



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 115279770 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 01

(21) 申请号 202080097812.6

(22) 申请日 2020.12.30

(30) 优先权数据

62/955,853 2019.12.31 US

63/090,547 2020.12.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/067463 2020.12.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/138419 EN 2021.07.08

(71) 申请人 艾福姆德尤股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 W·R·劳世 H·M·塞德尔

S·范卡彻曼 J·卡茨

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

专利代理师 陈扬扬

(51) Int.Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

权利要求书9页 说明书216页

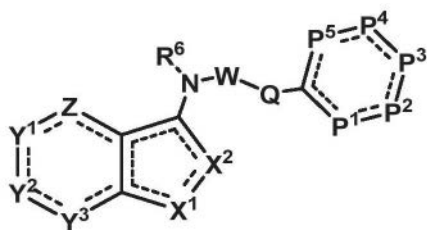
(54) 发明名称

用于治疗与STING活性有关的疾病的化合物
和组合物

(57) 摘要

本发明提供了抑制(例如拮抗)干扰素基因刺激物(STING)的化学实体(例如化合物或药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体和/或化合物的药物组合)。所述化学实体可用于例如治疗其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过度)导致对象(例如人)的病状、疾病或病症(例如癌症)的病态/或症状和/或进展的病状、疾病或病症。本发明还提供了包含该化学实体的组合物以及使用和制备该组合物的方法。

1. 一种式I的化合物:



式 I

或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

Z、Y¹、Y²和Y³各自独立地选自下组:CR¹、N和NR²,条件是Z、Y¹、Y²和Y³中的1-3个是独立选择的N或NR²;

X¹选自:O、S、N、NR²和CR¹;

X²选自:O、S、N、NR⁴和CR⁵;

各—独立地是单键或双键,条件是包含X¹和X²的五元环是杂芳基;包含Z、Y¹、Y²和Y³的六元环是杂芳基;并且包含P¹、P²、P³、P⁴和P⁵的环是芳族的;

W选自:(i)C(=O);(ii)C(=S);(iii)S(O)₁₋₂;(iv)C(=NR^d)或C(=N-CN);(v)C(=NH);(vi)C(=C-NO₂);(vii)S(=O)(=N(R^d));和(viii)S(=O)(=NH);

Q选自:NH、N(C₁₋₆烷基)、*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-和*-N(C₁₋₆烷基)-(C₁₋₃亚烷基)-,其中,C₁₋₆烷基任选地被1-2个独立选择的R^a取代,星号表示与W的连接点;

P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)或(BB)定义:

(AA)

P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个都从以下组中独立选择:N、CH、CR⁷和CR^c,条件是:P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的CR⁷;或

(BB)

P¹不存在,从而提供5-元环,

P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:O、S、N、NH、NR^d、NR⁷、CH、CR⁷和CR^c;

条件是P²、P³、P⁴和P⁵中的1-3个是O、S、N、NH、NR^a、或NR⁷;并且

P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的NR⁷或CR⁷;

每个R⁷从以下组中独立选择:-R⁸和-L³-R⁹;

-R⁸选自:

(a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;

(b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;

(c) C₃环烷基、C₃环烯基、C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

(d) C₇₋₁₂环烷基或C₇₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

(e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,条件是杂环基不是四氢吡喃基,以及其中杂环基或杂环烯基环

的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

(f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;和

(g) 任选被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代的 C_{6-10} 芳基;

$-L^3$ 选自: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、S(O) $_{1-2}$ 、 $-CH_2-$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $NHS(O)_2$ 和S(O) $_2NH$;

$-R^9$ 选自:

(a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代,

(b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

(c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;和

(d) 任选被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代的 C_{6-10} 芳基;

每次出现的 $R^{7'}$ 独立地选自:

卤素; $-CN$; $-NO_2$; $-OH$;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{2-4}$ 烯基; $-C_{2-4}$ 炔基; $-C_{1-4}$ 卤代烷基;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基; $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基;S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基); $-NR'R''$;氧代; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)OH$;和 $-C(=O)N(R')(R'')$;

条件是当 R^7 是 R^8 ;并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基、或杂环烯基并被1-4个 $R^{7'}$ 取代时,

R^8 无法被 C_{1-4} 烷基单取代,并且

当 R^8 被2-4个 $R^{7'}$ 取代时,至少一个 $R^{7'}$ 必须是 C_{1-4} 烷基以外的取代基;

每次出现的 R^1 独立地选自:

H;卤素;氰基;任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基;任选地被 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 $-NR^eR^f$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-L^1-L^2-R^h$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ 烷基); SF_5 ; $-NR^eR^f$; $-OH$;氧代; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)OH$;和 $-C(=O)N(R')(R'')$;

每次出现的 R^2 独立地选自:

(i) H;

(ii) C_{1-6} 烷基,任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代;

(iii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基);

(iv) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基);

(v) $-CON(R')(R'')$;

(vi) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;

(vii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基);

(viii) $-OH$;

(ix) C_{1-4} 烷氧基; 以及

(x) $-L^4-L^5-R^i$;

R^4 选自 H 和任选地被 1-3 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;

R^5 选自: H; 卤素; $-OH$; $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{1-4}$ 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); 氰基; 和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

R^6 选自: H; 任选地被 1-3 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; $-OH$; C_{1-4} 烷氧基; $C(=O)H$; $C(=O)$ (C_{1-4} 烷基); 任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基; 和 5-10 的环原子的杂芳基, 其中 1-4 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O) $_{0-2}$, 其中杂芳基环任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

每次出现的 R^a 独立地选自下组: $-OH$; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); 氰基; 和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

每次出现的 R^b 独立地选自下组: 任选地被 1-6 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; $-OH$; 氧代; $-F$; $-Cl$; $-Br$; $-NR^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)$ (C_{1-10} 烷基); $-C(=O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); 氰基; 和 $-L^1-L^2-R^h$;

每次出现的 R^c 独立地选自下组:

卤素; 氰基; 任选地被 1-6 个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)$ (C_{1-10} 烷基); $-C(=O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; 和 $-L^1-L^2-R^h$;

R^d 选自下组: C_{1-6} 烷基, 其任选地被 1-3 个各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基和 OH 的取代基取代; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被 1-3 个各自独立地选自卤素和 OH 的取代基取代; $-C(O)$ (C_{1-4} 烷基); $-C(O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-OH$; 和 C_{1-4} 烷氧基;

每次出现的 R^e 和 R^f 独立地选自下组: H; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基; $-C(O)$ (C_{1-4} 烷基); $-C(O)O$ (C_{1-4} 烷基); $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-OH$; 和 C_{1-4} 烷氧基; 或

R^e 和 R^f 与它们各自连接的氮原子一起形成 3-8 个环原子的环, 其中所述环包含: (a) 1-7 个环碳原子, 每个碳原子被 1-2 个独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基的取代基取代; 和 (b) 0-3 个环杂原子 (除了与 R^e 和 R^f 相连的氮原子外), 它们各自独立地选自 N(R^d)、NH、O 和 S;

$-L^1$ 是键或 C_{1-3} 亚烷基; $-L^2$ 是 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 或键;

R^h 选自:

- C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基; 各自任选地被 1-4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

- 杂环基或杂环烯基, 其中杂环基或杂环烯基具有 3-16 个环原子, 其中 1-3 个环原子是

杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

- 5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

- C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

- L⁴-选自:键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)NR^d、S(O)₁₋₂、S(O)₁₋₂NH-、和S(O)₁₋₂NR^d;

- L⁵-选自:键和C₁₋₄亚烷基;

Rⁱ选自:

- C₃₋₈环烷基或C₃₋₈环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

- 杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

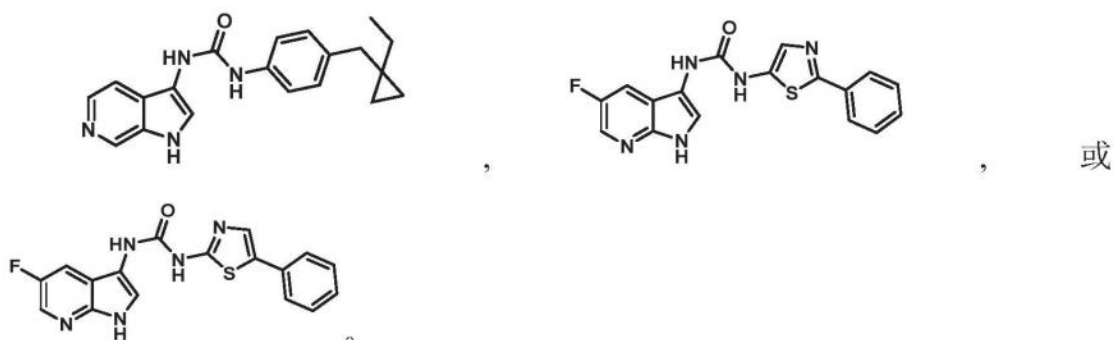
- 5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

- C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

每次出现的R'和R''独立地选自下组:H;-OH;C₁₋₄烷基;任选地被1-2个选自卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₆₋₁₀芳基;和5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳基环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;-OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;或

R'和R''与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环具有:(a)1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和C₁₋₃烷基的取代基取代;(b)0-3个环杂原子(除了与R'和R''相连的氮原子外),它们各自独立地选自:N(H)、N(C₁₋₆烷基)、O和S;并且

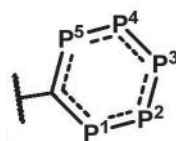
条件是所述化合物不是以下:



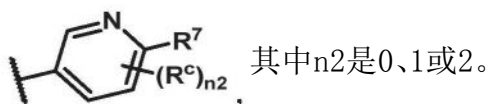
2. 如权利要求1所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(AA)定义。

3. 如权利要求2所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的一个或多个是N, 或 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的一个为N。

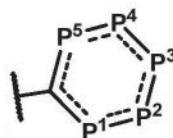
4. 如权利要求2或3所述的化合物, 其中所述



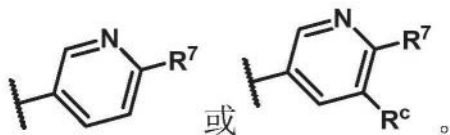
部分具有下式:



5. 如权利要求2-4中任一项所述的化合物, 其中所述

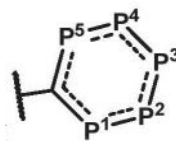


部分具有下式:

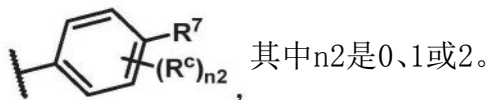


6. 如权利要求2所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH、 CR^7 和 CR^c 。

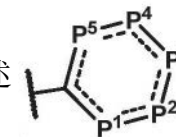
7. 如权利要求2或6所述的化合物, 其中所述



部分具有下式:



8. 如权利要求2、6或7所述的化合物, 其中所述



部分具有下式:



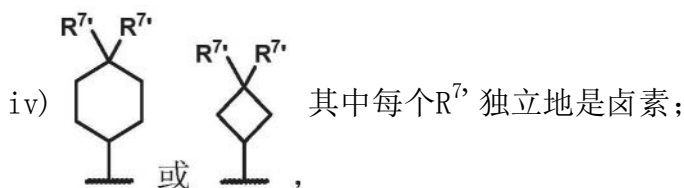
9. 如权利要求1-8中任一项所述的化合物, 其中 R^7 是 R^8 。

10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中 R^8 是:

i) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

ii) C_{4-8} 环烷基,其被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

iii) 环己基或环丁基,各自被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;



或

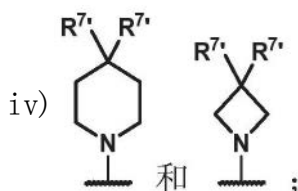
v) i) 至iv) 中任一项所述的 R^8 ,其中每个 $R^{7'}$ 独立地是卤素。

11. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中 R^8 是:

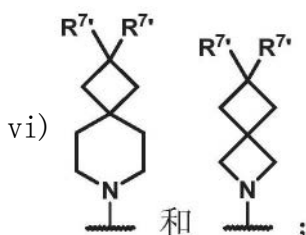
i) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O_{0-2}),以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

ii) 4-6个环原子的杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O_{0-2}),以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

iii) 4-6个环原子的杂环基,其中1-2个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O_{0-2}),以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;



v) 6-12个环原子的螺环杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O_{0-2}),以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;



或

vii) i) 至vi) 中任一项所述的 R^8 ,其中每个 $R^{7'}$ 独立地是卤素。

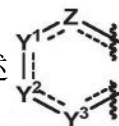
12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中每次出现的 R^c 是独立选择的卤素。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中Q是NH;并且W是C(=O)。

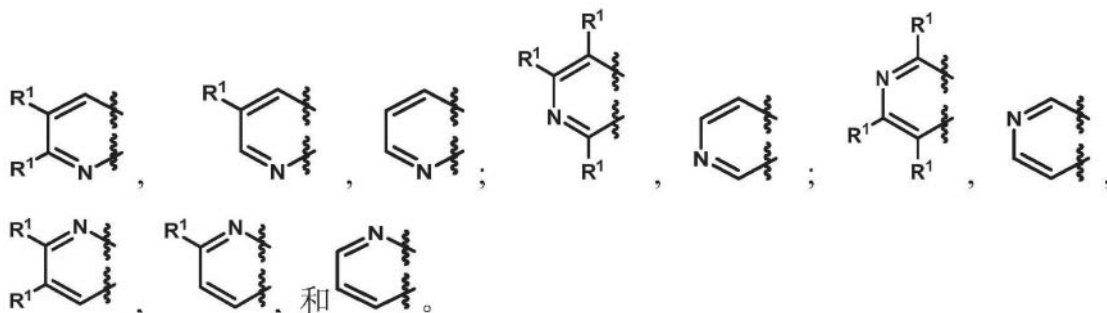
14. 如权利要求1-13中任一项所述的化合物,其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的1个独立地是N;并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中剩余的各自是独立选择的 CR^1 ;或

Z是N;并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的每一个是独立选择的 CR^1 。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中所述

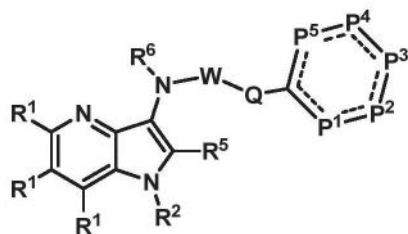


部分选自:



16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物,其中 X^1 是 NR^2 ;并且 X^2 是 CR^5 ,或其中 X^1 是NH;并且 X^2 是CH。

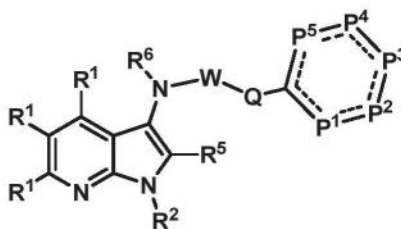
17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中所述化合物是式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐;

(Ia),

或其中所述化合物是式(Id)的化合物:

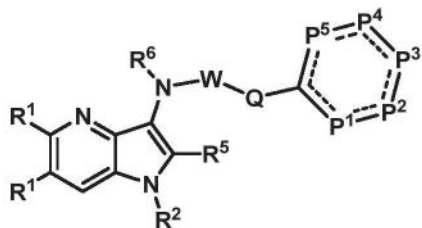


(Id), 或其药学上

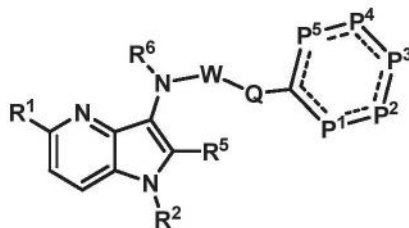
可接受的盐。

18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中所述化合物是

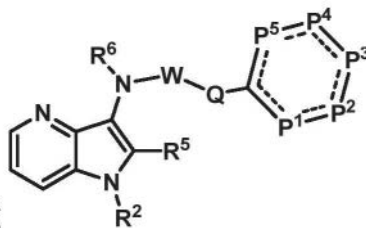
i) 式(Ia-1)、(Ia-2)或(Ia-3)的化合物:



(Ia-1),



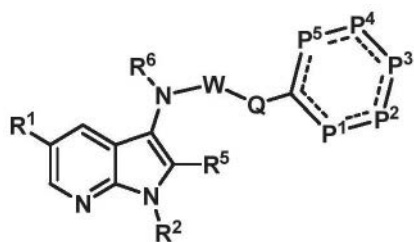
(Ia-2),



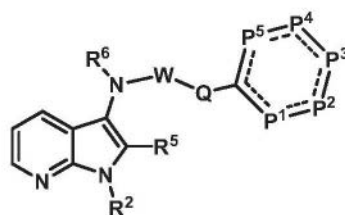
或其药学上可接受的盐;

(Ia-3),

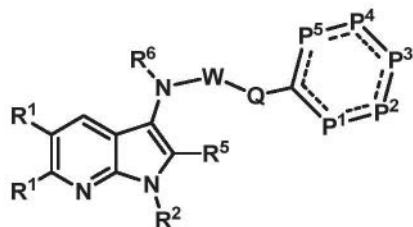
ii) 式(Id-1)、(Id-2)或(Id-3)的化合物:



(Id-1),



(Id-2), 或



(Id-3) ,

或其药学上可接受的盐;或

iii) i) 或ii) 中任一项所述的化合物,其中R²是H;并且R⁵是H。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中

i) 每次出现的R¹是H;

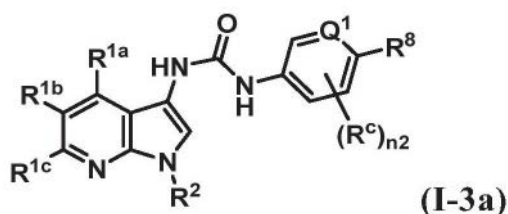
ii) 1-2次出现的R¹不是H;

iii) 1次出现的R¹不是H;

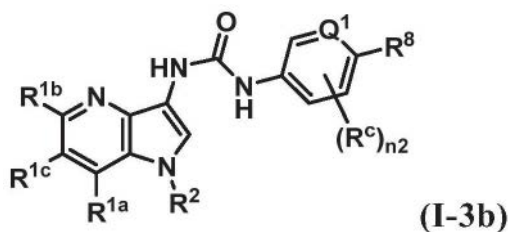
或

iv) R¹的一次出现选自:卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;C₁₋₄卤代烷基;C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-S(O)₁₋₂(NR'R'');-NO₂;-L¹-L²-R^h;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R')(R'')。

20. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是式(I-3a)或(I-3b)的化合物:



(I-3a)

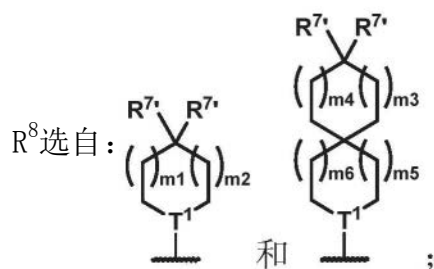


(I-3b)

或其药学上可接受的盐,其中:

R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}各自独立地选自:H;卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₁₋₄卤代烷基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

Q¹是N或CH;



n_2 是0、1或2；

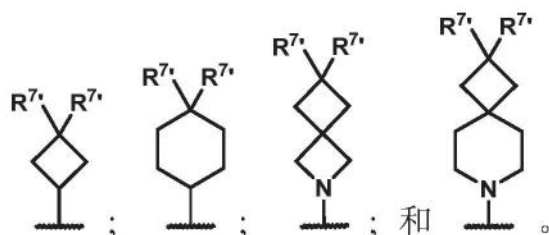
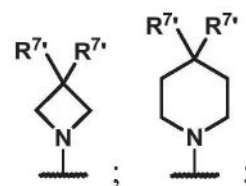
存在时，每个 R^c 独立选自：卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

m_1 和 m_2 独立地是0、1或2； m_3 、 m_4 、 m_5 和 m_6 独立地是0或1；和

T^1 是CH或N。

21. 如权利要求20所述的化合物，其中 R^2 是H； n_2 是1； R^c 位于 R^8 的邻位；并且每个 $R^{7'}$ 独立地是卤素。

22. 如权利要求20或21所述的化合物，其中 R^8 选自：



23. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自表C1中描述的化合物或其药学上可接受的盐。

24. 一种药物组合物，其包含如权利要求1-23中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

25. 一种抑制STING活性的方法，所述方法包括使STING与如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；或如权利要求24所述的药物组合物接触。

26. 一种在有需要的对象中诱导免疫应答的方法，所述方法包括向所述对象给予有效量的如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐；或如权利要求24所述的药物组合物。

27. 一种治疗与STING相关的疾病、病症或症状的方法，例如其中增加的STING信号传导，例如过度的STING信号传导，促成疾病的病理和/或症状和/或进展的疾病、病症或症状，包括向需要这种治疗的对象给予有效量的如权利要求1-23中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，或如权利要求24所述的药物组合物。

用于治疗与STING活性有关的疾病的化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年12月31日提交的第62/955,853号美国临时申请;2020年10月12日提交的美国临时申请第63/090,547的优先权;它们各自都以全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了抑制(例如拮抗)干扰素基因刺激物(STING)的化学实体(例如化合物或药学上可接受的盐和/或水合物和/或共晶体和/或化合物的药物组合)。所述化学实体可用于例如治疗其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过度)导致对象(例如人)的病状、疾病或病症(例如癌症)的病态/或症状和/或进展的病状、疾病或病症。本发明还提供了包含该化学实体的组合物以及使用和制备该组合物的方法。

背景技术

[0004] STING,也称为跨膜蛋白173(TMEM173)和MPYS/MTA/ERIS,是在人体中由TMEM173基因编码的蛋白质。STING已显示在先天免疫中起作用。当细胞感染细胞内病原体(例如病毒,分枝杆菌和细胞内寄生虫)时,STING会诱导I型干扰素产生。由STING介导的I型干扰素以自分泌和旁分泌方式保护感染的细胞和附近细胞免受局部感染。

[0005] STING途径在介导胞质DNA的识别中至关重要。在这种情况下,STING是一种定位于内质网(ER)的跨膜蛋白,它充当2',3'环状GMP-AMP(以下简称cGAMP)的第二信使受体,由dsDNA结合后cGAS产生。此外,STING还可以用作细菌环状二核苷酸(CDN)和小分子激动剂的主要模式识别受体。内源性或原核CDN的识别通过STING的羧基末端结构域进行,面向细胞质并产生由STING同型二聚体形成的V形结合袋。配体诱导的STING活化会触发其重新定位到高尔基体,这是促进STING与TBK1相互作用必不可少的过程。反过来,这种蛋白质复合物通过转录因子IRF-3发出信号,从而诱导I型干扰素(IFN)和其它共同调节的抗病毒因子。此外,显示STING会触发NF- κ B和MAP激酶激活。信号转导启动后,STING迅速降解,这在终止炎症反应中很重要。

[0006] STING的过度活化与单基因自身炎症病症的子集有关,即所谓的I型干扰素病。这些疾病的例子包括称为婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)的临床综合征,它是由TMEM173(STING的基因名称)中的功能获得性突变引起的。此外,STING参与了艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome,AGS)的发病机制和遗传形式的狼疮。与SAVI不同,AGS中连续的先天免疫活化是核酸代谢失调的基础。除了这些遗传疾病外,新出现的证据表明STING在一系列与炎症相关的疾病(如系统性红斑狼疮,类风湿性关节炎和癌症)中具有更普遍的致病作用。因此,对STING信号通路的基于小分子的药理干预在治疗多种疾病方面具有巨大潜力。

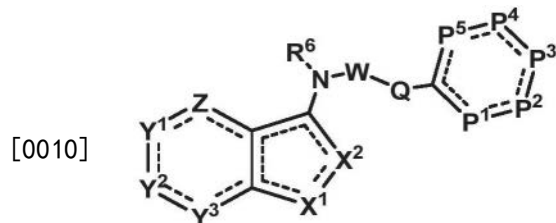
发明内容

[0007] 本发明提供了抑制(例如拮抗)干扰素基因刺激物(STING)的化学实体(例如,化合

物或药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶体、和/或和/或前药、和/或互变异构体、和/或化合物的药物组合)。所述化学实体可用于例如治疗其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过度)导致对象(例如人)的病状、疾病或病症(例如癌症)的病态/或症状和/或进展的病状、疾病或病症。本发明还提供了包含该化学实体的组合物以及使用和制备该组合物的方法。

[0008] STING的“拮抗剂”包括在蛋白质水平上直接结合或修饰STING使得STING的活性降低的化合物,例如通过抑制、阻断或减弱激动剂介导的应答,改变分布或其它方式。STING拮抗剂包括干扰或抑制STING信号转导的化学实体。

[0009] 一方面,本公开的特征在于式I的化合物或其药学上可接受的盐:



(I)

[0011] 其中,Z、Y¹、Y²、Y³、X¹、X²、R⁶、W、Q、P¹、P²、P³、P⁴和P⁵可以如本文任何地方所定义。

[0012] 一方面,提供了式(I)化合物、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其互变异构体、或前述的任何组合。“前药”是指可以在生理条件下或通过溶剂分解转化为本文所述的生物活性化合物(例如,式(I)的化合物)的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的生物活性化合物的前体。在一些方面,前药在施用于对象时是无活性的,但在体内转化为活性化合物,例如通过水解。前药化合物通常在哺乳动物有机体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(参见,例如,Bundgard,H.,《前药设计》(Design of Prodrugs) (1985),第7-9,21-24页(Elsevier,Amsterdam)。前药的讨论参见Higuchi,T.等人,“作为新型递送系统的前药”(Pro-drugs as Novel Delivery Systems),A.C.S.研讨会系列,第14卷,以及参见《药物设计中的生物可逆载体》(Bioreversible Carriers in Drug Design),Edward B.Roche编辑,美国制药协会和佩加蒙出版社(American Pharmaceutical Association and Pergamon Press),1987,两者均以引用的方式全文并入本文。

[0013] 一方面,本发明提供了药物组合物,其包括本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物)和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0014] 一方面,本发明提供了抑制(例如拮抗)STING活性的方法,包括使STING与本文所述的化学实体(例如本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含该化合物的组合物)接触。方法包括体外方法,例如使包含一个或多个包含STING的细胞(例如先天免疫细胞,例如肥大细胞,巨噬细胞,树突状细胞(DC)和自然杀伤细胞)的样品与化学实体接触。方法还可以包括体内方法;例如,将化学实体给予患有疾病的对象(例如,人),所述疾病中STING信号转导增加(例如,过量)从而导致该疾病的病理和/或症状和/或进展。

[0015] 在一方面,本发明提供了治疗病状、疾病或病症的方法,所述病状、疾病或病症通过拮抗STING而改善,其中,STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过量)导致对象(例如,人)的病状、疾病或病症的病态/或症状和/或进展。该方法包括向需要这种治疗的对象

象给予有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物,其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。

[0016] 另一方面,本发明提供了治疗癌症的方法,包括向需要这种治疗的对象给予有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物,其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。

[0017] 在另一方面,本发明提供了治疗其它与STING相关的疾病的方法,例如,I型干扰素病(例如,婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)),艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome, AGS),遗传形式的狼疮,以及炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。该方法包括向需要这种治疗的对象给予有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物,其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。

[0018] 在另一方面,本发明提供了抑制有需要的对象中STING依赖性I型干扰素产生的方法,包括给予对象有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物,其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。

[0019] 在另一方面,本发明提供了治疗疾病的方法,其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过量)导致疾病的病态/或症状和/或进展。该方法包括向需要这种治疗的对象给予有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物,其药学上可接受的盐或包含其的组合物)。

[0020] 在另一方面,本发明提供了治疗方法,包括给予对象有效量的本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的组合物);其中,所述对象患有(或倾向于患有)其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过量)导致疾病的病态/或症状和/或进展的疾病。

[0021] 在另一方面,本发明提供了治疗方法,包括给予对象本文所述的化学实体(例如,本文一般或具体描述的化合物或其药学上可接受的盐或包含其的组合物),其中,所述化学实体以有效地治疗其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过量)导致疾病的病态/或症状和/或进展的疾病的量给予,从而治疗所述疾病。

[0022] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体用于治疗由STING抑制调节的疾病、病状或病症。

[0023] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体用于治疗与增加的(例如过度的)STING活化相关的病状、疾病或病症。

[0024] 在另一方面,本文描述的用于治疗癌症的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体。

[0025] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体用于治疗选自以下的癌症:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠腺癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[0026] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体用于治疗I型干扰素病。

[0027] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体用于治疗选

自以下的I型干扰素病:婴儿期发作的STING-相关的血管病(SAVI),艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome,AGS)、遗传形式的狼疮,以及炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

[0028] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗与增加的(例如过度的)STING活化相关的病状、疾病或病症的药物中的用途。

[0029] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0030] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗选自以下的癌症的药物中的用途:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[0031] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗I型干扰素病的药物中的用途。

[0032] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在制备用于治疗选自以下的I型干扰素病的药物中的用途:婴儿期发作的STING-相关的血管病(SAVI),艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome,AGS)、遗传形式的狼疮,以及炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

[0033] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗由STING抑制调节的疾病、病状或病症中的用途。

[0034] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗与增加的(例如过度的)STING活化相关的病状、疾病或病症中的用途。

[0035] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗癌症中的用途。

[0036] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗选自以下的癌症中的用途:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[0037] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗I型干扰素病中的用途。

[0038] 在另一方面,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体在治疗选自以下的I型干扰素病中的用途:婴儿期发作的STING-相关的血管病(SAVI),艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome,AGS),遗传形式的狼疮,以及炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

[0039] 实施方式可包括以下特性中的一项或多项。

[0040] 该化学实体可以与一种或多种其它治疗剂和/或方案组合给予。例如,方法可以进一步包括给予一种或多种(例如,两种,三种,四种,五种,六种或更多种)其它药剂。

[0041] 该化学实体可以与一种或多种可用于治疗其它与STING相关的疾病的其它治疗剂

和/或方案组合给予,例如,I型干扰素病(例如,婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)),艾卡迪-古蒂雷斯综合征(Aicardi-Goutières Syndrome,AGS),遗传形式的狼疮,以及炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

[0042] 该化学实体可以与一种或多种另外的癌症疗法(例如手术,放疗,化学疗法,毒素疗法,免疫疗法,冷冻疗法或基因疗法,或其组合)组合给予;例如,包括给予一种或多种(例如,两种,三种,四种,五种,六种或更多种)其它化学治疗剂的化学疗法。其它化学治疗剂的非限制性示例选自:烷化剂(例如,顺铂,卡铂,氮芥,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例如,硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤);萜类化合物(例如,长春花生物碱(vincaalkaloid)和/或紫杉烷;例如长春新碱(vincristine)、长春碱(vinblastine)、长春瑞宾(vinorelbine)和/或长春地辛(vindesine),泰素(taxol),紫杉醇(paclitaxel)和/或多西他赛(docetaxel));拓扑异构酶(例如,I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如喜树碱(camptothecin),例如伊立替康(irinotecan)和/或拓扑替康(topotecan);安吡啶(amsacrine),依托泊苷(etoposide),磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷(teniposide));细胞毒性抗生素(例如,放线菌素,蒽环霉素(anthracycline),多柔比星,柔红霉素,伐柔比星(valrubicin),伊达比星,表柔比星(epirubicin),博莱霉素(bleomycin),普卡霉素(plicamycin)和/或丝裂霉素(mitomycin));激素(例如,促黄体激素释放的激素激动剂;例如亮丙瑞林(leuprolidine),戈舍瑞林(goserelin),曲普瑞林(triptorelin),组胺瑞林(histrelin),比卡鲁胺(bicalutamide),氟他胺(flutamide)和/或尼鲁米特);抗体(例如,阿昔单抗(Abciximab),阿达木单抗(Adalimumab),阿仑单抗(Alemtuzumab),阿利珠单抗(Atlizumab),巴利昔单抗(Basiliximab),贝利木单抗(Belimumab),贝伐珠单抗(Bevacizumab),本妥昔单抗(Brentuximab Vedotin),康纳单抗(Canakinumab),西妥昔单抗(Cetuximab),培舍珠单抗(Certolizumab pegol),达克珠单抗(Daclizumab),地舒单抗(Denosumab),依库珠单抗(Eculizumab),艾法珠单抗(Efalizumab),吉妥珠单抗(Gemtuzumab),戈利木单抗(Golimumab),替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan),英利昔单抗(Infliximab),伊匹木单抗(Ipilimumab),莫罗单抗(Muromonab) -CD3,那他珠单抗(Natalizumab),奥伐木单抗(Ofatumumab),奥马珠单抗(Omalizumab),帕利珠单抗(Palivizumab),帕尼单抗(Panitumab),雷珠单抗(Ranibizumab),利妥昔单抗(Rituximab),妥珠单抗(Tocilizumab),托西莫单抗(Tositumomab)和/或曲妥珠单抗(Trastuzumab);抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成活性剂;生长抑制剂;抗蠕虫剂;及靶向选自以下的免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白及粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HHLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-

CD47, VEGF, 神经毡蛋白 (Neuropilin), CD160, CD30, 和 CD155 (例如, CTLA-4 或 PD1 或 PD-L1)。

[0043] 对象可能患有癌症;例如,对象已经历和/或正在经历和/或将经历一种或多种癌症治疗。

[0044] 癌症的非限制性示例包括:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合症,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,成神经细胞瘤,浆细胞瘤,威尔姆氏肿瘤或肝细胞癌。在一些实施方式中,癌症可以是难治性癌症。

[0045] 化学实体可以瘤内给予。

[0046] 该方法可以进一步包括识别对象。

[0047] 其它实施方式包括在具体实施方式和/或权利要求中描述的内容。

[0048] 其它定义

[0049] 为了促进对本文阐述的公开的理解,下面定义了多个其它术语。通常,本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学的实验室程序是本领域众所周知的和常用的。除非另外定义,否则,本文中所使用的所有技术和科学术语都具有本文所属领域普通技术人员通常所理解的含义。整个说明书中提到的每篇专利、申请、公开的申请和其它出版物以及所附的附录均通过引用全文并入本文。

[0050] 如本文所用,术语“STING”旨在包括但不限于核酸,多核苷酸,寡核苷酸,有义和反义多核苷酸链,互补序列,肽,多肽,蛋白质,同源和/或直系STING分子,同种型,前体,突变体,变体,衍生物,剪接变体,等位基因,不同物种及其活性片段。

[0051] 如本文所用,就制剂、组合物或成分而言,术语“可接受的”是指对所治疗的对象的总体健康没有持续的有害影响。

[0052] “API”是指活性药物成分。

[0053] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以在某种程度上缓解所治疗疾病或病症的一种或多种症状的化学实体的量。结果包括减少和/或减轻疾病的体征、症状、或疾病原因,或生物系统的任何其它所需改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含本文公开的化合物以提供临床上显著减轻疾病症状所需的量。在任何情况下,都可以使用任何适当的技术(例如剂量递增研究)来确定合适的“有效”量。

[0054] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或载剂,例如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或封装材料。在一个实施方式中,每种组分在与药物制剂的其他成分相容的意义上是“药学上可接受的”,并且适合与人和动物的组织或器官接触而没有过度的毒性、刺激性、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的获益/风险比相称。例如,参见《雷明顿药物科学与实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy),第21版;LWW出版公司(Lippincott Williams&Wilkins):宾夕法尼亚州费城,2005;《药物赋形剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第6版;Rowe等编,药学出版社和美国药学会(The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association):2009;《药物添加剂手册》(Handbook of Pharmaceutical Additives),第3版;Ash和Ash编著,高尔出版公司(Gower Publishing Company):2007;《药物预制剂和制剂》(Pharmaceutical Preformulation and Formulation),第2版,Gibson

编, CRC出版有限公司 (CRC Press LLC): 佛罗里达州博卡拉顿, 2009)。

[0055] 术语“药学上可接受的盐”是指化合物的制剂, 其不会对其施用的生物造成明显的刺激并且不会消除该化合物的生物学活性和特性。在一些情况下, 药学上可接受的盐是通过使本文所述的化合物与酸, 例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等反应获得的。在一些情况下, 通过使本文所述的具有酸性基团的化合物与碱反应形成盐, 例如铵盐, 碱金属盐, 例如钠或钾盐, 碱土金属盐, 例如钙盐或镁盐, 有机碱的盐, 例如二环己胺, N-甲基-D-葡萄糖胺, 三(羟甲基)甲胺, 以及与氨基酸形成的盐, 例如精氨酸, 赖氨酸等, 或通过先前确定的其它方法。对药学上可接受的盐没有特别限制, 只要其可以用于药物即可。本文描述的化合物与碱形成的盐的实例包括以下: 与无机碱如钠、钾、镁、钙和铝的盐; 与有机碱如甲胺、乙胺和乙醇胺的盐; 与碱性氨基酸如赖氨酸和鸟氨酸的盐; 以及铵盐。所述盐可以是酸加成盐, 其具体例子为以下酸加成盐: 无机酸, 如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸; 有机酸, 如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸; 酸性氨基酸, 如天冬氨酸和谷氨酸。

[0056] 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其它化学组分(本文统称为“赋形剂”)的混合物, 所述化学组分例如为载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂。药物组合物促进化合物向生物体的给药。本领域存在多种施用化合物的技术, 包括但不限于: 直肠、口服、静脉内、气溶胶、胃肠外、眼、肺部和局部给药。

[0057] 术语“对象”可以指动物, 包括但不限于灵长类动物(例如人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“对象”和“患者”在本文中可互换使用, 例如指哺乳动物对象, 例如人对象。

[0058] 在治疗疾病、病症或病状的上下文中, 术语“治疗”、“处理”和“疗法”旨在包括减轻或消除疾病、病症或病状或与疾病, 疾病或状况有关的一种或多种症状; 或减慢疾病、病症或病状或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。“癌症治疗”是指以下作用中的一或多个: (1) 在一定程度上抑制肿瘤生长, 包括(i)减缓及(ii)完全的生长阻止; (2) 减少肿瘤细胞数目; (3) 维持肿瘤尺寸; (4) 减小肿瘤尺寸; (5) 抑制, 包括(i)减少、(ii)减缓或(iii)完全防止肿瘤细胞浸润于周边器官中; (6) 抑制, 包括(i)减少、(ii)减缓或(iii)完全防止癌转移; (7) 增强抗肿瘤免疫反应, 其可(i)维持肿瘤尺寸, (ii)减小肿瘤尺寸, (iii)减缓肿瘤生长, (iv)减少、减缓或防止侵袭和/或(8)在一定程度上减轻与障碍相关的一或多个症状的严重性或数目。

[0059] 术语“卤(素)”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。

[0060] 术语“烷基”是指可以是直链或支链的无环饱和烃链, 其包含所示数目的碳原子。例如, C_{1-10} 表示该基团中可以具有1至10个(含)碳原子。烷基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。非限制性示例包括甲基、乙基、异丙基、叔丁基、正己基。在本文中使用的术语“饱和”是指仅存在于组成碳原子和由氢和/或本文定义的其他取代基占据的其他可用价之间的单键。

[0061] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被独立选择的卤素取代的烷基。

[0062] 术语“烷氧基”是指-O-烷基(例如, $-OCH_3$)。

[0063] 术语“亚烷基”是指二价烷基(例如, $-CH_2-$)。

[0064] 术语“烯基”是指可以是一个或多个碳-碳双键的直链或支链的无环烃链。烯基部分包含指定数目的碳原子。例如， C_{2-6} 表示该基团中可以具有2至6个(含)碳原子。烯基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。

[0065] 术语“炔基”是指可以是一个或多个碳-碳三键的直链或支链的无环烃链。炔基部分包含指定数目的碳原子。例如， C_{2-6} 表示该基团中可以具有2至6个(含)碳原子。炔基可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。

[0066] 术语“芳基”是指6-20个碳的单环、双环、三环或多环基团，其中系统中的至少一个环是芳族的(例如6-碳单环，10-碳双环或14-碳三环芳族环系统)；以及其中每个环的0、1、2、3或4个原子可以被取代基取代。芳基的实例还包括苯基、萘基、四氢萘基、二氢-1H-茚基等。

[0067] 本文所用的术语“环烷基”是指具有例如3至20个环碳，优选3至16个环碳，并且更优选3至12个环碳或3-10个环碳或3-6个环碳的环状饱和烃基，其中环烷基可以任选地被取代。环烷基的实例包括但不限于环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基和环辛基。环烷基可包括多个稠合和/或桥环。稠合/桥接环烷基的非限制性示例包括：双环[1.1.0]丁烷基，双环[2.1.0]戊烷基，双环[1.1.1]戊烷基，双环[3.1.0]己烷基，双环[2.1.1]己烷基，双环[3.2.0]庚烷基，双环[4.1.0]庚烷基，双环[2.2.1]庚烷基，双环[3.1.1]庚烷基，双环[4.2.0]辛烷基，双环[3.2.1]辛烷基，双环[2.2.2]辛烷基，等等。环烷基还包括螺环(例如，螺环双环，其中两个环仅通过一个原子连接)。螺环环烷基的非限制性示例包括：螺[2.2]戊基、螺[2.5]辛基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[3.5]壬基、螺[4.4]壬基、螺[2.6]壬基、螺[4.5]癸基、螺[3.6]癸基、螺[5.5]十一烷基等。在本文中使用的术语“饱和”是指仅存在于组成碳原子之间的单键。

[0068] 本文所用的术语“环烯基”表示具有3至20个环碳，优选3至16个环碳，并且更优选3至12个环碳或3-10个环碳或3-6个环碳的部分不饱和环烃基，其中环烯基可以任选地被取代。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基，环己烯基，环庚烯基和环辛烯基。作为部分不饱和的环状烃基，环烯基可以具有任何程度的不饱和度，条件是环中存在一个或多个双键，环系统中的环都不是芳族的，并且环烯基总体上不完全饱和。环烯基可包括多个稠环和/或桥环和/或螺环。

[0069] 本文所用，术语“杂芳基”是指具有5至20个环原子，或者5、6、9、10或14个环原子的单，双，三或多环基团；并且在环状阵列中共享6、10或14个 π 电子；其中系统中的至少一个环是芳族的，并且系统中的至少一个环包含一个或多个独立地选自N、O和S的杂原子(但不必是包含杂原子的环，例如四氢异喹啉基，例如四氢喹啉基)。杂芳基基团可以是未取代的或被一个或多个取代基取代。杂芳基的实例包括：噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色满基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯基(dioxinyl)、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基(dioxolyl)、苯并[d]噻唑基、2,3-二氢苯并呋喃基、四氢喹啉基、2,3-二氢苯并[b][1,

4]氧硫杂环己二烯基(oxathiinyl)、吡啶基、异吡啶基等。在一些实施方式中,杂芳基选自:噻吩基、吡啶基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、异咪唑基、吡喃基、吡嗪基和嘧啶基。

[0070] 术语“杂环基”是指具有3-16个环原子(例如5-8元单环,8-12元双环或11-14元三环的单环,双环,三环或多环饱和环系统),具有1-3个杂原子(如果是单环的话),1-6个杂原子(如果是双环的话)或1-9个杂原子(如果是三环或多环的话),所述杂原子选自O,N或S(例如,如果分别为单环,双环或三环,具有碳原子和1-3、1-6或1-9个选自N,O或S的杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。杂环基的实例包括哌嗪基,吡咯烷基,二噁烷基,吗啉基,四氢呋喃基等。杂环基可包括多个稠合和/或桥环。稠合/桥接的杂环基的非限制性示例包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁基、2-氮杂双环[2.1.0]戊基、2-氮杂双环[1.1.1]戊基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、5-氮杂双环[2.1.1]己基、3-氮杂双环[3.2.0]庚基、八氢环戊[c]吡咯基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、7-氮杂双环[4.2.0]辛基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、2-氧杂双环[1.1.0]丁基、2-氧杂双环[2.1.0]戊基、2-氧杂双环[1.1.1]戊基、3-氧杂双环[3.1.0]己基、5-氧杂双环[2.1.1]己基、3-氧杂双环[3.2.0]庚基、3-氧杂双环[4.1.0]庚基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.1.1]庚基、7-氧杂双环[4.2.0]辛基、2-氧杂双环[2.2.2]辛基、3-氧杂双环[3.2.1]辛基等。杂环基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅通过一个原子连接)。螺环杂环基的非限制性示例包括:2-氮杂螺[2.2]戊基、4-氮杂螺[2.5]辛基、1-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[3.5]壬基、7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氮杂螺[4.4]壬基、6-氮杂螺[2.6]壬基、1,7-二氮杂螺[4.5]癸基、7-氮杂螺[4.5]癸基、2,5-二氮杂螺[3.6]癸基、3-氮杂螺[5.5]十一烷基、2-氧杂螺[2.2]戊基、4-氧杂螺[2.5]辛基、1-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[3.5]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基、2-氧杂螺[4.4]壬基、6-氧杂螺[2.6]壬基、1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2,5-二氧杂螺[3.6]癸基、1-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂螺[5.5]十一烷基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基等。在本文中使用的术语“饱和”是指仅存在于组成环原子和由氢和/或本文定义的其他取代基占据的其他可用价之间的单键。

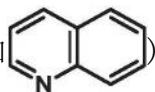
[0071] 文中所用的术语“杂环烯基”是指具有3-16个环原子的部分不饱和环体系(例如5-8元单环,8-12元双环或11-14元三环体系),如果是单环则具有1-3个杂原子,如果是双环则具有1-6个杂原子,或者如果是三环或多环则具有1-9个杂原子),所述杂原子选自O,N或S(例如,碳原子和分别对应单环、双环或三环的1-3、1-6或1-9个N,O或S的杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可以被取代基取代。杂环烯基的实例包括但不限于四氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、二氢呋喃基、二氢噻吩基。作为部分不饱和的环状基团,杂环烯基可以具有任何程度的不饱和度,条件是环中存在一个或多个双键,环系统中的环都不是芳族的,并且杂环烯基总体上不完全饱和。杂环烯基可包括多个稠环和/或桥环和/或螺环。

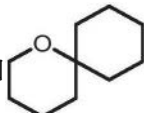
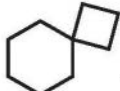
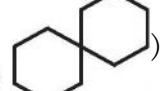
[0072] 如本文所用,当环被描述为“芳族”时,意味着所述环具有连续的、离域的 π -电子系统。通常,平面外 π 电子的数量对应于Hückel规则($4n+2$)。这种环的实例包括:苯、吡啶、嘧啶、吡嗪、呋喃、吡啶酮、吡咯、吡啶、噻吩、噻唑、异噻唑、异噻唑等。

[0073] 如本文所用,当环被描述为“部分不饱和”时,意味着所述环具有一个或多个额外的不饱和度(除了归因于环本身的不饱和度外另外具有的;例如,构成环的原子之间的一个或多个双键或三键),前提是该环不是芳族的。这种环的实例包括:环戊烯、环己烯、环庚烯、

二氢吡啶、四氢吡啶、二氢吡咯、二氢呋喃、二氢噻吩等。

[0074] 为避免疑义,除非另有说明,环和环状基团(例如,本文所述的芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基、环烯基、环烷基等)含有足够数量的环原子以形成双环或更高级的环系统(例如,三环、多环系统),应理解此类环和环状基团包括具有稠合环的那些,包括以下情况:(i)

稠合位点位于相邻环原子上(例如, $[x.x.0]$ 环系统,其中0表示零原子桥(例如 );

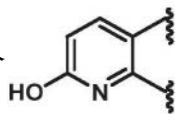
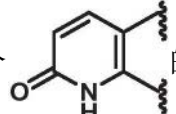
(ii) 稠合位点位于单个环原子(螺稠环系统)(例如 、 或 )),

或(iii) 稠合位点位于连续环原子阵列(所有桥长 >0 的桥环系统)(例如 、

或 )。

[0075] 另外,构成本实施方式的化合物的原子旨在包括此类原子的所有同位素形式。本文所用的同位素包括具有相同原子序数但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氕和氘,而碳的同位素包括 ^{13}C 和 ^{14}C 。

[0076] 另外,本文一般或具体公开的化合物旨在包括所有互变异构形式。因此,举例来

说,含有部分  的化合物包括含有部分  的互变异构形式。类似地,描

述为任选地被羟基取代的吡啶基或嘧啶基部分包括吡啶酮或嘧啶酮互变异构形式。

[0077] 附图和以下说明进一步详细说明了本发明的一种或多种实施方式。从本文说明、附图以及权利要求书还可清楚地看出本发明的其它特征、目的和优势。

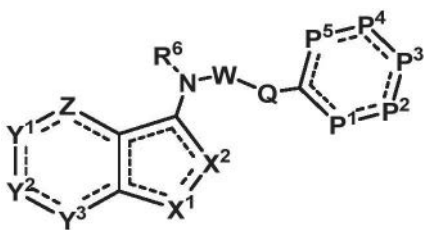
具体实施方式

[0078] 本发明提供了抑制(例如拮抗)干扰素基因刺激物(STING)的化学实体(例如,化合物或药学上可接受的盐、和/或水合物、和/或共晶体、和/或和/或前药、和/或互变异构体、和/或化合物的药物组合)。所述化学实体可用于例如治疗其中STING活化(例如,STING信号转导)增加(例如,过度)导致对象(例如人)的病状、疾病或病症(例如癌症)的病态/或症状和/或进展的病状、疾病或病症。本发明还提供了包含该化学实体的组合物以及使用 and 制备该组合物的方法。

[0079] 式I的化合物

[0080] 一方面,本发明提供了式(I)的化合物:

[0081]



式 I

[0082] 或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

[0083] Z、Y¹、Y²和Y³各自独立地选自下组:CR¹、N和NR²,条件是Z、Y¹、Y²和Y³中的1-3个是独立选择的N或NR²;[0084] X¹选自:O、S、N、NR²和CR¹;[0085] X²选自:O、S、N、NR⁴和CR⁵;[0086] 各—独立地是单键或双键,条件是包含X¹和X²的五元环是杂芳基;包含Z、Y¹、Y²和Y³的六元环是杂芳基;并且包含P¹、P²、P³、P⁴和P⁵的环是芳族的;[0087] W选自下组:(i)C(=O);(ii)C(=S);(iii)S(O)₁₋₂;(iv)C(=NR^d)或C(=N-CN);(v)C(=NH);(vi)C(=C-NO₂);(vii)S(=O)(=N(R^d));和(viii)S(=O)(=NH);[0088] Q选自:NH、N(C₁₋₆烷基)、*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-和*-N(C₁₋₆烷基)-(C₁₋₃亚烷基)-,其中,C₁₋₆烷基任选地被1-2个独立选择的R^a取代,星号表示与W的连接点;[0089] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)或(BB)定义:

[0090] (AA)

[0091] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:N、CH、CR⁷和CR^c,条件是P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的CR⁷;或

[0092] (BB)

[0093] P¹不存在,从而提供5-元环,[0094] P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:O、S、N、NH、NR^d、NR⁷、CH、CR⁷和CR^c;[0095] 条件是P²、P³、P⁴和P⁵中的1-3个是O、S、N、NH、NR^d、或NR⁷;并且[0096] P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的NR⁷或CR⁷;[0097] 每个R⁷独立地选自:-R⁸和-L³-R⁹;[0098] R⁸选自:[0099] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;[0100] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;[0101] (c) C₃₋₆环烷基或C₃₋₆环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;[0102] (d) C₇₋₁₂环烷基或C₇₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;[0103] (e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;[0104] (f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷

取代;和

[0105] (g) 任选被1-4个独立选择的 R^7 取代的 C_{6-10} 芳基;

[0106] $-L^3$ 选自: $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $S(O)_{1-2}$ 、 $-CH_2-$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)NHS(O)_2$ 和 $S(O)_2NH$;

[0107] R^9 选自:

[0108] (a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代,

[0109] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代;

[0110] (c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代;和

[0111] (d) 任选被1-4个独立选择的 R^7 取代的 C_{6-10} 芳基;

[0112] 每次出现的 R^7 独立地选自:

[0113] 卤素; $-CN$; $-NO_2$; $-OH$;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{2-4}$ 烯基; $-C_{2-4}$ 炔基; $-C_{1-4}$ 卤代烷基;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 $-C_{1-6}$ 烷氧基; $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基; $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-NR'R''$;氧代; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)OH$;和 $-C(=O)N(R')(R'')$;

[0114] 条件是当 R^7 是 R^8 ;并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基、或杂环烯基并被1-4个 R^7 取代时,

[0115] R^8 无法被 C_{1-4} 烷基单取代,并且

[0116] 当 R^8 被2-4个 R^7 取代时,至少一个 R^7 必须是 C_{1-4} 烷基以外的取代基;

[0117] 每次出现的 R^1 独立地选自:

[0118] H ;卤素;氰基;任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基;任选地被 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 $-NR^eR^f$ 取代的 C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-L^1-L^2-R^h$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-S(O)(=NH)(C_{1-4}$ 烷基); SF_5 ; $-NR^eR^f$; $-OH$;氧代; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)OH$;和 $-C(=O)N(R')(R'')$;

[0119] 每次出现的 R^2 独立地选自:

[0120] (i) H ;

[0121] (ii) C_{1-6} 烷基,任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代;

[0122] (iii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-C(O)(C_{1-6}$ 烷基);

[0123] (iv) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-C(O)O(C_{1-4}$ 烷基);

[0124] (v) $-CON(R')(R'')$;

[0125] (vi) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$;

[0126] (vii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基);

[0127] (viii) $-OH$;

[0128] (ix) C_{1-4} 烷氧基;以及

[0129] (x) $-L^4-L^5-R^i$;

[0130] R^4 选自H和任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0131] R^5 选自:H;卤素;-OH;- C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0132] R^6 选自:H;任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;-OH; C_{1-4} 烷氧基;C(=O)H;C(=O)(C_{1-4} 烷基);任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;和5-10的环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中杂芳基环任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0133] 每次出现的 R^a 独立地选自:-OH;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0134] 每次出现的 R^b 独立地选自:任选地被1-6个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;-OH;氧代;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和-L ^{1} -L ^{2} -R ^{h} ;

[0135] 每次出现的 R^c 独立地选自下组:

[0136] 卤素;氰基;任选地被1-6个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-NR $^eR^f$;-OH;-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);- C_{1-4} 硫代烷氧基;-NO $_2$;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');和-L ^{1} -L ^{2} -R ^{h} ;

[0137] R^d 选自下组: C_{1-6} 烷基,其任选地被1-3个各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基和OH的取代基取代; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-3个各自独立地选自卤素和OH的取代基取代;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;

[0138] 每次出现的 R^e 和 R^f 独立地选自下组:H; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;或

[0139] R^e 和 R^f 与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环包含:(a) 1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和 C_{1-3} 烷基的取代基取代;和(b) 0-3个环杂原子(除了与 R^e 和 R^f 相连的氮原子外),它们各自独立地选自N(R^d)、NH、O和S;

[0140] -L ^{1} 是键或 C_{1-3} 亚烷基;-L ^{2} 是-O-、-N(H)-、-S(O) $_{0-2}$ -或键;

[0141] R^h 选自:

[0142] ● C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0143] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷

基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0144] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0145] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0146] -L⁴-选自:键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)NR^d、S(O)₁₋₂、S(O)₁₋₂NH、和S(O)₁₋₂NR^d;

[0147] -L⁵-选自:键和C₁₋₄亚烷基;

[0148] Rⁱ选自:

[0149] ●C₃₋₈环烷基或C₃₋₈环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0150] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

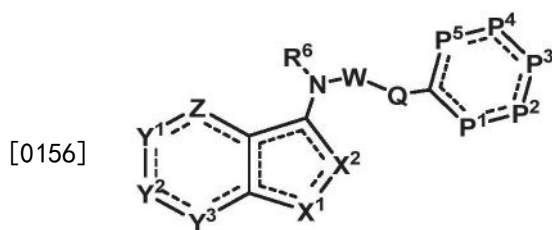
[0151] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0152] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0153] 每次出现的R'和R''独立地选自下组:H;-OH;C₁₋₄烷基;任选地被1-2个选自卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₆₋₁₀芳基;和5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳基环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;-OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;或

[0154] R'和R''与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环具有:(a)1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和C₁₋₃烷基的取代基取代;(b)0-3个环杂原子(除了与R'和R''相连的氮原子外),它们各自独立地选自:N(H)、N(C₁₋₆烷基)、O和S。

[0155] 一方面,本发明提供了式(I)的化合物:



式 I

[0157] 或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

[0158] Z、Y¹、Y²和Y³各自独立地选自下组:CR¹、N和NR²,条件是Z、Y¹、Y²和Y³中的1-3个是独立选择的N或NR²;

[0159] X¹选自:O、S、N、NR²和CR¹;

[0160] X²选自:O、S、N、NR⁴和CR⁵;

[0161] 各—独立地是单键或双键,条件是包含X¹和X²的五元环是杂芳基;包含Z、Y¹、Y²和Y³的六元环是杂芳基;并且包含P¹、P²、P³、P⁴和P⁵的环是芳族的;

[0162] W选自:(i)C(=O);(ii)C(=S);(iii)S(O)₁₋₂;(iv)C(=NR^d) or C(=N-CN);(v)C(=NH);(vi)C(=C-NO₂);(vii)S(=O)(=N(R^d));和(viii)S(=O)(=NH);

[0163] Q选自:NH、N(C₁₋₆烷基)、*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-和*-N(C₁₋₆烷基)-(C₁₋₃亚烷基)-,其中,C₁₋₆烷基任选地被1-2个独立选择的R^a取代,星号表示与W的连接点;

[0164] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)或(BB)定义:

[0165] (AA)

[0166] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:N、CH、CR⁷和CR^c,条件是P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的CR⁷;或

[0167] (BB)

[0168] P¹不存在,从而提供5-元环,

[0169] P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:O、S、N、NH、NR^d、NR⁷、CH、CR⁷和CR^c;

[0170] 条件是P²、P³、P⁴和P⁵中的1-3个是O、S、N、NH、NR^d、或NR⁷;并且

[0171] P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的NR⁷或CR⁷;

[0172] 每个R⁷独立地选自:-R⁸和-L³-R⁹;

[0173] R⁸选自:

[0174] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0175] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0176] (c) C₃环烷基、C₃环烯基、C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0177] (d) C₇₋₁₂环烷基或C₇₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0178] (e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,条件是杂环基不是四氢吡喃基,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0179] (f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、

N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[0180] (g) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[0181] -L³选自:-O-、-S-、-NH-、S(O)₁₋₂、-CH₂-、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、NHS(O)₂和S(O)₂NH;

[0182] R⁹选自:

[0183] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的R⁷取代,

[0184] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0185] (c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[0186] (d) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[0187] 每次出现的R⁷独立地选自:

[0188] 卤素;-CN;-NO₂;-OH;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₄烷基;-C₂₋₄烯基;-C₂₋₄炔基;-C₁₋₄卤代烷基;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₆烷氧基;-C₁₋₆卤代烷氧基;S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-NR'R'';氧代;-S(O)₁₋₂(NR'R'');-C₁₋₄硫代烷氧基;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R')(R'');

[0189] 条件是当R⁷是R⁸;并且R⁸是环烷基、环烯基、杂环基、或杂环烯基并被1-4个R⁷取代时,

[0190] R⁸无法被C₁₋₄烷基单取代,并且

[0191] 当R⁸被2-4个R⁷取代时,至少一个R⁷必须是C₁₋₄烷基以外的取代基;

[0192] 每次出现的R¹独立地选自:

[0193] H;卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;C₁₋₄卤代烷基;C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-L¹-L²-R^h;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-S(O)(=NH)(C₁₋₄烷基);SF₅;-NR^eR^f;-OH;氧代;-S(O)₁₋₂(NR'R'');-C₁₋₄硫代烷氧基;-NO₂;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R')(R'');

[0194] 每次出现的R²独立地选自:

[0195] (i) H;

[0196] (ii) C₁₋₆烷基,任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0197] (iii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基);

[0198] (iv) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)O(C₁₋₄烷基);

[0199] (v) -CON(R')(R'');

[0200] (vi) -S(O)₁₋₂(NR'R'');

[0201] (vii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);

[0202] (viii) -OH;

[0203] (ix) C₁₋₄烷氧基;以及

[0204] (x) -L⁴-L⁵-Rⁱ;

[0205] R^4 选自H和任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;

[0206] R^5 选自:H;卤素;-OH;- C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0207] R^6 选自:H;任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;-OH; C_{1-4} 烷氧基;C(=O)H;C(=O)(C_{1-4} 烷基);任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;和5-10的环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中杂芳基环任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0208] 每次出现的 R^a 独立地选自下组:-OH;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0209] 每次出现的 R^b 独立地选自下组:任选地被1-6个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;-OH;氧代;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和-L ^{1} -L ^{2} -Rh;

[0210] 每次出现的Rc独立地选自下组:

[0211] 卤素;氰基;任选地被1-6个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-NR $^eR^f$;-OH;-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);- C_{1-4} 硫代烷氧基;-NO $_2$;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');和-L ^{1} -L ^{2} -R ^{h} ;

[0212] R^d 选自下组: C_{1-6} 烷基,其任选地被1-3个各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基和OH的取代基取代; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-3个各自独立地选自卤素和OH的取代基取代;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;

[0213] 每次出现的 R^e 和 R^f 独立地选自下组:H; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;或

[0214] R^e 和 R^f 与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环包含:(a) 1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和 C_{1-3} 烷基的取代基取代;和(b) 0-3个环杂原子(除了与 R^e 和 R^f 相连的氮原子外),它们各自独立地选自N(R^d)、NH、O和S;

[0215] -L ^{1} 是键或 C_{1-3} 亚烷基;-L ^{2} 是-O-、-N(H)-、-S(O) $_{0-2}$ -或键;

[0216] R^h 选自:

[0217] ● C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0218] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷

基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0219] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0220] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0221] -L⁴-选自:键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)NR^d、S(O)₁₋₂、S(O)₁₋₂NH、和S(O)₁₋₂NR^d;

[0222] -L⁵-选自:键和C₁₋₄亚烷基;

[0223] Rⁱ选自:

[0224] ●C₃₋₈环烷基或C₃₋₈环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0225] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

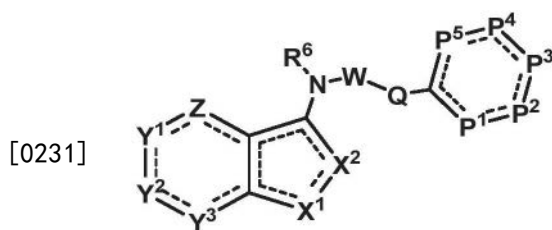
[0226] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0227] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0228] 每次出现的R'和R''独立地选自下组:H;-OH;C₁₋₄烷基;任选地被1-2个选自卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₆₋₁₀芳基;和5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳基环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;-OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;或

[0229] R'和R''与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环具有:(a)1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和C₁₋₃烷基的取代基取代;(b)0-3个环杂原子(除了与R'和R''相连的氮原子外),它们各自独立地选自:N(H)、N(C₁₋₆烷基)、O和S。

[0230] 一方面,本发明提供了式(I)的化合物:



式 I

[0232] 或其药学上可接受的盐或互变异构体,其中:

[0233] Z、Y¹、Y²和Y³各自独立地选自下组:CR¹、N和NR²,条件是Z、Y¹、Y²和Y³中的1-3个是独立选择的N或NR²;

[0234] X¹选自:O、S、N、NR²和CR¹;

[0235] X²选自:O、S、N、NR⁴和CR⁵;

[0236] 各 $\equiv$ 独立地是单键或双键,条件是包含X¹和X²的五元环是杂芳基;包含Z、Y¹、Y²和Y³的六元环是杂芳基;并且包含P¹、P²、P³、P⁴和P⁵的环是芳族的;

[0237] W选自:

[0238] (i) C(=O); (ii) C(=S); (iii) S(O)₁₋₂; (iv) C(=NR^d) or C(=N-CN); (v) C(=NH); (vi) C(=C-NO₂); (vii) S(O)N(R^d); 和 (viii) S(O)NH;

[0239] Q选自:NH、N(C₁₋₆烷基)、*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-和*-N(C₁₋₆烷基)-(C₁₋₃亚烷基)-,其中,C₁₋₆烷基任选地被1-2个独立选择的R^a取代,星号表示与W的连接点;

[0240] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)或(BB)定义:

[0241] (AA)

[0242] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个都从以下组中独立选择:N、CH、CR⁷和CR^c,条件是:

[0243] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的CR⁷;或

[0244] (BB)

[0245] P¹不存在,从而提供5-元环,

[0246] P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:O、S、N、NH、NR^d、NR⁷、CH、CR⁷和CR^c;

[0247] 条件是P²、P³、P⁴和P⁵中的1-3个是O、S、N、NH、NR^d、或NR⁷;并且

[0248] P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的NR⁷或CR⁷;

[0249] 每个R⁷从以下组中独立选择:-R⁸和-L³-R⁹;

[0250] R⁸选自:

[0251] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0252] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0253] (c) C₃环烷基、C₃环烯基、C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0254] (d) C₇₋₁₂环烷基或C₇₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0255] (e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,条件是杂环基不是四氢吡喃基,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0256] (f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[0257] (g) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[0258] -L³选自:-O-、-S-、-NH-、S(O)₁₋₂、-CH₂-、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、NHS(O)₂和S(O)₂NH;

[0259] R⁹选自:

[0260] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的R⁷取代,

[0261] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0262] (c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[0263] (d) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[0264] 每次出现的R⁷独立地选自:

[0265] 卤素;-CN;-NO₂;-OH;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₄烷基;-C₂₋₄烯基;-C₂₋₄炔基;-C₁₋₄卤代烷基;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₆烷氧基;-C₁₋₆卤代烷氧基;S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-NR'R'';氧代;-S(O)₁₋₂(NR'R'');-C₁₋₄硫代烷氧基;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R')(R'');

[0266] 条件是当R⁷是R⁸;并且R⁸是环烷基、环烯基、杂环基、或杂环烯基时,一次或多次出现的R⁷不是-C₁₋₄烷基;

[0267] 每次出现的R¹独立地选自下组:

[0268] H;卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;C₁₋₄卤代烷基;C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-L¹-L²-R^h;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-S(O)(=NH)(C₁₋₄烷基);SF₅;-NR^eR^f;-OH;氧代;-S(O)₁₋₂(NR'R'');-C₁₋₄硫代烷氧基;-NO₂;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R')(R'');

[0269] 每次出现的R²独立地选自:

[0270] (i) H;

[0271] (ii) C₁₋₆烷基,其任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[0272] (iii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基);

[0273] (iv) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)O(C₁₋₄烷基);

[0274] (v) -CON(R')(R'');

[0275] (vi) -S(O)₁₋₂(NR'R'');

[0276] (vii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);

[0277] (viii) -OH;

[0278] (ix) C₁₋₄烷氧基;以及

[0279] (x) -L⁴-L⁵-Rⁱ;

[0280] R⁴选自H和任选地被1-3个独立选择的R^a取代的C₁₋₆烷基;

[0281] R^5 选自: H; 卤素; -OH; $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{1-4}$ 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; 氰基; 和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0282] R^6 选自: H; 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; -OH; C_{1-4} 烷氧基; $C(=O)H$; $C(=O)(C_{1-4} \text{烷基})$; 任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基; 和5-10的环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中杂芳基环任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0283] 每次出现的 R^a 独立地选自下组: -OH; -F; -Cl; -Br; $-NR^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(=O)OH$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; 氰基; 和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[0284] 每次出现的 R^b 独立地选自下组: 任选地被1-6个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; -OH; 氧代; -F; -Cl; -Br; $-NR^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-C(=O)(C_{1-10} \text{烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; 氰基; 和 $-L^1-L^2-R^h$;

[0285] 每次出现的 R^c 独立地选自下组:

[0286] (a) 卤素; (b) 氰基; (c) 任选地被1-6个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; (d) C_{2-6} 烯基; (e) C_{2-6} 炔基; (g) C_{1-4} 烷氧基; (h) C_{1-4} 卤代烷氧基; (i) $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; (j) $-NR^eR^f$; (k) -OH; (l) $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; (m) $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; (n) $-NO_2$; (o) $-C(=O)(C_{1-10} \text{烷基})$; (p) $-C(=O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; (q) $-C(=O)OH$; (r) $-C(=O)N(R')(R'')$; 和 (s) $-L^1-L^2-R^h$;

[0287] R^d 选自下组: C_{1-6} 烷基, 其任选地被1-3个各自独立地选自卤素和OH的取代基取代; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基, 各自任选地被1-3个各自独立地选自卤素和OH的取代基取代; $-C(O)(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}N(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; -OH; 和 C_{1-4} 烷氧基;

[0288] 每次出现的 R^e 和 R^f 独立地选自下组: H; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基; $-C(O)(C_{1-4} \text{烷基})$; $-C(O)O(C_{1-4} \text{烷基})$; $-CON(R')(R'')$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$; -OH; 和 C_{1-4} 烷氧基; 或者 R^e 和 R^f 与它们各自连接的氮原子一起形成包含3-8个环原子的环, 其中所述环具有: (a) 1-7个环碳原子, 每个碳原子被1-2个独立地选自H和 C_{1-3} 烷基的取代基取代; 和 (b) 0-3个环杂原子 (除了与 R^e 和 R^f 相连的氮原子外), 它们各自独立地选自N(R^d)、NH、O和S;

[0289] $-L^1$ 是键或 C_{1-3} 亚烷基; $-L^2$ 是 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-S(O)_{0-2}-$ 或键;

[0290] R^h 选自:

[0291] ● C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基; 各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0292] ● 杂环基或杂环烯基, 其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[0293] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0294] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0295] -L⁴-选自:键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、C(O)NR^d、S(O)₁₋₂、S(O)₁₋₂NH、和S(O)₁₋₂NR^d;

[0296] -L⁵-选自:键和C₁₋₄亚烷基;

[0297] Rⁱ选自:

[0298] ●C₃₋₈环烷基或C₃₋₈环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0299] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

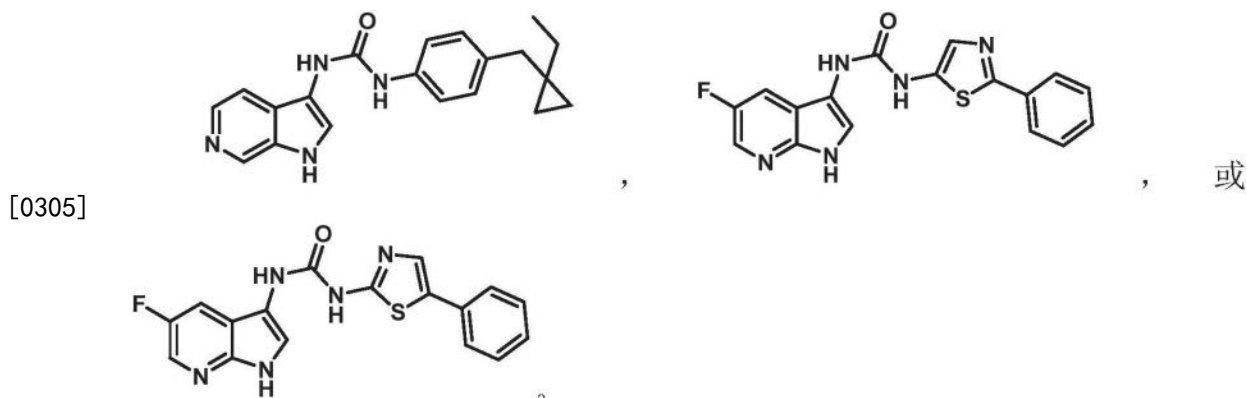
[0300] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;

