



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111051328 B

(45) 授权公告日 2023.11.03

(21) 申请号 201880055913.X

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

(22) 申请日 2018.08.30

地址 美国新泽西州

(65) 同一申请的已公布的文献号

(72) 发明人 D·S·多德 B·E·芬克 张泳

申请公布号 CN 111051328 A

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(43) 申请公布日 2020.04.21

专利代理人 封新琴

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/552,680 2017.08.31 US

C07H 21/02 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 35/00 (2006.01)

2020.02.27

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2017/123657 A1, 2017.07.20

PCT/US2018/048666 2018.08.30

US 2019/0031708 A1, 2019.01.31

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 周俊廷

W02019/046500 EN 2019.03.07

权利要求书2页 说明书58页

序列表3页

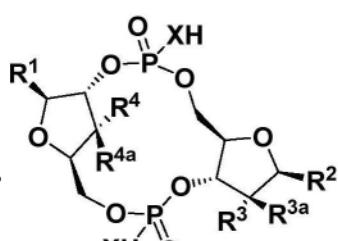
(54) 发明名称

作为抗癌剂的环二核苷酸

(57) 摘要

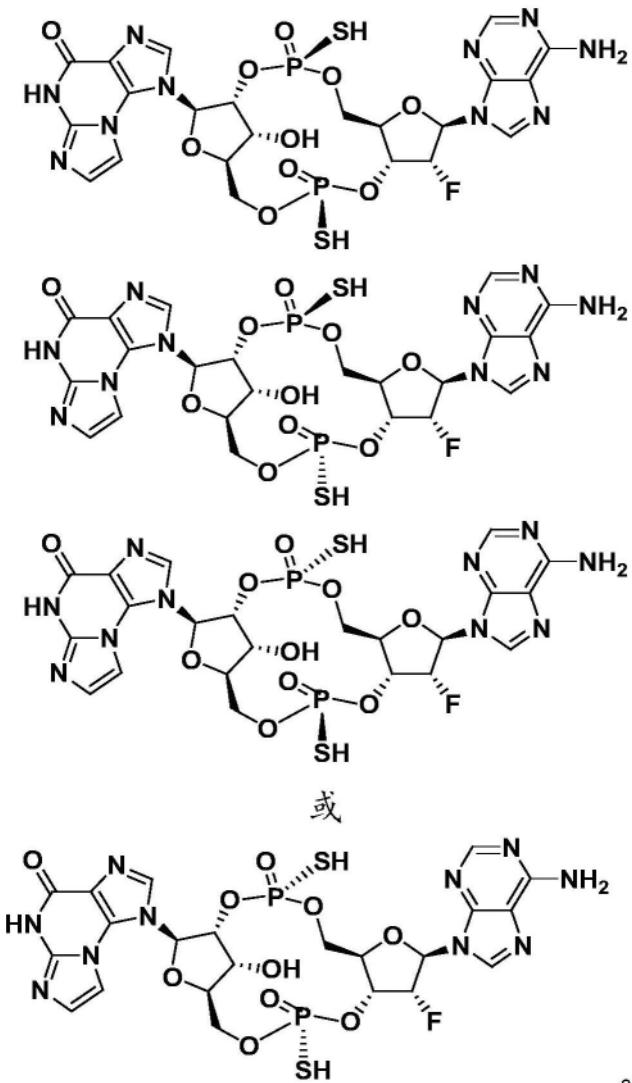
本发明涉及式(I)的化合物，其中所有取代基如本文定义，以及包含本发明的化合物的药学上可接受的组合物，以及使用所述组合物治疗各

种病症的方法。



(I)

1. 一种化合物, 其为



2. 一种药物组合物, 其包含根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗疾病和病症的药物中的用途, 其中所述疾病和病症的治疗涉及STING的调节。

4. 根据权利要求1所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗癌症的药物中的用途, 其中所述癌症的治疗涉及STING的调节。

5. 根据权利要求4所述的用途, 其中所述癌症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、泌尿道癌、脑瘤如成胶质细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、胃肠道间质瘤、或间皮瘤。

6. 根据权利要求5所述的用途, 其中所述癌症是小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤或膀胱癌。

7. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有此需要的受试

者中治疗癌症的药物中的用途,其中所述癌症的治疗涉及STING的调节,其中所述治疗包括给药有效量的根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,与治疗有效量的一种或多种免疫肿瘤药剂联合给药。

8.根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗罹患癌症的受试者的药物中的用途,其中所述癌症的治疗涉及STING的调节,其中所述治疗包括向所述受试者给药治疗有效量的:

- a)根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和
- b)抗癌剂,其为抗体或其抗原结合部分,可特异性结合程序性死亡-1 (PD-1) 受体并抑制PD-1活性。

9.根据权利要求8所述的用途,其中所述抗体为纳武单抗或派姆单抗。

10.根据权利要求9所述的用途,其中所述抗体为纳武单抗。

作为抗癌剂的环二核苷酸

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是2018年8月30日提交的依据35U.S.C. §371的国际专利申请号PCT/US2018/048666的国家阶段申请,该国际专利申请要求保护2017年8月31日提交的美国临时申请系列号62/552,680的优先权,其公开内容具体地通过引用完全并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了新型的化合物,包含所述化合物的药物组合物以及使用它们的方法,例如,将其用于某些癌症的治疗或预防,以及涉及其在治疗中的用途。

