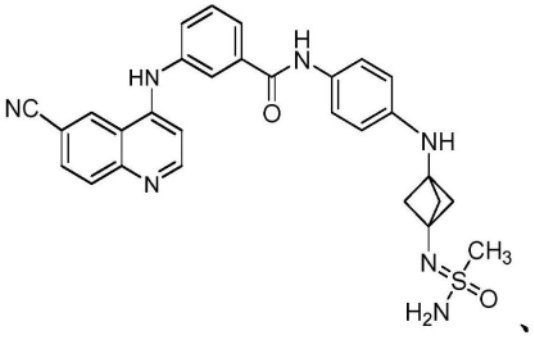

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

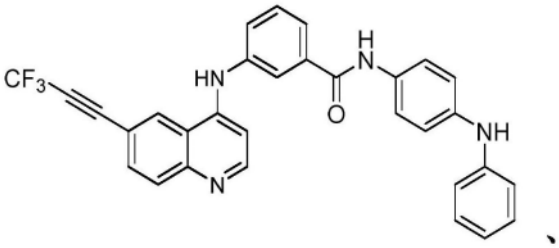

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



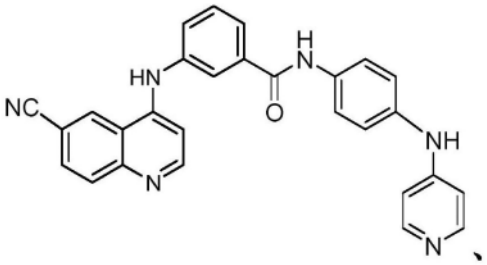
、



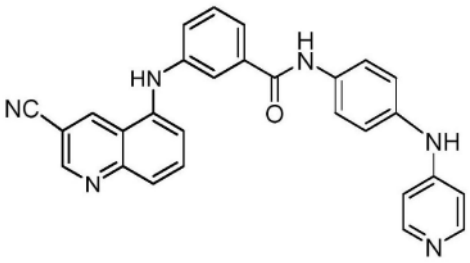
、



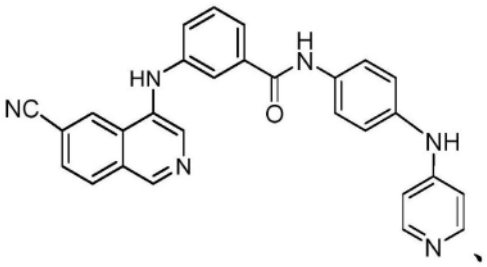
、



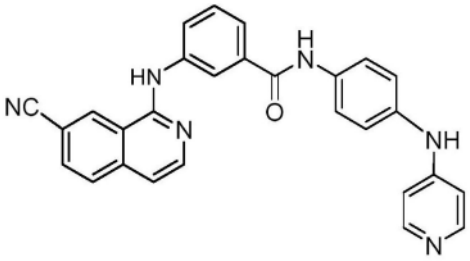
、



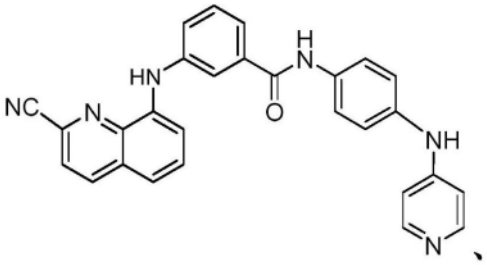
、



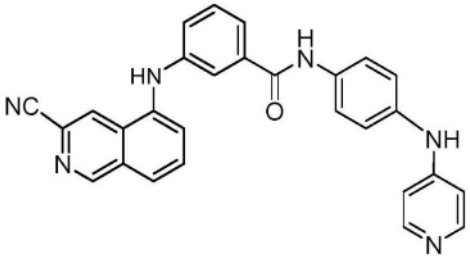
、



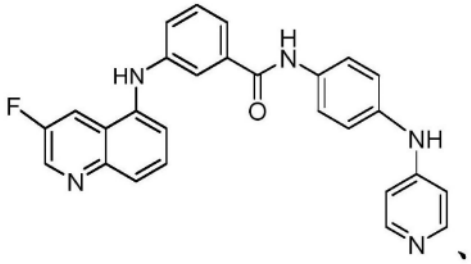
、



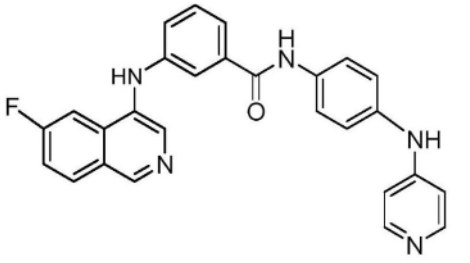
、



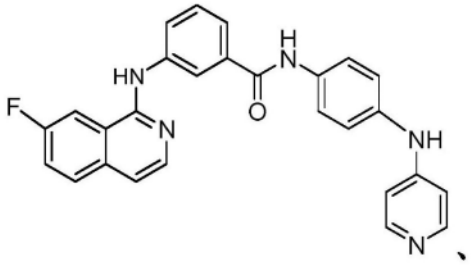
、



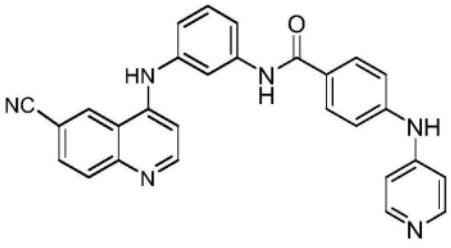
、



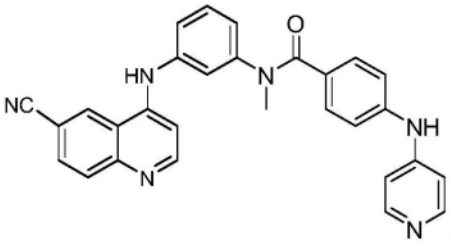
、



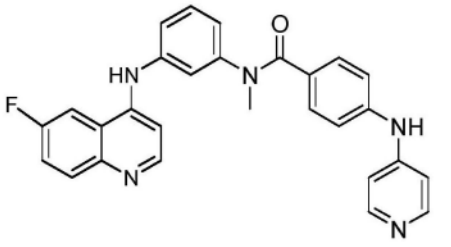
、



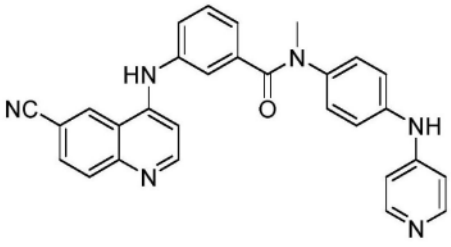
、



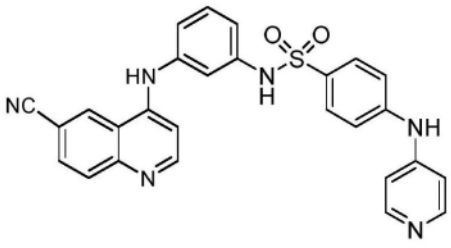
、



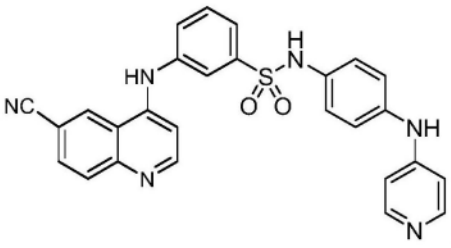
、



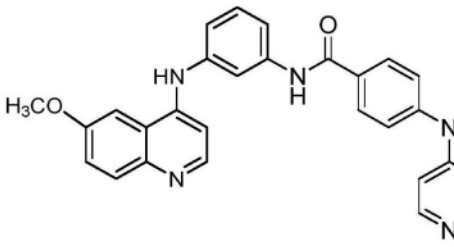
、



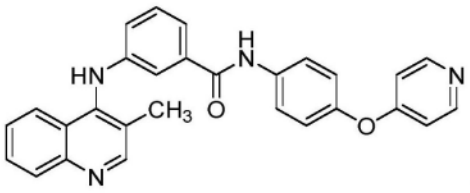
、



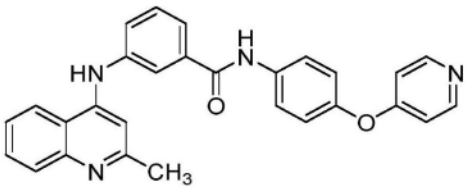
、



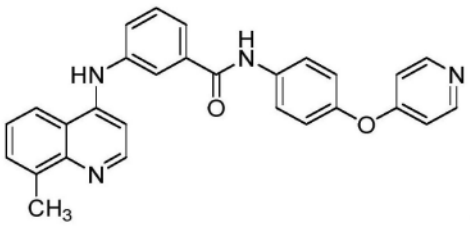
、



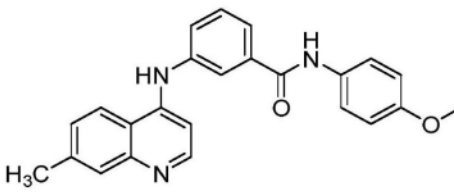
、



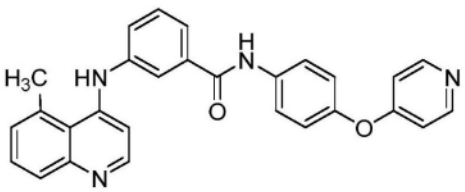
、



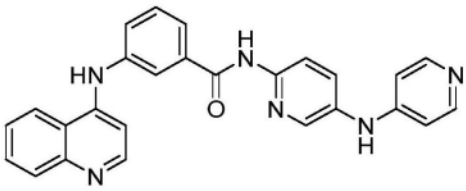
、



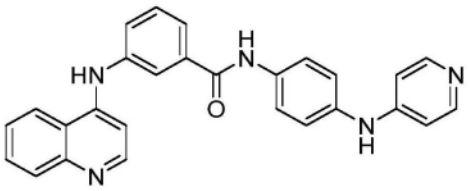
、



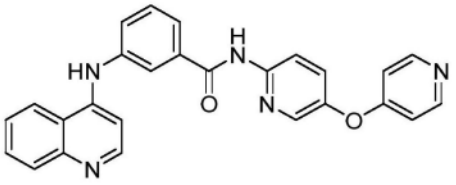
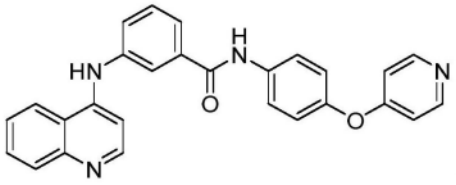
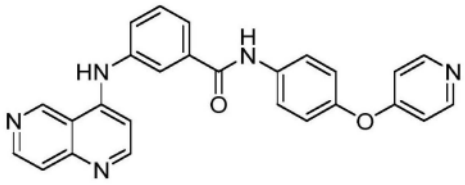
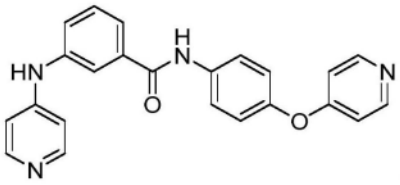
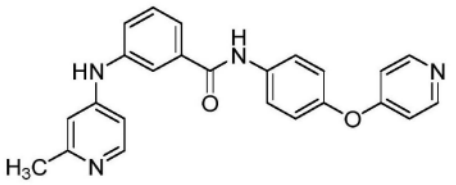
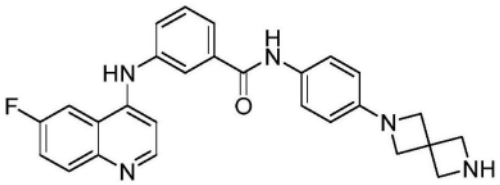
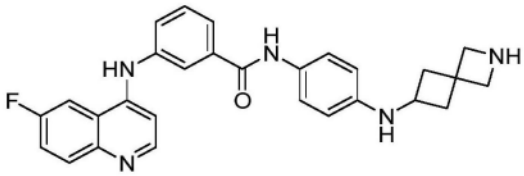
、

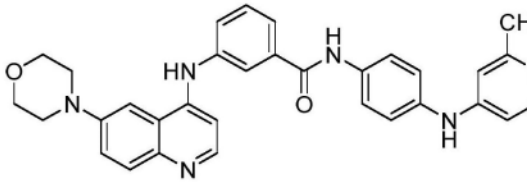


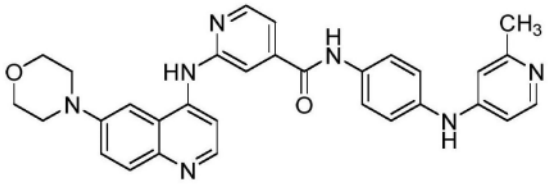
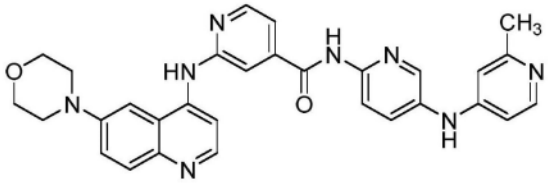
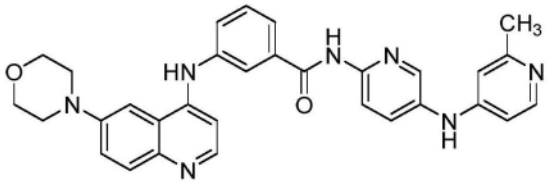
、



、


、

、

、

、

、

、

、

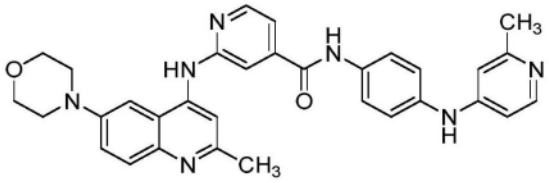
、

、

、

、

、

、

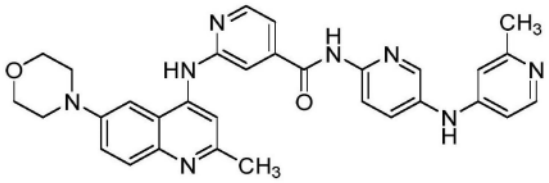
、

、

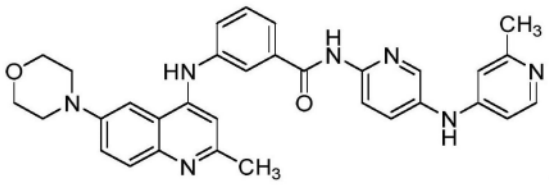
、



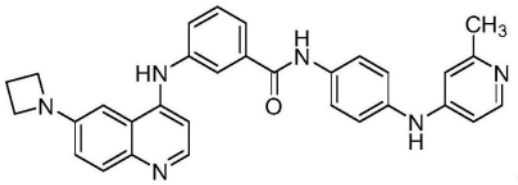
、



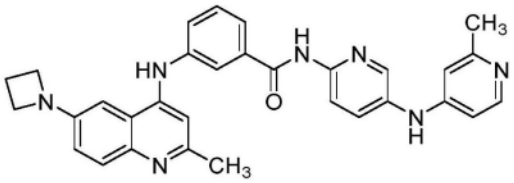
、



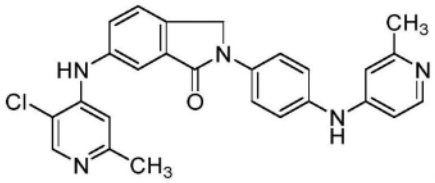
、



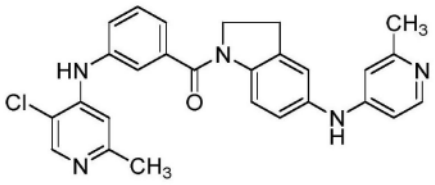
、



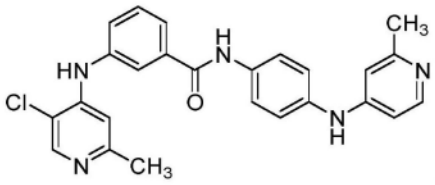
、



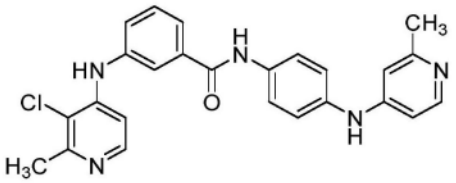
、



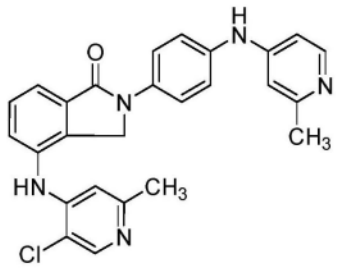
、



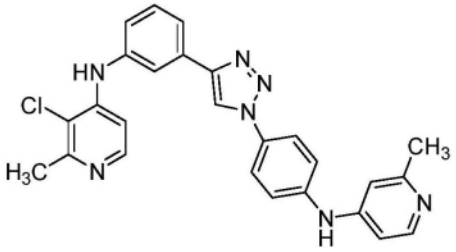
、



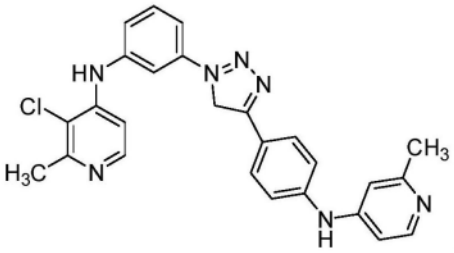
、



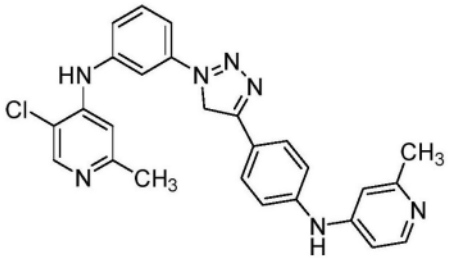
、



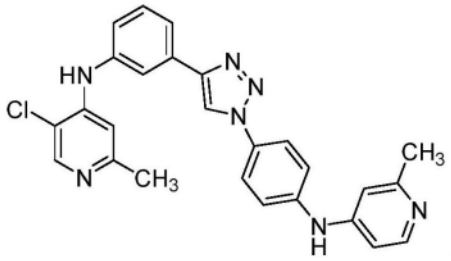
、



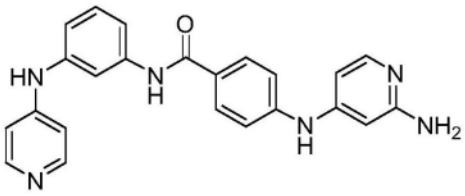
、



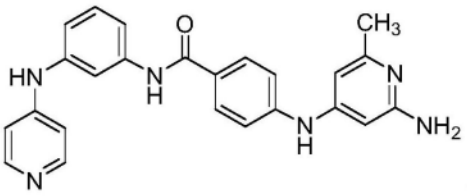
、



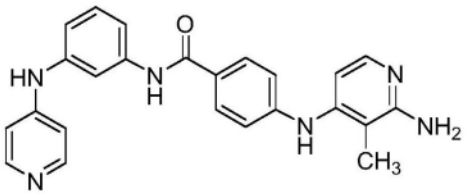
、



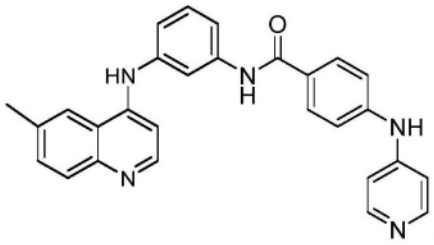
、



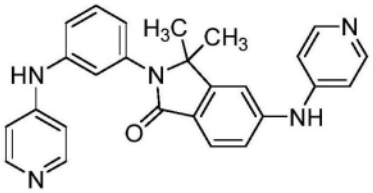
、



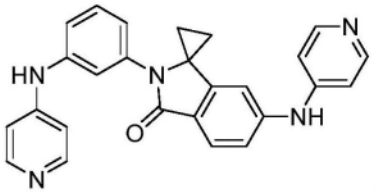
、



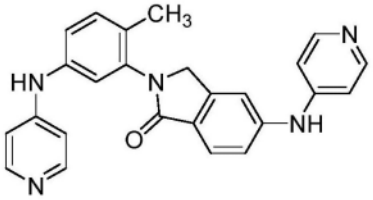
、



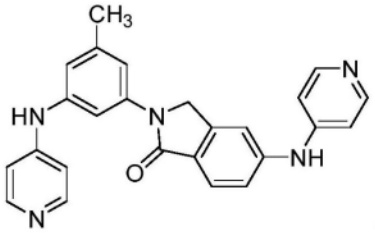
、



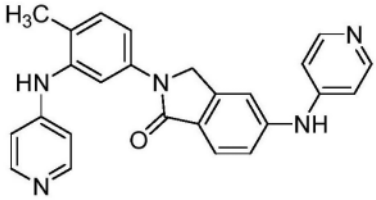
、



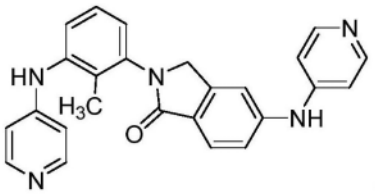
、



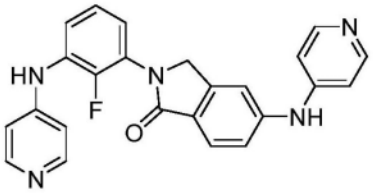
、



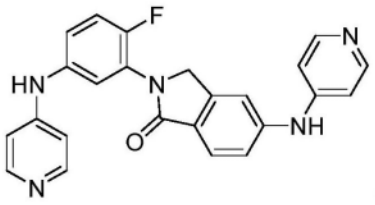
、



、



、



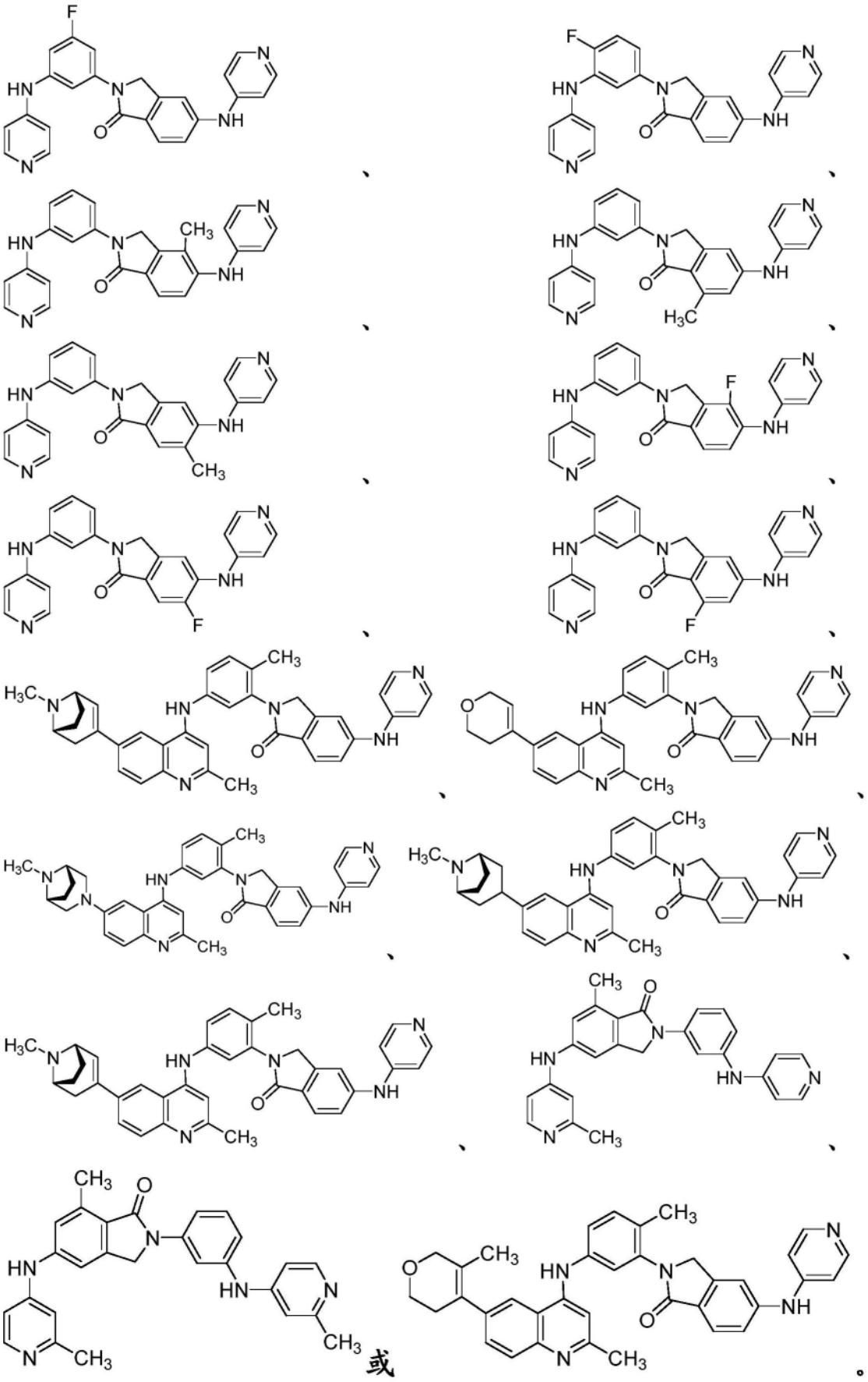
、



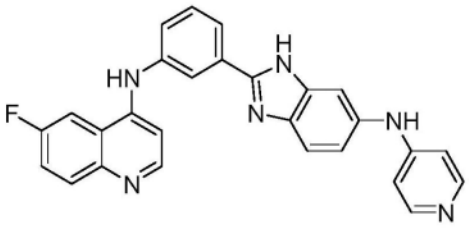
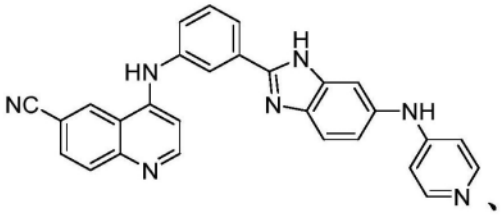
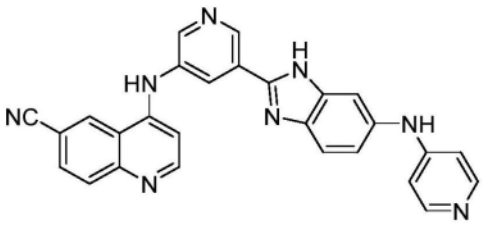
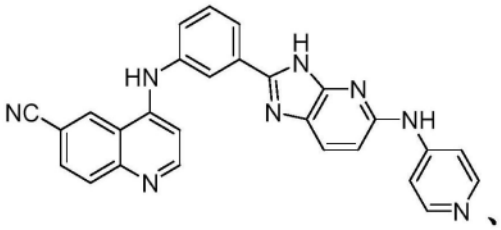
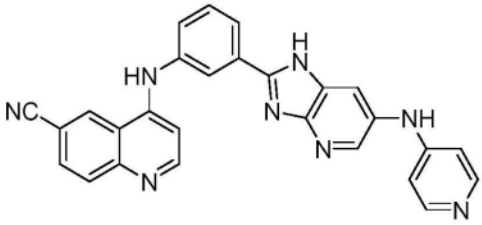
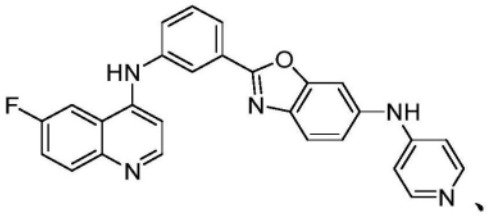
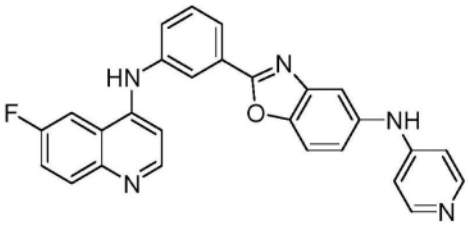
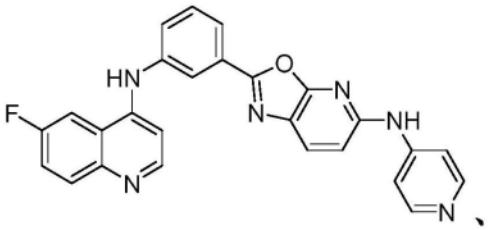
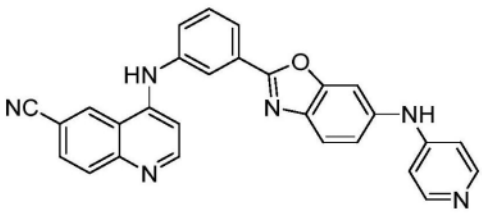
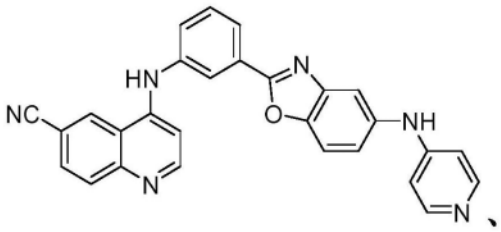
、

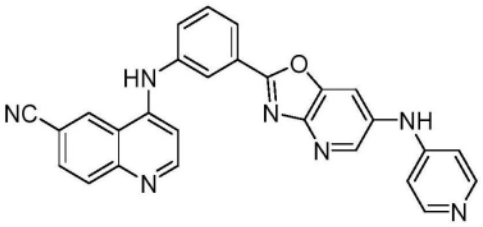
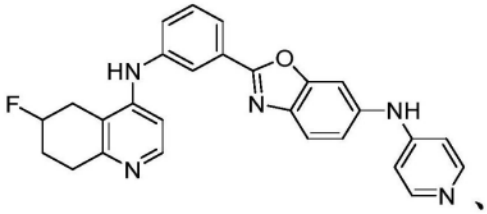
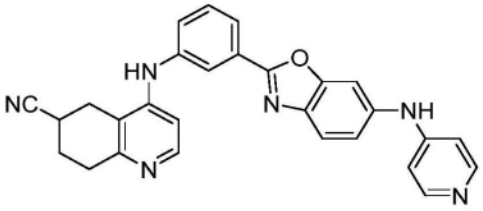
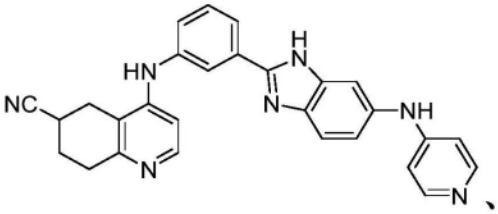
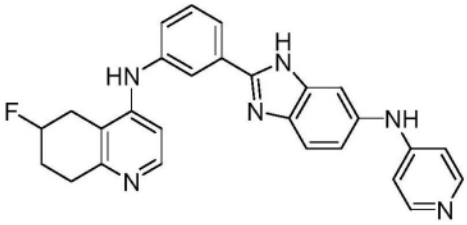
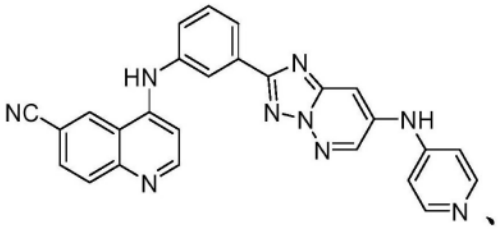
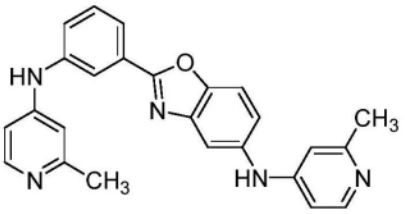
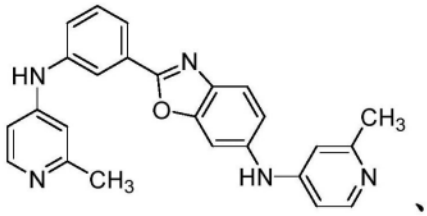
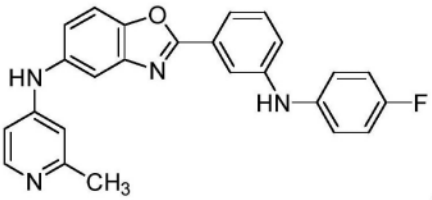
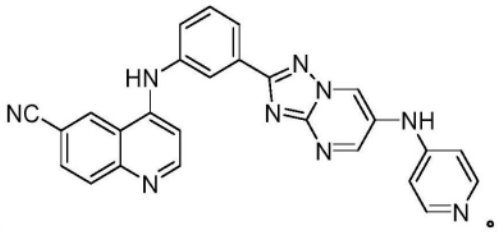


、



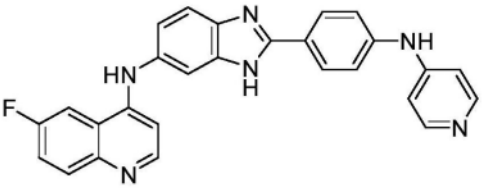
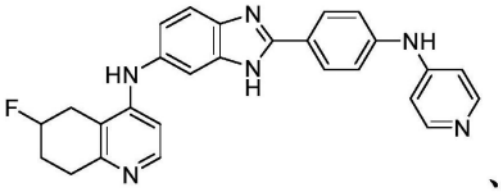
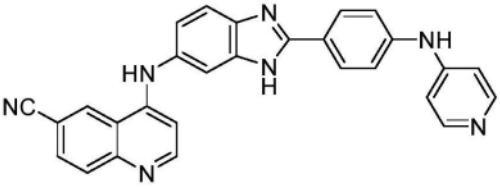
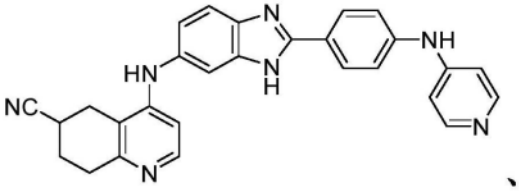
100.权利要求1所述的化合物,其中式Ib的化合物是

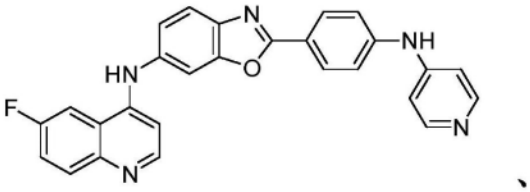
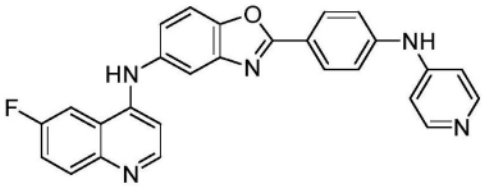
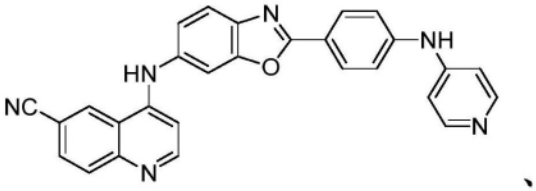
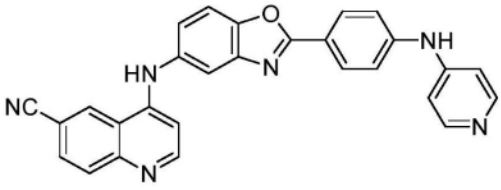
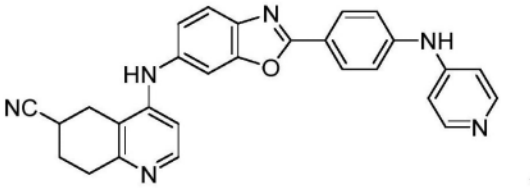
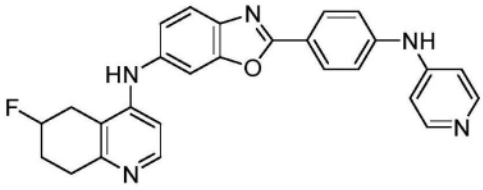
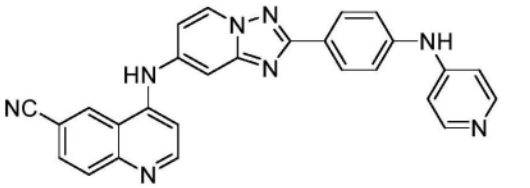
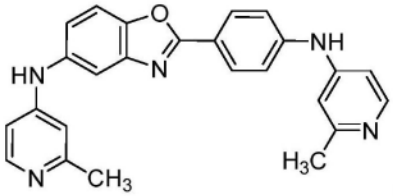
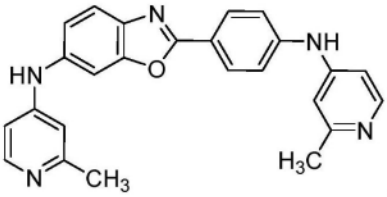
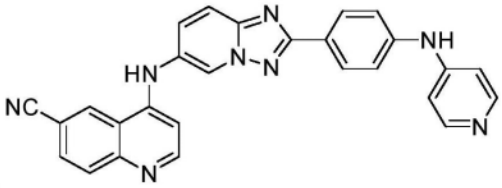

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、


。

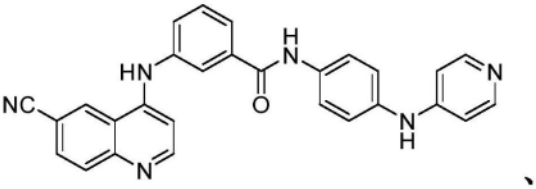
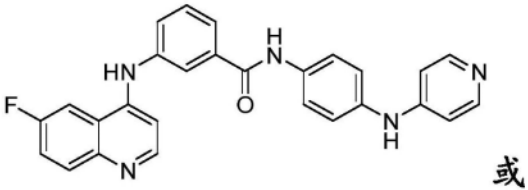
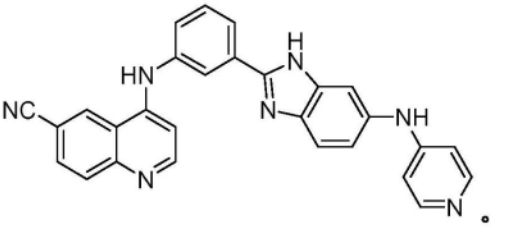
或

101.权利要求1所述的化合物,其中式Ic的化合物是

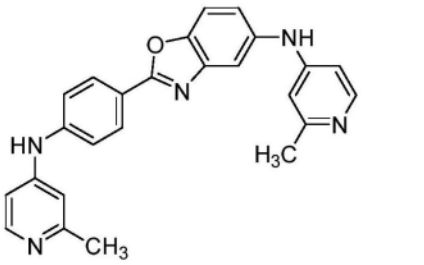
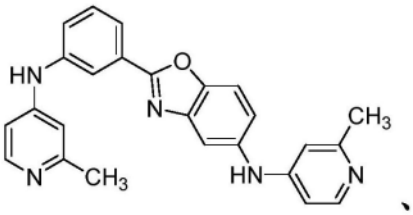
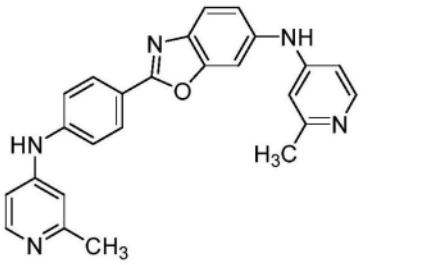
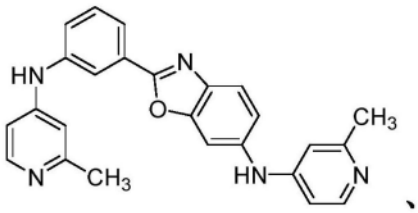
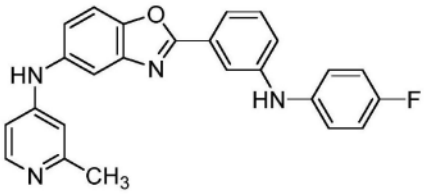
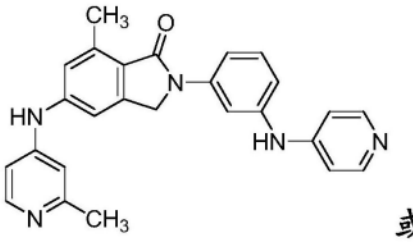
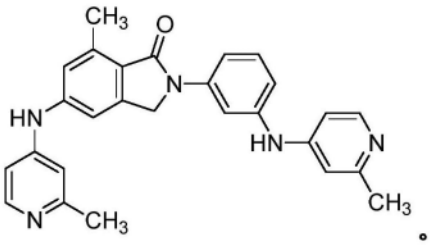

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、


或
。

102.权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是


、

或

。

103.权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是


、

、

、

、

、

或

。

104.权利要求1所述的化合物,其中所述化合物分别选自实施例2-45中的化合物2-45。

105.在有此需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的根据前述权利要求中的任一项所述的化合物。

106.权利要求105所述的方法,其中所述疾病选自神经变性疾病、恶病质、厌食、肥胖、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎性反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、自身免疫性疾病、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。

107.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是神经变性疾病。

108.权利要求107所述的方法,其中所述神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易小体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多神经病、多发性硬化和它们的组合。

109.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是恶病质或厌食。

110.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是肥胖或肥胖的并发症。

111.权利要求110所述的方法,其中所述肥胖的并发症选自葡萄糖耐受不良、肝性脂肪变性、血脂异常和它们的组合。

112.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是炎性疾病。

113.权利要求112所述的方法,其中所述炎性疾病选自特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

114.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是病毒诱导的炎性反应。

115.权利要求114所述的方法,其中所述病毒诱导的炎性反应是SARS-诱导的炎症性肺炎、冠状病毒疾病2019或它们的组合。

116.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是海湾战争综合征或结节性硬化症。

117.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是视网膜色素变性或移植排斥。

118.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

119.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是癌症。

120.权利要求119所述的方法,其中所述癌症选自成人T-细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌和睾丸癌。

121.权利要求119所述的方法,其中所述癌症是白血病。

122.权利要求121所述的方法,其中所述白血病是成人T-细胞白血病/淋巴瘤。

123.权利要求120所述的方法,其中所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤是由人嗜T淋巴细胞病毒引起的。

124.权利要求106所述的方法,其中所述疾病是自身免疫性疾病。

125.权利要求124所述的方法,其中所述自身免疫性疾病选自失弛缓症、艾迪生病、成人斯蒂尔病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗肾小球基膜疾病、抗肾小管基膜抗体肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经机能异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病、巴洛病、白塞氏病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼病、乳糜泻、恰加斯病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、慢性复发性多病灶性骨髓炎、许-斯二氏综合征、嗜酸性肉芽肿、瘢痕性类天疱疮、耳蜗前庭综合征、冷凝集素疾病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、CREST综合征、克罗恩氏病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、Dressler综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合性冷球蛋白血症、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、亨诺-许兰紫癜、妊娠性类天疱疮、化脓性汗腺炎(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关的致硬化疾病、免疫性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、青少年关节炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔癣、木样结膜炎、线状IgA病、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃尔氏病、微小性多血管炎、混合性结缔组织病、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、多灶性运动神经病、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、儿科自身免疫性神经精神病学障碍、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿、帕里-龙贝格综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、Parsonage-Turner综合征、天疱疮、周围神经病、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动

脉炎、多腺性综合征I型、多腺性综合征II型、多腺性综合征III型、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、银屑病、银屑病关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、舍格伦综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎、Susac氏综合征、交感性眼炎、高安动脉炎、颞动脉炎(巨细胞动脉炎)、血小板减少性紫癜、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、Vogt-Koyanagi-Harada疾病和它们的组合。

126.权利要求105-125中的任一项所述的方法,其中所述化合物调节免疫细胞中的Akt3。

127.权利要求126所述的方法,其中所述免疫细胞选自T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞。

128.权利要求127所述的方法,其中所述神经胶质细胞是星形胶质细胞、小胶质细胞或少突神经胶质细胞。

129.权利要求127所述的方法,其中所述T细胞是T调节细胞。

130.权利要求105或106所述的方法,其中所述化合物活化Akt3信号传递。

131.权利要求105或106所述的方法,其中所述化合物抑制Akt3信号传递。

132.权利要求105或106所述的方法,其中所述化合物增加T调节细胞活性或产生。

133.权利要求105或106所述的方法,其中所述化合物减少T调节细胞活性或产生。

134.权利要求105-133中的任一项所述的方法,所述方法进一步包括给所述受试者施用第二治疗剂。

135.权利要求134所述的方法,其中所述第二治疗剂选自营养补充剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那嗪、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂、食欲刺激剂、5-HT3拮抗剂、Cox-2抑制剂和它们的组合。

136.权利要求105-133中的任一项所述的方法,其中所述方法进一步包括用免疫治疗剂、免疫调节剂、共刺激性活化激动剂、细胞因子、趋化因子、趋化性因子、溶瘤病毒、生物制品、疫苗、小分子、靶向疗法、抗炎剂、细胞疗法、化学治疗剂或辐射疗法治疗所述受试者。

# AKT3调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年11月5日提交的美国临时申请号63/276,218的权益和优先权,其内容通过引用整体并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本文引用的任何专利、专利公开、期刊出版物或其它文件明确地通过引用整体并入本文。

## 发明领域

[0005] 本发明一般地涉及Akt3调节剂以及通过调节Akt3信号传递来治疗和预防疾病的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 慢性病和疾病是需要持续的医学关注并通常对患者的生活质量产生负面影响的持久病症。在美国,慢性疾病是残疾和死亡的主要原因。常见的慢性疾病包括但不限于心脏病、癌症、神经变性疾病、糖尿病、肥胖、进食障碍和关节炎。据估计,在美国大约十分之六的成人患有慢性疾病,十分之四的成人患有两种或更多种慢性疾病。慢性疾病也是美国每年3.3万亿美元卫生保健费用的主要驱动因素(参见“About Chronic Diseases”,National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion,Centers for Disease Control and Prevention;2019年10月23日更新)。这些统计数据强调了对疾病诸如例如癌症、炎性疾病、神经变性疾病、病原性感染、免疫缺陷障碍、重量增加障碍、重量减轻障碍、激素失衡、结节性硬化症、视网膜色素变性和充血性心力衰竭的新的和改进的治疗和预防性干预的需求。

[0008] 神经变性疾病是特征在于神经细胞(也被称作神经元)的进行性变性和死亡的使人衰弱的病症。神经元是神经系统的构建单元,并通常不会在损伤或死亡后自我补充。患有神经变性疾病的患者中神经元的损失或功能障碍可以影响身体运动和脑功能。神经变性疾病包括但不限于阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿病、帕金森病、多发性硬化、朊病毒病、运动神经元病、脊髓小脑性共济失调和脊髓性肌萎缩。晚期神经变性疾病的症状可以是毁灭性的,患者会丧失记忆、对运动的控制和人格。神经变性疾病的现有治疗可以控制症状,但通常不可预防或治愈该疾病。这样的现有治疗通常具有导致患者生活质量的进一步恶化的负面副作用。

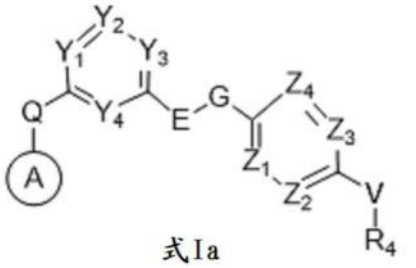
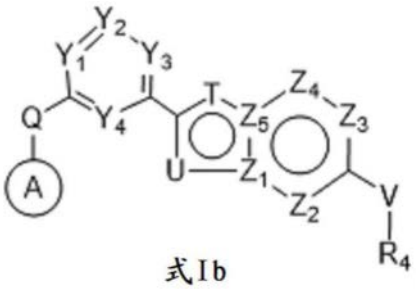
[0009] 慢性疾病诸如神经变性疾病和癌症的一种严重并发症是恶病质,也称为消瘦综合征。恶病质被定义为在有慢性病存在下在12个月或更短的时间内大于体重的5%的重量减轻。恶病质的其它症状包括肌肉萎缩、疲劳、虚弱、以及常见的食欲不振。与恶病质相关的重量减轻不仅是由于脂肪的减少,而且是由于肌肉质量的减少。即使患有恶病质的患者仍在摄入正常饮食,他们也经常会减轻重量。与神经变性疾病一样,恶病质目前没有有效的治疗,这会促进大量与慢性疾病相关的死亡。

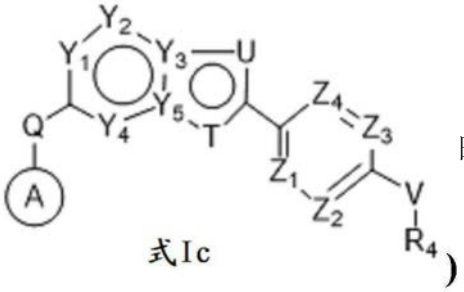
[0010] 因此,对于这些和其它疾病以及与所述疾病相关的并发症,存在未得到满足的对

更有效的且可耐受的治疗和预防性干预的需求。

[0011] 发明概述

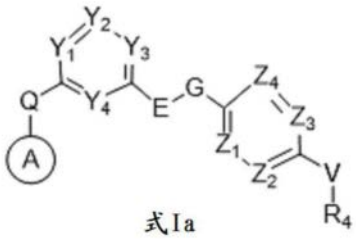
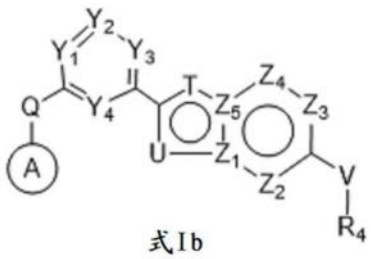
[0012] 本文中使用的Akt3是RAC-γ丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶,它是一种在人类中由Akt3基因编码的酶。在一个方面,描述了具有式Ia、Ib或Ic

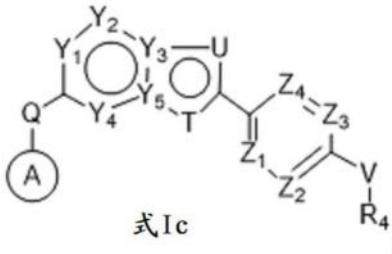
(  式Ia 、  式Ib 或

 式Ic )

的结构的化合物或其盐,其中各种取代基在本文中进行定义。在某些实施方案中,所述化合物可以在体外或在体内调节Akt3的性质或作用,和/或也可以单独地或与其它药剂联合地用于预防或治疗多种病症。在其它实施方案中,提供了用于合成所述化合物的方法。在另一个方面,本文也描述了包括所述化合物的药物组合物以及单独地或与其它药剂或组合物联合地使用这些组合物预防或治疗多种病症的方法。

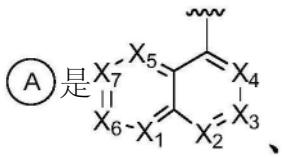
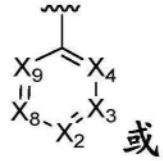
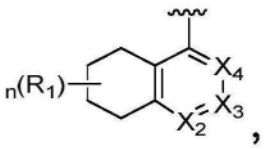
[0013] 在一个方面,描述了式Ia、Ib或Ic的化合物,

[0014]  式Ia ;  式Ib ; 或

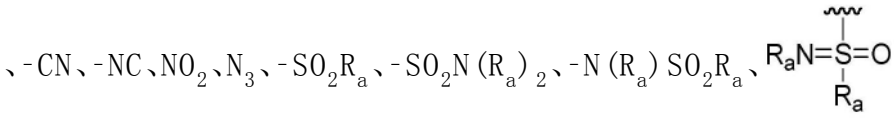
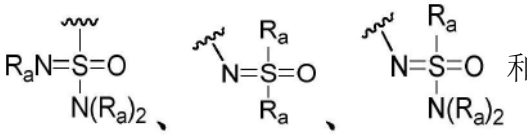
 式Ic ;

[0015] 或其药学上可接受的盐,

[0016] 其中:

[0017] A是  、  或  ,

[0018] $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$、$X_8$和$X_9$的每次出现独立地是$CR_1$或N；

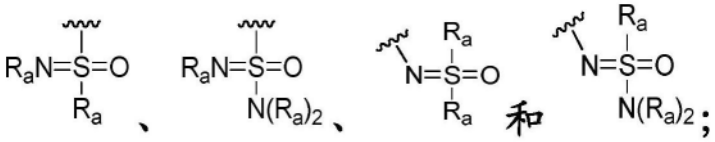
[0019] $R_1$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_4-C_{14})$三环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{14})$杂三环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基、$(C_4-C_{14})$杂三环烯基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、、、、和任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$取代的部分饱和的二环杂芳基；

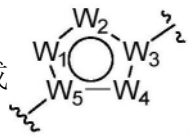
[0020] 其中$R_1$的$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_4-C_{14})$三环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{14})$杂三环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基、$(C_4-C_{14})$杂三环烯基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代；

[0021] 在化合价允许的情况下，n是0-4的整数；

[0022] Q是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$；

[0023] 在化合价允许的情况下，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自独立地是N或$CR_2$；

[0024] $R_2$选自H、卤素、D、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、和；

[0025] -E-G-是$-(C=O)NR_x-$、$-NR_x(C=O)-$、$-N(R_x)(C=O)N(R_x)-$、$-O(C=O)N(R_x)-$、$-N(R_x)(C=O)O-$、$-SO_2NR_x-$、$-NR_xSO_2-$或其中；

[0026] $R_x$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基；或其中$R_x$和$Y_3$、$R_x$和$Y_4$、$R_x$和$Z_1$、或$R_x$和$Z_4$一起形成任选地被一个或多个$R_z$取代的5-6元杂环，其中$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、OH、$O(C_1-C_6)$烷基或卤素；或两个$R_z$一起形成任选地被卤素或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环；

[0027] 在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$各自独立地是$CR_6$、N或$NR_6$；

[0028] $R_6$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基和$(C_1-C_6)$卤代烷基；

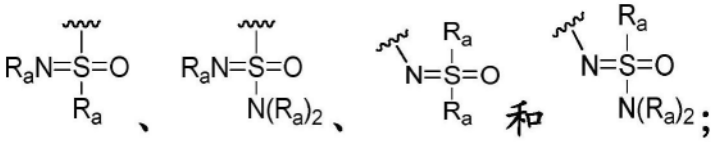
[0029] 在化合价允许的情况下,T的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$;

[0030] 在化合价允许的情况下,U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$;

[0031] $R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基;

[0032] 在化合价允许的情况下,$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是N或$CR_3$;

[0033] $R_3$选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、

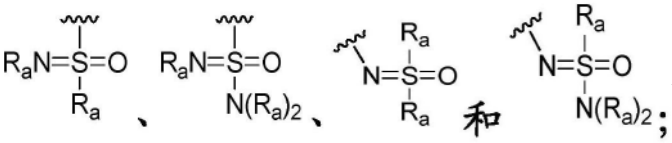


[0034] V不存在,或者是$C(R_a)_2$、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NSO_2R_a$或O;

[0035] $R_4$选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基和杂芳基,每个任选地被一个或多个$R_5$取代;

[0036] 或供选择地V和$R_4$一起形成$(C_3-C_7)$杂环烷基或$(C_4-C_{10})$杂螺烷基;

[0037] $R_5$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、



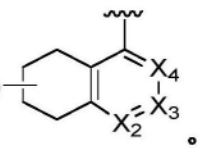
且

[0038] $R_a$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基,或两个$R_a$一起形成任选地被卤素或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环。

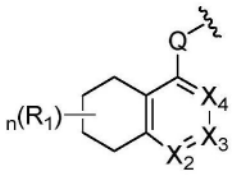
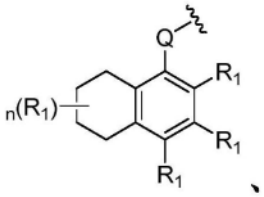
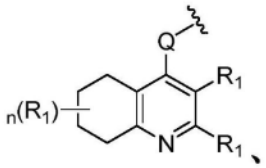
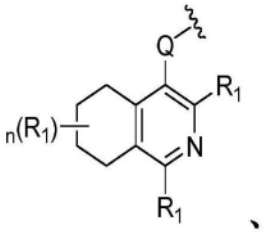
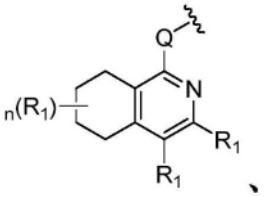
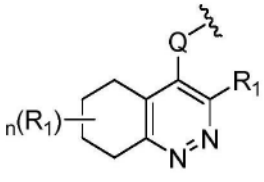
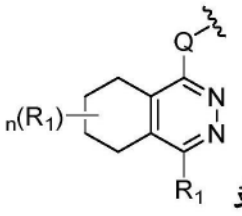
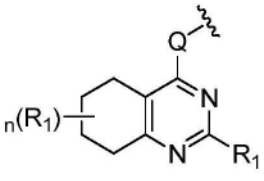
[0039] 在本文公开的实施方案中的任一个中,在化合价允许的情况下,Q、T和U各自独立地是O、NH、$NCH_3$、$N(C=O)H$、$N(C=O)CH_3$、$N(C=O)CH_2CH_3$、$NSO_2CH_3$或$NSO_2CH_2CH_3$。在本文公开的实施方案中的任一个中,在化合价允许的情况下,T和U各自独立地是O、N、NH、$NCH_3$、$N(C=O)H$、$N(C=O)CH_3$、$N(C=O)CH_2CH_3$、$NSO_2CH_3$或$NSO_2CH_2CH_3$。

[0040] 在本文公开的实施方案中的任一个中,$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$、$X_8$、$X_9$、$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Y_5$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是CH、C(卤素)或N。

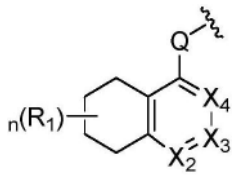
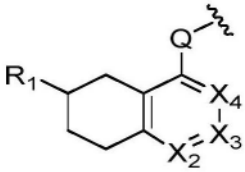
[0041] 在本文公开的实施方案中的任一个中,Ⓐ是

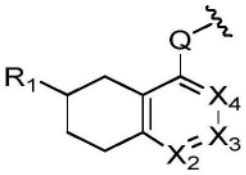
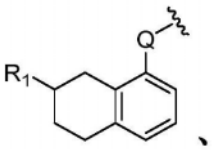
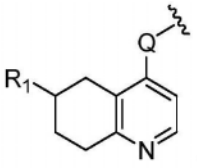
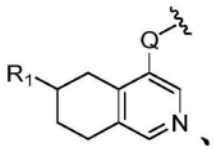
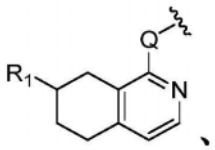
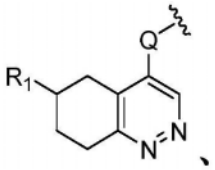
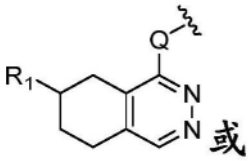
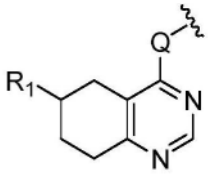


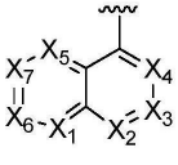
。

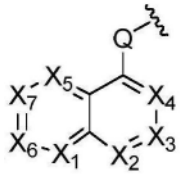
[0042] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  、  、  、  、  、  或  的结构。

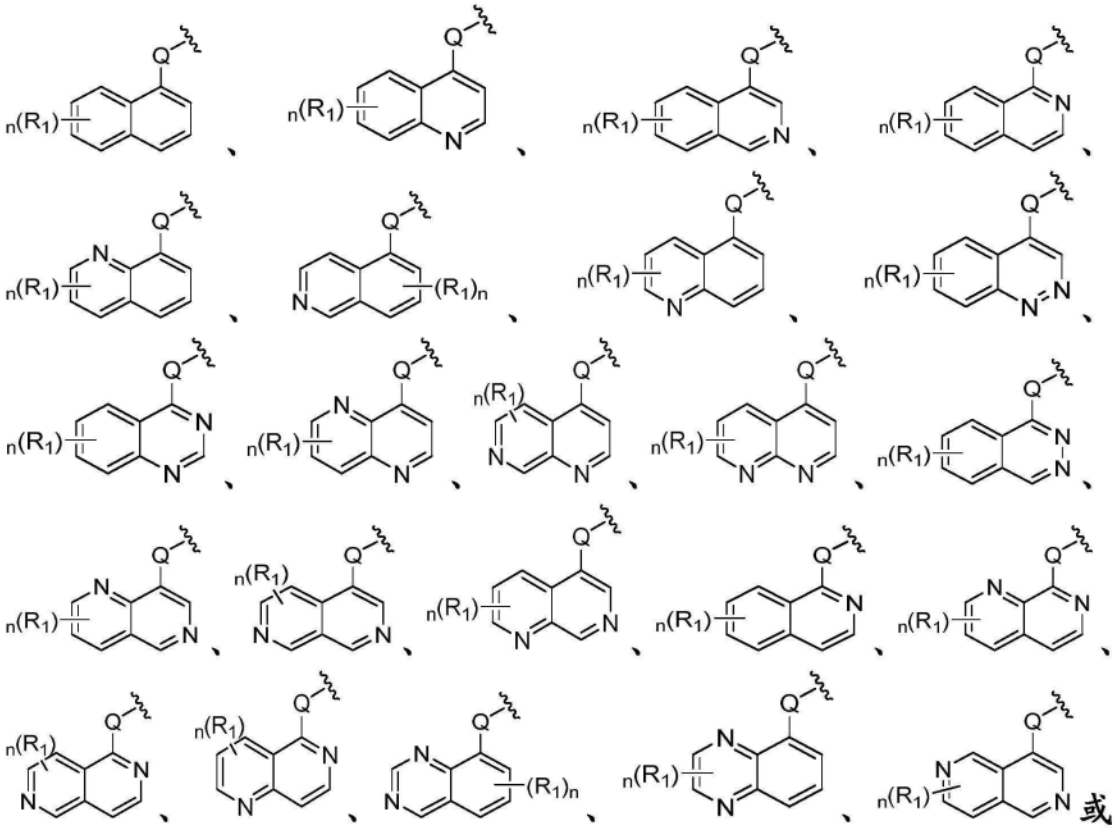
[0043] 在本文公开的实施方案中的任一个中，n是0、1或2。

[0044] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  的结构。

[0045] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  、  、  、  、  、  或  的结构。

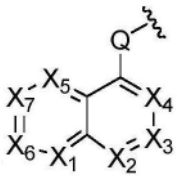
[0046] 在本文公开的实施方案中的任一个中，Ⓐ是  。

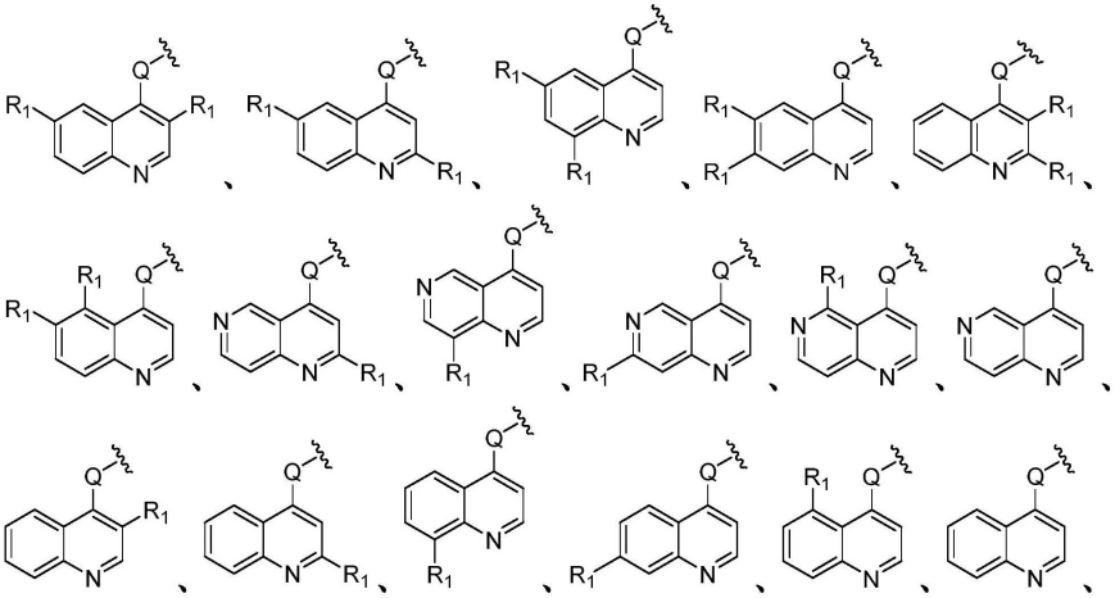
[0047] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



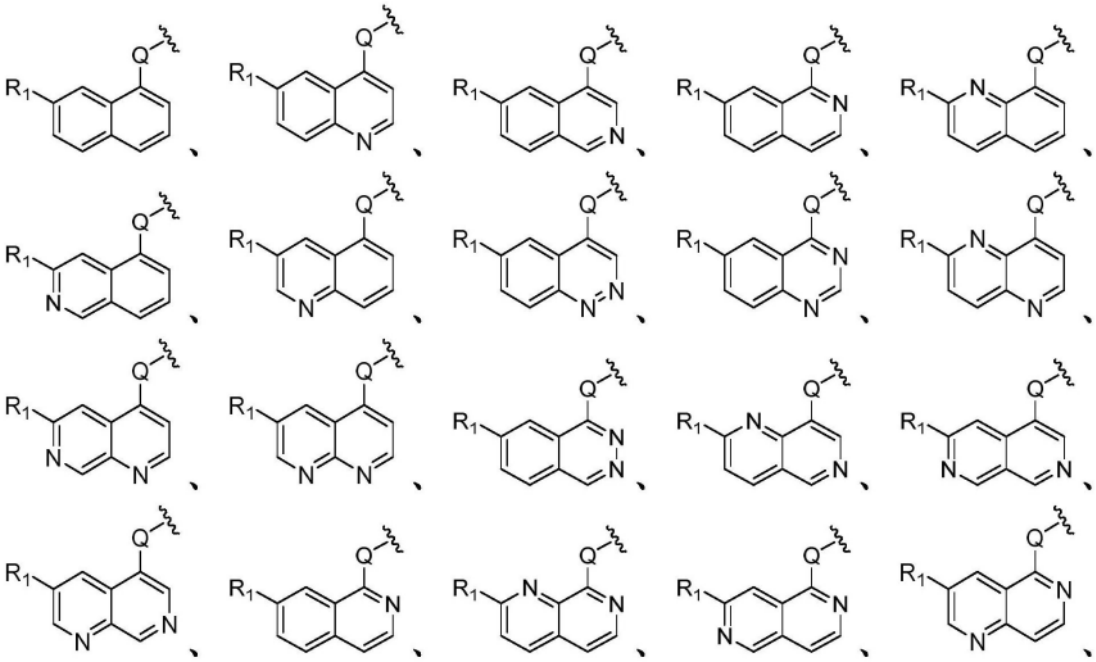
的结构。

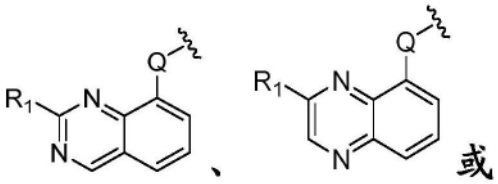
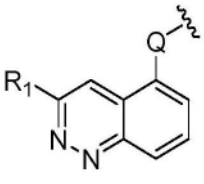
[0048] 在本文公开的实施方案中的任一个中，n是0、1或2。

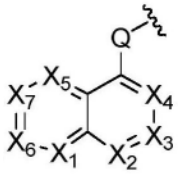
[0049] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

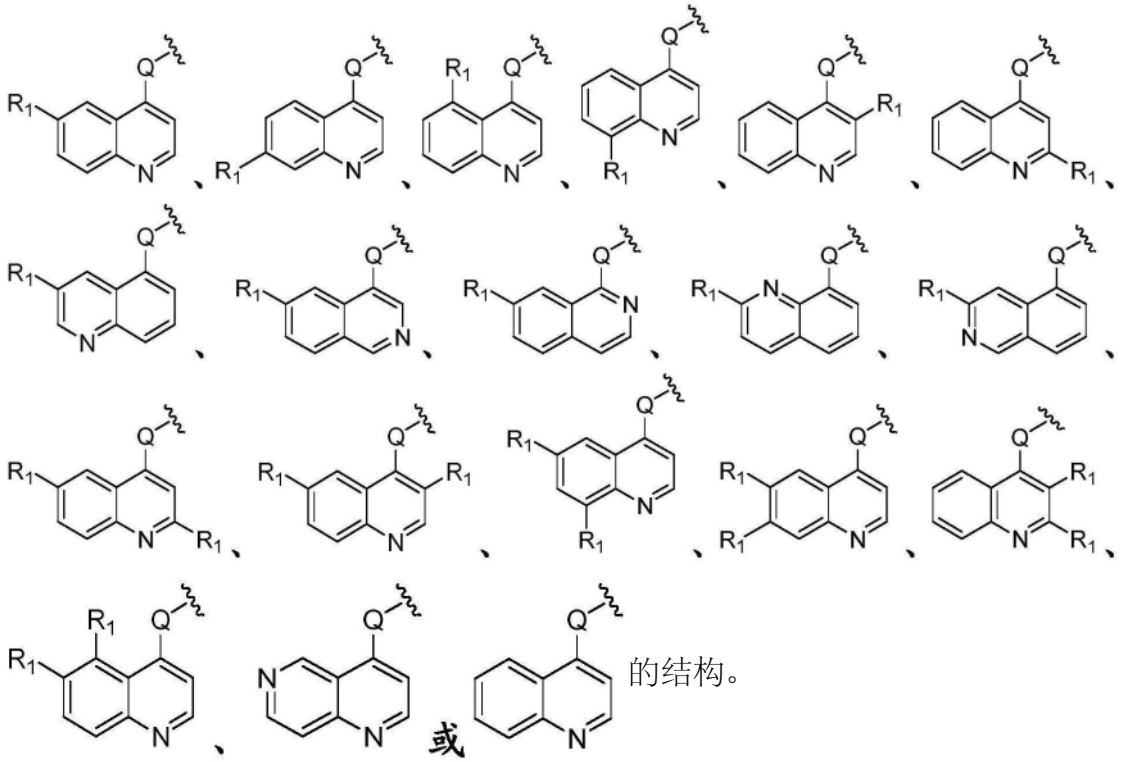


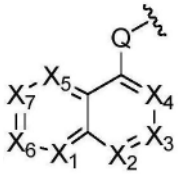
[0050]

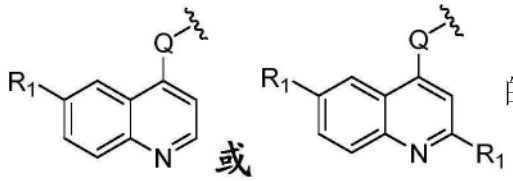


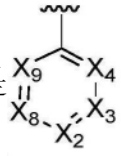

或

的结构。

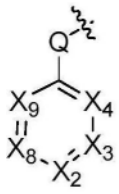
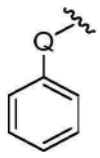
[0051] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

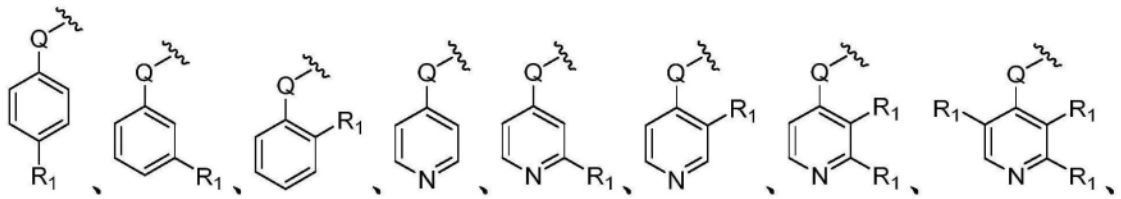

的结构。

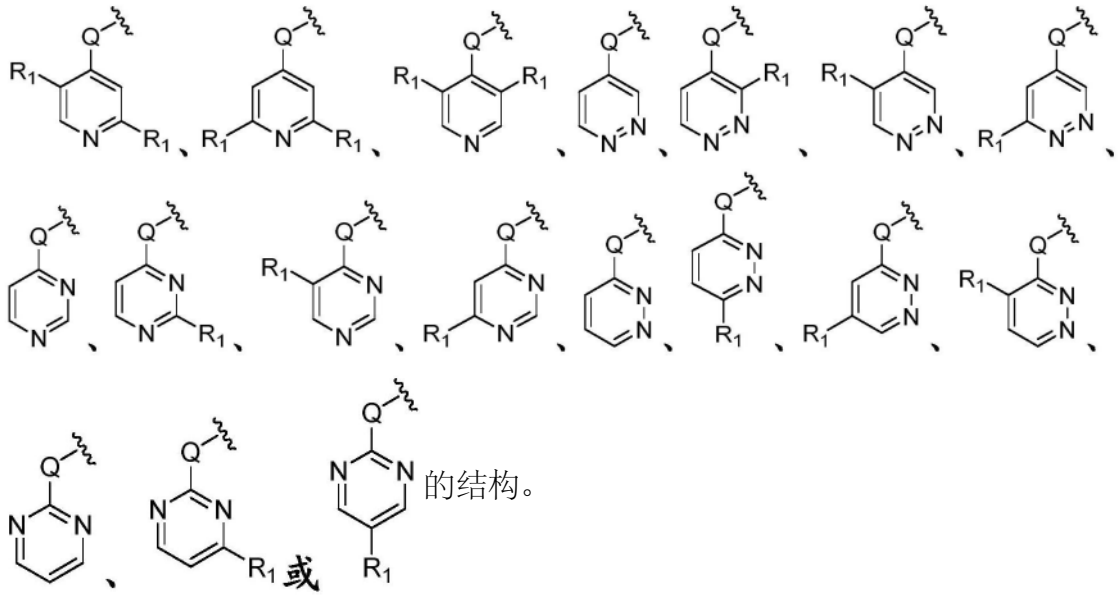
[0052] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有


的结构。

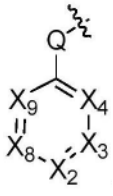
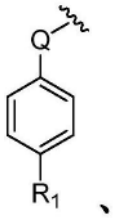
[0053] 在本文公开的实施方案中的任一个中，(A)是。

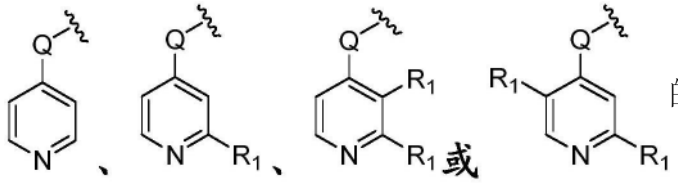
[0054] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有、





的结构。

[0055] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有、



的结构。

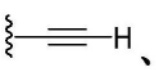
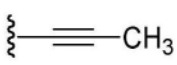
[0056] 在本文公开的实施方案中的任一个中，Q是O。

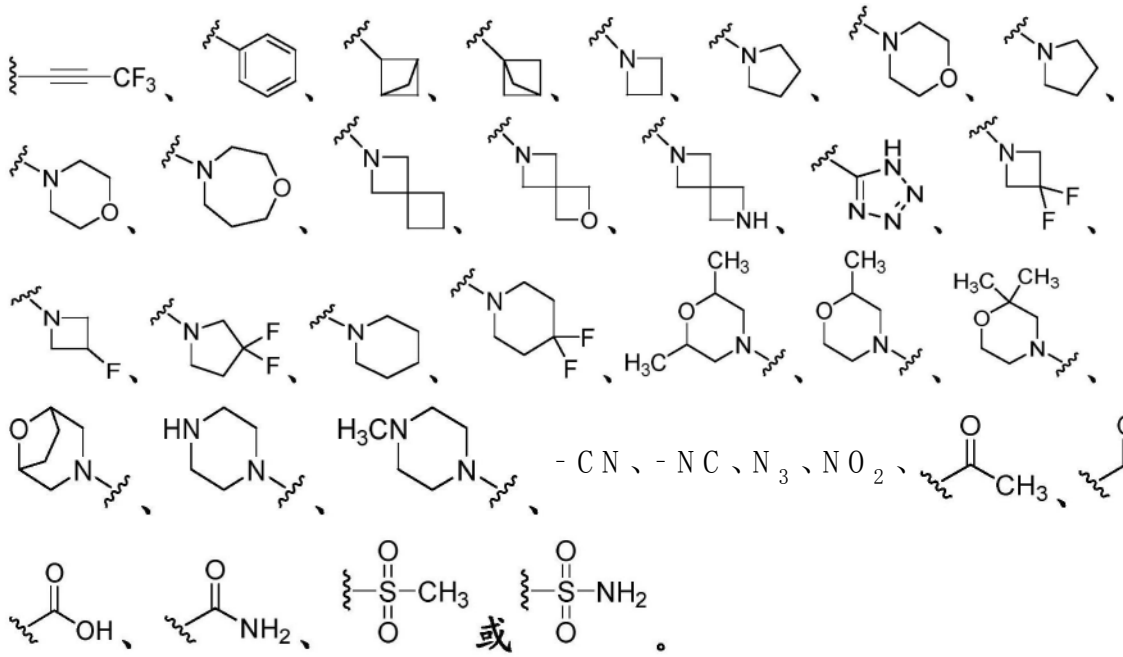
[0057] 在本文公开的实施方案中的任一个中，Q是$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。

[0058] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$炔基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$；其中所述$(C_3-C_7)$杂环烷基任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基取代。

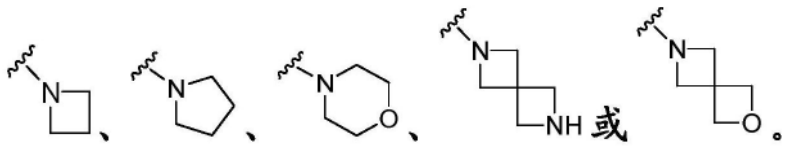
[0059] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的每次出现独立地是H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$N(R_a)_2$或-CN；其中所述$(C_3-C_7)$杂环烷基任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基取代。

[0060] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的每次出现独立地是H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基或$(C_3-C_7)$杂环烷基；其中所述$(C_3-C_7)$杂环烷基任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基取代。

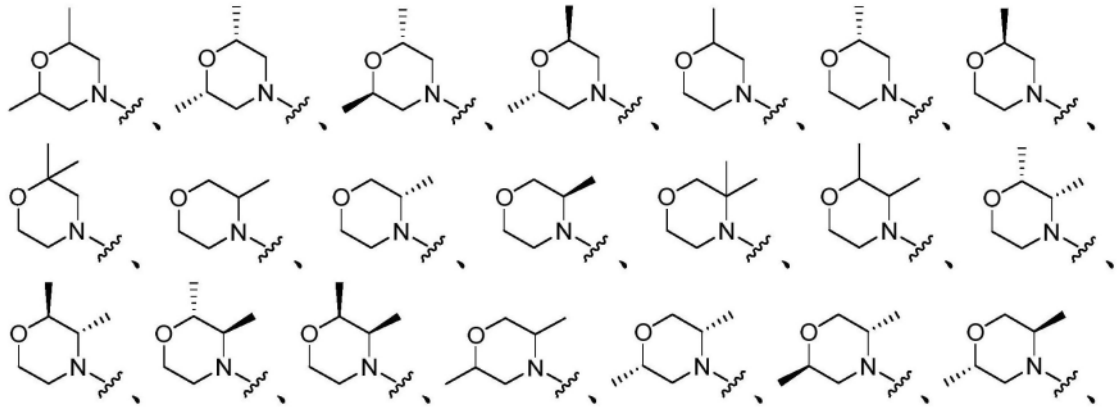
[0061] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、、、

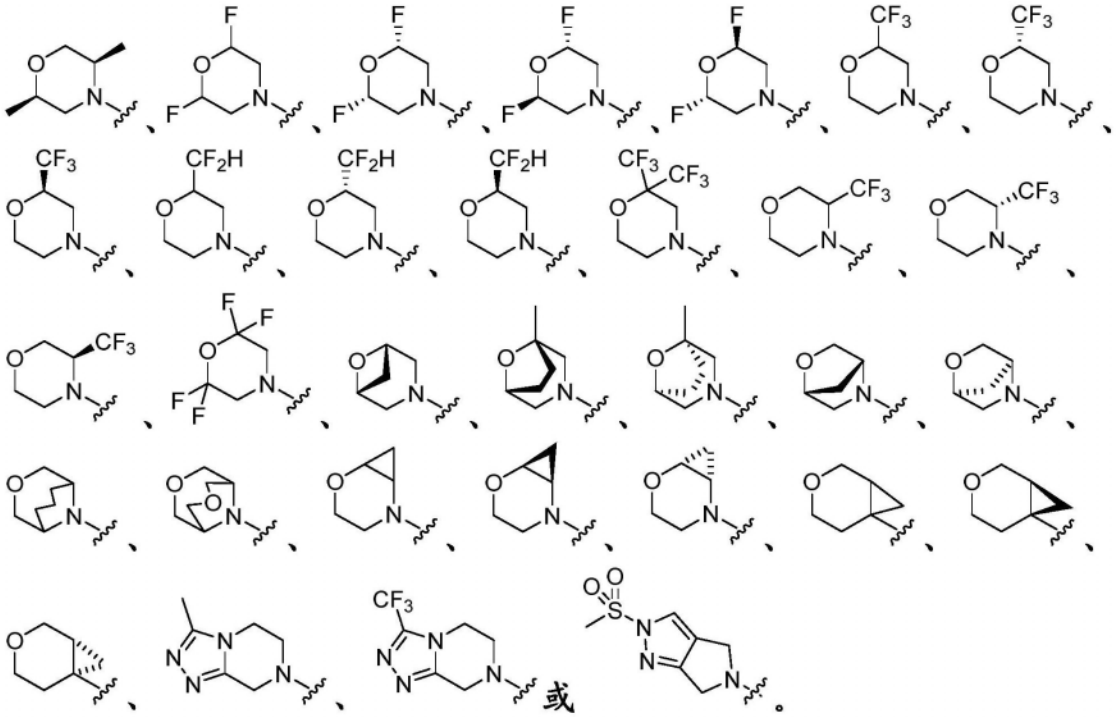


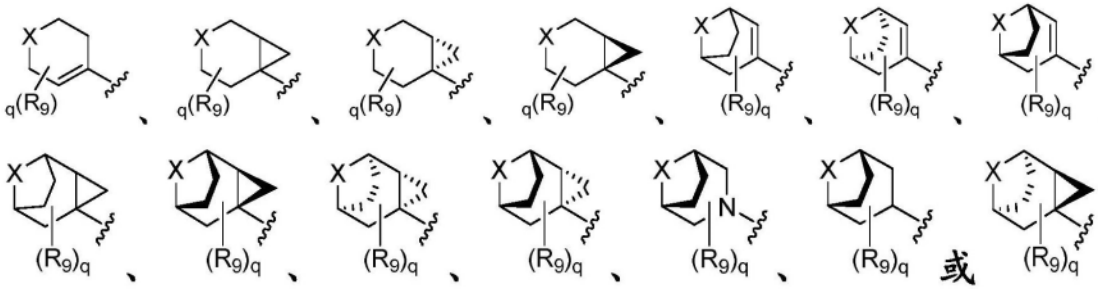

[0062] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、$CH_3$、$NH_2$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、




[0063] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的至少一次出现是



[0064] 

[0065] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的至少一次出现是其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S；$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$\text{-}OR_a$、-CN或$\text{-}N(R_a)_2$；$R_{14}$是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基；$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$\text{-}OR_a$、-CN或$\text{-}N(R_a)_2$；且q是0、1、2或3。

[0066] 在本文公开的实施方案中的任一个中，X是O。

[0067] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。

[0068] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$\text{-}NHCH_3$或$\text{-}N(CH_3)_2$。

[0069] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

[0070] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。

[0071] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

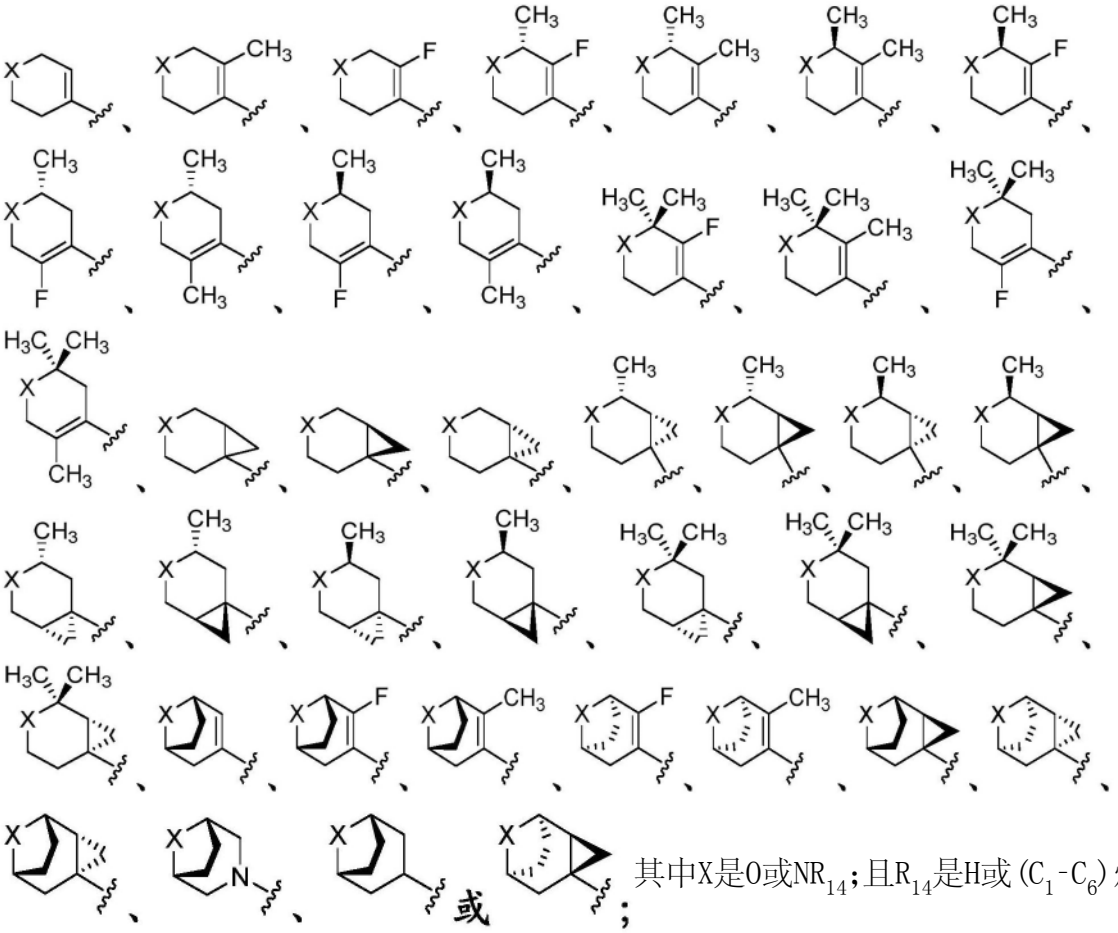
[0072] 在本文公开的实施方案中的任一个中，q是0。

[0073] 在本文公开的实施方案中的任一个中，q是1。

[0074] 在本文公开的实施方案中的任一个中，q是2或3。

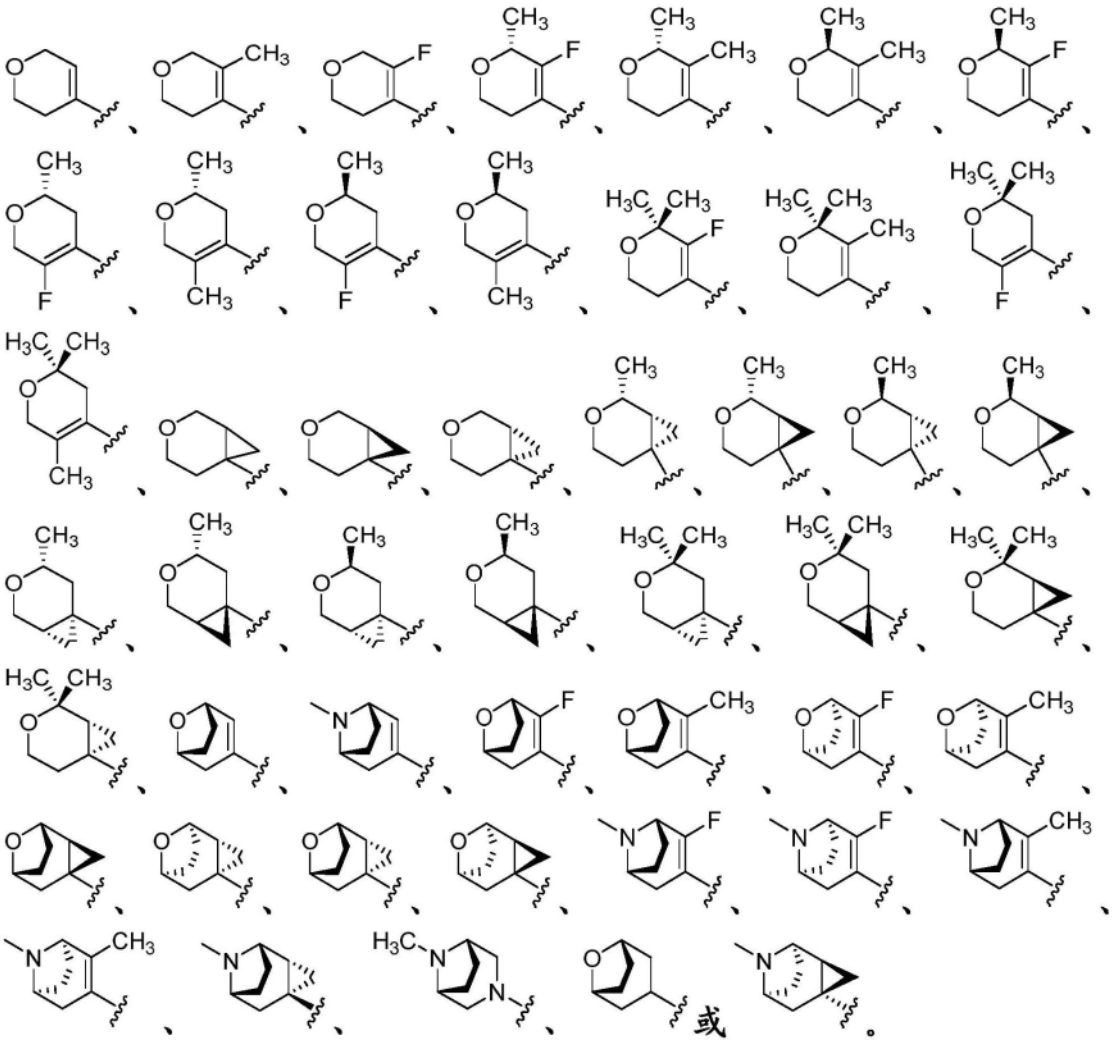
[0075] 在本文公开的实施方案中的任一个中，X是$NR_{14}$且$R_{14}$是H或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。

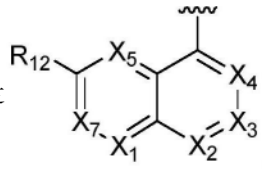
[0076] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的至少一次出现是

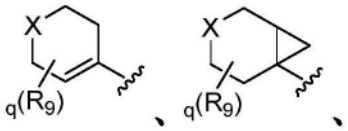
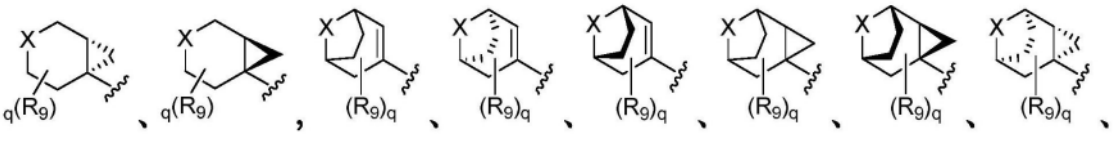
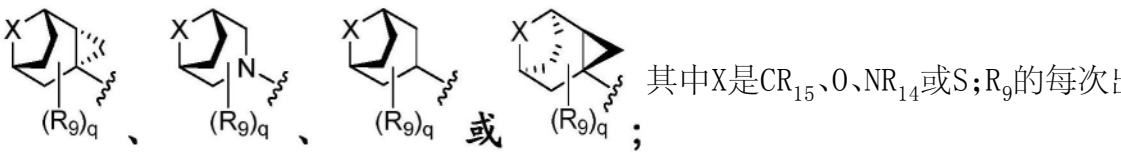


其中X是O或$NR_{14}$；且$R_{14}$是H或($C_1$-$C_6$)烷基。

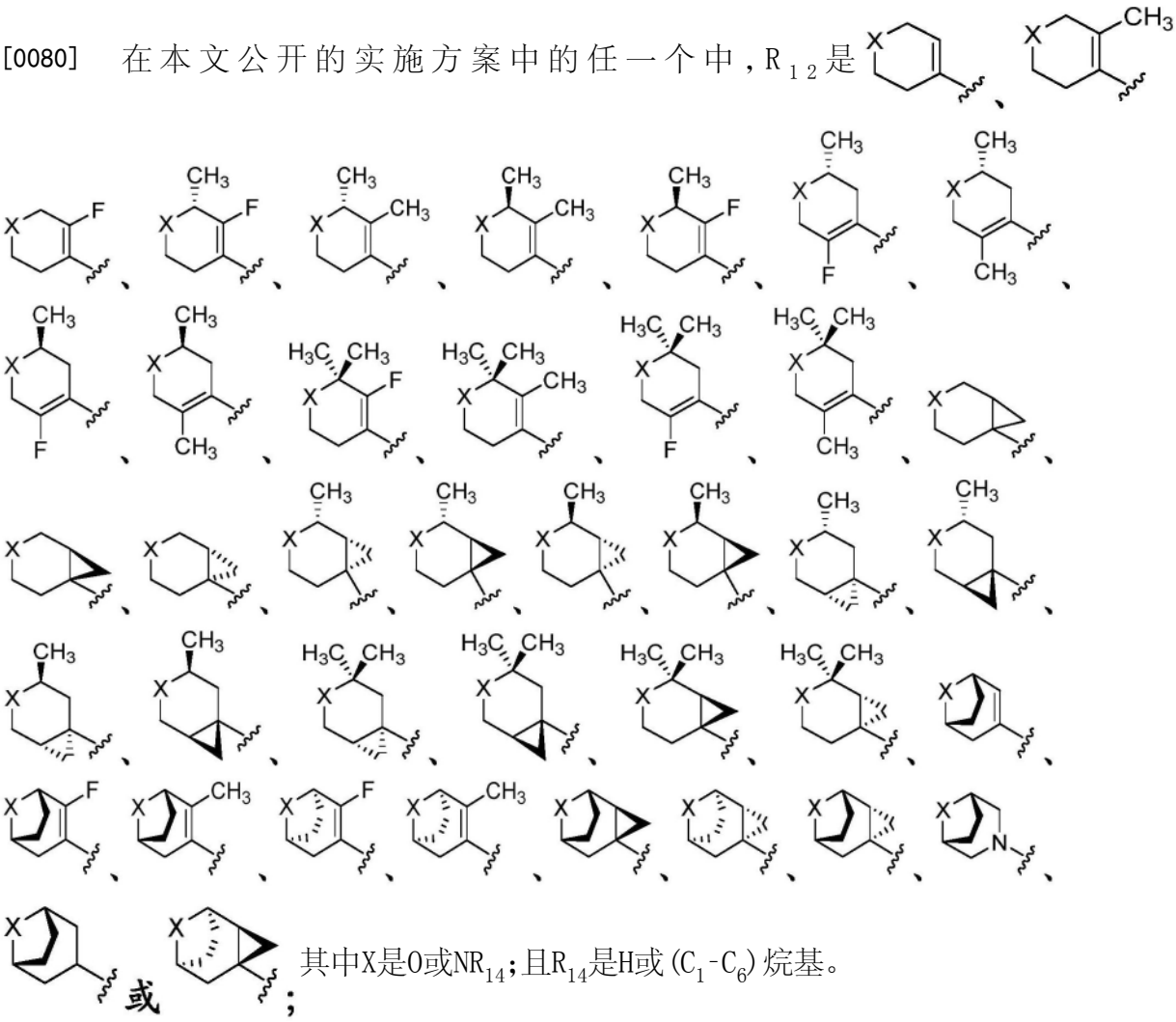
[0077] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$的至少一次出现是

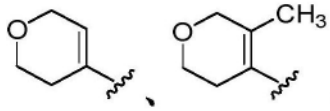


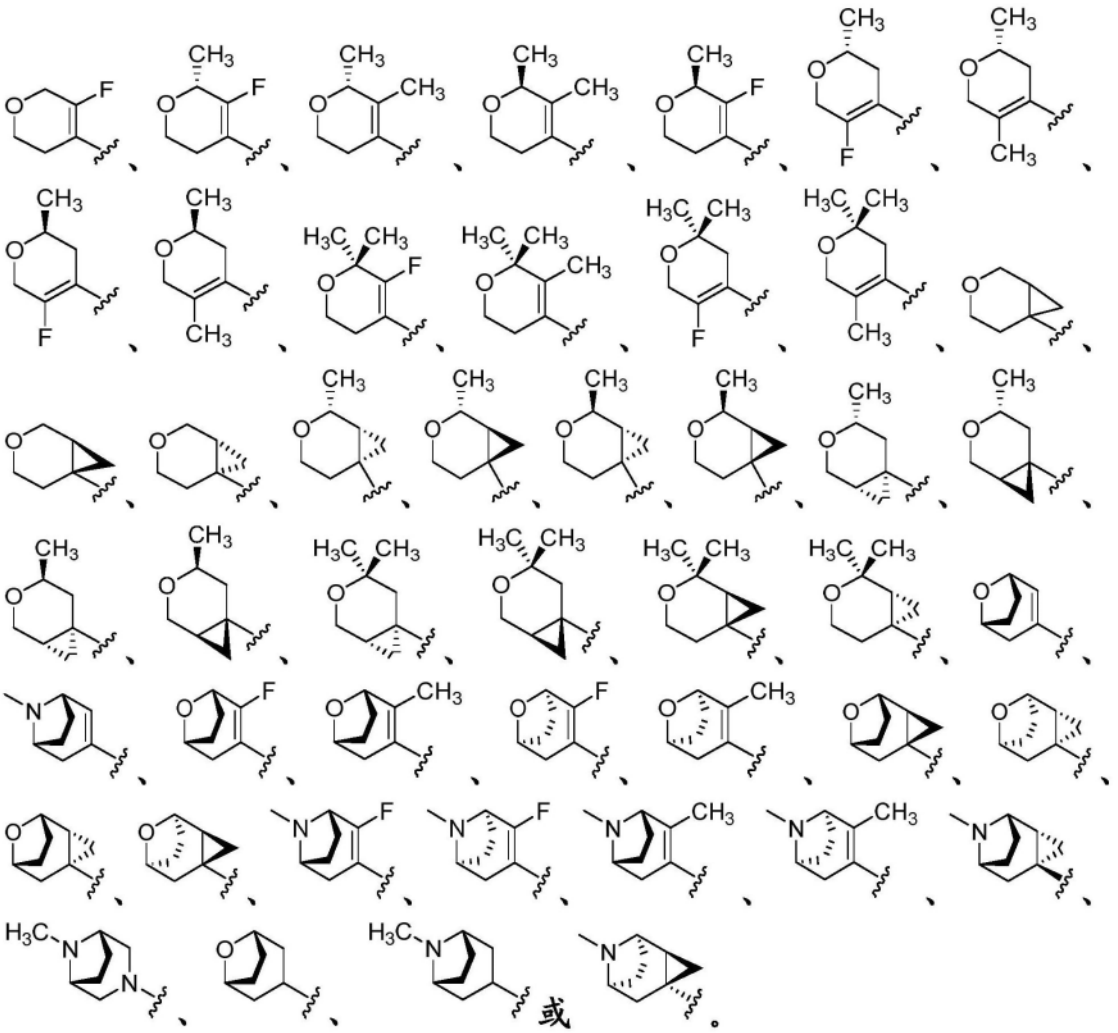
[0078] 在本文公开的实施方案中的任一个中，(A)是其中$R_{12}$是($C_3$-$C_7$)环烯基、($C_3$-$C_7$)杂环烯基、($C_4$-$C_{10}$)二环烯基、($C_4$-$C_{10}$)杂二环烯基、($C_4$-$C_{14}$)三环烯基或($C_4$-$C_{14}$)杂三环烯基，它们中的每一个任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基、卤代($C_1$-$C_6$)烷基、卤素、-$OR_a$、-CN或-$N(R_a)_2$取代。