[0301] ●C₆₋₁₀芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH;NR^eR^f;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

[0302] 每次出现的R'和R''独立地选自下组:H;-OH;C₁₋₄烷基;任选地被1-2个选自卤素、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基的取代基取代的C₆₋₁₀芳基;和5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳基环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;-OH、NH₂、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、C₁₋₄烷基和C₁₋₄卤代烷基;或者R'和R''与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环具有:(a)1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和C₁₋₃烷基的取代基取代;(b)0-3个环杂原子(除了与R'和R''相连的氮原子外),它们各自独立地选自:N(H)、N(C₁₋₆烷基)、O和S。

[0303] 化合物的条件

[0304] 在一些实施方式中,条件是式(I)的化合物不是:



[0306] 在一些实施方式中,当R⁸是(e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代时,则杂环不是四氢吡喃基(例如,未取代的四氢吡喃基);并且

[0307] 当R⁸是(c) C₃₋₆环烷基或C₃₋₆环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代时,则R⁸是C₃环烷基、C₃环烯基、C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0308] 在一些实施方式中,当P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(BB)定义;P²和P⁵之一是S;P³和P⁴之一是CR⁷时,则R⁷不是未取代的苯基。

[0309] 在一些实施方式中,当 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(BB)定义,并且 P^2 和 P^5 之一是S时,则 R^7 不是未取代的苯基。

[0310] 在一些实施方式中,当 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(AA)定义; P^3 是 CR^7 ,其中 R^7 是 L^3-R^9 ;并且 P^1 、 P^2 、 P^4 和 P^5 各自独立地选自CH和 CR^c 时,则 R^9 不是被1-4个 C_{1-4} 烷基取代的C3环烷基。

[0311] 在一些实施方式中,当P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)定义;P³是CR⁷,其中R⁷是L³-R⁹时,则R⁹不是被1-4个C₁₋₄烷基取代的C₃环烷基。

[0312] 在一些实施方式中,当 R^7 是 R^8 时,则 R^8 选自:

[0313] (a) C₄₋₁₂环烷基或C₄₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0314] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;

[0315] (c) C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0316] (d) C₇₋₁₉环烷基或C₇₋₁₉环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0317] (e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,条件是杂环基不是四氢吡喃基,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[0318] (f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[0319] (g) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基。

[0320] 在一些实施方式中,当 R^7 是 L^3-R^9 时,则 R^9 选自:

[0321] (a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代,

[0322] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

[0323] (c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代;

[0324] (d) 被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代的 C_6 芳基;和

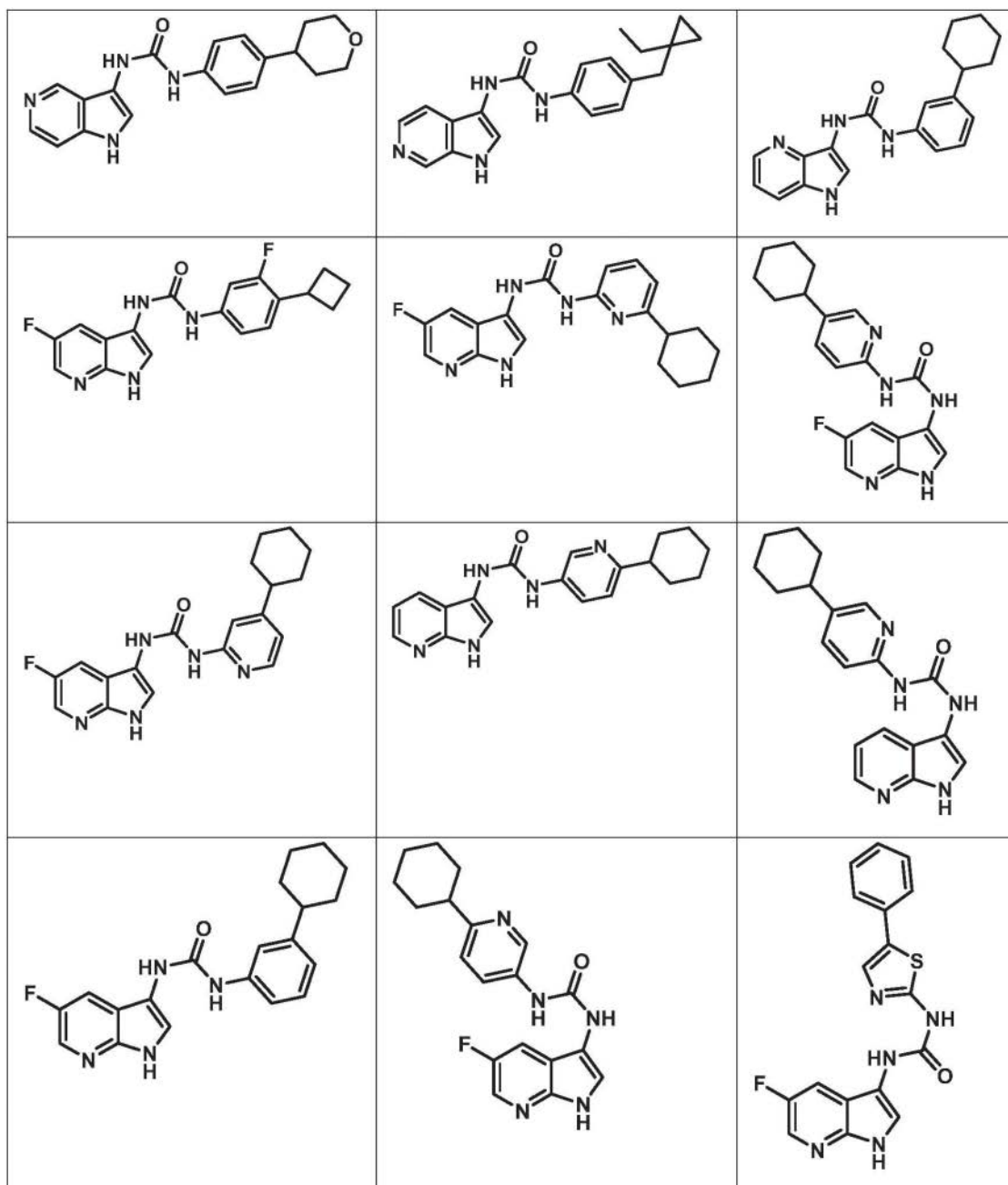
[0325] (e) 任选被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代的 C_{8-10} 芳基。

[0326] 在一些实施方式中,式(I)的化合物不是国际专利申请号PCT/US2019/040317(公开为WO 2020/010092)中公开的化合物,其于2019年7月2日提交,通过引用全文纳入本文。

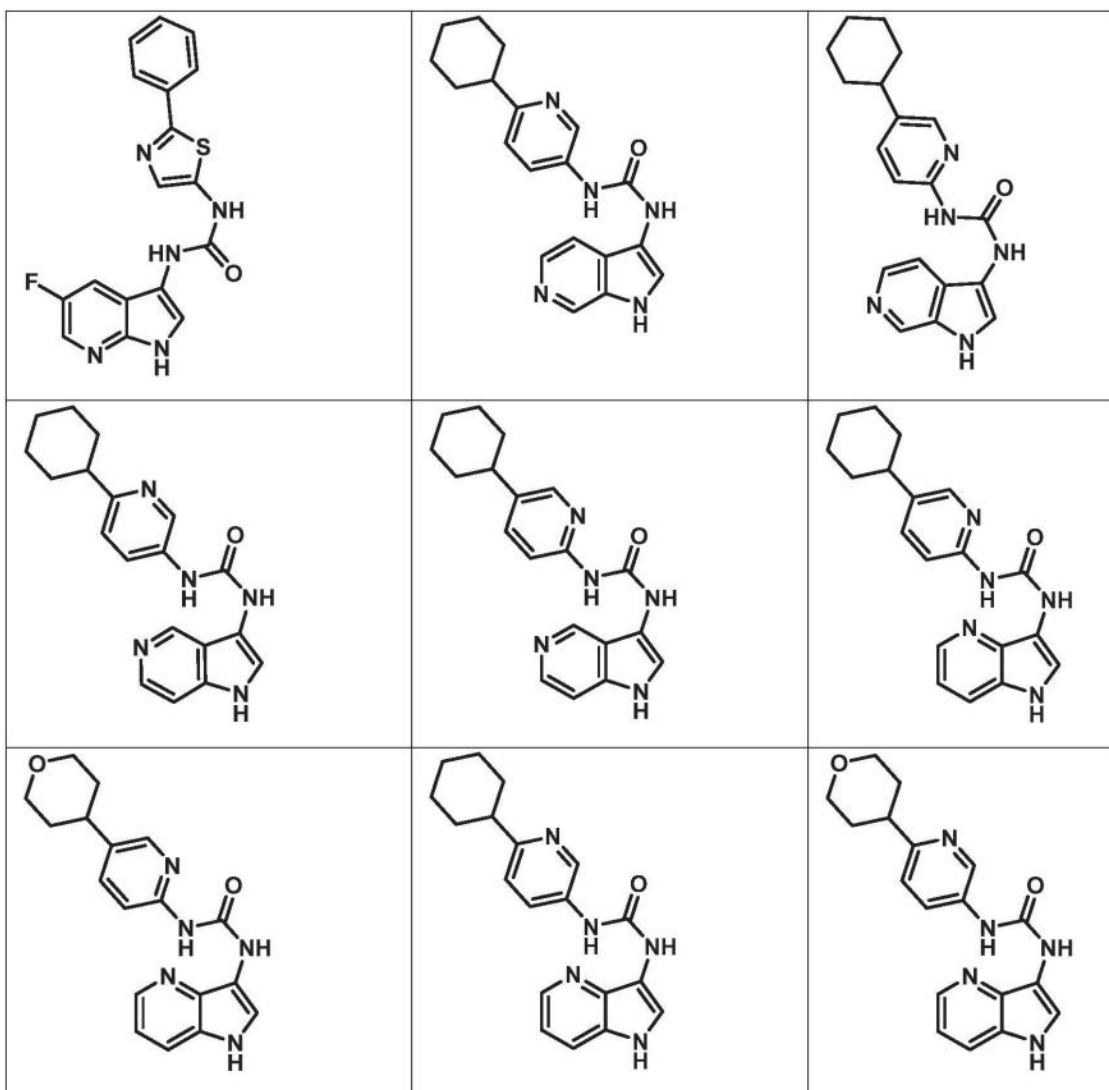
[0327] 在一些实施方式中,式(I)的化合物不是美国专利申请系列号16/460,381(公开为US 2020/0172534)中公开的化合物,其于2019年7月2日提交,通过引用全文纳入本文。

[0328] 在这些实施方式的某些中,式(I)的化合物不是选自以下的化合物:

[0329]



[0330]



[0331] 在某些实施方式中,化合物不是具有选自以下的CAS登记号的化合物:2408407-73-6;2408407-81-6;2408408-01-3;2408409-07-2;2408409-17-4;2408409-18-5;2408409-19-6;2408409-20-9;2408409-21-0;2408409-28-7;2408409-29-8;2408409-49-2;2408409-51-6;2408409-67-4;2408409-68-5;2408409-70-9;2408409-71-0;2408409-81-2;2408409-82-3;2408409-86-7;和2408409-88-9。

[0332] 实施方式可以包括下面和/或权利要求中描述的特征中的任何一个或多个。

[0333] 变量 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5

[0334] P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(AA)定义的实施方式

[0335] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(AA)定义。

[0336] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的一个或多个(例如,一个)是N。在某些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是N。在某些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之二是N。

[0337] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择:CH、 CR^7 和 CR^c 。

[0338] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是 CR^7 。

[0339] 在一些实施方式中, P^3 是 CR^7 。在某些实施方式(当 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是 CR^7 时)中, P^3 是 CR^7 。

[0340] 在一些实施方式中, P^4 是 N。在某些实施方式 (当 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是 CR^7 ; 且 P^3 是 CR^7 时) 中, P^4 是 N。

[0341] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。在某些实施方式中, P^1 、 P^2 和 P^5 中的 0-1 个是 CR^c ; 并且 P^1 、 P^2 和 P^5 中每一个剩余的是 CH。作为非限制性示例, P^2 是 CR^c ; 并且 P^1 和 P^5 是 CH。作为另一个非限制性示例, P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个是 CH。

[0342] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^4 是 N; 并且 P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。在这些实施方式的某些中, P^1 、 P^2 和 P^5 中的 0-1 个是 CR^c ; 并且 P^1 、 P^2 和 P^5 中每一个剩余的是 CH。作为非限制性示例, P^2 是 CR^c ; 并且 P^1 和 P^5 是 CH。作为另一个非限制性示例, P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个是 CH。

[0343] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^4 是 N; P^1 、 P^2 和 P^5 之一是 N; 并且 P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个剩余的都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。

[0344] 作为非限制性示例, P^3 是 CR^7 ; P^4 是 N; P^1 是 N; 并且 P^2 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。作为另一个非限制性示例, P^3 是 CR^7 ; P^4 是 N; P^5 是 N; 并且 P^2 和 P^1 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。

[0345] 在某些其他实施方式中, P^3 是 CR^7 ; 并且 P^1 、 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。在这些实施方式的某些中, P^1 、 P^2 、 P^4 和 P^5 中的 0-1 个是 CR^c ; 并且 P^1 、 P^2 、 P^4 和 P^5 中每一个剩余的是 CH。

[0346] 在一些实施方式中, P^1 是 N。在这些实施方式的某些中, P^3 是 CR^7 ; 并且 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^2 、 P^4 和 P^5 之一是 N; 并且 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个剩余的都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。

[0347] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^1 是 N; 并且 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。

[0348] 在一些实施方式中, P^4 是 CR^7 。在某些实施方式 (当 P^4 是 CR^7 时) 中, P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: N、CH 和 CR^c 。在这些实施方式的某些中, P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。在某些实施方式 (当 P^4 是 CR^7 时) 中, P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 之一是 N; 并且 P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 中的每一个剩余的都从以下组中独立选择: CH 和 CR^c 。

[0349] P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据 (BB) 定义的实施方式

[0350] 在一些实施方式中, P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据 (BB) 定义。

[0351] 在一些实施方式中, P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是 CR^7 或 NR^7 。例如, P^3 是 CR^7 或 NR^7 。在这些实施方式的某些中, P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH、 CR^c 、S、N、NH 和 NR^d , 条件是 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的 1-3 个是 S、N、NH 或 NR^d 。

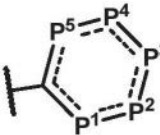
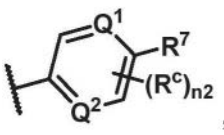
[0352] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; 并且 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH、 CR^c 、S、N、NH 和 NR^d , 条件是 P^2 、 P^4 和 P^5 中的 1-2 个 (例如, 2 个) 是 S、N、NH 或 NR^d 。

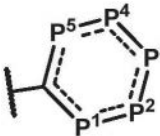
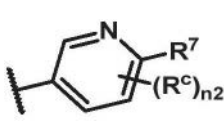
[0353] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^2 是 NH、 NR^d 或 S (例如, S); P^5 是 N; 并且 P^4 是 CH 或 CR^c (例如, CH)。

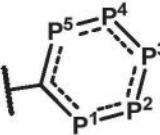
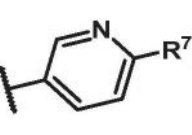
[0354] 在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ; P^2 是 NH、 NR^d 或 S (例如, S); P^5 是 CH 或 CR^c ; 并且 P^4 是 N。

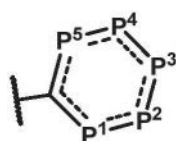
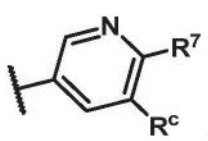
[0355] 在某些实施方式中, P^3 是 NR^7 ; P^2 是 CH 或 CR^c (例如, CH); P^4 是 N; 并且 P^5 是 CH 或 CR^c (例如, CH)。

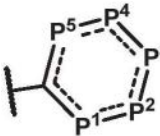
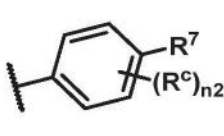
[0356] P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 的非限制性组合

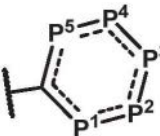
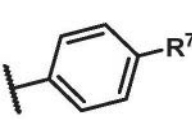
[0357] 在一些实施方式中,  部分具有下式: , 其中Q¹是N或CH; Q²是N或CH; 并且n₂是0、1或2。

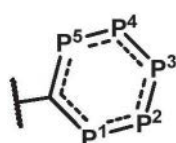
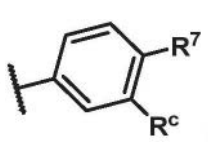
[0358] 在一些实施方式中,  部分具有下式: , 其中n₂是0、1或

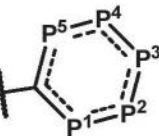
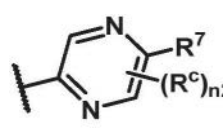
2。在某些实施方式中,  部分具有下式: 。在某些其他实施方式中,

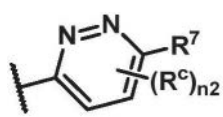
 部分具有下式: 。

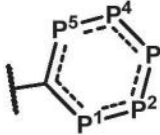
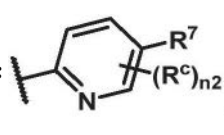
[0359] 在一些实施方式中,  部分具有下式: , 其中n₂是0、1或

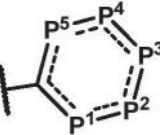
2。在某些实施方式中,  部分具有下式: 。在某些其他实施方式中,

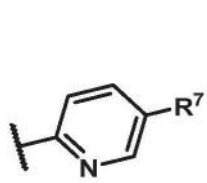
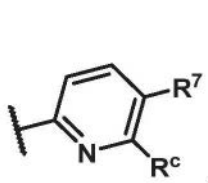
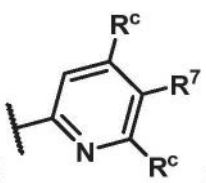
 部分具有下式: 。

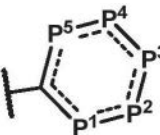
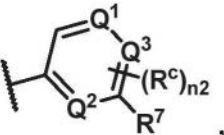
[0360] 在一些实施方式中,  部分具有下式:  或

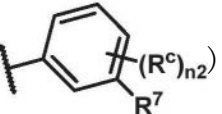
, 其中n₂是0、1或2。

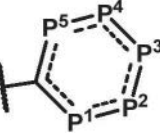
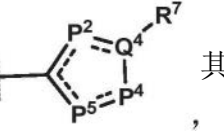
[0361] 在一些实施方式中,  部分具有下式: , 其中n₂是0、1或

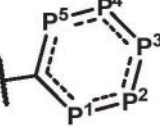
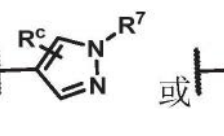
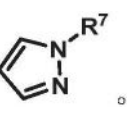
2。在某些实施方式中,  部分具有下式:

, , 或 。

[0362] 在一些实施方式中,  部分具有下式:  , 其中 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 独

立地是N或CH;并且 n_2 是0、1或2(例如, )。

[0363] 在一些实施方式中,  部分具有下式:  , 其中 Q^4 是N或C。

[0364] 在一些实施方式中,  部分具有下式:  或  。

[0365] 变量 R^7

[0366] 在一些实施方式中, R^7 是 R^8 。在某些实施方式中, P^3 是 CR^7 ;并且 R^7 是 R^8 。

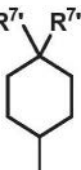
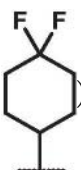
[0367] 在某些实施方式中(当 R^7 是 R^8 时), R^8 选自:

[0368] (a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代;和

[0369] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[0370] 在某些实施方式中, R^8 是 C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代。在某些实施方式中, R^8 是 C_{4-10} 环烷基或 C_{4-10} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代。在某些实施方式中, R^8 是 C_{4-8} 环烷基或 C_{4-8} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代。在某些实施方式中, R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其被1-4个独立选择的 R^7 取代,如 R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[0371] 在某些实施方式中, R^8 是环己基,其被2-4个独立选择的 R^7 取代。

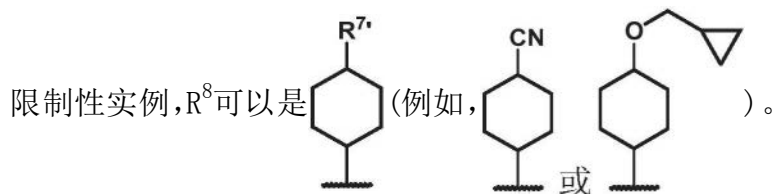
[0372] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以是  (例如, )。

[0373] 在某些实施方式中, R^8 是环丁基,其被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[0374] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以是  (例如, )。

[0375] 在某些实施方式中, R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其被1-3个独立选择的 R^7 取代,如 R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其被1-2个(例如,1个)独立选择的 R^7 取代。

[0376] 在某些实施方式中, R^8 是环己基,其被1-2个(例如1个)独立选择的 R^7 取代。作为非



[0377] 在某些实施方式中, R^8 是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0378] 在某些实施方式中, R^8 是4-10个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

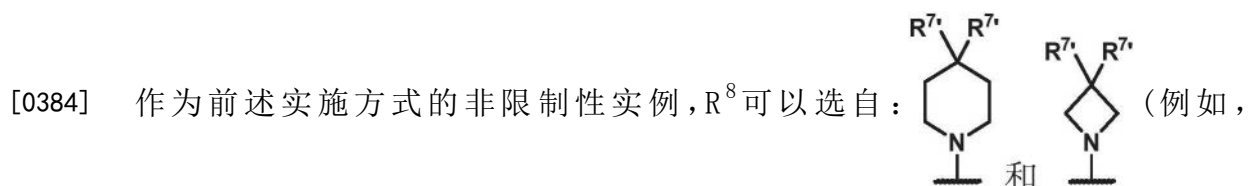
[0379] 在某些实施方式中, R^8 是4-8个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0380] 在这些实施方式的一些中, R^8 是4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0381] 在某些实施方式中, R^8 是4-6个环原子的杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基环的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0382] 在这些实施方式的某些中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被2-4个(例如, 2个)独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

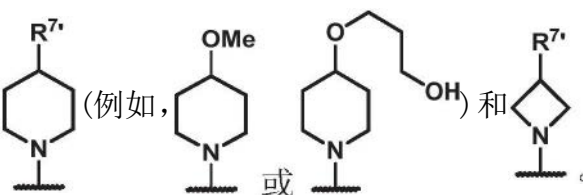
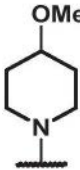
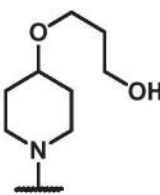
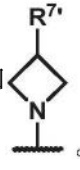
[0383] 在某些实施方式中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基, 其各自被2-4个(例如, 1或2个)独立选择的 $R^{7'}$ 取代。



[0385] 在某些实施方式中, R^8 是4-6个环原子的杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基环的一个或多个环碳原子被1-3个(例如, 1-2个, 例如, 1个)独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

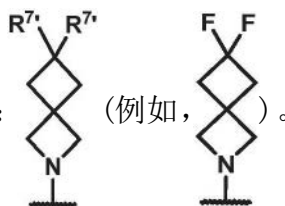
[0386] 在这些实施方式的某些中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被1-3个(例如, 1-2个, 例如, 1个)独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0387] 在某些实施方式中, R^8 选自:氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,其各自被1-3个(例如,1-2个,例如,1个)独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

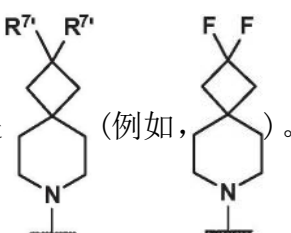
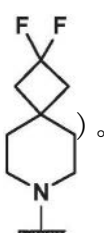
[0388] 作为非限制性实例, R^8 可以是: (例如, 或  和 )。

[0389] 在某些实施方式中, R^8 是6-12个(例如,6-10个(例如,7-10个))环原子的螺环杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中所述杂环基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0390] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以是2-氮杂螺[3.3]庚烷,其被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 在环碳原子处取代。例如, R^8 可以是:



[0391] 作为另一非限制性实例, R^8 可以是7-氮杂螺[3.5]壬基,其被1-4个独立选择的 $R^{7'}$

在环碳原子处取代。例如, R^8 可以是 (例如,)。

[0392] 在某些实施方式中, R^8 选自:

[0393] (c) C_3 环烷基、 C_3 环烯基、 C_5 环烷基或 C_5 环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;和

[0394] (d) C_{7-12} 环烷基或 C_{7-12} 环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[0395] 在某些实施方式中, R^8 选自:

[0396] (c) C_3 环烷基或 C_5 环烷基,其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;和

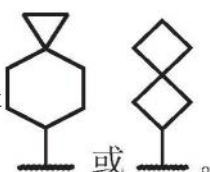
[0397] (d) C_{7-12} 环烷基,其任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[0398] 在某些实施方式中, R^8 是 C_3 环烷基,或 C_5 环烷基,其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代,如未取代的 C_3 或 C_5 环烷基。作为非限制性实例, R^8 可以是环戊基。

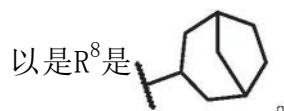
[0399] 在某些实施方式中, R^8 是 C_3 环烷基或 C_5 环烷基,其各自被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[0400] 在某些实施方式中, R^8 是未取代的 C_{7-12} 双环环烷基。

[0401] 在某些实施方式中, R^8 是未取代的 C_{7-12} 螺旋双环环烷基。作为非限制性实例, R^8 可

以是: R^8 是 或 。

[0402] 在某些实施方式中, R^8 是未取代的 C_{7-12} 桥接双环环烷基。作为非限制性实例, R^8 可

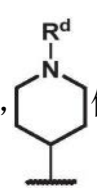
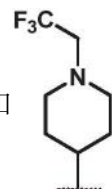


[0403] 在某些实施方式中, R⁸是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

[0404] 在某些实施方式中, R⁸是3-8个环原子的单环杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。在这些实施方式的某些中, R⁸含有环N(R^d)基团, 并且R^d是C₁₋₆烷基, 其任选地被1-3个取代基取代, 取代基各自独立地选自卤素、C₁₋₄烷氧基和OH。例如, R^d可以是被1-3个独立选择的卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0405] 在某些实施方式中, R⁸选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基, 它们中的每一个任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

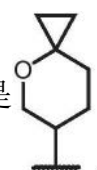
[0406] 在某些实施方式中, R⁸是: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的C₁₋₄烷基取代。例如, R⁸是吗啉基。

[0407] 作为另一非限制性实例, R⁸可以是哌啶基(例如,  例如 )、或氮杂环庚

烷基, 其中哌啶基的环氮原子任选地被R^d取代。

[0408] 在某些实施方式中, R⁸是7-12个环原子的双环或多环杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

[0409] 在某些实施方式中, R⁸是7-12个环原子的双环或多环杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基环的一个或多个

环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。作为非限制性示例, R⁸可以是 .

[0410] 在某些实施方式中, R⁸是6-12个环原子的螺环杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。作为前述实施方式的非限制性实

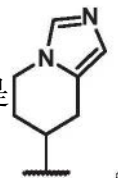


[0411] 在某些实施方式中, R⁸是5-12个环原子的杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代。

[0412] 在某些实施方式中, R^8 是5-6个环原子的杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[0413] 在某些实施方式中, R^8 是7-12个环原子的双环杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子

任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。作为非限制性实例, R^8 是



[0414] 在一些实施方式中, R^7 是 $-L^3-R^9$ 。

[0415] 在某些实施方式中, $-L^3$ 是 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$ 。

[0416] 在某些实施方式中, $-L^3$ 为 $-O-$ 。

[0417] 在某些实施方式中, $-L^3$ 是 $-NH-$ 。

[0418] 在某些实施方式中, $-L^3$ 是 $-S-$ 或 $S(O)_{1-2}$ 。

[0419] 在某些实施方式中, $-L^3$ 选自: $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $NHS(O)_2$ 和 $S(O)_2NH$ 。

[0420] 在某些实施方式中, R^9 选自:

[0421] (a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代; 和

[0422] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[0423] 在某些实施方式中, R^9 是 C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[0424] 在这些实施方式的某些中, R^9 是 C_{4-8} 环烷基, 其任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。作为非限制性实例, R^9 是环丁基、环戊基或环己基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如, 未取代的)。

[0425] 在某些实施方式中, R^9 是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

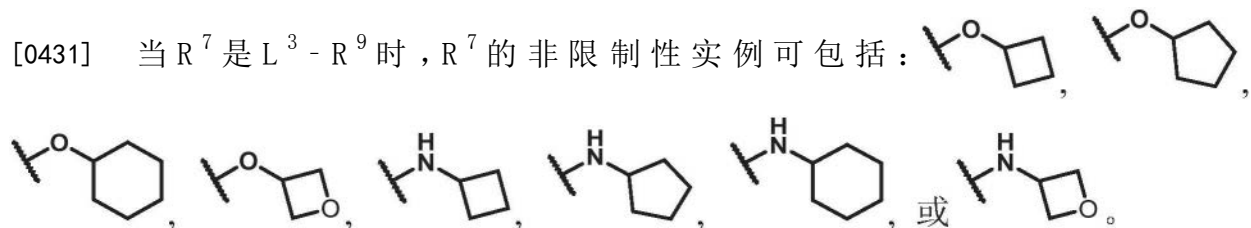
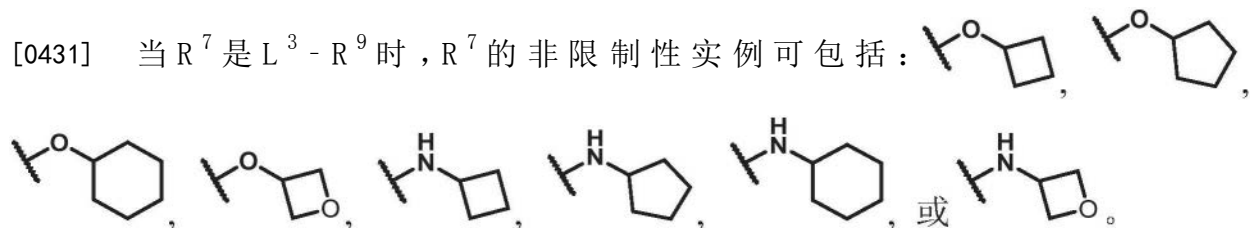
[0426] 在某些实施方式中, R^9 是4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。作为前述实施方式的非限制性实例, R^9 可选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基(azepinyl), 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如, 未取代的)。

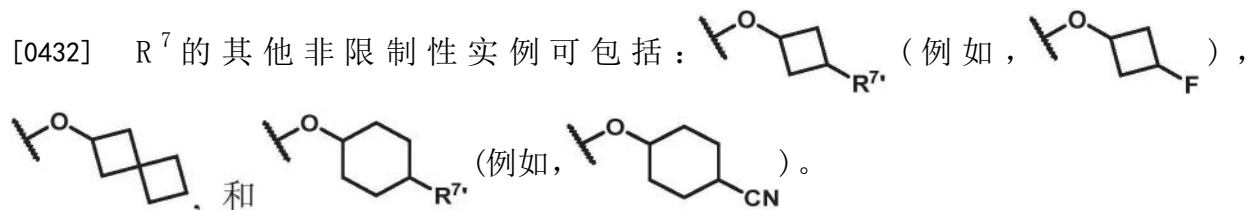
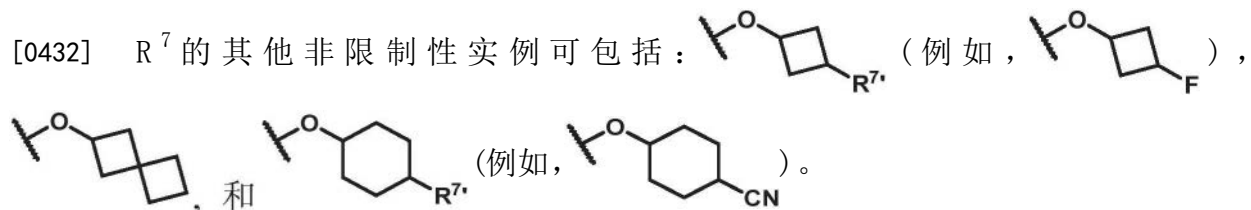
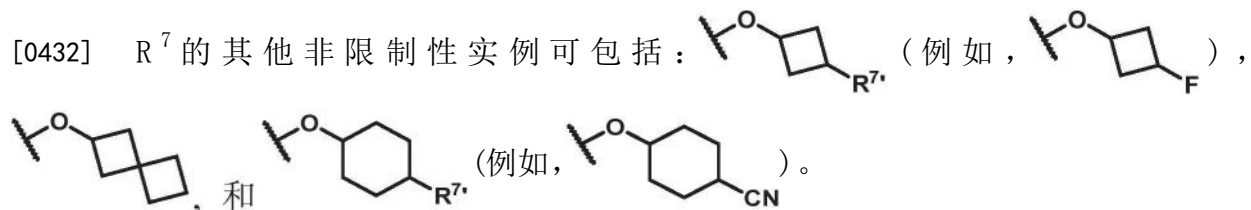
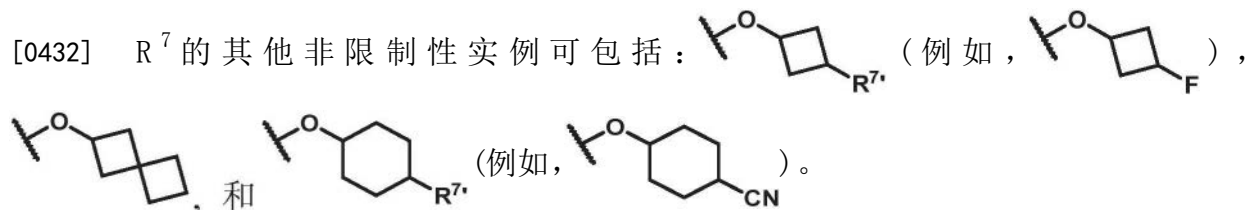
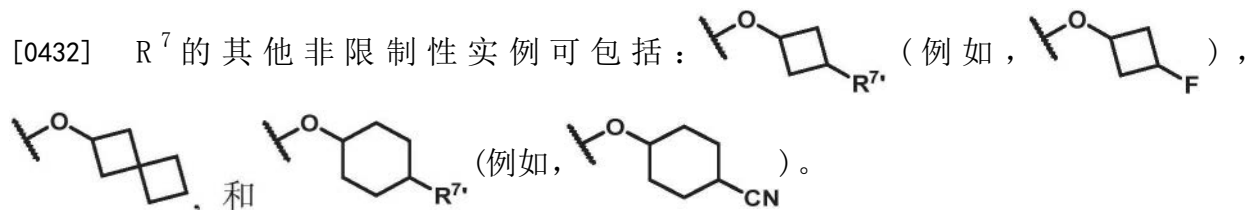
[0427] 在某些实施方式中, R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是 $-O-$ 或 $-NH-$; 以及 R^9 选自:

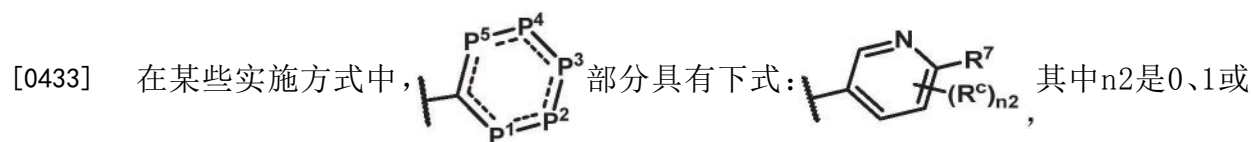
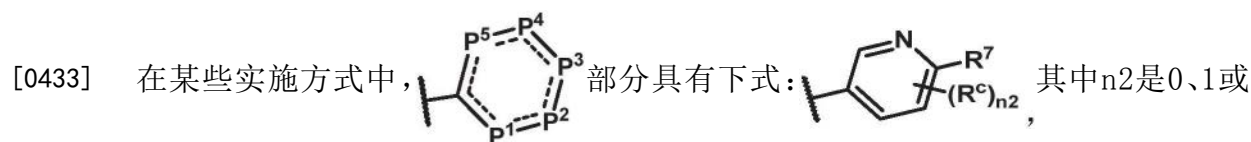
[0428] C_{4-8} 环烷基, 其任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代; 和

[0429] 4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。在这些实施方式的某些中, L^3 是 $-O-$ 。在某些其他实施方式中, L^3 是 $-NH-$ 。

[0430] 在这些实施方式的某些中, R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是 -O- 或 -NH-; 以及 R^9 选自: 环丁基、环戊基、环己基和氧杂环丁烷基, 它们中的每一个任选地被 1-2 个独立选择的 R^7 取代 (例如, 未取代的)。在这些实施方式的某些中, L^3 是 -O-。在某些其他实施方式中, L^3 是 -NH-。

[0431] 当 R^7 是 L^3-R^9 时, R^7 的非限制性实例可包括:  , 或  。

[0432] R^7 的其他非限制性实例可包括:  (例如, ),  , 和  (例如, )。

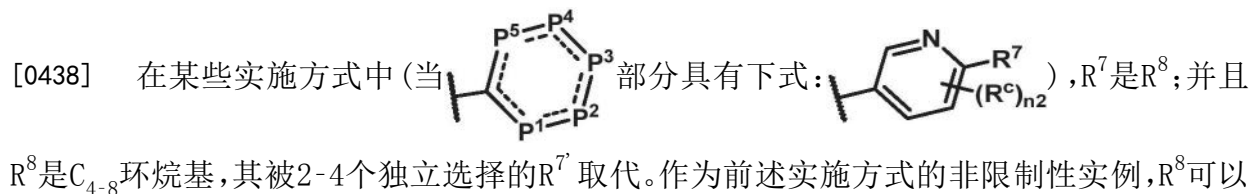
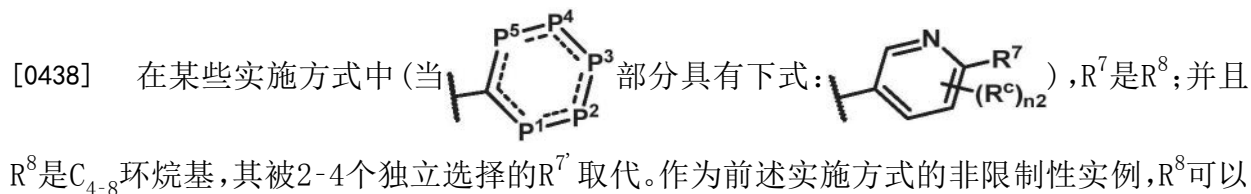
[0433] 在某些实施方式中,  部分具有下式:  , 其中 n_2 是 0、1 或 2; 以及 R^7 是 R^8 , 其中 R^8 选自:

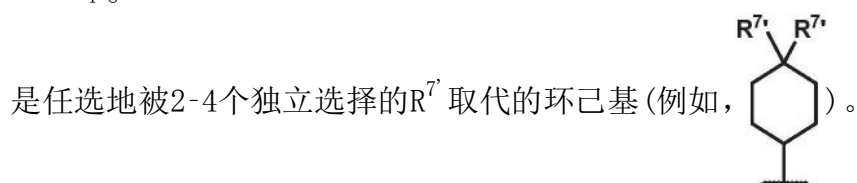
[0434] C_{4-8} 环烷基, 其被 1-4 个独立选择的 R^7 取代; 和

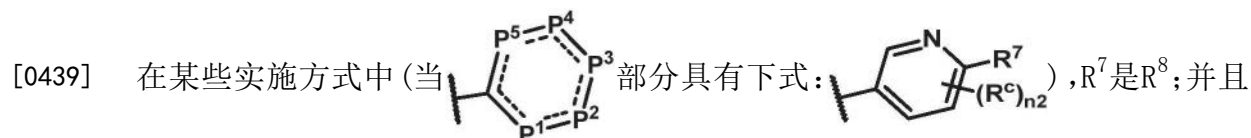
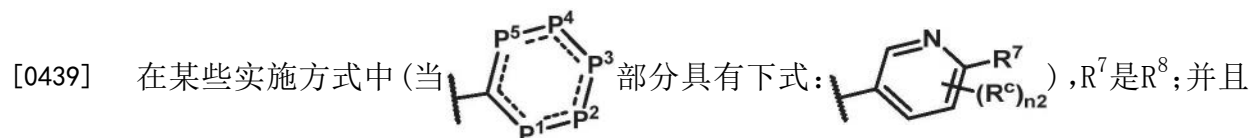
[0435] 4-8 个环原子的杂环基, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子被 1-4 个独立选择的 R^7 取代。

[0436] 在这些实施方式的某些中, n_2 是 0。

[0437] 在其他实施方式的一些中, n_2 是 1。在这些实施方式的某些中, R^c 位于 R^7 的邻位。

[0438] 在某些实施方式中 (当  部分具有下式: ), R^7 是 R^8 ; 并且 R^8 是 C_{4-8} 环烷基, 其被 2-4 个独立选择的 R^7 取代。作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以

是任选地被 2-4 个独立选择的 R^7 取代的环己基 (例如, )。

[0439] 在某些实施方式中 (当  部分具有下式: ), R^7 是 R^8 ; 并且

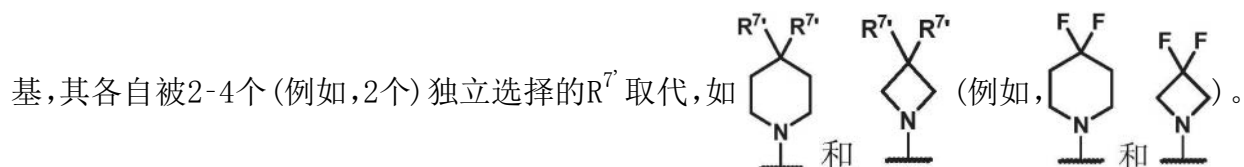
R^8 是 4-8 个环原子的杂环基, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子被 1-4 个独立选择的 R^7 取代。

[0440] 在这些实施方式的一些中, R^8 是 4-6 个环原子的杂环基, 其中 1-2 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被 2-4 个独立选择的 R^7 取代。

[0441] 在前述实施方式的某些中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢

呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基,其各自被2-4个(例如,2个)独立选择的 R^7 取代。

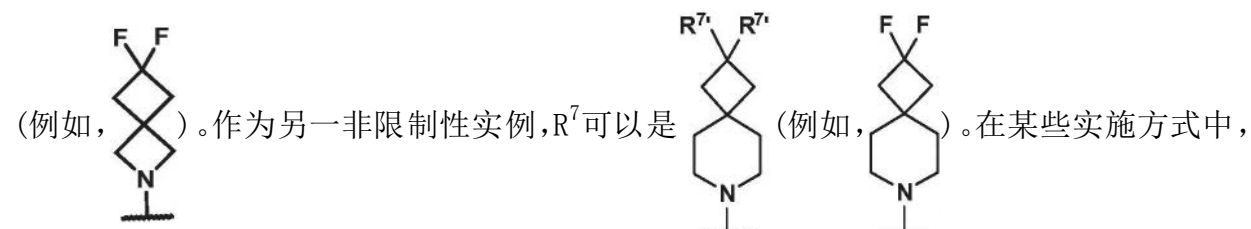
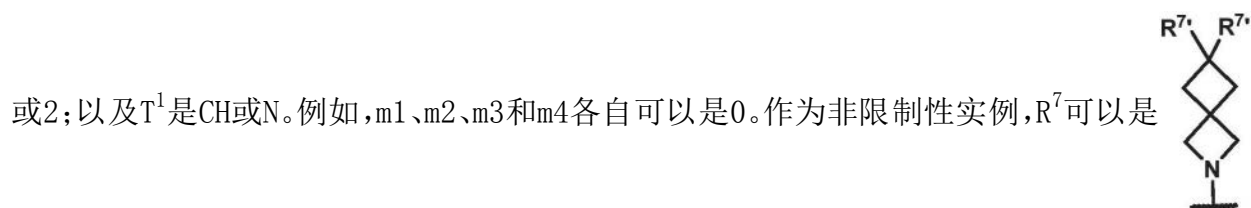
[0442] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,其各自被2-4个(例如,2个)独立选择的 R^7 取代,如



[0443] 在某些实施方式中(当 R^7 是 R^8 时), R^7 是

及 T^1 是CH或N。例如, m_1 可以是1;并且 m_2 可以是1。作为另一非限制性实例, m_1 可以是0;并且 m_2 可以是0。在某些实施方式中,每个 R^7 是独立选择的卤素,例如-F。

[0444] 在某些实施方式中(当 R^7 是 R^8 时), R^7 是



每个 R^7 是独立选择的卤素,例如-F。

[0445] 在某些实施方式中,

2; R^7 是 $-L^3-R^9$,其中:

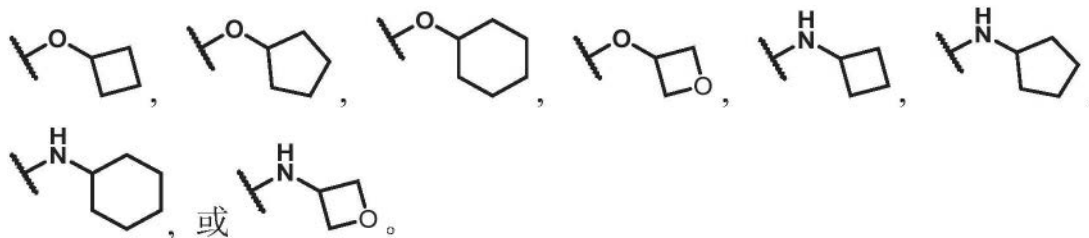
[0446] L^3 是-NH-或-O-; R^9 选自:

[0447] C_{4-8} 环烷基,其任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代;和

[0448] 4-8个环原子的杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 R^d 、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[0449] 在这些实施方式的某些中, R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是-O-或-NH-;以及 R^9 选自:环丁基、环戊

基、环己基和氧杂环丁烷基,它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如,未取代的)。在前述实施方式的某些中, L^3 是 $-O-$ 。在某些其他实施方式中, L^3 是 $-NH-$ 。作为非限制性实例, R^7 可以是



[0450] 变量 R^7

[0451] 在某些实施方式中, R^7 的一次出现选自:卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-C_{2-4}$ 炔基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NR'R''$ 、氧代、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)N(R')(R'')$;并且每个剩余的 R^7 独立地选自:卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{2-4}$ 烯基、 $-C_{2-4}$ 炔基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NR'R''$ 、氧代、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)N(R')(R'')$,

[0452] 在某些实施方式中,当存在时,每个 R^7 独立地选自:卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)N(R')(R'')$,条件是当 R^7 是 R^8 ;并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时,则 R^7 的一次或多次出现不是 $-C_{1-4}$ 烷基。

[0453] 在某些实施方式中,当存在时,每个 R^7 独立地选自:卤素、 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4}$ 烷基)、 $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基)和 $-C(=O)N(R')(R'')$,条件是当 R^7 是 R^8 ;并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时,则 R^7 的一次或多次出现不是 $-C_{1-4}$ 烷基。

[0454] 在某些实施方式中,存在时,每个 R^7 独立地是卤素。作为非限制性实例,存在时,每个 R^7 可以是 $-F$ 。

[0455] 在某些实施方式中,存在时,每个 R^c 独立地选自:卤素;氰基;任选地被1-6个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基); $-NR^eR^f$; $-OH$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-10}$ 烷基); $-C(=O)O(C_{1-4}$ 烷基); $-C(=O)OH$; $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[0456] 在某些实施方式中,存在时,每个 R^c 独立地选自:卤素;氰基;任选地被1-6个独立选择的卤素取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}$ 烷基);和 $-C(=O)(C_{1-10}$ 烷基),例如其中, R^c 各自独立地是卤素(例如, $-F$)、 C_{1-4} 烷基(例如, CH_3)或 CF_3 。

[0457] 在某些实施方式中,存在时,各 R^c 是卤素(例如, $-F$ 或 $-Cl$)。在某些实施方式中,存在时,各 R^c 是 CN 。在某些实施方式中,存在时,各 R^c 是 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 卤代烷氧基。在某些实施方式中,存在时,各 R^c 是 C_{1-4} 烷基(例如, CH_3)。

[0458] 变量 Q 和 W

[0459] 在一些实施方式中, Q 是 NH 。在一些实施方式中, Q 为 $N(C_{1-3}$ 烷基)。

[0460] 在一些实施方式中, Q是*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-, 其中星号表示与W连接的点。

[0461] 在一些实施方式中, W是C(=O)。在某些实施方式中, W是S(O)₁₋₂(例如, S(O)₂)。在一些实施方式中, W是C(=S)。在一些实施方式中, W是C(=NR^d) (例如, C(=NH))。在一些实施方式中, W是C(=C-NO₂)。在某些实施方式中, W是C(=N-CN)。

[0462] 在某些实施方式中, Q是NH; 并且W是C(=O)。

[0463] 变量X¹、X²、Z、Y¹、Y²和Y³

[0464] 在一些实施方式中, X¹为NR²。在这些实施方式的某些中, X¹是NH。

[0465] 在一些实施方式中, X²是CR⁵。在这些实施方式的某些中, X²是CH。

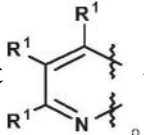
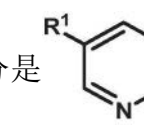
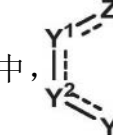
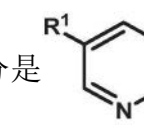
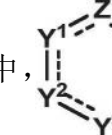
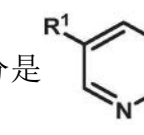
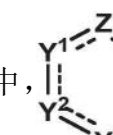
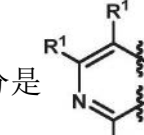
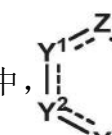
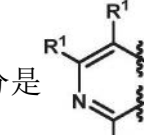
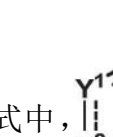
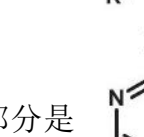
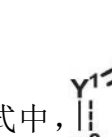
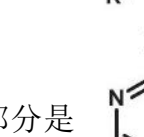
[0466] 在一些实施方式中, X¹是NR²; 并且X²是CR⁵。在这些实施方式的某些中, X¹是NH; 并且X²是CH。

[0467] 在一些实施方式中, Z是CR¹。

[0468] 在某些实施方式中, Y¹、Y²和Y³中的1-2个独立地是N或NR²(例如, N); 并且Y¹、Y²和Y³中剩余的各自是独立选择的CR¹。

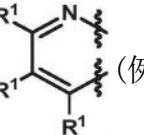
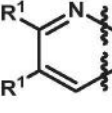
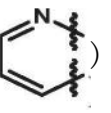
[0469] 在某些实施方式中, Y¹、Y²和Y³中的1个独立地是N或NR²; 并且Y¹、Y²和Y³中剩余的各自是独立选择的CR¹。

[0470] 在某些实施方式中, Y¹、Y²和Y³中的1个独立地是N; 并且Y¹、Y²和Y³中剩余的各自是独立选择的CR¹。

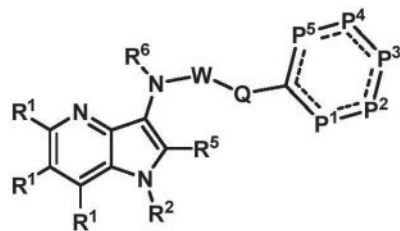
[0471] 在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。在某些实施方式中,  部分是 。

[0472] 在一些实施方式中, Z是N。

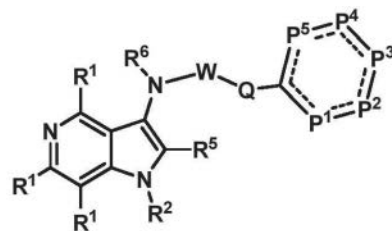
[0473] 在这些实施方式的某些中, Y¹、Y²和Y³各自是独立选择的CR¹。

[0474] 在某些实施方式中,  部分是  (例如,  或 )。

[0475] 在一些实施方式中,化合物是选自下式的化合物:

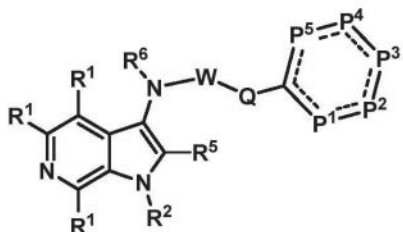


(Ia),

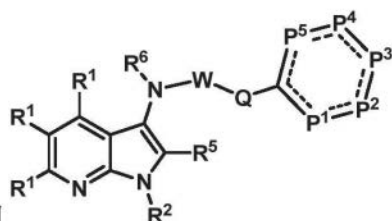


(Ib),

[0476]

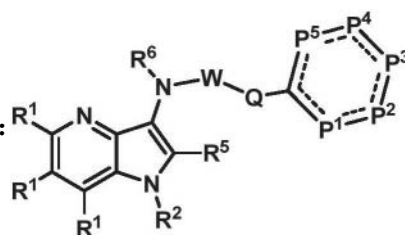


(Ic), 和



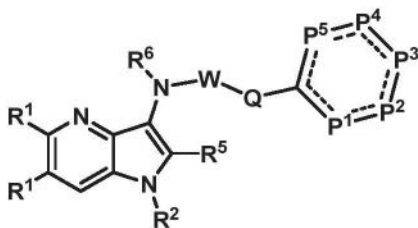
(Id)。

[0477] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ia):



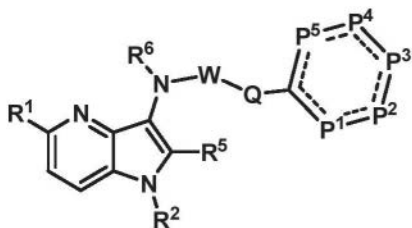
(Ia)。

[0478] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ia-1):



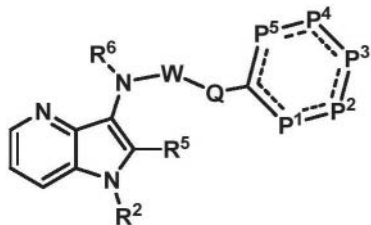
(Ia-1)。

[0480] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ia-2):



(Ia-2)。

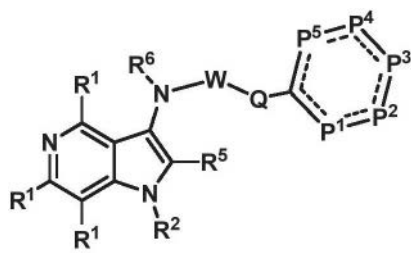
[0482] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ia-3):



(Ia-3)。

[0484] 在某些实施方式中,化合物具有式 (I-b):

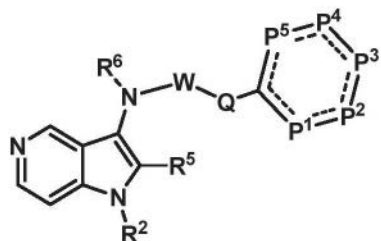
[0485]



(Ib)。

[0486] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ib-1) :

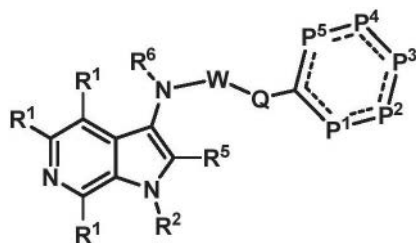
[0487]



(Ib-1)。

[0488] 在某些实施方式中,化合物具有式 (I-c) :

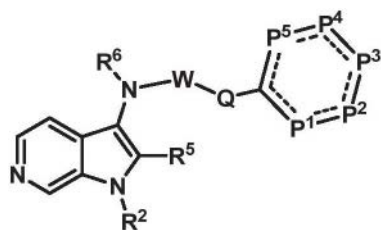
[0489]



(Ic)。

[0490] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Ic-1) :

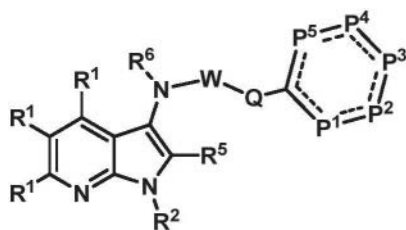
[0491]



(Ic-1)。

[0492] 在某些实施方式中,化合物具有式 (I-d) :

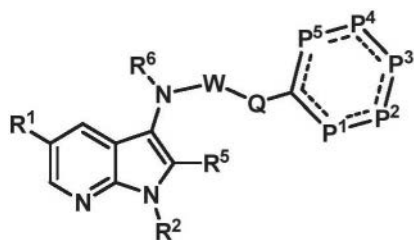
[0493]



(Id)。

[0494] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Id-1) :

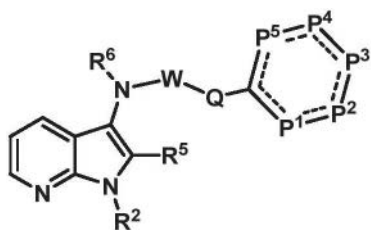
[0495]



(Id-1)。

[0496] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Id-2) :

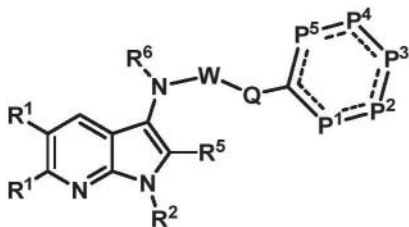
[0497]



(Id-2)。

[0498] 在某些实施方式中,化合物具有式 (Id-3) :

[0499]



(Id-3)。

[0500] 变量 R^1

[0501] 在一些实施方式中,每次出现的 R^1 独立选自下组:H;卤素;氰基;任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-L^1-L^2-R^h$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-S(O)(=NH)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; SF_5 ; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[0502] 在一些实施方式中, R^1 的0-2次(例如,0、1或2次)出现不是H;并且 R^1 的剩余出现各自是H。

[0503] 在某些实施方式中,每次出现的 R^1 是H。

[0504] 在某些其他实施方式中,1-2次出现的 R^1 不是H。在这些实施方式的某些中,1次出现的 R^1 不是H。

[0505] 在某些实施方式中,1次出现的 R^1 选自:卤素;氰基;任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-NO_2$; $-L^1-L^2-R^h$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[0506] 在某些实施方式中,1次出现的 R^1 是卤素(例如,F或Cl(例如F))。在这些实施方式的某些中,每个剩余的 R^1 是H。在某些其他实施方式中,剩余的 R^1 之一不是H(例如,剩余的 R^1 之一是卤素(例如,F));并且其他剩余的 R^1 各自是H。

[0507] 在某些实施方式中,1次出现的 R^1 是 C_{1-6} 烷基,其任选被1-2个 R^a 取代(例如,任选被1-2个 R^a 取代的 C_{1-3} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,如甲基))。在这些实施方式的某些中,每个剩余的 R^1 是H。在某些其他实施方式中,剩余的 R^1 之一不是H(例如,剩余的 R^1 之一是卤素(例如,F));并且其他剩余的 R^1 各自是H。

[0508] 在一些实施方式中,1次出现的 R^1 选自: C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, C_{2-4} 卤代烷氧基);和 C_{1-4} 烷氧基,其任选被-OH、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷氧基或 $-NR^eR^f$ 取代。例如, R^1 可以是 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, C_{2-4} 卤代烷氧基)。作为另一非限制性实例, R^1 可以是被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基(例如,被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{2-4} 烷氧基)。作为另一非限制性实例, R^1 可以是 C_{1-4} 烷氧基。

[0509] 在某些实施方式中,一次出现的 R^1 是 $-L^1-L^2-R^h$ 。在这些实施方式的一些中, $-L^1$ 是

键。在某些实施方式中, R^1 是 $-L^1-L^2-R^h$; 并且 $-L^4$ 是键。在某些实施方式中, R^1 是 $-L^1-L^2-R^h$, $-L^1$ 是键; 和 $-L^2$ 是键。

[0510] 在某些实施方式中, R^1 是 $-L^1-L^2-R^h$, 其中 $-R^h$ 选自:

[0511] ● 5-10个环原子的杂芳基, 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基; 和

[0512] ● C₆₋₁₀芳基, 其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基。

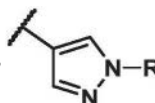
[0513] 在某些实施方式中, $-R^h$ 选自:

[0514] ● 5-6个环原子的杂芳基(例如, 吡啶基), 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基; 和

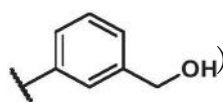
[0515] ● 苯基, 其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基。

[0516] 在某些实施方式中, R^1 之一选自:

[0517] ● 5-6个环原子的杂芳基(例如, 吡啶基), 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基;

和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, ); 和

[0518] ● 苯基, 其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如,

)。在这些实施方式的某些中, 每个剩余的 R^1 是H。

[0519] 变量 R^2

[0520] 在一些实施方式中, R^2 是H。

[0521] 在一些实施方式中, R^2 选自:

[0522] (iii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的-C(O)(C₁₋₆烷基);

[0523] (iv) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的-C(O)O(C₁₋₄烷基);

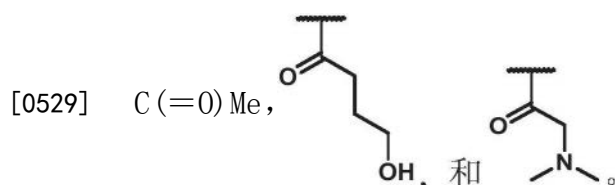
[0524] (v) -CON(R')(R'');

[0525] (vi) -S(O)₁₋₂($NR'R''$); 和

[0526] (vii) 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)。

[0527] 在某些实施方式中, R^2 是-C(O)(C₁₋₆烷基), 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代。在这些实施方式的某些中, 每一个 R^2 的 R^a 取代基独立地是-F、-Cl、-OH或-NR^eR^f。

[0528] 作为非限制性实例, R^2 可以选自:



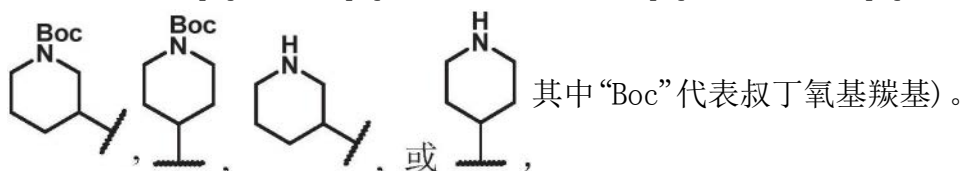
[0530] 在某些实施方式中, R^2 是 $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{烷基})$, 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代(例如, $S(O)_2Me$)。

[0531] 在一些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$ 。在这些实施方式的一些中, $-L^4$ 是键。在某些实施方式中, $-L^4$ 是 $C(=O)$ 。在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 $-L^4$ 是 $S(O)_2$ 。在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 $-L^5$ 是键。在一些其它实施方式中, $-L^5$ 是 C_{1-4} 亚烷基(例如, C_{1-2} 亚烷基)。

[0532] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 R^i 是 C_{3-8} 环烷基, 任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH ; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤

代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, R^i 是  或 , 其中“Boc”代表叔丁氧基羰基)。

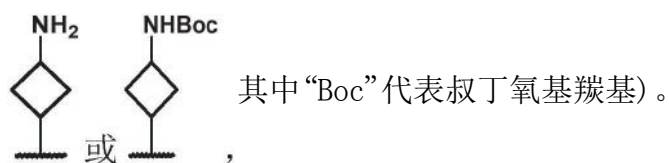
[0533] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 R^i 是杂环基, 其中杂环基具有3-8个环原子, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$, 其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH ; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, R^i 是



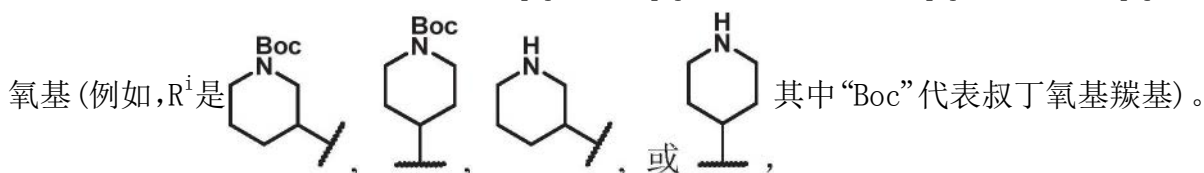
[0534] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 R^i 是5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N 、 $N(H)$ 、 $N(R^d)$ 、 O 和 $S(O)_{0-2}$, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH ; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, R^i 是任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[0535] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$, 其中 R^i 是 C_{6-10} 芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH ; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, 任选地被1-2个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[0536] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; R^i 是 C_{3-8} 环烷基, 任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH ; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, R^i 是



[0537] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 并且 R^i 是杂环基, 其中杂环基具有 3-8 个环原子, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 其中所述杂环基任选地被 1-4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷



[0538] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 并且 R^i 是 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-2 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被 1-4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, R^i 是任选地被 1-2 个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

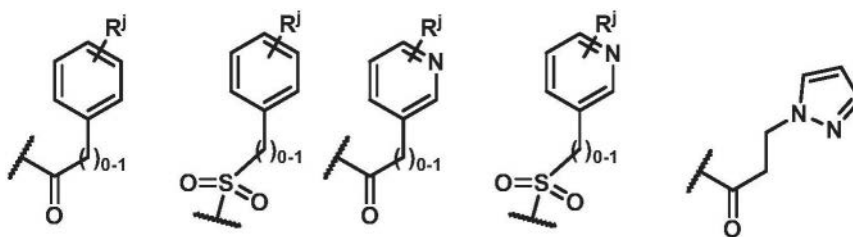
[0539] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 并且 R^i 是 C_{6-10} 芳基, 其任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被 1-2 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[0540] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是 C(=O) 或 S(O)₂; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 并且 R^i 是 5-6 个环原子的杂芳基, 其中 1-2 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被 1-4 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, R^i 是任选地被 1-2 个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[0541] 在某些实施方式中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是 C(=O) 或 S(O)₂; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 并且 R^i 是 C_{6-10} 芳基, 其任选地被 1-4 个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被 1-2 个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[0542] 作为非限制性实例, R^2 可以选自:

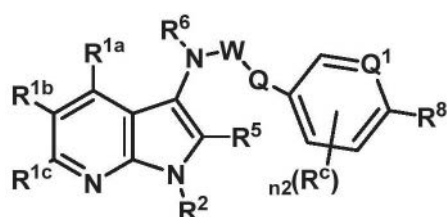
[0543]

[0544] 其中R^j是H; 卤素; C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 或C₁₋₄卤代烷氧基。[0545] 变量R⁵[0546] 在一些实施方式中, R⁵是H。[0547] 变量R⁶[0548] 在一些实施方式中, R⁶是H。在一些实施方式中, R⁶是C₁₋₃烷基。

[0549] 非限制性组合

[0550] 在一些实施方式中, 化合物是式 (I-1a) 的化合物:

[0551]

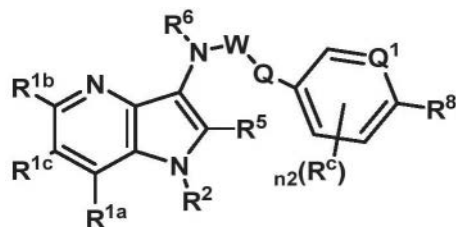
**(I-1a)**

[0552] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0553] R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}的每个是独立选择的R¹;[0554] Q¹是N或CH; 并且n₂是0、1或2。

[0555] 在一些实施方式中, 化合物是式 (I-1b) 的化合物:

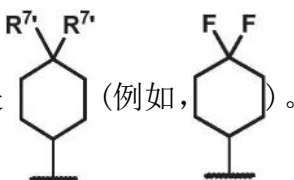
[0556]

**(I-1b)**

[0557] 或其药学上可接受的盐, 其中

[0558] R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}的每个是独立选择的R¹;[0559] Q¹是N或CH; 并且n₂是0、1或2。[0560] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R⁸是C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代。[0561] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R⁸是C₄₋₈环烷基, 其各自被2-4个独立选择的R⁷取代。在这些实施方式的某些中, R⁸是环己基, 其被2-4个独立选择的R⁷取代。作为前

述实施方式的非限制性实例, R^8 是

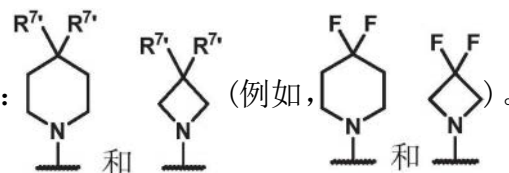


[0562] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 是 4-12 个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被 1-4 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

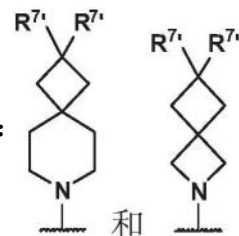
[0563] 在这些实施方式的一些中, R^8 是 4-8 个环原子的杂环基, 其中 1-2 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被 2-4 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0564] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被 2-4 个 (例如, 2 个) 独立选择的 $R^{7'}$ 取代。在这些实施方式的某些中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基, 其各自被 2-4 个 (例如, 1 或 2 个) 独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

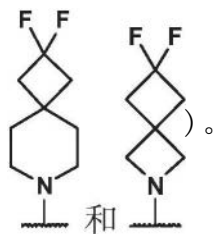
[0565] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 选自:



[0566] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 是 6-12 个环原子的螺环杂环基, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基环的一个或多个环碳原子被 1-4 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。



[0567] 作为前述实施方式的非限制性实例, R^8 可以选自:



[0568] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 是 3-8 个环原子的单环杂环基, 其中 1-2 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[0569] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代, 如 R^8 是吗啉基。

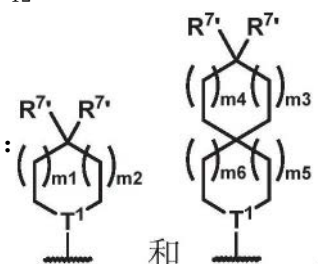
[0570] 在式 (I-1a) 或 (I-1b) 的某些实施方式中, R^8 选自:

[0571] (c) C_3 环烷基或 C_5 环烷基, 其各自任选地被 1-4 个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代; 和

[0572] (d) C_{7-12} 环烷基, 其任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[0573] 作为非限制性实例, R^8 可以是未取代的 C_3 、 C_5 或 C_{7-12} 环烷基(如环戊基)。

[0574] 在式(I-1a)或(I-1b)的某些实施方式中, R^8 选自:



其中:

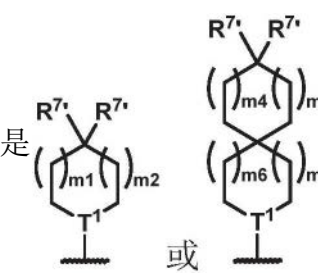
[0575] T^1 是N或CH;