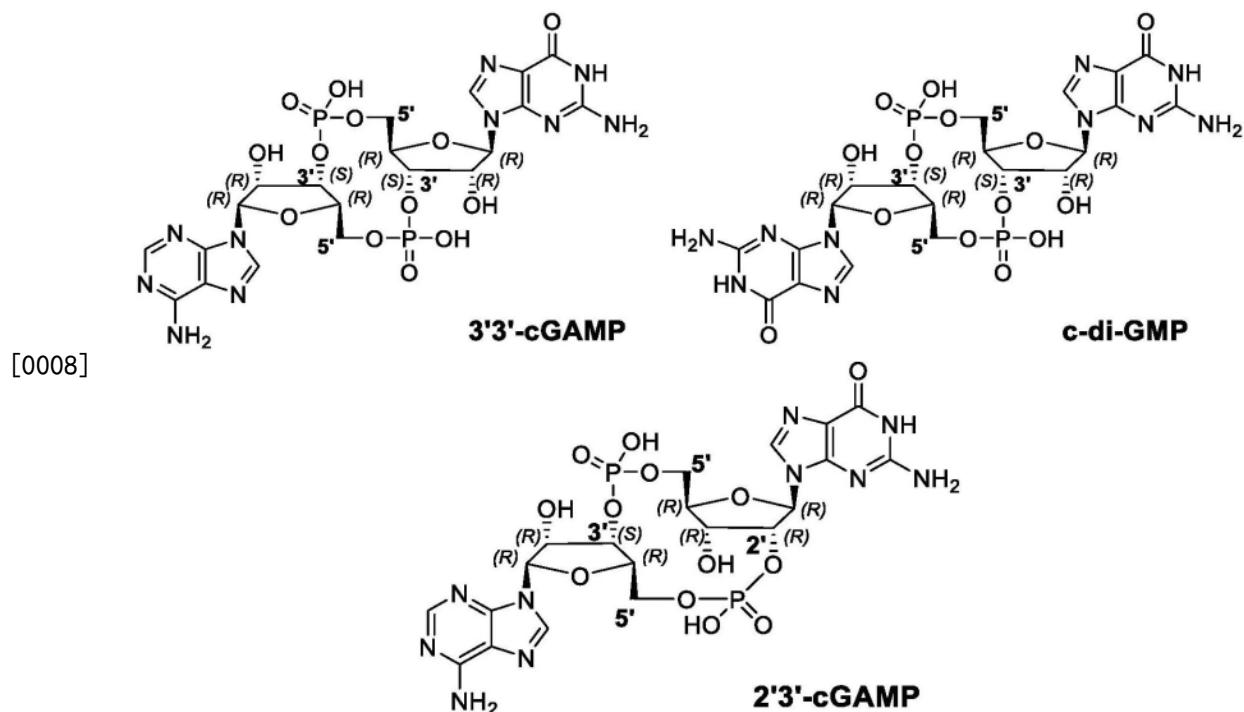
技术背景

[0004] 免疫疗法是医学治疗领域中一个迅速发展的领域,其中患者的免疫系统被有意激活、抑制或以其它方式调节以产生积极的治疗效果。免疫治疗剂包括细胞、抗原、抗体、核酸、蛋白质、肽、天然存在的配体和合成制备的分子。细胞因子是小的糖蛋白分子,以其在通过复杂信号网络引起免疫响应中的作用而闻名。细胞因子作为免疫治疗剂已被研究,但是它们的直接给药受到许多因素的阻碍,包括它们在血液中的半衰期短,这只能通过频繁且经常地高剂量给药来补偿。一种非常有前景的方法是细胞因子诱导,其中用免疫调节剂治疗患者,所述免疫调节剂触发其体内产生一种或多种在治疗上有益的细胞因子。

[0005] 产生细胞因子的一种试剂是衔接蛋白STING(干扰素基因刺激物,也称为MPYS、TMEM173、MITA和ERIS)。STING是位于内质网的细胞内受体。激动剂与STING的结合激活了信号传导途径,最终实现了I型IFN的诱导,这些I型IFN被分泌并保护了分泌细胞和附近的细胞。可通过两种不同的途径激活STING,每种途径都涉及不同类型的环二核苷酸(“CDN”)激动剂。在第一种途径中,激动剂是细菌病原体用作第二信使的外源性CDN(Burdette等人,2013)。在第二种途径中,酶环状GMP-AMP合酶(cGAS)检测胞质DNA,并作为响应合成CDN,该CDN用作内源性STING激动剂(Abllasser等人,2013;Gao等人,2013;Sun等人,2013)。

[0006] STING的激活导致IRF3和NF- κ B途径的上调,从而导致干扰素- β 和其它细胞因子的诱导。STING对病原体或宿主来源的胞质DNA的响应至关重要。

[0007] 两种外源性细菌STING激动剂CDN是3' 3' -cGAMP和c-GMP。cGAS生产的内源性STING激动剂CDN是2' 3' -cGAMP。细菌CDN的特征是两个3'5'磷酸二酯桥,而cGAS生产的CDN的特征是一个2'5'和一个3'5'磷酸二酯桥。简而言之,前面的CDN称为3' 3' CDN,而后者称为2' 3' CDN。由于历史原因,3' 3' CDN也被称为“规范”形式,而2' 3' CDN被称为“非规范”形式。

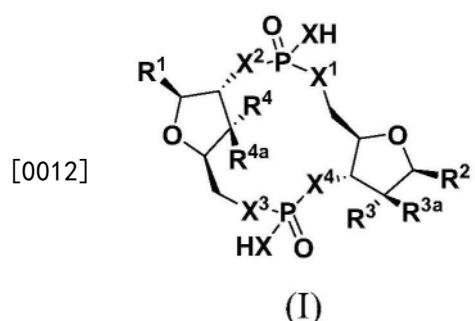


[0009] 除了保护生物体免于病原体感染外,据报道,STING激活还对治疗炎性疾病以及当前特别受关注的领域-癌症有益。合成CDN与癌症疫苗STINGVAX的组合在多种治疗模型中均显示出增强的抗肿瘤功效(Fu等人,2015)。据报道,仅在小鼠模型中给药STING激动剂即可显示出强大的抗肿瘤免疫功效(Corrales等人,2015a)。有关STING在感染、炎症和/或癌症中的作用的综述,请参见Ahn等人,2015;Corrales等人,2015b和2016;和Barber 2015。

[0010] 因此,本发明提供新型的环二核苷酸,其可用于治疗癌症。

发明内容

[0011] 提供式(I)的化合物

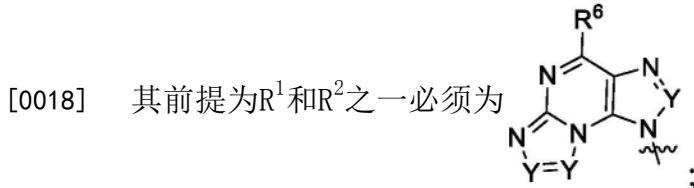
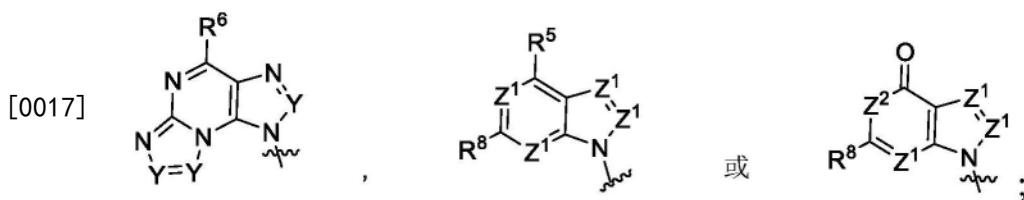