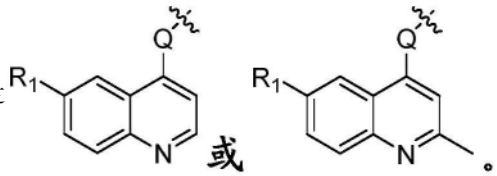
[0079] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_{12}$是、、、；其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S；$R_9$的每次出现独立

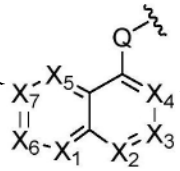
地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、卤代($C_1$-$C_6$)烷基、卤素、-$OR_a$、-CN或-$N(R_a)_2$;$R_{14}$是H、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基、($C_3$-$C_7$)杂环烷基、芳基或杂芳基;$R_{15}$的每次出现独立地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、卤代($C_1$-$C_6$)烷基、卤素、-$OR_a$、-CN或-$N(R_a)_2$;且q是0、1、2或3。

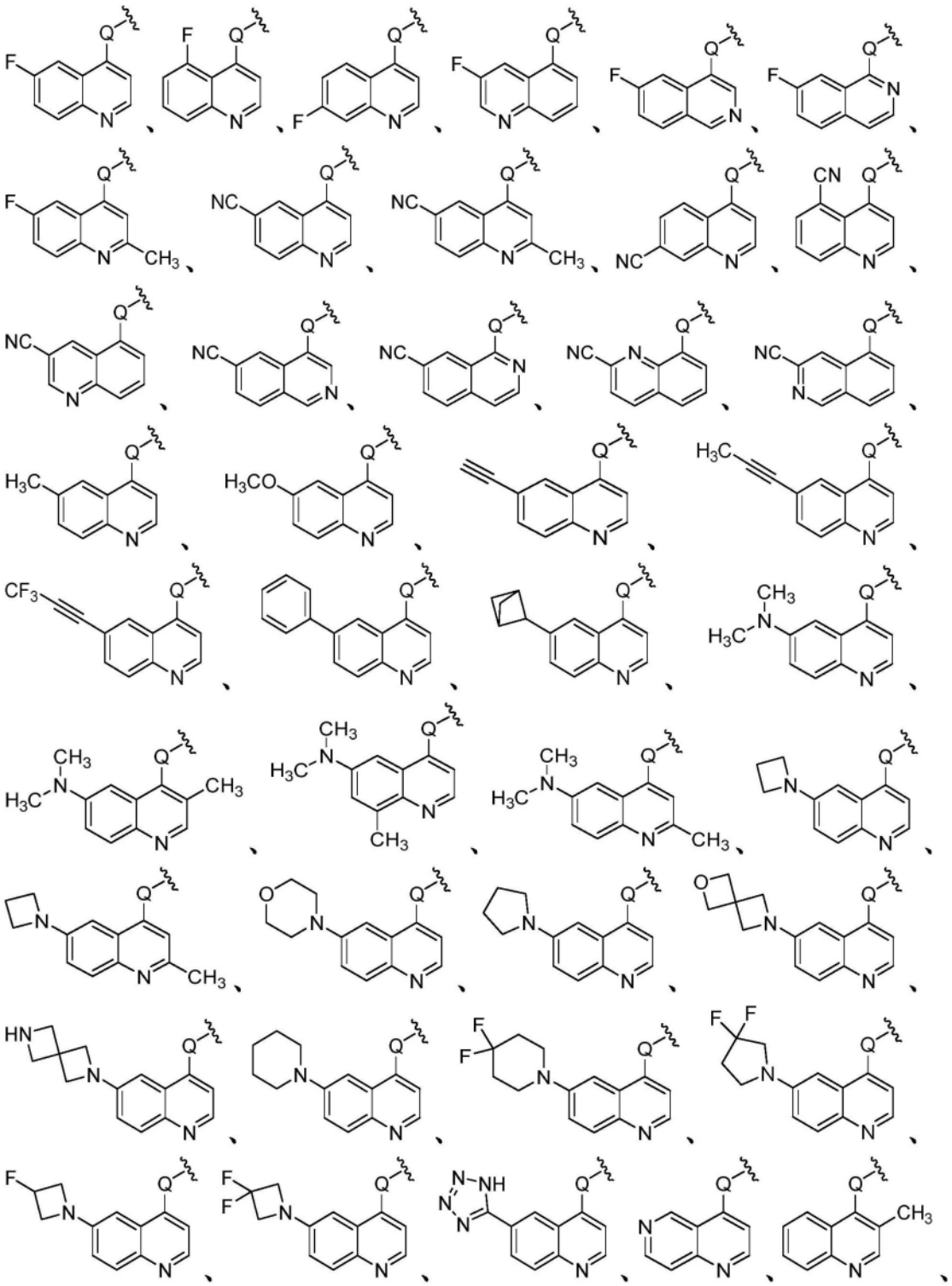
[0080] 在本文公开的实施方案中的任一个中,$R_{12}$是或;其中X是O或$NR_{14}$;且$R_{14}$是H或($C_1$-$C_6$)烷基。

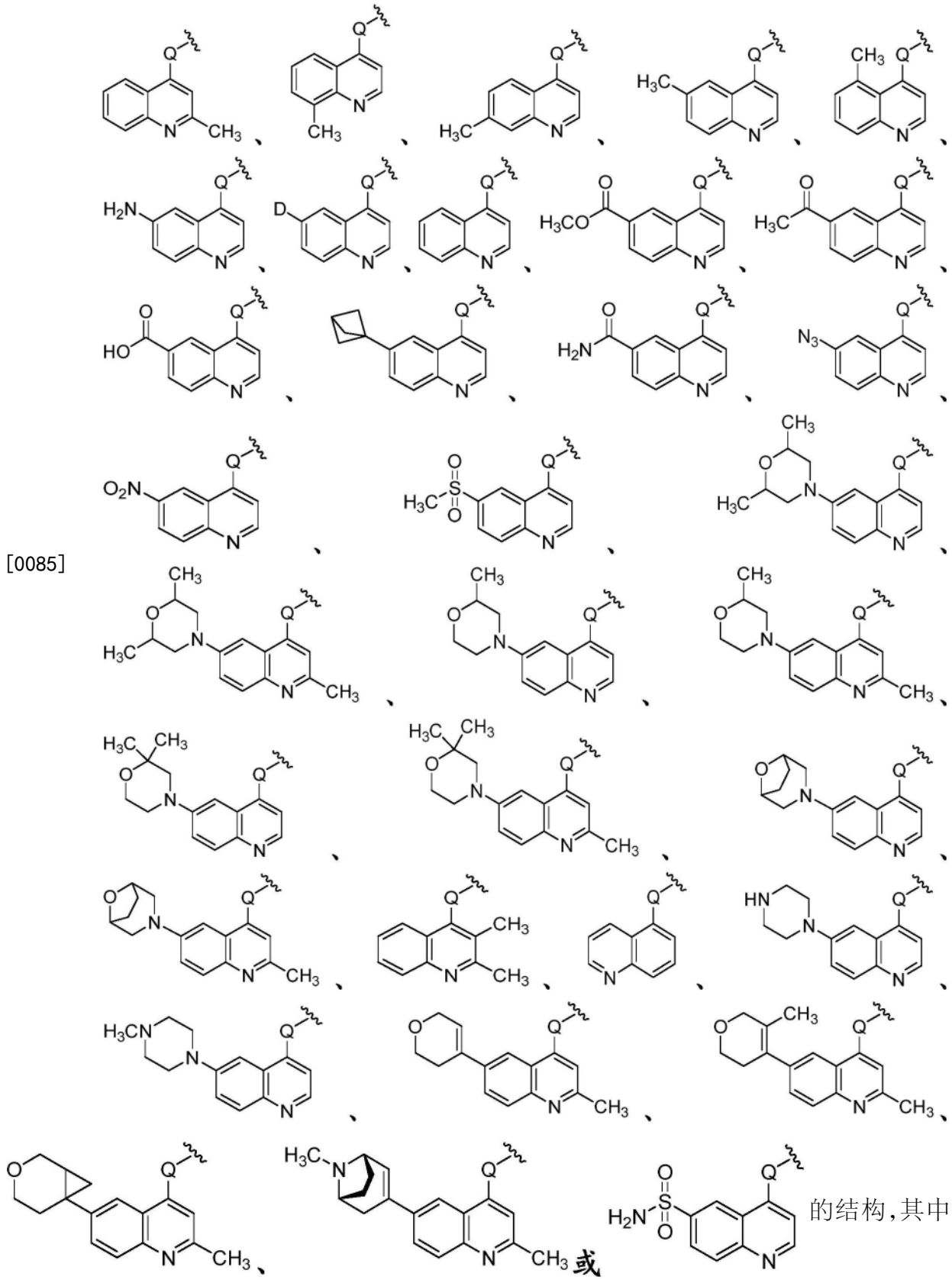
[0081] 在本文公开的实施方案中的任一个中,$R_{12}$是、

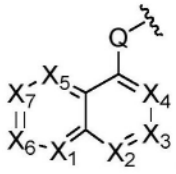


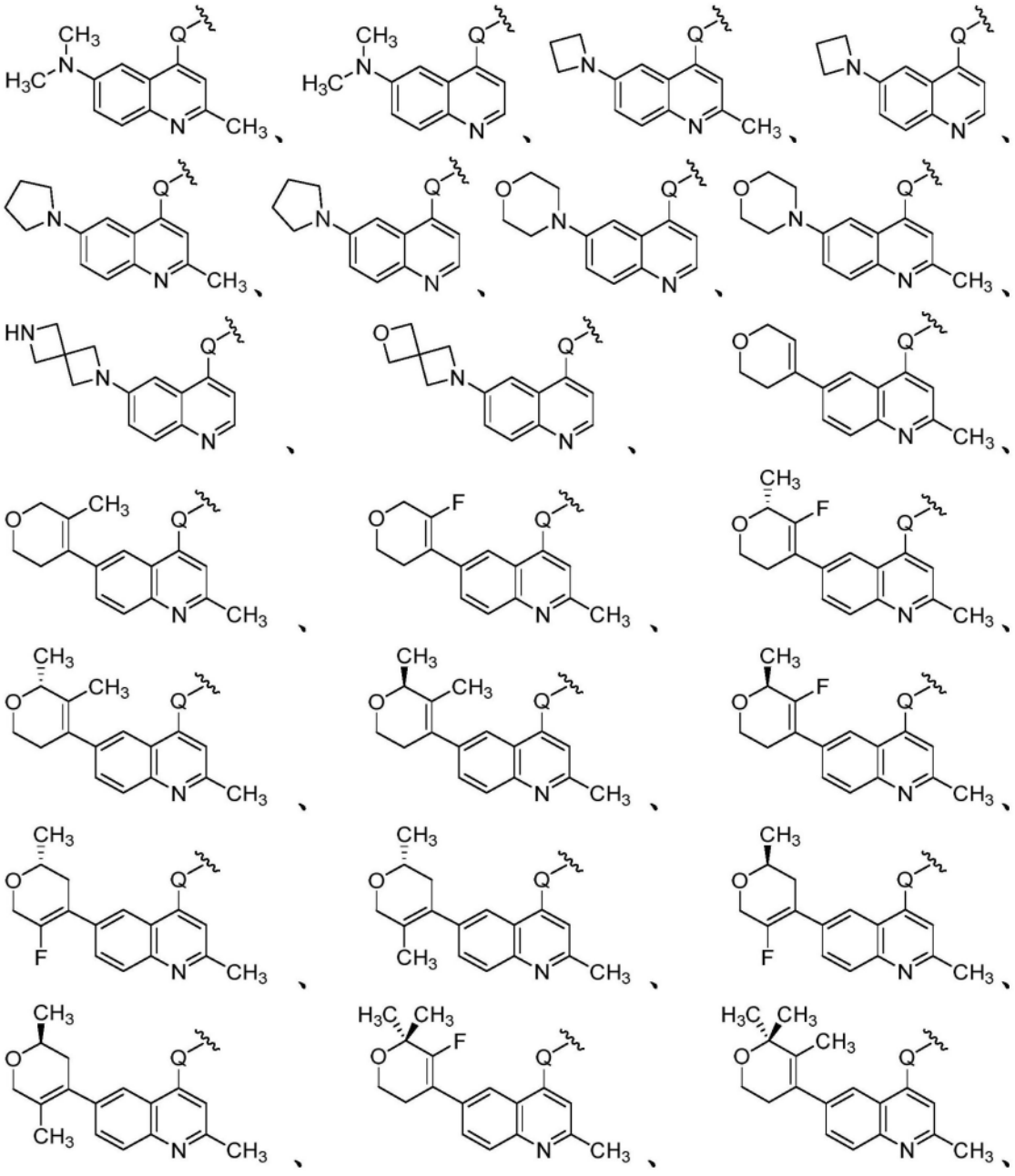
[0082] 在本文公开的实施方案中的任一个中，Ⓐ是。

[0083] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有

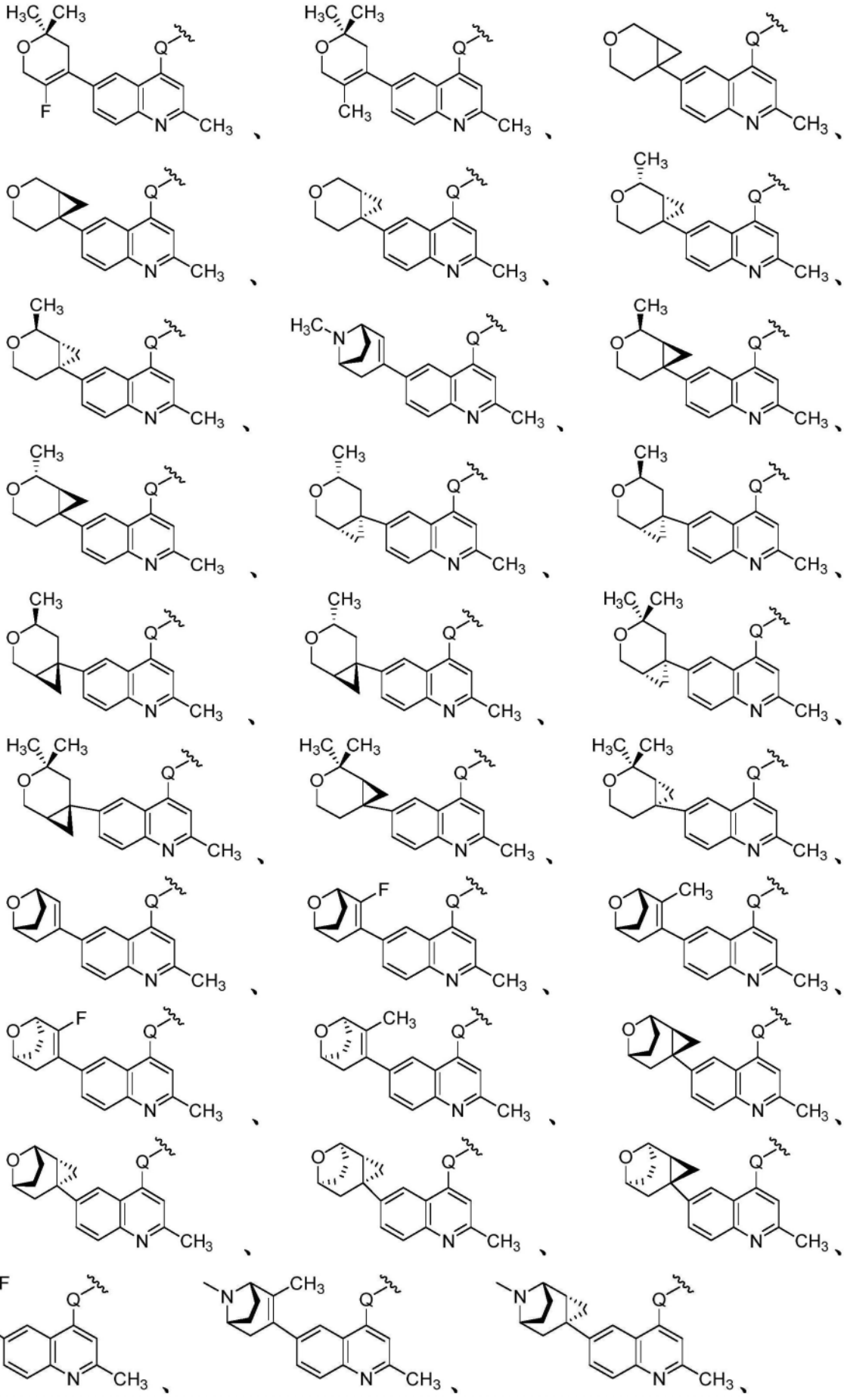
[0084] 

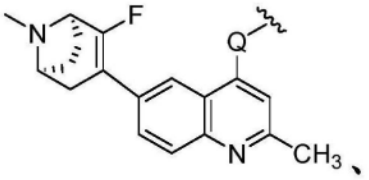
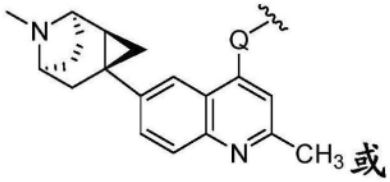
[0085] 
的结构,其中Q是O或NH。

[0086] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



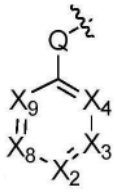
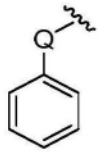
[0087]

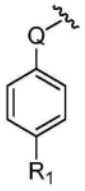
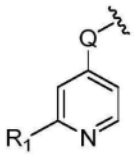
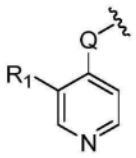
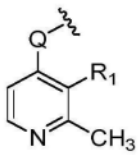
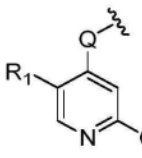
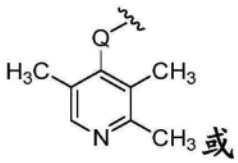


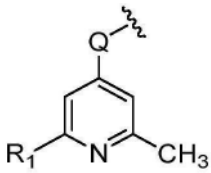



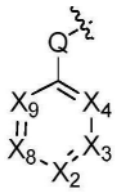
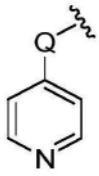
的结构，

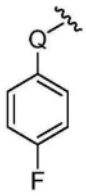
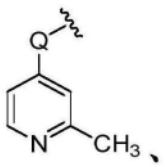
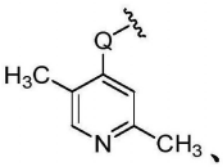
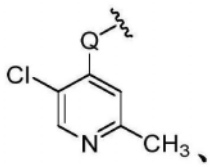
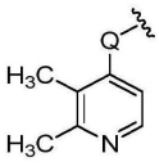
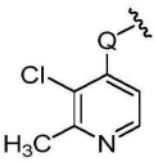
其中Q是O或NH。

[0088] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有、

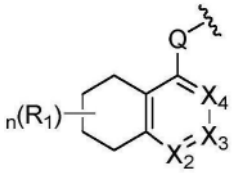
、、、、、

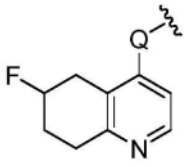
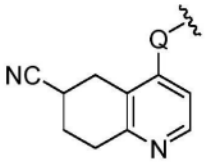
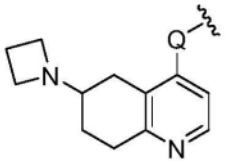
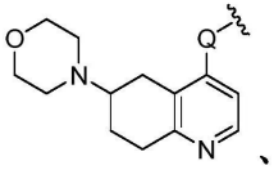
的结构，其中Q是O或NH且$R_1$是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基或卤素。

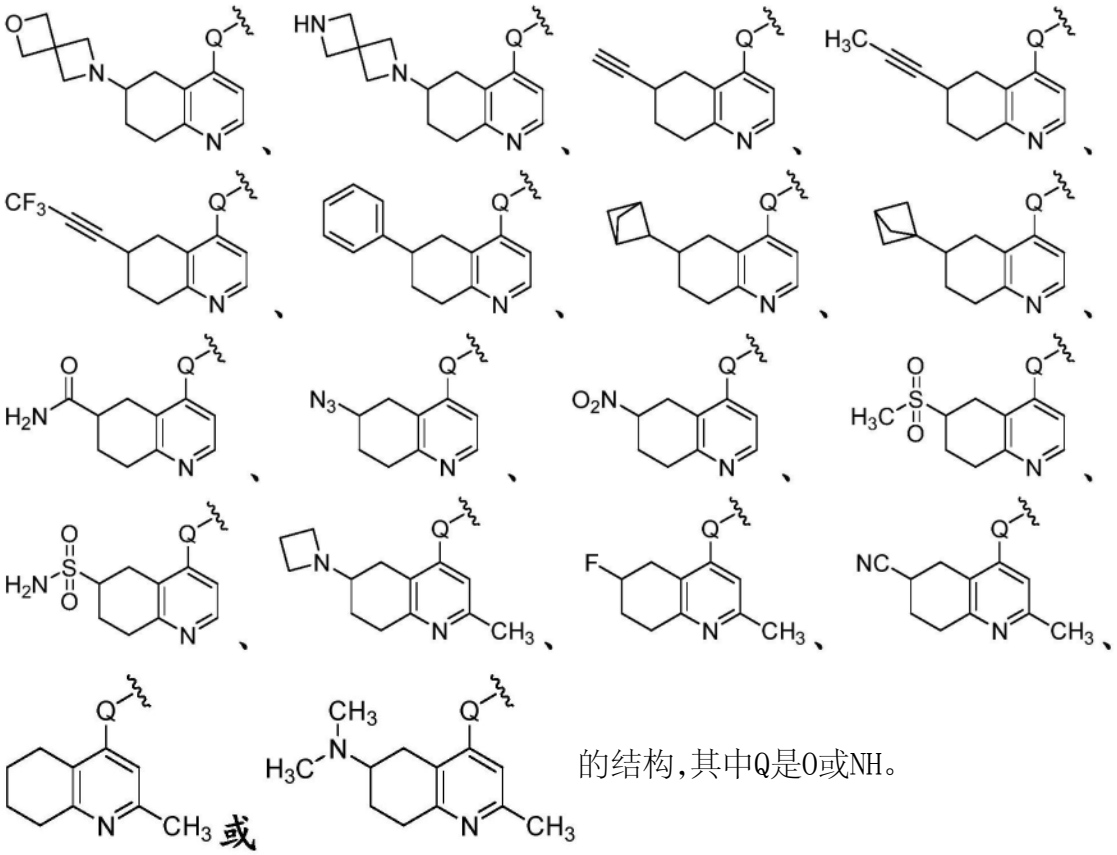
[0089] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有、

、、、、、的结构，

其中Q是O或NH。

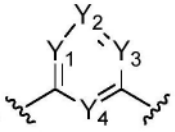
[0090] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有

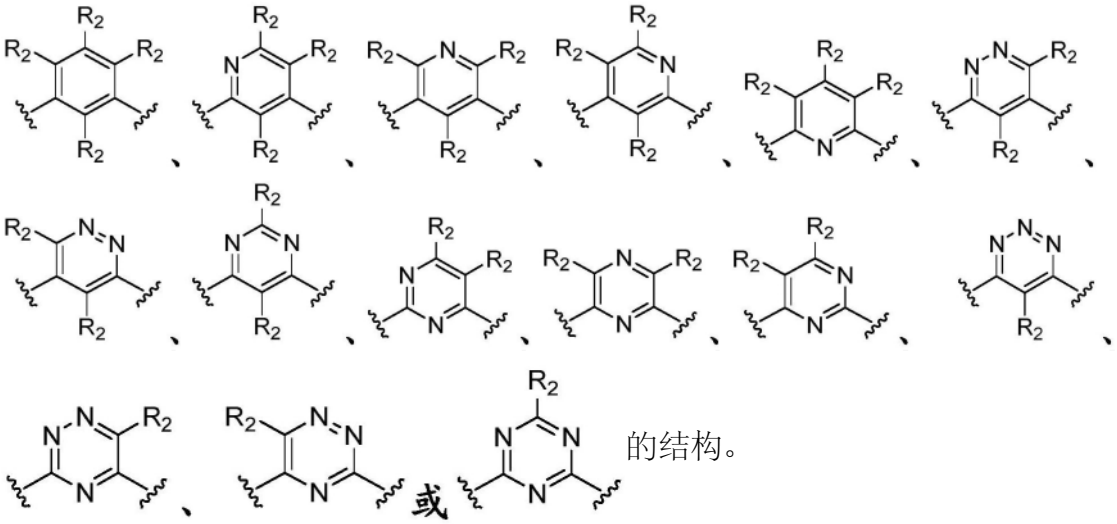
、、、、



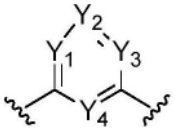
的结构,其中Q是O或NH。

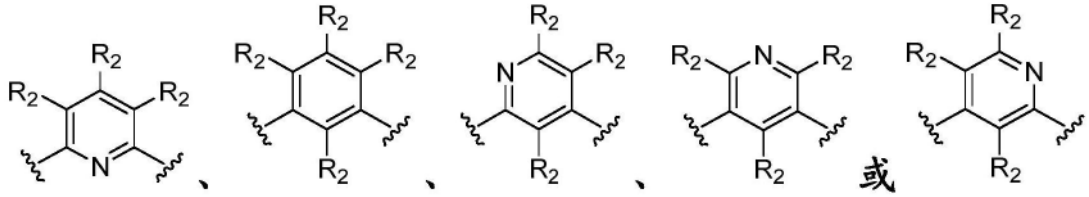
[0091] 在本文公开的实施方案中的任一个中,所述化合物具有式Ia的结构。

[0092] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分  具有



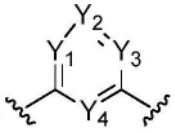
的结构。

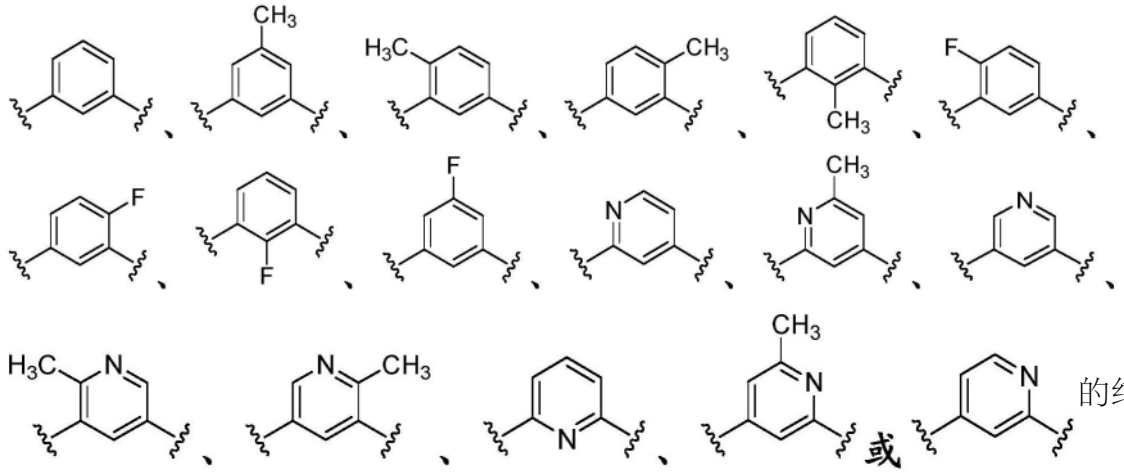
[0093] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分  具有



的结构。

[0094] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_2$的每次出现独立地是H、卤素、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。

[0095] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



的结构。

[0096] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

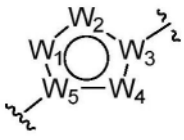


的结构。

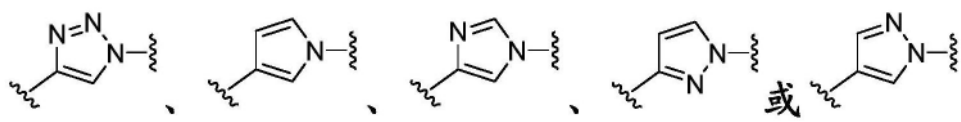
[0097] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



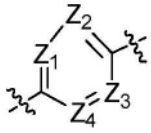
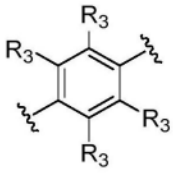
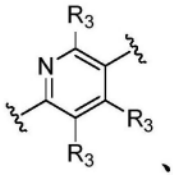
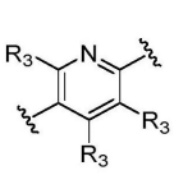
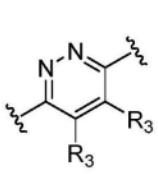
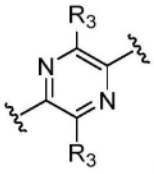
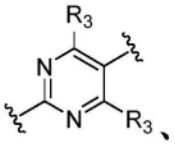
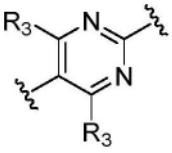
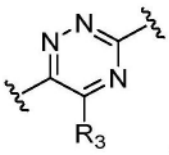
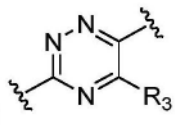
的结构。

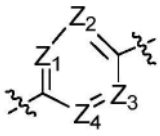
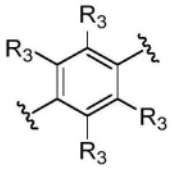
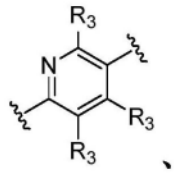
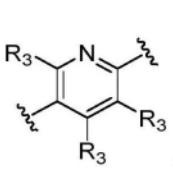
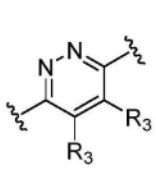
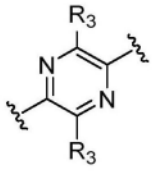
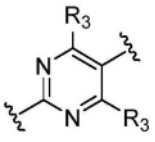
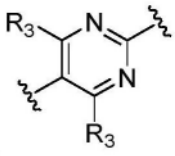
[0098] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  的结构。

[0099] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



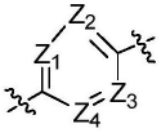
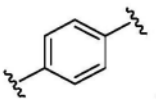
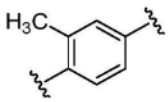
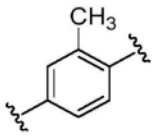
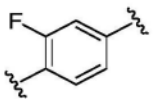
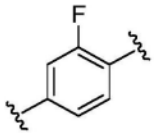
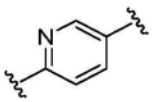
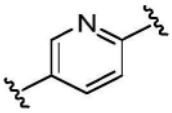
的结构。

[0100] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  、 、 、 、 、 、 、 或  的结构。

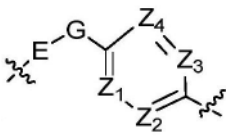
[0101] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  、 、 、 、 、 、 的结构。

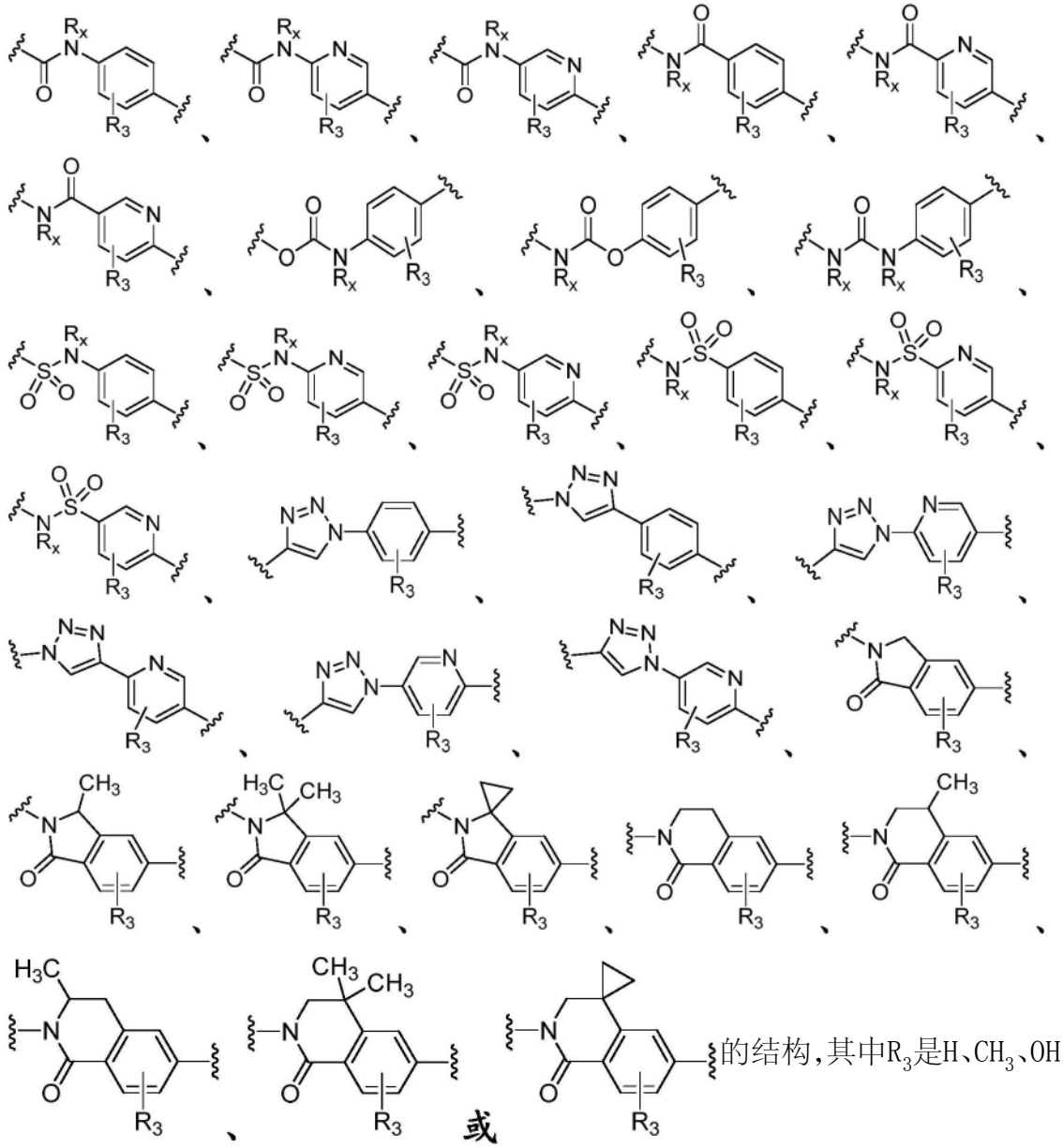
或

[0102] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_3$的每次出现是H、卤素、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。

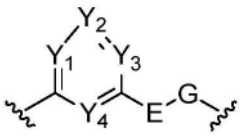
[0103] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有  、 、 、 、 、 、 的结构。

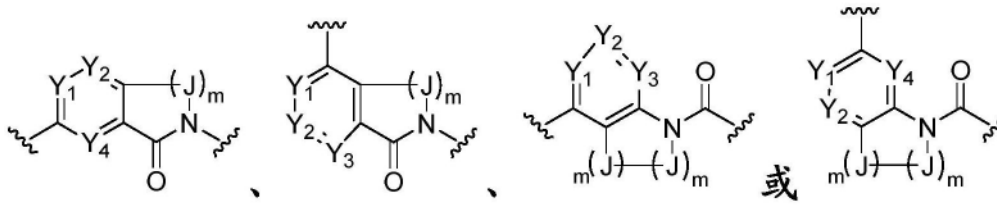
或

[0104] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

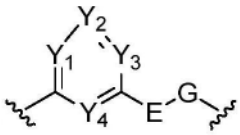


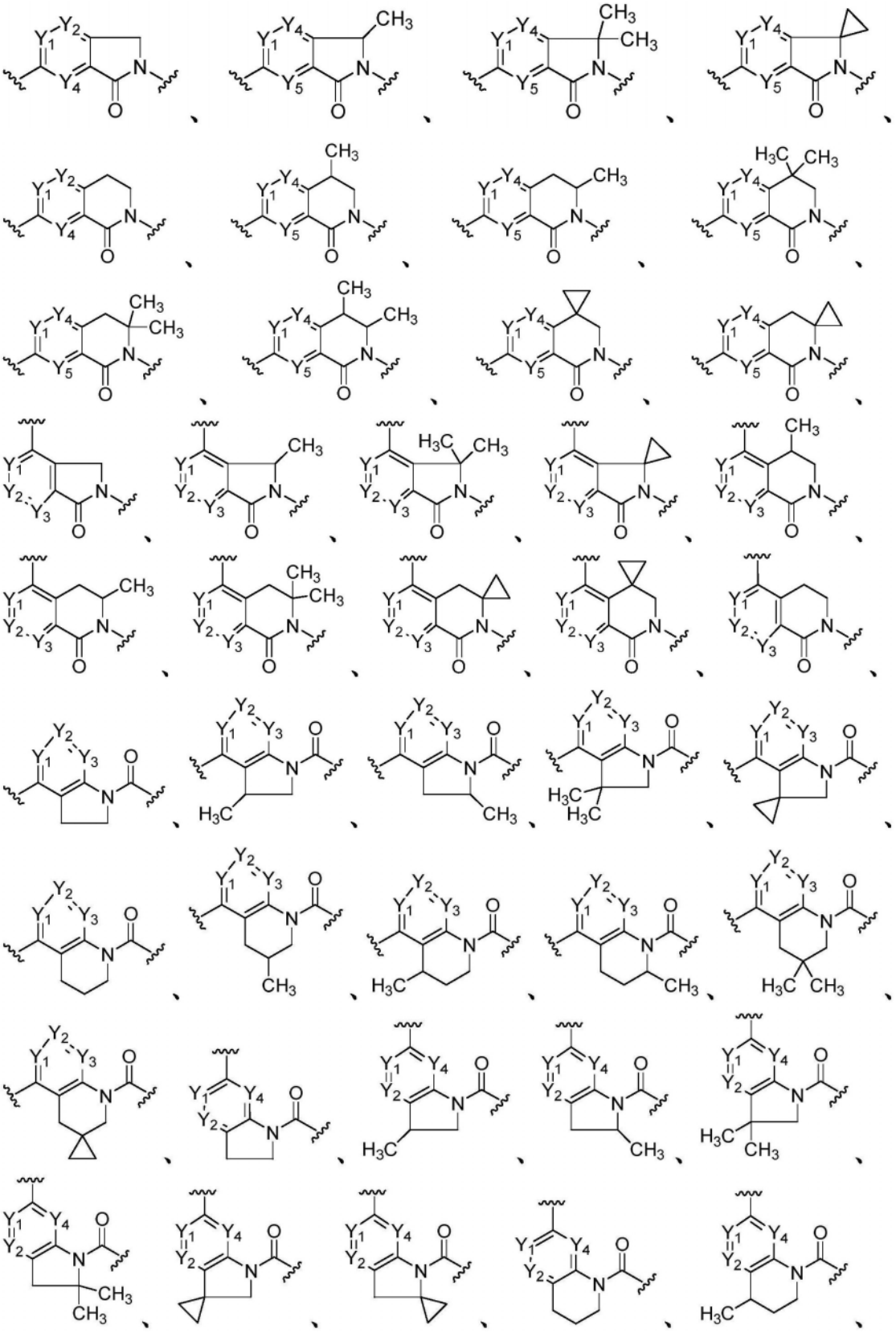
的结构，其中$R_3$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$；且其中$R_x$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

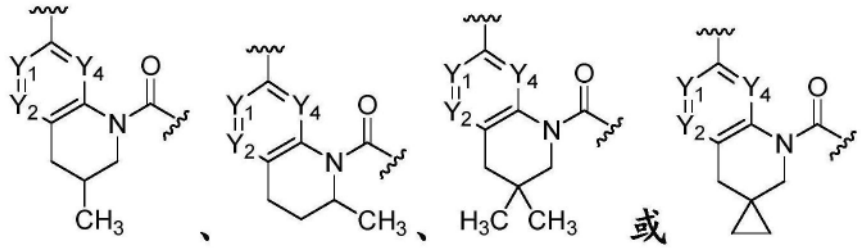
[0105] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

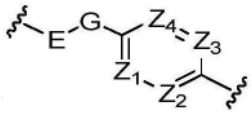
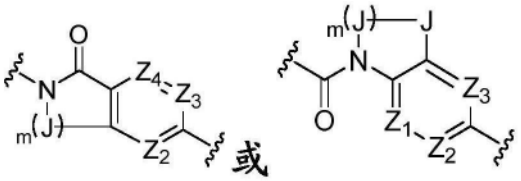


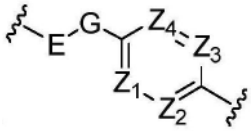
的结构，其中m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_y)_2$，且$R_y$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、$O(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_y$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。

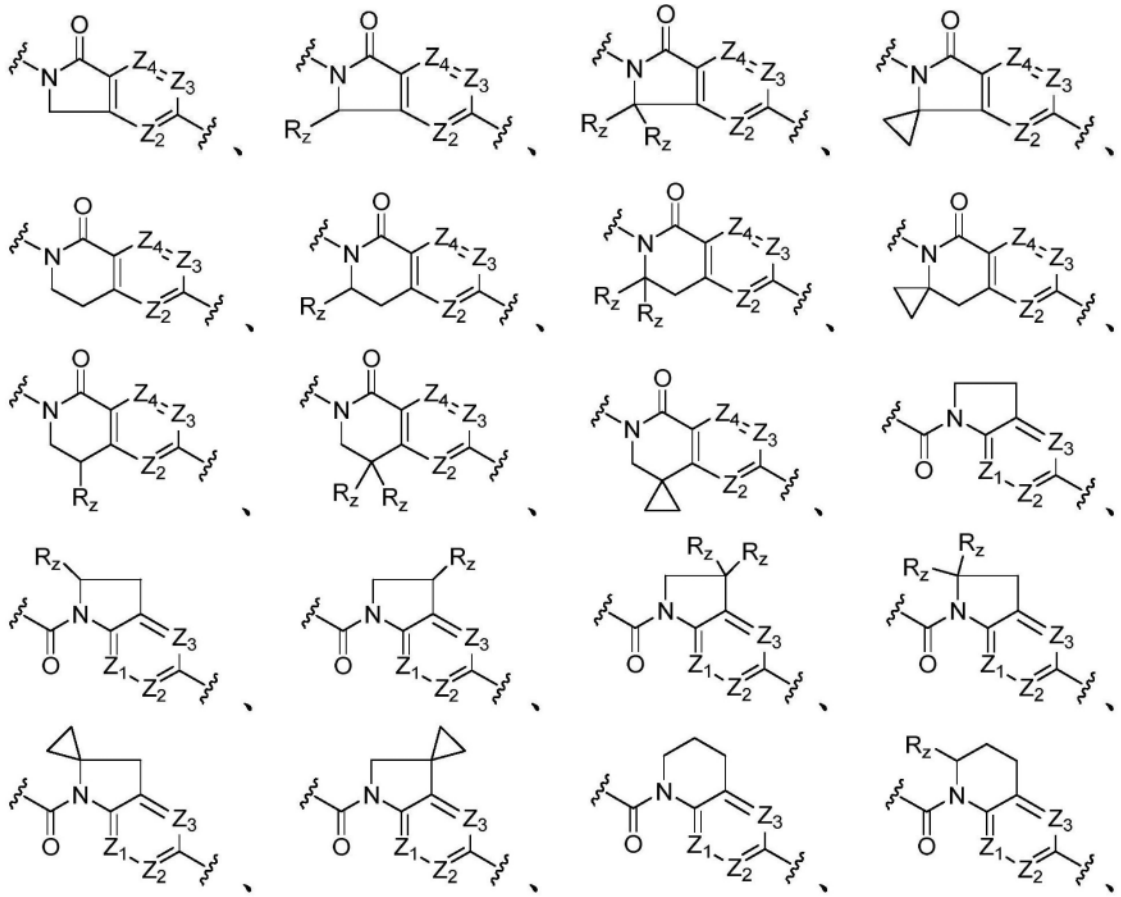
[0106] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

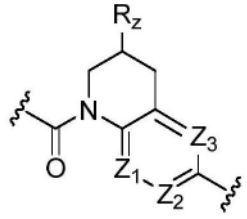
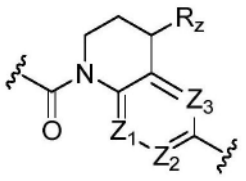
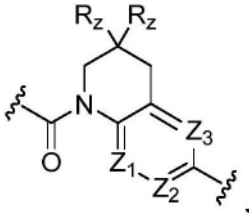
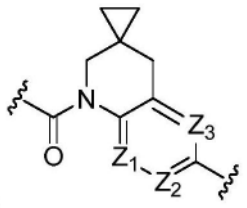



的结构，其中$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$和$Y_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。

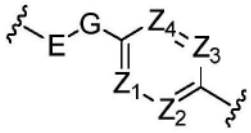
[0107] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有的结构，其中m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_z)_2$，且$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1$-$C_6)$烷基、OH、O$(C_1$-$C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3$-$C_7)$环烷基或$(C_3$-$C_7)$杂环烷基。

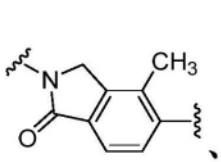
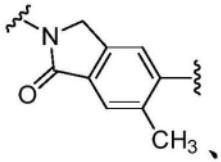
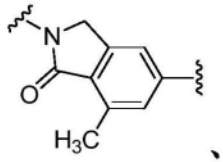
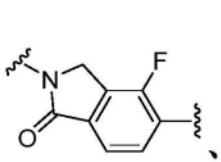
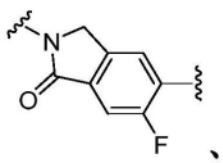
[0108] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有

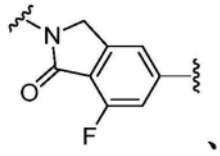
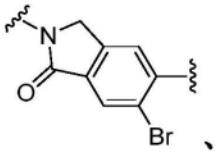
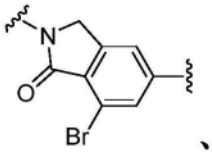
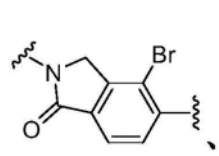
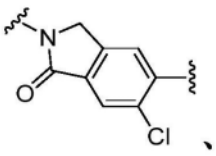


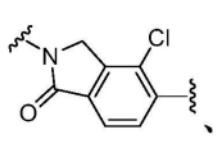
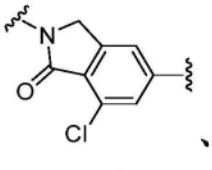
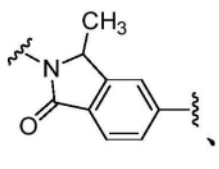
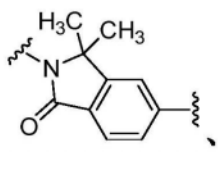
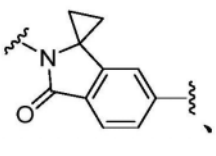
、、或的结构，

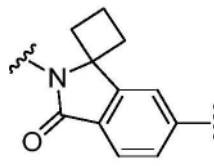
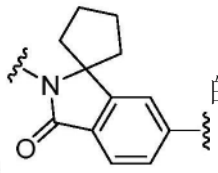
其中$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。

[0109] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有

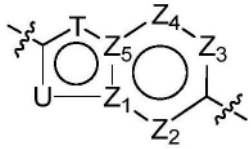
、、、、、

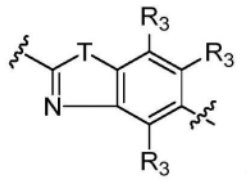
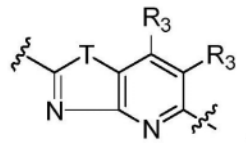
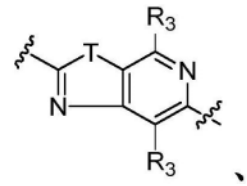
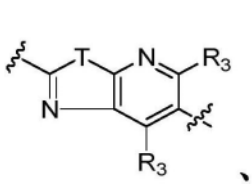
、、、、、

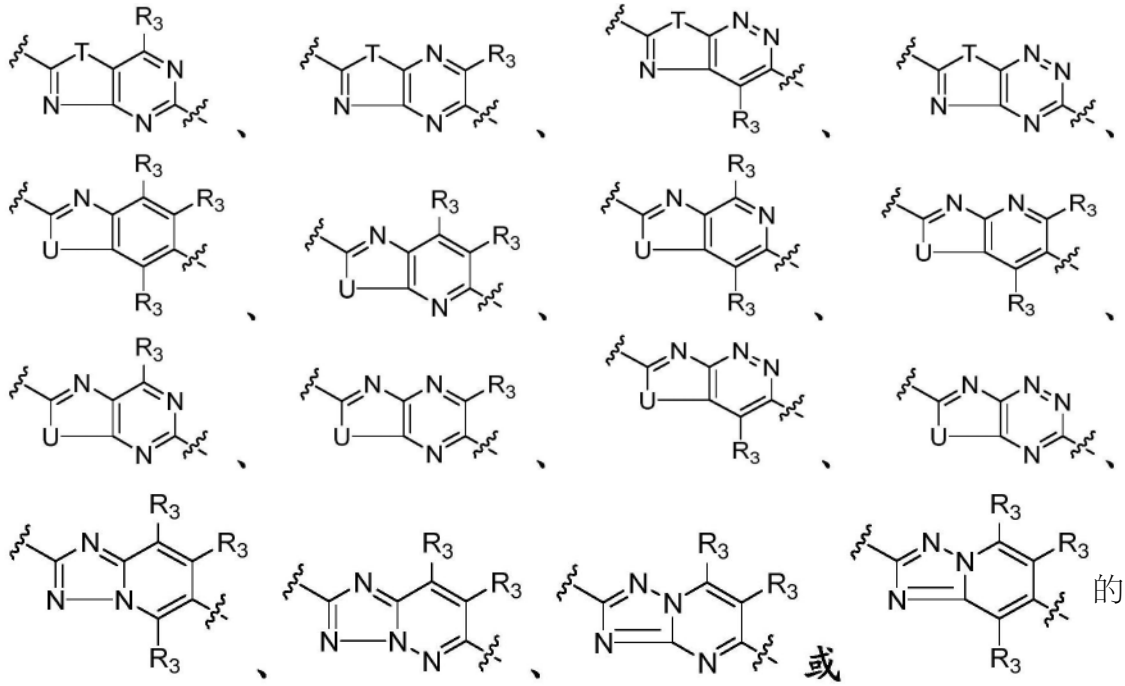
、、、、、

或的结构。

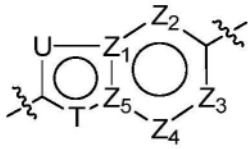
[0110] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物具有式Ib的结构。

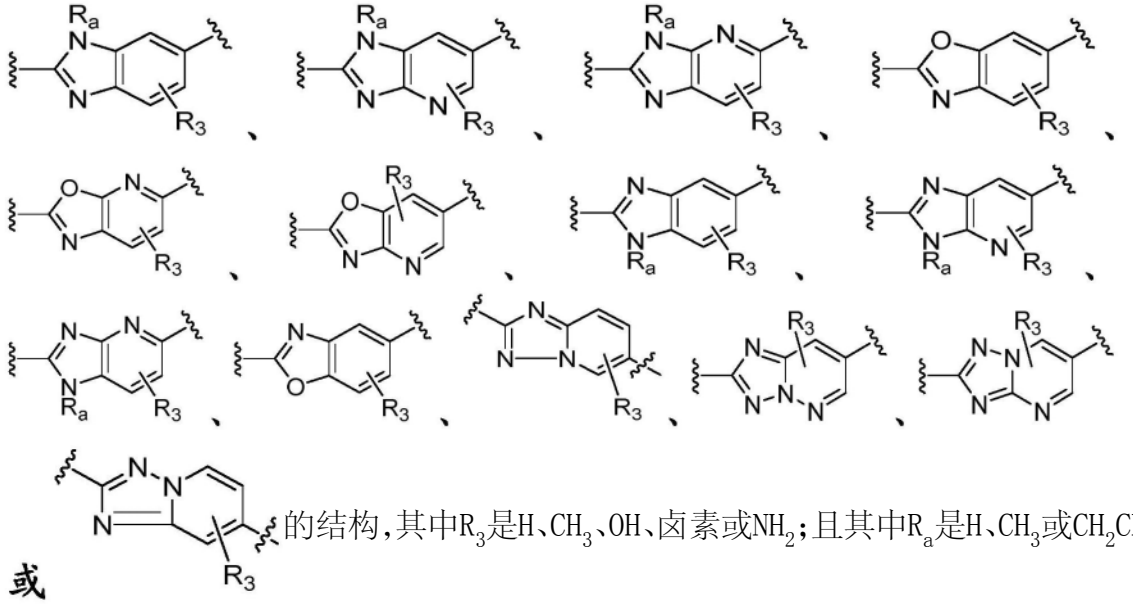
[0111] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有

、、、、

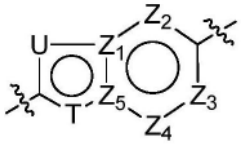


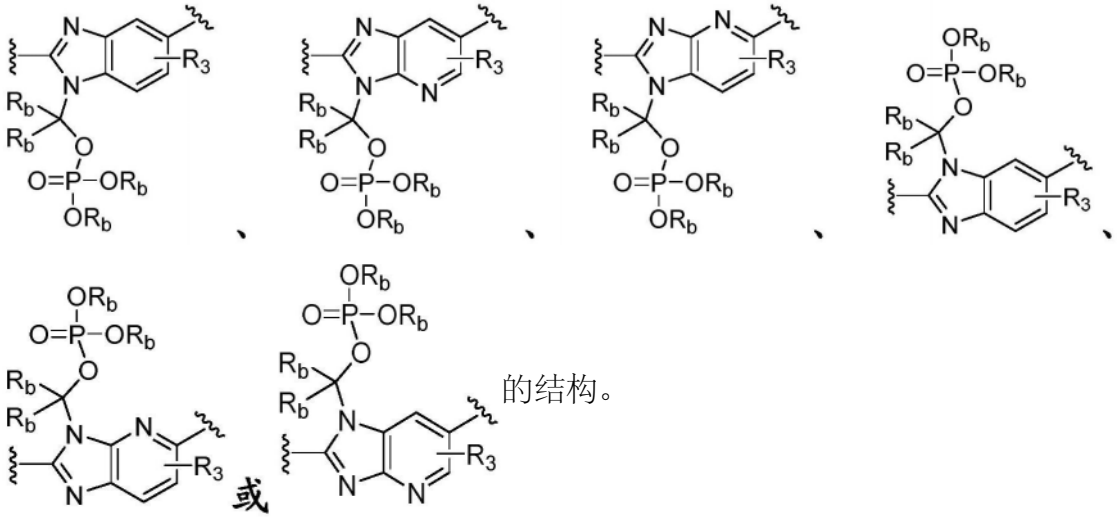

的结构，其中在化合价允许的情况下，T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

[0112] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有




的结构，其中$R_3$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$；且其中$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

[0113] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

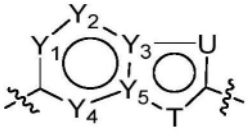


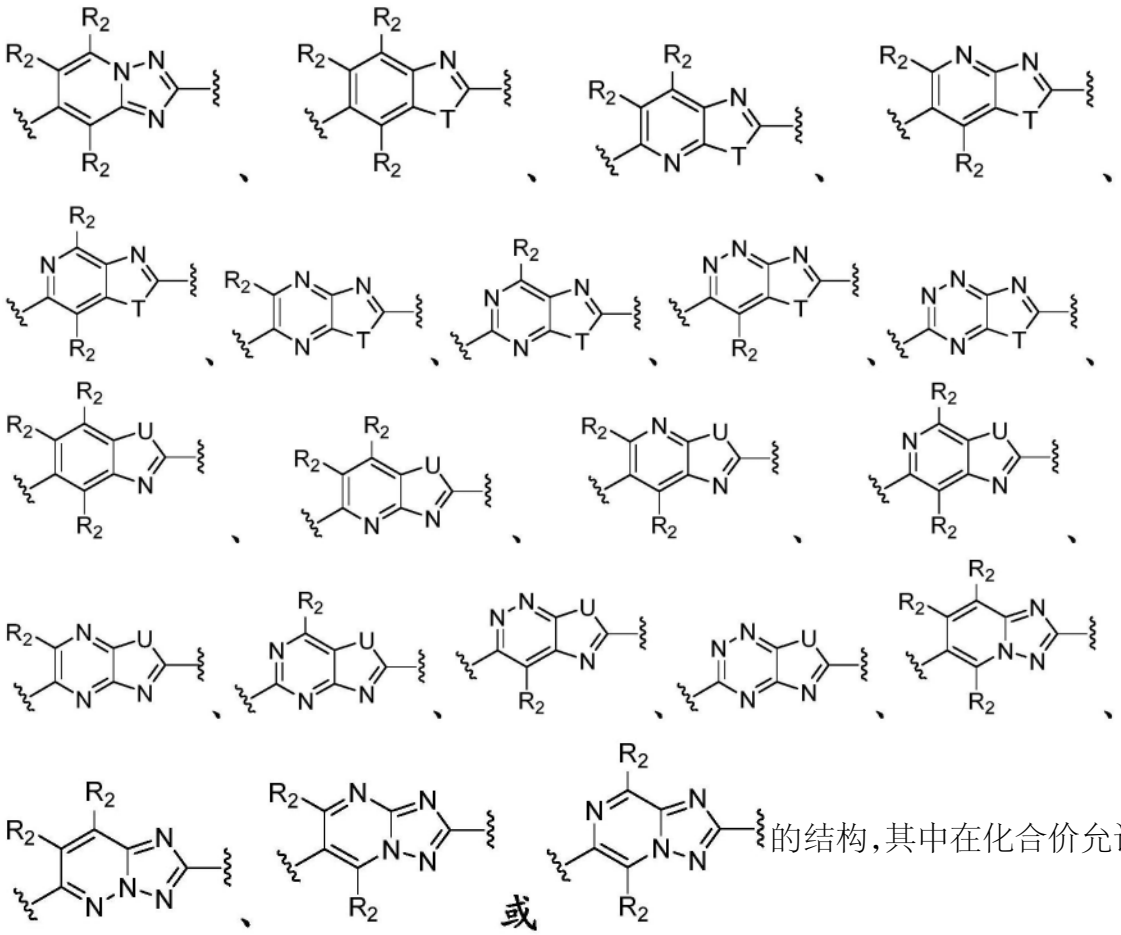

的结构。

[0114] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。

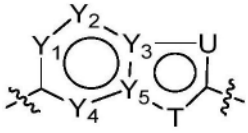
[0115] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_b$的每次出现独立地是H、$CH_3$、$CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。

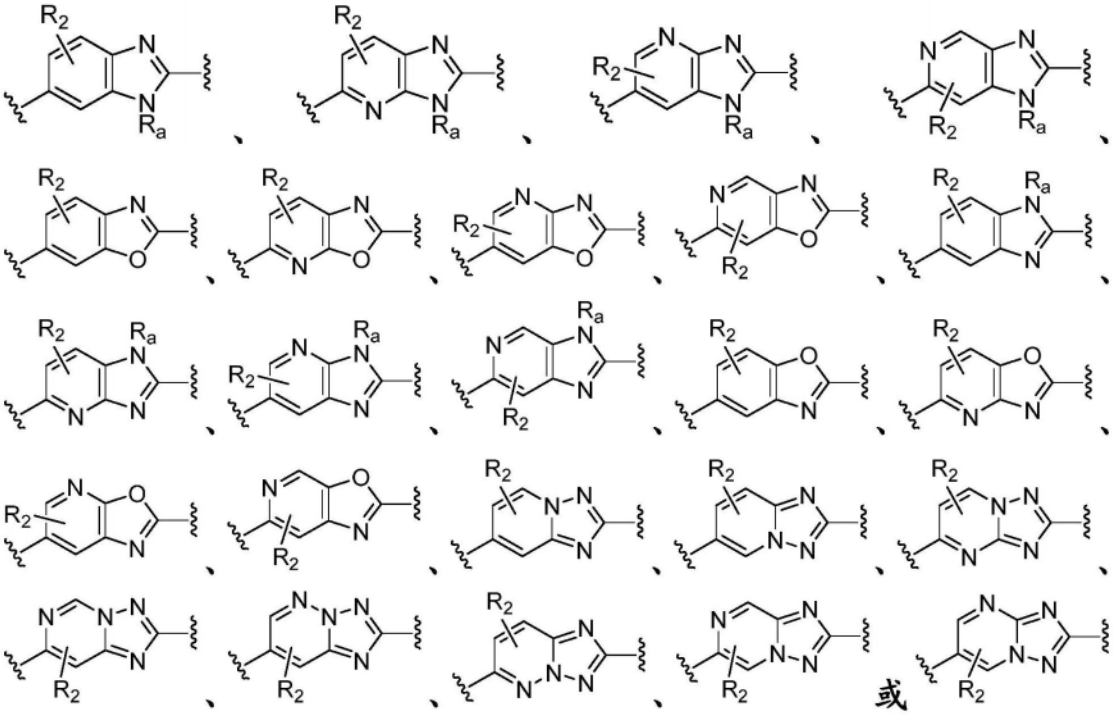
[0116] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物具有式Ic的结构。

[0117] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



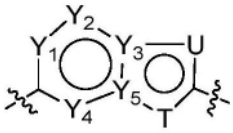

的结构，其中在化合价允许的情况下，T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

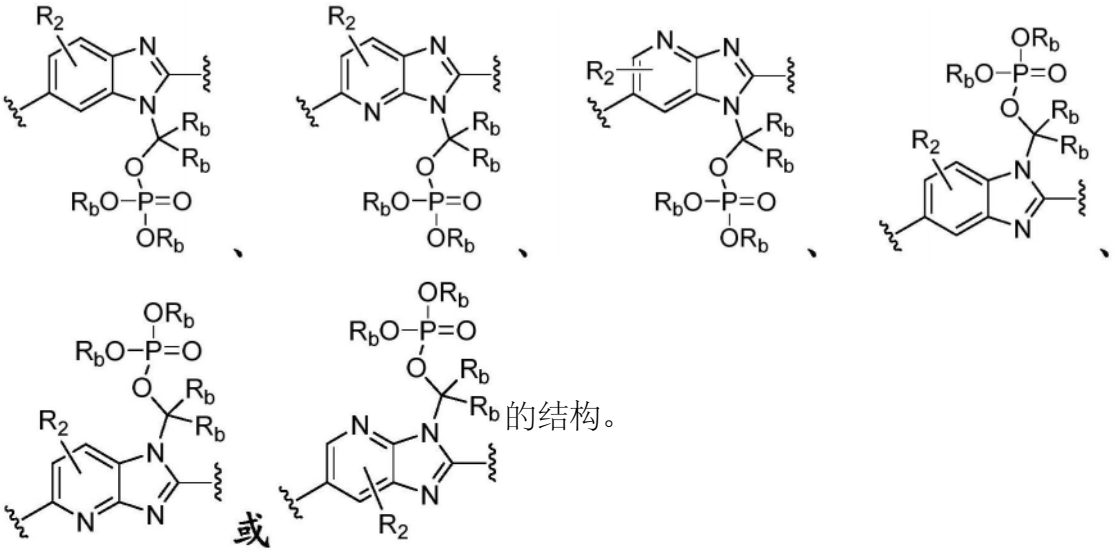
[0118] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



的结构，

其中$R_2$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$；且其中$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

[0119] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有



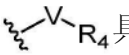
的结构。

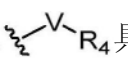
[0120] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。

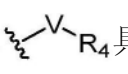
[0121] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_b$的每次出现独立地是H、$CH_3$、$CH_2CH_3$或$CH(CH_3)_2$。

[0122] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_2$的每次出现独立地是H、$CH_3$、OH、$NH_2$或卤

素。

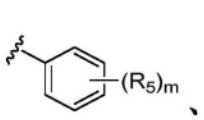
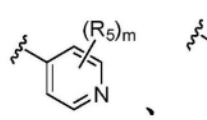
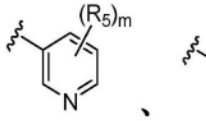
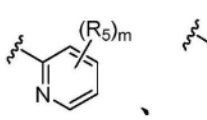
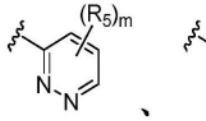
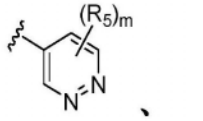
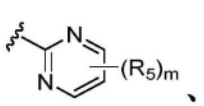
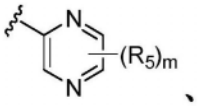
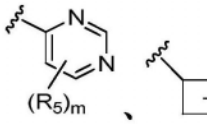
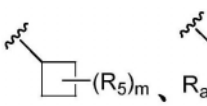
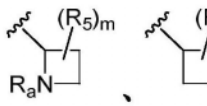
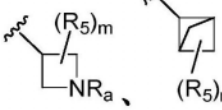
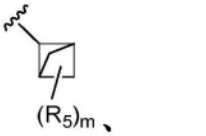
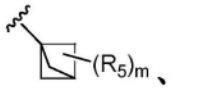
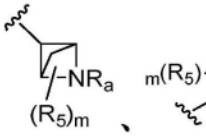
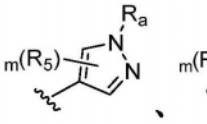
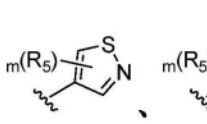
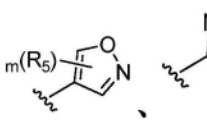
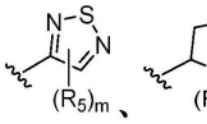
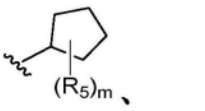
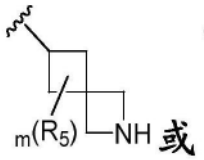
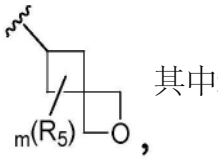
[0123] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分具有的结构。

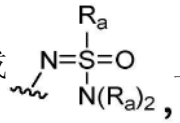
[0124] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分具有的结构。

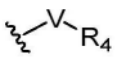
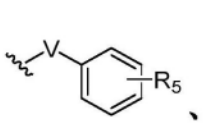
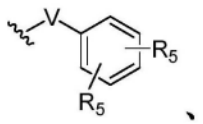
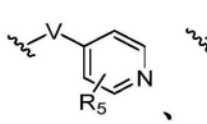
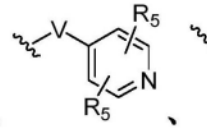
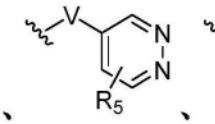
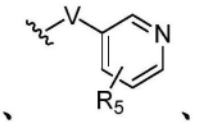
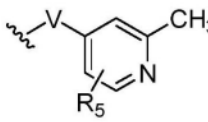
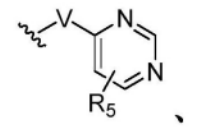
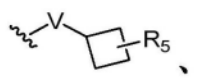
[0125] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分具有的结构。

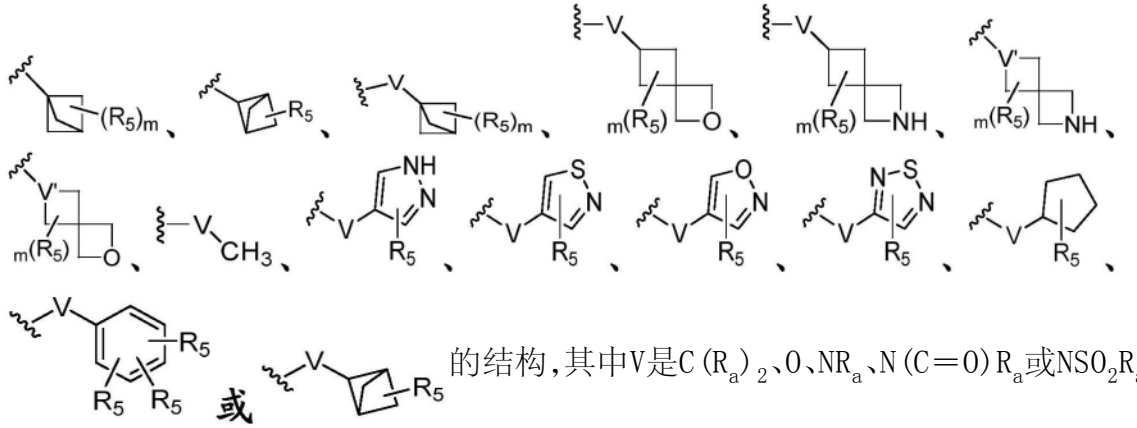
[0126] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分的V和$R_4$一起形成($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基。

[0127] 在本文公开的实施方案中的任一个中,V不存在。

[0128] 在本文公开的实施方案中的任一个中,$R_4$是($C_1$-$C_6$)烷基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或，其中m是0-3的整数。

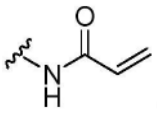
[0129] 在本文公开的实施方案中的任一个中,$R_5$的每次出现独立地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、卤素、$OR_a$、OH、$NH_2$、$N(R_a)COR_a$、CN、$CF_3$、($C_1$-$C_6$)卤代烷基或且$R_a$的每次出现独立地是H、($C_2$-$C_6$)烯基或($C_1$-$C_6$)烷基。

[0130] 在本文公开的实施方案中的任一个中,结构部分具有、、、、、、、、、、、



的结构，其中V是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$且V'是$CR_a$或N。

[0131] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_5$的每次出现独立地是H、$CH_3$、卤素、OH、CN、

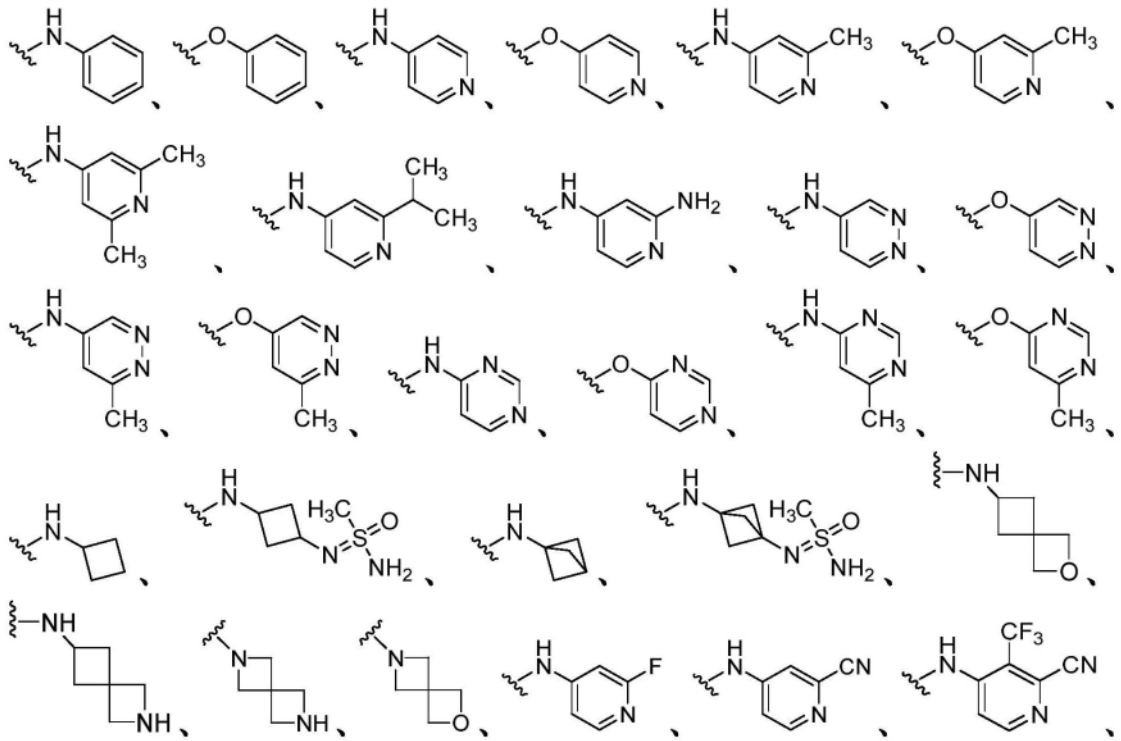


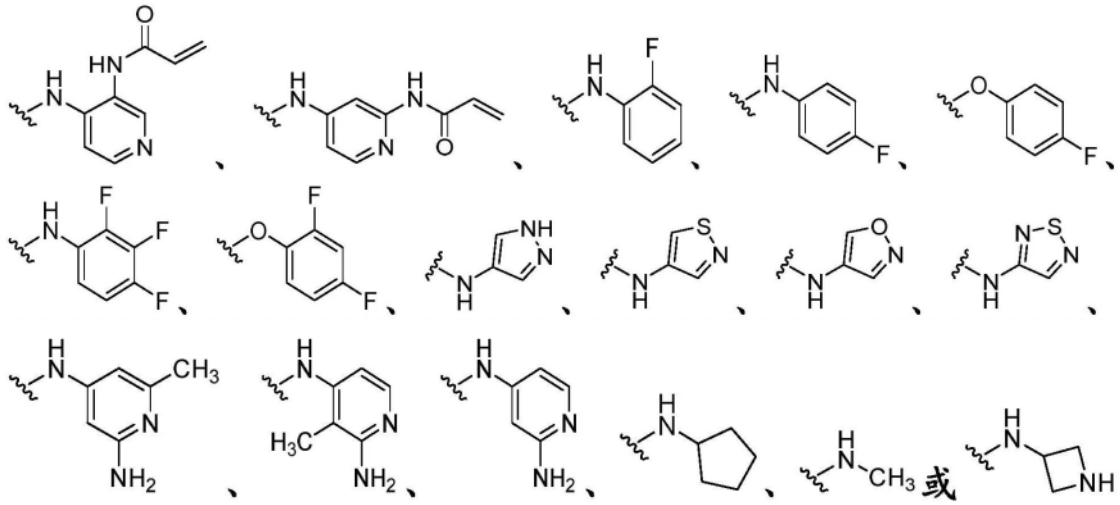
、$CF_3$、$(C_1-C_6)$卤代烷基或$NH_2$。

[0132] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_a$的每次出现独立地是H、$(C_2-C_6)$烯基或$(C_1-C_6)$烷基。

[0133] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_a$的每次出现是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

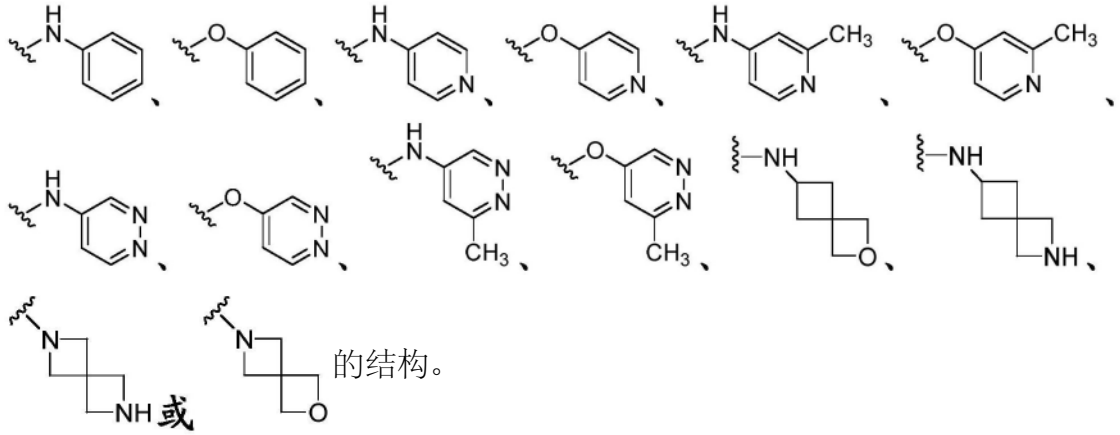
[0134] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分具有





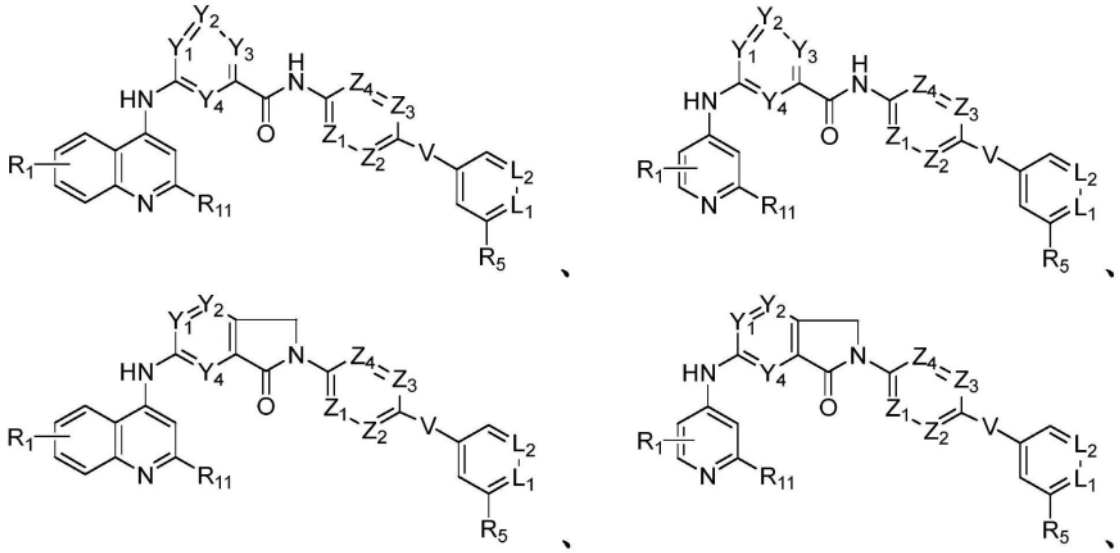
的结构。

[0135] 在本文公开的实施方案中的任一个中，结构部分  具有

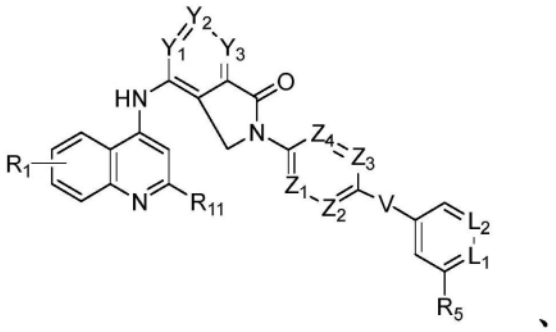
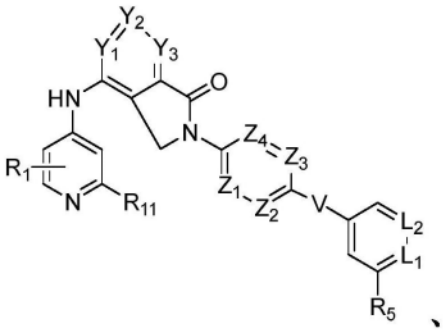
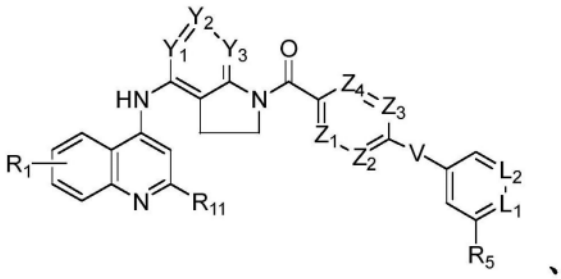
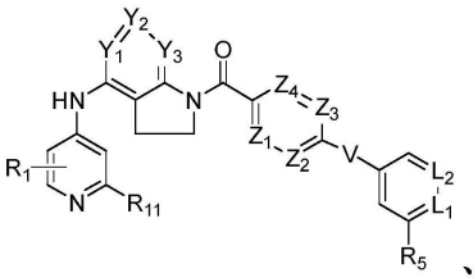
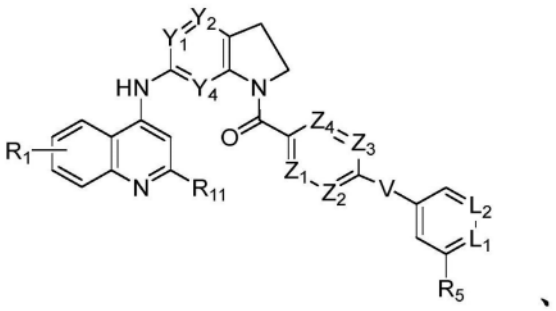
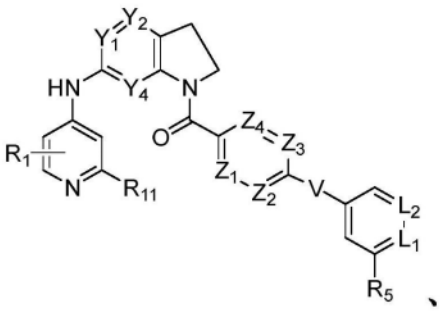
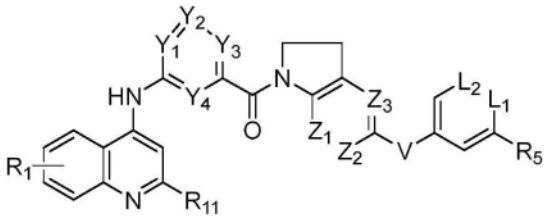
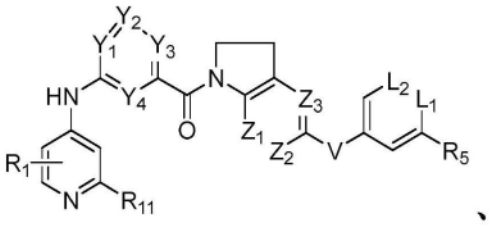
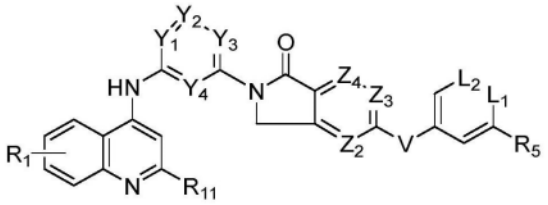
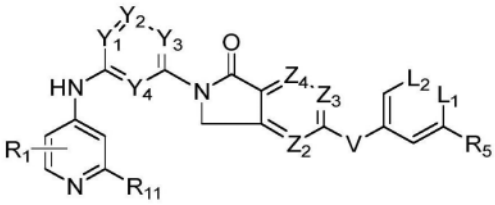
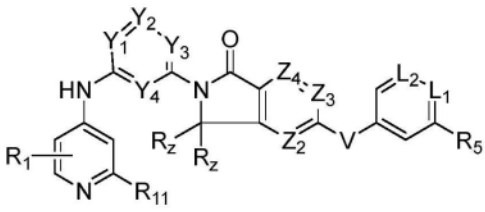
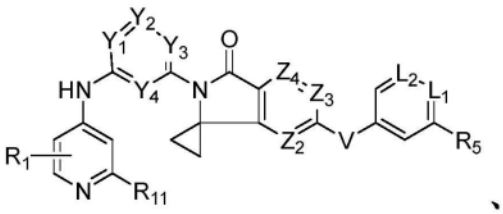


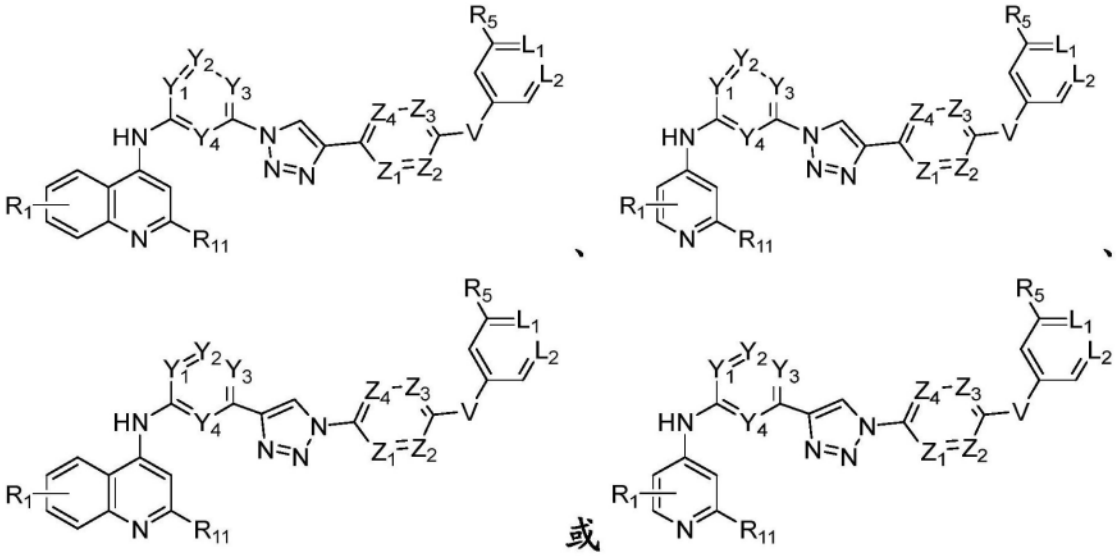
的结构。

[0136] 在本文公开的实施方案中的任一个中，式Ⅰa的化合物具有



[0137]

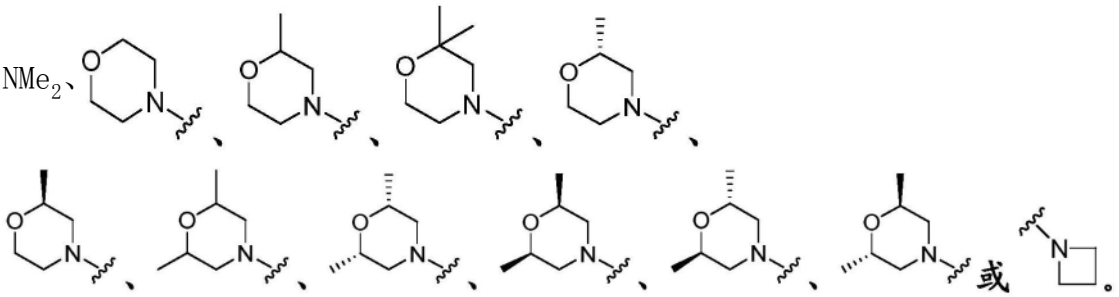

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、



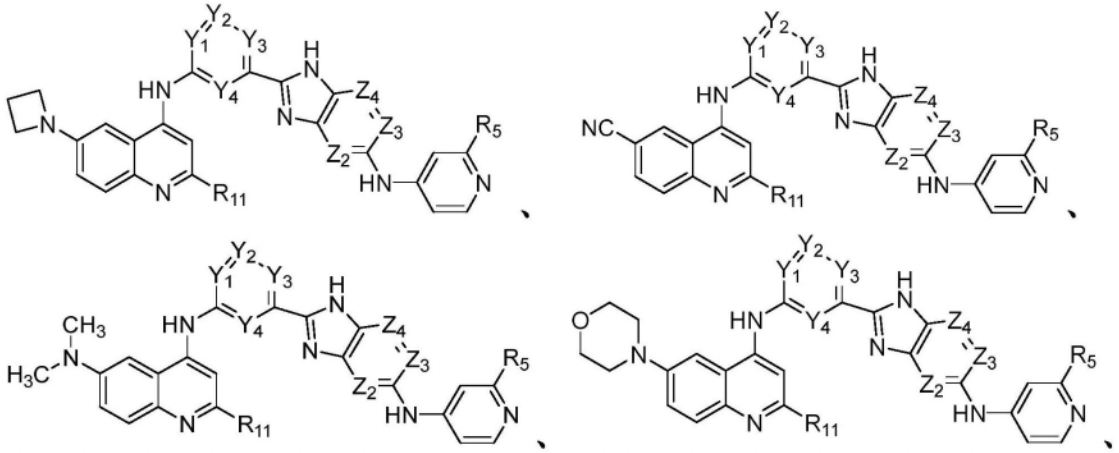

的结构，

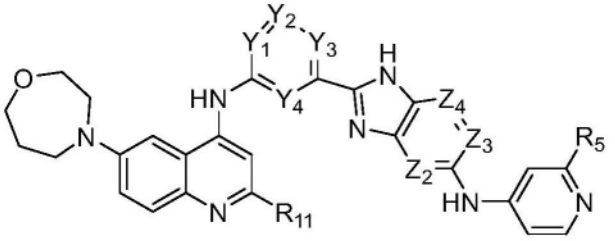
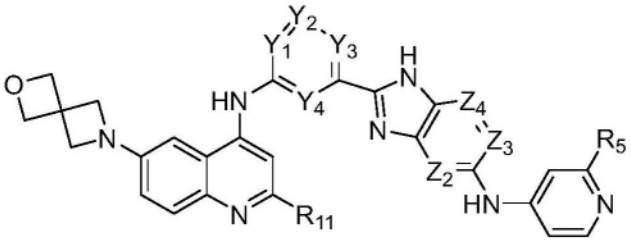
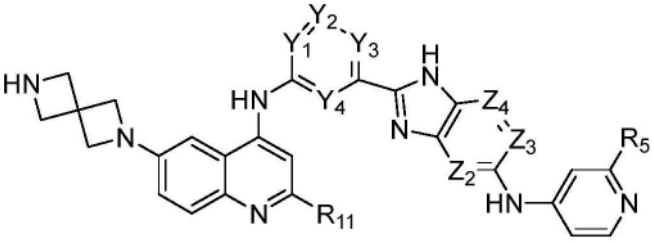
其中$R_1$是H、($C_1$-$C_6$)烷基、N($R_a$)$_2$、($C_3$-$C_7$)杂环烷基或卤素；$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H或$CH_3$；$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$L_1$和$L_2$各自独立地是CH或N；且V是NH或O。

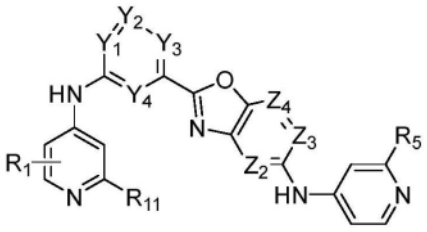
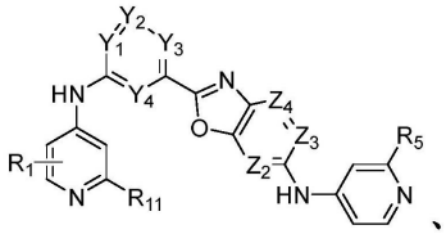
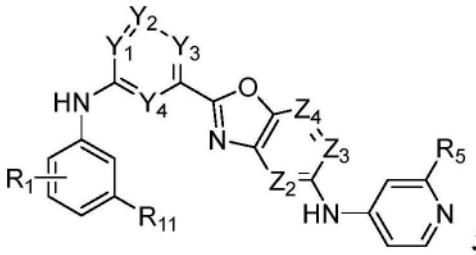
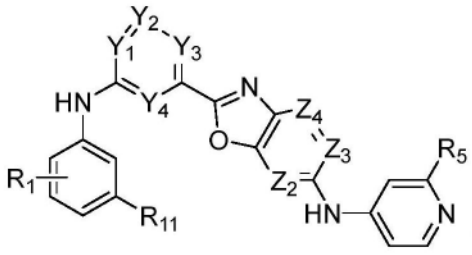
[0138] 在本文公开的实施方案中的任一个中，$R_1$是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$、$CH(CH_3)_2$、$NH_2$、

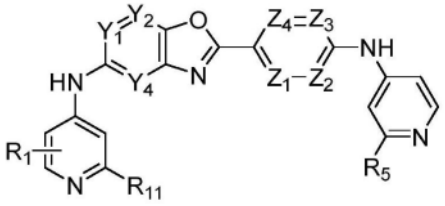
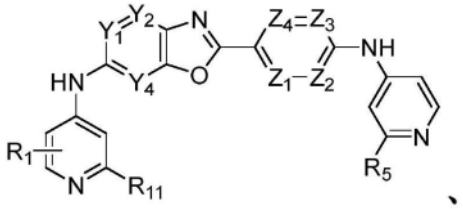


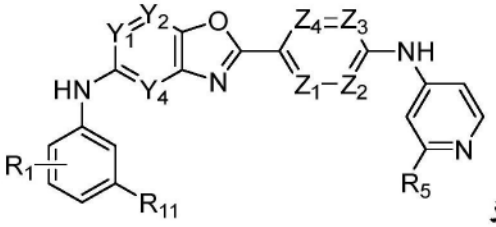
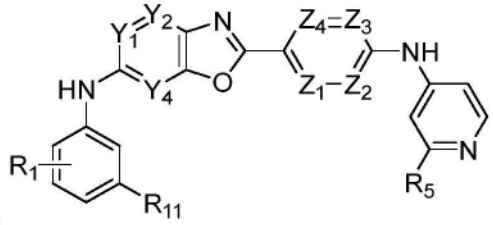

[0139] 在本文公开的实施方案中的任一个中，式Ib的化合物具有



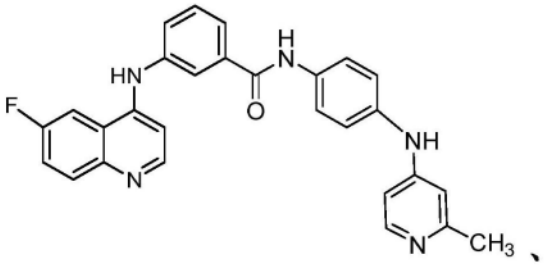
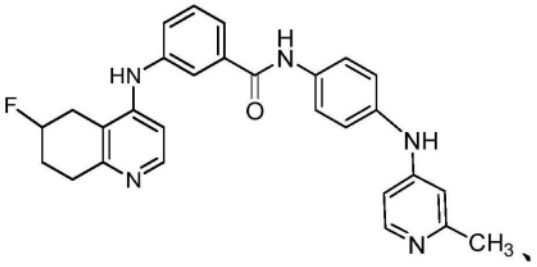
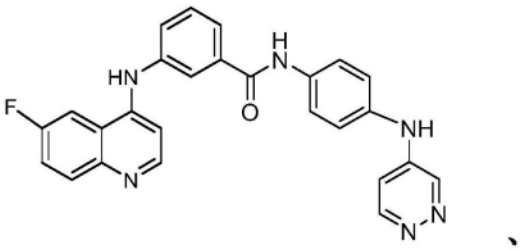
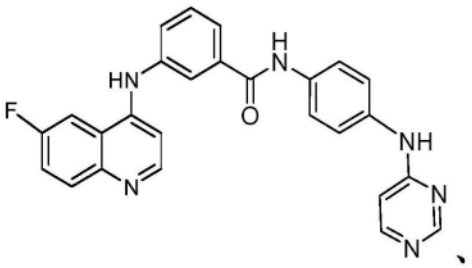
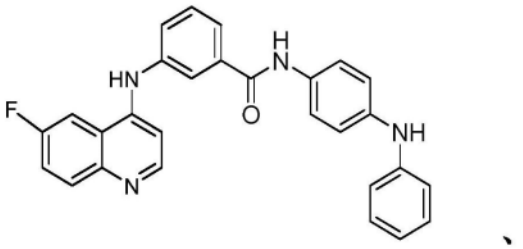
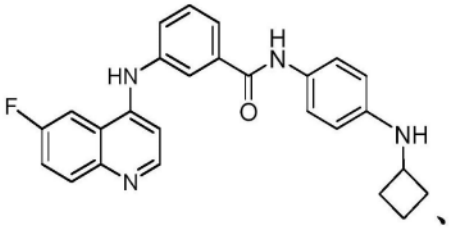

、

或

的结构，其中$R_{11}$和$R_5$各自独立地是H或$CH_3$；且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

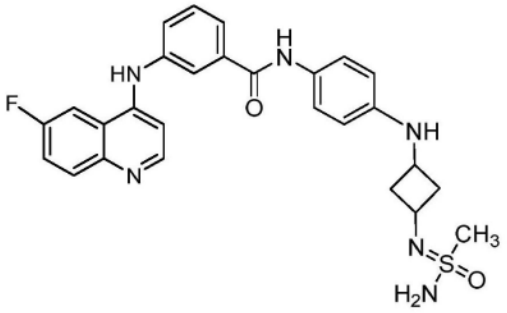
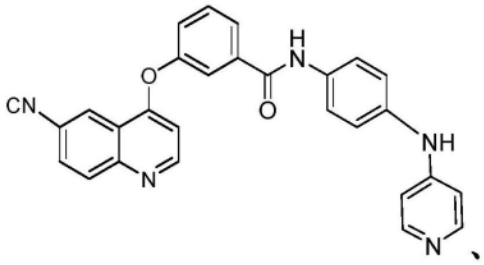
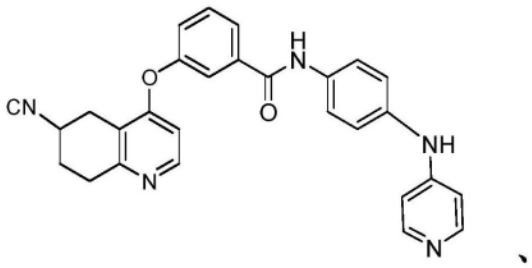
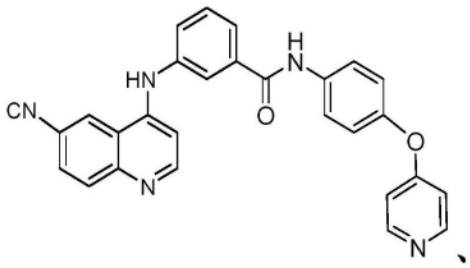
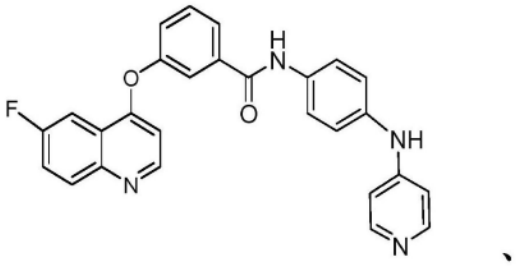
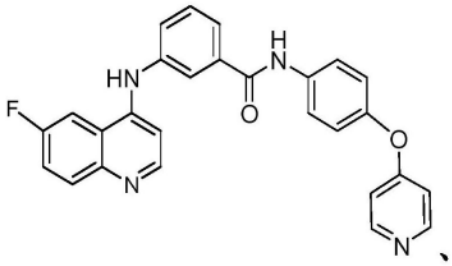
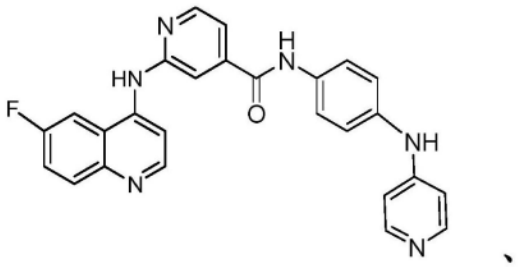
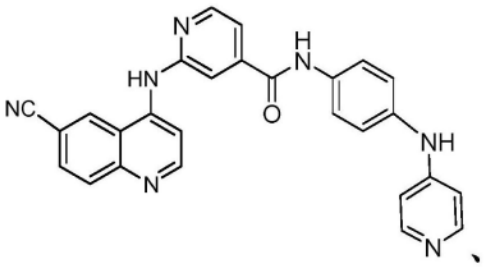
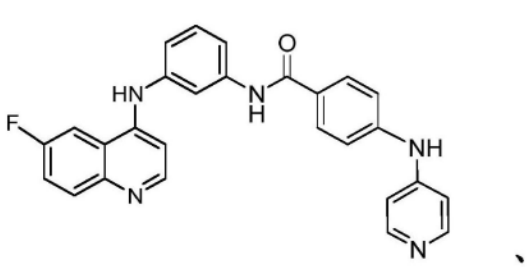
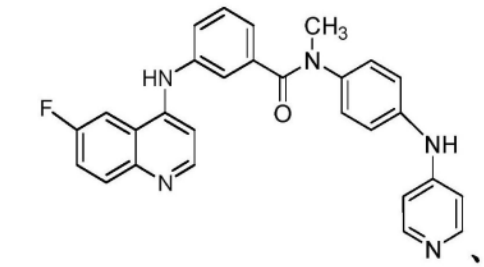
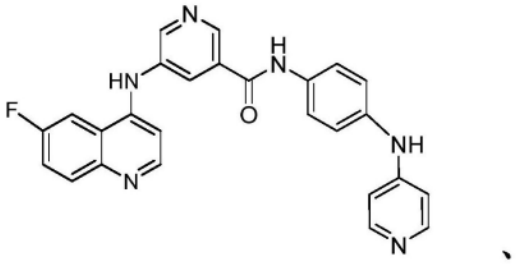
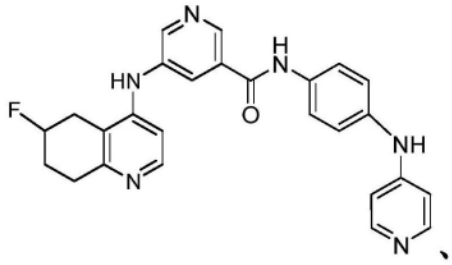
[0140] 在本文公开的实施方案中的任一个中，式Ib的化合物具有

