



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 114929721 B

(45) 授权公告日 2023. 07. 18

(21) 申请号 202080091505.7
(22) 申请日 2020.10.29
(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114929721 A

(43) 申请公布日 2022.08.19

(30) 优先权数据
62/928,138 2019.10.30 US
62/987,806 2020.03.10 US
63/088,646 2020.10.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.06.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/057996 2020.10.29

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/087136 EN 2021.05.06

(73) 专利权人 欧瑞克制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 杜晓慧 约翰·埃克斯特洛维奇
瓦莱里娅·R·凡廷 孙大庆
叶秋萍 贾瑞德·摩尔

塔蒂亚娜·扎沃罗廷斯卡亚
布莱恩·R·布朗克 柳曜燮
吴克佳 朱柳生 约翰尼·法姆
川井弘之 叶建宏

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
专利代理师 贺淑东 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07H 19/20 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(56) 对比文件
US 2017044203 A1,2017.02.16
W0 2018183635 A1,2018.10.04
Lien Ai Nguyen等,.Chiral drugs: an
riviw.IJBS.2006,第2卷(第2期),85-100.

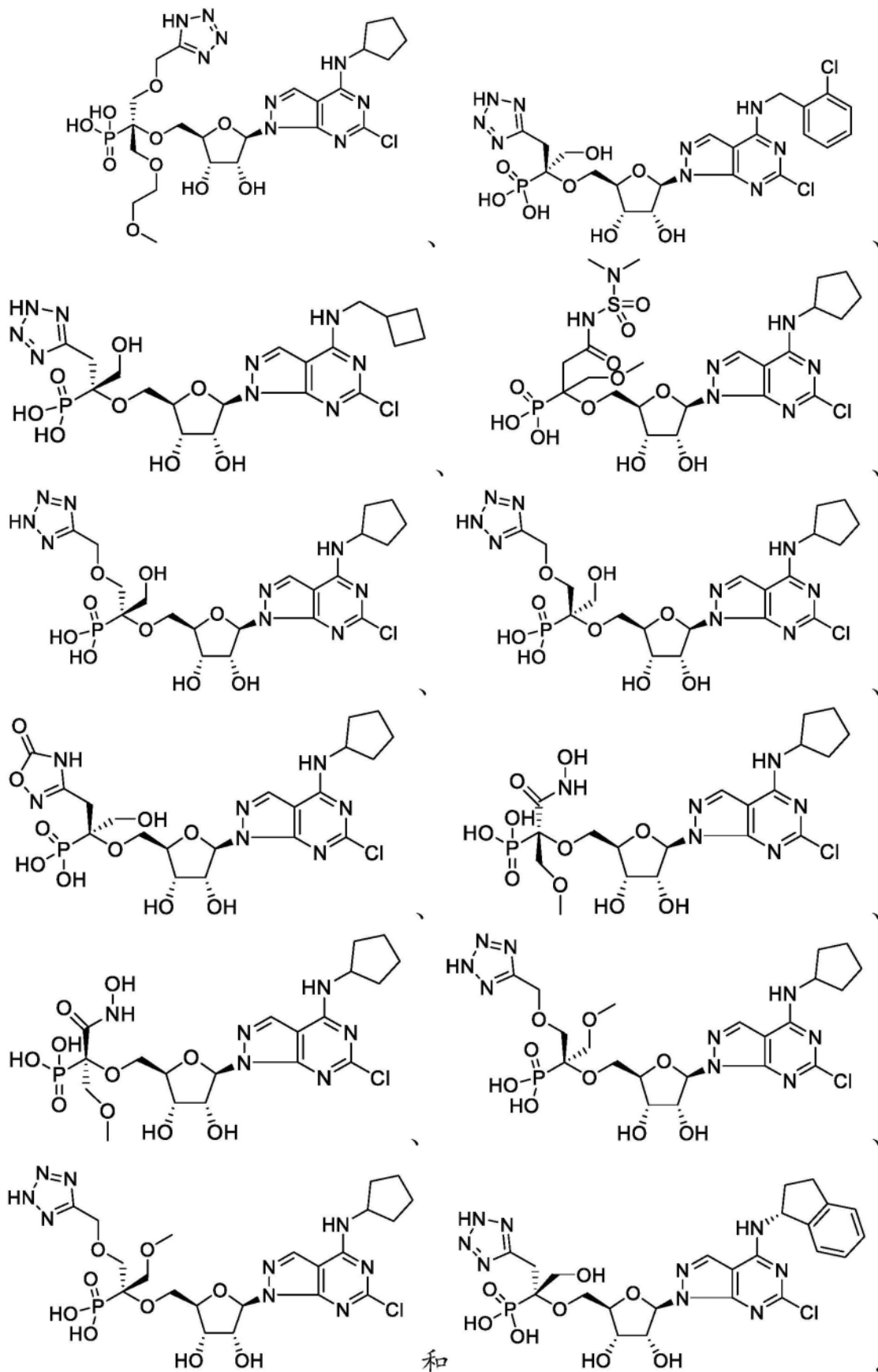
审查员 王少华

权利要求书5页 说明书85页

(54) 发明名称
CD73抑制剂

(57) 摘要
本文描述了CD73抑制剂和包含所述化合物的
药物组合物。所述主题化合物和组合物可用于
治疗癌症、感染和神经变性疾病。

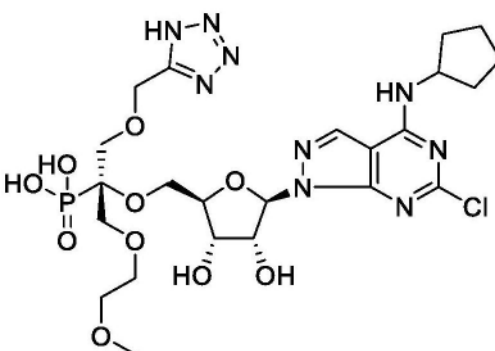
1. 一种化合物,所述化合物选自:



或其药学上可接受的盐。

2. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

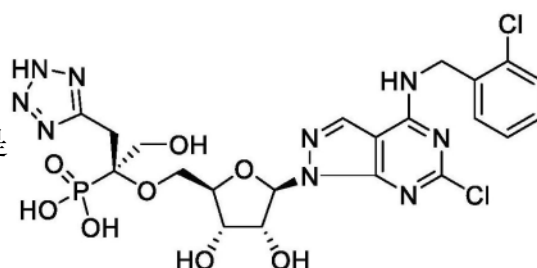
3. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

4. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

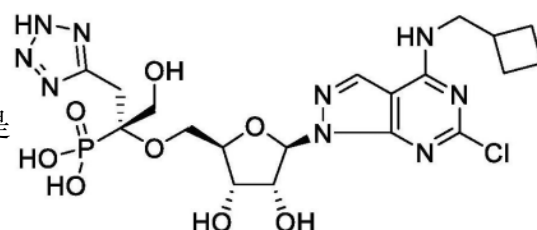
5. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

6. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

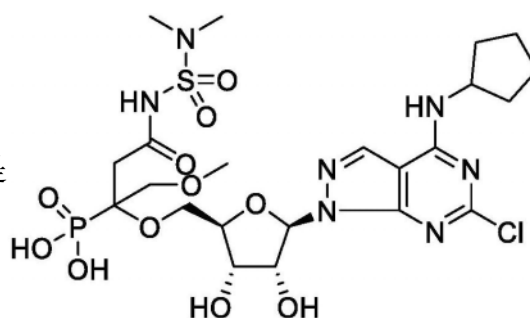
7. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

8. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

9. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是

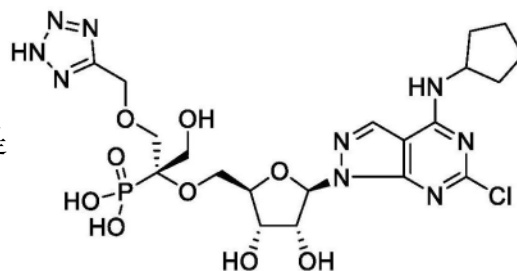


或其药学上可接受的盐。

10. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求9所述的化合物或其药学上可接

受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

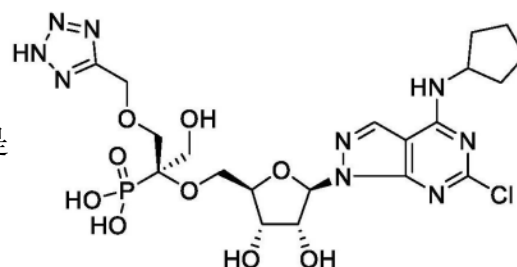
11. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

12. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

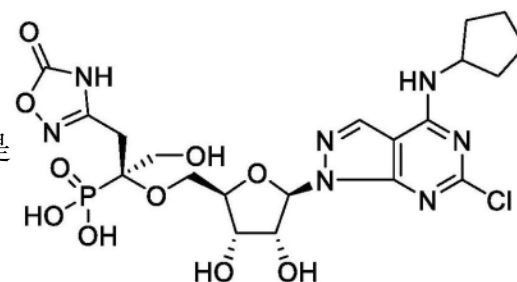
13. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

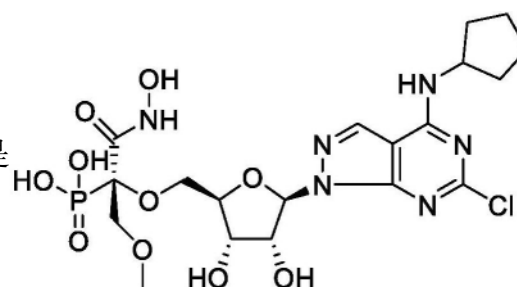
15. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

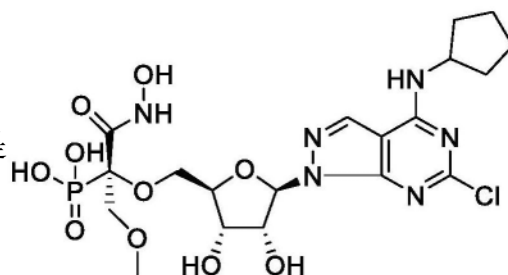
17. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

18. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

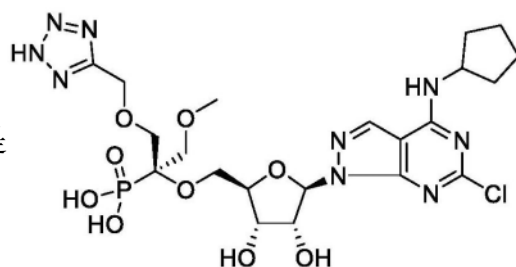
19. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

20. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

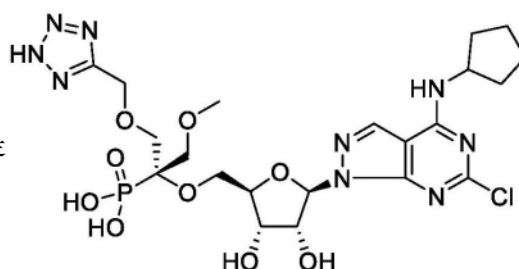
21. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

22. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求21所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

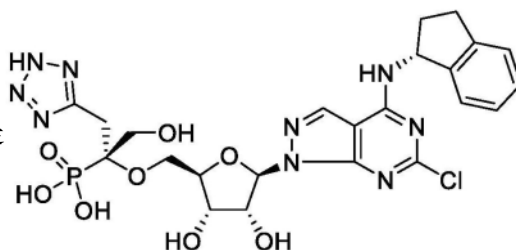
23. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

24. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求23所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

25. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是



或其药学上可接受的盐。

26. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求25所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

27. 权利要求1的化合物在制备抑制CD73的试剂中的用途,所述用途包括使CD73与如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

28. 权利要求1的化合物在制备治疗对象的癌症的药物中的用途,所述用途包括向所述

对象施用如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐。

29. 如权利要求28所述的用途,其中所述癌症是实体肿瘤。

30. 如权利要求29所述的用途,其中所述实体肿瘤是肺癌、黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、胆囊癌、前列腺癌或肾癌。

CD73抑制剂

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2019年10月30日提交的序列号为62/928,138的美国申请、2020年3月10日提交的序列号为62/987,806的美国申请以及2020年10月7日提交的序列号为63/088,646的美国申请的权益,所述美国申请据此通过引用以它们整体并入本文。

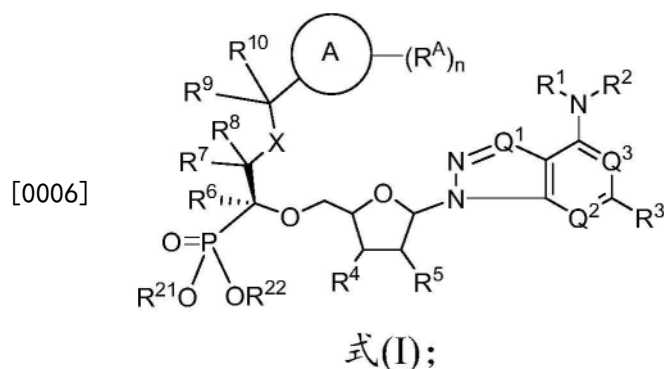
背景技术

[0003] 本领域中存在对癌症、感染和神经变性疾病的有效治疗的需要。

发明内容

[0004] 本文提供了式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体,以及包含所述化合物的药物组合物。主题化合物和组合物可用作CD73抑制剂。此外,主题化合物和组合物可用于治疗癌症、感染和神经变性疾病。

[0005] 本文公开了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



[0007] 其中:

[0008] Q^1 是N或CW;

[0009] Q^2 和 Q^3 独立地是N或CW;

[0010] 每个W独立地是氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基;

[0011] R¹和R²独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代;

[0012] 或R¹和R²连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

[0013] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷

基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；

[0014] R^3 是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代；

[0015] 每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0016] R^4 和 R^5 独立地是氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0017] R^6 是氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代；

[0018] 每个 R^{6a} 是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0019] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0020] X 是 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^N-$ ；

[0021] R^N 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、环烷基或杂环烷基；

[0022] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0023] 每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0024] n 是0、1、2、3或4；

[0025] 每个 R^{13} 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代；

[0026] 每个 R^{14} 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代；

[0027] 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代；

[0028] 或 R^{15} 和 R^{16} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

[0029] 每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0030] R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代；

[0031] 或 R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

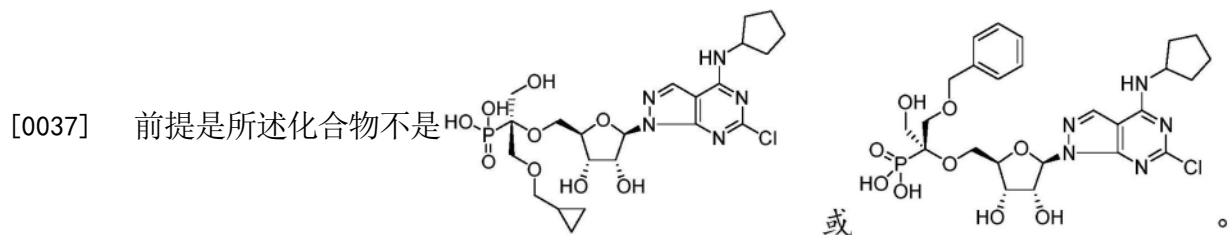
[0032] 每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0033] 每个 R^a 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

[0034] 每个 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；并且

[0035] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

[0036] 或 R^c 和 R^d 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基取代的杂环烷基；



[0038] 本文还公开了一种包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0039] 本文还公开了一种抑制CD73的方法,所述方法包括使CD73与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体接触。

[0040] 本文还公开了一种治疗对象的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。本文还公开了一种治疗对象的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的药物组合物。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,癌症是肺癌、黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、胆囊癌、前列腺癌、肾癌或淋巴瘤。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,癌症表达CD73。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,CD73在待治疗的癌症中上调。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,所述方法还包括施用第二治疗剂。在治疗癌症的方法的一些实施方案中,第二治疗剂是化学治疗剂或免疫治疗剂。

[0041] 本文还公开了一种治疗对象的感染的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。本文还公开了一种治疗对象的感染的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的药物组合物。在治疗感染的方法的一些实施方案中,感染是病毒性感染。在治疗感染的方法的一些实施方案中,感染是寄生虫感染。

[0042] 本文还公开了一种治疗对象的神经变性疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或立体异构体。本文还公开了一种治疗对象的神经变性疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的药物组合物。在治疗神经变性疾病的方法的一些实施方案中,神经变性疾病是阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、精神分裂症或自闭症。

[0043] 援引并入

[0044] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都出于本文确定的具体目的通过引用并入本文。

具体实施方式

[0045] CD73是一种糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定细胞表面蛋白,其催化AMP水解成腺苷,并且与使ATP转化成AMP的CD39协同起作用。所得腺苷充当活化在许多不同组织中的细胞表面上表达的P1受体的信号传导分子。已克隆四种G蛋白偶联P1或腺苷受体,并且指定为A1、A2A、A2B和A3。腺苷影响广泛范围的生理过程,包括神经功能、血管灌注和免疫应答。在这种情况下,仅举几例来说,这个代谢物调节CNS、心血管和免疫系统功能。

[0046] 越来越多的证据表明肿瘤细胞与它们的微环境之间的相互作用为肿瘤发生所必需。CD73在其中起关键作用的嘌呤能信号传导通路已成为癌症进展中的重要参与者。近年来,已变得明朗的是腺苷是肿瘤微环境中最重要的免疫抑制性调节分子中的一者,并且有助于免疫逃逸和肿瘤进展。

[0047] CD73是癌症发展中的关键蛋白质分子。已发现CD73在许多癌细胞系和肿瘤类型中过度表达,包括例如乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胃癌、胆囊癌和与不良预后相关的癌症。

[0048] CD73在肿瘤中的表达由多种机制调节。在乳腺癌中,CD73表达由雌激素受体(ER)负性调节。因此,CD73在ER阴性乳腺癌患者中高度表达。还已显示低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)调节CD73转录。另外,炎症因子诸如IFN- γ 影响CD73水平。CD73表达还由细胞系和临床肿瘤样品中的CpG岛甲基化以表观遗传方式调节。

[0049] 除了是癌症患者中的预后生物标志物之外,还已发现CD73的过度表达在功能上与疗法抗性相关联。CD73的水平升高最初与对包括长春新碱(vincristine)和多柔比星(doxorubicin)的多种化学治疗剂的抗性相关联。

[0050] 还已显示CD73涉及于免疫疗法抗性中。这个胞外核苷酸酶通过抑制肿瘤特异性T细胞(特别是T辅助细胞和细胞毒性T细胞)的活化、克隆扩增和归巢;损害由细胞溶解性效应T淋巴细胞达成的肿瘤细胞杀灭;通过在细胞周围产生腺苷而驱动Treg和Th17细胞的抑制能力;增强1型巨噬细胞向促肿瘤的2型巨噬细胞的转化;以及促进MDSC的积累来参与肿瘤免疫逃逸的过程。

[0051] 靶向CD73的小分子抑制剂和单克隆抗体已在多种具有免疫能力的小鼠肿瘤模型中显示抗肿瘤活性而在免疫缺陷性小鼠肿瘤模型中没有该活性。总之,这些研究表明抗CD73疗法的活性依赖于它在体内引发免疫应答的能力。

[0052] 阻断PD-1、PD-L1和CTLA-4的抗体已在癌症患者中显示令人印象深刻的客观响应。新近数据证明在若干小鼠肿瘤模型中,抗CD73 mAb显著增强抗CTLA-4mAb与抗PD-1mAb两者的活性。除检查点阻断之外,CD73介导的腺苷产生还可有助于对包括CAR-T细胞和癌症疫苗的额外免疫疗法模态的抗性。

[0053] 干扰CD73活性代表一种用以重新使肿瘤对疗法敏感的策略。基于CD73与疗法抗性之间的关联,将抗CD73治疗与化学疗法或免疫疗法组合是一种用以增强它们在具有高CD73水平的癌症患者中的活性的有效方法。在一些情况下,CD73表达充当用以鉴定可受益抗CD73组合疗法的患者的生物标志物。

[0054] 在一些情况下,CD39/CD73对(CD39/CD73 couple)使ATP驱动的促炎性细胞活性转向腺苷介导的消炎状态。许多研究已显示在由多种微生物诱导的感染期间,CD39/CD73轴的活性有变化。还已在被刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)感染的小鼠的脑中观察到CD73表达的增加,这通过产生腺苷而促进寄生虫生命周期。因此,药理学阻断CD73是一种用以治疗人弓形虫病的有前景的治疗方法。

[0055] 已观察到被巨细胞病毒(CMV)感染的内皮细胞中CD39和CD73的表达和活性增强。与胞外核苷酸酶的上调相关的局部腺苷产量增加会产生免疫抑制性和抗血栓形成微环境,其促进病毒进入靶标细胞中。

[0056] 在一些情况下,CD73的抑制剂通过驱动腺苷产量降低而用作抗病毒剂。被人免疫缺陷病毒(HIV)感染的个体的淋巴细胞上CD39和CD73的表达/活性升高指示胞外核苷酸酶在与这个疾病相关的免疫功能异常中具有作用。实际上,已在不同队列的HIV感染患者中观察到表达CD39的Treg的比例增加以及Treg上CD39表达与疾病进展之间的正性关联。还已显示HIV阳性患者具有较高数目的CD39+Treg,并且他们的Teff在体外展现对腺苷的抑制作用的敏感性增加,这与免疫抑制性A2A受体的表达升高相关。

[0057] 在中枢神经系统中,腺苷在控制众多神经功能方面起关键作用。通过活化P1受体,腺苷涉及于各种各样的生理性和病理性过程中,诸如睡眠的调节、一般唤醒状态和活动、局

部神经元兴奋性、以及脑血流量与能量需要的联结。在一些情况下,通过CD73抑制剂操控腺苷产生可用于治疗神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病,以及精神病症诸如精神分裂症和自闭症。

[0058] 定义

[0059] 除非上下文另外明确规定,否则如本文中以及随附权利要求中所用,单数形式“一个”、“一”和“该”包括复数指示物。因此,举例来说,提及“一个剂”包括复数个此类剂,并且提及“该细胞”包括提及一个或多个细胞(或复数个细胞)及其为本领域技术人员所知的等效物,以此类推。当在本文中范围用于物理性质诸如分子量或化学性质诸如化学式时,意图包括其中的范围和具体实施方案的所有组合和子组合。术语“约”在涉及数值或数值范围时意指提及的所述数值或数值范围是在实验变异性内(或在统计实验误差内)的近似值,因此,在一些情况下,所述数值或数值范围将在所陈述数值或数值范围的1%与15%之间变化。术语“包含”(以及相关术语诸如“包括”或“具有”)不意图排除在本文所述的其他某些实施方案例如任何物质组合物、组合物、方法或工艺等的实施方案中“由所描述特征组成”或“基本上由所描述特征组成”的情况。

[0060] 如说明书和随附权利要求中所用,除非相反指定,否则以下术语具有以下指示的含义。

[0061] “烷基”是指具有一个至约十个碳原子,或一个至六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链饱和烃单价基团。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长的烷基,诸如庚基、辛基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C₁-C₆烷基”意指烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是C₁-C₁₀烷基、C₁-C₉烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₅烷基、C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₂烷基或C₁烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷基任选地被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷基任选地被卤素取代。

[0062] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链烃单价基团。基团可呈关于一个或多个双键的顺式或反式构象,并且应被理解为包括这两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。每当在本文中出现时,数值范围诸如“C₂-C₆烯基”意指烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“烯基”的出现。在一些实施方案中,烯基是C₂-C₁₀烯基、C₂-C₉烯基、C₂-C₈烯基、C₂-C₇烯基、C₂-C₆烯基、C₂-C₅烯基、C₂-C₄烯基、C₂-C₃烯基或C₂烯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烯基任选地被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、

杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烯基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烯基任选地被卤素取代。

[0063] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键,并且具有两个至约十个碳原子,更优选是两个至约六个碳原子的任选地被取代的直链或任选地被取代的支链烃单价基团。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。每当在本文中出現时,数值范围诸如“C₂-C₆炔基”意指炔基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但本定义还涵盖其中未指定数值范围的术语“炔基”的出現。在一些实施方案中,炔基是C₂-C₁₀炔基、C₂-C₉炔基、C₂-C₈炔基、C₂-C₇炔基、C₂-C₆炔基、C₂-C₅炔基、C₂-C₄炔基、C₂-C₃炔基或C₂炔基。除非在说明书中另外具体陈述,否则炔基任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,炔基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,炔基任选地被卤素取代。

[0064] “亚烷基”是指直链或支链二价烃链。除非在说明书中另外具体陈述,否则亚烷基可任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,亚烷基任选地被卤素取代。

[0065] “烷氧基”是指式-OR_a基团,其中R_a是如所定义的烷基。除非在说明书中另外具体陈述,否则烷氧基可任选地例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,烷氧基任选地被卤素取代。

[0066] “芳基”是指源于包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环体系的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环体系,其可包括稠合(当与环烷基或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥接环体系。在一些实施方案中,芳基是6至10元芳基。在一些实施方案中,芳基是6元芳基。芳基包括但不限于源于亚苄基、亚萘基、亚菲基、蒽、薹、蒾、蒹、茛、茛、as-引达省(indacene)、s-引达省、茛满、茛、萘、菲、七曜烯、茛和三亚苯的烃环体系的芳基。在一些实施方案中,芳基是苯基。除非在说明书中另外具体陈述,否则芳基可任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,芳基任选地被卤素取代。

[0067] “环烷基”是指稳定的部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包括稠合(当与芳基或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环体系。代表性环烷基包括但不限于具有三个至十五个碳原子(C₃-C₁₅环烷基)、三个至十个碳原子(C₃-C₁₀环烷基)、三个至八个碳原子(C₃-C₈环烷基)、三个至六个碳原子(C₃-C₆环烷基)、三个至五个碳原子(C₃-C₅环烷基)或三个至四个碳原子(C₃-C₄环烷基)的环烷基。在一些实施方案中,环烷基是3至6元

环烷基。在一些实施方案中，环烷基是5至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环的环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢化萘、反式-十氢化萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在说明书中另外具体陈述，否则环烷基任选地被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，环烷基任选地被卤素取代。

[0068] “卤基”或“卤素”是指溴基、氯基、氟基或碘基。在一些实施方案中，卤素是氟基或氯基。在一些实施方案中，卤素是氟基。

[0069] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤基取代的如上定义的烷基，例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0070] “杂环烷基”是指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定3至24元部分或完全饱和环基团。除非在说明书中另外具体陈述，否则杂环烷基可为单环、双环、三环或四环环体系，其可包括稠合（当与芳基或杂芳基环稠合时，杂环烷基通过非芳族环原子键合）或桥接环体系；并且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中，杂环烷基是3至6元杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基是5至6元杂环烷基。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、二氧杂环戊烷基、噻吩基[1,3]二硫杂环己烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三硫杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式，所述碳水化合物包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另外指示，否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应了解，当提及杂环烷基中碳原子的数目时，所述杂环烷基中碳原子的数目与构成所述杂环烷基的原子（包括杂原子）（即杂环烷基环的骨架原子）的总数不相同。除非在说明书中另外具体陈述，否则杂环烷基任选地被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中，杂环烷基任选地被卤素取代。