[0013] 其中

[0014] X各自独立地为O或S;

[0015] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0016] R¹和R²独立地为



[0019] Z¹为N或CR^a;

[0020] Z²为NR^b;

[0021] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0022] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0023] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0024] R³和R⁴独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0025] R^{3a}和R^{4a}独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;或

[0026] R³和R^{3a}或R⁴和R^{4a}可独立地一起形成3-4元碳环;或

[0027] R³和R^{3a}或R⁴和R^{4a}可独立地一起形成C=CH₂取代基;

[0028] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0029] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0030] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0031] Y为CR⁵或N;

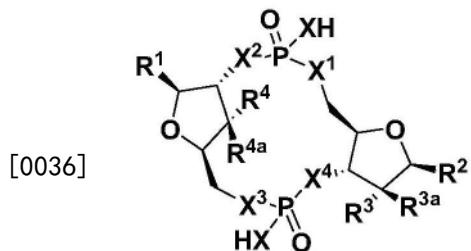
[0032] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0033] 在另一个方面中，提供一种药物组合物，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0034] 在另一个方面中，提供治疗癌症的方法，该方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的STING的激活剂(式I)。

具体实施方案

[0035] 在本发明的第1方面中, 提供式(I)的化合物



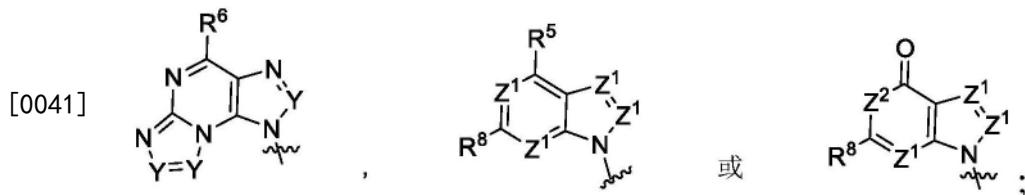
(I)

[0037] 其中

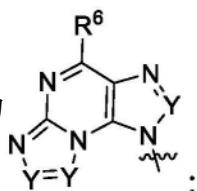
[0038] X各自独立地为0或S;

[0039] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为0或NH;

[0040] R¹和R²独立地为



[0042] 其前提为R¹和R²之一必须为



[0043] Z¹为N或CR^a;

[0044] Z²为NR^b;

[0045] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0046] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0047] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0048] R³和R⁴独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0049] R^{3a}和R^{4a}独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;或

[0050] R³和R^{3a}或R⁴和R^{4a}可独立地一起形成3-4元碳环;或

[0051] R³和R^{3a}或R⁴和R^{4a}可独立地一起形成C=CH₂取代基;

[0052] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0053] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC

(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

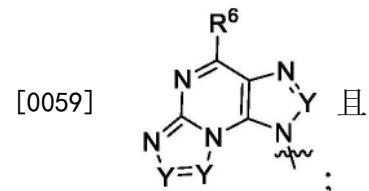
[0054] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0055] Y为CR⁵或N；

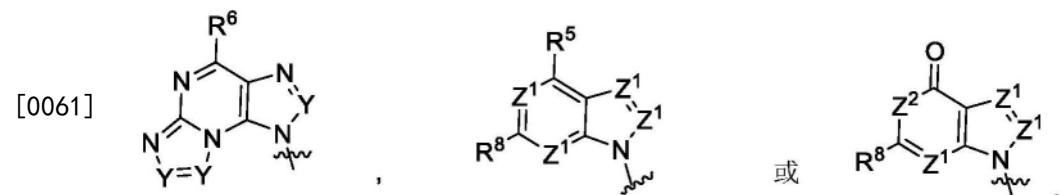
[0056] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0057] 在本发明的第2方面中，提供式(I)的化合物，其中

[0058] R¹为

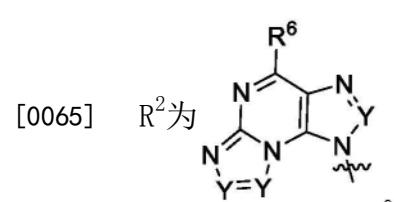
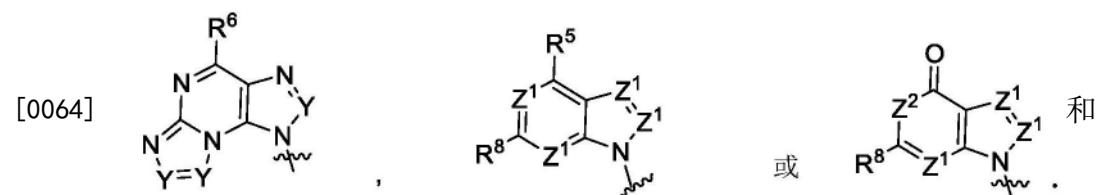