、

、

或

结构，其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$；且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

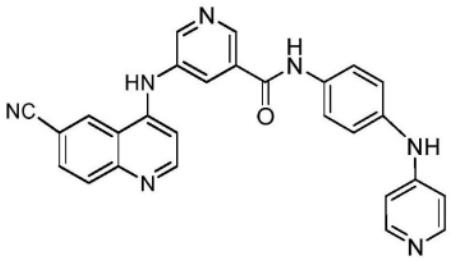
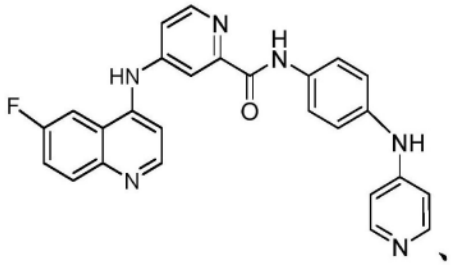
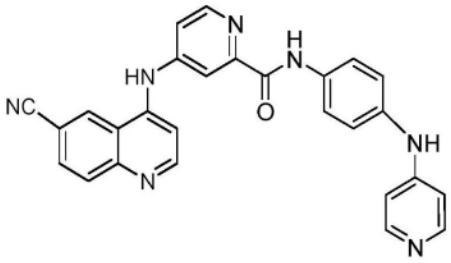
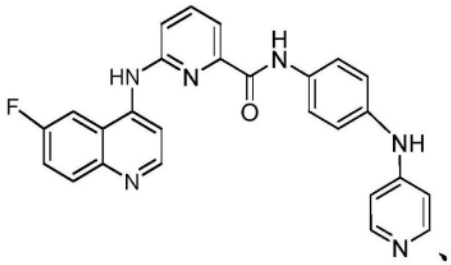
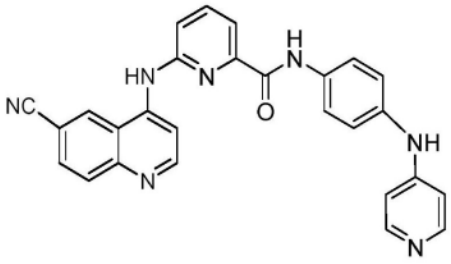
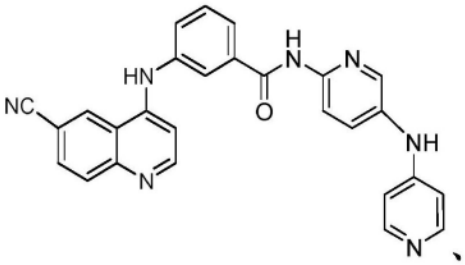
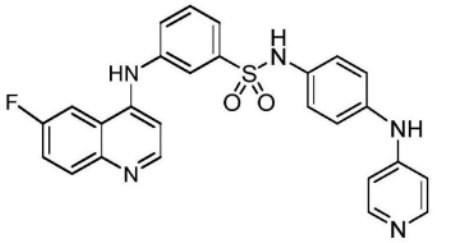
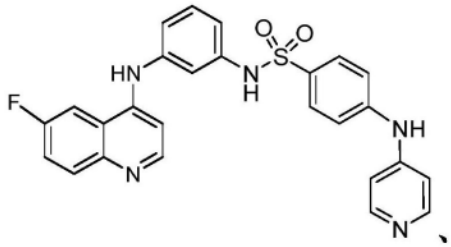
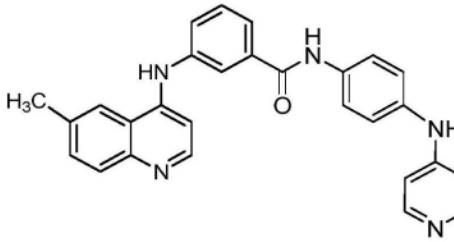
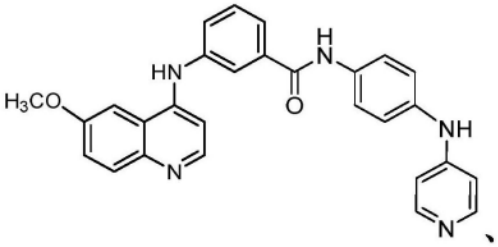
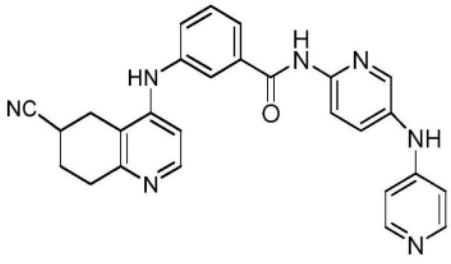
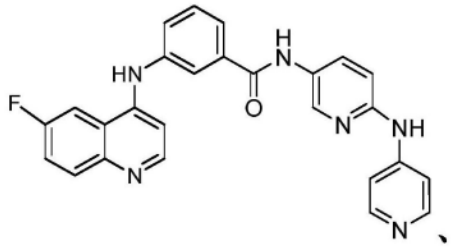
[0141] 在本文公开的实施方案中的任一个中，式Ic的化合物是

、

、

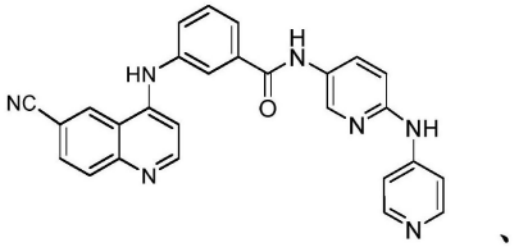
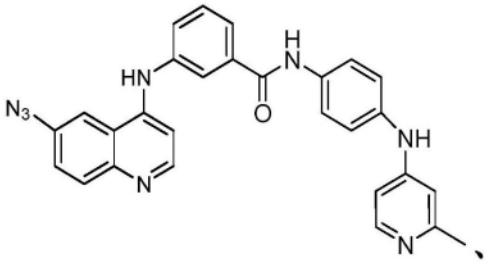
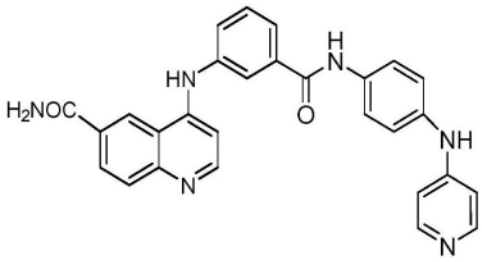
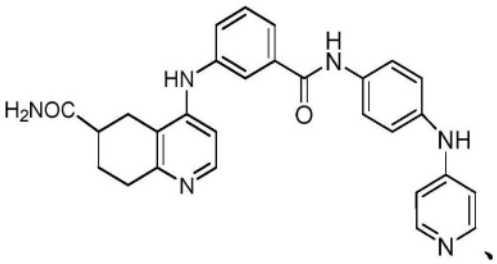
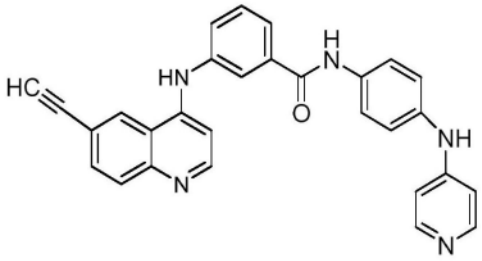
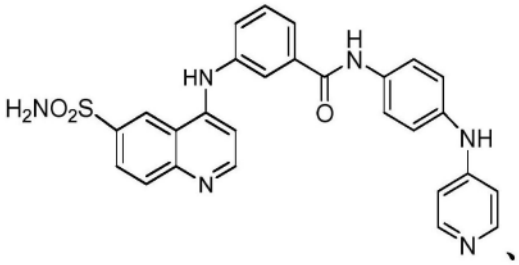

或

，其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$；且$Y_1$、$Y_2$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

[0142] 在本文公开的实施方案中的任一个中，式Ia的化合物是

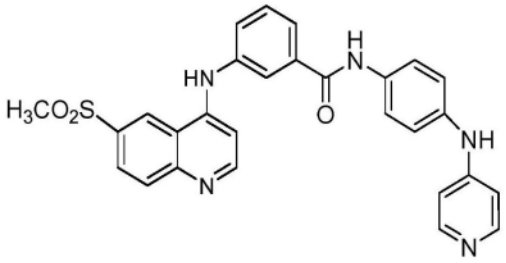
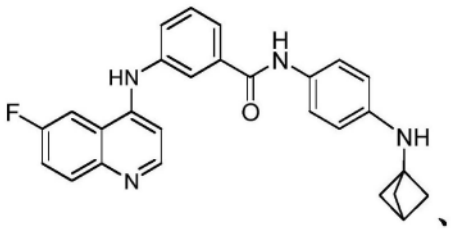
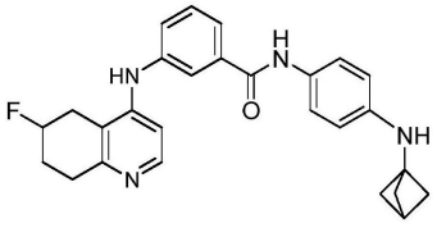
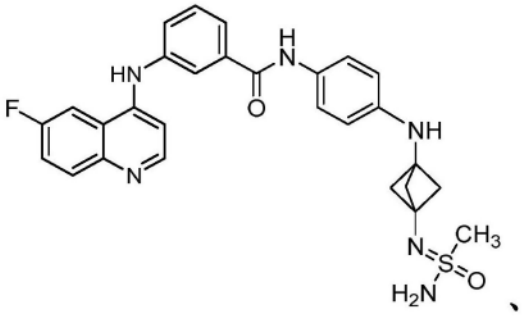
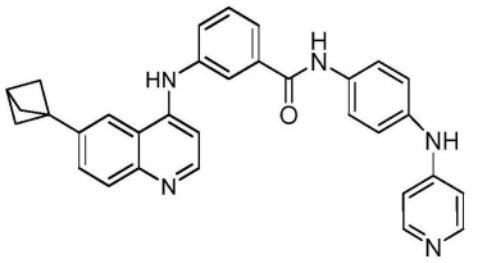
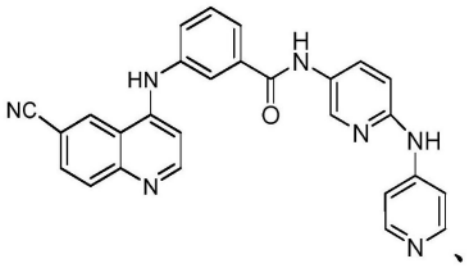

、

、

、

、

、

、

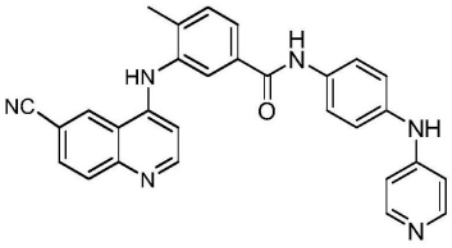
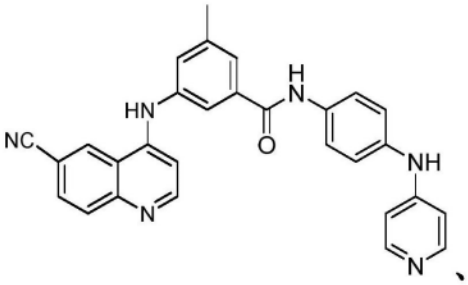
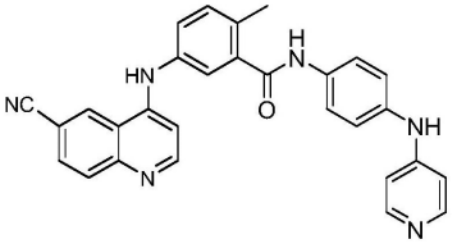
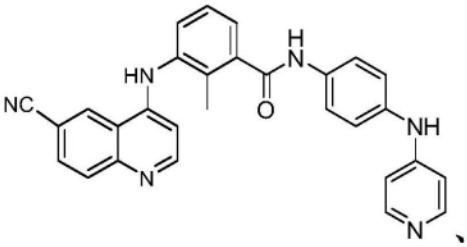
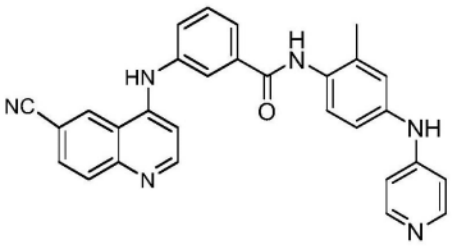
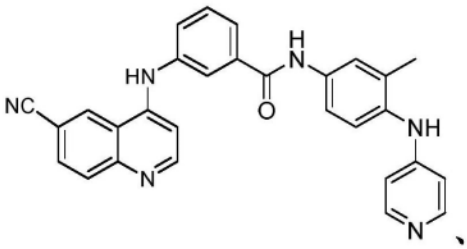
[0143] 、、、、、、、、、、、、、、

[0144] 、、、、、、、、、、、、

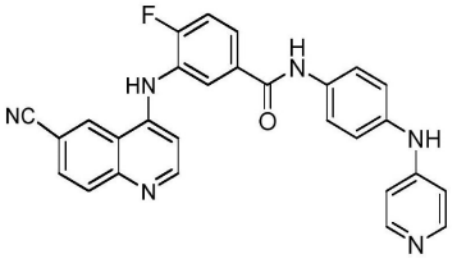
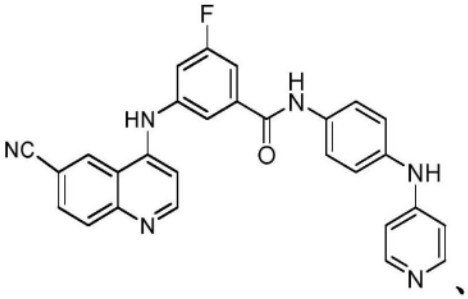
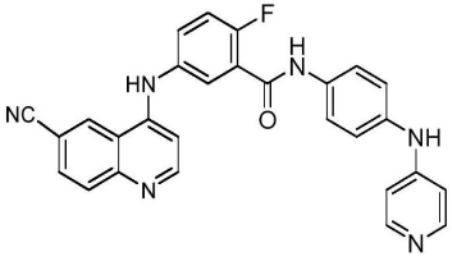
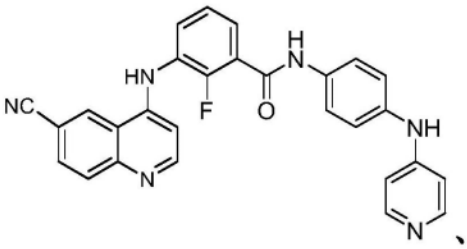
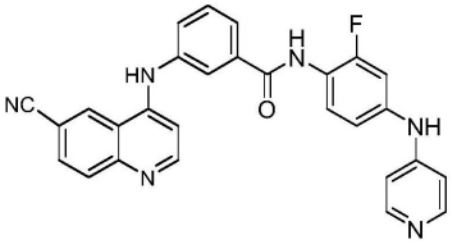
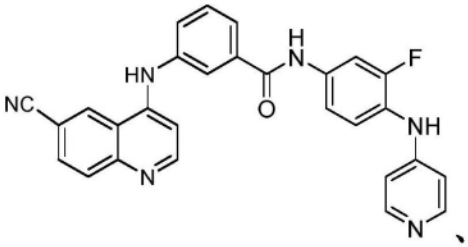

、

、

、

、

、

、

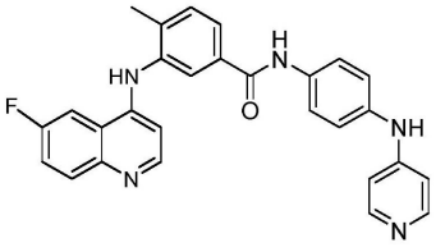
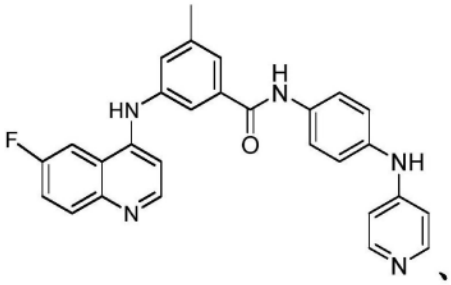
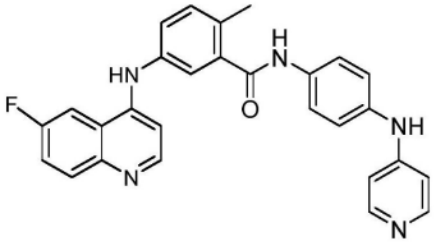
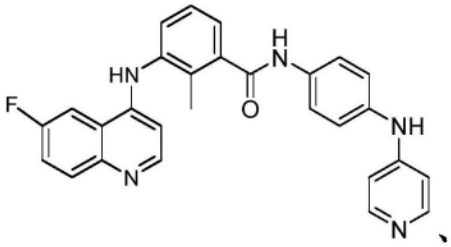
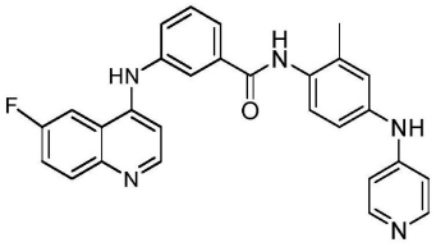
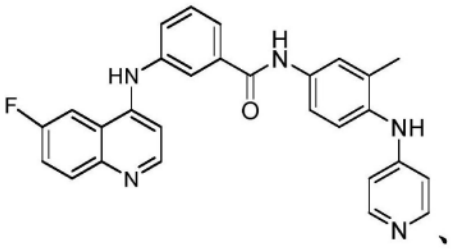
[0145]


、

、

、

、

、

、

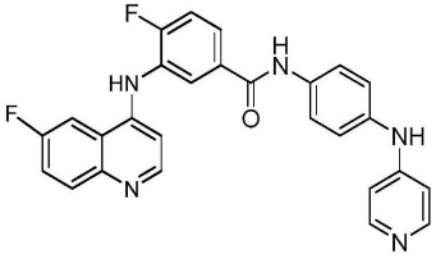
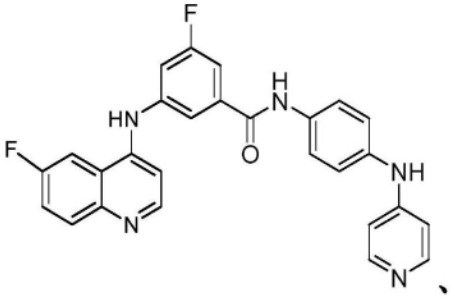
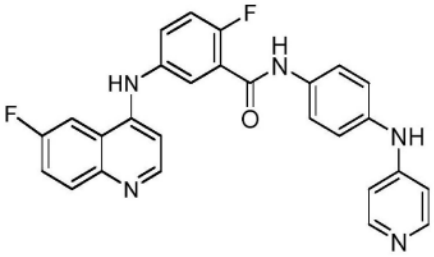
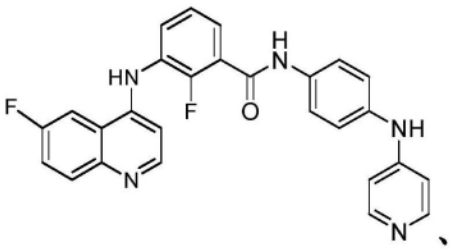
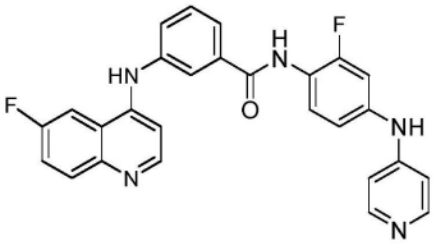
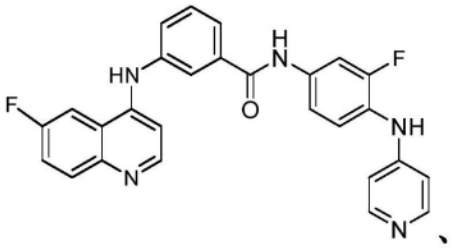

、

、

、

、

、

、

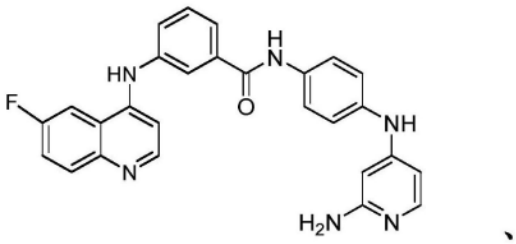
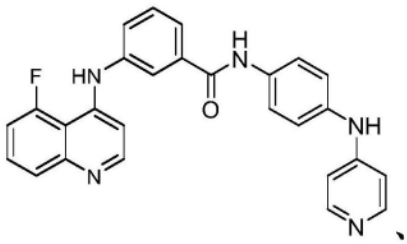
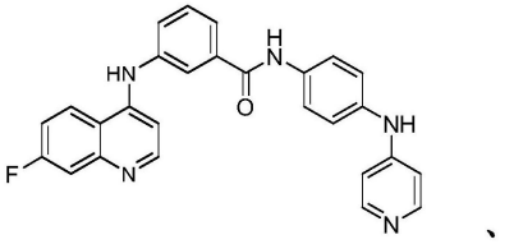
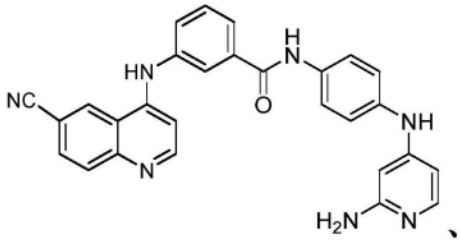
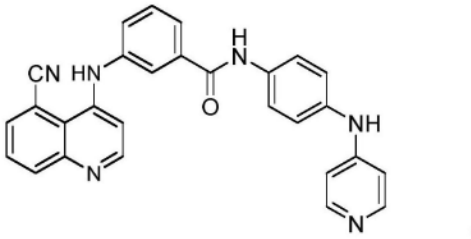
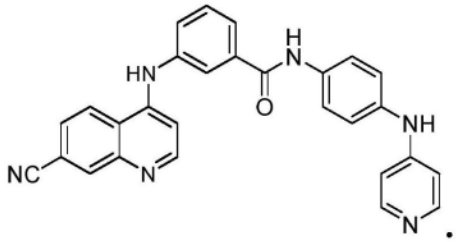
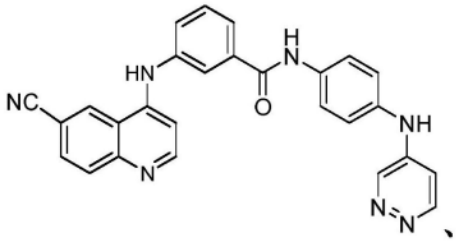
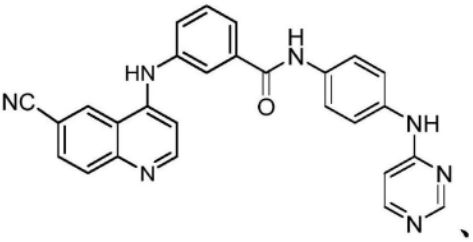
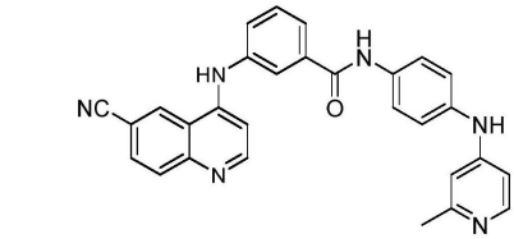
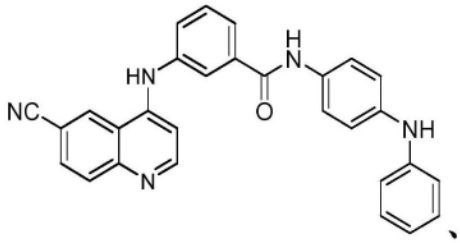
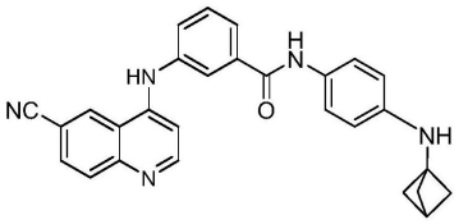
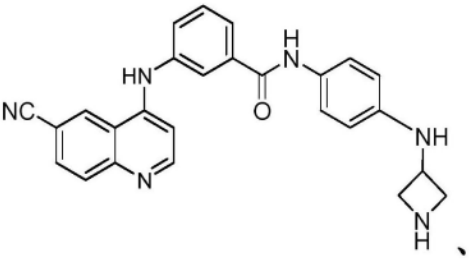
[0146]

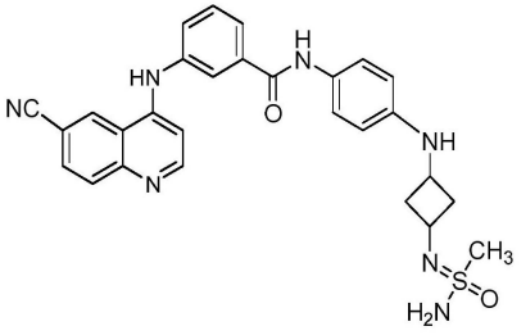
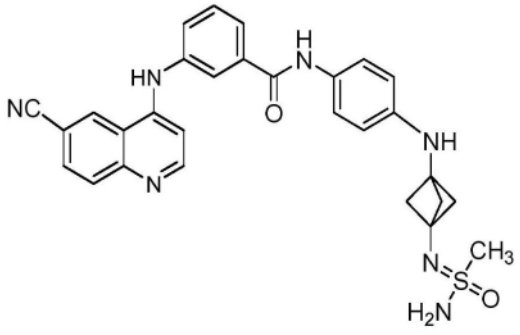
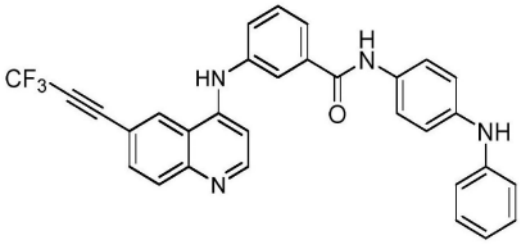
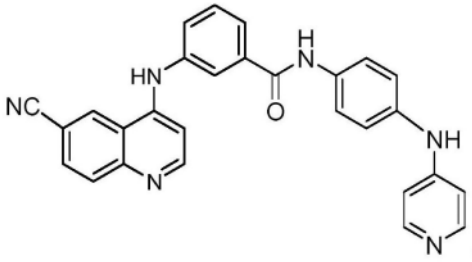
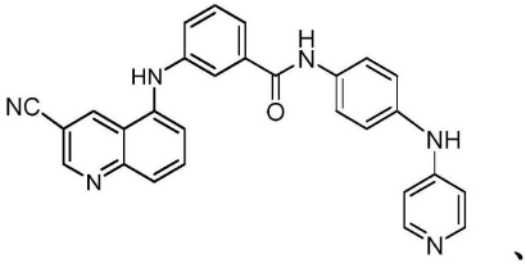
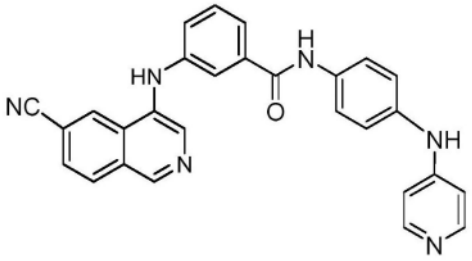
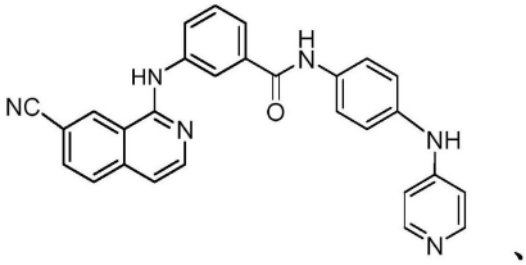
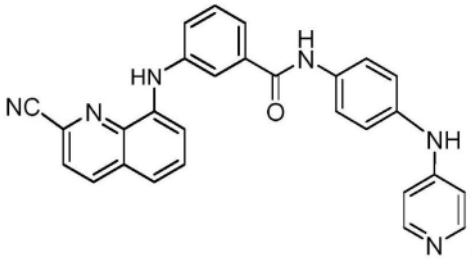
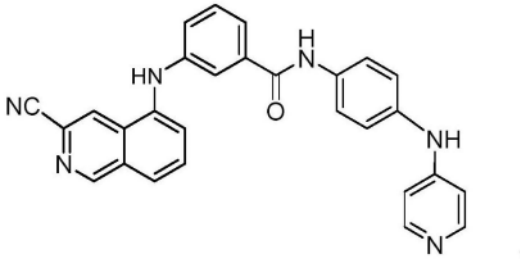
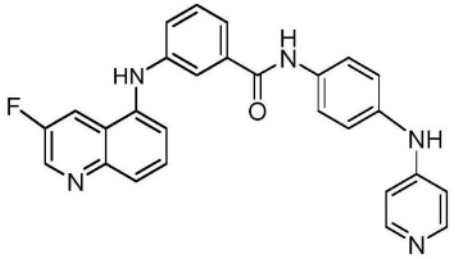
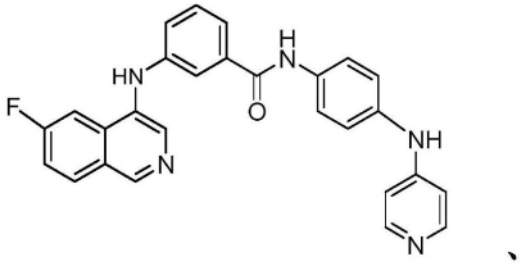
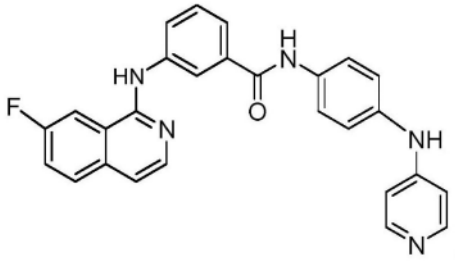

、

、

、

、

、

、

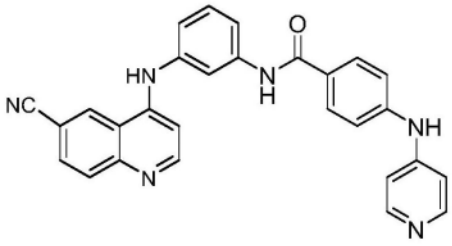
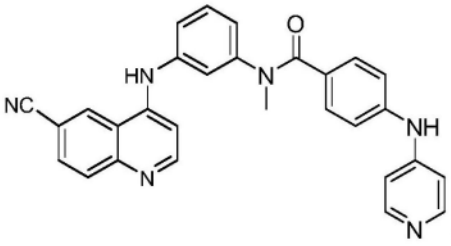
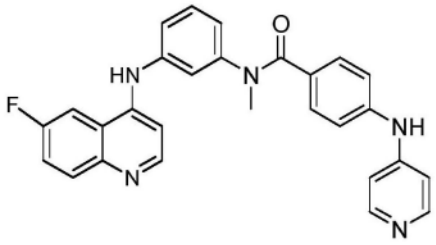
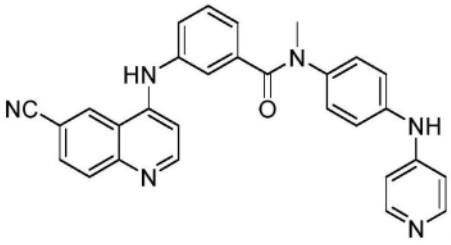
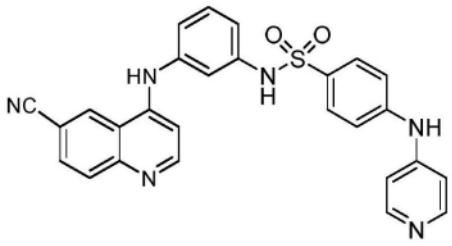
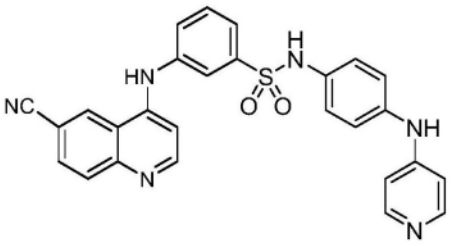

、

、

、

、

、

、

[0147]

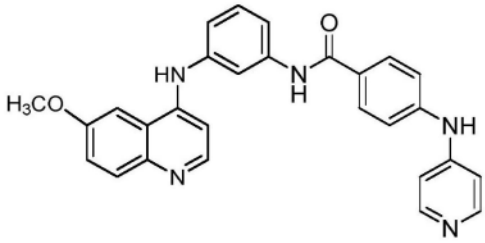
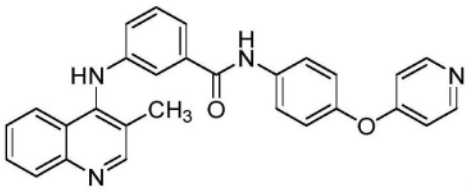
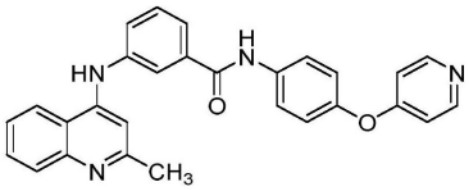
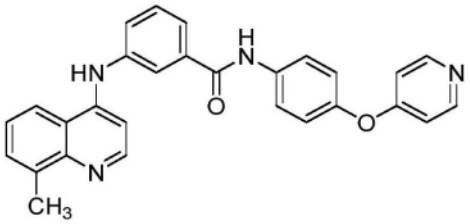
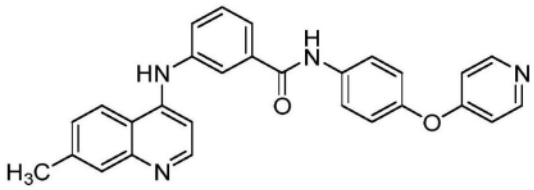
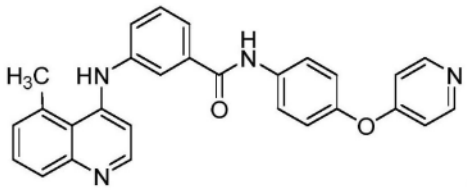
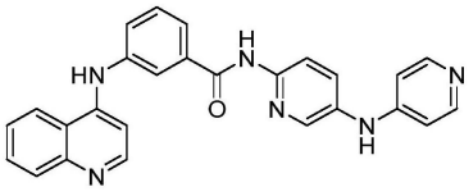
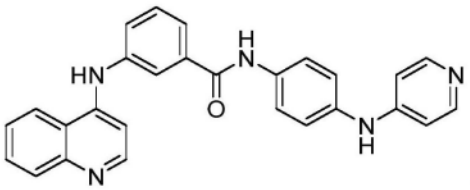

、

、

、

、

、

、

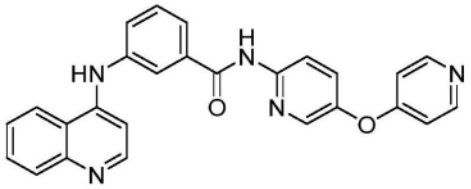
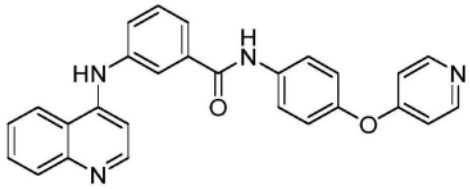
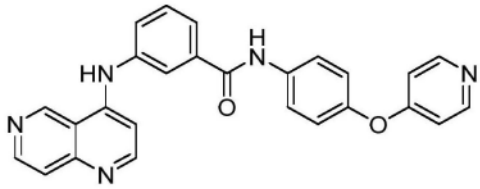
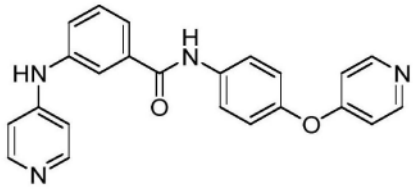
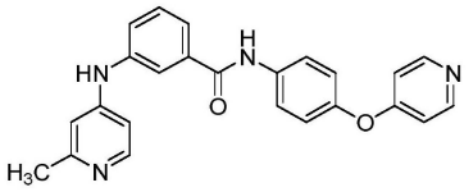
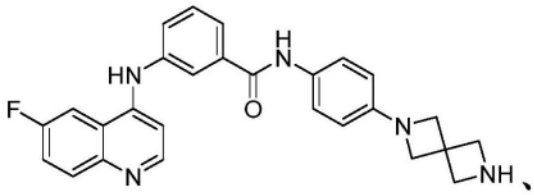
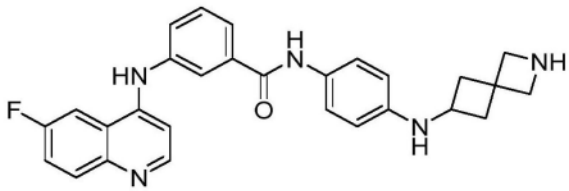
[0148] 、、、、、、、、、、、、、、

[0149]  、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、 、

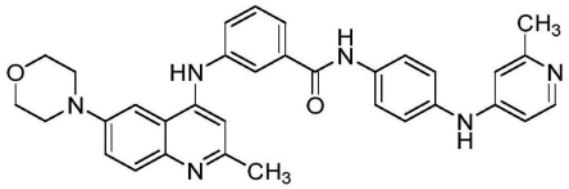
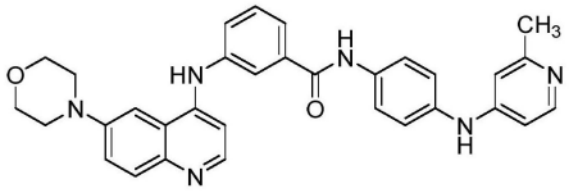
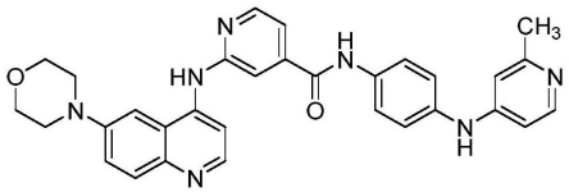
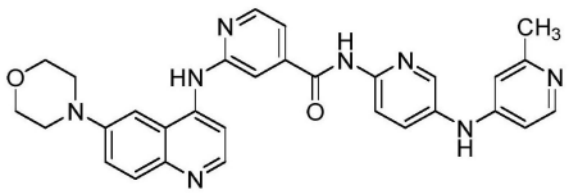

、

、

、

、

、

、

[0150]

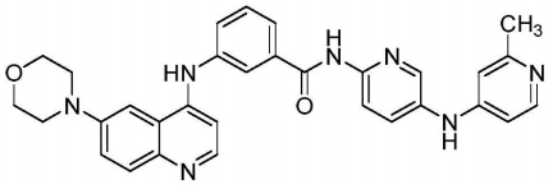

、

、

、

、

、

、

、

、

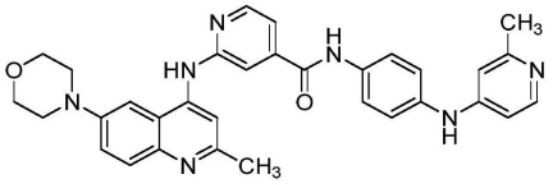

、

、

、

、

、

、

、

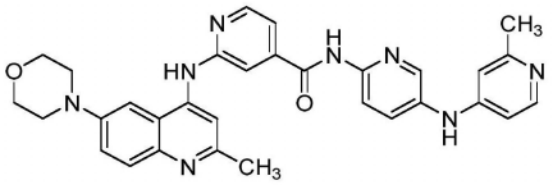
[0151]

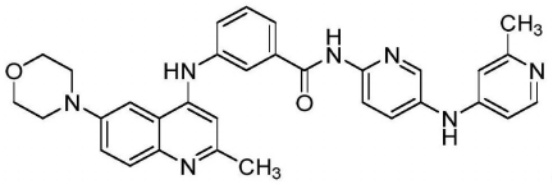

、

、

、

、

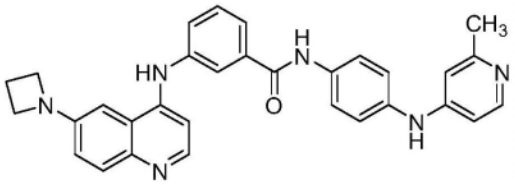
[0152]

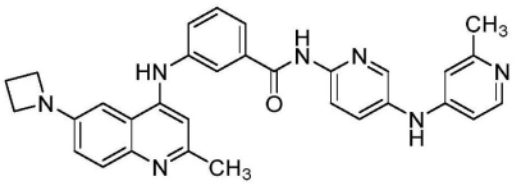


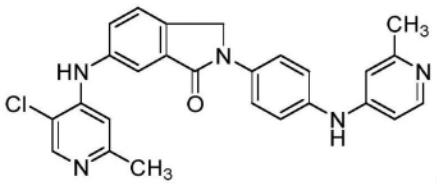


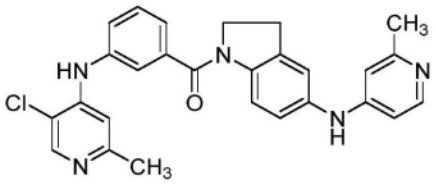


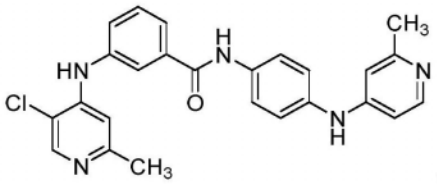


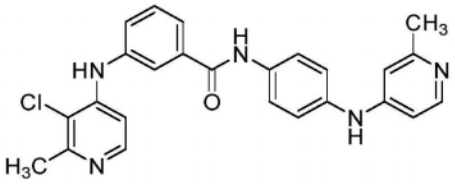


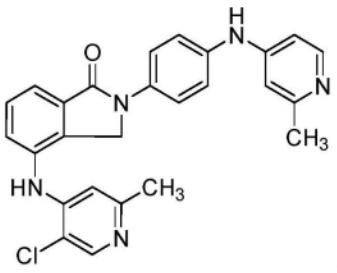


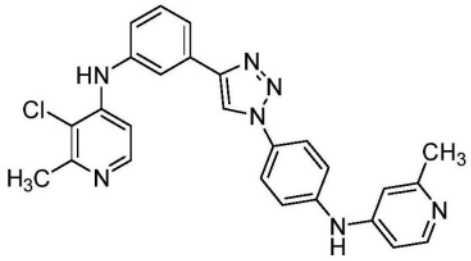
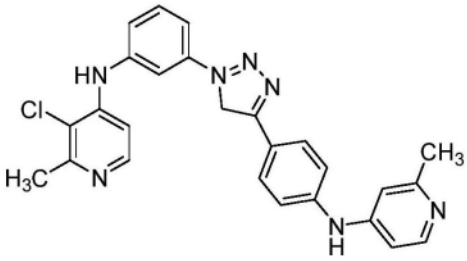
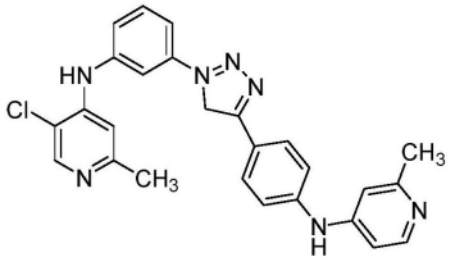
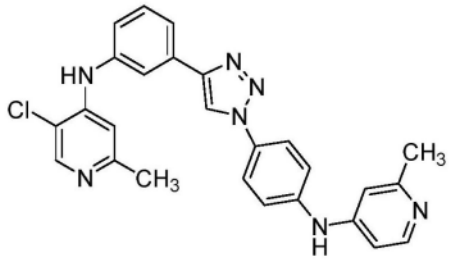
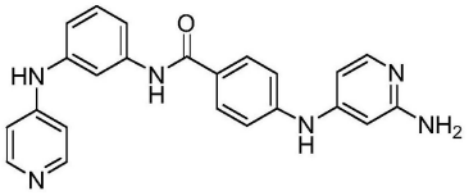
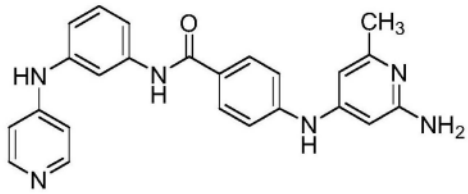


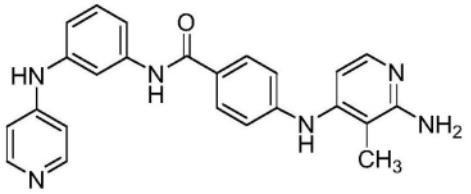
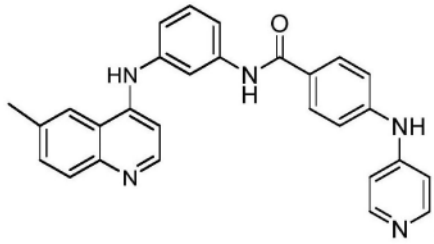
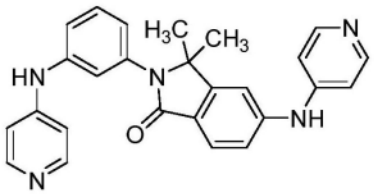
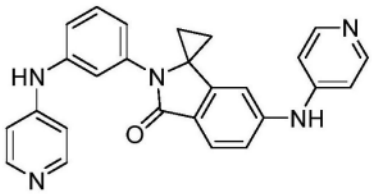
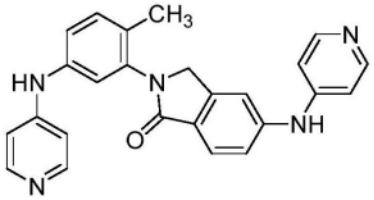
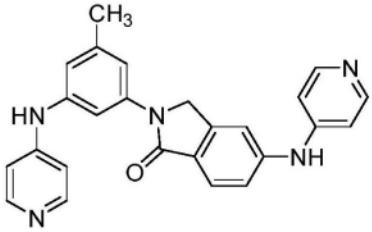
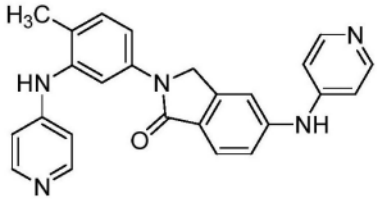
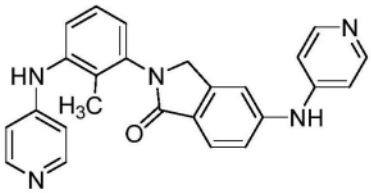


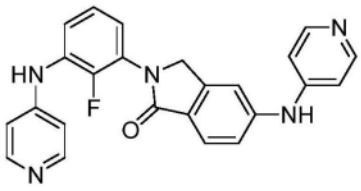
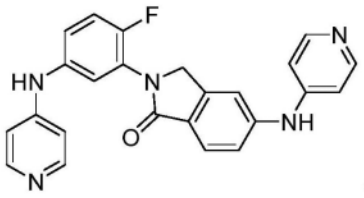
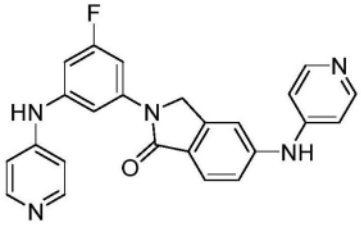
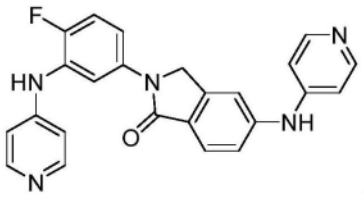
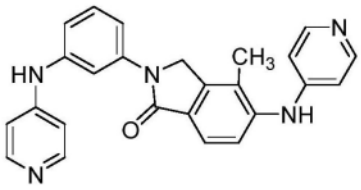
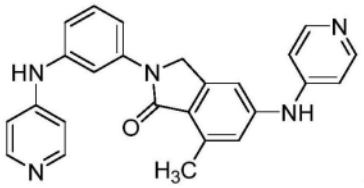
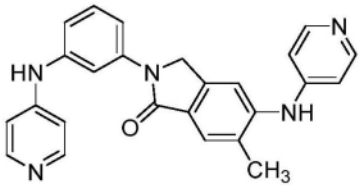
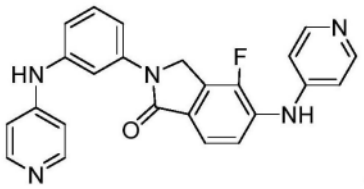
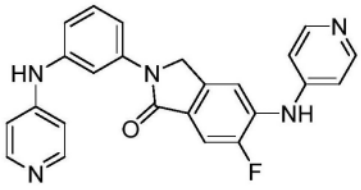
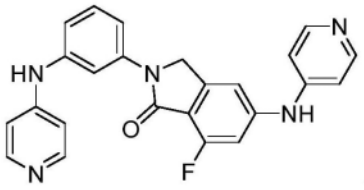
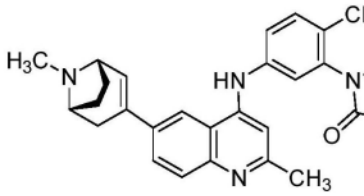
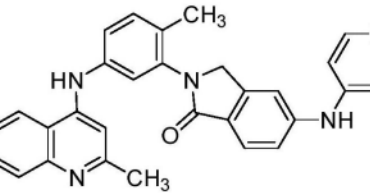
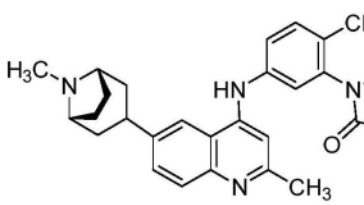


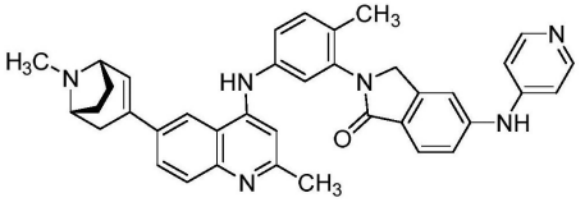




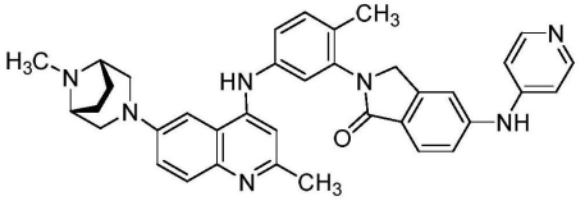

、

、

、

、

、

、

[0153]

、

、

、

、

、

、

、

、

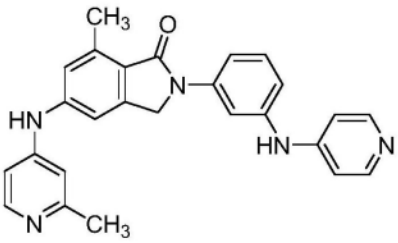
[0154] 、、、、、、、、、、、、、、、、、



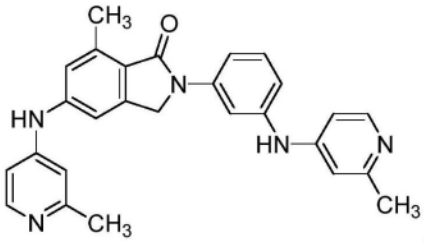
、

[0155] 

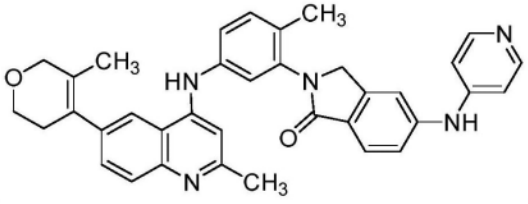
、



、

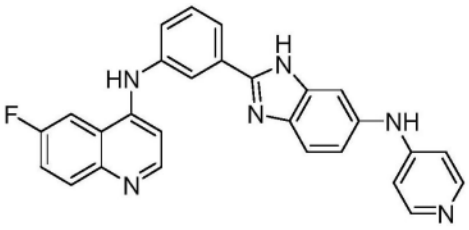


或

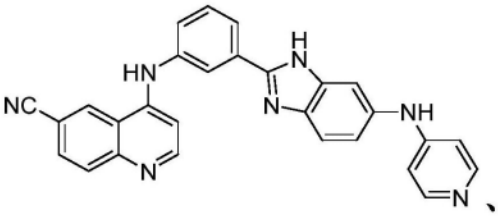


。

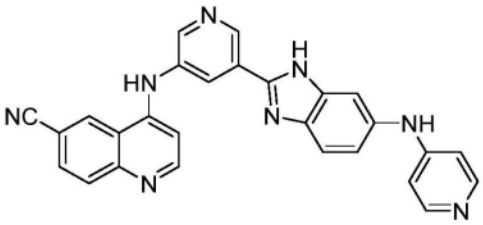
[0156] 在本文公开的实施方案中的任一个中,式Ib的化合物是



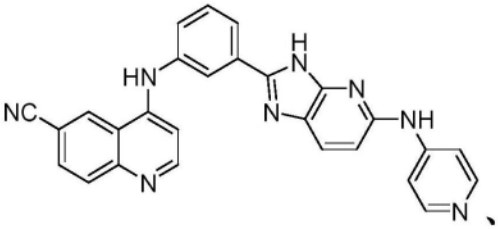
、



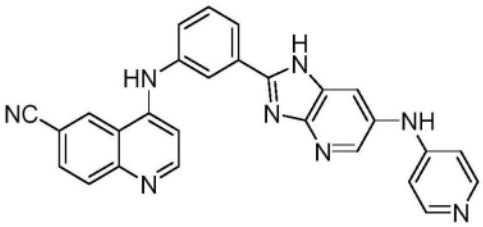
、

[0157] 

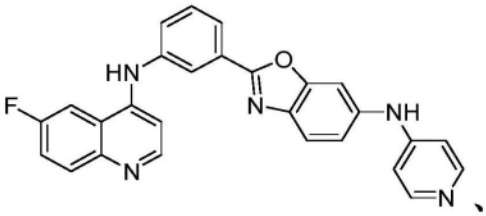
、



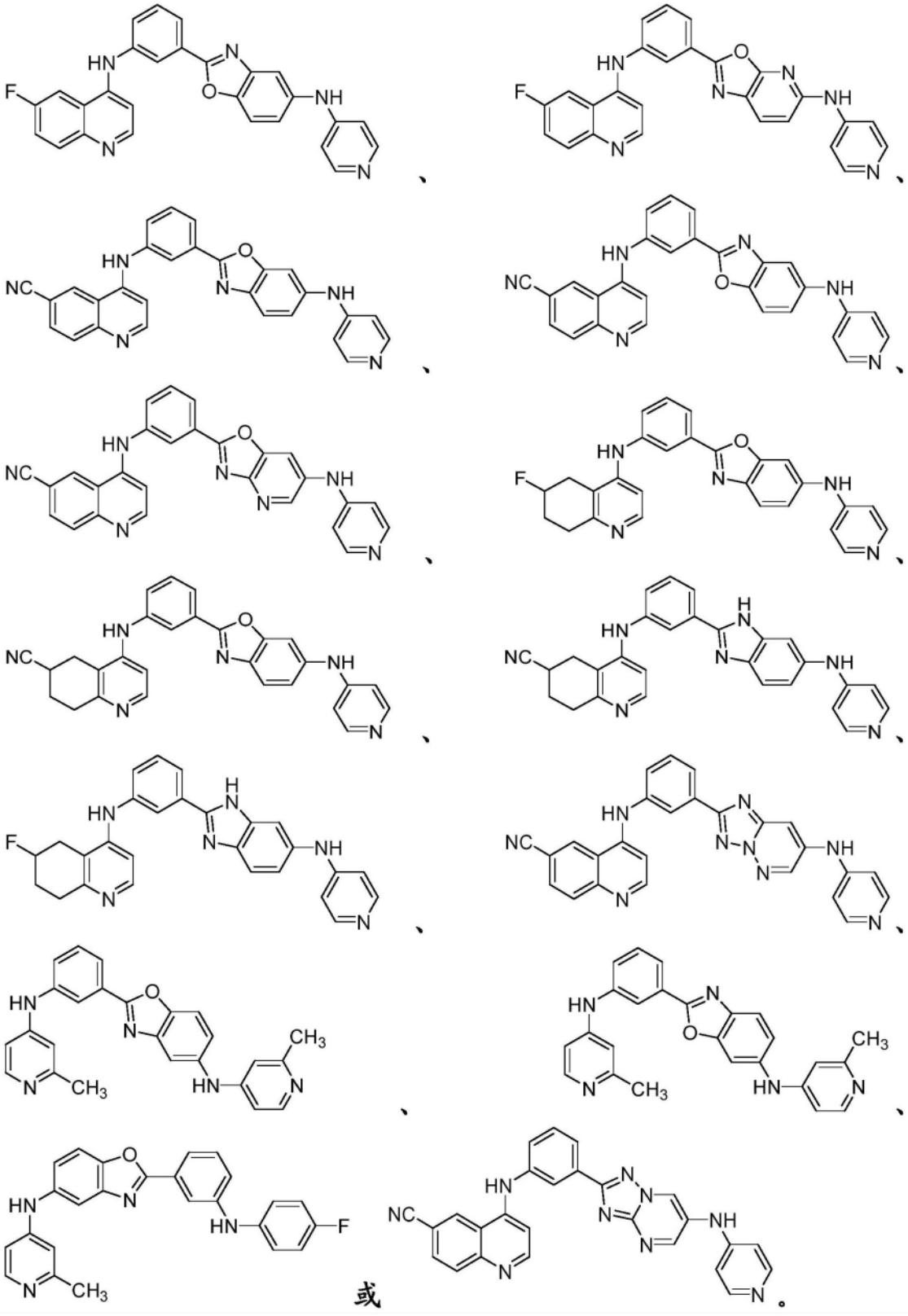
、



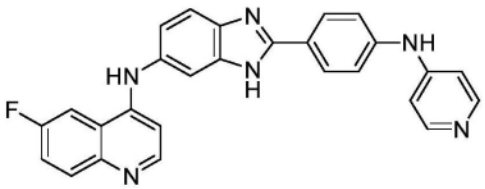
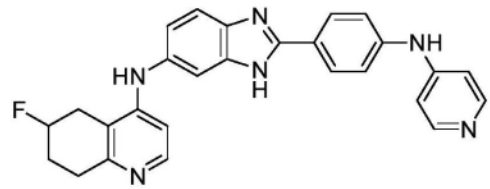
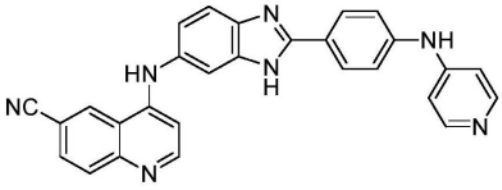
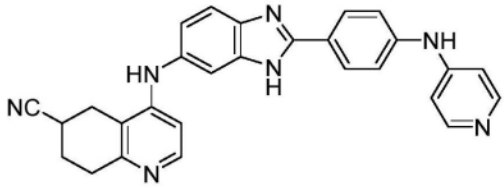
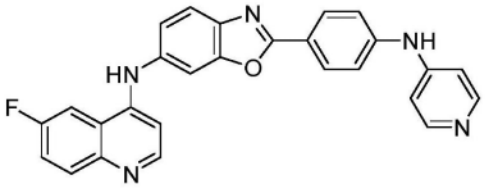
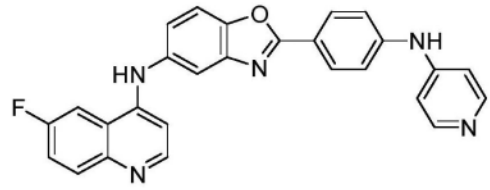
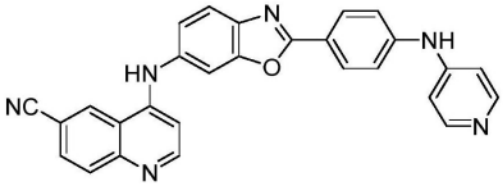
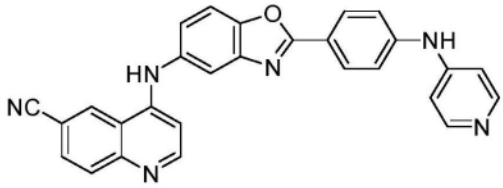
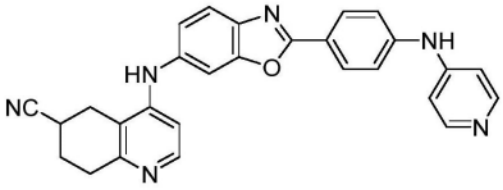
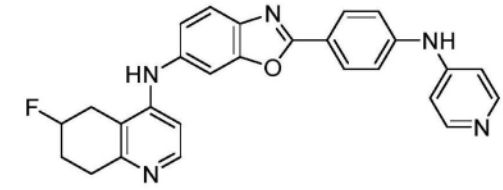
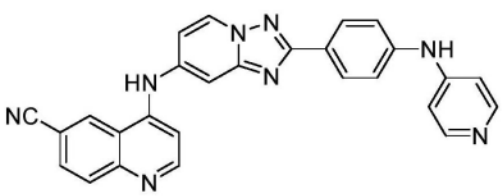
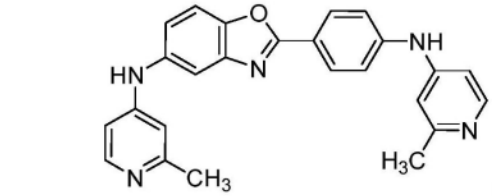
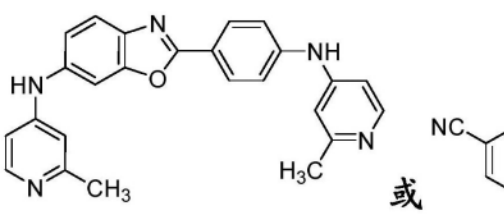
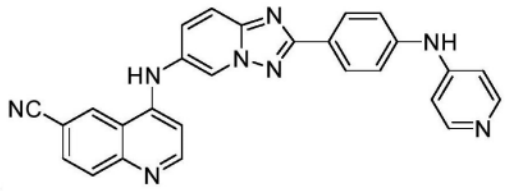
、



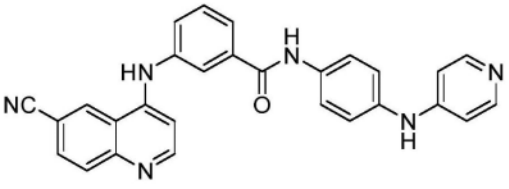
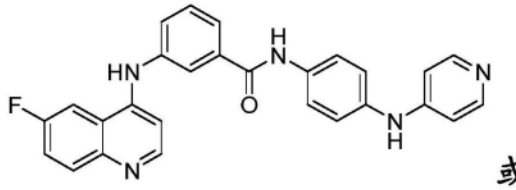
、

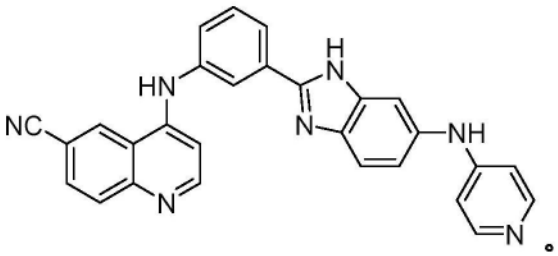
[0158] 

[0159] 在本文公开的实施方案中的任一个中,式Ic的化合物是

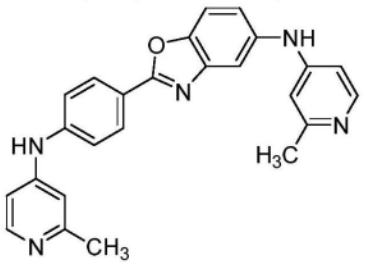
[0160] 、、、、、、、、、、、、、、、或。

[0161] 在本文公开的实施方案中的任一个中,所述化合物是

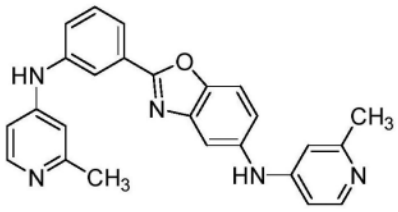
[0162] 、或



[0163] 在本文公开的实施方案中的任一个中,所述化合物是

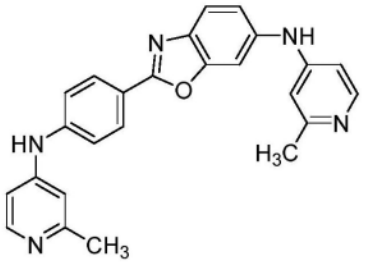


、

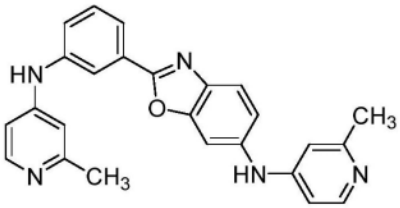


、

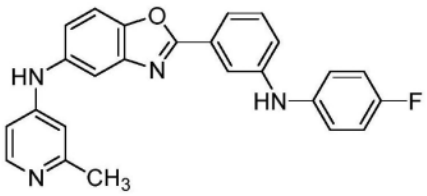
[0164]



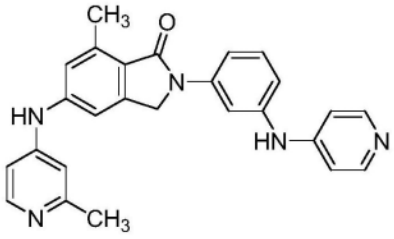
、



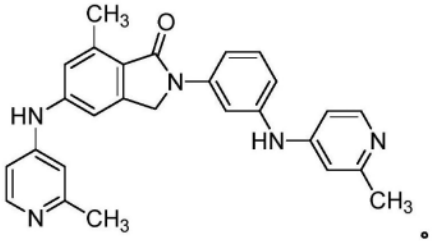
、



、



或



。

[0165] 在本文公开的实施方案中的任一个中,所述化合物分别选自实施例2-45中的化合物2-45。

[0166] 在另一个方面,描述了在有此需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括给所述受试者施用有效量的本文公开的实施方案中的任一个的化合物。

[0167] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病选自神经变性疾病、恶病质、厌食、肥胖、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎性反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、自身免疫性疾病、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。

[0168] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是神经变性疾病。

[0169] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨

海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易小体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多神经病、多发性硬化和它们的组合。

[0170] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是恶病质或厌食。

[0171] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是肥胖或肥胖的并发症。

[0172] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述肥胖的并发症选自葡萄糖耐受不良、肝性脂肪变性、血脂异常和它们的组合。

[0173] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是炎性疾病。

[0174] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述炎性疾病选自特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

[0175] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是病毒诱导的炎性反应。

[0176] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述病毒诱导的炎性反应是SARS-诱导的炎症性肺炎、冠状病毒疾病2019或它们的组合。

[0177] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是海湾战争综合征或结节性硬化症。

[0178] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是视网膜色素变性或移植排斥。

[0179] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

[0180] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是癌症。

[0181] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述癌症选自成人T-细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌和睾丸癌。

[0182] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述癌症是白血病。

[0183] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述白血病是成人T-细胞白血病/淋巴瘤。

[0184] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤是由人嗜T淋巴细胞病毒造成。

[0185] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是自身免疫性疾病。

[0186] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述自身免疫性疾病选自失弛缓症、艾迪生病、成人斯蒂尔病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗肾小球基膜疾病、抗肾小管基膜抗体肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经机能异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病、巴洛病(Balódisease)、白塞氏病(Behcet's disease)、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼病、乳糜泻、恰加斯病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、慢性复发性多病灶性骨髓炎、许-斯二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、嗜酸性肉芽肿、瘢痕性类天疱疮、耳蜗前庭综合征、冷凝集素疾病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎(Coxsackie myocarditis)、CREST综合征、克罗恩氏病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、Dressler综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合性冷球蛋白血症、伊文思综合征、纤维肌

痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、亨诺-许兰紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、妊娠性类天疱疮、化脓性汗腺炎(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关的致硬化疾病、免疫性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、青少年关节炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔癣、木样结膜炎、线状IgA病、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃尔氏病、微小性多血管炎、混合性结缔组织病、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、多灶性运动神经病、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、儿科自身免疫性神经精神病学障碍、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿、帕里-龙贝格综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、Parsonage-Turner综合征、天疱疮、周围神经病、静脉周脑脊髓炎、恶性贫血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多腺性综合征I型、多腺性综合征II型、多腺性综合征III型、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、银屑病、银屑病关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、舍格伦综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎、Susac氏综合征、交感性眼炎、高安动脉炎、颞动脉炎(巨细胞动脉炎)、血小板减少性紫癜、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、Vogt-Koyanagi-Harada疾病和它们的组合。

[0187] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物调节免疫细胞中的Akt3。

[0188] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述免疫细胞选自T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞。

[0189] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述神经胶质细胞是星形胶质细胞、小胶质细胞或少突神经胶质细胞。

[0190] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述T细胞是T调节细胞。

[0191] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物活化Akt3信号传递。

[0192] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物抑制Akt3信号传递。

[0193] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物增加T调节细胞活性或产生。

[0194] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述化合物减少T调节细胞活性或产生。

[0195] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述方法进一步包括给所述受试者施用第二治疗剂。

[0196] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述第二治疗剂选自营养补充剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉(edavarone)、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那嗪、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂、食欲刺激剂、5-HT3拮抗剂、Cox-2抑制剂和它们的组合。

[0197] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述方法进一步包括用免疫治疗剂、免疫调节剂、共刺激性活化激动剂、细胞因子、趋化因子(chemokine)、趋化性因子(chemokine

factor)、溶瘤病毒、生物制品、疫苗、小分子、靶向疗法、抗炎剂、细胞疗法、化学治疗剂或辐射疗法治疗所述受试者。

[0198] 本文公开的实施方案中的任一个可以适当地与本文公开的任何其它实施方案进行组合。明确地考虑本文公开的实施方案中的任一个与本文公开的任何其它实施方案的组合。具体地,一个取代基的一个或多个实施方案的选择可以适当地与任何其它取代基的一个或多个特定实施方案的选择进行组合。这样的组合可以在本文描述的应用的任何一个或多个实施方案或本文描述的任何式中进行。

## 附图说明

[0199] 参考以下附图描述了本申请,这些附图仅出于说明的目的而呈现并且无意是限制性的。在附图中:

[0200] 图1显示了根据本文描述的一个或多个实施方案,在抗-CD3/抗-CD28/IL-2/TGFβ存在下,用化合物22处理的人CD4 T细胞的iTreg诱导(FoxP3)的评价。

[0201] 图2显示了根据本文描述的一个或多个实施方案,用化合物31和39-43处理的人CD4 T细胞的iTreg诱导(FoxP3)的评价。

[0202] 图3显示了根据本文描述的一个或多个实施方案,用化合物44-45处理的人CD4 T细胞的iTreg诱导的评价。

[0203] 发明详述

[0204] 定义

[0205] 应当理解,本公开内容不限于本文描述的组合物和方法以及所描述的实验条件,因为这些可以变化。还应当理解,本文使用的术语仅出于描述某些实施方案的目的,且无意进行限制,因为本公开内容的范围将仅由所附权利要求书来限定。

[0206] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。与本文描述的那些类似或等同的任何组合物、方法和材料都可以用在本发明的实践或试验中。

[0207] 术语“一个”、“一种”、“所述”和类似所指物在描述本申请要求保护的发明的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)的应用应当解释为涵盖单数和复数,除非在本文中另外指出或与上下文明显矛盾。

[0208] 除非在本文中另外指出,否则本文中数值范围的列举仅意图充当个别地提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,且每个单独值如同在本文中个别地阐述一样并入说明书中。

[0209] 术语“约”的使用意图描述在大约±10%的范围内高于或低于所述值的值。在某些实施方案中,所述值可以在大约±5%的范围内高于或低于所述值。在某些实施方案中,所述值可以在大约±2%的范围内高于或低于所述值。在其它实施方案中,所述值可以在大约±1%的范围内高于或低于所述值。前述范围意在通过上下文明确,并且不暗示进一步的限定。可以以任意合适的次序执行本文描述的所有方法,除非在本文中另外指出或以其它方式与上下文明显矛盾。本文提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如,“示例性的”、“诸如”、“例如”、“包括但不限于”)的使用仅意图更好地阐明本发明且不构成对本发明的范围的限制,除非另外指出。

[0210] 下面是在本说明书中使用的术语的定义。除非另外指出，否则为本文的基团或术语提供的初始定义适用于贯穿本说明书单独地或作为另一基团的组成部分的基团或术语。除非另有定义，否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有本领域普通技术人员通常理解的相同含义。

[0211] 术语“烷基”和“alk”表示含有1-12个碳原子、优选1-6个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基团。示例性的“烷基”基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基、2,2,4-三甲基戊基、壬基、癸基、十一烷基、十二烷基等。术语“$(C_1-C_4)$烷基”表示含有1-4个碳原子的直链或支链烷烃(烃)基团，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基和异丁基。“被取代的烷基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的烷基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即，=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$S(=O)(=NR_a)$、$(=N(R_a)_2)$(经由S或N连接至分子)、$P(=O)_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环，且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在某些实施方案中，基团诸如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身可以任选地被取代。

[0212] 术语“杂烷基”表示直链或支链烷基，其在链中优选具有2-12个碳、更优选2-10个碳，其中一个或多个已被选自S、O、P和N的杂原子替换。示例性的杂烷基包括但不限于烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、烷基硫化物等。所述基团可以是末端基团或桥连基团。在某些实施方案中，杂烷基任选地被取代。

[0213] 术语“烯基”表示含有2-12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这样的基团包括乙烯基或烯丙基。术语“$C_2-C_6$烯基”表示含有2-6个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基，诸如乙烯基、丙烯基、2-丙烯基、(E)-丁-2-烯基、(Z)-丁-2-烯基、2-甲基(E)-丁-2-烯基、2-甲基(Z)-丁-2-烯基、2,3-二甲基-丁-2-烯基、(Z)-戊-2-烯基、(E)-戊-1-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-戊-2-烯基、(Z)-己-2-烯基、(E)-己-2-烯基、(Z)-己-1-烯基、(E)-己-1-烯基、(Z)-己-3-烯基、(E)-己-3-烯基和(E)-己-1,3-二烯基。“被取代的烯基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的烯基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素、烷基、卤代烷基(即，带有单卤素取代基或多卤素取代基诸如$CF_3$或$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即，=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)$、$(=N(R_a)_2)$(经由$R_a$或N连接至分子)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)$

$_2R_e$，其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。

[0214] 术语“炔基”表示含有2-12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的基团包括乙炔基。术语“$C_2$-$C_6$炔基”表示含有2-6个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基，诸如乙炔基、丙-1-炔基、丙-2-炔基、丁-1-炔基、丁-2-炔基、戊-1-炔基、戊-2-炔基、己-1-炔基、己-2-炔基或己-3-炔基。“被取代的炔基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的炔基。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即，=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、S(=O)$R_e$、S(=O)$_2R_e$、P(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2OR_e$、-N=S(=O)($R_a$)、-$R_a$S(=O)(=N$R_a$)、S(=O)(=N$R_a$)(=N($R_a$)$_2$)(经由$R_a$或N连接至分子)、P(=O)$_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS$(=O)$_2R_e$、$NR_bP$(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2NR_bR_c$、P(=O)$_2NR_bR_c$、C(=O)$OR_d$、C(=O)$R_a$、C(=O)$NR_bR_c$、OC(=O)$R_a$、OC(=O)$NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$OR_e$、$NR_dC$(=O)$NR_bR_c$、$NR_dS$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_dP$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$R_a$或$NR_bP$(=O)$_2R_e$，其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。

[0215] 术语“环烷基”表示含有1-4个环和每个环3-8个碳的完全饱和环状烃基。“$C_3$-$C_7$环烷基”表示环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。“被取代的环烷基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的环烷基基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即，=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、S(=O)$R_e$、S(=O)$_2R_e$、-N=S(=O)($R_a$)、-$R_a$S(=O)(=N$R_a$)、S(=O)(=N$R_a$)(=N($R_a$)$_2$)(经由$R_a$或N连接至分子)、P(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2OR_e$、P(=O)$_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS$(=O)$_2R_e$、$NR_bP$(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2NR_bR_c$、P(=O)$_2NR_bR_c$、C(=O)$OR_d$、C(=O)$R_a$、C(=O)$NR_bR_c$、OC(=O)$R_a$、OC(=O)$NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$OR_e$、$NR_dC$(=O)$NR_bR_c$、$NR_dS$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_dP$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$R_a$或$NR_bP$(=O)$_2R_e$，其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0216] 术语“二环烷基”或“螺烷基”表示含有至少一个环烷基环的基团，所述环烷基环与至少一个其它环烷基环共享一个或多个环原子。术语“杂二环烷基”或“杂螺烷基”表示二环

烷基基团,其中在至少一个环中的至少1个、优选1-3个碳原子被选自N、S、O或P的杂原子替换。所述杂原子可以占据末端位置或桥连位置(即,两个环之间的连接点)。示例性的二环烷基基团包括金刚烷基、二环[1.1.1]戊基、二环[2.2.1]庚基、二环[3.1.1]庚基、二环[2.1.1]己基、八氢并环戊二烯基、二环[3.2.1]辛基、二环[3.3.3]十一烷基、十氢萘基、二环[3.2.0]庚基、八氢-1H-茚基、二环[4.2.1]壬烷基等。示例性的螺二环烷基基团包括螺[4.4]壬基、螺[3.3]庚基、螺[5.5]十一烷基、螺[3.5]壬基、螺[4.5]癸基等。“被取代的二环烷基”、“被取代的螺烷基”、“被取代的杂二环烷基”和“被取代的杂螺烷基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的二环烷基、螺烷基、杂二环烷基或杂螺烷基基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、$CF_3$、OCF3、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、S(=O)$R_e$、S(=O)$_2R_e$、-N=S(=O)($R_a$)、-$R_a$S(=O)(=$NR_a$)、S(=O)(=$NR_a$)(=N($R_a$)$_2$)(经由$R_a$或N连接至分子)、P(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2OR_e$、P(=O)$_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS$(=O)$_2R_e$、$NR_bP$(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2NR_bR_c$、P(=O)$_2NR_bR_c$、C(=O)$OR_d$、C(=O)$R_a$、C(=O)$NR_bR_c$、OC(=O)$R_a$、OC(=O)$NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$OR_e$、$NR_dC$(=O)$NR_bR_c$、$NR_dS$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_dP$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$R_a$或$NR_bP$(=O)$_2R_e$,其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基,特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0217] 术语“杂环烷基”或“环杂烷基”表示饱和的或部分饱和的单环、二环或多环,其在至少一个环中含有至少一个选自氮、硫和氧的杂原子,优选1-3个杂原子。每个环优选地是3-10元,更优选4-7元。在某些实施方案中,杂环烷基或环杂烷基任选地被取代。合适的杂环烷基取代基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、1,3-二氮杂环庚基、1,4-二氮杂环庚基、1,4-氧杂氮杂环庚基和1,4-氧杂硫杂环庚基。所述基团可以是末端基团或桥连基团。

[0218] 术语“环烯基”表示含有1-4个环和每个环3-8个碳的部分不饱和环状烃基。示例性的这样的基团包括环丁烯基、环戊烯基、环己烯基等。“被取代的环烯基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的环烯基基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、S(=O)$R_e$、S(=O)$_2R_e$、-N=S(=O)($R_a$)、-$R_a$S(=O)(=$NR_a$)、S(=O)(=$NR_a$)(=N($R_a$)$_2$)(经由$R_a$或N连接至分子)、P(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2OR_e$、P(=O)$_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS$(=O)$_2R_e$、$NR_bP$(=O)$_2R_e$、S(=O)$_2NR_bR_c$、P(=O)$_2NR_bR_c$、C(=O)$OR_d$、C(=O)$R_a$、C(=O)$NR_bR_c$、OC(=O)$R_a$、OC(=O)$NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$OR_e$、$NR_dC$(=O)$NR_bR_c$、$NR_dS$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_dP$(=O)$_2NR_bR_c$、$NR_bC$(=O)$R_a$或$NR_bP$(=O)$_2R_e$,其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独

立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

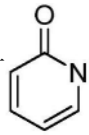
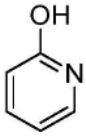
[0219] 术语“芳基”表示具有1-5个芳族环的环状芳族烃基，特别是单环或二环基团诸如苯基、联苯基或萘基。在含有两个或更多个芳族环(二环等)的情况下，芳基的芳族环可以在单个点连接(例如，联苯基)或稠合(例如，萘基、菲基等)。术语“稠合的芳族环”表示具有两个或更多个芳族环的分子结构，其中两个邻近的芳族环具有2个共同的碳原子。“被取代的芳基”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-3个取代基取代的芳基基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个：氢、卤素(例如，单卤素取代基或多卤素取代基，在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即，=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(经由$R_a$或N连接至分子)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$，其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基；$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基，或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环；且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括稠合的环状基团，特别是稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0220] 术语“联芳基”表示通过单键连接的两个芳基。术语“联杂芳基”表示通过单键连接的两个杂芳基。类似地，术语“杂芳基-芳基”表示通过单键连接的杂芳基和芳基，且术语“芳基-杂芳基”表示通过单键连接的芳基和杂芳基。在某些实施方案中，使用杂芳基和/或芳基环的环原子的数目指定取代基中芳基或杂芳基环的大小。例如，5,6-杂芳基-芳基表示其中5元杂芳基连接至6元芳基的取代基。可以类似地指定其它组合和环大小。

[0221] 术语“碳环(carbocycle)”或“碳环(carbon cycle)”表示含有1-4个环和每个环3-8个碳的完全饱和的或部分饱和的环状烃基，或具有1-5个芳族环的环状芳族烃基，特别是单环或二环基团诸如苯基、联苯基或萘基。术语“碳环”涵盖在上文中定义的环烷基、环烯基、环炔基和芳基。术语“被取代的碳环”表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的碳环或碳环基团。示例性的取代基包括但不限于上面关于被取代的环烷基、被取代的环烯基、被取代的环炔基和被取代的芳基描述的那些。示例性的取代基也包括在任何可利用的连接点处的螺连接的或稠合的环状取代基，特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基，其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0222] 术语“杂环”和“杂环的”表示完全饱和的、或部分或完全不饱和的(包括芳族(即,“杂芳基”))环状基团(例如,3-7元单环、7-11元二环或8-16元三环环系统),其在至少一个含有碳原子的环中具有至少一个杂原子。杂环基团的每个环可以独立地是饱和的、或部分或完全不饱和的。含有杂原子的杂环基团的每个环可以具有1、2、3或4个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子,其中所述氮和硫杂原子可以任选地被氧化,且所述氮杂原子可以任选地被季铵化。(术语“杂芳基鎓”表示带有季氮原子且因而带有正电荷的杂芳基)。杂环基团可以在环或环系统的任何杂原子或碳原子处连接至所述分子的其余部分。示例性的单环杂环基团包括氮杂环丁基、吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基(oxopyrrolodinyl)、2-氧代氮杂环庚三烯基、氮杂环庚三烯基、六氢二氮杂环庚三烯基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、四唑基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砜、硫吗啉基砜、1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基等。示例性的二环杂环基团包括吲哚基、吲哚啉基、异吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻吩基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯基(dioxinyl)、奎宁环基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、苯并呋咱基(benzofurazanyl)、二氢苯并[d]噁唑、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(诸如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基]或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、二氢喹唑啉基(诸如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、三嗪基氮杂环庚三烯基、四氢喹啉基等。示例性的三环杂环基团包括咔唑基、苯并吲哚基(benzidolyl)、菲咯啉基、吖啶基、菲啶基、呫吨基等。术语“部分饱和的二环杂芳基”表示这样的二环杂芳基:其为部分饱和的,例如,具有饱和的环烷基或杂环烷基环。

[0223] “被取代的杂环”和“被取代的杂环的”(诸如“被取代的杂芳基”)表示在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基、优选1-4个取代基取代的杂环或杂环基团。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、$CF_3$、$OCF_3$、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(经由$R_a$或N连接至分子)、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$P(=O)_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$,其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。所述示例性的取代基本身可以任选地被取代。示例性的取代基也包括在任何可利用的连接点处的螺连接的或稠合的环状取代基,特别是螺连接的环烷基、螺连接的环烯基、螺连接的杂环(不包括杂芳基)、稠合的环烷基、稠合的环烯基、稠合的杂环或稠合的芳基,其中前述取代基诸如环烷基、环烯基、杂环和芳基取代基本身可以任选地被取代。

[0224] 术语“氧代”表示取代基基团,其可以连接至在碳环或杂环上的碳环原子。当氧代取代基连接至芳族基团(例如,芳基或杂芳基)上的碳环原子时,芳族环上的键可以重排以满足化合价要求。例如,具有2-氧代取代基基团的吡啶可以具有的结构,其也包括的其互变异构形式。

[0225] 术语“烷基氨基”表示具有结构-NHR’的基团,其中R’是氢、烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基,如本文中所定义。烷基氨基基团的实例包括但不限于甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、环丙基氨基、正丁基氨基、叔丁基氨基、新戊基氨基、正戊基氨基、己基氨基、环己基氨基等。

[0226] 术语“二烷基氨基”表示具有结构-NRR’的基团,其中R和R’各自独立地是烷基或被取代的烷基、环烷基或被取代的环烷基、环烯基或被取代的环烯基、芳基或被取代的芳基、杂环或被取代的杂环,如本文中所定义。R和R’在二烷基氨基部分中可以是相同的或不同的。二烷基氨基的实例包括但不限于二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、甲基丙基氨基、二(正丙基)氨基、二(异丙基)氨基、二(环丙基)氨基、二(正丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二(新戊基)氨基、二(正戊基)氨基、二(己基)氨基、二(环己基)氨基等。在某些实施方案中,R和R’连接以形成环状结构。得到的环状结构可以是芳族的或非芳族的。得到的环状结构的实例包括但不限于氮杂环丙基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、吡咯基、咪唑基、1,2,4-三唑基和四唑基。

[0227] 术语“卤素”或“卤”表示氯、溴、氟或碘。

[0228] 术语“取代的”表示这样的实施方案:其中分子、分子部分或取代基(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文中公开的任意其它基团)在任何可利用的连接点处被一个或多个取代基取代,只要化合价允许,优选被1-6个取代基取代。示例性的取代基包括但不限于以下基团中的一个或多个:氢、卤素(例如,单卤素取代基或多卤素取代基,在后一种情况下形成基团诸如$CF_3$或带有$CCl_3$的烷基基团)、氰基、硝基、氧代(即,=O)、$CF_3$、$OCF_3$、烷基、卤素-取代的烷基、环烷基、二环烷基、螺烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环、芳基、$OR_a$、$SR_a$、$S(=O)R_e$、$S(=O)_2R_e$、$P(=O)_2R_e$、$S(=O)_2OR_e$、$-N=S(=O)(R_a)$、$-R_aS(=O)(=NR_a)$、$S(=O)(=NR_a)(=N(R_a)_2)$(经由$R_a$或N连接至分子)、$P(=O)_2OR_e$、$NR_bR_c$、$NR_bS(=O)_2R_e$、$NR_bP(=O)_2R_e$、$S(=O)_2NR_bR_c$、$P(=O)_2NR_bR_c$、$C(=O)OR_d$、$C(=O)R_a$、$C(=O)NR_bR_c$、$OC(=O)R_a$、$OC(=O)NR_bR_c$、$NR_bC(=O)OR_e$、$NR_dC(=O)NR_bR_c$、$NR_dS(=O)_2NR_bR_c$、$NR_dP(=O)_2NR_bR_c$、$NR_bC(=O)R_a$或$NR_bP(=O)_2R_e$,其中$R_a$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基;$R_b$、$R_c$和$R_d$的每次出现独立地是氢、烷基、环烷基、杂环、芳基,或所述$R_b$和$R_c$与它们所键合的N一起任选地形成杂环;且$R_e$的每次出现独立地是烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基。在前述示例性的取代基中,基团诸如烷基、环烷基、烯基、炔基、环烯基、杂环和芳基本身可以任选地被取代。术语“任选地被取代”表示这样的实施方案:其中分子、分子部分或取代基(例如,烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、杂环或芳基或本文中公开的任意其它基团)

可以被或不被前述的一个或多个取代基取代。

[0229] 除非另有说明,否则假定具有未满足的化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0230] 本发明的化合物可以形成也在本发明的范围内的盐。对本发明的化合物的提及被理解为包括对其盐的提及,除非另外指明。如本文所采用的术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸盐和/或碱盐。另外,当本发明的化合物含有碱性部分(诸如但不限于吡啶或咪唑)和酸性部分(诸如但不限于羧酸)时,可以形成两性离子(“内盐”)并且其被包括在如本文所使用的术语“盐”中。药学上可接受的(即,无毒的、生理学上可接受的)盐是优选的,尽管其它盐也可用于例如在制备过程中可能采用的分离或纯化步骤中。可以如下形成本发明的化合物的盐:例如,在介质(诸如盐在其中沉淀的介质)中,或在水性介质中,使本文描述的化合物与一定量(诸如等同量)的酸或碱反应,随后低压冻干。

[0231] 含有碱性部分(诸如但不限于胺或吡啶或咪唑环)的本发明的化合物可以与多种有机和无机酸形成盐。示例性的酸加成盐包括:乙酸盐(诸如与乙酸或三卤乙酸形成的那些;例如,三氟乙酸)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基乙磺酸盐(例如,2-羟基乙磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐(例如,2-萘磺酸盐)、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、苯基丙酸盐(例如,3-苯基丙酸盐)、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(诸如与硫酸形成的那些)、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)诸如甲苯磺酸盐(tosylate)、十一烷酸盐等。

[0232] 含有酸性部分(诸如但不限于羧酸)的本发明的化合物可以与多种有机和无机碱形成盐。示例性碱盐包括铵盐,碱金属盐诸如钠、锂和钾盐,碱土金属盐诸如钙和镁盐,与有机碱(例如,有机胺)诸如二苄基乙二胺、二环己基胺、哈胺(hydrabamines)(与N,N-双(脱氢松香基)乙二胺形成),N-甲基-D-还原葡糖胺,N-甲基-D-咪唑双酰胺(glycamides),叔丁基胺形成的盐,和与氨基酸诸如精氨酸、赖氨酸等形成的盐。碱性含氮基团可以用试剂诸如低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、硫酸二烷基酯(例如,硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、硫酸二丁酯和硫酸二戊酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基溴化物和苯乙基溴化物)等季铵化。

[0233] 本文中也考虑本发明的化合物的前药和溶剂化物。如本文所采用的术语“前药”表示这样的化合物:其在施用给受试者后通过代谢或化学过程发生化学转化以产生本发明的化合物或其盐和/或溶剂化物。本发明的化合物的溶剂化物包括例如水合物。

[0234] 本发明的化合物及其盐或溶剂化物可以以其互变异构形式(例如,作为酰胺或亚氨醇)存在。在本文中考虑所有这样的互变异构形式作为本发明的组成部分。如本文中使用的,任何描绘的化合物结构包括其互变异构形式。

[0235] 在本发明范围内考虑本文描述的化合物的所有立体异构体(例如,由于不同取代基上的不对称碳可能存在的那些),包括对映异构形式和非对映异构形式。本发明的化合物的单一立体异构体可能例如基本上不含其它异构体(例如,作为具有指定活性的纯的或基

本上纯的光学异构体),或可能混合,例如,作为外消旋体或与所有其它的或其它选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可以具有如国际纯粹与应用化学联合会(IUPAC)1974年推荐所定义的S或R构型。通过物理方法,例如,非对映异构的衍生物的分步结晶、分离或结晶,或手性柱色谱法分离,可以拆分外消旋形式。可以通过任意合适的方法从外消旋体获得单一光学异构体,所述方法包括但不限于常规方法,例如与光学活性的酸形成盐,随后结晶。

[0236] 在其制备之后,优选地分离并纯化本发明的化合物以获得组合物,其含有按重量计等于或大于90%(例如,等于或大于95%,等于或大于99%)的量的化合物("基本上纯的"化合物),然后将其如本文中所述使用或配制。本发明的此类"基本上纯的"化合物在本文中也被考虑为本发明的组成部分。

[0237] 考虑本发明的化合物的所有构型异构体,无论是混合物形式还是纯的或基本上纯的形式。本发明的化合物的定义包括顺式(Z)和反式(E)烯烃异构体以及环状烃或杂环的顺式和反式异构体。

[0238] 在本说明书中,可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0239] 本文更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。为了本发明的目的,根据元素周期表(CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面)来鉴别化学元素,且具体官能团一般如本文所述进行定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性,描述于"Organic Chemistry",Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito(1999),其整个内容通过引用并入本文。

[0240] 本发明的某些化合物可以以特定几何或立体异构形式存在。本发明考虑所有这样的化合物,包括顺式-和反式-异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物和它们的其它混合物,它们都落入本发明的范围内。另外的不对称的碳原子可以存在于取代基诸如烷基基团中。所有这样的异构体以及它们的混合物,都意图被包括在本发明中。

[0241] 可以根据本发明利用含多种异构体比例中的任一种的异构体混合物。例如,在仅组合两种异构体的情况下,含50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比例的混合物均被本发明所考虑。本领域普通技术人员将容易地认识到,对更复杂的异构体混合物考虑类似比例。

[0242] 本发明还包括同位素标记的化合物,除了以下事实以外其与本文中公开的化合物相同:一个或多个原子被其原子质量或质量数与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替换。可以掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如$^{2}H$(或D)、$^{3}H$、$^{13}C$、$^{11}C$、$^{14}C$、$^{15}N$、$^{18}O$、$^{17}O$、$^{31}P$、$^{32}P$、$^{35}S$、$^{18}F$和$^{36}Cl$。含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明的化合物或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或药学上可接受的盐或溶剂化物在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如,其中掺入放射性同位素诸如$^{3}H$和$^{14}C$的那些,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。因为它们的容易制备和可检测性,氚代的(即,$^{3}H$)和碳-14(即,$^{14}C$)同位素是特别优选的。此外,用较重的同位素(诸如氘,即,$^{2}H$)置换可以提供某些源于更大代谢稳定性的治疗优点,例如,增加的体内半衰期或减小的剂量需求,且因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的化合物通常可以如下制备:进行在以下方案和/或实施例中公开的程

序,通过用易于获得的同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂。

[0243] 例如,如果需要本发明的化合物的特定对映异构体,可以通过不对称合成或通过用手性辅基(auxiliary)衍生化来制备它,其中分离得到的非对映体混合物并切割辅基基团以提供纯的所需对映异构体。供选择地,在所述分子含有碱性官能团(诸如氨基)或酸性官能团(诸如羧基)的情况下,用适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构的盐,随后经本领域公知的分级结晶法或色谱法拆分由此形成的非对映异构体,并随后回收纯的对映异构体。

[0244] 应当理解,如本文中所述的化合物可以被任何数量的取代基或官能部分取代。一般而言,术语"取代"(不论前面是否有术语"任选地")和在本发明的式中所含的取代基表示,用指定的取代基的游离基替代给定结构中的氢游离基。当任意给定结构中的超过一个位置可以被超过一个选自指定集合的取代基取代时,在每个位置的所述取代基可以是相同的或不同的。本文中使用的术语"取代"考虑包括有机化合物的所有可允许的取代基。在一个广泛方面,可允许的取代基包括有机化合物的无环的和环状的、支链的和非支链的、碳环的和杂环的、芳族的和非芳族的取代基。为了本发明的目的,杂原子(诸如氮)可以具有氢取代基和/或本文描述的有机化合物的任意可允许的取代基,所述取代基满足杂原子的化合价。此外,本发明无意以任何方式受到有机化合物的可允许的取代基的限制。本发明考虑的取代基和变量的组合优选地是导致稳定化合物的形成的那些,所述稳定化合物可用于治疗例如增殖性障碍。本文中使用的术语"稳定的"优选地表示这样的化合物:其具有足以允许制备的稳定性,并在足够长的待检测时段内及优选地在对本文详述的目的而言有用的足够长时段内维持化合物的完整性。

[0245] 本文中使用的术语"癌症"和等效术语"肿瘤"表示其中宿主来源的异常复制细胞以可检测量存在于受试者中的病症。癌症可以是恶性的或非恶性的癌症。癌症或肿瘤包括但不限于:成人T-细胞白血病/淋巴瘤(包括由人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-1)造成的),胆道癌;脑癌;乳腺癌;子宫颈癌;绒毛膜癌;结肠癌;子宫内膜癌;食管癌;胃癌;上皮内赘生物;白血病;淋巴瘤;肝癌;肺癌(例如,小细胞肺癌和非小细胞肺癌);黑素瘤;神经母细胞瘤;口癌;卵巢癌;胰腺癌;前列腺癌;直肠癌;肾脏(肾)癌;肉瘤;皮肤癌;睾丸癌;甲状腺癌;以及其它癌和肉瘤。本文中使用的术语"淋巴瘤"表示淋巴系统的癌症或从淋巴细胞发展的血癌。癌症可以是原发性的或转移性的。癌症以外的疾病可能与Ras信号传递途径的组分的突变改变有关,且本文公开的化合物可以用于治疗这些非癌症疾病。这样的非癌症疾病可以包括:神经纤维瘤病;豹斑综合征;努南综合征;Legius综合征;Costello综合征;心脏-面-皮肤综合征;遗传性牙龈纤维瘤病1型;自身免疫性淋巴组织增生综合征;和毛细血管畸形-动静脉畸形。

[0246] 本文中使用的"有效量"表示实现或促进期望结果所必需或足够的任何量。在某些情况下,有效量是治疗有效量。治疗有效量是在受试者中促进或实现期望的生物应答所需或足够的任何量。用于任何特定应用的有效量可以根据诸如以下因素变化:正在治疗的疾病或病症、正在施用的特定药剂、受试者的大小或疾病或病症的严重程度。本领域普通技术人员可以凭经验确定特定药剂的有效量,而无需过度实验。

[0247] 本文中使用的术语"受试者"表示脊椎动物。在一个实施方案中,所述受试者是哺乳动物或哺乳动物物种。在一个实施方案中,所述受试者是人。在其它实施方案中,所述受

试者是非人脊椎动物,包括但不限于非人灵长类动物、实验动物、家畜、赛马、驯化的动物和非驯化的动物。

[0248] 本文中使用的术语“免疫细胞”表示先天性和获得性免疫系统的细胞,包括但不限于嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、神经胶质细胞(例如,星形胶质细胞、小胶质细胞和少突神经胶质细胞)、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、淋巴细胞(包括B细胞、T细胞和NK细胞)。