[0071] “杂烷基”是指其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子例如氧、氮（例如-NH-、-N(烷基)-）、硫或它们的组合的烷基。杂烷基在所述杂烷基的碳原子处连接于分子的其余部分。在一个方面，杂烷基是C₁-C₆杂烷基，其中所述杂烷基包含1至6个碳原子和

一个或多个除碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或它们的组合,其中所述杂烷基在所述杂烷基的碳原子处连接于分子的其余部分。此类杂烷基的实例是例如-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₃或-CH(CH₃)OCH₃。除非在说明书中另外具体陈述,否则杂烷基任选地被例如被氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂或-NO₂取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施方案中,杂烷基任选地被卤素取代。

[0072] “杂芳基”是指包含氢原子、一个至十三个碳原子、一个至六个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少一个芳族环的5至14元环体系基团。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环体系，其可包括稠合（当与环烷基或杂环烷基环稠合时，杂芳基通过芳族环原子键合）或桥接环体系；并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。在一些实施方案中，杂芳基是5至10元杂芳基。在一些实施方案中，杂芳基是5至6元杂芳基。实例包括但不限于氮杂环庚三烯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己二烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl)(苯并噻吩基(benzothiophenyl))、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、𫓧唑基、噌嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、𫓧唑基、𫓧嗪基、𫓧噯基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘍啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)（即噻吩基(thienyl)）。除非在说明书中另外具体陈述，否则杂芳基任选地例如被卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 或 $-NO_2$ 取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 或 $-OMe$ 取代。在一些实施方案中，杂芳基任选地被卤素取代。

[0073] “羟基烷基”是指被一个或多个-OH取代的如上定义的烷基,例如羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、羟基戊基、二羟基甲基、二羟基乙基、二羟基丙基、二羟基丁基、二羟基戊基等。

[0074] “氧代基”是指=O。

[0075] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可发生或不发生,并且描述包括其中所述事件或情形发生的情况以及其中它不发生的情况。举例来说,“任选地被取代的烷基”意指如上定义的“烷基”或“被取代的烷基”。此外,任选地被取代的基团可未被取代(例如-CH₂CH₃)、完全被取代(例如-CF₂CF₃)、被单取代(例如-CH₂CH₂F)或在介于完全被取代与被单取代之间的水平上被取代(例如-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CFHCHF₂等)。关于含有一个或多个取代基的任何基团,本领域技术人员将了解,此类基团不意图引入在空间上

不切实际以及/或者就合成来说不切实可行的任何取代或取代样式(例如被取代的烷基包括任选地被取代的环烷基,其转而定义为包括任选地被取代的烷基,这可能无止境)。因此,描述的任何取代基都应通常被理解为具有约1,000道尔顿,并且更通常是至多约500道尔顿的最大分子量。

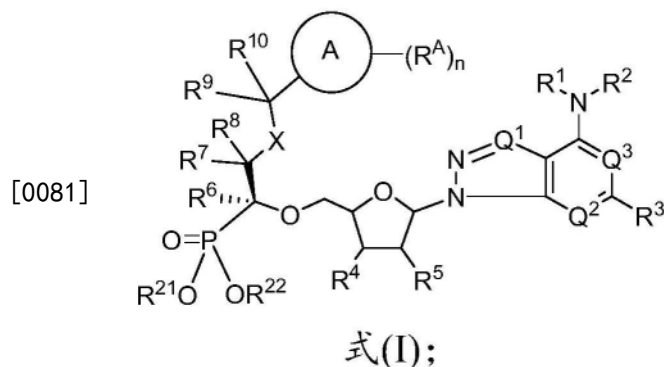
[0076] 术语“抑制”、“阻断”、“阻抑”以及它们的语法变化形式在本文中可互换使用,并且是指生物活性的任何统计显著降低,包括完全阻断活性。在一些实施方案中,“抑制”是指生物活性降低约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%、约80%、约90%或约100%。因此,当术语“抑制”或“阻抑”应用于描述例如对CD73的酶活性的影响时,所述术语是指相对于未处理(对照)细胞中CD73介导的5'核苷酸酶活性,本文公开的化合物能够统计显著降低CD73的5'核苷酸酶活性(发生分解代谢以将单磷酸腺苷AMP水解成腺苷)。在一些情况下,表达CD73的细胞是天然存在的细胞或细胞系(例如癌细胞),或通过将编码CD73的核酸引入宿主细胞中重组产生。在一些方面,本文公开的化合物统计显著降低生物流体中CD73的可溶性形式的5'核苷酸酶活性。在一个方面,如例如通过实施例所述的方法和/或本领域中已知的方法所测定,本文公开的化合物将CD73介导的5'核苷酸酶活性抑制至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%或约100%。

[0077] 如本文所用,“治疗”或“缓和”或“改善”可互换使用。这些术语是指用于获得包括但不限于治疗益处和/或预防益处的有益或所需结果的方法。就“治疗益处”来说,其意指根除或改善所治疗的基础病症。此外,以根除或改善与基础病症相关的一种或多种生理症状以致在患者中观察到改善来实现治疗益处,纵使患者仍然受基础病症折磨。对于预防益处,在一些实施方案中,将组合物施用至处于显现特定疾病的风险下的患者,或报告疾病的一种或多种生理症状的患者,尽管尚未对这个疾病作出诊断。

[0078] 化合物

[0079] 本文描述的是CD73抑制剂的化合物。这些化合物和包含这些化合物的组合物可用于治疗癌症、感染和神经变性疾病。

[0080] 在一些实施方案中,本文提供了一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体:



[0082] 其中:

[0083] Q^1 是N或CW;

[0084] Q^2 和 Q^3 独立地是N或CW;

[0085] 每个W独立地是氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基；

[0086] R¹和R²独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代；

[0087] 或R¹和R²连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基；

[0088] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

[0089] R³是氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代；

[0090] 每个R^{3a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0091] R⁴和R⁵独立地是氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0092] R⁶是氢、氘、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{6a}取代；

[0093] 每个R^{6a}是氧代基、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0094] R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0095] X是-S-、-O-或-NR^N-；

[0096] R^N是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、环烷基或杂环烷基；

[0097] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0098] 每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0099] n 是0、1、2、3或4；

[0100] 每个 R^{13} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 氘代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代；

[0101] 每个 R^{14} 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代；

[0102] 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代；

[0103] 或 R^{15} 和 R^{16} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

[0104] 每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0105] R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代；

[0106] 或 R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

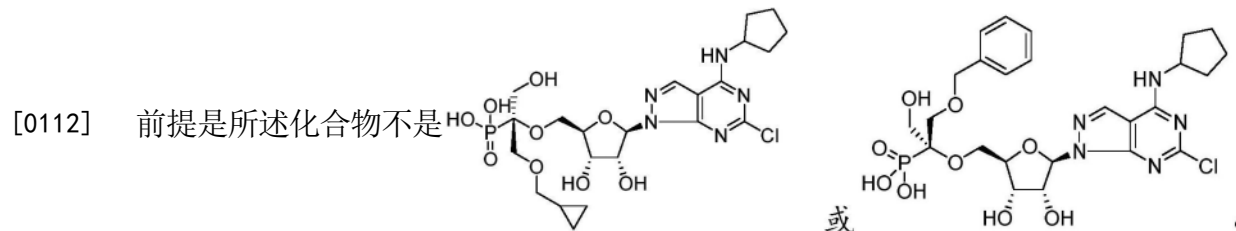
[0107] 每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0108] 每个 R^a 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

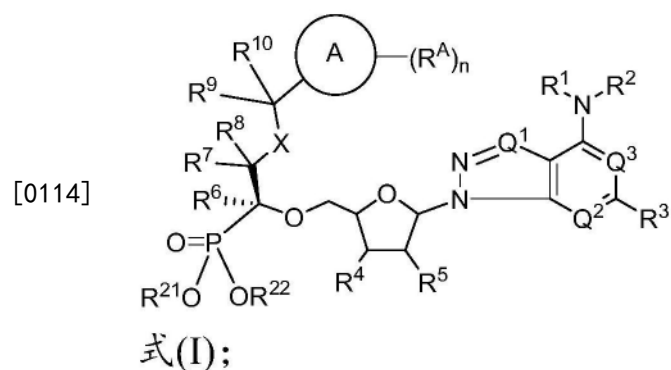
[0109] 每个 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；并且

[0110] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、-OH、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

[0111] 或 R^c 和 R^d 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基取代的杂环烷基；



[0113] 在一些实施方案中，本文提供了一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



[0115] 其中：

[0116] Q^1 是N或CW；

[0117] Q^2 和 Q^3 独立地是N或CW；

[0118] 每个W独立地是氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基；

[0119] R^1 和 R^2 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代；

[0120] 或 R^1 和 R^2 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基；

[0121] 每个 R^{1a} 和 R^{1b} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O) R^a 、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂ R^a 、-NR^bS(=O)₂ R^a 、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O) R^a 、-OC(=O) R^a 、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O) R^a 、-NR^bC(=O)OR^b、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0122] R^3 是氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6

烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基);其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代;

[0123] 每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氟代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0124] R^4 和 R^5 独立地是氢、卤素、 $-OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0125] R^6 是氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、 C_1-C_6 烷基(环烷基)或 C_1-C_6 烷基(杂环烷基);其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代;

[0126] 每个 R^{6a} 是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-S(=O)R^{14}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-S(=O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(=O)_2R^{14}$ 、 $-S(=O)_2NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(=O)R^{14}$ 、 $-OC(=O)R^{14}$ 、 $-C(=O)OR^{13}$ 、 $-OC(=O)OR^{13}$ 、 $-C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OC(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-NR^{13}C(=O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(=O)OR^{13}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0127] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;

[0128] X 是 $-S-$ 、 $-O-$ 或 $-NR^N-$;

[0129] R^N 是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、环烷基或杂环烷基;

[0130] 环A是环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0131] 每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0132] n 是0、1、2、3或4;

[0133] 每个 R^{13} 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 氘代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代;

[0134] 每个 R^{14} 独立地是 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代;

[0135] 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代;

[0136] 或 R^{15} 和 R^{16} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代

的杂环烷基；

[0137] 每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

[0138] R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代；

[0139] 或 R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

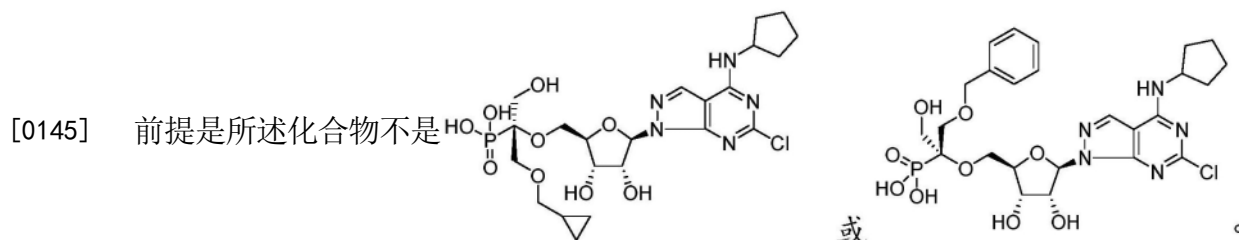
[0140] 每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

[0141] 每个 R^a 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

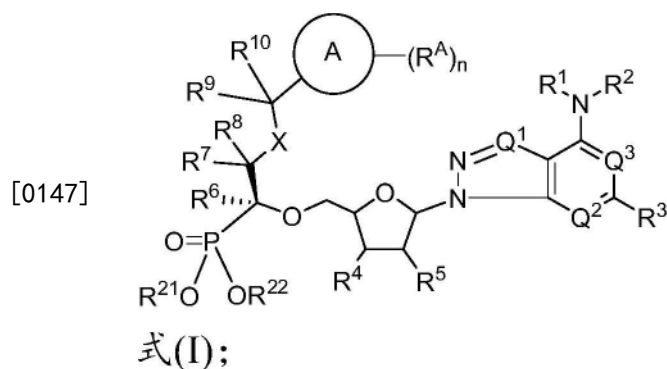
[0142] 每个 R^b 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；并且

[0143] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基取代；

[0144] 或 R^c 和 R^d 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基取代的杂环烷基；



[0146] 在一些实施方案中，本文提供了一种具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体：



[0148] 其中:

[0149] Q^1 是N或CW;

[0150] Q^2 和 Q^3 独立地是N或CW;

[0151] 每个W独立地是氢、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆羟基烷基;

[0152] R¹和R²独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{1a}取代;

[0153] 或R¹和R²连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{1b}取代的杂环烷基;

[0154] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);

[0155] R³是氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代;

[0156] 每个R^{3a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0157] R⁴和R⁵独立地是氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0158] R⁶是氢、氘、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选

地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代；

[0159] 每个 R^{6a} 是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0160] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0161] X是 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^N$ ；

[0162] R^N 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、环烷基或杂环烷基；

[0163] 环A是杂环烷基或杂芳基；

[0164] 每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0165] n是0、1、2、3或4；

[0166] 每个 R^{13} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代；

[0167] 每个 R^{14} 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代；

[0168] 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代；

[0169] 或 R^{15} 和 R^{16} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

[0170] 每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；

[0171] R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代；

[0172] 或 R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

[0173] 每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})$

(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；

[0187] R³是氢、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{3a}取代；

[0188] 每个R^{3a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氟代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0189] R⁴和R⁵独立地是氢、卤素、-OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0190] R⁶是氢、氘、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基)、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基)；其中所述烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{6a}取代；

[0191] 每个R^{6a}是氧代基、卤素、-CN、-OR¹³、-SR¹³、-S(=O)R¹⁴、-NO₂、-NR¹⁵R¹⁶、-S(=O)₂R¹⁴、-NR¹³S(=O)₂R¹⁴、-S(=O)₂NR¹⁵R¹⁶、-C(=O)R¹⁴、-OC(=O)R¹⁴、-C(=O)OR¹³、-OC(=O)OR¹³、-C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-OC(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)NR¹⁵R¹⁶、-NR¹³C(=O)R¹⁴、-NR¹³C(=O)OR¹³、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0192] R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地是氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基；

[0193] X是-S-、-O-或-NR^N；

[0194] R^N是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、环烷基或杂环烷基；

[0195] 环A是杂环烷基或杂芳基；

[0196] 每个R^A独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-S(=O)₂R^a、-NR^bS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0197] n是0、1、2、3或4；

[0198] 每个R¹³独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆氘代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个R^{13a}取代；

[0199] 每个R¹⁴独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、环

烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{14a} 取代；

[0200] 每个 R^{15} 和 R^{16} 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{15a} 取代；

[0201] 或 R^{15} 和 R^{16} 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{15b} 取代的杂环烷基；

[0202] 每个 R^{13a} 、 R^{14a} 、 R^{15a} 和 R^{15b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0203] R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代；

[0204] 或 R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基；

[0205] 每个 R^{21a} 和 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)；

[0206] 每个 R^a 独立地是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

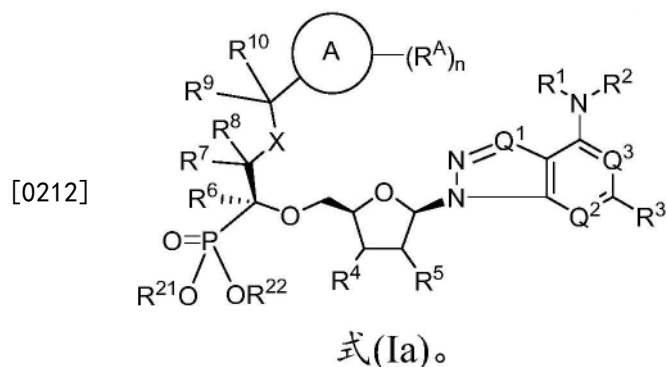
[0207] 每个 R^b 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0208] 其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；并且

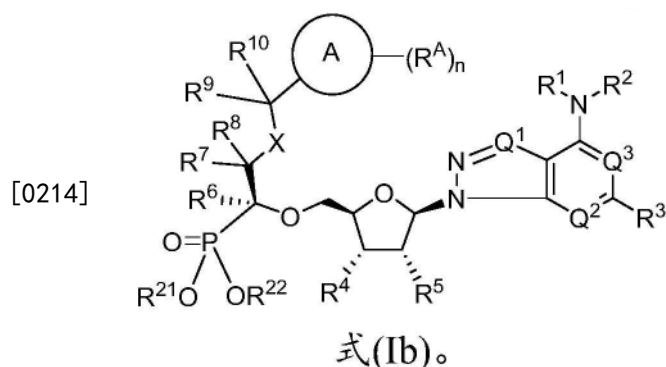
[0209] 每个 R^c 和 R^d 独立地是氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中所述烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 $-\text{OH}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基取代；

[0210] 或 R^c 和 R^d 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 C_1 - C_6 羟基烷基取代的杂环烷基。

[0211] 在一些实施方案中，具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体具有式(Ia)结构：



[0213] 在一些实施方案中,具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体具有式(Ib)结构:



[0215] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, Q^1 是N。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, Q^1 是CW。

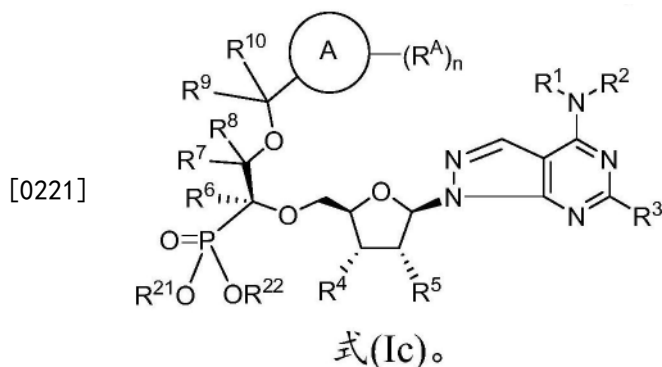
[0216] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, Q^2 是N,并且 Q^3 是CW。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, Q^2 是CW,并且 Q^3 是N。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中, Q^2 是N,并且 Q^3 是N。

[0217] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个W独立地是氢、卤素、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个W独立地是氢、卤素或 C_1-C_6 烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施方案中,每个W是氢。

[0218] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,X是-O-。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,X是-S-。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,X是-NR^N-。

[0219] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^N是氢或 C_1-C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^N是氢。

[0220] 在一些实施方案中,具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体具有式(Ic)结构:



[0222] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、炔基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素或 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基或 C_1 - C_6 杂烷基;其中每个烷基和炔基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基和炔基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素或 C_1 - C_6 羟基烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^3 是卤素、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 羟基烷基;其中每个烷基和炔基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{3a} 取代。

[0223] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基或环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{3a} 独立地是氧代基、卤素或 $-\text{OR}^b$ 。

[0224] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基、环烷

基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是环烷基或 C_1 - C_6 烷基(环烷基);其中每个烷基和环烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代的环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、环烷基、杂环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)、 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基、环烷基、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(环烷基);其中每个烷基、环烷基和芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{1a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是环烷基或 C_1 - C_6 烷基(环烷基)。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 是环烷基。

[0225] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1a} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0226] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^2 是氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^2 是氢。

[0227] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^2 连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{1b} 取代的杂环烷基。

[0228] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氟代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地是氧代基、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 氟代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{1b} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0229] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地是氢、卤素、-OR^b、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^5 独立地是氢或-OR^b。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^4 和 R^5 是-OH。

[0230] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 C_1 - C_{20} 烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独

立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 C_1 - C_{20} 烷基或芳基;其中每个烷基和芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、任选地被一个、两个或三个 R^{21a} 取代的 C_1 - C_{20} 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 是氢。

[0231] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地是氧代基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地是 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)NR^cR^d$ 。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21a} 独立地是 $-C(=O)OR^b$ 或 $-OC(=O)OR^b$ 。

[0232] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^{21} 和 R^{22} 连同它们所连接的原子一起形成任选地被一个、两个或三个 R^{21b} 取代的杂环烷基。

[0233] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地是氧代基、卤素、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{21b} 独立地是卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0234] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、氘、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是氢、卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 是氢。

[0235] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是5元杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是四唑基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,环A是环烷基或杂环烷基。

[0236] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是1。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是2。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是3。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是4。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0或1。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是0、1或2。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,n是1或2。

[0237] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一

些实施方案中,每个 R^A 独立地是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^A 独立地是卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^A 独立地是卤素。

[0238] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是氢、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基)、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(环烷基)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂环烷基);其中所述烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基);其中所述烷基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基);其中所述烷基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基(杂芳基);其中所述烷基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基;其中所述烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基;其中所述烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{6a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中, R^6 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基。

[0239] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{6a} 是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{6a} 是氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{6a} 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{6a} 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基或环烷基。

[0240] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13} 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地任选地被一个、两个或三个 R^{13a} 取代。

[0241] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个 R^{13a} 独立地是氧代基、

卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地是卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地是卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地是-OR^b、-C(=O)OR^b、环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地被一个、两个或三个氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{13a}独立地是-OR^b、-C(=O)OR^b、环烷基、芳基或杂芳基。

[0242] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个、两个或三个R^{14a}取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁴独立地是C₁-C₆烷基。

[0243] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地是卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{14a}独立地是卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0244] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;其中每个烷基独立地任选地被一个、两个或三个R^{15a}取代。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R¹⁵和R¹⁶独立地是氢或C₁-C₆烷基。

[0245] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地是卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15a}独立地是卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0246] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R¹⁵和R¹⁶连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个R^{15b}取代的杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R¹⁵和R¹⁶连同它们所连接的氮原子一起形成杂环烷基。

[0247] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地是氧代基、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地是卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、环烷基或杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^{15b}独立地是卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

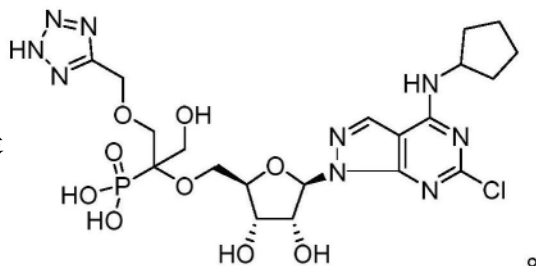
[0248] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^a独立地是C₁-C₆烷基。

[0249] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是氢或C₁-C₆烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,每个R^b独立地是C₁-C₆烷基。

[0250] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是氢或C₁-C₆烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自是氢。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d各自独立地是C₁-C₆烷基。

[0251] 在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基取代的杂环烷基。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或C₁-C₆烷基取代的吡咯烷。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或C₁-C₆烷基取代的哌啶。在式(I)、(Ia)、(Ib)或(Ic)化合物的一些实施方案中,R^c和R^d连同它们所连接的氮原子一起形成任选地被一个、两个或三个卤素或C₁-C₆烷基取代的哌嗪。

[0252] 在一些实施方案中,化合物不是



[0253] 本文考虑以上对于各种变量所述的基团的任何组合。在整篇说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择以提供稳定部分和化合物。

[0254] 在一些实施方案中的是一种具有选自表1的结构化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0255] 表1

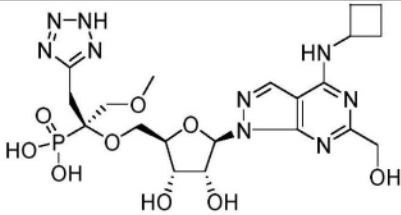
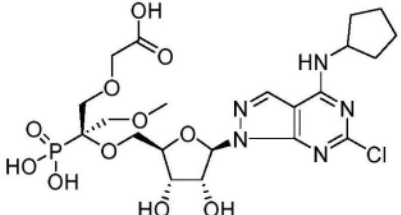
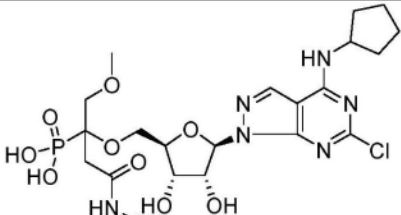
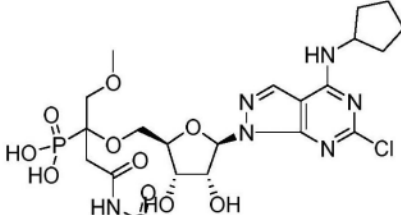
实施例	结构	名称
1		((R)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸
2		((S)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸
3		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((2-氯苯甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
4		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((2-氯苯甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

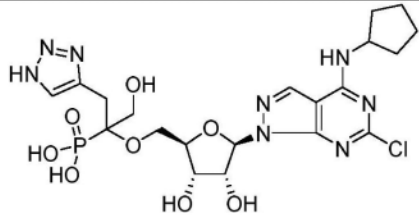
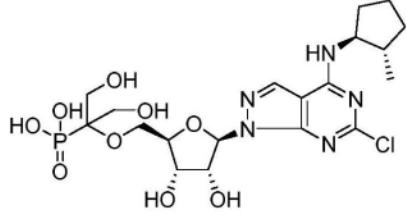
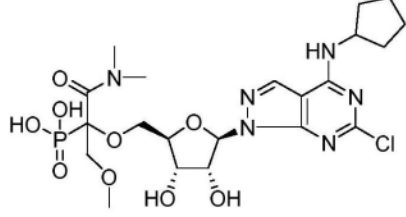
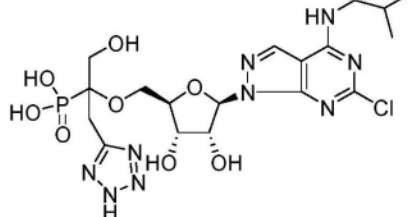
[0256]

实施例	结构	名称
5		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-5-(2H-四唑-5-基)戊烷-2-基)膦酸
6		4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-膦酰基戊酸
7		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸
8		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸

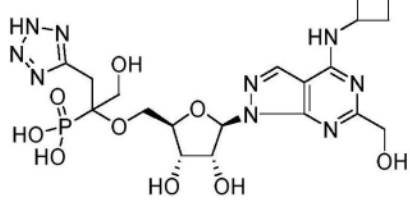
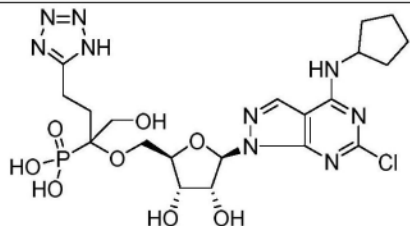
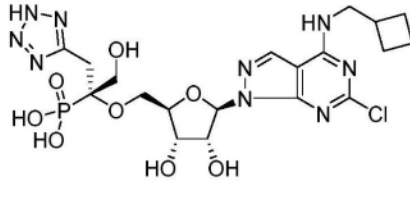
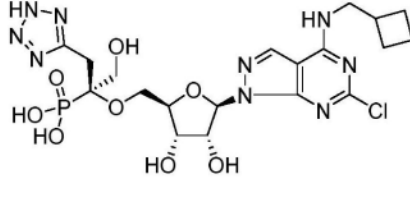
[0257]