[0060] R²为



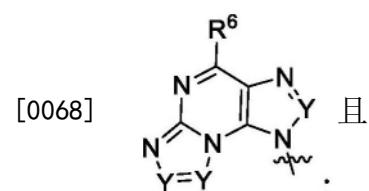
[0062] 在本发明的第3方面中，提供式(I)的化合物，其中

[0063] R¹为

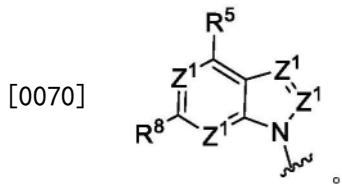


[0066] 在本发明的第4方面中，提供式(I)的化合物，其中

[0067] R¹为

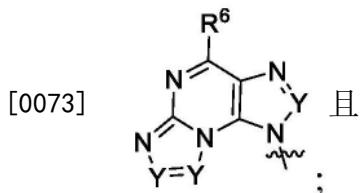


[0069] R²为

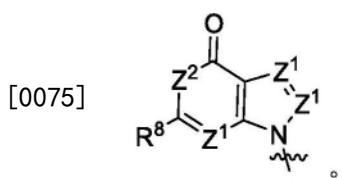


[0071] 在本发明的第5方面中,提供式(I)的化合物,其中

[0072] R^1 为

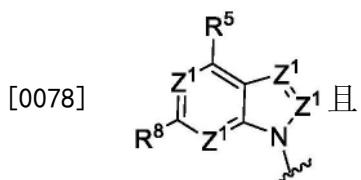


[0074] R^2 为

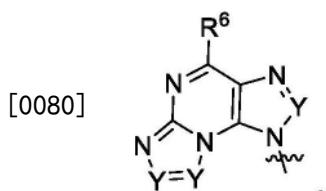


[0076] 在本发明的第6方面中,提供式(I)的化合物,其中

[0077] R^1 为

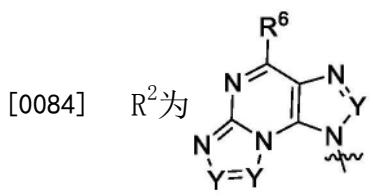
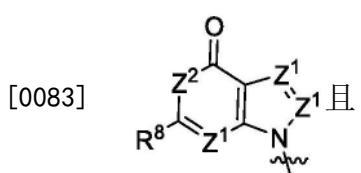


[0079] R^2 为



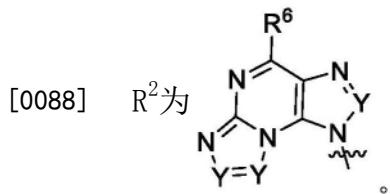
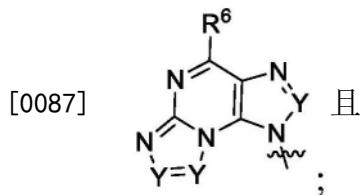
[0081] 在本发明的第7方面中,提供式(I)的化合物,其中

[0082] R^1 为

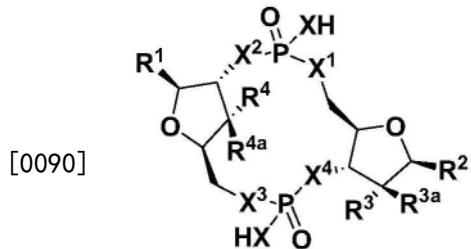


[0085] 在本发明的第8方面中,提供式(I)的化合物,其中

[0086] R^1 为



[0089] 在本发明的第9方面中, 提供式(I)的化合物, 其中



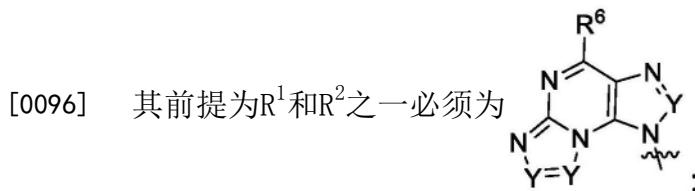
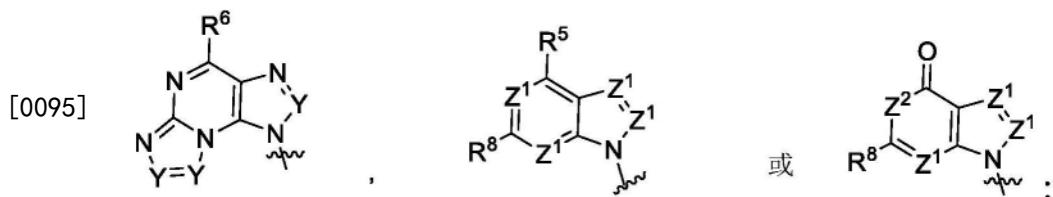
(I)

[0091] 其中

[0092] X 为 S;

[0093] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为 O 或 NH;

[0094] R^1 和 R^2 独立地为



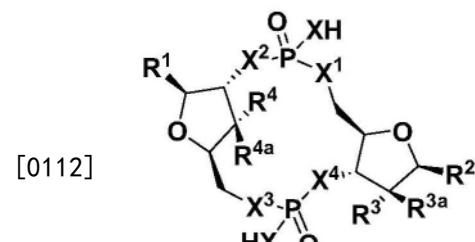
[0097] Z^1 为 N 或 CR^{a1} ;

[0098] Z^2 为 NR^{b1} ;

[0099] R^a 为 H、卤素、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1} 或 S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

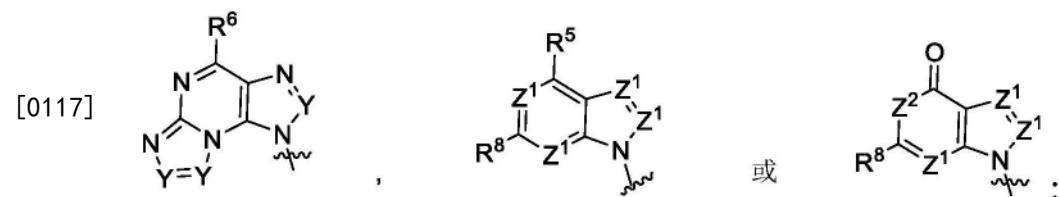
[0100] R^b 为 H、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1} 或 S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

- [0101] R^{a1} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；
 [0102] R^3 为 H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH；
 [0103] R^{3a} 为 H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH；或
 [0104] R^3 和 R^{3a} 可一起形成 3-4 元碳环；或
 [0105] R^3 和 R^{3a} 可一起形成 $C=CH_2$ 取代基；
 [0106] R^5 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；
 [0107] R^6 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；
 [0108] R^8 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；
 [0109] Y 为 CR^5 或 N；
 [0110] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
 [0111] 在本发明的第 10 方面中，提供式(I)的化合物，其中

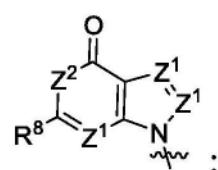


(I)

- [0113] 其中
 [0114] X 为 O；
 [0115] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为 O 或 NH；
 [0116] R^1 和 R^2 独立地为