[0249] 本文中使用的“常规T细胞”是表达αβT细胞受体(“TCR”)以及共受体CD4或CD8的T淋巴细胞。常规T细胞存在于外周血、淋巴结和组织中。参见Roberts和Girardi,“Conventional and Unconventional T Cells”,Clinical and Basic Immunodermatology,第85-104页(Gaspari和Tyring(编)),Springer London(2008),通过引用整体并入本文。本文中使用的“非常规T细胞”是表达γδTCR的淋巴细胞,并且通常可以存在于上皮环境诸如皮肤、胃肠道或生殖泌尿道中。非常规T细胞的另一个子集是不变的自然杀伤T(“NKT”)细胞,其具有常规T细胞的表型和功能能力,以及自然杀伤细胞的特征(例如,细胞溶解活性)。参见上文。本文中使用的调节性T细胞(“Treg”)是T细胞的一个亚群,其调节免疫系统、维持对自体抗原的耐受性、消除自身免疫性疾病并以其它方式抑制其它细胞的免疫刺激或活化应答。Treg有多种形式,最容易理解的是表达CD4、CD25和Foxp3的那些。本文中使用的“天然的Treg”或“nTreg”表示在胸腺中发育的Treg或细胞。本文中使用的“诱导的Treg”或“iTreg”表示从胸腺外的成熟CD4+常规T细胞发育的Treg或细胞。

[0250] Akt3的“活性”表示Akt3蛋白的生物学功能。可以如下增加或降低生物活性:增加或降低所述蛋白的基础水平的活性,增加或降低所述蛋白的基础水平的亲和力、所述蛋白的量、Akt3相对于Akt蛋白的一种或多种其它同种型(例如,Akt1或Akt2)的比率,增加或降低所述蛋白的表达水平(包括通过增加或降低Akt3的mRNA表达),或它们的组合。例如,生物可利用的Akt3蛋白是一种具有激酶活性并且可以结合Akt3的底物并将其磷酸化的蛋白。不可生物利用的Akt3蛋白包括错误定位或不能结合Akt底物并将其磷酸化的Akt3蛋白。

[0251] 在某些实施方案中,与Akt1和Akt2相比,公开的化合物选择性地调节Akt3。在某些实施方案中,公开的化合物中的任一种不会在统计上显著的程度调节Akt1和Akt2。在其它实施方案中,公开的化合物对Akt3的调节是它们对Akt1和/或Akt2的调节的约5、约10、约15、约50、约100、约1000或约5000倍。

[0252] 本文中使用的术语“肽”或“多肽”表示任何长度的氨基酸链,无论修饰如何(例如,磷酸化或糖基化)。该术语包括蛋白及其片段。多肽可以是“外源的”,意味着它们是“异源的”,即对于所利用的宿主细胞而言是外来的,诸如由细菌细胞产生的人多肽。在本文中将多肽公开为氨基酸残基序列。以从氨基端到羧基端的方向从左到右书写那些序列。根据标准命名法,氨基酸残基序列由三字母或单字母代码命名,如下面所示:丙氨酸(Ala,A),精氨酸(Arg,R),天冬酰胺(Asn,N),天冬氨酸(Asp,D),半胱氨酸(Cys,C),谷氨酰胺(Gln,Q),谷氨酸(Glu,E),甘氨酸(Gly,G),组氨酸(His,H),异亮氨酸(Ile,I),亮氨酸(Leu,L),赖氨酸(Lys,K),甲硫氨酸(Met,M),苯丙氨酸(Phe,F),脯氨酸(Pro,P),丝氨酸(Ser,S),苏氨酸(Thr,T),色氨酸(Trp,W),酪氨酸(Tyr,Y),和缬氨酸(Val,V)。

[0253] 术语“刺激……的表达”意指影响……的表达,例如,诱导表达或活性,或与正常的健康对照相比诱导增加的/更大的表达或活性。

[0254] 术语“免疫活化应答”、“活化免疫应答”和“免疫刺激应答”表示引发、诱导、增强或增加先天性或适应性免疫的活化或效率的应答。这样的免疫应答包括,例如,针对受体患者中的肽的有益体液(抗体介导的)和/或细胞(由抗原特异性的T细胞或其分泌产物介导的)应答的发展。这样的应答可以是由免疫原的施用诱导的主动应答,或由抗体或致敏的T细胞的施用诱导的被动应答。通过呈递与I类或II类主要组织相容性复合体(“MHC”)分子结合的多肽表位来活化抗原特异性的$CD4^+$T辅助细胞和/或CD8+细胞毒性的T细胞,引发细胞免疫应答。该应答还可以包含单核细胞、巨噬细胞、NK细胞、嗜碱性粒细胞、树突细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、嗜酸性粒细胞的活化,嗜中性粒细胞的活化或募集,或先天性免疫的其它组分。通过增殖测定($CD4^+$T细胞)或细胞毒性T淋巴细胞(“CTL”)测定,可以确定细胞介导的免疫学应答的存在。通过分别从免疫的同系动物中分离抗体和T细胞并在第二个受试者中测量保护或治疗作用,可以区分体液和细胞应答对免疫原的保护或治疗作用的相对贡献。

[0255] 术语“抑制性免疫应答”和“免疫抑制性应答”表示减少或阻止先天性或适应性免疫的活化或效率的应答。

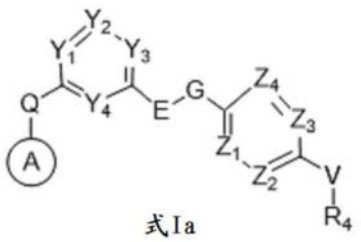
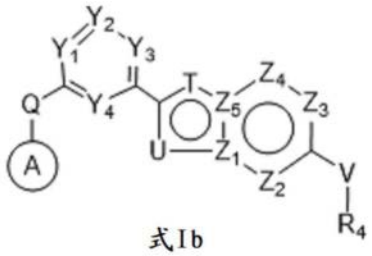
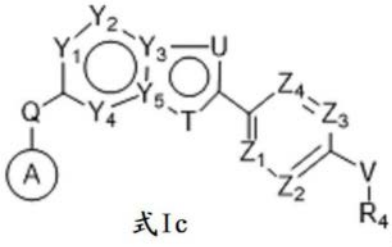
[0256] 术语“免疫耐受”表示防止、抑制潜在有害免疫应答、或将其转变为无害免疫应答的任何机制(参见Bach,等人,N.Eng.J.Med.,347:911-920(2002))。

[0257] 术语“免疫原性药剂”或“免疫原”表示任选地与辅助剂(adjuvant)结合在施用给哺乳动物后能够诱导针对它自身的免疫学应答的药剂。

[0258] 化合物

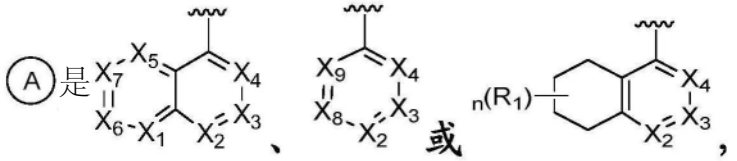
[0259] 在一个方面,描述了作为Akt3调节剂的式Ia、Ib或Ic的化合物。申请人已经惊奇地发现,本文中公开的化合物调节Akt3活性,例如,活化或抑制Akt3活性和/或下游事件,这取决于其结构和取代。

[0260] 在一个方面,描述了式Ia、Ib或Ic的化合物,

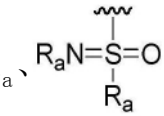
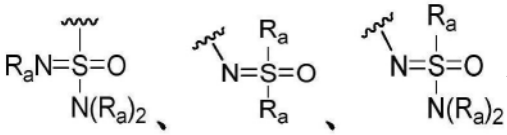
[0261] 
式Ia
; 
式Ib
; 或 
式Ic
;

[0262] 或其药学上可接受的盐,

[0263] 其中:

[0264] 

[0265] $X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$、$X_7$、$X_8$和$X_9$的每次出现独立地是$CR_1$或N；

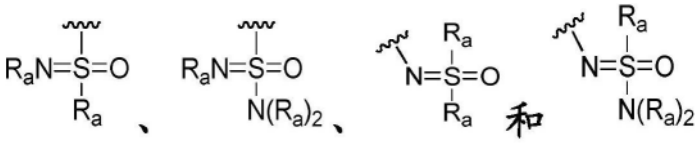
[0266] $R_1$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_4-C_{14})$三环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{14})$杂三环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基、$(C_4-C_{14})$杂三环烯基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、、和任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$取代的部分饱和的二环杂芳基；

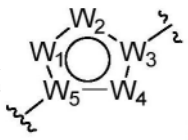
[0267] 其中$R_1$的$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_4-C_{14})$三环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{14})$杂三环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基、$(C_4-C_{14})$杂三环烯基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代；

[0268] 在化合价允许的情况下，n是0-4的整数；

[0269] Q是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$；

[0270] 在化合价允许的情况下，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自独立地是N或$CR_2$；

[0271] $R_2$选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、；

[0272] -E-G-是$-(C=O)NR_x-$、$-NR_x(C=O)-$、$-N(R_x)(C=O)N(R_x)-$、$-O(C=O)N(R_x)-$、$-N(R_x)(C=O)O-$、$-SO_2NR_x-$、$-NR_xSO_2-$或其中；

[0273] $R_x$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基；或其中$R_x$和$Y_3$、$R_x$和$Y_4$、$R_x$和$Z_1$、或$R_x$和$Z_4$一起形成任选地被一个或多个$R_z$取代的5-6元杂环，其中$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、OH、$O(C_1-C_6)$烷基或卤素；或两个$R_z$一起形成任选地被卤素

或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环；

[0274] 在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$各自独立地是$CR_6$、N或$NR_6$；

[0275] $R_6$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基和$(C_1-C_6)$卤代烷基；

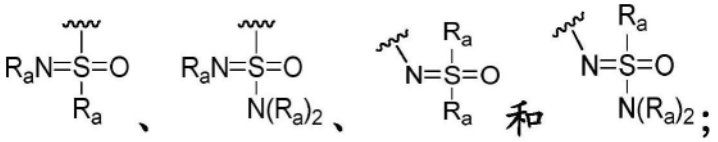
[0276] 在化合价允许的情况下，T的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$；

[0277] 在化合价允许的情况下，U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$；

[0278] $R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基；

[0279] 在化合价允许的情况下，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是N或$CR_3$；

[0280] $R_3$选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、



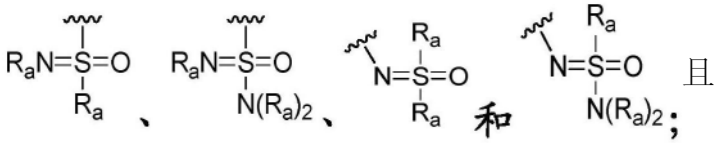
；

[0281] V不存在，或者是$C(R_a)_2$、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NSO_2R_a$或O；

[0282] $R_4$选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、芳基、杂芳基，每个任选地被一个或多个$R_5$取代；

[0283] 或供选择地V和$R_4$一起形成$(C_3-C_7)$杂环烷基或$(C_4-C_{10})$杂螺烷基；

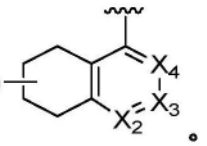
[0284] $R_5$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、



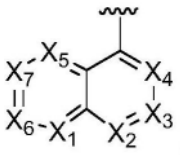
且

[0285] $R_a$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_3-C_7)$环烷基、芳基或杂芳基，或两个$R_a$一起形成任选地被卤素或$(C_1-C_6)$烷基取代的4-6元环。

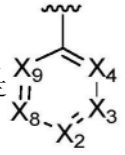
[0286] 在某些实施方案中，Ⓐ是



。在某些实施方案中，Ⓐ是



。在某些实施方案中，Ⓐ是

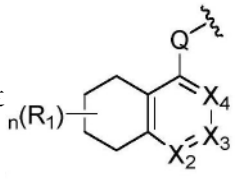


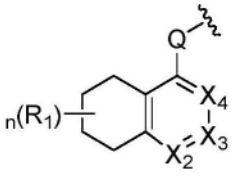
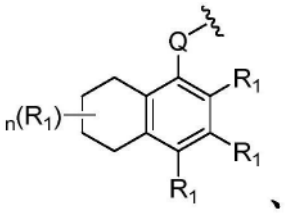
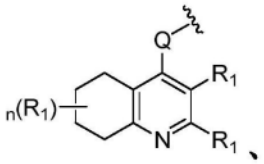
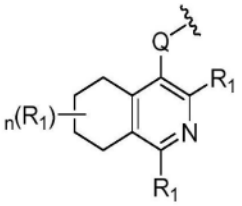
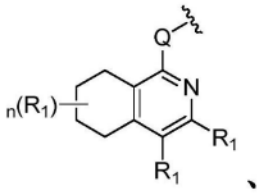
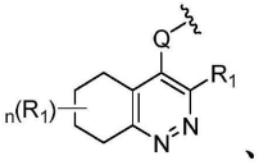
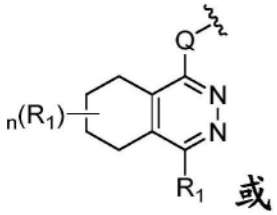
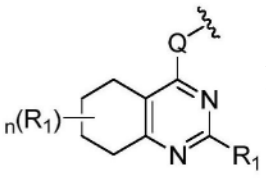
。

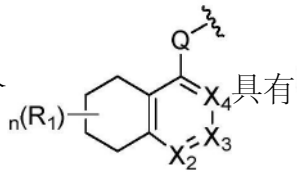
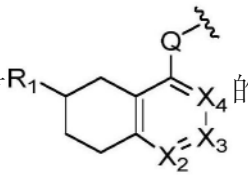
[0287] 在某些实施方案中，Q是$C(R_a)_2$、O或$NR_a$。在某些实施方案中，Q是O。在某些实施方案中，Q是$NR_a$。在某些实施方案中，Q是NH。在某些实施方案中，Q是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。在某些实施

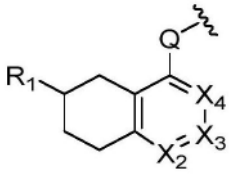
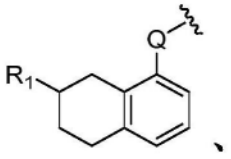
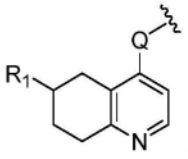
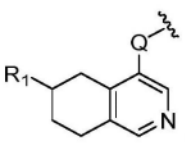
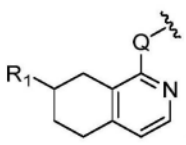
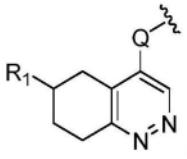
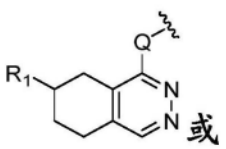
方案中,Q是$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中,Q是$N(C=O)H$。在某些实施方案中,Q是$N(C=O)CH_3$或$N(C=O)CH_2CH_3$。在某些实施方案中,Q是$NSO_2H$。在某些实施方案中,Q是$NSO_2CH_3$或$NSO_2CH_2CH_3$。

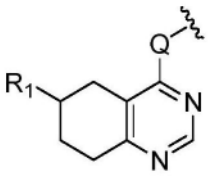
[0288] 在某些实施方案中,n是0、1、2、3或4。在某些实施方案中,n是0。在某些实施方案中,n是1。在某些实施方案中,n是2。在某些实施方案中,n是3。在某些实施方案中,n是4。

[0289] 在某些实施方案中,Ⓐ是 在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$各自独立地是$CR_1$或N。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$是$CR_1$。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$是CH。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$中的一个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$中的一个是N且其余是CH。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$中的两个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中,$X_2$、$X_3$和$X_4$中的两个是N且其余是CH。

[0290] 在某些实施方案中,结构部分具有、、、、、或的结构。

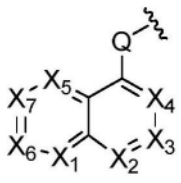
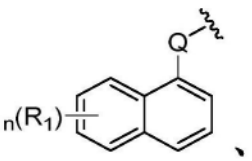
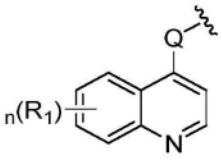
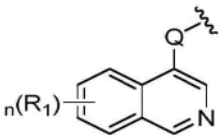
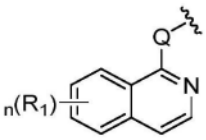
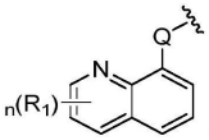
[0291] 在某些实施方案中,结构部分具有的结构。

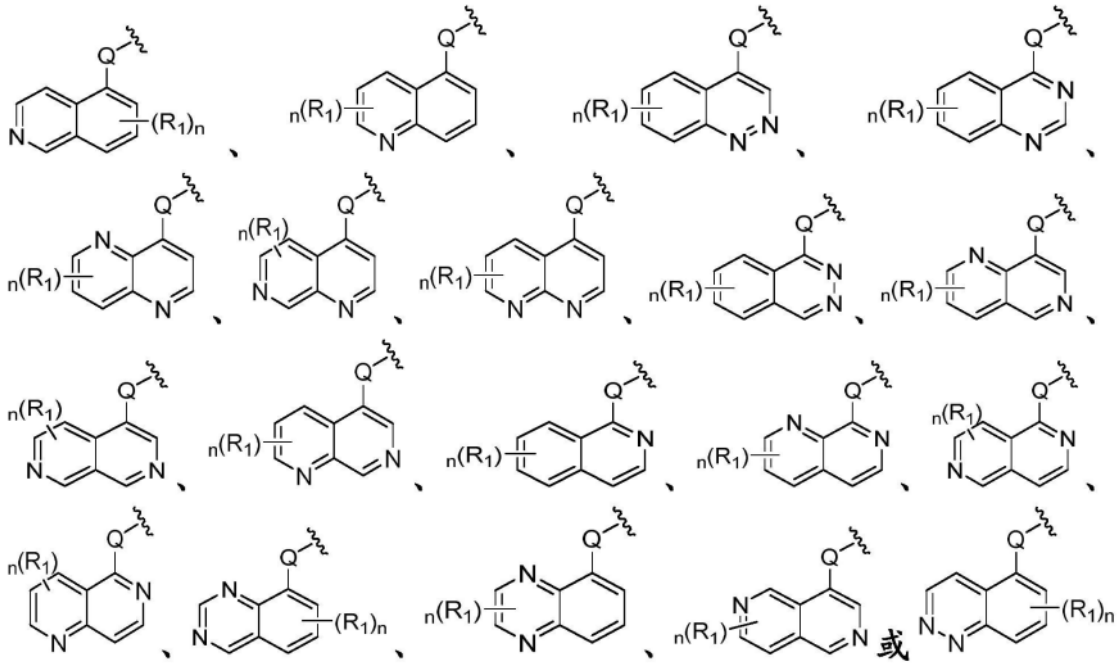
[0292] 在某些实施方案中,结构部分具有、、、、、或


的结构。

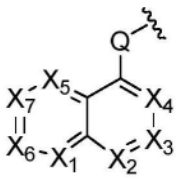
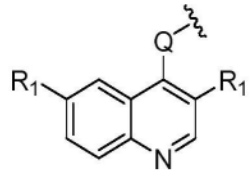
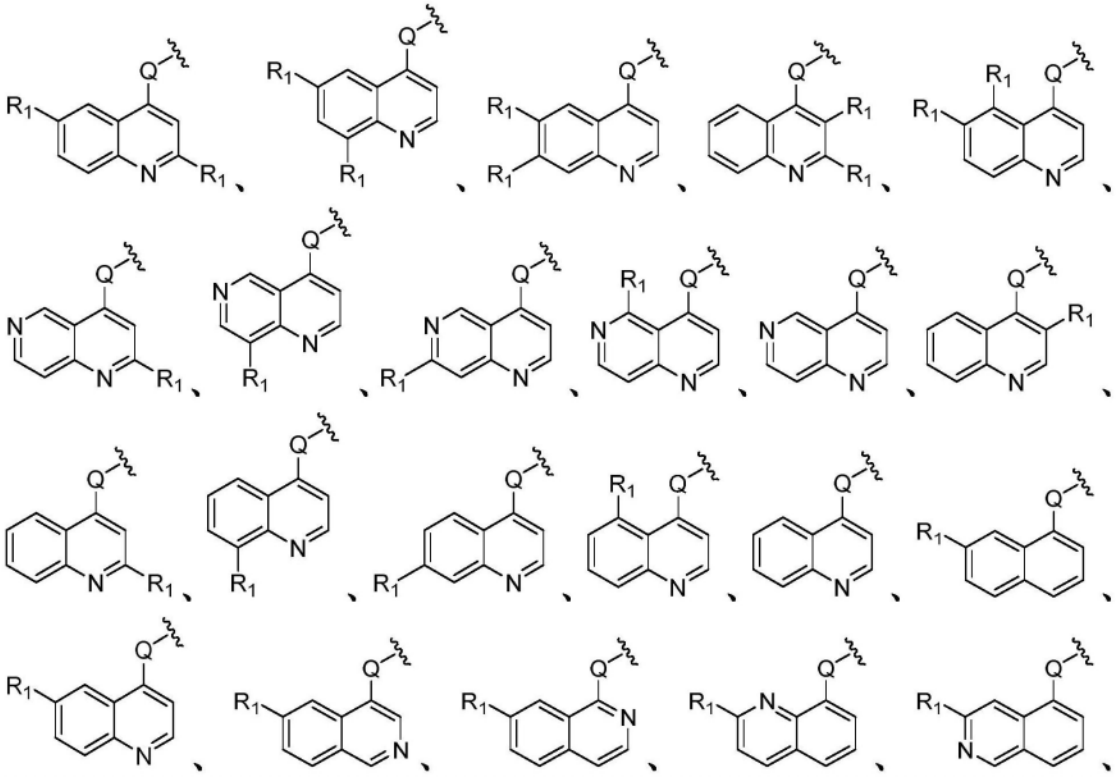
[0293] 在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$各自独立地是$CR_1$或N。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的一个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的一个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的两个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的两个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的三个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的三个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的四个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_1$、$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_5$、$X_6$和$X_7$中的四个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$是N，$X_7$是$CR_1$，且$X_1$、$X_3$、$X_4$、$X_5$和$X_6$各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$是N，$X_7$是$CR_1$，$X_3$是C(卤素)或$CCH_3$，且$X_1$、$X_4$、$X_5$和$X_6$是CH。在某些实施方案中，$X_2$和$X_7$是N且$X_1$、$X_3$、$X_4$、$X_5$和$X_6$是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$和$X_7$是N且$X_1$、$X_3$、$X_4$、$X_5$和$X_6$各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，所述卤素是F、Cl、Br或I。在某些实施方案中，所述卤素是F。

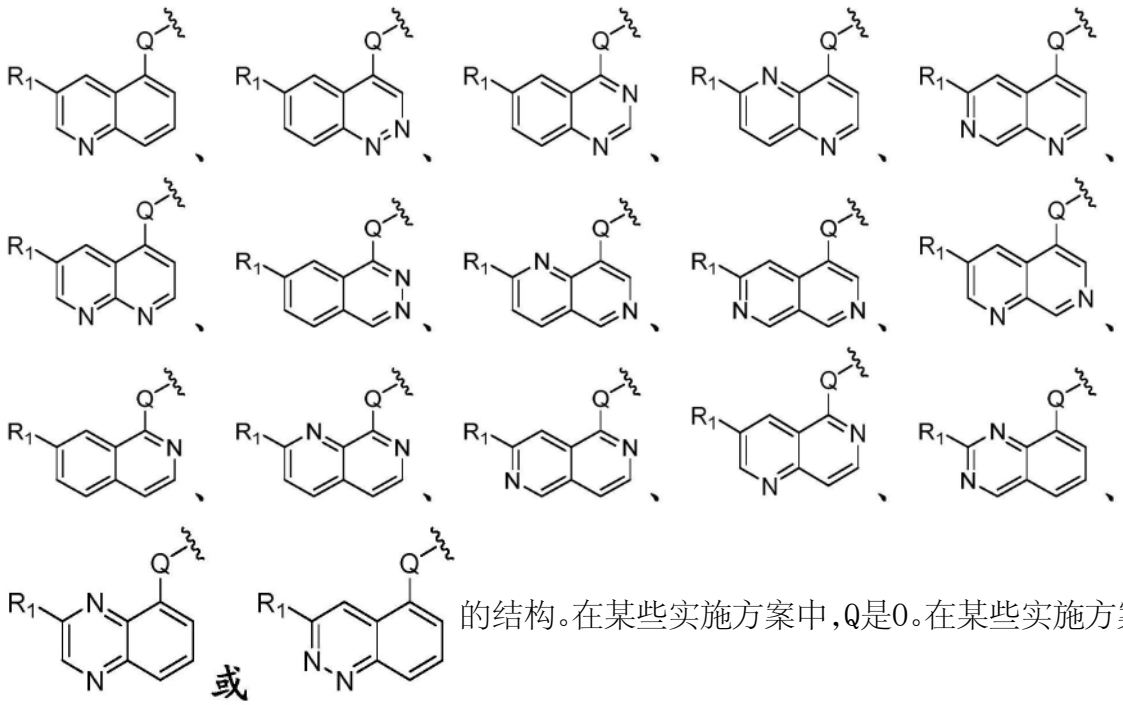
[0294] 在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$各自独立地是$CR_1$或N。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的一个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的一个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的两个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的两个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的三个是N且其余是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的三个是N且其余各自独立地是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的四个是N且一个是$CR_1$。在某些实施方案中，$X_2$、$X_3$、$X_4$、$X_8$和$X_9$中的四个是N且一个是CH、C(卤素)或$CCH_3$。在某些实施方案中，所述卤素是F、Cl、Br或I。在某些实施方案中，所述卤素是F。

[0295] 在某些实施方案中，结构部分  具有 、、、、、

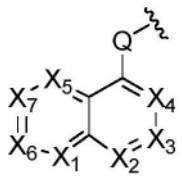
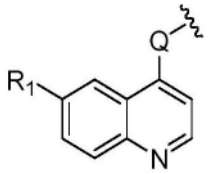
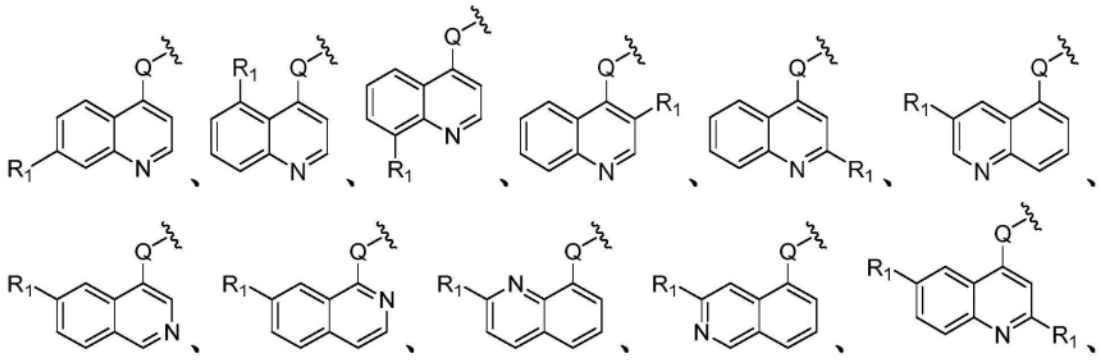
[0296] 

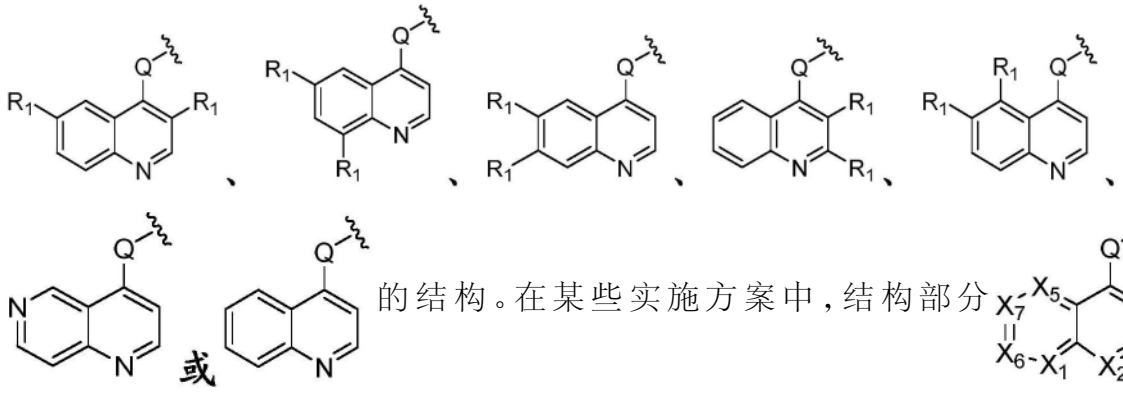
的结构。

[0297] 在某些实施方案中，结构部分  具有 、

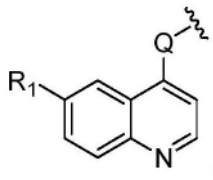
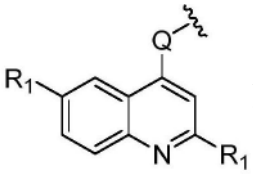


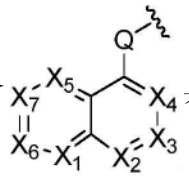
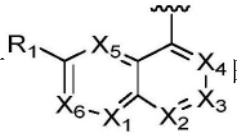
的结构。在某些实施方案中，Q是O。在某些实施方案中，Q是$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中，Q是NH。在某些实施方案中，Q是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。

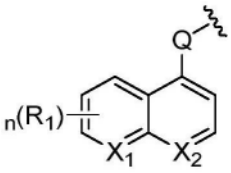
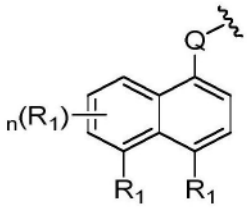
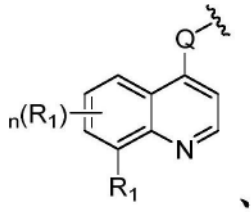
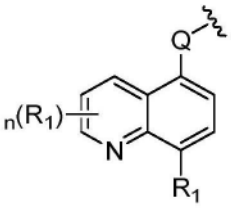
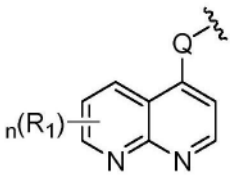
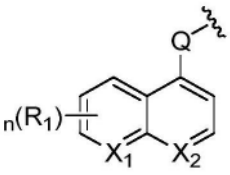
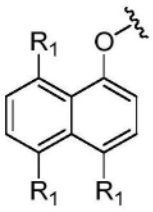
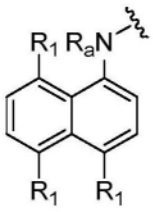
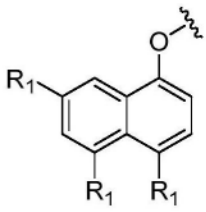
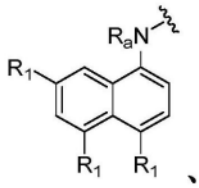
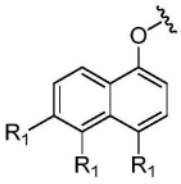
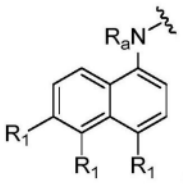
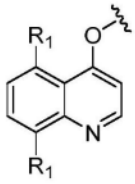
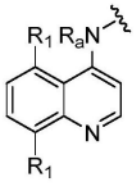
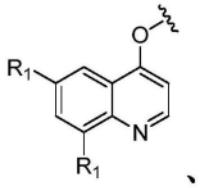
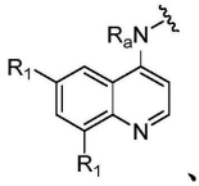
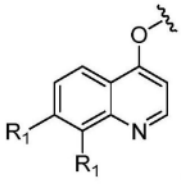
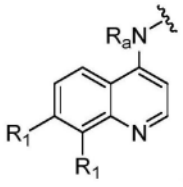
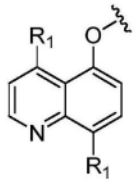
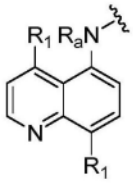
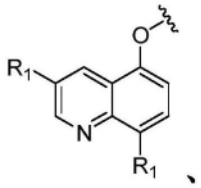
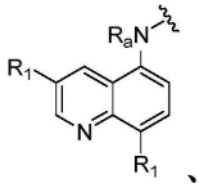
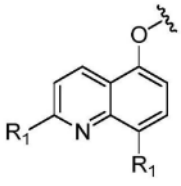
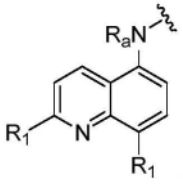
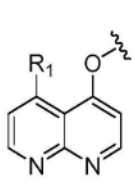
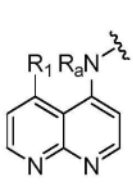
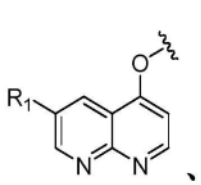
[0298] 在某些实施方案中，结构部分具有、

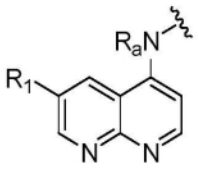
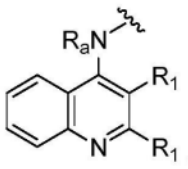
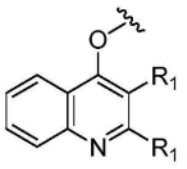
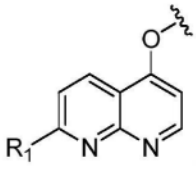
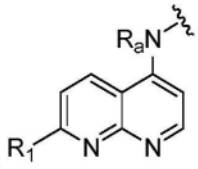


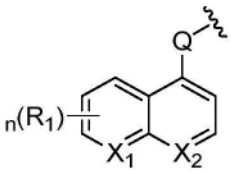
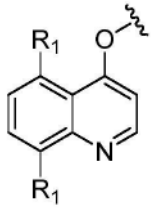
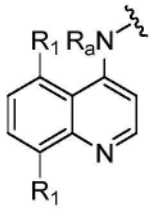
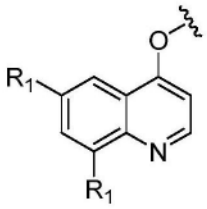
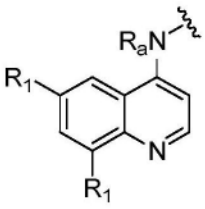
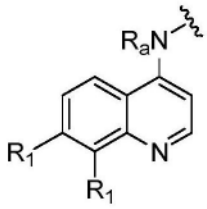
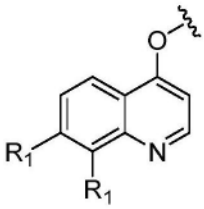
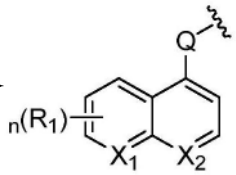
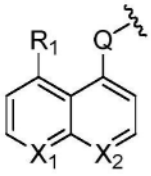
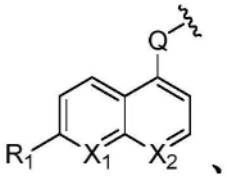
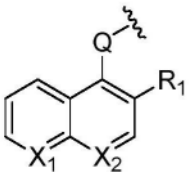
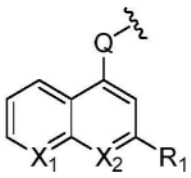
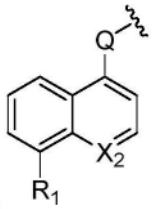
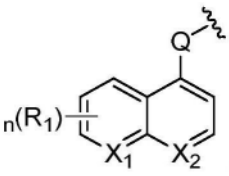
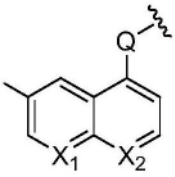
的结构。在某些实施方案中，结构部分具有

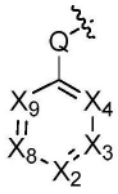
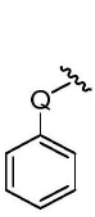
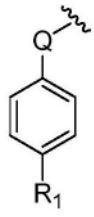
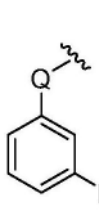
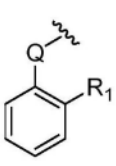
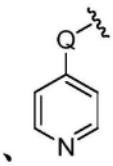
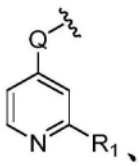
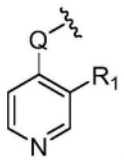
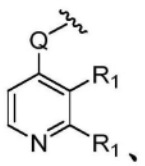
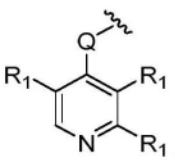
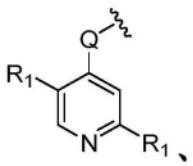

或

的结构。在某些实施方案中，Q是O。在某些实施方案中，Q是$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中，Q是NH。在某些实施方案中，Q是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。

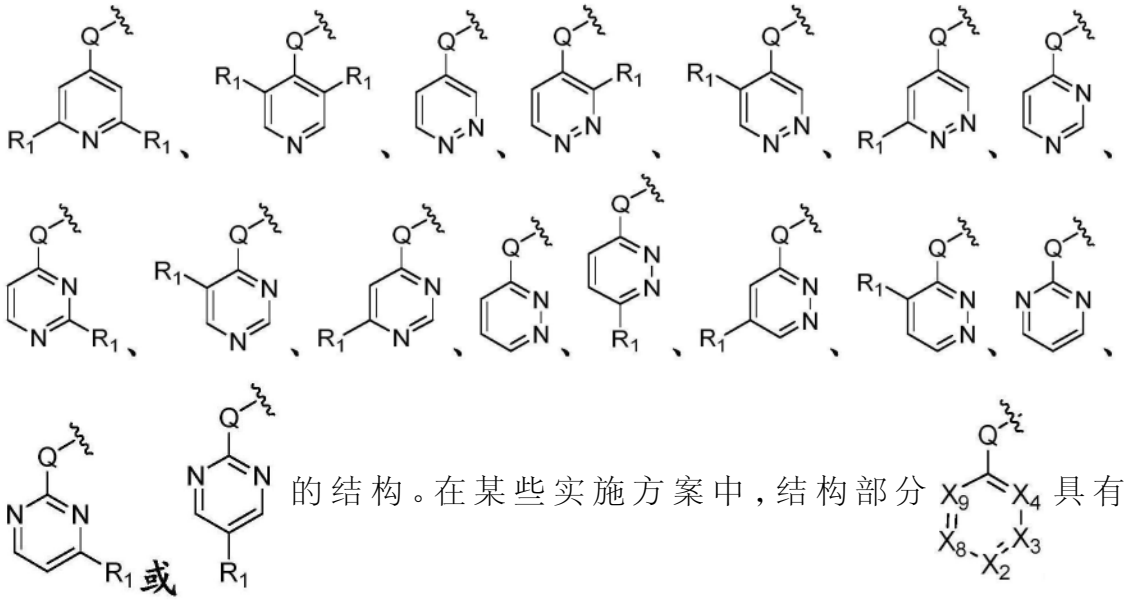
[0299] 在某些实施方案中，结构部分具有的结构。

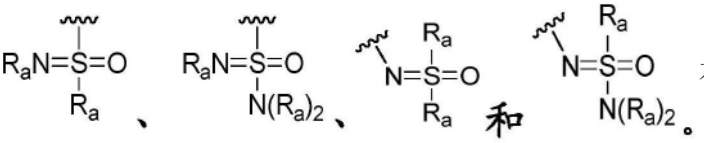
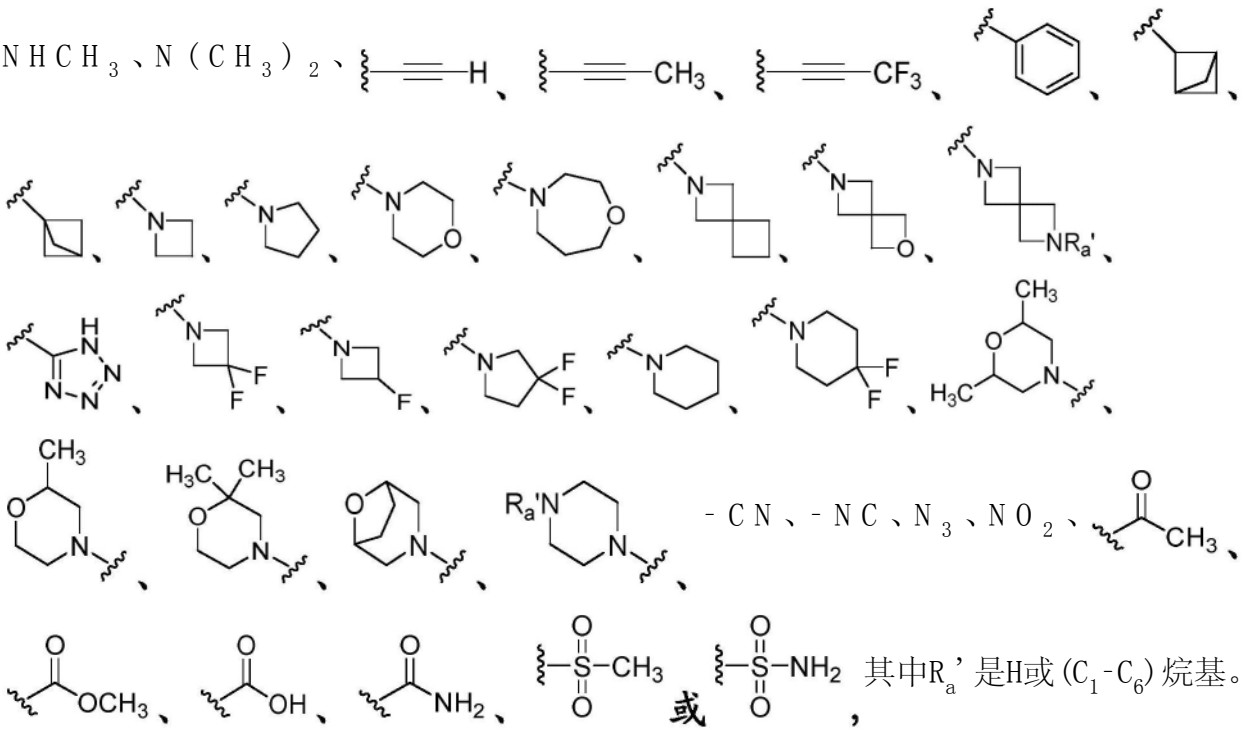
[0300] 在某些实施方案中，结构部分具有、、或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

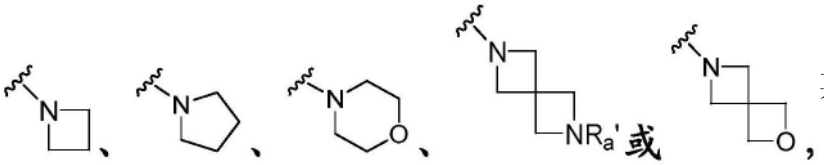
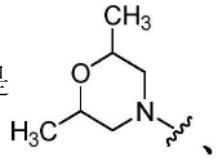
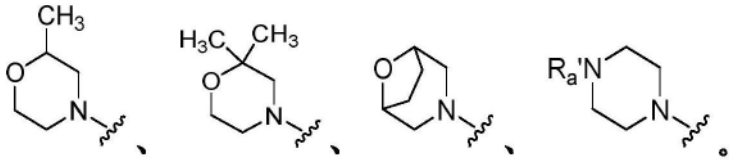




或

的结构。

在某些实施方案中，结构部分

具有


、



或

的结构。在某些实施方案中，结构部分

具有


、


或

的结构。在某些实施方案中，结构部分

具有

的结构。

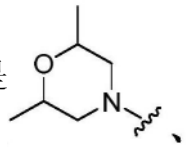
[0301] 在某些实施方案中，结构部分

具有



、







、

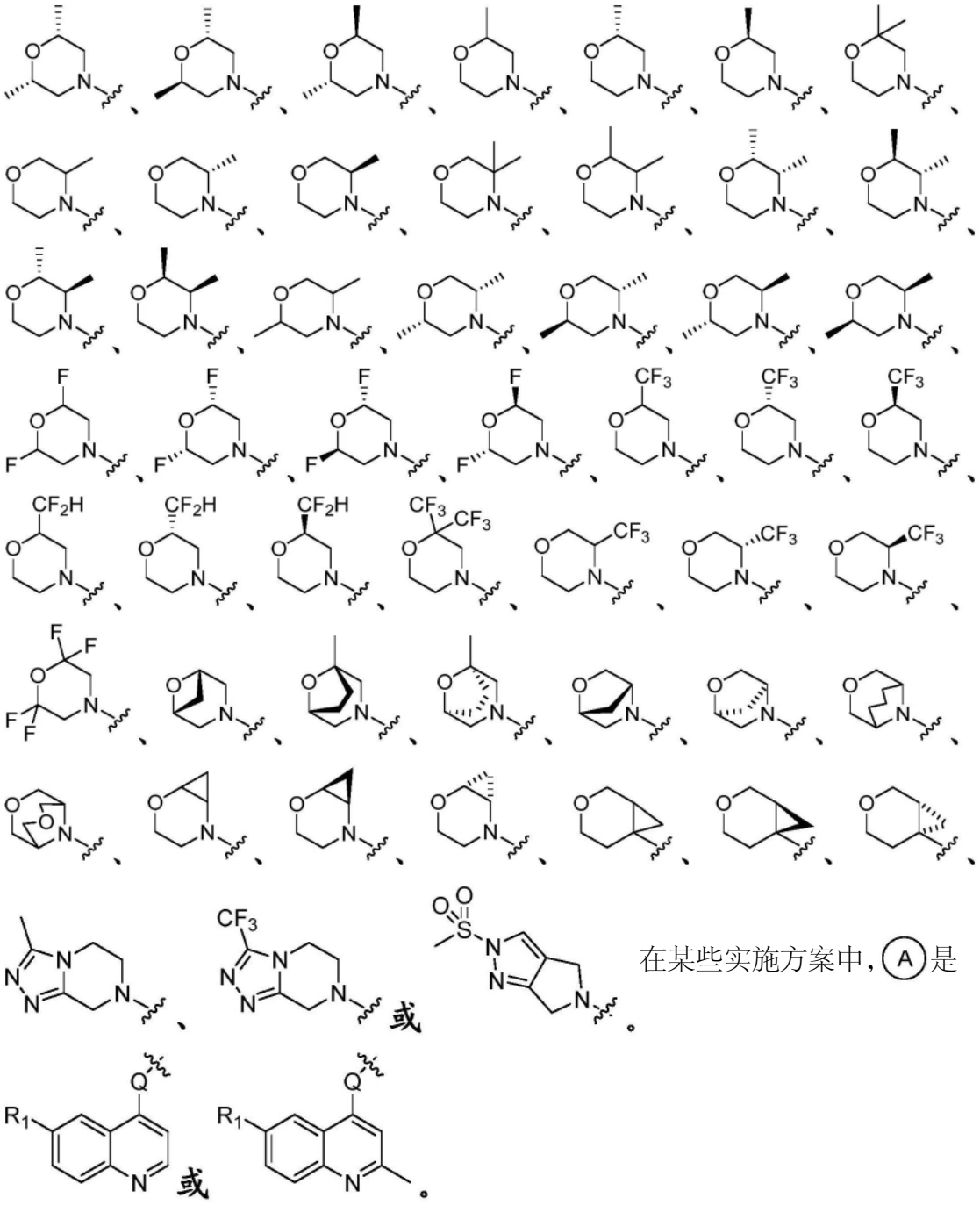


代。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是任选地被取代的($C_3$-$C_7$)环烯基或任选地被取代的($C_3$-$C_7$)杂环烯基。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是任选地被取代的($C_4$-$C_{10}$)二环烯基或任选地被取代的($C_4$-$C_{10}$)杂二环烯基。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是任选地被取代的($C_4$-$C_{14}$)三环烯基或任选地被取代的($C_4$-$C_{14}$)杂三环烯基。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是任选地被取代的($C_4$-$C_{14}$)三环烷基或任选地被取代的($C_4$-$C_{14}$)杂三环烷基。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地选自-$OR_a$、-$SR_a$、-$N(R_a)_2$、-$COR_a$、-$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、-$SO_2R_a$、-$SO_2N(R_a)_2$和-$N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地选自  在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)杂环烷基、($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基、($C_1$-$C_6$)炔基、芳基、($C_4$-$C_{10}$)二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-$SO_2R_a$或-$SO_2N(R_a)_2$;其中所述($C_3$-$C_7$)杂环烷基、($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基、芳基和($C_4$-$C_{10}$)二环烷基各自任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是H、D、卤素、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)杂环烷基、($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基、$N(R_a)_2$或-CN;其中所述($C_3$-$C_7$)杂环烷基和($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基各自任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。在某些实施方案中,$R_1$的至少一次出现是($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基。在某些实施方案中,$R_1$的至少一次出现是卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_1$-$C_6$)炔基、芳基、($C_4$-$C_{10}$)二环烷基、-$SO_2R_a$或-$SO_2N(R_a)_2$;其中所述芳基和($C_4$-$C_{10}$)二环烷基各自任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。在某些实施方案中,$R_1$的至少一次出现是($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基,其任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。在某些实施方案中,$R_1$的至少一次出现是卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基,其任选地被一个或多个($C_1$-$C_6$)烷基取代。在某些实施方案中,$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$NHCH_3$、$N(CH_3)_2$、 -CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、  或 ,其中$R_a$'是H或($C_1$-$C_6$)烷基。

在某些实施方案中，$R_1$的每次出现独立地是H、D、F、$CH_3$、$N(CH_3)_2$、其中$R_a$'是H或$(C_1-C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_1$的每次出现独立地是、。

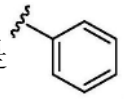
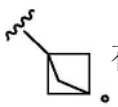
[0303] 在某些实施方案中，$R_1$的$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基、$(C_4-C_{14})$杂三环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烷基、$(C_4-C_{14})$杂三环烷基、芳基和杂芳基各自任选地被一个或多个卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代。

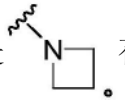
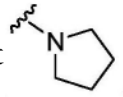
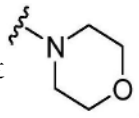
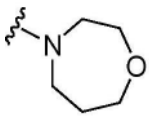
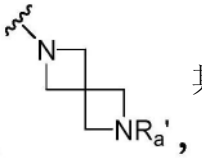
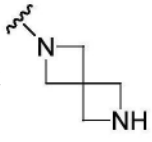
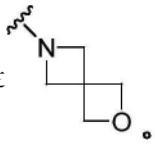
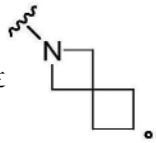
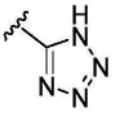
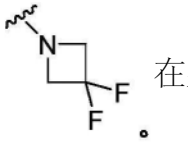
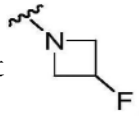
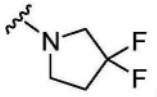
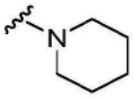
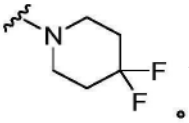
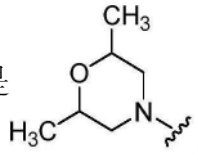
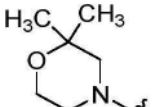
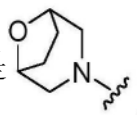
[0304] 在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是部分饱和的二环杂芳基，其任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$取代。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是、

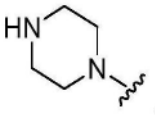
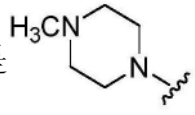
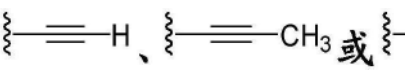
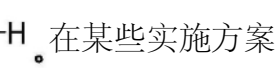
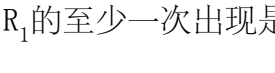
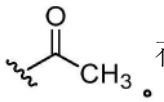
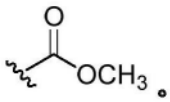
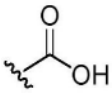
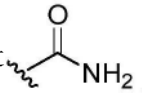
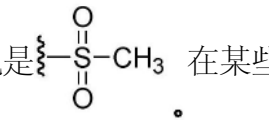


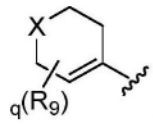
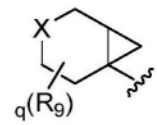
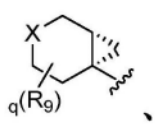
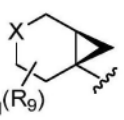
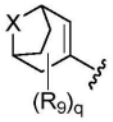
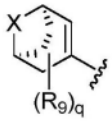
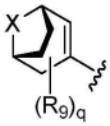
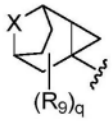
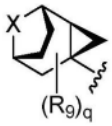
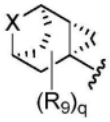
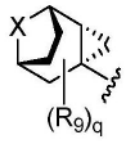
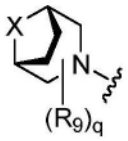
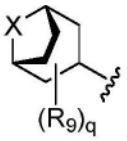
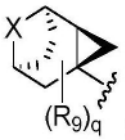
在某些实施方案中，Ⓐ是



[0305] 在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是H、D或卤素。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是D。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是F。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$OCH_3$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$NH_2$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$NHCH_3$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是F。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方

案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出

现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是-CN。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是-NC。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$NO_2$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是$N_3$。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是。

[0306] 在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是、、、、、、、、、、、、、或；其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S；$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$；$R_{14}$是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基；$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$；且q是0、1、2或3。

[0307] 在某些实施方案中，X是O。在某些实施方案中，X是S。在某些实施方案中，X是$CR_{15}$。在某些实施方案中，X是$NR_{15}$。

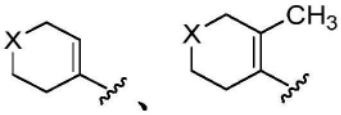
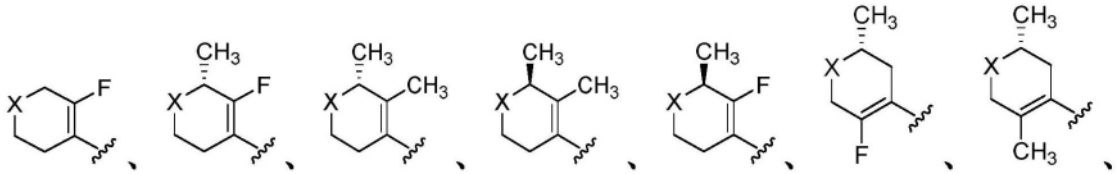
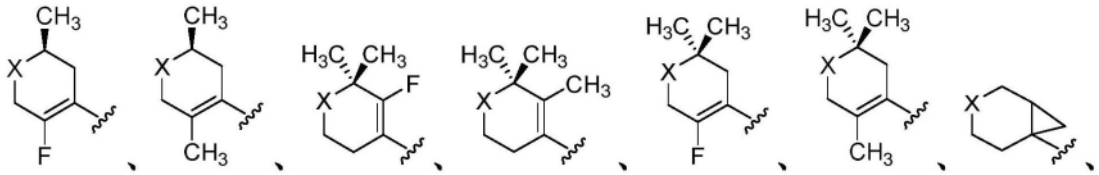
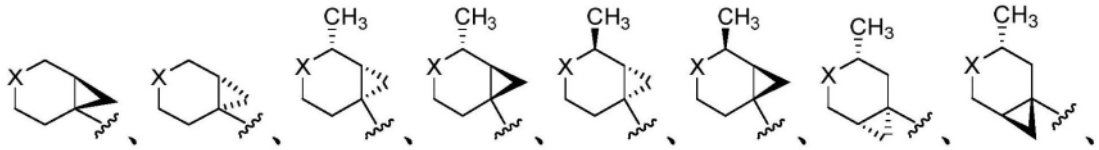
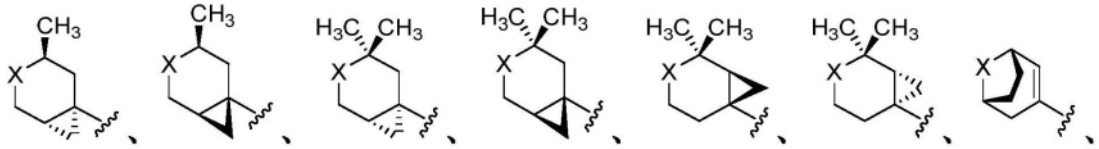
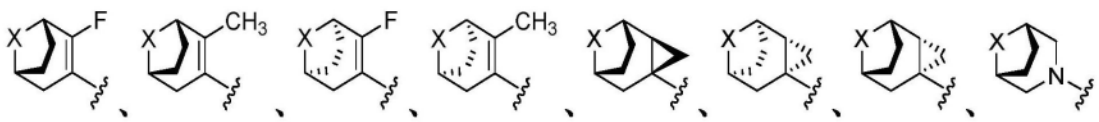
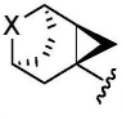
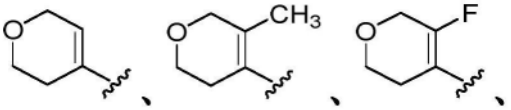
[0308] 在某些实施方案中，$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中，$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

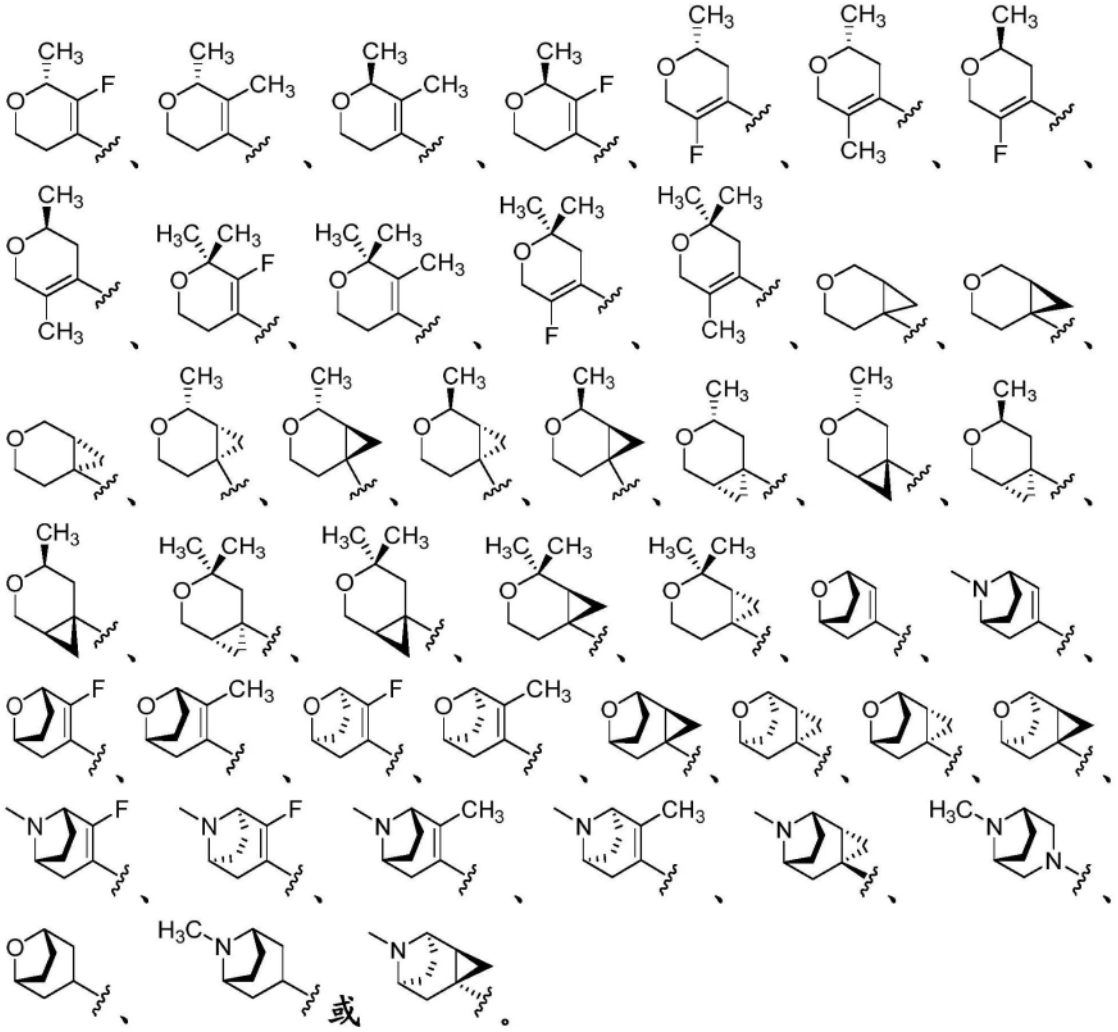
[0309] 在某些实施方案中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤代$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、

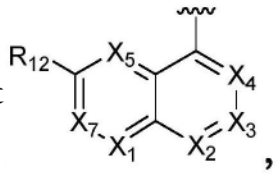
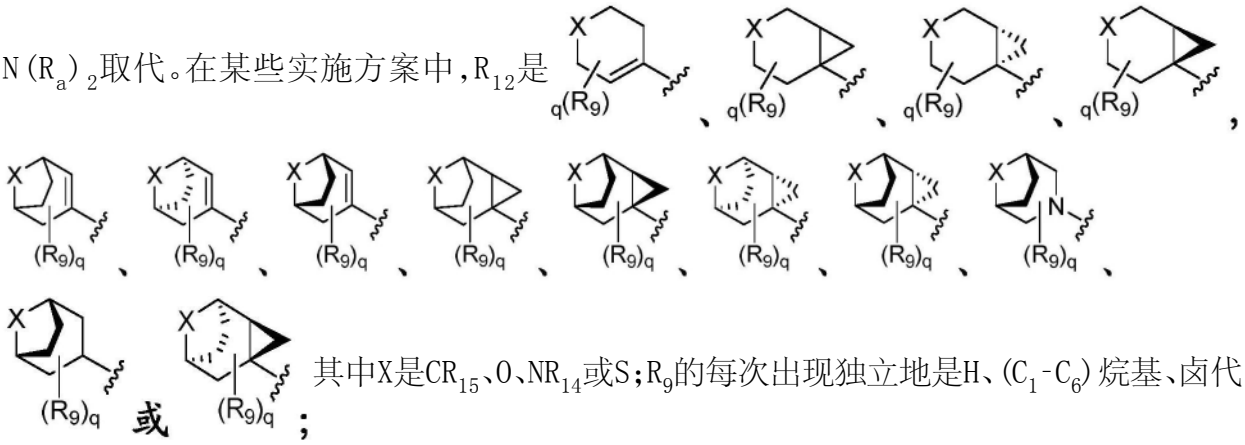
$NH_2$、-$NHCH_3$或-$N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

[0310] 在某些实施方案中，q是0。在某些实施方案中，q是1。在某些实施方案中，q是2。在某些实施方案中，q是3。

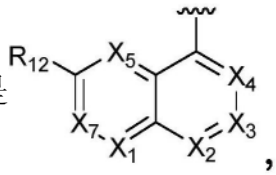
[0311] 在某些实施方案中，$R_{14}$是H、$(C_1$-$C_6)$烷基、$(C_3$-$C_7)$环烷基、$(C_3$-$C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中，$R_{14}$是H、$(C_1$-$C_6)$烷基或$(C_3$-$C_7)$环烷基。在某些实施方案中，$R_{14}$是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_{14}$是H或$CH_3$。

[0312] 在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是、、、、、、或；其中X是O或$NR_{14}$；且$R_{14}$是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_1$的至少一次出现是、、、。



[0313] 在某些实施方案中，(A)是，其中$R_{12}$是$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基或$(C_4-C_{14})$杂三环烯基，它们中的每一个任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代。在某些实施方案中，$R_{12}$是其中X是$CR_{15}$、O、$NR_{14}$或S；$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$；$R_{14}$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷

基、芳基或杂芳基;$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$;且q是0、1、2或3。在某些实施方案中,$X_2$是N。在某些实施方案中,$X_3$是CH或$CCH_3$。

在某些实施方案中,Ⓐ是其中$X_2$是N;$X_3$是CH或$CCH_3$;且$R_{12}$是$(C_3-C_7)$环烯基、$(C_3-C_7)$杂环烯基、$(C_4-C_{10})$二环烯基、$(C_4-C_{10})$杂二环烯基、$(C_4-C_{14})$三环烯基或$(C_4-C_{14})$杂三环烯基,它们中的每一个任选地被一个或多个$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$取代。

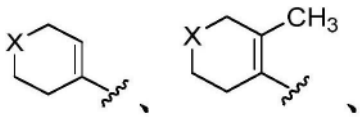
[0314] 在某些实施方案中,X是O。在某些实施方案中,X是S。在某些实施方案中,X是$CR_{15}$。在某些实施方案中,X是$NR_{14}$。

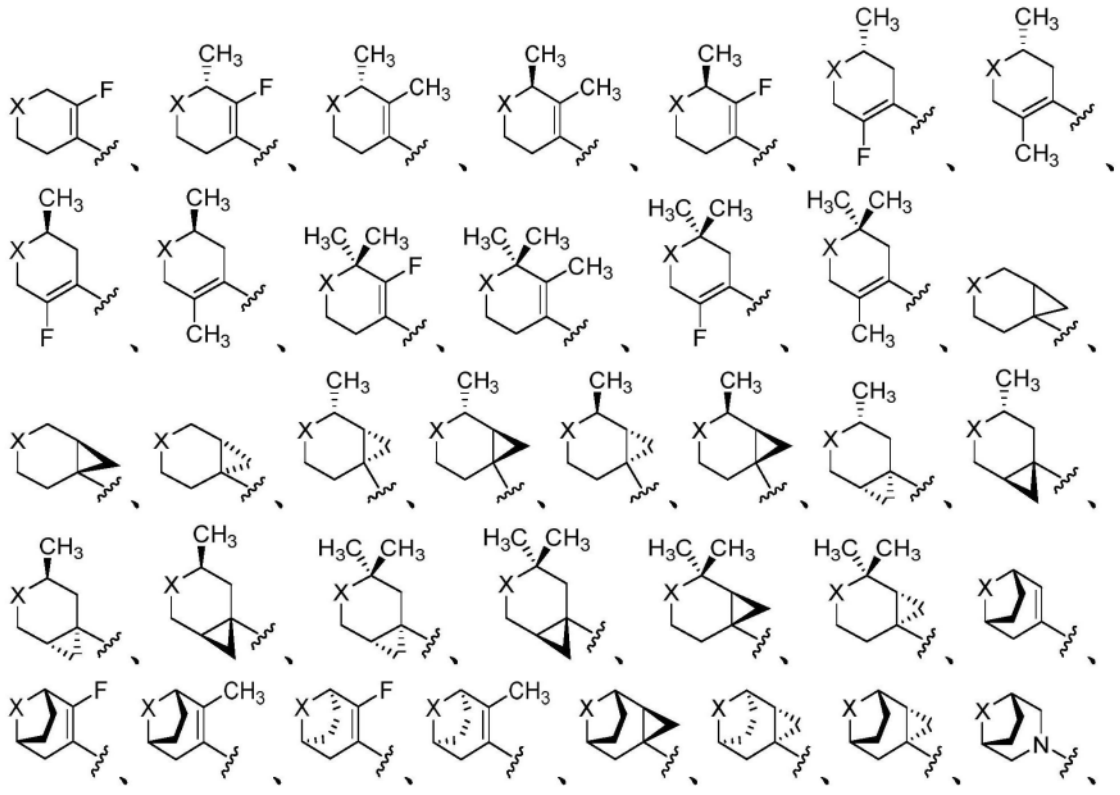
[0315] 在某些实施方案中,$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$。在某些实施方案中,$R_9$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中,$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$。在某些实施方案中,$R_9$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

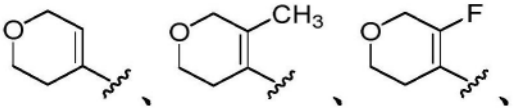
[0316] 在某些实施方案中,$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基、卤素、$-OR_a$、-CN或$-N(R_a)_2$。在某些实施方案中,$R_{15}$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、卤代$(C_1-C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中,$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$。在某些实施方案中,$R_{15}$的每次出现独立地是H、F、Cl、Br或$CH_3$。

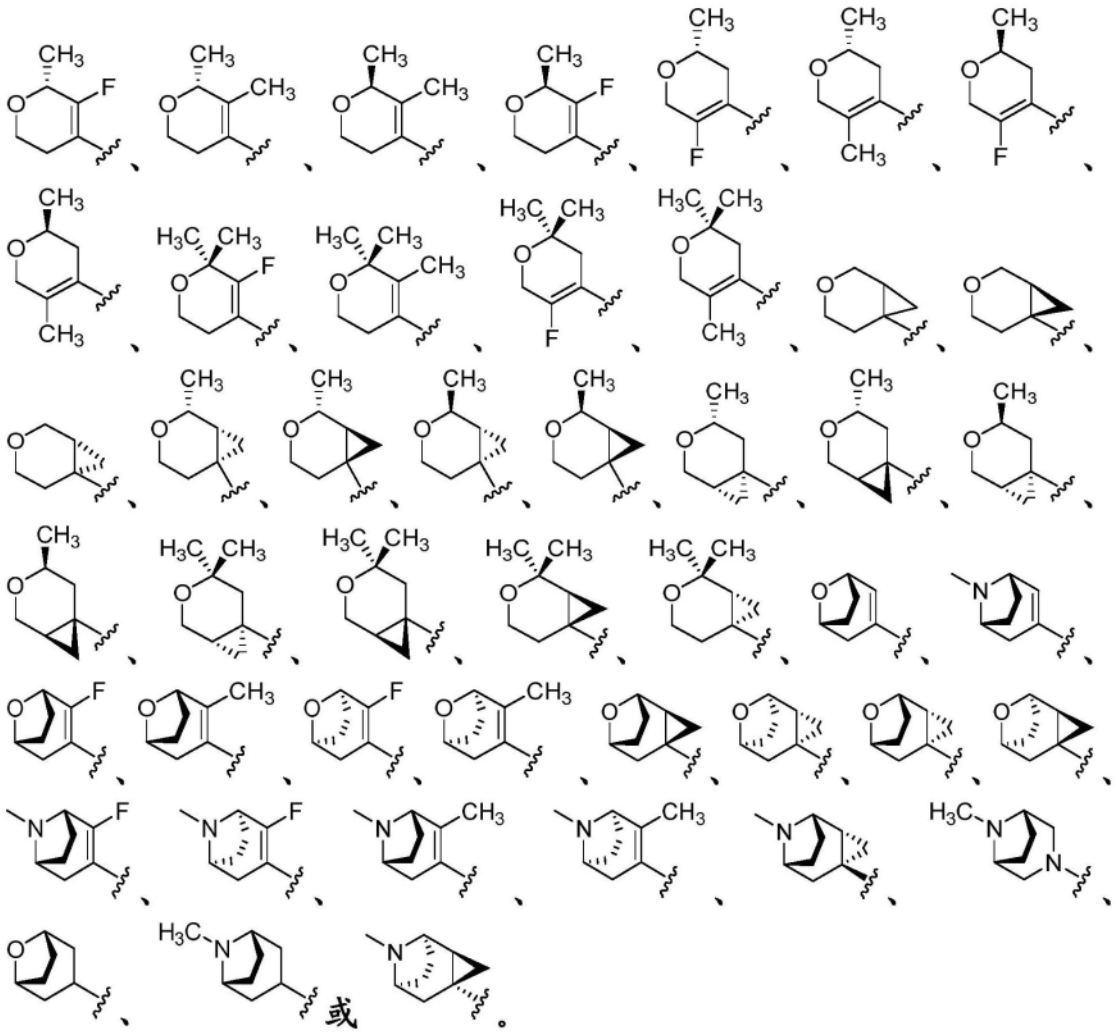
[0317] 在某些实施方案中,q是0。在某些实施方案中,q是1。在某些实施方案中,q是2。在某些实施方案中,q是3。

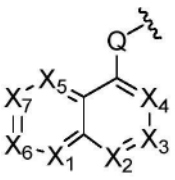
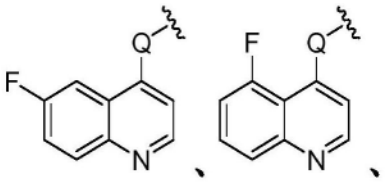
[0318] 在某些实施方案中,$R_{14}$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中,$R_{14}$是H、$(C_1-C_6)$烷基或$(C_3-C_7)$环烷基。在某些实施方案中,$R_{14}$是H或$(C_1-C_6)$烷基。在某些实施方案中,$R_{14}$是H或$CH_3$。

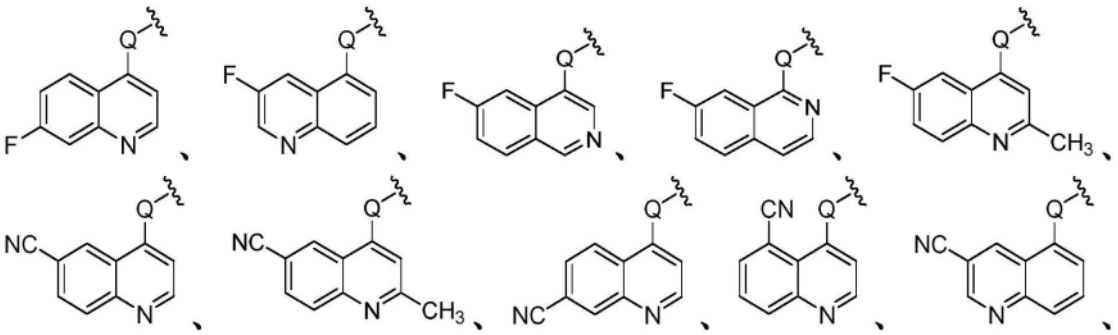
[0319] 在某些实施方案中,$R_{12}$的至少一次出现是

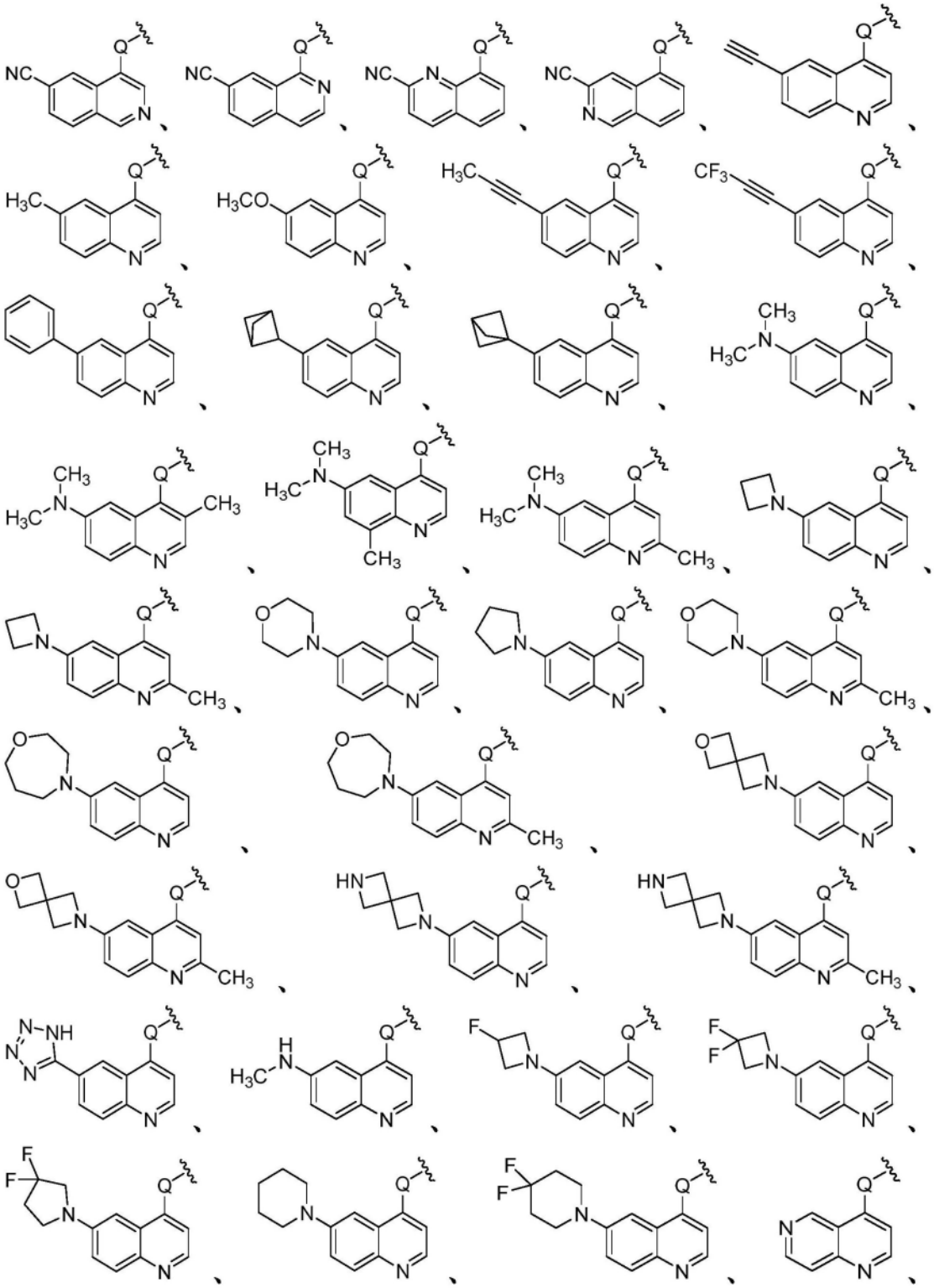


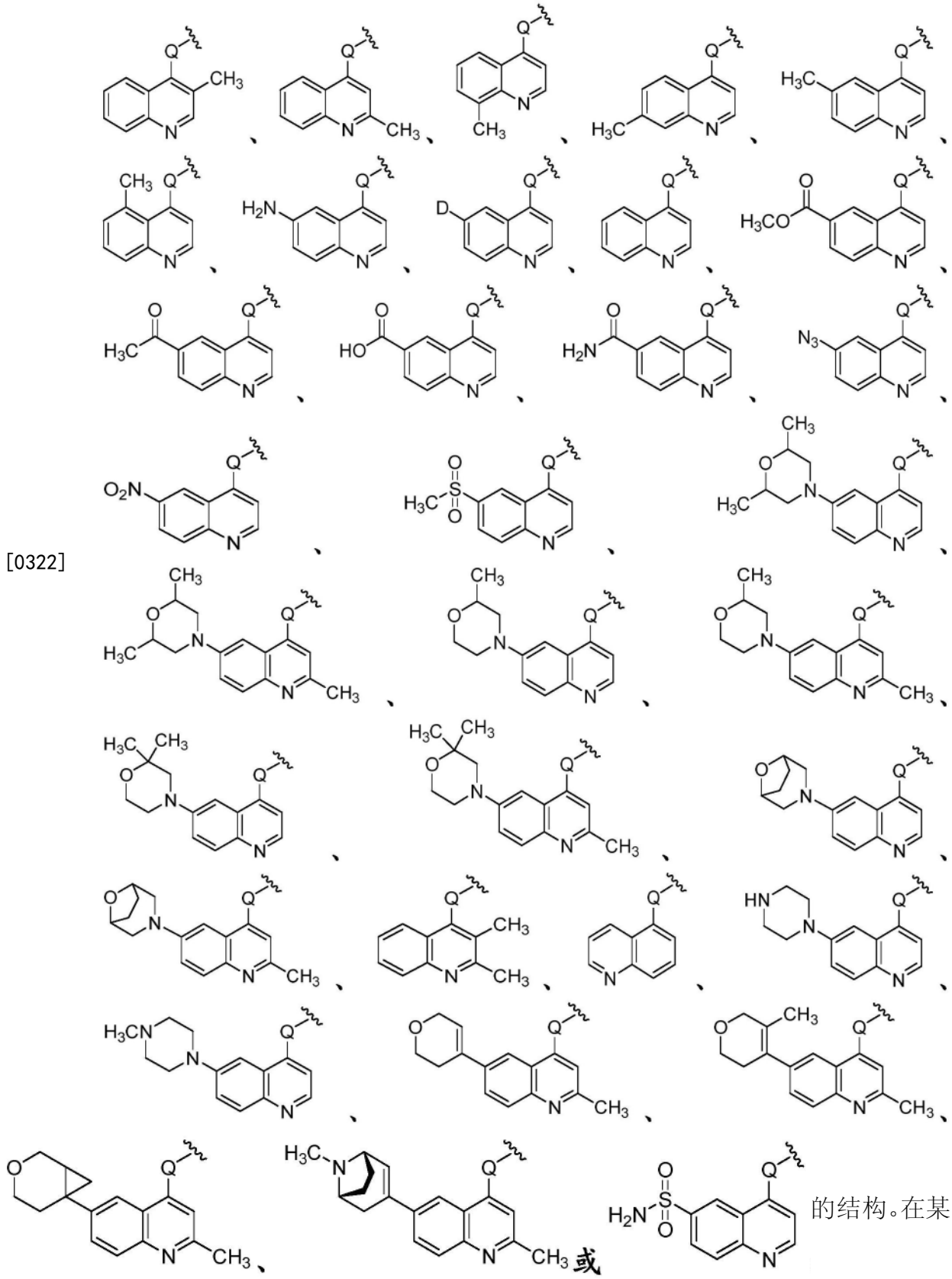
或 ；其中X是O或$NR_{14}$；且$R_{14}$是H或$(C_1-C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_{12}$的至少一次出现是 



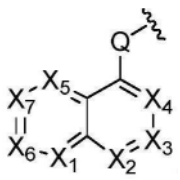
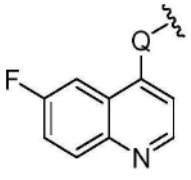
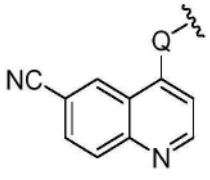
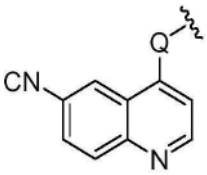
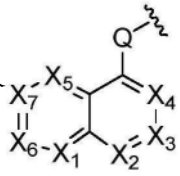
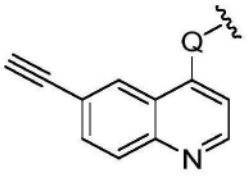
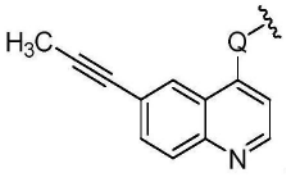
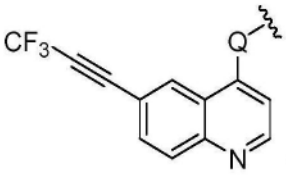
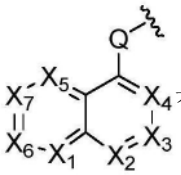
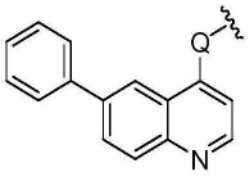
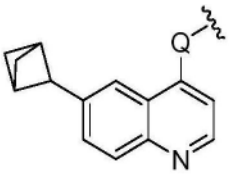
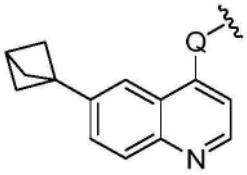
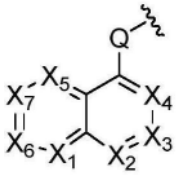
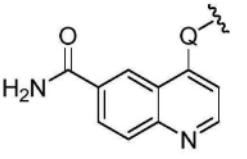
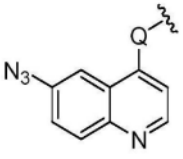
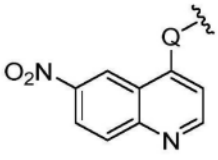
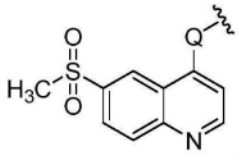
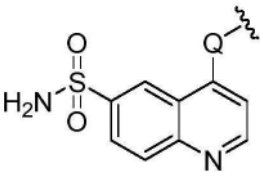
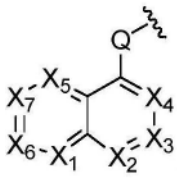
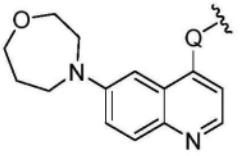
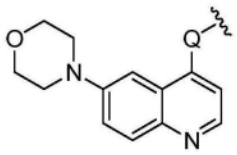
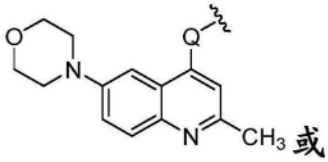
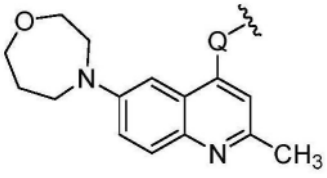
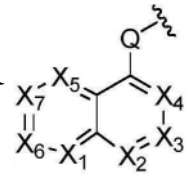

[0320] 在某些实施方案中，结构部分  具有 

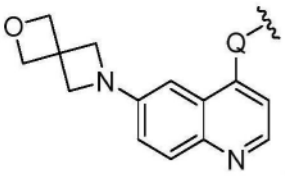
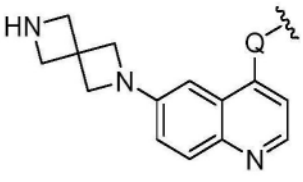


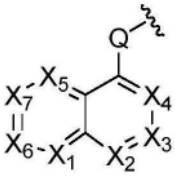
[0321] 

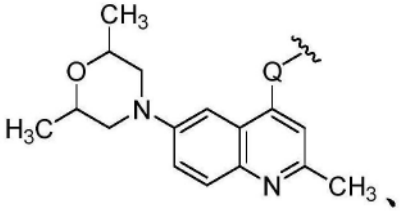
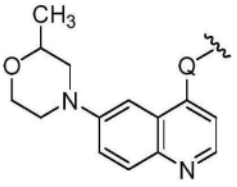
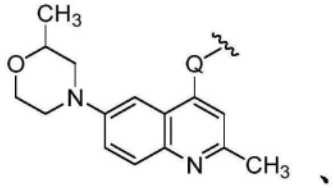
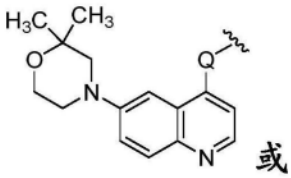
[0322] 

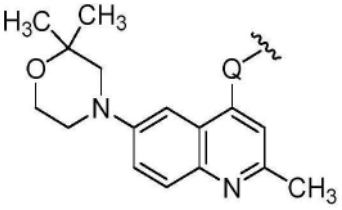
的结构。在某

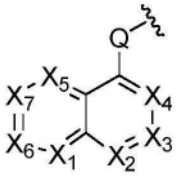
些实施方案中，结构部分  具有 、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有 、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有 、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有 、、、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有 、、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有

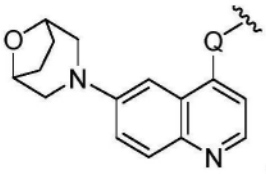
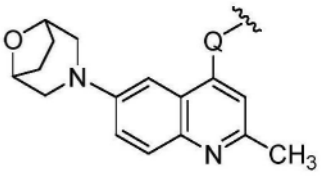


的结构。在某些实施方案中，结构部分

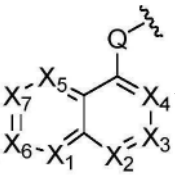

具有

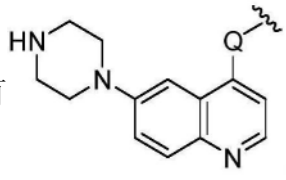





或

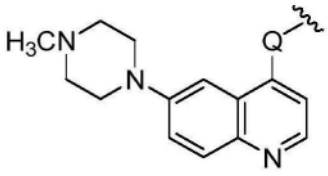

的结构。在某些实施方案中，结构部分

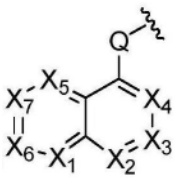

具有

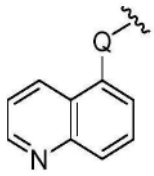


的结构。在某些实施方案中，结构部分

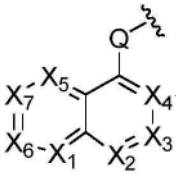

具有

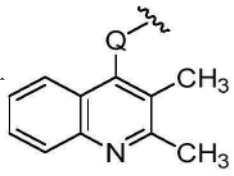

或


的结构。在某些实施方案中，结构部分

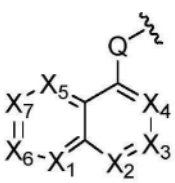

具有

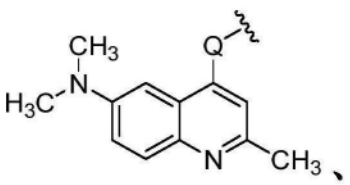

的结构。在某些实施方案中，结构部分

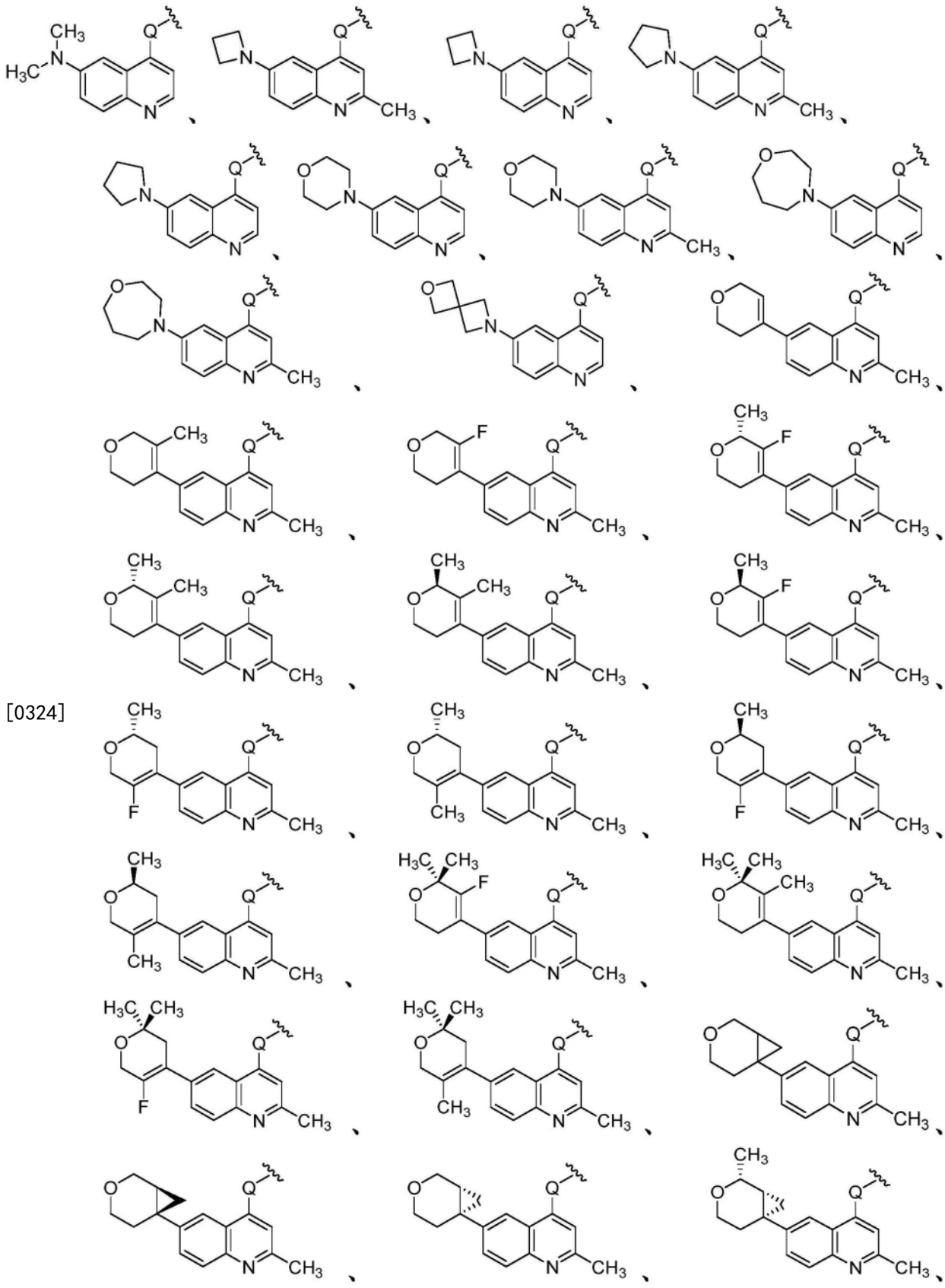

具有


的结构。

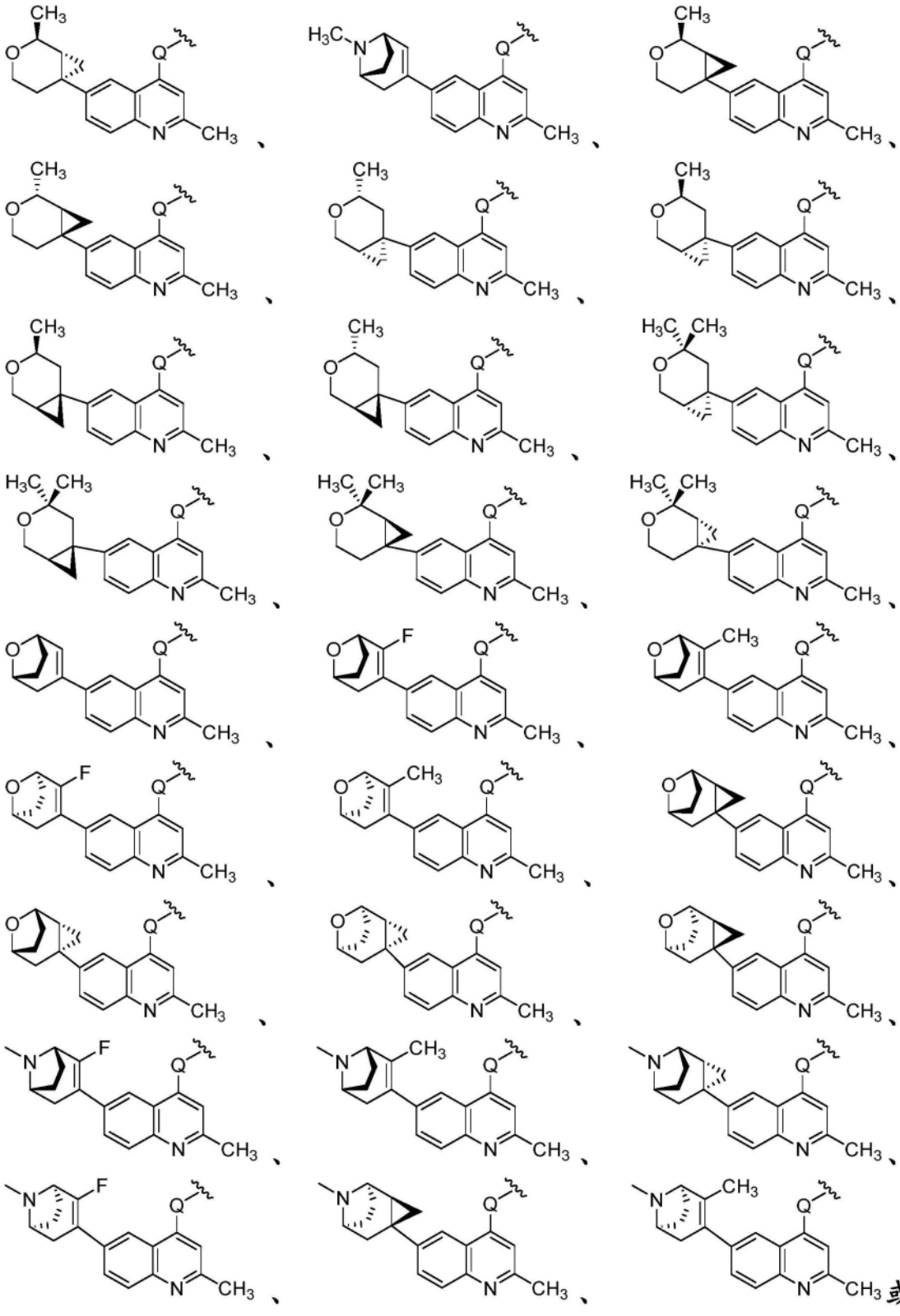
[0323] 在某些实施方案中，结构部分

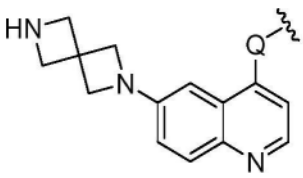
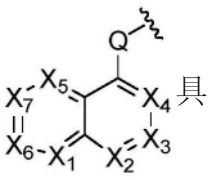

具有

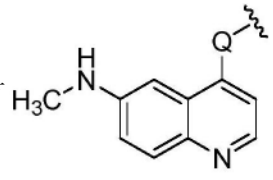
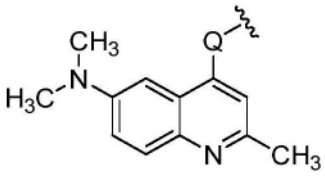
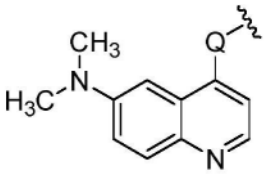
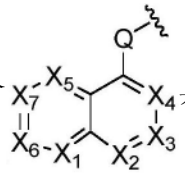
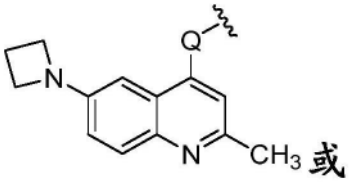
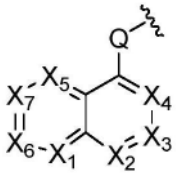
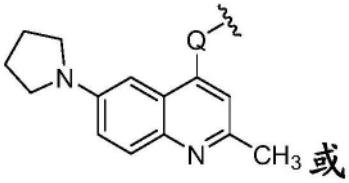
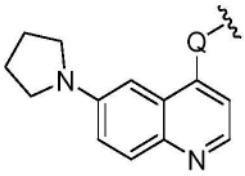
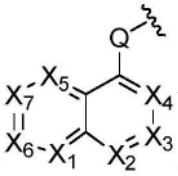
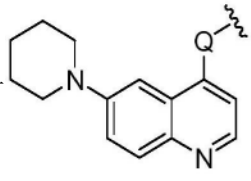
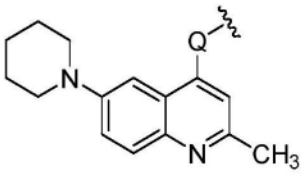
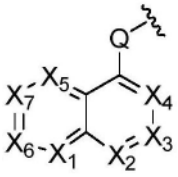
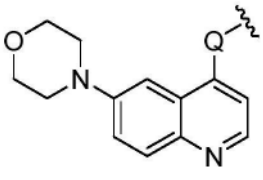
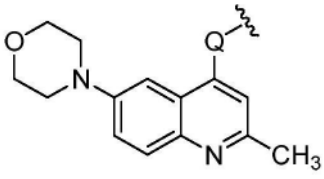
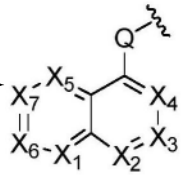
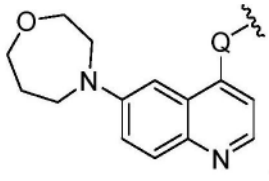
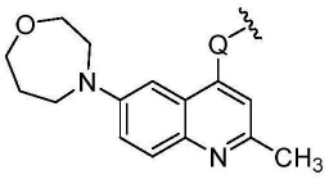
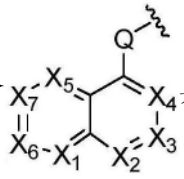

、

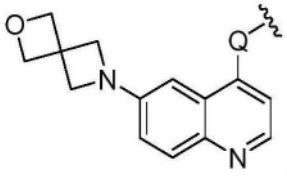
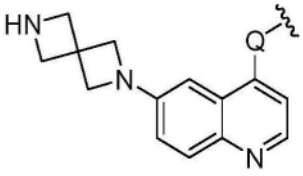


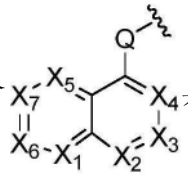
[0324]

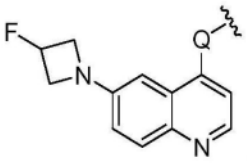
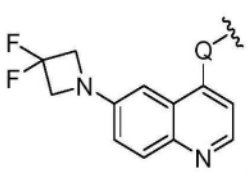
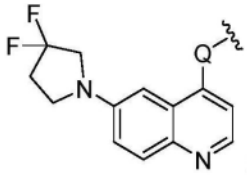
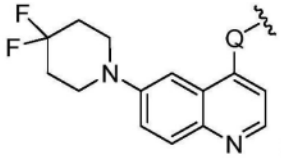
[0325] 