[0258]

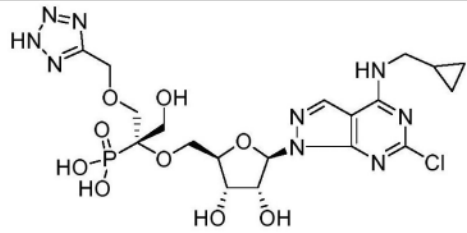
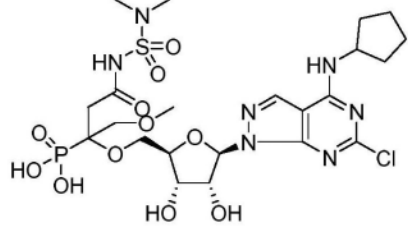
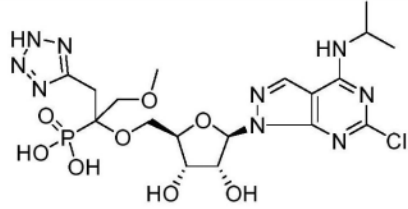
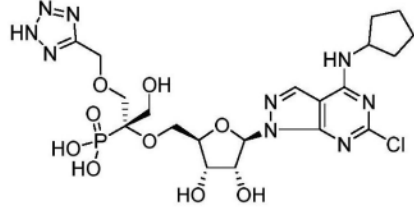
实施例	结构	名称
9		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环丁基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
10		2-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-2-膦酰基丙氧基)乙酸
11		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸
12		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-4-(甲基磺酰胺基)-4-氧代丁烷-2-基)膦酸

实施例	结构	名称
13		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙烷-2-基)膦酸
14		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((1S,2S)-2-甲基环戊基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1,3-二羟基丙烷-2-基)膦酸
15		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(二甲基氨基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)膦酸
16		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

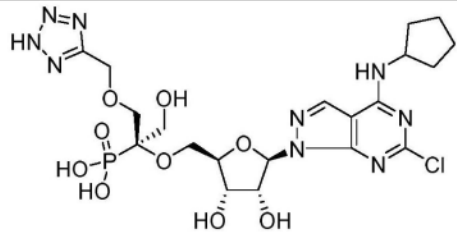
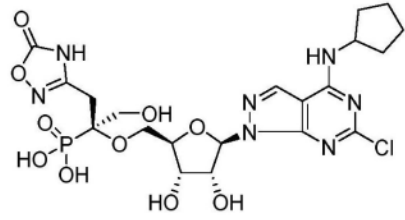
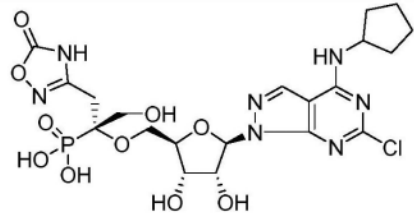
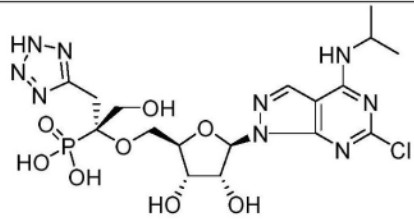
[0259]

实施例	结构	名称
17		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环丁基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
18		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-4-(1H-四唑-5-基)丁烷-2-基)膦酸
19		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丁基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
20		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丁基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

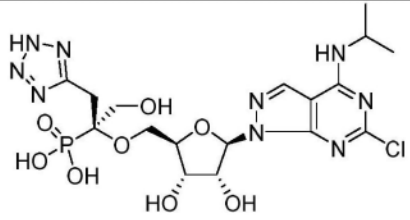
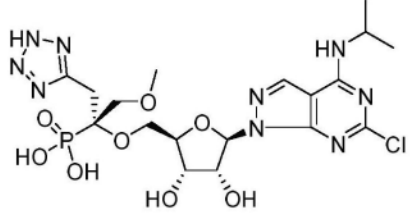
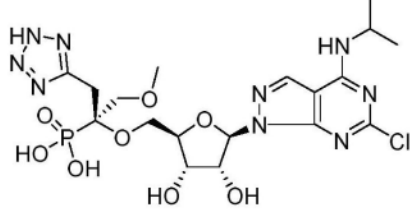
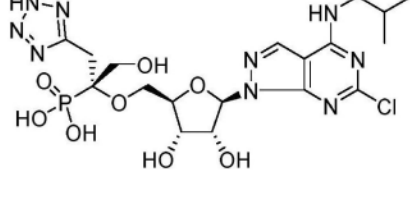
[0260]

实施例	结构	名称
21		((R)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
22		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-((N,N-二甲基氨基磺酰基)氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸
23		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
24		((R)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸

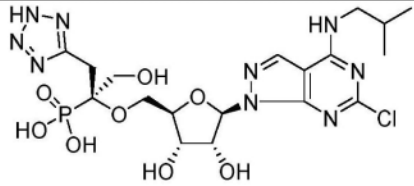
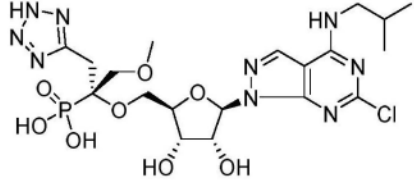
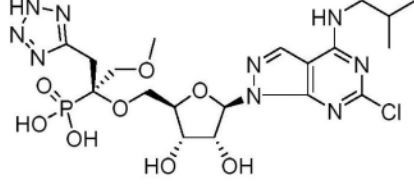
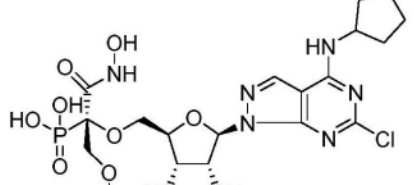
[0261]

实施例	结构	名称
25		((S)-1-(((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)磷酸
26		((R)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)丙烷-2-基)磷酸
27		((S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)丙烷-2-基)磷酸
28		((S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸

[0262]

实施例	结构	名称
29		((R)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
30		((S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
31		((R)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丙基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
32		((S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

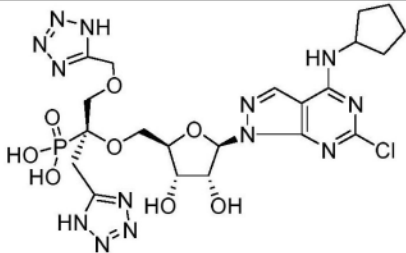
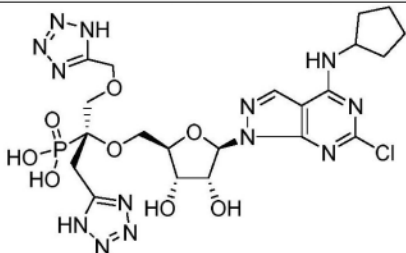
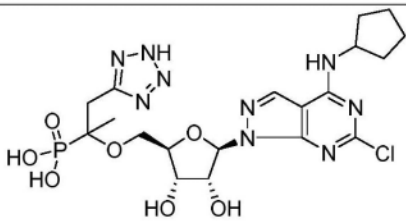
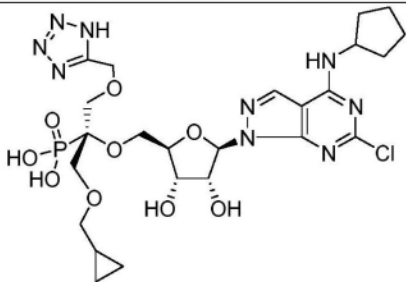
[0263]

实施例	结构	名称
33		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
34		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
35		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(异丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
36		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(羟基氨基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)膦酸

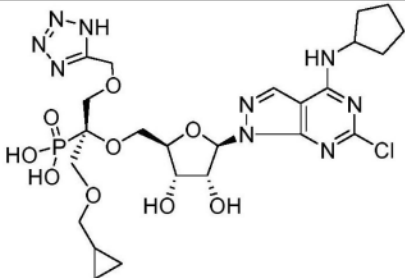
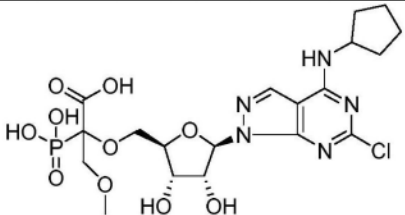
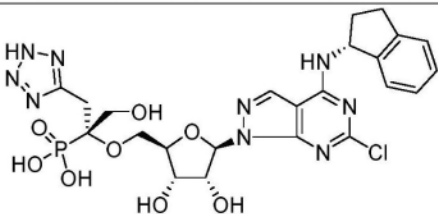
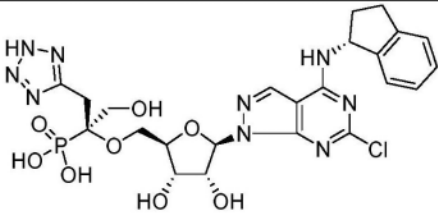
[0264]

实施例	结构	名称
37		((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(羟基氨基)-3-甲氧基-1-氧代丙烷-2-基)膦酸
38		((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
39		((R)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
40		(1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸

[0265]

实施例	结构	名称
41		((S)-1-(((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸
42		((R)-1-(((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸
43		(2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸
44		((R)-1-(((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(环丙基甲氧基)丙烷-2-基)磷酸

[0266]

实施例	结构	名称
45		((S)-1-(((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(环丙基甲氧基)丙烷-2-基)磷酸
46		2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-2-膦酰基丙酸
47		((S)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸
48		((R)-2-((((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)磷酸

[0267]

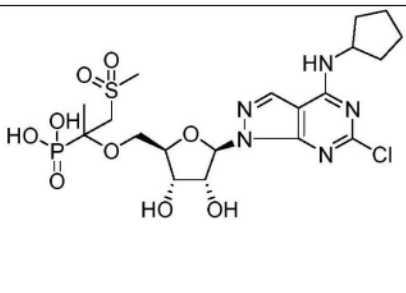
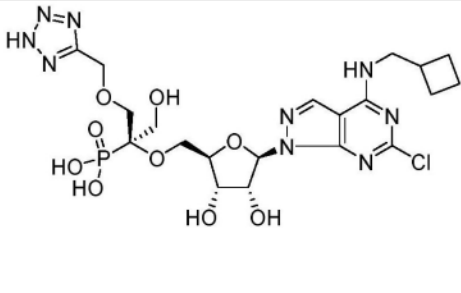
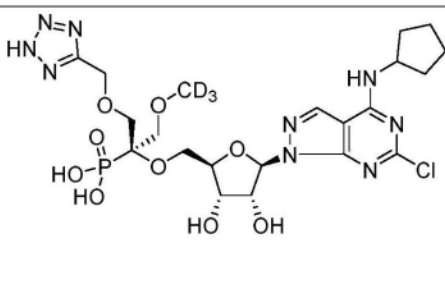
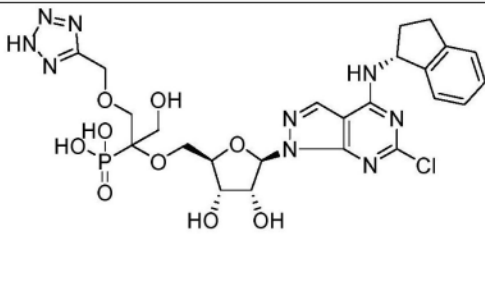
实施例	结构	名称
49		(1-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-2-羟基-1-(2H-四唑-5-基)乙基)膦酸
50		((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(环丙基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸
51		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-((5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)甲氧基)丙烷-2-基)膦酸
52		((R)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸

[0268]

实施例	结构	名称
53		(1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环戊基氨基)-6-(环丙基乙炔基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸
54		((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丙基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
55		((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环丁基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
56		(1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基丙烷-2-基)膦酸

[0269]

[0270]

实施例	结构	名称
57		(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-(甲基磺酰基)丙烷-2-基)膦酸
58		((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((环丁基甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸
59		((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(甲氧基-d3)丙烷-2-基)膦酸
60		(1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(((R)-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸

[0271] 本文公开的化合物的其他形式

[0272] 异构体/立体异构体

[0273] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、反式(E)和顺式(Z)异构体以及它们的相应混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且除非另外具体定义,否则每个中心

以R构型或S构型存在。除非另外具体定义,否则本文所述的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式以及它们的相应混合物。在本文提供的化合物和方法的额外实施方案中,由单一制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,本文所述的化合物通过以下方式制备成它们的单个立体异构体:使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体,以及回收光学纯对映异构体。在一些实施方案中,可离解的络合物是优选的。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同物理性质(例如熔点、沸点、溶解性、反应性等),并且通过利用这些不相似性而得到分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法,或优选地,通过基于溶解性差异的分离/拆分技术分离非对映异构体。在一些实施方案中,接着将光学纯对映异构体连同拆分剂一起回收。

[0274] 经标记化合物

[0275] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的经同位素标记形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类经同位素标记化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类经同位素标记化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括经同位素标记化合物,所述经同位素标记化合物与本文叙述的那些化合物相同,例外之处是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中所见的原子质量或质量数的原子替换。可掺入本文公开的化合物或其溶剂化物或立体异构体中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。含有以上提及的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其代谢物、药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物在本发明的范围内。某些经同位素标记化合物,例如放射性同位素诸如 ^3H 和 ^{14}C 掺入其中的那些,可用于药物和/或底物组织分布测定中。氘化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素由于它们易于制备和可检测而是特别优选的。此外,用重同位素诸如氘(即 ^2H)进行取代会产生由较大代谢稳定性所致的某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需求降低。在一些实施方案中,经同位素标记化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体通过任何适合方法制备。

[0276] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0277] 药学上可接受的盐

[0278] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的药学上可接受的盐形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0279] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与许多无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一者反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在最终分离和纯化本文公开的化合物期间原位制备,或通过单独使呈它的游离形式的纯化化合物与适合酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

[0280] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述的化合物与矿物酸、有机酸或无机碱的反应制备的那些盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯

甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲烷磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯基乙酸盐、苯基丁酸盐、丙烷磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐和二甲苯磺酸盐。

[0281] 此外,本文所述的化合物可制备成通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应形成的药学上可接受的盐,所述药学上可接受的无机或有机酸包括但不限于无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;以及有机酸,诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙烷磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和黏康酸。

[0282] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的那些化合物与药学上可接受的金属阳离子的适合碱,诸如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐;与氨;或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙以及镁和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0283] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应了解,本文所述的化合物还包括它们含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过这种季铵化获得水或油可溶性或可分散性产物。

[0284] 溶剂化物

[0285] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物形式存在。本发明提供了通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明还提供了通过以药物组合物形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0286] 溶剂化物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且在一些实施方案中,在结晶过程期间与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等一起形成。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可在本文所述的过程期间方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物可通过使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或甲醇的有机溶剂,从水性/有机溶剂混合物进行重结晶来方便地制备。此外,本文提供的化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来说,对于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被视为等效于未溶剂化形式。

[0287] 互变异构体

[0288] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括在本文所述的结构式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子的迁移来互相转化的化合物,所述迁移伴有单键和相邻双键的转换。在其中有可能发生互变异构的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑本文公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

[0289] 化合物的制备

[0290] 本文所述的反应中使用的化合物根据为本领域技术人员所知的有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中所述的化合物起始来制备。“可商购获得的化学品”从标准商业来源获得,所述来源包括Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, 包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 和Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)。

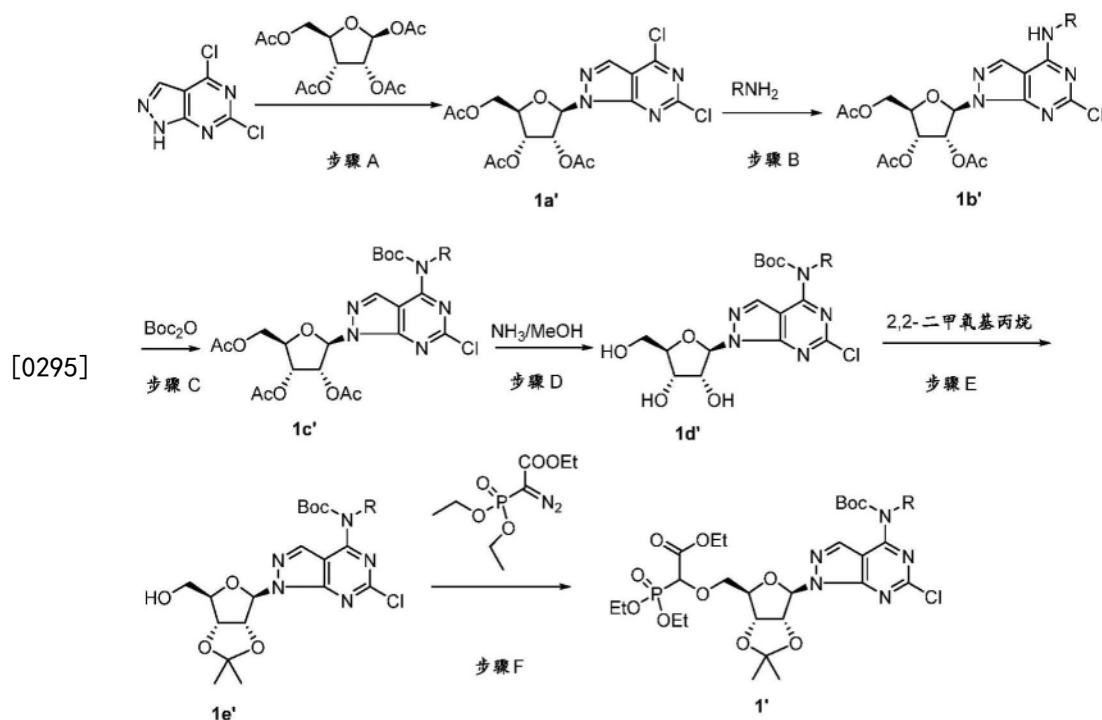
[0291] 详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的适合参考书籍和专著包括例如“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley& Sons, Inc., New York; S.R. Sandler等人, “Organic Functional Group Preparations”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 第2版, John Wiley& Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详述可用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述制备的文章的引用的额外适合参考书籍和专著包括例如Fuhrhop, J. 和Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二修订增补版(1994) John Wiley& Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 第2版(1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 第4版(1992) John Wiley& Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (编者) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of

Functional Groups” (1992) Interscience ISBN:0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “Organic Chemistry” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN:0-471-19095-0; Stowell, J.C., “Intermediate Organic Chemistry” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN:0-471-57456-2; “Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann’s Encyclopedia” (1999) John Wiley&Sons, ISBN:3-527-29645-X, 在8卷中; “Organic Reactions” (1942-2000) John Wiley&Sons, 在超过55卷中; 以及 “Chemistry of Functional Groups” John Wiley&Sons, 在73卷中。

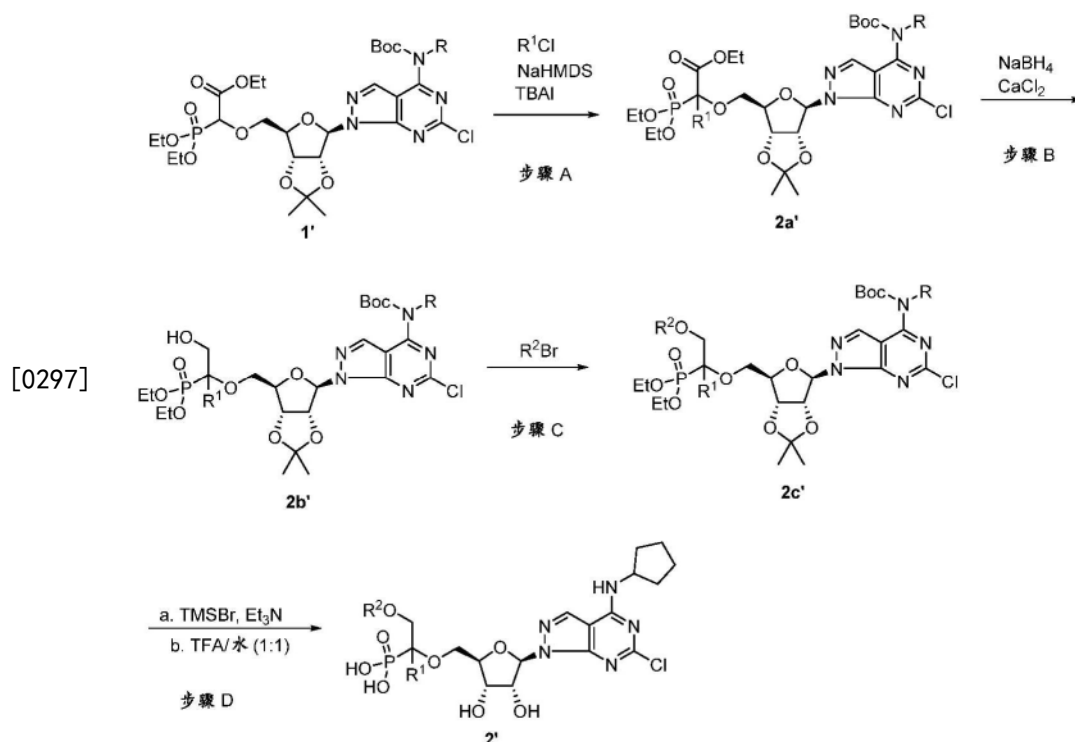
[0292] 具体的和类似的反应物任选地通过由美国化学学会的化学文摘服务社制定的已知化学品索引来确定, 所述索引可在大多数公共图书馆和大学图书馆中获得, 以及可通过在线数据库获得 (对于更多细节, 可联系华盛顿哥伦比亚特区的美国化学学会 (American Chemical Society, Washington, D.C.))。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地通过定制化学合成机构来制备, 其中许多标准化学品供应机构 (例如以上所列的那些) 提供定制合成服务。关于制备和选择本文所述的化合物的药物盐的一参考文献是 P.H. Stahl 和 C.G. Wermuth “Handbook of Pharmaceutical Salts”, Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002。

[0293] 在一些实施方案中, 本文所述的化合物如方案1和2中所概述来制备。

[0294] 方案1



[0296] 方案2



[0298] 药物组合物

[0299] 在某些实施方案中，本文公开的化合物以纯化学品形式施用。在一些实施方案中，本文公开的化合物与基于所选施用途和标准药物规范来选择的药学上适合或可接受载体（在本文中也称为药学上适合（或可接受）赋形剂、生理上适合（或可接受）赋形剂、或生理上适合（或可接受）载体）组合，所述标准药物规范在例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版 Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) 中所述。

[0300] 因此，本文提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含至少一种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及一种或多种药学上可接受的载体。如果一种或多种载体可与组合物的其他成分相容，并且不对组合物的接受者（即对象）有害，那么所述一种或多种载体（或一种或多种赋形剂）是可接受的或适合的。

[0301] 一个实施方案提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0302] 在某些实施方案中，本文公开的化合物是基本上纯的，因为它含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其他有机小分子，诸如未反应的中间体或例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的合成副产物。

[0303] 药物组合物以适合于待治疗（或预防）的疾病的方式施用。适当剂量以及适合的施用持续期和频率将由诸如患者的状况、患者的疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式和施用方法的因素决定。一般来说，适当剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处（例如临床结局改善，诸如更频繁的完全或部分缓解、或更长久的无疾病和/或总体存活期、或症状严重性的减轻）的量提供一种或多种组合物。最优剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最优剂量取决于患者的身体质量、重量或血容量。

[0304] 口服剂量通常在约1.0mg至约1000mg的范围内，每天一至四次或更多次。

[0305] 治疗方法

[0306] 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体可用作CD73的抑制剂,因此,可用于治疗认为CD73活性在其中起作用的疾病或病症。在一些实施方案中,疾病或病症是癌症。在一些实施方案中,疾病或病症是感染。在一些实施方案中,疾病或病症是神经变性疾病。在一些实施方案中,疾病或病症是精神病症。

[0307] 本文公开了治疗患有由CD73介导的病症的对象的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体的步骤。

[0308] 癌症

[0309] 已发现CD73在许多癌细胞系和肿瘤类型中过度表达,包括乳腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、胃癌和胆囊癌,并且与不良预后相关。越来越多的证据表明CD73是癌症发展中的关键蛋白质分子。

[0310] CD73的较高表达水平与肿瘤新生血管形成、侵袭性、对化学疗法的抗性和转移相关联,并且与在癌症的情况下较短患者存活时间相关联。在一些实施方案中,本文公开的化合物可用于降低肿瘤新生血管形成、侵袭性、对化学疗法的抗性和转移,以及延长癌症患者的患者存活时间。在一些实施方案中,本文公开的CD73抑制剂用于控制肿瘤新生血管形成、进展、对化学疗法的抗性和转移。

[0311] 一个实施方案提供了一种治疗有需要的对象的癌症的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0312] 在一些实施方案中,癌症是化学抗性癌症、放射抗性癌症、抗激素疗法抗性癌症或难治性癌症。在一些实施方案中,癌症是复发性癌症、持续性癌症或再发性癌症。本文提供的另一实施方案描述了一种降低癌症再发的发生率的方法。在一些实施方案中,本文还提供了一种用于治疗疗法抗性癌症的方法。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。

[0313] 在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症包括但不限于(1)白血病,包括但不限于急性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病诸如成髓细胞性白血病、前髓细胞性白血病、髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红白血病和骨髓增生异常综合征或其症状(诸如贫血、血小板减少症、嗜中性白细胞减少症、双血细胞减少症或全血细胞减少症)、难治性贫血(RA)、伴有环形铁粒幼红细胞的RA(RARS)、伴有过量母细胞的RA(RAEB)、转变中的RAEB(RAEB-T)、白血病前期和慢性髓单核细胞性白血病(CMML);(2)慢性白血病,包括但不限于慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病、慢性淋巴细胞性白血病和毛细胞白血病;(3)真性红细胞增多症;(4)淋巴瘤,包括但不限于霍奇金氏病(Hodgkin's disease)和非霍奇金氏病;(5)多发性骨髓瘤,包括但不限于郁积型多发性骨髓瘤、非分泌性骨髓瘤、骨硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤;(6)瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia);(7)意义未明的单克隆γ球蛋白病;(8)良性单克隆γ球蛋白病;(9)重链疾病;(10)骨和结缔组织肉瘤,包括但不限于骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞肿瘤、骨纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤(angiosarcoma)(血管肉瘤(hemangiosarcoma))、纤维肉瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌症、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤;(11)脑肿瘤,包括但不限于胶质瘤、星形细胞瘤、脑干胶质瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非胶质肿瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、髓母细胞瘤、脑脊