[0576] m_1 和 m_2 独立地是0、1或2; 并且

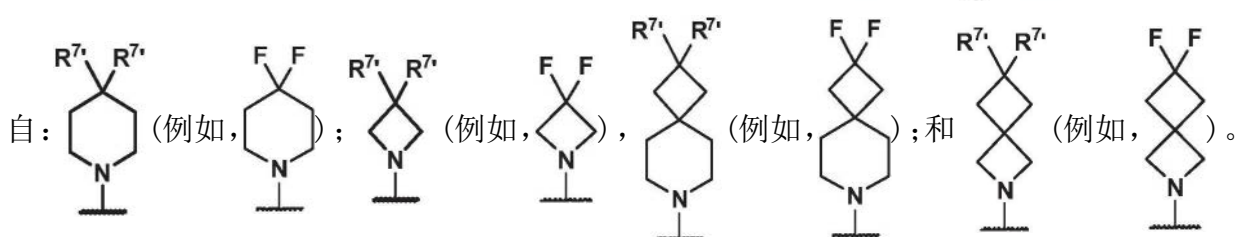
[0577] m_3 、 m_4 、 m_5 和 m_6 独立地是0或1。

[0578] 在某些实施方式中, 每个 $R^{7'}$ 是独立选择的卤素, 例如-F。

[0579] 在式(I-1a)或(I-1b)的某些实施方式中(当 R^8 是

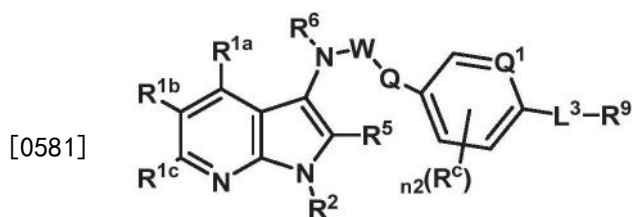


时), R^8 选自:



自: (例如,); (例如,); (例如,); (例如,); 和 (例如,)。

[0580] 在一些实施方式中, 化合物具有式(I-2):



(I-2)

[0582] 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的每个是独立选择的 R^1 ;

[0583] Q^1 是N或CH; 并且 n_2 是0、1或2。

[0584] 在式(I-2)的一些实施方式中, L^3 是-O-。

[0585] 在某些其他实施方式中, L^3 是-NH-。

[0586] 在式(I-2)的某些实施方式中, L^3 选自: -S-、 $S(O)_2$ 、 $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $NHS(O)_2$ 和 $S(O)_2NH$ 。

[0587] 在式(I-2)的某些实施方式中, R^9 是 C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0588] 在式(I-2)的某些实施方式中, R^9 是 C_{4-8} 环烷基, 其任选地被1-2个独立选择的 $R^{7'}$ 取

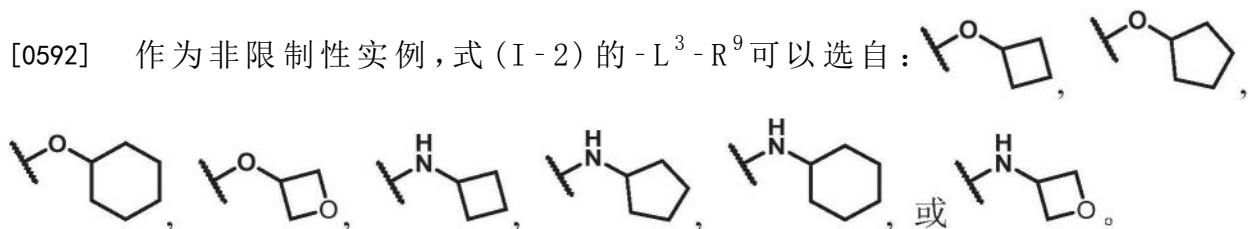
代。

[0589] 在式 (I-2) 的某些实施方式中, R^9 是环丁基、环戊基或环己基, 它们中的每一个任选地被 1-2 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代 (例如, 未取代的)。

[0590] 在式 (I-2) 的某些实施方式中, R^9 是 4-8 个环原子的杂环基, 其中 1-3 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子任选地被 1-2 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代。

[0591] 在式 (I-2) 的某些实施方式中, R^9 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基, 它们中的每一个任选地被 1-2 个独立选择的 $R^{7'}$ 取代 (例如, 未取代的)。

[0592] 作为非限制性实例, 式 (I-2) 的 $-L^3-R^9$ 可以选自:



[0593] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 $R^{7'}$ 独立地选自: 卤素、-CN、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)、-NR'^{R''}、-S(O)₁₋₂(NR'^{R''})、-C₁₋₄硫代烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄烷基)、-C(=O)O(C₁₋₄烷基) 和 -C(=O)N(R')(R''), 条件是当 R'' 是 R⁸ 的取代基; 并且 R⁸ 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时, 则 $R^{7'}$ 的一次或多次出现不是 -C₁₋₄烷基。

[0594] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 $R^{7'}$ 独立地选自: 卤素、-CN、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)、-NR'^{R''}、-S(O)₁₋₂(NR'^{R''})、-C₁₋₄硫代烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄烷基)、-C(=O)O(C₁₋₄烷基) 和 -C(=O)N(R')(R''), 条件是当 R'' 是 R⁸ 的取代基; 并且 R⁸ 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时, 则 $R^{7'}$ 的一次或多次出现不是 -C₁₋₄烷基。

[0595] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 $R^{7'}$ 独立地选自: 卤素、-CN、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)、-NR'^{R''}、-S(O)₁₋₂(NR'^{R''})、-C₁₋₄硫代烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄烷基)、-C(=O)O(C₁₋₄烷基) 和 -C(=O)N(R')(R'')。

[0596] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 $R^{7'}$ 独立地是卤素。作为非限制性实例, 存在时, 每个 $R^{7'}$ 可以是 -F。

[0597] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, n₂ 是 0。

[0598] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, n₂ 是 1。

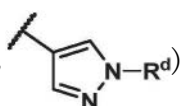
[0599] 在这些实施方式的一些中, 存在时, R^c 独立地选自: (a) 卤素; (b) 氰基; (c) C₁₋₁₀烷基; (g) C₁₋₄烷氧基; (h) C₁₋₄卤代烷氧基; (i) -S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基); 和 -C(=O)(C₁₋₁₀烷基)。

[0600] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 R^c 是卤素 (例如, -F、-Br 或 -Cl) 或氰基。

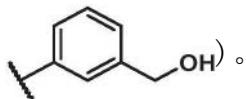
[0601] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, 当存在时, 每个 R^c 是 C₁₋₃烷基 (例如, 甲基或乙基)。

[0602] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, Q¹ 是 N。

- [0603] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, Q^1 是 CH。
- [0604] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, Q 是 NH。
- [0605] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, W 是 C(=O)。
- [0606] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, Q 是 NH; 并且 W 是 C(=O)。
- [0607] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, W 是 S(O)₂、C(=S) 或 C(=NR^d)。
- [0608] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自: H; 卤素; 氰基; 任选地被 1-2 个 R^a 取代的 C₁₋₆ 烷基; C₂₋₆ 烯基; C₂₋₆ 炔基; C₁₋₄ 卤代烷基; 任选地被 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷氧基; C₁₋₄ 卤代烷氧基; -L¹-L²-R^h; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基); -S(O)(=NH)(C₁₋₄ 烷基); SF₅; -S(O)₁₋₂(NR' R''); -C₁₋₄ 硫代烷氧基; -NO₂; -C(=O)(C₁₋₄ 烷基); -C(=O)O(C₁₋₄ 烷基); -C(=O)OH; 和 -C(=O)N(R')(R'')。
- [0609] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1a}、R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自: H; 卤素; 氰基; 任选地被 1-2 个 R^a 取代的 C₁₋₆ 烷基; C₂₋₆ 烯基; C₂₋₆ 炔基; C₁₋₄ 卤代烷基; C₁₋₄ 烷氧基; C₁₋₄ 卤代烷氧基; -L¹-L²-R^h; -S(O)₁₋₂(C₁₋₄ 烷基); -S(O)(=NH)(C₁₋₄ 烷基); SF₅; -S(O)₁₋₂(NR' R''); -C₁₋₄ 硫代烷氧基; -NO₂; -C(=O)(C₁₋₄ 烷基); -C(=O)O(C₁₋₄ 烷基); -C(=O)OH; 和 -C(=O)N(R')(R'')。
- [0610] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1a} 是 H。
- [0611] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1c} 是 H。
- [0612] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 H。
- [0613] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 不是 H。在这些实施方式的某些中, R^{1b} 是卤素。作为上述实施方式的非限制性示例, R^{1b} 可以是 -F。作为上述实施方式的另一非限制性示例, R^{1b} 可以是 -Br 或 -Cl。在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 C₁₋₃ 烷氧基如甲氧基。在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是被 C₁₋₄ 烷氧基取代的 C₁₋₄ 烷氧基 (例如, C₂₋₄ 烷氧基)。在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 C₁₋₄ 卤代烷氧基 (例如, C₂₋₄ 卤代烷氧基)。
- [0614] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 L¹-L²-R^h。在这些实施方式的一些中, -L¹ 是键。在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 L¹-L²-R^h, 其中 -L² 是键。
- [0615] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 是 L¹-L²-R^h, 其中 -Rh 选自:
- [0616] ● 5-6 个环原子的杂芳基 (例如, 吡啶基), 其中 1-4 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被 1-2 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C₁₋₄ 烷基; C₁₋₄ 卤代烷基; 氰基; C₁₋₄ 烷氧基; 和 C₁₋₄ 卤代烷氧基; 和
- [0617] ● 苯基, 其任选地被 1-2 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C₁₋₄ 烷基; C₁₋₄ 卤代烷基; 氰基; C₁₋₄ 烷氧基; 和 C₁₋₄ 卤代烷氧基。
- [0618] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^{1b} 选自:
- [0619] ● 5-6 个环原子的杂芳基 (例如, 吡啶基), 其中 1-4 个环原子是杂原子, 各自独立地选自 N、N(H)、N(R^d)、O 和 S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被 1-2 个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被 1-2 个独立选择的 R^a 取代的 C₁₋₄ 烷基; C₁₋₄ 卤代烷基; 氰基; C₁₋₄ 烷氧基;

和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, ); 和

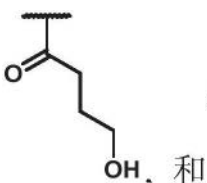
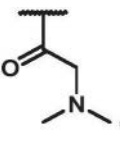
[0620] ●苯基, 其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如,



[0621] 在式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的某些实施方式中, R⁵是H。

[0622] 在式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的某些实施方式中, R²是H。

[0623] 在式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的某些实施方式中, R²是任选被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基); 或任选被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)(例如, S(O)₂Me)。

[0624] 作为非限制性实例, R²可以选自: C(=O)Me, S(O)₂Me, , 和 。

[0625] 在式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的某些实施方式中, R²是-L⁴-L⁵-Rⁱ; L⁴是键; L⁵是键或C₁₋₄亚烷基(例如, CH₂); 以及Rⁱ选自:

[0626] (c) 5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f; 任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, 任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基); 和

[0627] (d) C₆₋₁₀芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f; 任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, 任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基: 卤素; C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基)。

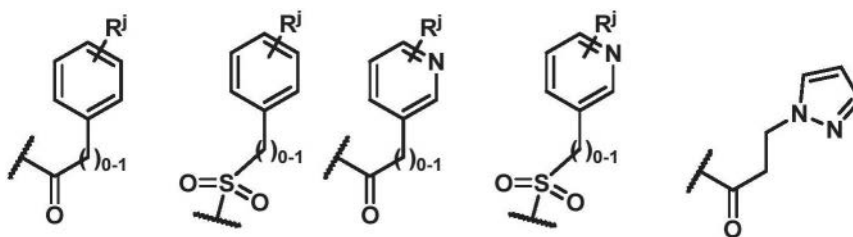
[0628] 在式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的某些实施方式中, R²是-L⁴-L⁵-Rⁱ; L⁴是C(=O)或S(O)₂; L⁵是键或C₁₋₄亚烷基; 以及Rⁱ选自:

[0629] (c) 5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f; 任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, 任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基); 和

[0630] (d) C₆₋₁₀芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f; 任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, 任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基: 卤素; C₁₋₄烷基; C₁₋₄卤代烷基; 氰基; C₁₋₄烷氧基; 和C₁₋₄卤代烷氧基)。

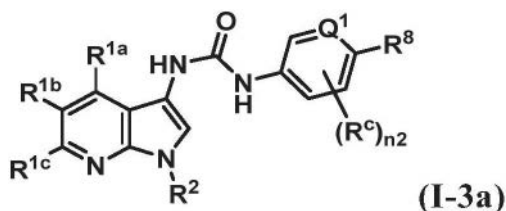
[0631] 作为非限制性实例, 式(I-1a)、(I-1b)或(I-2)的R²可以选自:

[0632]

[0633] 其中 R^j 是H; 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 或 C_{1-4} 卤代烷氧基。[0634] 在式 (I-1a)、(I-1b) 或 (I-2) 的某些实施方式中, R^6 是氢。

[0635] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物是式 (I-3a) 的化合物:

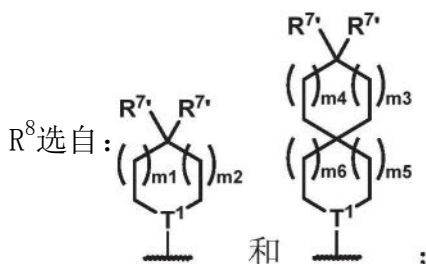
[0636]



[0637] 或其药学上可接受的盐, 其中:

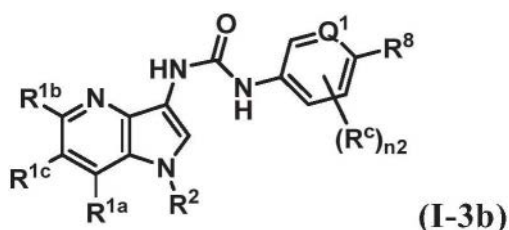
[0638] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自: H; 卤素; 氰基; 任选地被 1-2 个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 任选地被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基 (例如, C_{1-4} 烷氧基); 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;[0639] Q^1 是 N 或 CH;

[0640]

[0641] n_2 是 0、1 或 2;[0642] 存在时, 每个 R^c 独立选自: 卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;[0643] m_1 和 m_2 独立地是 0、1 或 2; m_3 、 m_4 、 m_5 和 m_6 独立地是 0 或 1; 和[0644] T^1 是 CH 或 N。

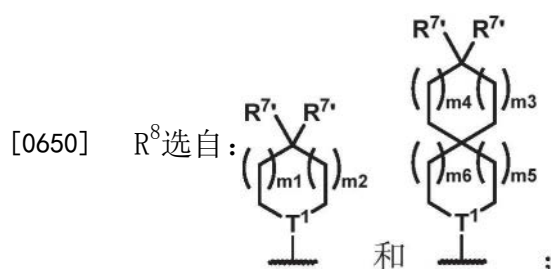
[0645] 在一些实施方式中, 式 (I) 的化合物是式 (I-3b) 的化合物:

[0646]



[0647] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0648] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自: H; 卤素; 氰基; 任选地被 1-2 个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 任选地被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基 (例如, C_{1-4} 烷氧基); 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;[0649] Q^1 是 N 或 CH;



[0651] n_2 是0、1或2;

[0652] 存在时,每个 R^c 独立选自:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[0653] m_1 和 m_2 独立地是0、1或2; m_3 、 m_4 、 m_5 和 m_6 独立地是0或1;和

[0654] T^1 是CH或N。

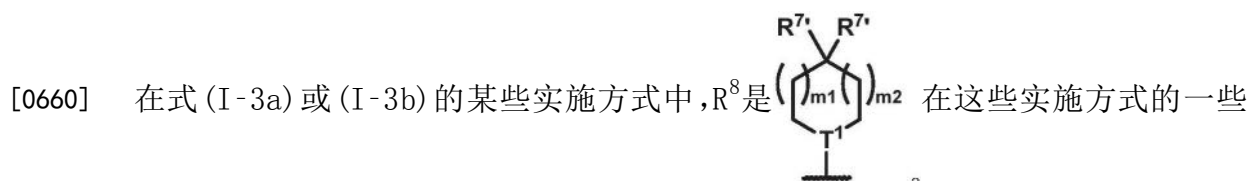
[0655] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, R^2 是H。

[0656] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, R^{1a} 和 R^{1c} 是H。

[0657] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, R^{1b} 是H。

[0658] 在某些其他实施方式中, R^{1b} 不是H。例如, R^{1b} 可以是卤素如F。作为非限制性实例, R^{1b} 可以是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基。作为另一非限制性实例, R^{1b} 可以是 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, C_{2-4} 卤代烷氧基)。作为另一非限制性实例, R^{1b} 可以是被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基(例如,被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{2-4} 烷氧基)。

[0659] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中,各 R^7 是卤素,例如-F。



中, $m_1=m_2=1$ 。在某些其他实施方式中, $m_1=m_2=0$ 。

[0661] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, T^1 是N。在其他实施方式的一些中, T^1 是CH。

[0662] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, n_2 是1。在这些实施方式的某些中, R^c 位于 R^8 的邻位。在前述实施方式的某些中, R^c 是卤素,例如-Cl。在某些实施方式中, R^c 是 C_{1-3} 烷基,例如甲基或乙基。在某些实施方式中, R^c 是氰基。

[0663] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中, Q^1 是N。在其他实施方式的一些中, Q^1 是CH。

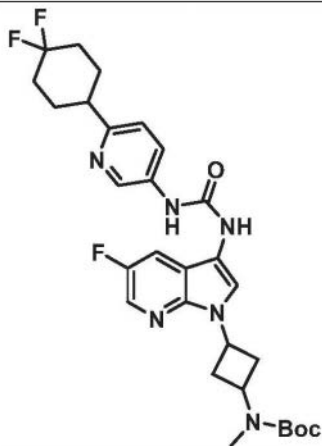
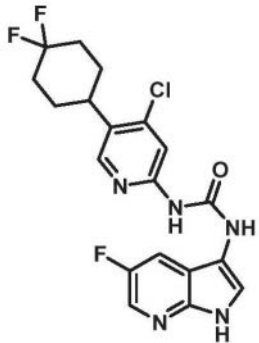
[0664] 在式(I-3a)或(I-3b)的某些实施方式中,当存在时,各 R^7 独立地是卤素。

[0665] 非限制性示例性式I化合物

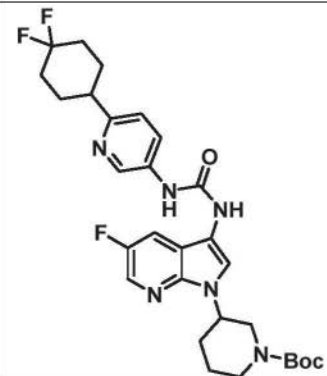
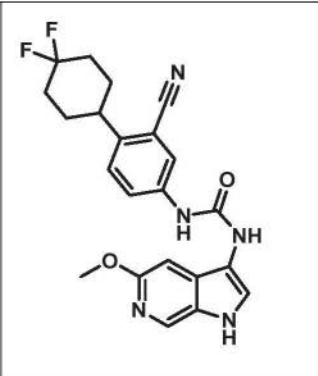
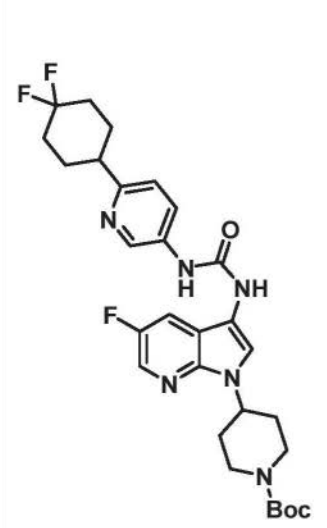
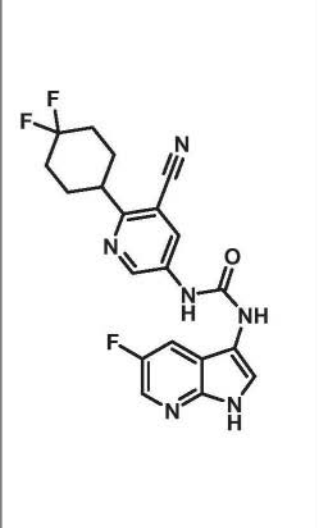
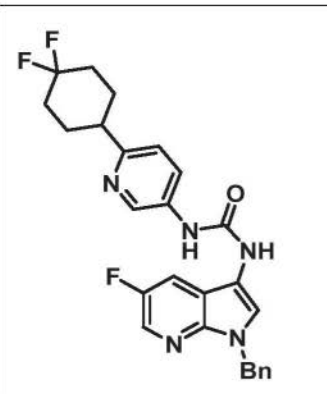
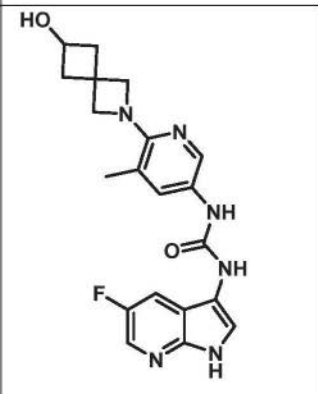
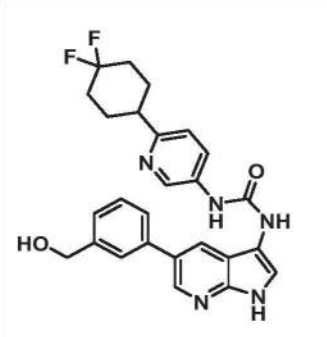
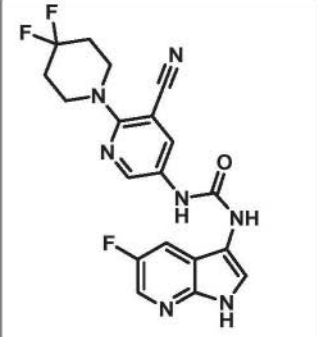
[0666] 在一些实施方式中,化合物选自表C1中描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0667] 表C1

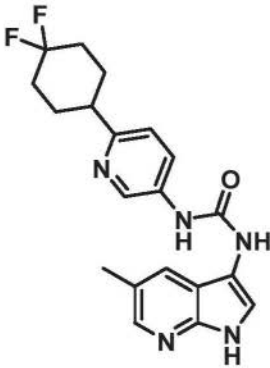
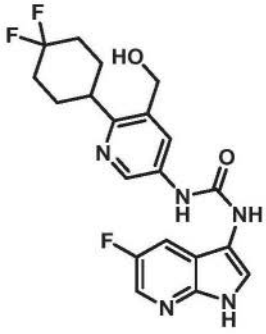
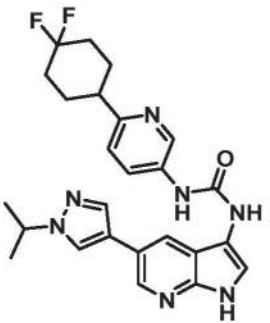
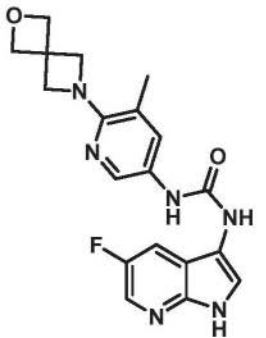
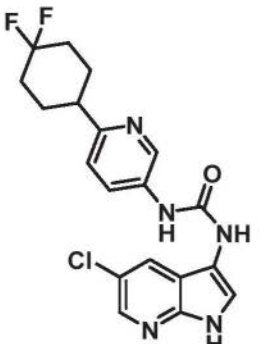
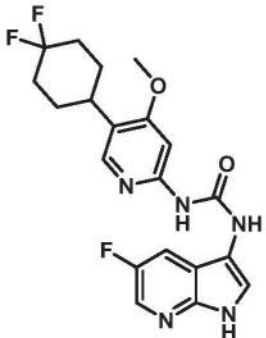
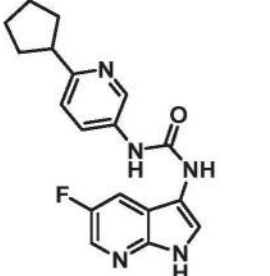
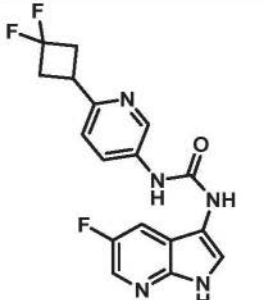
[0668]

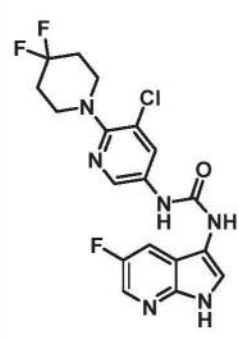
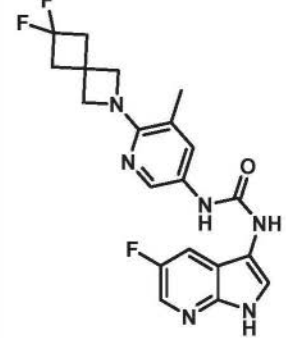
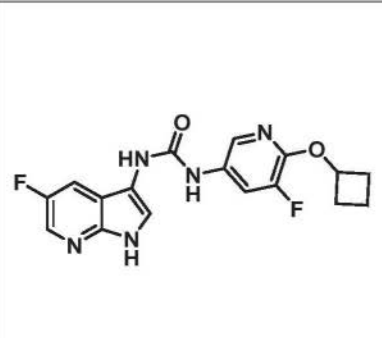
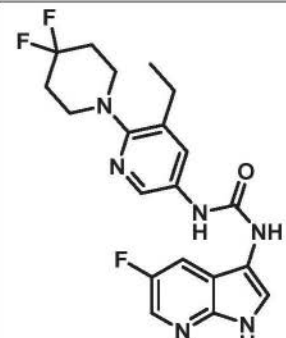
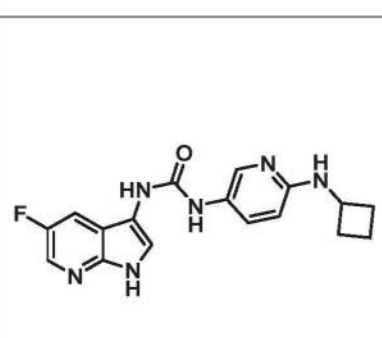
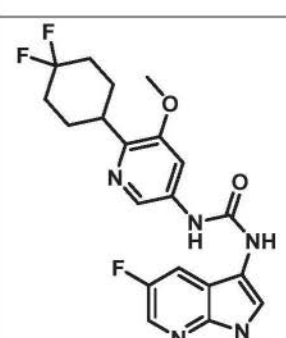
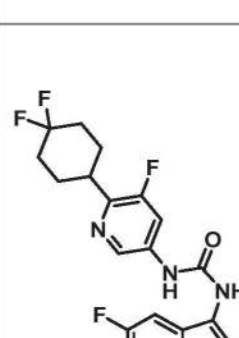
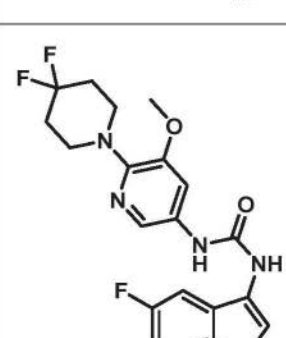
化合物 编号	结构	化合物 编号	结构
101		152	

[0669]

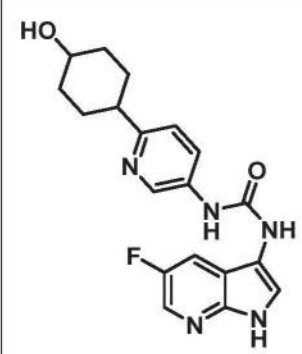
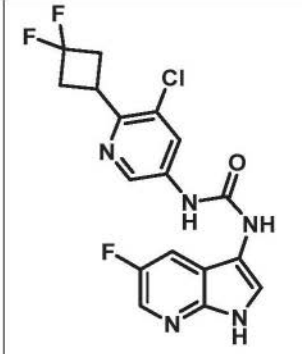
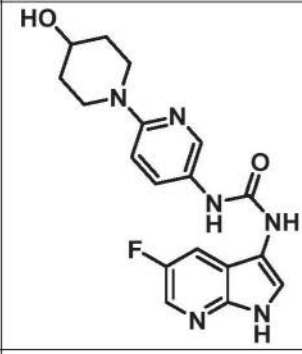
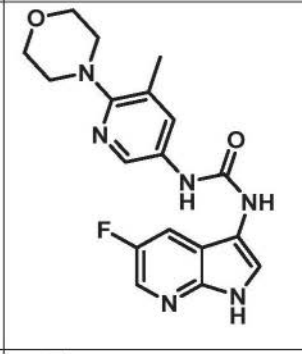
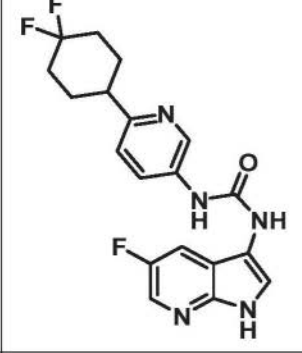
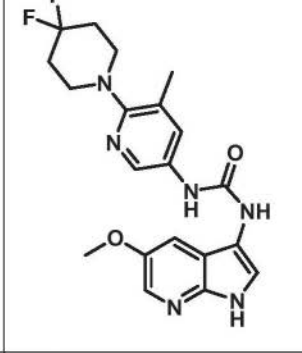
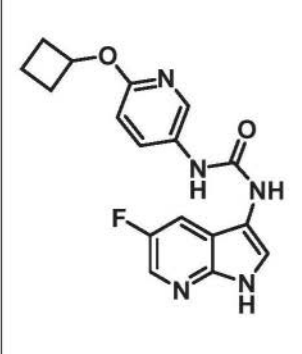
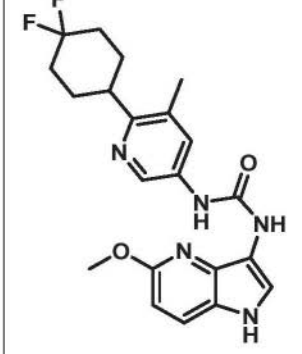
102		154	
103		155	
104		156	
105		157	

[0670]

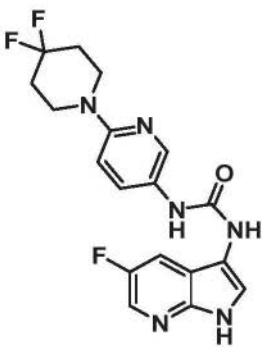
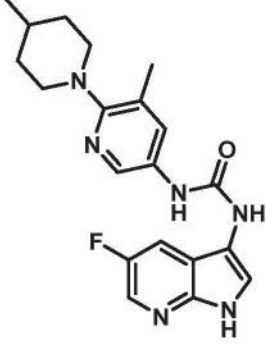
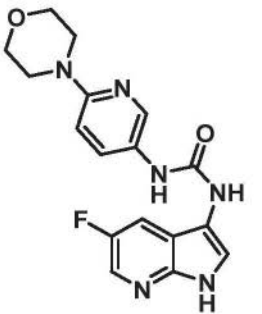
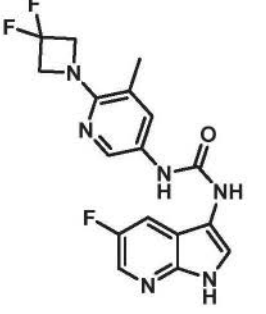
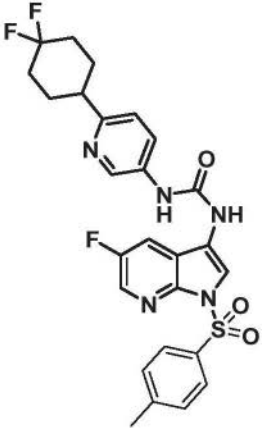
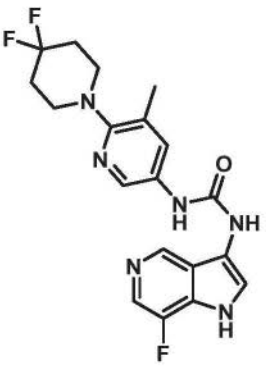
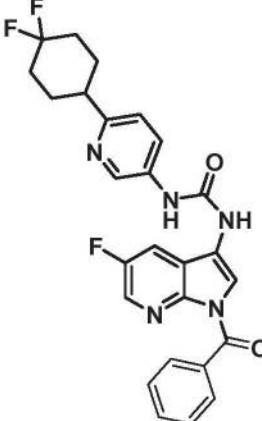
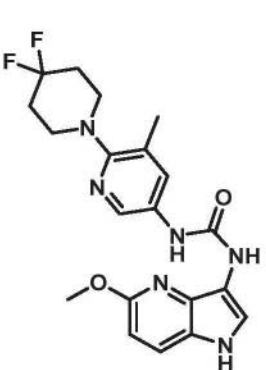
106		158	
107		159	
108		160	
109		161	

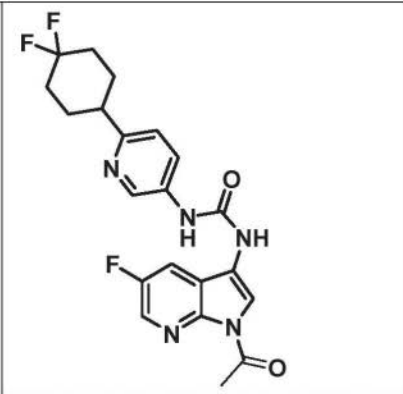
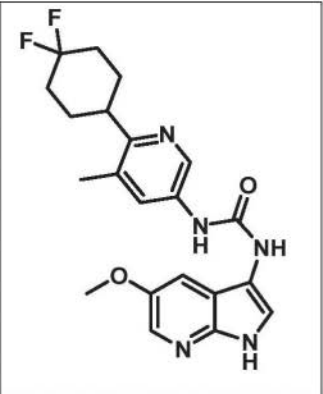
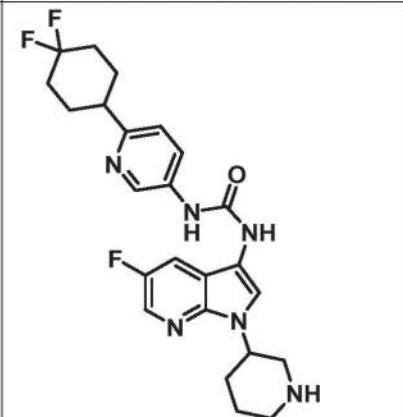
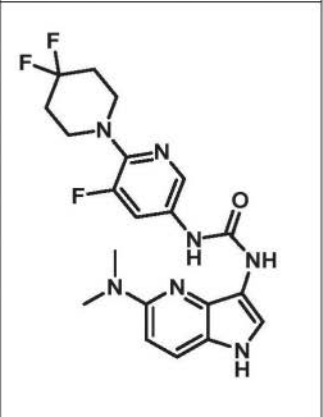
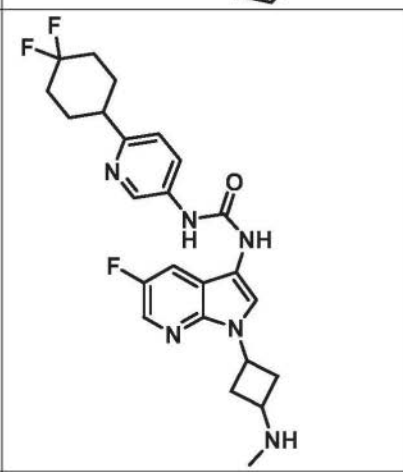
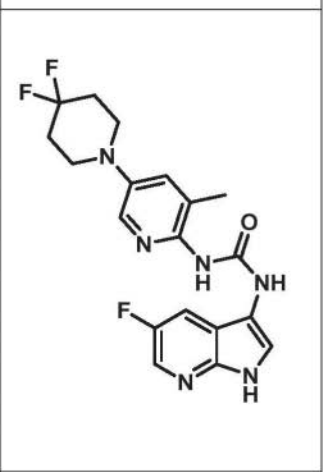
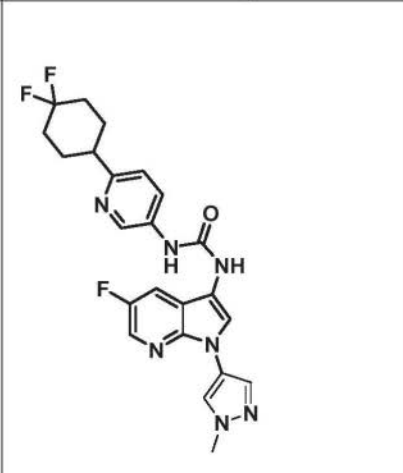
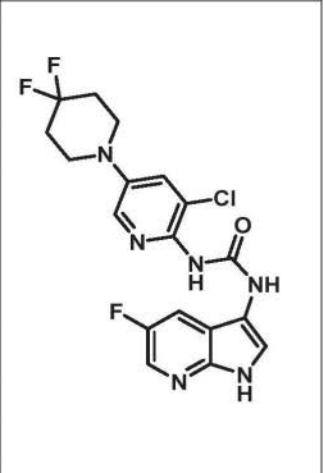
110		162	
111		163	
112		164	
113		165	

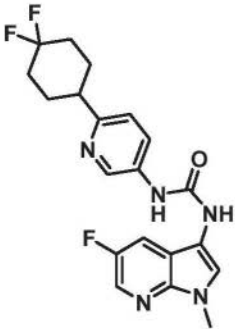
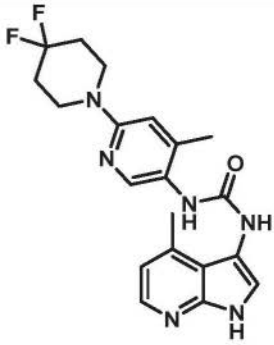
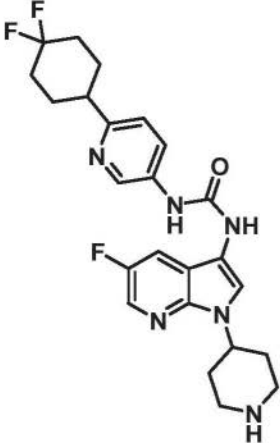
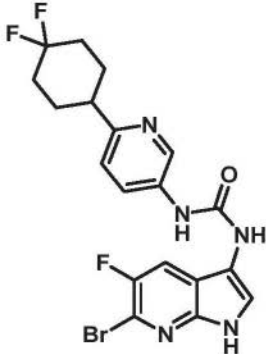
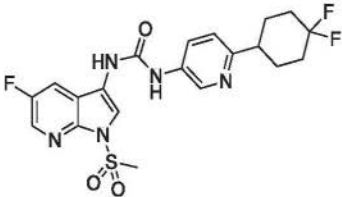
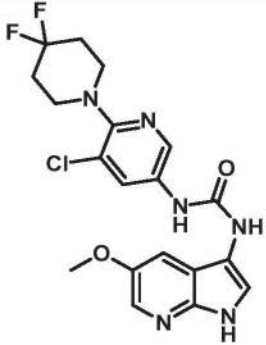
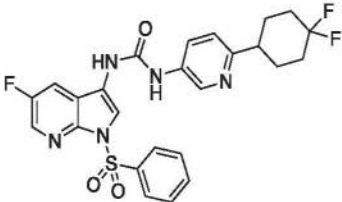
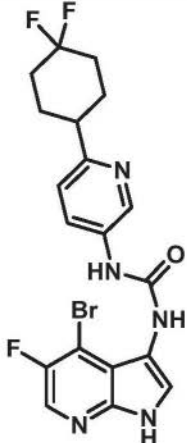
[0671]

114		166	
115		167	
116		168	
117		169	

[0672]

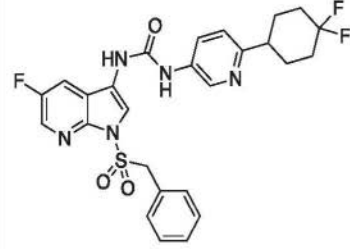
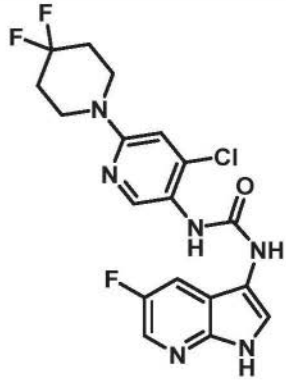
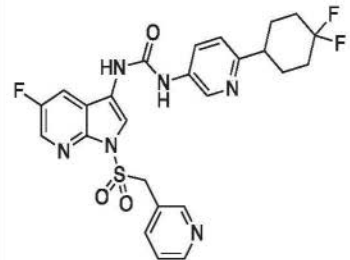
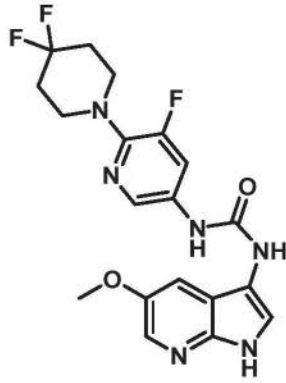
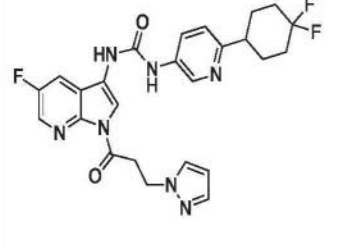
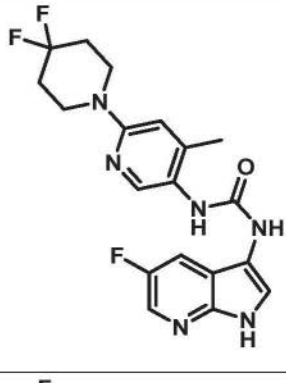
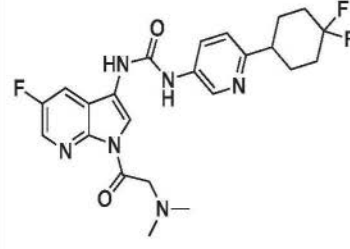
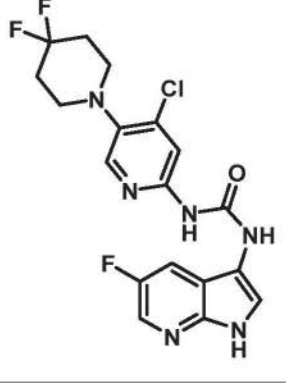
118		170	
119		171	
[0673] 120		172	
121		173	

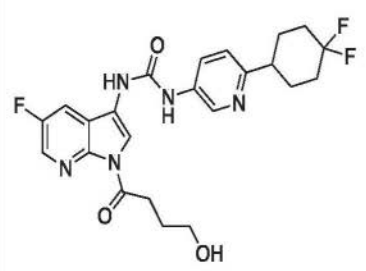
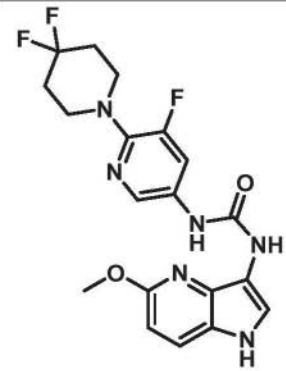
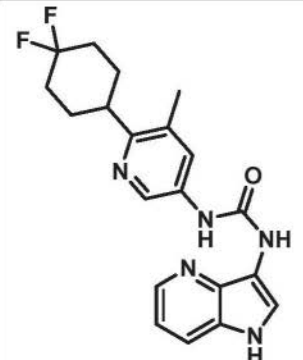
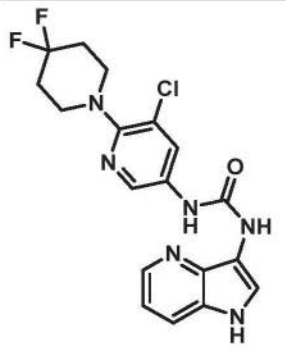
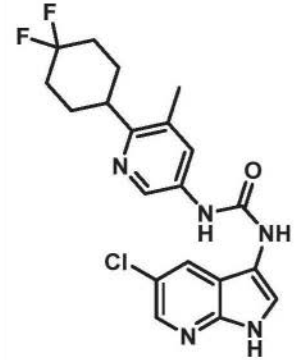
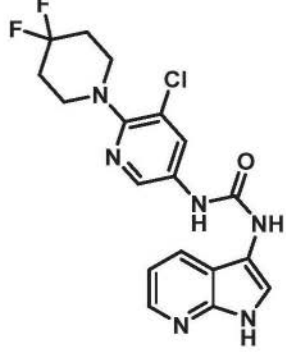
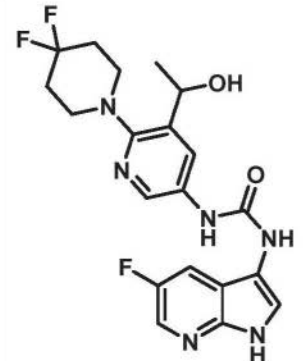
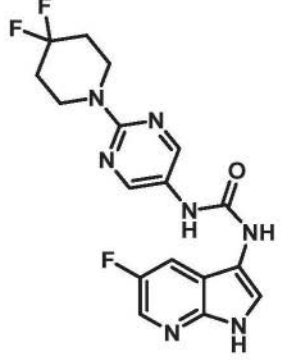
122		174	
123		175	
[0674] 124		177	
125		178	

127		179	
128		180	
129		181	
130		182	

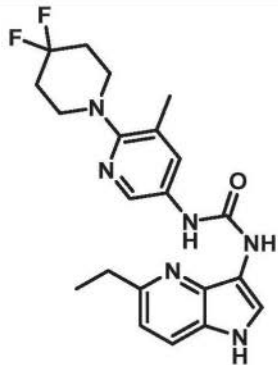
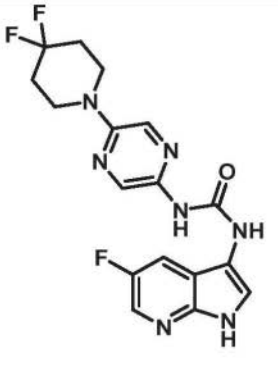
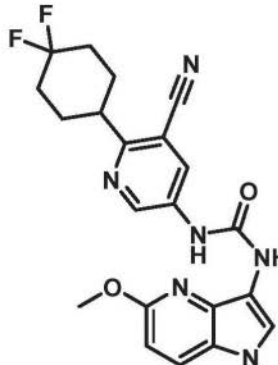
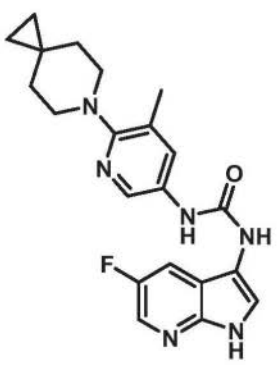
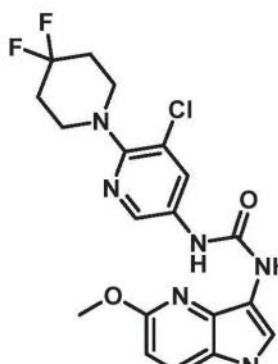
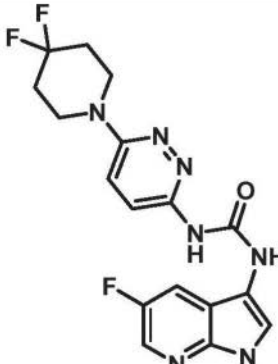
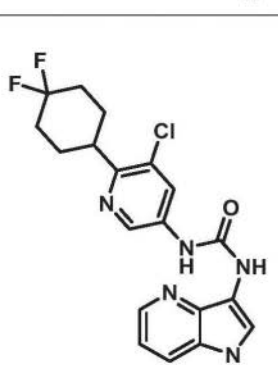
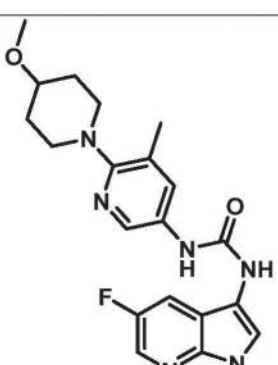
[0675]

[0676]

131		183	
132		184	
133		185	
134		186	

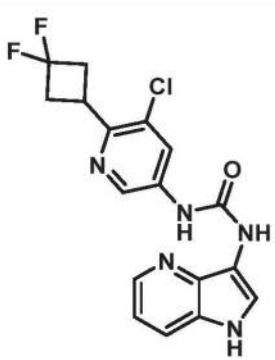
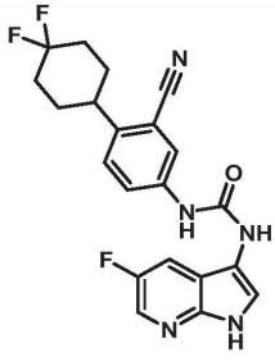
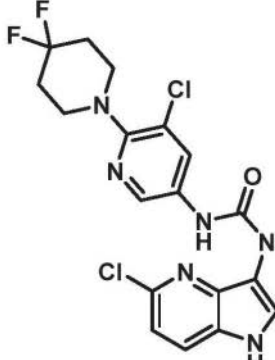
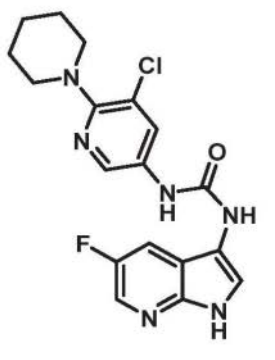
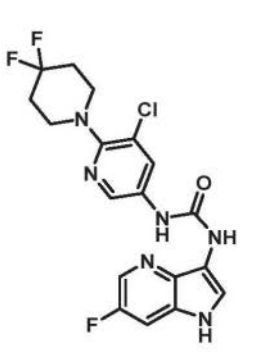
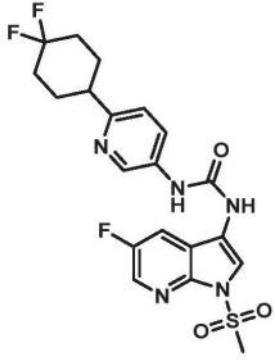
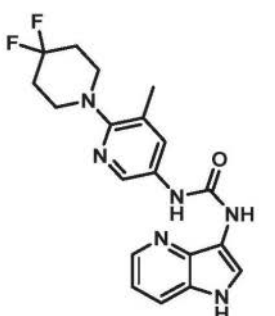
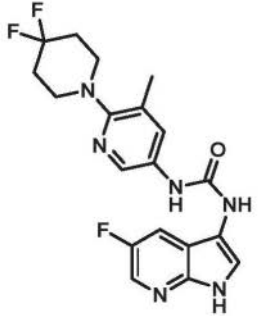
135		187	
136		188	
137		189	
138		190	

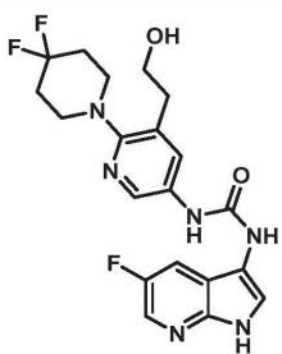
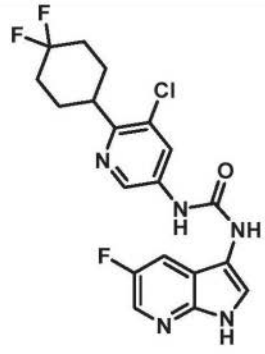
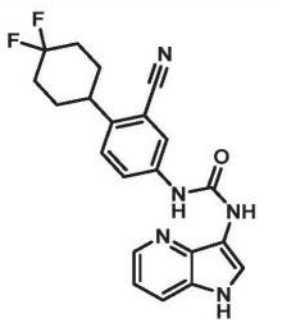
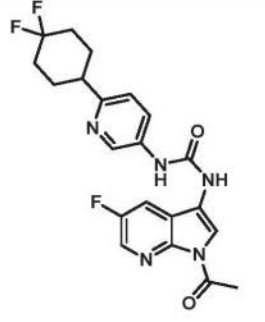
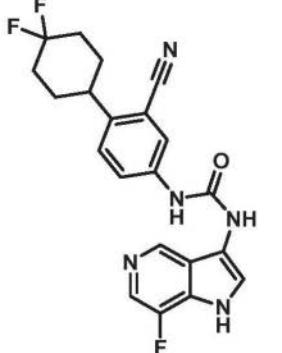
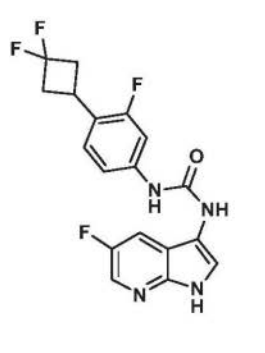
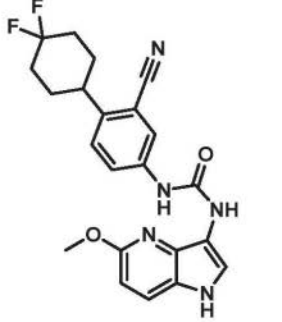
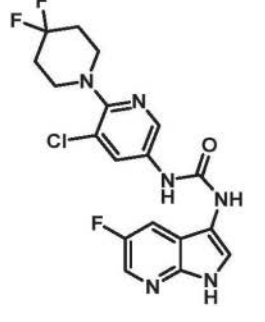
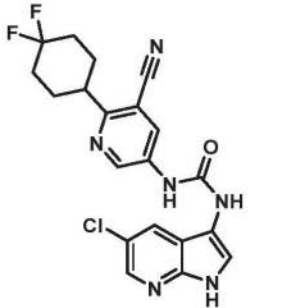
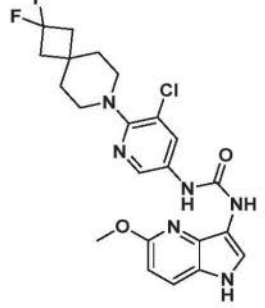
[0677]

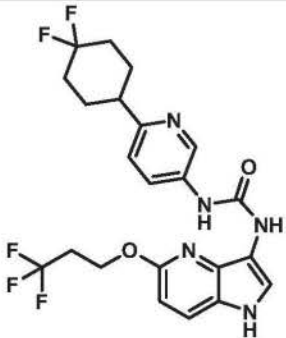
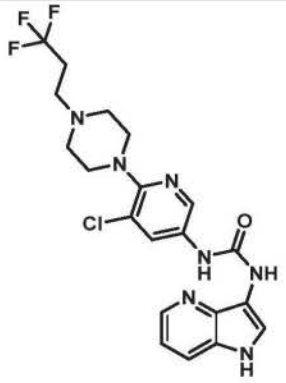
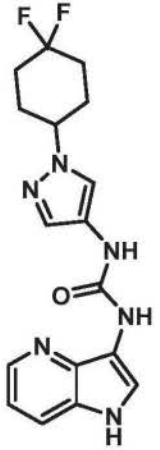
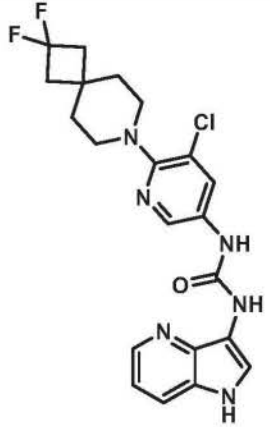
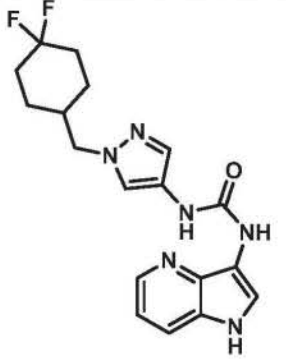
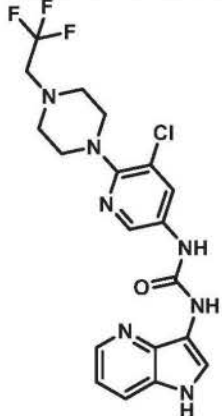
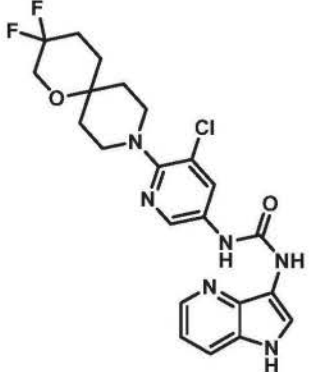
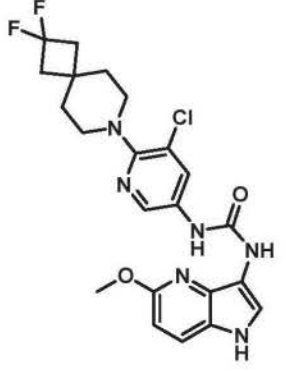
139		191	
140		192	
141		193	
142		194	

[0678]

[0679]

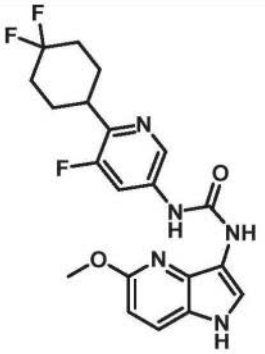
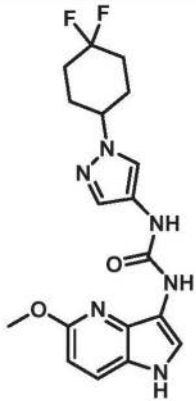
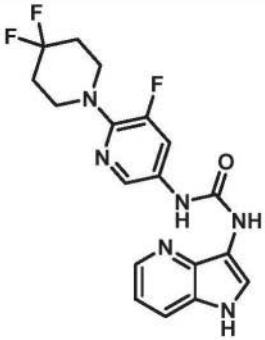
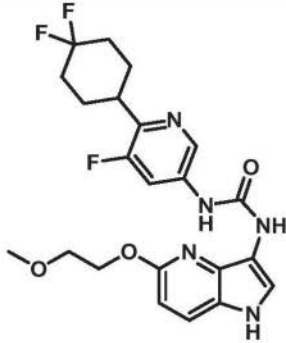
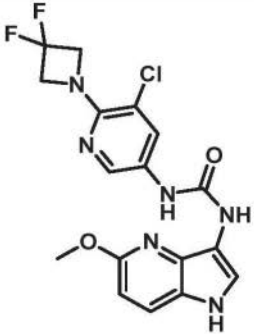
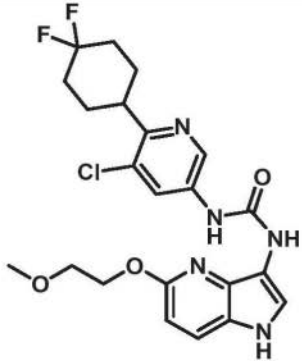
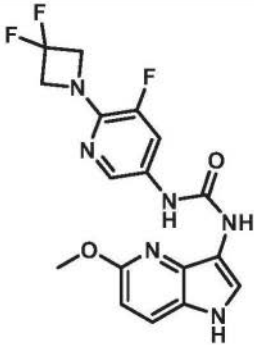
143		195	
144		196	
145		197	
146		198	

147		199	
148		200	
149		201	
150		202	
151		203	

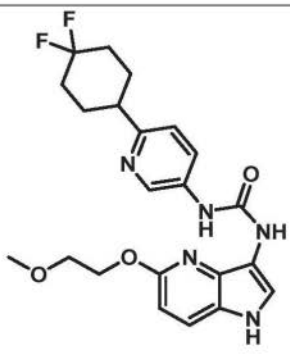
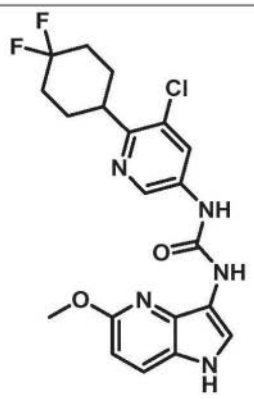
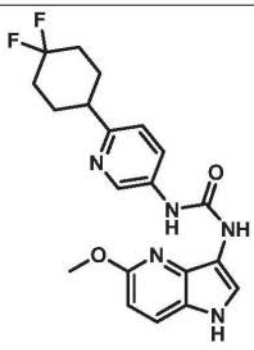
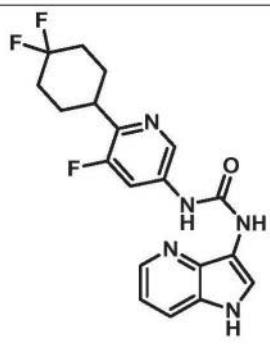
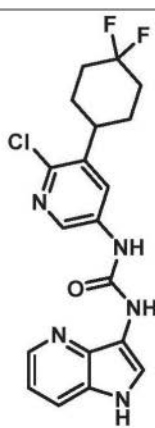
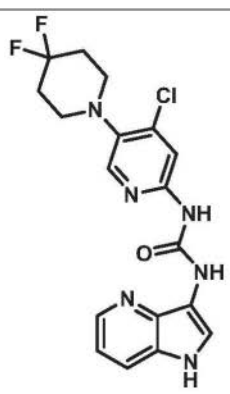
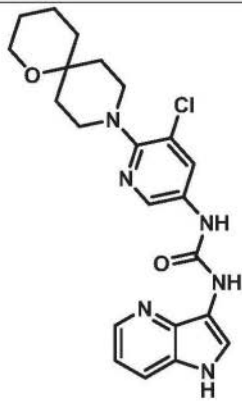
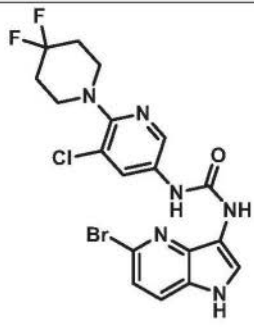
204		225	
205		226	
206		227	
207		228	

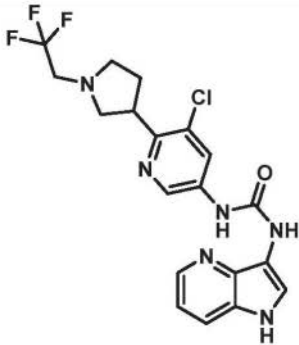
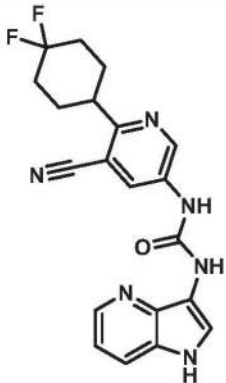
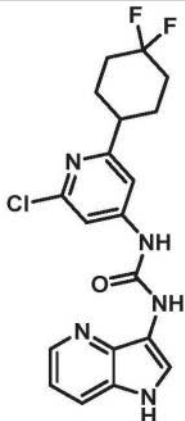
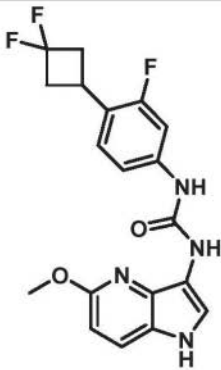
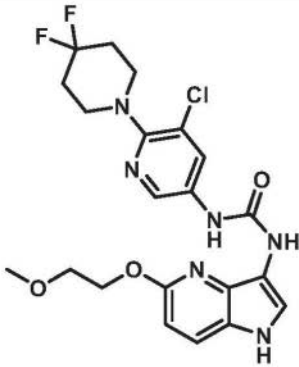
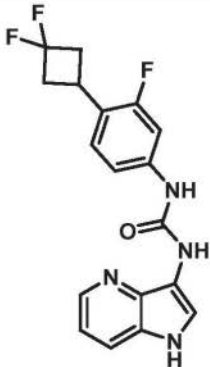
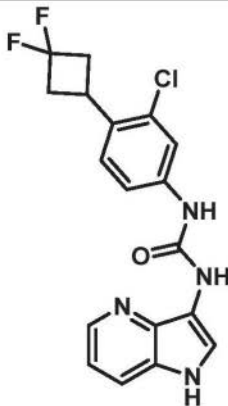
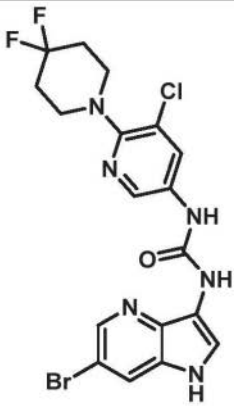
[0681]

[0682]

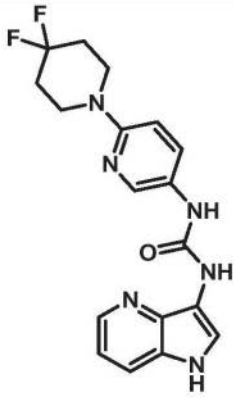
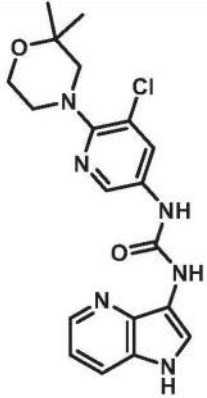
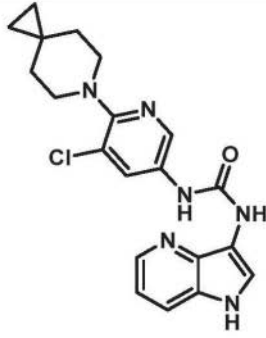
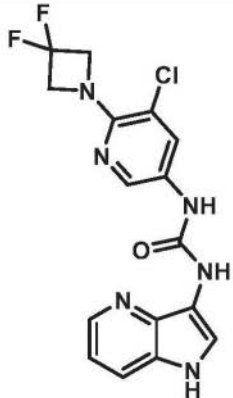
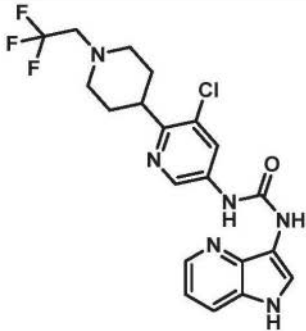
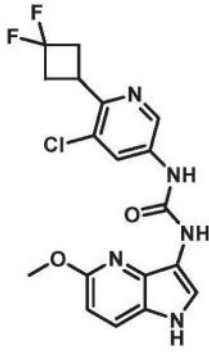
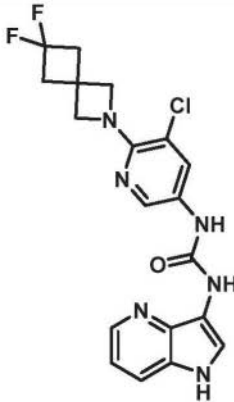
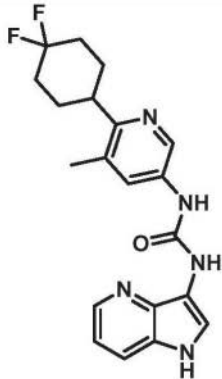
208		229	
209		230	
210		231	
211		232	

[0683]

212		233	
213		234	
214		235	
215		236	

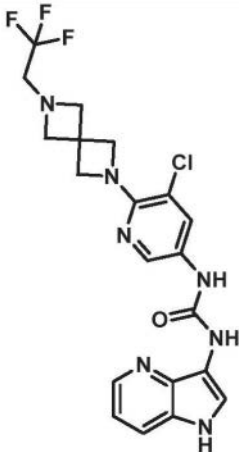
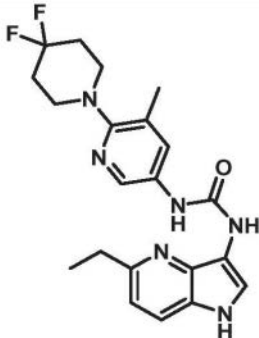
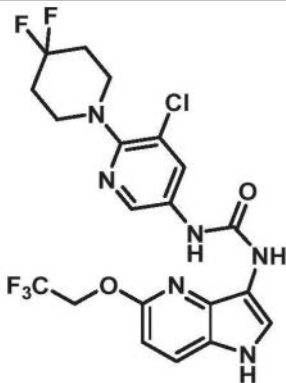
216		237	
217		238	
218		239	
219		240	

[0684]

220		241	
221		242	
222		243	
223		244	

[0685]

[0686]

224		245	
		246	

[0687] 药物组合物和给药

[0688] 概述

[0689] 在一些实施方式中,将化学实体(例如,抑制(例如,拮抗)STING的化合物,或其药学上可接受的盐,和/或水合物,和/或共晶,和/或它们的药物组合)作为包含该化学实体和一种或多种药学上可接受的赋形剂,以及任选地一种或多种本文所述的其它治疗剂的药物组合物给予。

[0690] 在一些实施方式中,化学实体可以与一种或多种常规药物赋形剂组合给药。药学上可接受的赋形剂包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS),例如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,药物剂型中使用的表面活性剂,例如吐温(Tweens)、泊洛沙姆或其它类似的聚合物递送基质,血清蛋白,例如人血清白蛋白,缓冲物质,例如磷酸盐,三羟甲基氨基甲烷(tris),甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电介质,例如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯基吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物,以及羊毛脂。环糊精如α-、β和γ-环糊精,或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-β-环糊精,或其它溶液化的衍生物也可用于提供文中所述的化合物的递送。可制备包含0.005%-100%范围内的本文所述化学实体的剂型或组合物,余量由非毒性赋形剂补足。所考虑的组合物可包含0.001%-100%的本文提供的化学实体,在一个实施方式中为0.1-95%,在另一个实施方式中为75-85%,在又一个实施方式中为20-80%。制备这种剂型的实际方法是已知的,

或是本领域技术人员所明白的；例如参见《雷明顿：药物科学和实践》(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)，第22版(英国伦敦的药物出版社(Pharmaceutical Press)，2012)。

[0691] 给药途径和组合物组分

[0692] 在一些实施方式中，本文所述的化学实体或其药物组合物可以通过任何可接受的给药途径给予有需要的对象。可接受的给药途径包括但不限于：含服，经皮，宫颈内，鼻窦内，气管内，肠内，硬膜上(epidural)，间质，腹腔内，动脉内，支气管内，囊内(intrabursal)，脑内，脑池内，冠状动脉内，真皮内，导管内，十二指肠内，硬脑膜内，表皮内，食道内，胃内，牙龈内，回肠内，淋巴管内，髓内，脑膜内，肌肉内，卵巢内，腹膜内，前列腺内，肺内，窦内，脊髓内，滑膜内，睾丸内，鞘内，肾小管内，肿瘤内，子宫内，血管内，静脉内，鼻，鼻胃，口服，胃肠外，经皮，硬膜外(peridural)，直肠，呼吸(吸入)，皮下，舌下，粘膜下，局部，透皮，经粘膜，经气管，输尿管，尿道和阴道。在一些实施方式中，优选的给药途径是胃肠外的(例如肿瘤内的)。

[0693] 组合物可以配制用于胃肠外给药，例如配制用于通过静脉内，肌肉内，皮下或甚至腹膜内途径注射。通常，这种组合物可以制成注射剂，以液体溶液形式或悬浮液形式；也可以制备适合用于在注射前加入液体溶液或悬浮液的固体形式；并且，制剂也可以经乳化。根据本公开，此类制剂的制备对于本领域技术人员而言是已知的。