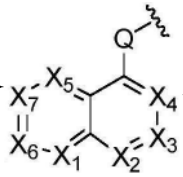
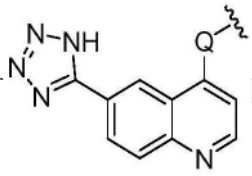
的结构,其中Q是O或NH。在某些实施方案中,结构部分具

有、或的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有

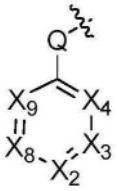
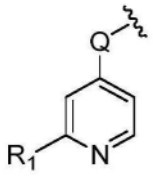
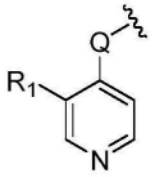


的结构，其中Q是O或NH。在某些实施方案中，

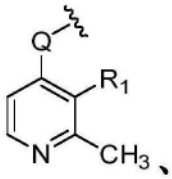
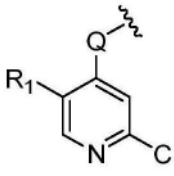
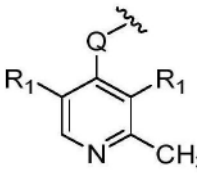
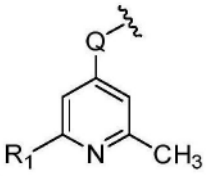
结构部分具有





的结构，

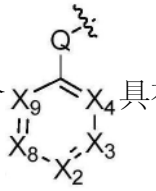
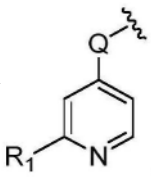
其中Q是O或NH。在某些实施方案中，结构部分具有的结构，其

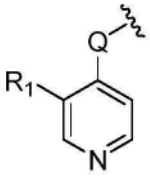
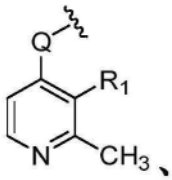
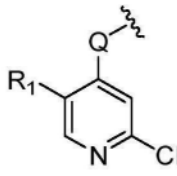
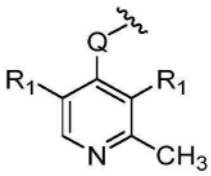
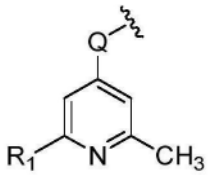
中Q是O或NH。

[0326] 在某些实施方案中，结构部分具有


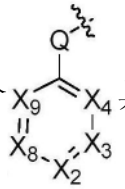
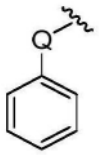
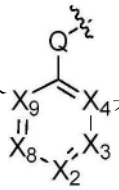
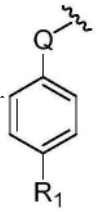
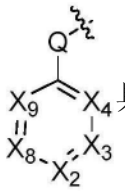
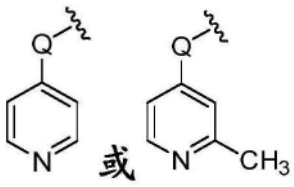
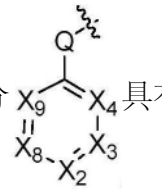
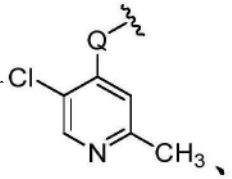
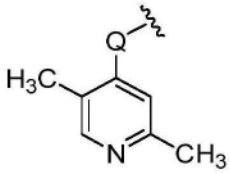
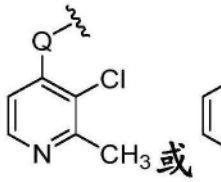
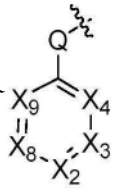
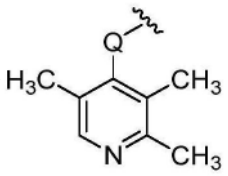




的结构，其中Q是O或NH，

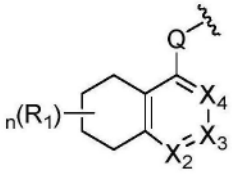
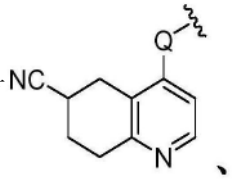
且$R_1$是H、D、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)杂环烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基或卤素。在某些实施方案

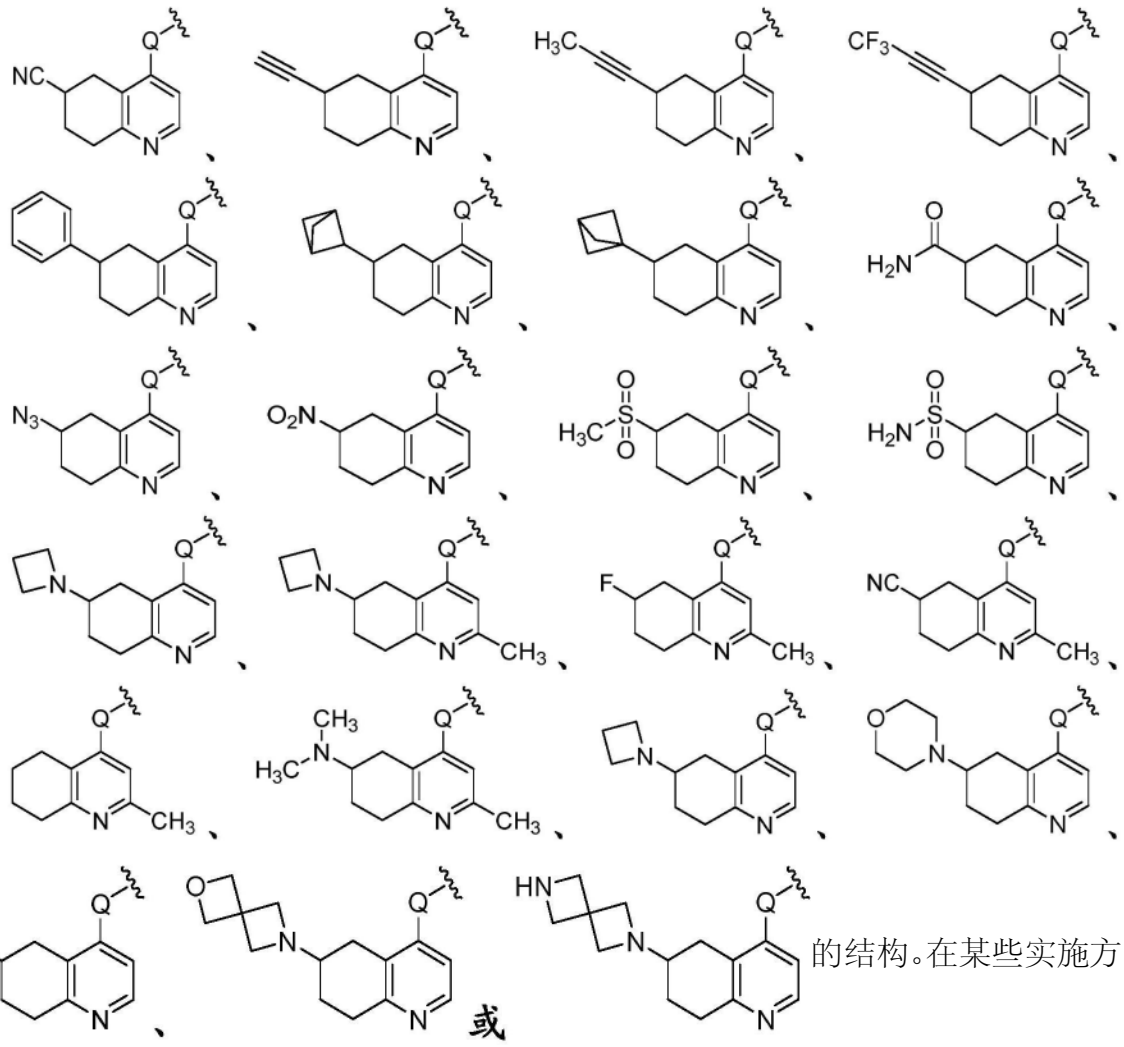
中，结构部分具有

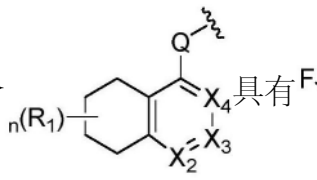





的结构，

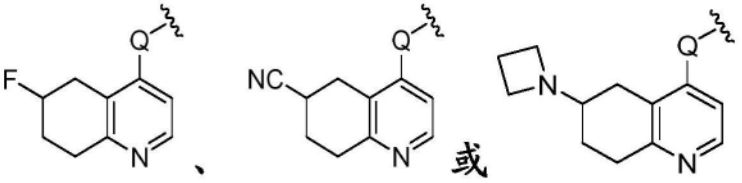
其中Q是O或NH，且$R_1$是H、D、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、F、Cl或Br。

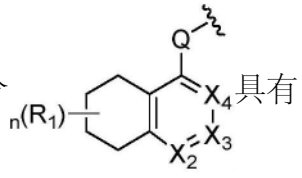
[0327] 在某些实施方案中,结构部分具有的结构,其中Q是O或NH。在某些实施方案中,结构部分具有的结构,其中Q是O或NH。在某些实施方案中,结构部分具有的结构,其中Q是O或NH。在某些实施方案中,结构部分具有、、的结构,其中Q是O或NH。在某些实施方案中,结构部分具有的结构,其中Q是O或NH。

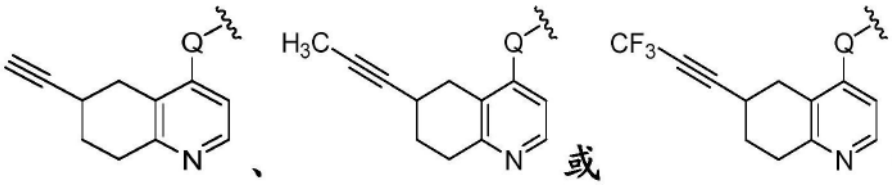
[0328] 在某些实施方案中,结构部分具有、

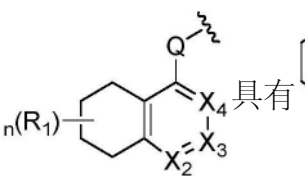
[0329] 

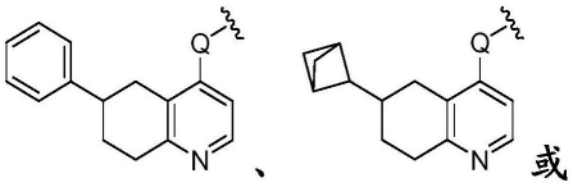

的结构。在某些实施方案中,结构部分 

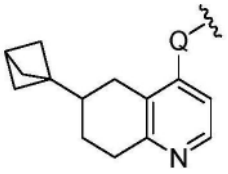
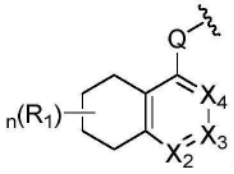
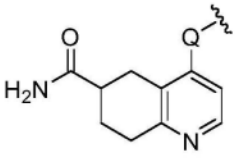
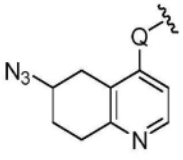
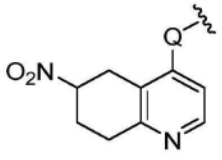
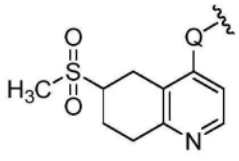
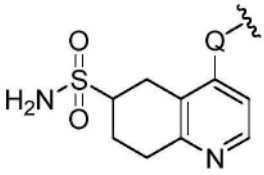
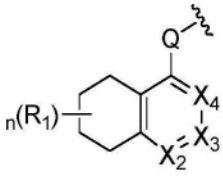
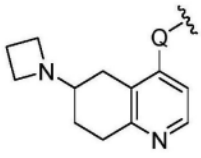
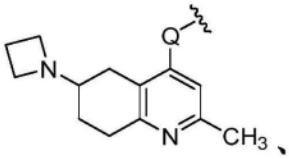
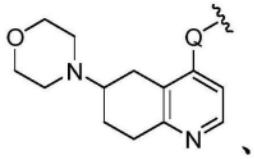
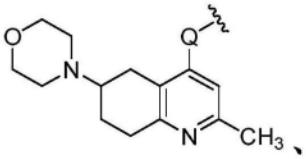
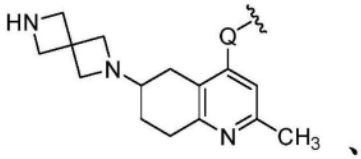
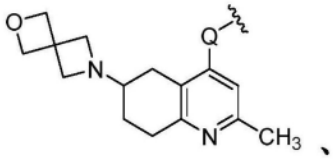
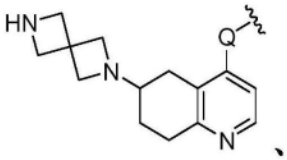
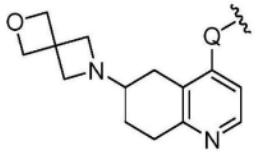
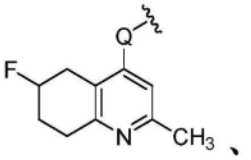
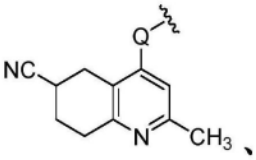
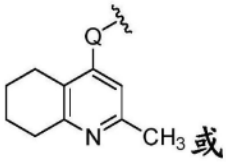
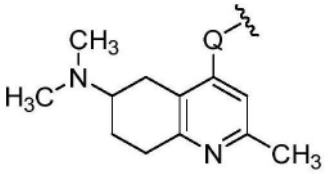
具有 


的结构。在某些实施方案中,结构部分 

具有 

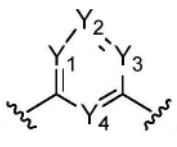
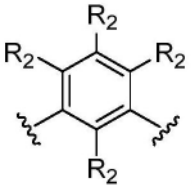
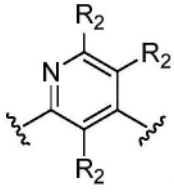

的结构。在某些实施方案中,结构部分 

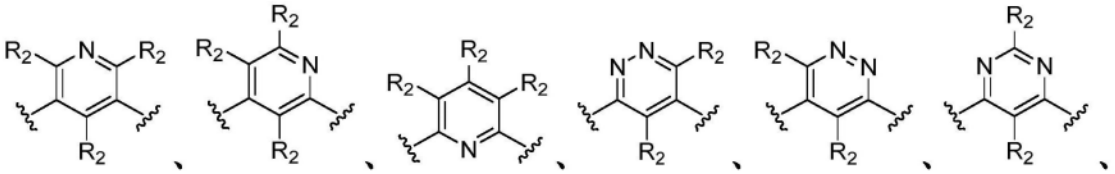
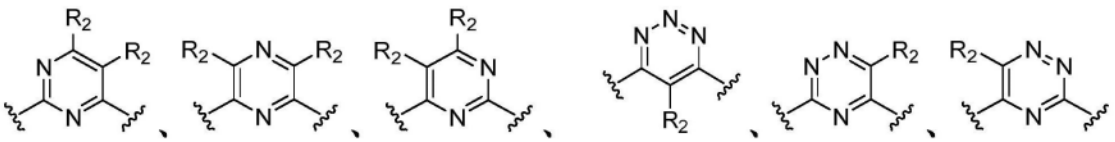
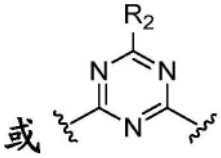
具有 

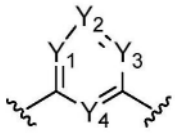
的结构。在某些实施方案中，结构部分具有、、、或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有、、、、、、、、、、或的结构。在某些实施方案中，Q是O或NH。

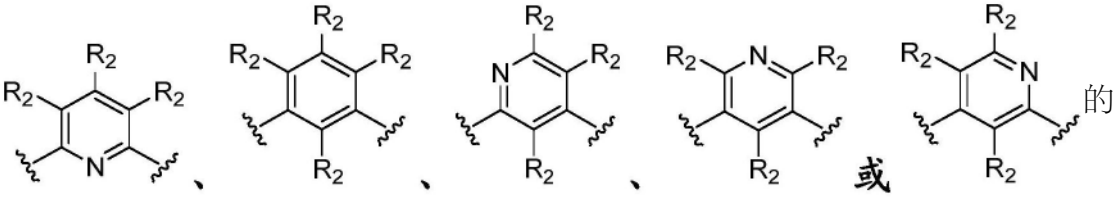
[0330] 在某些实施方案中，所述化合物具有式Ia的结构。

[0331] 在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自独立地是$CR_2$或N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自是$CR_2$。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自是CH。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$各自是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的一个是$CR_2$且其余是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的一个是CH且其余是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的两个是$CR_2$且其余是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的两个是CH且其余是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的三个是$CR_2$且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的两个是N。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的三个是CH且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$和$Y_5$中的两个是N。

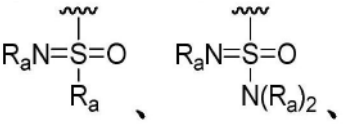
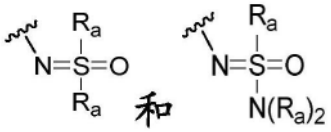
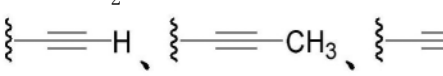
[0332] 在某些实施方案中，结构部分具有、、

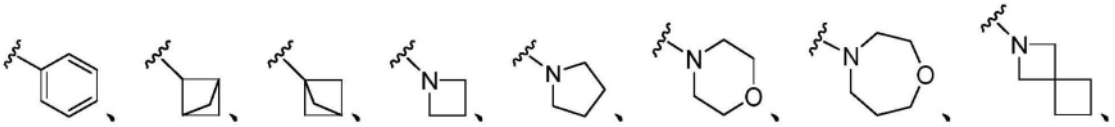




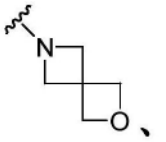
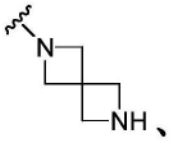
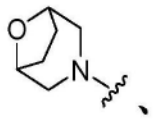
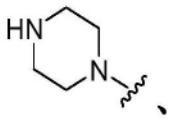
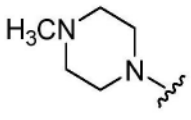
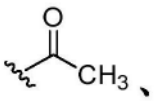
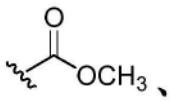
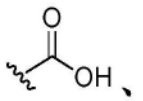
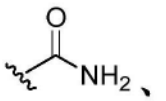
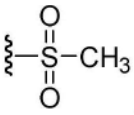
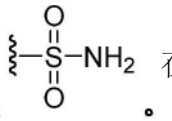
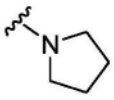
的结构。在某些实施方案中，结构部分具有或

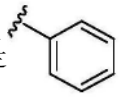
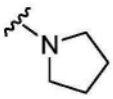
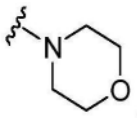
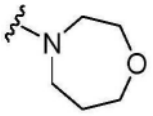
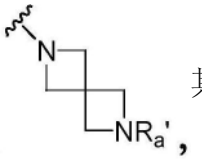
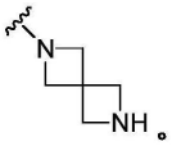
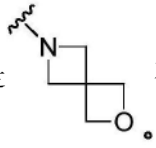
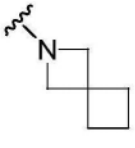
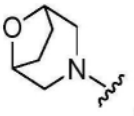
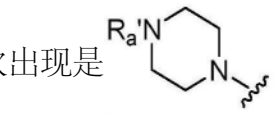
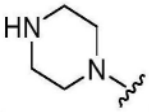


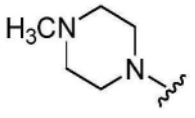
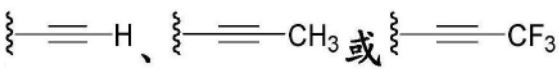
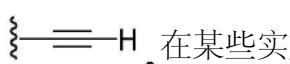
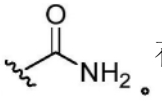
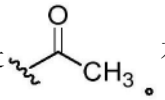
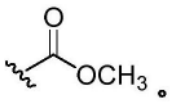
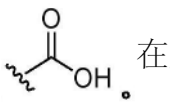
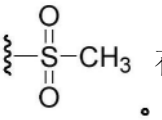
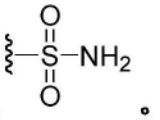
的结构。

[0333] 在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基和$(C_4-C_{10})$杂二环烷基。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自芳基和杂芳基。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自和。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$N(R_a)_2$或-CN。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、

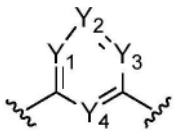
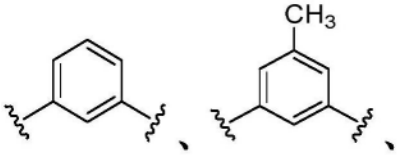
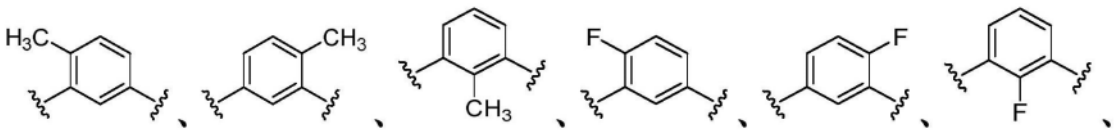
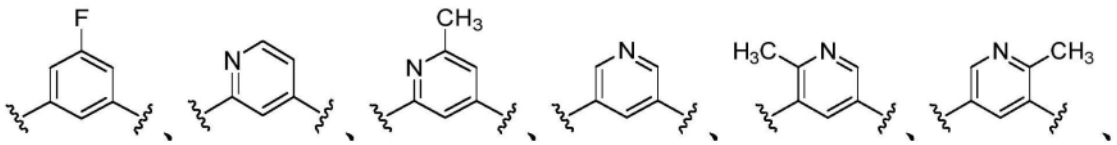
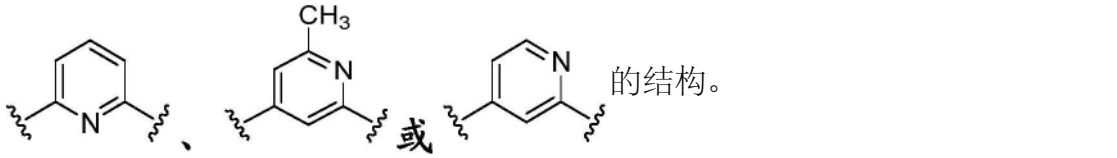


、、、、、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、、、、、或。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、D、F、$CH_3$、$N(CH_3)_2$、或。

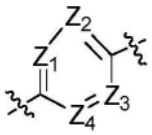
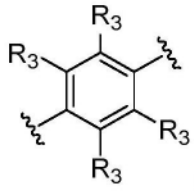
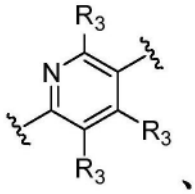
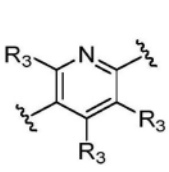
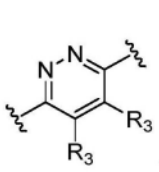
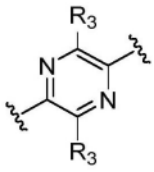
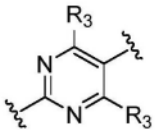
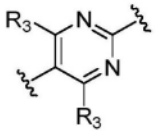
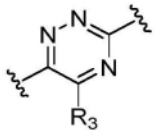
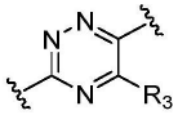
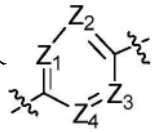
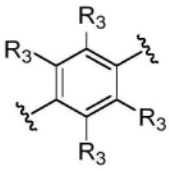
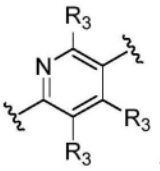
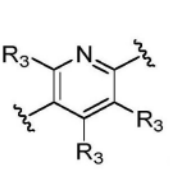
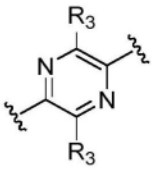
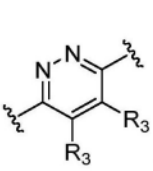
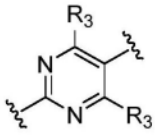
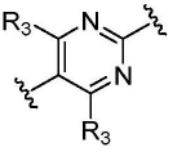
[0334] 在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是H、D或卤素。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是D。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是F。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$OCH_3$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$NH_2$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方

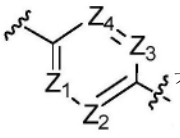
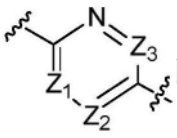
案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是-CN。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是-NC。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$NO_2$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$N_3$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是。

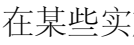
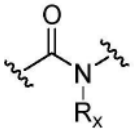
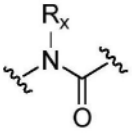
[0335] 在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$-N(R_a)_2$、$NO_2$和$-OR_a$。在某些实施方案中，$R_2$的每次出现独立地是H、卤素、$CH_3$、$CF_3$、OH、$NH_2$、$-NHCH_3$或$-N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$-N(R_a)_2$、$NO_2$或$-OR_a$。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是H、$CH_3$、OH、$NH_2$或卤素。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_2$的至少一次出现是$CF_3$。在某些实施方案中，$R_2$是H或$CH_3$。

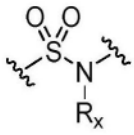
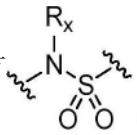
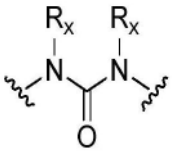
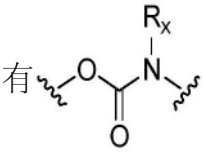
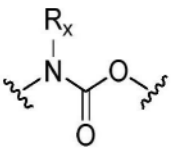
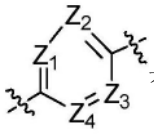
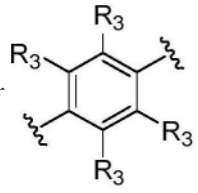
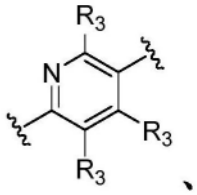
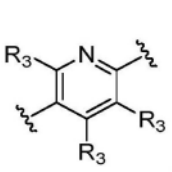
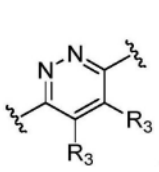
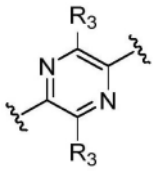
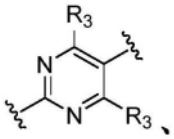
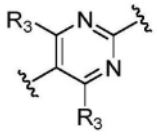
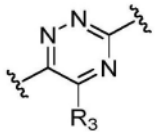
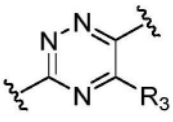
[0336] 在某些实施方案中，结构部分具有、、、、的结构。

[0337] 在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是$CR_3$或N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是$CR_3$。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自独立地是CH。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$各自是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的一个是$CR_3$且其余是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的一个是CH且其余是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的两个是$CR_3$且其余是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的两个是CH且其余是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的三个是$CR_3$且两个是N。在某些实施方案中，$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$和$Z_5$中的三个是CH且两个是N。在某些实施方案中，$Z_4$是N且$Z_1$、$Z_2$和$Z_3$和$Z_5$是$CR_3$。

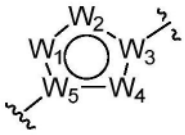
[0338] 在某些实施方案中，结构部分  具有  、 、 、 、 、 、 、 、或  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有  、 、 、 、 、 、或  的结构。

[0339] 在某些实施方案中，结构部分  具有  的结构。

[0340] 在某些实施方案中，结构部分  具有  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有  的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有

的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在这些实施方案中，结构部分具有、、、、、、、、或的结构。

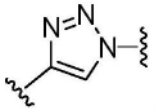
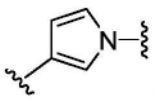
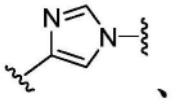
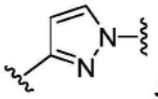
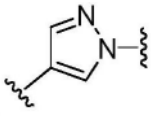
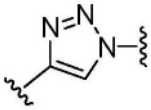
[0341] 在某些实施方案中，$R_x$的每次出现独立地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基、芳基或杂芳基；或其中$R_x$和$Y_3$、$R_x$和$Y_4$、$R_x$和$Z_1$、或$R_x$和$Z_4$一起形成任选地被取代的5-6元杂环。在某些实施方案中，$R_x$的每次出现独立地是H、($C_1$-$C_6$)烷基、($C_3$-$C_7$)环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中，$R_x$的每次出现独立地是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。在某些实施方案中，$R_x$和$Y_4$一起形成任选地被取代的5-6元杂环。在某些实施方案中，$R_x$和$Y_3$一起形成任选地被取代的5-6元杂环。在某些实施方案中，$R_x$和$Z_1$一起形成任选地被取代的5-6元杂环。在某些实施方案中，$R_x$和$Z_4$一起形成任选地被取代的5-6元杂环。

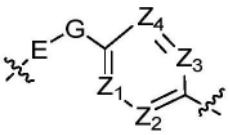
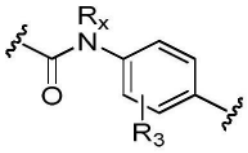
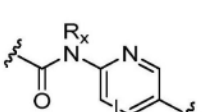
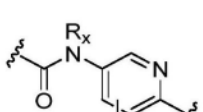
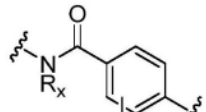
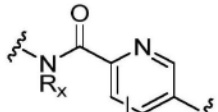
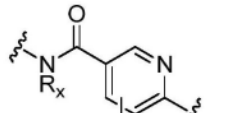
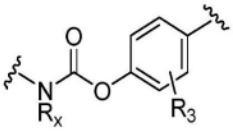
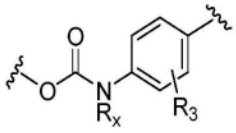
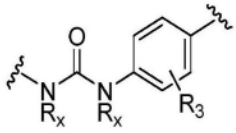
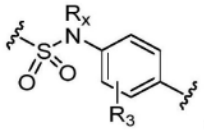
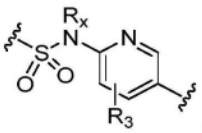
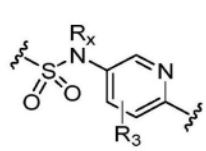
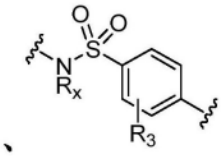
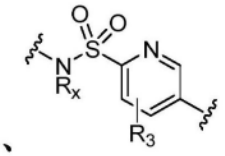
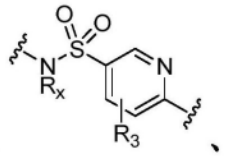
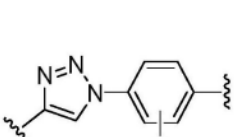
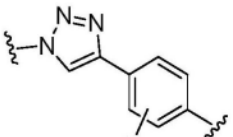
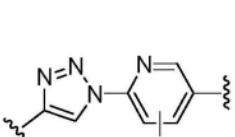
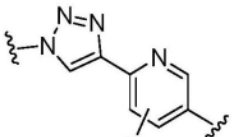
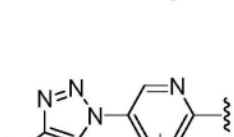
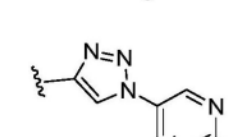
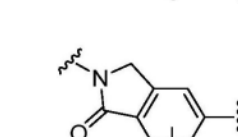
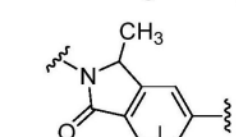
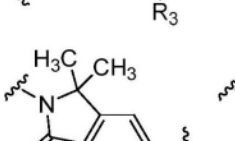
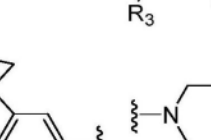
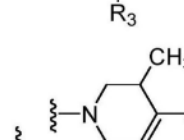
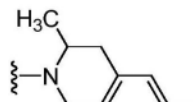
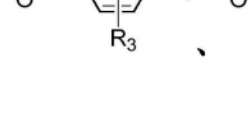
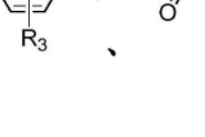
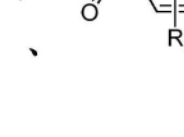
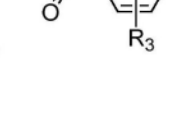
[0342] 在某些实施方案中，结构部分具有的结构。

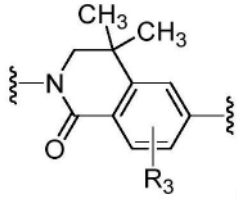
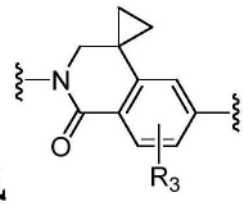
[0343] 在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$各自独立地是$CR_6$、N或$NR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中的一个是N或$NR_6$且其余是C或$CR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中的两个是N或$NR_6$且其余是C或$CR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中的三个是N或$NR_6$且两个是C或$CR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中的一个是N且其余是C或$CR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中的两个是N且其余是C或$CR_6$。在某些实施方案中，在化合价允许的情况下，$W_1$、$W_2$、$W_3$、$W_4$和$W_5$中

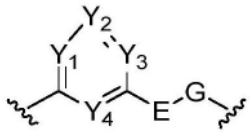
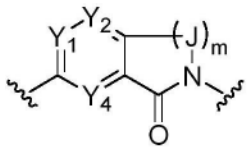
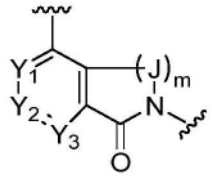
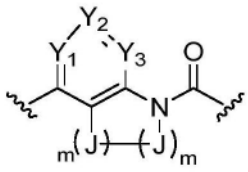
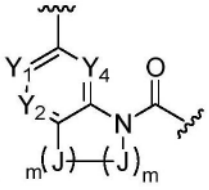
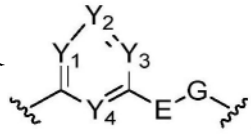
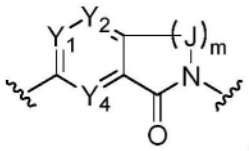
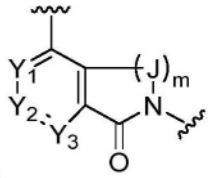
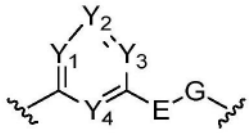
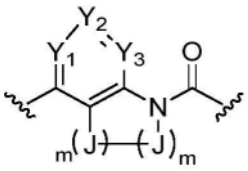
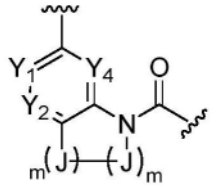
的三个是N且两个是C或$CR_6$。

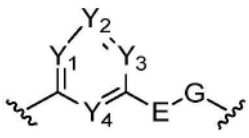
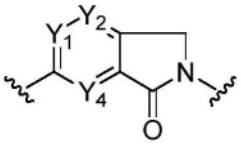
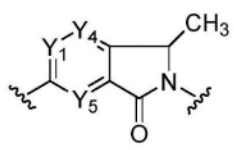
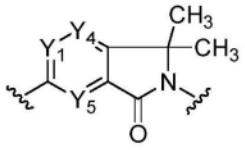
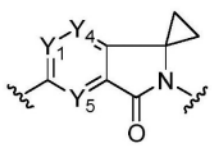
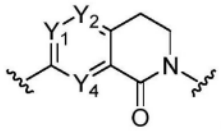
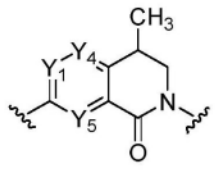
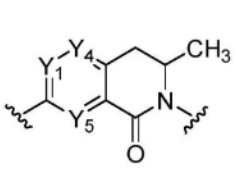
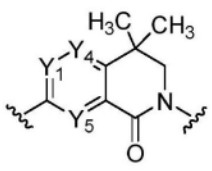
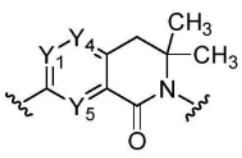
[0344] 在某些实施方案中，$R_6$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基和$(C_1-C_6)$卤代烷基。在某些实施方案中，$R_6$的每次出现独立地选自H、F、$CH_3$和$CH_2CH_3$。

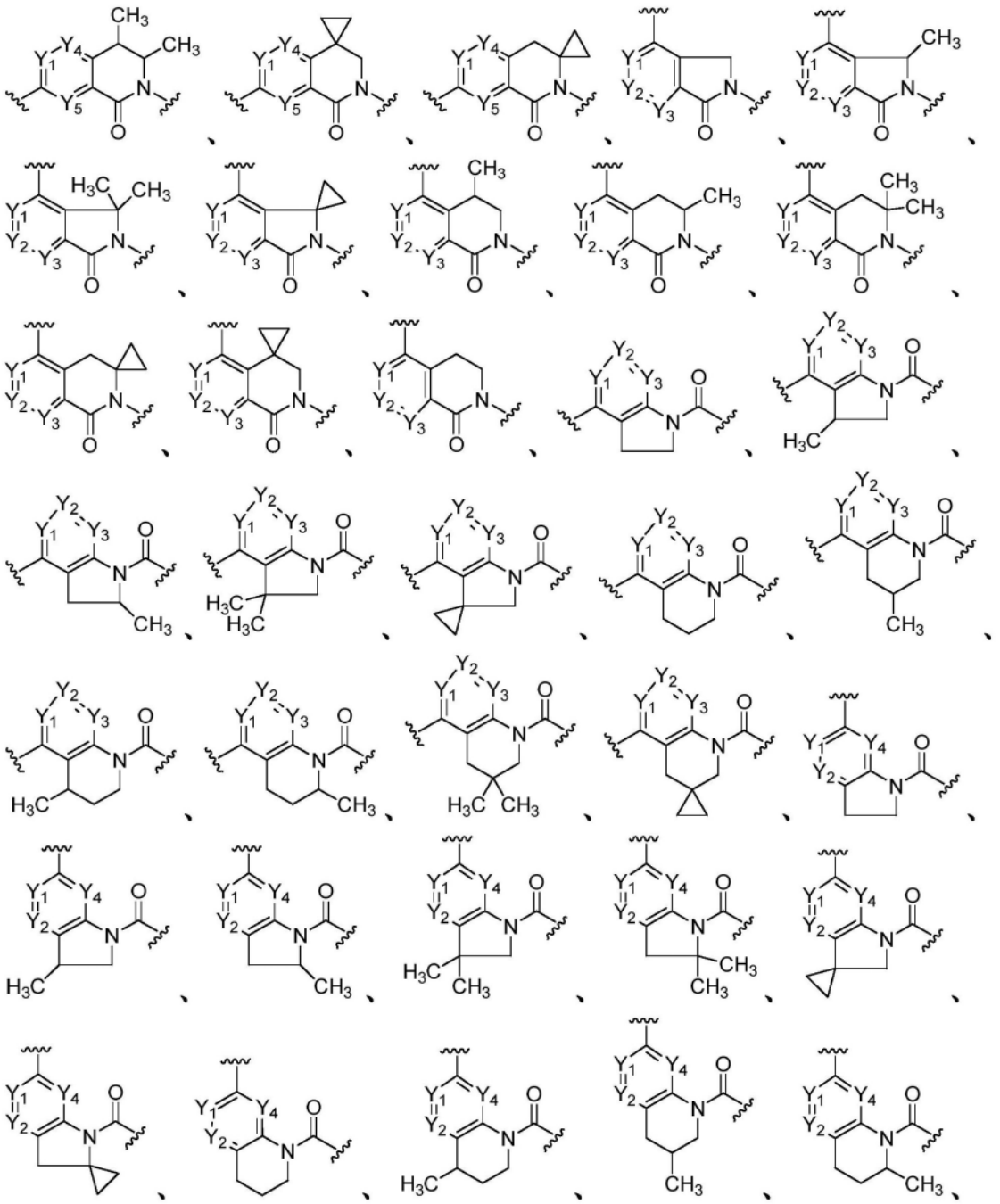
[0345] 在某些实施方案中，结构部分具有、、、、或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。

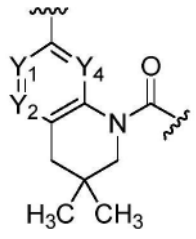
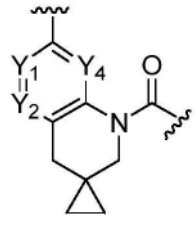
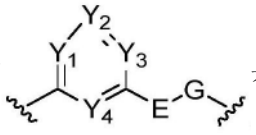
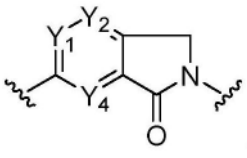
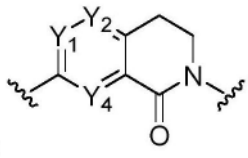
[0346] 在某些实施方案中，结构部分具有、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、。

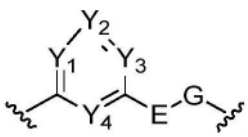
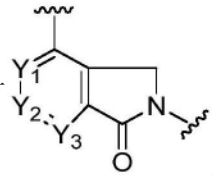
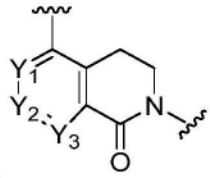
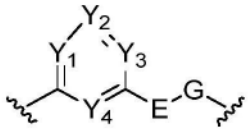
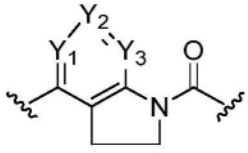
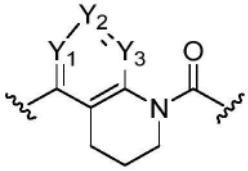
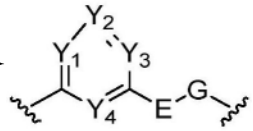
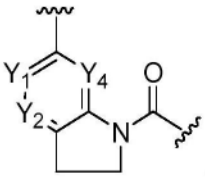
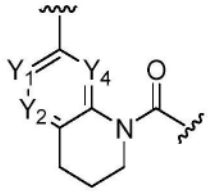


的结构。在某些实施方案中，$R_3$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$。在某些实施方案中，$R_x$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

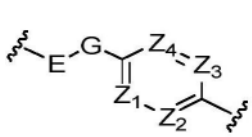
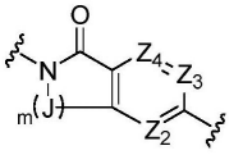
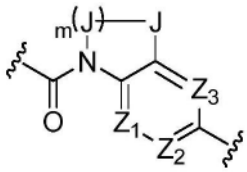
[0347] 在某些实施方案中，结构部分具有、、或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构。在这些实施方案中，m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_y)_2$，且$R_y$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、$O(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_y$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。在某些实施方案中，m是1。在某些实施方案中，m是2。在某些实施方案中，$R_y$的每次出现独立地是H或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_y$的每次出现独立地是OH、$O(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中，$R_y$的每次出现是H。在某些实施方案中，任何两个$R_y$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。

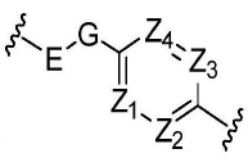
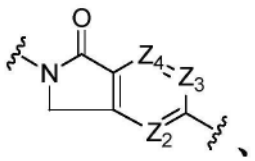
[0348] 在某些实施方案中，结构部分具有、、、、、、、、、

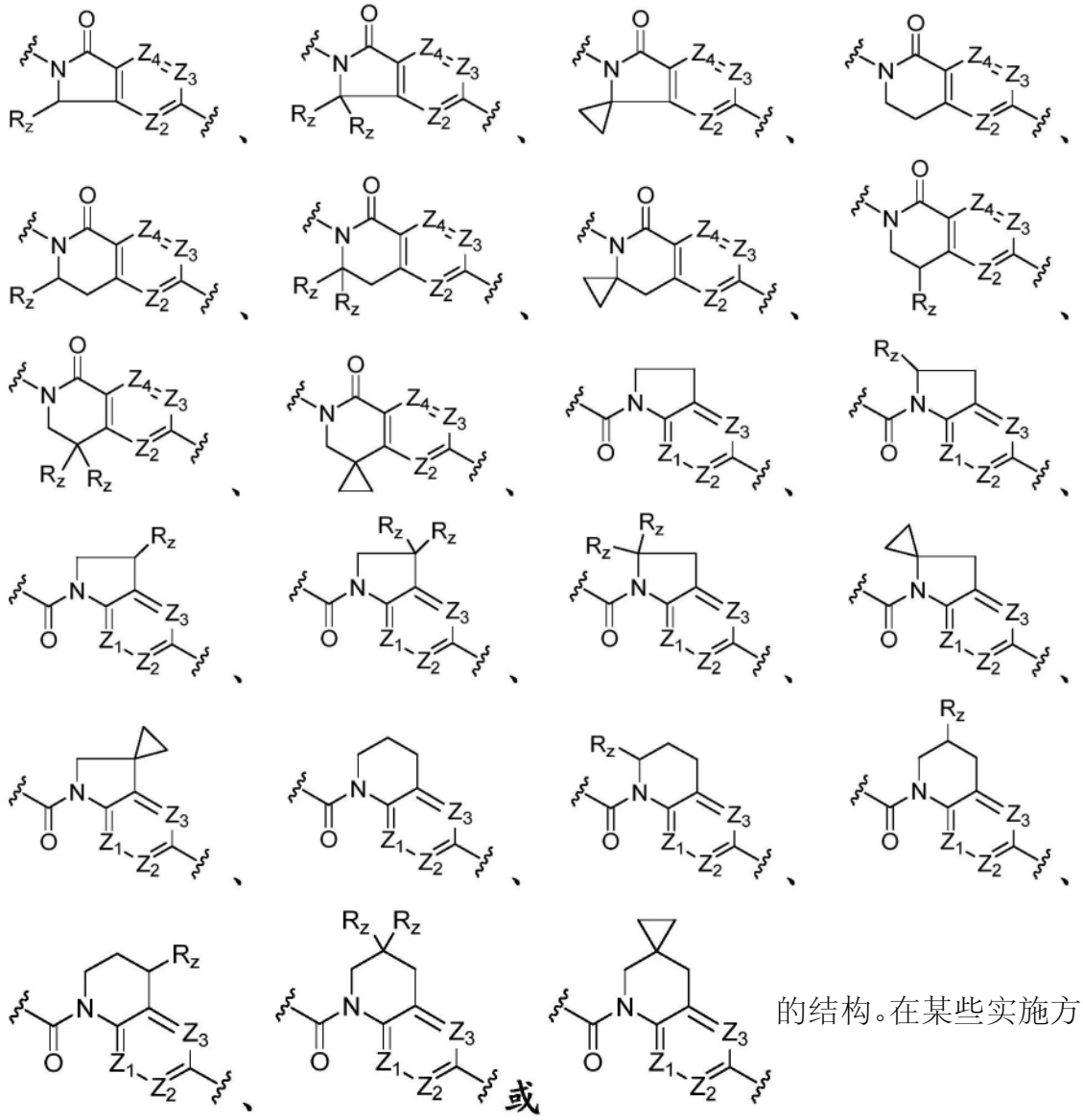
[0349] 

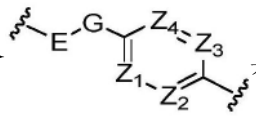
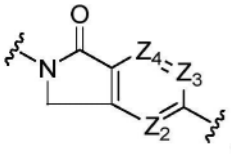
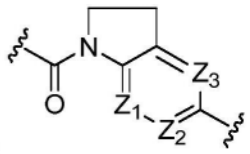
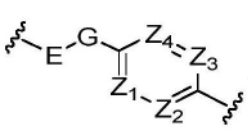
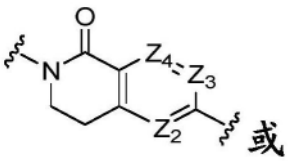
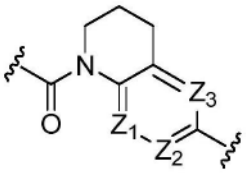
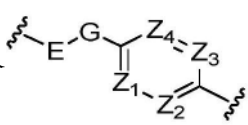
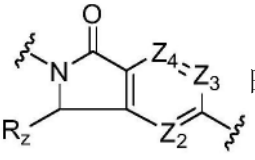


的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有  或  的结构。在某些实施方案中，结构部分

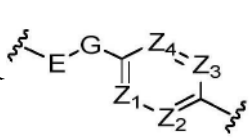
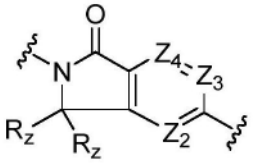
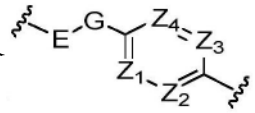
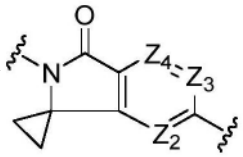
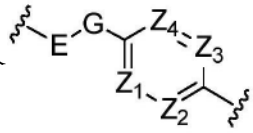

具有
或
的结构。在某些实施方案中，结构部分
具有
或
的结构。在某些实施方案中，结构部分
具有
或
的结构。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$和$Y_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。在某些实施方案中，$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$和$Y_4$各自独立地是N或CH。

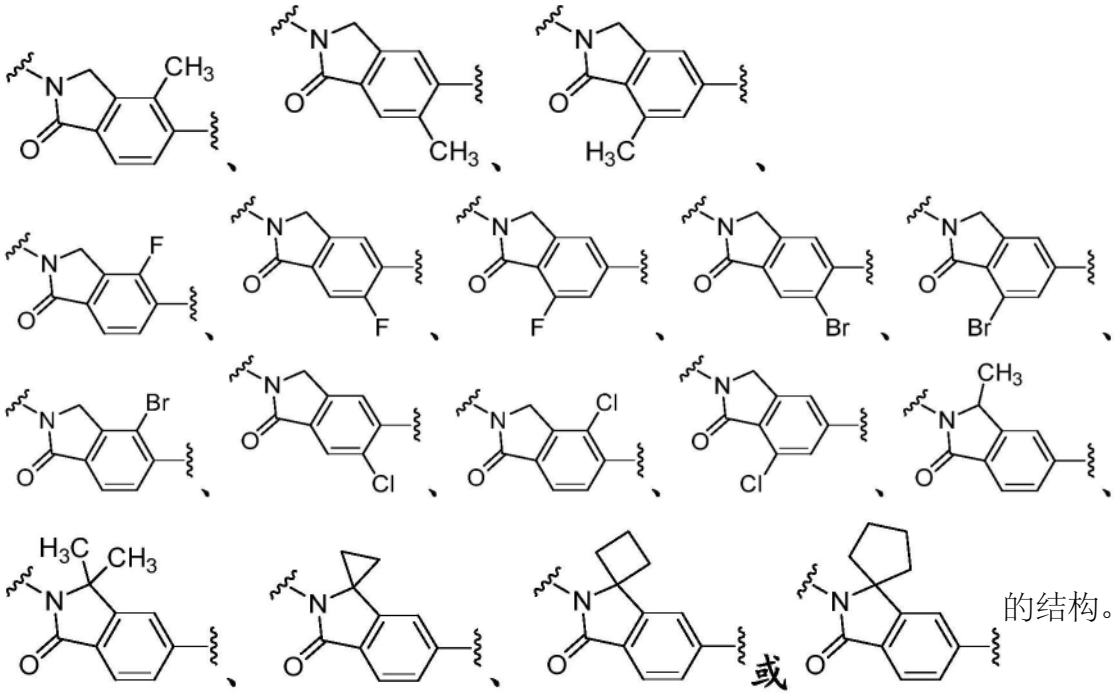
[0350] 在某些实施方案中，结构部分
具有
或
的结构，其中m的每次出现独立地是1或2，J是$C(R_z)_2$，且$R_z$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、OH、O$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素；或任何两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基或$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。在某些实施方案中，m是1。在某些实施方案中，m是2。在某些实施方案中，$R_z$的每次出现独立地是H或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_z$的每次出现独立地是OH、O$(C_1\text{-}C_6)$烷基或卤素。在某些实施方案中，$R_z$的每次出现是H。在某些实施方案中，$R_z$的每次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$环烷基。在某些实施方案中，两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成$(C_3\text{-}C_7)$杂环烷基。在某些实施方案中，两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成环丙基。

[0351] 在某些实施方案中，结构部分
具有
、



的结构。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有或的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案

中,结构部分具有的结构。在某些实施方案中,结构部分具有的结构。在某些实施方案中,$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是N、CH、$CCH_3$或CF。在某些实施方案中,$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是N或CH。在某些实施方案中,$R_z$的每次出现独立地是H或$CH_3$。在某些实施方案中,两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成($C_3$-$C_7$)环烷基。在某些实施方案中,两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成($C_3$-$C_7$)杂环烷基。在某些实施方案中,两个$R_z$基团与它们所连接的碳原子一起形成环丙基。在某些实施方案中,结构部分具有



的结构。

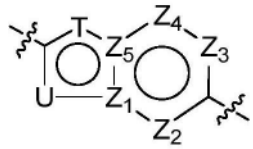
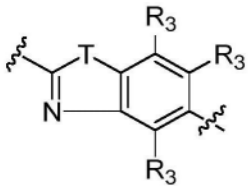
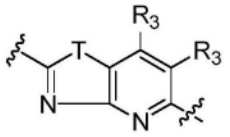
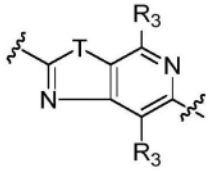
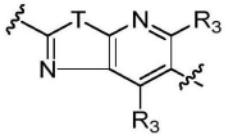
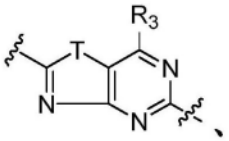
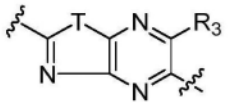
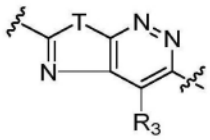
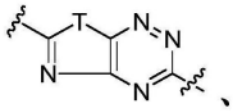
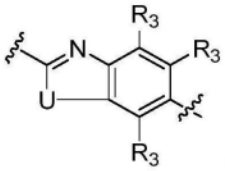
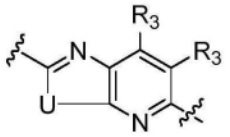
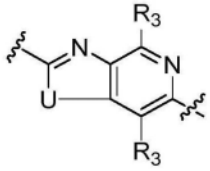
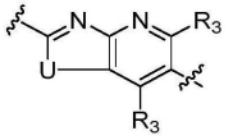
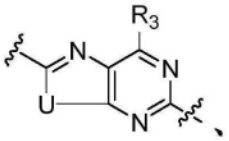
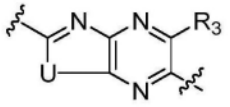
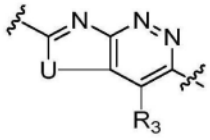
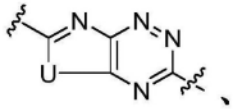
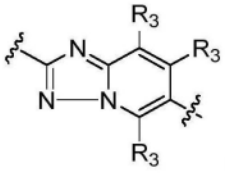
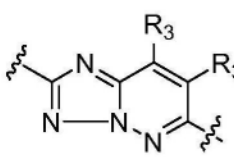
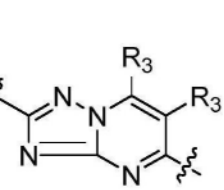
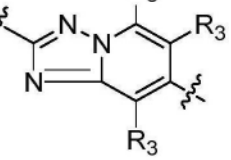
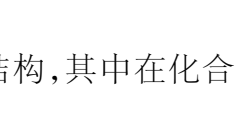
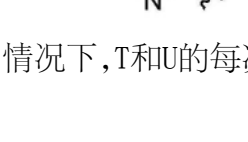
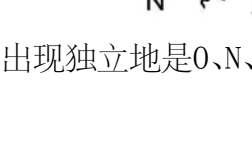
[0352] 在某些实施方案中,所述化合物具有式Ib的结构。

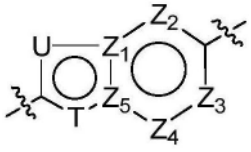
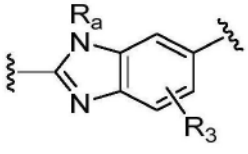
[0353] 在某些实施方案中,T是N(C=O)$R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中,T是N(C=O)Me或N(C=O)Et。在某些实施方案中,T是$NSO_2Me$或$NSO_2Et$。在某些实施方案中,T是O或$NR_a$。在某些实施方案中,T是O。在某些实施方案中,T是$NR_a$。在某些实施方案中,T是NH。在某些实施方案中,T是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。在某些实施方案中,T是$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$。在某些实施方案中,在化合价允许的情况下,T是N或O。

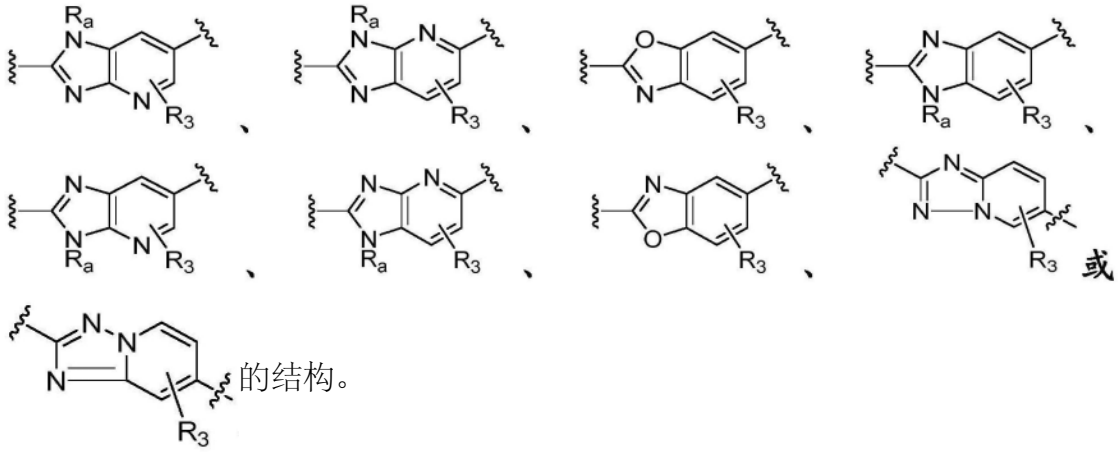
[0354] 在某些实施方案中,U是N(C=O)$R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中,U是N(C=O)Me或N(C=O)Et。在某些实施方案中,U是$NSO_2Me$或$NSO_2Et$。在某些实施方案中,U是O或$NR_a$。在某些实施方案中,U是O。在某些实施方案中,U是$NR_a$。在某些实施方案中,U是NH。在某些实施方案

中,U是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。在某些实施方案中,U是$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$。在某些实施方案中,在化合价允许的情况下,U是N或O。

[0355] 在某些实施方案中,$R_b$的每次出现独立地是H或$(C_1-C_6)$烷基。在某些实施方案中,$R_b$的每次出现独立地是H、甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。在某些实施方案中,$R_b$的每次出现独立地是H或$CH_3$。在某些实施方案中,$R_b$的每次出现是H。

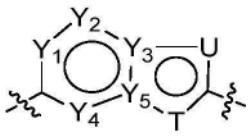
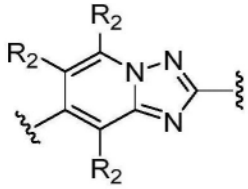
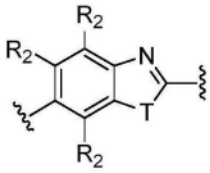
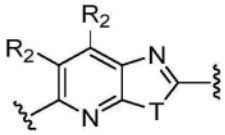
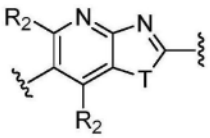
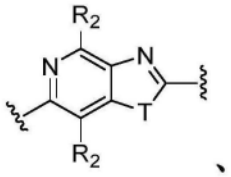
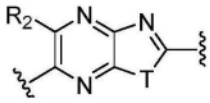
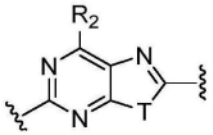
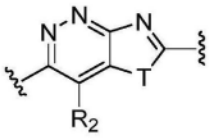
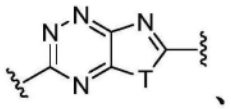
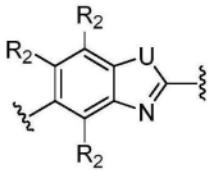
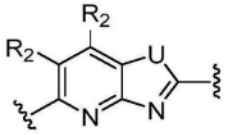
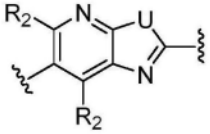
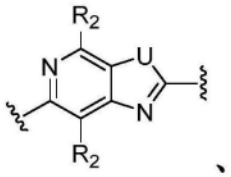
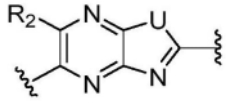
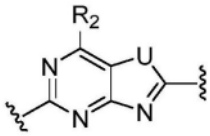
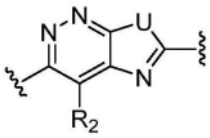
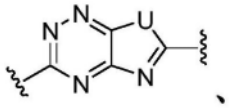
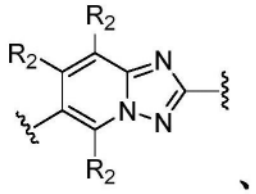
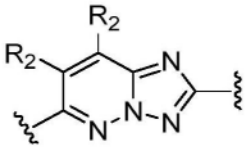
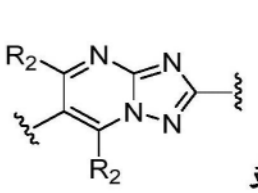
[0356] 在某些实施方案中,结构部分  具有 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、的结构,其中在化合价允许的情况下,T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

[0357] 在某些实施方案中,结构部分  具有 、

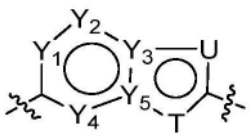
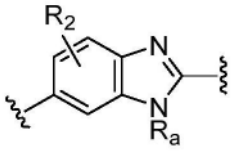


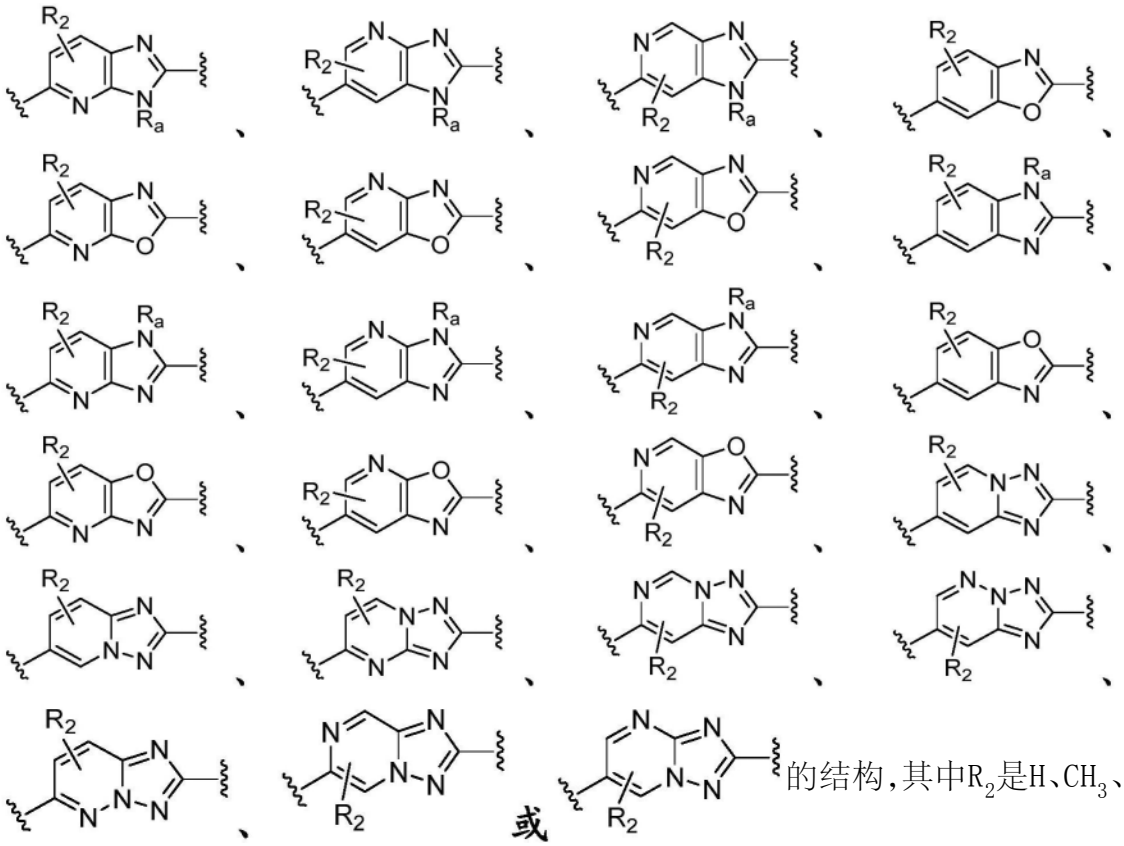
是H或$CH_3$。

[0359] 在某些实施方案中,所述化合物具有式Ic的结构。

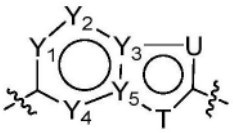
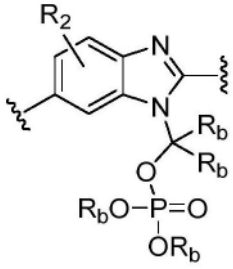
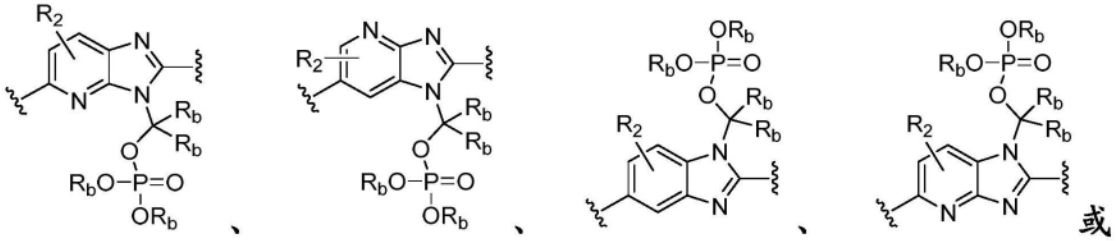
[0360] 在某些实施方案中,结构部分  具有 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、的结构,其中在化合价允许的情况下,T和U的每次出现独立地是O、N、$NR_a$、$N(C=O)R_a$、$NC(R_b)_2OP(=O)(OR_b)_2$或$NSO_2R_a$。

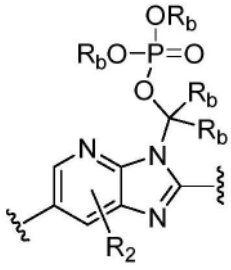
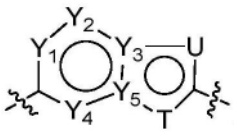
或

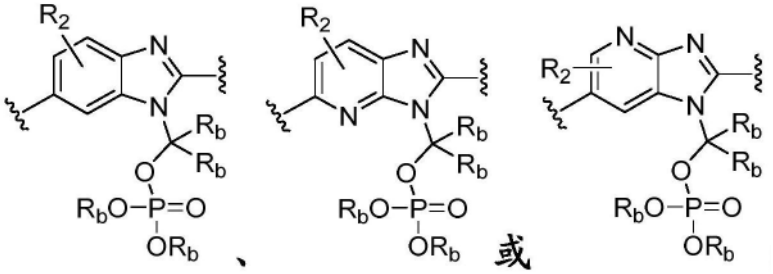
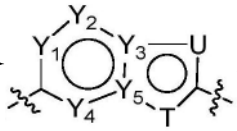
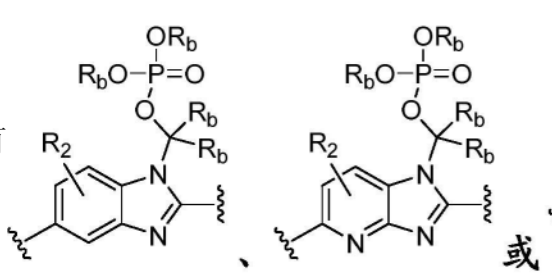
[0361] 在某些实施方案中,结构部分  具有 、



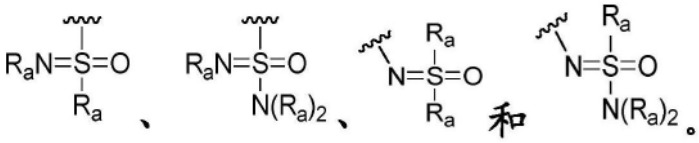
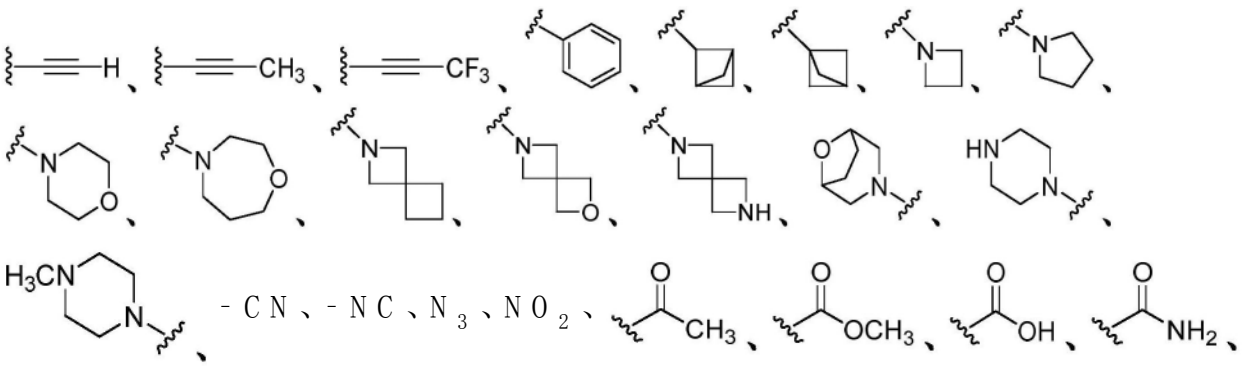

的结构，其中$R_2$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$；且其中$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。在某些实施方案中，$R_2$是H、$CH_3$、OH、卤素或$NH_2$。在某些实施方案中，$R_a$是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。

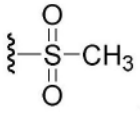
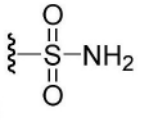
[0362] 在某些实施方案中，结构部分  具有 、

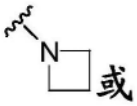
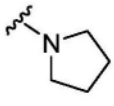

 的结构。在某些实施方案中，结构部分  具有

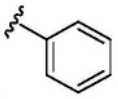
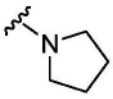
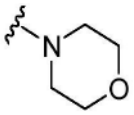
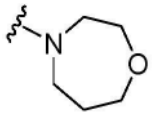
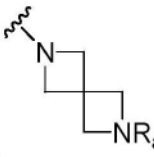
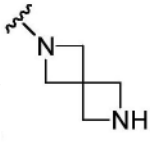
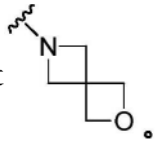
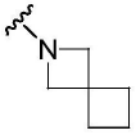
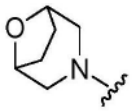
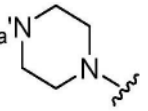
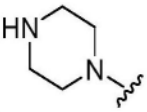
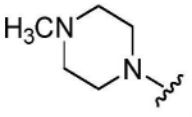

的结构。在某些实施方案中,结构部分具有的结构。

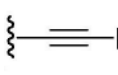
在某些实施方案中,$R_b$的每次出现独立地是H或$CH_3$。

[0363] 在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地是$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基和$(C_4-C_{10})$杂二环烷基。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地选自芳基和杂芳基。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地选自$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地选自在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地是H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$N(R_a)_2$或-CN。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中,$R_3$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、


或

。在某些实施方案中，$R_3$的每次出现独立地是H、D、F、$CH_3$、$N(CH_3)_2$、


或

。

[0364] 在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是H、D或卤素。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是D。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是F。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$OCH_3$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$NH_2$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是

、或。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是-CN。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是-NC。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$NO_2$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$N_3$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是。

[0365] 在某些实施方案中，$R_3$的每次出现独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$-N(R_a)_2$、$NO_2$和$-OR_a$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是H、$CH_3$、OH、$NH_2$或卤素。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是H或$CH_3$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是OH或$NH_2$。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是卤素。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_3$的至少一次出现是$CF_3$。在某些实施方案中，$R_3$是H或$CH_3$。

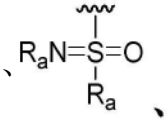
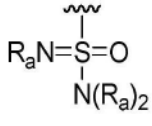
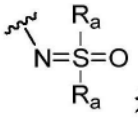
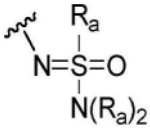
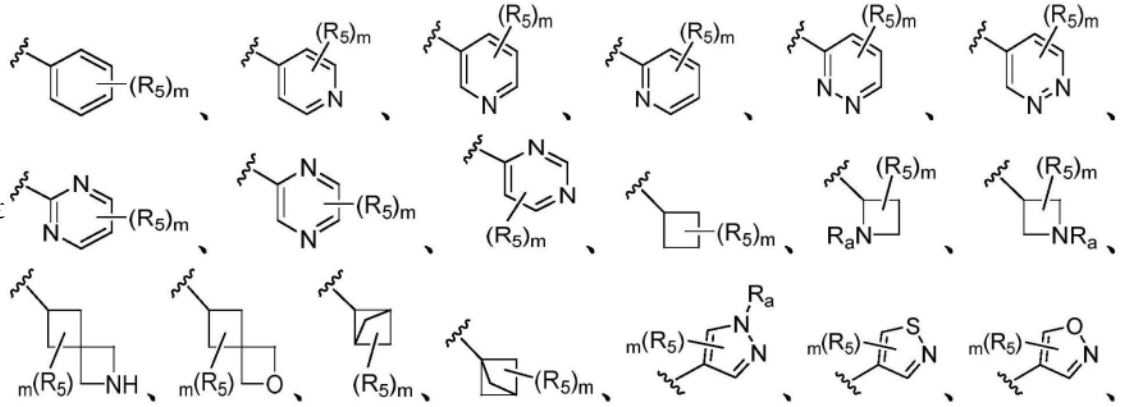
[0366] 在某些实施方案中，V不存在，或者是O或$NR_a$。在某些实施方案中，V不存在。在某些实施方案中，V是O。在某些实施方案中，V是$NR_a$。在某些实施方案中，V是NH。在某些实施方案中，V是$NCH_3$或$NCH_2CH_3$。

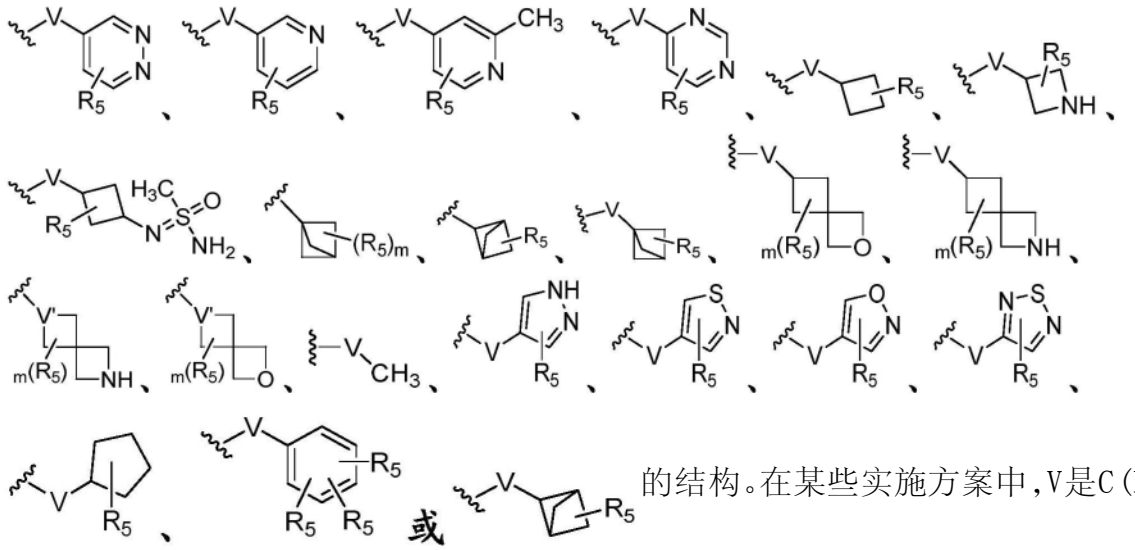
[0367] 在某些实施方案中，V是$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中，V是$N(C=O)H$。在某些实施方案中，V是$N(C=O)CH_3$或$N(C=O)CH_2CH_3$。在某些实施方案中，V是$NSO_2H$。在某些实施方案中，V是$NSO_2CH_3$或$NSO_2CH_2CH_3$。

[0368] 在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。在某些实施方案中，结构部分具有的结构。

[0369] 在某些实施方案中，结构部分的V和$R_4$一起形成$(C_4-C_{10})$杂螺烷基。

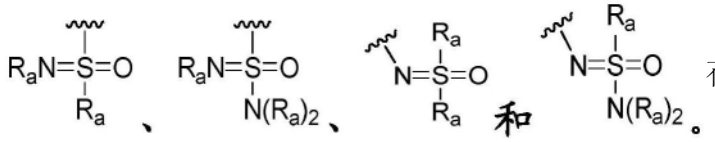
[0370] 在某些实施方案中，$R_4$选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、芳基和杂芳基，每个任选地被一个或多个$R_5$取代。在某些实施方案中，$R_4$被0、1、2、3、4、5或6个$R_5$取代基取代，其中每个$R_5$独立地选自H、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$N(R_a)COR_a$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)$

$SO_2R_a$、、、和。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地是($C_4$-$C_{10}$)杂螺烷基、卤代($C_3$-$C_7$)杂环烷基、芳基或杂芳基。在某些实施方案中，$R_4$是、、、

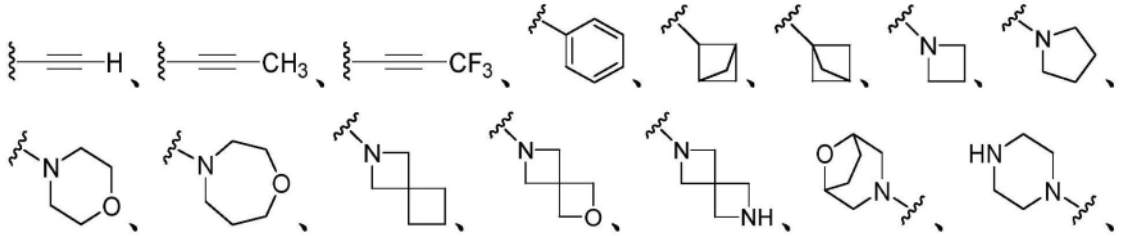


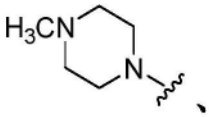
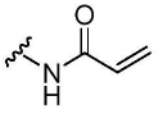
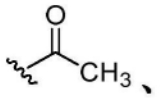
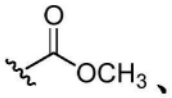
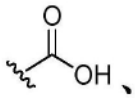
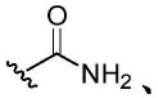
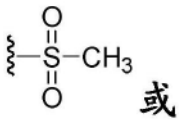
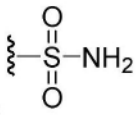
的结构。在某些实施方案中，V是$C(R_a)_2$、O、$NR_a$、$N(C=O)R_a$或$NSO_2R_a$。在某些实施方案中，V'是$CR_a$或N。

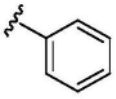
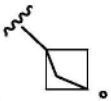
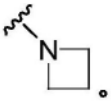
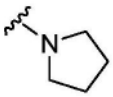
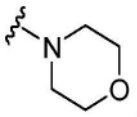
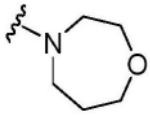
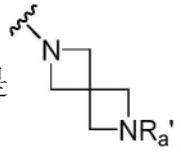
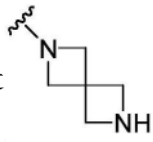
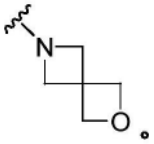
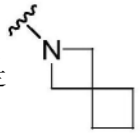
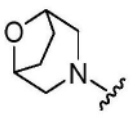
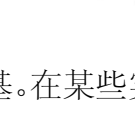
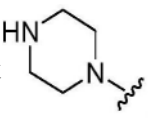
[0372] 在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_4-C_{10})$杂二环烷基、芳基、杂芳基、$-OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$卤代烷基、$(C_2-C_6)$烯基、$(C_2-C_6)$卤代烯基、$(C_2-C_6)$炔基、$(C_2-C_6)$卤代炔基、$(C_3-C_7)$环烷基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基和$(C_4-C_{10})$杂二环烷基。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自$(C_4-C_{10})$杂螺烷基、卤代$(C_3-C_7)$杂环烷基、芳基和杂芳基。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自$-OR_a$、$-SR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、-CN、-NC、$NO_2$、$N_3$、$-SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$、$-SO_2N(R_a)_2$和$-N(R_a)SO_2R_a$。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自

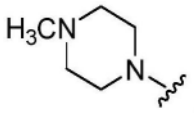
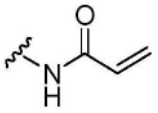
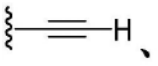
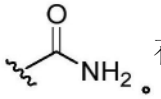
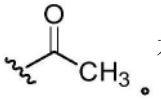
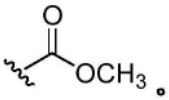
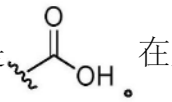
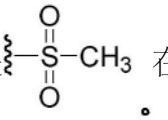
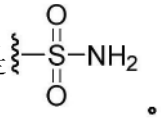


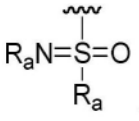
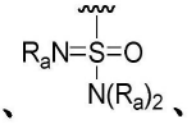
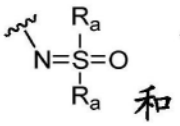
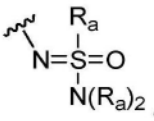
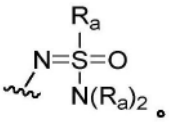
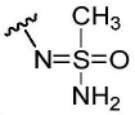
在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地是H、D、卤素、$OR_a$、$N(R_a)_2$、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、$COR_a$、$CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$-SO_2R_a$、$N(R_a)COR_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地是H、D、卤素、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_3-C_7)$杂环烷基、$N(R_a)COR_a$、$N(R_a)_2$或-CN。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地是H、$(C_1-C_6)$烷基、$(C_1-C_6)$炔基、芳基、$(C_4-C_{10})$二环烷基、$-SO_2R_a$或$-SO_2N(R_a)_2$。在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地是H、D、F、Cl、Br、$CH_3$、$CF_3$、$OCH_3$、$NH_2$、$N(CH_3)_2$、



、、-CN、-NC、$N_3$、$NO_2$、、、、、或。H、D、F、$CH_3$、$N(CH_3)_2$、或。

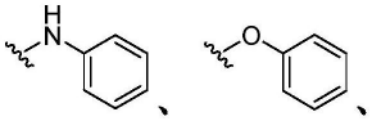
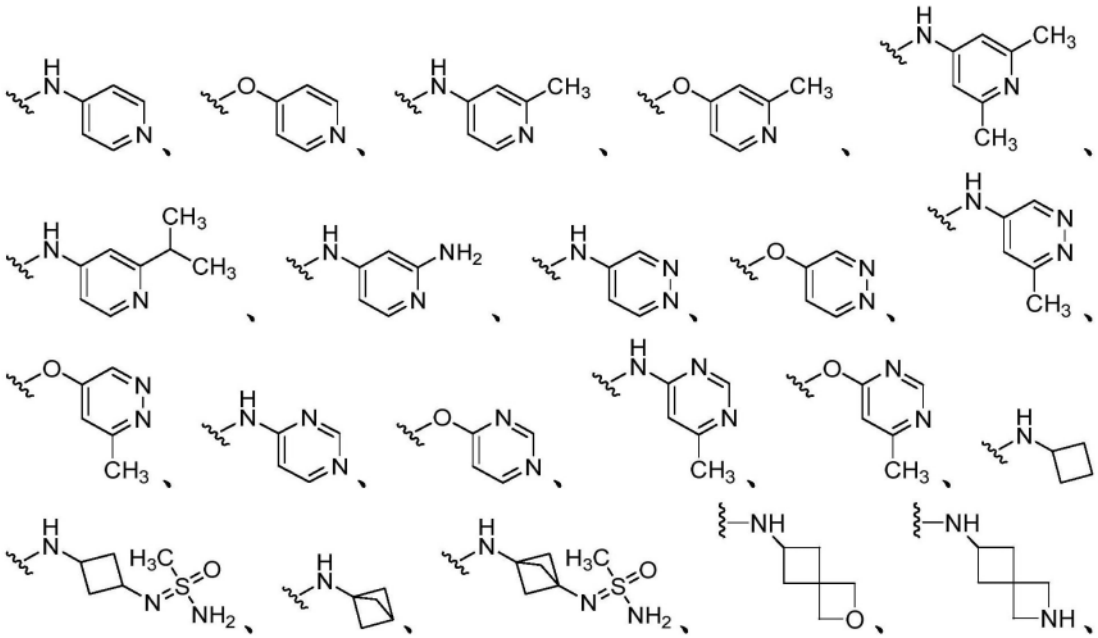
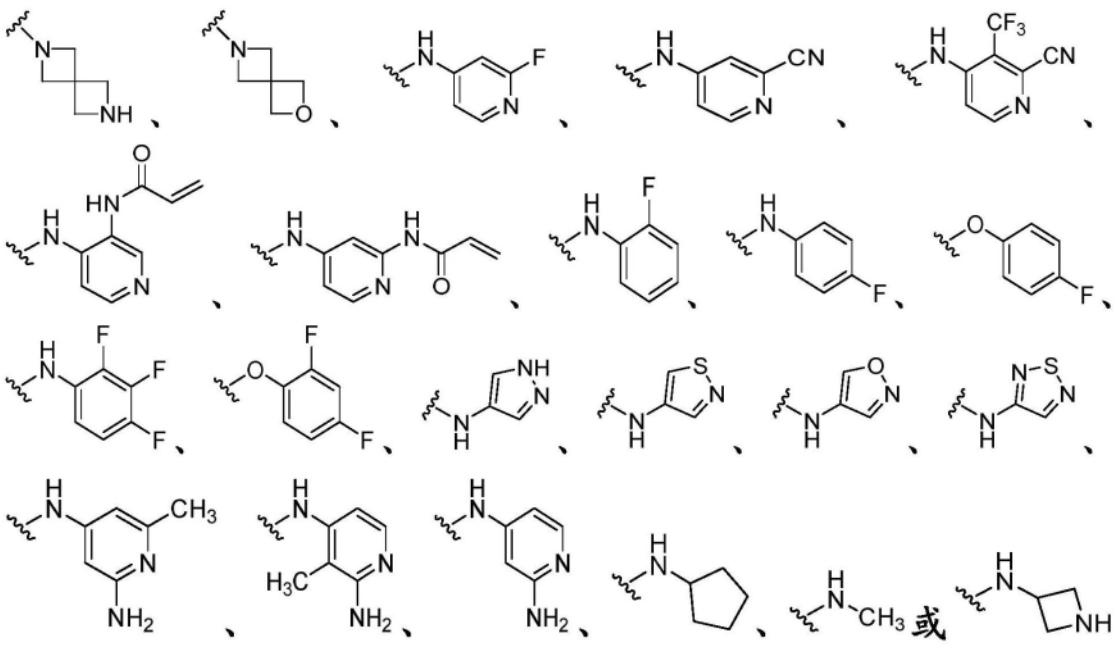
[0373] 在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是H、D或卤素。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是H。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是D。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是F。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$OCH_3$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$NH_2$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$N(CH_3)_2$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是，其中$R_a$'是H或$(C_1$-$C_6)$烷基。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案

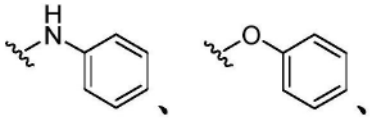
案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是、或。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是-CN。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是-NC。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$NO_2$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$N_3$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。

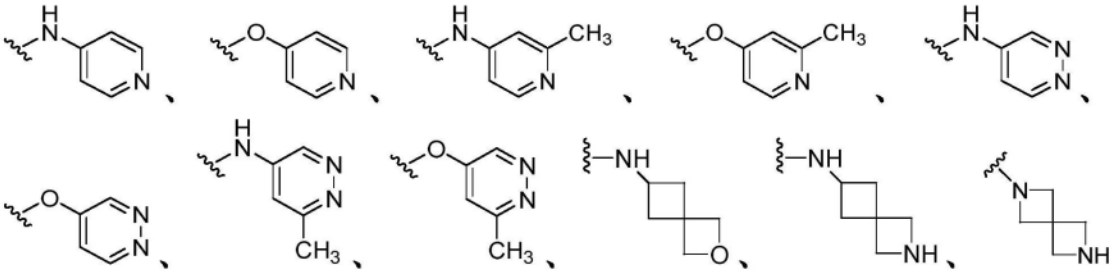
[0374] 在某些实施方案中，$R_5$的每次出现独立地选自卤素、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_1\text{-}C_6)$卤代烷基、$OR_a$、$-N(R_a)_2$、$-COR_a$、$-CO_2R_a$、$CON(R_a)_2$、$N(R_a)COR_a$、-CN、$NO_2$、$-SO_2R_a$、$-SO_2N(R_a)_2$、$-N(R_a)SO_2R_a$、、、和。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$(C_1\text{-}C_6)$烷基、卤素、OH、$NH_2$或。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$CH_3$、卤素、OH或$NH_2$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是OH。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_5$的至少一次出现是。

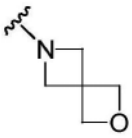
[0375] 在本文描述的实施方案中的任一个中，$R_a$的每次出现是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基、$(C_3\text{-}C_7)$环烷基、芳基或杂芳基。在本文描述的实施方案中的任一个中，$R_a$的至少一次出现是芳基或杂芳基。在本文描述的实施方案中的任一个中，$R_a$的每次出现独立地是H、$(C_1\text{-}C_6)$烷基、$(C_2\text{-}C_6)$烯基或$(C_3\text{-}C_7)$环烷基，或两个$R_a$一起形成任选地被卤素或$(C_1\text{-}C_6)$烷基取代的5或6元环。在某些实施方案中，$R_a$的每次出现独立地是H或$(C_1\text{-}C_6)$烷基。在某些实施方案

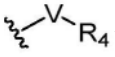
中，$R_a$的每次出现独立地是($C_2$-$C_6$)烯基。在某些实施方案中，$R_a$的每次出现独立地是H、$CH_3$或$CH_2CH_3$。在某些实施方案中，$R_a$的至少一次出现是H或$CH_3$。在某些实施方案中，$R_a$的每次出现是H。在某些实施方案中，$R_a$的每次出现是$CH_3$。在某些实施方案中，$R_a$的至少一次出现是任选地被卤素或($C_1$-$C_6$)烷基取代的($C_3$-$C_7$)环烷基。在某些实施方案中，$R_a$的至少一次出现是任选地被卤素或($C_1$-$C_6$)烷基取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0376] 在某些实施方案中，结构部分  具有    的结构。

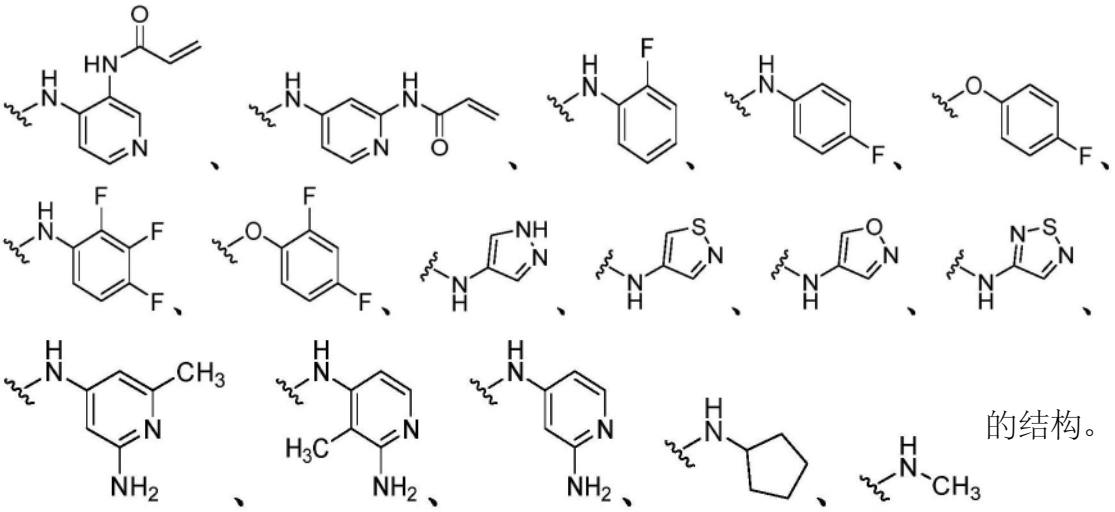
在某些实施方案中，结构部分  具有 





的结构。在某些实施方案中,结构部分具有

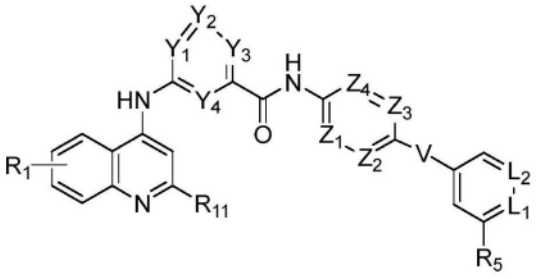
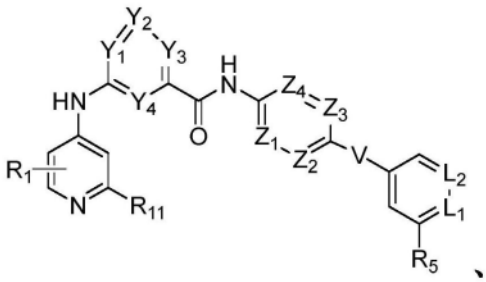
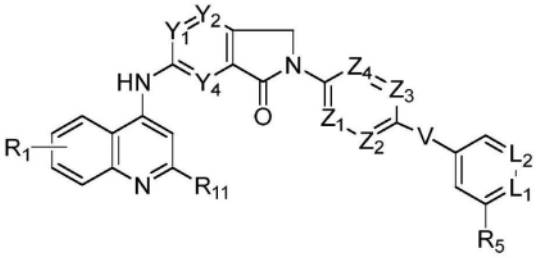
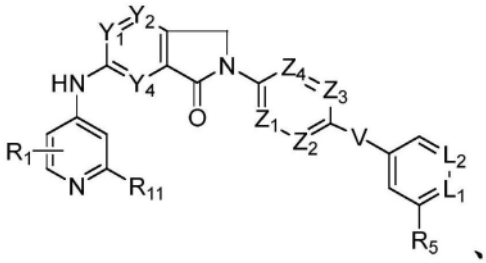
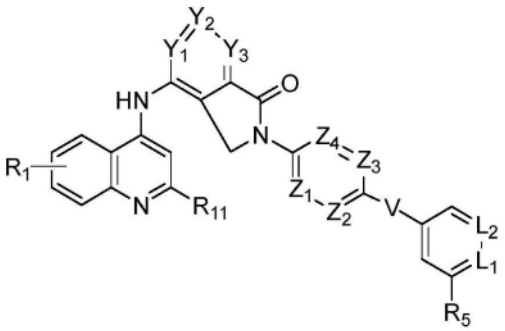
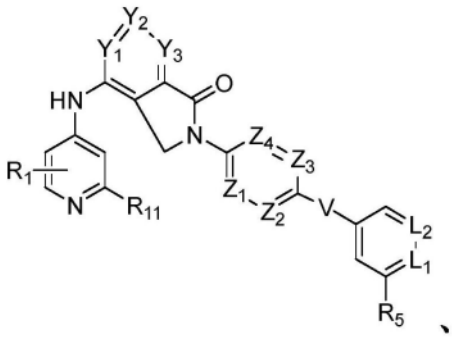
或

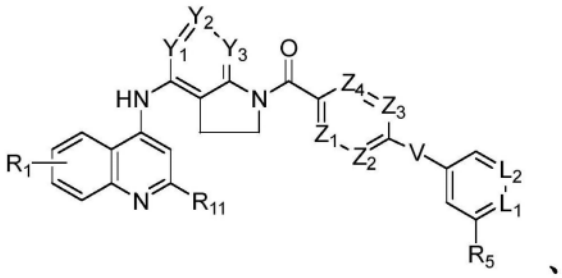
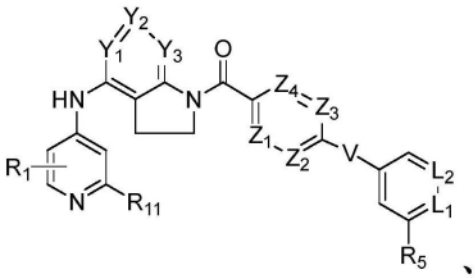
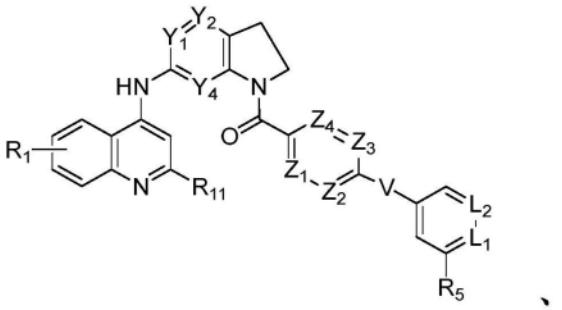
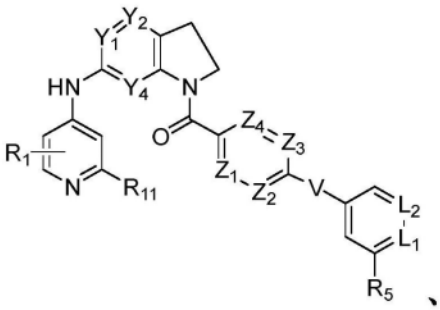
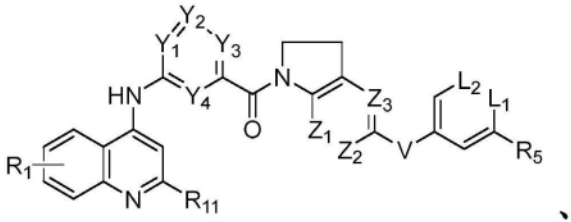
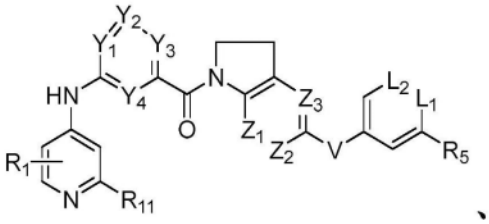
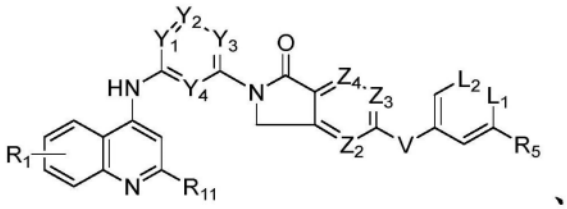
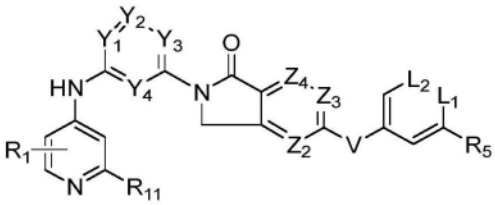
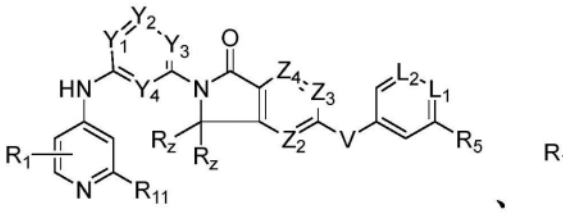
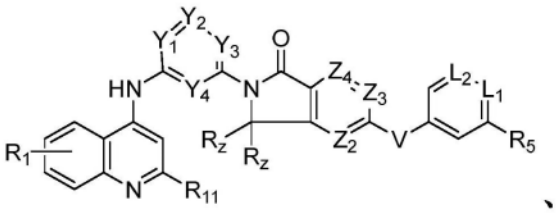
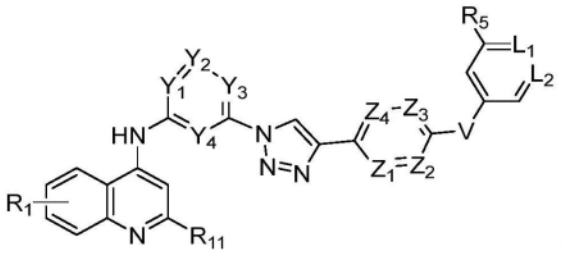
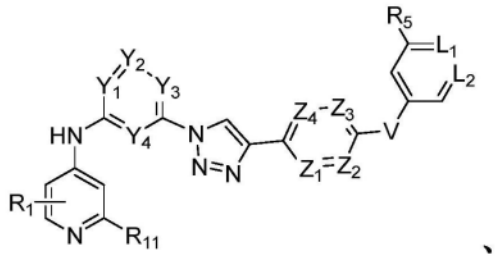
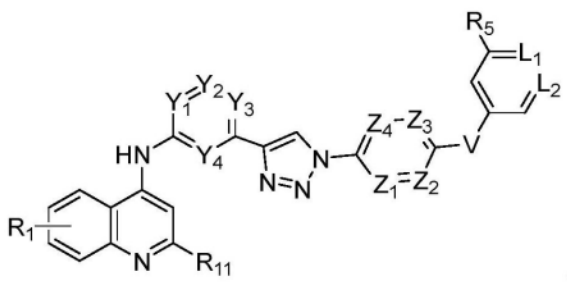
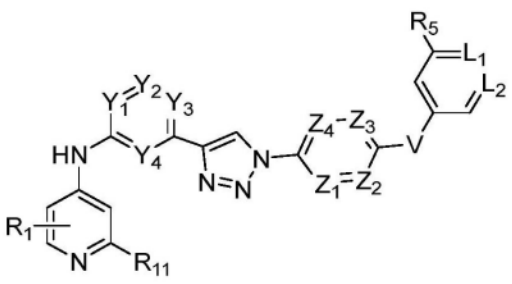