膜瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤和原发性脑淋巴瘤；(12) 乳腺癌，包括但不限于腺癌、小叶（小细胞）癌、导管内癌、髓样乳腺癌、黏液性乳腺癌、管状乳腺癌、乳头状乳腺癌、原发性癌、佩吉特氏病（Paget's disease）和炎症性乳腺癌；(13) 肾上腺癌，包括但不限于嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌；(14) 甲状腺癌，包括但不限于乳头状或滤泡状甲状腺癌、甲状腺髓样癌和间变性甲状腺癌；(15) 胰腺癌，包括但不限于胰岛素瘤、胃泌素瘤、胰高血糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长抑素分泌性肿瘤以及类癌或胰岛细胞肿瘤；(16) 垂体癌，包括但不限于库欣氏病（Cushing's disease）、促乳素分泌性肿瘤、肢端肥大症和尿崩症；(17) 眼癌，包括但不限于眼黑素瘤诸如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤，以及视网膜母细胞瘤；(18) 阴道癌，包括但不限于鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤；(19) 外阴癌，包括但不限于鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特病；(20) 子宫颈癌，包括但不限于鳞状细胞癌和腺癌；(21) 子宫癌，包括但不限于子宫内膜癌和子宫肉瘤；(22) 卵巢癌，包括但不限于卵巢上皮癌、交界性肿瘤、生殖细胞肿瘤和基质肿瘤；(23) 食管癌，包括但不限于鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌、黏液表皮样癌、腺鳞癌、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞（小细胞）癌；(24) 胃癌，包括但不限于腺癌、蕈样（息肉样）、溃疡性、浅表扩散性、弥漫扩散性、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤；(25) 结肠癌；(26) 直肠癌；(27) 肝癌，包括但不限于肝细胞癌和肝母细胞瘤；(28) 胆囊癌，包括但不限于腺癌；(29) 胆管癌，包括但不限于乳头状、结节状和弥漫性；(30) 肺癌，包括但不限于非小细胞肺癌、鳞状细胞癌（表皮样癌）、腺癌、大细胞癌和小细胞肺癌；(31) 睾丸癌，包括但不限于生殖细胞肿瘤、精原细胞瘤、间变性、经典（典型）性、精母细胞性、非精原细胞瘤、胚胎性癌、畸胎瘤和绒毛膜癌（卵黄囊肿瘤）；(32) 前列腺癌，包括但不限于腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤；(33) 阴茎癌；(34) 口腔癌，包括但不限于鳞状细胞癌；(35) 基底癌；(36) 唾液腺癌，包括但不限于腺癌、黏液表皮样癌和腺样囊性癌；(37) 咽癌，包括但不限于鳞状细胞癌和疣状癌；(38) 皮肤癌，包括但不限于基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、浅表扩散性黑素瘤、结节性黑素瘤、雀斑样痣恶性黑素瘤和肢端雀斑样痣黑素瘤；(39) 肾癌，包括但不限于肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌（肾盂和/或输尿管）；(40) 威尔姆斯肿瘤（Wilms' tumor）；(41) 膀胱癌，包括但不限于移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤；(42) 生殖性癌症，诸如子宫颈癌、子宫癌、卵巢癌或睾丸癌；(43) 食道癌；(44) 喉癌；(45) 头颈癌（包括口、鼻、咽喉、喉、鼻窦或唾液腺癌）；以及其他癌症，包括但不限于黏液肉瘤、成骨肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌和乳头状腺癌（参见Fishman等人，1985，Medicine，第2版，J.B.Lippincott Co.，Philadelphia以及Murphy等人，1997，Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America）。

[0314] 在某些实施方案中，可用本文提供的方法治疗的癌症是血液恶性肿瘤。在某些实施方案中，血液恶性肿瘤是T细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中，T细胞恶性肿瘤包括非特指型外周T细胞淋巴瘤（PTCL-NOS）、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、成人T细胞白血病/淋巴瘤（ATLL）、母细胞性NK细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、肝脾 γ - δ T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞性淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤或治疗相关的T细胞淋巴瘤。

[0315] 在某些实施方案中,血液恶性肿瘤是B细胞恶性肿瘤。在某些实施方案中,B细胞恶性肿瘤包括急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性单核细胞性白血病(AMoL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、高风险慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、高风险小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、结外边缘区B细胞淋巴瘤、结内边缘区B细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、非伯基特高等级B细胞淋巴瘤、原发性纵隔B细胞淋巴瘤(PMBL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤、B细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、浆细胞瘤、纵隔(胸腺)大B细胞淋巴瘤、血管内大B细胞淋巴瘤、原发性渗出淋巴瘤或类淋巴瘤肉芽肿病。在某些实施方案中,B细胞恶性肿瘤是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。在某些实施方案中,DLBCL是活化B细胞DLBCL(ABC-DLBCL)、生发中心B细胞样DLBCL(GBC-DLBCL)、双重打击DLBCL(DH-DLBCL)或三重打击DLBCL(TH-DLBCL)。

[0316] 在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症是肺癌、黑素瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胃癌、胆囊癌或前列腺癌。

[0317] 在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症表达CD73。在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的癌症过度表达CD73。在某些实施方案中,CD73在可用本文提供的方法治疗的癌症中上调。

[0318] 感染

[0319] 许多研究已显示在由多种微生物诱导的感染期间,CD39/CD73轴的活性有变化。一个实施方案提供了一种治疗有需要的对象的感染的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。

[0320] 在一些实施方案中,感染是病毒性感染、细菌性感染或寄生虫感染。

[0321] 寄生虫感染

[0322] 在一些实施方案中,感染是寄生虫感染。在一些实施方案中,寄生虫感染由对象被原虫生物体感染引起。在一些实施方案中,原虫生物体选自自棘阿米巴属(*Acanthamoeba*)、巴贝虫属(*Babesia*)、肠袋虫属(*Balantidium*)、隐孢子虫属(*Cryptosporidium*)、双核阿米巴属(*Dientamoeba*)、艾美球虫属(*Eimeria*)、内阿米巴属(*Entamoeba*)、贾第鞭毛虫属(*Giardia*)、等孢子球虫属(*Isospora*)、利什曼原虫属(*Leishmania*)、纳氏虫属(*Naegleria*)、新孢子虫属(*Neospora*)、疟原虫属(*Plasmodium*)、肉孢子虫属(*Sarcocystis*)、泰勒虫属(*Theileria*)、弓形虫属(*Toxoplasma*)、毛滴虫属(*Trichomonas*)、锥虫属(*Trypanosoma*)或它们的任何组合。在一些实施方案中,寄生虫感染由被刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*/T.gondii)感染引起。在一些实施方案中,寄生虫感染是弓形虫病。在一些实施方案中,弓形虫病是急性弓形虫病、潜伏性弓形虫病或皮肤弓形虫病。

[0323] 急性弓形虫病:在健康成人中,急性弓形虫病经常是无症状的。然而,症状可显现,并且经常是流感样的:淋巴结肿大、头痛、发热、疲劳或持续一个月或更久的肌肉疼痛。免疫系统功能完整的人在感染之后很少将显现重度症状。免疫系统减弱的人可能经历头痛、意识错乱、协调不佳、癫痫发作、可类似于结核病或耶氏肺囊虫(*Pneumocystis jiroveci*)肺炎(发生在患有AIDS的人中的常见机会性感染)的肺脏问题、或由视网膜的重度炎症引起的

视力模糊(眼弓形虫病)。幼小的儿童和免疫受损的人,诸如患有HIV/AIDS的那些、正在采用某些类型的化学疗法的那些或近来已接受器官移植的那些,可显现重度弓形虫病。在一些情况下,弓形虫病导致对脑(脑炎)或眼(坏死性视网膜脉络膜炎)的损害。通过胎盘传递而被感染的婴儿可生而具有这些问题中的任一者,或具有鼻畸形,尽管这些并发症在新生儿中是罕见的。导致急性弓形虫病的弓形虫滋养体被称为速殖子,并且通常见于体液中。

[0324] 潜伏性弓形虫病:由于它的无症状性质,所以宿主容易变得被刚地弓形虫感染,并且在不知情的情况下显现弓形虫病。尽管轻度流感样症状偶尔在暴露之后最初几周期间出现,但在健康成人中,刚地弓形虫感染不产生可容易观察到的症状。在大多数有免疫能力的人中,感染进入潜伏期,在此期间,仅存在缓殖子(组织囊肿);这些组织囊肿乃至病变可发生在视网膜、肺的肺泡内衬(在其中,急性感染可酷似耶氏肺囊虫感染)、心脏、骨骼肌和包括脑的中枢神经系统(CNS)中。在刚地弓形虫感染后,在CNS(脑组织)中形成囊肿,并且在宿主的一生中持续存在。大多数在子宫中时被感染的婴儿在出生时不具有症状,但可在以后生活中显现症状。

[0325] 皮肤弓形虫病:在一些实施方案中,皮肤病变以所述疾病的获得性形式发生,包括,包括玫瑰疹和多形性红斑样疹、痒疹样结节、荨麻疹和斑丘疹性病变。新生儿可具有点状斑疹或瘀斑。皮肤弓形虫病的诊断基于在表皮中发现刚地弓形虫的速殖子形式。

[0326] 病毒性感染

[0327] 在一些实施方案中,感染是病毒性感染。在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的病毒性感染包括但不限于禽痘、流感(流行性感)、疱疹、人免疫缺陷病毒(HIV/AIDS)、人乳头状瘤病毒(HPV)、感染性单核细胞增多症、腮腺炎、麻疹、风疹、带状疱疹、病毒性胃肠炎(胃感冒)、病毒性肝炎、病毒性脑膜炎和病毒性肺炎。

[0328] 神经变性疾病

[0329] 在中枢神经系统中,腺苷在控制众多神经功能方面起关键作用。通过活化P1受体,腺苷涉及于各种各样的生理性和病理性过程中,诸如睡眠的调节、一般唤醒状态和活动、局部神经元兴奋性、以及脑血流量与能量需要的联结。在一些实施方案中,通过CD73抑制剂操控腺苷产生在神经变性疾病中具有治疗潜力。一个实施方案提供了一种治疗有需要的对象的神经变性疾病的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。在某些实施方案中,可用本文提供的方法治疗的神经变性疾病包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。一个实施方案提供了一种治疗有需要的对象的精神病症的方法,所述方法包括向所述对象施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体。在一些实施方案中,精神病症是精神分裂症或自闭症。

[0330] 组合疗法

[0331] 在某些情况下,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与第二治疗剂组合施用。

[0332] 在一些实施方案中,由患者经受的益处通过与也具有治疗益处的第二治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用本文所述的化合物中的一者而增加。

[0333] 在一个具体实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与第二治疗剂共同施用,其中本文公开的所述化合物或其药学上可

接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体和所述第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或疾患的不同方面,由此提供与施用任一单独治疗剂相比更大的总体益处。

[0334] 在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或疾患如何,由患者经受的总体益处仅仅是两种治疗剂的累加,或患者经受协同益处。

[0335] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与第二治疗剂组合施用时,不同治疗有效剂量的本文公开的化合物将用于配制药物组合物,并且/或者用于治疗方案中。药物和其他剂的用于组合治疗方案中的治疗有效剂量任选地通过与上文对于活性剂自身所阐述的手段类似的手段确定。此外,本文所述的预防/治疗方法涵盖使用节拍式给药,即提供更频繁的较低剂量以使毒性副作用最小化。在一些实施方案中,组合治疗方案涵盖以下治疗方案:其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体的施用在用本文所述的第二剂治疗之前、期间或之后启动,并且继续直至在用所述第二剂治疗期间或在终止用所述第二剂治疗之后的任何时间。它还包括以下治疗:其中本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体和用于组合中的第二剂在治疗时期期间同时施用,或在不同时间并且/或者在递减或递增间隔下施用。组合治疗还包括在各种时间开始和停止以协助对患者的临床管理的周期性治疗。

[0336] 应了解,用以治疗、预防或改善寻求缓解的一种或多种疾患的剂量方案根据多种因素(例如对象罹患的疾病、病症或疾患;对象的年龄、重量、性别、膳食和医学状况)加以修改。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案可变化,并且在一些实施方案中,偏离本文阐述的剂量方案。

[0337] 对于本文所述的组合疗法,共同施用的化合物的剂量视采用的共同药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或疾患等而变化。在额外实施方案中,当与第二治疗剂共同施用时,本文提供的化合物与所述第二治疗剂同时或依序施用。

[0338] 在组合疗法中,多种治疗剂(其中之一是本文所述的化合物中的一者)以任何顺序或甚至同时施用。如果施用是同时的,那么仅举例来说,多种治疗剂以单一联合形式或以多个形式(例如以单一丸剂形式或以两个单独丸剂形式)提供。

[0339] 本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体以及组合疗法在疾病或疾患发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机可变化。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防剂,并且连续施用至具有显现疾患或疾病的倾向的对象,以防止疾病或疾患发生。在另一实施方案中,化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽快施用至对象。在具体实施方案中,本文所述的化合物在检测到或怀疑疾病或疾患发作之后一旦可实行即加以施用,并且持续为治疗所述疾病所必需的时长。在一些实施方案中,为治疗所需的时长可变化,并且调整治疗时长以适应每个对象的特定需要。举例来说,在具体实施方案中,持续至少2周、约1个月至约5年施用本文所述的化合物或含有所述化合物的制剂。

[0340] 在某些实施方案中,第二治疗剂是佐剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗癌剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是止吐剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗感染剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗病毒剂。在某些实施方案中,第二治疗剂是抗菌剂。

[0341] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与佐剂组合施用。在一个实施方案中,本文所述的化合物中的一者的治

疗有效性通过施用佐剂而增强(即单独佐剂具有最小治疗益处,但与另一治疗剂组合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与抗癌剂组合施用。

[0342] 在一些实施方案中,抗癌剂是激素阻断疗法。激素阻断疗法包括使用阻断雌激素的产生或阻断雌激素受体的剂。在一些实施方案中,激素阻断疗法包括使用雌激素受体调节剂和/芳香酶抑制剂。雌激素受体调节剂包括三苯乙烯衍生物(例如他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、3-羟基他莫昔芬、艾多昔芬(idoxifene)、TAT-59(4-羟基他莫昔芬的磷酸化衍生物)和GW5638(他莫昔芬的羧酸衍生物));非类固醇雌激素受体调节剂(例如雷洛昔芬(raloxifene)、LY353381(SERM3)和LY357489);类固醇雌激素受体调节剂(例如ICI-182,780)。芳香酶抑制剂包括类固醇芳香酶抑制剂和非类固醇芳香酶抑制剂。类固醇芳香酶抑制剂包括但不限于依西美坦(exemestane)。非类固醇芳香酶抑制剂包括但不限于阿那曲唑(anastrozole)和来曲唑(letrozole)。

[0343] 在某些实施方案中,本文公开的化合物与一种或多种被动免疫疗法组合使用,所述一种或多种被动免疫疗法包括但不限于裸的单克隆抗体药物和缀合的单克隆抗体药物。可使用的裸的单克隆抗体药物的实例包括但不限于利妥昔单抗(rituximab),即一种针对CD20抗原的抗体;曲妥珠单抗(trastuzumab),即一种针对HER2蛋白的抗体;阿仑珠单抗(alemtuzumab),即一种针对CD52抗原的抗体;西妥昔单抗(cetuximab),即一种针对EGFR蛋白的抗体;以及贝伐珠单抗(bevacizumab),其是VEGF蛋白的一种抗血管生成抑制剂。

[0344] 缀合的单克隆抗体的实例包括但不限于经放射性标记抗体替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan);经放射性标记抗体托西莫单抗(tositumomab);以及含有卡利奇霉素(calicheamicin)的免疫毒素奥佐米星吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin);BL22,即一种抗CD22单克隆抗体-免疫毒素缀合物;经放射性标记抗体诸如OncoScint(注册商标)和ProstaScint(注册商标);维布妥昔单抗(brentuximab vedotin);和ado-恩美曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)。

[0345] 可使用的治疗性抗体的其他实例包括但不限于阿昔单抗(abciximab),即一种针对血小板上的糖蛋白IIb/IIIa受体的抗体;达利珠单抗(daclizumab),即一种免疫抑制性人源化抗CD25单克隆抗体;依决洛单抗(edrecolomab),即一种鼠抗17-1A细胞表面抗原IgG2a抗体;BEC2,即一种鼠抗独特型(GD3表位)IgG抗体;IMC-C225,即一种嵌合抗EGFR IgG抗体;VITAXIN(注册商标),即一种人源化抗 α V β 3整联蛋白抗体;Campath 1H/LDP-03,即一种人源化抗CD52 IgG1抗体;Smart M195,即一种人源化抗CD33 IgG抗体;依帕珠单抗(epratuzumab),即一种人源化抗CD22 IgG抗体;Lymphoscan;维西珠单抗(visilizumab);CM3,即一种人源化抗ICAM3抗体;IDEC-114,即一种灵长类动物源化抗CD80抗体;IDEC-131,即一种人源化抗CD40L抗体;IDEC-151,即一种灵长类动物源化抗CD4抗体;IDEC-152,即一种灵长类动物源化抗CD23抗体;SMART抗CD3,即一种人源化抗CD3 IgG;5G1.1,即一种人源化抗补体因子5(C5)抗体;D2E7,即一种人源化抗TNF- α 抗体;CDP870,即一种人源化抗TNF- α Fab片段;IDEC-151,即一种灵长类动物源化抗CD4 IgG1抗体;MDX-CD4,即一种人抗CD4 IgG抗体;CD20-链霉亲和素(+生物素-钇90);CDP571,即一种人源化抗TNF- α IgG4抗体;LDP-02,即一种人源化抗 α 4 β 7抗体;OrthoClone OKT4A,即一种人源化抗CD4 IgG抗体;ANTOVA(注册

商标),即一种人源化抗CD40L IgG抗体;ANTEGREN(注册商标),即一种人源化抗VLA-4IgG抗体;以及CAT-152,即一种人抗TGF- β 2抗体。

[0346] 在一些实施方案中,供与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体组合使用的第二治疗剂包括以下中的一者或多者:阿比特龙(abiraterone);阿巴瑞克(abarelix);阿霉素(adriamycin);放线菌素(actinomycin);阿西维辛(acivicin);阿柔比星(aclarubicin);盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);阿仑珠单抗(alemtuzumab);别嘌呤醇(allopurinol);阿利维甲酸(alitretinoin);六甲蜜胺(altretamine);安波霉素(ambomycin);乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate);氨鲁米特(aminoglutethimide);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);阿米福汀(amifostine);安吡啶(amsacrine);阿那曲唑(anastrozole);安曲霉素(anthracycline);阿瑞匹坦(aprepitant);三氧化二砷(arsenic trioxide);天冬酰胺酶(asparaginase);曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);阿替派(azetepa);阿佐霉素(azotomycin);巴马司他(batimastat);盐酸苯达莫司汀(bendamustine hydrochloride);苯佐替派(benzodepa);贝伐珠单抗(bevacizumab);蓆萨罗丁(bexarotene);比卡鲁胺(bicalutamide);盐酸比生群(bisantrene hydrochloride);二甲磺酸双奈法德(bisnafide dimesylate);比折来新(bizelesin);博莱霉素(bleomycin);硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate);硼替佐米(bortezomib);布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明(bropiramine);白消安(busulfan);放线菌素C(cactinomycin);卡普甾酮(calusterone);卡醋胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂(carboplatin);卡莫司汀(carmustine);盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride);卡折来新(carzelesin);卡培他滨(capecitabine);西地芬戈(cedefingol);西妥昔单抗(cetuximab);苯丁酸氮芥(chlorambucil);西罗霉素(cirolemycin);顺铂(cisplatin);克拉屈滨(cladribine);氯法拉滨(clofarabine);甲磺酸克立那托(crisnatol mesylate);环磷酰胺(cyclophosphamide);阿糖胞苷(cytarabine);达卡巴嗪(dacarbazine);达沙替尼(dasatinib);盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride);更生霉素(dactinomycin);阿法达贝泊汀(darbepoetin alfa);地西他滨(decitabine);地加瑞克(degarelix);地尼白介素-2(denileukin diftitox);右奥马铂(dexormaplatin);盐酸右雷佐生(dexrazoxane hydrochloride);地扎胍宁(dezaguanine);甲磺酸地扎胍宁(dezaguanine mesylate);地吡酮(diaziqune);多西他赛(docetaxel);多柔比星(doxorubicin);盐酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride);屈洛昔芬(droloxifene);柠檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate);丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸(eflornithine hydrochloride);依沙芦星(elsamitrucin);艾曲泊帕乙醇胺(eltrombopag olamine);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表柔比星(epirubicin hydrochloride);阿法依伯汀(epoetin alfa);厄布洛唑(erbulozole);盐酸厄洛替尼(erlotinib hydrochloride);盐酸依索比星(esorubicin hydrochloride);雌氮芥(estramustine);雌氮芥磷酸钠(estramustine phosphate sodium);依他硝唑(etanidazole);依托泊苷(etoposide);磷酸依托泊苷(etoposide phosphate);氯苯乙噻

胺(etoprine);依维莫司(everolimus);依西美坦(exemestane);盐酸法倔唑(fadrozole hydrochloride);法扎拉滨(fazarabine);芬维A胺(fenretinide);非格司亭(filgrastim);氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate);氟尿嘧啶(fluorouracil);氟西他滨(flurorocitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠(fostriecin sodium);氟维司群(fulvestrant);吉非替尼(gefitinib);吉西他滨(gemcitabine);盐酸吉西他滨(gemcitabine hydrochloride);吉西他滨顺铂(gemcitabine cisplatin);奥佐米星吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin);乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate);乙酸组胺瑞林(histreltin acetate);羟基脲(hydroxyurea);盐酸伊达比星(idarubicin hydrochloride);异环磷酰胺(ifosfamide);利莫福辛(limofosine);替伊莫单抗(ibrutinib tiuxetan);伊达比星(idarubicin);异环磷酰胺(ifosfamide);甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate);咪喹莫德(imiquimod);白介素II(interleukin II)(包括重组白介素II或r112)、干扰素 α -2a(interferon α -2a);干扰素 α -2b(interferon α -2b);干扰素 α -n1(interferon α -n1);干扰素 α -n3(interferon α -n3);干扰素 β -1a(interferon β -1a);干扰素 γ -1b(interferon γ -1b);异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride);伊沙匹隆(ixabepilone);乙酸兰瑞肽(lanreotide acetate);拉帕替尼(lapatinib);来那度胺(lenalidomide);来曲唑(letrozole);乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);甲酰四氢叶酸钙(leucovorin calcium);乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate);左旋咪唑(levamisole);脂质体阿糖胞苷(liposomal cytarabine);盐酸利阿唑(liarozole hydrochloride);洛美曲索钠(lometrexol sodium);洛莫司汀(lomustine);盐酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride);马索罗酚(masoprocol);美登素(maytansine);盐酸二氯甲基二乙胺(mechlorethamine hydrochloride);乙酸甲地孕酮(megestrol acetate);乙酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑(melphalan);美诺立尔(menogaril);巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤(methotrexate);甲氨蝶呤钠(methotrexate sodium);甲氧沙林(methoxsalen);氯苯氨啉(metoprine);美乌替派(meturedopa);米丁度胺(mitindomide);米托克星(mitocarcin);丝裂红素(mitocromin);丝裂吉霉素(mitogillin);丝裂马菌素(mitomalcin);丝裂霉素C(mitomycin C);米托司培(mitosper);米托坦(mitotane);盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride);霉酚酸(mycophenolic acid);苯丙酸诺龙(nandrolone phenpropionate);奈拉滨(nelarabine);尼罗替尼(nilotinib);诺考达唑(nocodazole);诺非妥莫单抗(nofetumomab);诺加霉素(nogalamycin);奥法木单抗(ofatumumab);奥普瑞白介素(oprelvekin);奥马铂(ormaplatin);奥沙利铂(oxaliplatin);奥昔舒仑(oxisuran);紫杉醇(paclitaxel);帕利夫明(palifermin);盐酸帕洛诺司琼(palonosetron hydrochloride);帕米膦酸盐(pamidronate);培非格司亭(pegfilgrastim);培美曲塞二钠(pemetrexed disodium);喷司他汀(pentostatin);帕尼单抗(panitumumab);盐酸帕唑帕尼(pazopanib hydrochloride);培美曲塞二钠(pemetrexed disodium);普乐沙福(plerixafor);普拉曲沙(pralatrexate);培加帕酶(pegaspargase);佩里霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺(perfosfamide);哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);

普卡霉素(plicamycin);普洛美坦(plomestane);卟吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);泼尼莫司汀(prednimustine);盐酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride);嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素(puromycin hydrochloride);吡唑呋喃菌素(pyrazofurin);奎纳克林(quinacrine);盐酸雷洛昔芬(raloxifene hydrochloride);拉布立酶(rasburicase);重组HPV二价疫苗;重组HPV四价疫苗;利波腺苷(riboprine);罗谷亚胺(roglitimide);利妥昔单抗(rituximab);罗米地辛(romidepsin);罗米司亭(romiplostim);沙芬戈(safingol);盐酸沙芬戈(safingol hydrochloride);沙格司亭(sargramostim);司莫司汀(semustine);辛曲秦(simtrazene);sipuleucel-T;索拉非尼(sorafenib);磷乙酰天冬氨酸钠(sparfosate sodium);稀疏霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗(spirogermanium hydrochloride);螺莫司汀(spiromustine);螺铂(spiroplatin);链黑菌素(streptonigrin);链脲霉素(streptozocin);磺氯苯脲(sulofenur);苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate);他利霉素(talisomycin);柠檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);盐酸替洛萸醌(teloxantrone hydrochloride);替莫唑胺(temozolomide);替莫泊芬(temoporfin);替西罗莫司(temsirolimus);替尼泊苷(teniposide);替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);沙利度胺(thalidomide);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);噻替派(thiotepa);噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明(tirapazamine);盐酸拓扑替康(topotecan hydrochloride);托瑞米芬(toremifene);托西莫单抗(tositumomab)和I 131碘托西莫单抗(I 131Iodine tositumomab);曲妥珠单抗(trastuzumab);乙酸曲托龙(trestolone acetate);维甲酸(tretinoin);磷酸曲西立滨(triciribine phosphate);三甲曲沙(trimetrexate);葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate);曲普瑞林(triptorelin);盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥(uracil mustard);乌瑞替派(uredepa);戊柔比星(valrubicin);伐普肽(vapreotide);维替泊芬(verteporfin);长春花碱(vinblastine);硫酸长春花碱(vinblastine sulfate);硫酸长春新碱(vincristine sulfate);长春地辛(vindesine);硫酸长春地辛(vindesine sulfate);硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春甘酯(vinglycinate sulfate);硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate);硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏立诺他(vorinostat);伏氯唑(vorozole);折尼铂(zeniplatin);净司他汀(zinostatin);唑来膦酸(zoledronic acid);以及盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)。