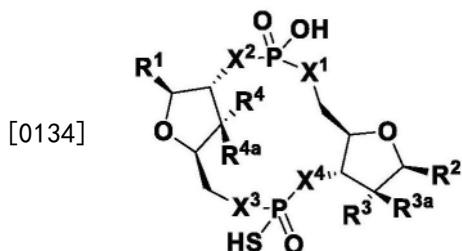
或



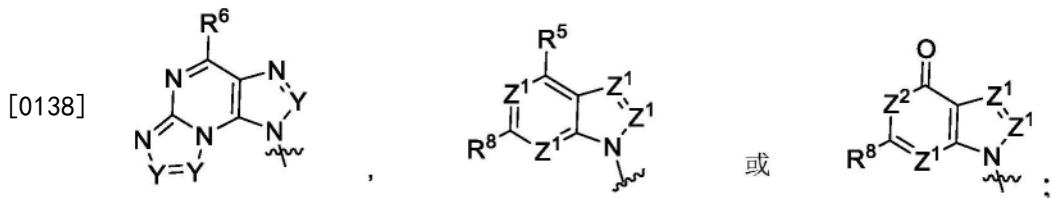
- [0118] 其前提为 R^1 和 R^2 之一必须为
-

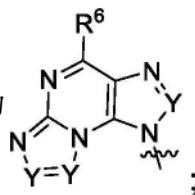
- [0119] Z^1 为 N 或 CR^a ；
 [0120] Z^2 为 NR^b ；

- [0121] R^a 为H、卤素、经0-6个 R^5 取代的C₁₋₆烷基、经0-6个 R^5 取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；
- [0122] R^b 为H、经0-6个 R^5 取代的C₁₋₆烷基、经0-6个 R^5 取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；
- [0123] R^{a1} 为H或C₁₋₃烷基；
- [0124] R^3 为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；
- [0125] R^{3a} 为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；或
- [0126] R^3 和 R^{3a} 可一起形成3-4元碳环；或
- [0127] R^3 和 R^{3a} 可一起形成C=CH₂取代基；
- [0128] R^5 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；
- [0129] R^6 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；
- [0130] R^8 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；
- [0131] Y为CR⁵或N；
- [0132] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0133] 在本发明的第11方面中，提供以下式的化合物



- [0135] 其中
- [0136] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为O或NH；
- [0137] R^1 和 R^2 独立地为





[0139] 其前提为R¹和R²之一必须为

[0140] Z¹为N或CR^a;

[0141] Z^2 为 NR^b ;

[0142] R^a 为 H、卤素、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0143] R^b 为 H、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0144] R^{al} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0145] R^3 为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；

[0146] R^{3a} 为 H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH ；或

[0147] R^3 和 R^{3a} 可一起形成3-4元碳环; 或

[0148] R^3 和 R^{3a} 可一起形成 $C\equiv CH_2$ 取代基:

[0149] R^5 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{al} 、 SR^{al} 、 $-C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-COOR^{al}$ 、 $-OC(O)R^{al}$ 、 $-OC(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)R^{al}$ 、 $-NR^{al}COOR^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)_2R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)_2NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)R^{al}$ 、 $-S(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)_2R^{al}$ 或 $S(O)_2NR^{al}R^{al}$ ；

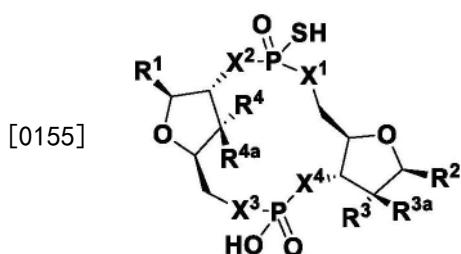
[0150] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{al} 、 SR^{al} 、 $-C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-COOR^{al}$ 、 $-OC(O)R^{al}$ 、 $-OC(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)R^{al}$ 、 $-NR^{al}COOR^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)_2R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)R^{al}$ 、 $-S(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)_2R^{al}$ 或 $S(O)_2NR^{al}R^{al}$ ；

[0151] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0152] Y为CR⁵或N:

[0153] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

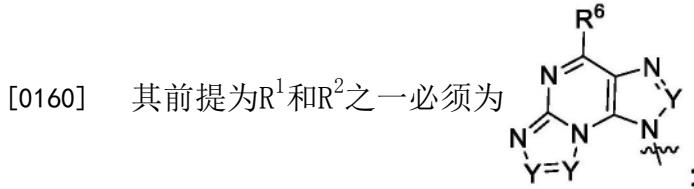
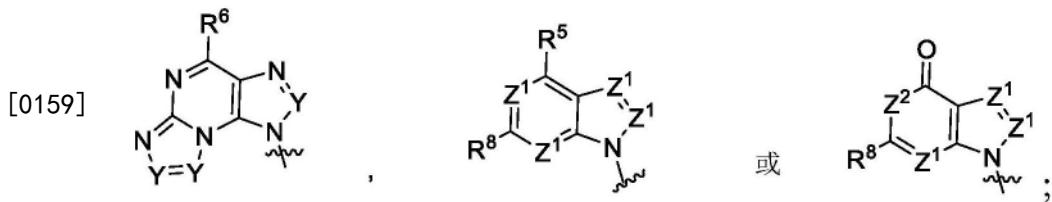
[0154] 在本发明的第12方面中,提供以下式的化合物



[0156] 其中

[0157] X^1, X^2, X^3 和 X^4 各自独立地为0或NH;

[0158] R^1 和 R^2 独立地为



[0161] Z¹为N或CR^a;

[0162] Z²为NR^b;

[0163] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0164] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0165] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0166] R³为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0167] R^{3a}为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;或

[0168] R³和R^{3a}可一起形成3-4元碳环;或

[0169] R³和R^{3a}可一起形成C=CH₂取代基;

[0170] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

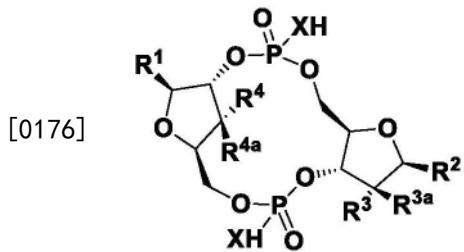
[0171] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0172] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0173] Y为CR⁵或N;