[0694] 适于注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液；包括芝麻油，花生油或丙二醇水溶液制剂；和用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下，该形式必须是无菌的，并且必须为易于注射的程度的流体。其也应该在制造和储存条件下稳定，并且必须在保存过程中能够抵抗微生物如细菌和真菌的污染作用。

[0695] 载体也可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物以及植物油的溶剂或分散介质。可维持合适的流动性，例如通过使用诸如卵磷脂的包衣、分散情况下通过保持所需粒度以及通过使用表面活性剂来实现。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂来预防微生物的作用，例如对羟基苯甲酸酯类、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等。在很多情况中，优选包括等渗剂，例如糖类或氯化钠。可通过将延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶用于组合物中来延长可注射组合物的吸收。

[0696] 通过将合适溶剂中所需量的活性化合物掺入不同的其它上述组分后根据需要过滤灭菌制得无菌注射液。通常，将各种经过灭菌的活性成分纳入含有碱性分散介质和上述其它所需成分的无菌载体中来制备分散液。当制备无菌注射液制备所需的无菌粉末时，优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，由之前无菌过滤的溶液得到活性组分和任何其它所需组分的粉末。

[0697] 瘤内注射例如参见Lammers等人，“瘤内注射对基于HPMA共聚物的药物递送系统的生物分布和治疗潜力的影响”(“Effect of Intratumoral Injection on the Biodistribution and the Therapeutic Potential of HPMA Copolymer-Based Drug Delivery Systems”)Neoplasia.2006,10,788-795。

[0698] 在直肠组合物中可用作凝胶、乳膏、灌肠或直肠栓剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于下列物质中的一种或多种：可可脂甘油酯，合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮，PEG(如PEG软膏))，甘油，甘油明胶，氢化植物油，泊洛沙姆，各种分子量的聚乙二醇和聚乙二醇

的脂肪酸酯的混合物,凡士林,无水羊毛脂,鲨鱼肝油,糖精钠,薄荷醇,甜杏仁油,山梨糖醇,苯甲酸钠,Anoxid SBN,香草香精油,气雾剂,苯氧乙醇中的对羟基苯甲酸酯,对氧苯甲酸甲酯钠,对氧苯甲酸丙酯钠,二乙胺,卡波姆,卡波普,甲氧苯甲酸甲酯,聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚,椰油酸辛酸癸酯,异丙醇,丙二醇,液体石蜡,黄原胶,羧基-焦亚硫酸盐,乙二胺四乙酸钠,苯甲酸钠,焦亚硫酸钾,葡萄柚籽提取物,甲基磺酰基甲烷 (MSM),乳酸,甘氨酸,维生素(例如维生素A和E)和乙酸钾。

[0699] 在一些实施方式中,可以通过将本文所述的化学实体与合适的无刺激性的赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备栓剂,所述赋形剂或载体在环境温度下为固体,但在体温下为液体,因此在直肠融化并释放活性化合物。在其它实施方式中,用于直肠给药的组合物为灌肠剂形式。

[0700] 在其它实施方式中,本文所述的化合物或其药物组合物适于通过口服给药(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠道。

[0701] 用于口服给予的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末剂和颗粒剂。在这类固体剂型中,将化学实体与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合,例如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或:a)填充剂或增量剂,例如淀粉,乳糖,蔗糖,葡萄糖,甘露醇和硅酸,b)粘合剂,例如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶,聚乙烯吡咯烷酮,蔗糖和阿拉伯胶,c)湿润剂,例如甘油,d)崩解剂,例如琼脂-琼脂,碳酸钙,马铃薯或木薯淀粉,藻酸,一些硅酸盐和碳酸钠,e)缓溶剂,例如石蜡,f)吸收促进剂,例如季铵化合物,g)润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和i)润滑剂,例如滑石粉,硬脂酸钙,硬脂酸镁,固体聚乙二醇,月桂基硫酸钠,以及它们的混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型中还可含有缓冲剂。相似类型的固体组合物也可作为填充剂用于软填充和硬填充明胶胶囊中,其使用例如乳糖或乳糖分以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0702] 在一个实施方式中,组合物可采取诸如丸剂或片剂等单位剂型形式,因此该组合物除本文提供的化学实体外还可包含:稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂如硬脂酸镁等;粘合剂如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在另一种固体剂型中,粉末、药丸、溶液或混悬液(例如在碳酸亚丙酯、植物油、PEG's、泊洛沙姆124或甘油三酸酯中)被包封在胶囊内(明胶或纤维素基胶囊)。也可以考虑其中本文提供的一种或多种化学实体或其它活性剂物理上隔开的单位剂型,例如包含各药物颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);双层片剂;双室凝胶胶囊等。也考虑肠溶包衣或延迟释放的口服剂型。

[0703] 其它生理学上可接受的化合物包括润湿剂、乳化剂、分散剂或防腐剂,防腐剂对于避免微生物生长或作用特别有用。各种防腐剂是众所周知的,包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0704] 在某些实施方式中,赋形剂是无菌的并且通常不含不希望的物质。可以通过常规的、众所周知的灭菌技术对组合物进行灭菌。对于各种口服剂型赋形剂,例如片剂和胶囊剂,不需要无菌。USP/NF标准通常就足够了。

[0705] 在一些实施方式中,固体口服剂型可进一步包括一种或多种组分,所述组分在化学上和/或在结构上使所述组合物易于将化学实体递送至胃或下GI;例如,升结肠和/或横结肠和/或远端结肠和/或小肠。示例性的配制技术参见例如Filipski,K.J.等人,Current Topics in Medicinal Chemistry,2013,13,776-802,其通过引用整体并入本文。

[0706] 示例包括上GI靶向技术,例如手风琴药丸(Accordion Pill)(Intec Pharma公

司),浮动胶囊和能够粘附在粘膜壁上的材料。

[0707] 其它例子包括下GI靶向技术。为了靶向肠道的各个区域,可以使用几种肠溶/pH响应性包衣和赋形剂。这些材料通常是被设计为在特定pH范围内溶解或溶蚀的聚合物,基于所需药物释放的GI区进行选择。在活性成分可能刺激上GI的情况下,这些材料还起到保护酸不稳定药物免受胃液侵蚀或限制暴露的作用(例如,羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯系列,Coateric(邻苯二甲酸乙酸乙烯酯),乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素,Eudragit系列(甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物)和Marcoat。其它技术包括响应胃肠道局部菌群的剂型,压力控制的结肠递送胶囊和Pulsincap。

[0708] 眼科组合物可以包含但不限于以下任意一种或多种:粘胶原(viscogens)(例如,羧甲基纤维素,甘油,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙二醇);稳定剂(例如Pluronic(三嵌段共聚物),环糊精);防腐剂(例如苯扎氯铵,ETDA,SofZia(硼酸,丙二醇,山梨糖醇和氯化锌;爱尔康实验有限公司(Alcon Laboratories Inc.)),Purite(稳定的氧化氯络合物;艾尔建有限公司(Allergan,Inc.))。

[0709] 局部用组合物可包括软膏剂和乳膏剂。软膏剂是半固体制剂,通常基于凡士林或其它石油衍生物。含有所选活性剂的乳膏通常是粘性液体或半固体乳液,通常是水包油或油包水。乳膏基质通常是可水洗的,并且包含油相、乳化剂和水相。油相有时也称为“内”相,通常由凡士林和脂肪醇(如鲸蜡醇或硬脂醇)组成;尽管不一定,水相通常超过油相的体积,并且通常包含湿润剂。乳膏制剂中的乳化剂通常是非离子,阴离子,阳离子或两性表面活性剂。与其它载体或载剂一样,软膏基质应是惰性的,稳定的,无刺激性和不敏感的。

[0710] 在任何前述实施方式中,本文所述的药物组合物可包含以下物质中的一种或多种:脂质,双层间交联的多层囊泡,可生物降解的聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]基或聚酸酐基纳米颗粒或微粒,以及纳米多孔颗粒支持的脂质双层。

[0711] 剂量

[0712] 剂量可以根据患者的需要,所治疗疾病的严重程度和所使用的特定化合物而变化。对于特定情况的合适剂量的确定可以由医学领域的技术人员确定。可以将每日总剂量分开,并在一整天内或通过提供连续递送的方式分次给药。

[0713] 在一些实施方式中,本文所述的化合物的给药剂量为约0.001mg/Kg至约500mg/Kg(例如,约0.001mg/Kg至约200mg/Kg;约0.01mg/Kg至约200mg/Kg;约0.01mg/Kg至约150mg/Kg;约0.01mg/Kg至约100mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约200mg/Kg;约0.1mg/Kg至约150mg/Kg;约0.1mg/Kg至约100mg/Kg;约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)。

[0714] 给药方案

[0715] 前述剂量可以每天(例如,作为单剂量或作为两个或更多个分剂量)或非每天给予(例如,每隔一天,每两天,每三天,每周一次,每周两次,每两周一次,每月一次)。

[0716] 在一些实施方式中,本文所述化合物的给药时间为1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4个月,5个月,6个月,7个月,8个月,9个月,10个月,11个月,12个月或更长时间。在另一

个实施方式中,给药停止时间为1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4个月,5个月,6个月,7个月,8个月,9个月,10个月,11个月,12个月或更长时间。在一个实施方式中,给予个体治疗化合物一段时间,然后是分开的时间段。在另一个实施方式中,在第一段时间给予治疗化合物,在第一段时间之后的第二段年时间停止给药,然后在第三段时间重新开始给予治疗化合物,再然后在第三段时间之后的第四段时间停止给药。在该实施方式的一方面,在确定的或未确定的时间段内重复治疗化合物的给药时间段和随后的停止给药的时间段。在另一个实施方式中,给药时间为1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4个月,5个月,6个月,7个月,8个月,9个月,10个月,11个月,12个月或更长时间。在另一个实施方式中,停止给药的时间为1天,2天,3天,4天,5天,6天,7天,8天,9天,10天,11天,12天,13天,14天,3周,4周,5周,6周,7周,8周,9周,10周,11周,12周,4个月,5个月,6个月,7个月,8月,9个月,10个月,11个月,12个月或更长时间。

[0717] 治疗方法

[0718] 在一些实施方式中,提供了用于治疗患有病状、疾病或病症的对象的方法,其中增加(例如,过量)的STING活性(例如,STING信号转导)有助于所述病状、疾病或病症(例如,免疫病症,癌症)的病态/或症状和/或进展。

[0719] 适应症

[0720] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是癌症。癌症的非限制性示例包括:黑色素瘤,癌,淋巴瘤,母细胞瘤,肉瘤和白血病或淋巴样恶性肿瘤。这类癌症的更具体例子包括:乳腺癌,结肠癌,直肠癌,大肠癌,肾癌,透明细胞癌肺癌,包括小细胞肺癌,非小细胞肺癌,肺腺癌和肺鳞癌,鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),子宫颈癌,卵巢癌,前列腺癌,前列腺肿瘤,肝脏癌症,膀胱癌,腹膜癌,肝细胞癌,胃癌,包括胃肠道癌,胃肠道间质瘤,胰腺癌,头颈癌,胶质母细胞瘤,视网膜母细胞瘤,星形细胞瘤,卵泡膜细胞瘤,肾母细胞瘤,肝癌(hepatoma),血液系统恶性肿瘤,包括非霍奇金淋巴瘤(NHL),多发性骨髓瘤,骨髓增生异常,骨髓增殖性疾病,慢性粒细胞性白血病,和急性血液系统恶性肿瘤,子宫内膜癌或子宫癌,子宫内膜异位症,子宫内膜间质肉瘤,纤维肉瘤,绒毛膜癌,唾液腺癌,外阴癌,甲状腺癌,食道癌,肝癌(hepatic carcinoma),肛门癌,阴茎癌,鼻咽癌,喉癌,卡波西氏肉瘤,肥大细胞肉瘤,卵巢肉瘤,子宫肉瘤,黑色素瘤,恶性间皮瘤,皮肤癌,神经鞘瘤(Schwannoma),神经胶质瘤,神经母细胞瘤,神经外胚层肿瘤,横纹肌肉瘤,成骨肉瘤,平滑肌肉瘤,尤因肉瘤,外周原始神经外胚层肿瘤,尿路癌,甲状腺癌,威尔姆氏瘤以及与吞噬相关的异常血管增生,水肿(例如与脑肿瘤有关的水肿)和梅格斯综合症。在一些情况下,癌症是黑色素瘤。

[0721] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是神经系统疾病,其包括涉及中枢神经系统(脑,脑干和小脑),周围神经系统(包括颅神经)和植物神经系统(其部分位于中枢和周围神经系统中)。这种神经系统疾病的非限制性实例包括:获得性癫痫样失语;急性播散性脑脊髓炎;肾上腺白质营养不良;年龄相关性黄斑变性;胼胝体发育不全;失认症;Aicardi综合征;亚历山大病(Alexander disease);阿尔珀斯病(Alpers'disease;来了;交替性偏瘫;阿尔茨海默病;血管性痴呆;肌萎缩性侧索硬化;无脑;安格曼综合征(Angelman syndrome);血管瘤病;缺氧;失语症;失用症;蛛网膜囊肿;蛛网膜炎;Arnold-Chiari畸形;

动静脉畸形;艾斯伯格综合征(Asperger syndrome);共济失调伴毛细血管扩张症(ataxia telangiectasia);注意缺陷多动障碍;自闭症;自主神经功能障碍;背疼;白特病(Batten disease);白塞病(Behcet's disease);贝尔麻痹(Bell's palsy);良性本质性眼睑痉挛;良性局灶;肌萎缩;良性颅内高压;Binswanger病;眼睑痉挛;Bloch Sulzberger综合征;臂丛神经损伤;脑脓肿;脑损伤;脑肿瘤(包括多形性胶质母细胞瘤);脊柱肿瘤;Brown-Sequard综合征;卡那万病(Canavan disease);腕管综合征;灼性神经痛(causalgia);中枢性疼痛综合征;脑桥中央髓鞘溶解;头部疾病;脑动脉瘤;脑动脉硬化;脑萎缩;脑性巨人症;脑瘫;Charcot-Marie-Tooth病;化疗引起的神经病和神经性疼痛;Chiari畸形;舞蹈症;慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病;慢性疼痛;慢性局部疼痛综合征;Coffin Lowry综合征;昏迷,包括持续的植物人状态;先天性面部瘫痪;皮质基底变性;颅动脉炎;颅缝早闭;克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease);累积性创伤疾病;库欣综合征;巨细胞包涵体疾病;巨细胞病毒感染;跳舞眼舞足综合征;丹迪-沃克综合征(Dandy-Walker syndrome);道森病(Dawson disease);德莫西耶综合征(De Morsier's syndrome);杰杰琳-克鲁克麻痹(Dejerine-Klumke palsy);痴呆;皮炎;糖尿病性神经病;弥漫性硬化;自主神经异常;书写困难(dysgraphia);阅读障碍;肌张力障碍;婴幼儿早期癫痫性脑病;空蝶鞍综合征;脑炎;脑膨出;脑三叉神经血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis);癫痫;厄布麻痹(Erb's palsy);特发性震颤;法布里氏病(Fabry's disease);法尔氏综合征(Fahr's syndrome);晕倒;家族性痉挛性麻痹;高热惊厥;费舍尔综合征(Fisher syndrome);弗里德里希共济失调(Friedreich's ataxia);额颞痴呆和其它“tau蛋白病”(tauopathies);高雪氏病(Gaucher's disease);格斯曼综合征(Gerstmann's syndrome);巨细胞动脉炎;巨细胞包涵体病;球状细胞白质营养不良;格林巴利综合征(Guillain-Barre syndrome);HTLV-1相关性脊髓病;Hallervorden-Spatz病;头部受伤;头痛;面肌痉挛;遗传性痉挛性截瘫;遗传性共济失调性多发性神经炎样病(hereditary ataxia polyneuritis);耳带状疱疹;带状疱疹;平山综合征(Hirayama syndrome);HIV相关的痴呆和神经病(也是AIDS的神经系统表现);全前脑畸形(holoprosencephaly);亨廷顿氏病和其它多聚谷氨酰胺重复病;积水性无脑畸形(hydramnencephaly);脑积水;皮质醇过多症;缺氧;免疫介导的脑脊髓炎;包涵体肌炎;色素失禁(incontinentia pigmenti);婴儿植酸贮积病;婴儿雷夫叙姆病(infantile refsum disease);婴儿痉挛;炎性肌病;颅内囊肿;颅内高压;乔伯特综合征(Joubert syndrome);Kearns-Sayre综合征;肯尼迪病(Kennedy disease)金斯本综合征(Kinsbourne syndrome);Klippel Feil综合征;克拉伯病(Krabbe disease);Kugelberg-Welander病;库鲁(kuru);拉福拉病(Lafora disease);朗伯-伊顿肌无力综合征(Lambert-Eaton myasthenic syndrome);Landau-Kleffner综合征;外侧延髓(Wallenberg)综合征;学习障碍;利氏病(Leigh's disease);Lennox-Gustaut综合征;Lesch-Nyhan综合征;白质营养不良;路易体痴呆;平脑症(Lissencephaly);闭锁综合征;路格里格氏病(Lou Gehrig's disease)(即运动神经元病或肌萎缩性侧索硬化症);腰椎间盘突出疾病;莱姆病-神经后遗症;马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease);大脑畸形(macrencephaly);巨脑畸形(megalencephaly);梅尔森-罗森塔尔综合征(Melkersson-Rosenthal syndrome);梅尼埃病(Menieres disease);脑膜炎;Menkes病;异染性脑白质营养不良(metachromatic leukodystrophy);小头畸形;偏头痛;米勒·费舍尔综合征(Miller Fisher syndrome);小中

风;线粒体肌病;莫比乌斯综合征(Mobius syndrome);单体肌萎缩;运动神经元病;Moyamoya病;黏多糖贮积症(mucopolysaccharidoses);多梗塞性痴呆;多灶性运动神经病;多发性硬化症和其它脱髓鞘疾病;多系统萎缩伴体位性低血压;D肌营养不良;重症肌无力;骨髓碎裂性弥漫性硬化症;婴儿肌阵挛性脑病;肌阵挛;肌病;先天性肌强直;发作性睡病;神经纤维瘤病;神经阻滞剂恶性综合征(neuroleptic malignant syndrome);AIDS的神经系统表现;狼疮的神经系统后遗症;神经肌强直;神经元蜡样脂褐质沉积症(neuronal ceroid lipofuscinosis);神经元迁移障碍;尼曼-皮克病(Niemann-Pick disease);0'Sullivan-McLeod综合征;枕神经痛;隐性脊柱神经管闭合不全序列征(occult spinal dysraphism sequence);大田原综合征(Ohtahara syndrome);橄榄脑桥小脑萎缩(olivopontocerebellaratrophy);眼球阵挛-肌阵挛(opsoclonus myoclonus);视神经炎;体位性低血压;过度使用综合征;感觉异常;帕金森氏病;先天性肌强直;副肿瘤性疾病;阵发性发作;帕里隆伯格综合征(Parry Romberg syndrome);比利牛斯-默兹巴赫病(Pelizaeus-Merzbacher disease);周期性麻痹;周围神经病;疼痛性神经病和神经性疼痛;持续的植物人状态;普遍性发育障碍;强光喷嚏反射(photic sneeze reflex);植酸贮积病;皮克病;捏神经;垂体瘤;多发性肌炎;脑穿通畸形(porencephaly);后脊髓灰质炎综合征(post-polio syndrome);疱疹后神经痛;感染后脑脊髓炎;体位性低血压;普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome);原发性侧索硬化;朊病毒病;进行性半面部萎缩;进行性多灶性白质脑病;进行性硬化性脊髓灰质炎;进行性核上性麻痹;假性脑瘤;Ramsay-Hunt综合征(I型和II型);拉斯穆森脑炎(Rasmussen's encephalitis);反射性交感神经营养不良综合征;雷夫叙姆病(Refsum disease);重复性运动障碍;重复性压力伤害;不安腿综合征;逆转录病毒相关性脊髓病;雷特综合征(Rett syndrome);雷伊综合征(Reye's syndrome);圣维特舞蹈(Saint Vitus dance);桑霍夫病(Sandhoffdisease);希尔德氏病(Schilder's disease);精神分裂症;视隔发育不全(septo-optic dysplasia);婴儿摇动综合征;带状疱疹病(shingles);Shy-Drager综合征;干燥综合征(Sjögren's syndrome);睡眠呼吸暂停;索托综合征(Soto's syndrome);痉挛;脊柱裂;脊髓损伤;脊髓肿瘤;脊髓性肌萎缩;僵人综合征(Stiff-Person syndrome);中风;斯特奇-韦伯综合征(Sturge-Weber syndrome);亚急性硬化性全脑炎;皮质下动脉硬化性脑病;薛登汉氏舞蹈症(Sydenham chorea);昏厥;脊髓空洞症;迟发性运动障碍;Tay-Sachs病;颞动脉炎;脊髓拴系综合征;汤姆森病(Thomsen disease);胸廓出口综合征;痛性痉挛(Tic Douloureux);托德瘫痪(Todd's paralysis);抽动秽语综合征(Tourette syndrome);短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎;创伤性脑损伤;震颤;三叉神经痛;热带痉挛性轻瘫;结节性硬化;血管性痴呆(多发性梗塞性痴呆);血管炎包括颞动脉炎;冯·希佩尔·林道病(Von Hippel-Lindau disease);瓦伦堡综合征(Wallenberg's syndrome);韦德尼格-霍夫曼病(Werdnig-Hoffman disease);韦斯特综合征(West syndrome);鞭打(whiplash);威廉姆斯综合征(Williams syndrome);怀尔顿氏病(Wildon's disease);肌萎缩性侧索硬化症和Zelweger综合征。

[0722] 在一些实施方案中,所述病状、疾病或病症是与STING相关的病状,例如,I型干扰素病(例如,婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)),心型-门蒂综合征(Aicardi-Goutieres Syndrome,AGS),遗传形式的狼疮和炎症相关疾病,例如系统性红斑狼疮和类风湿关节

炎。在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是自身免疫疾病(例如,细胞质DNA触发的自身炎性疾病)。非限制性示例包括:类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,多发性硬化,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)的炎性肠病(IBD),其是具有多基因易感性的慢性炎性疾病。在一些实施方式中,所述病症是炎性肠病。在一些实施方式中,所述病状是克罗恩病,自身免疫性结肠炎,医源性自身免疫性结肠炎,溃疡性结肠炎,由一种或多种化学治疗剂诱导的结肠炎,通过过继细胞疗法治疗诱导的结肠炎,与一种或多种同种免疫疾病(例如移植物抗宿主疾病,例如急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病)相关的结肠炎,放射性肠炎,胶原性结肠炎,淋巴细胞性结肠炎,显微镜性结肠炎和放射性肠炎。在这些实施方式的一些中,病状是同种免疫疾病(例如移植物抗宿主病,例如急性移植物抗宿主病和慢性移植物抗宿主病),腹腔疾病,肠易激综合症,类风湿性关节炎,狼疮,硬皮病,牛皮癣,皮肤T细胞淋巴瘤,葡萄膜炎和粘膜炎(例如口腔粘膜炎,食道粘膜炎或肠粘膜炎)。

[0723] 在一些实施方式中,通过STING调节免疫系统提供了疾病的治疗,包括由外来因子引起的疾病。可以通过本发明的方法治疗和/或预防的外来因子的示例性感染包括:细菌(例如革兰氏阳性或革兰氏阴性细菌)的感染,真菌感染,寄生虫感染,以及病毒感染。在本发明的一个实施方式中,感染是细菌感染(例如,大肠杆菌,肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumonia*),铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*),沙门氏菌(*Salmonella* spp.),金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*),链球菌或耐万古霉素肠球菌的感染)或败血症。在另一个实施方式中,感染是真菌感染(例如,霉菌,酵母或高等真菌感染)。在另一个实施方式中,感染是寄生虫感染(例如,由单细胞或多细胞寄生虫导致的感染,包括十二指肠贾第虫(*Giardia duodenalis*),小隐孢子虫(*Cryptosporidium parvum*),圆孢子虫(*Cyclospora cayetanensis*)和弓形虫(*Toxoplasma gondii*))。在又一个实施方式中,感染是病毒感染(例如,与AIDS相关的病毒感染,禽流感,水痘,唇疱疹,普通感冒,肠胃炎,腺热,流感,麻疹,腮腺炎,咽炎,肺炎,风疹,SARS,以及下呼吸道感染或上呼吸道感染(例如呼吸道合胞病毒))。

[0724] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是乙型肝炎(参见,例如,WO 2015/061294)。

[0725] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症选自心血管疾病(包括例如心肌梗塞)。

[0726] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是与年龄有关的黄斑变性。

[0727] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是粘膜炎,也称为口腔炎,其可以由于单独或组合使用的化学疗法或放射疗法而发生,以及由于在放射疗法范围之外暴露于放射线造成的损害导致。

[0728] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症是葡萄膜炎,其是葡萄膜的炎症(例如,前葡萄膜炎,例如虹膜睫状体炎或虹膜炎;中间葡萄膜炎(也称为睫状体平坦部炎(*pars planitis*));后葡萄膜炎;或脉络膜视网膜炎,例如,泛-葡萄膜炎)。

[0729] 在一些实施方式中,所述病状、疾病或病症选自:癌症,神经系统疾病,自身免疫疾病,乙型肝炎,葡萄膜炎,心血管疾病,年龄相关性黄斑变性和粘膜炎。

[0730] 其它示例可以包括在本文以及下文中在预期的联合治疗方案中讨论的那些适应症。

[0731] 组合疗法

[0732] 本公开内容涵盖单一疗法方案以及联合疗法方案。

[0733] 在一些实施方式中,本文描述的方法可以进一步包括与本文描述的化合物联合给予一种或多种另外的疗法(例如,一种或多种另外的治疗剂和/或一种或多种治疗方案)。

[0734] 在一些实施方式中,本文所述的方法可以进一步包括给予一种或多种另外的癌症疗法。

[0735] 一种或多种另外的癌症疗法可以包括但不限于:手术,放射疗法,化学疗法,毒素疗法,免疫疗法,冷冻疗法,癌症疫苗(例如,HPV疫苗,乙型肝炎疫苗,Oncophage,Provenge)和基因疗法,以及它们的组合。免疫疗法,包括但不限于过继细胞疗法,干细胞和/或树突状细胞的衍生,输血,灌洗和/或其它疗法,包括但不限于冷冻肿瘤。

[0736] 在一些实施方式中,所述一种或多种另外的癌症疗法是化学疗法,其可以包括给予一种或多种另外的化学疗法药剂。

[0737] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是免疫调节分子,例如免疫检查点抑制剂。在这些实施方式的一些中,免疫检查点抑制剂靶向选自以下的免疫检查点受体:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吡咯胺2,3-二加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白(Butyrophilins),包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经菌毛素(Neuropilin),CD160,CD30,和CD155;例如,CTLA-4或PD1或PD-L1)。例如参见,Postow,M.J.Clin.Oncol.2015,33,1。

[0738] 在这些实施方案的一些中,免疫检查点抑制剂选自:乌鲁单抗(Urelumab),PF-05082566,MEDI6469,TRX518,伐立鲁单抗(Varlilumab),CP-870893,派姆单抗(Pembrolizumab)(PD1),纳武单抗(Nivolumab)(PD1),阿特朱单抗(Atezolizumab)(过去称为MPDL3280A)(PDL1),MEDI4736(PD-L1),阿维鲁单抗(Avelumab)(PD-L1),PDR001(PD1),BMS-986016,MGA271,利鲁单抗(Lirilumab),IPH2201,尹玛克妥珠单抗(Emactuzumab),INCB024360,高鲁尼替(Galunisertib),乌克普鲁单抗(Ulocuplumab),BKT140,巴维昔单抗(Bavituximab),CC-90002,贝伐单抗(Bevacizumab),MNRP1685A,和MGA271。

[0739] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是烷基化剂。烷基化剂之所以被命名是因为它们能够在细胞(包括但不限于癌细胞)中存在的条件下将许多亲核官能团烷基化。在另一个实施方式中,烷基化剂包括但不限于:顺铂,卡铂,甲乙胺,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和/或奥沙利铂。在一个实施方式中,烷基化剂可通过与生物学上重要的分子中的氨基,羧基,巯基和磷酸基团形成共价键来破坏细胞功能而起作用,或者它们可通过修饰细胞的DNA而起作用。在另一个实施方式中,烷基化剂是合成的、半合成的或衍生物。

[0740] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是抗代谢物。抗代谢物会伪装成嘌呤或嘧啶,它们是DNA的基本组成部分,通常会阻止这些物质在“S”期(细胞周期)内掺入DNA,从而阻止

正常发育和分裂。抗代谢物也会影响RNA合成。在一个实施方式中,抗代谢物包括但不限于:硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤。在另一个实施方式中,抗代谢物是合成的,半合成的或衍生物。

[0741] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是植物生物碱和/或萜类。这些生物碱通常来自植物并通过防止微管功能阻止细胞分裂。在一个实施方式中,植物生物碱和/或萜类化合物是长春花生物碱,鬼臼毒素和/或紫杉烷。通常,长春花生物碱结合微管蛋白上的特定位置,通常在细胞周期的M期,抑制微管蛋白组装成微管。在一个实施方式中,长春花生物碱不限于:马达加斯加长春花 (*Madagascar periwinkle*),常春花 (*Catharanthus roseus*) (过去称为蔓长春花 (*Vinca rosea*))。在一个实施方式中,长春花生物碱包括但不限于:长春新碱,长春碱,长春瑞滨和/或长春地辛。在一个实施方式中,紫杉烷包括但不限于:Taxol,紫杉醇和/或多西紫杉醇。在另一个实施方式中,植物生物碱或萜类生物是合成的,半合成的或衍生物。在另一个实施方式中,鬼臼毒素是但不限于依托泊苷和/或替尼泊苷。在一个实施方式中,紫杉烷是但不限于多西紫杉醇和/或奥塔紫杉醇。[021]在一个实施方式中,癌症治疗剂是拓扑异构酶。拓扑异构酶是维持DNA拓扑结构的必需酶。I型或II型拓扑异构酶的抑制通过破坏适当的DNA超螺旋而干扰DNA的转录和复制。在另一个实施方式中,拓扑异构酶是但不限于I型拓扑异构酶抑制剂或II型拓扑异构酶抑制剂。在一个实施方式中,I型拓扑异构酶抑制剂是但不限于喜树碱。在另一个实施方式中,喜树碱是但不限于依喜替康 (*exatecan*),伊立替康,鲁托替康,托泊替康,BNP 1350,CKD 602,DB 67 (AR67) 和/或ST1481。在一个实施方式中,II型拓扑异构酶抑制剂为但不限于表鬼臼毒素。在另一个实施方式中,表鬼臼毒素是但不限于氨曲林 (*amsacrine*),依托泊苷,磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷。在另一个实施方式中,拓扑异构酶是合成的,半合成的或衍生物,包括在自然界中发现的那些,例如但不限于表鬼臼毒素,其是天然存在于北美五月果 (*American Mayapple*) (美洲鬼臼 (*Podophyllum peltatum*)) 的根中的物质。

[0742] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是芪类。在进一步的实施方案中,芪类包括但不限于:白藜芦醇,白皮杉醇 (*Piceatannol*),赤松素 (*Pinosylvin*),紫檀芪 (*Pterostilbene*), α -葡萄素 (*Alpha-Viniferin*),蛇葡萄素 (*Ampelopsin*) A,蛇葡萄素E,地咧咪肌酮 (*Diptoindonesin*) C,地咧咪肌酮F, ϵ -葡萄素 (*Epsilon-Viniferin*),弗莱索尔 (*Flexuosol*) A,葛萆宁 (*Gnetinins*) D,席尔瓦酚 (*Hopeaphenol*),反式-地咧咪肌酮B,阿曲汀 (*Astringin*),云杉新苷 (*Piceid*) 和地咧咪肌酮A。在另一个实施方案中,芪类是合成的、半合成的或衍生物。

[0743] 在一些实施方式中,其它化学治疗剂是细胞毒性抗生素。在一个实施方式中,细胞毒性抗生素是但不限于:放线菌素,蒽二酮,蒽环类,沙利度胺,二氯乙酸,烟酸,2-脱氧葡萄糖和/或氯氟嗟明 (*chlofazimine*)。在一个实施方案中,放线菌素是但不限于:放线菌素D,杆菌肽,粘菌素 (*colistin*) (多粘菌素E) 和/或多粘菌素B。在另一个实施方案中,蒽醌类是但不限于米托蒽醌和/或匹克生琼 (*pixantrone*)。在另一个实施方式中,蒽环类药物是但不限于博来霉素,阿霉素 (亚德里亚霉素 (*Adriamycin*)),柔红霉素 (道诺霉素),表柔比星,伊达比星,丝裂霉素,普霉素和/或缬沙星。在另一个实施方式中,细胞毒性抗生素是合成的,半合成的或衍生物。

[0744] 在一些实施方案中,所述另外的化学治疗剂选自:内皮抑素,血管生成素,血管抑制素,趋化因子,促血管生成素休息素 (*angioarrestin*),血管抑制素 (纤溶酶原片段),基底

膜胶原衍生的抗血管生成因子(肿瘤抑素(tumstatin),坎他汀(canstatin)或抑制蛋白(arrestin)),抗血管生成抗凝血酶III,信号转导抑制剂,软骨衍生抑制剂(CDI),CD59补体片段,纤连蛋白片段,gro- β ,肝素酶,肝素六糖片段,人绒毛膜促性腺激素(hCG),干扰素 $\alpha/\beta/\gamma$,干扰素诱导蛋白(IP-10),白介素12,kringle 5(血纤维蛋白溶酶原片段),金属蛋白酶抑制剂(TIMP),2-甲氧基雌二醇,胎盘核糖核酸酶抑制剂,纤溶酶原活化物抑制剂,血小板因子-4(PF4),催乳素16kD片段,与增殖蛋白相关的蛋白(PRP),各种类维生素A,四氢皮质醇-S,血小板反应蛋白1(TSP-1),转化生长因子- β (TGF- β),血管抑素(vasculostatin),血管抑制因子(vasostatin)(钙网蛋白片段)等等。

[0745] 在一些实施方式中,所述其它化学治疗剂选自:乙酸阿比特龙,六甲蜜胺(altretamine),脱水长春碱(anhydrovinblastine),澳瑞他汀(auristatin),贝沙罗汀(bexarotene),比卡鲁胺(bicalutamide),BMS 184476,2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺,博来霉素,N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-1-L-脯氨酸-叔丁酰胺,恶病质素(cachectin),西马多丁(cemadotin),苯丁酸氮芥,环磷酰胺,酒石酸长春瑞滨(3',4'-didehydro-4'-deoxy-8'-norvin-calculoblastine),多西紫杉醇,多西他赛(doxetaxel),环磷酰胺,卡铂,卡莫司汀(carmustine),顺铂,隐藻霉素(cryptophycin),环磷酰胺,阿糖胞苷,达卡巴嗪(DTIC),放线菌素,柔红霉素,地西他滨(decitabine)尾海兔素(dolastatin),多柔比星(阿霉素),依托泊苷,5-氟尿嘧啶,非那雄胺,氟他胺,羟基脲和羟基脲胺紫杉烷类,异环磷酰胺(ifosfamide),利拉唑(liarozole),氯尼达明(lonidamine),洛莫司汀(lomustine)(CCNU),MDV3100,甲草胺(氮芥),美法仑,羧乙磺酸羧色胺(mivobulin isethionate),根瘤菌素(rhizoxin),舍替尼(sertenef),链球菌素(streptozocin),丝裂霉素,甲氨蝶呤,紫杉烷类,尼鲁米特(nilutamide),奥那司酮(onapristone),紫杉醇,泼尼氮芥(prednimustine),甲基苄肼(procarbazine),RPR109881,磷酸雌莫司汀(stramustine phosphate),他莫昔芬,他索纳明(tasonermin),紫杉醇,维甲酸,长春碱,长春新碱,硫酸长春地辛和长春氟宁。

[0746] 在一些实施方式中,所述其它化学治疗剂是铂,顺铂,卡铂,奥沙利铂,甲氯乙胺,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,硫唑嘌呤,巯基嘌呤,长春新碱,长春碱,长春瑞滨,长春地辛,依托泊苷和替尼泊苷,紫杉醇,多西紫杉醇,伊立替康,托泊替康,氨氯林(amsacrine),依托泊苷,磷酸依托泊苷,替尼泊苷,5-氟尿嘧啶,亚叶酸钙,氨甲蝶呤,吉西他滨,紫杉烷,亚叶酸,丝裂霉素C,替加福-尿嘧啶(tegafur-uracil),伊达比星,氟达拉滨,米托蒽醌,异环磷酰胺和阿霉素。其它试剂包括mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶标)抑制剂,包括但不限于雷帕霉素,依维莫司(everolimus),替西罗莫司(temsirolimus)和地福莫司(deforolimus)。

[0747] 在另一些实施方式中,其它化学治疗剂可以选自美国专利7,927,613中描述的那些,该专利通过引用整体并入本文。

[0748] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂和/或方案可以用于治疗其它STING相关病症,例如I型干扰素病,例如,婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI),心型-门蒂综合征(AGS),遗传形式的狼疮,炎症相关病症,例如系统性红斑狼疮,以及类风湿关节炎,等等。

[0749] 用于治疗类风湿性关节炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:非甾体抗炎药(NSAID;例如布洛芬和萘普生),皮质类固醇(例如泼尼松),缓解疾病的抗风湿药(DMARD;例如,甲氨蝶呤(Trexall®, Otrexup®, Rasuvo®, Rheumatrex®),来氟

米特(**Arava®**), 羟氯喹(Plaquenil), PF-06650833, 艾拉妥莫德(iguratimod), 托法替尼(tofacitinib)(**Xeljanz®**), ABBV-599, 依伏溴替尼(evobrutinib)和柳氮磺吡啶(sulfasalazine)(**Azulfidine®**), 以及生物制剂(例如, 阿巴西普(abatacept)(**Orencia®**), 阿达木单抗(adalimumab)(**Humira®**), 阿那白滞素(anakinra)(**Kineret®**), 塞妥珠单抗(certolizumab)(**Cimzia®**), 依那西普(etanercept)(**Enbrel®**), 戈利木单抗(golimumab)(**Simponi®**), 英夫利昔单抗(infliximab)(**Remicade®**), 利妥昔单抗(rituximab)(**Rituxan®**), 托珠单抗(tocilizumab)(**Actemra®**), 沃巴利单抗(vobarilizumab), 撒利鲁单抗(sarilumab)(**Kevzara®**), 苏金单抗(secukinumab), ABP 501, CHS-0214, ABC-3373, 和托珠单抗(tocilizumab)(**ACTEMRA®**))。

[0750] 用于治疗狼疮的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: 类固醇, 局部免疫调节剂(例如, 他克莫司软膏(**Protopic®**)和吡美莫司乳膏(**Elidel®**)), 沙利度胺(**Thalomid®**), 非甾体类抗炎药(NSAID; 例如布洛芬和萘普生), 抗疟疾药物(例如, 羟氯喹(Plaquenil)), 皮质类固醇(例如泼尼松), 免疫调节剂(例如, 依伏溴替尼(evobrutinib), 伊贝多胺(iberdomide), 沃氯普辛(voclosporin), 西立莫德(cenerimod), 硫唑嘌呤(azathioprine)(**Imuran®**), 环磷酰胺(**Cytosan®**, **Neosar®**, **Endoxan®**), 环孢菌素(Neoral, **Sandimmune®**, **Gengraf®**), 霉酚酸酯), 巴瑞克替尼(baricitinib), 艾拉妥莫德(iguratimod), 非洛替尼(filogotinib), GS-9876, 雷帕霉素, 和PF-06650833), 生物制剂(例如, 贝利木单抗(belimumab)(**Benlysta®**), 阿氟洛单抗(anifrolumab), 普来鲁单抗(prezalumab), MEDI0700, 奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab), 沃巴利单抗(vobarilizumab), 鲁利珠单抗(lulizumab), 阿塞西普(atacept), PF-06823859, 和鲁皮唑尔(lupizor), 利妥昔单抗(rituximab), BT063, BI655064, BIIB059, 阿地白介素(aldesleukin)(**Proleukin®**), 达匹罗单抗(dapirolizumab), 依屈肽(edratide), IFN- α -kinoid, OMS721, RC18, RSLV-132, 赛利左单抗(theralizumab), XmAb5871, 和尤特克单抗(ustekinumab)(**Stelara®**))。例如, 系统性红斑狼疮的非限制性治疗方法包括: 非甾体抗炎药(NSAID; 例如布洛芬和萘普生), 抗疟药(例如羟氯喹(Plaquenil)), 皮质类固醇(例如强的松)和免疫调节剂(例如, 伊贝多胺(iberdomide), 沃氯普辛(voclosporin), 硫唑嘌呤(azathioprine)(**Imuran®**), 环磷酰胺(**Cytosan®**, **Neosar®**, **Endoxan®**), 和环孢菌素(Neoral, **Sandimmune®**, **Gengraf®**), 和霉酚酸酯, 巴瑞克替尼(baricitinib), 非洛替尼(filogotinib), 和PF-06650833), 以及生物制剂(例如, 贝利木单抗(belimumab)(**Benlysta®**), 阿氟洛单抗(anifrolumab), 普来鲁单抗(prezalumab), MEDI0700, 沃巴利单抗(vobarilizumab), 鲁利珠单抗(lulizumab), 阿塞西普(atacept), PF-06823859, 鲁皮唑尔(lupizor), 利妥昔单抗(rituximab), BT063, BI655064, BIIB059, 阿地白介素(aldesleukin)(**Proleukin®**), 达匹罗单抗(dapirolizumab), 依屈肽(edratide), IFN- α -kinoid, RC18, RSLV-132, 赛利左单抗(theralizumab), XmAb5871, 和尤特克单抗(ustekinumab)(**Stelara®**))。作为另一个例子, 用于皮肤狼疮的治疗的非限制性例子包括: 类固醇, 免疫调节剂(例如他克莫司软膏(**Protopic®**)和吡美莫司乳膏(**Elidel®**)), GS-9876, 非洛替尼(filogotinib)和沙利度胺(**Thalomid®**)。也可以给予用于治疗药物诱发

的和/或新生儿的狼疮的药剂和方案。

[0751] 用于治疗婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括JAK抑制剂(例如托法替尼(tofacitinib),鲁索替尼(ruxolitinib),菲格替尼(filgotinib)和巴利替尼(baricitinib))。

[0752] 用于治疗艾卡迪-古蒂雷斯综合征(AGS)的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:物理疗法,呼吸道并发症治疗,癫痫发作的抗惊厥疗法,管饲,核苷逆转录酶抑制剂(例如,恩曲他滨(emtricitabine)(例如**Emtrivava®**),替诺福韦(tenofovir)(例如**Viread®**),恩曲他滨/替诺福韦(emtricitabine/tenofovir)(例如**Truvada®**),齐多夫定(zidovudine),拉米夫定(lamivudine)和阿巴卡韦(abacavir)),和JAK抑制剂(例如,托法替尼(tofacitinib),鲁索替尼(ruxolitinib),菲格替尼(filgotinib)和巴利替尼(baricitinib))。

[0753] 用于治疗IBD的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:6-巯基嘌呤,AbGn-168H,ABX464,ABT-494,阿达木单抗(Adalimumab),AJM300,阿利卡单抗(alicaforsen),AMG139,安鲁金珠单抗(anrukinzumab),阿普斯特(apremilast),ATR-107(PF0530900),自体CD34选择的外周血干细胞移植,硫唑嘌呤(azathioprine),贝蒂单抗(bertilimumab),BI 655066,BMS-936557,塞妥珠单抗(certolizumab pegol)(**Cimzia®**),昔比莫德(cobitolimod),皮质类固醇(例如,强的松,甲泼尼龙,强的松),CP-690,550,CT-P13,环孢霉素,DIMS0150,E6007,E6011,埃曲西莫特(etrasimod),埃特罗珠单抗(etrolizumab),粪便微生物移植,费洛替尼(figlotinib),芬戈莫德(fingolimod),非拉司特(firategrast)(SB-683699)(过去称为T-0047),GED0301,GLPG0634,GLPG0974,古塞库单抗(guselkumab),戈利木单抗(golimimumab),GSK1399686,HMPL-004(穿心莲提(Andrographis paniculata)提取物),IMU-838,英夫利昔单抗(infliximab),白介素2(IL-2),Janus激酶(JAK)抑制剂,拉喹莫德(laquinimod),马赛替尼(masitinib)(AB1010),基质金属蛋白酶9(MMP 9)抑制剂(例如,GS-5745),MEDI2070,美沙拉敏(mesalamine),甲氨蝶呤,米立单抗(mirikizumab)(LY3074828),那他珠单抗(natalizumab),NNC 0142-0000-0002,NNC0114-0006,奥扎尼莫德(ozanimod),培非替尼(peficitinib)(JNJ-54781532),PF-00547659,PF-04236921,PF-06687234,QAX576,RHB-104,利福昔明(rifaximin),利赛唑单抗(risankizumab),RPC1063,SB012,SHP647,柳氮磺吡啶(sulfasalazine),TD-1473,沙利度胺,替拉珠单抗(tildrakizumab)(MK 3222),TJ301,TNF-**Kinoid®**,托法替尼(tofacitinib),曲妥单抗(tralokinumab),TRK-170,阿帕西替尼(upadacitinib),尤特克单抗(ustekinumab),UTTR1147A,V565,伐利珠单抗(vatelizumab),VB-201,维多珠单抗(vedolizumab),和维多氟地姆(vidofludimus)。

[0754] 用于治疗肠易激综合症的其它治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括:阿洛司琼(alosetron),胆汁酸螯合剂(例如,消胆胺(cholestyramine),降胆宁(celestipol),考来维仑(colesevelam),氯离子通道活化剂(例如,鲁比前列酮(lubiprostone)),包衣的薄荷油胶囊,地昔帕明(desipramine),双环胺(dicyclomine),依巴斯汀(ebastine),依法度林(eluxadoline),法尼醇X受体激动剂(例如,奥贝胆酸),粪便微生物移植,氟西汀(fluxetine),加巴喷丁(gabapentin),鸟苷酸环化酶C激动剂(例如,利那洛肽(linaclotide),普卡那肽(plecanatide),依博度他(ibodutant),丙咪嗪(imipramine),

JCM-16021, 洛哌丁胺 (loperamide), 鲁比前列酮 (lubiprostone), 去甲替林 (nortriptyline), 恩丹西酮 (ondansetron), 阿片类药物, 帕罗西汀 (paroxetine), 匹维溴铵 (pinaverium), 聚乙二醇, 普瑞巴林 (pregabalin), 益生菌, 雷莫司琼 (ramosetron), 利福昔明 (rifaximin) 和坦帕诺尔 (tanpanor)。

[0755] 用于治疗硬皮病的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: 非甾体抗炎药 (NSAID; 例如布洛芬和萘普生), 皮质类固醇 (例如泼尼松), 免疫调节剂 (例如硫唑嘌呤, 甲氨蝶呤 (Trexall®, Otrexup®, Rasuvo®, Rheumatrex®), 环磷酰胺

(Cytoxan®, Neosar®, Endoxan®), 和环孢菌素

(Neoral®, Sandimmune®, Gengraf®), 抗胸腺细胞球蛋白, 霉酚酸酯, 静脉注射免疫球蛋白, 利妥昔单抗, 西罗莫司和阿法西普 (alefacept), 钙通道阻滞剂 (例如硝苯地平), α 阻滞剂, 血清素受体拮抗剂, 血管紧张素 II 受体抑制剂, 他汀类药物, 局部硝酸盐, 伊洛前列素 (iloprost), 磷酸二酯酶 5 抑制剂 (例如西地那非), 波生坦 (bosentan), 四环素抗生素, 内皮素受体拮抗剂, 前列腺素, 和酪氨酸激酶抑制剂 (例如伊马替尼, 尼洛替尼和达沙替尼)。

[0756] 用于治疗克罗恩氏病 (CD) 的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: 阿达木单抗, 自体 CD34 选择的外周血干细胞移植, 6-巯基嘌呤, 硫唑嘌呤, 聚乙二醇赛妥珠单抗 (Cimzia®), 皮质类固醇 (例如泼尼松), 埃特罗珠单抗 (etrolizumab), E6011, 粪便微生物移植, 费洛替尼 (figlotinib), 古塞库单抗 (guselkumab), 英利昔单抗 (Infliximab), IL-2, JAK 抑制剂, 基质金属蛋白酶 9 (MMP 9) 抑制剂 (例如 GS-5745), MEDI2070, 美沙拉敏, 甲氨蝶呤, 那他珠单抗, 奥扎尼莫德 (ozanimod), RHB-104, 利福昔明 (rifaximin), 利赛唑单抗 (risankizumab), SHP647, 柳氮磺吡啶, 沙利度胺, 阿帕西替尼 (upadacitinib), V565 和维多珠单抗 (vedolizumab)。

[0757] 用于治疗 UC 的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: AbGn-168H, ABT-494, ABX464, 阿普斯特 (apremilast), PF-00547659, PF-06687234, 6-巯基嘌呤, 阿达木单抗, 硫唑嘌呤, 贝利替单抗, 布拉迪单抗 (brazikumab) (MEDI2070), 古比托莫德 (cobitolimod), 聚乙二醇赛妥珠单抗 (Cimzia®), CP-690,550, 皮质类固醇 (例如, 多功能布地奈德 (multimax budesonide), 甲基强的松龙 (Methylprednisolone)), 环孢菌素, E6007, 埃曲西莫德, 埃特罗珠单抗, 粪便微生物移植, 费洛替尼, 古塞库单抗 (guselkumab), 戈利木单抗, IL-2, IMU-838, 英夫利昔单抗, 基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 抑制剂 (例如 GS-5745), 美沙拉敏, 米立单抗 (mirikizumab) (LY3074828), RPC1063, 利桑木单抗 (risankizumab) (BI 6555066), SHP647, 柳氮磺吡啶, TD-1473, TJ301, 蒂达珠单抗 (tildrakizumab) (MK 3222), 托法替尼 (tofacitinib), 托法替尼 (Tofacitinib), 尤特克单抗 (ustekinumab), UTTR1147A 和维多珠单抗 (vedolizumab)。

[0758] 用于治疗自身免疫性结肠炎的其它治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: 皮质类固醇 (例如布地奈德, 泼尼松, 泼尼松龙, 二丙酸倍氯米松), 苯海拉索/阿托品, 英夫利昔单抗, 洛哌丁胺 (loperamide), 美沙拉敏, TIP60 抑制剂 (参见, 例如, 美国专利申请公开号 2012/0202848) 和维多珠单抗。

[0759] 用于治疗医源性自身免疫性结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括: 皮质类固醇 (例如布地奈德, 泼尼松, 泼尼松龙, 二丙酸倍氯米松), 苯海拉索/阿托品, 英夫利昔单抗, 洛哌丁胺 (loperamide), TIP60 抑制剂 (参见, 例如, 美国专利申请公开号

2012/0202848) 和维多珠单抗。

[0760] 用于治疗由一种或多种化学治疗剂诱导的结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括:皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,二丙酸倍氯米松),苯海拉索/阿托品,英夫利昔单抗,洛哌丁胺(loperamide),美沙拉敏,TIP60抑制剂(参见,例如,美国专利申请公开号2012/0202848)和维多珠单抗。

[0761] 用于治疗由过继细胞疗法引起的结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性例子包括:皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,二丙酸倍氯米松),苯海拉索/阿托品,英夫利昔单抗,洛哌丁胺(loperamide),TIP60抑制剂(参见,例如,美国专利申请公开号2012/0202848)和维多珠单抗。

[0762] 用于治疗与一种或多种同种异体免疫疾病相关的结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,倍氯米松二丙酸酯),柳氮磺吡啶和二十碳五烯酸。

[0763] 用于治疗放射性结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:替度鲁肽(teduglutide),氨磷汀(amifostine),血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如贝那普利(benazepril),卡托普利(captopril),依那普利(enalapril),福辛普利(fosinopril),赖诺普利(lisinopril),莫西普利(moexipril),培哚普利(perindopril),喹那普利(quinapril),雷米普利(ramipril)和川地普利(trandolapril)),益生菌,补充硒,他汀类药物(例如,阿托伐他汀,氟伐他汀,洛伐他汀,普伐他汀,罗苏伐他汀(rosuvastatin),辛伐他汀(simvastatin)和匹伐他汀),硫糖铝(sucralfate)和维生素E。

[0764] 用于治疗胶原性结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:6-巯基嘌呤,氮杂扎普林(azathioprine),碱式铋(bismuth subsalicylate),齿叶乳香(*Boswellia serrata*)提取物,消胆胺(cholestyramine),胆甾醇(colestipol),皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,倍氯米松双丙酸酯),美沙拉敏,甲氨蝶呤,益生菌和柳氮磺吡啶。

[0765] 用于治疗淋巴细胞性结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:6-巯基嘌呤,氮杂扎普林(azathioprine),次水杨酸铋(bismuth subsalicylate),消胆胺(cholestyramine),胆甾醇(colestipol),皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,倍氯米松双丙酸酯),美沙拉敏,甲氨蝶呤和柳氮磺吡啶。

[0766] 用于治疗微生物结肠炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:6-巯基嘌呤,硫唑嘌呤(azathioprine),碱式铋(bismuth subsalicylate),齿叶乳香(*Boswellia serrata*)提取物,消胆胺(cholestyramine),降胆宁(colestipol),皮质类固醇(例如布地奈德,泼尼松,泼尼松龙,倍氯米松双丙酸酯),粪便微生物移植,洛哌丁胺(loperamide),美沙拉敏,甲氨蝶呤,益生菌和柳氮磺吡啶。

[0767] 用于治疗同种异体免疫疾病的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:子宫内血小板输注,静脉注射免疫球蛋白,母体类固醇,阿巴西普(abatacept),阿仑单抗(alemtuzumab), α 1-抗胰蛋白酶,AMG592,抗胸腺细胞球蛋白,巴瑞替尼(baricitinib),巴利昔单抗(basiliximab),硼替佐米(bortezomib),本妥昔单抗(brentuximab),大麻二酚(cannabidiol),皮质类固醇(例如甲基泼尼松,泼尼松),环孢菌素,达西单抗(dacilizumab),去纤苷(defribrotide),地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox),

格拉吉布(glasdegib),依鲁替尼(ibrutinib),IL-2,英利昔单抗,伊他替尼(itacitinib),LBH589,马拉维若(maraviroc),霉酚酸酯,那他珠单抗,奈珠单抗(neihulizumab),喷司他丁,培伐他汀(pevonedistat),光生物调节,光采血,鲁索替尼(ruxolitinib),西罗莫司(sirolimus),索尼德吉(sonidegib),他克莫司,塔西单抗(tocilizumab)和维莫德吉(vismodegib)。

[0768] 用于治疗多发性硬化症(MS)的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:阿仑单抗(Lemtrada®),ALKS 8700,阿米洛利(amiloride),ATX-MS-1467,硫唑嘌呤,巴氯芬(baclofen)(Lioresal®), β 干扰素(例如IFN- β -1a,IFN- β -1b),克拉屈滨(cladribine),皮质类固醇(例如甲基泼尼松龙),达克珠单抗(daclizumab),富马酸二甲酯(Tecfidera®),芬戈莫德(fingolimod)(Gilenya®),氟西汀(flvoxetine),醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)(Copaxone®),羟氯喹,异丁司特(ibudilast),艾地苯醌(idebenone),拉喹莫德(laquinimod),硫辛酸,氯沙坦(losartan),马赛替尼(masitinib),MD 1003(生物素),米托蒽醌,孟鲁司特(montelukast),那他珠单抗(Tysabri®),NeuroVaxTM,奥瑞珠单抗(ocrelizumab),奥法木单抗(ofatumumab),吡格列酮(pioglitazone)和RPC1063。

[0769] 用于治疗移植物抗宿主病的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:阿巴西普(abatacept),阿仑单抗(alemtuzumab), α 1-抗胰蛋白酶,AMG592,抗胸腺细胞球蛋白,巴瑞替尼(baricitinib),巴利昔单抗(basiliximab),硼替佐米(bortezomib),本妥昔单抗(brentuximab),大麻二酚(cannabidiol),皮质类固醇(例如甲基泼尼松,泼尼松),环孢菌素,达西单抗(dacilzumab),去纤苷(defribrotide),地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox),格拉吉布(glasdegib),依鲁替尼(ibrutinib),IL-2,伊马替尼(imatinib),英利昔单抗,伊他替尼(itacitinib),LBH589,马拉维若(maraviroc),霉酚酸酯,那他珠单抗,奈珠单抗(neihulizumab),喷司他丁,培伐他汀(pevonedistat),光生物调节,光采血,鲁索替尼(ruxolitinib),西罗莫司(sirolimus),索尼德吉(sonidegib),他克莫司,塔西单抗(tocilizumab)和维莫德吉(vismodegib)。

[0770] 用于治疗急性移植物抗宿主病的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:阿仑单抗(alemtuzumab), α 1-抗胰蛋白酶,抗胸腺细胞球蛋白,巴利昔单抗(basiliximab),本妥昔单抗(brentuximab),皮质类固醇(例如甲基泼尼松,泼尼松),环孢菌素,达西单抗(dacilzumab),去纤苷(defribrotide),地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox),依鲁替尼(ibrutinib),英利昔单抗,伊他替尼(itacitinib),LBH589,霉酚酸酯,那他珠单抗,奈珠单抗(neihulizumab),喷司他丁,光溶血,鲁索替尼(ruxolitinib),西罗莫司(sirolimus),他克莫司和塔西单抗(tocilizumab)。

[0771] 用于治疗慢性移植物抗宿主病的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性实例包括:阿巴西普(abatacept),阿仑单抗(alemtuzumab),AMG592,抗胸腺细胞球蛋白,巴利昔单抗(basiliximab),硼替佐米(bortezomib),皮质类固醇(例如甲基泼尼松,泼尼松),环孢菌素,达西单抗(dacilzumab),地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox),格拉吉布(glasdegib),依鲁替尼(ibrutinib),IL-2,伊马替尼(imatinib),英利昔单抗,霉酚酸酯,喷司他丁,光生物调节,光溶血,鲁索替尼(ruxolitinib),西罗莫司(sirolimus),索尼德吉(sonidegib),他克莫司,塔西单抗(tocilizumab)和维莫德吉(vismodegib)。

[0772] 用于治疗乳糜泻的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:AMG 714, AMY01, 黑曲霉 (*Aspergillus niger*) 脯氨酰内切蛋白酶, BL-7010, CALY-002, GBR 830, Humik-Beta-1, IMGX003, KumaMax, 醋酸拉拉唑肽 (Larazotide Acetate), Nexvan2®, 胰脂肪酶, TIMP-GLIA, 维多珠单抗和 ZED1227。

[0773] 用于治疗银屑病的另外的治疗剂和/或方案的非限制性实例包括:局部皮质类固醇, 局部克立硼罗 (crisaborole) /AN2728, 局部 SNA-120, 局部 SAN021, 局部苯烯莫德 (tapinarof), 局部托卡非尼 (tocafinib), 局部 IDP-118, 局部 M518101, 局部卡泊三烯 (calcipotriene) 和二丙酸倍他米松 (例如, MC2-01 乳膏和 Taclonex®), 局部 P-3073, 局部 LE0 90100 (Enstilar®), 局部使用二丙酸倍他米松 (Sernivo®), 丙酸倍他索尔 (Ultravate®), 维生素 D 类似物 (例如, 卡泊三烯 (Dovonex®) 和骨化三醇 (Vectical®)), 蒽林 (anthralin) (例如, Dritho-scalp® 和 Dritho-crème®), 局部类维生素 A (例如, 他扎罗汀 (tazarotene) (例如, Tazorac® 和 Avage®)), 钙调神经磷酸酶抑制剂 (例如, 他克莫司 (Prograf®) 和 吡美莫司 (Elidel®)), 水杨酸, 焦油 (coal tar), 保湿剂, 光疗 (例如, 暴露在阳光下, UVB 光疗, 窄带 UVB 光疗, 戈克曼疗法 (Goeckerman therapy), 补骨脂素加紫外线 A (PUVA) 疗法和准分子激光 (excimer laser)), 类维生素 A (例如, 阿维 A (acitretin) (retoriane®), 甲氨蝶呤 (Trexall®, Otrexup®, Rasuvo®, Rheumatrex®), Apo805K1, 巴利替尼 (baricitinib), FP187, KD025, 普鲁索尔 (prurisol), VTP-43742, XP23829, ZPL-389, CF101 (匹利诺生 (piclidenoson)), LAS41008, VPD-737 (塞罗匹他 (servopitant)), 阿帕西替尼 (upadacitinib) (ABT-494), 阿普司特 (apremilast), 托法替宾 (tofacitinib), 环孢霉素 (Neoral®, Sandimmune®, Gengraf®), 生物制剂 (例如, 依那西普 (Enbrel®), 依那西普-szss (Elrezi®), 英利昔单抗 (Remicade®), 阿达木单抗 (Humira®), 阿达木单抗-adbm (Cyltezo®), 尤特克单抗 (ustekinumab) (Stelara®), 戈利木单抗 (Simponi®), 阿普斯特 (apremilast) (Otezla®), 苏金单抗 (secukinumab) (Cosentyx®), 聚乙二醇西妥昔单抗, 苏金单抗 (secukinumab), 替拉珠单抗 (tildrakizumab) -asmn, 英利昔单抗-dyyb, 阿巴西普 (abatacept), 依克珠单抗 (ixekizumab) (Taltz®), ABP 710, BCD-057, BI695501, 比美珠单抗 (bimekizumab) (UCB4940), CHS-1420, GP2017, 古塞库单抗 (guselkumab) (CNT01959), HD203, M923, MSB11022, 米立珠单抗 (Mirikizumab) (LY3074828), PF-06410293, PF-06438179, 利赛唑单抗 (risankizumab) (BI655066), SB2, SB4, SB5, siliq (布罗鲁单抗 (brodalumab)), 那美芦单抗 (namilumab) (MT203, 替拉珠单抗 (tildrakizumab) (MK-3222), 和依克珠单抗 (ixekizumab) (Taltz®)), 硫鸟嘌呤, 和羟基脲 (例如, Droxia® 和 Hydrea®)。

[0774] 用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:光疗 (例如, 暴露于阳光下, UVB 光疗, 窄带 UVB 光疗, 戈克曼疗法, 补骨脂素加紫外线 A (PUVA) 疗法和准分子激光), 体外光穿刺术 (extracorporeal photopheresis), 放射疗法 (例如, 点辐射和全身皮肤电子束疗法), 干细胞移植, 皮质类固醇, 咪喹莫特, 贝沙罗汀 (bexarotene) 凝胶, 局部双氯乙基-硝基脲, 甲氧乙胺凝胶, 伏立诺他 (vorinostat) (Zolinza®), 罗米地辛 (romidepsin) (Istodax®), 普拉拉特 (pralatrexate) (Foloty®), 生物制剂 (例如, 阿仑单抗 (alemtuzumab) (Campath®), 维多地布伦妥昔单

抗(brentuximab vedotin) (SGN-35),莫加单抗(mogamulizumab)和IPH4102)。

[0775] 用于治疗葡萄膜炎的另外的治疗剂和/或方案的非限制性实例包括:皮质类固醇(例如玻璃体内曲安奈德注射液),抗生素,抗病毒药(例如无环鸟苷),地塞米松,免疫调节剂(例如,他克莫司,来氟米特,环磷酰胺(**Cytosan®**, **Neosar®**, **Endoxan®**),和环孢菌素(**Neoral®**, **Sandimmune®**, **Gengraf®**),苯丁酸氮芥(chlorambucil),硫唑嘌呤,甲氨蝶呤,和霉酚酸酯),生物制剂(例如,英利昔单抗(**Remicade®**),阿达木单抗(**Humira®**),依那西普(**Enbrel®**),戈利木单抗(**Simponi®**),赛妥珠单抗(certolizumab) (**Cimzia®**),利妥昔单抗(**Rituxan®**),阿巴西普(**Orencia®**),巴利昔单抗(**Simulect®**),阿那白滞素(anakinra) (**Kineret®**),康纳单抗(Canakinumab) (**Ilaris®**),戈沃需单抗(gevokixumab) (XOMA052),托珠单抗(tocilizumab) (**Actemra®**),阿仑单抗(**Campath®**),艾法珠单抗(Efalizumab) (**Raptiva®**),LFG316,西罗莫司(**Santen®**),阿巴西普,撒利鲁单抗(sarilumab) (**Kevzara®**),和达克珠单抗(daclizumab) (**Zenapax®**),细胞毒性药物,外科植入物(例如氟轻松插片),和玻璃体切除术。

[0776] 用于治疗粘膜炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:AG013, SGX942(达舒奎肽(dusquetide)),氨磷汀(**Ethyol®**),冷冻疗法,思必乐(cepacol)锭剂(lonzenges),粘膜胶粘剂(例如,**MuGard®**),口服苯海拉明(例如,**Benadry®**酞剂),口服生物粘附剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮-透明质酸钠凝胶(**Gelclair®**)),口服润滑剂(例如, **OralBalance®**),康普舒(caphosol),母菊(chamomilla recutita)漱口水,食用葡萄植物外来体,杀菌漱口水(例如,葡萄糖酸氯己定(例如,**Peridex®**或**Periogard®**),局部止痛药(例如,利多卡因,苯佐卡因,盐酸达克罗宁,二甲苯卡因(例如,粘性二甲苯卡因2%),和 **Ulcerease®** (0.6%苯酚),皮质类固醇(例如,强的松),止痛药(例如,布洛芬,萘普生,对乙酰氨基酚,和阿片类药物),GC4419,帕利夫明(palifermin)(角质形成细胞生长因子; **Kepivance®**),ATL-104,可乐定(clonidine)劳里亚德(lauriad),IZN-6N4,SGX942,瑞巴派特(rebamipide),奈匹德明(nepidermin),可溶性 β -1,3/1,6葡聚糖,P276,LP-0004-09, CR-3294,ALD-518,IZN-6N4,槲皮素,含欧洲越橘(vaccinium myrtillus)提取物的颗粒,博落回(macleaya cordata)生物碱和紫锥菊(echinacea angustifolia)提取物(例如, **SAMITAL®**),和胃肠道混合物(一种酸还原剂,例如氢氧化铝和氢氧化镁(例如, Maalox),抗真菌药(例如,制霉菌素(nystatin)),和止痛药(例如,飓风液体(hurricane liquid))。例如,用于治疗口腔粘膜炎的另外的治疗剂和/或治疗方案的非限制性示例包括:AG013,氨磷汀(**Ethyol®**),冷冻疗法,思必乐(cepacol)锭剂(lonzenges),粘膜胶粘剂(例如,**MuGard®**),口服苯海拉明(例如,**Benadry®**酞剂),口服生物粘附剂(例如,聚乙烯吡咯烷酮-透明质酸钠凝胶(**Gelclair®**)),口服润滑剂(例如,**OralBalance®**),康普舒(caphosol),母菊(chamomilla recutita)漱口水,食用葡萄植物外来体,杀菌漱口水(例如,葡萄糖酸氯己定(例如,**Peridex®**或**Periogard®**),局部止痛药(例如,利多卡因,苯佐卡因,盐酸达克罗宁,二甲苯卡因(例如,粘性二甲苯卡因2%),和 **Ulcerease®** (0.6%苯酚),皮质类固醇(例如,强的松),止痛药(例如,布洛芬,萘普生,对乙酰氨基酚,和阿片类药

物), GC4419, 帕利夫明 (palifermin) (角质形成细胞生长因子; **Kepivance®**), ATL-104, 可乐定 (clonidine) 劳里亚德 (lauriad), IZN-6N4, SGX942, 瑞巴派特 (rebamipide), 奈匹德明 (nepidermin), 可溶性 β -1,3/1,6葡聚糖, P276, LP-0004-09, CR-3294, ALD-518, IZN-6N4, 槲皮素, 和胃肠道混合物 (一种酸还原剂, 例如氢氧化铝和氢氧化镁 (例如, Maalox), 抗真菌药 (例如, 制霉菌素 (nystatin)), 和止痛药 (例如, 飓风液体 (hurricane liquid))). 作为另一个例子, 食道粘膜炎的治疗的非限制性示例包括: 二甲苯卡因 (例如, 凝胶粘性二甲苯卡因 2%)。作为另一个例子, 肠粘膜炎的治疗, 改变肠粘膜炎的治疗以及肠粘膜炎的体征和症状的治疗包括: 胃肠道混合物 (一种酸还原剂, 例如氢氧化铝和氢氧化镁 (例如, Maalox), 抗真菌剂 (例如, 制霉菌素), 和止痛药 (例如飓风液体))。

[0777] 在一些实施方式中, 在与化学实体接触或给予化学实体之前 (例如, 在约一小时前, 或约6小时前, 或约12小时前或约24小时前, 或大约48小时之前, 大约1周之前或大约1个月之前) 给予对象第二治疗剂或方案。

[0778] 在其它实施方式中, 在与化学实体接触或给予化学实体的大约相同时间给予对象第二治疗剂或方案。举例来说, 第二治疗剂或方案和化学实体以相同的剂型同时提供给对象。作为另一个例子, 第二治疗剂或方案和化学实体以分开的剂型同时提供给对象。

[0779] 在其它实施方式中, 在与化学实体接触或给予化学实体之后 (例如, 在约一小时后, 或约6小时后, 或约12小时后, 或约24小时后, 或约48小时后, 约1周后或约1个月后) 给予对象第二治疗剂或方案。

[0780] 患者选择

[0781] 在一些实施方式中, 本文所述的方法进一步包括鉴定需要这种治疗的对象 (例如患者) 的步骤 (例如, 通过活检, 内窥镜检查, 或本领域已知的其它常规方法)。在一些实施方式中, STING蛋白可以用作一些类型的癌症例如结肠癌和前列腺癌的生物标记。在其它实施方式中, 鉴定对象可以包括分析患者 (例如患有多个冷肿瘤 (cold tumor)) 的患者的肿瘤微环境中是否存在T细胞和/或是否存在耗尽的T细胞。这样的患者可以包括对使用检查点抑制剂治疗有耐受性的患者。在一些实施方式中, 可以用本文的化学实体治疗这类患者, 例如以将T细胞募集到肿瘤中, 并且在一些情况下, 例如一旦T细胞耗尽时, 用一种或多种检查点抑制剂进一步治疗。

[0782] 在一些实施方式中, 可以将本文所述的化学实体, 方法和组合物施用给一些对治疗有耐受性的患者群体 (例如, 对检查点抑制剂有耐受性的患者; 例如, 具有一种或多种冷肿瘤 (例如, 缺乏T细胞或T细胞耗尽的肿瘤) 的患者)。