[0347] 在一些实施方案中,第二治疗剂是烷基化剂。供与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体组合使用的烷基化剂的实例包括但不限于氮芥(例如二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素等)或三氮烯(达卡巴嗪等)。

[0348] 任选地用于本文所述的方法和组合物中以治疗或预防癌症的其他剂包括铂配位络合物(例如顺铂、卡铂)、蒽二酮(例如米托蒽醌)、被取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴肼)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、氨鲁米特)。

[0349] 在一些实施方案中,第二治疗剂是免疫治疗剂。供与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体组合使用的免疫治疗剂的实例包括但不限于检查点抑制剂(例如抗PD1和抗PD-L1抑制剂)、癌症疫苗(例如sipuleucel-T)、溶瘤性病毒(例如拉他莫基(talimogene laherparepvec))、细胞因子(例如IL-2和INF- α)、CAR-T细胞。

[0350] 在一些实施方案中,第二治疗剂是免疫检查点抑制剂。

[0351] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、OX40激动剂和4-1BB激动剂。

[0352] 在一些实施方案中,检查点抑制剂是程序化细胞死亡蛋白1(PD-1)抑制剂或程序化细胞死亡配体1(PD-L1)抑制剂。在一些实施方案中,PD-1抑制剂或PD-L1抑制剂是针对PD-1或PD-L1的抗体或抗原结合片段。

[0353] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂选自帕博利珠单抗(pembrolizumab)、纳武利尤单抗(nivolumab)、西米普利单抗(cemiplimab)、兰博利珠单抗(lambrolizumab)、AMP-224、信迪利单抗(sintilimab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、多塔利单抗(dostarlimab)(GSK)、PDR001(Novartis)、MGA012(Macrogenics/Incyte)、GLS-010(Arcus/Wuxi)、AGEN2024(Agenus)、西曲利单抗(cetrelimab)(Janssen)、ABBV-181(Abbvie)、AMG-404(Amgen)、BI-754091(Boehringer Ingelheim)、CC-90006(Celgene)、JTX-4014(Jounce)、PF-06801591(Pfizer)和杰诺单抗(genolimzumab)(Apollomics/Genor BioPharma)。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是帕博利珠单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是纳武利尤单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是西米普利单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是兰博利珠单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是AMP-224。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是信迪利单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是特瑞普利单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是卡瑞利珠单抗。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是替雷利珠单抗。

[0354] 在一些实施方案中,PD-L1抑制剂选自阿替利珠单抗(atezolizumab)、阿维利尤单抗(avelumab)和度伐利尤单抗(durvalumab)、ASC22(Alphamab/Ascletis)、CX-072(Cytomx)、CS1001(Cstone)、科西贝利单抗(cosibelimab)(Checkpoint Therapeutics)、INCB86550(Incyte)和TG-1501(TG Therapeutics)。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是阿替利珠单抗。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是阿维利尤单抗。在一些实施方案中,PD-L1抑制剂是度伐利尤单抗。

[0355] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是细胞毒性T淋巴细胞蛋白4(CTLA4)抑制剂。在一些实施方案中,CTLA4抑制剂是针对CTLA4的抗体或抗原结合片段。在一些实施方案中,CTLA4抑制剂是伊匹木单抗(ipilimumab)或曲美木单抗(tremelimumab)。

[0356] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂选自曲美木单抗、伊匹木单抗和AGEN-1884(Agenus)。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是曲美木单抗。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹木单抗。

[0357] 在一些实施方案中,检查点抑制剂是程序化细胞死亡配体2(PD-L2)抑制剂。

[0358] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是OX40激动剂。

[0359] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是4-1BB激动剂。

[0360] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与止吐剂组合使用以治疗由使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体、一种或多种抗癌剂和/或放射疗法所致的恶心或呕吐。止吐剂包括但不限于:神经激肽-1受体拮抗剂、5HT₃受体拮抗剂(诸如昂丹司琼(ondansetron)、格拉司琼(granisetron)、托烷司琼(tropisetron)、帕洛诺司琼(palonosetron)和扎替司琼(zatisetron))、GABAB受体激动剂(诸如巴氯芬(baclofen))、皮质类固醇(诸如地塞米松(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)或其他皮质类固醇)、多巴胺(dopamine)拮抗剂(诸如但不限于多潘立酮(domperidone)、氟哌利多(droperidol)、氟哌啶醇(haloperidol)、氯丙嗪(chlorpromazine)、异丙嗪(promethazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、甲氧氯普胺(metoclopramide))、抗组胺剂(H₁组胺受体拮抗剂,诸如但不限于赛克利嗪(cyclizine)、苯海拉明(diphenhydramine)、茶苯海明(dimenhydrinate)、氯苯甲嗪(meclizine)、异丙嗪(promethazine)、羟嗪(hydroxyzine))、大麻素(cannabinoid)(诸如但不限于大麻(cannabis)、marinol、屈大麻酚(dronabinol))以及其他止吐剂(诸如但不限于三甲氧苯酰胺(trimethobenzamide);姜、愈吐宁(emetrol)、丙泊酚(propofol))。

[0361] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与可用于治疗贫血的剂组合使用。此种贫血治疗剂是例如连续红细胞生成受体活化剂(诸如依泊汀- α (epoetin- α))。

[0362] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与可用于治疗嗜中性白细胞减少症的剂组合使用。可用于治疗嗜中性白细胞减少症的剂的实例包括但不限于调节嗜中性粒细胞的产生和功能的造血生长因子,诸如人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。G-CSF的实例包括非格司亭。

[0363] 在一个实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与非类固醇消炎药物(NSAID)组合施用至哺乳动物。NSAID包括但不限于:阿司匹林(aspirin)、水杨酸(salicylic acid)、龙胆酸(gentisic acid)、水杨酸胆碱镁(choline magnesium salicylate)、水杨酸胆碱(choline salicylate)、水杨酸胆碱镁(choline magnesium salicylate)、水杨酸胆碱(choline salicylate)、水杨酸镁(magnesium salicylate)、水杨酸钠(sodium salicylate)、二氟尼柳(diflunisal)、卡洛芬(carprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、非诺洛芬钙(fenoprofen calcium)、氟比洛芬(flurobiprofen)、布洛芬(ibuprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、萘丁酮(nabutone)、酮咯酸(ketolorac)、酮咯酸氨丁三醇(ketorolac tromethamine)、萘普生(naproxen)、奥沙普秦(oxaprozin)、双氯芬酸(diclofenac)、依托度酸(etodolac)、吲哚美辛(indomethacin)、舒林酸(sulindac)、托美丁(tolmetin)、甲氯灭酸盐(meclofenamate)、甲氯灭酸钠(meclofenamate sodium)、甲灭酸(mefenamic acid)、吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、COX-2特异性抑制剂(诸如但不限于塞来昔布(celecoxib)、罗非昔布(rofecoxib)、伐地昔布(valdecoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、依托昔布(etoricoxib)、罗美昔布(lumiracoxib)、CS-502、JTE-522、L-745 337和NS398)。

[0364] 在一些实施方案中,本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、立体异构体或同位素变体与放射疗法(或放射治疗)组合使用。放射疗法是用电离辐射治疗癌症和

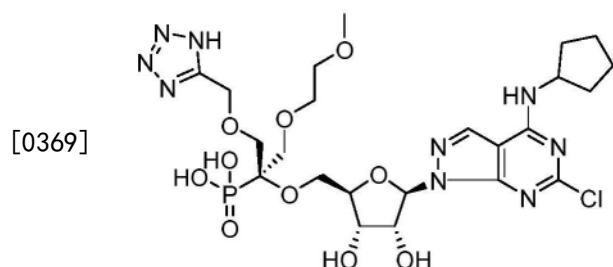
其他疾病。放射疗法任选地用于治疗局部实体肿瘤,诸如皮肤癌、舌癌、喉癌、脑癌、乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、子宫癌和/或宫颈癌。它还任选地用于治疗白血病和淋巴瘤(分别是造血细胞和淋巴系统的癌症)。

[0365] 实施例

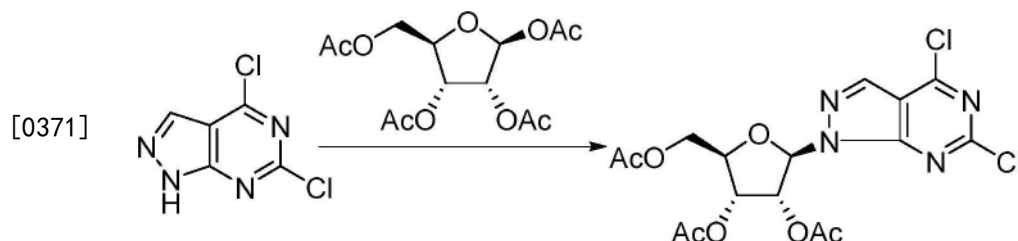
[0366] I. 化学合成

[0367] 除非另外指示,否则试剂和溶剂按从商业供应商接收时的原样使用。无水溶剂和烘干玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。产率未经优化。反应时间是近似的,并且未经优化。除非另外指示,否则柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行。

[0368] 实施例1. ((R)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)膦酸

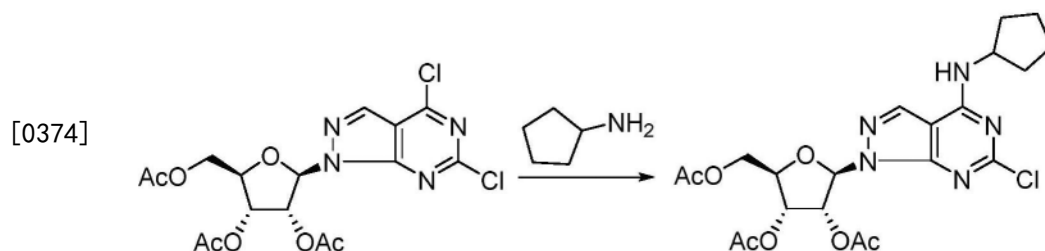


[0370] 步骤A. (2R,3R,4R,5R)-二乙酸2-(乙酰氧基甲基)-5-(4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基酯(1a)



[0372] 在90℃下,将1,2,3,5-四乙酸β-D-呋喃核糖(5.73g,17.99mmol)加热10min,接连地添加4,6-二氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶(1.5g,17.99mmol)和SnCl₄(60mg)。在130℃下将混合物减压加热15min之后,将它冷却至室温,用水稀释,并且用DCM萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤,干燥并浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯,从10:1至5:1)来纯化以产生呈黄色固体的标题化合物(1a)(2.4g,68%)。

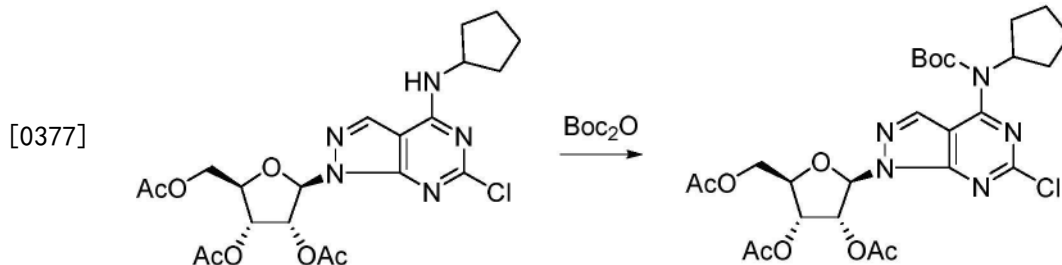
[0373] 步骤B. (2R,3R,4R,5R)-二乙酸2-(乙酰氧基甲基)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基酯(1b)



[0375] 向烘干的烧瓶中添加1a(5.2g,11.63mmol),随后添加乙醇(53.24mL)。向这个溶液中添加三乙胺(2.43mL,17.44mmol),随后添加环戊胺(1.38mL,13.95mmol)。在50℃下将混

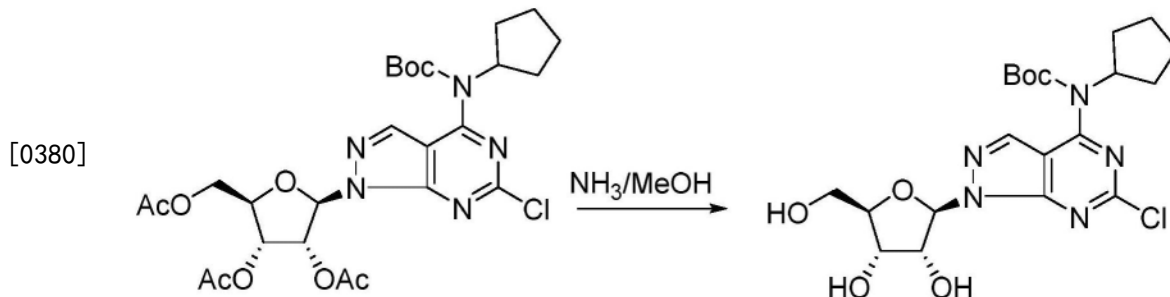
合物搅拌和加热15min之后,将它冷却至室温,浓缩,并且通过柱色谱法(20至45%乙酸乙酯/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(1b)(5.02g,87%)。m/z (ESI, 正离子)=496.1[M+H]⁺。

[0376] 步骤C. (2R,3R,4R,5R)-二乙酸2-(乙酰氧基甲基)-5-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)四氢呋喃-3,4-二基酯(1c)



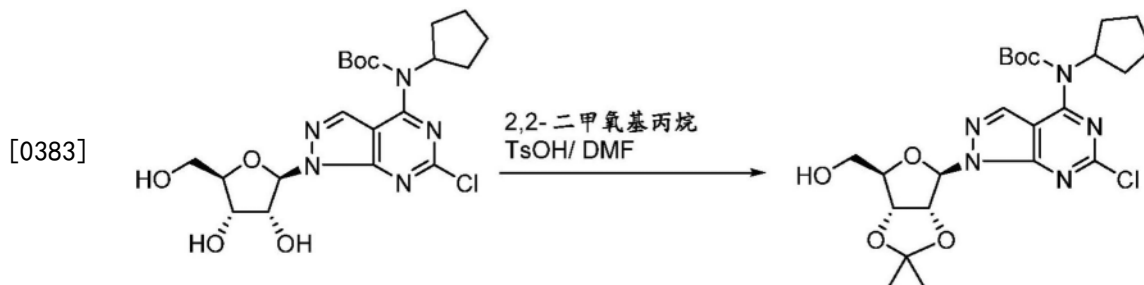
[0378] 向1b(12.6g,25.4mmol)在MeCN(120mL)中的溶液中添加三乙胺(5.14g,50.9mmol),随后添加二碳酸二叔丁酯(44.35g,203.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.31g,2.54mmol)。在将混合物搅拌过夜之后,将它浓缩,并且分配于EtOAc(50mL)与饱和NaHCO₃之间。将有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯:8:1)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(1c)(10.56g,70%产率)。m/z (ESI, 正离子)=596.72[M+H]⁺。

[0379] 步骤D. (6-氯-1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1d)



[0381] 向烘干的烧瓶中添加1c(10.56g,17.78mmol),随后添加氨的甲醇溶液(5.0M,140mL)。将混合物搅拌过夜,接着浓缩。将粗制油状物通过柱色谱法来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(1d)(7.39g,89%产率)。m/z (ESI,正离子)=470.3[M+H]⁺。

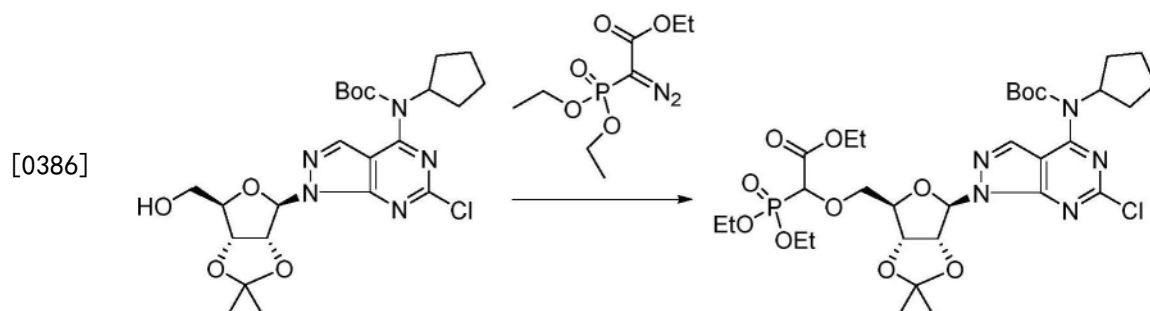
[0382] 步骤E. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(羟基甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1e)



[0384] 向1d(7.39g,15.75mmol)和2,2-二甲氧基丙烷(4.92g,47.27mmol)在DMF(75mL)中

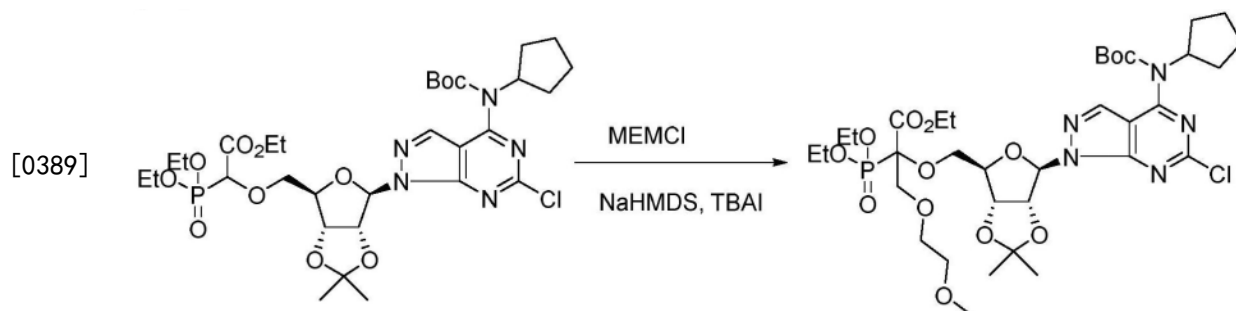
的溶液中添加TsOH·H₂O (0.6g, 3.15mmol)。在70℃下将混合物搅拌1h之后,将它冷却,并且用饱和NaHCO₃ (100mL) 猝灭。将混合物用EtOAc (50mL) 萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将粗制油状物通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯:8:1)来纯化以提供呈黄色固体的标题化合物(1e) (5.5g, 68%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 510.4 [M+H]⁺。

[0385] 步骤F. 2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(1f)



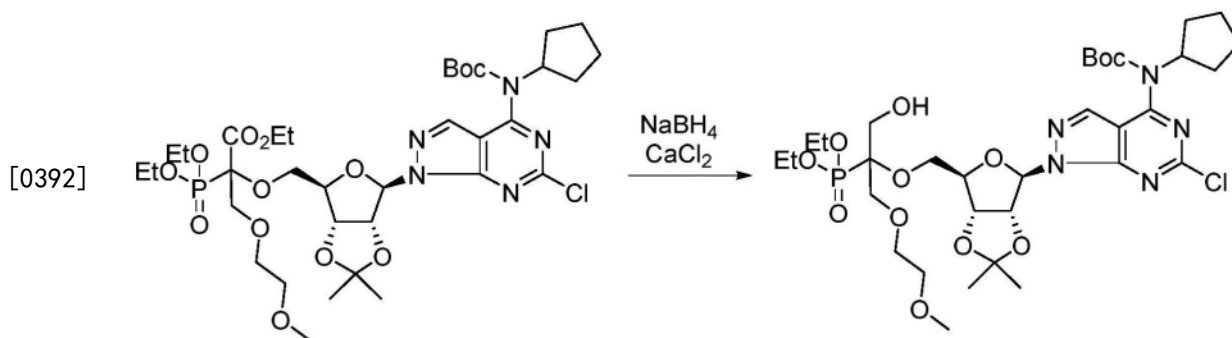
[0387] 在N₂下,向2-重氮基-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(13.5g, 54.13mmol)和1e (5.5g, 10.83mmol)在甲苯(80mL)中的溶液中添加Rh₂(OAc)₄ (0.96g, 2.17mmol)。在95℃下将混合物搅拌过夜之后,将它浓缩,并且通过柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯:5:1)来纯化以提供呈黄色油状物的标题化合物(1f) (6g, 76%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 732.2 [M+H]⁺。

[0388] 步骤G. 2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙酸乙酯(1g)



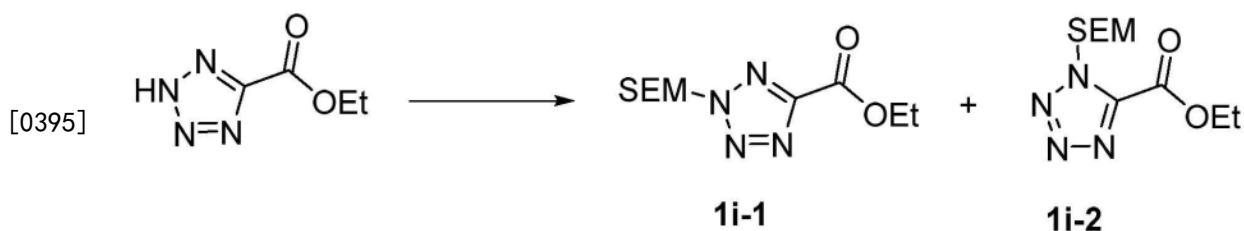
[0390] 在-15℃下,向1f (750mg, 1.02mmol)在THF (20mL)中的溶液中逐滴添加双(三甲基硅烷基)氨化物(1.0M, 在THF中, 1.33mL, 1.33mmol)。在-15℃下搅拌25min之后,添加四正丁基碘化铵(189.19mg, 0.5122mmol),立刻继之以逐滴添加1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(0.41mL, 3.59mmol)。在-15℃下将反应搅拌65min之后,将它用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(0-20%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈无色油状物的标题化合物(1g) (525.3mg, 63%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 820.3 [M+H]⁺。

[0391] 步骤H. (6-氯-1-(((3aR, 4R, 6R, 6aR) -6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1h)



[0393] 在0℃下,向1g (513mg, 0.625mmol) 在乙醇(13mL)中的溶液中添加二氯化钙(143mg, 1.25mmol),立刻继之以添加硼氢化钠(94.6mg, 2.5mmol)。接着将混合物从冰浴移除,并且在室温下将其搅拌3h。将反应冷却回到0℃,接着用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(0-50%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈无色浆状物的标题化合物(1h) (322mg, 66%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 778.3 [M+H]⁺。

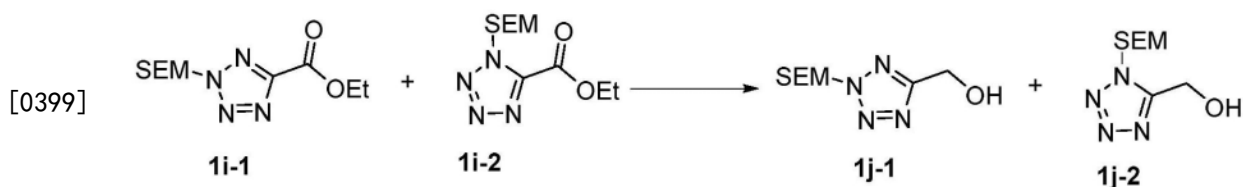
[0394] 步骤I. 2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-甲酸乙酯(1i-1)和1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-甲酸乙酯(1i-2)



[0396] 在0℃下,分三份向四唑-5-甲酸乙酯(70g, 493mmol)在THF(850mL)中的搅拌溶液中添加氢化钠(60%,在矿物油中, 22.7g, 566mmol)。使混合物升温至室温,并且搅拌15min。将混合物冷却回到0℃,并且在10min的时期内逐滴添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(99.4mL, 566mmol)。在使混合物升温至室温并且搅拌2.5h之后,将反应混合物用水猝灭,并且用EtOAc萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(0%至50%乙酸乙酯/己烷,梯度洗脱)对残余物的纯化提供了呈无色油状物的1i-1和1i-2的混合物(114.8g, 85%, 根据¹H NMR是70:30)。

[0397] 注意:1i-1与1i-2的区域异构体比率可从55:45至70:30变化,并且所述比率取决于反应规模和温度(很可能较高反应温度将提供更多1i-1)。

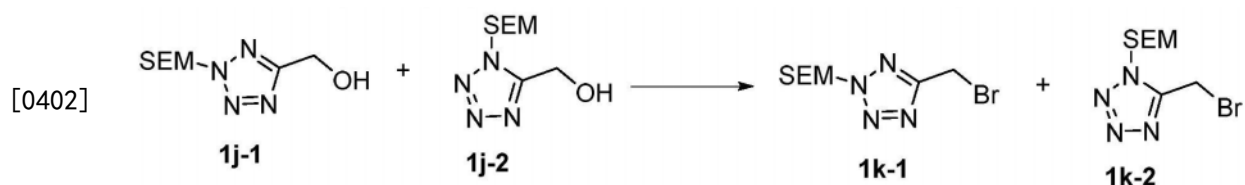
[0398] 步骤J. (2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲醇(1j-1)和(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲醇(1j-2)



[0400] 在0℃下,分三份向1i-1和1i-2(1i-1:1i-2=70:30, 57.4g, 211mmol)在MeOH(450mL)中的搅拌溶液中添加NaBH₄(15.9g, 421mmol)。在0℃下搅拌10min之后,使反应混合物升温至室温,并且观察到剧烈气体逸出(放热反应)。立刻将混合物放回冰浴中。在气体逸

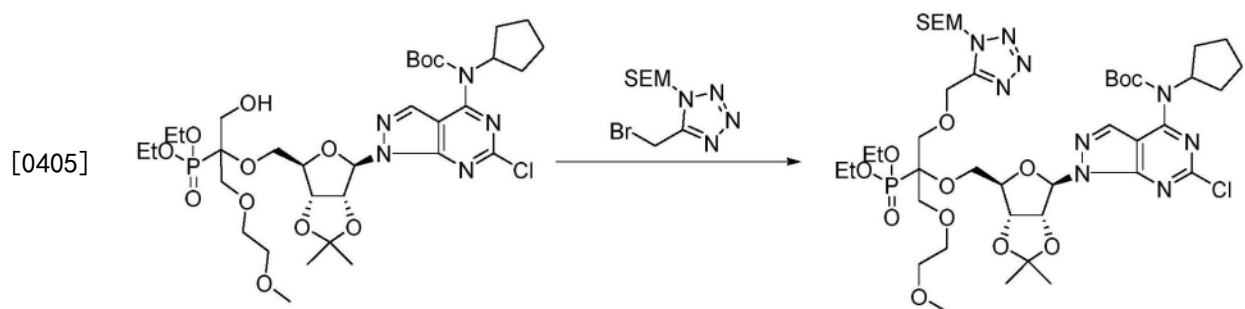
出几乎停止之后,再次使反应混合物升温至室温,并且在室温下再搅拌10min。将混合物冷却至0℃,接着用水猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩以提供呈无色油状物的1j-1和1j-2的混合物(48g,99%,1j-1:1j-2=70:30)。