[0174] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

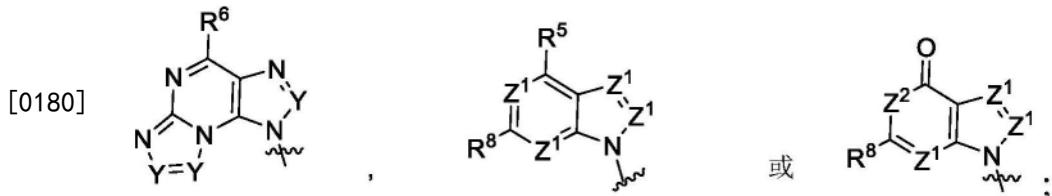
[0175] 在本发明的第13方面中,提供以下式的化合物



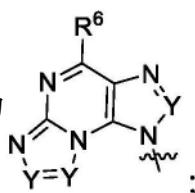
[0177] 其中

[0178] X各自独立地为O或S;

[0179] R¹和R²独立地为



[0181] 其前提为R¹和R²之一必须为



[0182] Z¹为N或CR^a;

[0183] Z²为NR^b;

[0184] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0185] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0186] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0187] R³为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0188] R^{3a}为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;或

[0189] R³和R^{3a}可一起形成3-4元碳环;或

[0190] R³和R^{3a}可一起形成C=CH₂取代基;

[0191] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0192] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

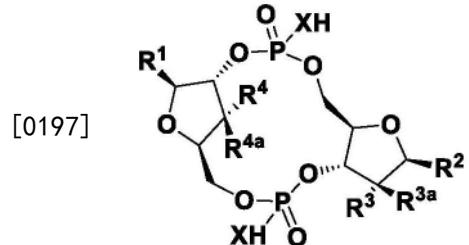
[0193] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

$_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0194] Y为 CR^5 或N；

[0195] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0196] 在本发明的第14方面中，提供以下式的化合物

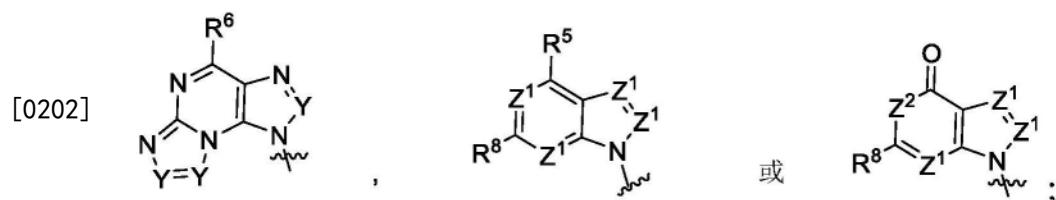


[0198] 其中

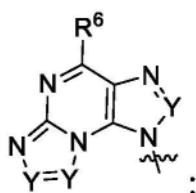
[0199] X为S；

[0200] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为O或NH；

[0201] R^1 和 R^2 独立地为



[0203] 其前提为 R^1 和 R^2 之一必须为



[0204] Z^1 为N或 CR^{a} ；

[0205] Z^2 为 NR^{b} ；

[0206] R^{a} 为H、卤素、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0207] R^{b} 为H、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0208] $\text{R}^{\text{a}1}$ 为H或 C_{1-3} 烷基；

[0209] R^3 为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH ；

[0210] R^{3a} 为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH ；或

[0211] R^3 和 R^{3a} 可一起形成3-4元碳环；或

[0212] R^3 和 R^{3a} 可一起形成 $\text{C}=\text{CH}_2$ 取代基；

[0213] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

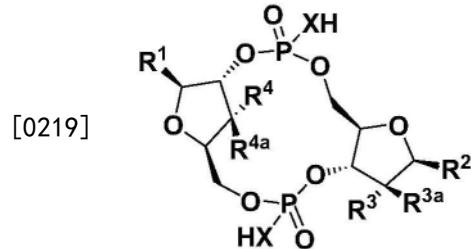
[0214] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0215] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0216] Y为 CR^5 或N；

[0217] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

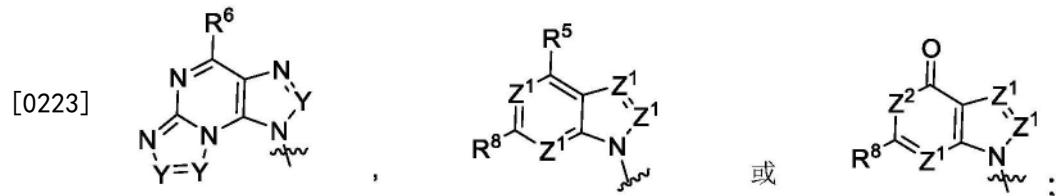
[0218] 在本发明的第15方面中，提供以下式的化合物



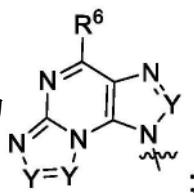
[0220] 其中

[0221] X为0；

[0222] R^1 和 R^2 独立地为



[0224] 其前提为 R^1 和 R^2 之一必须为



[0225] Z^1 为N或 CR^a ；

[0226] Z^2 为 NR^b ；

[0227] R^a 为H、卤素、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0228] R^b 为H、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0229] R^{a1} 为H或 C_{1-3} 烷基；

[0230] R^3 为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或OH；

[0231] R^{3a} 为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或OH；或

[0232] R^3 和 R^{3a} 可一起形成3-4元碳环；或

[0233] R^3 和 R^{3a} 可一起形成 $C=CH_2$ 取代基；

[0234] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

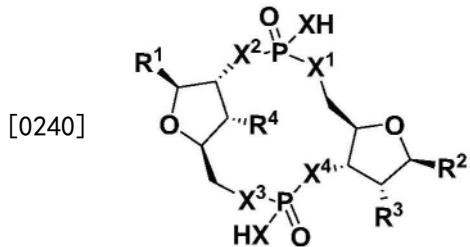
[0235] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0236] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0237] Y为CR⁵或N；

[0238] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0239] 在本发明的第16方面中，提供以下式的化合物

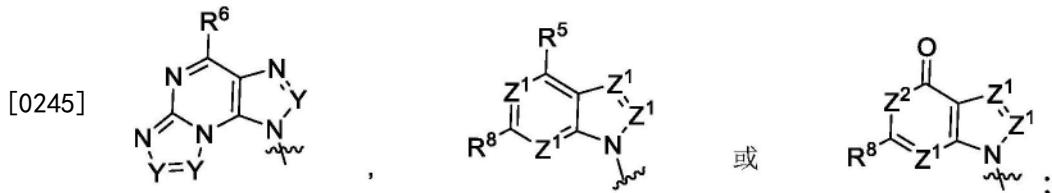


[0241] 其中

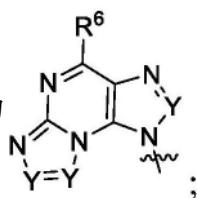
[0242] X各自独立地为O或S；

[0243] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH；

[0244] R¹和R²独立地为



[0246] 其前提为R¹和R²之一必须为



[0247] Z¹为N或CR^a；

[0248] Z²为NR^b；

[0249] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0250] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)