[0783] 化合物制备

[0784] 如本领域技术人员可以理解的, 合成本文所述式的化合物的方法对于本领域普通技术人员将是显而易见的。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基方法 (保护和脱保护) 是本领域已知的, 并且包括例如在R. Larock, 《综合有机转化》(Comprehensive Organic Transformations), VCH出版社 (1989); T.W. Greene和R.G.M. Wuts, 《有机合成中的保护基团》, 第2版, 约翰威利父子公司 (John Wiley and Sons) (1991); L. Fieser和M. Fieser, 《Fieser和Fieser的有机合成试剂》, 约翰威利父子公司 (1994); L. Paquette编, 《有机合成试剂百科全书》, 约翰威利父子公司 (1995), 及其后续版本中描述的那些。用于制备本发明化合物的原料是已知的, 可通过已知方法制备的, 或者可市售获得。本领域技术人员还将认

识到,本文所述的条件和试剂可以与替代的本领域公认的等同物互换。例如,在许多反应中,三乙胺可与其它碱,例如非亲核碱(例如二异丙胺,1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯,2,6-二叔丁基吡啶,或四丁基磷腈)互换。

[0785] 技术人员将认识到可用于表征本文描述的化合物的多种分析方法,包括例如¹H NMR,异核NMR,质谱,液相色谱和红外光谱。前述列表是本领域技术人员可用的表征方法的子集,并且无意于进行限制。

[0786] 为了进一步说明上述内容,包括以下非限制性示例性合成方案。在权利要求范围内的这些实施例的变化形式在本领域技术人员的知识范围内,应认为落在所描述要求保护的本发明的范围内。读者将认识到,本领域技术人员在本公开的基础上能够准备和使用本发明,而无需详尽的示例。

[0787] 以下缩写具有所示含义:

[0788]	Ac=乙酰基	Dppf = 双(二苯基膦)二茂铁
	ACN = 乙腈	Et = 乙基
	AcOH = 乙酸	HATU = (1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶 3-氧代六氟磷酸酯)
	BINAP = 2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘	HMDS = 六甲基二硅氮烷
	Bn = 苄基	HPLC = 高效液相色谱

[0789]

Boc = 叔丁氧基羰基	LC-MS = 液相色谱 - 质谱
Boc ₂ O = 二碳酸二叔丁酯	Me = 甲基
Bu = 丁基	MeOH = 甲醇
Bz = 苯甲酰基	Ms = 甲磺酰基
DAST = 二乙胺基三氟化硫	NMR = 核磁共振
DBU = 1,5-二氮杂双环[5.4.0]十一-5-烯	Ph = 苯基
DCM = 二氯甲烷	RT = 保留时间
DIEA = <i>N,N</i> -二异丙基乙胺	TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基氯
DMAP = 二甲基氨基吡啶	TBS = 叔丁基二甲基甲硅烷基
DMF = <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺	TEA = 三乙胺
DMF-DMA = <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺二甲基缩醛	TFA = 三氟乙酸
DMSO = 二甲亚砜	THF = 四氢呋喃
DPPA = 叠氮磷酸二苯酯	Xphos = 2-(二环己基膦)-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯

[0790] 实施例

[0791] 材料和方法

[0792] 通常通过TLC或LC-MS监测反应进程。产物鉴定通常通过LC-MS确认。使用以下方法之一记录LC-MS。

[0793] LCMS方法A:XBridge Shield RP18,50*4.6mm,3.0μL进样,1.5mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.04%NH₃·H₂O和流动相B(MPB):乙腈。在2.80分钟内40%MPB洗脱至70%,在0.20分钟内升至95%,在95%MPB保持0.5分钟,在0.05分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.25分钟。

[0794] LCMS方法B:HALO C18,30*3.0mm,0.1μL进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水+0.05%TFA和流动相B(MPB):乙腈+0.05%TFA。在1.30分钟内10%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.5分钟,在0.03分钟内100%MPB至10%,然后在5%MPB平衡0.17分钟。

[0795] LCMS方法C:XBridge BEH Shield RP,50*3.0mm,0.5μL进样,1.2mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水+5mMNH₄HCO₃和流动相B(MPB):ACN。在1.29分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.3分钟,在0.1分钟内95%MPB至10%,然后在5%MPB平衡0.1分钟。

[0796] LCMS方法D:XBridge BEH C18,50*3mm,0.7μL进样,1.0mL/分钟流速,30-900amu扫

描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水+5mmol NH_4HCO_3 和流动相B(MPB):乙腈。在0.0.99分钟内5%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.7分钟,在0.10分钟内95%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.2分钟。

[0797] LCMS方法E:Shim-pack Scepter C18,50*3mm,0.8 μL 进样,1.5mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和流动相B(MPB):乙腈。在2.00分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.60分钟,在0.20分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.20分钟。

[0798] LCMS方法F:Poroshell HPH-C18,50*3mm,2.7 μL 进样,1.5mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A:水/0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和流动相B:乙腈。在1.0分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.5分钟,在0.03分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.2分钟。

[0799] LCMS方法G:Shim-pack XR-ODS,50*3mm,3.0 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.05%TFA和流动相B(MPB):乙腈/0.05%TFA。在2.00分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.7分钟,在0.05分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.25分钟。

[0800] LCMS方法H:EVO C18,50*3mm,2.0 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH_4HCO_3 和流动相B(MPB):乙腈。在2分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.6分钟,在0.05分钟内5%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.25分钟。

[0801] LCMS方法I:Titank C18,50*3mm,2.0 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH_4HCO_3 和流动相B(MPB):乙腈。在2.80分钟内40%MPB洗脱至70%,在0.20分钟内升至95%,在95%MPB保持0.5分钟,在0.05分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.25分钟。

[0802] LCMS方法J:Kinetex XB-C18100A,30*2.7mm,0.6 μL 进样,1.0mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.05%TFA和流动相B(MPB):乙腈/0.05%TFA。在1.50分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.8分钟,在0.03分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.17分钟。

[0803] LCMS方法BA:Kinetex EVO C18 100A,30*3mm,0.5 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH_4HCO_3 和流动相B(MPB):乙腈。2.0分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.30min,在0.10分钟内95%MPB洗脱至10%。

[0804] LCMS方法BB:Xselect CSH C18,50*3mm,1.0 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.1%FA和流动相B(MPB):乙腈/0.1%FA。在2.00分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.70分钟,在0.05分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.15分钟。

[0805] LCMS方法BC:XBridge Shield RP18,50*4.6mm,0.5 μL 进样,1.2mL/分钟流速,90-900amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 和流动相B(MPB):乙腈。在2.00分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.79分钟,在0.06分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.15分钟。

[0806] LCMS方法BD:Shim-pack XR-ODS,50*3mm,0.3 μL 进样,1.2mL/分钟流速,30-

2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.05%TFA和流动相B(MPB):乙腈/0.05%TFA。在1.10分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.60分钟,在0.05分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.25分钟。

[0807] LCMS方法BE:Kinetex2.6um EVO C18 100A,50*3mm,0.6μL进样,1.2mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH₄HCO₃和流动相B(MPB):乙腈。在1.20分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.50分钟,在0.05分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.10分钟。

[0808] LCMS方法BF:EVO C18,50*3mm,0.1μL进样,1.2mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH₄HCO₃和流动相B(MPB):乙腈。在2.00分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.60分钟,在0.15分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.25分钟。

[0809] LCMS方法BG:Titank C18,50*3mm,0.5μL进样,1.5mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH₄HCO₃和流动相B(MPB):乙腈。在1.80分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.80分钟,在0.15分钟内95%MPB至10%,然后在10%MPB平衡0.25分钟。

[0810] LCMS方法BH:Poroshell HPH C18,50*3mm,0.5μL进样,1.2mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/5mM NH₄HCO₃+5mM NH₄OH和流动相B(MPB):乙腈。在2.00分钟内10%MPB洗脱至95%,在95%MPB保持0.70分钟,在0.05分钟内95%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.25分钟。

[0811] LCMS方法BI:HALOC18,30*3mm,0.5μL进样,1.5mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.05%TFA和流动相B(MPB):乙腈/0.05%TFA。在1.20分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.60分钟,在0.02分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.18分钟。

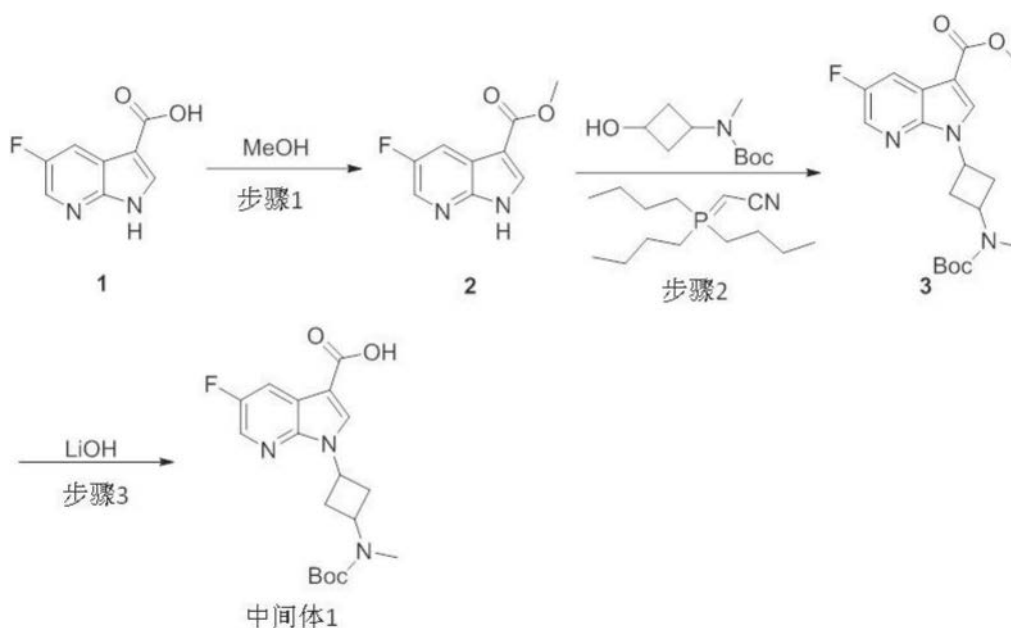
[0812] LCMS方法BJ:HALOC18,30*3mm,0.5μL进样,1.5mL/分钟流速,30-2000amu扫描范围,254nm UV检测。流动相A(MPA):水/0.1%FA和流动相B(MPB):乙腈/0.1%FA。在1.20分钟内5%MPB洗脱至100%,在100%MPB保持0.60分钟,在0.02分钟内100%MPB至5%,然后在5%MPB平衡0.18分钟。

[0813] 在BRUKER NMR 300.03Mz,DUL-C-H,ULTRASHIELD™ 300,AVANCE II 300B-ACS™ 120或BRUKER NMR 400.13Mz,BBFO,ULTRASHIELD™ 400,AVANCE III 400,B-ACS™ 120上记录NMR。

[0814] 制备性实施例

[0815] 制备示例性中间体的方案:以下方案显示了示例性中间体的制备。

[0816] 中间体1(1-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环丁基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸)的合成



[0817]

[0818] 步骤1: 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

[0819] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (3.0g, 16.6mmol, 1.0eq.) 溶于THF (50mL), 然后添加HATU (9.5g, 25.0mmol, 1.5eq.), TEA (7.0mL, 50.0mmol, 3.0eq.) 和MeOH (2.0mL, 50.0mmol, 3.0eq.)。将所得溶液在室温下搅拌6小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用DCM/甲醇 (100:1) 洗脱以得到白色固体的5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (1.8g)。LCMS方法A, MS-ESI: 195 [M+H]⁺。

[0820] 步骤2: (3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0821] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (500.0mg, 2.6mmol, 1.0eq.) 和N-(3-羟基环丁基)-N-甲基氨基甲酸叔丁酯 (777.4mg, 3.9mmol, 1.5eq.) 溶于甲苯 (10mL), 然后在氮气中分批加入2-(三丁基-λ⁵-磷亚基)乙腈 (2.5g, 10.3mmol, 4.0eq.)。混合物在115℃下搅拌过夜, 然后真空浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱纯化残余物: 柱, C18硅胶; 流动相, ACN/水, 20分钟内0%至100%梯度; 检测器, UV 254nm。这产生了黄色固体的1-[3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]环丁基]-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (500mg)。LCMS方法C: [M+H]⁺ = 378。

[0822] 步骤3: 1-(3-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)环丁基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

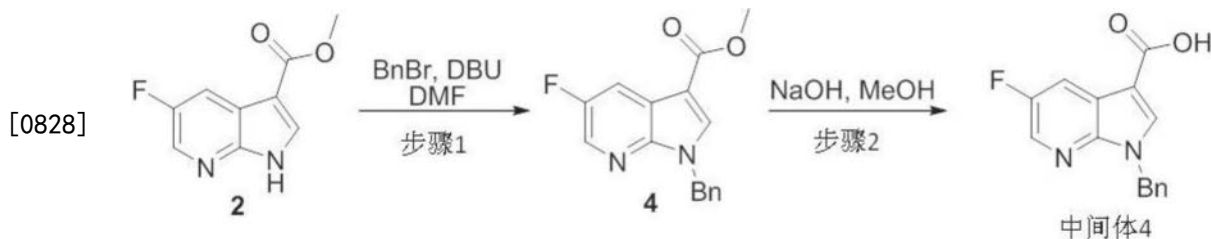
[0823] 1-[3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]环丁基]-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (400.0mg, 1.1mmol, 1.0eq.) 溶于甲醇 (4mL) 和水 (4mL), 然后添加LiOH (84.8mg, 2.1mmol, 2.0eq.)。溶液在室温下搅拌过夜, 然后真空浓缩。通过滴加HCl (2N) 将所得水性层调整至pH = 5。溶液用DCM萃取, 在无水Na₂SO₄上干燥并真空浓缩以得到黄色固体的1-[3-[(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基]环丁基]-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (380mg)。LCMS方法C: [M+H]⁺ = 364。

[0824] 表E1中的中间体使用与中间体1相同的方法制备。

[0825] 表E1

中间体	使用的起始材料	结构	LCMS 数据
中间体 2			方 法 D: MS-ESI: 364 [M+H] ⁺
中间体 3			方 法 D: MS-ESI: 364 [M+H] ⁺

[0827] 中间体4 (1-苄基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸)的合成



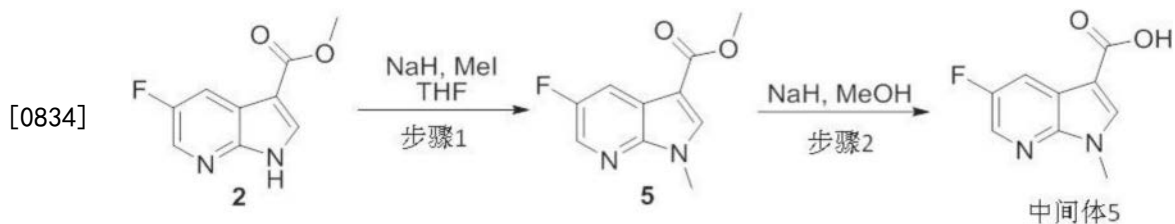
[0829] 步骤1: 1-苄基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

[0830] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (500.0mg, 2.5mmol, 1.0eq.) 溶于DMF (40mL), 然后添加DBU (411.6mg, 2.7mmol, 1.0eq.) 和苄基溴 (440.4mg, 2.5mmol, 1.0eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌2小时, 然后通过加水猝灭。混合物用EtOAc萃取, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用EtOAc/石油醚 (1:7) 洗脱以得到白色固体的1-苄基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (420mg)。LCMS方法A: $[M+H]^+ = 285$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 8.41-8.39 (m, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 5.54 (s, 2H), 3.83 (s, 3H)。

[0831] 步骤2: 1-苄基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

[0832] 1-苄基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯 (400.0mg, 1.4mmol, 1.0eq.) 溶于甲醇 (15mL) 和水 (5mL), 然后添加NaOH (168.8mg, 4.2mmol, 3.0eq.)。将所得溶液在70℃下搅拌4小时, 然后冷却至室温。用HCl (2mol/L) 将溶液调整至pH=6.5, 并通过过滤收集固体以得到白色固体的1-苄基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (300mg)。LCMS方法A: $[M+H]^+ = 271$ 。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.47 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.39-8.37 (m, 1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 5H), 5.54 (s, 2H)。

[0833] 中间体5 (5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸)的合成



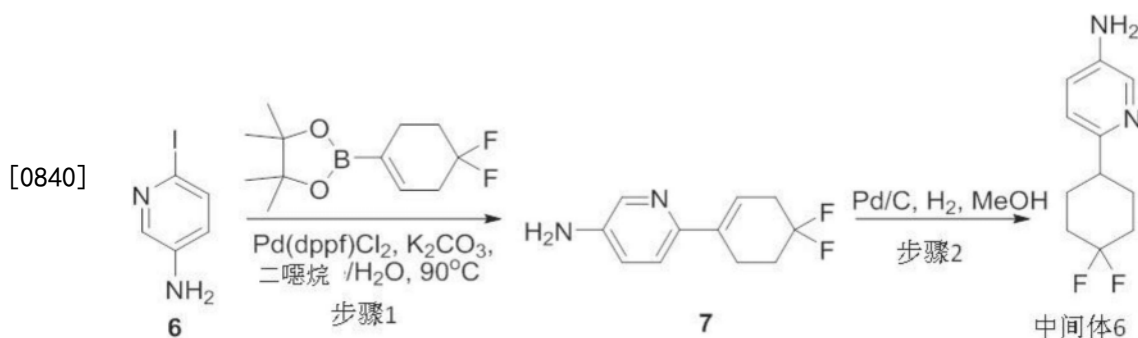
[0835] 步骤1: 5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯

[0836] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸酯(200.0mg, 1.0mmol, 1.0eq.) 溶于THF(10mL), 然后添加NaH(60%wt., 40.0mg, 1.0mmol, 1.0eq.)。30分钟后, 加入MeI(219.3mg, 1.5mmol, 1.5eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌8小时, 并用0℃的MeOH猝灭。在真空浓缩后, 使用以下条件通过反相快速色谱纯化残余物: 柱, C18; 流动相A: 水(10MMOL/L NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 10分钟内10%B至50%B梯度; 检测器, UV 254nm。这产生了黄色固体的5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(340.0mg)。LCMS方法A: $[\text{M}+\text{H}]^+=209$ 。

[0837] 步骤2: 5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸

[0838] 5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸甲酯(300.0mg, 1.4mmol, 1.0eq.) 溶于甲醇(6mL), THF(6mL) 和水(2mL), 然后添加NaOH(288.2mg, 7.2mmol, 5.0eq.)。溶液在50℃下搅拌过夜并冷却至环境温度, 用NaOH水溶液(1mol/L) 将所得混合物调整至pH 6-7。溶液用EtOAc萃取, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用石油醚/EtOAc(1:1) 洗脱以得到黄色固体的5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(240.0mg)。LCMS方法A: $[\text{M}+\text{H}]^+=195$ 。

[0839] 中间体6(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺)的合成



[0841] 步骤1: 6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺

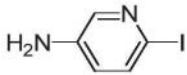
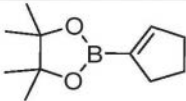
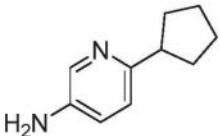
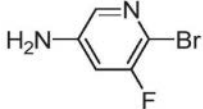
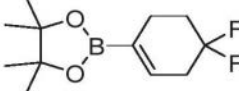
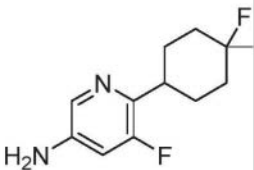
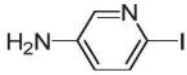
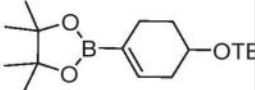
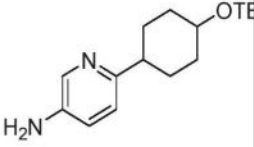
[0842] 6-碘代吡啶-3-胺(5.0g, 22.7mmol, 1.0eq.) 溶于二噁烷(80mL) 和 H_2O (8mL), 然后在氮气下, 添加 K_2CO_3 (9.4g, 68.2mmol, 3.0eq.)、2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(9.5g, 27.3mmol, 1.2eq.) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (185.6mg, 0.2mmol, 0.1eq.)。将所得溶液在90℃下搅拌12小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5) 洗脱以得到浅黄色固体的6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺(5.2g)。LCMS方法H: $[\text{M}+\text{H}]^+=211$ 。

[0843] 步骤2: 6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺

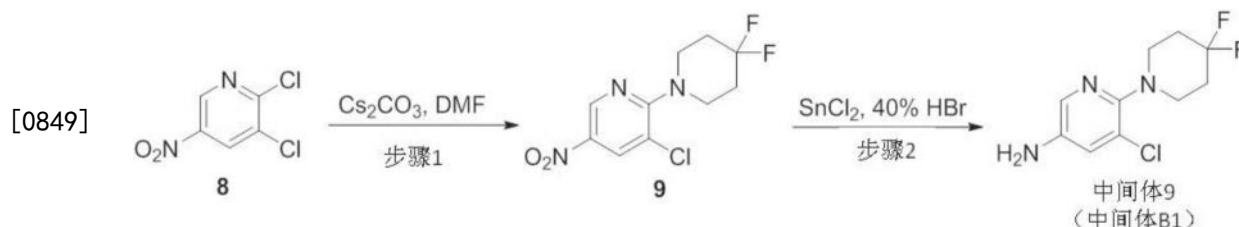
[0844] 6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺(5.2g, 14.3mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(50mL), 然后添加Pd/C(10%wt, 1.5g, 1.4mmol, 0.1eq.)。抽空反应容器, 然后回填氢气三次, 然后在氢气氛围下搅拌16小时。过滤并浓缩得到灰白色固体的6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺(4.4g)。LCMS方法H: $[\text{M}+\text{H}]^+=213$ 。

[0845] 表E2中的中间体使用与中间体6相同的方法制备。

[0846] 表E2

中间体	使用的起始材料	硼酸酯	结构	LCMS 数据
中间体 7				方法 E: MS-ESI: 163 [M+H] ⁺
中间体 8				方法 E: MS-ESI: 231 [M+H] ⁺
中间体 11				方法 E: MS-ESI: 307 [M+H] ⁺

[0848] 中间体9(中间体B1) (5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺)的合成



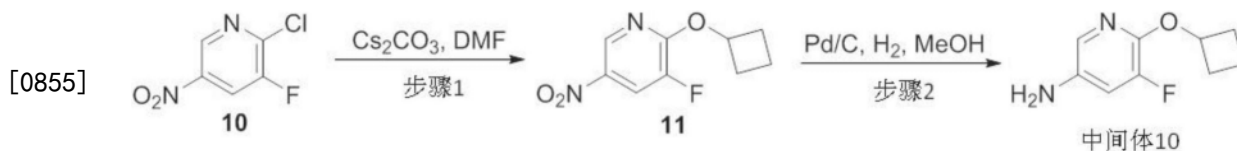
[0850] 步骤1:3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

[0851] 2,3-二氯-5-硝基吡啶 (5.0g, 26.0mmol, 1.0eq.) 和Cs₂CO₃ (42.2g, 129.5mmol, 5.0eq.) 溶于DMF (200mL), 然后添加4,4-二氟哌啶 (3.8g, 31.1mmol, 1.2eq.)。所得溶液在110℃下搅拌6小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱纯化残余物: 柱, C18硅胶; A: 腈; B: 水 (0.05% NH₄OH), 30分钟内30%B至60%B; 检测器, UV 254nm。这得到黄色固体的3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (4.3g)。LCMS方法F: [M+H]⁺=278。

[0852] 步骤2:5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[0853] 3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (2.0g, 7.2mmol, 1.0eq.) 溶于HBr/H₂O (30mL), 然后添加SnCl₂·2H₂O (3.2g, 14.4mmol, 2.0eq.)。将所得溶液在环境温度下搅拌2小时。用水性NaOH (2mol/L) 将溶液调整至pH 8。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到白色固体的5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (2.0g)。LCMS方法A: [M+H]⁺=248。

[0854] 中间体10 (6-环丁氧基-5-氟吡啶-3-胺) 的合成



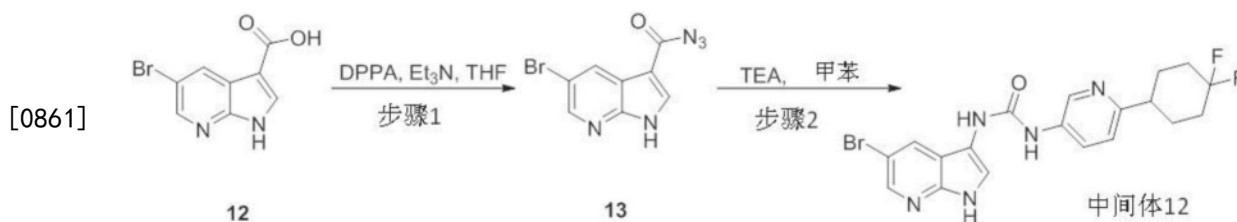
[0856] 步骤1: 2-环丁氧基-3-氟-5-硝基吡啶

[0857] 2-氯-3-氟-5-硝基吡啶 (500.0mg, 2.8mmol, 1.0eq.) 和环丁醇 (306.3mg, 4.2mmol, 1.5eq.) 溶于DMF (200mL), 然后添加Cs₂CO₃ (1.8g, 5.7mmol, 2.0eq.)。所得混合物在120℃下搅拌过夜, 然后真空浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱纯化残余物: 柱, C18硅胶; 流动相, A: 水, B: MeOH, 30分钟内10%B至50%B; 检测器, UV 254nm。这产生黄色油的2-环丁氧基-3-氟-5-硝基吡啶 (500mg)。LCMS方法B: [M+H]⁺ = 213.

[0858] 步骤2: 6-环丁氧基-5-氟吡啶-3-胺

[0859] 2-环丁氧基-3-氟-5-硝基吡啶 (700.0mg, 3.3mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH (15mL), 然后添加Pd/C (10%wt, 200mg, 0.2mmol, 0.1eq.)。抽空反应容器, 然后回填氢气三次, 然后在氢气氛围下搅拌8小时。过滤和浓缩得到黑色固体的6-环丁氧基-5-氟吡啶-3-胺 (120mg), 其无需进一步纯化即使用。LCMS方法A: [M+H]⁺ = 183.

[0860] 中间体12 (1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲) 的合成



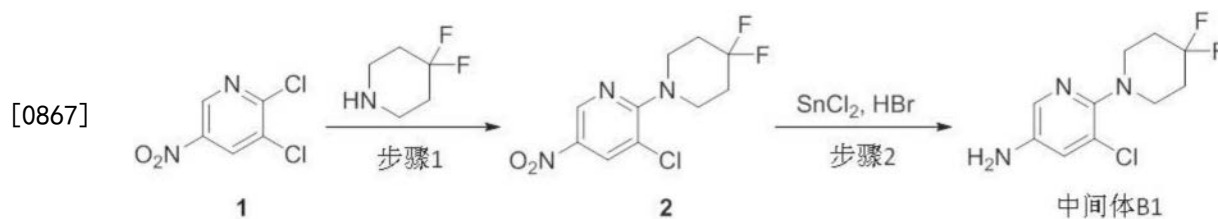
[0862] 步骤1: 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基叠氮化物

[0863] 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (2.0g, 8.3mmol, 1.0eq.) 溶于THF (10mL), 然后添加TEA (1.7mL, 12.4mmol, 1.5eq.) 和DPPA (2.7mL, 12.4mmol, 1.5eq.)。将所得溶液在环境温度下搅拌2小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 洗脱以得到白色固体的5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基叠氮化物 (1.5g)。

[0864] 步骤2: 1-(5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲

[0865] 5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧基叠氮化物 (500.0mg, 1.9mmol, 1.0eq.) 溶于甲苯 (3mL), 然后添加TEA (0.5mL, 3.8mmol, 2.0eq.) 和6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺 (478.6mg, 2.3mmol, 1.2eq.)。将所得溶液在90℃下搅拌2小时, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到白色固体的3-[5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]脲 (150mg)。LCMS方法B: [M+H]⁺ = 450.

[0866] 中间体B1 (5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺) 的合成



[0868] 步骤1: 3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

[0869] 2,3-二氯-5-硝基吡啶 (600.0mg, 3.1mmol, 1.0eq.) 溶于DMF (30mL), 并添加 Cs_2CO_3 (4.1g, 12.4mmol, 4.0eq.) 和4,4-二氟哌啶 (375.1mg, 3.1mmol, 1.0eq.)。所得反应混合物在60℃下搅拌6小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩以得到黄色固体的3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (420mg)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278$ 。

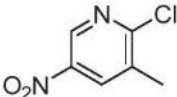
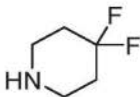
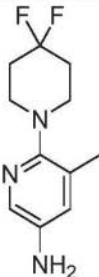
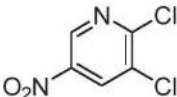
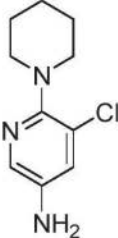
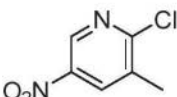
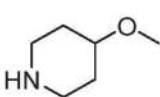
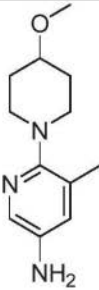
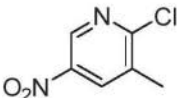
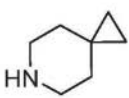
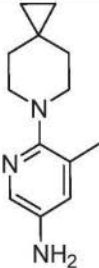
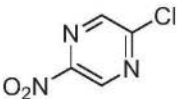
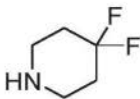
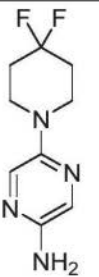
[0870] 步骤2: 5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[0871] 3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (3.4g, 12.2mmol, 1.0eq.) 溶于40% HBr (10.0mL), 然后添加 SnCl_2 (5.5g, 29.0mmol, 2.4eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌2小时, 并用NaOH水溶液 (1mol/L) 调整至pH 8。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用DCM/MeOH (10:1) 洗脱以得到棕色固体的5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (2.8g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248$ 。

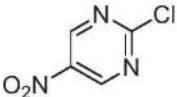
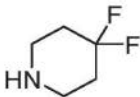
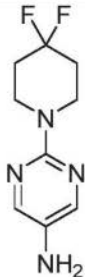
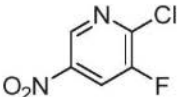
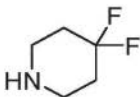
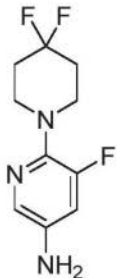
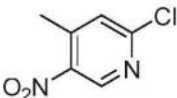
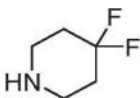
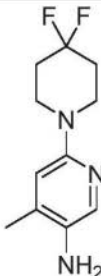
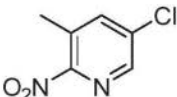
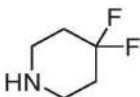
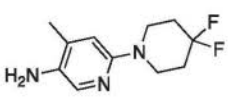
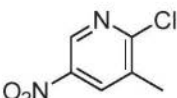
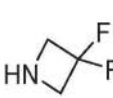
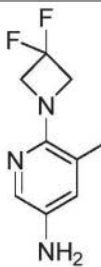
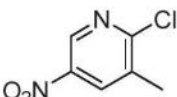
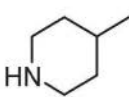
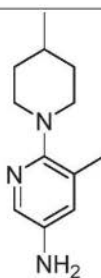
[0872] 下表中的中间体使用中间体B1所述的方法制备。

[0873]	中间体	起始物质 A	起始物质 B	结构	LCMS 数据

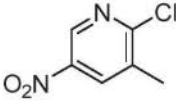
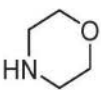
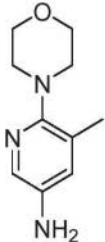
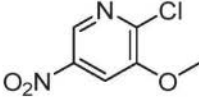
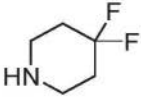
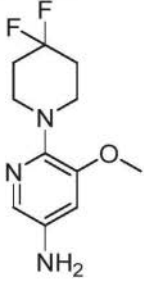
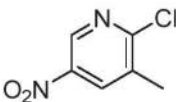
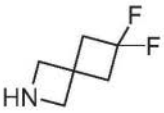
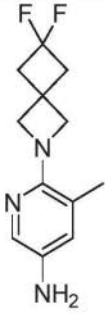
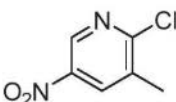
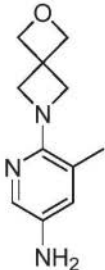
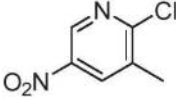
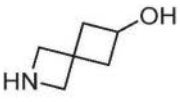
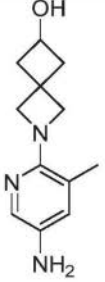
[0874]

中间体 B2				方法 BA: MS-ESI: 228 [M+H] ⁺
中间体 B3				方法 BA: MS-ESI: 212 [M+H] ⁺
中间体 B4				方法 BC: MS-ESI: 222 [M+H] ⁺
中间体 B5				方法 BC: MS-ESI: 218 [M+H] ⁺
中间体 B6				方法 BC: MS-ESI: 215 [M+H] ⁺

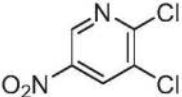
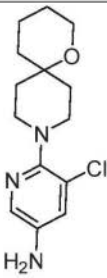
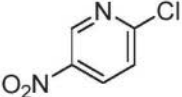
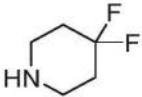
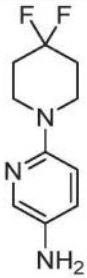
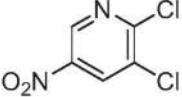
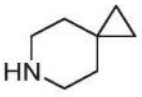
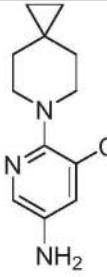
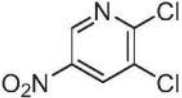
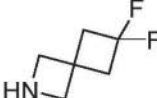
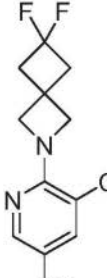
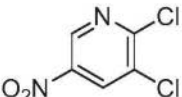
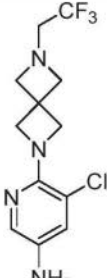
[0875]

中间体 B7				方法 BA: MS-ESI: 215 [M+H] ⁺
中间体 B8				方法 BA: MS-ESI: 232 [M+H] ⁺
中间体 B9				方法 BA: MS-ESI: 228 [M+H] ⁺
中间体 B10				方法 BA: MS-ESI: 228 [M+H] ⁺
中间体 B11				方法 BC: MS-ESI: 200 [M+H] ⁺
中间体 B12				方法 BC: MS-ESI: 206 [M+H] ⁺

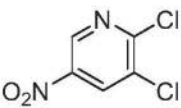
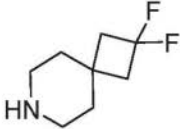
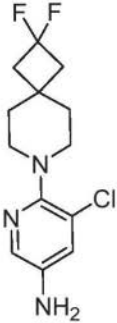
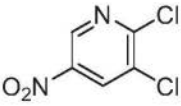
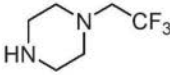
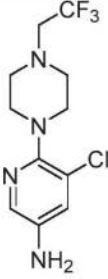
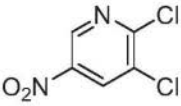
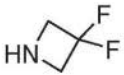
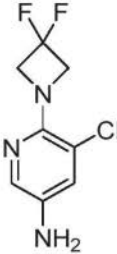
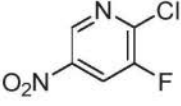
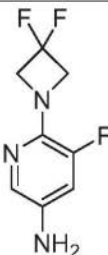
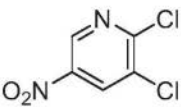
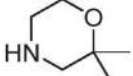
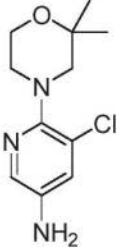
[0876]

中间体 B13				方法 BC: MS-ESI: 194 [M+H] ⁺
中间体 B14				方法 BA: MS-ESI: 244 [M+H] ⁺
中间体 B15				方法 BA: MS-ESI: 240 [M+H] ⁺
中间体 B16				方法 BA: MS-ESI: 206 [M+H] ⁺
中间体 B17				方法 BA: MS-ESI: 220 [M+H] ⁺

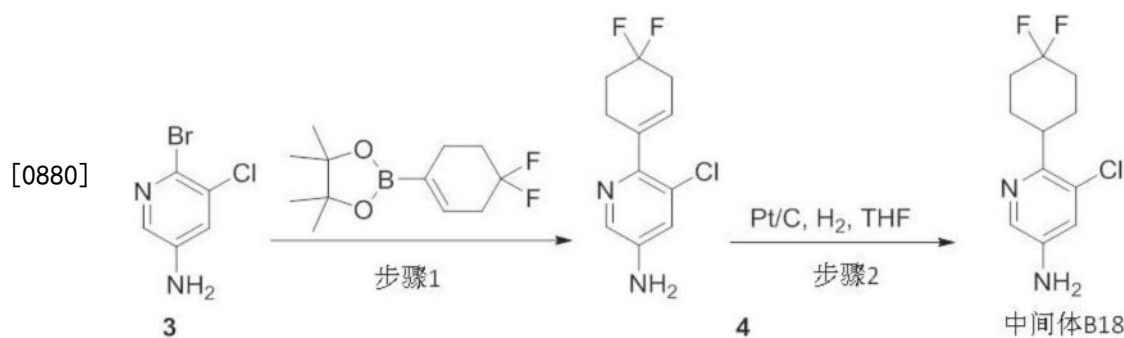
[0877]

中间体 B57				方法 BA: MS-ESI: 282 [M+H] ⁺
中间体 B58				方法 BA: MS-ESI: 214 [M+H] ⁺
中间体 B59				方法 BA: MS-ESI: 238 [M+H] ⁺
中间体 B60				方法 BC: MS-ESI: 260 [M+H] ⁺
中间体 B61				方法 BA: MS-ESI: 307 [M+H] ⁺

[0878]

中间 体 B62				方法 BA: MS-ESI: 288 [M+H] ⁺
中间 体 B63				方法 BC: MS-ESI: 295 [M+H] ⁺
中间 体 B64				方法 BC: MS-ESI: 220 [M+H] ⁺
中间 体 B65				方法 BA: MS-ESI: 204 [M+H] ⁺
中间 体 B66				方法 BA: MS-ESI: 242 [M+H] ⁺

[0879] 中间体B18 (5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺)的合成



[0881] 步骤1: 5-氯-6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺

[0882] 6-溴-5-氯吡啶-3-胺 (2.0g, 9.6mmol, 1.0eq.) 和 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.8g, 11.6mmol, 1.2eq.) 溶于二噁烷 (35mL) 和水 (7mL), 然后在氮气下加入 K_2CO_3 (2.7g, 19.3mmol, 2.0eq.) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (705.4mg, 1.0mmol, 0.1eq.)。反应混合物加热至 80℃ 持续 6 小时, 然后冷却至环境温度并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到灰白色固体的 5-氯-6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺 (2.1g)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 245$ 。

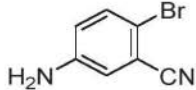
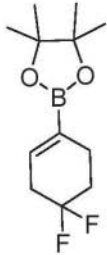
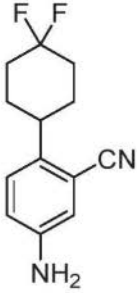
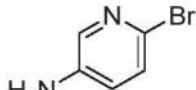
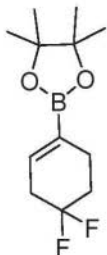
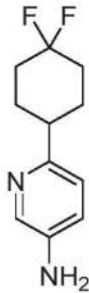
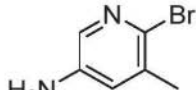
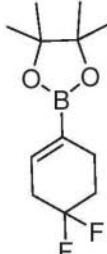
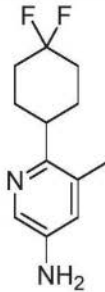
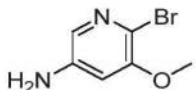
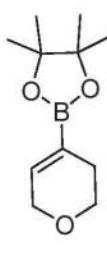
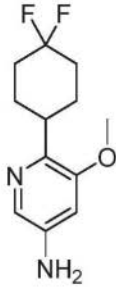
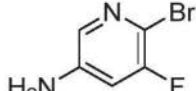
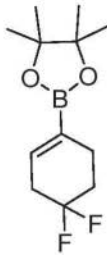
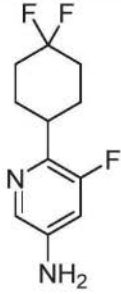
[0883] 步骤2: 5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺

[0884] 5-氯-6-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)吡啶-3-胺 (2.0g, 8.2mmol, 1.0eq.) 溶于 THF (50mL), 然后添加 Pt/C (1.50g, 3%)。反应混合物是溶液用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后加热至 80℃ 持续 36 小时。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到淡黄色固体的 5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺 (300mg)。LCMS 方法 BE: $[M+H]^+ = 247$ 。

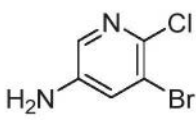
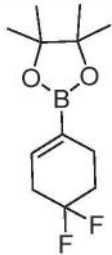
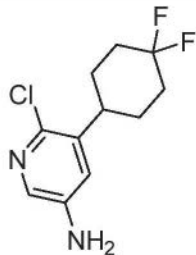
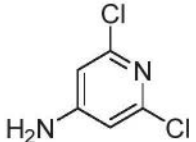
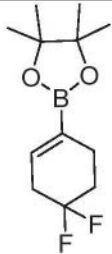
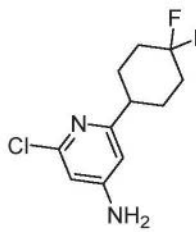
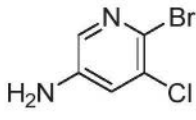
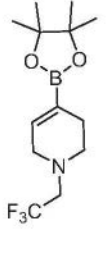
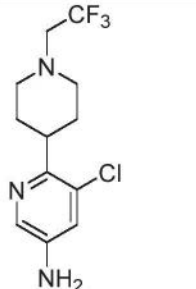
[0885] 下表中的中间体使用中间体 B18 所述的方法制备。

[0886]	中间体	起始物质 A	起始物质 B	结构	LCMS 数据

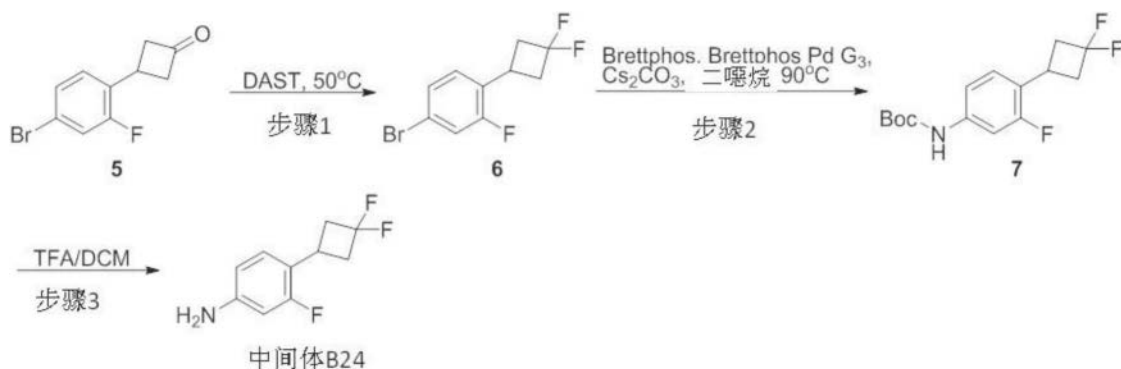
[0887]

中间体 B19				方法 BA: MS-ESI: 237 [M+H] ⁺
中间体 B20				方法 BC: MS-ESI: 213 [M+H] ⁺
中间体 B21				方法 BD: MS-ESI: 227 [M+H] ⁺
中间体 B23				方法 BA: MS-ESI: 243 [M+H] ⁺
中间体 B54				方法 BA: MS-ESI: 231 [M+H] ⁺

[0888]

中间体 B55				方法 BA: MS-ESI: 247 [M+H] ⁺
中间体 B56				方法 BA: MS-ESI: 247 [M+H] ⁺
中间体 B67				方法 BC: MS-ESI: 294 [M+H] ⁺

[0889] 中间体 (4- (3,3-二氟环丁基) -3-氟苯胺) 的合成



[0890]

[0891] 步骤1: 4-溴-1- (3,3-二氟环丁基) -2-氟苯

[0892] 3- (4-溴-2-氟苯基) 环丁-1-酮 (1.3g, 5.3mmol, 1.0eq.) 在氮气氛围下在0℃下溶于DAST (30mL)。所得混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后冷却至0℃, 并通过添加水性NaHCO₃猝灭。所得混合物用DCM萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱以得到黄色油的4-溴-1- (3,3-二氟环丁基) -2-氟苯 (1.1g)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₄): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 2H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.84-2.66 (m, 2H)。

[0893] 步骤2: 4- (3,3-二氟环丁基) -3-氟苯基) 氨基甲酸叔丁酯

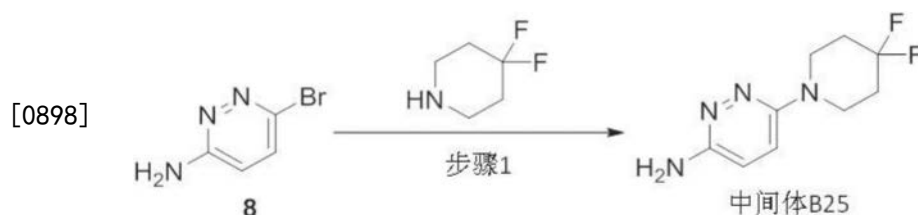
[0894] 4-溴-1- (3,3-二氟环丁基) -2-氟苯 (1.1g, 4.2mmol, 1.0eq.) 和BocNH₂ (2.4g, 20.7mmol, 5.0eq.) 溶于甲苯。在氮气氛围下添加Pd₂(dba)₃ (0.4g, 0.4mmol, 0.1eq.)、XPhos (0.4g, 0.8mmol, 0.2eq.) 和t-BuOK (2.3g, 20.7mmol, 5.0eq.)。反应混合物加热至100℃过

夜,然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:8)洗脱以得到白色固体的[4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基]氨基甲酸叔丁酯(1.0g)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 302$ 。

[0895] 步骤3:4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯胺

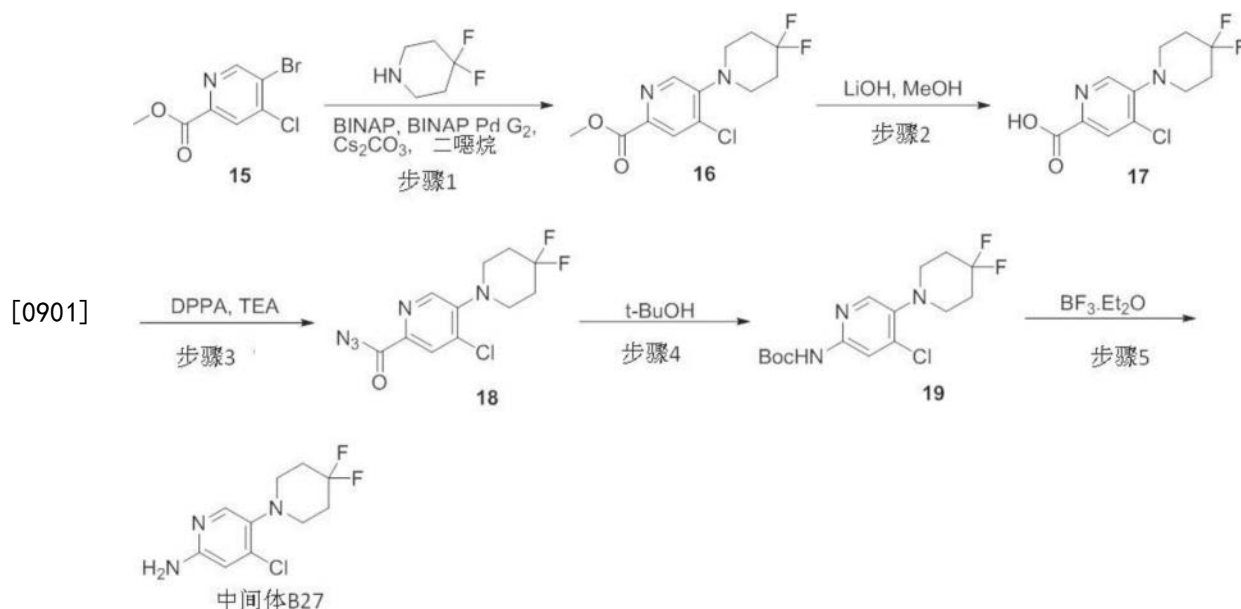
[0896] [4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基]氨基甲酸叔丁酯(1.2g,4.0mmol,1.0eq.)溶于DCM(12mL)并冷却至0℃,然后逐滴加入TFA(3mL),将溶液维持在0℃。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,然后真空浓缩。残留物溶于DCM,并用水性NaHCO₃调整至pH 8。所得溶液用DCM萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩以得到红色油的粗4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯胺(800mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 202$ 。

[0897] 中间体B25(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-胺)的合成



[0899] 4,4-二氟哌啶(1.0g,8.3mmol,1.0eq.)溶于EtOH(10mL),然后添加6-溴哒嗪-3-胺(1.4g,8.3mmol,1.0eq.)。将反应混合物加热至80℃,并在真空下浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱纯化残余物:柱,C18硅胶;流动相,ACN/水,30分钟内0%ACN至100%;检测器,UV 254nm。这得到棕色固体的6-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-胺(410mg)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 215$ 。

[0900] 中间体B27(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺)的合成



[0902] 步骤1:4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶甲酸甲酯

[0903] 5-溴-4-氯吡啶-2-羧酸甲酯(1.0g,3.9mmol,1.0eq.)溶于二噁烷(10mL),然后在氮气氛围下添加Cs₂CO₃(2.6g,7.9mmol,2.0eq.),BINAP(248.5mg,0.4mmol,0.1eq.),Binap Palladacycle Gen.2(0.3mg,0.1eq.)和4,4-二氟哌啶(967.2mg,7.9mmol,2.0eq.)。反应混

合物加热至100℃持续7小时,然后冷却至环境温度并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到黄色固体的4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(711.2mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 291$ 。

[0904] 步骤2:4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸

[0905] 4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸甲酯(700.0mg,2.4mmol,1.0eq.)溶于MeOH(5mL)和水(2mL),然后添加LiOH(288.3mg,12.0mmol,5.0eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,然后真空浓缩。残留物用水稀释,然后用水性HCl(3M)将溶液调整至pH 5。通过过滤收集固体,然后干燥以得到灰白色固体的4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸(500.0mg)。LCMS方法BA: $[M-H]^- = 275$ 。

[0906] 步骤3:4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶甲酰叠氮化物

[0907] 4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧酸(450.0mg,1.6mmol,1.0eq.)溶于THF(5mL),然后添加TEA(0.5mL,3.5mmol,2.2eq.),DPPA(671.4mg,2.4mmol,1.5eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌6小时,然后真空浓缩。这得到灰白色固体的4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶甲酰叠氮化物(350.0mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 302$ 。

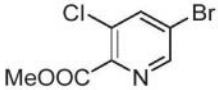
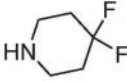
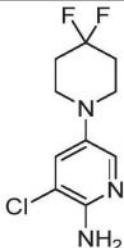
[0908] 步骤4:(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0909] 4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-羧基叠氮化物(300.0mg,0.9mmol,1.0eq.)溶于t-BuOH(3mL)。将所得溶液在90℃下搅拌3小时,然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到灰白色固体的(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(250.0mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 348$ 。

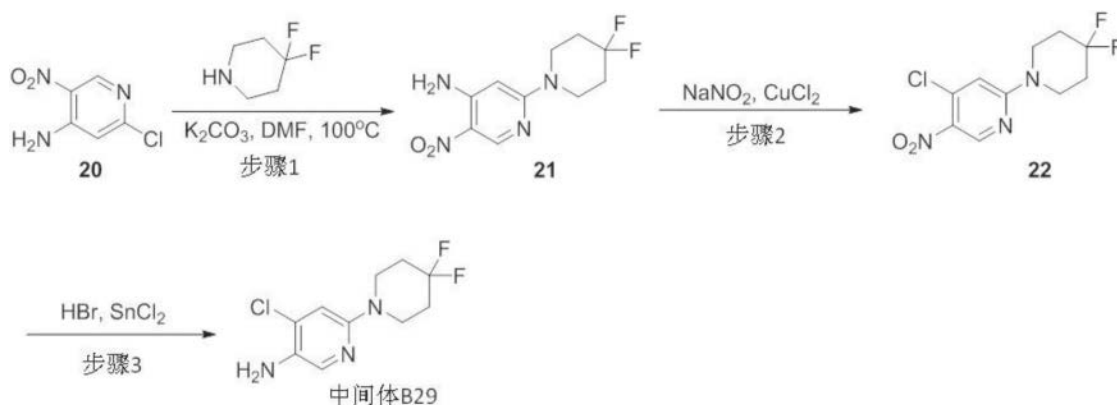
[0910] 步骤5:4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺

[0911] [4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(250.0mg,0.7mmol,1.0eq.)溶于BF₃·Et₂O(3.0mL)。所得溶液在环境温度下搅拌3小时,然后通过加水猝灭。所得溶液用水性NaOH(3M)调整至pH7。所得溶液用DCM萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩以得到灰白色固体的4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-胺(180.0mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 248$ 。

[0912] 使用与中间体B27所述相同的方法制备以下中间体。

中间体	起始材料 A	起始材料 B	结构	LCMS 数据
[0913] 中间体 B28				方法 BC: MS-ESI: 248 $[M+H]^+$

[0914] 中间体B29(4-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺)的合成



[0915]

[0916] 步骤1: 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶-4-胺

[0917] 2-氯-5-硝基吡啶-4-胺 (1.0g, 5.8mmol, 1.0eq.) 和 4,4-二氟哌啶 (1.1g, 9.1mmol, 2.0eq.) 溶于 DMF (50mL), 然后添加 K_2CO_3 (2.4g, 17.4mmol, 3.0eq.)。所得反应混合物在 $100^\circ C$ 下搅拌 2 小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到灰白色固体的 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶-4-胺 (949.2mg)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 259$ 。

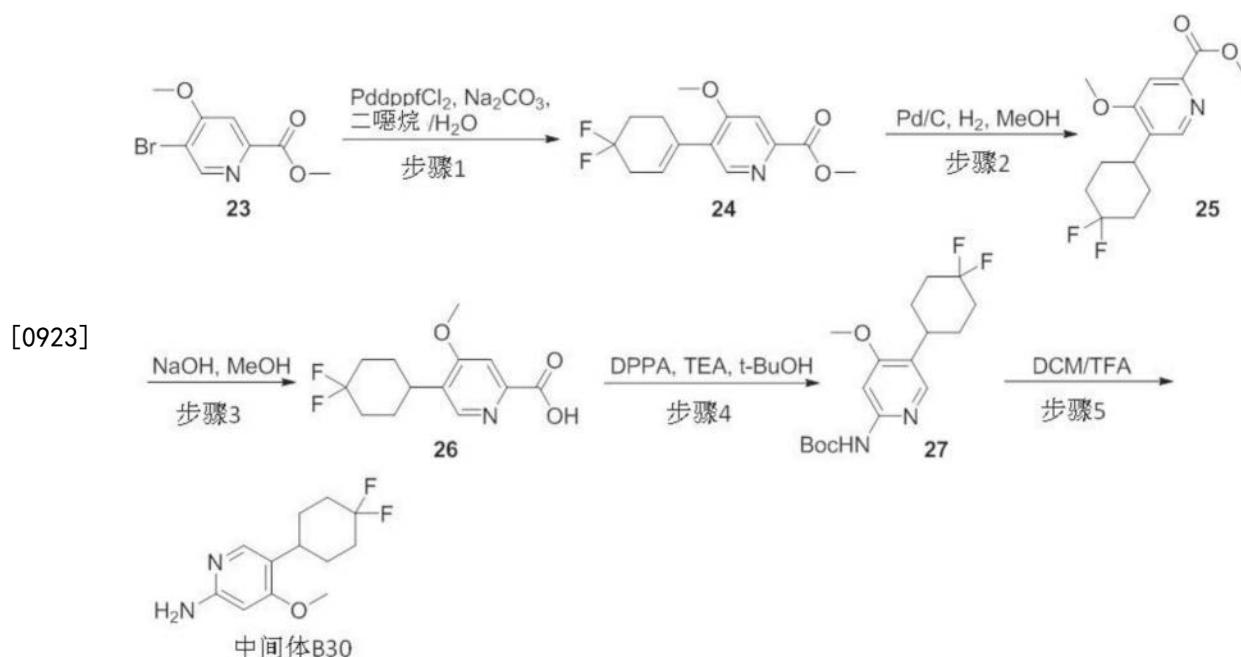
[0918] 步骤2: 4-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

[0919] 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶-4-胺 (750.0mg, 2.9mmol, 1.0eq.) 溶于水性 HCl (6M, 20mL) 并冷却至 $0^\circ C$, 然后添加 $NaNO_2$ (550.0mg, 8.0mmol, 2.7eq.), 将溶液维持在 $0^\circ C$ 。在 $0^\circ C$ 下 20 分钟后, 添加 $CuCl_2$ (781.5mg, 5.8mmol, 2.0eq.)。所得反应混合物在 $0^\circ C$ 下再搅拌 1 小时, 然后通过加水猝灭。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到灰白色固体的 4-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (220.0mg)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 278$ 。

[0920] 步骤3: 4-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[0921] 4-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶 (200.0mg, 0.7mmol, 1.0eq.) 溶于水性 HBr (40%, 20mL) 并冷却至 $0^\circ C$, 然后添加 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (914.0mg, 4.1mmol, 5.8eq.), 将溶液维持在 $0^\circ C$ 。将反应混合物在环境温度下搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。残留物用水稀释并用水性 NaOH (4M) 调整至 pH 8。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 洗脱以得到灰白色固体的 4-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (126.4mg)。LCMS 方法 BC: $[M+H]^+ = 248$ 。

[0922] 中间体 B30 (5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-胺) 的合成



[0924] 步骤1: 5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶甲酸甲酯

[0925] 5-溴-4-羟基吡啶-2-羧酸甲酯 (1.5g, 6.5mmol, 1.0eq.) 和 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.7g, 19.4mmol, 3.0eq.) 溶于 1,4-二噁烷 (15mL) 和水 (7mL), 然后添加 Pd(dppf)Cl_2 (0.5g, 0.6mmol, 0.1eq.) 和 Na_2CO_3 (2.1g, 19.4mmol, 3.0eq.). 所得反应混合物在 70°C 下加热过夜, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到白色固体的 5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (1.1g)。LCMS 方法 BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=284$.

[0926] 步骤2: 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶甲酸甲酯

[0927] 5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (6.0g, 21.2mmol, 1.0eq.) 溶于乙酸乙酯 (60mL), 然后添加 Pt/C (10%, 1.2g)。反应混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌过夜。通过过滤去除固体, 并且真空浓缩滤液以得到灰白色固体的 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯 (5.3g)。LCMS 方法 BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=286$.

[0928] 步骤3: 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶甲酸

[0929] 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶甲酸甲酯 (800.0mg, 2.8mmol, 1.0eq.) 溶于 MeOH (5mL) 和水 (2mL), 然后添加 NaOH (449.0mg, 11.2mmol, 4.0eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残留物用水稀释, 然后用水性 HCl (6M) 将溶液调整至 pH 6。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。所得固体用 ACN 洗涤并干燥以得到白色固体的 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶甲酸 (450.0mg)。LCMS 方法 BA: $[\text{M}+\text{H}]^+=272$.

[0930] 步骤4: (5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

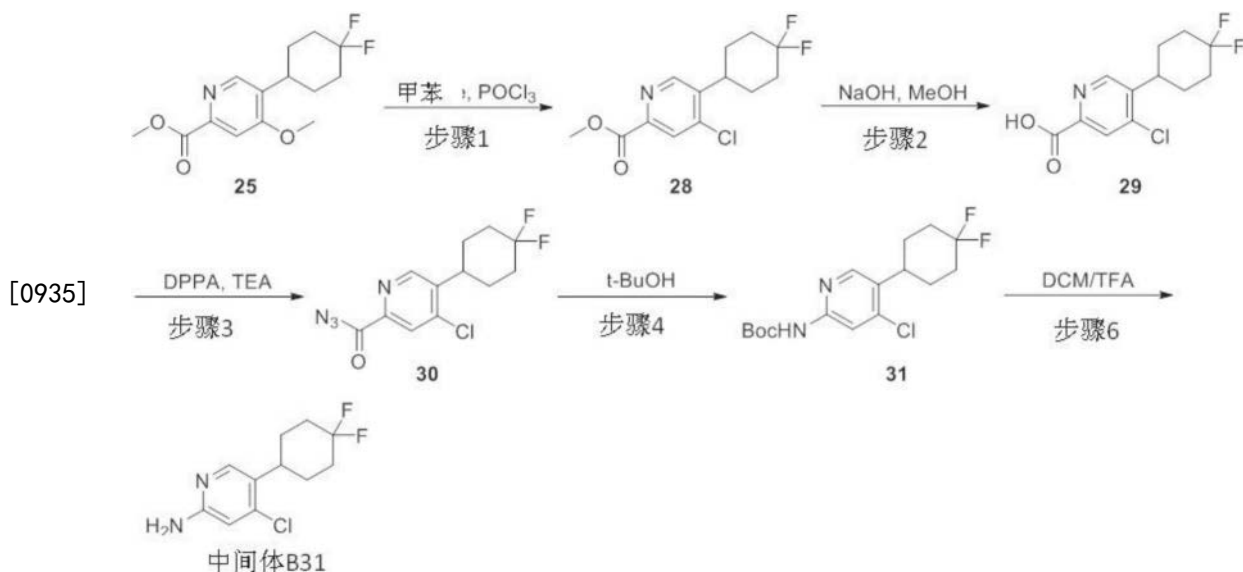
[0931] 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶甲酸 (830.0mg, 3.1mmol, 1.0eq.) 和 TEA (0.5mL, 3.7mmol, 1.2eq.) 溶于 $t\text{-BuOH}$ (9mL), 然后分批加入 DPPA (1.0mg, 3.7mmol, 1.2eq.)。反应混合物加热至 90°C 过夜, 然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯

萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用DCM/MeOH (50:1) 洗脱以得到白色固体的(5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(612.5mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 343$ 。

[0932] 步骤5:5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-胺

[0933] (5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(240.0mg, 0.7mmol, 1.0eq.) 溶于DCM(4mL) 并冷却至0℃, 然后逐滴加入TFA(1mL), 将溶液维持在0℃。将所得混合物在环境温度下搅拌2小时, 然后真空浓缩。残留物用水稀释, 然后用饱和和水性NaHCO₃调整至pH 7。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用DCM/MeOH (20:1) 洗脱以得到棕色固体的5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-胺(152.5mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 243$ 。

[0934] 中间体B31(4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-胺)的合成



[0936] 步骤1:4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶甲酸甲酯

[0937] 5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-羧酸甲酯(0.8g, 2.6mmol, 1.0eq.) 溶于甲苯(30mL) 和DMF(1mL) 并冷却至0℃, 然后逐滴加入POCl₃(1.1mL, 13.1mmol, 5.0eq.), 维持在0℃的温度下。反应混合物加热至90℃过夜, 然后冷却至0℃并通过加冰水猝灭。用饱和和水性NaHCO₃将混合物调整至pH 8, 然后用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:3) 洗脱以得到白色固体的4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羧酸甲酯(355.0mg)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 290$ 。

[0938] 步骤2:4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶甲酸

[0939] 4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羧酸甲酯(2.0g, 6.9mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(5mL) 和水(2mL), 然后添加NaOH(1.1g, 27.6mmol, 4.0eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后真空浓缩。残留物用水稀释并用水性HCl(6M)调整至pH 5。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩以得到白色固体的4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羧酸(705.1mg)。LCMS方法BB: $[M-H]^- = 274$ 。

[0940] 步骤3:4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶甲酰叠氮化物

[0941] 4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羧酸(430.0mg, 1.6mmol, 1.0eq.) 和TEA(189mg, 1.9mmol, 1.2eq.) 溶于甲苯(6mL), 然后添加DPPA(515.0mg, 1.9mmol, 1.2eq.)。所得

溶液在环境温度下搅拌过夜,然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用饱和水性 NaHCO_3 洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩以得到浅棕色固体的4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羰基叠氮化物(400.0mg)。LCMS方法BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=301$ 。

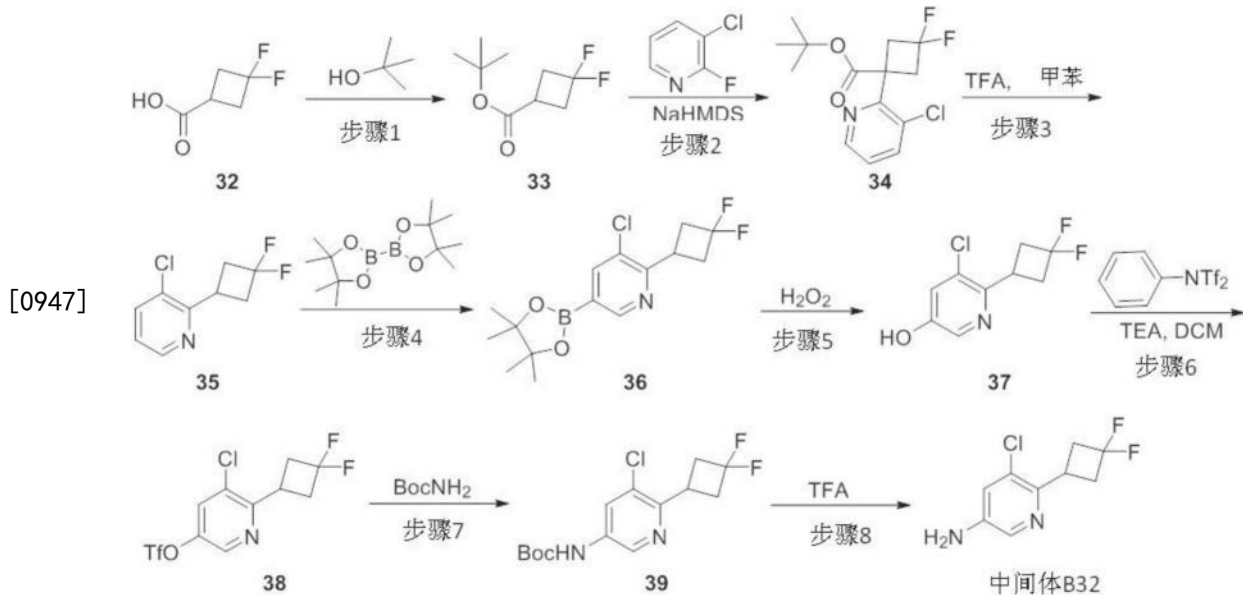
[0942] 步骤4: (4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0943] 4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-羰基叠氮化物(400.0mg, 1.3mmol, 1.0eq.) 溶于 *t*-BuOH(4mL)。溶液加热至90℃过夜。通过过滤收集沉淀的固体,并用乙酸乙酯洗涤以得到白色固体的N-[4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(380mg)。LCMS方法BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=347$ 。

[0944] 步骤5: 4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-胺

[0945] N-[4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(190.0mg, 0.5mmol, 1.0eq.) 溶于DCM(2mL)和TFA(0.5mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,然后真空浓缩。残留物溶于水,并用饱和水性 NaHCO_3 调整至pH 7。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用DCM/MeOH(20:1)洗脱以得到浅黄色固体的4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-胺(130mg)。LCMS方法BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=247$ 。

[0946] 中间体B32(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺)的合成



[0948] 步骤1: 3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0949] 3,3-二氟环丁烷羧酸(1.0g, 7.3mmol, 1.0eq.) 溶于DCM(10mL),并在10℃添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(92.0mg, 0.7mmol, 0.1eq.)、2-甲基丙-2-醇(1.1g, 14.7mmol, 2.0eq.)和N,N'-二环己基碳二亚胺(1.7g, 8.1mmol, 1.1eq.)。将反应混合物升温至环境温度并搅拌18小时。通过过滤去除固体,并且滤液用水性HCl(2N),饱和水性 NaHCO_3 , 盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,并真空浓缩以得到无色油的粗3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯(896.1mg)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 2.83-2.78(m, 5H), 1.47(s, 9H)。

[0950] 步骤2: 1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯

[0951] 3-氯-2-氟吡啶(1.2g, 10.4mmol, 1.0eq.)和3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 10.4mmol, 1.0eq.) 溶于甲苯(60mL)。然后逐滴加入NaHMDS(2M于THF, 6.2mL,

12.4mmol, 1.2eq.), 在0℃下搅拌10分钟。所得溶液在0℃下搅拌2小时, 然后通过加入饱和水性NH₄Cl猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到无色油的1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.6g)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=304。

[0952] 步骤3: 3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶

[0953] 1-(3-氯吡啶-2-基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 5.2mmol, 1.0eq.) 溶于DCM(30mL)和TFA(3mL)。将所得溶液在环境温度下搅拌10小时, 然后真空浓缩。将残余物溶解在甲苯(30mL)中并在90℃搅拌18小时。在冷却至环境温度并通过加水猝灭后, 用饱和水性Na₂CO₃将溶液的pH值调整到7.5。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:7)洗脱以得到无色油的3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶(700mg)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=204。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.45-8.43(m, 1H), 7.69-7.67(m, 1H), 7.40-7.38(m, 1H), 3.72-3.70(m, 1H), 3.02-2.85(m, 4H)。

[0954] 步骤4: 3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶

[0955] 3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)吡啶(700.0mg, 3.7mmol, 1.0eq.) 溶于庚烷(30mL), 并在氮气气氛下加入双(频哪醇合)二硼(1.1g, 4.4mmol, 1.2eq.), 4,4-二-叔丁基-2,2-二吡啶基(1.0g, 3.7mmol, 1.0eq.)和二-甲醇合二铱(Ir-Ir)-环辛-1,5-二烯(1:2)(495.8mg, 0.7mmol, 0.2eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌18小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到白色固体的3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(300mg)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=330。

[0956] 步骤5: 5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-醇

[0957] 3-氯-2-(3,3-二氟环丁基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(300.0mg, 0.9mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(10mL)和H₂O(3mL)。然后加入H₂O₂(30%, 0.14mL, 1.4mmol, 1.5eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌30分钟, 然后通过加入饱和水性Na₂S₂O₃猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到白色固体的5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-醇(160mg)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=220。 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD-d₄): δ8.0(s, 1H), 6.97-6.93(m, 1H), 3.69-3.58(m, 1H), 3.01-2.78(m, 4H)。

[0958] 步骤6: 5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯

[0959] 5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-醇(160.0mg, 0.7mmol, 1.0eq.) 溶于DCM(20mL), 添加TEA(0.1mL, 0.9mmol, 1.2eq.)和1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲磺酰基甲磺酰胺(309.4mg, 0.8mmol, 1.1eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌30分钟, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:8)洗脱以得到白色固体的5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(220mg)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=352。

[0960] 步骤7: (5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0961] 5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基三氟甲磺酸酯(220.0mg, 0.6mmol, 1.0eq.)