[0401] 步骤K.5-(溴甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(1k-1)和5-(溴甲基)-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(1k-2)



[0403] 在-40℃下,分三份向1j-1和1j-2(1j-1:1j-2=68:32,32.8g,142mmol)以及三苯基膦(74.7g,285mmol)在DCM(1L)中的搅拌溶液中添加N-溴丁二酰亚胺(50.7g,284mmol)。在相同温度下将混合物搅拌1.5h之后,将它通过饱和 NaHCO_3 水溶液来猝灭。将溶液萃取(3×DCM),并且将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩以产生灰白色固体。将残余物悬浮于己烷(约500mL)中,并且在室温下将悬浮液剧烈搅拌1h。将混合物过滤,并且用己烷冲洗。将滤液减压浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法(0%至40%乙酸乙酯/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供标题化合物(1k-1)(较快洗脱的异构体,25.3g,61%)和1k-2(较慢洗脱的异构体,11.1g,27%)。1k-1的 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.88(s,2H),4.66(s,2H),3.58-3.80(m,2H),0.81-1.05(m,2H),0.01(s,9H)。1k-2的 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.83(s,2H),4.72(s,2H),3.56-3.65(m,2H),0.87-0.99(m,2H),0.01(s,9H)。

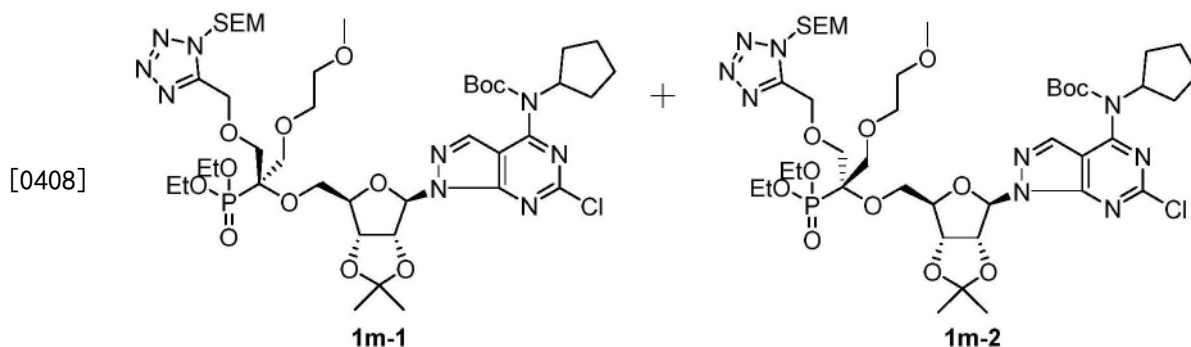
[0404] 步骤L.(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-3-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(11)



[0406] 在0℃下,向1h(320mg,0.411mmol)和1k-2(0.36g,1.23mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加氢化钠(60%矿物油分散液,32.9mg,0.822mmol)。在0℃下将混合物搅拌1h之后,将它用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(0-50%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈浅黄色浆状物的标题化合物(11)(338mg,83%产率)。m/z(ESI,正离子)=990.4[M+H]⁺。

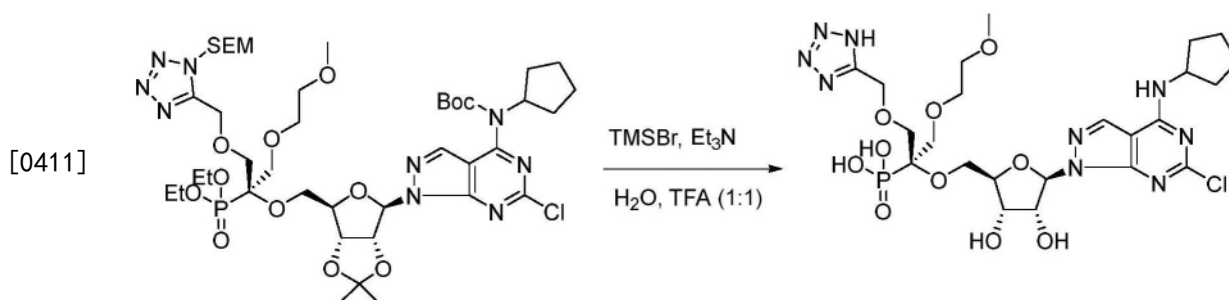
[0407] 步骤M:(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-3-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-

基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1m-1)和(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((S)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-甲氧基乙氧基)-3-((1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(1m-2)



[0409] 通过手性色谱法(CHIRALPAK AD-H, 21×250mm, 5μm, 5% IPA/己烷, 等度洗脱, 以20mL/min的流速)分离非对映异构体的混合物。首先从柱洗脱的异构体任意地指定为1m-1, 并且其次洗脱的另一异构体任意地指定为1m-2。

[0410] 步骤N. ((R)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)磷酸(1)

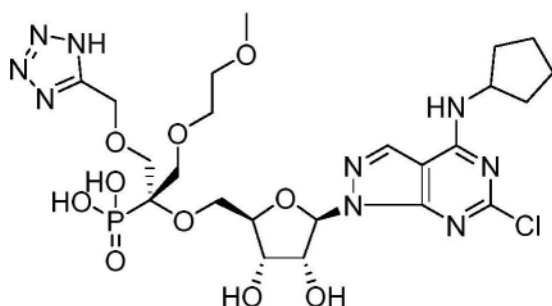


[0412] 在室温下,向1m-1(117mg, 0.118mmol)在MeCN(6mL)中的溶液中添加三乙胺(0.33mL, 2.36mmol),随后逐滴添加溴(三甲基)硅烷(0.24mL, 1.77mmol)。在室温下将混合物搅拌21h之后,将它减压浓缩,并且将所得残余物溶解于H₂O和TFA的1:1混合物(6mL)中。在室温下将混合物搅拌16h。在减压浓缩之后,将所得残余物通过反相HPLC(25-45% ACN H₂O, 0.1% TFA, 梯度洗脱)来纯化以提供呈TFA盐的标题化合物(1)(41.5mg, 45%产率)。m/z (ESI, 正离子)=664.2[M+H]⁺。

[0413] ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δppm 8.07(s, 1H), 6.24-6.15(m, 1H), 4.94(s, 2H), 4.76-4.71(m, 1H), 4.59-4.44(m, 2H), 4.20-4.11(m, 1H), 4.07-3.90(m, 4H), 3.85(d, 2H, J=8.8Hz), 3.62-3.55(m, 2H), 3.51-3.43(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.18-2.01(m, 2H), 1.88-1.74(m, 2H), 1.74-1.54(m, 4H)。

[0414] 实施例2. ((S)-1-((1H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-(2-甲氧基乙氧基)丙烷-2-基)磷酸

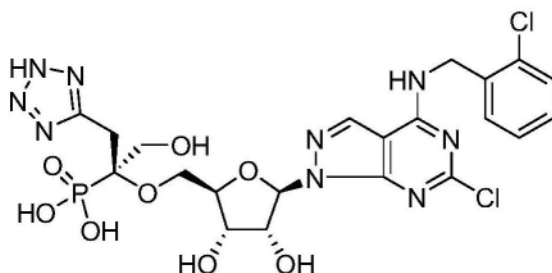
[0415]



[0416] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序,从1m-2制备。 m/z (ESI, 正离子) = 664.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.09 (s, 1H), 6.26-6.11 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.77-4.69 (m, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 4.02-3.80 (m, 5H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 4H)。

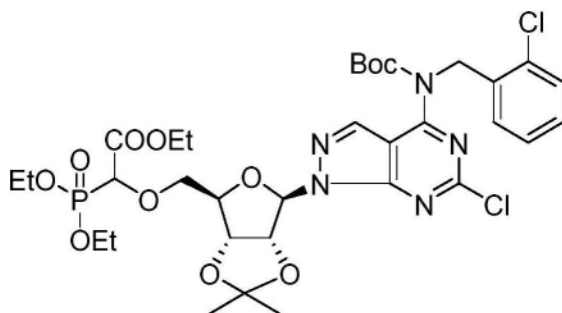
[0417] 实施例3. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((2-氯苯甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

[0418]



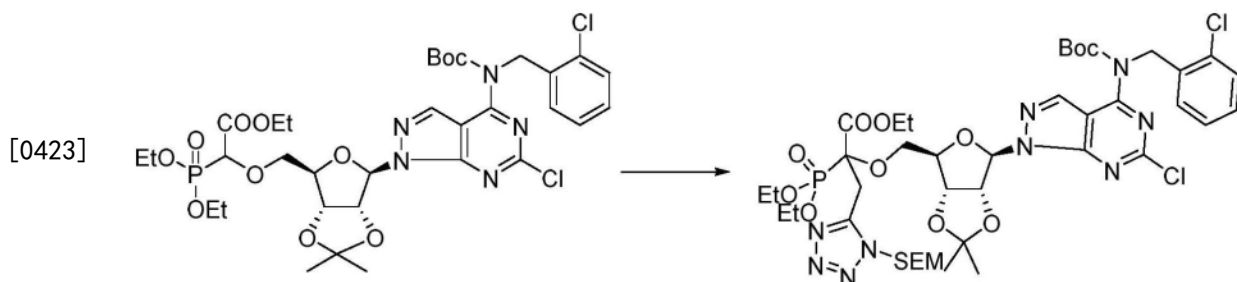
[0419] 步骤A.2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(2-氯苯甲基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)乙酸乙酯(3a)

[0420]



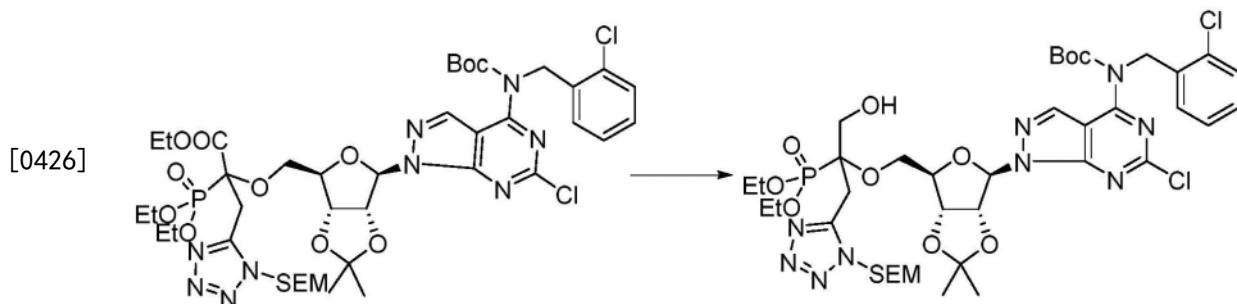
[0421] 标题化合物通过与实施例1步骤A-F中所述的程序类似的程序制备。

[0422] 步骤B.2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(2-氯苯甲基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)丙酸乙酯(3b)



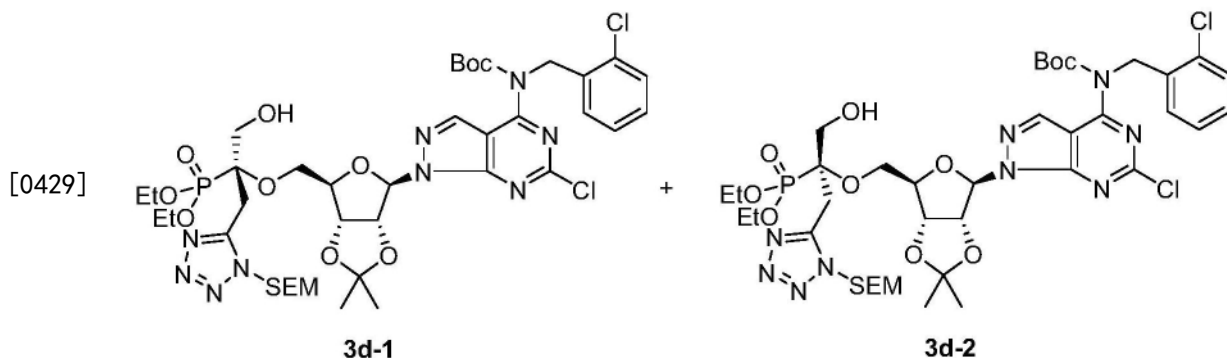
[0424] 在0℃下,向3a (5g, 6.35mmol) 在甲苯 (80mL) 中的溶液中添加TBAI (1.17g, 3.17mmol), 随后缓慢添加1k-2 (3.52g, 12.1mmol) 在甲苯 (15mL) 中的溶液和50%KOH水溶液 (14.2g, 127mmol)。在0℃下将反应混合物搅拌3h之后, 将它用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。将粗制油状物通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=5:1至3:1, 梯度洗脱) 来纯化以提供标题化合物 (3b) (5.2g, 82%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 1000.4 [M+H]⁺。

[0425] 步骤C. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2-氯苯甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3c)



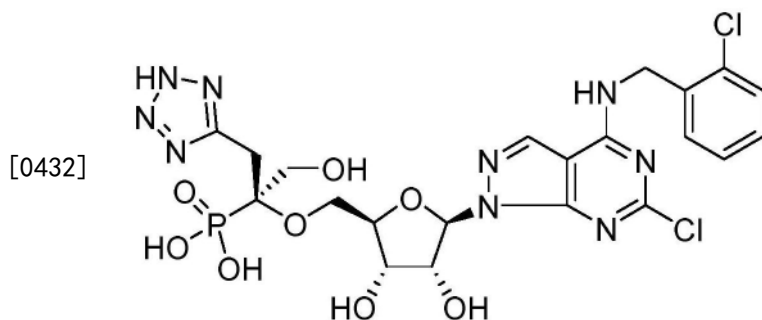
[0427] 在0℃下,向3b (3.5g, 3.5mmol) 在乙醇 (70mL) 中的溶液中添加CaCl₂ (1.36g, 12.25mmol) 和NaBH₄ (463mg, 12.25mmol)。在室温下将反应混合物搅拌4h, 接着用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将所得溶液用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (己烷/乙酸乙酯=2:1至1:1, 梯度洗脱) 来纯化以提供标题化合物 (3c) (2.35g, 70%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 958.3 [M+H]⁺。

[0428] 步骤D. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2-氯苯甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3d-1) 和 (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((S)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(2-氯苯甲基)氨基甲酸叔丁酯 (3d-2)



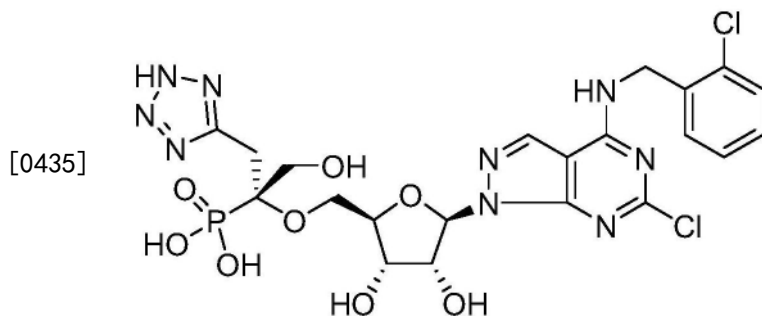
[0430] 通过手性色谱法(CHIRALPAK AD-H, 50×500mm, 20μm, 5%的含有0.1%DEA的IPA/己烷, 梯度洗脱, 70mL/min的流速)分离非对映异构体的混合物。首先从柱洗脱的异构体任意地指定为3d-1, 并且其次洗脱的另一异构体任意地指定为3d-2。

[0431] 步骤E. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((2-氯苯甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸(3)



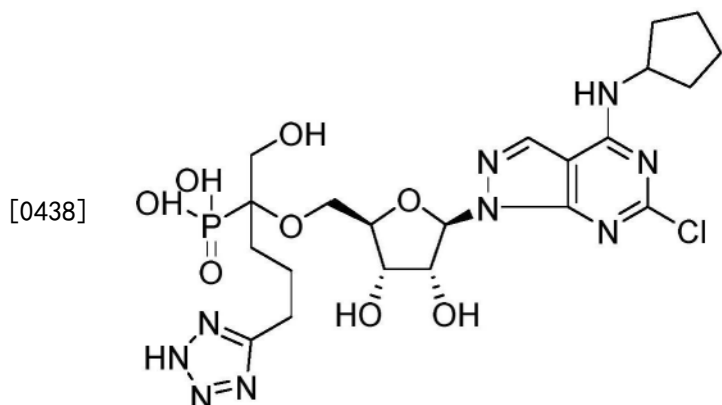
[0433] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序,从3d-1制备。 m/z (ESI, 正离子) = 632.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.99 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 2H), 5.93-5.94 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.6-4.8 (m, 3H), 3.92-4.04 (m, 2H), 3.78-3.85 (m, 2H), 3.47-3.66 (m, 3H), 2.99-3.03 (d, $J=15.2$ Hz, 1H)。

[0434] 实施例4. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-((2-氯苯甲基)氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

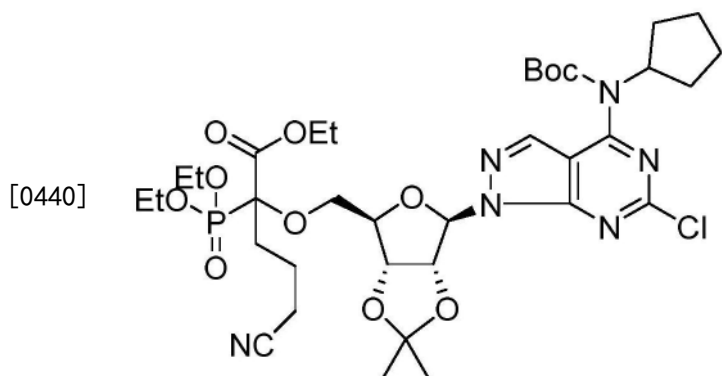


[0436] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序,从3d-2制备。 m/z (ESI, 正离子) = 632.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.95 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.14-7.15 (m, 2H), 5.92-5.93 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 4.6-4.7 (s, 2H), 3.99-4.09 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.46-3.68 (m, 3H), 3.02-3.06 (d, $J=16.4$ Hz, 1H)。

[0437] 实施例5. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-5-(2H-四唑-5-基)戊烷-2-基)膦酸

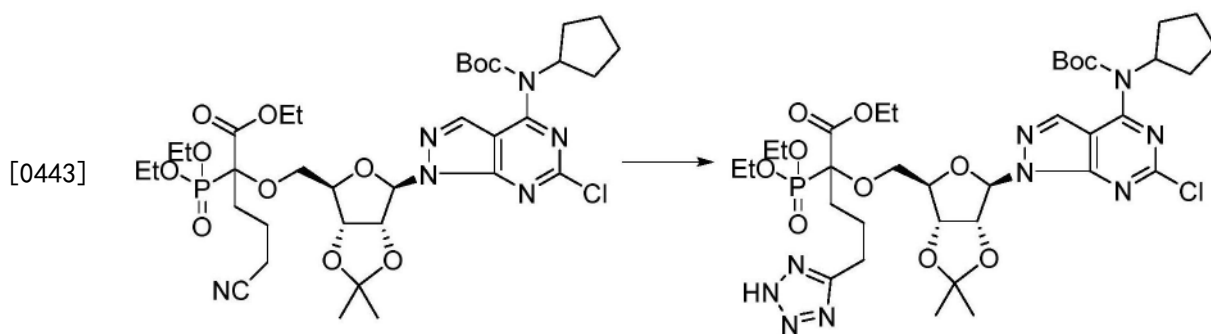


[0439] 步骤A. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-5-氰基-2-(二乙氧基磷酰基)戊酸乙酯(5a)



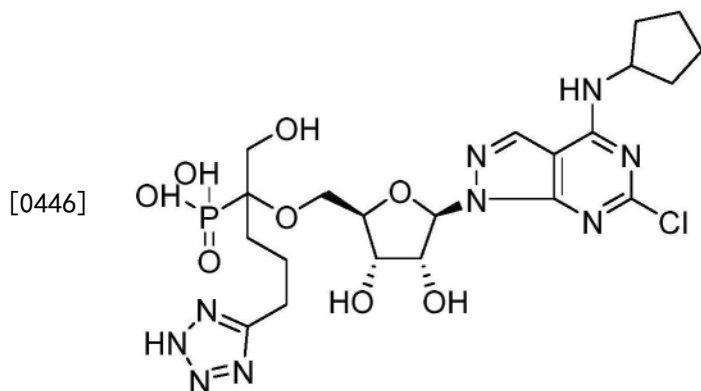
[0441] 在-15℃下,向化合物1f(4.5g,6.2mmol)在THF(60mL)中的溶液中添加NaHMDS(2M,在THF中,4mL,8.1mmol)。在-15℃下将混合物搅拌0.5h,并且添加TBAI(1.13g,3.1mmol)和4-碘丁腈(3.67g,18.6mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2h之后,将它用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供呈黄色油状物的标题化合物(5a)(1.08g,22%产率)。m/z(ESI,正离子)=799.3[M+H]⁺。

[0442] 步骤B. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)-5-(2H-四唑-5-基)戊酸乙酯(5b)



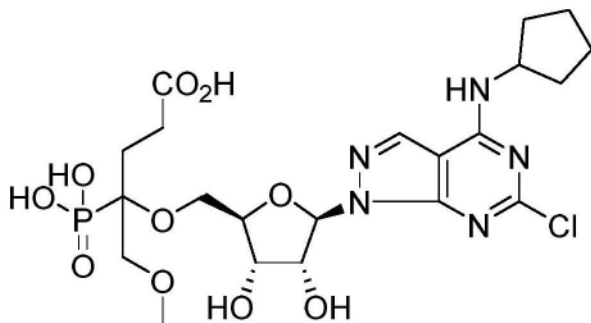
[0444] 在室温下,在 N_2 下,向5a (850mg, 1.06mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中添加 $TMSN_3$ (734mg, 6.38mmol) 和二丁基氧化锡 (263mg, 1.06mmol)。在98℃下将反应混合物搅拌20h之后,将它真空浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法来纯化以提供标呈黄色油状物的标题化合物(5b) (130mg, 14.5%产率)。m/z (ESI, 正离子) = 842.2 $[M+H]^+$ 。

[0445] 步骤C. 2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-羟基-5-(2H-四唑-5-基)戊烷-2-基)膦酸(5)

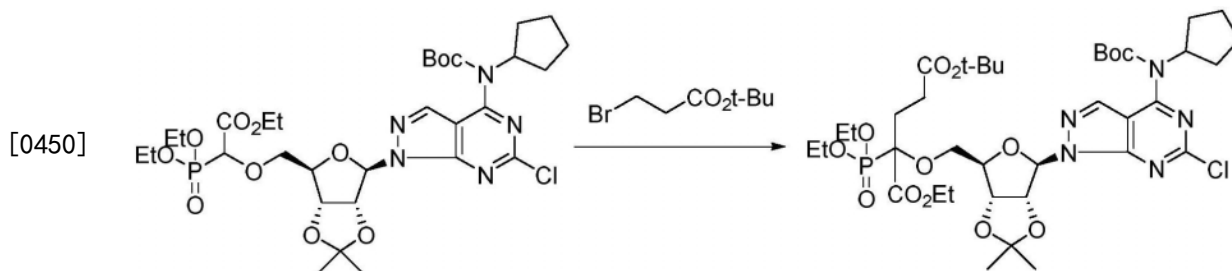


[0447] 标题化合物通过与实施例3步骤C和E中所述的程序类似的程序,从5b制备。m/z (ESI, 正离子) = 604.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7.8-8.0 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 10.4, 3.6Hz, 1H), 4.81-4.9 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.05-4.3 (m, 2H), 3.84-3.64 (m, 4H), 2.42-2.75 (m, 2H), 1.85-2.07 (m, 2H), 1.4-1.84 (m, 10H)。

[0448] 实施例6. 4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-磷酸基戊酸

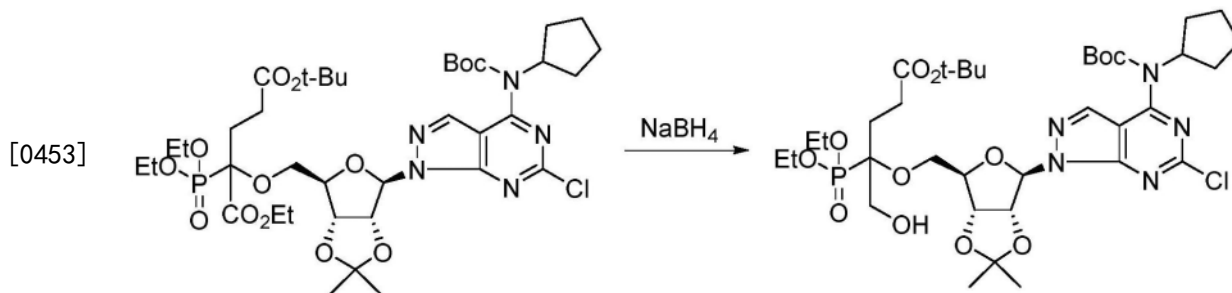


[0449] 步骤A. 2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酰基)戊二酸5-(叔丁基)酯1-乙酯(6a)



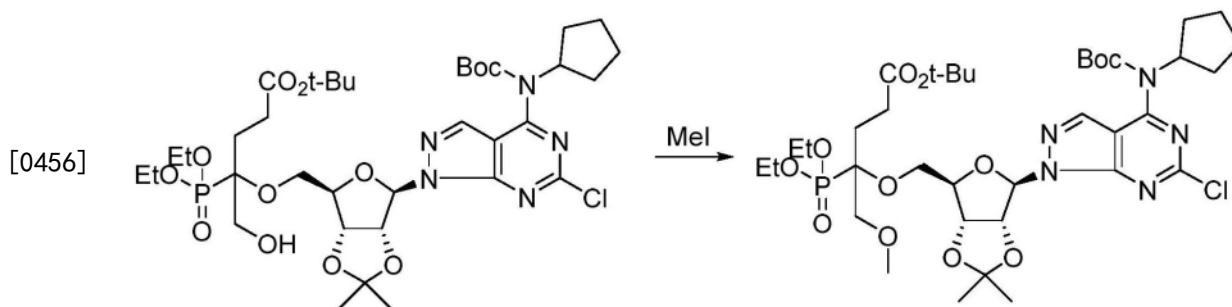
[0451] 在0℃下,向1f (620mg,0.847mmol)在THF(18mL)中的溶液中添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(1.0M,在THF中,3.39mL,3.39mmol)。在搅拌25min之后,添加四正丁基碘化铵(0.16g,0.423mmol),立刻继之以逐滴添加3-溴丙酸叔丁酯(0.42mL,2.54mmol)。在0℃下搅拌75min之后,将反应通过添加饱和NH₄Cl水溶液来猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(0-30%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈无色油状物的标题化合物(6a)(345mg,47%产率)。m/z (ESI,正离子)=860.3[M+H]⁺。