$\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0251] $\text{R}^{\text{a}1}$ 为H或 C_{1-3} 烷基；

[0252] R^3 和 R^4 独立地为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或OH；

[0253] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

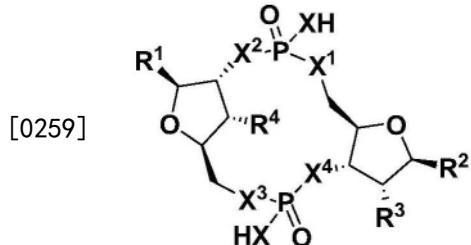
[0254] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0255] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0256] Y为 CR^5 或N；

[0257] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0258] 在本发明的第17方面中，提供以下式的化合物

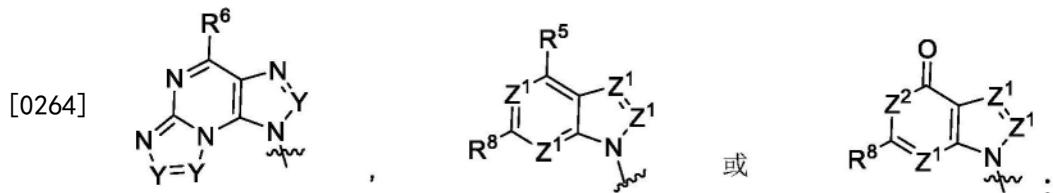


[0260] 其中

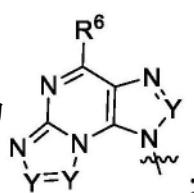
[0261] X为S；

[0262] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为0或NH；

[0263] R^1 和 R^2 独立地为



[0265] 其前提为 R^1 和 R^2 之一必须为



[0266] Z^1 为N或 CR^{a} ；

[0267] Z^2 为 NR^{b} ；

[0268] R^{a} 为H、卤素、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、CN、 NO_2 、OH、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0269] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0270] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0271] R³和R⁴独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0272] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

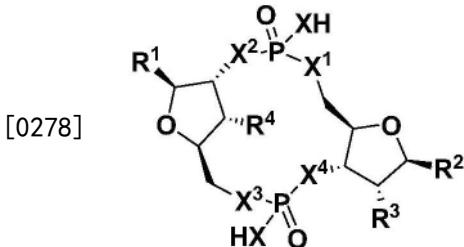
[0273] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0274] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0275] Y为CR⁵或N;

[0276] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0277] 在本发明的第18方面中，提供以下式的化合物

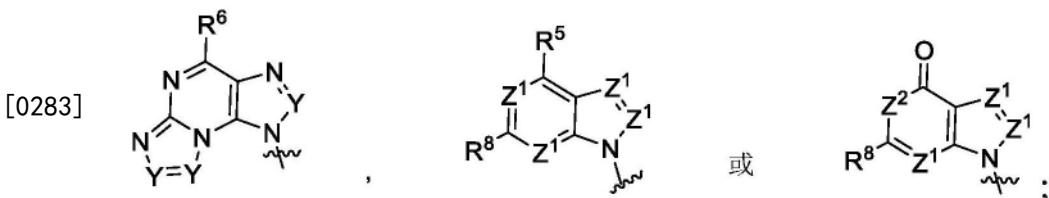


[0279] 其中

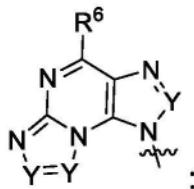
[0280] X为O;

[0281] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0282] R¹和R²独立地为



[0284] 其前提为R¹和R²之一必须为



[0285] Z¹为N或CR^a;

[0286] Z²为NR^b;

[0287] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、

$\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0288] R^{b} 为H、经0-6个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经0-6个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0289] $\text{R}^{\text{a}1}$ 为H或 C_{1-3} 烷基；

[0290] R^3 和 R^4 独立地为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或OH；

[0291] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

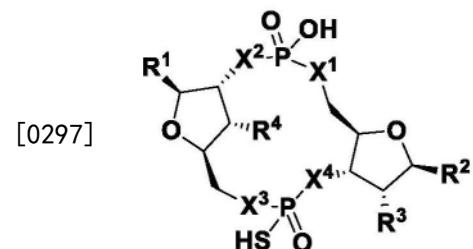
[0292] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0293] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 $\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$ ；

[0294] Y为 CR^5 或N；

[0295] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

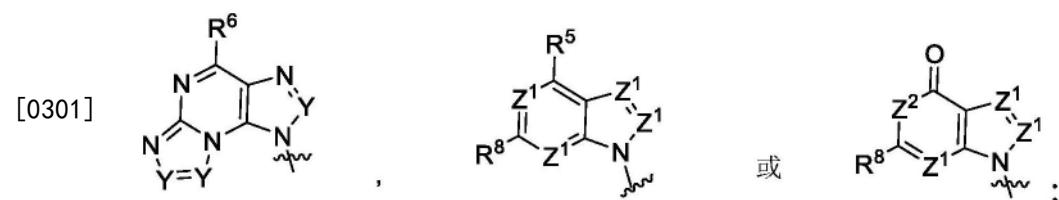
[0296] 在本发明的第19方面中，提供以下式的化合物



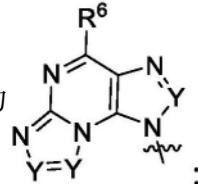
[0298] 其中

[0299] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 各自独立地为O或NH；

[0300] R^1 和 R^2 独立地为



[0302] 其前提为 R^1 和 R^2 之一必须为



[0303] Z^1 为N或 CR^{a} ；

[0304] Z^2 为 NR^{b} ；

[0305] R^a 为H、卤素、经0-6个 R^5 取代的C₁₋₆烷基、经0-6个 R^5 取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}；

[0306] R^b 为H、经0-6个 R^5 取代的C₁₋₆烷基、经0-6个 R^5 取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0307] R^{a1} 为H或C₁₋₃烷基；