的结构。

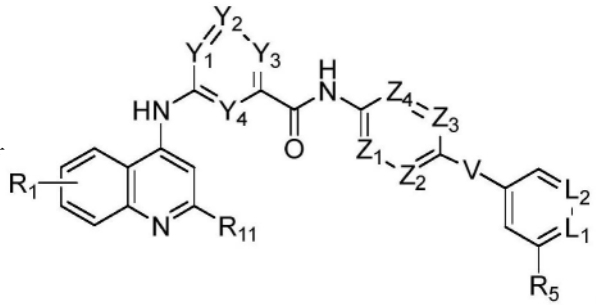
[0377] 在某些实施方案中,式Ia的化合物具有

[0378]

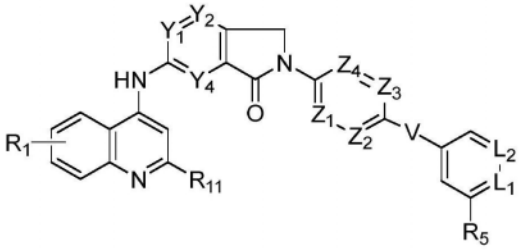

、

、

、

、

、

、

[0379] 、、、、、、、、、、、、或的结构，

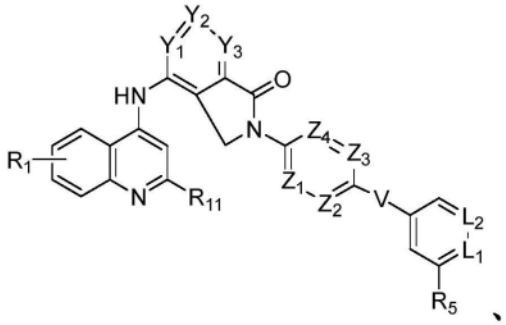
其中$R_1$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$N(R_a)_2$、$(C_3-C_7)$杂环烷基或卤素;$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H或$CH_3$;$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$L_1$和$L_2$各自独立地是CH或N;且V是NH或O。在某些实施方案中,式Ia的化合物具有



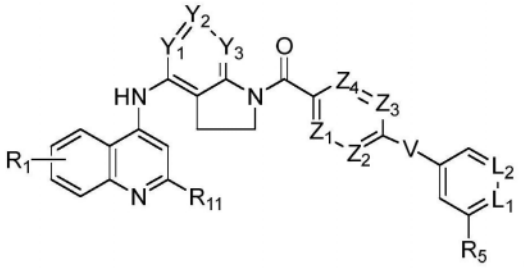
、



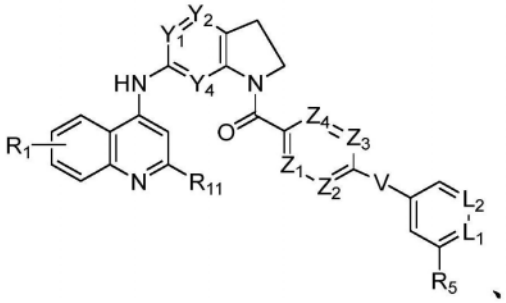
、



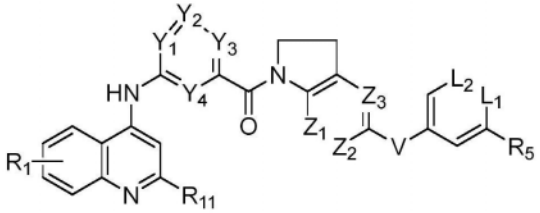
、



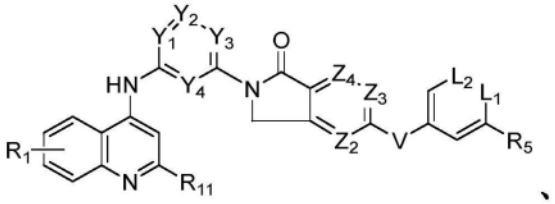
、



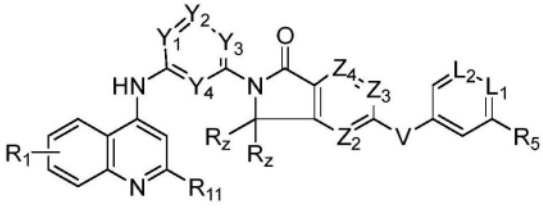
、



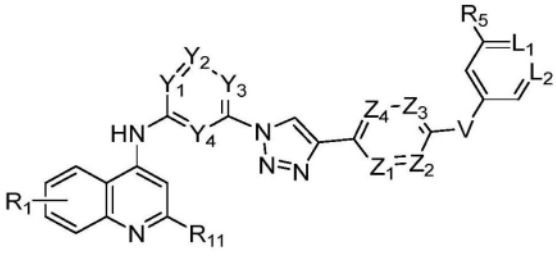
、



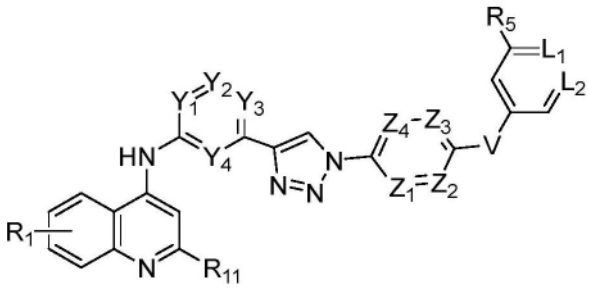
、



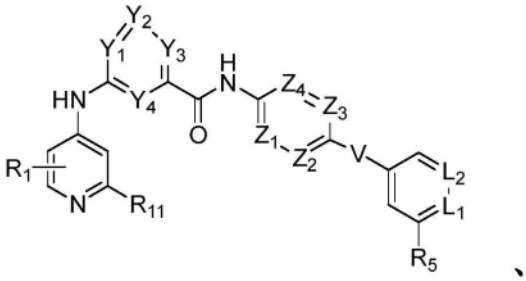
、



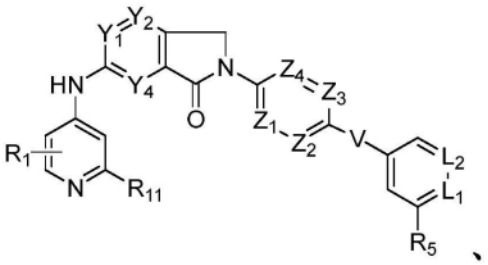
或



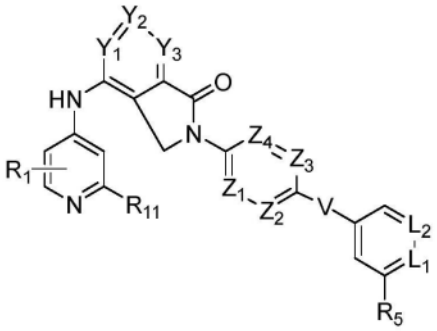
的结构,其中$R_1$是H、$(C_1-C_6)$烷基、$N(R_a)_2$、$(C_3-C_7)$杂环烷基或卤素;$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H或$CH_3$;$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$L_1$和$L_2$各自独立地是CH或N;且V是NH或O。在某些实施方案中,式Ia的化合物具有



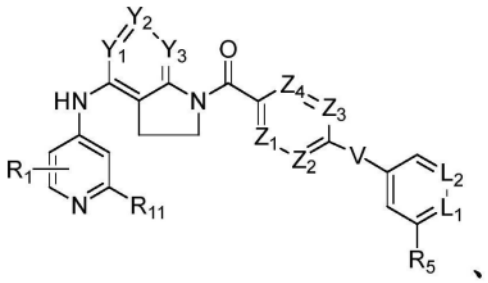
、



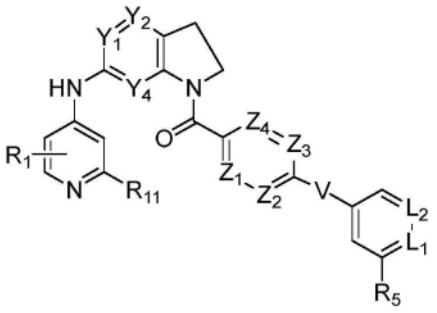
、



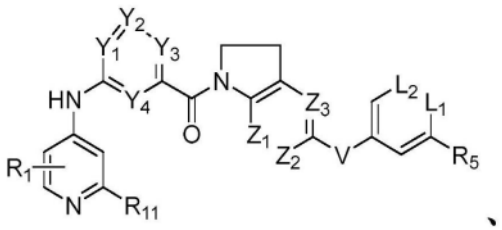
、



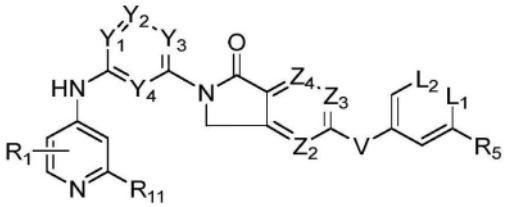
、



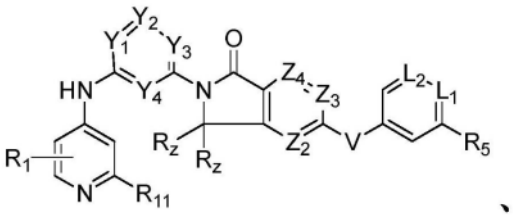
、



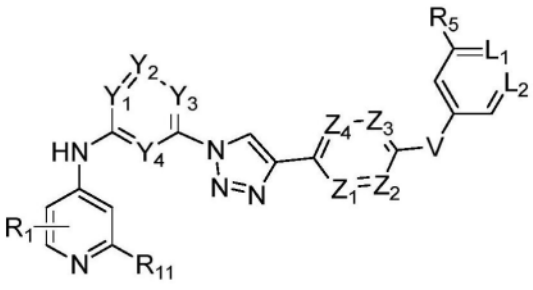
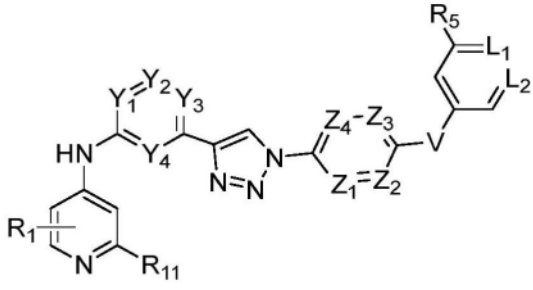
、

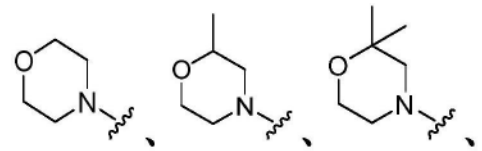
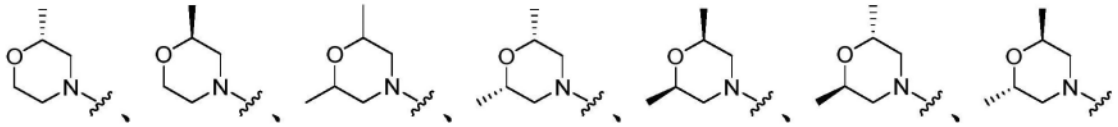
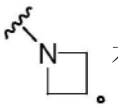
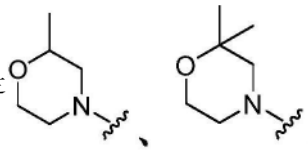
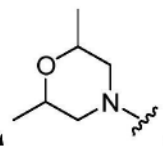
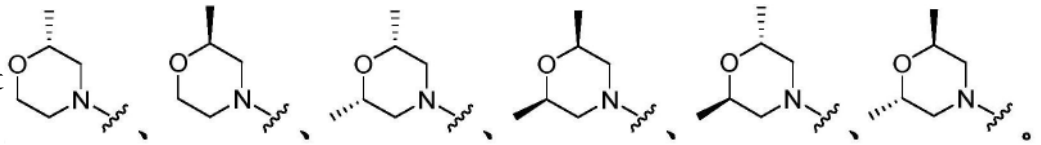


、

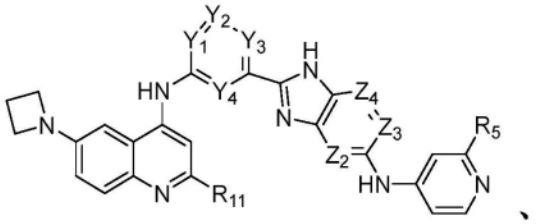
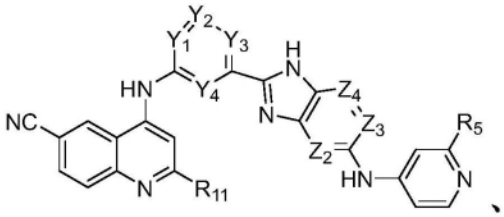
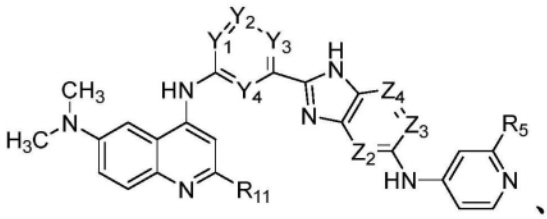
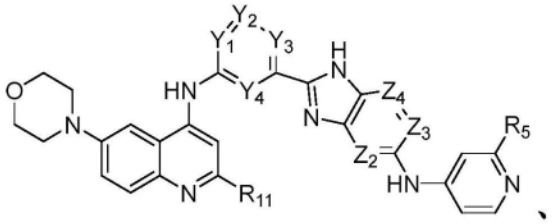
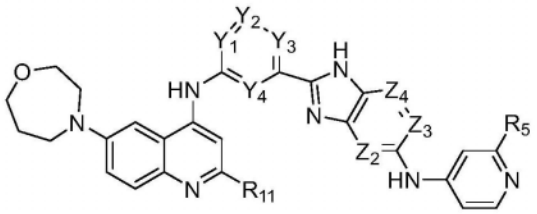
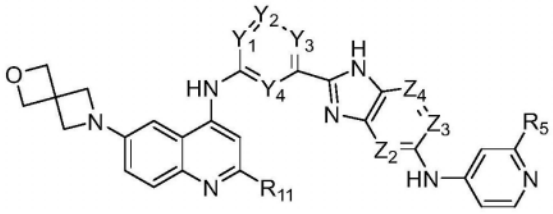
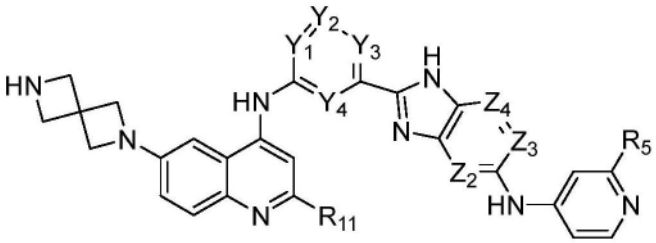
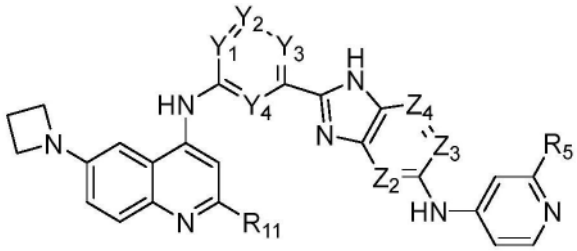
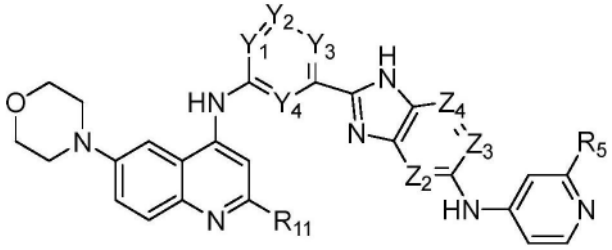


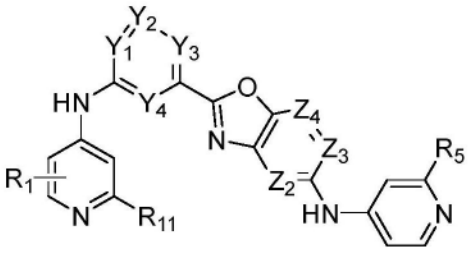
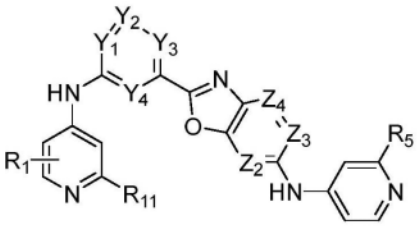
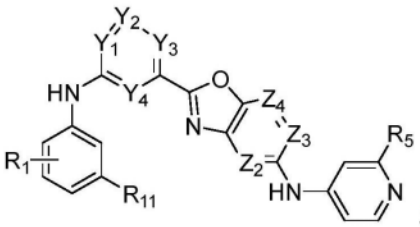
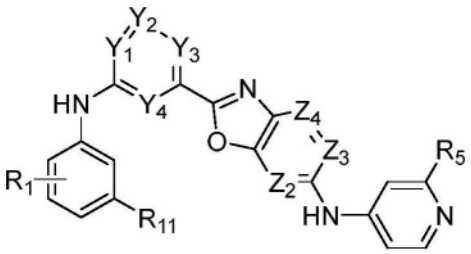
、

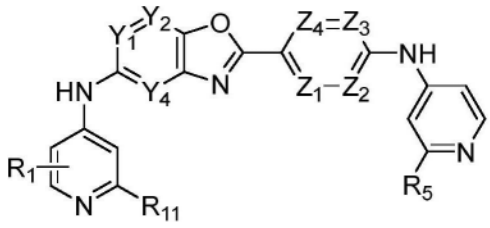
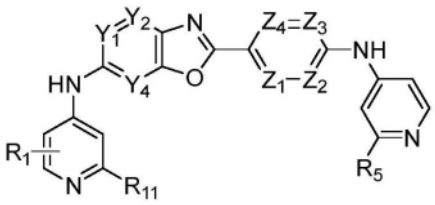
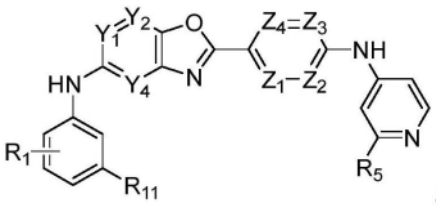
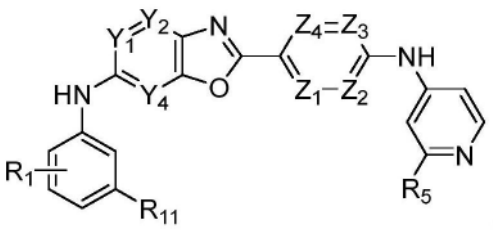

或

的结构，

其中$R_1$是H、($C_1$-$C_6$)烷基、N($R_a$)$_2$、($C_3$-$C_7$)杂环烷基或卤素；$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H或$CH_3$；$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$、$Z_4$、$L_1$和$L_2$各自独立地是CH或N；且V是NH或O。在某些实施方案中，$R_1$是H、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_2CH_3$或CH($CH_3$)$_2$、、
或。在某些实施方案中，$R_1$是、或。在某些实施方案中，$R_1$是。

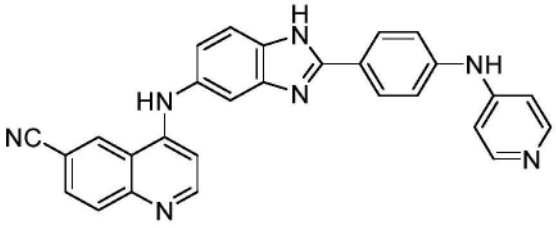
[0380] 在某些实施方案中，式Ib的化合物具有


、

、

、

、

、

或

的结构,其中$R_{11}$和$R_5$各自独立地是H或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。在某些实施方案中,式Ib的化合物具有

的结构,其中$R_{11}$和$R_5$各自独立地是H或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。在某些实施方案中,式Ib的化合物具有

的结构,其中$R_{11}$和$R_5$各自独立地是H或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

[0381] 在某些实施方案中,式Ib的化合物具有、、或的结构,其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_3$、$Y_4$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

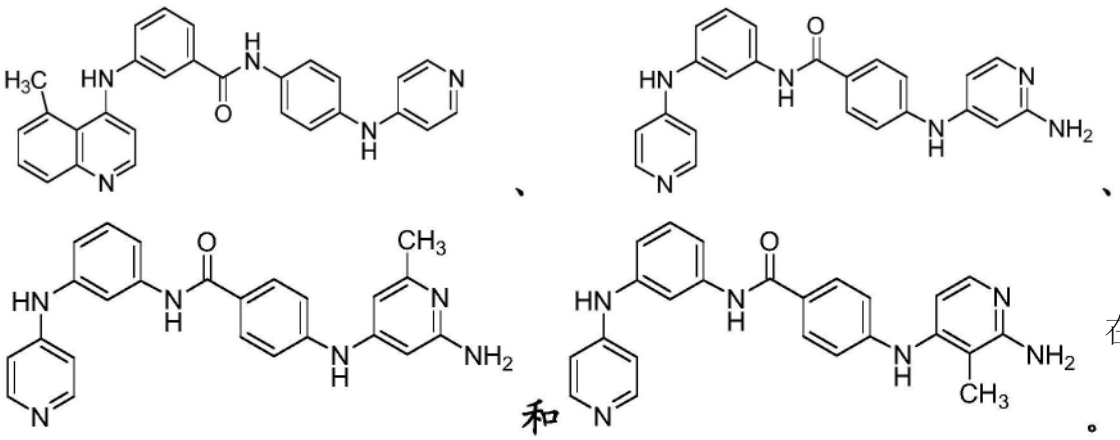
[0382] 在某些实施方案中,式Ic的化合物是、、或,其中$R_1$、$R_5$和$R_{11}$各自独立地是H、卤素或$CH_3$;且$Y_1$、$Y_2$、$Y_4$、$Z_1$、$Z_2$、$Z_3$和$Z_4$各自独立地是CH或N。

[0383] 在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物活化Akt3并且是化合物

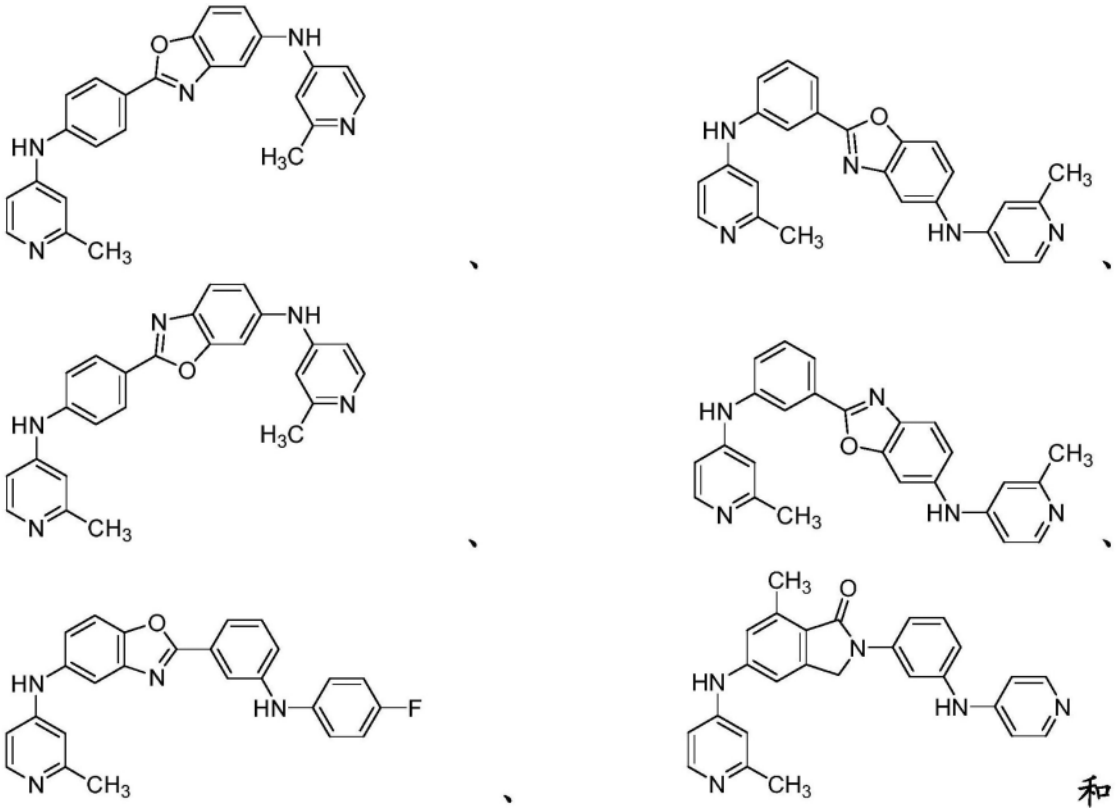


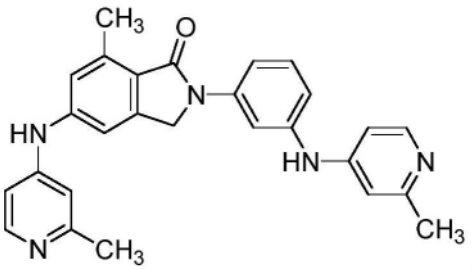
在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物活化Akt3并且是如在表2中所示的化合物2。

[0384] 在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物抑制Akt3并且选自



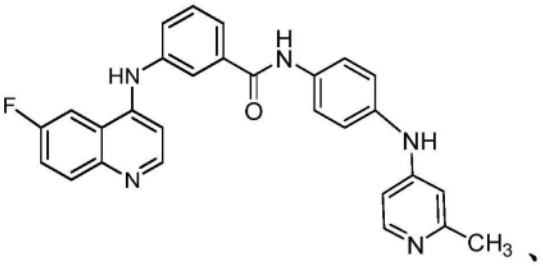
在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物抑制Akt3并且选自

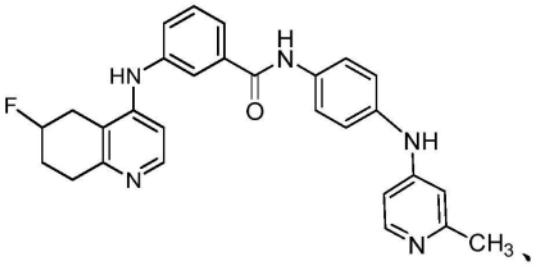


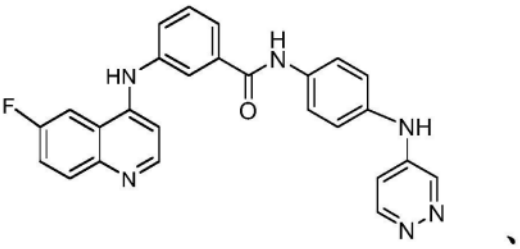


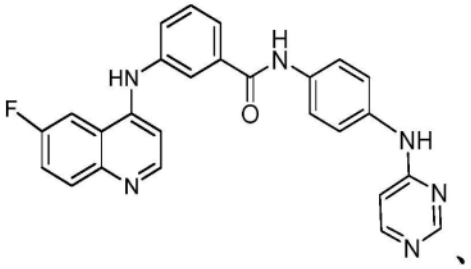
在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物抑制Akt3并且选自如在表1中所示的化合物3、18-21、26、27、30、32-34和37-45。

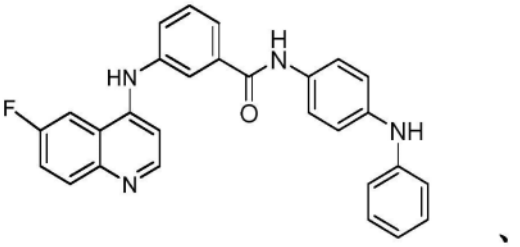
[0385] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是

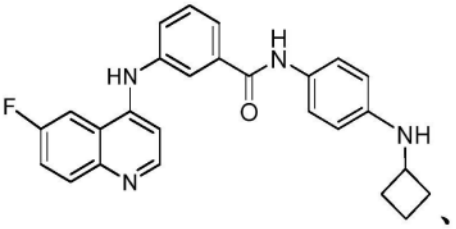


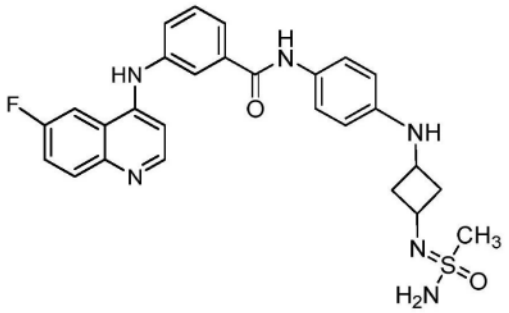
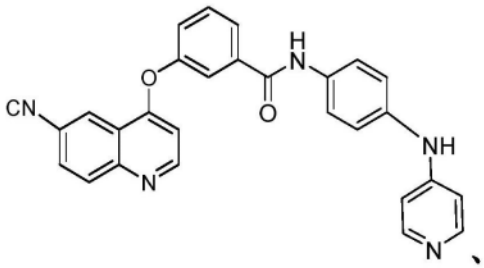
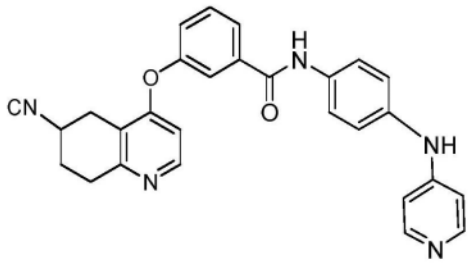
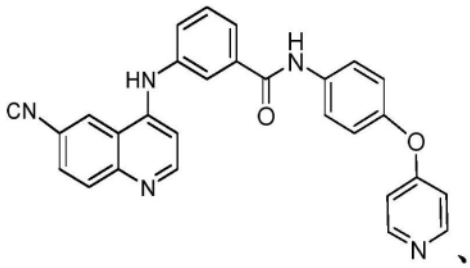
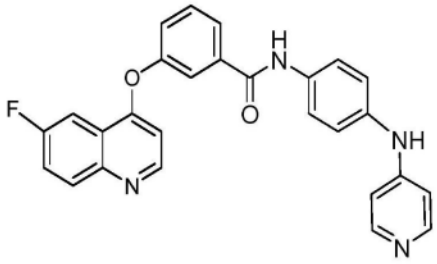
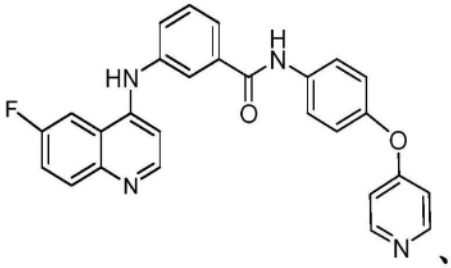
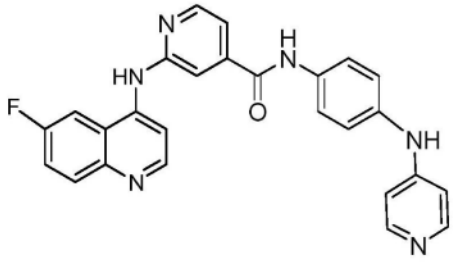
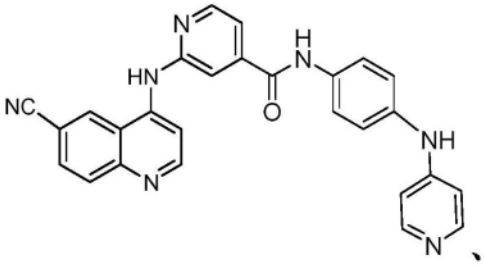
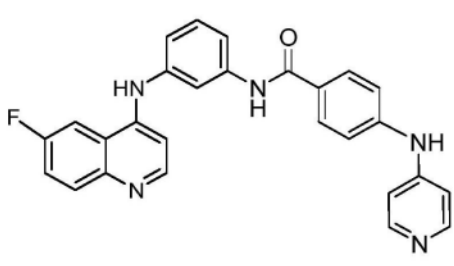
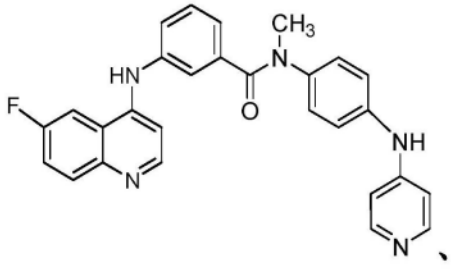
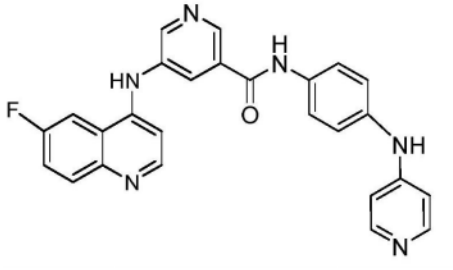
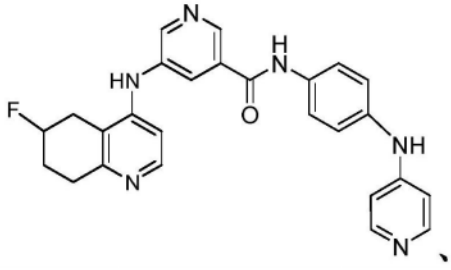


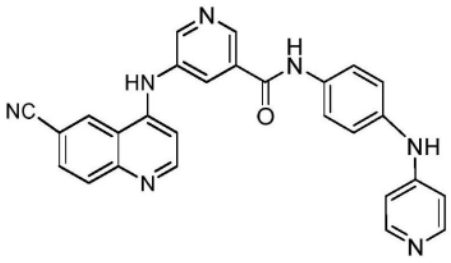
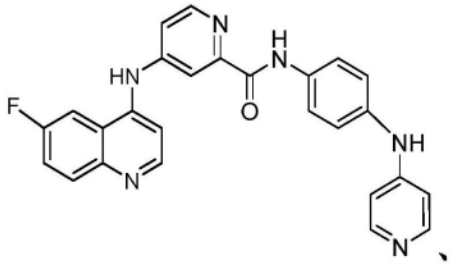
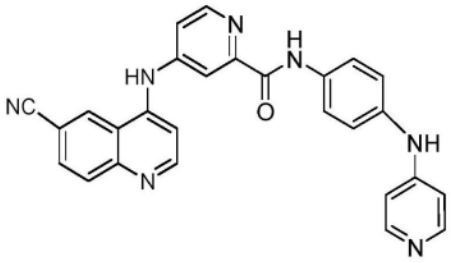
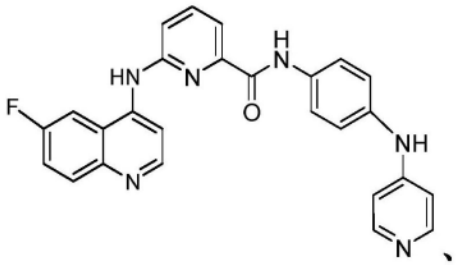
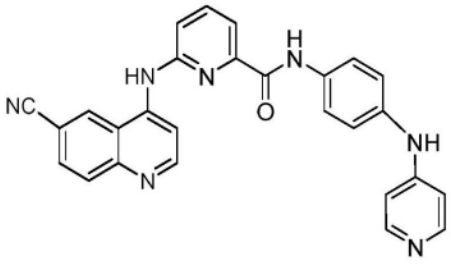
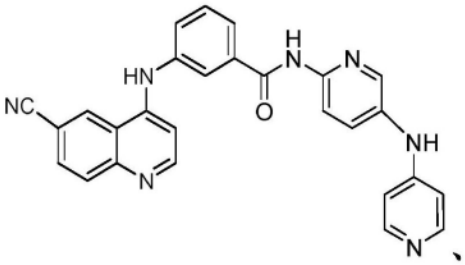
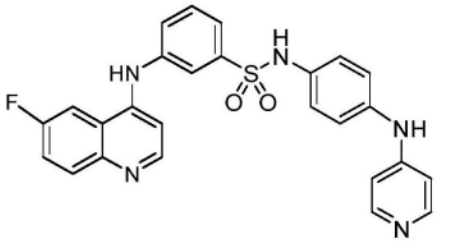
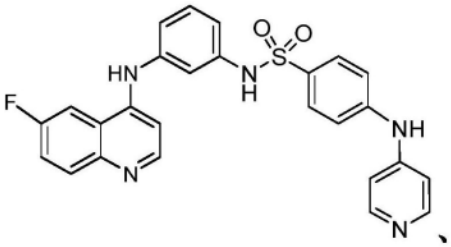
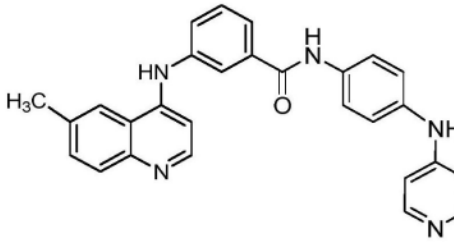
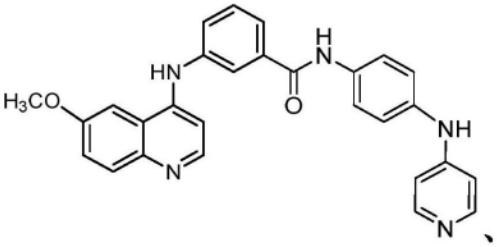
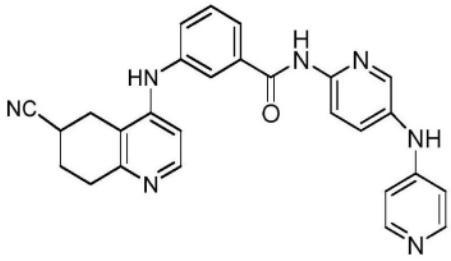
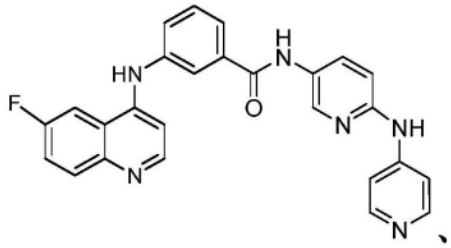


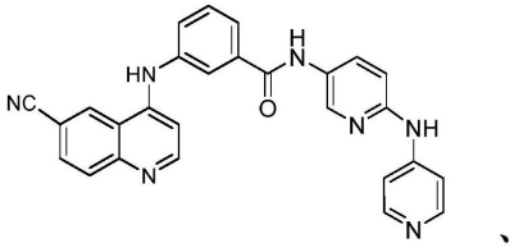
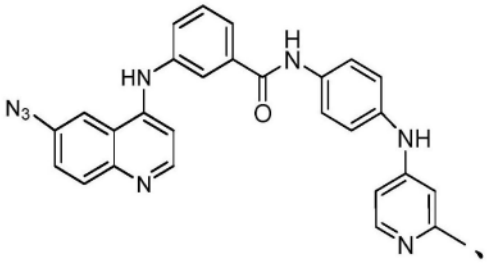
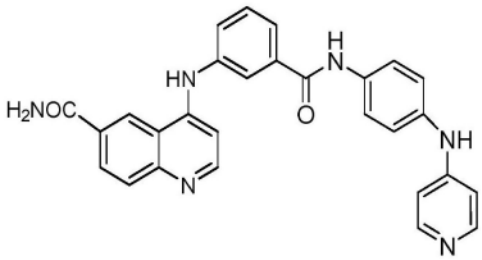
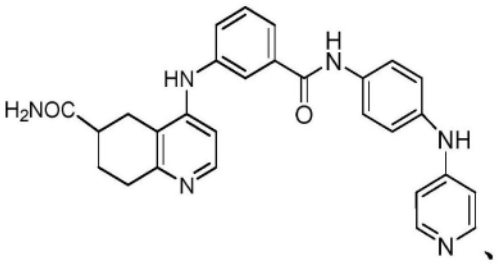
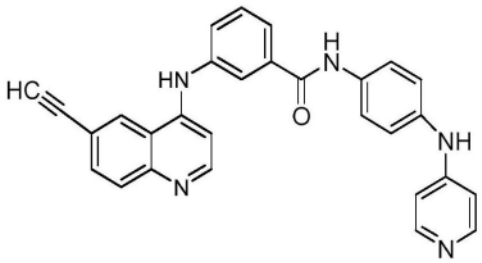
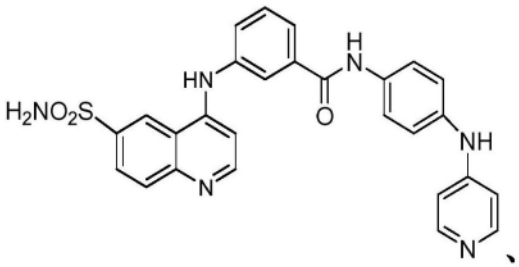




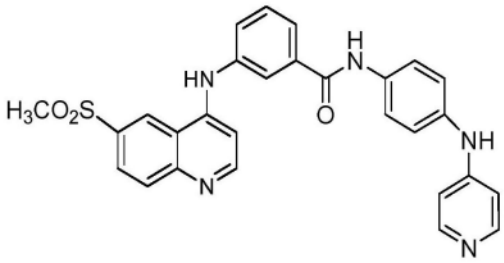
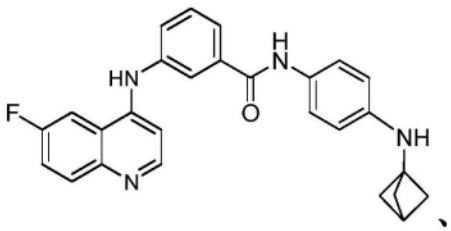
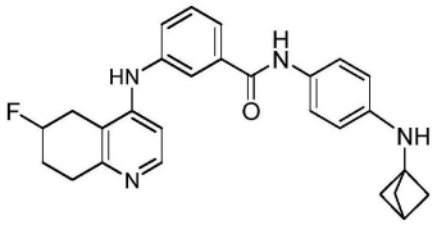
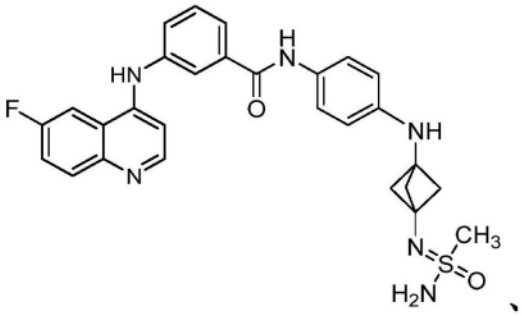
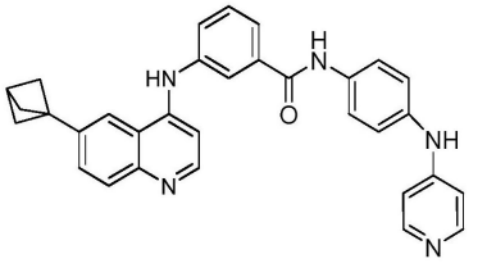
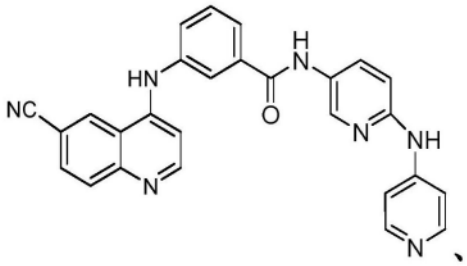


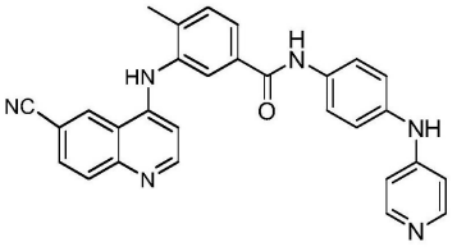
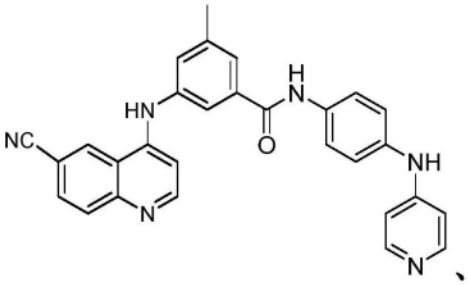
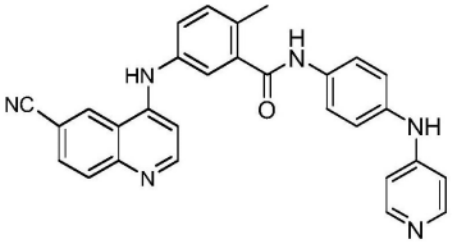
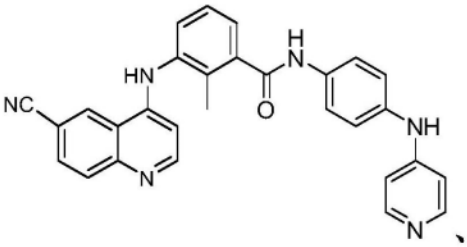
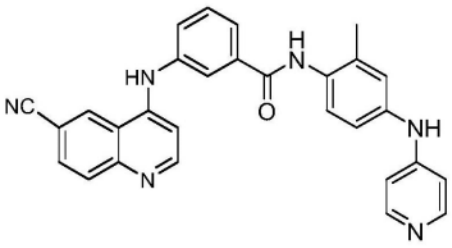
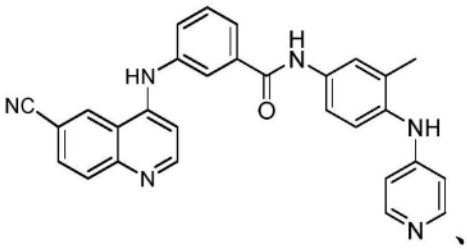
[0386] 、、、、、、、、、、、、、、

[0387] 、、、、、、、、、、、、

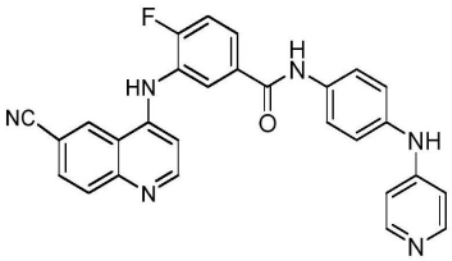
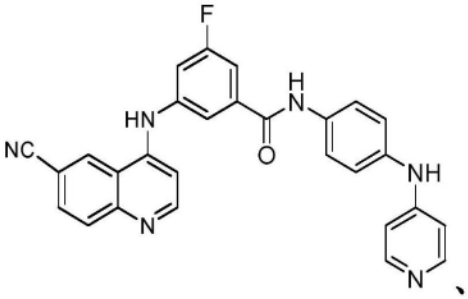
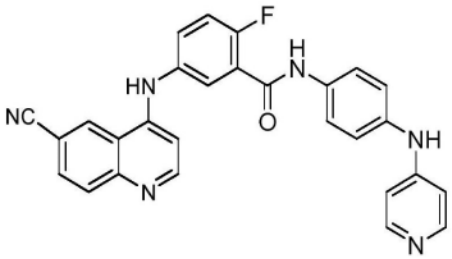
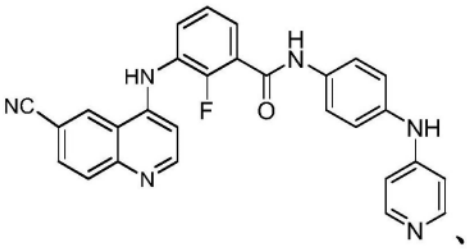
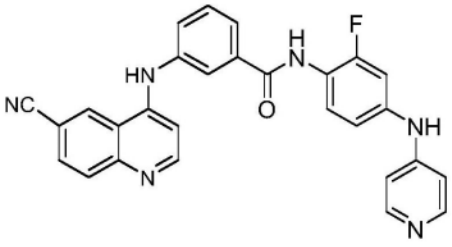
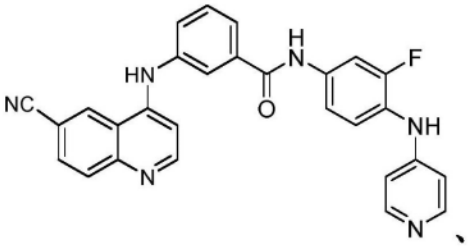

、

、

、

、

、

、

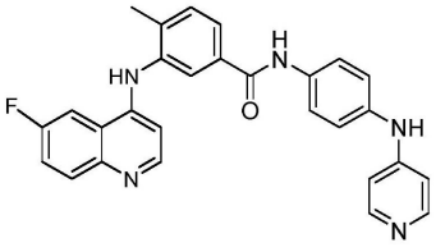
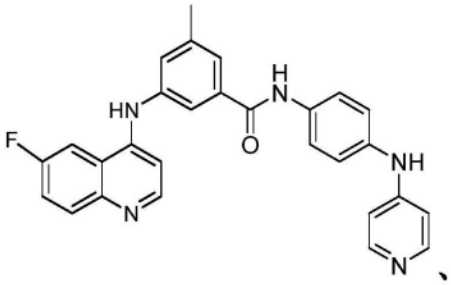
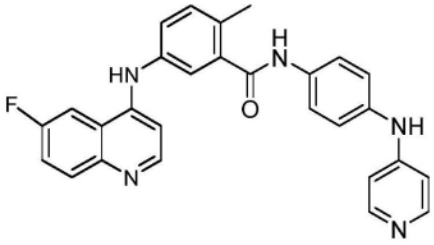
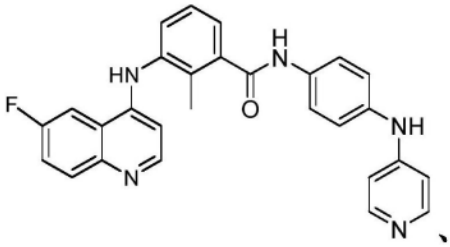
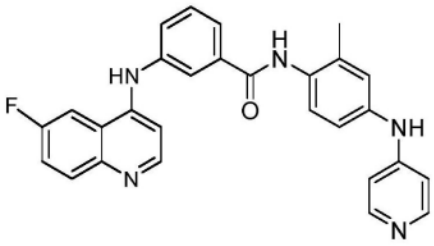
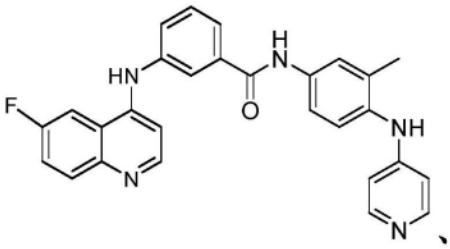
[0388]


、

、

、

、

、

、

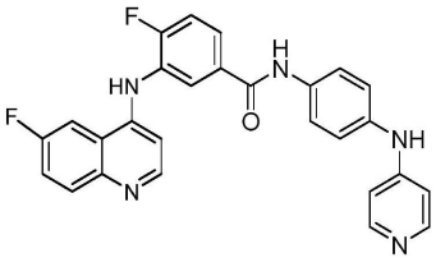
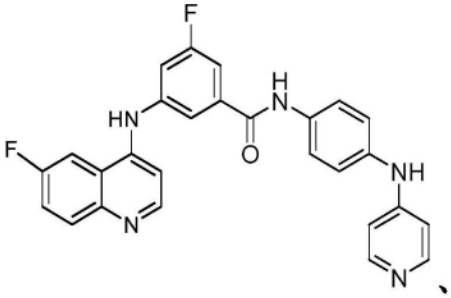
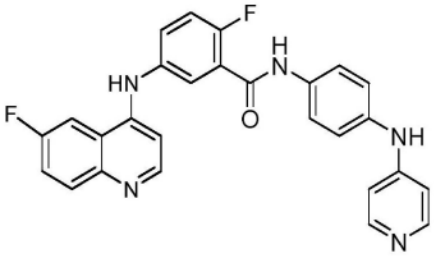
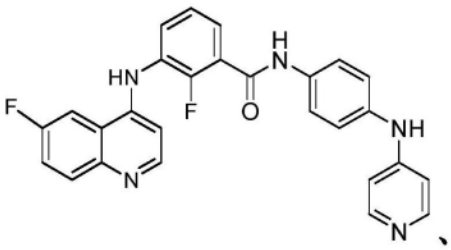
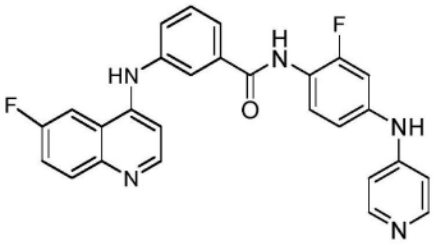
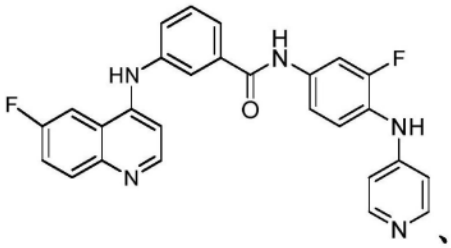

、

、

、

、

、

、

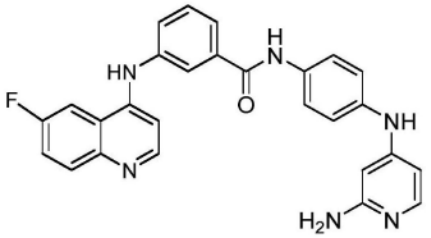
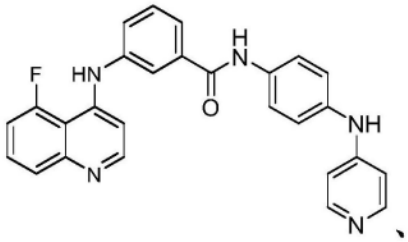
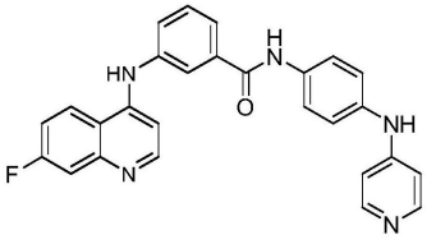
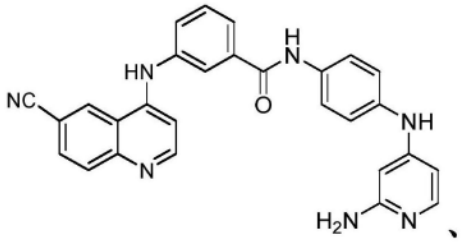
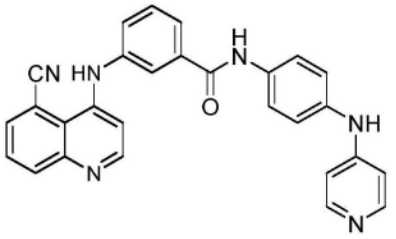
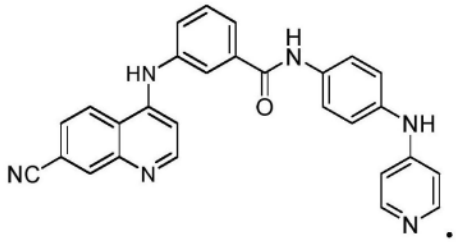
[0389]


、

、

、

、

、

、

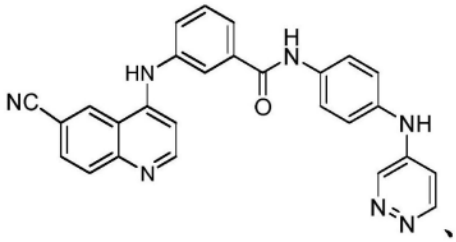
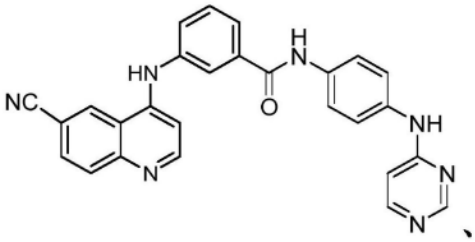
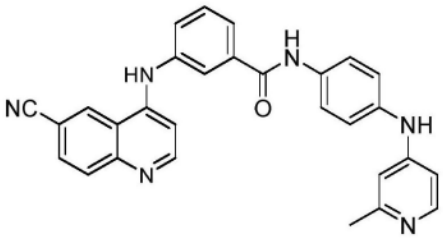
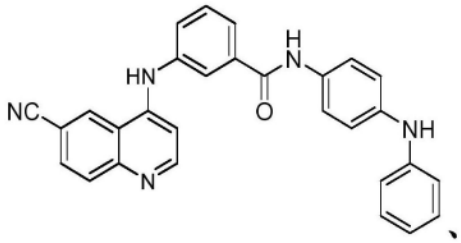
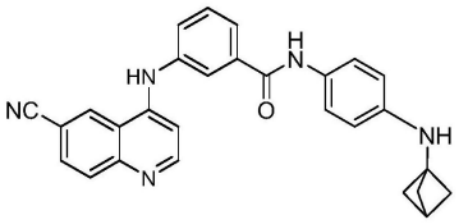
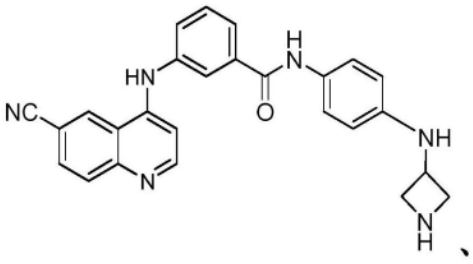

、

、

、

、

、

、

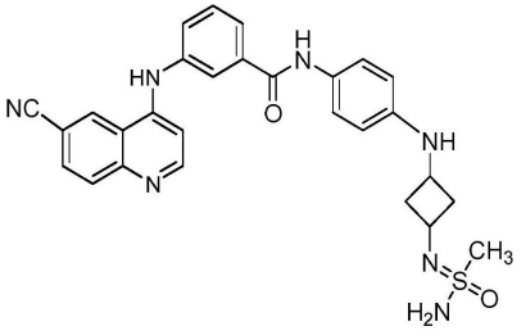
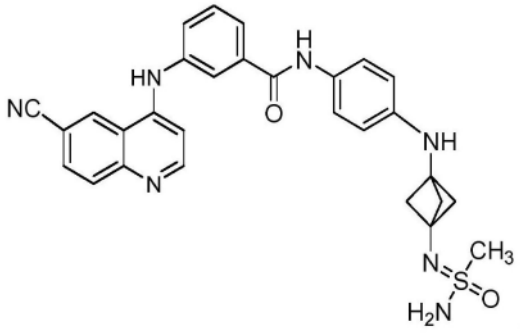
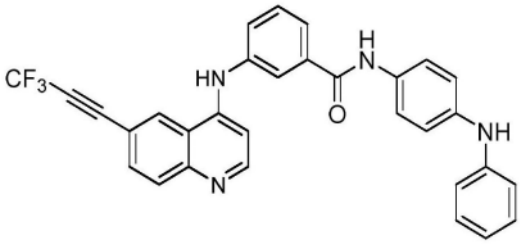
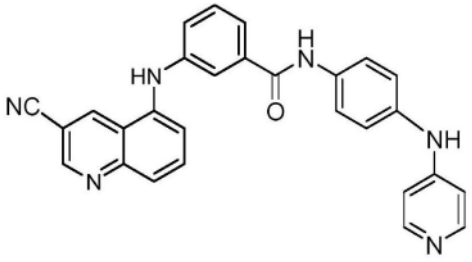
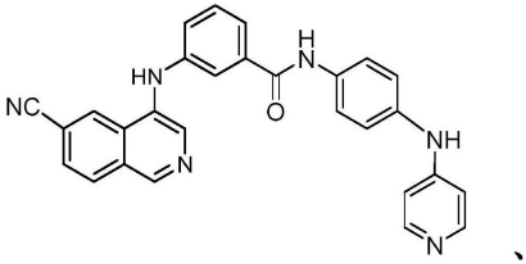
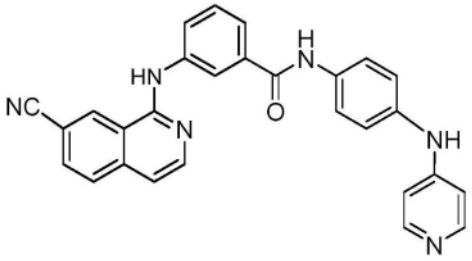
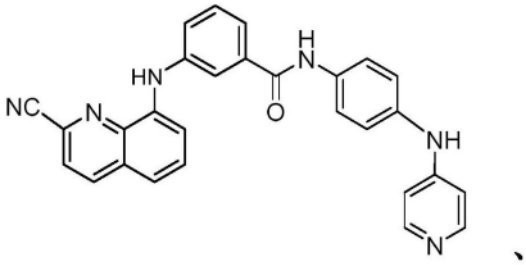
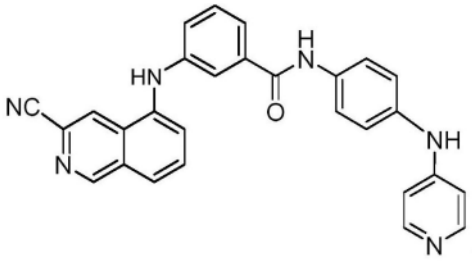
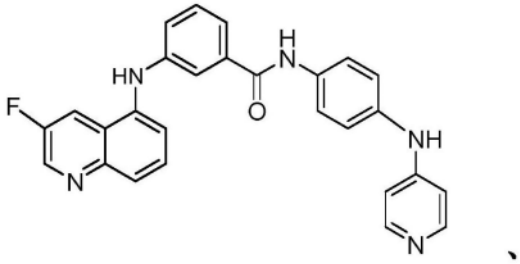
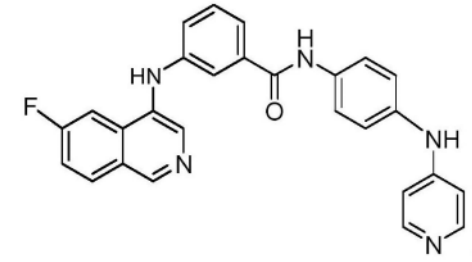
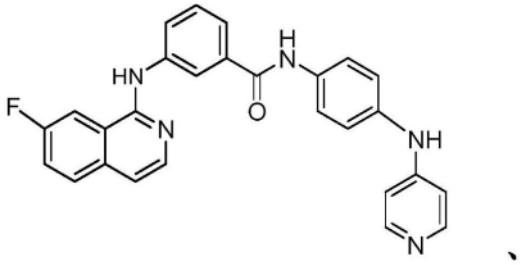
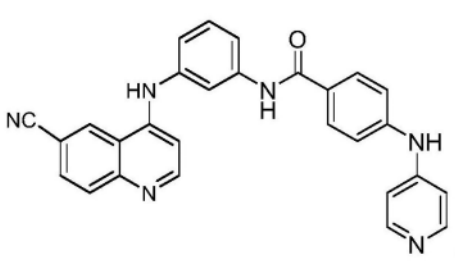
[0390]

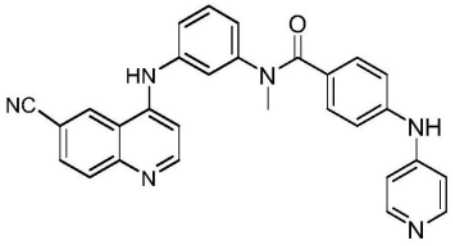
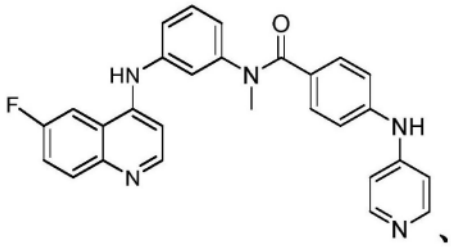
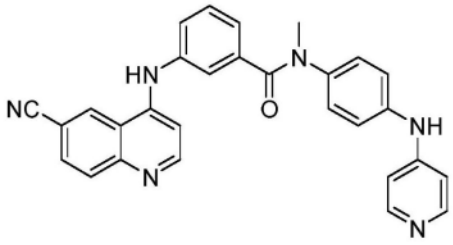
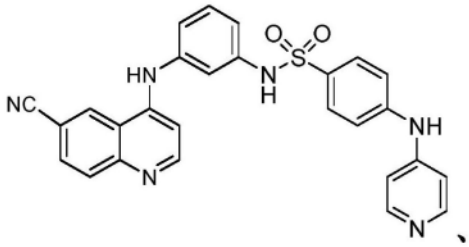
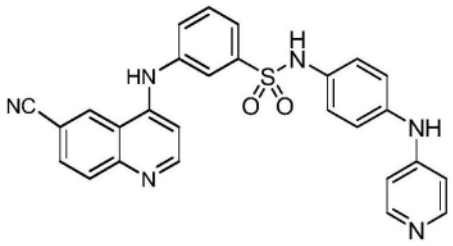
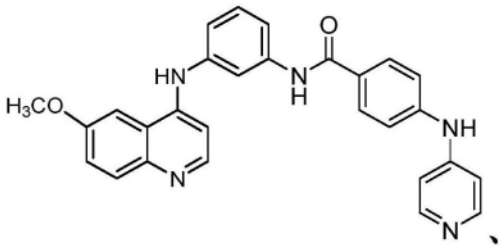

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

。

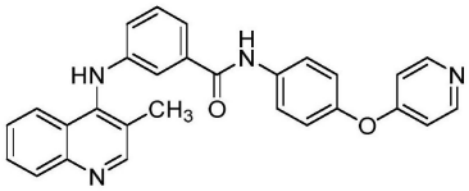
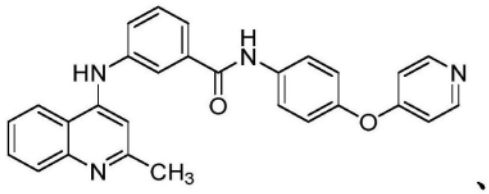
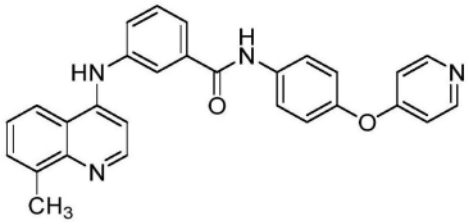
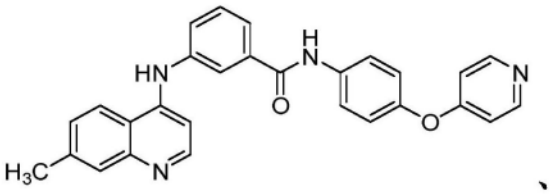
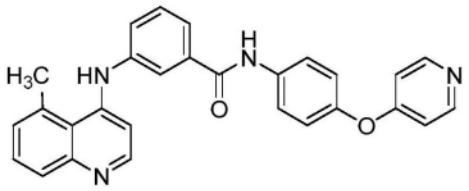
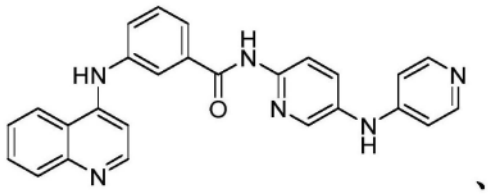
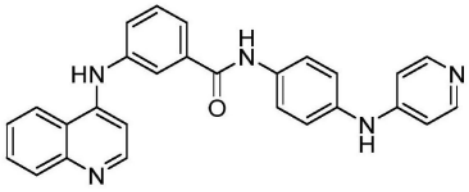
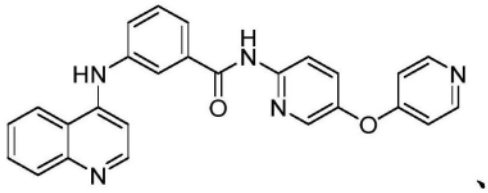
[0391]

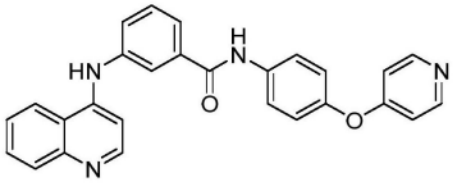
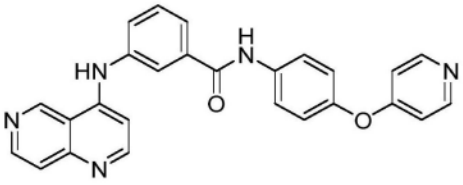
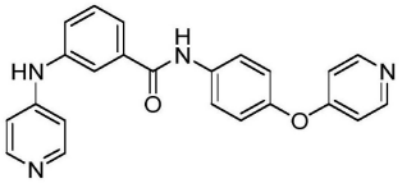
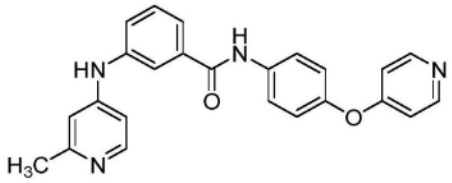
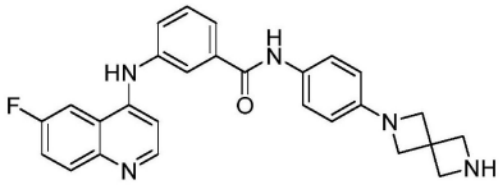
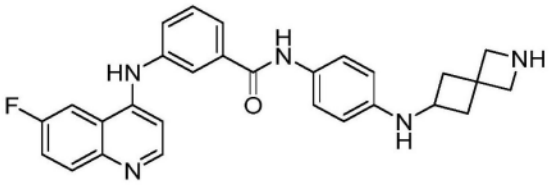

、

、

、

、

、

、

[0392] 、、、、、、、、、、、、、、

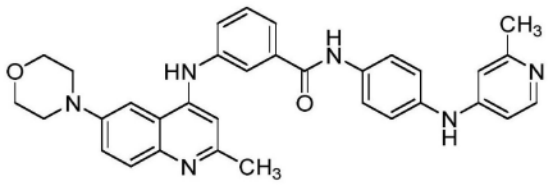
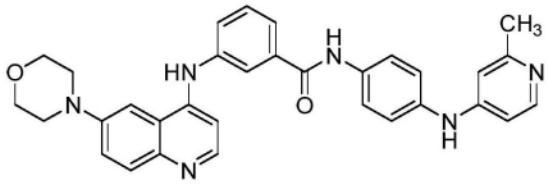
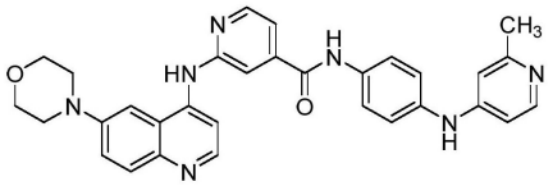
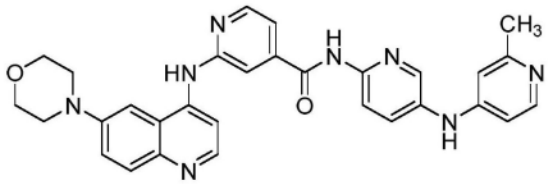
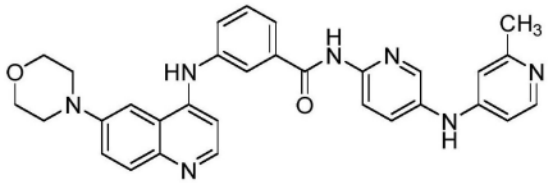

、

、

、

、

、

、

[0393]

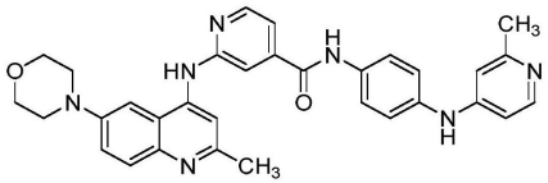

、

、

、

、

、

、

、

、

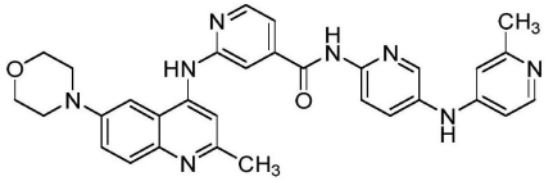

、

、

、

、

、

、

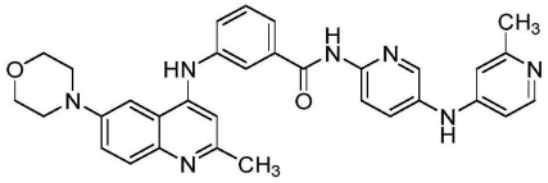
[0394]

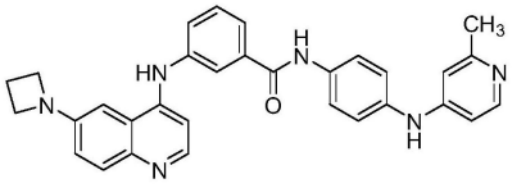

、

、

、

、

、

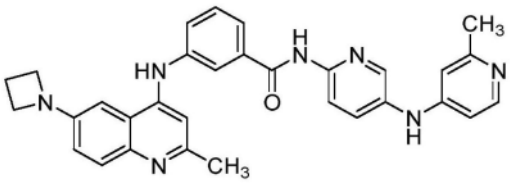
[0395]

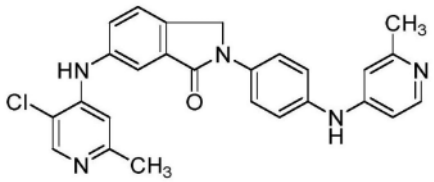


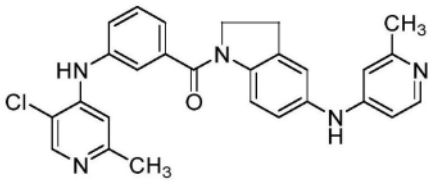


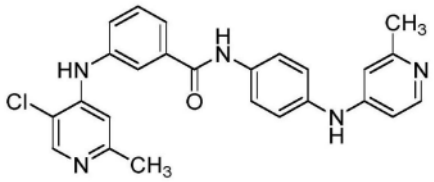


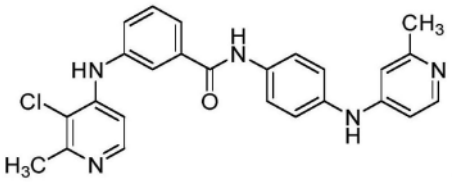


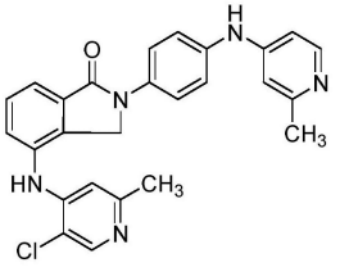


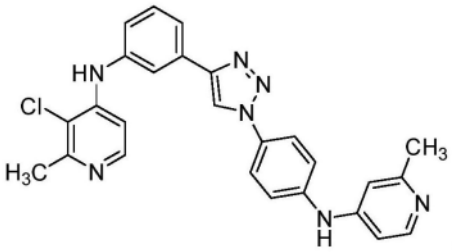


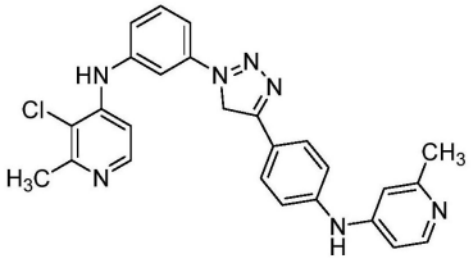
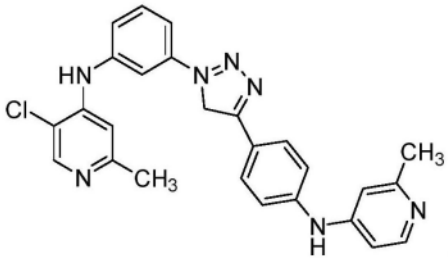
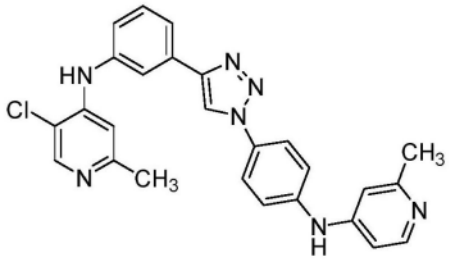
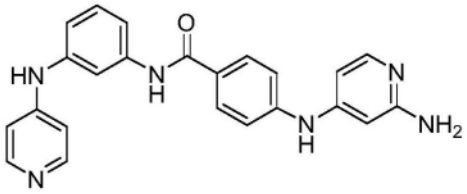
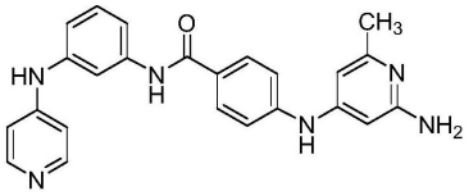
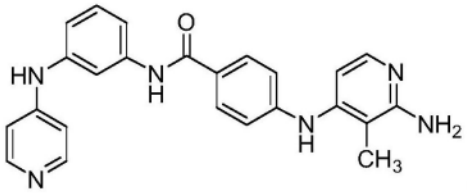




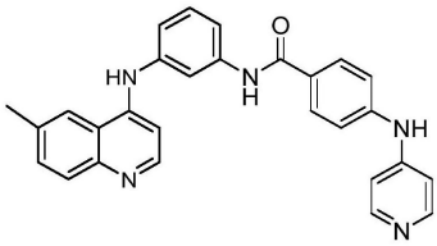
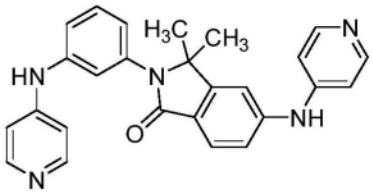
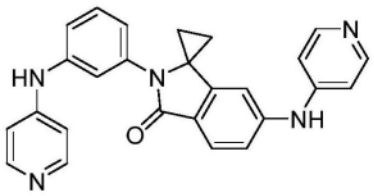
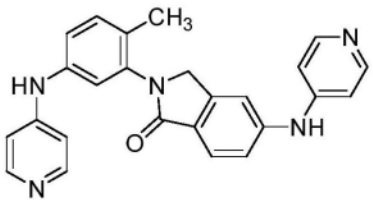
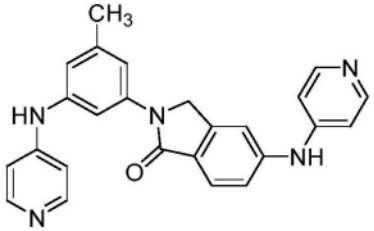
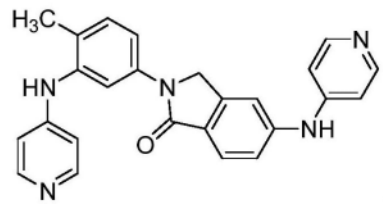
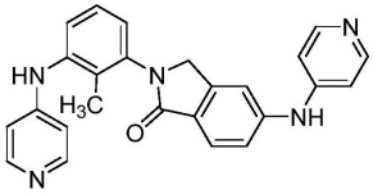
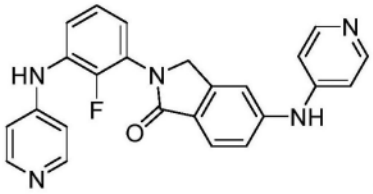




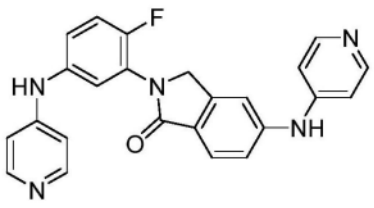
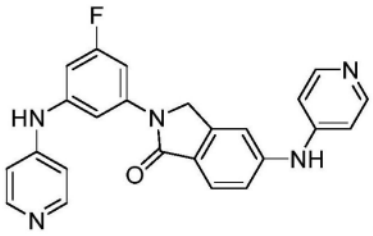
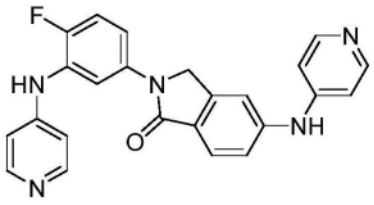
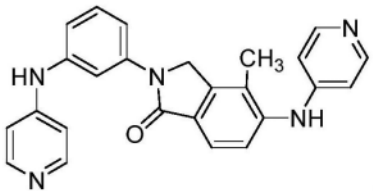
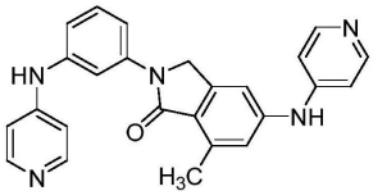
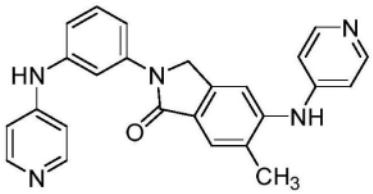
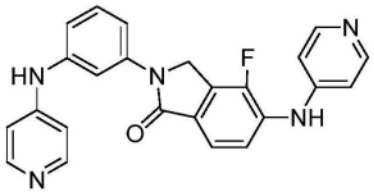
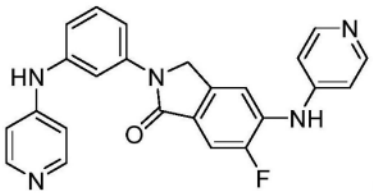
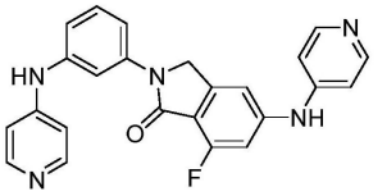
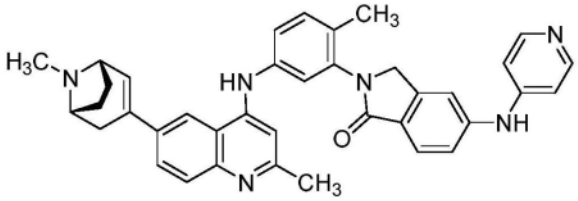
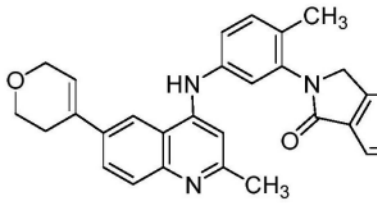


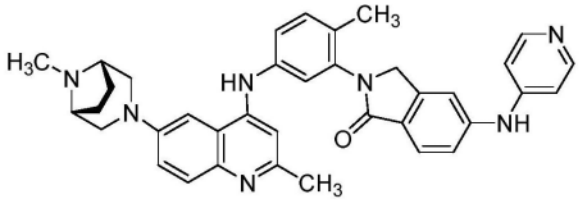







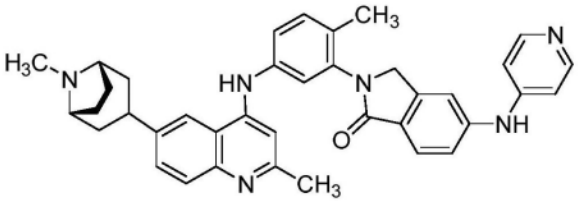
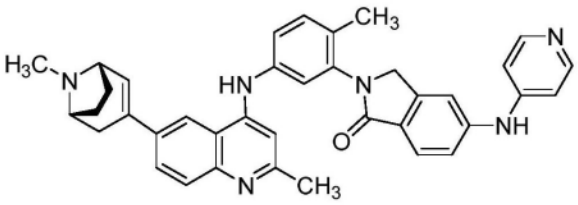
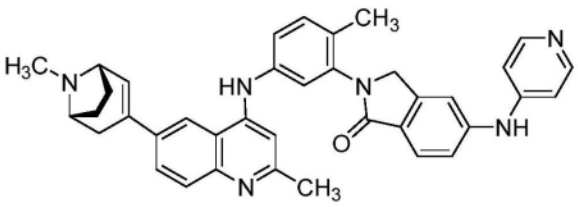
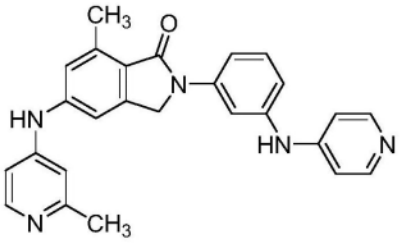
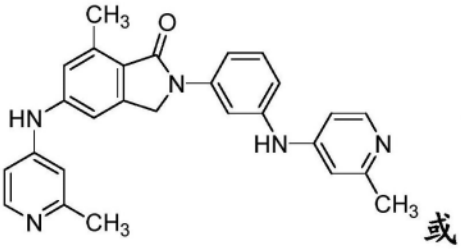
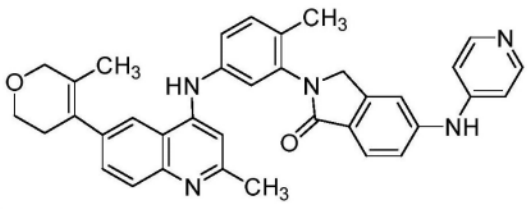
[0396]

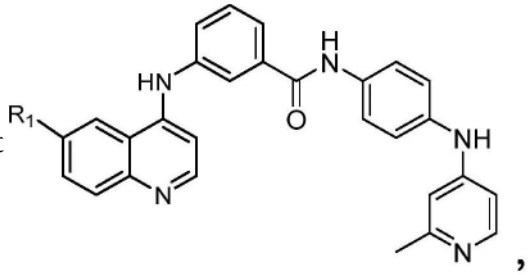
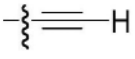









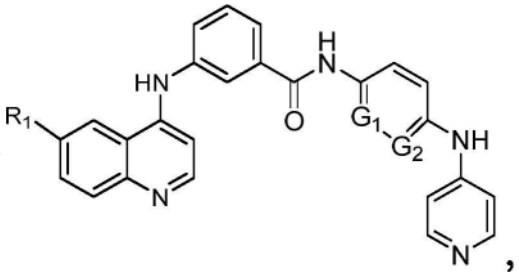
[0397]

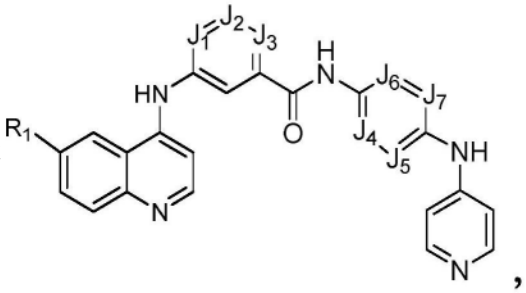

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

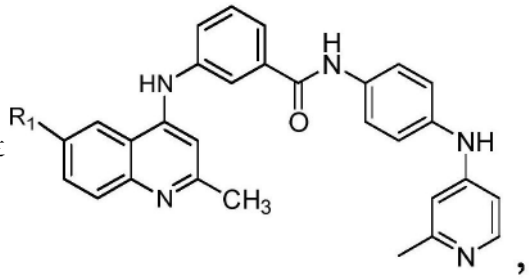
、

、

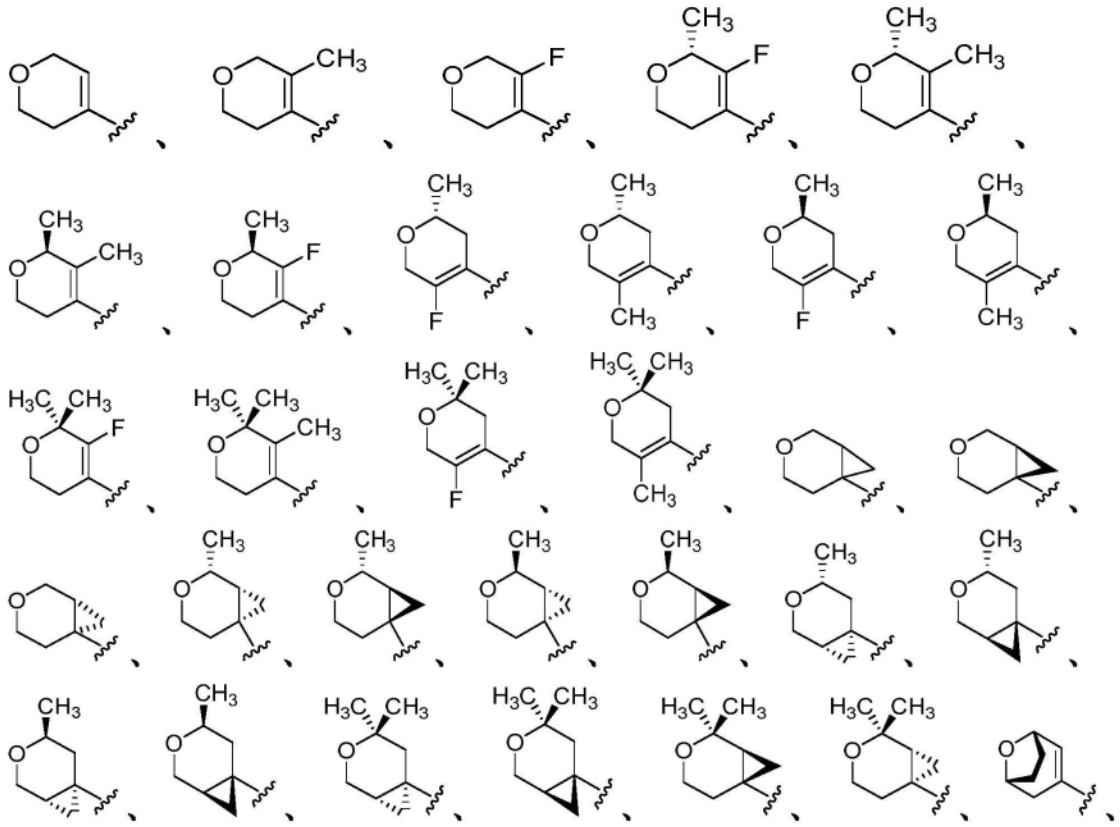

、

、

、

、

或

。

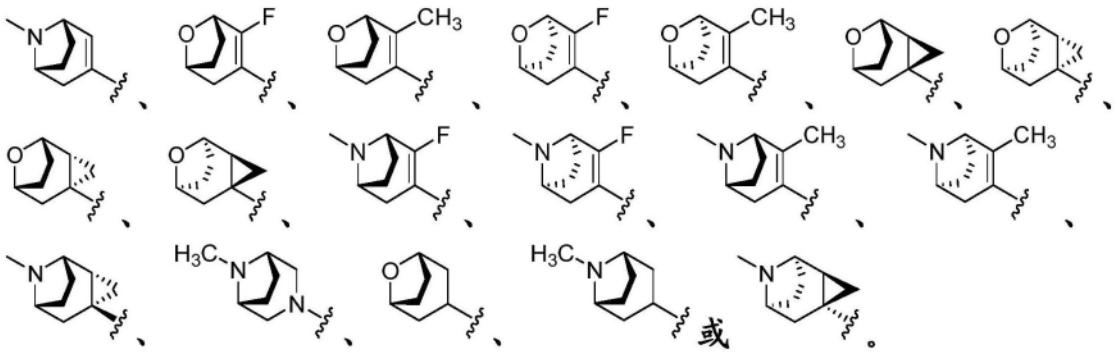
[0398] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是,其中$R_1$是-$CONH_2$、-$SO_2NH_2$、-$SO_2CH_3$或。

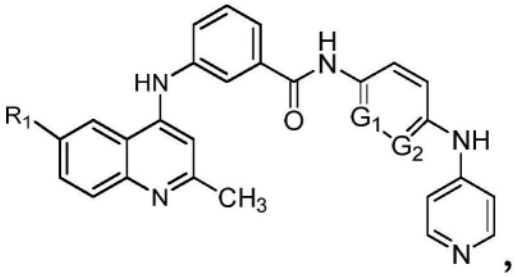
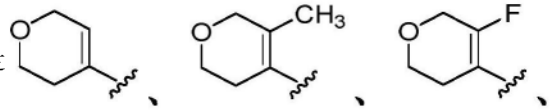
[0399] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是,其中$R_1$是-CN或-F,且$G_1$和$G_2$是-N-和-CH-,或者-CH-和-N-。

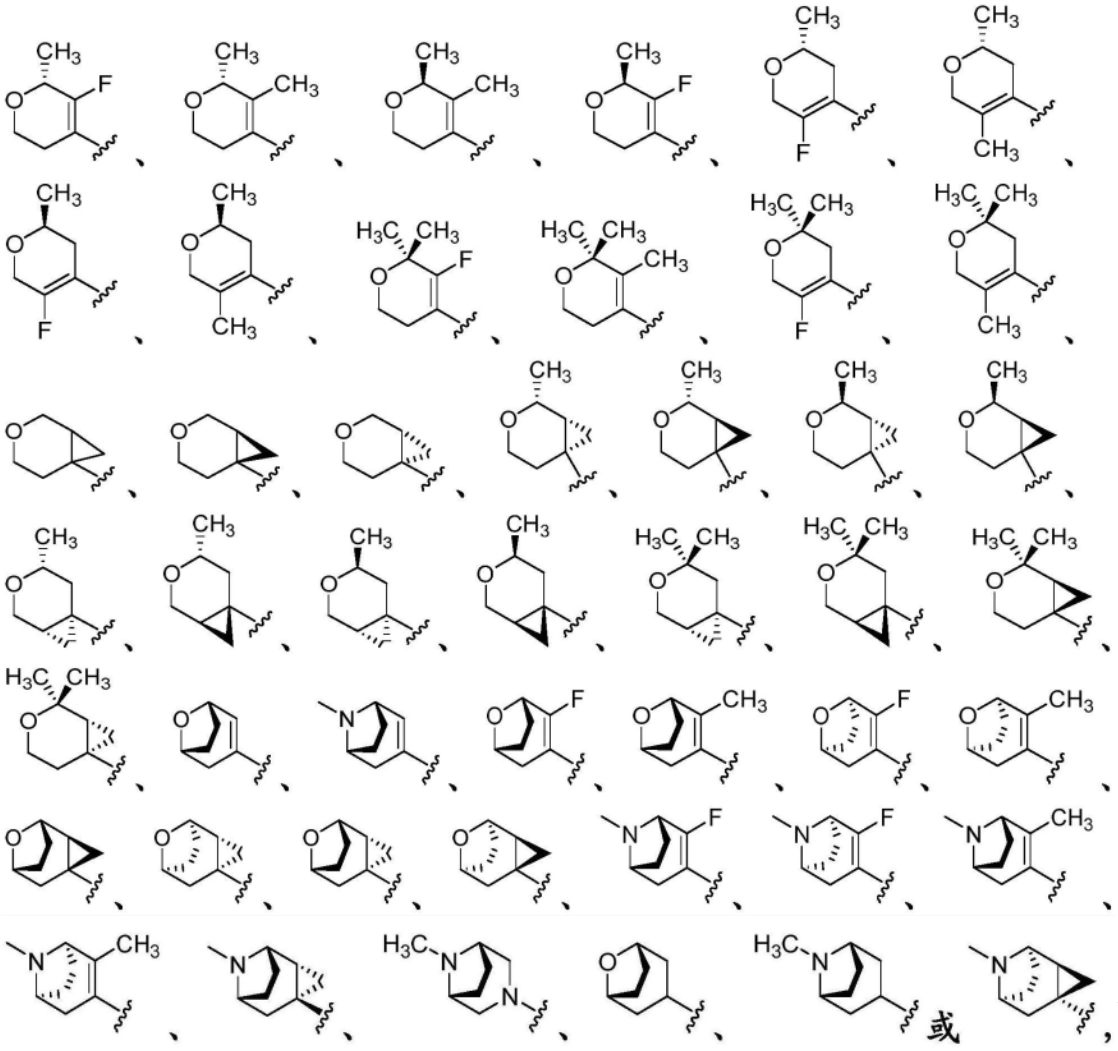
[0400] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是,其中$R_1$是$-CONH_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2CH_3$或,且$J_1$、$J_2$、$J_3$、$J_4$、$J_5$、$J_6$和$J_7$中的每个独立地是-N-或-CF。

[0401] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是,其中$R_1$是$-CONH_2$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2CH_3$、