[0452] 步骤B.4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-4-(二乙氧基磷酰基)-5-羟基戊酸叔丁酯(6b)



[0454] 标题化合物通过与实施例3步骤C中所述的程序类似的程序,从6a制备。m/z (ESI,正离子)=818.3[M+H]⁺。

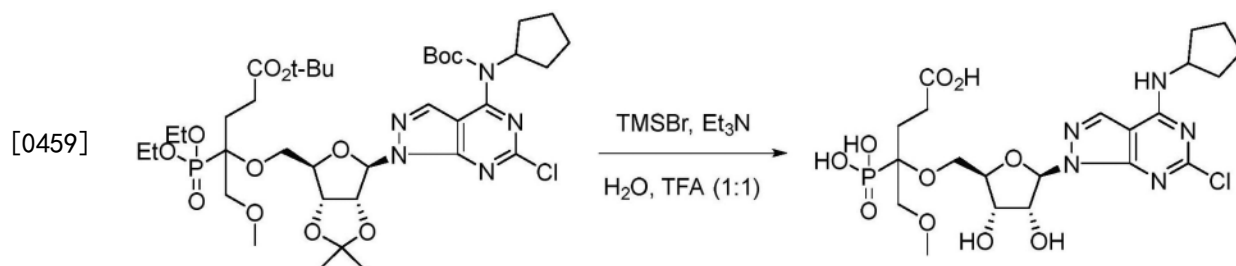
[0455] 步骤C.4-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-4-(二乙氧基磷酰基)-5-甲氧基戊酸叔丁酯(6c)



[0457] 在0℃下,向6b (252mg,0.308mmol)在DMF(2mL)中的溶液中逐滴添加碘代甲烷(0.29mL,4.62mmol)。在这个温度下搅拌5min之后,添加氢化钠(60%矿物油分散液,37mg,0.924mmol)。在0℃下搅拌45min之后,将反应用饱和NH₄Cl水溶液猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(0-30%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈无色浆状物的标题化合物(6c)

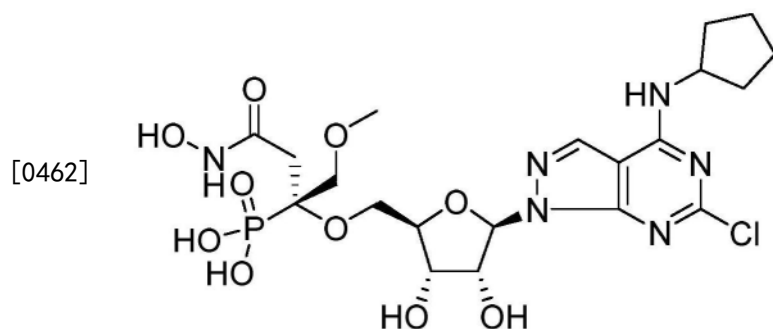
(150mg, 58% 产率)。m/z (ESI, 正离子) = 832.3 [M+H]⁺。

[0458] 步骤D.4-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-5-甲氧基-4-磷酸基戊酸(6)

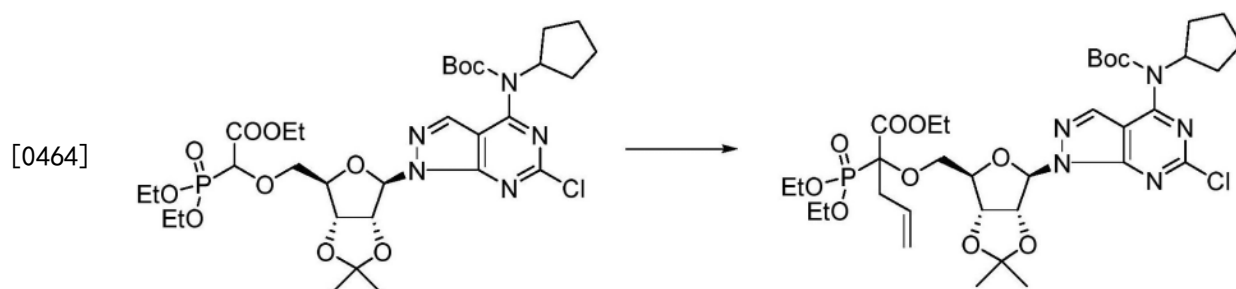


[0460] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序,从6c制备。m/z (ESI, 正离子) = 580.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ_{ppm} 8.21-8.09 (m, 1H), 6.29-6.16 (m, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.60-4.46 (m, 2H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.00-3.76 (m, 2H), 3.76-3.57 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.61-2.40 (m, 2H), 2.30-2.03 (m, 4H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 4H)。

[0461] 实施例7. ((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸



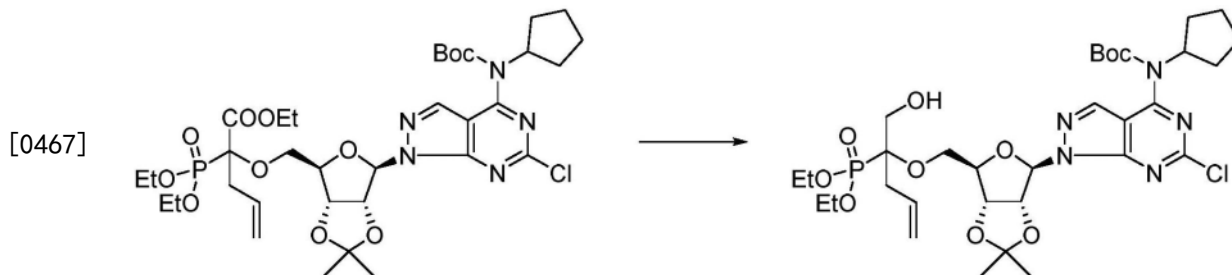
[0463] 步骤A.2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-((叔丁氧基羰基)(环戊基)氨基)-6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-2-(二乙氧基磷酸基)戊-4-烯酸乙酯(7a)



[0465] 在-15℃(冰/盐浴)下,向1f(4.5g, 6.15mmol)在THF(100mL)中的搅拌溶液中逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(1.0M, 在THF中, 8.0mL, 8.0mmol)。在相同温度下搅拌25min之后,在-15℃下添加烯丙基碘(1.68mL, 18.4mmol)。在相同温度下搅拌1h之后,将反应通过添加饱和NH₄Cl水溶液来猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(5%至40%丙酮/己烷,梯度洗脱)对

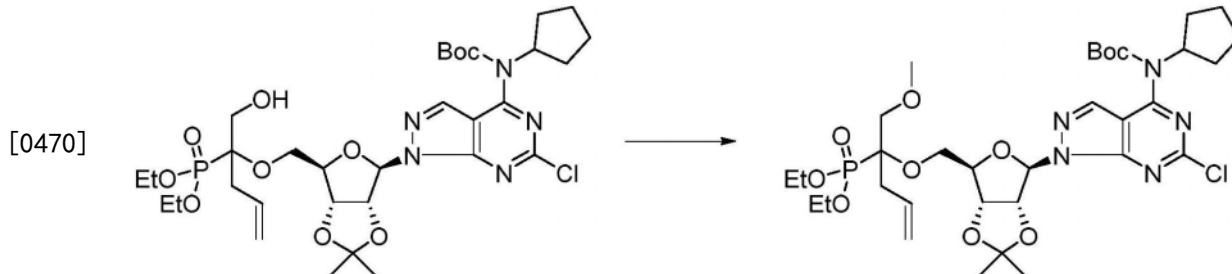
残余物的纯化提供了呈黄色胶状物的标题化合物 (7a) (4.2g, 88%)。m/z (ESI, 正离子) = 772.3 [M+H]⁺。

[0466] 步骤B. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基戊-4-烯-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (7b)



[0468] 在0℃下,向7a (4.2g, 5.44mmol) 在EtOH (82mL) 中的搅拌溶液中添加二氯化钙 (2.72g, 24.5mmol), 随后一次性添加NaBH₄ (926mg, 24.5mmol)。使混合物升温至室温,接着在室温下搅拌2.5h。将混合物冷却至0℃,并且通过添加1H HCl水溶液来猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (1%至5% MeOH/DCM, 梯度洗脱) 对残余物的纯化提供了呈白色泡沫状固体的标题化合物 (7b) (2.97g, 75%)。m/z (ESI, 正离子) = 730.3 [M+H]⁺。

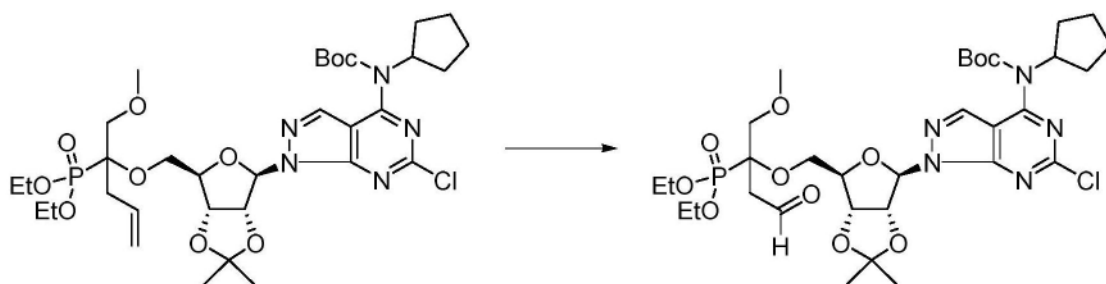
[0469] 步骤C. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-甲氧基戊-4-烯-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (7c)



[0471] 在0℃下,向 (7b) (3.1g, 4.25mmol) 和碘甲烷 (2.9mL, 46.7mmol) 在DMF (20mL) 中的搅拌溶液中一次性添加氢化钠 (60%, 在矿物油中, 509mg, 12.7mmol)。在相同温度下将所得混合物搅拌10min之后,将它通过饱和NH₄Cl水溶液来猝灭。将溶液用EtOAc萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法 (1%至5% MeOH/DCM, 梯度洗脱) 对残余物的纯化提供了呈黄色胶状物的标题化合物 (7c) (1.81g, 57%)。m/z (ESI, 正离子) = 744.3 [M+H]⁺。

[0472] 步骤D. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (7d)

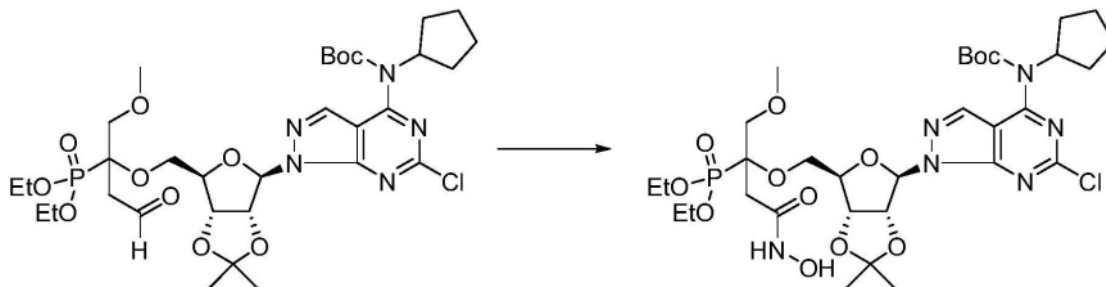
[0473]



[0474] 向7c (1.71g, 2.30mmol) 和2,6-二甲基吡啶 (0.53mL, 4.60mmol) 在THF (74mL) 和水 (37mL) 中的溶液中添加高碘酸钠 (2.95g, 13.8mmol), 随后添加钨酸钾 (VI) 二水合物 (42.3mg, 0.115mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜, 接着用水稀释, 并且用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机层用10%Na₂S₂O₃水溶液、盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(5%至40%丙酮/己烷, 梯度洗脱) 对残余物的纯化提供了呈无色胶状物的标题化合物(7d) (1.55g, 90%)。m/z (ESI, 正离子) = 746.3[M+H]⁺。

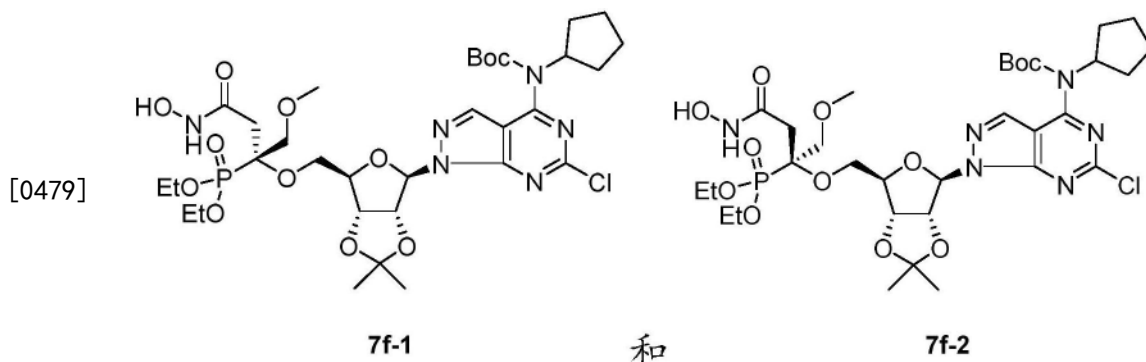
[0475] 步骤E. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(7e)

[0476]



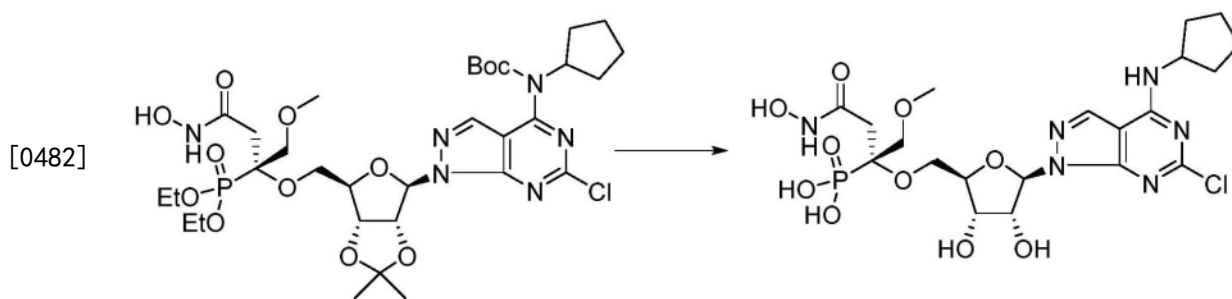
[0477] 在室温下, 向N-羟基丁二酰亚胺 (359mg, 3.11mmol) 和二乙酸碘苯 (1.0g, 3.11mmol) 的混合物中添加MeCN (6.5mL)。将所得深绿色悬浮液冷却至0℃, 添加7d (1.55g, 2.08mmol) 在MeCN (6.5mL) 中的溶液。在相同温度下将混合物再搅拌1h。在0℃下, 向这个无色混浊溶液中添加羟胺溶液 (50wt%, 在水中, 274mg, 4.15mmol)。在使反应升温至室温, 并且搅拌1h之后, 将它用DCM稀释。将溶液用EtOAc萃取, 并且将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(1%至5%MeOH/DCM, 梯度洗脱) 对残余物的纯化提供了呈白色泡沫状固体的标题化合物(7e) (1.26g, 78%)。m/z (ESI, 正离子) = 777.2[M+H]⁺。

[0478] 步骤F. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(7f-1) 和 (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(7f-2)



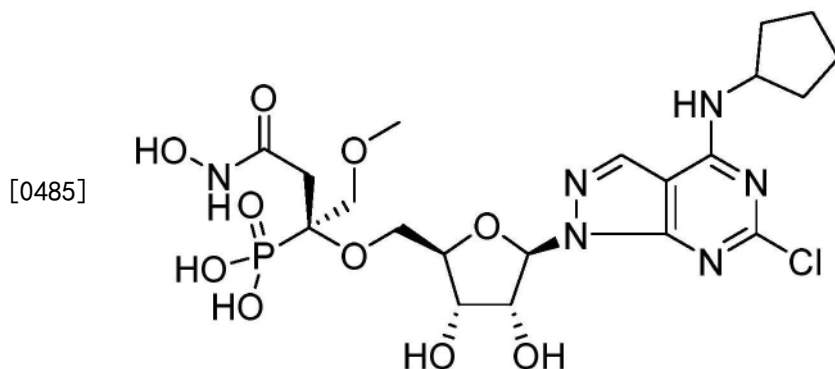
[0480] 通过手性柱(CHIRALPAK AD-H, 21×250mm, 5 μ m, 10% IPA/己烷, 等度洗脱, 20mL/min的流速)分离非对映异构体。首先从柱洗脱的异构体任意地指定为7f-1, 其次洗脱的另一异构体任意地指定为7f-2。

[0481] 步骤G. (2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸(7)



[0483] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序, 从7f-1制备。 m/z (ESI, 正离子) = 581.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.14 (1H, m), 6.24-6.20 (1H, m), 4.73 (1H, t, $J=4.0$ Hz), 4.58-4.46 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 4.08-4.04 (1H, m), 3.87-3.79 (2H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.30 (3H, s), 2.82-2.66 (2H, m), 2.14-2.06 (2H, m), 1.83-1.57 (6H, m)。

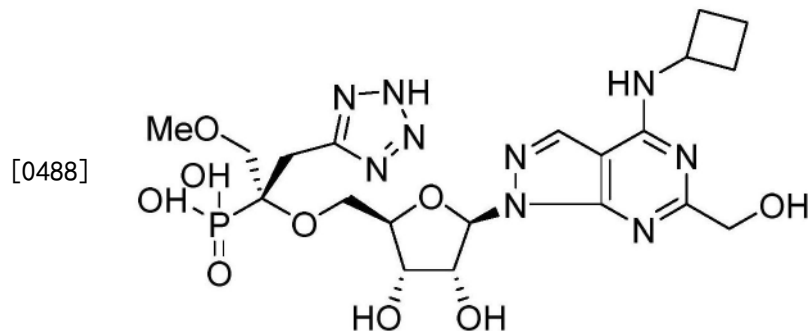
[0484] 实施例8. ((R)-(2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-4-(羟基氨基)-1-甲氧基-4-氧代丁烷-2-基)膦酸



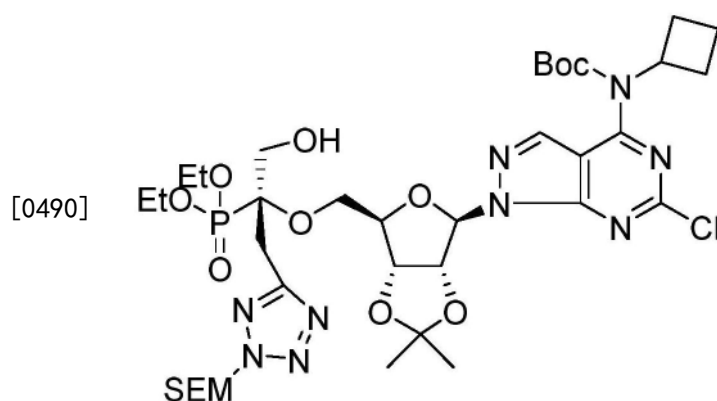
[0486] 标题化合物通过与实施例1步骤N中所述的程序类似的程序, 从7f-2制备。 m/z (ESI, 正离子) = 581.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.18-8.13 (1H, m), 6.24-6.19 (1H,

m), 4.74 (1H, t, J=4.0Hz), 4.58-4.47 (2H, m), 4.17-4.14 (1H, m), 4.03-4.00 (1H, m), 3.95-3.92 (1H, m), 3.87-3.82 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.55 (3H, s), 2.77-2.73 (2H, m), 2.13-2.08 (2H, m), 1.83-1.59 (6H, m)。

[0487] 实施例9. ((R)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(4-(环丁基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸

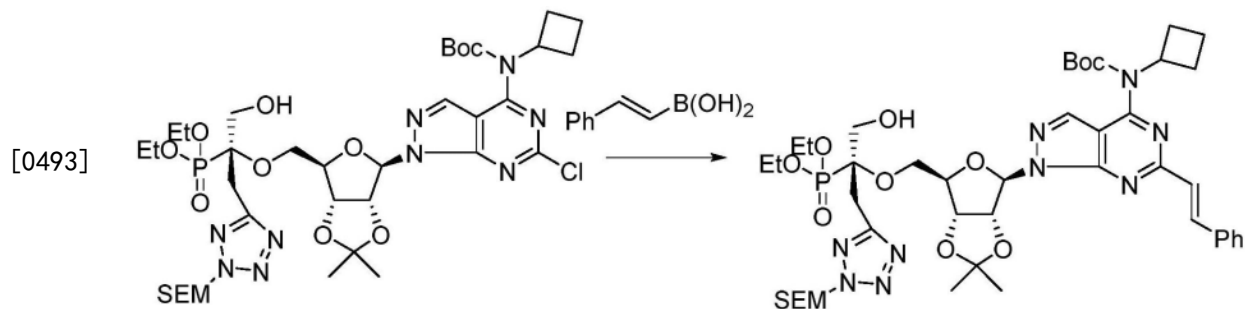


[0489] 步骤A. (6-氯-1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-((((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环丁基)氨基甲酸叔丁酯(9a)



[0491] 标题化合物通过与实施例3步骤A-D中所述的程序类似的程序制备。

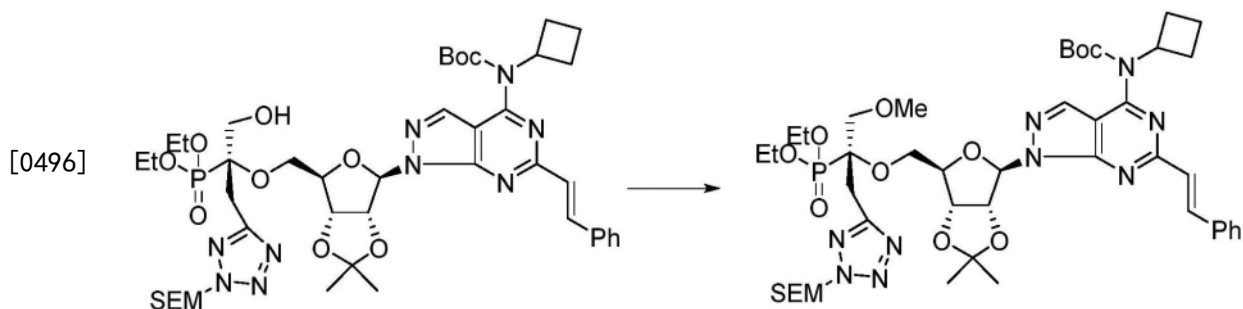
[0492] 步骤B. 环丁基(1-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-((((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-6-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(9b)



[0494] 向装有9a (220mg, 0.25mmol) 的烧瓶中添加THF (5.3mL) 和水 (1.77mL)。向这个混合

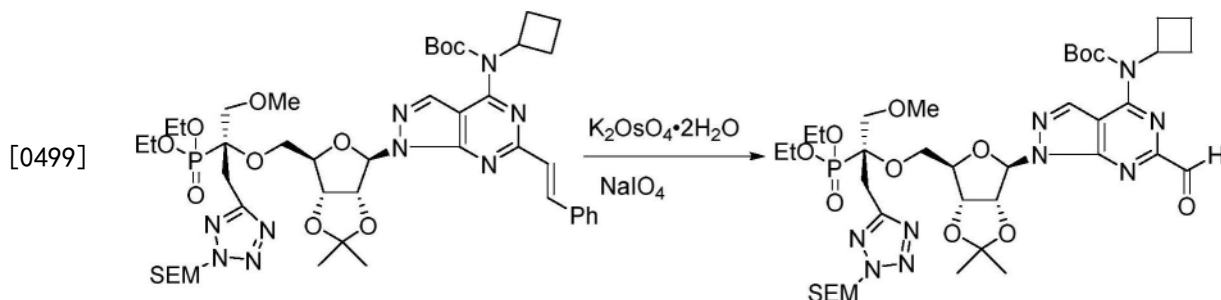
物中添加苯乙基硼酸(56.7mg, 0.37mmol)和碳酸钠(70.9mg, 0.67mmol)。在将反应混合物用氩气吹扫之后, 添加四(三苯基膦)钯(0)(28.6mg, 0.02mmol), 并且再次将混合物用氩气吹扫。在85℃下将反应加热17h。在将反应冷却至室温之后, 将它用水猝灭, 并且用EtOAc萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(10%至25%丙酮/己烷)来纯化以提供呈浅黄色泡沫状物的标题化合物(9b)(210mg, 89%)。m/z (ESI, 正离子) = 956.4 [M+H]⁺。

[0495] 步骤C. 环丁基(1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-甲氧基-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-6-((E)-苯乙基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(9c)



[0497] 标题化合物通过与实施例7步骤C中所述的程序类似的程序, 从9b制备。m/z (ESI, 正离子) = 970.5 [M+H]⁺

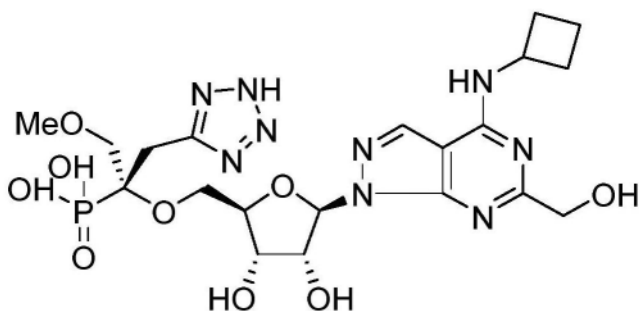
[0498] 步骤D. 环丁基(1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-甲氧基-3-(2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-6-甲酰基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(9d)



[0500] 向装有9c(173mg, 0.18mmol)的烧瓶中添加THF(5.94mL)和水(2.97mL)。向这个溶液中添加2,6-二甲基吡啶(0.04mL, 0.36mmol)和高碘酸钠(229mg, 1.07mmol), 随后添加钨酸钾(3.3mg, 0.01mmol)。在室温下将反应混合物搅拌6.5h之后, 将它用水猝灭, 并且用EtOAc萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且浓缩以提供呈无色油状物的粗产物(9d)(159mg), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。m/z (ESI, 正离子) = 896.4 [M+H]⁺

[0501] 步骤E. ((R)-2-(((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(4-(环丁基氨基)-6-(羟基甲基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-1-甲氧基-3-(2H-四唑-5-基)丙烷-2-基)膦酸(9)