溶于1,4-二噁烷(30mL)。然后在氮气气氛下添加 NH_2Boc (230.3mg, 1.9mmol, 3.0eq.), 4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨(75.8mg, 0.1mmol, 0.2eq.)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (120.1mg, 0.1mmol, 0.2eq.)。将所得溶液在氮气气氛下在90℃下搅拌3小时,然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:9)洗脱以得到白色固体的(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120mg)。LCMS方法BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=319$ 。

[0962] 步骤8: 5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺

[0963] (5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯(120.0mg, 0.3mmol, 1.0eq.)溶于DCM(10mL)和TFA(2mL)。所得溶液在环境温度下搅拌30分钟,并用水稀释。溶液的pH值用饱和水性 Na_2CO_3 调整至7.5并用乙酸乙酯萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到白色固体的5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺(60mg)。LCMS方法BD: $[\text{M}+\text{H}]^+=219$ 。

[0964] 中间体B33(6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺)的合成



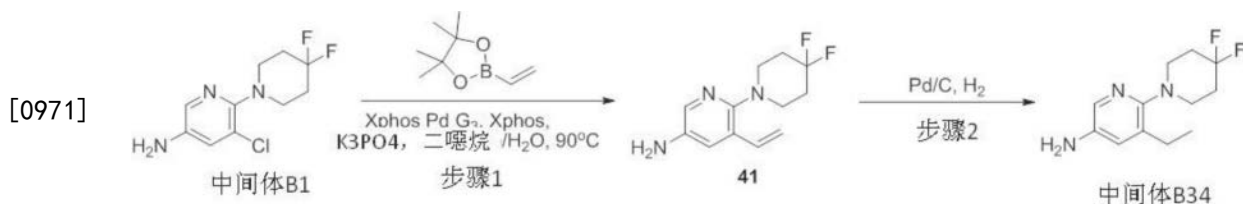
[0966] 步骤1: 6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[0967] [5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(800.0mg, 2.5mmol, 1.0eq.)溶于MeOH(8mL),然后在氮气气氛下添加Pd/C(267.1mg, wt 10%)。混合物用氮气喷洒,置于氢气的气氛下(气球),然后环境温度下搅拌过夜。通过过滤去除固体,并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到灰白色固体的6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(500.0mg)。LCMS方法BA: $[\text{M}+\text{H}]^+=285$ 。

[0968] 步骤2: 6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺

[0969] [6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(500.0mg, 1.7mmol, 1.0eq.)溶于DCM(5mL)并冷却至0℃,然后加入TFA(1.0mL),将溶液维持在0℃。将反应混合物在环境温度下搅拌3小时,然后真空浓缩。残留物用水稀释,然后用水性NaOH(3mol/L)将溶液调整至pH 7。所得溶液用DCM萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩以得到黄色油的粗6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-胺(250.0mg)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+=185$ 。

[0970] 中间体B34(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺)的合成



[0972] 步骤1: 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺

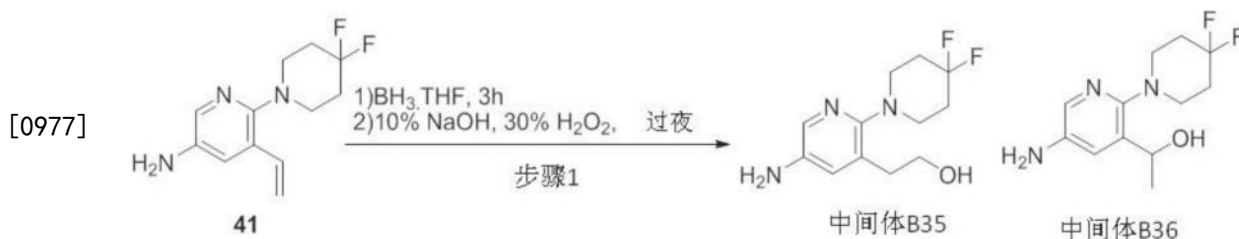
[0973] 5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺(3.0g, 12.1mmol, 1.0eq.)和 K_3PO_4 (5.1g,

24.2mmol, 2.0eq.) 溶于1,4-二噁烷 (60mL) 和水 (6mL), 然后在氮气气氛下加入Xphos Pd G3 (1.0g, 1.2mmol, 0.1eq.) 和XPhos (577.4mg, 1.2mmol, 0.1eq.)。反应混合物加热至90℃过夜, 然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到黄色固体的6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺 (5.1g)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 240$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.62 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 4H)。

[0974] 步骤2: 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺

[0975] 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺 (1.2g, 2.5mmol, 1.0eq.) 溶于THF (12mL), 然后添加Pd/C (0.2g, 2.5mmol, 1.0eq.)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌过夜。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到暗黄色固体的6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-胺 (860mg)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 242$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 7.52 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 2.96-2.91 (m, 5H), 2.56-2.54 (m, 2H), 2.07-2.01 (m, 4H), 1.14 (t, 3H)。

[0976] 中间体B35和中间体B36 (2-(5-氨基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇和1-(5-氨基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)乙-1-醇)的合成

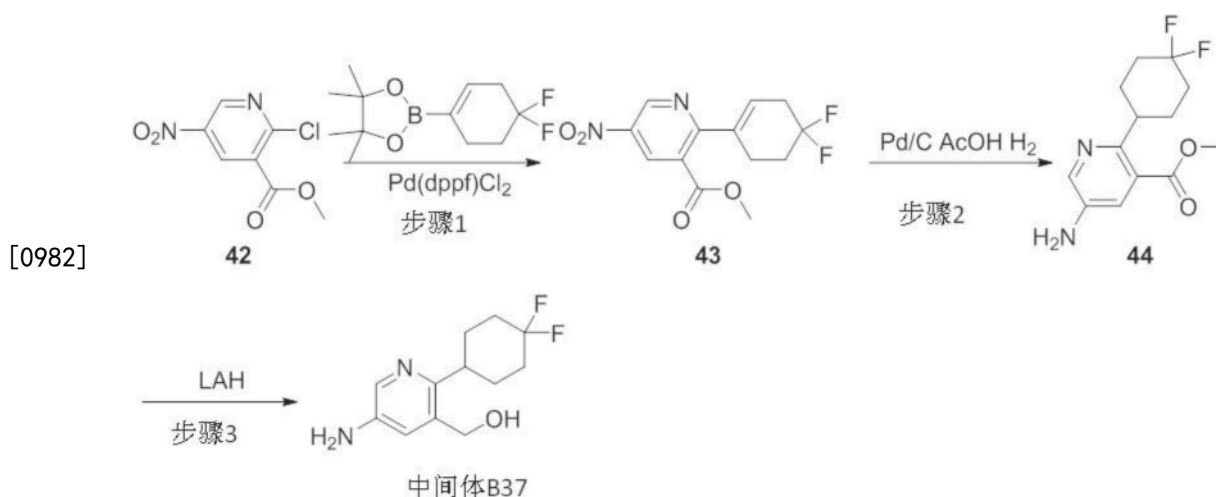


[0978] 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙烯基吡啶-3-胺 (2.0g, 8.4mmol, 1.0eq.) 溶于THF (40mL) 并冷却至0℃, 然后逐滴加入 $BH_3.THF$ (1M, 16.7mL, 16.7mmol, 2.0eq.), 将溶液维持在0℃。将所得混合物在环境温度下搅拌3小时。向上述混合物添加 $NaOH$ (5.0g, 12.5mmol, 1.5eq.) 和 H_2O_2 (30%, 1.3mL, 16.7mmol, 2.0eq.)。所得溶液在环境温度下再搅拌4小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱法纯化残余物: 柱: C18; 流动相A: 水/0.1% NH_4HCO_3 , 流动相B: ACN; 流速: 100mL/分钟; 梯度: 30分钟内从5%B至35%B; 254nm。这产生黄色固体的2-[5-氨基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]乙醇 (前峰, 740mg) 和黄色固体的1-[5-氨基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]乙醇 (第二峰, 540mg)。

[0979] 中间体B35: LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 258$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.53 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 3.65-3.60 (m, 2H), 2.94 (t, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.08-2.03 (m, 4H)。

[0980] 中间体B36: LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 258$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 7.56 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.98-4.89 (m, 1H), 3.07-2.80 (m, 4H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.28 (d, 3H)。

[0981] 中间体B37 ((5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)甲醇)的合成



[0983] 步骤1: 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-羧酸甲酯

[0984] 2-氯-5-硝基吡啶-3-羧酸酯(1.0g, 4.6mmol, 1.0eq.) 溶于1,4-二噁烷(30mL)和水(5mL), 然后在氮气下, 添加 K_2CO_3 (1.0g, 7.2mmol, 1.5eq.), 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.4g, 5.7mmol, 1.2eq.) 和 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.7g, 1.0mmol, 0.2eq.). 将所得溶液在90℃下搅拌2小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱以得到白色固体的2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-羧酸甲酯(700mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 299$ 。

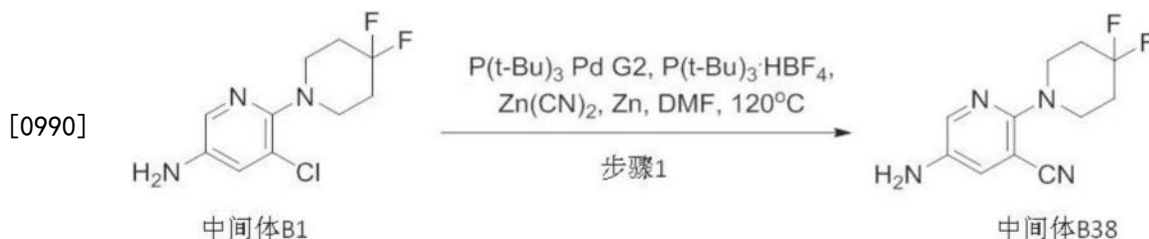
[0985] 步骤2: 5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-羧酸甲酯

[0986] 2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-5-硝基吡啶-3-羧酸酯(700.0mg, 2.3mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(20mL), 然后添加 Pd/C (70.0mg, 0.7mmol, 0.3eq.) 和AcOH(28.2mg, 0.5mmol, 0.2eq.)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下(气球), 然后环境温度下搅拌3天。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到白色固体的5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-羧酸甲酯(350mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 271$ 。

[0987] 步骤3: (5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)甲醇

[0988] 5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-羧酸酯(300.0mg, 1.1mmol, 1.0eq.) 溶于THF(20mL)并冷却至0℃, 然后逐滴加入 $LiAlH_4$ (189.6mg, 5.0mmol, 4.5eq.), 将溶液维持在0℃。所得溶液在0℃下搅拌10分钟, 然后通过加入水性HCl(1M)猝灭。溶液用水性 Na_2CO_3 调整至pH7。所得溶液用DCM萃取, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到白色固体的[5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]甲醇(200mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 243$ 。

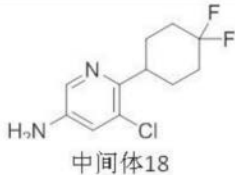
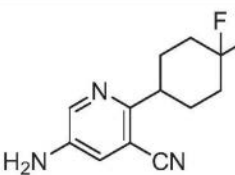
[0989] 中间体B38(5-氨基-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)烟腈)的合成



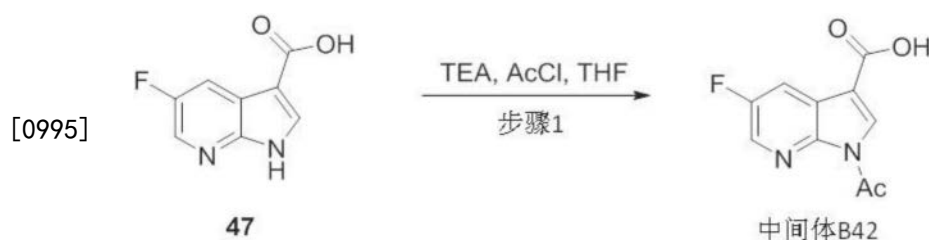
[0991] 5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺(300.0mg, 1.2mmol, 1.0eq.) 溶于DMF

(20mL),然后在氮气气氛下加入 $P(t-Bu)_3$ Palladacycle Gen.3 (69.5mg, 0.1mmol, 0.1eq.)、 $P(t-Bu)_3HBF_4$ (35.2mg, 0.1mmol, 0.1eq.)、 $Zn(CN)_2$ (285.6mg, 2.4mmol, 2.0eq.) 和 Zn (11.9mg, 0.2mmol, 0.2eq.)。所得混合物加热至120℃过夜,然后用 NH_4OH 猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到无色油的5-氨基-2-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-腈(160mg)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 239$ 。 ^1H NMR (300MHz, 甲醇- d_4): δ 8.15 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 3.21-3.05 (m, 1H), 2.26-1.80 (m, 8H)。

[0992] 使用与中间体38所述相同的方法制备以下中间体。

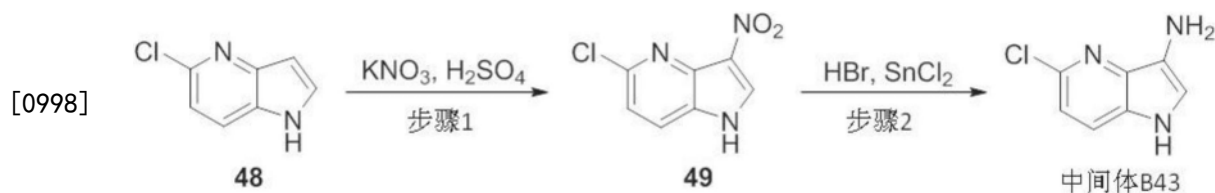
中间体	起始材料	结构	LCMS 数据
[0993] 中间体 B39	 中间体18		方 法 MS-ESI: $[M+H]^+$ BA: 238

[0994] 中间体B42 (1-乙酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸)的合成



[0996] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(500.0mg, 2.8mmol, 1.0eq.)和TEA(1.2mL, 8.3mmol, 3.0eq.)溶于THF(50mL),然后添加AcCl(0.6mL, 8.3mmol, 3.0eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌16小时,然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到黄色固体的1-乙酰基-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(500.0mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 223$ 。

[0997] 中间体B43 (5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺)的合成



[0999] 步骤1:5-氯-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1000] 5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3.0g, 19.7mmol, 1.0eq.)溶于 H_2SO_4 (5mL)并冷却至0℃,然后分批加入 KNO_3 (2.4g, 23.8mmol, 1.2eq.) ,将溶液维持在0℃。所得混合物在环境温度下搅拌2小时,然后通过加水猝灭。所得溶液用饱和水性 $NaHCO_3$ 调整至pH 9。所得混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩以得到黄色固体的5-氯-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(3.1g)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 198$ 。

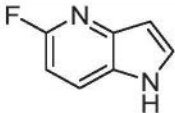
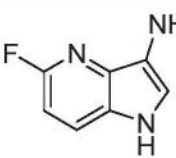
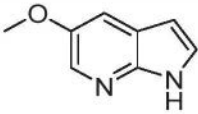
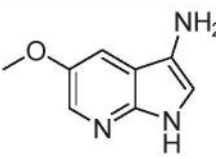
[1001] 步骤2:5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺

[1002] 5-氯-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶(1.0g, 5.1mmol, 1.0eq.)溶于水性HBr

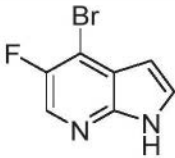
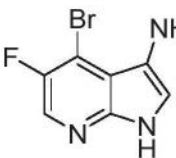
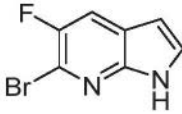
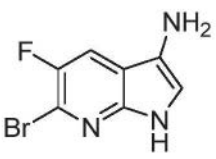
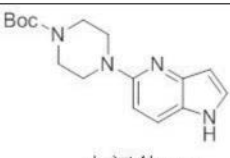
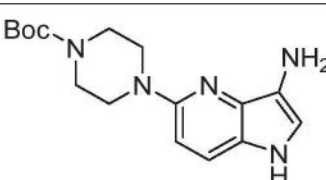
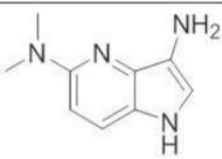
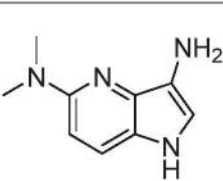
(40%, 25mL), 然后添加 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (6.7g, 35.4mmol, 7.0eq.)。所得混合物在环境温度下搅拌3小时, 然后用饱和水性 NaHCO_3 调整至pH 9。所得混合物用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩以得到深绿色固体的5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (850.0mg)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168$ 。

[1003] 使用与中间体B43所述相同的方法制备以下中间体。

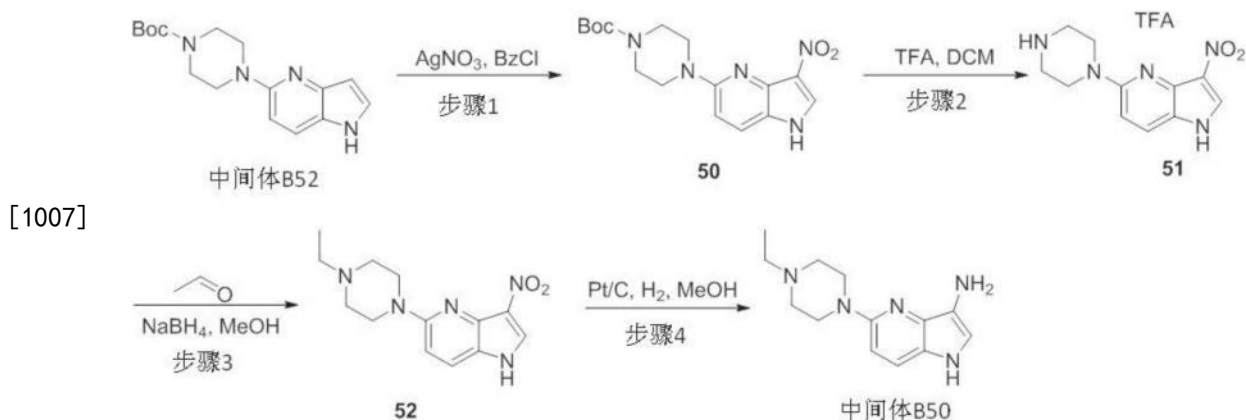
[1004]

中间体	起始物质 A	结构	LCMS 数据
中间体 B44			方法 BA: MS-ESI: 152 $[\text{M}+\text{H}]^+$
中间体 B45			方法 BD: MS-ESI: 164 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1005]

中间体 B46			方法 BC: MS-ESI: 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$
中间体 B47			方法 BC: MS-ESI: 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$
中间体 B48	 中间体B52		方法 BD: MS-ESI: 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$
中间体 B49	 中间体B53		方法 BC: MS-ESI: 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1006] 中间体B50 (5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺)的合成



[1008] 步骤1: 4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1009] 4-[1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (500.0mg, 1.7mmol, 1.0eq.) 溶于ACN (30ml), 添加AgNO₃ (421.3mg, 2.5mmol, 1.5eq.) 和苯甲酰氯 (348.7mg, 2.5mmol, 1.5eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌8小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用水性Na₂CO₃ (2M) 调整至pH 10。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 洗脱以得到黄色固体的4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (311.2mg)。LCMS方法BF: [M+H]⁺=348。

[1010] 步骤2: 3-硝基-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1011] 4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (700.0mg, 2.0mmol, 1.0eq.) 溶于DCM (30mL), 然后添加TFA (0.8mL, 10.1mmol, 5.0eq.)。反应混合物在室温下搅拌5小时, 然后真空浓缩得到黄色固体的3-硝基-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶TFA盐 (521.5mg)。LCMS方法BF: [M+H]⁺=248。

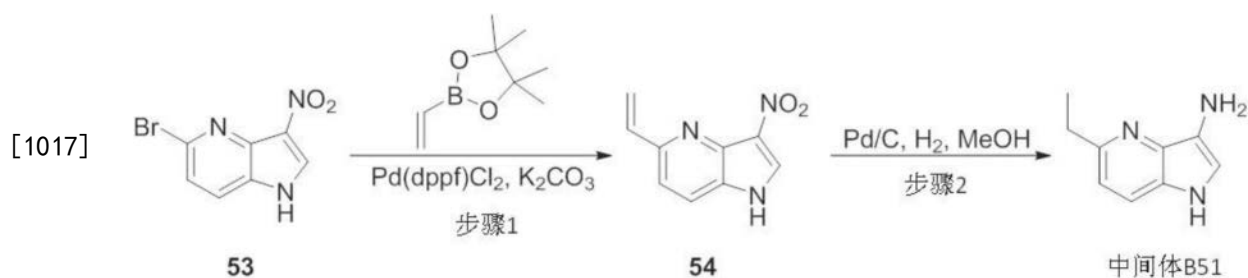
[1012] 步骤3: 1-乙基-4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪

[1013] 3-硝基-5-(哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶TFA盐 (500.0mg, 1.4mmol, 1.0eq.) 和乙醛 (95.7mg, 2.2mmol, 1.5eq.) 溶于MeOH (30mL), 然后添加NaBH₄ (109.6mg, 2.9mmol, 2.0eq.)。将反应混合物在室温下搅拌5小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 洗脱以得到黄色固体的1-乙基-4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪 (400mg)。LCMS方法BF: [M+H]⁺=276。

[1014] 步骤4: 5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺

[1015] 1-乙基-4-[3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基]哌嗪 (400.0mg, 1.5mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH (30mL), 然后在氮气气氛下添加Pt/C (56.9mg, 3%)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌5小时。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:3) 洗脱以得到浅黄色固体的5-(4-乙基哌嗪-1-基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (255.2mg)。LCMS方法BE: [M+H]⁺=246。

[1016] 中间B51 (5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺) 的合成



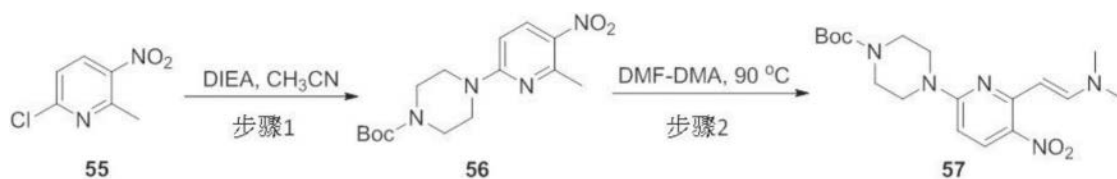
[1018] 步骤1: 5-乙烯基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1019] 5-溴-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (200.0mg, 0.8mmol, 1.0eq.) 溶于DMF (20mL) 和水 (4mL), 然后在氮气气氛下添加2-乙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (190.9mg, 1.2mmol, 1.5eq.), Pd(dppf)Cl₂ (60.5mg, 0.1mmol, 0.1eq.) 和K₂CO₃ (228.4mg, 1.7mmol, 2.0eq.)。将反应混合物在100℃下搅拌16小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到黄色固体的5-乙烯基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (81.2mg)。LCMS方法BA: [M+H]⁺=190。

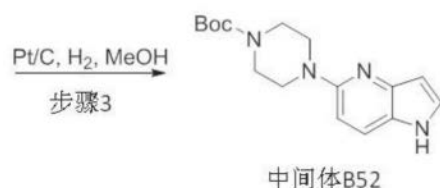
[1020] 步骤2: 5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺

[1021] 5-乙烯基-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (200.0mg, 1.1mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH (10mL), 然后添加Pd/C (16.9mg, 0.2mmol, 0.2eq.)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌过夜。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液以得到黄色固体的粗5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (110.1mg)。LCMS方法BA: [M+H]⁺=162。

[1022] 中间体B52 (4-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯) 的合成



[1023]



[1024] 步骤1: 4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1025] 6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶 (500.0mg, 2.9mmol, 1.0eq.) 溶于ACN (30mL), 然后添加哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (539.7mg, 2.9mmol, 1.0eq.) 和DIEA (1.0mL, 5.8mmol, 2.0eq.)。反应混合物在50℃下搅拌16小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱以得到黄色固体的4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (552.3mg)。LCMS方法BF: [M+H]⁺=323。

[1026] 步骤2: 4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

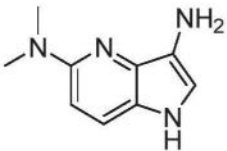
[1027] 4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (500.0mg, 1.6mmol, 1.0eq.) 溶于DMF (30mL), 然后添加(二甲氧基甲基)二甲基胺 (0.6mL, 4.7mmol, 3.0eq.)。所得溶液在90

℃下搅拌16小时,然后通过加水猝灭。所得溶液用DCM萃取,用盐水洗涤,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到红色固体的4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(352.3mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 378$ 。

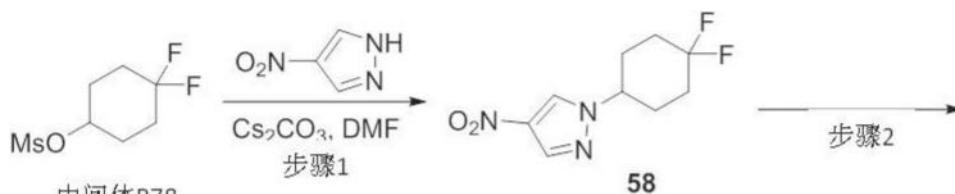
[1028] 步骤3: [5-环丁氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1029] 4-(6-甲基-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(400.0mg, 1.1mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(30mL), 然后在氮气气氛下添加Pt/C(50.7mg, 3%)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下(气球), 然后环境温度下搅拌5小时。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到黄色固体的[5-环丁氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(298.5mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 303$ 。

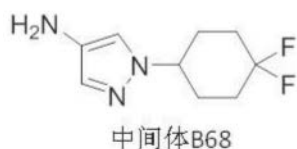
[1030] 使用与中间体B52所述相同的方法制备以下中间体。

[1031]	中间体	结构	LCMS 数据
[1032]	中间体 B53		方法 BA: MS-ESI: 162 $[M+H]^+$

[1033] 中间体B68(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-胺)的合成



[1034]



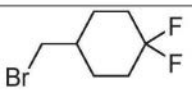
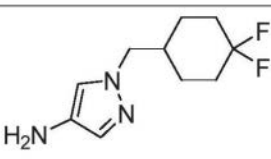
[1035] 步骤1: 1-(4,4-二氟环己基)-4-硝基吡唑

[1036] 4,4-二氟环己基甲磺酸酯(500.0mg, 2.3mmol, 1.0eq.) 溶于DMF(10mL), 然后添加4-硝基吡唑(316.7mg, 2.8mmol, 1.2eq.), Cs_2CO_3 (1.5g, 4.7mmol, 2.0eq.)。反应混合物加热至90℃持续12小时, 然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到灰白色固体的1-(4,4-二氟环己基)-4-硝基吡唑(420.0mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 232$ 。

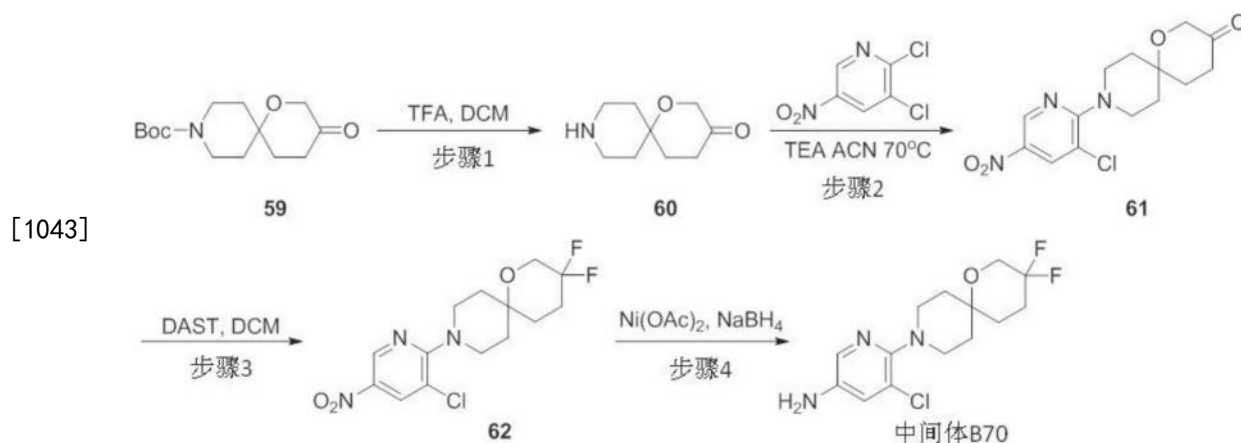
[1037] 步骤2: 1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-胺

[1038] 1-(4,4-二氟环己基)-4-硝基吡唑(400.0mg, 1.7mmol, 1.0eq.) 溶于MeOH(10mL), 然后添加Pd/C(184.1mg, 10%wt.)。反应混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下(气球), 然后环境温度下搅拌过夜。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液以得到黄色固体的1-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-胺(243.1mg)。LCMS方法BC: $[M+H]^+ = 202$ 。

[1039] 使用与上述中间体B68所述相同的方法制备以下中间体。

[1040]	中间体	起始物质	结构	LCMS 数据
[1041]	中间体 B69			方 法 BC: MS-ESI: 216 [M+H] ⁺

[1042] 中间体B70 (5-氯-6-(3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-胺)的合成



[1044] 步骤1:1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

[1045] 3-氧代-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-羧酸叔丁酯(1.0g,3.7mmol,1.0eq.)溶于DCM(6mL)和TFA(4mL)。反应混合物在环境温度下搅拌1小时,然后通过加水猝灭。所得溶液用水性Na₂CO₃调整至pH 8,然后用乙酸乙酯萃取并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到白色固体的1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮(512mg)。LCMS方法BA: [M+H]⁺=170。

[1046] 步骤2:9-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮

[1047] 1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮(500.0mg,3.0mmol,1.0eq.)溶于ACN(40mL),然后添加2,3-二氯-5-硝基吡啶(570.2mg,3.0mmol,1.0eq.)和TEA(o.5mL,3.5mmol,1.2eq.)。反应混合物加热至70℃持续2小时,然后冷却至室温并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:6)洗脱以得到白色固体的9-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮(580.2mg)。LCMS方法BD: [M+H]⁺=326。

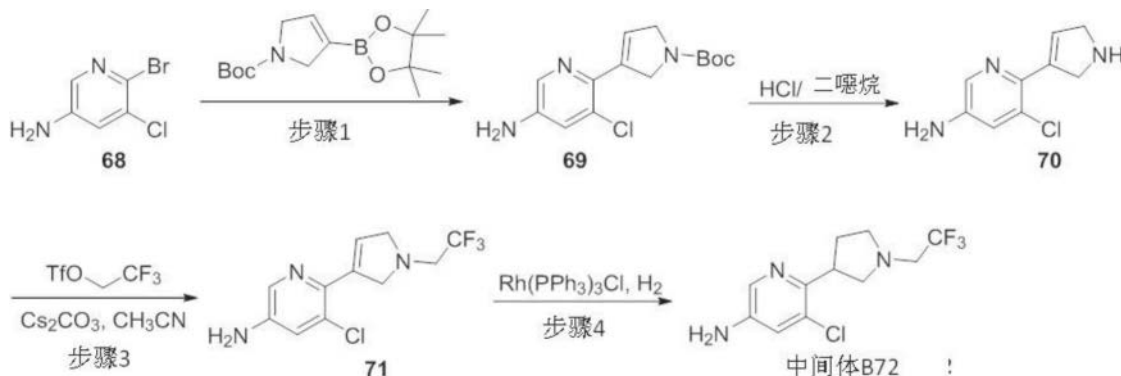
[1048] 步骤3:9-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷

[1049] 9-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-3-酮(500.0mg,1.5mmol,1.0eq.)溶于DCM(12mL)并冷却至-10℃,然后添加DAST(272.2mg,1.7mmol,1.1eq.)。所得反应混合物在-10℃下搅拌30分钟,然后通过加水猝灭。所得溶液用水性Na₂CO₃调整至pH 7.5,然后用乙酸乙酯萃取并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:2)洗脱以得到白色固体的9-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(351.1mg)。LCMS方法BA: [M+H]⁺=348。

[1050] 步骤4:5-氯-6-[3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]吡啶-3-胺9-(3-

氯-5-硝基吡啶-2-基)-3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷(350.0mg,1.0mmol,1.0eq.)溶于THF/MeOH(10/10mL)并冷却至0℃,然后添加Ni(OAc)₂(177.9mg,1.0mmol,1.0eq.)。之后在0℃添加NaBH₄(38.1mg,1.0mmol,1.0eq.)。所得反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到白色固体的5-氯-6-[3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基]吡啶-3-胺(252.0mg)。LCMS方法BB:[M+H]⁺=318。

[1051] 中间体B72(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-胺)的合成



[1052] 步骤1:3-(5-氨基-3-氯吡啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯

[1054] 6-溴-5-氯吡啶-3-胺(5.0g,24.1mmol,1.0eq.)和3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯(8.5g,28.9mmol,1.2eq.)溶于1,4-二噁烷/水(25/5mL),然后在氮气气氛下加入Cs₂CO₃(15.7g,48.2mmol,2.0eq.)和Pd(dppf)Cl₂(1.8g,2.4mmol,0.1eq.)。反应混合物在氮气下加热至70℃过夜,然后冷却至环境温度并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到黄色固体的3-(5-氨基-3-氯吡啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯(2.6g)。LCMS方法BA:[M+H]⁺=296。

[1055] 步骤2:5-氯-6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)吡啶-3-胺

[1056] 3-(5-氨基-3-氯吡啶-2-基)-2,5-二氢吡咯-1-羧酸叔丁酯(2.6g,8.8mmol,1.0eq.)溶于HCl(4M于1,4-二噁烷,10mL)。所得溶液在环境温度下搅拌2小时,然后真空浓缩以得到棕色固体的5-氯-6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)吡啶-3-胺盐酸盐(420.0mg)。LCMS方法BC:[M+H]⁺=196。

[1057] 步骤3:5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)吡啶-3-胺

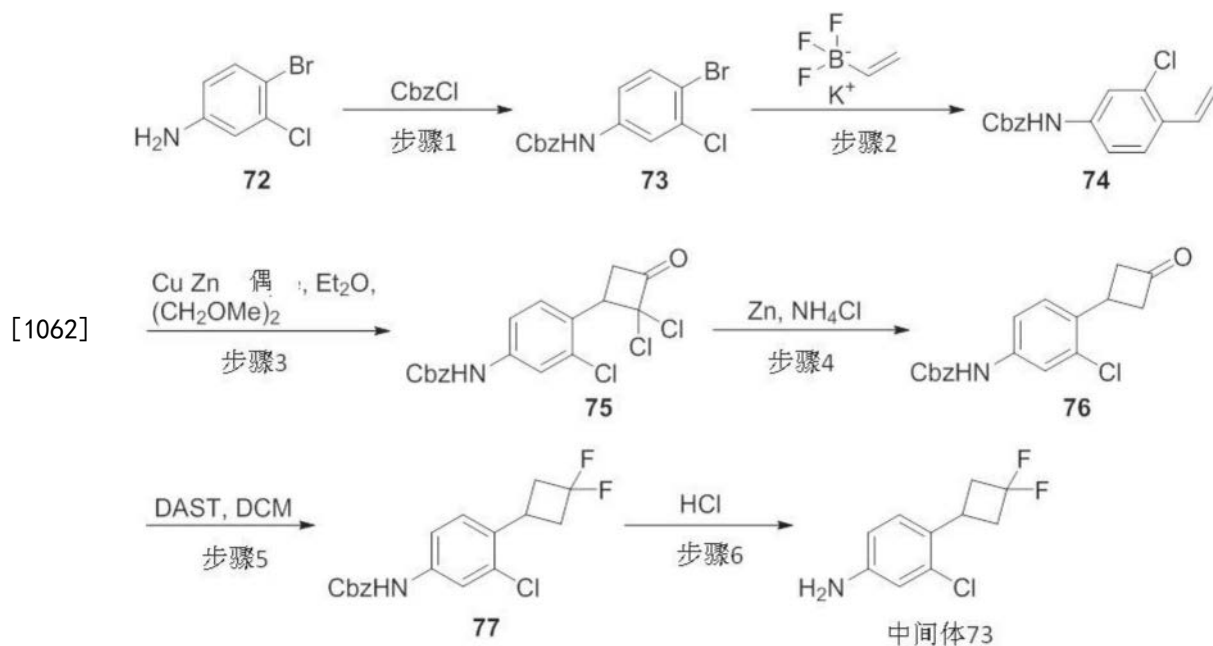
[1058] 5-氯-6-(2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)吡啶-3-胺(600.0mg,3.1mmol,1.0eq.)溶于ACN(10mL),添加Cs₂CO₃(4.0g,12.3mmol,4.0eq.)和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯(1.1g,4.6mmol,1.5eq.)。反应混合物加热至50℃持续12小时,然后冷却至环境温度,滤去固体并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到黄色固体的5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-3-基)吡啶-3-胺(310.2mg)。LCMS方法BD:[M+H]⁺=278。

[1059] 步骤4:5-氯-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]吡啶-3-胺

[1060] 5-氯-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)-2,5-二氢吡咯-3-基]吡啶-3-胺(300.0mg,1.1mmol,1.0eq.)溶于MeOH(10mL),在氮气下添加Rh(PPh₃)₃Cl(100.0mg,0.1mmol,0.1eq.)。反应混合物在50℃下在氢气氛围(30atm)下搅拌过夜。通过过滤去除固体,并真空浓缩滤

液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到黄色固体的5-氯-6-[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基]吡啶-3-胺(150.0mg)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 280$ 。

[1061] 中间体B73(3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯胺)的合成



[1063] 步骤1:N-(4-溴-3-氯苯基)氨基甲酸苄酯

[1064] 4-溴-3-氯苯胺(10.0g, 48.4mmol, 1.0eq.)溶于THF(100mL)和水(20mL),然后添加 K_2CO_3 (13.4g, 96.9mmol, 2.0eq.)和CbzCl(12.4g, 72.7mmol, 1.5eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌12小时,然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩以得到白色固体的N-(4-溴-3-氯苯基)氨基甲酸苄酯(15.2g)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 340$ 。

[1065] 步骤2:N-(3-氯-4-乙烯基苯基)氨基甲酸苄酯

[1066] N-(4-溴-3-氯苯基)氨基甲酸苄酯(1.0g, 2.9mmol, 1.0eq.)溶于1,4-二噁烷/水(20/4mL),然后在氮气气氛下添加 Cs_2CO_3 (1.9g, 5.9mmol, 2.0eq.),三氟(乙烯基)硼酸钾(0.59g, 4.4mmol, 1.5eq.)和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.3g, 0.3mmol, 0.1eq.)。反应混合物加热至90℃持续12小时,然后冷却至环境温度并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:12)洗脱以得到灰白色固体的N-(3-氯-4-乙烯基苯基)氨基甲酸苄酯(0.6g)。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 288$ 。

[1067] 步骤3:N-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯

[1068] N-(3-氯-4-乙烯基苯基)氨基甲酸苄酯(35.0g, 121.6mmol, 1.0eq.)溶于 Et_2O (100mL)和DME(20mL),然后添加三氯乙酰氯(33.2g, 182.4mmol, 1.5eq.)和Zn-Cu(35.0g, 271.3mmol, 2.2eq.)。反应混合物加热至50℃持续12小时,然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。在过滤去除固体后,滤液用NaOH水溶液(2N)调整至pH 7。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:15)洗脱以得到黄色固体的N-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(10.3g)。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 398$ 。

[1069] 步骤4:N-[3-氯-4-(3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯

[1070] N-[3-氯-4-(2,2-二氯-3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(10.0g,25.1mmol,1.0eq.)溶于THF(100mL)和水(20mL),然后添加 NH_4Cl (2.7g,50.2mmol,2.0eq.)和Zn(3.3g,50.5mmol,2.0eq.)。反应混合物加热至70℃持续12小时。冷却至环境温度并过滤后,所得溶液用乙酸乙酯萃取,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩以得到白色固体的N-[3-氯-4-(3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(6.1g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+=330$ 。

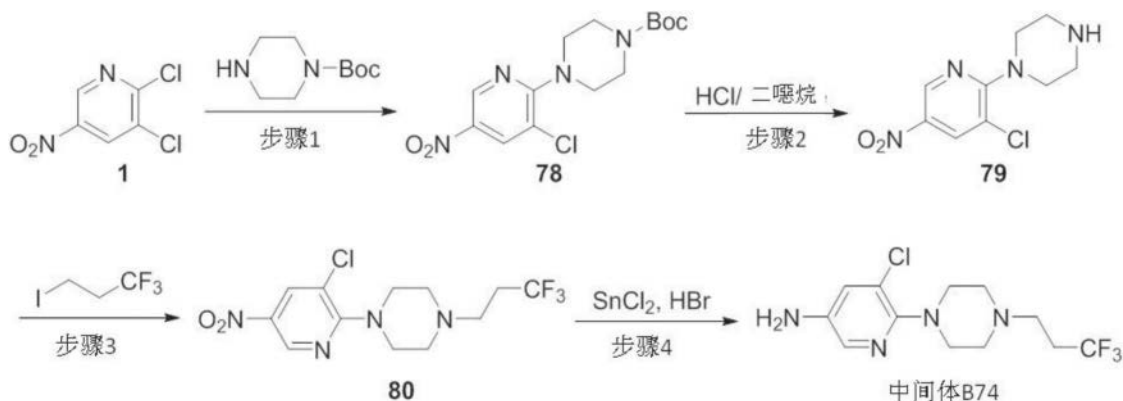
[1071] 步骤5:N-[3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯

[1072] N-[3-氯-4-(3-氧代环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(10.0g,30.3mmol,1.0eq.)溶于DCM(100mL)并冷却至0℃,然后逐滴加入DAST(9.8g,60.7mmol,2.0eq.)。反应混合物在0℃下搅拌12小时,然后通过加冰水猝灭。所得溶液用DCM萃取,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到黄色油的N-[3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(4.2g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+=352$ 。

[1073] 步骤6:3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯胺

[1074] N-[3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯基]氨基甲酸苄酯(1.0g,2.8mmol,1.0eq.)溶于浓HCl(10mL)。所得溶液加热至70℃持续12小时,然后冷却至环境温度并用水稀释。溶液用NaOH水溶液(20%)调整至pH 8,然后用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:10)洗脱以得到黄色固体的3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯胺(0.3g)。LCMS方法BA: $[\text{M}+\text{H}]^+=218$ 。

[1075] 中间体B74(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-胺)的合成



[1076] 步骤1:4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

[1077] 2,3-二氯-5-硝基吡啶(10.0g,51.8mmol,1.0eq.)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯(9.7g,52.0mmol,1.0eq.)溶于DMF(150mL),然后添加 Cs_2CO_3 (33.8g,104.1mmol,2.0eq.)。反应混合物加热至70℃持续12小时,然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到黄色固体的4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(14.6g)。LCMS方法BA: $[\text{M}+\text{H}]^+=243$ 。

[1078] 步骤2:1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪

[1079] 4-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(16.0g,46.7mmol,1.0eq.)溶于HCl(4M于1,4-二噁烷,100mL)。所得溶液在环境温度下搅拌3小时,然后真空浓缩以得到黄色固体的1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪盐酸盐(18.1g)。LCMS方法BA: $[\text{M}+\text{H}]^+=243$ 。

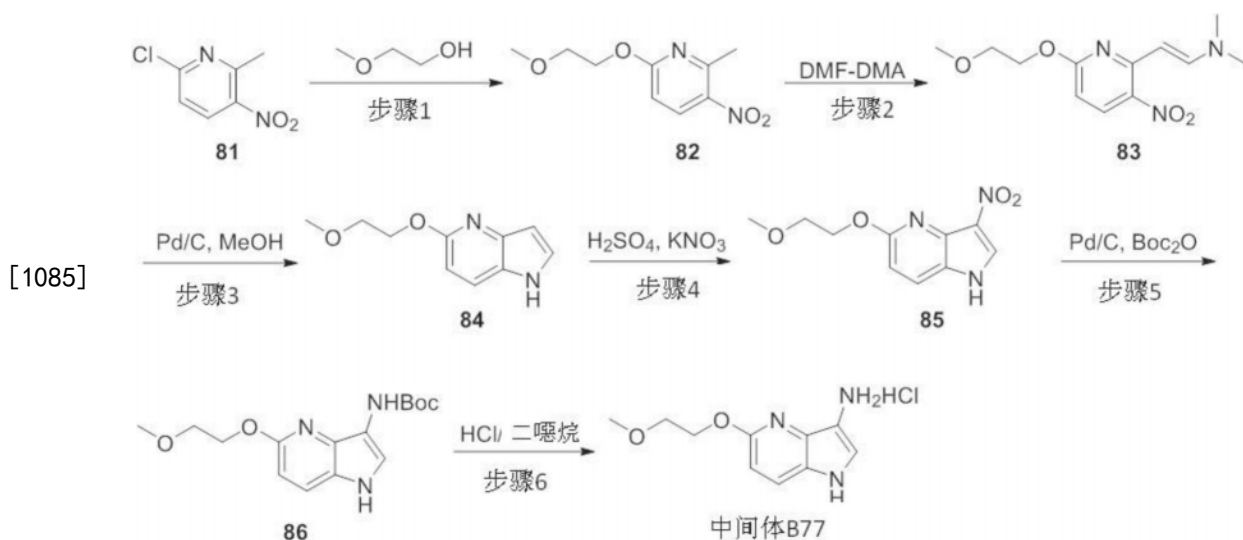
[1080] 步骤3: 1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪

[1081] 1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)哌嗪(18.0g, 74.2mmol, 1.0eq.) 和 Cs_2CO_3 (96.7g, 296.7mmol, 4.0eq.) 溶于ACN(150mL), 然后逐滴加入1,1,1-三氟-3-碘代丙烷(66.5g, 296.7mmol, 4.0eq.)。反应混合物加热至50℃过夜, 然后冷却至环境温度, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到棕色油的1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪(12.1g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 339$ 。

[1082] 步骤4: 5-氯-6-[4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺

[1083] 1-(3-氯-5-硝基吡啶-2-基)-4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪(10.0g, 29.5mmol, 1.0eq.) 溶于HBr(48%水性, 25mL), 然后添加 SnCl_2 (13.3g, 59.0mmol, 2.0eq.)。将反应混合物在环境温度下搅拌4小时。然后溶液用NaOH水溶液(25%)调整至pH 9, 用DCM萃取, 用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用DCM/MeOH(12:1)洗脱以得到棕色油的5-氯-6-[4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基]吡啶-3-胺(4.5g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309$ 。

[1084] 中间体B77(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺盐酸盐)的合成



[1086] 步骤1: 6-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-3-硝基吡啶

[1087] 6-氯-2-甲基-3-硝基吡啶(10.0g, 57.9mmol, 1.0eq.) 溶于2-甲氧基乙醇(100mL)并冷却至0℃, 然后添加NaH(60%wt., 3.5g, 86.9mmol, 1.5eq.)。反应混合物在环境温度下搅拌8小时, 然后通过加冰水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到橙色固体的6-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-3-硝基吡啶(10.5g)。LCMS方法BI: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 213$ 。

[1088] 步骤2: [(E)-2-[6-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基吡啶-2-基]乙烯基]二甲基胺6-(2-甲氧基乙氧基)-2-甲基-3-硝基吡啶(10.5g, 49.5mmol, 1.0eq.) 溶于DMF(50mL), 然后添加DMF-DMA(17.7g, 148.4mmol, 3.0eq.)。所得溶液加热至110℃持续8小时, 然后冷却至环境温度并通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:1)洗脱以得到红色固体的[(E)-2-[6-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基吡啶-2-基]乙烯基]二甲基胺(14.1g)。LCMS方法BC: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268$ 。

[1089] 步骤3: 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1090] [(E)-2-[6-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基吡啶-2-基]乙烯基]二甲基胺 (14.0g, 52.4mmol, 1.0eq.) 溶于 MeOH (30mL), 然后在氮气气氛下添加 Pd/C (557.4mg, 10%)。混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌 9 小时。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用 DCM/甲醇 (50:1) 洗脱以得到黄色固体的 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (7.2g)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 193$ 。

[1091] 步骤 4: 5-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶

[1092] 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (7.2g, 37.2mmol, 1.0eq.) 溶于 H_2SO_4 (40.mL) 并冷却至 0°C, 然后添加 KNO_3 (4.9g, 48.4mmol, 1.3eq.)。反应混合物在环境温度下搅拌 2 小时, 然后通过加水/冰猝灭。用水性 NaOH (4mol/L) 将所得溶液调整至 pH 8。固体通过过滤收集并干燥以得到浅黄色固体的 5-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (8.1g)。LCMS 方法 BB: $[M+H]^+ = 238$ 。

[1093] 步骤 5: N-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯

[1094] 5-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 (8.0g, 33.7mmol, 1.0eq.) 和 $(Boc)_2O$ (11.0g, 50.6mmol, 1.5eq.) 溶于 MeOH (100mL), 然后添加 Pd/C (1.8g, 10%wt.)。反应混合物用氮气喷洒, 置于氢气的气氛下 (气球), 然后环境温度下搅拌 2 小时。通过过滤去除固体, 并真空浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱以得到棕色固体的 N-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (3.0g)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 308$ 。

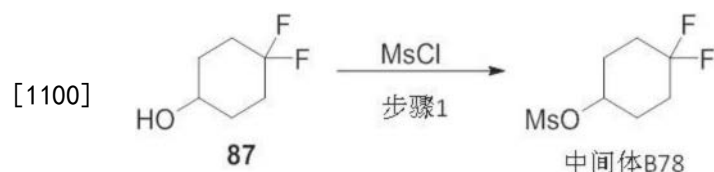
[1095] 步骤 6: 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺盐酸盐

[1096] N-[5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (3.0g, 9.8mmol, 1.0eq.) 溶于 HCl (4M 于 1,4-二噁烷, 30mL)。所得溶液在环境温度下搅拌 3 小时, 然后真空浓缩以得到灰色固体的 5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺盐酸盐 (2.5g)。LCMS 方法 BA: $[M+H]^+ = 208$ 。

[1097] 使用与上述中间体 B77 所述相同的方法制备以下中间体。

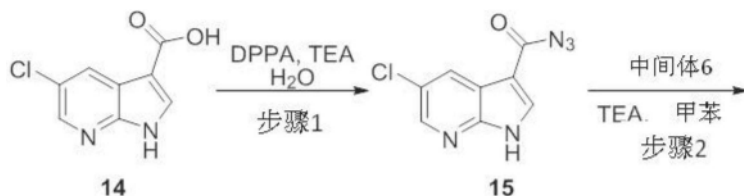
中间体	结构	LCMS 数据
[1098] 中间体 B75		方 法 BB:
		MS-ESI: 246 $[M+H]^+$
中间体 B76		方 法 BB:
		MS-ESI: 232 $[M+H]^+$

[1099] 中间体 B78 (4,4-二氟环己基甲磺酸酯) 的合成

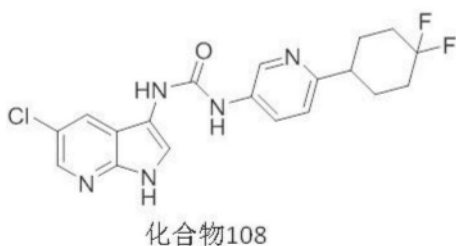


[1101] 4,4-二氟环己-1-醇 (2.5g, 18.4mmol, 1.0eq.) 和TEA (7.6mL, 55.1mmol, 3.0eq.) 溶于DCM (80mL) 并冷却至0℃, 在氮气气氛下逐滴加入MsCl (2.8mL, 36.7mmol, 2.0eq.), 并将溶液维持在0℃。反应混合物在0℃下搅拌1小时, 然后通过加水猝灭。有机层分离, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并真空浓缩以得到浅黄色油的4,4-二氟环己基甲磺酸酯 (3.8g)。

[1102] 实施例1: 1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲 (化合物108)



[1103]



[1104] 步骤1: 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物

[1105] 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (2.0g, 10.2mmol, 1.0eq.) 溶于THF (20mL), 然后添加TEA (1.7mL, 12.3mmol, 1.2eq.) 和DPPA (2.7mL, 12.2mmol, 1.2eq.)。将所得溶液在环境温度下搅拌5小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:5) 洗脱以得到棕黄色固体的5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物 (1.2g)。

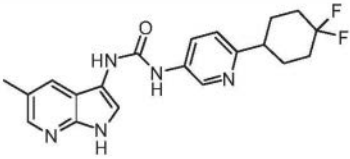
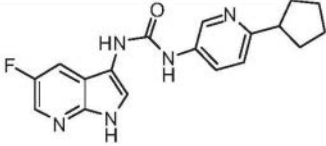
[1106] 步骤2: 3-[5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]脲

[1107] 5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物 (200.0mg, 0.9mmol, 1.0eq.) 溶于甲苯 (10mL), 然后添加TEA (0.3mL, 1.8mmol, 2.0eq.) 和6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺 (191.6mg, 0.9mmol, 1.0eq.)。将所得溶液在90℃下搅拌2小时, 然后真空浓缩。通过以下条件的制备型HPLC纯化粗产物: 柱, YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5μm; 流动相, 水 (10MMOL/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) 和ACN (在7分钟内45%相B升至65%); 检测器, uv 254/220nm。这产生白色固体的3-[5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]脲。LCMS方法G: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.63 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.53 (dd, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 4H), 1.77 (td, 2H)。

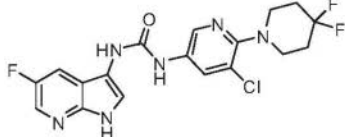
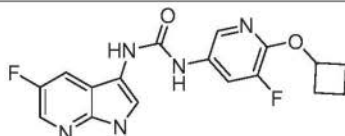
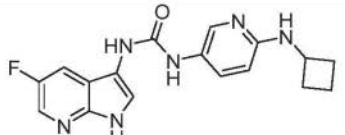
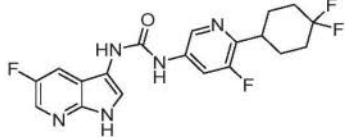
[1108] 使用实施例1所述的相同方法制备表E3中制备的类似物。

[1109] 表E3

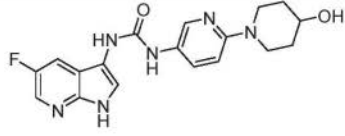
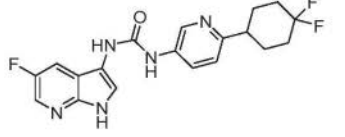
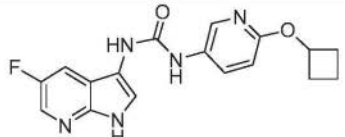
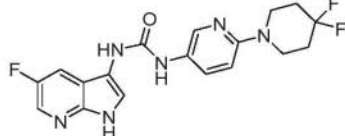
[1110]

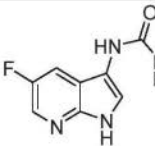
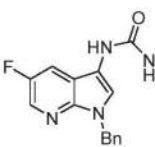
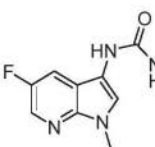
实施例编号	化合物编号	使用的起始材料	结构	LCMS 数据
实施例 2	106	5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>b</i>] 吡啶-3-羧酸; 中间体 6	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲基-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 H: MS-ESI: 386 [M+H] ⁺ .
实施例 3	109	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>b</i>] 吡啶-3-羧酸;		方法 I: MS-ESI: 340

[1111]

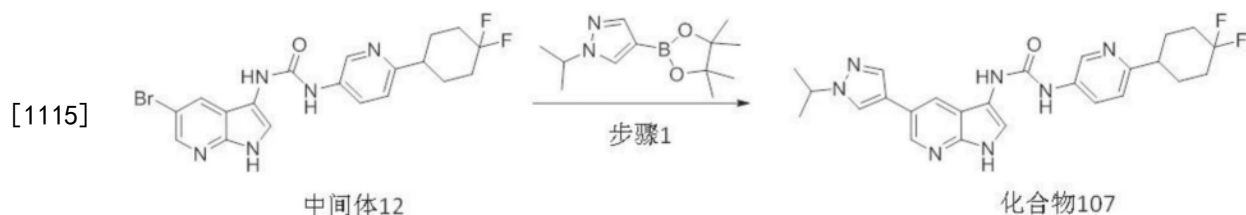
		中间体 7	1-(6-环戊基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	[M+H] ⁺ .
实施例 4	110	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 中间体 9	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 H: MS-ESI: 425 [M+H] ⁺ .
实施例 5	111	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 中间体 10	 1-(6-环丁氧基-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 G: MS-ESI: 360[M+H] ⁺ .
实施例 6	112	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; N ² -环丁基吡啶-2,5-二胺	 1-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 A: MS-ESI: 341 [M-H] ⁻ .
实施例 7	113	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 中间体 8	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-	方法 G: MS-ESI: 408 [M+H] ⁺ .

[1112]

			氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 8	115	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 1-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-4-醇	 1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 G: MS-ESI: 371 [M+H] ⁺
实施例 9	116	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 中间体 6	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 G: MS-ESI: 390 [M+H] ⁺
实施例 10	117	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 6-环丁氧基吡啶-3-胺	 1-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 A: MS-ESI: 342 [M+H] ⁺
实施例 11	118	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸; 6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺·3HCl	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 G: MS-ESI: 391 [M+H] ⁺

实施例 12	119	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并 [2,3- <i>b</i>] 吡 啶 -3- 羧酸; 6-吗啉代吡啶 -3-胺	 1-(5- 氟 -1 <i>H</i> - 吡 咯 并 [2,3- <i>b</i>] 吡 啶 -3- 基)-3-(6- 吗 啉 代 吡 啶 -3-基)脲	方 法 G: MS-ESI: 357 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .
实施例 13	104	中间体 4 中间体 6	 1-(1-苄基-5-氟-1 <i>H</i> -吡咯 并 [2,3- <i>b</i>] 吡 啶 -3- 基)-3-(6-(4,4- 二 氟 环 己 基)吡啶-3-基)脲	方 法 A: MS-ESI: 480 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .
实施例 14	127	中间体 5 中间体 6	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡 啶 -3-基)-3-(5-氟-1-甲基 -1 <i>H</i> -吡 咯 并 [2,3- <i>b</i>] 吡 啶 -3-基)脲	方 法 G: MS-ESI: 404 [<i>M</i> - <i>H</i>] ⁻ .

[1114] 实施例15:1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲(化合物107)

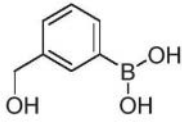
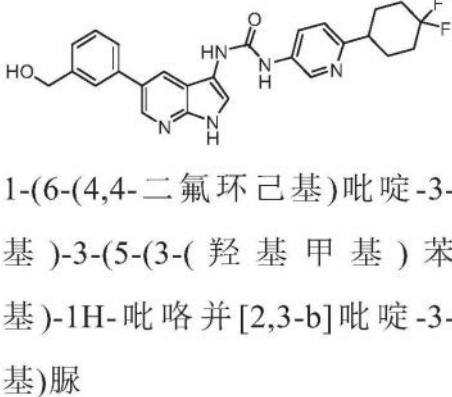


[1116] 3-[5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]脲 (350.0mg, 0.8mmol, 1.0eq.) 溶于二噁烷 (5mL) 和 H₂O (1mL), 然后在氮气下添加 K₃PO₄ (495.0mg, 2.3mmol, 3.0eq.), XPhos Pd G₃ (329.0mg, 0.4mmol, 0.5eq.) 和 1-异丙基-4-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 吡啶 (275.3mg, 1.2mmol, 1.5eq.)。将所得溶液在 90℃ 下搅拌 2 小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 洗脱。通过以下条件的制备型 HPLC 纯化粗产物: 柱, YMC-Actus Triart C18, 30*

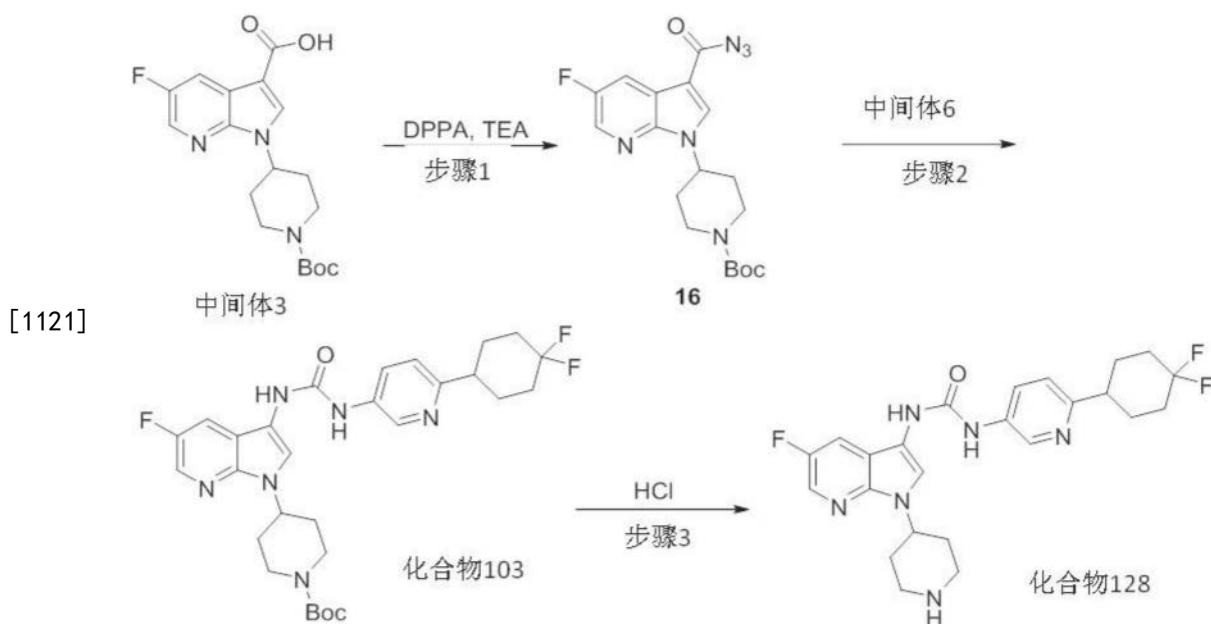
250,5um;流动相,水((10mM NH_4HCO_3)和ACN(在7分钟内10%相B升至55%);检测器,uv 254/220nm.这产生白色固体的1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]-3-[5-(1-异丙基吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲。LCMS方法G: $[\text{M}+\text{H}]^+=480$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s,1H), 8.73 (s,1H), 8.62 (s,1H), 8.52 (dd,2H), 8.23 (s,1H), 8.03 (d,1H), 7.92 (dd,1H), 7.85 (d,1H), 7.52 (d,1H), 7.22 (d,1H), 4.53 (p,1H), 2.81 (s,1H), 2.11 (d,2H), 1.83-1.69 (m,2H), 1.47 (d,6H).

[1117] 使用实施例15所述的相同方法制备表E4中制备的类似物。

[1118] 表E4

实施例编号	硼酸	结构	LCMS 数据
[1119] 实施例 16 (化合物 105)		 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 G: MS-ESI: 478 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1120] 实施例17-18:4-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(化合物103)和1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲(化合物128)



[1122] 步骤1:4-(3-(叠氮基羰基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

[1123] 1-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(400.0mg, 1.1mmol, 1.0eq.)和TEA(0.3mL, 2.2mmol, 2.0eq.)溶于THF(5mL),然后逐滴加入DPPA(0.5mL, 2.2mmol, 2.0eq.)。所得混合物在环境温度下搅拌过夜,然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用石油醚/乙酸乙酯(2:1)洗脱以得到黄色固体的4-[3-(叠氮基羰基)-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯。LCMS方法D: $[M+H]^+ = 389$ 。

[1124] 步骤2: 4-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脒基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

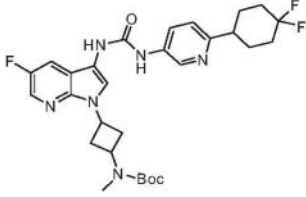
[1125] 4-[3-(叠氮基羰基)-5-氟吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(380.0mg, 1.0mmol, 1.0eq.)和6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺(207.7mg, 1.0mmol, 1.0eq.)溶于甲苯(5mL)。将所得混合物在90℃下搅拌2小时,然后真空浓缩。使用以下条件通过制备型HPLC纯化残余物:柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5um;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:7分钟内57B至87B;254nm;RT1:7.03。这产生白色固体的4-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脒基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯。LCMS方法B: $[M+H]^+ = 573$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.76 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (t, 2H), 4.88 (t, 1H), 4.15 (d, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.80 (t, 1H), 2.07-1.90 (m, 21H)

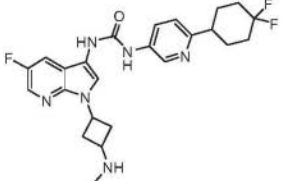
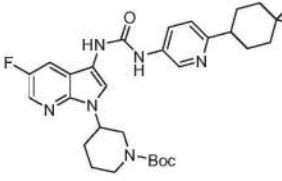
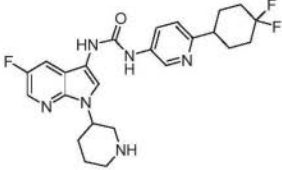
[1126] 步骤3: 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脒

[1127] 4-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脒基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(100.0mg, 0.2mmol, 1.0eq.)溶于二噁烷(2mL),然后加入溶液HCl/二噁烷(2mL, 4mol/L)。所得混合物在环境温度下搅拌过夜,然后真空浓缩。使用以下条件通过制备型HPLC纯化残余物:柱:XBridge Prep OBD C18 Column, 30×150mm 5um;流动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:10分钟内17B至47B;254nm;RT1:9.63。这产生白色固体的1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]-3-[5-氟-1-(哌啶-4-基)吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脒。LCMS方法B: $[M+H]^+ = 473$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.90 (d, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.73 (t, 1H), 3.10 (d, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.10-1.93 (m, 12H)。

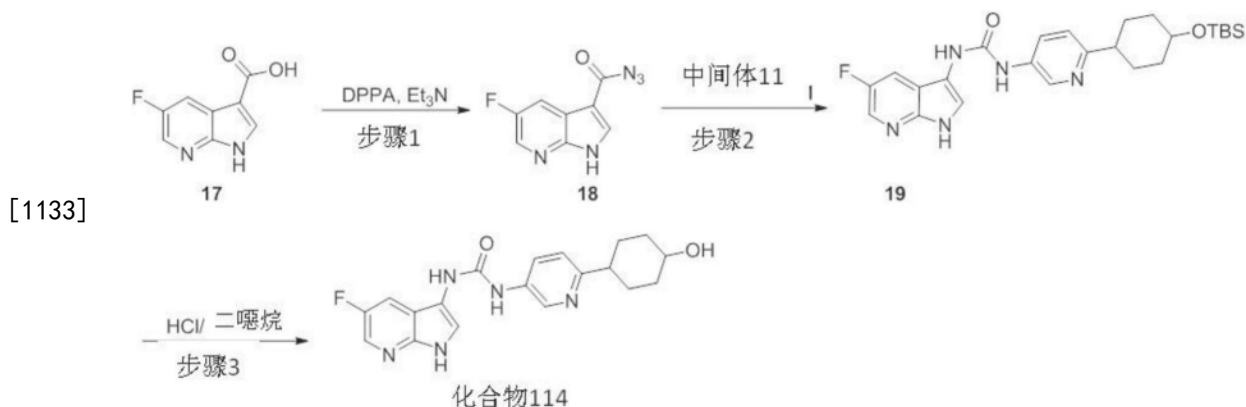
[1128] 使用实施例17-18所述的相同方法制备表E5中制备的类似物。

[1129] 表E5

实施例编号		起始材料	结构	LCMS 数据
[1130] 实施例 19	101	中间体 1 中间体 6	 (3-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脒基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯	方法 C: MS-ESI: 573 $[M+H]^+$

			氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-1-基)环丁基)(甲基) 氨基甲酸叔丁酯	
实施例 20	124	中间体 1 中间体 6	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡 啶-3-基)-3-(5-氟 -1-(3-(甲基氨基)环丁 基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡 啶-3-基)脲	方法 B: MS-ESI: 473 $[M+H]^+$
实施例 21	102	中间体 2 中间体 6	 3-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己 基)吡啶-3-基)脲基)-5-氟 -1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 -1-基)哌啶-1-羧酸叔丁 酯	方法 E: MS-ESI: 573 $[M+H]^+$
实施例 22	123	中间体 2 中间体 6	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡 啶-3-基)-3-(5-氟-1-(哌啶 -3-基)-1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-3-基)脲	方法 B: MS-ESI: 473 $[M+H]^+$

[1132] 实施例23: 1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4-羟基环己基)吡啶-3-基)脲(化合物114)



[1134] 步骤1: 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物

[1135] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸(2.0g, 11.1mmol, 1.0eq.)溶于THF(20mL), 然后添加TEA(1.7mL, 12.3mmol, 1.1eq.)和DPPA(2.7mL, 12.2mmol, 1.1eq.)。将所得溶液在环境温度下搅拌5小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:5)洗脱以得到棕黄色固体的5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物(1.2g)。

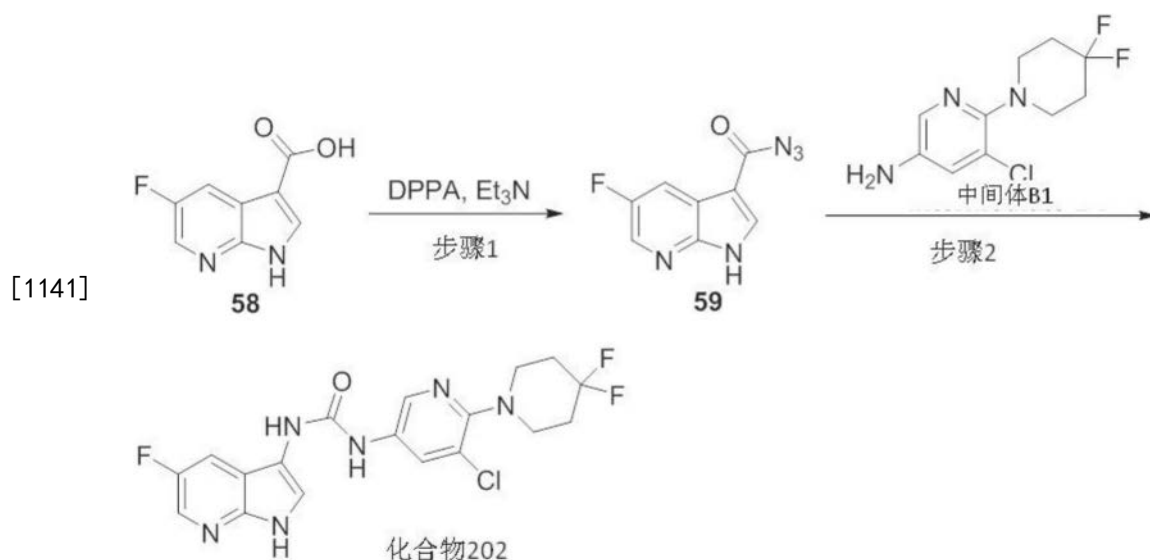
[1136] 步骤2: 1-(6-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环己基]吡啶-3-基)-3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲

[1137] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物(133.9mg, 0.7mmol, 1.0eq.)溶于甲苯(20mL), 然后添加TEA(0.2mL, 1.4mmol, 2.0eq.)和6-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环己基]吡啶-3-胺(200.0mg, 0.7mmol, 1.0eq.)。将所得溶液在90℃下搅拌2小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到浅黄色固体的1-(6-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环己基]吡啶-3-基)-3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲。LCMS: 方法F, MS-ESI: 484[M+H]⁺。

[1138] 步骤3: 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物

[1139] 1-(6-[4-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]环己基]吡啶-3-基)-3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲(60.0mg, 0.1mmol, 1.0eq)溶于THF(15mL), 然后添加溶液HCl/1,4-二噁烷(1mL, 4mol/L)。所得溶液在环境温度下搅拌30分钟, 然后真空浓缩。使用以下条件通过反相快速色谱纯化粗产物: 柱, C18硅胶; 流动相, ACN/水, 30分钟内0%至40%梯度; 检测器, UV254nm。通过以下条件的制备型HPLC进一步纯化所得产物: 柱, XBridge Prep OBD C18柱, 19*250mm, 5μm; 流动相, 水(10MMOL/L NH₄HCO₃)和MeOH(在7分钟内46%相B升至60%); 检测器, uv 254nm。这产生浅黄色固体的3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]-1-[6-(4-羟基环己基)吡啶-3-基]脲。LCMS: 方法J, MS-ESI: 370[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.53(s, 1H), 8.66(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.50(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.88-7.86(m, 1H), 7.76-7.73(m, 1H), 7.62(d, 1H), 7.17(d, 1H), 4.31(s, 1H), 3.90-3.86(m, 1H), 2.61-2.58(m, 1H), 1.96-1.90(m, 2H), 1.73-1.70(m, 2H), 1.58-1.52(m, 4H)。

[1140] 实施例24: 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲(化合物202)



[1142] 步骤1: 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物

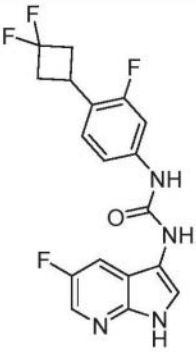
[1143] 5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 (1.0g, 5.6mmol, 1.0eq.) 和TEA (1.5mL, 11.1mmol, 2.0eq.) 溶于THF (30mL), 然后添加DPPA (2.3g, 8.3mmol, 1.5eq.)。将所得混合物在环境温度下搅拌过夜, 然后真空浓缩。沉淀的固体通过过滤收集并用乙酸乙酯洗涤以得到黄色固体的5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物。LCMS方法BA: $[M+H]^+ = 206$ 。

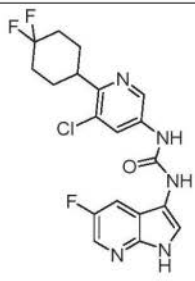
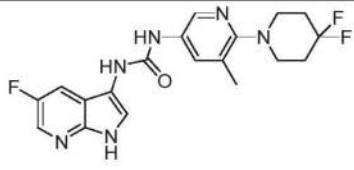
[1144] 步骤2: 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1145] 5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺 (150.0mg, 0.6mmol, 1.0eq.) 和5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基叠氮化物 (248.5mg, 1.2mmol, 2.0eq.) 溶于甲苯 (40mL), 然后添加DIEA (0.2mL, 1.2mmol, 2.0eq.)。将反应混合物加热至90℃持续4小时, 然后真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用乙酸乙酯/石油醚 (1:2) 洗脱以得到粗产物, 其进一步通过以下条件的制备型HPLC纯化: 柱XBridge Prep OBD C18柱30×150mm 5μm; 流动相A: 水 (10mM NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/分钟; 梯度: 8分钟内30%B至60%B; 254nm。这产生白色固体的1-[5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基]-3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲。LCMS方法BD: $[M+H]^+ = 425$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.56 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.13 (d, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.16-2.06 (m, 4H)。

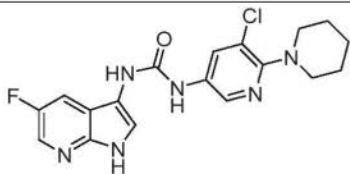
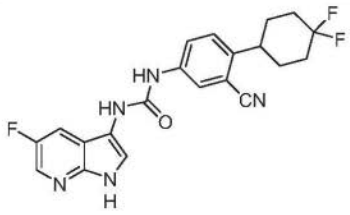
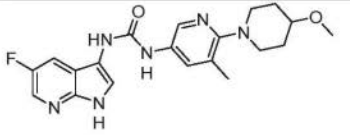
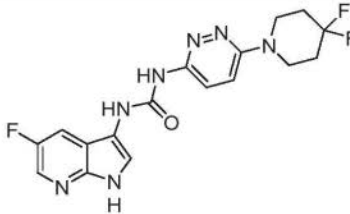
[1146] 下述化合物使用与实施例24相同的方法制备。

[1147]

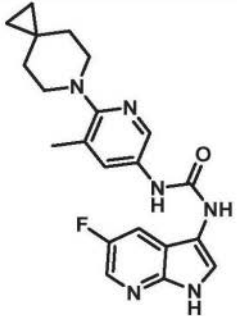
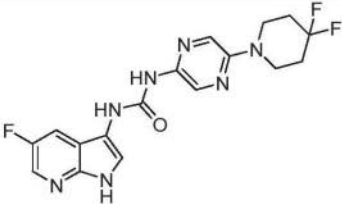
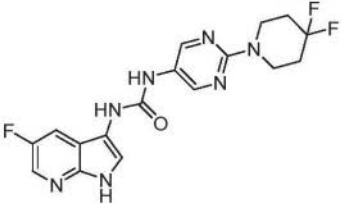
化合物	起始材料	结构	LCMS 数据
实施例 25 (化合物 201)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B24	 1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(5-氟-1 <i>H</i> -吡咯	方法 BD: MS-ESI: 379 [M+H] ⁺ .