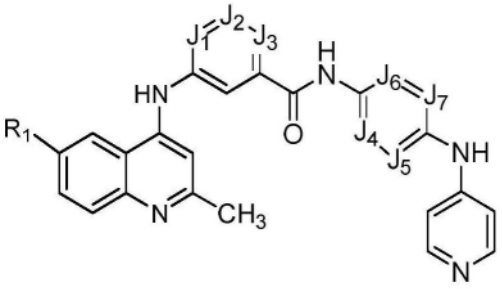
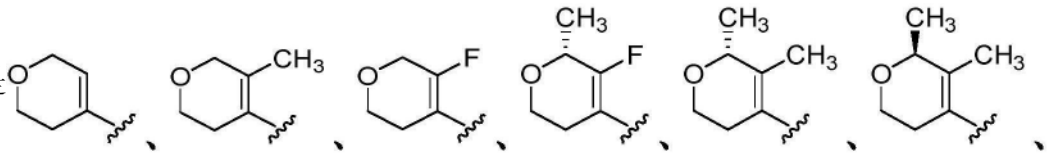
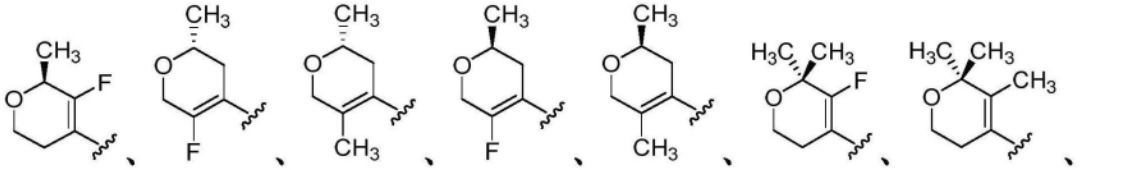
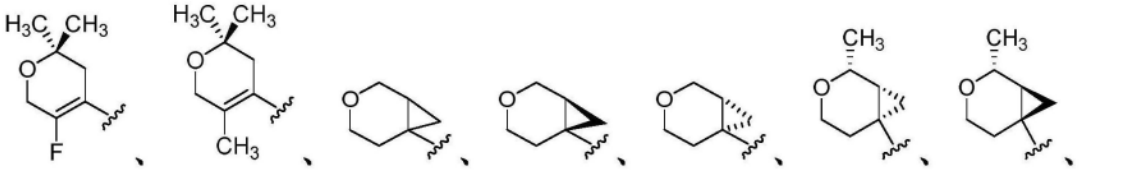
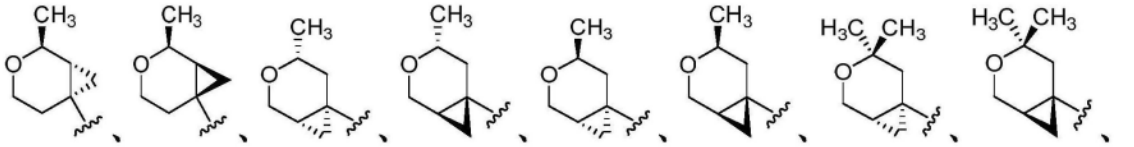
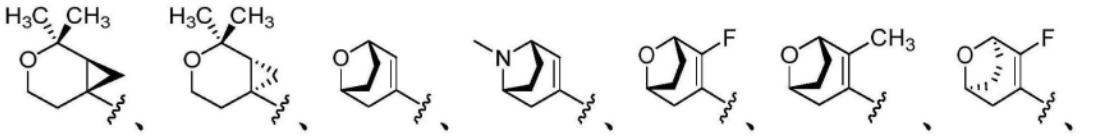
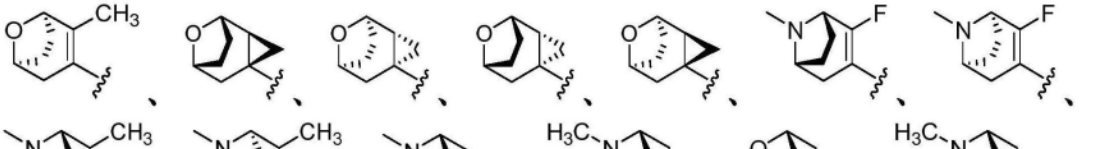
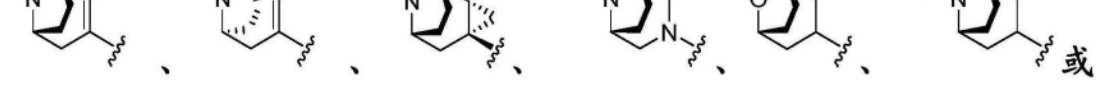




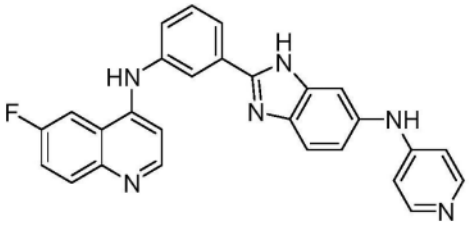
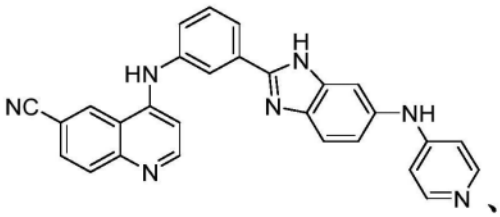
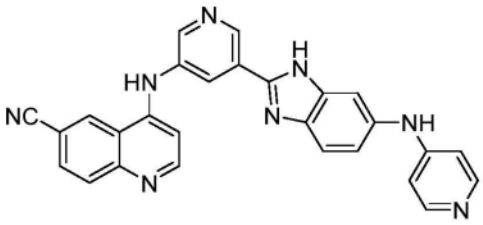
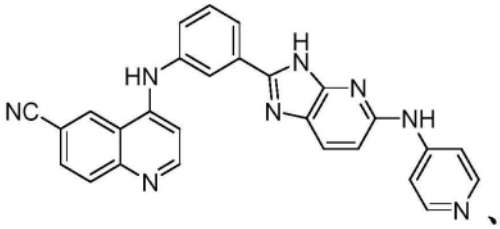
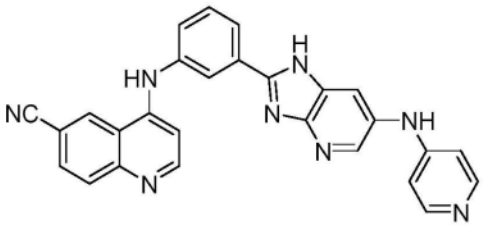
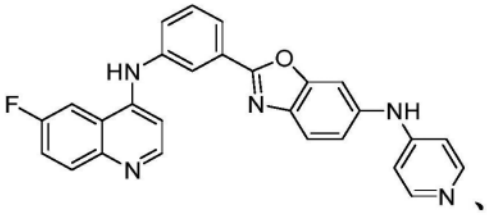
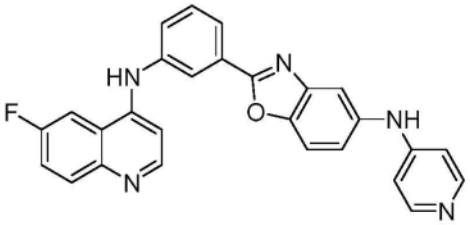
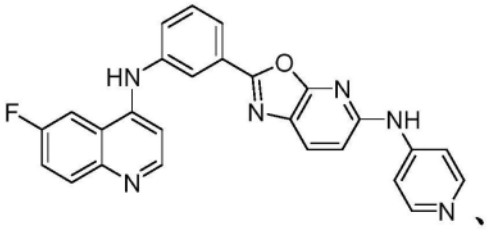
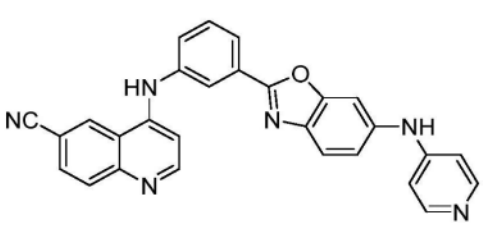
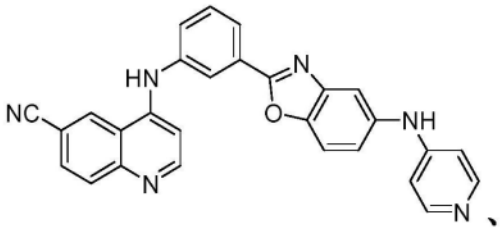
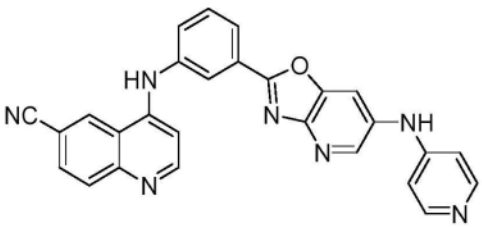
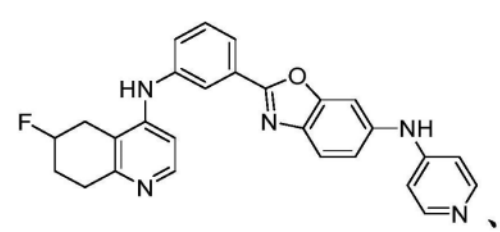
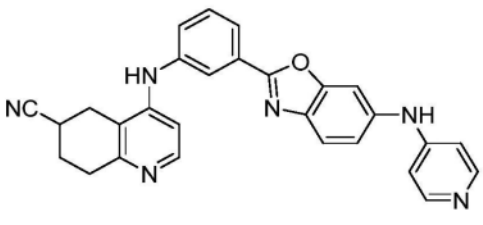
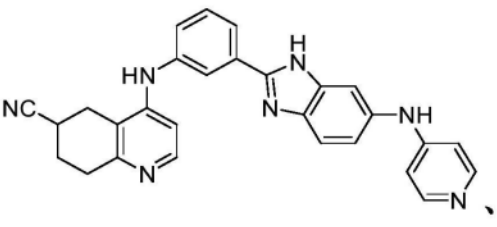
[0402] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是其中$R_1$是且$G_1$和$G_2$

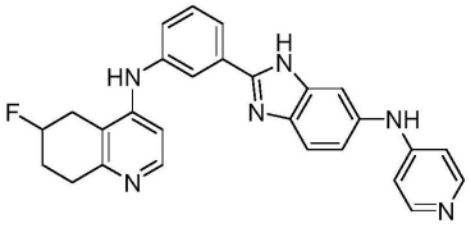
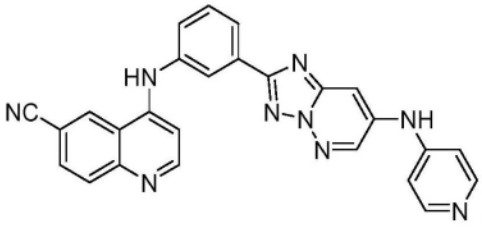
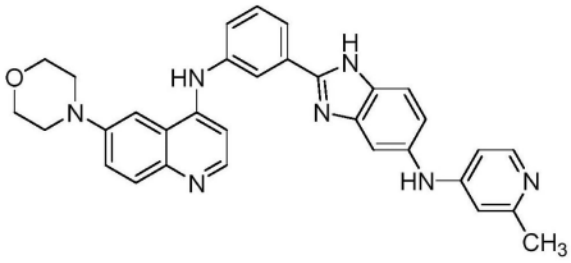
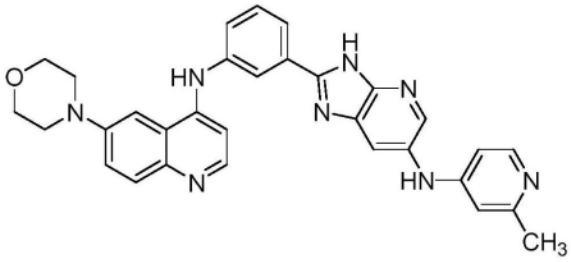


是-N-和-CH-,或者-CH-和-N-。

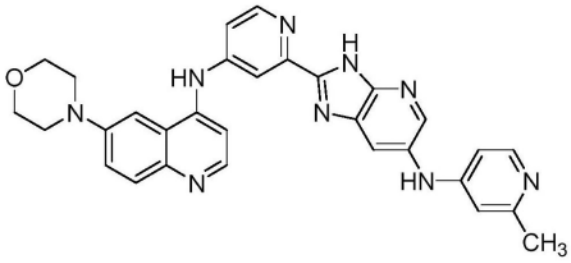
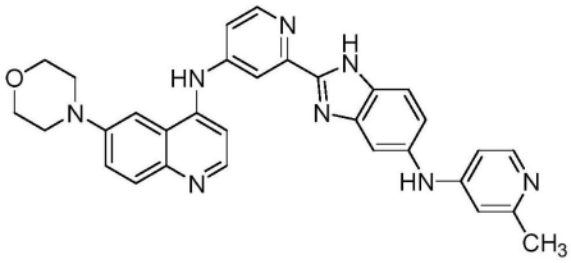
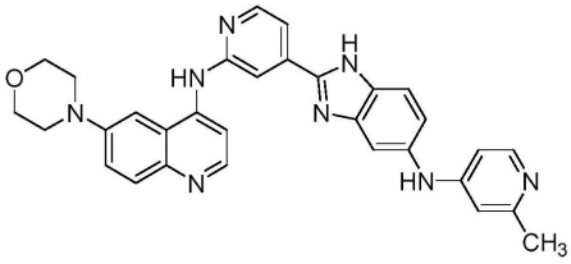
[0403] 在某些实施方案中,式Ia的化合物是,其中$R_1$是、、、、、、,且$J_1$、$J_2$、$J_3$、$J_4$、$J_5$、$J_6$和$J_7$中的每个独立地是-N-或-CF。

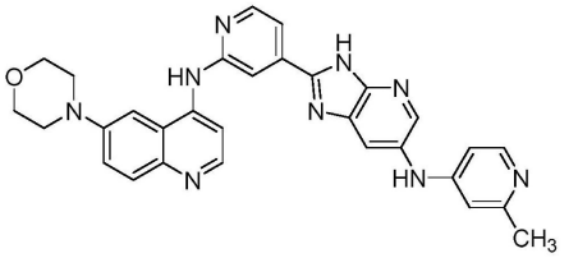
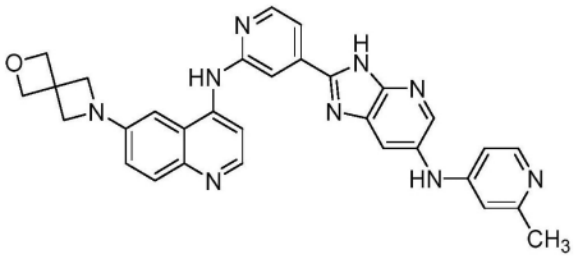
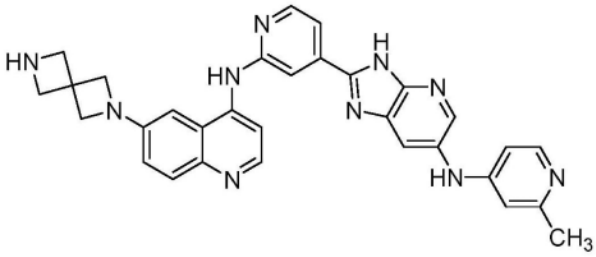
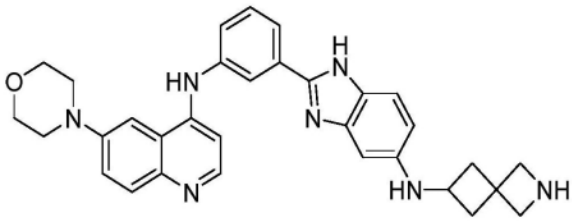
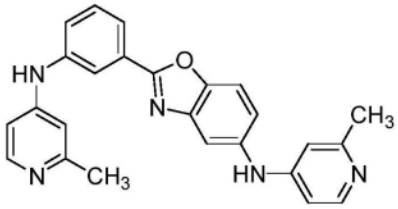
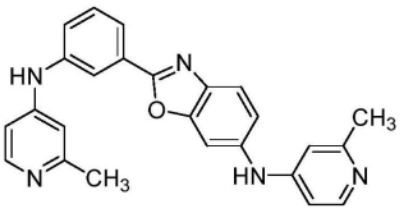
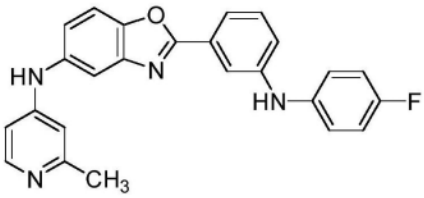
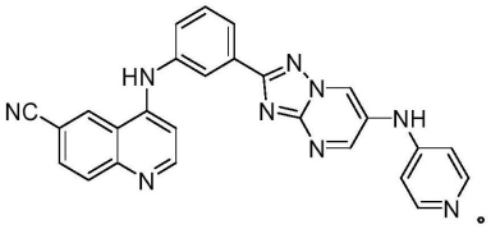
[0404] 在某些实施方案中,式Ib的化合物是

[0405] 、、、、、、、、、、、、、、、、

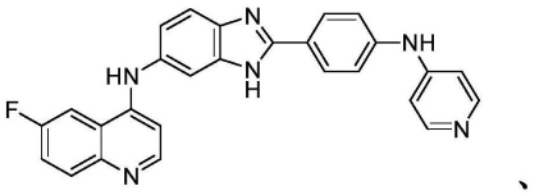
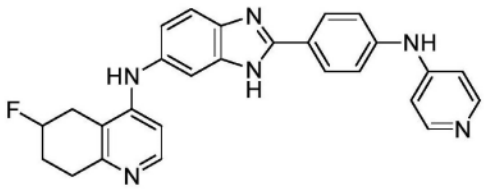
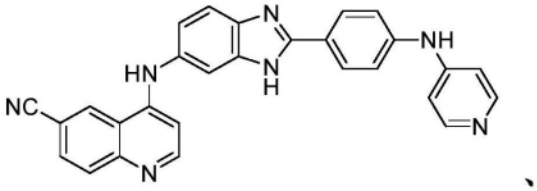
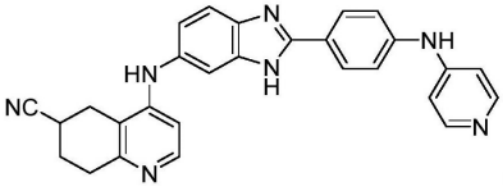
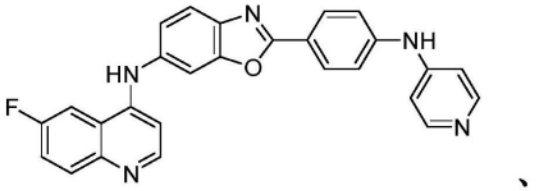
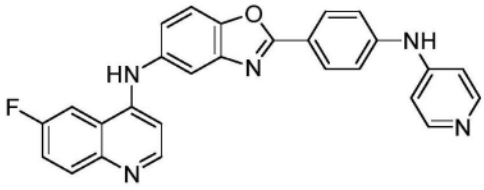
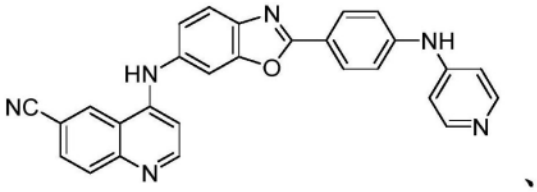
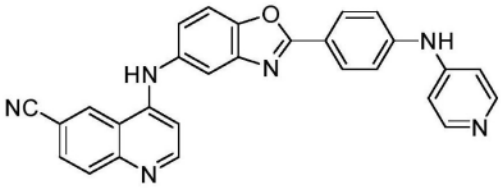
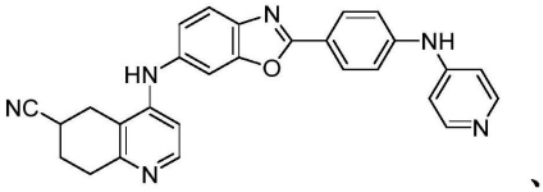
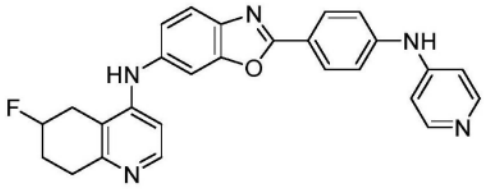
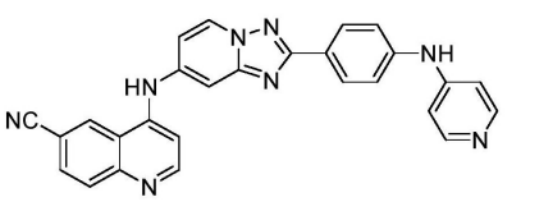
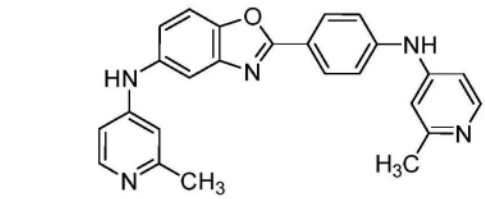
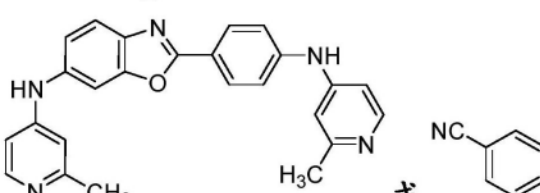
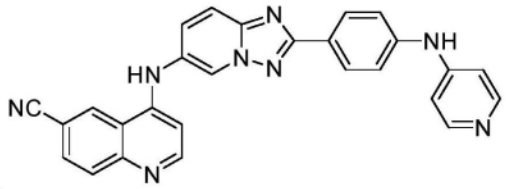

、

、

、

、

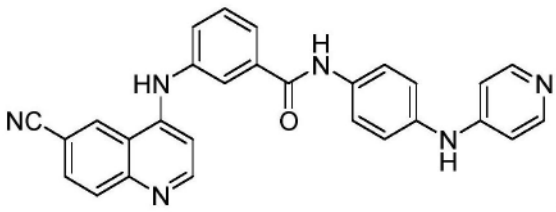
[0406]

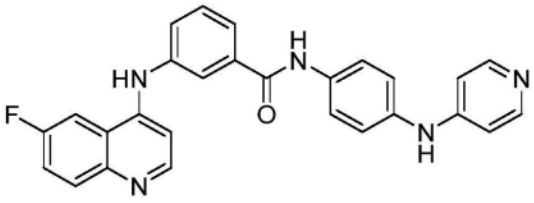
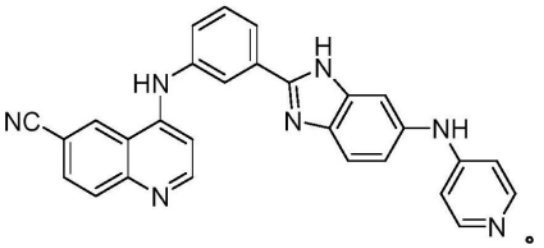

、

、

、

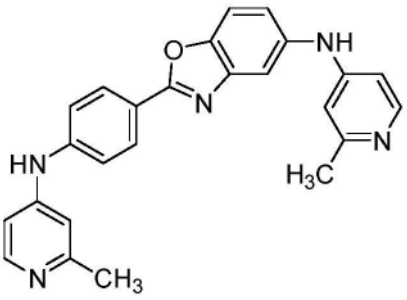
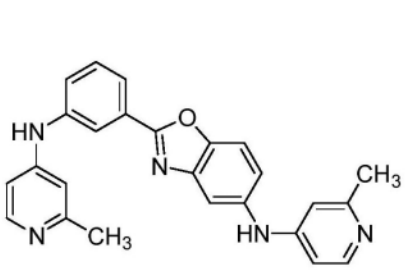
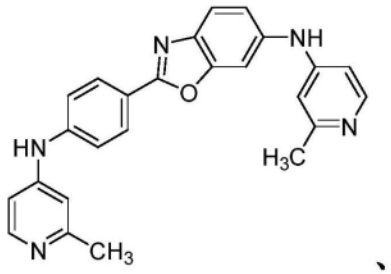
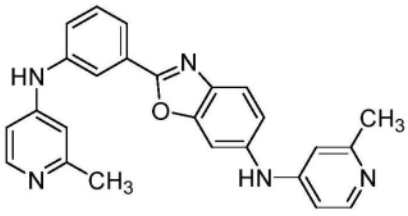
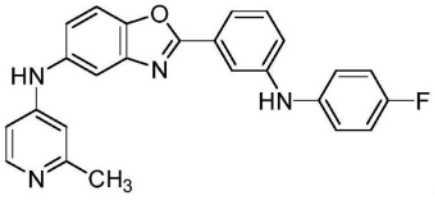
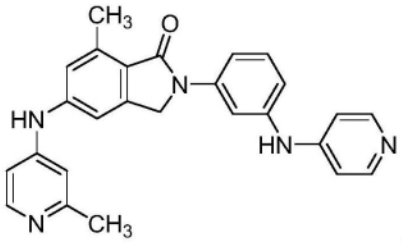
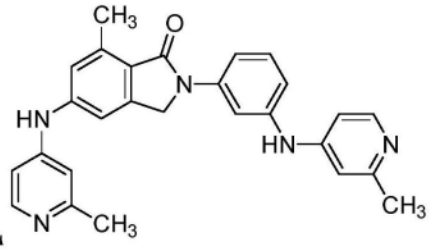
[0407] 、、、、、、、或。

[0408] 在某些实施方案中,式Ic的化合物是

[0409] 、、、、、、、、、、、、、、或。

[0410] 在某些实施方案中,所述化合物是、


或

。

[0411] 在某些实施方案中，所述化合物是

、

、

、

、

、

或

。

[0412] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物分别选自实施例2-45中的化合物2-45。

[0413] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物分别选自实施例22、31和39-45中的化合物22、31和39-45。

[0414] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物选自如在表1中所示的化合物3、18-21、26、27、30、32-34和37-45。

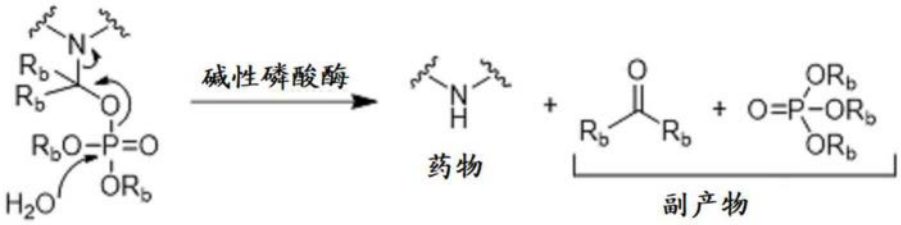
[0415] 在本文公开的实施方案中的任一个中，所述化合物是如在表2中所示的化合物2。

[0416] 前药

[0417] 在某些实施方案中，本文描述的化合物中的任何一种可以通过向其中的一个或多个官能团连接可切割的部分而制成前药。参见，例如，J.Med.Chem.，第61卷，第62-80页(2018)；J.Med.Chem.，第61卷，第6308-6327页(2018)；和J.Med.Chem.，第61卷，第3918-

3929页(2018)。在某些实施方案中,所述部分在暴露于刺激后是可切割的。这样的刺激的非限制性实例包括温度、电磁辐射、声波振动、pH、溶剂以及在活生物体体表或体内发现的物质和过程。在某些实施方案中,所述可切割的部分在与活生物体接触后被除去。在某些实施方案中,所述可切割的部分在与酶接触后被除去。在某些实施方案中,所述可切割的部分在与碱性磷酸酶接触后被除去。在某些实施方案中,所述可切割的部分是膦酰氧基甲基部分,其如下面方案A中所示被切割。

[0418]




方案A

[0419] 调节Akt3的方法

[0420] Akt3也被称作RAC-γ丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶,是一种在人类中由Akt3基因编码的酶。已知Akt激酶是响应于胰岛素和生长因子的细胞信号传递的调节剂,并且与广泛的生物过程相关,包括但不限于细胞增殖、分化、细胞凋亡和肿瘤发生、以及糖原合成和葡萄糖摄取。已经证实Akt3受血小板源性生长因子(“PDGF”)、胰岛素和胰岛素样生长因子1(“IGF1”)刺激。

[0421] Akt3激酶活性介导一系列下游底物的丝氨酸和/或苏氨酸磷酸化。Akt3的核酸序列是本领域已知的。参见,例如,Genbank登记号AF124141.1:智人蛋白激酶Bγ mRNA,完整cds,其特别通过引用整体并入并提供下述核酸序列:

[0422] AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA

[0423] GAATATATAAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA

[0424] GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTCAGTG

[0425] GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT

[0426] CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA

[0427] GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA

[0428] ATGAATTGTAGTCCAACTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT

[0429] ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAAACTACTAGGTAAA

[0430] GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG

[0431] AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA

[0432] AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTTAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG

[0433] ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT

[0434] TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTGTC

[0435] TCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT

[0436] CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG

[0437] ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG

[0438] GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTTGTCATG

[0439] TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAAACTTTTTGAA

[0440] TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATCATTG

[0441] CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGATGCA

[0442] AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAAACTGGCAAGATGTATATGATAAA

[0443] AAGCTTGTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTTTGAT

[0444] GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGATGGT

[0445] ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCCTCAATTTTCCTACTCTGCAAGT

[0446] GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACTGAA

[0447] AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCGACAT

[0448] CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACACATA

[0449] CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTTTTTGCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTCTCA

[0450] TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA

[0451] (SEQ ID NO:1)。

[0452] Akt3的氨基酸序列也是本领域已知的。参见,例如,UniProtKB/Swiss-Prot登记号Q9Y243(Akt3_人),其特别通过引用整体并入并提供下述氨基酸序列:

[0453] MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ

[0454] LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS

[0455] PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK

[0456] KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE

[0457] RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA

[0458] ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM

[0459] EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP

[0460] PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

[0461] (SEQ ID NO:2)。

[0462] Akt3的结构域结构综述在Romano,Scientifica,第2013卷(2013),文章ID 317186,第12页,并包括N-端普列克底物蛋白同源性结构域(“PH”)、随后的催化性激酶结构域(“KD”)和C-端调节性疏水区域。KD和调节性结构域对于由Akt蛋白激酶介导的生物学作用都是重要的,并且在三种Akt同种型之间表现出最大程度的同源性。PH结构域结合脂质底物,诸如磷脂酰肌醇(3,4)二磷酸(“PIP2”)和磷脂酰肌醇(3,4,5)三磷酸(“PIP3”)。ATP结合位点大约位于催化性激酶结构域的中间,其与AGC激酶家族的其它组分(诸如p70 S6激酶(“S6K”)和p90核糖体S6激酶(“RSK”)、蛋白激酶A(“PKA”)和蛋白激酶B(“PKB”))具有相当大程度(substantial degree)的同源性。疏水调节性部分是AGC激酶家族的典型特征。参考SEQ ID NO:2,通常认为Akt 3具有如下概述的分子加工和结构域结构。

[0463] 分子加工:

[0464]

| 特征关键 | 位置 | 长度 | 描述 |
|---|---|---|---|
| 起始甲硫氨酸 | 1 | 1 | 被除去 |
| 链 | 2-479 | 478 | Akt3 |

[0465] 区域:

| 特征关键 | 位置 | 长度 | 描述 |
|---|---|---|---|
| 结构域 | 5-107 | 103 | PH |
| 结构域 | 148-405 | 258 | 蛋白激酶 |
| 结构域 | 406-479 | 74 | AGC-激酶，C-端 |
| 核苷酸结合 | 154-162 | 9 | ATP |

[0466]

[0467] 位点：

| 特征关键 | 位置 | 长度 | 描述 |
|---|---|---|---|
| 活性部位 | 271 | 1 | 质子受体 |
| 结合位点 | 177 | 1 | ATP |

[0468]

[0469] SEQ ID NO:2的起始甲硫氨酸对于Akt3功能是一次性的。因此,在某些实施方案中,所述化合物直接地或间接地调节具有下述氨基酸序列的Akt3的表达或生物利用度:

[0470] SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNFSVAKCQ

[0471] LMKTERPKPNTFIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEEREEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS

[0472] PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYYAMKILK

[0473] KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE

[0474] RVFSEDRTRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA

[0475] ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM

[0476] EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP

[0477] PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

[0478] (SEQ ID NO:3)。

[0479] 为了完全活化Akt3,需要磷酸化两个特定位点,一个在激酶结构域中(Thr-305,参考SEQ ID NO:2)且另一个在C-端调节区中(Ser-472,参考SEQ ID NO:2)。Akt3的PH结构域和TCL1A之间的相互作用增强Akt3磷酸化和活化。IGF-1导致Akt3的活化,这可能在调节细胞存活中发挥作用。

[0480] 在某些实施方案中,如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物是Akt3的抑制剂。在其它实施方案中,如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物是Akt3的活化剂。

[0481] 药物组合物

[0482] 本发明的一些方面涉及给受试者施用有效量的组合物以达到特定结果。因此可以以适合药用的任何方式配制根据本发明的方法有用的小分子组合物。

[0483] 本发明的制剂在药学上可接受的溶液中施用,所述溶液可以常规地含有药学上可接受的浓度的盐、缓冲剂、防腐剂、相容的载体、辅助剂和任选的其它治疗成分。

[0484] 为了用于治疗,可以通过允许所述化合物被适当靶细胞摄取的任何模式给受试者施用有效量的化合物。可以通过技术人员已知的任何方式完成“施用”本发明的药物组合物。具体的施用途径包括但不限于口服、透皮(例如,经由贴剂)、胃肠外注射(皮下、真皮内、肌肉内、静脉内、腹膜内、鞘内等)或粘膜(鼻内、气管内、吸入、直肠内、阴道内等)。注射可以是推注或连续输注。

[0485] 例如,根据本发明的药物组合物经常通过静脉内、肌肉内或其它胃肠外方式施用。它们还可以通过鼻内应用、吸入、局部、口服或作为植入物施用;甚至直肠或阴道使用是可能的。合适的液体或固体药物制品形式是例如用于注射或吸入的水溶液或盐水溶液、微囊化的、螺卷化的(encochleated)、包被到微小金颗粒表面上的、包含在脂质体中的、经雾化的、气雾剂、用于植入皮肤的小丸、或被干燥到锋利物体上(以刮入到皮肤中)的。药物组合物还包括颗粒剂、粉剂、片剂、包衣片剂、(微)胶囊剂、栓剂、糖浆剂、乳剂、混悬液、乳膏剂、滴剂,或具有活性化合物的延迟释放的制品,在所述制品中,赋形剂和添加剂和/或助剂(auxiliary)诸如崩解剂、粘合剂、包衣剂、膨胀剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂或增溶剂如上所述按惯例使用。所述药物组合物适合用于多种药物递送系统。关于药物递送的现有方法的简要综述,参见Langer R(1990)Science 249:1527-33。

[0486] 在用于本发明的方法中的组合物中包括的化合物的浓度可以在从约1nM至约100μM的范围内。据信有效剂量是在约10皮摩尔/kg至约100微摩尔/kg范围内。

[0487] 药物组合物优选地以剂量单位制备和施用。液体剂量单位是用于注射或其它胃肠外施用的小瓶或安瓿。固体剂量单位是片剂、胶囊剂、粉剂和栓剂。为了治疗患者,可能需要不同的剂量,取决于化合物的活性、施用方式、施用目的(即预防性或治疗性)、障碍的性质和严重程度、患者的年龄和体重。通过以单个剂量单位或几个较小剂量单位的形式单次施用,可以进行给定剂量的施用。本发明还考虑以相隔数天、数周或数月的特定间隔重复和多次施用剂量。

[0488] 组合物可以以本身(纯的)或以药学上可接受的盐的形式施用。当用于药物中时,盐应该是药学上可接受的,但非药学上可接受的盐可以方便地用于制备其药学上可接受的盐。这样的盐包括但不限于从以下酸制备的那些盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、马来酸、乙酸、水杨酸、TsOH(对甲苯磺酸)、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、甲酸、丙二酸、琥珀酸、萘-2-磺酸和苯磺酸。这样的盐也可以制备为碱金属或碱土金属盐,诸如羧酸基团的钠、钾或钙盐。

[0489] 合适的缓冲剂包括:乙酸和盐(1-2%w/v);柠檬酸和盐(1-3%w/v);硼酸和盐(0.5-2.5%w/v);以及磷酸和盐(0.8-2%w/v)。合适的防腐剂包括苯扎氯铵(0.003-0.03%w/v);氯丁醇(0.3-0.9%w/v);对羟基苯甲酸酯(0.01-0.25%w/v);以及硫柳汞(0.004-0.02%w/v)。

[0490] 适合用于胃肠外施用的组合物方便地包括可以与接受者的血液等渗的无菌水性制品。可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、磷酸盐缓冲盐水和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常被用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性的矿物油或非矿物油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可以用于制备注射剂。适用于皮下、肌肉内、腹膜内、静脉内等施用的载体制剂可以参见Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,PA。

[0491] 在本发明中有用的化合物可以以超过两种这样的化合物的混合物递送。除了化合物的组合外,混合物还可以包括一种或多种辅助剂。

[0492] 多种施用途径是可用的。当然,选择的特定模式将取决于选择的特定化合物、受试者的年龄和总体健康状况、正在治疗的特定病症和治疗效果所需的剂量。本发明的方法可以使用医学上可接受的任何施用模式来实施,这意味着产生有效水平的应答而不造成临床

上不可接受的不良作用的任何模式。在上面讨论了优选的施用模式。

[0493] 所述组合物可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过制药领域众所周知的任何方法制备。所有方法包括以下步骤:使所述化合物与构成一种或多种助剂(accessory ingredient)的载体混合。一般而言,如下制备所述组合物:使所述化合物与液体载体、精细粉碎的固体载体或二者均匀地且密切地混合,然后,如果必要的话,使产品成形。

[0494] 其它递送系统可以包括限时释放、延迟释放或持续释放递送系统。这样的系统可以避免所述化合物的重复施用,从而为受试者和医师增加方便。许多类型的释放递送系统是本领域普通技术人员可得到的和已知的。它们包括基于聚合物的系统诸如聚(丙交酯-乙交酯)、共聚草酸酯、聚己内酯、聚酰胺酯、聚原酸酯、聚羟基丁酸和聚酸酐。含有药物的前述聚合物的微胶囊描述于,例如,美国专利号5,075,109。递送系统还包括非聚合物系统,它们是:脂质,包括甾醇类诸如胆固醇、胆固醇酯和脂肪酸,或中性脂肪诸如甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯;水凝胶释放系统;硅橡胶系统;基于肽的系统;蜡包衣;使用常规粘合剂和赋形剂的压片;部分熔合的植入物;等。具体实例包括但不限于:(a)侵蚀系统,其中本发明的试剂以在基质内的形式包含在其中,诸如在美国专利号4,452,775、4,675,189和5,736,152中描述的那些,和(b)扩散系统,其中活性组分以受控速率从聚合物渗透,诸如在美国专利号3,854,480、5,133,974和5,407,686中描述的。另外,可以使用基于泵的硬件递送系统,其中的一些适合用于植入。

[0495] 治疗疾病的方法

[0496] 在另一个方面,在有此需要的受试者中治疗疾病的方法包括给所述受试者施用有效量的如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物。

[0497] 在某些实施方案中,所述疾病选自神经变性疾病、恶病质、厌食、肥胖、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎性反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、自身免疫性疾病、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。

[0498] 在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物调节免疫细胞中的Akt3。免疫细胞的非限制性实例包括T细胞(例如,T调节细胞(“Treg”))、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞(例如,星形胶质细胞、小胶质细胞或少突神经胶质细胞)。在某些实施方案中,所述免疫细胞是Treg。在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物活化Akt3信号传递。在其它实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物抑制Akt3信号传递。在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物调节Treg中的Akt3。发明人惊讶地发现,在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物增加Treg活性或产生,而在其它实施方案中,所述化合物减少Treg活性或产生。发明人还惊讶地发现,在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物活化Akt3信号传递,而在其它实施方案中,所述化合物抑制Akt3信号传递。

[0499] 神经变性疾病

[0500] 在某些实施方案中,描述了在有此需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法,所述方法包括通过给所述受试者施用有效量的如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物来调节Akt3信号传递。在某些实施方案中,所述神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易小体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多神经病、多发性硬化和它们的组合。

[0501] 当脑或周围神经系统中的神经细胞随着时间的推移失去功能并最终死亡时,就会发生神经变性疾病。在许多神经变性疾病中,慢性神经炎症促进疾病进展。尽管当前的治疗可能有助于缓解与神经变性疾病相关的一些身体或精神症状,但目前还没有减慢疾病进展的方法,也没有已知的治愈方法。

[0502] 虽然造成神经变性过程的机制尚不清楚,但越来越多的证据表明免疫和免疫系统在神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化、脊髓性肌萎缩、家族性淀粉样多神经病和ALS的发病机制中的关键作用。Treg是抑制免疫应答的$CD4^+$T细胞的一个子集,并且是自我耐受和免疫稳态的重要介质(参见Sakaguchi,等人,Cell,133,775-787(2008))。有证据表明,Treg在神经变性疾病的进展中起重要作用。例如,Akt3可以调节天然的Treg的抑制功能和诱导的Treg的极化,且因此,调节免疫细胞中的Akt3可以调节免疫应答。更具体地说,活化免疫细胞中的Akt3可以导致增加的免疫抑制性应答,而抑制免疫细胞中的Akt3可以导致降低的免疫抑制性应答。不受任何一种理论束缚,据信调节免疫细胞中的Akt3信号传递可以用于治疗和预防神经变性疾病。

[0503] 在某些实施方案中,描述了在有此需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法,所述方法包括以有效诱导免疫抑制性应答和治疗或延迟所述疾病的进展的量给所述受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3活化剂。在某些实施方案中,所述Akt3活化剂通过增加免疫抑制细胞的抑制功能来调节免疫应答。在某些实施方案中,在免疫细胞中选择性地活化Akt3。示例性的免疫细胞包括但不限于T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞,诸如星形胶质细胞、小胶质细胞和少突神经胶质细胞。在一个优选的实施方案中,在Treg中活化Akt3。在某些实施方案中,所述Akt3活化剂还可以用于增加或促进Treg的活性或产生,增加Treg对细胞因子(诸如IL-10)的产生,增加Treg的分化,增加Treg的数目,或增加Treg的存活。

[0504] 在某些实施方案中,描述了在有此需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法,所述方法包括以有效抑制免疫抑制性应答和治疗或预防所述疾病的进展的量给所述受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3抑制剂。在某些实施方案中,如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3抑制剂通过减少免疫抑制性应答或增加免疫刺激性应答来调节免疫应答。在某些实施方案中,在免疫细胞中选择性地抑制Akt3。示例性的免疫细胞包括但不限于T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞,诸如星形胶质细胞、小胶质细胞和少突神经胶质细胞。在一个优选的实施方案中,在Treg中抑制Akt3。

[0505] 在一个实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物可以治疗或预防ALS。ALS也称为Lou Gehrig氏病,是一种影响脑和脊髓中的运动神经元的进行性神经变性疾病。ALS的症状包括但不限于说话、吞咽、行走、移动和呼吸的困难。ALS通常影响40至70岁之间的男性和女性。有两种不同类型的ALS:散发性的和家族性的。散发性的ALS是在美国最常见的该疾病的形式,占所有病例的90%至95%。家族性的ALS与Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD1)中的突变有关。氧化性应激、线粒体功能障碍、兴奋性中毒、蛋白质聚集、内质网应激、轴突运输障碍、神经元-神经胶质相互作用的调节异常以及细胞凋亡都已被证明在有突变体SOD1存在下促进运动神经元损伤。不受任何一种理论束缚,据信Treg功能障碍在ALS的发展中起作用,并且Akt3调节剂的施用可以治疗或预防ALS的进展。一些患有快速进展的ALS的受试者具有Treg主转录因子FOXP3的缺乏,这导致Treg抑制功能受损。一个实施方案提供了通过以有效活化

免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量给有此需要的受试者施用Akt3活化剂在有此需要的受试者中治疗ALS的方法。在一个优选的实施方案中,在Treg中活化Akt3。

[0506] 在某些实施方案中,如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的Akt3活化剂向患有ALS的受试者的施用会减慢疾病进展和延长受试者的存活期。

[0507] 使用公开的Akt3调节剂可以治疗或预防其它运动神经元疾病,包括,例如,进行性延髓性麻痹、假性延髓麻痹、原发性侧索硬化、脊髓性肌萎缩和脊髓灰质炎后综合征。

[0508] 帕金森病是一种主要影响脑的特定区域(称为黑质)中产生多巴胺的神经元的神经变性障碍。帕金森病是一种进行性疾病,其随着时间的推移而恶化,因为更多的神经元受损或死亡。帕金森氏病中神经元死亡的原因尚不清楚。帕金森病的症状包括但不限于手、臂、腿、下巴或头部的震颤,四肢和躯干的僵硬,运动缓慢,以及平衡和协调受损。

[0509] 一个实施方案提供了通过以有效活化或抑制免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量给有此需要的受试者施用Akt3调节剂来治疗帕金森病的方法。在某些实施方案中,Akt3活化剂向患有帕金森病的受试者的施用将减慢或停止疾病向未受影响的脑区域的进展。

[0510] 在某些实施方案中,如果受试者具有帕金森病或其它神经变性疾病的家族史,可以将公开的如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的Akt3活化剂预防性地施用给受试者。在某些实施方案中,所述Akt3活化剂可以保护神经元免于疾病诱导或减慢疾病的诱导。

[0511] 亨廷顿病是一种进行性神经变性疾病。这种疾病的特征是脑中神经细胞的进行性破坏。亨廷顿病的症状包括但不限于不随意运动问题和随意运动障碍,诸如不随意抽搐(involuntary jerking)、肌强直、缓慢或异常的眼球运动、受损的步态、姿势和平衡、言语或吞咽的身体产生困难;认知损害,诸如难以组织、优先排序或专注于任务,缺乏灵活性或倾向于陷入思想、行为或行动,缺乏冲动控制,缺乏对自己的行为和能力的认识,处理思想或找词的缓慢,和学习新信息有困难;和精神病学障碍,诸如抑郁。在一个实施方案中,公开的Akt3调节剂可以减轻或减慢亨廷顿病症状的进展。

[0512] 一个实施方案提供了通过以有效活化或抑制免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量给受试者施用Akt3调节剂在有此需要的受试者中治疗亨廷顿病的方法。在某些实施方案中,Akt3调节剂可以在患有亨廷顿病的受试者中减慢或停止疾病症状的进展。在另一个实施方案中,Akt3调节剂可以改变Treg/Th17平衡。

[0513] 亨廷顿病很大程度上是遗传的。患有亨廷顿病的父母的每个孩子具有50/50的机会遗传这种疾病。在一个实施方案中,具有亨廷顿病家族史的受试者可以在疾病症状出现之前预防性施用公开的Akt3调节剂之一以预防或减慢疾病症状的表现。

[0514] 阿尔茨海默氏病是一种造成脑细胞退化并最终死亡的进行性障碍。阿尔茨海默氏病是痴呆的最常见原因,并且特点是思维、行为和社交技能的持续下降,从而破坏一个人独立运作的能力。阿尔茨海默氏病的症状包括但不限于记忆丧失、思维和推理能力受损、难以做出判断和决定、以及人格和行为的改变。虽然阿尔茨海默氏病的确切原因尚不完全清楚,但据信核心问题是脑蛋白的功能障碍,这会破坏神经元功能并释放一系列毒性事件。损伤最常始于控制记忆的脑区域,但该过程开始于第一个症状之前数年。神经元的损失以某种可预测的方式扩散到脑的其它区域。在疾病晚期之前,脑已经明显萎缩。β-淀粉样蛋白斑块和tau蛋白缠结最常归因于在阿尔茨海默氏病中神经元的大部分损伤和功能障碍。

[0515] 一个实施方案提供了通过以有效活化Treg中的Akt3和活化脑中的下游神经保护途径的量给受试者施用Akt3活化剂在受试者中治疗阿尔茨海默氏病的方法。在另一个实施方案中,给受试者施用有效量的Akt3活化剂以减少或消除阿尔茨海默氏病的症状或减慢疾病进展。

[0516] 另一个实施方案提供了通过以有效抑制Treg中的Akt3和诱导免疫应答或降低免疫抑制性应答的量给受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的Akt3抑制剂在受试者中治疗或预防阿尔茨海默氏病的进展的方法。在某些实施方案中,Treg中的Akt3的抑制导致β-淀粉样蛋白斑块清除、神经炎症应答的减轻和认知减退的逆转。

[0517] 脊髓性肌萎缩(“SMA”)是一组慢性神经肌肉障碍,其特征是运动神经元的进行性丧失和肌肉萎缩。SMA通常分为四种类型,它们在严重程度和疾病表现出的生命阶段方面不同。这些类型是:

[0518] SMA1或Werdnig-Hoffmann病,其在年龄0-6个月期间表现出(“婴儿型”SMA);

[0519] SMA2或Dubowitz病,其在年龄6-18个月期间表现出(“中间”SMA);

[0520] SMA3或Kugelberg-Welander病,其在年龄1岁后表现出(“青少年型”SMA);和

[0521] SMA4,其在成年期表现出(“成人型”SMA)。

[0522] 最严重的SMA1形式有时被称为SMA0(“严重婴儿型”SMA)。SMA的征象和症状因类型而异,但最常见的包括但不限于跛行(limpness)或翻倒倾向,坐、站或行走的困难,呼吸肌无力,颤搐,以及进食和吞咽的困难。所有类型的SMA都已经与SMN1基因中的外显子缺失和/或点突变相关联,从而阻止SMN蛋白的表达。根据类型,可以用各种基因疗法、辅助营养和呼吸、矫形外科和它们的组合来治疗SMA。神经保护性药物有望作为稳定运动神经元损失的方法,但目前可得到的候选物尚未通过临床试验成功推进。因此,需要更多的候选神经保护性药物来治疗SMA。

[0523] 一个实施方案提供了通过以有效使运动神经元能够存活的量给受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的Akt3调节剂在受试者中治疗SMA的方法。在另一个实施方案中,给受试者施用有效量的Akt3调节剂以减少或消除SMA的症状或减慢疾病进展。

[0524] 多发性硬化(“MS”)是一种疾病,其中脑和脊髓中的神经细胞脱髓鞘,导致神经细胞损伤并破坏整个神经系统中的信号传输。患有MS的人可以经历几乎任何神经学征象/症状,其中自主神经、视觉、运动和感觉障碍是最常见的。MS的确切原因尚不清楚,但被认为是遗传因素(诸如主要组织相容性复合物中的染色体畸变)和环境因素(诸如暴露于传染原和毒素)的组合。MS的治疗(包括但不限于药物和物理疗法)试图在急性发作后恢复受影响区域的功能并防止新发作发生。尚无已知的MS治愈方法,并且许多当前药物虽然效果适中,但可以产生严重的副作用并且耐受性差。因此,需要新的药物来实现MS的安全的、有效的恢复性和预防性治疗。

[0525] 一个实施方案提供了通过以有效恢复发作后的功能丧失和/或防止发作发生的量给受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的Akt3调节剂在受试者中治疗MS的方法。在另一个实施方案中,给受试者施用有效量的Akt3调节剂以减少或消除MS的症状或减慢疾病进展。

[0526] 重量减轻

[0527] 在某些实施方案中,本文中公开了治疗或预防极度重量减轻的方法,所述方法包

括给有此需要的受试者施用本文公开的化合物。重量减轻障碍的非限制性实例包括恶病质、厌食和神经性厌食。一种示例性的方法包括通过施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物在有此需要的受试者中抑制Akt3。不受任何一种理论束缚,据信Akt3在脂肪生成中起重要作用。白色脂肪生成需要转录级联的活化,所述转录级联包含许多转录因子的连续诱导,所述转录因子包括但不限于FOXO1、C/EBP家族的几个成员和PPARγ。FOXO1是脂肪生成的基本负调节剂,并且主要通过包括Akt在内的酶对多个残基的磷酸化/乙酰化而受控制。FOXO1也可以由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶SGK1控制。SGK1是PI3K的下游并且可以在磷酸化后抑制FOXO1。SGK1受丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶WNK1调节,WNK1也可以受Akt和SGK1调节。Akt3通过WNK1的磷酸化抑制脂肪生成,导致SGK1活性下调和SGK-1介导的FOXO1抑制。在一个实施方案中,Treg中的Akt3的抑制可以促进脂肪生成并逆转疾病诱导的重量减轻。

[0528] 恶病质或消瘦综合征是一种多因素综合征,其特征是骨骼肌持续丧失,其不可通过常规营养支持完全逆转并导致进行性功能障碍。恶病质是如此具有破坏性,以至于当身体感觉到缺乏营养时,它会利用其它能量来源,即骨骼肌和脂肪组织。它影响大多数晚期癌症患者,并与抗感染能力、治疗耐受性、对治疗的应答、生活质量和存活持续时间的下降相关。在一个实施方案中,所述恶病质是由慢性疾病造成,所述慢性疾病诸如,但不限于癌症、炎性疾病、神经变性疾病、病原性感染、免疫缺陷障碍、重量增加障碍、重量减轻障碍、激素失衡、结节性硬化症、视网膜色素变性、充血性心力衰竭和它们的组合。一个实施方案提供了通过以有效减轻恶病质的症状的量给受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3抑制剂在有此需要的受试者中治疗恶病质的方法。另一个实施方案提供了通过以有效促进受试者的脂肪生成的量给受试者施用如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3抑制剂在有此需要的受试者中促进重量增加的方法。在一个实施方案中,可以给疑似易感恶病质的受试者(例如,已经诊断出癌症或其它疾病的受试者)预防性地施用Akt3抑制剂以预防或减慢恶病质综合征的表现。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗恶病质。

[0529] 神经性厌食是一种进食障碍,其特征是处于生长中的儿童的重量减轻或重量增加不足,难以维持适合身高、年龄和身材的适当的体重,和通常变形的身体形象。治疗厌食的首要目标之一是恢复正常体重。在某些实施方案中,本文中公开的式Ia、Ib或Ic的化合物抑制已被雌二醇过度活化的Akt3,雌二醇的水平在患有厌食的受试者中增加。在某些实施方案中,本文中公开的式Ia、Ib或Ic的化合物可以用于治疗厌食。在一个实施方案中,可以以有效促进脂肪生成和逆转极度重量减轻的量将公开的式Ia、Ib或Ic的化合物的Akt3抑制剂施用给被诊断出厌食的受试者。

[0530] 肥胖和肥胖的并发症

[0531] 据估计,以体重增加为特征的疾病(例如,肥胖)仅在美国就影响40%的成年人以及20%的儿童和青少年,而且那些数字呈上升趋势。参见“Overweight&Obesity:Data&Statistics”,美国疾病控制与预防中心,2020年4月3日访问。以身体质量指数>30kg/$m^2$为特征的肥胖会增加各种疾病(例如,心血管疾病和2型糖尿病)的可能性。Akt3活化已被证明对肥胖具有保护作用。在一个实施方案中,治疗肥胖的方法包括以有效逆转或预防所述疾病的影响的量给患有肥胖或有发展肥胖风险的受试者施用Akt3活化剂。

[0532] 在某些实施方案中,将本文中公开的调节Akt3的化合物用于治疗肥胖和/或肥胖

的并发症。在某些实施方案中,所述肥胖的并发症选自葡萄糖耐受不良、肝性脂肪变性、血脂异常和它们的组合。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗肥胖和/或肥胖的并发症。

[0533] 炎性疾病

[0534] Akt3信号传递已经与促进炎性疾病的慢性或急性炎症相关联。一个实施方案提供了在有此需要的受试者中治疗或预防炎性疾病的方法,所述方法包括以有效调节Akt3信号传递和治疗或延迟所述疾病的进展的量给所述受试者施用包含Akt3调节剂的组合物。在某些实施方案中,所述Akt3调节剂活化Akt3信号传递和/或增加Treg活性或产生,从而导致免疫抑制作用。

[0535] 炎性疾病的非限制性实例包括特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

[0536] 病毒诱导的炎性反应

[0537] Akt3信号传递已经与促进病毒诱导的炎性疾病的急性免疫应答相关联,所述炎性疾病诸如严重急性呼吸综合征(“SARS”)和冠状病毒疾病2019(“COVID-19”)。因此,在一个实施方案中,在有此需要的受试者中治疗病毒诱导的炎性疾病的方法包括以有效逆转或减慢所述疾病的进展的量给所述受试者施用Akt3调节剂。

[0538] 癌症

[0539] 在某些实施方案中,提供了在有此需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括通过给所述受试者施用有效量的如本文中描述的式Ia、Ib或Ic的化合物来调节Akt3信号传递。在某些实施方案中,式Ia、Ib或Ic的化合物抑制Akt3信号传递和/或减少Treg活性或产生,从而导致免疫应答活化效应。

[0540] 在某些实施方案中,所述癌症选自膀胱癌、脑癌、乳腺癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌、成人T-细胞白血病/淋巴瘤和它们的组合。

[0541] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于治疗白血病。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可用于治疗白血病。在这些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可在体内和离体用作刺激免疫应答的治疗剂。抑制Akt3并由此抑制或减少Treg介导的免疫抑制的能力能够实现更稳健的免疫应答。在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物也可用于刺激或增强涉及T细胞的免疫刺激性或活化性应答。在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于刺激或增强宿主中的免疫应答以通过选择性地抑制Akt3来治疗白血病。在这些实施方案中,可以以有效刺激受试者中的T细胞的量将本文中公开的化合物和组合物施用给受试者。用本文中公开的化合物和组合物可以治疗的白血病的类型包括但不限于急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、成人T-细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)和慢性粒-单核细胞白血病(CMML)。

[0542] 在某些实施方案中,ATLL几乎只在成人中被诊断出来,中位年龄在60多岁。在某些实施方案中,存在四种类型的ATLL:(1)急性的,(2)慢性的,(3)隐袭性的(smouldering),和(4)淋巴瘤性的。在某些实施方案中,急性ATLL是最常见的形式,且特征在于高白细胞计数、高钙血症、器官肿大和高乳糖脱氢酶。在某些实施方案中,淋巴瘤性ATLL表现为具有小于1%循环淋巴细胞的淋巴结。在某些实施方案中,慢性和隐袭性ATLL的特征在于较低侵袭性

的临床进程并且允许长期存活。在某些实施方案中,急性和淋巴瘤性ATLL的四年存活率小于5%。在某些实施方案中,ATLL的慢性和隐袭性形式分别具有26.9%和62%的四年存活率。在某些实施方案中,所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤是由人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-1)造成的。

[0543] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于治疗ATLL。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可用于治疗ATLL。在某些实施方案中,表达CD25和FoxP3的Treg可以转化成ATLL细胞。在某些实施方案中,ATLL细胞表现出活化的辅助/诱导T细胞表型,但表现出强免疫抑制活性。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物减少ATLL细胞的免疫抑制性应答。在其它实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物增加免疫刺激性应答以克服ATLL细胞的强免疫抑制活性。

[0544] 在某些实施方案中,本文中公开的可用于治疗白血病或ATLL的化合物和组合物减少或抑制免疫抑制性应答,诸如,但不限于天然的Treg(nTreg)细胞的免疫抑制功能以及常规T细胞向诱导的Treg(iTreg)的诱导。在这些实施方案中,被减少或抑制的nTreg细胞的免疫抑制功能是一种或多种抗炎细胞因子(诸如,但不限于IL10、TGFβ或它们的组合)的分泌。在某些实施方案中,用于治疗白血病或成人T-细胞白血病/淋巴瘤的方法包括给受试者施用第二活性剂,诸如,但不限于抗恶心药物、化疗药物或增效剂(例如,环磷酰胺)。

[0545] 自身免疫性疾病

[0546] 在某些实施方案中,所述疾病是自身免疫性疾病。自身免疫性疾病的非限制性实例包括失弛缓症、艾迪生病、成人斯蒂尔病、无丙种球蛋白血症、斑秃、淀粉样变性、强直性脊柱炎、抗肾小球基膜疾病、抗肾小管基膜抗体肾炎、抗磷脂综合征、自身免疫性血管性水肿、自身免疫性自主神经机能异常、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性心肌炎、自身免疫性卵巢炎、自身免疫性睾丸炎、自身免疫性胰腺炎、自身免疫性视网膜病变、自身免疫性荨麻疹、轴突和神经元神经病、巴洛病、白塞氏病、良性粘膜类天疱疮、大疱性类天疱疮、卡斯尔曼病、乳糜泻、恰加斯病、慢性炎症性脱髓鞘性多神经病、慢性复发性多病灶性骨髓炎、许-斯二氏综合征、嗜酸性肉芽肿、瘢痕性类天疱疮、耳蜗前庭综合征、冷凝集素疾病、先天性心脏传导阻滞、柯萨奇心肌炎、CREST综合征、克罗恩氏病、疱疹样皮炎、皮肌炎、德维克病(视神经脊髓炎)、盘状狼疮、Dressler综合征、子宫内膜异位症、嗜酸性食管炎、嗜酸性筋膜炎、结节性红斑、特发性混合性冷球蛋白血症、伊文思综合征、纤维肌痛、纤维化肺泡炎、巨细胞动脉炎(颞动脉炎)、巨细胞心肌炎、肾小球肾炎、古德帕斯彻氏综合征、肉芽肿性多血管炎、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎、溶血性贫血、亨诺-许兰紫癜、妊娠性类天疱疮、化脓性汗腺炎(反常性痤疮)、低丙种球蛋白血症、IgA肾病、IgG4相关的致硬化疾病、免疫性血小板减少性紫癜、包涵体肌炎、间质性膀胱炎、青少年关节炎、青少年糖尿病(1型糖尿病)、青少年肌炎、川崎病、兰伯特-伊顿综合征、白细胞碎裂性血管炎、扁平苔藓、硬化性苔癣、木样结膜炎、线状IgA病、狼疮、慢性莱姆病、梅尼埃尔氏病、微小性多血管炎、混合性结缔组织病、莫伦氏溃疡、穆-哈二氏病、多灶性运动神经病、多发性硬化、重症肌无力、肌炎、发作性睡病、新生儿狼疮、视神经脊髓炎、嗜中性粒细胞减少症、眼瘢痕性类天疱疮、视神经炎、复发性风湿病、儿科自身免疫性神经精神病学障碍、副肿瘤性小脑变性、阵发性夜间血红蛋白尿、帕里-龙贝格综合征、睫状体扁平部炎(周边葡萄膜炎)、Parsonage-Turner综合征、天疱疮、周围神经病、静脉周脑脊髓炎、恶性贫

血、POEMS综合征、结节性多动脉炎、多腺性综合征I型、多腺性综合征II型、多腺性综合征III型、风湿性多肌痛、多发性肌炎、心肌梗死后综合征、心包切开术后综合征、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、孕酮皮炎、银屑病、银屑病关节炎、纯红细胞再生障碍、坏疽性脓皮病、雷诺现象、反应性关节炎、反射性交感神经营养不良、复发性多软骨炎、不宁腿综合征、腹膜后纤维化、风湿热、类风湿性关节炎、结节病、施密特综合征、巩膜炎、硬皮病、舍格伦综合征、精子和睾丸自身免疫、僵人综合征、亚急性细菌性心内膜炎、Susac氏综合征、交感性眼炎、高安动脉炎、颞动脉炎(巨细胞动脉炎)、血小板减少性紫癜、托洛萨-亨特综合征、横贯性脊髓炎、溃疡性结肠炎、未分化结缔组织病、葡萄膜炎、血管炎、白癜风和Vogt-Koyanagi-Harada疾病。

[0547] 其它适应症

[0548] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物调节Akt3并被用于治疗海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。在某些实施方案中,所述移植排斥是移植物抗宿主病。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗视网膜色素变性。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于治疗缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。在某些实施方案中,所述缺血性组织损伤或创伤性组织损伤是脑的缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

[0549] 联合疗法的方法

[0550] 在某些实施方案中,可以将公开的化合物单独地或与一种或多种另外的治疗剂联合地施用给有此需要的受试者。在某些实施方案中,分开但同时施用所述化合物和所述另外的治疗剂。在某些实施方案中,所述化合物和所述另外的治疗剂作为相同组合物的一部分施用。在其它实施方案中,所述化合物和所述第二治疗剂分开且在不同时间,但作为相同治疗方案的一部分施用。

[0551] 在某些实施方案中,可以在施用第二治疗剂之前1、2、3、4、5、6小时或更多小时或1、2、3、4、5、6、7天或更多天给受试者施用第一治疗剂。在某些实施方案中,可以在第一次施用第二药剂之前每1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35或48天给受试者施用一个或多个剂量的第一药剂。本文公开的化合物可以是第一或第二治疗剂。

[0552] 在某些实施方案中,所述化合物和所述另外的治疗剂可以作为治疗方案的一部分施用。例如,如果第一治疗剂可以在每个第四天施用给受试者,则可以在第一天、第二天、第三天或第四天或其组合施用第二治疗剂。可以在整个治疗方案中重复施用第一治疗剂或第二治疗剂。

[0553] 示例性的另外的治疗剂包括但不限于:细胞因子,化学治疗剂,放射性核素,其它免疫治疗剂,酶,抗生素,抗病毒剂(例如,单独地或与核苷联合地用于治疗HIV或乙型或丙型肝炎的蛋白酶抑制剂),抗寄生虫剂(例如,蠕虫或原生动物),生长因子,生长抑制剂,激素,激素拮抗剂,抗体及其生物活性片段(包括人源化的、单链的和嵌合的抗体),抗原和疫苗制剂(包括佐剂),肽药物,抗炎药,结合Toll样受体(包括但不限于CpG寡核苷酸)以活化先天性免疫系统的配体,动员和优化适应性免疫系统的分子,活化或上调细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞和辅助性T-细胞的作用的其它分子,以及钝化(deactivate)或下调抑制物(suppressor)或调节性T-细胞的其它分子。

[0554] 基于待治疗的病症、障碍或疾病选择另外的治疗剂。例如,本发明的化合物可以与

一种或多种另外的药剂共同施用,所述另外的药剂的作用是增强或促进免疫应答或减少或抑制免疫应答。

[0555] 化学治疗剂

[0556] 在某些实施方案中,本发明的化合物可以与一种或多种化学治疗剂或促细胞凋亡剂组合。代表性的化学治疗剂包括但不限于安吖啶、博来霉素、白消安、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、crisantaspase、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、亚叶酸、多柔比星脂质体、柔红霉素脂质体、洛莫司汀、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉醇、培美曲塞、喷司他丁、丙卡巴肼、雷替曲塞、沙铂(satraplatin)、链佐星、替加氟-尿嘧啶、替莫唑胺、替尼泊苷、塞替派、硫鸟嘌呤、托泊替康、曲奥舒凡、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨或它们的组合。代表性的促细胞凋亡剂包括但不限于氟达拉滨星形孢菌素(fludarabinetaurosporine)、放线菌酮、放线菌素D、乳糖基神经酰胺、15d-PGJ(2)和它们的组合。

[0557] 抗炎药

[0558] 其它合适的另外的治疗剂包括但不限于抗炎剂。在某些实施方案中,所述抗炎剂可以是非甾体类、甾体类或它们的组合。一个实施方案提供了口服组合物,其含有约1%(w/w)至约5%(w/w)、通常约2.5%(w/w)的抗炎剂。非甾体类抗炎剂的代表性实例包括但不限于昔康类,诸如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康;水杨酸酯类,诸如阿司匹林、双水杨酯、贝诺酯、曲利塞特、safapryn、solprin、二氟尼柳和芬度柳;乙酸衍生物,诸如双氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、环氯茚酸、奥昔平酸、联苯乙酸和酮咯酸;芬那酸酯类,诸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟灭酸和托芬那酸;丙酸衍生物,诸如布洛芬、萘普生、苯噁洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚布洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噁洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸;吡唑类,诸如保泰松、羟布宗、非普拉宗、阿扎丙宗和三甲保泰松(trimethazone)。在某些实施方案中,也可以采用这些非甾体类抗炎剂的混合物。

[0559] 甾体类抗炎药的代表性实例包括但不限于皮质类固醇,诸如氢化可的松、羟基-曲安西龙、α-甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸二氟拉松、戊酸二氟米松、fluadrenolone、氟氯奈德、氟氢可的松、新戊酸氟米松、氟轻松(fluosinolone acetonide)、醋酸氟轻松、氟可丁丁酯(flucortine butylester)、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、flucetonide、氟氢可的松、difluorosone diacetate、fluradrenolone、氟氢可的松、二乙酸二氟拉松(diflurosone diacetate)、fluradrenolone acetonide、甲羟松、amcinafel、安西非特、倍他米松及其酯的平衡物、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、clescinolone、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、曲安西龙、及其混合物。

[0560] 免疫抑制剂

[0561] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物减少Treg活性或产生。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用在癌症的诱导疗法中。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物与其它免疫治疗剂、免疫调节剂、共刺激性活化激动剂、其它细胞因子和趋化因子和因子、疫苗、溶瘤病毒、细胞疗法、小分子和靶向疗法、化学疗法和辐射疗法联合使用。在某些实施方案中,所述免疫调节剂包括检验点抑制剂诸如抗-PD1、抗-CTLA4、抗-TIM3、抗-LAG3。在某些实施方案中,所述共刺激性活化激动剂包括抗-OX40、抗-GITR等。在某些实施方案中,所述细胞疗法包括经工程改造的T细胞、CAR-T、TCR-T细胞等。

[0562] 在某些实施方案中,将本文中公开的化合物与其它免疫治疗剂、免疫调节剂、生物制品(例如,抗体)、疫苗、小分子和靶向疗法、抗炎剂、细胞疗法(例如,经工程改造的Treg和其它类型的细胞)、化学疗法和辐射疗法联合使用。

[0563] 在某些实施方案中,通过静脉内、肌肉内或其它胃肠外方式将本文中公开的化合物(单独地或与其它药剂联合地使用)在体内施用给患者。还可以通过鼻内应用、吸入、直肠地、阴道地、局部地、口服地或作为植入物来施用它们。在其它实施方案中,离体应用本文中公开的化合物(单独地或与其它药剂联合地使用)以增强抑制性Treg(包括天然的treg、诱导-Treg,经工程改造的Treg和其它类型的抑制性T细胞)的功能,然后可以任选地使用它们来治疗患者。

[0564] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是免疫抑制剂。免疫抑制剂包括但不限于针对其它淋巴细胞表面标志物(例如,CD40、α-4整联蛋白)或针对细胞因子的抗体、融合蛋白(例如,CTLA-4-Ig(**Orencia®**)、TNFR-Ig(**Enbrel®**)、TNF-α阻滞剂诸如Enbrel、类克、Cimzia和Humira、环磷酰胺(“CTX”)(例如,**安道生®**、**Cytoxan®**、**Neosar®**、**Procytox®**和Revimmune™)、甲氨蝶呤(“MTX”)(例如,**Rheumatrex®**和**Trexall®**)、贝利木单抗(例如,**Benlysta®**)、其它免疫抑制性药物(例如,环孢素A、FK506样化合物、雷帕霉素化合物和类固醇)、抗增殖剂、细胞毒性剂和其它可以辅助免疫抑制的化合物。

[0565] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂可以是检验点抑制剂。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂可以是CTLA-4融合蛋白,诸如CTLA-4-Ig(阿巴西普)。CTLA-4-Ig融合蛋白可以与T-细胞上的共刺激性受体CD28竞争对抗原呈递细胞上的CD80/CD86(B7-1/B7-2)的结合,并从而起作用以抑制T-细胞活化。在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂是被称作贝拉西普的CTLA-4-Ig融合蛋白。贝拉西普含有两个氨基酸置换(L104E和A29Y),它们可以显著增加其在体内对CD86的亲合力。在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂是Maxy-4。

[0566] 在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂是CTX。CTX(**安道生®**、**Cytoxan®**、**Neosar®**、**Procytox®**和Revimmune™的通用名)也被称作环磷酰胺,是一种来自碓唑碱(oxazophorines)类的氮芥烷化剂。它可以用于治疗各种类型的癌症和一些自身免疫障碍。CTX是用于肾狼疮患者中的弥漫性增生性肾小球肾炎的主要药物。

[0567] 在某些实施方案中,可以在有此需要的患者中以有效量施用所述另外的治疗剂以降低抗-双链DNA(“抗-ds DNA”)自身抗体的血液或血清水平和/或降低蛋白尿。

[0568] 在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂可以增加血清中腺苷的量(参见,例如,

WO 08/147482)。例如,所述第二治疗剂可以是CD73-Ig、重组CD73或增加CD73的表达的另一种药剂(例如,细胞因子、单克隆抗体或小分子)(参见,例如WO 04/084933)。在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂是干扰素-β。

[0569] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂可以是抑制或减少Th1、Th17、Th22和/或其它细胞的分化、增殖、活性、细胞因子产生和/或细胞因子分泌的小分子,所述其它细胞分泌或者造成其它细胞分泌炎性分子,包括但不限于IL-1β、TNF-α、TGF-β、IFN-γ、IL-18IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP。在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂是与Treg相互作用、增强Treg活性、促进或增强Treg对IL-10的分泌、增加Treg的数目、增加Treg的抑制能力或其组合的小分子。

[0570] 在某些实施方案中,所述组合物增加Treg活性或产生。示例性的Treg增强剂包括但不限于糖皮质激素氟替卡松,沙美特罗,针对IL-12、IFN-γ和IL-4的抗体;维生素D3,和地塞米松,和它们的组合。

[0571] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是抗体,例如,针对促炎分子诸如IL-6、IL-23、IL-22或IL-21的功能阻断抗体。

[0572] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂包括核酸。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂包括核糖核酸。

[0573] 对神经变性疾病的联合治疗

[0574] 在某些实施方案中,本文公开的化合物可以与基于受试者的疾病状态选择的第二治疗剂一起施用。在某些实施方案中,所述第二治疗剂可以是对阿尔茨海默氏病的治疗。对阿尔茨海默氏病的当前治疗包括但不限于胆碱酯酶抑制剂,诸如多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏;美金刚;抗抑郁药,诸如西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和曲唑酮;抗焦虑药,诸如劳拉西泮和奥沙西泮;和抗精神病药,诸如阿立哌唑、氯氮平、氟哌啶醇、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。

[0575] 在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂可以是对ALS的治疗。目前对ALS有两种美国FDA批准的治疗:利鲁唑和依达拉奉。这两种药物都已被证明会减慢ALS的进展。除了利鲁唑和依达拉奉外,也可以使用靶向所述疾病的特定症状的药物治疗患有ALS的受试者。示例性的这样的药物包括但不限于减轻痉挛的药物,诸如解痉药(例如,巴氯芬、丹曲林和地西泮);帮助控制神经疼痛的药物,诸如阿米替林、卡马西平、度洛西汀、加巴喷丁、拉莫三嗪、米那普仑、去甲替林、普瑞巴林和文拉法辛;和帮助患者吞咽的药物,诸如苯海索或阿米替林。

[0576] 在一个实施方案中,所述另外的治疗剂可以是对帕金森病的治疗。对帕金森病的当前治疗包括但不限于卡比多巴-左旋多巴;多巴胺激动剂,诸如普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀;MAO B抑制剂,诸如司来吉兰、雷沙吉兰和沙芬酰胺;儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂,诸如恩他卡朋和托卡朋;抗胆碱能药,诸如苯扎托品和苯海索;和金刚烷胺。

[0577] 在某些实施方案中,所述第二治疗剂可以是对亨廷顿病的治疗。对亨廷顿病的当前治疗包括但不限于丁苯那嗪;抗精神病药,诸如氟哌啶醇、氯丙嗪、利培酮和喹硫平;金刚烷胺;左乙拉西坦;氯硝西泮;抗抑郁药,诸如西酞普兰、依他普仑、氟西汀和舍曲林;和抗惊厥药,诸如丙戊酸盐、卡马西平和拉莫三嗪。

[0578] 对重量减轻的联合治疗

[0579] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物可以与用于治疗恶病质或极度重量减轻的另外治疗剂一起施用给受试者。当前用于治疗恶病质和极度重量减轻的策略是通过使用食欲刺激剂来提高食欲,以确保营养的适当摄入。用食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT3拮抗剂和Cox-2抑制剂的药理学干预已被用于治疗癌症恶病质。

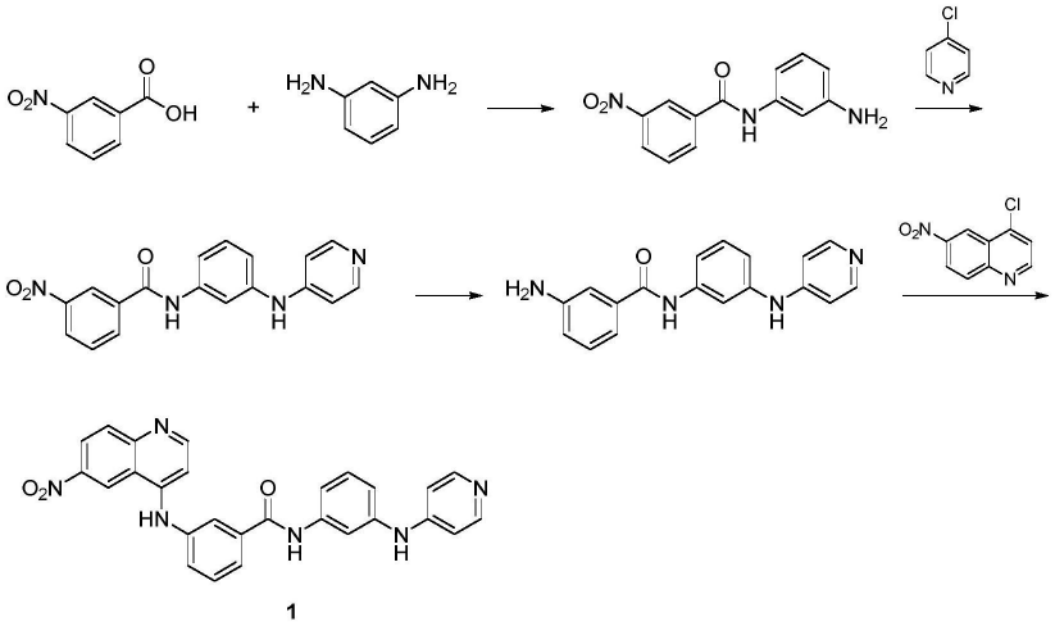
[0580] 在某些实施方案中,食欲刺激剂是例如维生素、矿物质或草药,包括但不限于锌、硫胺素或鱼油。在另一个实施方案中,所述食欲刺激剂是药物,包括但不限于屈大麻酚、甲地孕酮和氧雄龙。

[0581] 等同方案

[0582] 下面的代表性实施例旨在帮助举例说明本发明,并且无意、也不应将其解释为限制本发明的范围。实际上,本发明的各种修改及其许多其它实施方案,除了在本文中显示和描述的那些以外,将变得对于本领域技术人员而言从本文件的完整内容(包括以下实施例和对在本文中所引用的科学和专利文献的提及)显而易见。还应当理解,那些引用的参考文献的内容通过引用并入本文以帮助说明技术水平。以下实施例含有可用于在其各种实施方案及其等同方案中实践本发明的重要另外信息、例证和指导。

## 实施例

[0583] 实施例1:化合物1(3-((6-硝基喹啉-4-基)氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

[0584] 

1

**方案 1**

[0585] 如在方案1中所示,在有HOBt和DIPEA存在下使用EDCI使间硝基苯甲酸与1,3-苯二胺偶联。将所得中间体与4-氯-吡啶偶联,然后使用Sn/HCl将硝基还原为氨基。然后将所得氨基中间体与4-氯-6-硝基-喹啉在EtOH中回流反应3小时,并加入2-3滴TEA以产生间取代的产物化合物1。在反应混合物达到室温后不久,最终产物便从反应混合物中沉淀出来,并然后过滤出来并通过从EtOH乙醚1:1中重结晶来纯化。

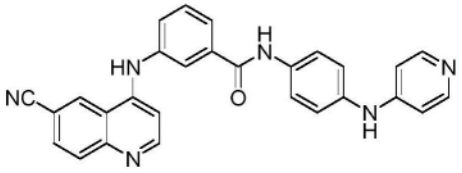
[0586] 基于在实施例1中描述的实验程序,和/或如下所述,和/或通过本领域已知的方

法,以类似的方式制备以下实施例中所示的化合物。

[0587] 以下实施例中使用的以下缩写具有以下定义:AIBN=偶氮二异丁腈;DCE=二氯乙烷;DCM=二氯甲烷;DIEPA或DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=4-二甲基氨基吡啶;DMF=二甲基甲酰胺;EA或EtOAc=乙酸乙酯;EDC或EDCI=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;HATU=1-[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;HPLC=高效液相色谱法;LCMS=液相色谱法质谱法;MS=质谱法;NBS=N-溴琥珀酰亚胺;NMR=核磁共振;PE=石油醚;RT=保留时间(例如,HPLC保留时间);TEA=三乙胺;TFA=三氟乙酸;THF=四氢呋喃;TLC=薄层色谱法;且TsOH或TosOH=对甲苯磺酸。这些缩写和定义无意成为本申请中的其它缩写和定义的限制。

[0588] 在下述实施例中的一个或多个中,使用下列一般方法。底物和试剂是商购可得的并且不经进一步纯化即使用。通过LCMS或使用预涂玻璃平板通过TLC监测反应。使用硅胶(200-300目)或Biotage机器(普通HPLC)进行柱色谱法。制备型HPLC方法使用Gilson 281(PHG012)仪器、Welch 10μm 150A 21.2*250mm柱,流动相由以下组成:A:水(12mM $NH_4HCO_3$),B:乙腈,流速为30.00mL/分钟,并在214/254nm检测。在500或400MHz Bruker NMR谱仪上在$CDCl_3$/MeOD/DMSO-$_{d6}$中记录$^1$H NMR谱,并以相对于四甲基硅烷的百万分率给出共振。数据报告如下:化学位移,多重性(s=单峰,d=双峰,t=三重峰,m=多重峰),偶合常数(Hz),和积分。在配备电喷射源的LCMS机器上获得MS数据。

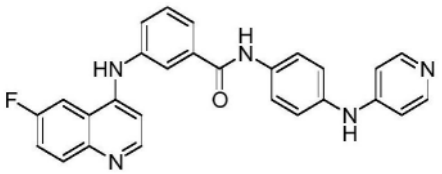
[0589] 实施例2:化合物2(3-((6-氰基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

[0590] 

2

[0591] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物2。化合物2(3-((6-氰基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{20}N_6O$;456.51g/mol;26mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z=457$[M+H]^+$;LCMS RT=1.594min,100%(214nm)。

[0592] 实施例3:化合物3(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

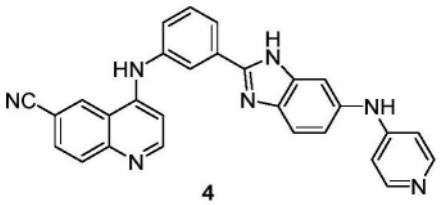
[0593] 

3

[0594] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物3。化合物3(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{27}H_{20}FN_5O$;449.49g/mol;34mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=450$[M+H]^+$;LCMS RT=1.614min,99%(214nm)。

[0595] 实施例4:化合物4(4-((3-(6-(吡啶-4-基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨

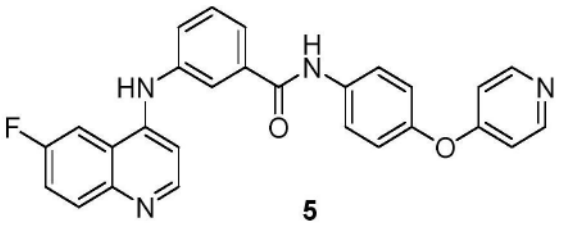
基)喹啉-6-甲腈)

[0596] 

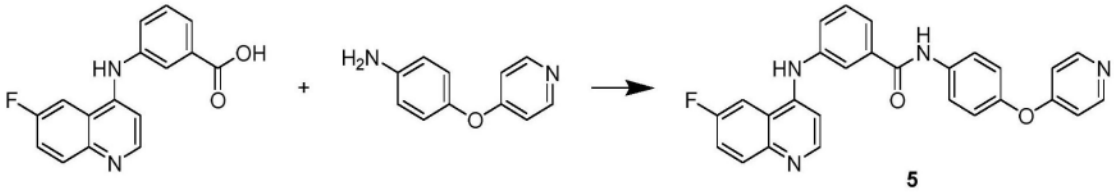
4

[0597] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物4。化合物4(4-((3-(6-(吡啶-4-基氨基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)氨基)喹啉-6-甲腈):$C_{28}H_{19}N_7$;453.51g/mol;22mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z=454[M+H]$^+$;LCMS RT=1.634min,100%(214nm)。

[0598] 实施例5:化合物5(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯甲酰胺)

[0599] 

5

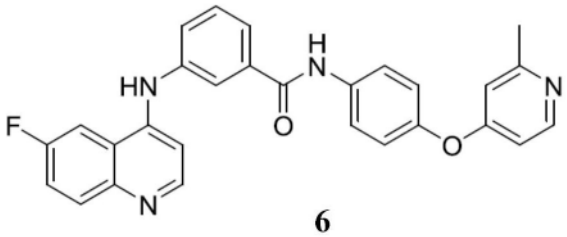
[0600] 

5

方案 2

[0601] 通过在方案2中所示的方法制备化合物5。如在方案2中所示制备化合物5(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)苯甲酰胺):$C_{27}H_{19}FN_4O_2$;450.47g/mol;13mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=451[M+H]$^+$;LCMS RT=0.99min,>95.00%(214nm)。

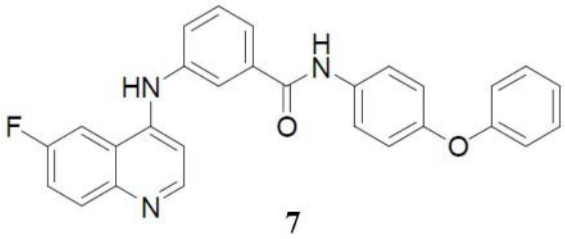
[0602] 实施例6:化合物6(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氧基)苯基)苯甲酰胺)

[0603] 

6

[0604] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物6。化合物6(3-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氧基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{21}FN_4O_2$;464.50g/mol;18mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=456[M+H]$^+$;LCMS RT=1.43min,>95.00%(214nm)。

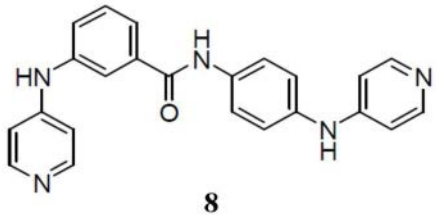
[0605] 实施例7:化合物7(4-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(3-苯氧基苯基)苯甲酰胺)

[0606] 

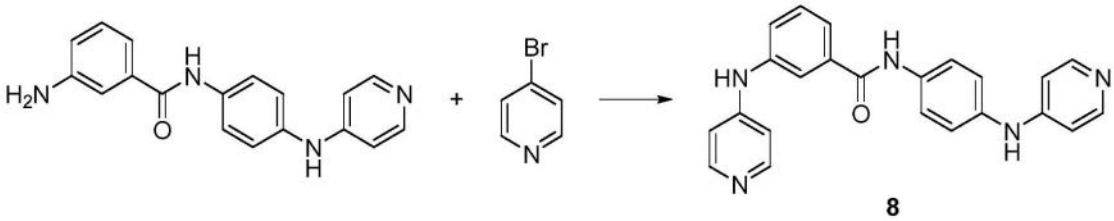
7

[0607] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物7。化合物7(4-((6-氟喹啉-4-基)氨基)-N-(3-苯氧基苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{20}FN_3O_2$;449.49g/mol;13mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=450$[M+H]^+$;LCMS RT=1.74min,>95.00%(214nm)。

[0608] 实施例8:化合物8(3-(吡啶-4-基氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



8

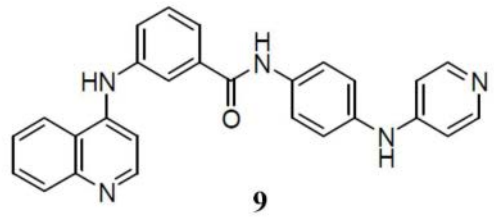
[0609] 

8

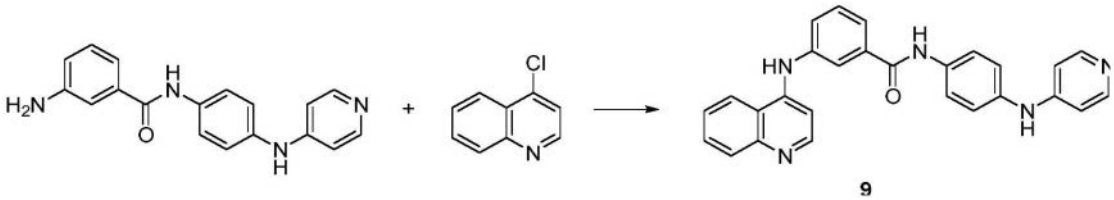
方案3

[0610] 通过在方案3中所示的方法制备化合物8。如在方案3中所示制备化合物8(3-(吡啶-4-基氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{23}H_{19}N_5O$;381.44g/mol;12mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=382$[M+H]^+$;LCMS RT=1.30min,>95.00%(214nm)。

[0611] 实施例9:化合物9(N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)-3-(喹啉-4-基氨基)苯甲酰胺)



9

[0612] 

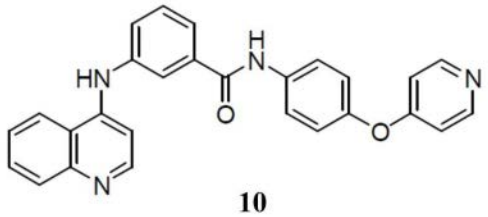
9

方案4

[0613] 通过在方案4中所示的方法制备化合物9。如在方案4中所示制备化合物9(N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)-3-(喹啉-4-基氨基)苯甲酰胺):$C_{27}H_{21}N_5O$;431.50g/mol;24mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=432$[M+H]^+$;LCMS RT=1.46min,>95.00%(214nm)。

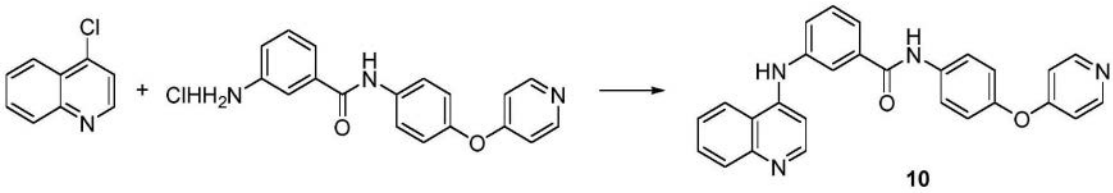
[0614] 实施例10:化合物10(N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-3-(喹啉-4-基氨基)苯甲酰

胺)



10

[0615]

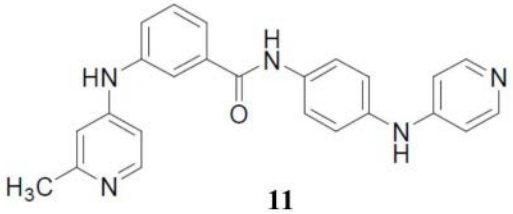


10

方案 5

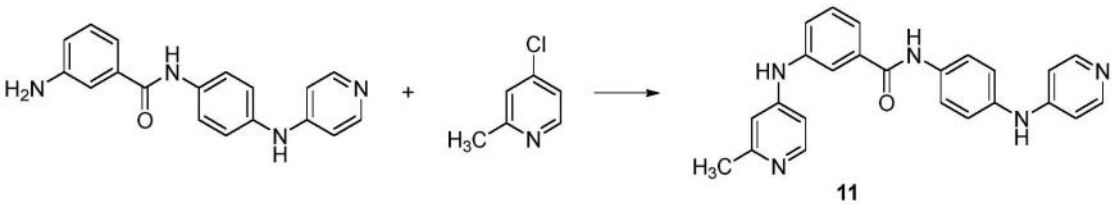
[0616] 通过在方案5中所示的方法制备化合物10。如在方案5中所示制备化合物10(N-(4-(吡啶-4-基氧基)苯基)-3-(喹啉-4-基氨基)苯甲酰胺):$C_{27}H_{20}N_4O_2$;432.48g/mol;29mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=433[M+H]$^+$;LCMS RT=1.43min,>95.00%(214nm)。

[0617] 实施例11:化合物11(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



11

[0618]

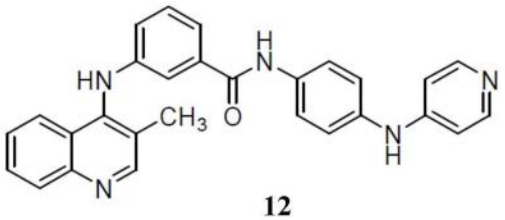


11

方案 6

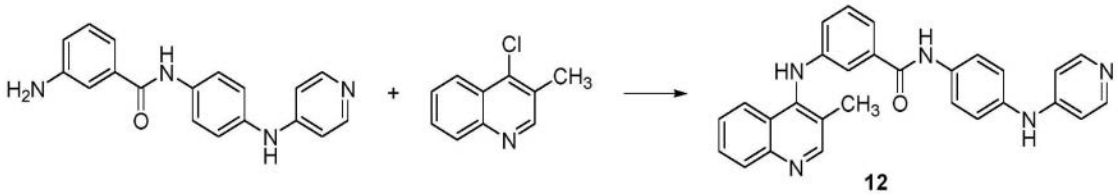
[0619] 通过在方案6中所示的方法制备化合物11。如在方案6中所示制备化合物11(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{24}H_{21}N_5O$;395.47g/mol;16mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=396[M+H]$^+$;LCMS RT=1.32min,>95.00%(214nm)。

[0620] 实施例12:化合物12(3-((3-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



12

[0621]

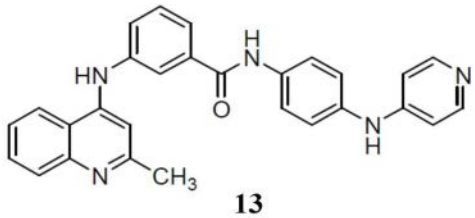


12

方案 7

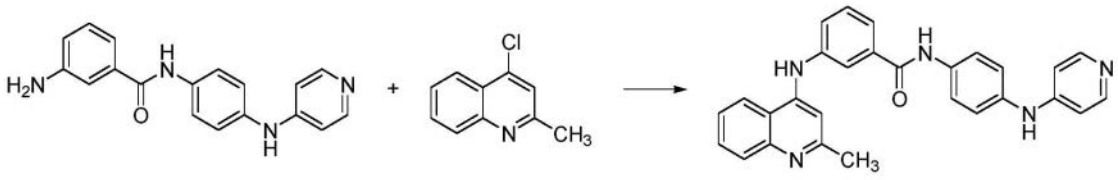
[0622] 通过在方案7中所示的方法制备化合物12。如在方案7中所示制备化合物12(3-((3-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;19mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z＝446[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.48min,>95.00％(214nm)。

[0623] 实施例13:化合物13(3-((2-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



13

[0624]

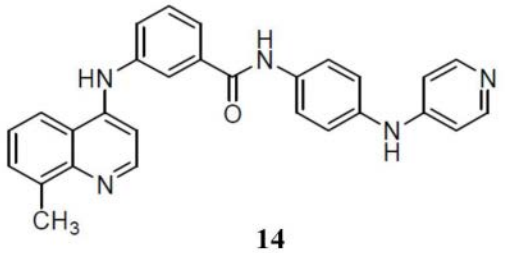


13

方案 8

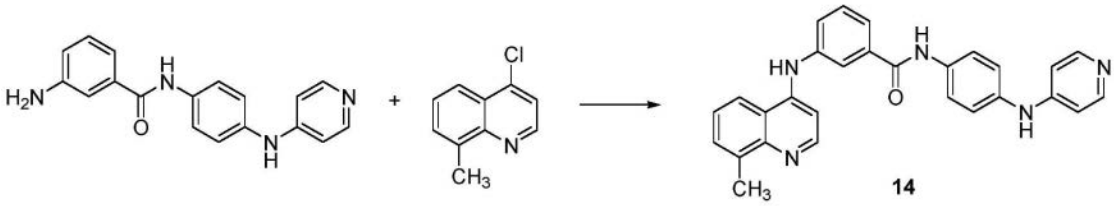
[0625] 通过在方案8中所示的方法制备化合物13。如在方案8中所示制备化合物13(3-((2-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;20mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z＝446[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.46min,>95.00％(214nm)。

[0626] 实施例14:化合物14(3-((8-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



14

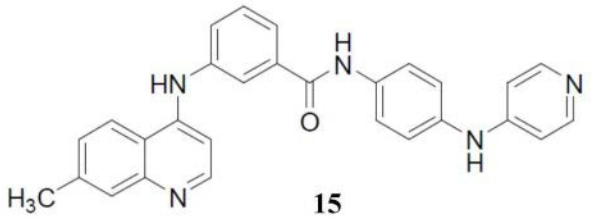
[0627]



方案 9

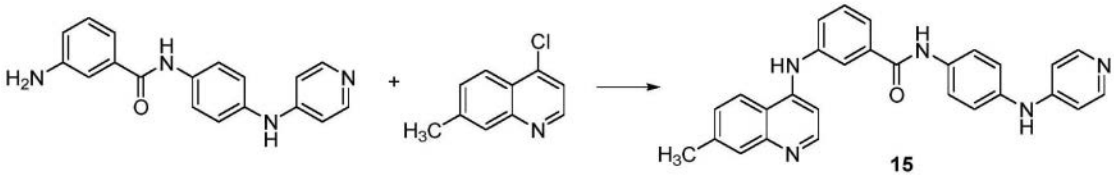
[0628] 通过在方案9中所示的方法制备化合物14。如在方案9中所示制备化合物14(3-((8-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;29mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z＝446[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.54min,>95.00％(214nm)。

[0629] 实施例15:化合物15(3-((7-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



15

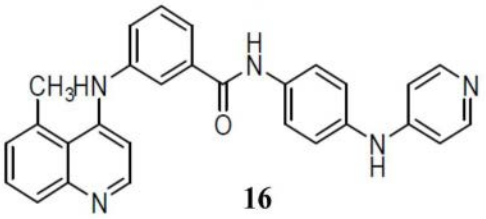
[0630]



方案 10

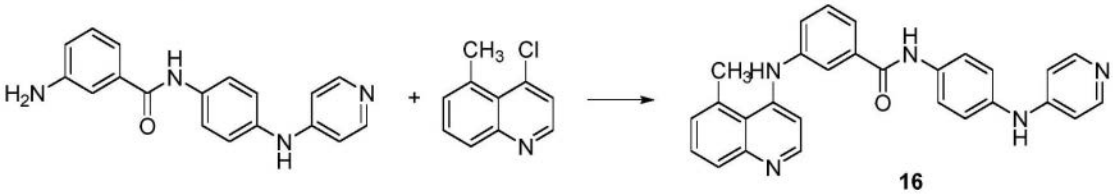
[0631] 通过在方案10中所示的方法制备化合物15。如在方案10中所示制备化合物15(3-((7-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;24mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z＝446[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.48min,>95.00％(214nm)。

[0632] 实施例16:化合物16(3-((5-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)



16

[0633]

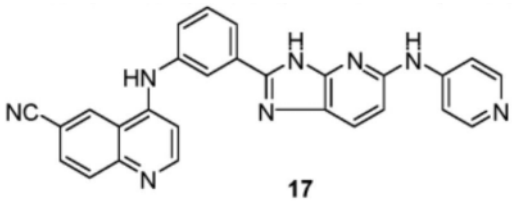


16

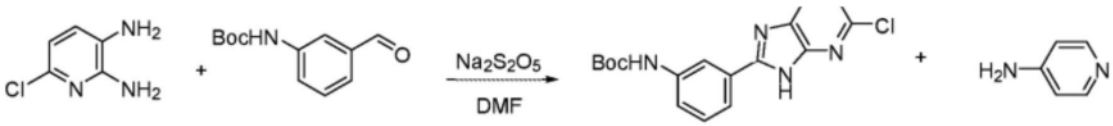
方案 11

[0634] 通过在方案11中所示的方法制备化合物16。如在方案11中所示制备化合物16(3-((5-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;17mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=446$[M+H]^+$;LCMS RT=1.49min,>95.00%(214nm)。

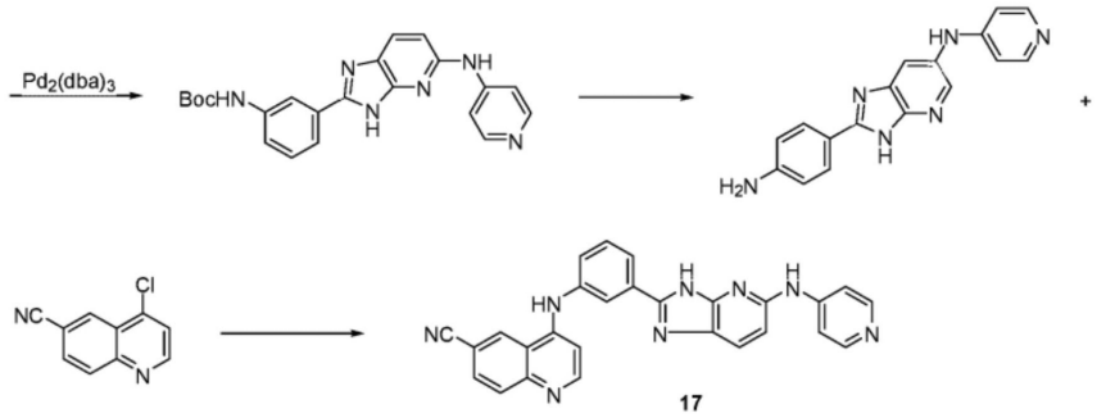
[0635] 实施例17:化合物17(4-((3-(5-(吡啶-4-基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基)氨基)喹啉-6-甲腈)