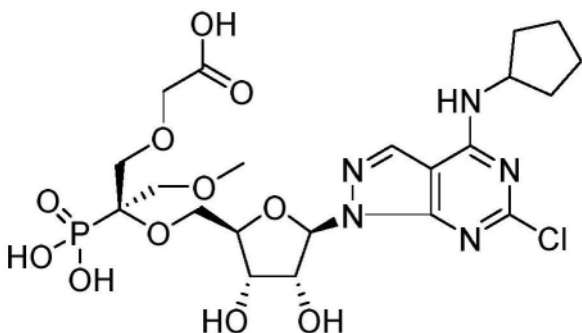
[0502]



[0503] 标题化合物通过与实施例3步骤C和E中所述的程序类似的程序,从9d制备。 m/z (ESI, 正离子) = 572.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8.41-8.27 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 4.56-4.80 (m, 5H), 4.25 (q, $J=4.73$ Hz, 1H), 4.09-4.18 (m, 1H), 3.93 (br dd, $J=9.65$, 4.38Hz, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.52-3.67 (m, 2H), 3.37-3.49 (m, 1H), 3.20-3.21 (m, 3H), 2.43-2.68 (m, 2H), 2.11-2.30 (m, 2H), 1.83-2.06 (m, 2H)。

[0504] 实施例10. 2-((S)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-甲氧基-2-磷酸基丙氧基)乙酸

[0505]



[0506] m/z (ESI, 正离子) = 596.2 $[M+H]^+$ 。TFA盐的 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 1.54-1.76 (m, 4H), 1.76-1.88 (m, 2H), 2.04-2.18 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.75 (d, $J=9.35$ Hz, 2H), 3.86-3.96 (m, 3H), 4.03 (dd, $J=10.01$, 4.46Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.17 (q, $J=4.58$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J=4.82$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J=6.87$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J=4.82$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J=4.39$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H)。

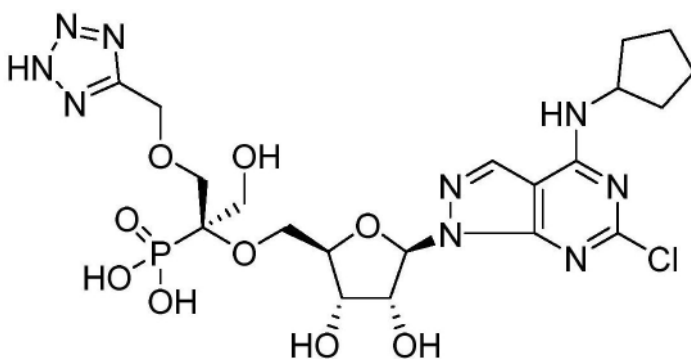
[0507] 实施例11-24: 实施例11-24如实施例1-10和25中所述来合成。

[0508]

实 施 例	M+H 实 测值	MW	实 施 例	M+H 实 测值	MW
11	581.2	580.91	18	590.0	589.93
12	643.2	643	19	576.3	575.9
13	575.2	574.91	20	576.3	575.9
14	538.2	537.89	21	592.2	591.9
15	579.2	578.94	22	672.1	672.05
16	564.0	563.89	23	564.1	563.89
17	558.3	557.45	24	606.1	605.93

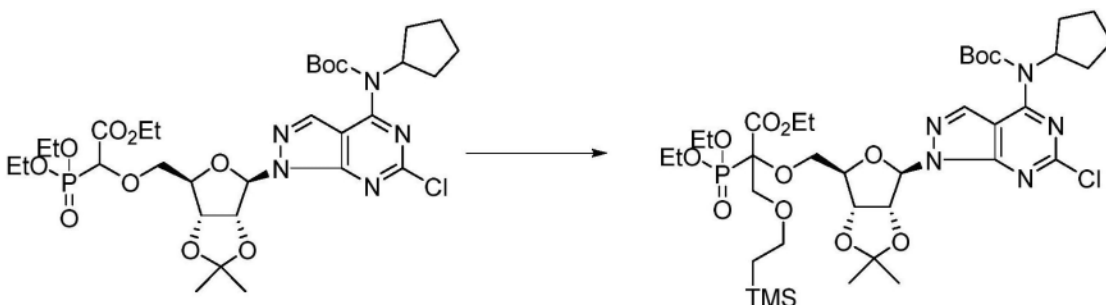
[0509] 实施例25. ((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸

[0510]



[0511] 步骤A.2-[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[叔丁氧基羰基(环戊基)氨基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酰基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)丙酸乙酯(25a)

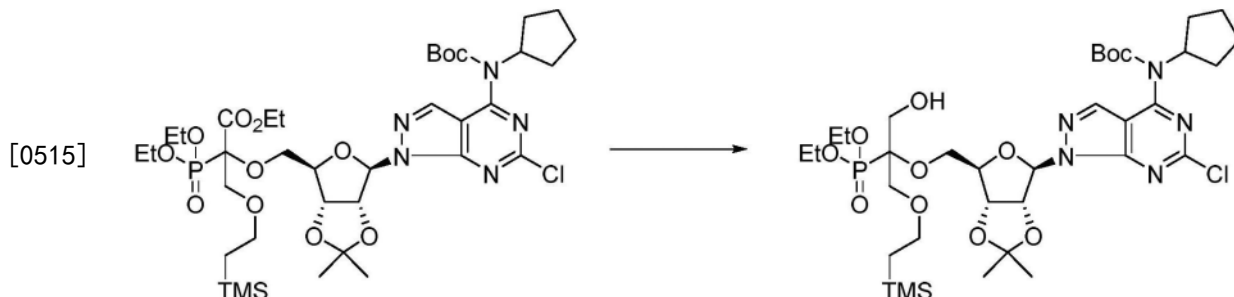
[0512]



[0513] 在-15℃下,向来自实施例1步骤F的化合物(1f) (1.2g,1.64mmol) 在THF (33mL) 中的溶液中逐滴添加双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(1.0M,在THF中,2.13mL,2.13mmol)。在-15℃下搅拌25min之后,添加四正丁基碘化铵(303mg,0.820mmol),立刻继之以将2-(氯甲氧基)乙基[(三甲基)硅烷(0.863mL,4.92mmol)逐滴添加至溶液中。在相同温度下将混合物搅

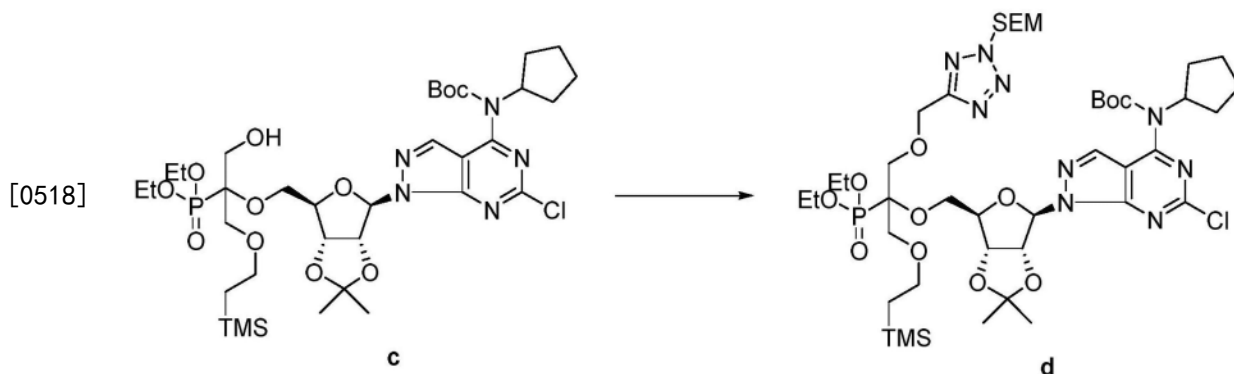
拌1h,接着用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将溶液用 EtOAc 和水稀释,用 EtOAc 萃取。将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(5-30%丙酮/己烷,梯度洗脱)对残余物的纯化提供了呈浅黄色油状物的标题化合物(25a) (1.03g, 73%)。m/z (ESI, 正离子) = 862.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0514] 步骤B.N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-二乙氧基磷酰基-1-(羟基甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)乙氧基]甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]-6-氯-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸叔丁酯(25b)



[0516] 在0℃下,向2-[[[(3aR,4R,6R,6aR)-4-[4-[叔丁氧基羰基(环戊基)氨基]-6-氯-吡啶并[3,4-d]嘧啶-1-基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-6-基]甲氧基]-2-二乙氧基磷酰基-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)丙酸乙酯(25a)(1.03g,1.19mmol)在EtOH(18mL)中的搅拌溶液中添加二氯化钙(596g,5.37mmol),随后一次性添加硼氢化钠(203mg,5.37mmol)。使混合物升温至室温,并且搅拌3h。接着将混合物冷却回到0℃,并且将混合物用1N HCl水溶液猝灭,用EtOAc和水稀释。将溶液萃取(EtOAc),并且将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩。通过硅胶柱色谱法(1-5% MeOH/DCM,梯度洗脱)对残余物的纯化提供了呈白色泡沫状固体的标题化合物(25b)(755mg,77%)。 m/z (ESI,正离子)=820.3[M+H]⁺。

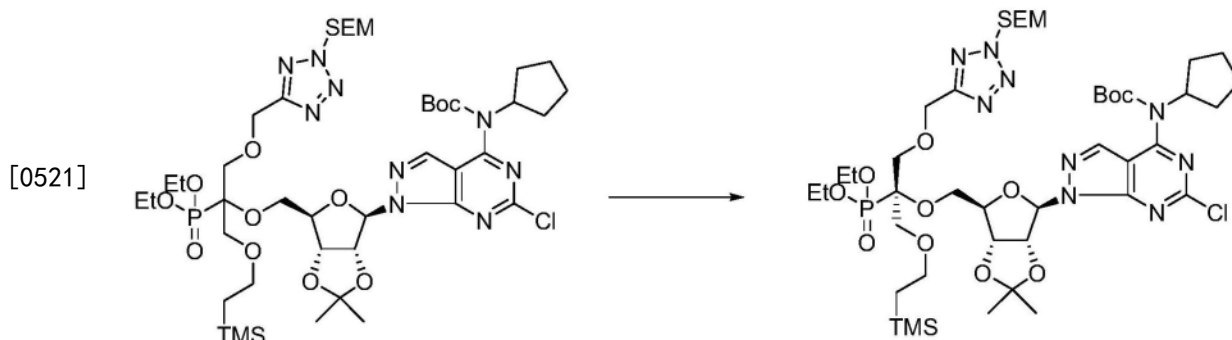
[0517] 步骤C. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-3-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25c)



[0519] 在0℃下,向N-[1-[(3aR,4R,6R,6aR)-6-[[1-二乙氧基磷酰基-1-(羟基甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)乙氧基]甲基]-2,2-二甲基-3a,4,6,6a-四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基]-6-氯-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基]-N-环戊基-氨基甲酸叔丁酯(25b)(632mg,0.770mmol)和5-(溴甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑

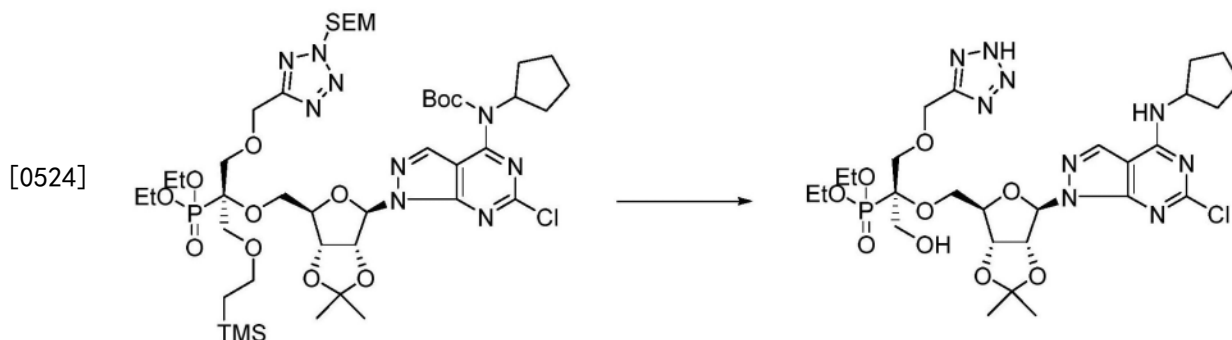
(1k-1) (1.13g, 3.85mmol) 在 DMF (5.0mL) 中的溶液中一次性添加 NaH (60% 矿物油, 77.0mg, 1.93mmol)。在 0℃ 下将混合物搅拌 30min 之后, 将混合物通过饱和 NH_4Cl 水溶液来猝灭, 用 EtOAc 和水稀释。将溶液萃取 (EtOAc), 并且将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 并且减压浓缩。将所得残余物通过快速色谱法 (5-30% 丙酮/己烷, 梯度洗脱) 来纯化以提供呈浅黄色胶状物的标题化合物 (25c) (697mg, 88%)。

[0520] 步骤 D. (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-3-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (25d)



[0522] 通过手性色谱法 (CHIRALPAK, AD-H, 21 × 250mm, 5μm, 5% IPA/己烷, 等度洗脱, 20mL/min 的流速) 分离来自步骤 C 的非对映异构体 (25c), 并且第二洗脱异构体被鉴定为标题化合物 (25d) 并加以收集。

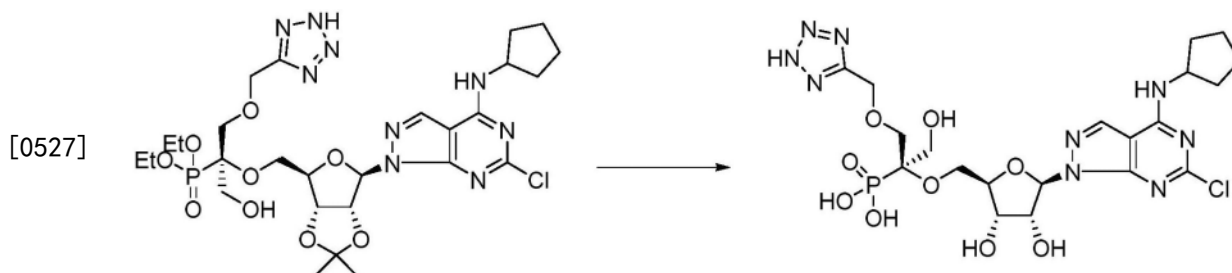
[0523] 步骤 E. ((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)磷酸二乙酯 (25e)



[0525] 在 0℃ 下, 向 (6-氯-1-((3aR, 4R, 6R, 6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-3-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯 (25d) (325mg, 0.315mmol) 在 DCM (16mL) 中的溶液中逐滴添加三氟化硼乙醚络合物 (0.233mL, 1.89mmol)。使反应升温至室温。在室温下搅拌 3.5h 之后, 将反应用三乙胺 (3.6mL) 猝灭, 并且在室温下将所得混合物搅拌 10min。将饱和 NaHCO_3 水溶液 (7.2mL) 添加至混合物中, 并且将溶液用 DCM 和水稀释。将溶液萃取 (DCM), 并且将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 并且减压浓缩。将所得残余物通过快速色谱法 (0-20% MeOH/DCM, 梯度洗脱) 来纯化以提供呈灰白色泡沫状固体的标

题化合物 (25e) (189mg, 86%)。m/z (ESI, 正离子) = 702.3 [M+H]⁺。

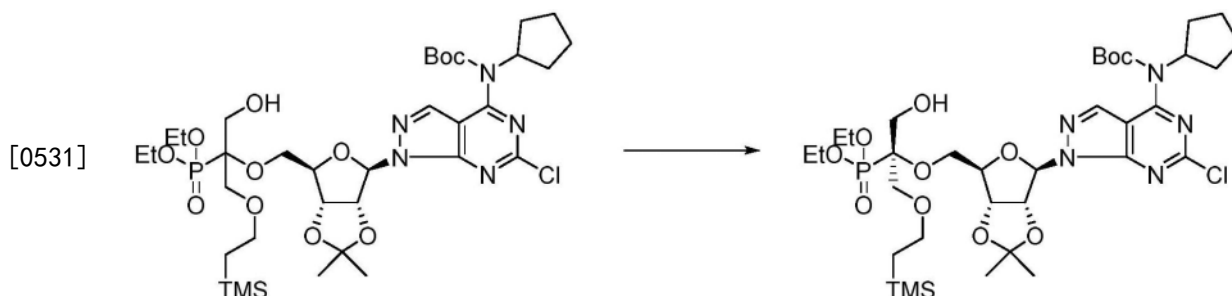
[0526] 步骤F. ((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸(25)



[0528] 在室温下,在氩气氛下,向((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((3aR,4R,6R,6aR)-6-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸二乙酯(25e) (189mg, 0.269mmol)在MeCN(13.5mL)中的溶液中添加三乙胺(0.751mL, 5.38mmol),随后添加溴三甲基硅烷(0.528mL, 4.04mmol)。在室温下将溶液搅拌4h之后,将它减压浓缩。将残余物溶解于TFA/水(1/3, 10mL)中,并且在室温下将它搅拌2h。将混合物减压浓缩,并且将残余物通过反相HPLC(15-40% ACN/H₂O, 0.1% TFA, 梯度洗脱)来纯化以提供呈灰白色固体的标题化合物(25) (TFA盐, 107mg, 55%)。¹H NMR(400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.08(d, J=0.8Hz, 1H), 6.25-6.20(m, 1H), 4.96(s, 2H), 4.72-4.69(m, 1H), 4.57-4.47(m, 2H), 4.19-4.16(m, 1H), 4.08(dd, J=10.4, 4.0Hz, 1H), 4.01-3.92(m, 4H), 3.84(dd, J=12.4, 7.6Hz, 1H), 2.13-2.06(m, 2H), 1.84-1.57(m, 6H); m/z (ESI, 正离子) = 606.1 [M+H]⁺。

[0529] 或者,通过以下步骤G至I制备实施例25((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸。

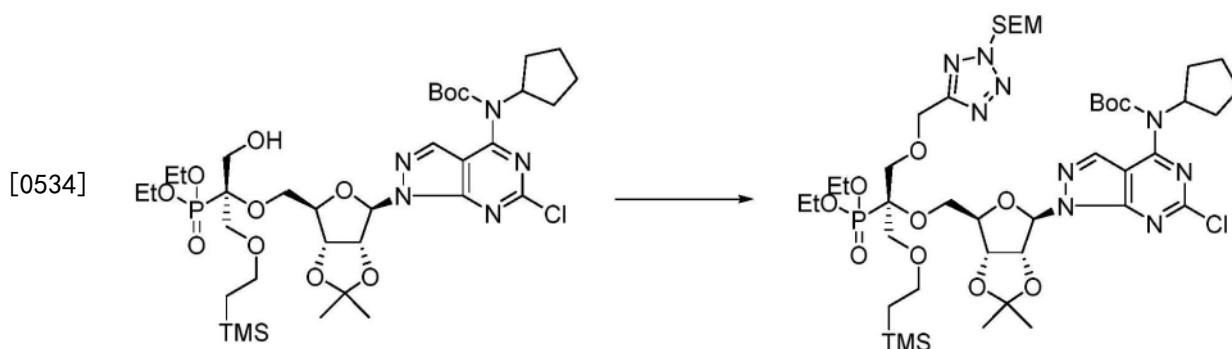
[0530] 步骤G. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25g)



[0532] 通过手性色谱法(CHIRALPAK, AD-H, 21×250mm, 5μm, 5% IPA/己烷, 等度洗脱, 20mL/min的流速)分离来自实施例25步骤B的非对映异构体(25b), 并且第二洗脱异构体被鉴定为标题化合物(25g)并加以收集。

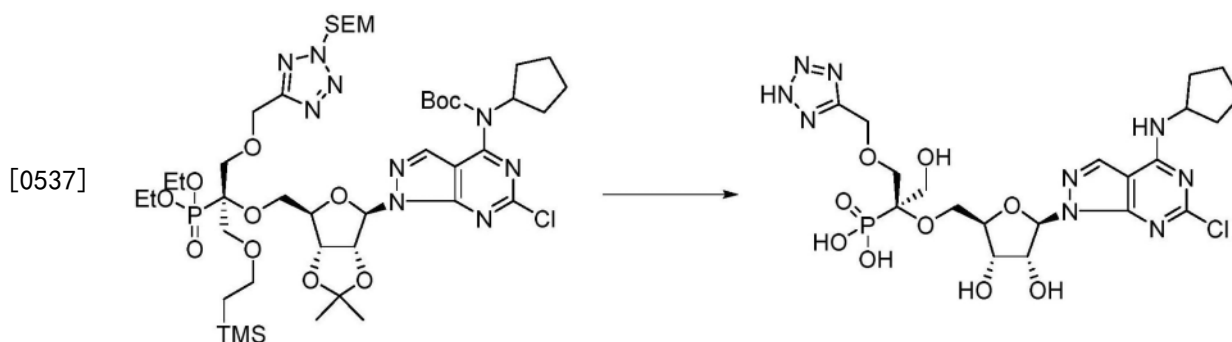
[0533] 步骤H. (6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-3-((2-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25g)

基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25h)



[0535] 在0℃下,向(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-羟基-3-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25g)(2.07g,2.52mmol)和5-(溴甲基)-2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑(1k-1)(2.96g,10.1mmol)在DMF(12.5mL)中的溶液中一次性添加NaH(60%矿物油,252mg,6.31mmol)。在0℃下将混合物搅拌30min之后,将混合物通过饱和NH₄Cl水溶液来猝灭,用EtOAc和水稀释。将溶液萃取(EtOAc),并且将合并的有机层洗涤(盐水),干燥(Na₂SO₄),并且减压浓缩。将所得残余物通过快速色谱法(5-30%丙酮/己烷,梯度洗脱)来纯化以提供呈浅黄色胶状物的标题化合物(25h)(2.2g,84%)。

[0536] 步骤I. ((S)-1-((2H-四唑-5-基)甲氧基)-2-(((2R,3S,4R,5R)-5-(6-氯-4-(环戊基氨基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)-3,4-二羟基四氢呋喃-2-基)甲氧基)-3-羟基丙烷-2-基)膦酸(25)



[0538] 在室温下,在氩气氛下,向(6-氯-1-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(((R)-2-(二乙氧基磷酰基)-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)-3-((2-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-2H-四唑-5-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)甲基)-2,2-二甲基四氢呋喃并[3,4-d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)(环戊基)氨基甲酸叔丁酯(25h)(8.00g,7.75mmol)在MeCN(300mL)中的溶液中添加三乙胺(16.2mL,116mmol),随后添加溴三甲基硅烷(10.1mL,77.5mmol)。在将溶液搅拌15h之后,将它减压浓缩,并且与甲苯共沸蒸馏(2次)。将残余物分配于EtOAc与水之间。收集有机层,并且将水层用EtOAc萃取两次。将合并的有机层用水再次洗涤,并且减压浓缩。将粗制固体溶解于TFA/水(1/1,280mL)中,并且在室温下将它搅拌24h。将混合物减压浓缩,并且将残余物通过反相HPLC(15-35%ACN/H₂O,0.1%TFA,梯度洗脱)来纯化以提供呈白色固体的标题化合物(25)(TFA盐,3.1g,56%)。¹H NMR

(400MHz, 甲醇- d_4) δ 8.08 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.72-4.69 (m, 1H), 4.57-4.47 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 1H), 4.08 (dd, J=10.4, 4.0Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 4H), 3.84 (dd, J=12.4, 7.6Hz, 1H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.84-1.57 (m, 6H); m/z (ESI, 正离子) = 606.1 [M+H]⁺。

[0539] 实施例26-60: 实施例26-60如实施例1-10和25中所述来合成。

[0540]

实 施 例	M+H 实 测值	MW	实 施 例	M+H 实 测值	MW
26	592.2	591.9	44	660.3	660.02
27	592.2	591.9	45	660.2	660.02
28	550.0	549.86	46	552.1	551.87
29	550.0	549.86	47	624.3	623.94
30	564.3	563.89	48	624.1	623.94
31	564.1	563.89	49	562.2	561.87
32	564.2	563.89	50	606.5	605.54
33	564.2	563.89	51	622.2	621.92
34	578.0	577.92	52	592.2	591.9
35	577.9	577.92	53	650.5	649.59
36	567.1	566.89	54	592.2	591.9
37	567.1	566.89	55	592.0	591.9
38	620.2	619.95	56	668.3	668
39	620.2	619.95	57	570.1	569.95
40	664.2	664.01	58	606.3	605.93
41	658.2	657.96	59	623.2	622.98
42	658.0	657.96	60	654.1	653.97
43	560.2	559.9			

[0541] II. 生物学评估

[0542] 实施例A1: 生物化学测定

[0543] 测定反应条件

[0544] ●测定体积: 70 μ l

[0545] ●反应体积: 50 μ l

[0546] ●CD73:0.3208nM

[0547] ●AMP:15μM

[0548] ●测定缓冲液:25mM Tris-HCL,pH 7.4,0.01%Brij-35,

[0549] 0.01%BSA,5mM MgCl₂

[0550] 测定程序:

[0551] 使用384透明板。

[0552] 在测定缓冲液中进行测试化合物的剂量滴定,以100μM起始,一式两份进行10点1/2log滴定。

[0553] 添加25μl的CD73至每个孔中,以获得320pM的最终浓度。

[0554] 在室温下孵育15min。

[0555] 添加25μl的AMP至每个孔中,以获得15μM的最终浓度。

[0556] 在室温下孵育10min。

[0557] 添加10μl的孔雀绿(Malachite Green)试剂A,在室温下孵育10min。

[0558] 添加10μl的孔雀绿试剂B,在室温下孵育45min。

[0559] 使用激发滤光片: Cy5 620nm,在Envision读板仪上读取吸光度。

[0560] 对本文公开的化合物抑制CD73活性的能力进行定量,并且测定相应IC₅₀值。表2提供本文公开的化合物的生物化学IC₅₀值。

[0561] 表2

[0562]

实施 例	CD73_生化 nM	实施 例	CD73_生化 nM
1	A	31	A
2	A	32	B
3	A	33	A
4	B	34	B
5	A	35	A
6	A	36	A
7	A	37	A
8	A	38	A
9	A	39	A

[0563]

实施 例	CD73_生化 nM	实施 例	CD73_生化 nM
10	B	40	A
11	A	41	A
12	A	42	A
13	B	43	A
14	A	44	A
15	B	45	A
16	A	46	A
17	A	47	B
18	A	48	A
19	A	49	B
20	B	50	A
21	A	51	A
22	A	52	A
23	A	53	A
24	A	54	A
25	A	55	A
26	A	56	A
27	A	57	B
28	B	58	A
29	A	59	A
30	B	60	A

[0564] A: $IC_{50} \leq 10nM$;[0565] B: $10nM < IC_{50} \leq 100nM$ [0566] C: $100nM < IC_{50} \leq 1\mu M$

[0567] NT: 未测试

[0568] 本文所述的实施例和实施方案仅出于说明目的,并且在一些实施方案中,各种修改或变化将包括在本公开的界限以及随附权利要求的范围内。