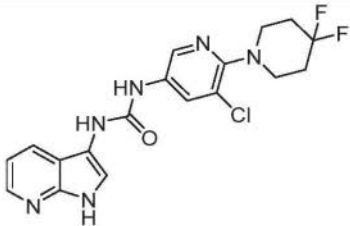
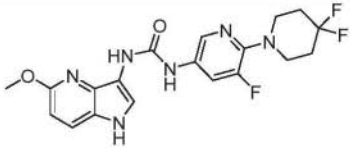
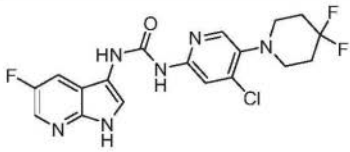
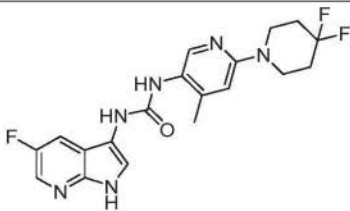
		并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 26 (化合物 200)	中间体 42 中间体 B20	 1-(1-乙酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 432 [M+H] ⁺ .
[1148] 实施例 27 (化合物 199)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B18	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 424 [M+H] ⁺ .
实施例 28 (化合物 198)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 405 [M+H] ⁺ .

[1149]

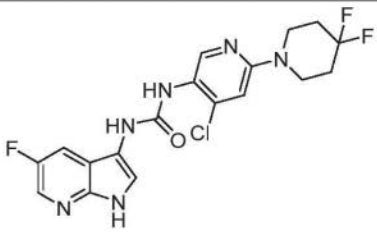
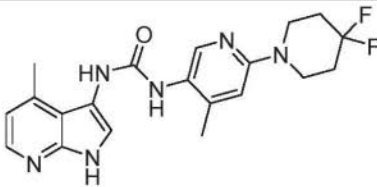
实施例 29 (化合物 196)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B3	 1-(5-氯-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 389 [M+H] ⁺ .
实施例 30 (化合物 195)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B19	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 414 [M+H] ⁺ .
实施例 31 (化合物 194)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B4	 1-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)-3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 399 [M+H] ⁺ .
实施例 32 (化合物 193)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B25	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-	方法 BD MS-ESI: 392 [M+H] ⁺ .

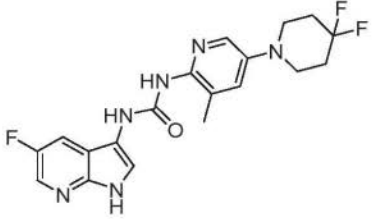
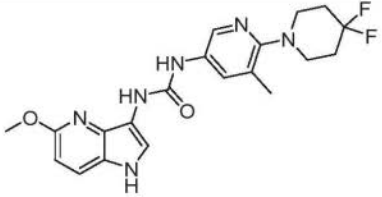
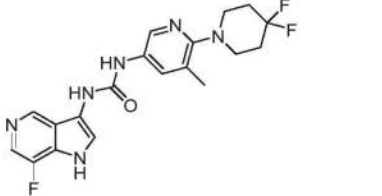
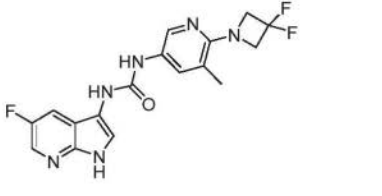
[1150]

		吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-基) 脲	
实施例 33 (化合物 192)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯 并[2,3- <i>b</i>]吡啶 -3-羧酸 中间体 B5	 1-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>] 吡啶-3-基)-3-(5-甲基 -6-(6-氮杂螺[2.5]辛-6- 基)吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 395.1 [M+H] ⁺ .
实施例 34 (化合物 191)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯 并[2,3- <i>b</i>]吡啶 -3-羧酸 中间体 B6	 1-(5-(4,4-二氟吡啶-1-基) 吡嗪-2-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>- 吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基) 脲	方法 BD: MS-ESI: 392 [M+H] ⁺ .
实施例 35 (化合物 190)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯 并[2,3- <i>b</i>]吡啶 -3-羧酸 中间体 B7	 1-(2-(4,4-二氟吡啶-1-基) 嘧啶-5-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>- 吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基) 脲	方法 BF: MS-ESI: 392 [M+H] ⁺ .

实施例 36 (化合物 189)	1<i>H</i>-吡咯并 [2,3-<i>b</i>]吡啶-3- 羧酸 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶 -1-基)吡啶-3-基)-3-(1<i>H</i>- 吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基) 脲	方法 BD: MS-ESI: 407 [M+H]⁺.
实施例 37 (化合物 187)	5-甲氧基-1<i>H</i>- 吡咯并[3,2-<i>b</i>] 吡啶-3-羧酸 中间体 B8	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1- 基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5- 甲氧基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>] 吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 421 [M+H]⁺.
实施例 38 (化合物 186)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯 并[2,3-<i>b</i>]吡啶 -3-羧酸 中间体 B27	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶 -1-基)吡啶-2-基)-3-(5-氟 -1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶 -3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 425 [M+H]⁺.
实施例 39 (化合物 185)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯 并[2,3-<i>b</i>]吡啶 -3-羧酸 中间体 B10	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1- 基)-4-甲基吡啶-3- 基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并 [2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 405 [M+H]⁺.

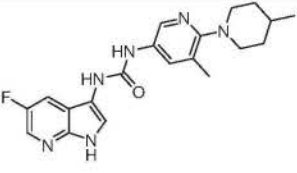
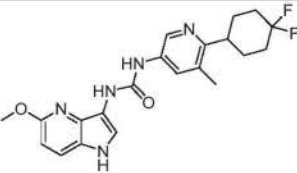
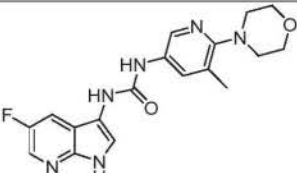
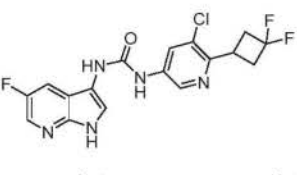
[1151]

		基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 40 (化合物 183)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B29	 1-(4-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 425 [M+H] ⁺ .
[1152] 实施例 41 (化合物 179)	4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B10	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 425 [M+H] ⁺ .
实施例 42 (化合物 178)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B28	 1-(3-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 425 [M+H] ⁺ .

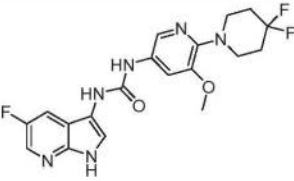
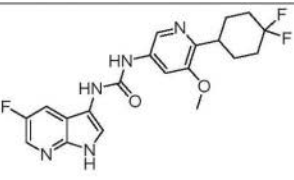
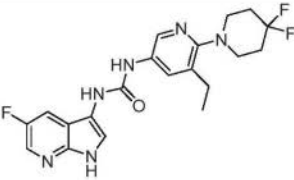
实施例 43 (化合物 177)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B10	 1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 405 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.
实施例 44 (化合物 173)	5-甲氧基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 417 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.
实施例 45 (化合物 172)	7-氟-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(7-氟-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 405 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.
实施例 46 (化合物 171)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B11	 1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 377 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.

[1153]

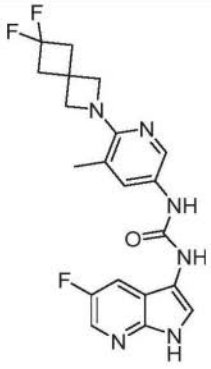
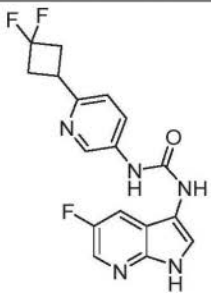
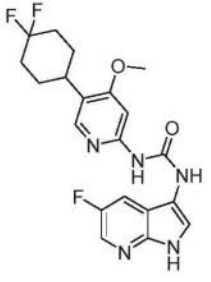
[1154]

		烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 47 (化合物 170)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B12	 1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 383 [M+H] ⁺ .
实施例 48 (化合物 169)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B21	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 416 [M+H] ⁺ .
实施例 49 (化合物 167)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B13	 1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 371 [M+H] ⁺ .
实施例 50 (化合物 166)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B32	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁	方法 BD: MS-ESI: 396 [M+H] ⁺ .

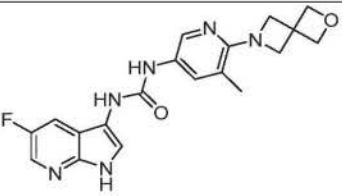
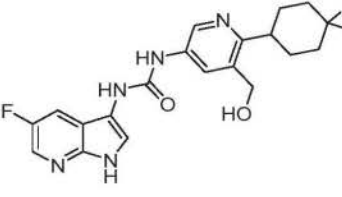
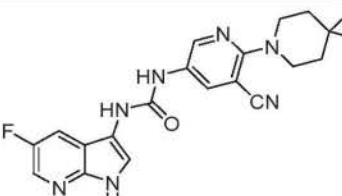
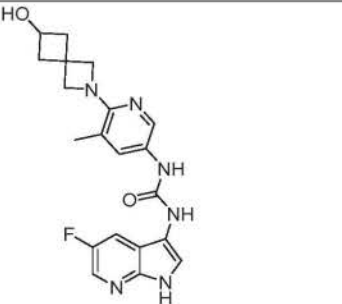
[1155]

		基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 51 (化合物 165)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B14	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 421 [M+H] ⁺ .
实施例 52 (化合物 164)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B23	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 420 [M+H] ⁺ .
实施例 53 (化合物 163)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B34	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 419 [M+H] ⁺ .

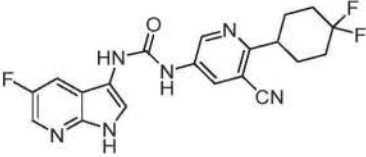
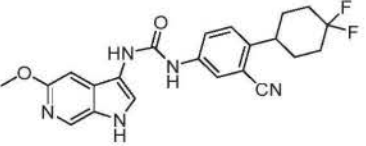
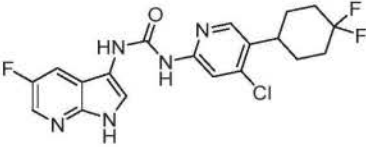
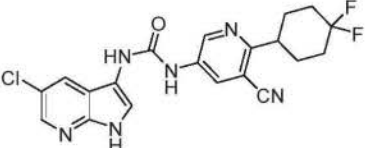
[1156]

实施例 54 (化合物 162)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B15	 1-(6-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 417 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.
实施例 55 (化合物 161)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B33	 1-(6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 362 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.
实施例 56 (化合物 160)	5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B30	 1-(5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 420 [<i>M</i>+<i>H</i>]⁺.

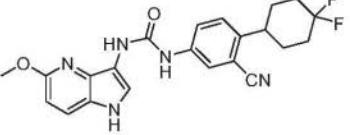
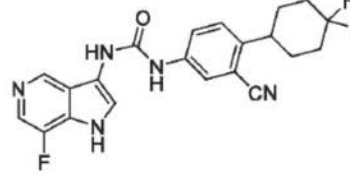
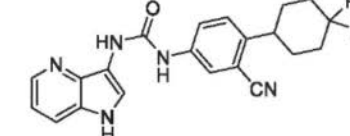
[1157]

实施例 57 (化合物 159)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B16	 1-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 383 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .
实施例 58 (化合物 158)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B37	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 420 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .
实施例 59 (化合物 157)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B38	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 416 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .
实施例 60 (化合物 156)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B17		方法 BF: MS-ESI: 397 [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ .

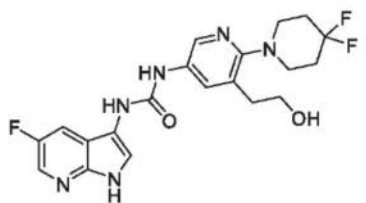
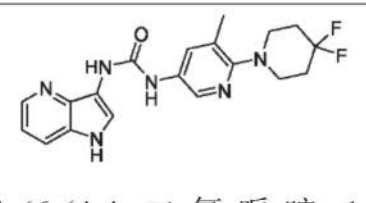
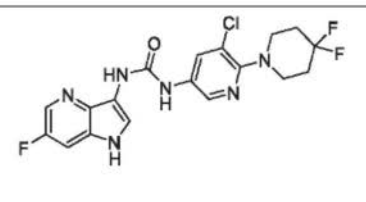
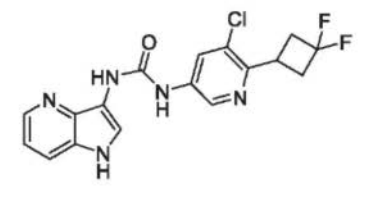
[1158]

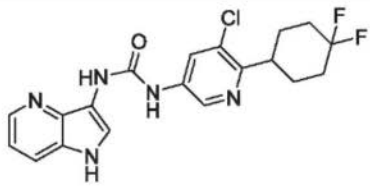
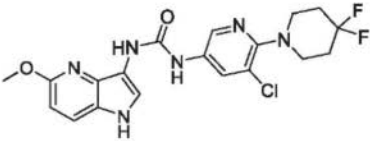
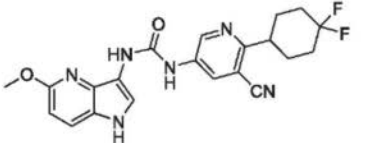
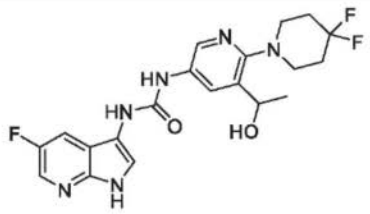
		1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	
实施例 61 (化合物 155)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B39	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 415 [M+H] ⁺ .
实施例 62 (化合物 154)	5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-羧酸 中间体 B19	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 426 [M+H] ⁺ .
实施例 63 (化合物 152)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B31	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 424 [M+H] ⁺ .
实施例 64 (化合物 151)	5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基)-3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 431

[1159]

	中间体 B39	1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲	$[M+H]^+$
实施例 65 (化合物 150)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B19	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 426 $[M+H]^+$
实施例 66 (化合物 149)	7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-羧酸 中间体 B19	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 414 $[M+H]^+$
实施例 67 (化合物 148)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B19	 1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 396 $[M+H]^+$

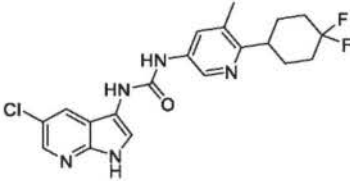
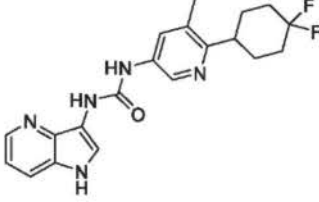
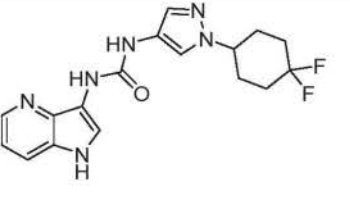
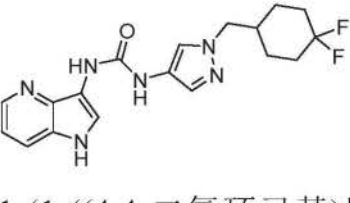
[1160]

实施例 68 (化合物 147)	5-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 35	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 435 [M+H] ⁺ .
实施例 69 (化合物 146)	1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 387 [M+H] ⁺ .
实施例 70 (化合物 145)	6-氟-1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(6-氟-1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 425 [M+H] ⁺ .
实施例 71 (化合物 143)	1 <i>H</i> -吡咯并[3,2- <i>b</i>]吡啶-3-羧酸 中间体 B32	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(1<i>H</i>-吡	方法 BD: MS-ESI: 378 [M+H] ⁺ .

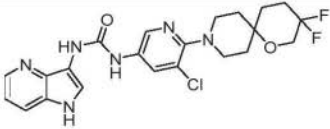
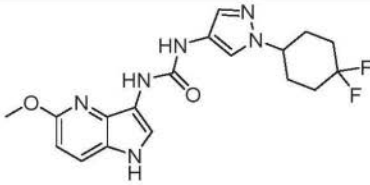
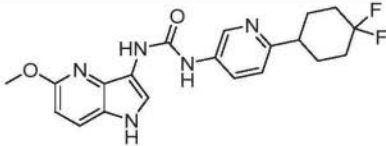
		咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 72 (化合物 142)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B18	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 406 [M+H] ⁺ .
实施例 73 (化合物 141)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟吡咯啉-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 437 [M+H] ⁺ .
实施例 74 (化合物 140)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B39	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 427 [M+H] ⁺ .
实施例 75 (化合物 138)	5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B36	 1-(6-(4,4-二氟吡咯啉-1-基)-5-(1-羟基乙基)吡啶	方法 BC: MS-ESI: 435 [M+H] ⁺ .

[1161]

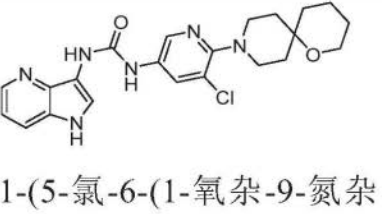
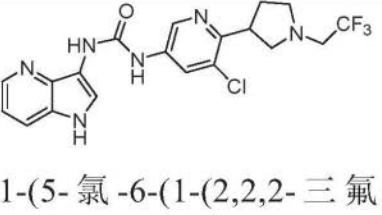
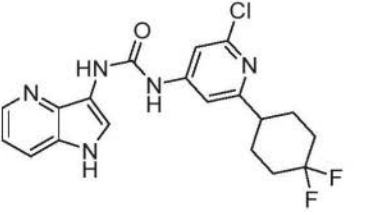
[1162]

		-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 76 (化合物 137)	5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B21	 1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 420 [M+H] ⁺ .
实施例 77 (化合物 136)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B21	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 386 [M+H] ⁺ .
实施例 78 (化合物 205)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B68	 1-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 361 [M+H] ⁺ .
实施例 79 (化合物 206)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B69	 1-(1-((4,4-二氟环己基)甲	方法 BI: MS-ESI: 375 [M+H] ⁺ .

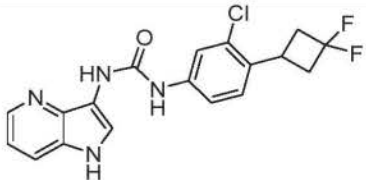
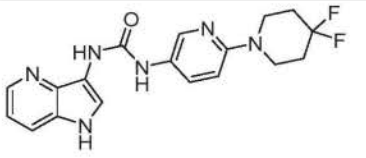
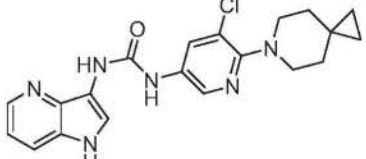
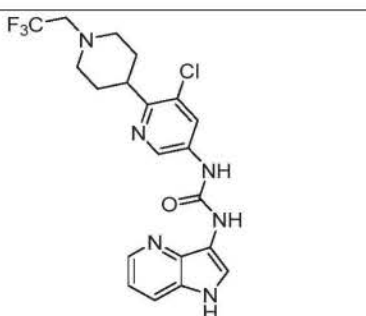
[1163]

		基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 80 (化合物 207)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B70	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡唑-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 477 [M+H] ⁺ .
实施例 81 (化合物 209)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B68	 1-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 391 [M+H] ⁺ .
实施例 82 (化合物 213)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B20	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡唑-4-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 402 [M+H] ⁺ .

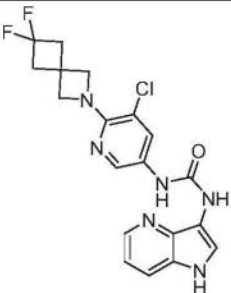
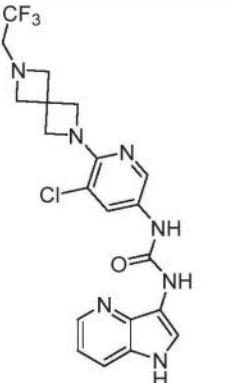
[1164]

实施例 83 (化合物 214)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B55	 1-(6-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 406 [M+H] ⁺ .
实施例 85 (化合物 215)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B57	 1-(5-氯-6-(1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 441 [M+H] ⁺ .
实施例 86 (化合物 216)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B72	 1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 439 [M+H] ⁺ .
实施例 87 (化合物 217)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B56	 1-(2-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 406 [M+H] ⁺ .

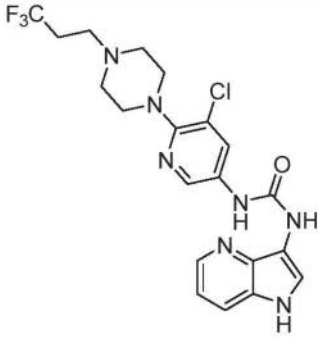
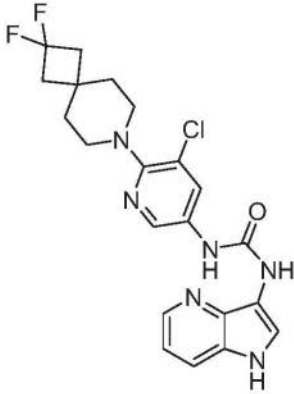
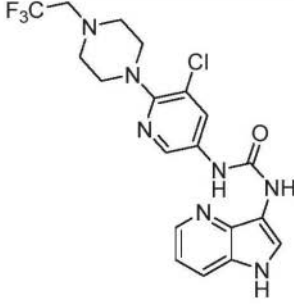
[1165]

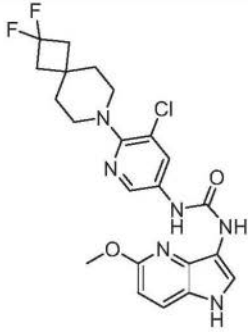
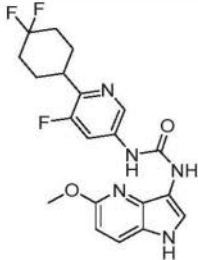
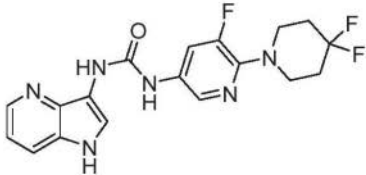
实施例 88 (化合物 219)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B73	 1-(3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 377 [M+H] ⁺ .
实施例 89 (化合物 220)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B58	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 373 [M+H] ⁺ .
实施例 90 (化合物 221)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B59	 1-(5-氯-6-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 397 [M+H] ⁺ .
实施例 91 (化合物 222)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B67	 1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 453 [M+H] ⁺ .

[1166]

		吡啶-3-基)脲	
实施例 92 (化合物 223)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B60	 1-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 419 [M+H] ⁺ .
实施例 93 (化合物 224)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B61	 1-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 466 [M+H] ⁺ .

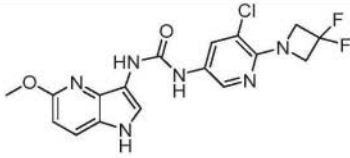
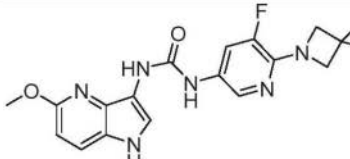
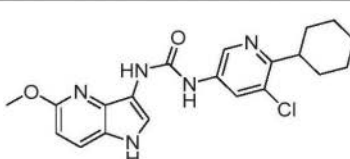
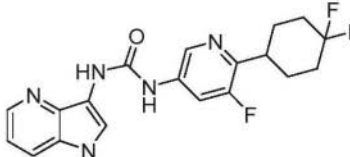
[1167]

实施例 94 (化合物 225)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B74	 1-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 468 [M+H]⁺.
实施例 95 (化合物 226)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B62	 1-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 447 [M+H]⁺.
实施例 96 (化合物 227)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B63	 1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-	方法 BD: MS-ESI: 454 [M+H]⁺.

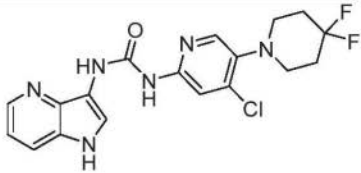
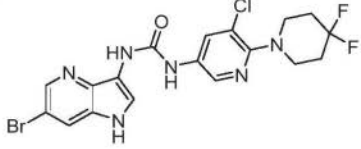
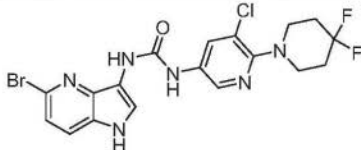
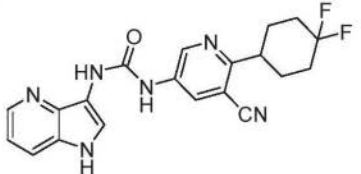
		基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b] 吡啶-3-基)脲	
实施例 97 (化合物 203/228)	5-甲氧基-1H- 吡咯并[3,2-b] 吡啶-3-羧酸 中间体 B62	 1-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮 杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3- 基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯 并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 477 [M+H] ⁺ .
实施例 98 (化合物 229)	5-甲氧基-1H- 吡咯并[3,2-b] 吡啶-3-羧酸 中间体 B54	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5- 氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧 基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶 -3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 420 [M+H] ⁺ .
实施例 99 (化合物 230)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B8	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1- 基)-5-氟吡啶-3- 基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b] 吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 391 [M+H] ⁺ .

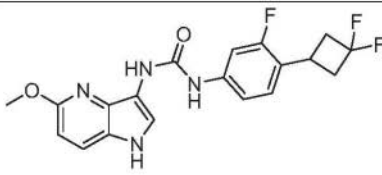
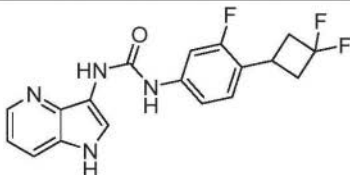
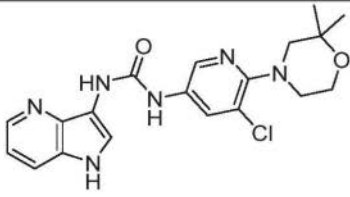
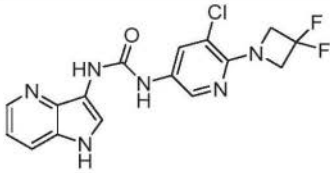
[1168]

[1169]

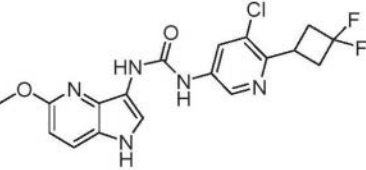
实施例 100 (化合物 231)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B64	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 409 [M+H] ⁺ .
实施例 101 (化合物 232)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B65	 1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 393 [M+H] ⁺ .
实施例 102 (化合物 233)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B18	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 436 [M+H] ⁺ .
实施例 103 (化合物 234)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B54	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 390 [M+H] ⁺ .

[1170]

实施例 104 (化合物 235)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B27	 1-(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 407 [M+H] ⁺ .
实施例 105 (化合物 240)	6-溴-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B1	 1-(6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 BJ: MS-ESI: 485 [M+H] ⁺ .
实施例 106 (化合物 236)	5-溴-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B1	 1-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 485 [M+H] ⁺ .
实施例 107 (化合物 237)	1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3- 羧酸 中间体 B39	 1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BC: MS-ESI: 397 [M+H] ⁺ .

		脲	
实施例 108 (化合物 238)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B24	 1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 391 [M+H] ⁺ .
实施例 109 (化合物 239)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B24	 1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 361 [M+H] ⁺ .
实施例 110 (化合物 241)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B66	 1-(5-氯-6-(2,2-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 401 [M+H] ⁺ .
实施例 111 (化合物 242)	1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B64	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 379 [M+H] ⁺ .

[1171]

		基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	
[1172] 实施例 112 (化合物 243)	5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸 中间体 B32	 1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 408 [M+H] ⁺ .

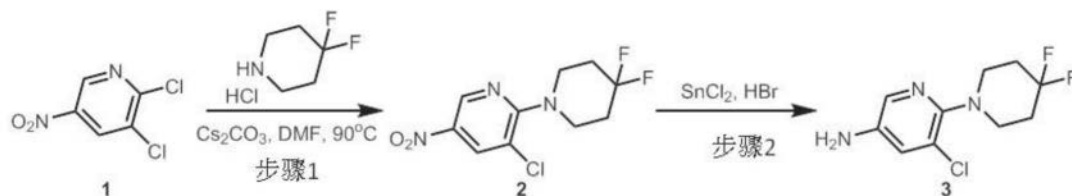
[1173] 化合物192(实施例33)的NMR数据:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.48 (brs, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20-8.19 (m, 1H), 8.13 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J=2.1Hz, 1H), 2.98 (t, J=5.1Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.46-1.46 (m, 4H), 0.32 (s, 4H).

[1174] 化合物164(实施例52)的NMR数据:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.53 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.15-3.11 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.82-1.76 (m, 4H).

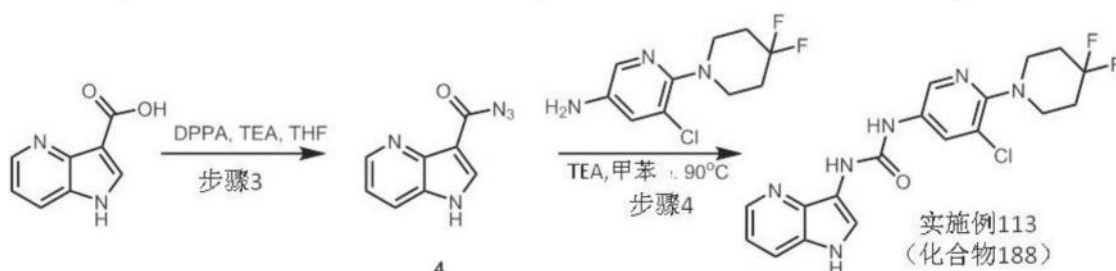
[1175] 化合物143(实施例71)的NMR数据:¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.96 (brs, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 8.26 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.85-7.82 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 4H).

[1176] 化合物141(实施例73)的NMR数据:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.80 (brs, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 7.70-7.67 (m, 2H), 6.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.30-3.27 (m, 4H), 2.17-2.07 (m, 4H).

[1177] 实施例113:1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲(化合物188)的合成



[1178]



[1179] 步骤1:3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶

[1180] 2,3-二氯-5-硝基吡啶(5.0g,26.1mmol,1.0eq.),4,4-二氟哌啶盐酸盐(4.5g,28.7mmol,1.1eq.)和 Cs_2CO_3 (21.3g,65.3mmol,2.5eq.)溶于DMF(70mL)。反应混合物在90℃下搅拌过夜,然后通过加水猝灭。所得混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。这得到黄色固体的粗3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶(6.9g)。MS-ESI:278[M+H]⁺。

[1181] 步骤2:5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺

[1182] 3-氯-2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-硝基吡啶(6.9g,24.9mmol,1.0eq.)溶于HBr水溶液(40%,40mL),然后添加 SnCl_2 (14.2g,74.7mmol,3.0eq.)。所得混合物加热至70℃持续2小时,然后冷却至室温并通过加水猝灭。所得混合物用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,在无水硫酸钠上干燥,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(1:3)洗脱以得到暗绿色固体的5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺(5.5g)。MS-ESI:248[M+H]⁺。

[1183] 步骤3:1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基叠氮化物

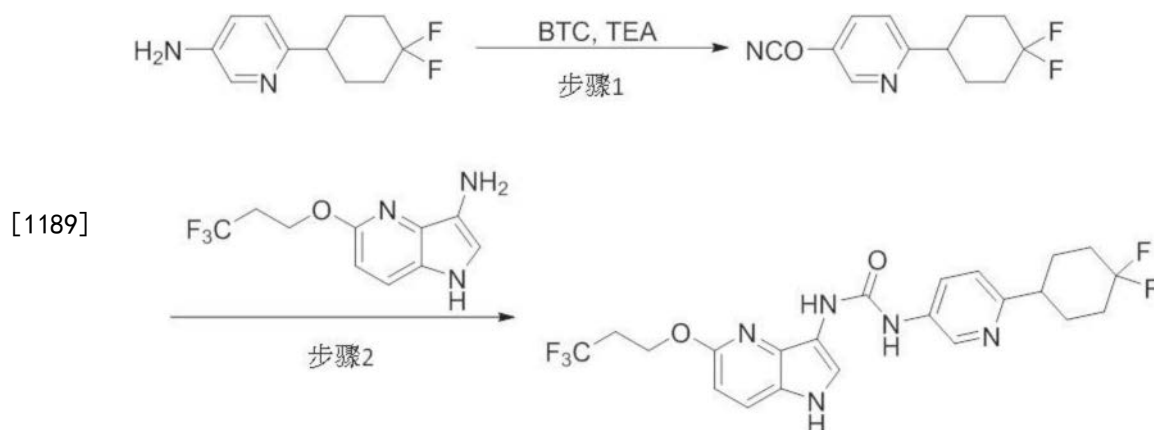
[1184] 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羧酸(2.0g,12.3mmol,1.0eq.)溶于THF(30mL),然后添加TEA(3.7g,36.9mmol,3.0eq.)和DPPA(10.1g,36.9mmol,3.0eq.)。反应混合物在室温下搅拌过夜,然后通过加冰/水猝灭。所需产物沉淀并通过过滤收集。这产生灰白色固体的1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基叠氮化物(1.7g)。MS-ESI:188[M+H]⁺。

[1185] 步骤4:1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脒

[1186] 5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-胺(1.0g,4.0mmol,1.0eq.)和1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-羰基叠氮化物(897.6mg,4.8mmol,1.2eq.)溶于甲苯(20mL),然后添加TEA(808mg,8.0mmol,2.0eq.)。将反应混合物加热至90℃持续16小时,然后真空浓缩。通过以下条件的制备型HPLC纯化粗产物(柱:YMC-Actus Triant C18柱,30×250mm 5μm;流动相A:水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% NH_4OH),流动相B:ACN;流速:60mL/分钟;梯度:8分钟内44B至53B,254/220nm;RT:8.33分钟)以得到浅黄色固体的1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脒。MS-ESI:407[M+H]⁺。

[1187] ^1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :10.94(d,J=2.0Hz,1H),9.23(s,1H),8.83(s,1H),8.32(dd,J=4.4,1.2Hz,1H),8.20-8.18(m,2H),7.81(dd,J=2.0,1.2Hz,1H),7.75(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.15(dd,J=8.4,4.4Hz,1H),3.30-3.27(m,4H),2.16-2.06(m,4H)。

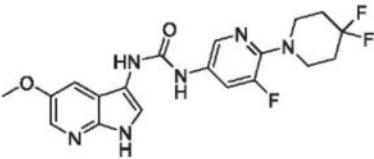
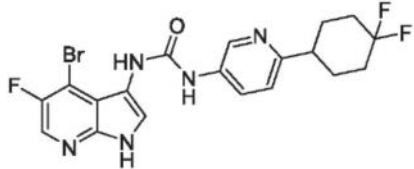
[1188] 实施例114:1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脒(化合物204)的合成



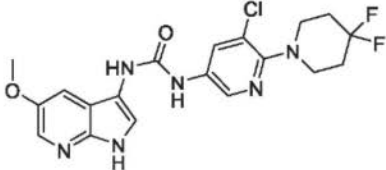
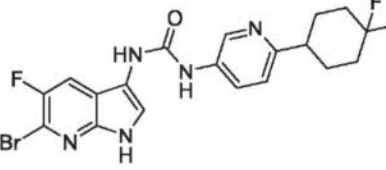
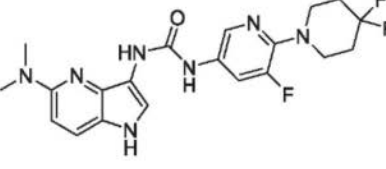
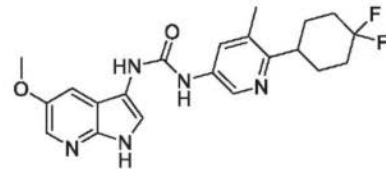
[1190] 6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-胺 (250.0mg, 1.2mmol, 1.0eq.) 和TEA (0.2mL, 1.4mmol, 1.2eq.) 溶于THF (5mL), 然后加入三光气 (430mg, 1.5mmol, 1.2eq.)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。然后向上述溶液中添加5-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-胺 (250.0mg, 1.0mmol, 0.8eq.)。将所得溶液在室温下搅拌8小时, 然后真空浓缩。使用以下条件通过制备型HPLC纯化残余物: 柱: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30mm x 150mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (10mM NH_4HCO_3), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/分钟; 梯度: 7分钟内43B至70B; 254/220nm; RT1: 7.12。这产生白色固体的1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]-3-[5-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基]脒。LCMS方法A: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.84 (brs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.22 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.58 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.89-2.81 (m, 3H), 2.13-1.91 (m, 6H), 1.85-1.78 (m, 2H)。

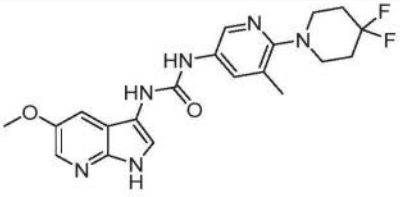
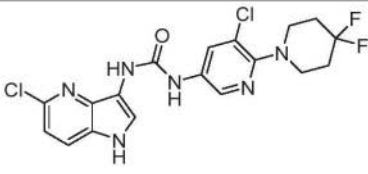
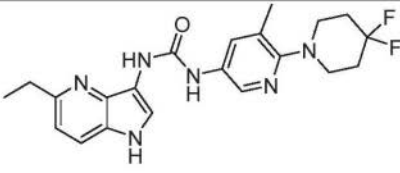
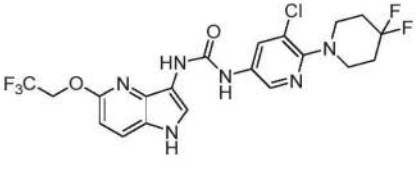
[1191] 下述化合物使用与实施例24、113或114相同的方法制备。

[1192]

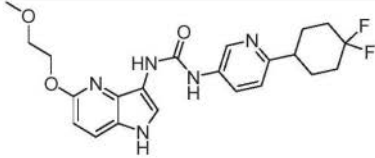
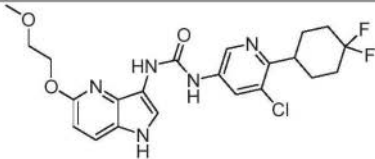
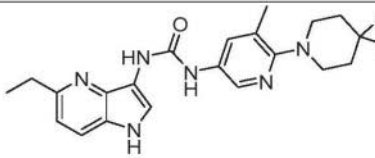
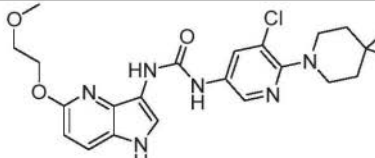
化合物	起始材料	结构	LCMS 数据
实施例 115 (化合物 184)	中间体 B45 中间体 B8	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 421 [M+H] ⁺ .
实施例 116 (化合物 182)	中间体 B46 中间体 B20	 1-(4-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 468 [M+H] ⁺ .

[1193]

		二氟环己基)吡啶-3-基)脲	
实施例 117 (化合物 181)	中间体 B45 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟吡咯-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BF: MS-ESI: 437 [M+H] ⁺ .
实施例 118 (化合物 180)	中间体 B47 中间体 B20	 1-(6-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 468 [M+H] ⁺ .
实施例 119 (化合物 175)	中间体 B49 中间体 B8	 1-(6-(4,4-二氟吡咯-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-(二甲基氨基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 434 [M+H] ⁺ .
实施例 120 (化合物 174)	中间体 B45 中间体 B21	 1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基	方法 BD: MS-ESI: 416 [M+H] ⁺ .

		-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 121 (化合物 168)	中间体 B45 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟吡啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 417 [M+H] ⁺ .
实施例 122 (化合物 144)	中间体 B43 中间体 B1	 1-(5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟吡啶-1-基)吡啶-3-基)脲	方法 BD: MS-ESI: 441 [M+H] ⁺ .
实施例 123 (化合物 139)	中间体 B51 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟吡啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BG: MS-ESI: 415 [M+H] ⁺ .
实施例 124 (化合物 208)	中间体 B76 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟吡啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BI: MS-ESI: 505 [M+H] ⁺ .

[1194]

		三氟乙氧基)-1H-吡咯并 [3,2-b]吡啶-3-基)脲	
实施例 125 (化合物 212)	中间体 B77 中间体 B20	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 446 [M+H] ⁺ .
实施例 126 (化合物 211)	中间体 B77 中间体 B18	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 480 [M+H] ⁺ .
实施例 127 (化合物 139)	中间体 B51 中间体 B2	 1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 415 [M+H] ⁺ .
实施例 128 (化合物 218)	中间体 B77 中间体 B1	 1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	方法 BE: MS-ESI: 481 [M+H] ⁺ .

[1195]

[1196]

		基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲	
--	--	---	--

[1197] 实施例129:1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲(化合物129/197)

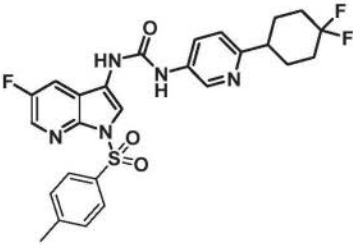
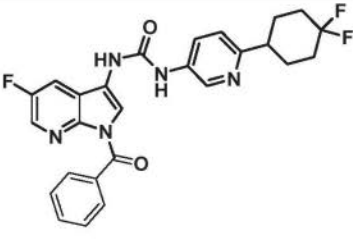
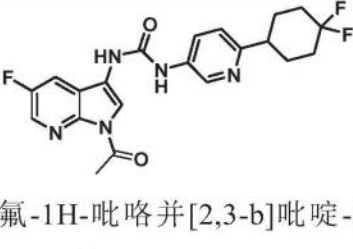
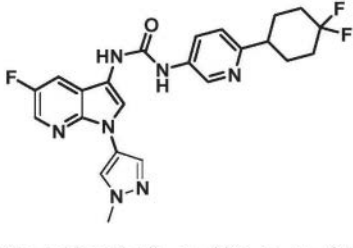
[1198]



[1199] 化合物64使用与实施例24相同的方法制备。

[1200] 1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]-3-[5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲(200.0mg, 0.5mmol, 1.0eq.)和TEA(0.2mL, 1.5mmol, 3.0eq.)溶于THF(35mL), 然后添加MsCl(70.6mg, 0.6mmol, 1.2eq.)。所得溶液在环境温度下搅拌5小时, 然后通过加水猝灭。所得溶液用乙酸乙酯萃取, 在无水硫酸钠上干燥, 并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物, 用二氯甲烷/甲醇(10:1)洗脱以得到粗产物, 其进一步通过以下条件柱的制备型HPLC纯化: 柱: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5um; 流动相A: 水(10mM NH_4HCO_3 +0.1% NH_4OH), 流动相B: ACN; 流速: 60mL/分钟; 梯度: 7分钟内40B至50B; 254/210nm。这产生灰白色固体的1-[6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基]-3-[5-氟-1-甲磺酰基吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基]脲。LCMS方法BG: $[\text{M}+\text{H}]^+=468$. ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54(brs, 1H), 9.18(brs, 1H), 8.62(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.08(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.92(d, 1H), 7.24(d, 1H), 3.66(s, 3H), 2.85-2.82(m, 1H), 2.10-2.04(m, 2H), 1.94-1.91(m, 4H), 1.78-1.72(m, 2H)。

[1201] 使用与本文所述相似的方法合成以下化合物。

化合物编号	结构	LC/MS*
120	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	544.3
121	 1-(1-苯甲酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲	494.1
122	 1-(1-乙酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲	432.2
125		470.2
1203	 1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲	

[1204] *LC/MS方法:Shim-pack XR-ODS,C18,3x50mm,2.5um色谱柱,1.0uL进样,1.5mL/分

钟流速,90-900amu扫描范围,190-400nm UV范围,5-100% (1.1分钟),100% (0.6分钟)梯度的ACN (0.05%TFA) 和水 (0.05%TFA),总运行时间2.0分钟。

[1205] 生物检测

[1206] 使用THP1-Dual™细胞 (KO-IFNAR2) 测量本文所述化合物对STING途径的活化。

[1207] THP1-Dual™KO-IFNAR2细胞 (从活体来源获得) 保存在RPMI,10%FCS,5ml P/S,2mM L-glut,10mM Hepes和1mM丙酮酸钠中。用Echo在空的384孔组织培养板 (Greiner 781182) 中发现化合物,最终浓度为0.0017-100μM。将细胞以每孔40μL、 2×10^6 个细胞/mL接种到TC板中。为了用STING配体激活,在Optimem培养基中制备了2'3'cGAMP (MW 718.38,从英杰公司 (Invivogen) 获得)。

[1208] 为每个1×384板制备以下溶液:

[1209] ○溶液A:2mL Optimem,具有以下刺激物之一:

[1210] ■60uL的10mM 2'3'cGAMP->150μM储液

[1211] ○溶液B:2mL Optimem与60μL Lipofect胺2000->在室温下孵育5分钟

[1212] 将2mL溶液A和2mL溶液B混合并在室温 (RT) 下孵育20分钟。将20μL转染溶液 (A+B) 添加到铺板细胞的顶部,最终2'3'cGAMP浓度为15μM。然后将板立即以340g离心1分钟,然后在37℃、5%CO₂、>98%湿度下孵育24小时。然后测量荧光素酶报道分子活性。通过使用本领域已知的标准方法计算EC₅₀值。

[1213] 荧光素酶报道分子检测:将10μL来自检测的上清液转移到具有平底和方形孔的白色384板中。将一袋QUANTI-Luc™ Plus溶解在25mL水中。每25mL QUANTI-Luc™ Plus溶液添加100μL QLC稳定剂。然后每孔加入50μL QUANTI-Luc™ Plus/QLC溶液。在读板仪 (例如, Spectramax I3X (Molecular Devices GF3637001)) 上测量发光。

[1214] 然后测量荧光素酶报道分子活性。通过使用本领域已知的标准方法计算EC₅₀值。

[1215] 表BA显示了化合物在STING报道分子检测中的活性:<0.008μM="++++++";≥0.008且<0.04μM="++++";≥0.04且<0.2μM="++++";≥0.2且<1μM="+++";≥1且<5μM="++";≥5且<100μM="+"

[1216] 表BA

[1217]

化合物编号	hSTING: EC ₅₀ (μM)	化合物编号	hSTING: EC ₅₀ (μM)
101	+	158	+
102	+	159	>30
103	+	160	+++
104	+	161	++
105	+	162	+++
106	++	163	+++
107	+++	164	+++
108	+++	165	+++
109	+++	166	+++
110	++++	167	>30

[1218]

111	+++	168	+++
112	++	169	+++
113	++++	170	+++
114	> 100	171	+++
116	+++	172	++
118	+++	173	+++
121	+++	174	++
122	+++	175	+
123	> 30	177	>30
124	> 30	178	>30
125	> 30	179	>30
127	> 30	180	+
128	> 30	181	+++
136	+	182	+
137	++	183	>30
138	++	184	+++
139	++	185	>30
140	+++	186	+++
141	+++	187	+++
142	+++	188	+++
143	+++	189	+++
144	+++	190	+++
145	+++	191	+++
146	++	192	++++
147	+	193	+
148	+++	194	++
149	+++	195	++++
150	+++	196	+++
151	+++	197	>30

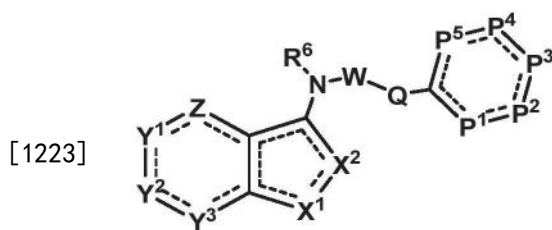
[1219]

152	++++	198	++++
154	+++	199	+++
155	++++	200	+++
156	>30	201	+++
157	+++	202	++++
		203	+++
204	++	225	++
205	> 30	226	+++
206	> 30	227	+++
207	+	228	+++
208	+++	229	+++
209	> 30	230	+++
210	+++	231	+++
211	+++	232	++
212	++	233	++++
213	+++	234	+++
214	+	235	++
215	++	236	++++
216	++	237	++
217	++	238	+++
218	+++	239	+++
219	+++	240	+
220	> 30	241	+
221	+++	242	> 10
222	+++	243	+++
223	+++	244	+
224	+	245	++

[1220] 编号条款

[1221] 本文所述的化合物、组合物、方法和其他主题在以下编号的条款中进一步描述：

[1222] 1. 一种式I的化合物：



式 I

[1224] 或其药学上可接受的盐或其互变异构体,

[1225] Z、Y¹、Y²和Y³各自独立地选自下组:CR¹、N和NR²,条件是Z、Y¹、Y²和Y³中的1-3个是独立选择的N或NR²;

[1226] X¹选自:O、S、N、NR²和CR¹;

[1227] X²选自:O、S、N、NR⁴和CR⁵;

[1228] 各—独立地是单键或双键,条件是包含X¹和X²的五元环是杂芳基;包含Z、Y¹、Y²和Y³的六元环是杂芳基;并且包含P¹、P²、P³、P⁴和P⁵的环是芳族的;

[1229] W选自:(i)C(=O);(ii)C(=S);(iii)S(O)₁₋₂;(iv)C(=NR^d)或C(=N-CN);(v)C(=NH);(vi)C(=C-NO₂);(vii)S(=O)(=N(R^d));和(viii)S(=O)(=NH);

[1230] Q选自:NH、N(C₁₋₆烷基)、*-NH-(C₁₋₃亚烷基)-和*-N(C₁₋₆烷基)-(C₁₋₃亚烷基)-,其中,C₁₋₆烷基任选地被1-2个独立选择的R^a取代,星号表示与W的连接点;

[1231] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵根据(AA)或(BB)定义:

[1232] (AA)

[1233] P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个都从以下组中独立选择:N、CH、CR⁷和CR^c,条件是:P¹、P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的CR⁷;或

[1234] (BB)

[1235] P¹不存在,从而提供5-元环,

[1236] P²、P³、P⁴和P⁵中的每一个独立地选自:O、S、N、NH、NR^d、NR⁷、CH、CR⁷和CR^c;

[1237] 条件是P²、P³、P⁴和P⁵中的1-3个是O、S、N、NH、NR^d、或NR⁷;并且

[1238] P²、P³、P⁴和P⁵中的1-2个是独立选择的NR⁷或CR⁷;

[1239] 每个R⁷从以下组中独立选择:-R⁸和-L³-R⁹;

[1240] R⁸选自:

[1241] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自被1-4个独立选择的R⁷取代;

[1242] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代;

[1243] (c) C₃环烷基、C₃环烯基、C₅环烷基或C₅环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[1244] (d) C₇₋₁₂环烷基或C₇₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[1245] (e) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,条件是杂环基不是四氢吡喃基,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代;

[1246] (f) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、

N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[1247] (g) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[1248] -L³选自:-O-、-S-、-NH-、S(O)₁₋₂、-CH₂-、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、NHS(O)₂和S(O)₂NH;

[1249] -R⁹选自:

[1250] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基,其各自任选地被1-4个独立选择的R⁷取代,

[1251] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;

[1252] (c) 5-12个环原子的杂芳基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂芳基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的R⁷取代;和

[1253] (d) 任选被1-4个独立选择的R⁷取代的C₆₋₁₀芳基;

[1254] 每次出现的R⁷独立地选自:

[1255] 卤素;-CN;-NO₂;-OH;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₄烷基;-C₂₋₄烯基;-C₂₋₄炔基;-C₁₋₄卤代烷基;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的-C₁₋₆烷氧基;-C₁₋₆卤代烷氧基;S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-NR^rR^r;氧代;-S(O)₁₋₂(NR^rR^r);-C₁₋₄硫代烷氧基;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R^r)(R^r);

[1256] 条件是当R⁷是R⁸;并且R⁸是环烷基、环烯基、杂环基、或杂环烯基并被1-4个R⁷取代时,

[1257] R⁸无法被C₁₋₄烷基单取代,并且

[1258] 当R⁸被2-4个R⁷取代时,至少一个R⁷必须是C₁₋₄烷基以外的取代基;

[1259] 每次出现的R¹独立地选自:

[1260] H;卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;C₁₋₄卤代烷基;任选地被-OH、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄卤代烷氧基或-NR^eR^f取代的C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-L¹-L²-R^h;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-S(O)(=NH)(C₁₋₄烷基);SF₅;-NR^eR^f;-OH;氧代;-S(O)₁₋₂(NR^rR^r);-C₁₋₄硫代烷氧基;-NO₂;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基);-C(=O)OH;和-C(=O)N(R^r)(R^r);

[1261] 每次出现的R²独立地选自:

[1262] (i) H;

[1263] (ii) C₁₋₆烷基,任选地被1-3个独立选择的R^a取代;

[1264] (iii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基);

[1265] (iv) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)O(C₁₋₄烷基);

[1266] (v) -CON(R^r)(R^r);

[1267] (vi) -S(O)₁₋₂(NR^rR^r);

[1268] (vii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);

[1269] (viii) -OH;

[1270] (ix) C₁₋₄烷氧基;以及

[1271] $(x) -L^4 -L^5 -R^i$;

[1272] R^4 选自H和任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;

[1273] R^5 选自:H;卤素;-OH;- C_{1-4} 烷基;- C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[1274] R^6 选自:H;任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基;-OH; C_{1-4} 烷氧基;C(=O)H;C(=O)(C_{1-4} 烷基);任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;和5-10的环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中杂芳基环任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[1275] 每次出现的 R^a 独立地选自下组:-OH;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代;

[1276] 每次出现的 R^b 独立地选自下组:任选地被1-6个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-10} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;-OH;氧代;-F;-Cl;-Br;-NR $^eR^f$; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);氰基;和-L ^{1} -L ^{2} -Rh;

[1277] 每次出现的 R^c 独立地选自下组:

[1278] 卤素;氰基;任选地被1-6个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基;-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-NR $^eR^f$;-OH;-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);- C_{1-4} 硫代烷氧基;-NO $_2$;-C(=O)(C_{1-10} 烷基);-C(=O)O(C_{1-4} 烷基);-C(=O)OH;-C(=O)N(R')(R'');和-L ^{1} -L ^{2} -R ^{h} ;

[1279] R^d 选自下组: C_{1-6} 烷基,其任选地被1-3个各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷氧基和OH的取代基取代; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基,各自任选地被1-3个各自独立地选自卤素和OH的取代基取代;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ N(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;

[1280] 每次出现的 R^e 和 R^f 独立地选自下组:H; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 卤代烷基; C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烯基;-C(O)(C_{1-4} 烷基);-C(O)O(C_{1-4} 烷基);-CON(R')(R'');-S(O) $_{1-2}$ ($NR'R''$);-S(O) $_{1-2}$ (C_{1-4} 烷基);-OH;和 C_{1-4} 烷氧基;或

[1281] R^e 和 R^f 与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环包含:(a) 1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和 C_{1-3} 烷基的取代基取代;和(b) 0-3个环杂原子(除了与 R^e 和 R^f 相连的氮原子外),它们各自独立地选自N(R^d)、NH、O和S;

[1282] -L ^{1} 是键或 C_{1-3} 亚烷基;-L ^{2} 是-O-、-N(H)-、-S(O) $_{0-2}$ -或键;

[1283] R^h 选自:

[1284] ● C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1285] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O) $_{0-2}$,其中所述杂环基或杂环烯基任选

地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1286] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;和

[1287] ● C_{6-10} 芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1288] $-L^4$ -选自:键、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR^d$ 、 $S(O)_{1-2}$ 、 $S(O)_{1-2}NH$ 、和 $S(O)_{1-2}NR^d$;

[1289] $-L^5$ -选自:键和 C_{1-4} 亚烷基;

[1290] R^i 选自:

[1291] ● C_{3-8} 环烷基或 C_{3-8} 环烯基;各自任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1292] ●杂环基或杂环烯基,其中杂环基或杂环烯基具有3-16个环原子,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂,其中所述杂环基或杂环烯基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

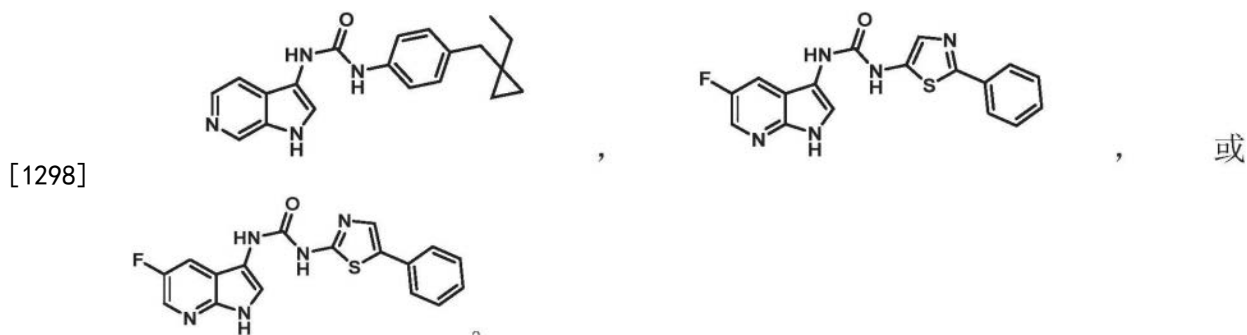
[1293] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1294] ● C_{6-10} 芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1295] 每次出现的 R' 和 R'' 独立地选自下组:H; $-OH$; C_{1-4} 烷基;任选地被1-2个选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基的取代基取代的 C_{6-10} 芳基;和5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳基环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 卤代烷基;或

[1296] R' 和 R'' 与它们各自连接的氮原子一起形成3-8个环原子的环,其中所述环具有:
(a) 1-7个环碳原子,每个碳原子被1-2个独立地选自H和 C_{1-3} 烷基的取代基取代;
(b) 0-3个环杂原子(除了与 R' 和 R'' 相连的氮原子外),它们各自独立地选自:N(H)、 $N(C_{1-6}烷基)$ 、O和S;并且

[1297] 条件是所述化合物不是以下:



[1299] 2. 如条款1所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 根据(AA)定义。

[1300] 3. 如条款2所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的一个或多个(例如, 一个)是N。

[1301] 4. 如条款2所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH、 CR^7 和 CR^c 。

[1302] 5. 如条款2-4中任一项所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 、 P^4 和 P^5 之一是 CR^7 。

[1303] 6. 如条款2-5中任一项所述的化合物, 其中 P^3 是 CR^7 。

[1304] 7. 如条款2-3或5-6中任一项所述的化合物, 其中 P^4 是N。

[1305] 8. 如条款2-7中任一项所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH和 CR^c 。

[1306] 9. 如条款2所述的化合物, 其中 P^3 是 CR^7 ; P^4 是N; 并且 P^1 、 P^2 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH和 CR^c 。

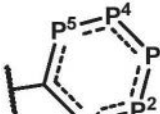
[1307] 10. 如条款2所述的化合物, 其中 P^3 是 CR^7 ; 并且 P^1 、 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH和 CR^c ; 或

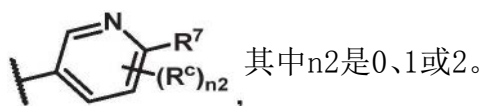
[1308] 其中 P^3 是 CR^7 ; P^1 是N; 并且 P^2 、 P^4 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH和 CR^c 。

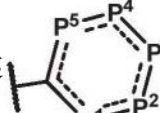
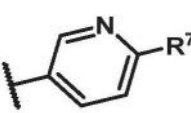
[1309] 11. 如条款2-5中任一项所述的化合物, 其中 P^4 是 CR^7 。

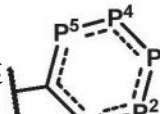
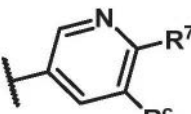
[1310] 12. 如条款11所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 中的每一个都从以下组中独立选择: CH和 CR^c 。

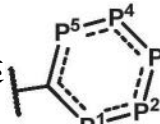
[1311] 13. 如条款11所述的化合物, 其中 P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 之一是N; 并且 P^1 、 P^2 、 P^3 和 P^5 中的每一个剩余的都从以下组中独立选择: CH和 CR^c 。

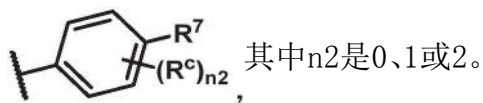
[1312] 14. 如条款1-2或9中任一项所述的化合物, 其中, 所述  部分具有下式:

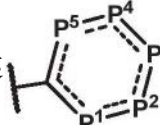
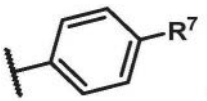


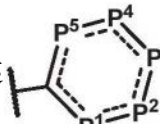
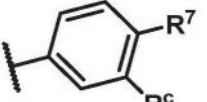
[1313] 15. 如条款14所述的化合物, 其中所述  部分具有下式:  。

[1314] 16. 如条款14所述的化合物, 其中所述  部分具有下式:  。

[1315] 17. 如条款1-2或10中任一项所述的化合物, 其中, 所述  部分具有下式:



[1316] 18. 如条款17所述的化合物, 其中所述  部分具有下式: 。

[1317] 19. 如条款17所述的化合物, 其中所述  部分具有下式: 。

[1318] 20. 如条款1-19中任一项所述的化合物, 其中R⁷是R⁸。

[1319] 21. 如条款1-20中任一项所述的化合物, 其中, R⁸选自:

[1320] (a) C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代; 和

[1321] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代。

[1322] 22. 如条款1-21中任一项所述的化合物, 其中R⁸是C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代。

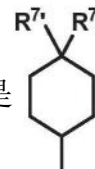
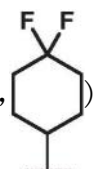
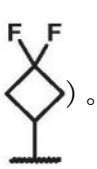
[1323] 23. 如条款1-22中任一项所述的化合物, 其中R⁸是C₄₋₁₀环烷基或C₄₋₁₀环烯基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代。

[1324] 24. 如条款1-23中任一项所述的化合物, 其中R⁸是C₄₋₈环烷基或C₄₋₈环烯基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代。

[1325] 25. 如条款1-24中任一项所述的化合物, 其中R⁸是C₄₋₈环烷基, 其各自被1-4个独立选择的R⁷取代。

[1326] 26. 如条款1-25中任一项所述的化合物, 其中R⁸是C₄₋₈环烷基, 其各自被2-4个独立选择的R⁷取代。

[1327] 27. 如条款26所述的化合物, 其中R⁸是环己基或环丁基, 其各自任选地被2-4个独立选择的R⁷取代。

[1328] 28. 如条款27所述的化合物, 其中R⁸是  (例如, ) 或  (例如, )。

[1329] 29. 如条款1-21中任一项所述的化合物, 其中, R⁸是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的R⁷取代。

[1330] 30. 如条款1-21或29中任一项所述的化合物, 其中, R⁸是4-10个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其

中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1331] 31. 如条款1-21或29-30中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是4-8个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

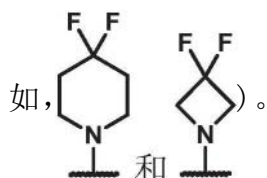
[1332] 32. 如条款1-21或29-31中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1333] 33. 如条款1-21或29-32中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是4-6个环原子的杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[1334] 34. 如条款1-21或29-33中任一项所述的化合物, 其中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被2-4个(例如, 2个)独立选择的 R^7 取代; 或

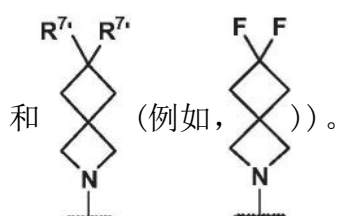
[1335] 其中, R^8 选自: 氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基, 其各自被2-4个(例如, 2个)独立选择的 R^7 取代。

[1336] 35. 如条款1-21或29-34中任一项所述的化合物, 其中 R^8 选自:



[1337] 36. 如条款1-21或29中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是6-12个环原子的螺环杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述

杂环基的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 R^7 取代(例如, R^8 是



[1338] 37. 如条款1-20中任一项所述的化合物, 其中, R^8 选自:

[1339] (c) C_3 环烷基、 C_3 环烯基、 C_5 环烷基或 C_5 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代; 和

[1340] (d) C_{7-12} 环烷基或 C_{7-12} 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1341] 38. 如条款1-20或37中任一项所述的化合物, 其中 R^8 选自:

[1342] (c) C_3 环烷基或 C_5 环烷基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代; 和

[1343] (d) C_{7-12} 环烷基, 其任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1344] 39. 如条款1-20或37-38中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是环戊基。

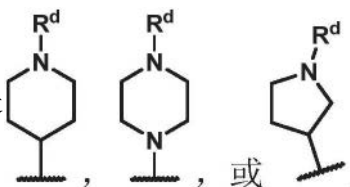
[1345] 40. 如条款1-20中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1346] 41. 如条款1-20或40中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是3-8个环原子的单环杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1347] 42. 如条款41所述的化合物, 其中 R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基, 它们中的每一个任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1348] 43. 如条款41-42中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代, 如: 其中 R^8 是吗啉基, 其任选地被1-2个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