17



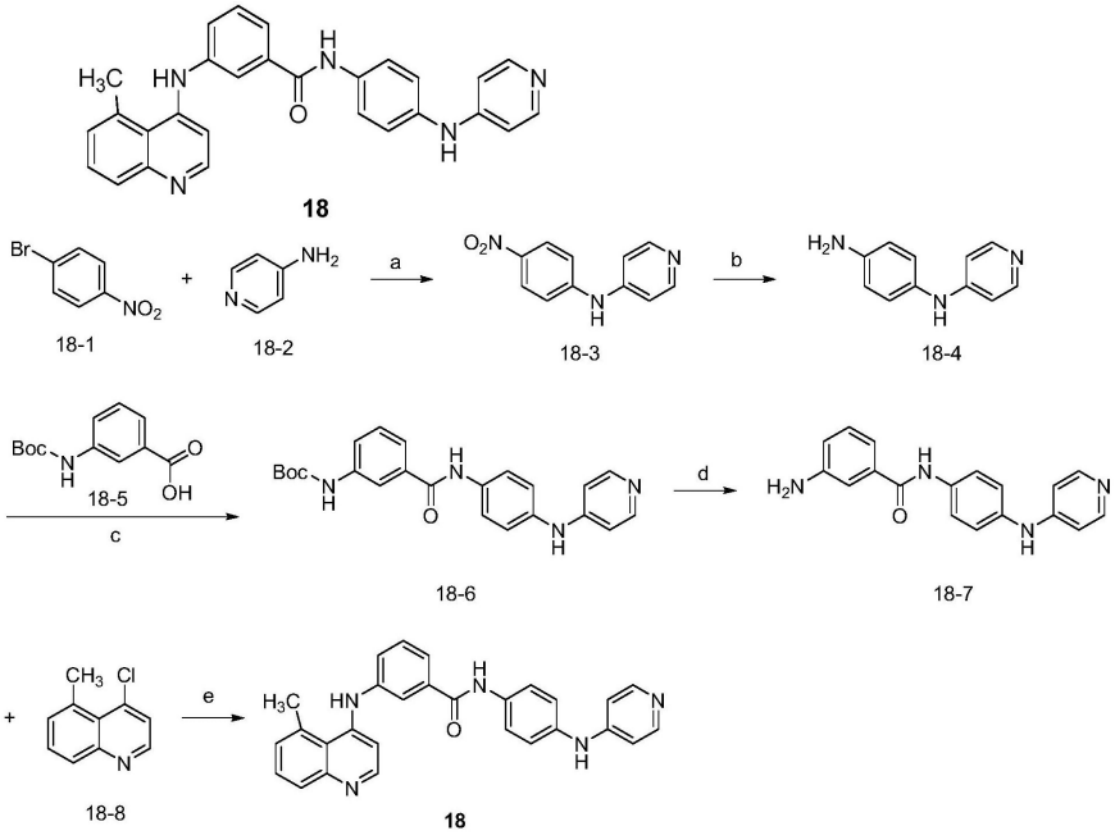
[0636]



[0637] 方案 12

[0638] 通过在方案12中所示的方法制备化合物17(4-((3-(5-(吡啶-4-基氨基)-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)苯基)氨基)喹啉-6-甲腈):$C_{27}H_{18}N_8$;454.50g/mol;13mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z=455$[M+H]^+$;RT=1.44min,>95.00%(214nm)。

[0639] 实施例18:化合物18(3-((5-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)




[0640]

**方案 13**

[0641] 步骤a:在氮气气氛下向化合物18-1(20g,0.1mol)在1,4-二氧杂环己烷(500mL)中的搅拌混合物中加入吡啶-4-胺(化合物18-2)(9.4g,0.1mol)、$Cs_2CO_3$(65g,0.2mol)、$Pd_2(dba)_3$(457mg,0.5mmol)和Xantphos(457mg,0.8mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌2小时。然后将反应物用水(500mL)淬灭,并用EA(3×500mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EA在PE中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物18-3(19.8g,93%)。

[0642] 步骤b:向化合物18-3(19.8g,93mmol)在MeOH(1000mL)中的混合物中加入Pd/C(986mg,0.93mmol),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌4小时。将合并的有机相通过硅藻土过滤以产生作为黄色固体的化合物18-4(16.9g,98.5%)。

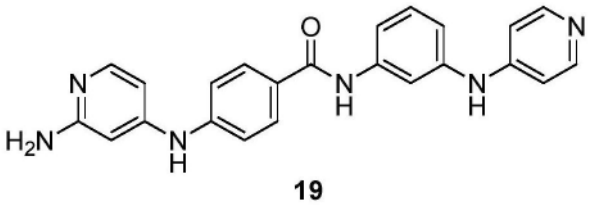
[0643] 步骤c:向化合物18-4(16.9g,92mmol)在DMF(250mL)中的混合物中加入3-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(化合物18-5)(21.8g,92mmol)、EDCI(9.1mg,0.01mmol)和DMAP(22.4g,184mmol),并将混合物在室温搅拌16小时。然后将反应物用水(1000mL)淬灭,并用EA(3×600mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EA在PE中的溶液)纯化以提供作为白色固体的化合物18-6(30.2g,81.2%)。

[0644] 步骤d:将化合物18-6(30.2g,74mmol)在二氧杂环己烷盐酸盐(1000mL,4M)中的混合物在室温搅拌4小时。将合并的有机相浓缩以产生作为白色固体的化合物18-7(20.2g,90%)。

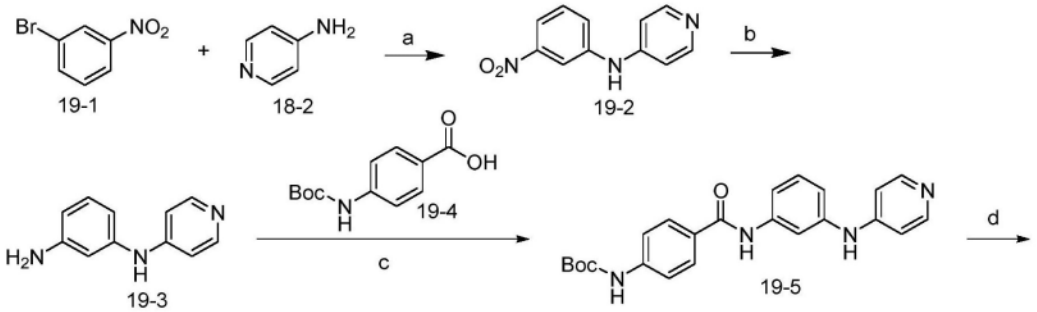
[0645] 步骤e:向化合物18-7(50mg,0.16mmol)在DMSO(2mL)中的混合物中加入4-氯-3-甲基喹啉(化合物18-8)(29mg,0.16mmol)和一滴盐酸。将混合物在100℃搅拌1小时。将粗残余

物通过制备型HPLC纯化以产生作为淡黄色固体的化合物18(3-((5-甲基喹啉-4-基)氨基)-N-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)(11mg,15.0%):$C_{28}H_{23}N_5O$;445.53g/mol;ESI-LCMS m/z=446[M+H]$^+$;RT=1.49min,>95.00%(214nm)。

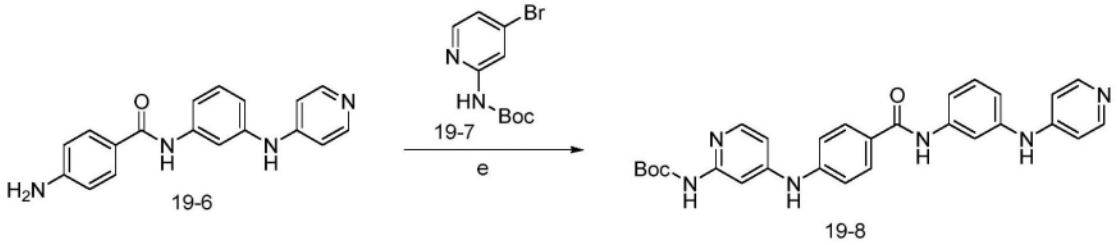
[0646] 实施例19:化合物19(4-(2-氨基吡啶-4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

[0647] 

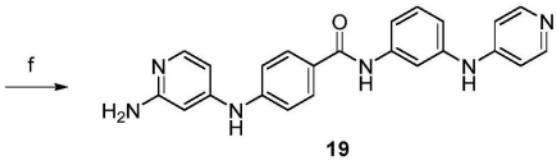
19



19-1 18-2 19-2 19-4 19-3 19-5

[0648] 

19-7 19-6 19-8



19

## 方案 14

[0649] 步骤a:在氮气气氛下向1-溴-3-硝基苯(化合物19-1)(20g,0.1mol)在1,4-二氧杂环己烷(500mL)中的搅拌混合物中加入吡啶-4-胺(化合物18-2)(9.4g,0.1mol)、$Cs_2CO_3$(65g,0.2mol)、$Pd_2(dba)_3$(457mg,0.5mmol)和Xantphos(457mg,0.8mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌2小时。然后将反应物用水(500mL)淬灭,并用EA(3×500mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EA在PE中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物19-2(20g,93%)。

[0650] 步骤b:向化合物19-2(20g,93mmol)在MeOH(1000mL)中的混合物中加入Pd/C(986mg,0.93mmol),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌4小时。将合并的有机相通过硅藻土过滤以产生作为黄色固体的化合物19-3(17.0g,98.7%)。

[0651] 步骤c:向化合物19-3(17.0g,92mmol)在DMF(250mL)中的混合物中加入4-((叔丁氧基羰基)氨基)苯甲酸(化合物19-4)(21.8g,92mmol)、EDCI(9.1mg,0.01mmol)和DMAP(22.4g,184mmol),并将混合物在室温搅拌16小时。然后将反应物用水(1000mL)淬灭,并用

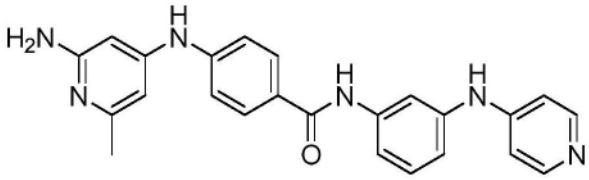
EA(3×600mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EA在PE中的溶液)纯化以提供作为白色固体的化合物19-5(30g,81%)。

[0652] 步骤d:将化合物19-5(30g,74mmol)在二氧杂环已烷盐酸盐(1000mL,4M)中的混合物在室温搅拌4小时。将合并的有机相浓缩以产生作为白色固体的化合物19-6(20.2g,90%)。

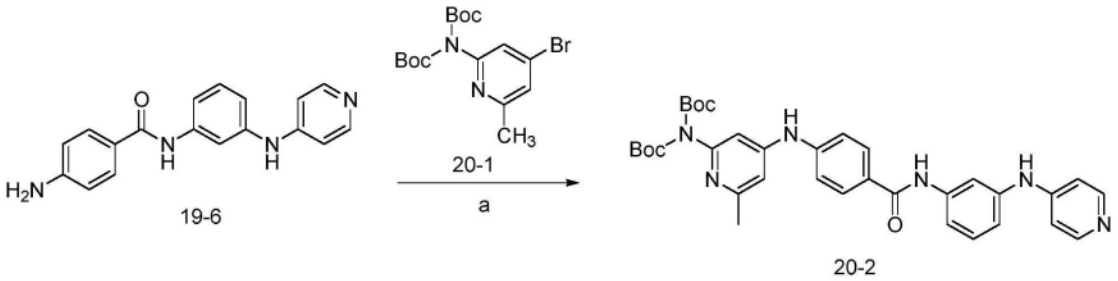
[0653] 步骤e:向化合物19-6(50mg,0.164mmol)在1,4-二氧杂环已烷(2mL)中的混合物中加入(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物19-7)(45mg,0.164mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.1mg,0.01mmol)、Xantphos(6mg,0.01mmol)和$Cs_2CO_3$(102mg,0.32mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩以产生化合物19-8,将其不经进一步纯化直接用在下一步中。

[0654] 步骤f:将化合物19-8在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并将粗残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为白色固体的化合物19(4-(2-氨基吡啶-4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)(12mg,18.5%):$C_{23}H_{20}N_6O$;396.44g/mol;ESI-LCMS m/z=397[M+H]$^+$;RT=1.44min,>95.00%(214nm)。

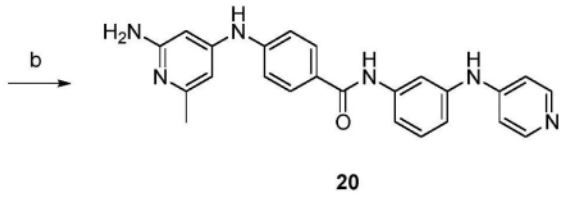
[0655] 实施例20:化合物20(4-(2-氨基-6-甲基吡啶-4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

[0656] 

20

[0657] 

19-6 20-1 a 20-2



20

方案 15

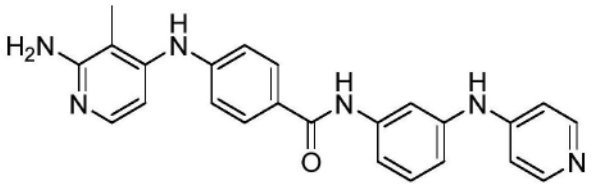
[0658] 以与在实施例19中描述的程序类似的方式制备化合物19-6。

[0659] 步骤a:向化合物19-6(50mg,0.164mmol)在1,4-二氧杂环已烷(2mL)中的混合物中加入(4-溴吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(化合物20-1)(45mg,0.164mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.1mg,0.01mmol)、Xantphos(6mg,0.01mmol)和$Cs_2CO_3$(102mg,0.32mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩以产生化合物20-2,将其不经进一步纯化直接用在下一步中。

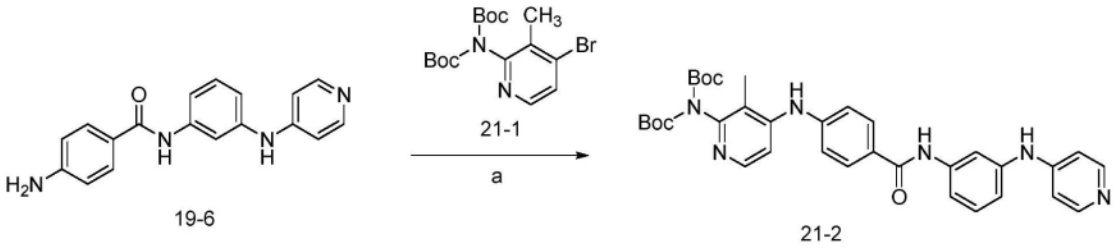
[0660] 步骤b:将化合物20-2在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并将粗残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为白色固体的化合物20(4-(2-氨基-6-甲基吡啶-

4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)(12mg,18.5%):$C_{24}H_{22}N_6O$;410.47g/mol;ESI-LCMS m/z=411[M+H]$^+$;RT=1.47min,>95.00%(214nm)。

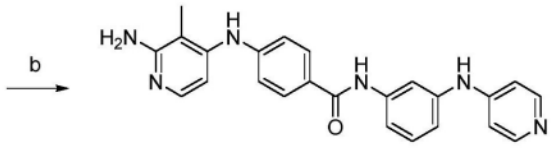
[0661] 实施例21:化合物21(4-(2-氨基-3-甲基吡啶-4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)

[0662] 

21



19-6 21-1 a 21-2

[0663] 

21

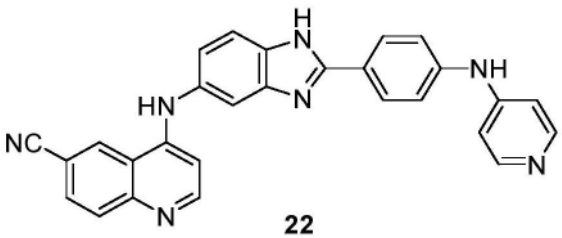
## 方案16

[0664] 以与在实施例19中描述的程序类似的方式制备化合物19-6。

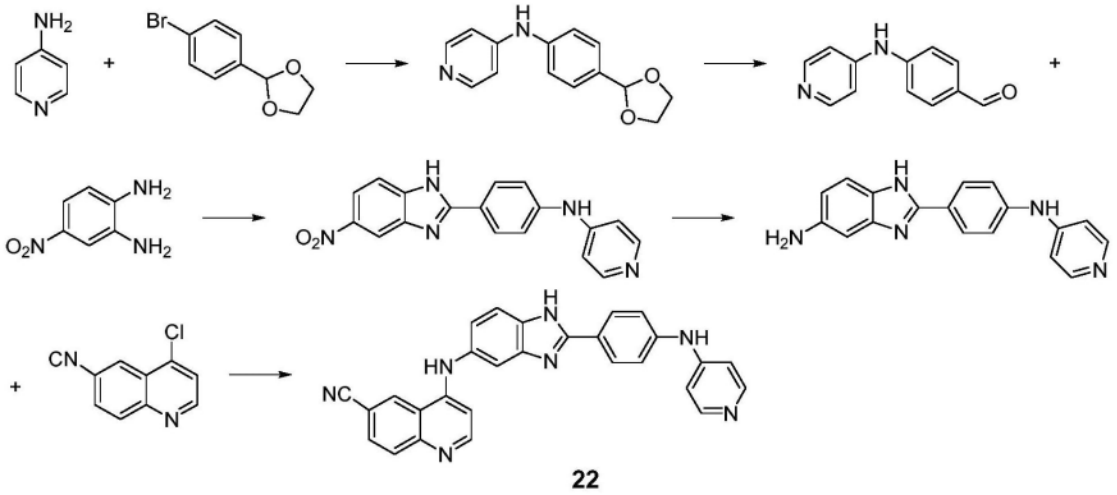
[0665] 步骤a:向化合物19-6(50mg,0.164mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2mL)中的混合物中加入化合物21-1(45mg,0.164mmol)、$Pd_2(dba)_3$(9.1mg,0.01mmol)、Xantphos(6mg,0.01mmol)和$Cs_2CO_3$(102mg,0.32mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩以产生化合物20-2,将其不经进一步纯化直接用在下一步中。

[0666] 步骤b:将化合物21-2在TFA(3mL)中的溶液在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并将粗残余物通过制备型HPLC纯化以产生作为白色固体的化合物21(4-(2-氨基-3-甲基吡啶-4-基氨基)-N-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)苯甲酰胺)(12mg,18.5%):$C_{24}H_{22}N_6O$;410.47g/mol;ESI-LCMS m/z=411[M+H]$^+$;RT=1.42min,>95.00%(214nm)。

[0667] 实施例22:化合物22(4-((2-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)喹啉-6-甲腈)

[0668] 

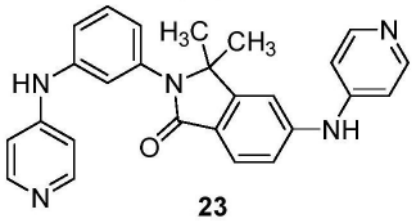
22

[0669] 

22

[0670] 通过在方案17中所示的方法制备化合物22。如在方案32中所示制备化合物22(4-((2-(4-(吡啶-4-基氨基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)喹啉-6-甲腈):$C_{28}H_{19}N_7$;453.51g/mol;11mg;淡黄色固体;ESI-LCMS m/z=454$[M+H]^+$;LCMS RT=1.35min,>95.00%(214nm)。

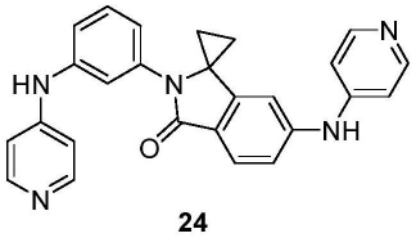
[0671] 实施例23:化合物23(3,3-二甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

[0672] 

23

[0673] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法可以制备化合物23。

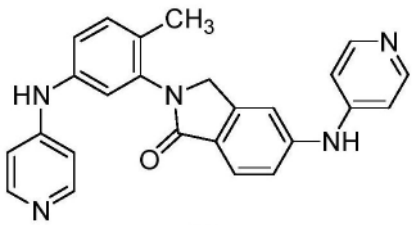
[0674] 实施例24:化合物24(6'-(吡啶-4-基氨基)-2'-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉]-3'-酮)

[0675] 

24

[0676] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法可以制备化合物24。

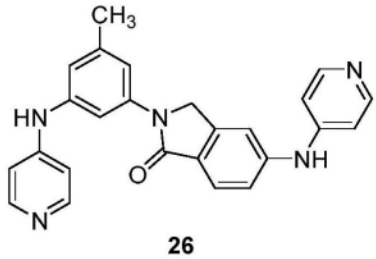
[0677] 实施例25:化合物25(2-(2-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

[0678] 

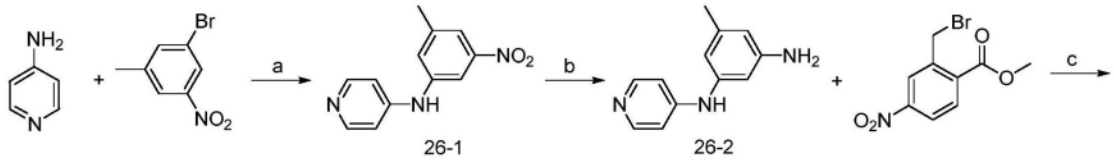
25

[0679] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物25。化合物25(2-(2-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;14mg;灰白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.48min,>95.00%(214nm)。

[0680] 实施例26:化合物26(2-(3-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

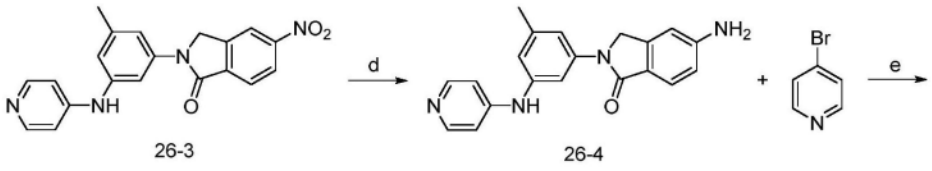


26

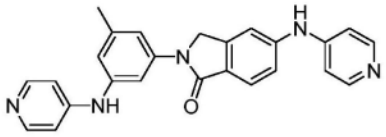


26-1 26-2

[0681]



26-3 26-4



化合物 26

## 方案 18

[0682] 通过在方案18中所示的方法制备化合物26。

[0683] 步骤a:在$N_2$下向1-溴-3-甲基-5-硝基苯(2.15g,0.01mol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的搅拌混合物中加入吡啶-4-胺(0.94g,0.01mol)、$Cs_2CO_3$(6.5g,0.02mol)、$Pd_2(dba)_3$(45.7mg,0.05mmol)和Xantphos(45.7mg,0.08mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌4小时。然后将反应物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物26-1(2.0g,90%收率)。

[0684] 步骤b:向化合物26-1(2.0g,8.7mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中加入Pd/C(200mg,0.87mmol),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌4小时。将合并的有机相过滤以产生作为黄色固体的化合物26-2(1.5g,86.7%收率)。

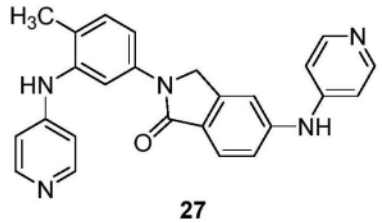
[0685] 步骤c:向化合物26-2(1.5g,7.5mmol)和2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(2.05g,7.5mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中加入TEA(2.28g,22.6mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-80% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物26-3(500mg,18.5%收率)。

[0686] 步骤d:向化合物26-3(300mg,0.83mmol)在MeOH(10mL)/THF(5mL)中的混合物中加入Pd/C(50mg),并将混合物在$H_2$下在60℃搅拌5小时。将合并的有机相通过硅藻土过滤以产生作为黄色固体的化合物26-4(150mg,54%收率)。

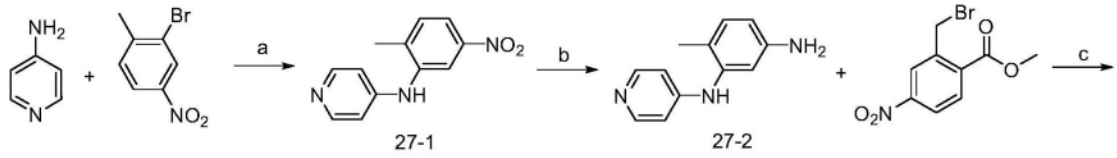
[0687] 步骤e:向化合物26-4(150mg,0.45mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的混合物中加入4-溴吡啶(72mg,0.45mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(293mg,0.9mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物26(20mg,10.8%收率)。

[0688] 化合物26((2-(3-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;20mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.67min,>95.00%(214nm)。

[0689] 实施例27:化合物27(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

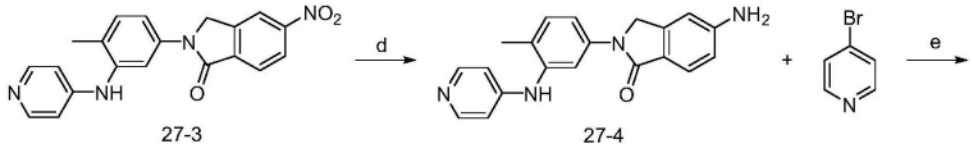


27

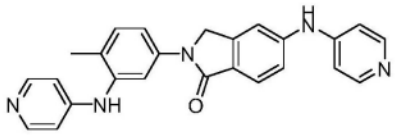


27-1 27-2

[0690]



27-3 27-4



化合物 27

方案 19

[0691] 通过在方案19中所示的方法制备化合物27。

[0692] 步骤a:在$N_2$下向2-溴-1-甲基-4-硝基苯(2.15g,0.01mol)在1,4-二氧杂环己烷(50mL)中的搅拌混合物中加入吡啶-4-胺(0.94g,0.01mol)、$Cs_2CO_3$(6.5g,0.02mol)、$Pd_2(dba)_3$(45.7mg,0.05mmol)和Xantphos(45.7mg,0.08mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌4小时。将反应物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物27-1(1.9g,83%收率)。

[0693] 步骤b:向化合物27-1(1.9g,8.3mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入Pd/C

(200mg,0.87mmol),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌5小时。将合并的有机相过滤以产生作为黄色固体的化合物27-2(1.5g,90.9%收率)。

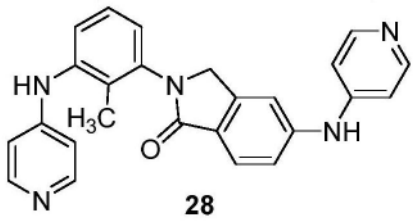
[0694] 步骤c:向化合物27-2(1.5g,7.5mmol)和2-(溴甲基)-4-硝基苯甲酸甲酯(2.05g,7.5mmol)在MeOH(50mL)中的混合物中加入TEA(2.28g,22.6mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物27-3(700mg,25.9%收率)。

[0695] 步骤d:向化合物27-3(250mg,0.83mmol)在MeOH(10mL)/THF(5mL)中的混合物中加入Pd/C(50mg),并将混合物在$H_2$下在60℃搅拌5小时。将合并的有机相过滤以产生作为黄色固体的化合物27-4(170mg,74%收率)。

[0696] 步骤e:向化合物27-4(100mg,0.30mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的混合物中加入4-溴吡啶(47mg,0.3mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(195mg,0.6mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物27(15mg,12.2%收率)。

[0697] 化合物27(2-(4-甲基-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.48g/mol;15mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.64min,>95.00%(214nm)。

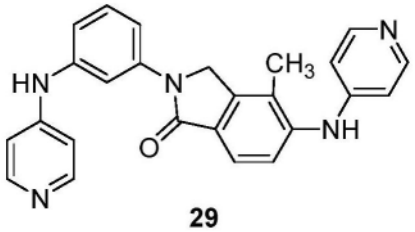
[0698] 实施例28:化合物28(2-(2-甲基-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

[0699] 

28

[0700] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物28。化合物28(2-(2-甲基-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;13mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.44min,>95.00%(214nm)。

[0701] 实施例29:化合物29(4-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

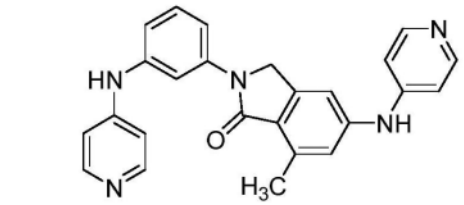
[0702] 

29

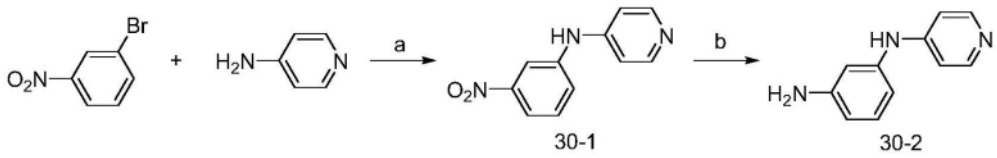
[0703] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物29。化合物29(4-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;10mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.34min,>95.00%(214nm)。

[0704] 实施例30:化合物30(7-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)

异吲哚啉-1-酮)

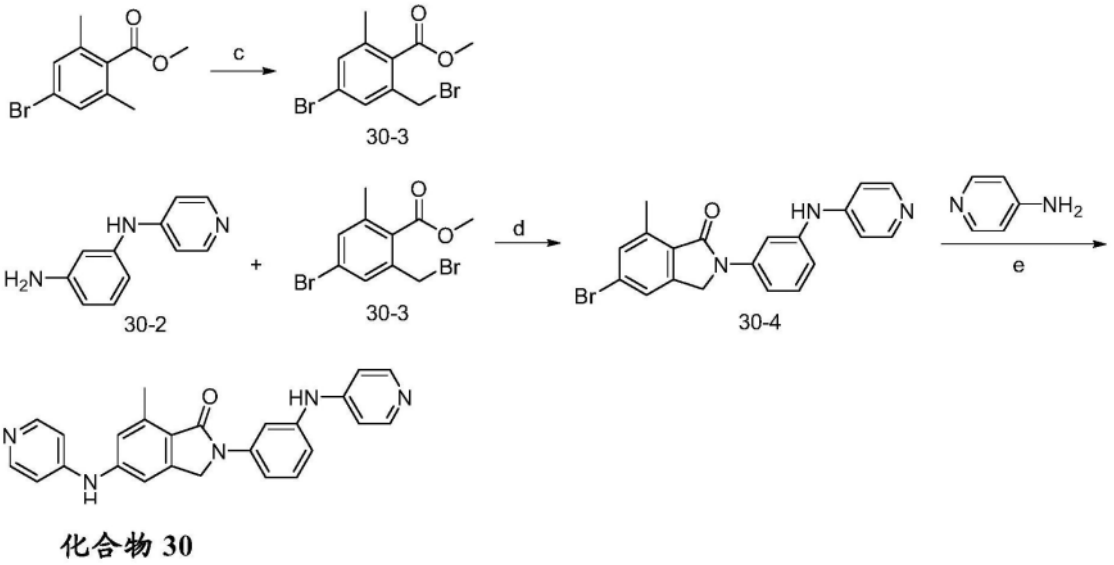


30



30-1 30-2

[0705]



30-3 30-2 30-3 30-4

化合物 30

[0706] **方案 20**

[0707] 通过在方案20中所示的方法制备化合物30。

[0708] 步骤a:在$N_2$下向1-溴-3-硝基苯(10g,0.05mol)在1,4-二氧杂环己烷(200mL)中的搅拌混合物中加入吡啶-4-胺(4.7g,0.05mol)、$Cs_2CO_3$(32.5g,0.1mol)、$Pd_2(dba)_3$(230mg,0.25mmol)和Xantphos(230mg,0.4mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌3小时。将反应物用水(300mL)淬灭,并用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50%EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物30-1(10g,93.4%收率)。

[0709] 步骤b:向化合物30-1(10g,46.5mmol)在MeOH(300mL)中的混合物中加入Pd/C(1g),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌4小时。将合并的有机相通过硅藻土过滤以产生作为黄色固体的化合物30-2(8.5g,98.7%收率)。

[0710] 步骤c:向4-溴-2,6-二甲基苯甲酸甲酯(1.21g,5mmol)和NBS(0.979g,5.5mmol)在$CCl_4$(15mL)中的混合物中加入AIBN(150mg),并将混合物在80℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% DCM在石油醚中的溶液)纯化以产生作为固体的化合物30-3(1.2g,75%收率)。

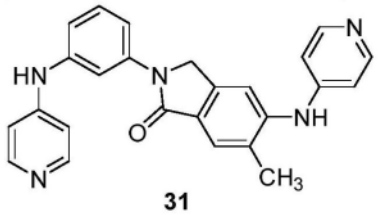
[0711] 步骤d:向化合物30-3(640mg,2mmol)和30-2(407mg,2.2mmol)在MeOH(10mL)中的

混合物中加入TEA(606mg,6mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物30-4(400mg,50.8%收率)。

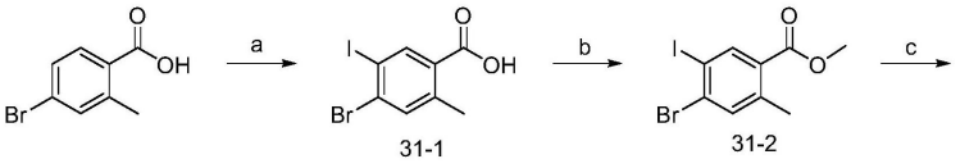
[0712] 步骤e:向化合物30-4(150mg,0.38mmol)在1,4-二氧杂环己烷(6mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(36mg,0.38mmol)、$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol)、Xantphos(12mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(234mg,0.72mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物30(18mg,11.6%收率)。

[0713] 化合物30(2-(7-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;18mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.37min,>95.00%(214nm)。

[0714] 实施例31:化合物31(6-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

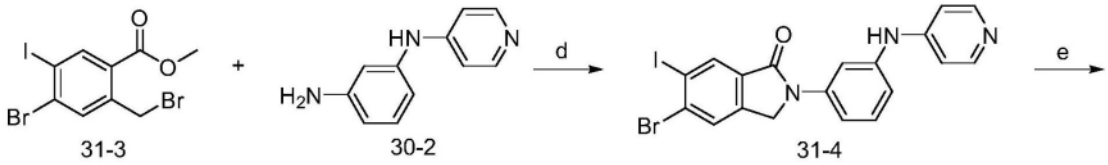


31

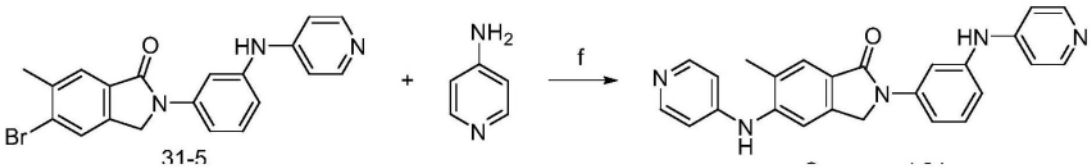


31-1 31-2

[0715]



31-3 30-2 31-4



31-5

化合物 31

方案 21

[0716] 通过在方案21中所示的方法制备化合物31。

[0717] 步骤a:在0℃向4-溴-2-甲基苯甲酸(2.14g,10mmol)在浓$H_2SO_4$(20mL)中的混合物中加入NIS(2.47g,11mmol),并将混合物在0℃搅拌3小时。将混合物倒在冰上并过滤以产生作为黄色固体的化合物31-1(2.5g,73%收率)。

[0718] 步骤b:向化合物31-1(1.7g,5mmol)和$Cs_2CO_3$(234mg,10mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入MeI(965mg,6.8mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应物用水(50mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过

硅胶上的快速色谱法(0-30% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供化合物31-2(1.6g,90%收率)。

[0719] 步骤c:向化合物31-2(1.5g,4.2mmol)和NBS(830mg,4.66mmol)在$CCl_4$(20mL)中的混合物中加入AIBN(150mg),并将混合物在80℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% DCM在石油醚中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物31-3(1.46g,80%收率)。

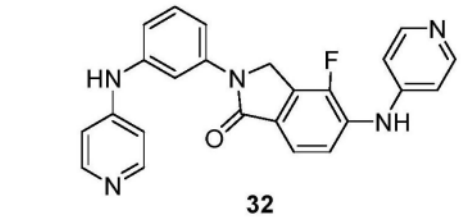
[0720] 步骤d:向化合物31-3(1.3g,3mmol)和化合物30-2(610mg,3.3mmol)在MeOH(20mL)中的混合物中加入TEA(909mg,9mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物31-4(1.1g,79.8%收率)。

[0721] 步骤e:在$N_2$下向化合物31-4(1.1g,2mmol)在1,4-二氧杂环己烷(30mL)中的搅拌混合物中加入2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧杂三硼杂环己烷(151.2mg,1.2mol)、$K_2CO_3$(552mg,4mmol)和Pd(dppf)$Cl_2$(230mg,0.25mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌16小时,然后过滤并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-30% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供化合物31-5(260mg,33%收率)。

[0722] 步骤f:向化合物31-5(250mg,0.63mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(60mg,1.26mmol)、$Pd_2(dba)_3$(25mg,0.02mmol)、Xantphos(25mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(410mg,0.72mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物31(25mg,10%收率)。

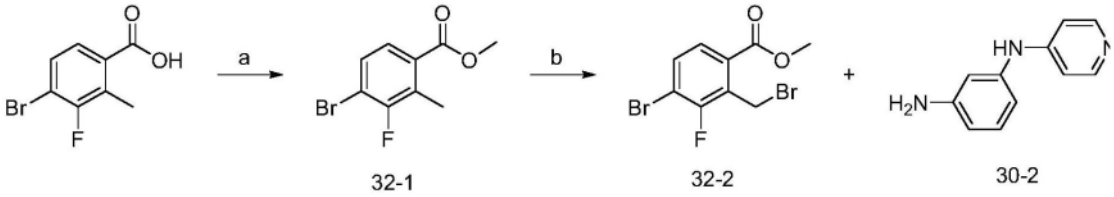
[0723] 化合物31(6-甲基-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;25mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.48min,>95.00%(214nm)。

[0724] 实施例32:化合物32(4-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

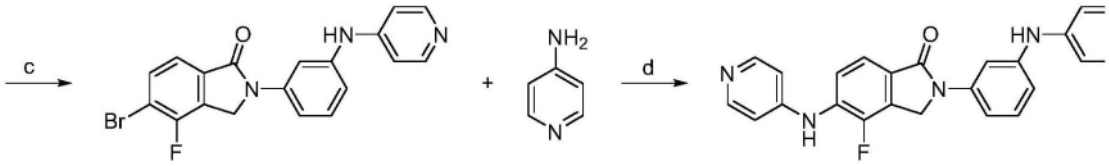


32

[0725]



32-1 32-2 30-2



32-3 化合物 32

方案 22

[0726] 通过在方案22中所示的方法制备化合物32。

[0727] 步骤a:向4-溴-3-氟-2-甲基苯甲酸(500mg,2.15mmol)和$Cs_2CO_3$(594mg,4.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入MeI(368mg,2.58mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应物用水(30mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-30% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供化合物32-1(500mg,94%收率)。

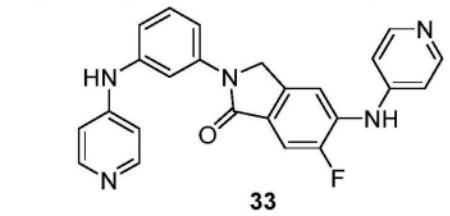
[0728] 步骤b:向化合物32-1(492g,2mmol)和NBS(392mg,2.2mmol)在$CCl_4$(10mL)中的混合物中加入AIBN(50mg),并将混合物在80℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% DCM在石油醚中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物32-2(583mg,90%收率)。

[0729] 步骤c:向化合物32-2(500mg,1.54mmol)和30-2(314mg,1.69mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入TEA(467mg,4.62mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物32-3(300mg,49%收率)。

[0730] 步骤d:向化合物32-3(200mg,0.50mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(47mg,0.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、Xantphos(20mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(325mg,0.1mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物32(25mg,12%收率)。

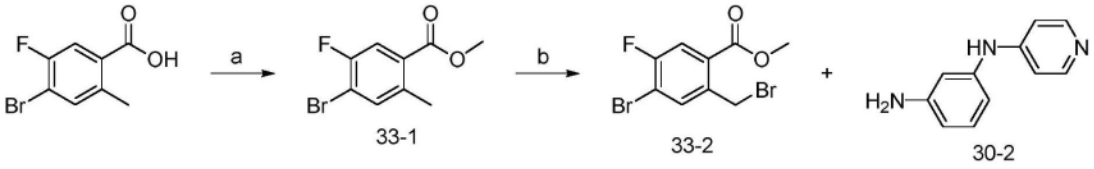
[0731] 化合物32(4-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;25mg;灰白色固体;ESI-LCMS m/z=412$[M+H]^+$;LCMS RT=1.35min,>95.00%(214nm)。

[0732] 实施例33:化合物33(6-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

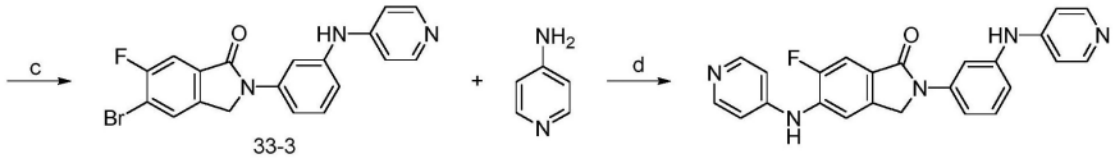


33

[0733]



33-1 33-2 30-2



33-3

化合物 33

方案 23

[0734] 通过在方案23中所示的方法制备化合物33。

[0735] 步骤a:向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(500mg,2.15mmol)和$Cs_2CO_3$(594mg,4.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入MeI(368mg,2.58mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应物用水(30mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-30% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供化合物33-1(510mg,96%收率)。

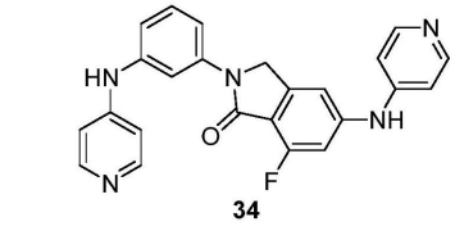
[0736] 步骤b:向化合物33-1(500mg,2.03mmol)和NBS(397mg,2.23mmol)在$CCl_4$(10mL)中的混合物中加入AIBN(30mg),并将混合物在80℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% DCM在石油醚中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物33-2(450mg,68%收率)。

[0737] 步骤c:向化合物33-2(450mg,1.39mmol)和30-2(283mg,1.52mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入TEA(418mg,4.14mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物33-3(300mg,54%收率)。

[0738] 步骤d:向化合物33-3(200mg,0.50mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(47mg,0.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、Xantphos(20mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(325mg,0.1mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物33(20mg,10%收率)。

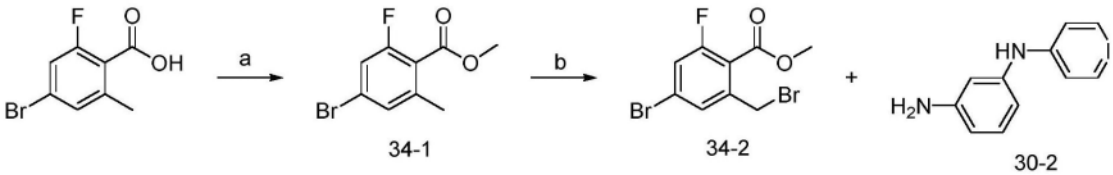
[0739] 化合物33(6-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;20mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=412$[M+H]^+$;LCMS RT=1.36min,>95.00%(214nm)。

[0740] 实施例34:化合物34(7-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

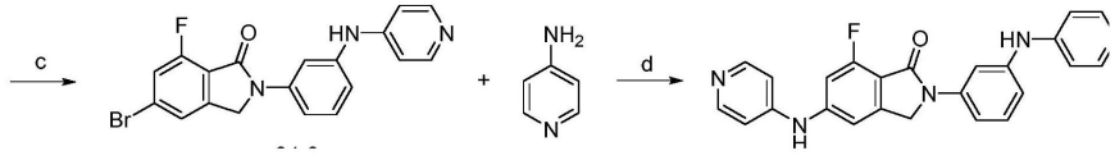


34

[0741]



34-1 34-2 30-2



34-3 化合物 34

方案 24

[0742] 通过在方案24中所示的方法制备化合物34。

[0743] 步骤a:向4-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(500mg,2.15mmol)和$Cs_2CO_3$(594mg,4.3mmol)在DMF(10mL)中的混合物中加入MeI(368mg,2.58mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。将反应物用水(30mL)淬灭,并用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-30% EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供化合物34-1(500mg,94%收率)。

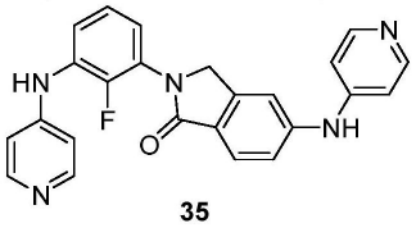
[0744] 步骤b:向化合物34-1(500mg,2.03mmol)和NBS(398mg,2.23mmol)在$CCl_4$(10mL)中的混合物中加入AIBN(30mg),并将混合物在80℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% DCM在石油醚中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物34-2(500mg,76%收率)。

[0745] 步骤c:向化合物34-2(500mg,1.54mmol)和30-2(313mg,1.69mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入TEA(466mg,4.62mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物34-3(250mg,41%收率)。

[0746] 步骤d:向化合物34-3(200mg,0.50mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(47mg,0.5mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、Xantphos(20mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(325mg,0.1mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物34(21mg,10%收率)。

[0747] 化合物34(7-氟-5-(吡啶-4-基氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;21mg;灰白色固体;ESI-LCMS m/z=412$[M+H]^+$;LCMS RT=1.26min,>95.00%(214nm)。

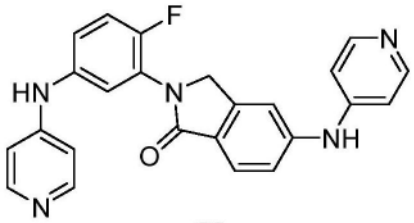
[0748] 实施例35:化合物35(2-(2-氟-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

[0749] 

35

[0750] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物35。化合物35(2-(2-氟-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;11mg;灰白色固体;ESI-LCMS m/z＝412[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.29min,>95.00%(214nm)。

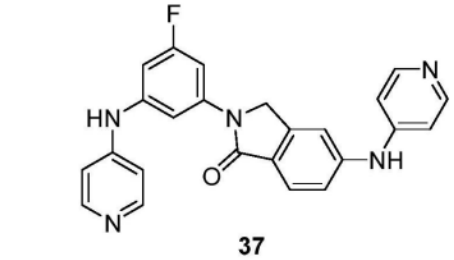
[0751] 实施例36:化合物36(2-(2-氟-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

[0752] 

36

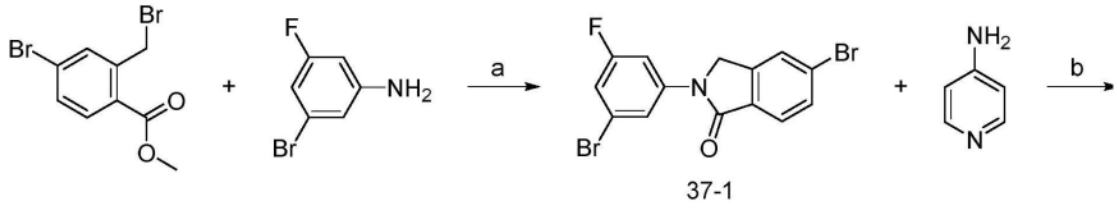
[0753] 通过本领域已知的方法和/或与本文描述的那些类似的方法制备化合物36。化合物36(2-(2-氟-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;11mg;白色固体;ESI-LCMS m/z＝412[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.27min,>95.00%(214nm)。

[0754] 实施例37:化合物37(2-(3-氟-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

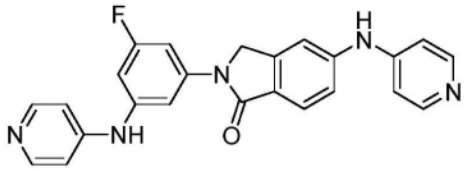


37

[0755]



37-1



化合物 37

方案 25

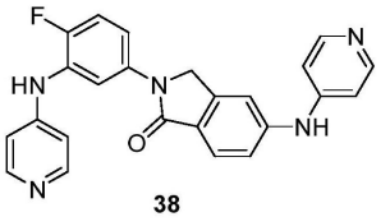
[0756] 通过在方案25中所示的方法制备化合物37。

[0757] 步骤a:向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(459mg,1.5mmol)中加入3-溴-5-氟苯胺(283mg,1.5mmol),并将混合物在135℃搅拌8小时。将反应物用MeOH(5mL)淬灭并过滤以产生作为白色固体的化合物37-1(320mg,55.7%收率)。

[0758] 步骤b:向化合物37-1(300mg,0.78mmol)在t-BuOH(5mL)/甲苯(5mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(220mg,2.34mmol)、$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.02mmol)、Brettphos(30mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(760mg,2.34mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物37(20mg,9%收率)。

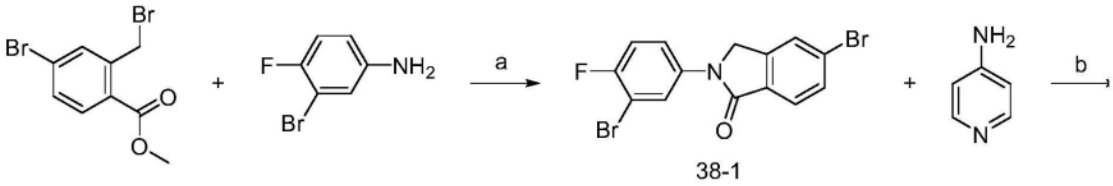
[0759] 化合物37(2-(3-氟-5-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;20mg;灰白色固体;ESI-LCMS m/z=412$[M+H]^+$;LCMS RT=1.32min,>95.00%(214nm)。

[0760] 实施例38:化合物38(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮)

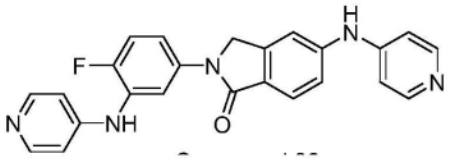


38

[0761]



38-1



化合物 38

## 方案 26

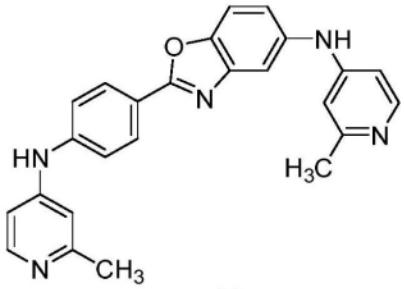
[0762] 通过在方案26中所示的方法制备化合物38。

[0763] 步骤a:向4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯(459mg,1.5mmol)中加入3-溴-4-氟苯胺(283mg,1.5mmol),并将混合物在135℃搅拌8小时。将反应物用MeOH(6mL)淬灭并过滤以产生作为白色固体的化合物38-1(350mg,60.8%收率)。

[0764] 步骤b:向化合物38-1(200mg,0.52mmol)在t-BuOH(5mL)/甲苯(5mL)中的混合物中加入吡啶-4-胺(147mg,1.56mmol)、$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.02mmol)、Brettphos(30mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(510mg,1.56mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物38(25mg,11%收率)。

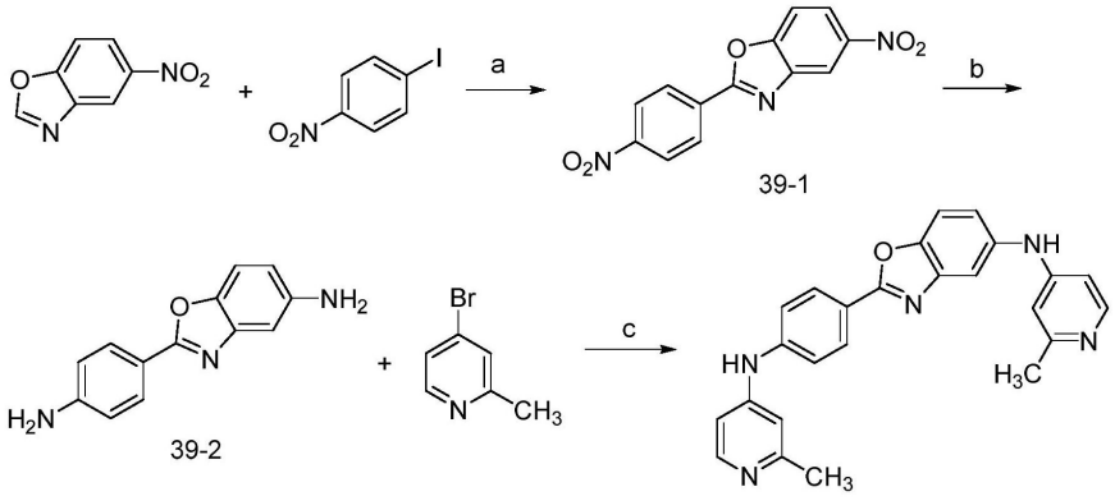
[0765] 化合物38(2-(4-氟-3-(吡啶-4-基氨基)苯基)-5-(吡啶-4-基氨基)异吲哚啉-1-酮):$C_{24}H_{18}FN_5O$;411.43g/mol;25mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=412$[M+H]^+$;LCMS RT=1.62min,>95.00%(214nm)。

[0766] 实施例39:化合物39(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-5-胺)



39

[0767]



39-1

39-2

化合物 39

## 方案 27

[0768] 通过在方案27中所示的方法制备化合物39。

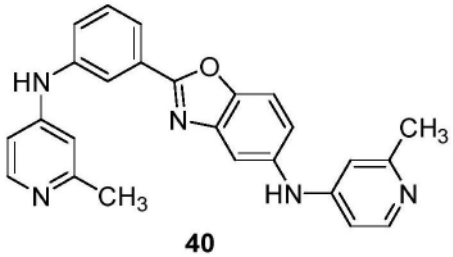
[0769] 步骤a:向5-硝基苯并[d]噁唑(500mg,3.05mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入1-碘-4-硝基苯(910mg,3.65mmol)、叔丁醇锂(490mg,6.10mmol)和Pd($PPh_3$)$_4$(175mg,0.15mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。加入水(60mL)并将混合物用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗制的化合物39-1。将粗制物(1.2g)直接用在下一步中。

[0770] 步骤b:向粗制的化合物39-1(1.2g)在乙醇(15mL)中的溶液中加入一匙的兰尼镍和$N_2H_4 \cdot H_2O$(3mL)。将混合物在$N_2$下在室温搅拌1小时。将混合物过滤并在真空中除去溶剂。将粗制物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,254nm,硅胶)纯化以提供作为棕色固体的化合物39-2(500mg,35%收率)。

[0771] 步骤c:向化合物39-2(140mg,0.62mmol)在乙醇(6mL)中的溶液中加入4-溴-2-甲基吡啶(0.03mL,0.62mmol)、$Pd_2dba_3$(56mg,0.062mmol)、$K_2CO_3$(95mg,0.64mmol)和X-Phos(146mg,0.29mmol)。将混合物在100℃搅拌过夜。加入水(20mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗产物。将粗制物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物39(60mg,63%收率)。

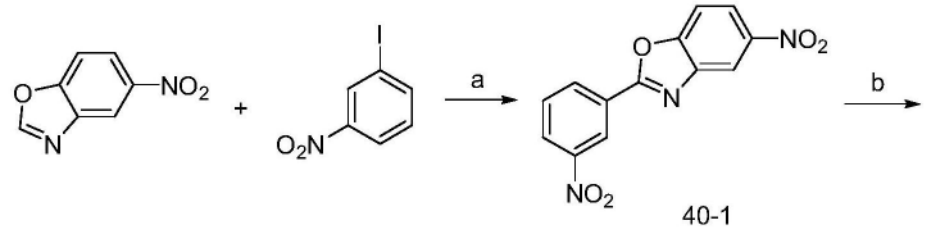
[0772] 化合物39(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-5-胺):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;60mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.67min,>95.00%(214和254nm)。

[0773] 实施例40:化合物40(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-5-胺)

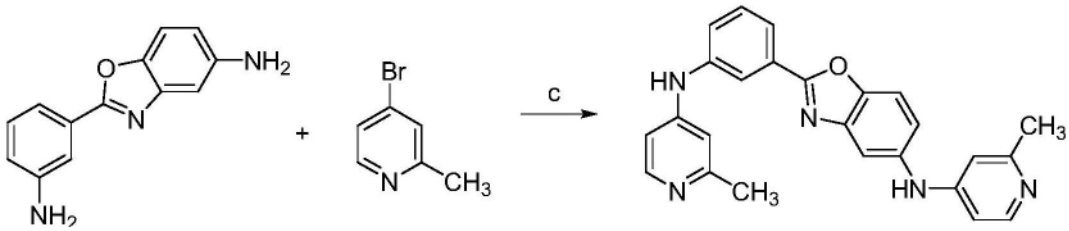


40

[0774]



40-1



40-2 化合物 40

[0775] **方案 28**

[0776] 通过在方案28中所示的方法制备化合物40。

[0777] 步骤a:向5-硝基苯并[d]噁唑(500mg,3.05mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入1-碘-4-硝基苯(910mg,3.65mmol)、叔丁醇锂(490mg,6.10mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(175mg,0.15mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。加入水(60mL)并将混合物用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗制的化合物40-1。将粗制物(1.1g)直接用在下一步中。

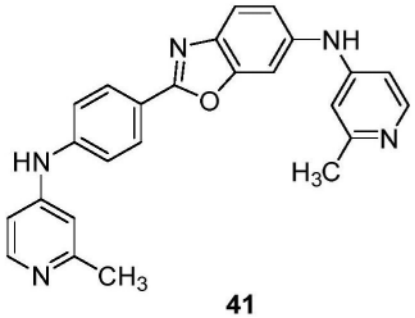
[0778] 步骤b:向粗制的化合物40-1(1.1g)在乙醇(15mL)中的溶液中加入一匙的兰尼镍和$N_2H_4 \cdot H_2O$(3mL)。将混合物在$N_2$下在室温搅拌1小时。将混合物过滤并在真空中除去溶剂。将粗制物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,254nm,硅胶)纯化以提供作为棕色固体的化合物40-2(475mg,33%收率)。

[0779] 步骤c:向化合物40-2(250mg,1.1mmol)在乙醇(60mL)中的溶液中加入4-溴-2-甲基吡啶(0.06mL,1.1mmol)、$Pd_2dba_3$(100mg,0.11mmol)、$K_2CO_3$(170mg,1.2mmol)和X-Phos(261mg,0.55mmol)。将混合物在100℃搅拌过夜。加入水(150mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×150mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗产物。将粗制物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物40(80mg,67%收率)。

[0780] 化合物40(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-5-胺):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;80mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT

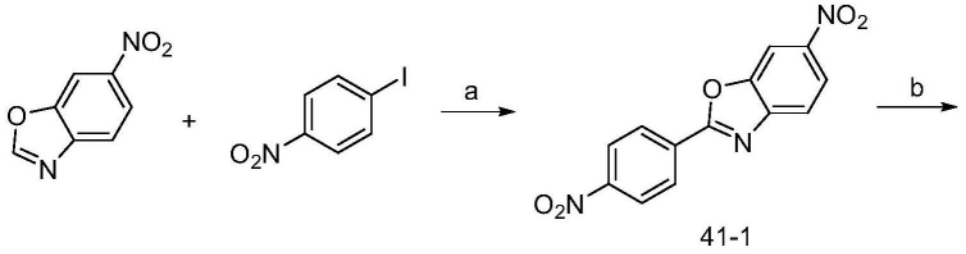
=1.75min,>95.00%(214和254nm)。

[0781] 实施例41:化合物41(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-6-胺)

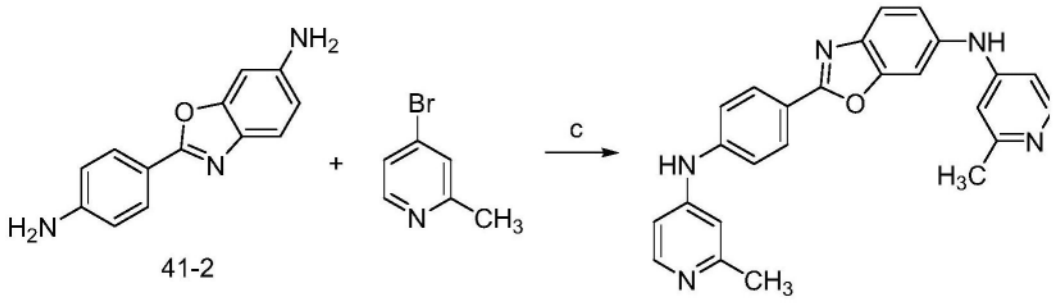


41

[0782]



41-1



化合物 41

方案 29

[0783] 通过在方案29中所示的方法制备化合物41。

[0784] 步骤a:向6-硝基苯并[d]噁唑(500mg,3.05mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入1-碘-4-硝基苯(910mg,3.65mmol)、叔丁醇锂(490mg,6.10mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(175mg,0.15mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。加入水(60mL)并将混合物用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗制的化合物41-1。将粗制物(1.5g)直接用在下一步中。

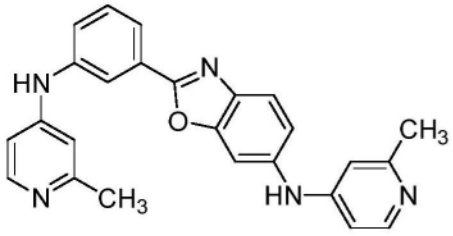
[0785] 步骤b:向粗制的化合物41-1(1.5g)在乙醇(15mL)中的溶液中加入一匙的兰尼镍和$N_2H_4 \cdot H_2O$(3mL)。将混合物在$N_2$下在室温搅拌1小时。将混合物过滤并在真空中除去溶剂。将粗制物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,254nm,硅胶)纯化以提供作为棕色固体的化合物41-2(321mg,30%收率)。

[0786] 步骤c:向化合物41-2(170mg,0.60mmol)在乙醇(8mL)中的溶液中加入4-溴-2-甲基吡啶(0.04mL,0.60mmol)、$Pd_2dba_3$(68mg,0.060mmol)、$K_2CO_3$(116mg,0.71mmol)和X-Phos(177mg,0.32mmol)。将混合物在100℃搅拌过夜。加入水(20mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×

20mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗产物。将粗制物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物41(32mg,57%收率)。

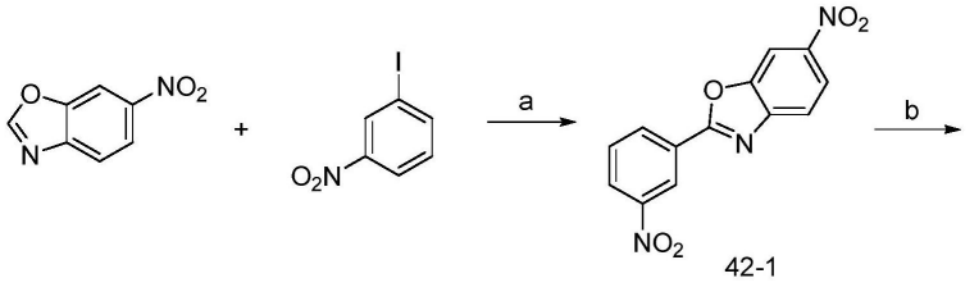
[0787] 化合物41(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(4-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-6-胺):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;32mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.65min,>95.00%(214和254nm)。

[0788] 实施例42:化合物42(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-6-胺)

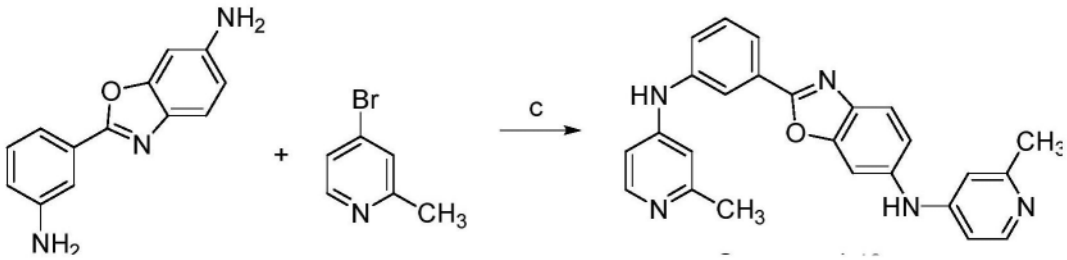


42

[0789]



42-1



42-2 化合物 42

[0790] **方案 30**

[0791] 通过在方案30中所示的方法制备化合物42。

[0792] 步骤a:向6-硝基苯并[d]噁唑(500mg,3.05mmol)在1,4-二氧杂环己烷(20mL)中的溶液中加入1-碘-4-硝基苯(910mg,3.65mmol)、叔丁醇锂(490mg,6.10mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(175mg,0.15mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。加入水(60mL)并将混合物用DCM(3×60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗制的化合物42-1。将粗制物(1.2g)直接用在下一步中。

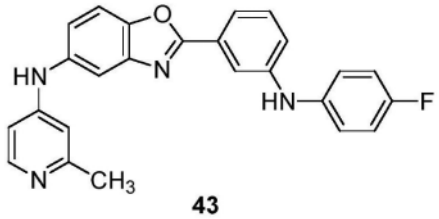
[0793] 步骤b:向粗制的化合物42-1(1.2g)在乙醇(15mL)中的溶液中加入一匙的兰尼镍和$N_2H_4 \cdot H_2O$(3mL)。将混合物在$N_2$下在室温搅拌1小时。将混合物过滤并在真空中除去溶剂。将粗制物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1,254nm,硅胶)纯化以提供作为棕色固体

的化合物42-2(563mg,42%收率)。

[0794] 步骤c:向化合物42-2(250mg,1.1mmol)在乙醇(60mL)中的溶液中加入4-溴-2-甲基吡啶(0.06mL,1.1mmol)、$Pd_2dba_3$(100mg,0.11mmol)、$K_2CO_3$(170mg,1.2mmol)和X-Phos(261mg,0.55mmol)。将混合物在100℃搅拌过夜。加入水(150mL)并将混合物用乙酸乙酯(2×150mL)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供粗产物。将粗制物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物42(40mg,53%收率)。

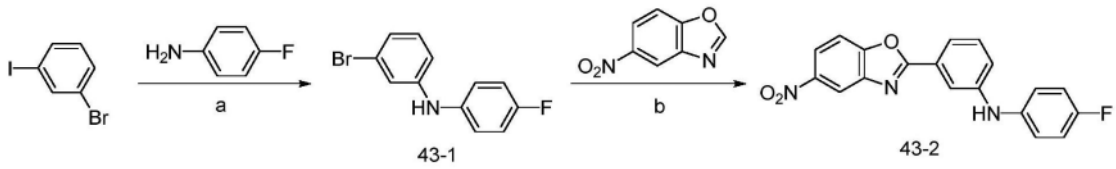
[0795] 化合物42(N-(2-甲基吡啶-4-基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)苯并[d]噁唑-6-胺):$C_{25}H_{21}N_5O$;407.47g/mol;40mg;白色固体;ESI-LCMS m/z=408$[M+H]^+$;LCMS RT=1.53min,>95.00%(214nm)。

[0796] 实施例43:化合物43(2-(3-((4-氟苯基)氨基)苯基)-N-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-5-胺)

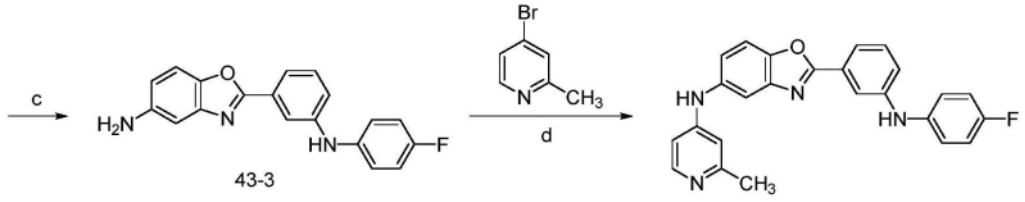


43

[0797]



43-1 43-2



43-3 化合物 43

方案 31

[0798] 通过在方案31中所示的方法制备化合物43。

[0799] 步骤a:在Ar下向1-溴-3-碘苯(200mg,0.7mmol)在二甲苯(10mL)中的溶液中加入4-氟苯胺(40mg,0.36mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(25mg,0.036mmol)、PPh(10mg,0.07mmol)和t-BuONa(120mg,1.08mmol)。将混合物在Ar下在140℃搅拌16小时。将混合物浓缩并将残余物通过EA/PE(0%-10%)纯化以产生作为黄色固体的化合物43-1(150mg,80%收率)。

[0800] 步骤b:在Ar下在室温向化合物43-1(160mg,0.6mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液中加入5-硝基苯并[d]噁唑(75mg,0.5mmol)、$Pd(Ph_3)_4$(57mg,0.05mmol)和t-BuLi(60mg,1.0mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。将混合物浓缩并将残余物通过EA/PE(0%-10%)纯化以产生作为黄色固体的化合物43-2(50mg,50%收率)。

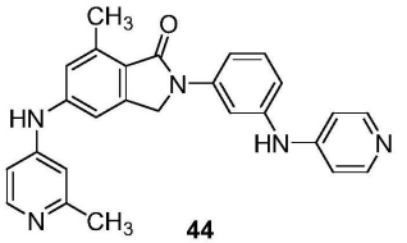
[0801] 步骤c:在$H_2$下在室温向化合物43-2(50mg,0.28mmol)在EtOH(6mL)和DCM(3mL)中的溶液中加入$NH_2NH_2 \cdot H_2O$(14mg,0.28mmol)和兰尼镍(10mg)。将混合物在室温搅拌16小时。

将混合物过滤。将滤液浓缩以产生作为黄色固体的化合物43-3(50mg,100％收率)。

[0802] 步骤d:在Ar下在室温向化合物43-3(100mg,0.31mmol)在EtOH(3mL)中的溶液中加入4-溴-2-甲基吡啶(100mg,0.6mmol)、X-phos(74mg,0.062mmol)、$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.031mmol)和$K_2CO_3$(200mg,1.55mmol)。将混合物在Ar下在100℃搅拌过夜。将反应物冷却至室温并过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化($NH_4HCO_3/H_2O$/MeCN)以产生作为黄色固体的化合物43(38.2mg,30％收率)。

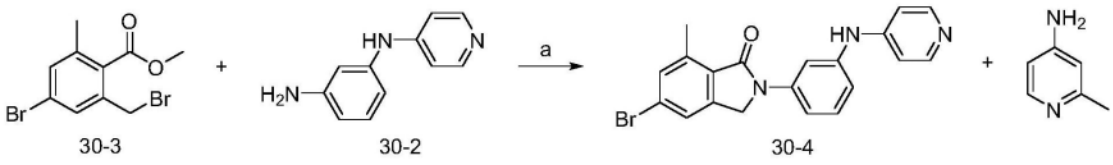
[0803] 化合物43(2-(3-((4-氟苯基)氨基)苯基)-N-(2-甲基吡啶-4-基)苯并[d]噁唑-5-胺):$C_{25}H_{19}FN_4O$;410.45g/mol;38.2mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z＝411$[M+H]^+$;LCMS RT＝1.106min,>95.00％(214和254nm)。

[0804] 实施例44:化合物44(7-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

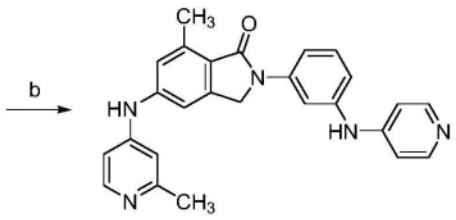


44

[0805]



30-3 30-2 30-4



化合物 44

方案 32

[0806] 通过在方案32中所示的方法制备化合物44。

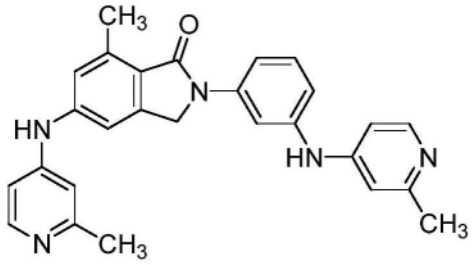
[0807] 步骤a:向化合物30-3(640mg,2mmol)和化合物30-2(407mg,2.2mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入TEA(606mg,6mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20％ MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物30-4(400mg,50.8％收率)。

[0808] 步骤b:向化合物30-4(150mg,0.38mmol)在t-BuOH(5mL)/甲苯(5mL)中的混合物中加入2-甲基吡啶-4-胺(50mg,0.45mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、Brettphos(20mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(247mg,0.76mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物44(15mg,10％收率)。

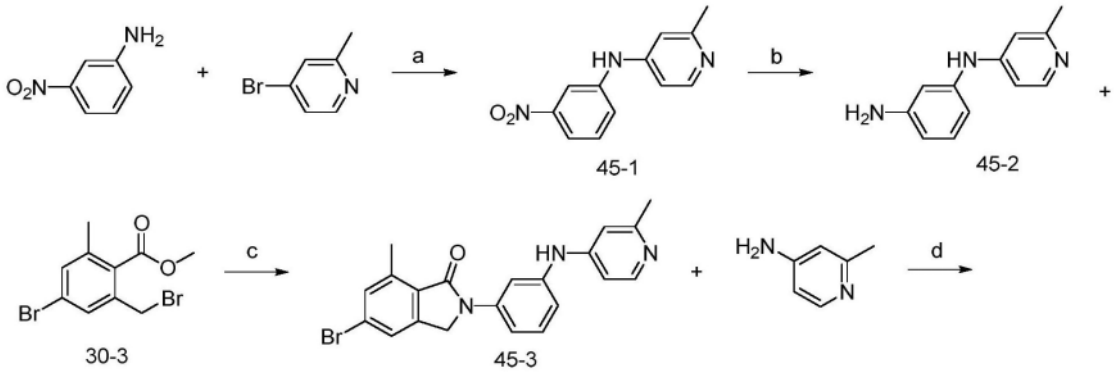
[0809] 化合物44(7-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-(3-(吡啶-4-基氨基)苯基)异

吲哚啉-1-酮):$C_{26}H_{23}N_5O$;421.49g/mol;15mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z＝422[M+H]$^+$;LCMS RT＝1.30min,>95.00%(214和254nm)。

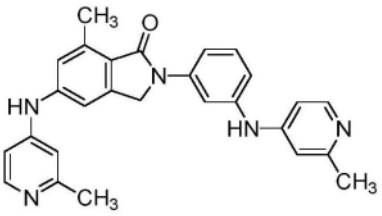
[0810] 实施例45:化合物45(7-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮)

[0811] 

45

[0812] 

30-3 45-1 45-2 45-3



化合物 45

## 方案 33

[0813] 通过在方案33中所示的方法制备化合物45。

[0814] 步骤a:在$N_2$下向3-硝基苯胺(2.76g,0.02mol)在1,4-二氧杂环己烷(30mL)中的搅拌混合物中加入4-溴-2-甲基吡啶(3.42g,0.02mol)、$Cs_2CO_3$(13g,0.04mol)、$Pd_2(dba)_3$(280mg,0.25mmol)和Xantphos(280mg,0.4mmol)。将得到的混合物在100℃搅拌3小时。将反应物用水(60mL)淬灭,并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机相经$Na_2SO_4$干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-50%EtOAc在石油醚中的溶液)纯化以提供作为黄色固体的化合物45-1(4g,87%收率)。

[0815] 步骤b:向化合物45-1(4g,17.5mmol)在MeOH(100mL)中的混合物中加入Pd/C(400mg),并将混合物在$H_2$下在室温搅拌4小时。将合并的有机相通过硅藻土过滤以产生作为黄色固体的化合物45-2(3g,88.7%收率)。

[0816] 步骤c:向化合物30-3(400mg,1.25mmol)和化合物45-2(273mg,1.3mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中加入TEA(253mg,2.5mmol),并将混合物在85℃搅拌16小时。将合并的

有机相浓缩。将残余物通过硅胶上的快速色谱法(0-20% MeOH在DCM中的溶液)纯化以提供作为固体的化合物45-3(300mg,59%收率)。

[0817] 步骤d:向化合物45-3(150mg,0.36mmol)在t-BuOH(5mL)/甲苯(5mL)中的混合物中加入2-甲基吡啶-4-胺(39mg,0.45mmol)、$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.02mmol)、Brettphos(20mg,0.02mmol)和$Cs_2CO_3$(234mg,0.72mmol),并将混合物在$N_2$下在100℃搅拌12小时。将混合物浓缩,并将粗制物通过制备型HPLC纯化以产生作为黄色固体的化合物45(18mg,11%收率)。

[0818] 化合物45(7-甲基-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-2-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)苯基)异吲哚啉-1-酮):$C_{27}H_{25}N_5O$;435.53g/mol;18mg;黄色固体;ESI-LCMS m/z=436[M+H]$^+$;LCMS RT=1.41min,>95.00%(214和254nm)。

[0819] 实施例46.生物学测定

[0820] Foxp3诱导测定

[0821] 将来自C57/B16小鼠的经分选或富集(Miltenyi磁分离)的CD4常规T细胞(Tconvs-CD4+/CD25)用于诱导iTreg。在不存在或存在不同浓度的药物(通常从0.01uM滴定至10uM)的情况下,使用10μg/mL平板结合的抗-CD3抗体(对于96-孔板,50ul/孔)、2.5μg/mL的可溶性抗-CD28抗体、100IU/mL的IL2和5ng/mL的TGF-β。作为诱导的阴性对照,使用不含TGF-β的样品。

[0822] 在有刺激、TGF-β和药物存在下培养3天后,将细胞用可固定的活/死细胞染色剂(Life Technologies,NY)进行染色用于门控和排除毒性剂量。根据生产商的说明书使用小鼠Foxp3缓冲液试剂盒(BD Bioscience,San Jose,CA)固定和透化细胞。使用抗-CD4抗体和抗-Foxp3抗体对细胞进行染色。染色后,使用流式细胞计获取细胞。

[0823] Jurkat-FoxP3报告物测定(根据BPS Bioscience,目录号60628)

[0824] 细胞培养过程:准备一个50ml锥形管和一个装有5ml预温热的解冻培养基2(无G418)的T-25培养瓶。在37℃水浴中快速解冻细胞,并持续且缓慢搅拌。立即将全部内容物转移到装有解冻培养基2(无G418)的锥形管中,并将细胞在200x g离心3分钟。将细胞重新悬浮在6ml预温热的解冻培养基2(无G418)中,并将全部内容物转移到含有解冻培养基2(无G418)的T25培养瓶中。在控湿37℃培养箱中在5% CO2下温育细胞。温育后48h,将细胞在250x g离心5分钟并重新悬浮到新鲜解冻培养基2(无G418)中。继续监测生长2-3天并更换培养基以除去死碎片。在多个细胞集落(成团)开始出现(指示健康的细胞分裂)后,切换到生长培养基2B(含有G418)。

[0825] 测定方案以后:(CD3/CD28)

[0826] 1.在白色不透明384-孔板中,将Jurkat-FoxP3-萤光素酶报告细胞在测定培养基(补充了1%青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基(Thermo Fisher,目录号A1049101))中以约$2.5x10^3$个细胞/孔(10μL/孔)在没有和有(比率:1:5)人T-活化剂CD3/CD28 Dynabead(Thermo Fisher,目录号11161D)存在下进行培养。

[0827] 2.使药物系列稀释范围为1-60,000nM并添加10μL药物,这将产生1-30,000nM的范围,并在轻柔摇晃(sacking)下混合。在一些实验中,范围为10-20,000nM。将细胞在有和没有药物存在下在37℃和5%$CO_2$下培养12小时。

[0828] 3.根据方案,向每个孔中添加ONE-Step™萤光素酶测定系统(BPS Bioscience,目录号60690)。向每个孔中的培养基中添加等体积的萤光素酶测定工作溶液(组分A+组分B)。

作为一个实例,具有20μl培养基的384孔板每个孔需要20μl萤光素酶测定工作溶液。

[0829] 4.在室温轻轻摇动平板≥15分钟。使用光度计测量萤光。

[0830] 磷酸化Akt同种型特异性测定

[0831] 将人CD4+/CD45RA+/CD25-初始T细胞在没有或有化合物存在下在诱导条件(IL-2/抗-CD3/抗-CD28+TGFβ)铺板72小时。为了确定化合物对每种磷酸化AKT同种型的特异性,根据生产商说明书使用磷酸化AKT细胞HTRF试剂盒(Cisbio目录号63ADK078PEG(pAKT1)、63ADK080PEG(p-AKT2)和63ADK082PEG(pAKT3))。简而言之,在除去上清液后,裂解细胞,并测量所有样品的总蛋白浓度并将其归一化。将细胞裂解物转移进384-孔平板中并加入Eu Cryptate抗体+d2抗体混合物。该过程对于每种同种型都是相同的,但利用来自每种相应试剂盒的对应同种型抗体。阳性和阴性对照(与试剂盒一起提供)被纳入每个实验。将平板温育过夜。利用TRF荧光方案的设置在Varioskan Lux读数器上进行数据采集。将数据呈现为相对于DMSO处理的对照的变化百分比。一式两份地运行每个试验条件,并且进行测定至少两次。

[0832] IL-10ELISA测定

[0833] 将人CD4+/CD25+天然Treg细胞在没有或有化合物存在下在刺激条件(IL-2/抗-CD3/抗-CD28)下铺板。在温育后24和48小时,收集上清液,并根据生产商说明书使用人IL-10ELISA试剂盒(Invitrogen BMS215-2)确定IL-10浓度。简而言之,将上清液加入预涂布的96-孔ELISA平板中并温育,随后加入生物素缀合的检测抗体和链霉抗生物素蛋白-HRP。温育以后,加入底物,并通过加入酸停止反应。使用Varioskan Lux读数器在450nm测量吸光度。使用已知浓度的IL-10(在试剂盒中提供)产生校正曲线并计算上清液中IL-10的浓度。将数据呈现为相对于未处理的刺激细胞对照的变化百分比。一式三份地运行每个试验条件,并进行测定至少两次。

[0834] FoxP3 ELISA测定

[0835] 将人CD4+/CD45RA+/CD25-初始T细胞在没有或有化合物存在下在诱导条件(IL-2/抗-CD3/抗-CD28+TGFβ)下铺板72小时。温育以后,裂解细胞并根据生产商说明书使用人FoxP3 ELISA试剂盒(LSBio,LS-F5047)测量裂解物中的FoxP3蛋白。简而言之,将裂解物加入预涂布的96-孔ELISA平板中并温育,随后加入生物素缀合的检测抗体和链霉抗生物素蛋白-HRP。温育以后,加入底物,并通过加入酸停止反应。使用Varioskan Lux读数器在450nm测量吸光度。使用已知浓度的FoxP3(在试剂盒中提供)产生校正曲线并计算裂解物中FoxP3的浓度。将数据呈现为相对于在没有化合物存在下诱导的细胞的变化百分比。一式两份地运行每个试验条件,并进行测定至少两次。

[0836] iTreg诱导测定

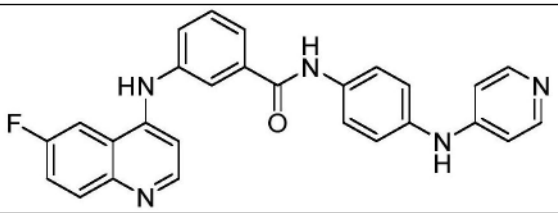
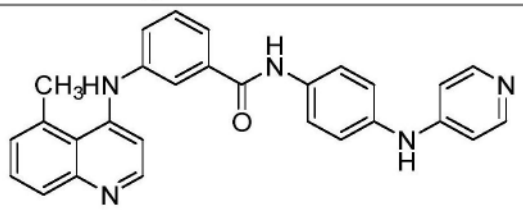
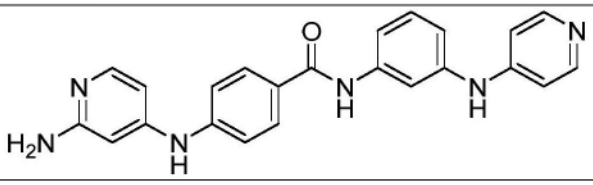
[0837] 将经分选的人CD4 T细胞用于诱导iTreg。在不存在或存在不同浓度的药物的情况下,使用人T细胞活化珠子(Gibco Dynabeads CD3/CD28)、100IU/mL的IL2和5ng/mL的TGF-β。作为诱导的阴性对照,使用不含TGF-β的样品。在有TGF-β和药物的刺激存在下培养3天后,将细胞用可固定的活/死细胞染色剂(Life Technologies)进行染色用于门控和排除毒性剂量,根据生产商说明书使用Foxp3缓冲液试剂盒(BD Bioscience)固定和透化,并用抗-Foxp3抗体染色。染色后,使用流式细胞计获取细胞。一式两份地运行每个试验条件,并进行测定至少两次。

[0838] 至少部分地使用此测定方案获得图1所示的数据。图1显示了在有抗-CD3/抗-CD28/IL-2/TGFβ存在下用化合物22处理的人CD4 T细胞的iTreg诱导(FoxP3)的评价。

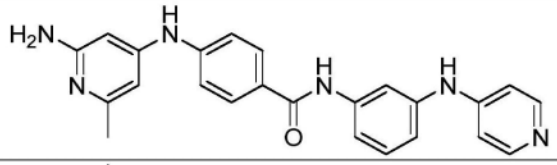
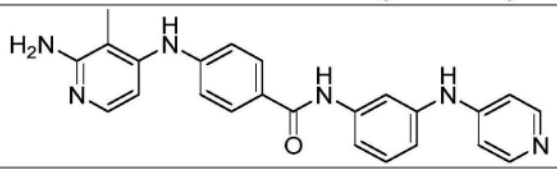
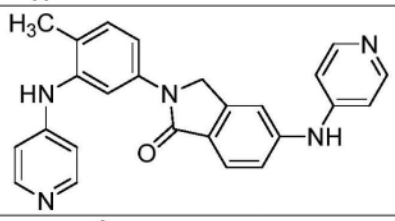
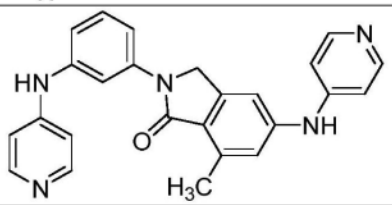
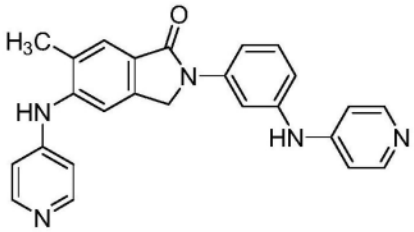
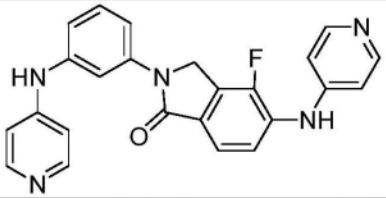
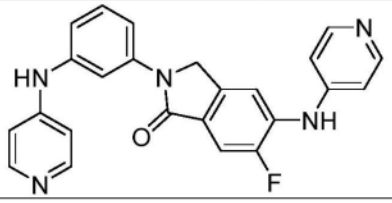
[0839] 本文公开的选定化合物的Akt3抑制和活化活性分别显示在表1和2中。

[0840] 表1.选定化合物的Akt3抑制活性.

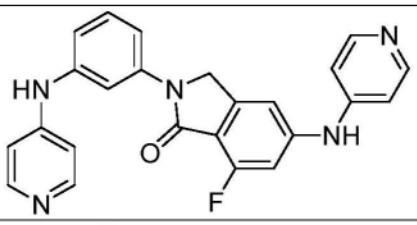
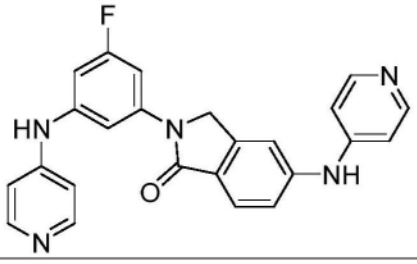
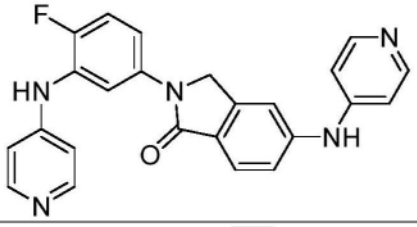
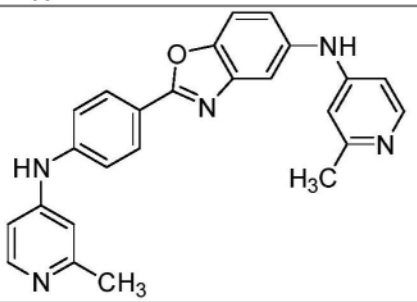
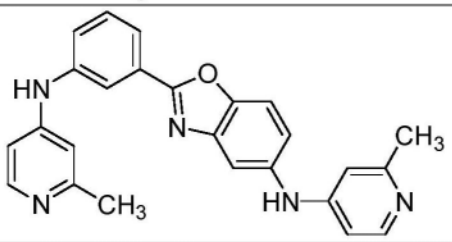
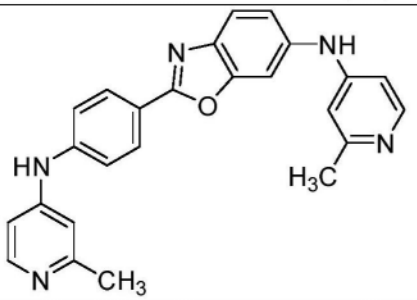
[0841]

| 化合物编号 | 结构 | $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
| 3 |  | < 2 |
| 18 |  | < 2 |
| 19 |  | < 5 |

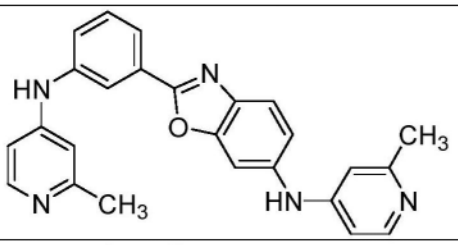
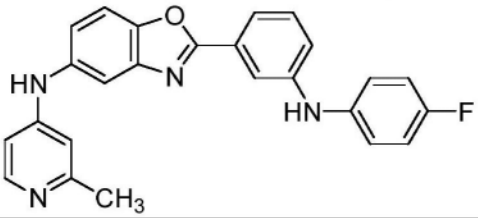
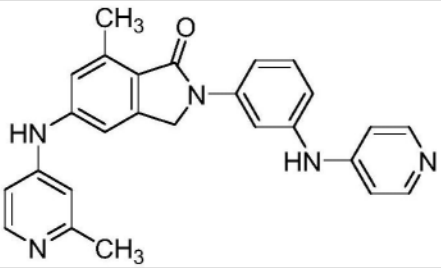
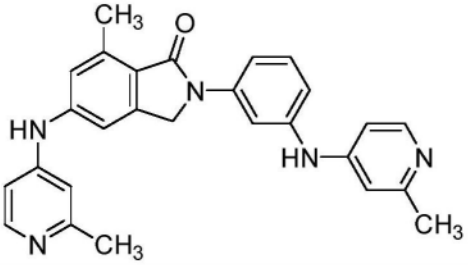
[0842]

| 化合物编号 | 结构 | $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
| 20 |  | < 5 |
| 21 |  | < 2 |
| 26 |  | <1 |
| 27 |  | <1 |
| 30 |  | <1 |
| 31 |  | <5 |
| 32 |  | <5 |
| 33 |  | <1 |

[0843]

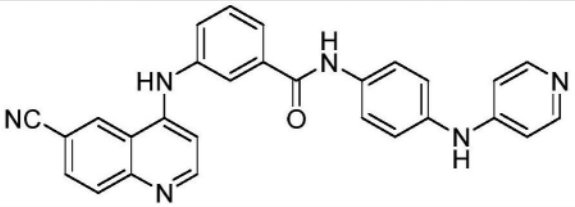
| 化合物编号 | 结构 | $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
| 34 |  | <5 |
| 37 |  | <2 |
| 38 |  | <1 |
| 39 |  | <5 |
| 40 |  | <2 |
| 41 |  | <5 |

[0844]

| 化合物编号 | 结构 | $IC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
| 42 |  | <5 |
| 43 |  | <5 |
| 44 |  | <1 |
| 45 |  | <1 |

[0845] 表2.选定化合物的Akt3活化活性.

[0846]

| 化合物编号 | 结构 | $EC_{50}$ (μM) |
|---|---|---|
| 2 |  | < 5 |

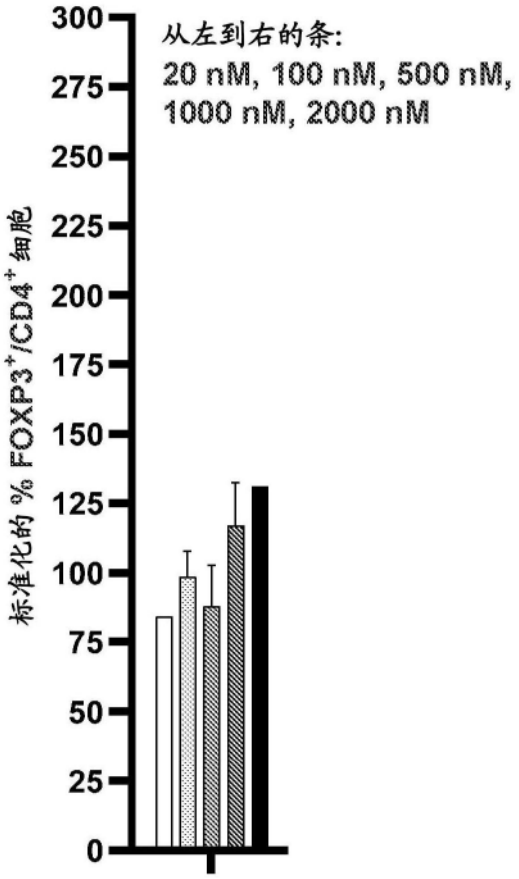

从左到右的条:
20 nM, 100 nM, 500 nM,
1000 nM, 2000 nM
标准化的 % FOXP3+/CD4+ 细胞
300
275
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0

图1

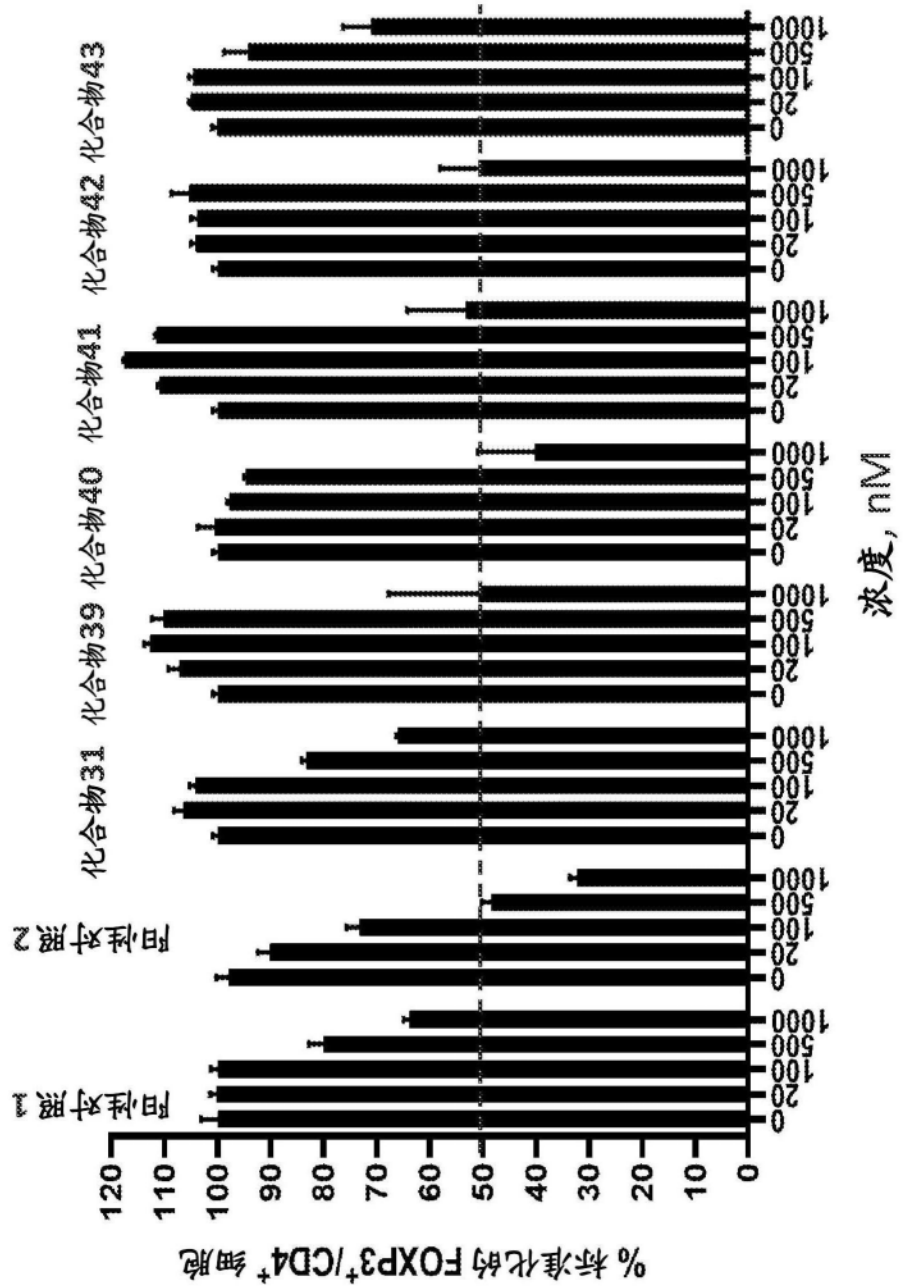

% 标准化的 FOXP3+/CD4+ 细胞
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
阳性对照 1
阳性对照 2
化合物31
化合物39
化合物40
化合物41
化合物42
化合物43
0
20
100
500
1000
浓度, nM

图2

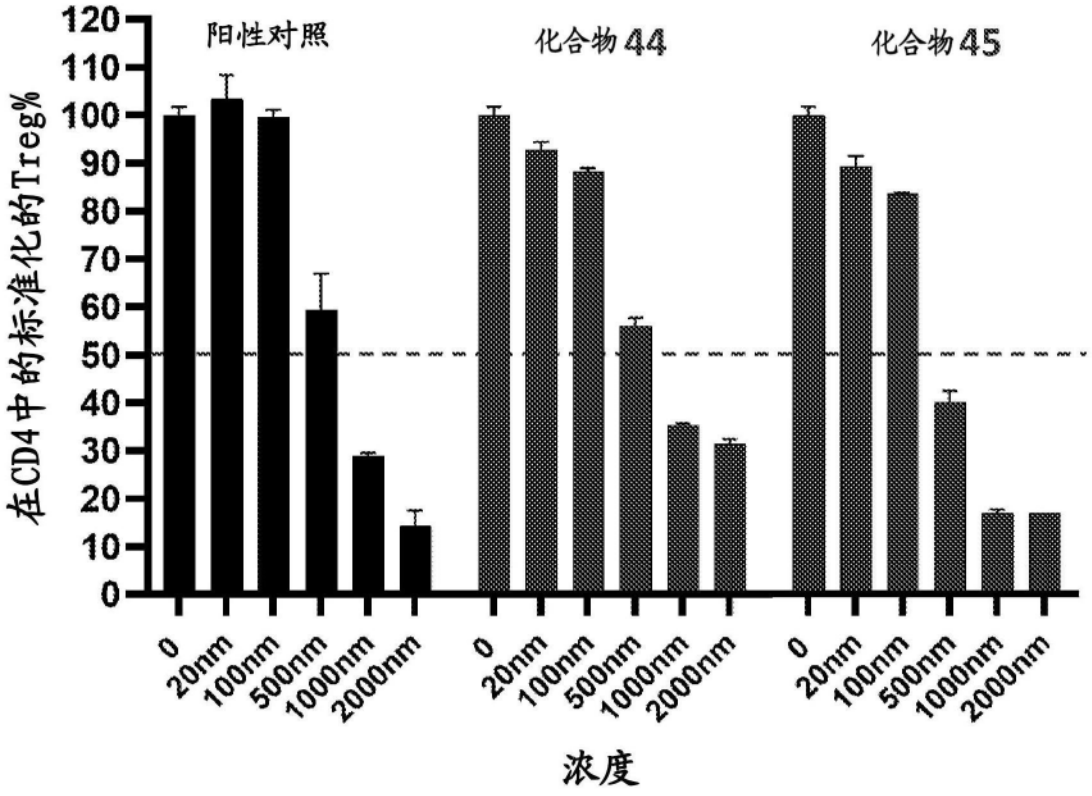

阳性对照
化合物44
化合物45
在CD4中的标准化的Treg%
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
20nm
100nm
500nm
1000nm
2000nm
浓度

图3