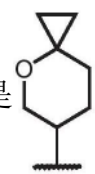
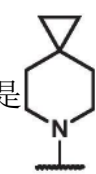
[1349] 44. 如条款1-20或40-41中任一项所述的化合物, 其中 R^8 是3-8个环原子的单环杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 条件是 R^8 含有一个环 $N(R^d)$ 基团, 并且其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的

C_{1-4} 烷基取代, 如其中 R^8 是  任选地其中 R^d 是任选地被1-3个取代基

取代的 C_{1-6} 烷基, 取代基各自独立地选自: 卤素、 C_{1-4} 烷氧基和OH, 如其中 R^d 是被1-3个独立选择的卤素取代的 C_{1-4} 烷基。

[1350] 45. 如条款1-20或40中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是7-12个环原子的双环或多环杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

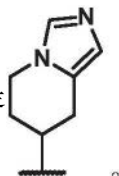
[1351] 46. 如条款1-20、40或45中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是7-12个环原子的双环或多环杂环基或杂环烯基 (例如, 7-12个环原子的螺环杂环基), 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$, 以及其中所述杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 C_{1-4} 烷基取代。

[1352] 47. 如条款46所述的化合物, 其中 R^8 是  ; 或其中 R^8 是  。

[1353] 48. 如条款1-20中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是5-12个环原子的杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂芳基的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1354] 49. 如条款1-20或48中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是5-6个环原子的杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂芳基的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[1355] 50. 如条款1-20中任一项所述的化合物, 其中, R^8 是7-12个环原子的双环杂芳基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂芳基的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。



[1356] 51. 如条款50所述的化合物, 其中 R^8 是

[1357] 52. 如条款1-19中任一项所述的化合物, 其中 R^7 是 $-L^3-R^9$ 。

[1358] 53. 如条款1-19或52中任一项所述的化合物, 其中 $-L^3$ 是 $-O-$ 。

[1359] 54. 如条款1-19或52中任一项所述的化合物, 其中 $-L^3$ 是 $-NH-$ 。

[1360] 55. 如条款1-19或52中任一项所述的化合物, 其中 $-L^3$ 是 $-S-$ 或S(O)₁₋₂。

[1361] 56. 如条款1-19或52中任一项所述的化合物, 其中 $-L^3$ 选自: $C(=O)NH$ 、 $NHC(=O)$ 、 $C(=O)O$ 、 $OC(=O)$ 、 $C(=O)NHS(O)_2$ 和 $S(O)_2NH$ 。

[1362] 57. 如条款1-19或52-56中任一项所述的化合物, 其中 R^9 选自:

[1363] (a) C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代; 和

[1364] (b) 3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1365] 58. 如条款1-19或52-57中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是 C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基, 其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1366] 59. 如条款1-19或52-58中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是 C_{4-8} 环烷基, 其各自被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[1367] 60. 如条款59所述的化合物, 其中 R^9 是环丁基、环戊基或环己基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如, 未取代的)。

[1368] 61. 如条款1-19或52-57中任一项所述的化合物, 其中, R^9 是3-12个环原子的杂环基或杂环烯基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1369] 62. 如条款1-19、52-57或61中任一项所述的化合物, 其中, R^9 是4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[1370] 63. 如条款62所述的化合物, 其中, R^9 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基, 它们中的每一个任选地被1-2个

独立选择的 R^7 取代(例如,未取代的)。

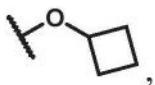
[1371] 64.如条款1-19中任一项所述的化合物,其中 R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是-O-或-NH-;以及 R^9 选自:

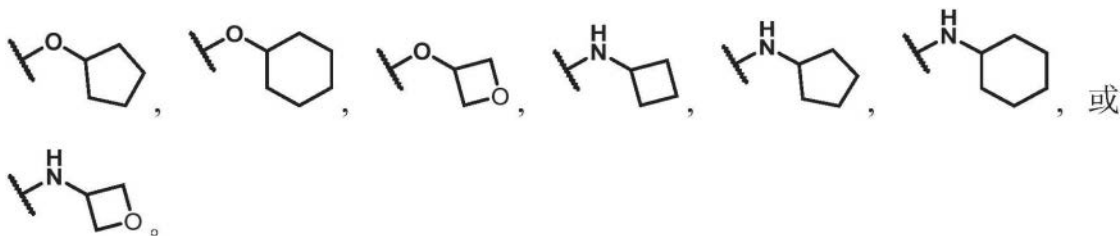
[1372] C_{4-8} 环烷基,其任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代;和

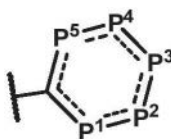
[1373] 4-8个环原子的杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

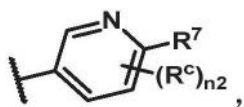
[1374] 65.如条款64所述的化合物,其中, R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是-O-或-NH-;以及 R^9 选自:环丁基、环戊基、环己基和氧杂环丁烷基,它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如,未取代的)。

[1375] 66.如条款64-65中任一项所述的化合物,其中 L^3 是-O-。

[1376] 67.如条款64-66中任一项所述的化合物,其中 R^7 是 ,



[1377] 68.如条款1所述的化合物,其中所述  部分具有下式:



其中 n_2 是0、1或2;以及 R^7 是 R^8 ,其中 R^8 选自:

[1378] C_{4-8} 环烷基,其被1-4个独立选择的 R^7 取代;和

[1379] 4-8个环原子的杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

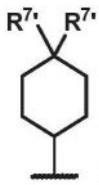
[1380] 69.如条款68所述的化合物,其中 n_2 是0。

[1381] 70.如条款68所述的化合物,其中 n_2 是1。

[1382] 71.如条款70所述的化合物,其中 R^c 位于 R^7 的邻位。

[1383] 72.如条款68-71中任一项所述的化合物,其中 R^7 是 R^8 ;并且 R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其各自被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[1384] 73.如条款72所述的化合物,其中 R^8 是环己基,其被2-4个独立选择的 R^7 取代,如



或其中 R^8 是环丁基,其被2-4个独立选择的 R^7 取代,如



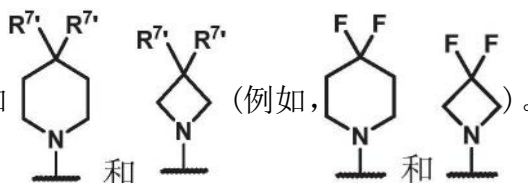
[1385] 74.如条款68-71中任一项所述的化合物,其中, R^7 是 R^8 ; R^8 是4-8个环原子的杂环基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中所述

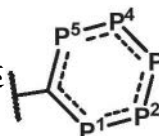
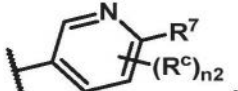
杂环基的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1386] 75. 如条款74所述的化合物, 其中, R^8 是4-6个环原子的杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[1387] 76. 如条款75所述的化合物, 其中 R^8 选自: 氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基, 其各自被2-4个(例如, 2个)独立选择的 R^7 取代。

[1388] 77. 如条款76所述的化合物, 其中 R^8 选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基, 其各自被2-4个(例如, 2个)独立选择的 R^7 取代, 如



[1389] 78. 如条款1所述的化合物, 其中所述  部分具有下式: ,

其中 n_2 是0、1或2; R^7 是 $-L^3-R^9$, 其中:

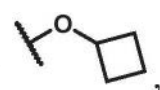
[1390] L^3 是 $-NH-$ 或 $-O-$; R^9 选自:

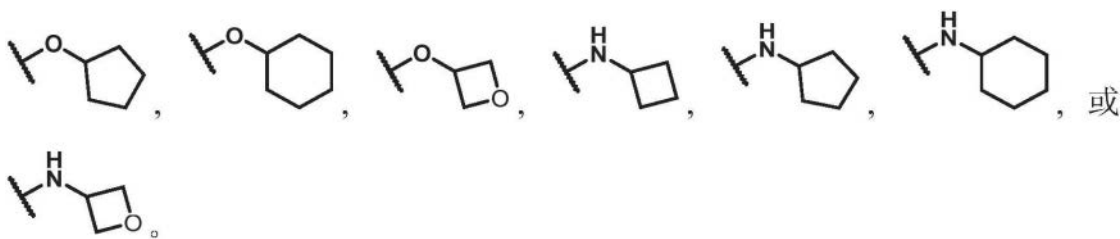
[1391] C_{4-8} 环烷基, 其任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代; 和

[1392] 4-8个环原子的杂环基, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

[1393] 79. 如条款78所述的化合物, 其中, R^7 是 L^3-R^9 ; L^3 是 $-O-$ 或 $-NH-$; 以及 R^9 选自: 环丁基、环戊基、环己基和氧杂环丁烷基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如, 未取代的)。

[1394] 80. 如条款78-79中任一项所述的化合物, 其中 L^3 是 $-O-$ 。

[1395] 81. 如条款78-80中任一项所述的化合物, 其中 R^7 是 ,



[1396] 82. 如条款1-81中任一项所述的化合物, 其中, 存在时, R^7 各自独立地选自: 卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C_{1-4} 烷基)、 $-NR'$ 、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C(=O)$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(=O)O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(=O)OH$ 和 $-C(=O)N(R')(R'')$, 条件是当 R^7 是 R^8 ; 并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时, 则 R^7 的一次或多次出现不是 $-C_{1-4}$ 烷基。

[1397] 83. 如条款1-82中任一项所述的化合物, 其中, 存在时, R^7 各自独立地选自: 卤素、

CN、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 卤代烷基、 $-C_{1-6}$ 烷氧基、 $-C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-NR'R''$ 、 $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ 、 $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基、 $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ ，条件是当 R^7 是 R^8 ；并且 R^8 是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时，则 R^7 的一次或多次出现不是 $-C_{1-4}$ 烷基。

[1398] 84. 如条款1-83中任一项所述的化合物，其中，存在时， R^7 各自独立地是卤素。

[1399] 85. 如条款1-84中任一项所述的化合物，其中，存在时， R^7 各自是-F。

[1400] 86. 如条款1-85中任一项所述的化合物，其中，存在时， R^c 各自独立地选自：卤素；氰基；任选地被1-6个独立选择的 R^a 任选取代的 C_{1-10} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 卤代烷氧基； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-NR^eR^f$ ； $-OH$ ； $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$ ； $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基； $-NO_2$ ； $-C(=O)(C_{1-10} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ； $-C(=O)OH$ ；和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[1401] 87. 如条款1-86中任一项所述的化合物，其中，存在时， R^c 各自独立地选自：卤素；氰基；任选地被1-6个独立选择的-F或-Cl取代的 C_{1-10} 烷基； C_{1-4} 烷氧基； C_{1-4} 卤代烷氧基； $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$ ；和 $-C(=O)(C_{1-10} \text{ 烷基})$ ，例如其中， R^c 各自是独立选择的卤素（例如，-F或-Cl）、 C_{1-4} 烷基（例如， CH_3 ）或 CF_3 （例如， R^c 各自是独立选择的卤素（例如，-F或-Cl））。

[1402] 88. 如条款1-87中任一项所述的化合物，其中，Q是NH。

[1403] 89. 如条款1-87中任一项所述的化合物，其中，Q是 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 。

[1404] 90. 如条款1-89中任一项所述的化合物，其中，W是 $C(=O)$ 。

[1405] 91. 如条款1-89中任一项所述的化合物，其中，W是 $S(O)_2$ 、 $C(=S)$ 或 $C(=NR^d)$ 。

[1406] 92. 如条款1-91中任一项所述的化合物，其中 X^1 是 NR^2 。

[1407] 93. 如条款1-91中任一项所述的化合物，其中 X^1 是NH。

[1408] 94. 如条款1-93中任一项所述的化合物，其中 X^2 是 CR^5 。

[1409] 95. 如条款1-93中任一项所述的化合物，其中 X^2 是CH。

[1410] 96. 如条款1-91中任一项所述的化合物，其中 X^1 是 NR^2 ，并且 X^2 是 CR^5 。

[1411] 97. 如条款1-91中任一项所述的化合物，其中 X^1 是NH，并且 X^2 是CH。

[1412] 98. 如条款1-97中任一项所述的化合物，其中Z是 CR^1 。

[1413] 99. 如条款1-98中任一项所述的化合物，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的1-2个独立地是N或 NR^2 （例如，N）；并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中剩余的各自是独立选择的 CR^1 。

[1414] 100. 如条款1-99中任一项所述的化合物，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的1个独立地是N或 NR^2 ；并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中剩余的各自是独立选择的 CR^1 。

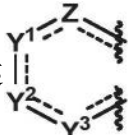
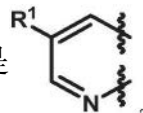
[1415] 101. 如条款1-100中任一项所述的化合物，其中 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中的1个独立地是N；并且 Y^1 、 Y^2 和 Y^3 中剩余的各自是独立选择的 CR^1 。

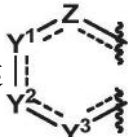
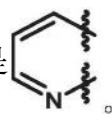
[1416] 102. 如条款1-101中任一项所述的化合物，其中所述

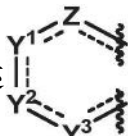
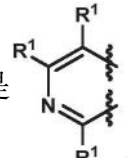


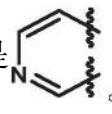
[1417] 103. 如条款102所述的化合物，其中所述

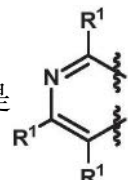


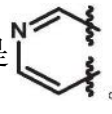
[1418] 104. 如条款102所述的化合物, 其中所述  部分是 。

[1419] 105. 如条款102所述的化合物, 其中所述  部分是 。

[1420] 106. 如条款1-101中任一项所述的化合物, 其中所述  部分是 。

[1421] 107. 如条款106所述的化合物, 其中所述  部分是 。

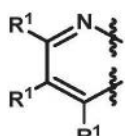
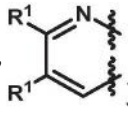
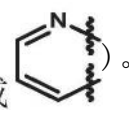
[1422] 108. 如条款1-101中任一项所述的化合物, 其中所述  部分是 。

[1423] 109. 如条款108所述的化合物, 其中所述  部分是 。

[1424] 110. 如条款1-97中任一项所述的化合物, 其中Z是N。

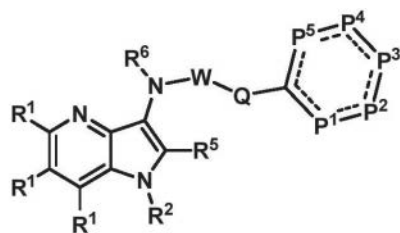
[1425] 111. 如条款1-97或110中任一项所述的化合物, 其中Y¹、Y²和Y³各自是独立选择的CR¹。

[1426] 112. 如条款1-97和110-111中任一项所述的化合物, 其中, 所述  部分是

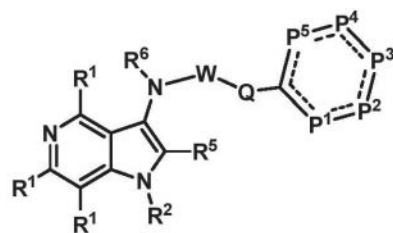
 (例如,  或 )。

[1427] 113. 如条款1-97中任一项所述的化合物, 其中所述化合物选自下式的化合物:

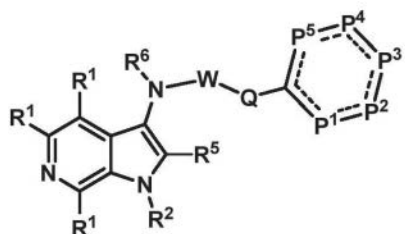
[1428]



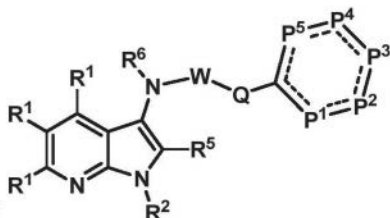
(Ia),



(Ib),



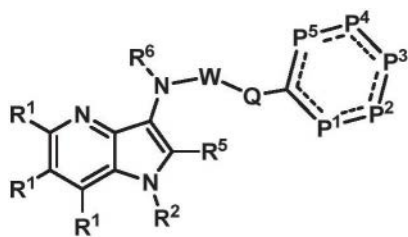
(Ic), 和



(Id)。

[1429] 114. 如条款1-97或113中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-a):

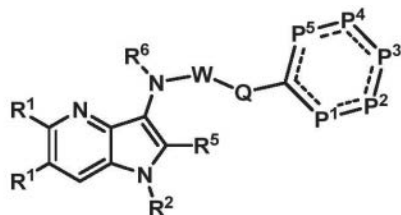
[1430]



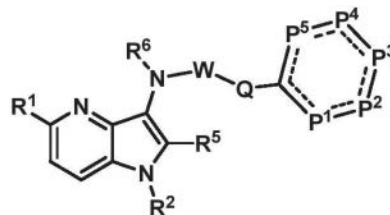
(Ia)。

[1431] 115. 如条款114所述的化合物,其中所述化合物是式(I-a1)、(I-a2)、或(I-a3):

[1432]



(Ia-1),

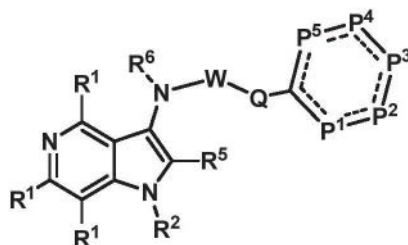


(Ia-2), 或

(Ia-3)。

[1433] 116. 如条款1-97或113中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-b):

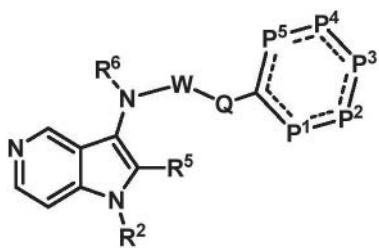
[1434]



(Ib)。

[1435] 117. 如条款116所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ib-1):

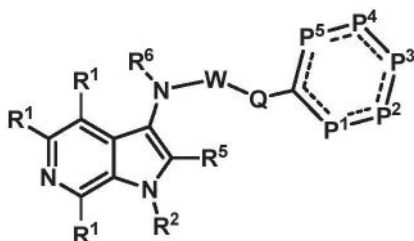
[1436]



(Ib-1)。

[1437] 118. 如条款1-97或113中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-c):

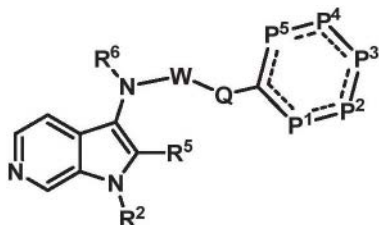
[1438]



(Ic)。

[1439] 119. 如条款118所述的化合物,其中所述化合物具有式(Ic-1):

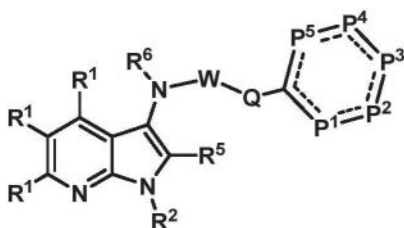
[1440]



(Ic-1)。

[1441] 120. 如条款1-97或113中任一项所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-d):

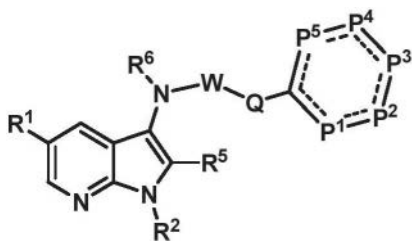
[1442]



(Id)。

[1443] 121. 如条款120所述的化合物,其中所述化合物具有式(Id-1):

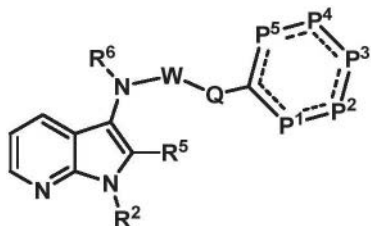
[1444]



(Id-1)。

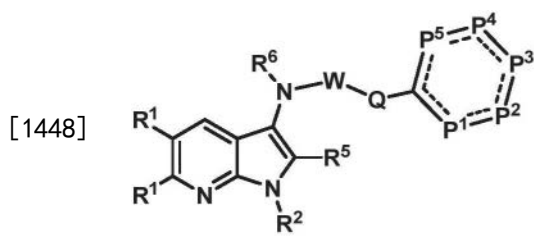
[1445] 122. 如条款120所述的化合物,其中所述化合物具有式(Id-2):

[1446]



(Id-2)。

[1447] 123. 如条款120所述的化合物,其中所述化合物具有式(Id-3):



[1449] 124. 如条款1-123中任一项所述的化合物,其中每次出现的 R^1 独立地选自下组: H; 卤素; 氰基; 任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-L^1-L^2-R^h$; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-S(O)(=NH)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; SF_5 ; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-C_{1-4}$ 硫代烷氧基; $-NO_2$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[1450] 125. 如条款1-124中任一项所述的化合物,其中 R^1 的0-2次(例如,0、1或2次)出现不是H;并且 R^1 的剩余出现各自是H。

[1451] 126. 如条款1-125中任一项所述的化合物,其中 R^1 的每次出现是H。

[1452] 127. 如条款1-125中任一项所述的化合物,其中 R^1 的1-2次出现不是H。

[1453] 128. 如条款127所述的化合物,其中 R^1 的一次出现不是H。

[1454] 129. 如条款1-125或127-128中任一项所述的化合物,其中 R^1 的一次出现选自: 卤素; 氰基; 任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基; 任选地被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-NO_2$; $-L^1-L^2-R^h$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$, 如, 其中:

[1455] R^1 的一次出现选自: 卤素; 氰基; 任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{2-6} 烯基; C_{2-6} 炔基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; C_{1-4} 卤代烷氧基; $-S(O)_{1-2}(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-S(O)_{1-2}(NR'R'')$; $-NO_2$; $-L^1-L^2-R^h$; $-C(=O)(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)O(C_{1-4} \text{ 烷基})$; $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[1456] 130. 如条款1-125或127-129中任一项所述的化合物,其中 R^1 的一次出现是卤素(例如,F或Cl(例如,F));或其中 R^1 的一次出现是 C_{1-3} 烷基,如甲基或乙基;或其中 R^1 的一次出现是 C_{1-3} 烷氧基,如甲氧基;或其中 R^1 的一次出现是 C_{1-4} 卤代烷氧基;或其中 R^1 的一次出现是被 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-4} 烷氧基。

[1457] 131. 如条款1-125或127-129中任一项所述的化合物,其中一次出现的 R^1 是 $-L^1-L^2-R^h$ 。

[1458] 132. 如条款131所述的化合物,其中 $-L^1$ 是键。

[1459] 133. 如条款131-132中任一项所述的化合物,其中 $-L^2$ 是键。

[1460] 134. 如条款131-133中任一项所述的化合物,其中, $-Rh$ 选自:

[1461] ●5-10个环原子的杂芳基,其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和 $S(O)_{0-2}$,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基; 和

[1462] ● C_{6-10} 芳基,其任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[1463] 135. 如条款134所述的化合物,其中, $-R^h$ 选自:

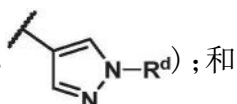
[1464] ●5-6个环原子的杂芳基(例如,吡啶基),其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地

选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基;和

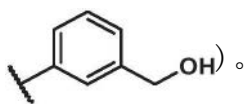
[1465] ●苯基,其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基。

[1466] 136.如条款131所述的化合物,其中R¹之一选自:

[1467] ●5-6个环原子的杂芳基(例如,吡唑基),其中1-4个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;

和C₁₋₄卤代烷氧基(例如, );和

[1468] ●苯基,其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代:卤素;任选地被1-2个独立选择的R^a取代的C₁₋₄烷基;C₁₋₄卤代烷基;氰基;C₁₋₄烷氧基;和C₁₋₄卤代烷氧基(例如,



[1469] 137.如条款1-136中任一项所述的化合物,其中R²是H。

[1470] 138.如条款1-136中任一项所述的化合物,其中R²选自:

[1471] (iii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基);

[1472] (iv) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)O(C₁₋₄烷基);

[1473] (v) -CON(R')(R'');

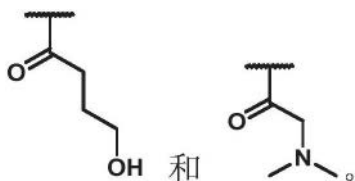
[1474] (vi) -S(O)₁₋₂(NR'R'');和

[1475] (vii) 任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)。

[1476] 139.如条款138所述的化合物,其中R²是任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-C(O)(C₁₋₆烷基)。

[1477] 140.如条款139所述的化合物,其中每一个R²的R^a取代基独立地是-F、-Cl、-OH或-NR^eR^f。

[1478] 141.如条款139-140中任一项所述的化合物,其中R²选自:C(=O)Me、



[1479] 142.如条款138所述的化合物,其中R²是任选地被1-3个独立选择的R^a取代的-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基),如其中R²是S(O)₂Me。

[1480] 143.如条款1-136中任一项所述的化合物,其中R²是-L⁴-L⁵-Rⁱ。

[1481] 144.如条款143所述的化合物,其中-L⁴是键。

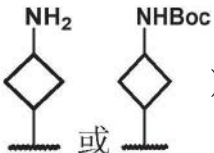
[1482] 145.如条款143所述的化合物,其中-L⁴是C(=O)。

[1483] 146.如条款143所述的化合物,其中-L⁴是S(O)₂。

[1484] 147.如条款143-146中任一项所述的化合物,其中-L⁵是键。

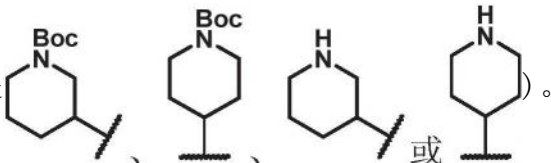
[1485] 148. 如条款143-146中任一项所述的化合物, 其中 $-L^5$ 是 C_{1-4} 亚烷基 (例如, C_{1-2} 亚烷基)。

[1486] 149. 如条款143-148中任一项所述的化合物, 其中 R^i 选自: (a) C_{3-8} 环烷基, 任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代

的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, R^i 是 );

和

[1487] (b) 杂环基, 其中杂环基具有3-8个环原子, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基;

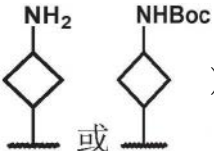
C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, R^i 是 )。

[1488] 150. 如条款143-148中任一项所述的化合物, 其中 R^i 选自: (a) 5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, R^i 是任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡嗪基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基); 和

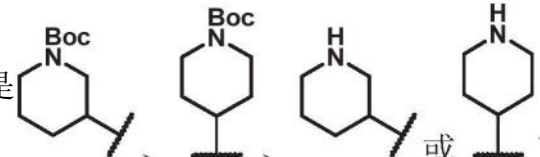
[1489] (b) C_{6-10} 芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被1-2个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[1490] 151. 如条款143所述的化合物, 其中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 以及 R^i 选自:

[1491] (a) C_{3-8} 环烷基, 任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧

基 (例如, R^i 是 );

[1492] (b) 杂环基, 其中杂环基具有3-8个环原子, 其中1-3个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 其中所述杂环基任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基;

C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, R^i 是);和

[1493] (c) 5-6个环原子的杂芳基,其中1-2个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如,任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基,所述取代基独立地选自:卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基);和

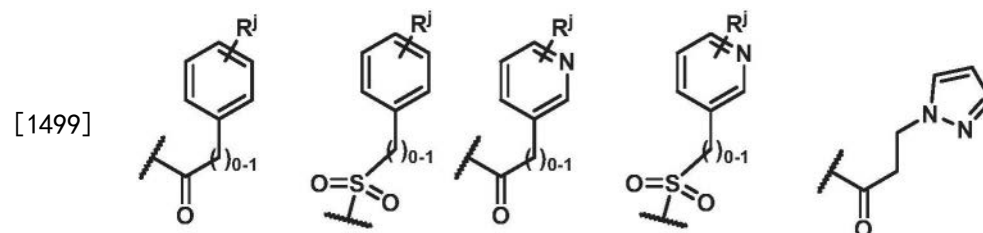
[1494] (d) C_{6-10} 芳基,其任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如,任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基:卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[1495] 152.如条款143所述的化合物,其中, R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是C(=O)或S(O)₂; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基;以及 R^i 选自:

[1496] (c) 5-6个环原子的杂芳基,其中1-2个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如,任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基,所述取代基独立地选自:卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基);和

[1497] (d) C_{6-10} 芳基,其任选地被1-4个取代基取代,所述取代基独立地选自:卤素;OH; NR^eR^f ;任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如,任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基:卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

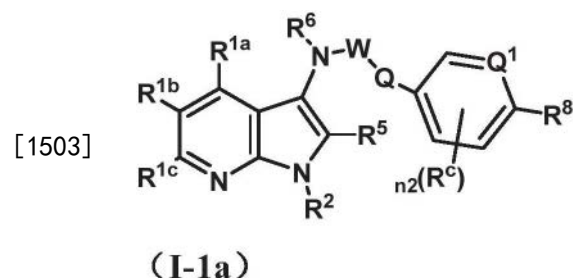
[1498] 153.如条款152所述的化合物,其中 R^2 选自:



[1500] 其中 R_j 是H;卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基;氰基; C_{1-4} 烷氧基;或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[1501] 154.如条款1-153中任一项所述的化合物,其中 R^5 是H。

[1502] 155.如条款1所述的化合物,其中化合物是式(I-1a)的化合物:

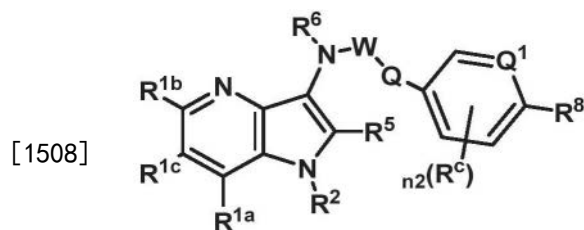


[1504] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1505] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的每个是独立选择的 R^1 ;

[1506] Q^1 是N或CH;并且n2是0、1或2。

[1507] 156.如条款1所述的化合物,其中化合物是式(I-1b)的化合物:



(I-1b)

[1509] 或其药学上可接受的盐,其中:

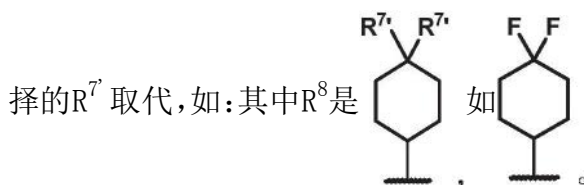
[1510] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的每个是独立选择的 R^1 ;

[1511] Q^1 是N或CH;并且n2是0、1或2。

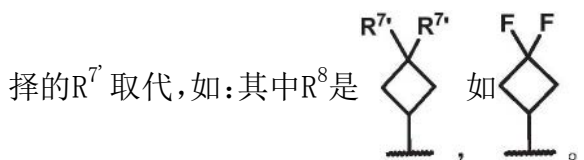
[1512] 157.如条款155或156所述的化合物,其中 R^8 是 C_{3-12} 环烷基或 C_{3-12} 环烯基,其各自被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1513] 158.如条款155-157中任一项所述的化合物,其中 R^8 是 C_{4-8} 环烷基,其各自被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[1514] 159.如条款155-158中任一项所述的化合物,其中 R^8 是环己基,其被2-4个独立选



[1515] 160.如条款155-158中任一项所述的化合物,其中 R^8 是环丁基,其被2-4个独立选



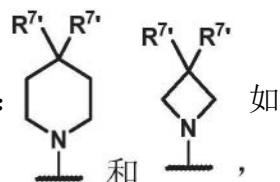
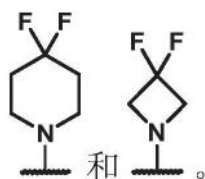
[1516] 161.如条款155或156所述的化合物,其中 R^8 是4-12个环原子的杂环基或杂环烯基,其中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中所述杂环基或杂环烯基环的一个或多个环碳原子被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1517] 162.如条款155-156或161中任一项所述的化合物,其中 R^8 是4-8个环原子的杂环基,其中1-2个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子被2-4个独立选择的 R^7 取代。

[1518] 163.如条款162所述的化合物,其中 R^8 选自:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和四氢吡喃基,其各自被2-4个(例如,2个)独立选择的 R^7 取代。

[1519] 164.如条款162-163中任一项所述的化合物,其中 R^8 选自:氮杂环丁烷基、吡咯烷基和哌啶基,其各自被2-4个(例如,2个)独立选择的 R^7 取代。

[1520] 165. 如条款162-164中任一项所述的化合物, 其中 R^8 选自:



[1521] 166. 如条款155或156所述的化合物, 其中 R^8 是3-8个环原子的单环杂环基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂, 条件是杂环基不是四氢吡喃基, 以及其中杂环基环的一个或多个环碳原子任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

[1522] 167. 如条款166所述的化合物, 其中 R^8 是氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基, 它们中的每一个任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代, 如: 其中 R^8 是吗啉基, 其任选地被1-2个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

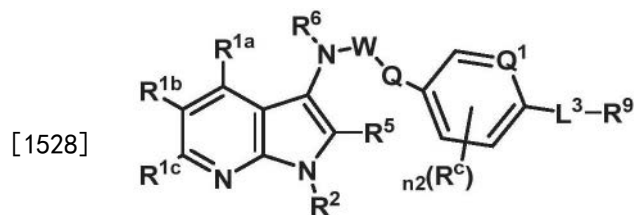
[1523] 168. 如条款155或156所述的化合物, 其中 R^8 选自:

[1524] (c) C₃环烷基或C₅环烷基, 其各自任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代; 和

[1525] (d) C₇₋₁₂环烷基, 其任选地被1-4个独立选择的C₁₋₄烷基取代。

[1526] 169. 如条款168所述的化合物, 其中 R^8 是未取代的C₃、C₅或C₇₋₁₂环烷基(如环戊基)。

[1527] 170. 如条款1所述的化合物, 其中化合物是式(I-2)的化合物:



(I-2)

[1529] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[1530] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 的每个是独立选择的 R^1 ;

[1531] Q^1 是N或CH; 并且n2是0、1或2。

[1532] 171. 如条款170所述的化合物, 其中 L^3 是-O-。

[1533] 172. 如条款170所述的化合物, 其中 L^3 是-NH-。

[1534] 173. 如条款170所述的化合物, 其中 L^3 选自: -S-、-S(O)₂-、C(=O)NH、NHC(=O)、C(=O)O、OC(=O)、C(=O)、NHS(O)₂和S(O)₂NH。

[1535] 174. 如条款170-173中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是C₃₋₁₂环烷基或C₃₋₁₂环烯基, 其各自任选地被1-4个独立选择的 R^7 取代。

[1536] 175. 如条款170-174中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是C₄₋₈环烷基, 其各自任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代。

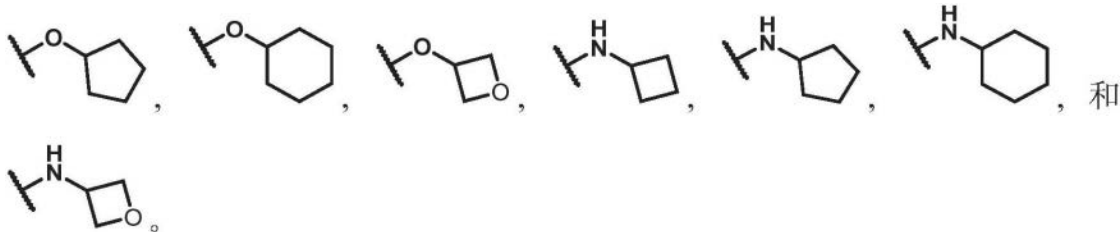
[1537] 176. 如条款175所述的化合物, 其中 R^9 是环丁基、环戊基或环己基, 它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的 R^7 取代(例如, 未取代的)。

[1538] 177. 如条款170-173中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是4-8个环原子的杂环基, 其

中1-3个环原子是杂原子,各自独立地选自N、N(H)、N(R^d)、O和S(O)₀₋₂,以及其中所述杂环基的一个或多个环碳原子任选地被1-2个独立选择的R⁷取代。

[1539] 178.如条款177所述的化合物,其中,R⁹选自:氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和氮杂环庚烷基,它们中的每一个任选地被1-2个独立选择的R⁷取代(例如,未取代的)。

[1540] 179.如条款170所述的化合物,其中-L³-R⁹选自:



[1541] 180.如条款155-178中任一项所述的化合物,其中,存在时,R⁷各自独立地选自:卤素、-CN、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)、-NR'^{R''}、-S(O)₁₋₂(NR'^{R''})、-C₁₋₄硫代烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄烷基)、-C(=O)O(C₁₋₄烷基)和-C(=O)N(R')(R''),条件是当R⁷是R⁸的取代基;并且R⁸是环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基时,则R⁷的一次或多次出现不是-C₁₋₄烷基。

[1542] 181.如条款155-180中任一项所述的化合物,其中,当存在时,每个R⁷独立地选自:卤素、-CN、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄卤代烷基、-C₁₋₆烷氧基、-C₁₋₆卤代烷氧基、S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基)、-NR'^{R''}、-S(O)₁₋₂(NR'^{R''})、-C₁₋₄硫代烷氧基、-C(=O)(C₁₋₄烷基)、-C(=O)O(C₁₋₄烷基)和-C(=O)N(R')(R'')。

[1543] 182.如条款155-181中任一项所述的化合物,其中,存在时,R⁷各自独立地是卤素。

[1544] 183.如条款182所述的化合物,其中,存在时,R⁷各自是-F。

[1545] 184.如条款155-183中任一项所述的化合物,其中n₂是0。

[1546] 185.如条款155-183中任一项所述的化合物,其中n₂是1。

[1547] 186.如条款155-183或185中任一项所述的化合物,其中,存在时,R^c各自独立地选自:卤素;氰基;C₁₋₁₀烷基;C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);和-C(=O)(C₁₋₁₀烷基)。

[1548] 187.如条款155-183或185-186中任一项所述的化合物,其中,当存在时,每个R^c是卤素(例如,-F、-Br或-Cl)或氰基;或其中,当存在时,每个R^c是C₁₋₃烷基如甲基或乙基。

[1549] 188.如条款155-187中任一项所述的化合物,其中Q¹是N。

[1550] 189.如条款155-187中任一项所述的化合物,其中Q¹是CH。

[1551] 190.如条款155-189中任一项所述的化合物,其中,Q是NH。

[1552] 191.如条款155-190中任一项所述的化合物,其中,W是C(=O)。

[1553] 192.如条款155-190中任一项所述的化合物,其中,W是S(O)₂、C(=S)或C(=NR^d)。

[1554] 193.如条款155-192中任一项所述的化合物,其中R^{1a}、R^{1b}和R^{1c}中的每一个都从以下组中独立选择:H;卤素;氰基;任选地被1-2个R^a取代的C₁₋₆烷基;C₂₋₆烯基;C₂₋₆炔基;C₁₋₄卤代烷基;C₁₋₄烷氧基;C₁₋₄卤代烷氧基;-L¹-L²-R^h;-S(O)₁₋₂(C₁₋₄烷基);-S(O)(=NH)(C₁₋₄烷基);SF₅;-S(O)₁₋₂(NR'^{R''});-C₁₋₄硫代烷氧基;-NO₂;-C(=O)(C₁₋₄烷基);-C(=O)O(C₁₋₄烷基)。

基); $-C(=O)OH$; 和 $-C(=O)N(R')(R'')$ 。

[1555] 194. 如条款155-193中任一项所述的化合物, 其中 R^{1a} 是H。

[1556] 195. 如条款155-194中任一项所述的化合物, 其中 R^{1c} 是H。

[1557] 196. 如条款155-195中任一项所述的化合物, 其中 R^{1b} 是H。

[1558] 197. 如条款155-195中任一项所述的化合物, 其中 R^{1b} 不是H, 如其中 R^{1b} 是卤素。

[1559] 198. 如条款197所述的化合物, 其中 R^{1b} 是-F。

[1560] 199. 如条款197所述的化合物, 其中 R^{1b} 是-Br或-Cl。

[1561] 200. 如条款155-195中任一项所述的化合物, 其中 R^{1b} 是 C_{1-3} 烷氧基如甲氧基。

[1562] 201. 如条款155-195中任一项所述的化合物, 其中 R^{1b} 是 $L^1-L^2-R^h$ 。

[1563] 202. 如条款201所述的化合物, 其中 $-L^1$ 是键。

[1564] 203. 如条款201或202所述的化合物, 其中 $-L^2$ 是键。

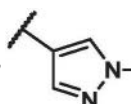
[1565] 204. 如条款201-203中任一项所述的化合物, 其中 $-R^h$ 选自:

[1566] ●5-6个环原子的杂芳基(例如, 吡啶基), 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基; 和

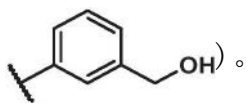
[1567] ●苯基, 其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[1568] 205. 如条款201所述的化合物, 其中 R^{1b} 之一选自:

[1569] ●5-6个环原子的杂芳基(例如, 吡啶基), 其中1-4个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基;

和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如, ); 和

[1570] ●苯基, 其任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基(例如,



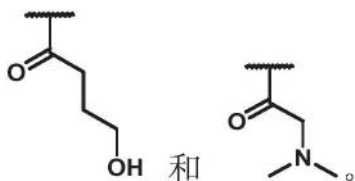
[1571] 206. 如条款155-205中任一项所述的化合物, 其中 R^5 是H。

[1572] 207. 如条款155-206中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是H。

[1573] 208. 如条款155-206中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代的 $-C(O)(C_{1-6}烷基)$; 或

[1574] $-S(O)_{1-2}(C_{1-4}烷基)$, 任选地被1-3个独立选择的 R^a 取代(例如, $S(O)_2Me$)。

[1575] 209. 如条款208所述的化合物, 其中 R^2 选自: $C(=O)Me$ 、 $S(O)_2Me$ 、



[1576] 210. 如条款155-206中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是键; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基 (例如, CH_2); 并且 R^i 选自:

[1577] (c) 5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基); 和

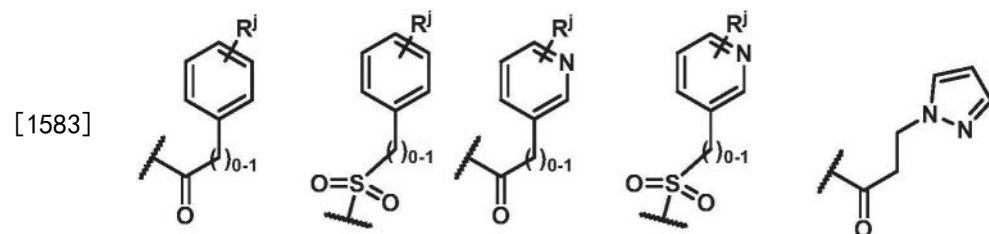
[1578] (d) C_{6-10} 芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

[1579] 211. 如条款155-206中任一项所述的化合物, 其中 R^2 是 $-L^4-L^5-R^i$; L^4 是C(=O)或S(O)₂; L^5 是键或 C_{1-4} 亚烷基; 以及 R^i 选自:

[1580] (c) 5-6个环原子的杂芳基, 其中1-2个环原子是杂原子, 各自独立地选自N、N(H)、 $N(R^d)$ 、O和S(O)₀₋₂, 并且其中杂芳环任选地被1-4个独立地选自以下的取代基取代: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被1-2个取代基取代的吡啶基、嘧啶基或吡唑基, 所述取代基独立地选自: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基); 和

[1581] (d) C_{6-10} 芳基, 其任选地被1-4个取代基取代, 所述取代基独立地选自: 卤素; OH; NR^eR^f ; 任选地被1-2个独立选择的 R^a 取代的 C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基 (例如, 任选地被1-2个独立地选自以下的取代基取代的苯基: 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基)。

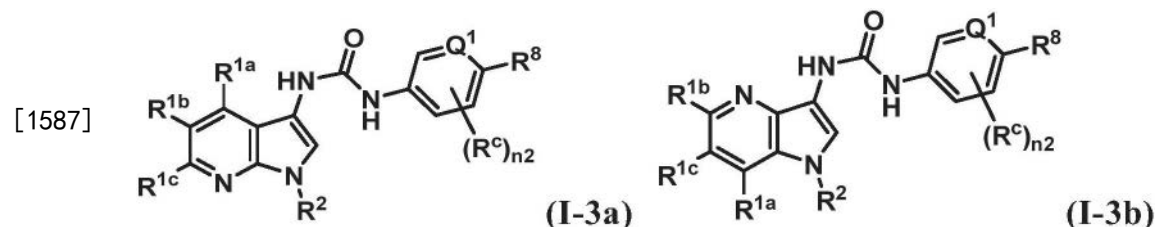
[1582] 212. 如条款211所述的化合物, 其中 R^2 选自:



[1584] 其中 R_j 是H; 卤素; C_{1-4} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; 氰基; C_{1-4} 烷氧基; 或 C_{1-4} 卤代烷氧基。

[1585] 213. 如条款1-212中任一项所述的化合物, 其中 R^6 是氢。

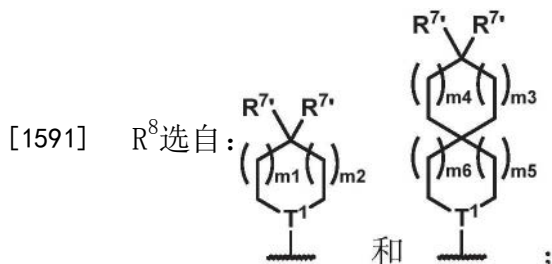
[1586] 214. 如条款1所述的化合物, 其中化合物是式(I-3a)或(I-3b)的化合物:



[1588] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[1589] R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{1c} 各自独立地选自: H; 卤素; 氰基; 任选地被1-2个 R^a 取代的 C_{1-6} 烷基; C_{1-4} 卤代烷基; C_{1-4} 烷氧基; 和 C_{1-4} 卤代烷氧基;

[1590] Q^1 是N或CH;



[1592] n_2 是0、1或2;

[1593] 存在时,每个 R^c 独立选自:卤素、氰基、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

[1594] m_1 和 m_2 独立地是0、1或2; m_3 、 m_4 、 m_5 和 m_6 独立地是0或1;和

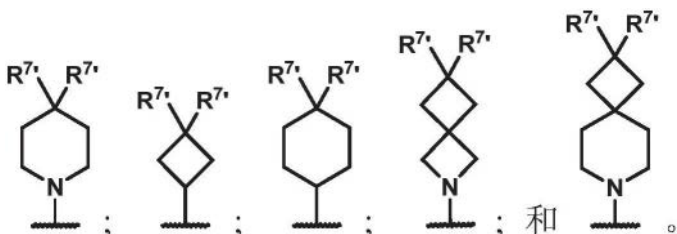
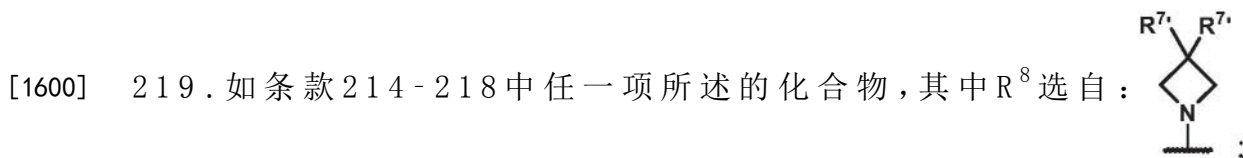
[1595] T^1 是CH或N。

[1596] 215.如条款214所述的化合物,其中 R^2 是H。

[1597] 216.如条款214或215所述的化合物,其中 R^{1a} 和 R^{1c} 是H。

[1598] 217.如条款214-216中任一项所述的化合物,其中 R^{1b} 是H;或其中 R^{1b} 是卤素,如-F;或其中 R^{1b} 是 C_{1-3} 烷氧基。

[1599] 218.如条款214-217中任一项所述的化合物,其中 n_2 是1,任选地其中 R^c 位于 R^8 的邻位。



[1601] 220.如条款214-219中任一项所述的化合物,其中,存在时, R^7 各自是卤素,如-F。

[1602] 221.如条款1所述的化合物,其中所述化合物选自表C1中描述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1603] 222.如条款1所述的化合物,其中所述化合物选自:

化合物编号	名称
-------	----

[1605]

108	1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
106	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
109	1-(6-环戊基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
110	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
111	1-(6-环丁氧基-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
112	1-(6-(环丁基氨基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
113	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
115	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
116	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
117	1-(6-环丁氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
118	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
119	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-吗啉代吡啶-3-基)脲
104	1-(1-苄基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
127	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
107	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1606]

105	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(3-(羟基甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
103	4-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯
128	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(哌啶-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
101	(3-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)环丁基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯
124	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(3-(甲基氨基)环丁基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
102	3-(3-(3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯
123	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(哌啶-3-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
114	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4-羟基环己基)吡啶-3-基)脲
202	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
201	1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
200	1-(1-乙酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
199	1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
198	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
196	1-(5-氯-6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1607]

195	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
194	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4-甲氧基哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
193	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)哒嗪-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
192	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)脲
191	1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡嗪-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
190	1-(2-(4,4-二氟哌啶-1-基)嘧啶-5-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
189	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
187	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
186	1-(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
185	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
183	1-(4-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
179	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-4-甲基吡啶-3-基)-3-(4-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
178	1-(3-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
177	1-(5-(4,4-二氟哌啶-1-基)-3-甲基吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1608]

173	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
172	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)脲
171	1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
170	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-(4-甲基哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
169	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
167	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-吗啉代吡啶-3-基)脲
166	1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
165	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
164	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲氧基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
163	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-乙基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
162	1-(6-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
161	1-(6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
160	1-(5-(4,4-二氟环己基)-4-甲氧基吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
159	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-甲基-6-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)吡啶-3-基)脲

[1609]

158	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
157	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
156	1-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(6-羟基-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
155	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
154	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)脲
152	1-(4-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-2-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
151	1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
150	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
149	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(7-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-3-基)脲
148	1-(3-氰基-4-(4,4-二氟环己基)苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
147	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(2-羟基乙基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
146	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
145	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(6-氟-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
143	1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲

[1610]

142	1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
141	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
140	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
138	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-(1-羟基乙基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
137	1-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)脲
136	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
205	1-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
206	1-(1-((4,4-二氟环己基)甲基)-1H-吡唑-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
207	1-(5-氯-6-(3,3-二氟-1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
209	1-(1-(4,4-二氟环己基)-1H-吡唑-4-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
213	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
214	1-(6-氯-5-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
215	1-(5-氯-6-(1-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
216	1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯烷-3-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲

[1611]

217	1-(2-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-4-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
219	1-(3-氯-4-(3,3-二氟环丁基)苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
220	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
221	1-(5-氯-6-(6-氮杂螺[2.5]辛-6-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
222	1-(5-氯-6-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
223	1-(5-氯-6-(6,6-二氟-2-氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
224	1-(5-氯-6-(6-(2,2,2-三氟乙基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚-2-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
225	1-(5-氯-6-(4-(3,3,3-三氟丙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
226	1-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
227	1-(5-氯-6-(4-(2,2,2-三氟乙基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
203/228	1-(5-氯-6-(2,2-二氟-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
229	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
230	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
231	1-(5-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲

[1612]

232	1-(6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
233	1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
234	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
235	1-(4-氯-5-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-2-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
240	1-(6-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
236	1-(5-溴-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
237	1-(5-氰基-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
238	1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
239	1-(4-(3,3-二氟环丁基)-3-氟苯基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
241	1-(5-氯-6-(2,2-二甲基吗啉代)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
242	1-(5-氯-6-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
243	1-(5-氯-6-(3,3-二氟环丁基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
188	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
204	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(3,3,3-三氟丙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲

[1613]

184	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
182	1-(4-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
181	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
180	1-(6-溴-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
175	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-(二甲基氨基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
174	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
168	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
144	1-(5-氯-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)-3-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)脲
139	1-(6-(4,4-二氟哌啶-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-3-(5-乙基-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
208	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2,2,2-三氟乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
212	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
211	1-(5-氯-6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
218	1-(5-氯-6-(4,4-二氟哌啶-1-基)吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲
129	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(甲基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1614]

120	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-对甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
121	1-(1-苯甲酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
122	1-(1-乙酰基-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
125	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲

[1615] 223. 如条款1所述的化合物,其中所述化合物选自:

[1616]

化合物编号	名称
130	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(苯基磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
131	1-(1-(苄基磺酰基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
132	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-((吡啶-3-基甲基)磺酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
133	1-(1-(3-(1H-吡唑-1-基)丙酰基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-3-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)脲
134	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(1-(二甲基甘氨酸基)-5-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
135	1-(6-(4,4-二氟环己基)吡啶-3-基)-3-(5-氟-1-(4-羟基丁酰基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)脲
210	1-(6-(4,4-二氟环己基)-5-氟吡啶-3-基)-3-(5-(2-甲氧基乙氧基)-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)脲

[1617] 224. 一种药物组合物,其包含如条款1-223中任一项所述的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[1618] 225. 一种抑制STING活性的方法,所述方法包括使STING与如条款1-223中任一项所述的化合物接触。

[1619] 226. 如条款225所述的方法,其中,所述抑制包括拮抗STING。

[1620] 227. 如条款225-226中任一项所述的方法,所述方法在体外进行。

[1621] 228. 如条款227所述的方法,其中,所述方法包括使包含含有STING的一个或多个

细胞的样品与所述化合物接触。

[1622] 229. 如条款227或228所述的方法, 其中, 所述一种或多种细胞是一种或多种癌细胞。

[1623] 230. 如条款228或229所述的方法, 其中, 所述样品还包含一个或多个癌细胞(例如, 所述癌选自下组: 黑色素瘤, 子宫颈癌, 乳腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 睾丸癌, 尿路上皮癌, 膀胱癌, 非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 肉瘤, 结直肠腺癌, 胃肠道间质瘤, 胃食管癌, 结肠直肠癌, 胰腺癌, 肾癌, 肝细胞癌, 恶性间皮瘤, 白血病, 淋巴瘤, 骨髓增生异常综合征, 多发性骨髓瘤, 移行细胞癌, 神经母细胞瘤, 浆细胞瘤, 维尔姆斯瘤或肝细胞癌)。

[1624] 231. 如条款225或226所述的方法, 所述方法在体内进行。

[1625] 232. 如条款231所述的方法, 其中, 所述方法包括将所述化合物给予患有其中增加(例如, 过量)的STING信号转导导致所述疾病的病理和/或症状和/或进展的疾病的对象。

[1626] 233. 如条款232所述的方法, 其中, 所述对象是人。

[1627] 234. 如条款233所述的方法, 所述疾病是癌症。

[1628] 235. 如条款234所述的方法, 其中, 所述癌症选自: 黑色素瘤, 子宫颈癌, 乳腺癌, 卵巢癌, 前列腺癌, 睾丸癌, 尿路上皮癌, 膀胱癌, 非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 肉瘤, 结直肠腺癌, 胃肠道间质瘤, 胃食管癌, 结肠直肠癌, 胰腺癌, 肾癌, 肝细胞癌, 恶性间皮瘤, 白血病, 淋巴瘤, 骨髓增生异常综合征, 多发性骨髓瘤, 移行细胞癌, 神经母细胞瘤, 浆细胞瘤, 维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[1629] 236. 如条款234或235所述的方法, 其中, 所述癌症是难治性癌症。

[1630] 237. 如条款232所述的方法, 其中, 所述化合物与一种或多种另外的癌症疗法组合给予。

[1631] 238. 如条款237所述的方法, 其中, 所述一种或多种另外的癌症疗法包括: 手术, 放射疗法, 化学疗法, 毒素疗法, 免疫疗法, 冷冻疗法或基因疗法, 或其组合。

[1632] 239. 如条款238所述的方法, 其中, 所述化学疗法包括给予一种或多种其它化学治疗剂。

[1633] 240. 如条款239所述的方法, 其中, 所述一种或多种其它化学治疗剂选自: 烷化剂(例如, 顺铂, 卡铂, 氮芥, 环磷酰胺, 苯丁酸氮芥, 异环磷酰胺和/或奥沙利铂); 抗代谢物(例如, 硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤); 萜类化合物(例如, 长春花生物碱和/或紫杉烷; 例如长春新碱、长春碱、长春瑞宾和/或长春地辛, 泰素, 紫杉醇和/或多西他赛); 拓扑异构酶(例如, I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶; 例如喜树碱, 例如伊立替康和/或拓扑替康; 安吡啶, 依托泊苷, 磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷); 细胞毒性抗生素(例如, 放线菌素, 蒽环霉素, 多柔比星, 柔红霉素, 伐柔比星, 伊达比星, 表柔比星, 博来霉素, 普卡霉素和/或丝裂霉素); 激素(例如, 促黄体激素释放的激素激动剂; 例如亮丙瑞林, 戈舍瑞林, 曲普瑞林, 组胺瑞林, 比卡鲁胺, 氟他胺和/或尼鲁米特); 抗体(例如, 阿昔单抗, 阿达木单抗, 阿仑单抗, 阿利珠单抗, 巴利昔单抗, 贝利木单抗, 贝伐珠单抗, 本妥昔单抗, 康纳单抗, 西妥昔单抗, 培舍珠单抗, 达克珠单抗, 地舒单抗, 依库珠单抗, 艾法珠单抗, 吉妥珠单抗, 戈利木单抗, 替伊莫单抗, 英利昔单抗, 伊匹木单抗, 莫罗单抗-CD3, 那他珠单抗, 奥伐木单抗, 奥马珠单抗, 帕利珠单抗, 帕尼单抗, 雷珠单抗, 利妥昔单抗, 妥珠单抗, 托西莫单抗和/或曲妥珠单抗); 抗血管生成剂; 细胞因子; 血栓形成活性剂; 生长抑制剂; 抗蠕虫剂; 及靶向选自下组的免疫检查点受体的

免疫检查点抑制剂:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吡咯胺2,3-双加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白及粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经毡蛋白,CD160,CD30,和CD155(例如,CTLA-4或PD1或PD-L1)。

[1634] 241.如条款232-240中任一项所述的方法,其中,所述化合物是肿瘤内施用的。

[1635] 242.一种治疗癌症的方法,包括对需要这种治疗的对象给予有效量的根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物。

[1636] 243.如条款242所述的方法,其中,所述癌症选自:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠腺癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[1637] 244.如条款242或243所述的方法,其中,所述癌症是难治性癌症。

[1638] 245.如条款242所述的方法,其中,所述化合物与一种或多种另外的癌症疗法组合给予。

[1639] 246.如条款245所述的方法,其中,所述一种或多种另外的癌症疗法包括:手术,放射疗法,化学疗法,毒素疗法,免疫疗法,冷冻疗法或基因疗法,或其组合。

[1640] 247.如条款246所述的方法,其中,所述化学疗法包括给予一种或多种其它化学治疗剂。

[1641] 248.如条款246所述的方法,其中,所述一种或多种其它化学治疗剂选自:烷化剂(例如,顺铂,卡铂,氮芥,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例如,硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤);萜类化合物(例如,长春花生物碱和/或紫杉烷;例如长春新碱、长春碱、长春瑞宾和/或长春地辛,泰素,紫杉醇和/或多西他赛);拓扑异构酶(例如,I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如喜树碱,例如伊立替康和/或拓扑替康;安吡啶,依托泊苷,磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷);细胞毒性抗生素(例如,放线菌素,蒽环霉素,多柔比星,柔红霉素,伐柔比星,伊达比星,表柔比星,博来霉素,普卡霉素和/或丝裂霉素);激素(例如,促黄体激素释放的激素激动剂;例如亮丙瑞林,戈舍瑞林,曲普瑞林,组胺瑞林,比卡鲁胺,氟他胺和/或尼鲁米特);抗体(例如,阿昔单抗,阿达木单抗,阿仑单抗,阿利珠单抗,巴利昔单抗,贝利木单抗,贝伐珠单抗,本妥昔单抗,康纳单抗,西妥昔单抗,培美珠单抗,达克珠单抗,地舒单抗,依库珠单抗,艾法珠单抗,吉妥珠单抗,戈利木单抗,替伊莫单抗,英利昔单抗,伊匹木单抗,莫罗单抗-CD3,那他珠单抗,奥伐木单抗,奥马珠单抗,帕利珠单抗,帕尼单抗,雷珠单抗,利妥昔单抗,妥珠单抗,托西莫单抗和/或曲妥珠单抗);抗血管生成剂;

细胞因子;血栓形成活性剂;生长抑制剂;抗蠕虫剂;及靶向选自下组的免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白及粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL 1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD 160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NGK2D和NGK2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经毡蛋白,CD160,CD30,和CD155(例如,CTLA-4或PD1或PD-L1)。

[1642] 249.如条款242-248中任一项所述的方法,其中,所述化合物是肿瘤内施用的。

[1643] 250.一种在有需要的对象中诱导免疫应答的方法,所述方法包括向所述对象给予有效量的根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物。

[1644] 251.如条款250所述的方法,其中,所述对象患有癌症。

[1645] 252.如条款251所述的方法,其中,所述对象已经历和/或正在经历和/或将经历一种或多种癌症疗法。

[1646] 253.如条款251所述的方法,其中,所述癌症选自:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠腺癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[1647] 254.如条款251-253中任一项所述的方法,其中,所述癌症是难治性癌症。

[1648] 255.如条款250所述的方法,其中,所述免疫应答是先天免疫应答。

[1649] 256.如条款255所述的方法,其中,所述至少一种或多种另外的癌症疗法包括:手术,放射疗法,化学疗法,毒素疗法,免疫疗法,冷冻疗法或基因疗法,或其组合。

[1650] 257.如条款256所述的方法,其中,所述化学疗法包括给予一种或多种其它化学治疗剂。

[1651] 258.如条款257所述的方法,其中,所述一种或多种其它化学治疗剂选自:烷化剂(例如,顺铂,卡铂,氮芥,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例如,硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤);核苷类化合物(例如,长春花生物碱和/或紫杉烷;例如长春新碱、长春碱、长春瑞宾和/或长春地辛,泰素,紫杉醇和/或多西他赛);拓扑异构酶(例如,I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如喜树碱,例如伊立替康和/或拓扑替康;安吡啶,依托泊苷,磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷);细胞毒性抗生素(例如,放线菌素,蒽环霉素,多柔比星,柔红霉素,伐柔比星,伊达比星,表柔比星,博来霉素,普卡霉素和/或丝裂霉素);激素(例如,促黄体激素释放的激素激动剂;例如亮丙瑞林,戈舍瑞林,曲普瑞林,组胺瑞林,比卡鲁胺,氟他胺和/或尼鲁米特);抗体(例如,阿昔单抗,阿达木单抗,阿仑单抗,阿利珠单抗,巴利昔单抗,贝利木单抗,贝伐珠单抗,本妥昔单抗,康纳单抗,西妥昔单抗,培舍珠单抗,达

克珠单抗,地舒单抗,依库珠单抗,艾法珠单抗,吉妥珠单抗,戈利木单抗,替伊莫单抗,英利昔单抗,伊匹木单抗,莫罗单抗-CD3,那他珠单抗,奥伐木单抗,奥马珠单抗,帕利珠单抗,帕尼单抗,雷珠单抗,利妥昔单抗,妥珠单抗,托西莫单抗和/或曲妥珠单抗);抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成活性剂;生长抑制剂;抗蠕虫剂;及靶向选自下组的免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白及粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HHLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经毡蛋白,CD160,CD30,和CD155(例如,CTLA-4或PD1或PD-L1)。

[1652] 259.一种治疗其中增加(例如,过量)的STING信号转导导致疾病的病理和/或症状和/或进展的疾病的方法,所述方法包括向需要这种治疗的对象给予有效量的根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物。

[1653] 260.一种治疗方法,包括给予患有其中增加(例如,过量)的STING信号转导导致疾病的病理和/或症状和/或进展的疾病的对象有效量的根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物。

[1654] 261.一种治疗方法,包括给予对象根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物,其中,所述化合物或组合物以有效量给予以治疗其中增加(例如,过量)的STING信号转导导致疾病的病理和/或症状和/或进展的疾病,从而治疗疾病。

[1655] 262.如条款259-261中任一项所述的方法,其中所述疾病是癌症。

[1656] 263.如条款262所述的方法,其中,所述癌症选自:黑色素瘤,子宫颈癌,乳腺癌,卵巢癌,前列腺癌,睾丸癌,尿路上皮癌,膀胱癌,非小细胞肺癌,小细胞肺癌,肉瘤,结直肠腺癌,胃肠道间质瘤,胃食管癌,结肠直肠癌,胰腺癌,肾癌,肝细胞癌,恶性间皮瘤,白血病,淋巴瘤,骨髓增生异常综合征,多发性骨髓瘤,移行细胞癌,神经母细胞瘤,浆细胞瘤,维尔姆斯瘤或肝细胞癌。

[1657] 264.如条款262或263所述的方法,其中,所述癌症是难治性癌症。

[1658] 265.如条款262-264中任一项所述的方法,其中,所述化合物与一种或多种另外的癌症疗法组合给予。

[1659] 266.如条款265所述的方法,其中,所述一种或多种另外的癌症疗法包括:手术,放射疗法,化学疗法,毒素疗法,免疫疗法,冷冻疗法或基因疗法,或其组合。

[1660] 267.如条款264所述的方法,其中,所述化学疗法包括给予一种或多种其它化学治疗剂。

[1661] 268.如条款267所述的方法,其中,所述一种或多种其它化学治疗剂选自:烷化剂(例如,顺铂,卡铂,氮芥,环磷酰胺,苯丁酸氮芥,异环磷酰胺和/或奥沙利铂);抗代谢物(例

如,硫唑嘌呤和/或巯基嘌呤);萜类化合物(例如,长春花生物碱和/或紫杉烷;例如长春新碱、长春碱、长春瑞宾和/或长春地辛,泰素,紫杉醇和/或多西他赛);拓扑异构酶(例如,I型拓扑异构酶和/或2型拓扑异构酶;例如喜树碱,例如伊立替康和/或拓扑替康;安吡啶,依托泊苷,磷酸依托泊苷和/或替尼泊苷);细胞毒性抗生素(例如,放线菌素,蒽环霉素,多柔比星,柔红霉素,伐柔比星,伊达比星,表柔比星,博莱霉素,普卡霉素和/或丝裂霉素);激素(例如,促黄体激素释放的激素激动剂;例如亮丙瑞林,戈舍瑞林,曲普瑞林,组胺瑞林,比卡鲁胺,氟他胺和/或尼鲁米特);抗体(例如,阿昔单抗,阿达木单抗,阿仑单抗,阿利珠单抗,巴利昔单抗,贝利木单抗,贝伐珠单抗,本妥昔单抗,康纳单抗,西妥昔单抗,培舍珠单抗,达克珠单抗,地舒单抗,依库珠单抗,艾法珠单抗,吉妥珠单抗,戈利木单抗,替伊莫单抗,英利昔单抗,伊匹木单抗,莫罗单抗-CD3,那他珠单抗,奥伐木单抗,奥马珠单抗,帕利珠单抗,帕尼单抗,雷珠单抗,利妥昔单抗,妥珠单抗,托西莫单抗和/或曲妥珠单抗);抗血管生成剂;细胞因子;血栓形成活性剂;生长抑制剂;抗蠕虫剂;及靶向选自下组的免疫检查点受体的免疫检查点抑制剂:CTLA-4,PD-1,PD-L1,PD-1-PD-L1,PD-1-PD-L2,白介素-2(IL-2),吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO),IL-10,转化生长因子- β (TGF β),T细胞免疫球蛋白及粘蛋白3(TIM3或HAVCR2),半乳凝素9-TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,淋巴细胞活化基因3蛋白(LAG3),MHC II类-LAG3,4-1BB-4-1BB配体,OX40-OX40配体,GITR,GITR配体-GITR,CD27,CD70-CD27,TNFRSF25,TNFRSF25-TL1A,CD40L,CD40-CD40配体,HVEM-LIGHT-LTA,HVEM,HVEM-BTLA,HVEM-CD160,HVEM-LIGHT,HVEM-BTLA-CD160,CD80,CD80-PDL-1,PDL2-CD80,CD244,CD48-CD244,CD244,ICOS,ICOS-ICOS配体,B7-H3,B7-H4,VISTA,TMIGD2,HHLA2-TMIGD2,嗜乳脂蛋白,包括BTNL2,Siglec家族,TIGIT和PVR家族成员,KIRs,ILTs和LIRs,NKG2D和NKG2A,MICA和MICB,CD244,CD28,CD86-CD28,CD86-CTLA,CD80-CD28,CD39,CD73腺苷-CD39-CD73,CXCR4-CXCL12,磷脂酰丝氨酸,TIM3,磷脂酰丝氨酸-TIM3,SIRPA-CD47,VEGF,神经毡蛋白,CD160,CD30,和CD155(例如,CTLA-4或PD1或PD-L1)。

[1662] 269.如条款259-268中任一项所述的方法,其中,所述化合物是肿瘤内施用的。

[1663] 270.一种治疗与STING有关的疾病、病症或病状的方法,包括对需要这种治疗的对象给予有效量的根据条款1-223中任一项所述的化合物或根据条款224所述的药物组合物。

[1664] 271.如条款270所述的方法,其中所述疾病、病症或病状选自:I型干扰素病,艾卡迪-古蒂雷斯综合征(AGS),遗传形式的狼疮,炎症相关病症和类风湿性关节炎。

[1665] 272.如条款270所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是I型干扰素病(例如,婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI))。

[1666] 273.如条款272所述的方法,其中所述I型干扰素病是婴儿期发作的STING相关血管病(SAVI)。

[1667] 274.如条款271所述的方法,其中,所述疾病、病症或病状是艾卡迪-古蒂雷斯综合征(AGS)。

[1668] 275.如条款271所述的方法,其中所述疾病、病症或病状是遗传形式的狼疮。

[1669] 276.如条款271所述的方法,其中,所述疾病、病症或病状是炎症相关的病症。

[1670] 277.如条款276所述的方法,其中,所述与炎症相关的病症是系统性红斑狼疮。

[1671] 278.如条款225-277中任一项所述的方法,其中所述方法还包括识别对象。

[1672] 279.一种组合,包含条款1-223中任一项所定义的化合物或其药学上可接受的盐

或互变异构体,以及一种或多种治疗活性剂。

[1673] 280.如条款1-223中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,或条款224定义的药物组合物,用作药物。

[1674] 281.如条款1-223中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,或条款224定义的药物组合物,用于治疗由STING抑制调节的疾病、病症或病状。

[1675] 282.如条款1-223中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,或条款224定义的药物组合物,用于治疗如条款225-278中任一项定义的疾病。

[1676] 283.如条款1-223中任一项定义的化合物或其药学上可接受的盐或互变异构体,或条款224定义的药物组合物,在制备用于治疗如条款225-278中任一项定义的地方的药物中的用途。