[0308] R^3 和 R^4 独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；

[0309] R^5 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

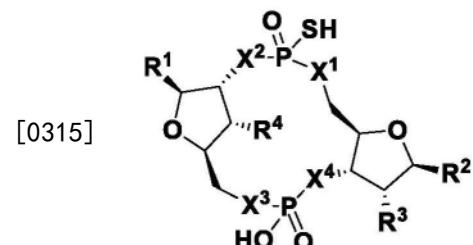
[0310] R^6 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0311] R^8 为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0312] Y为CR⁵或N；

[0313] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0314] 在本发明的第20方面中，提供以下式的化合物

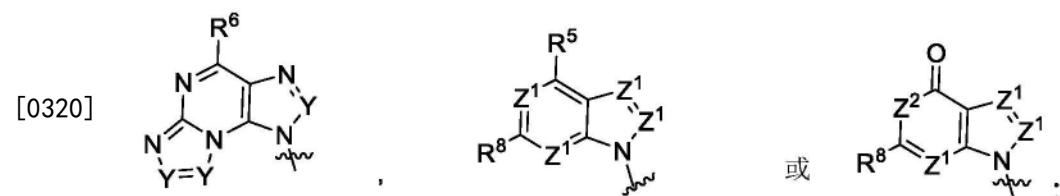


[0316] 其中

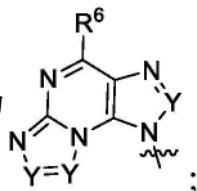
[0317] X为0；

[0318] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为0或NH；

[0319] R¹和R²独立地为



[0321] 其前提为R¹和R²之一必须为



[0322] Z^1 为N或CR^a;

[0323] Z^2 为NR^b;

[0324] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1};

[0325] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0326] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0327] R³和R⁴独立地为H、CH₃、卤素、NH₂或OH;

[0328] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

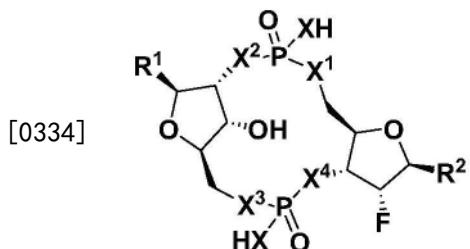
[0329] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0330] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0331] Y为CR⁵或N;

[0332] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0333] 在本发明的第21方面中，提供以下式的化合物

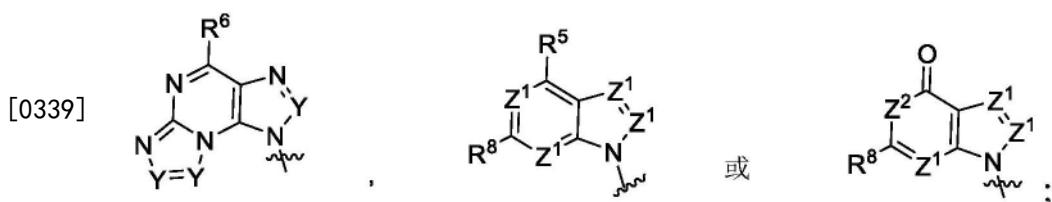


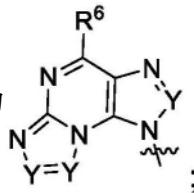
[0335] 其中

[0336] X为S;

[0337] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0338] R¹和R²独立地为





[0340] 其前提为R¹和R²之一必须为

[0341] Z¹为N或CR^a;

[0342] Z²为NR^b;

[0343] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0344] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0345] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0346] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

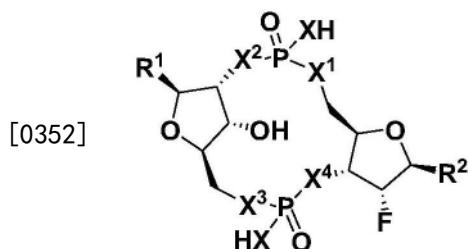
[0347] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0348] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0349] Y为CR⁵或N;

[0350] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0351] 在本发明的第22方面中,提供以下式的化合物

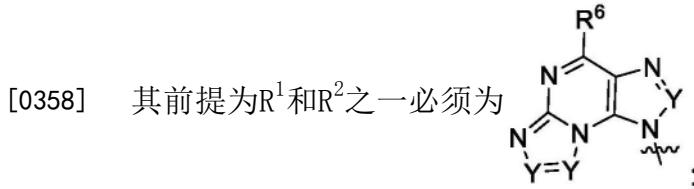
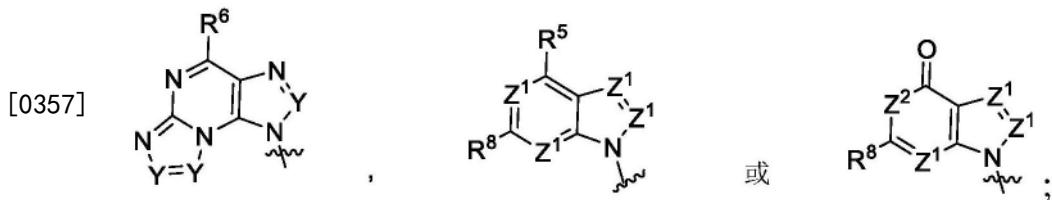


[0353] 其中

[0354] X为O;

[0355] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0356] R¹和R²独立地为



[0359] Z¹为N或CR^a;

[0360] Z²为NR^b;

[0361] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0362] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0363] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0364] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

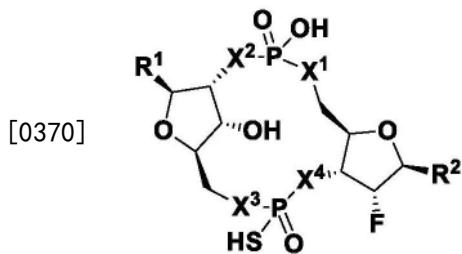
[0365] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0366] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0367] Y为CR⁵或N;

[0368] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

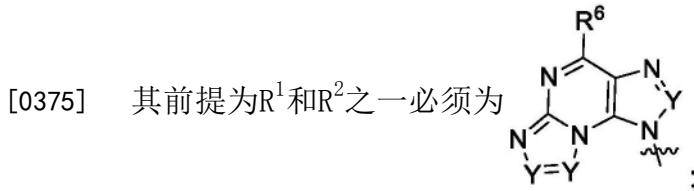
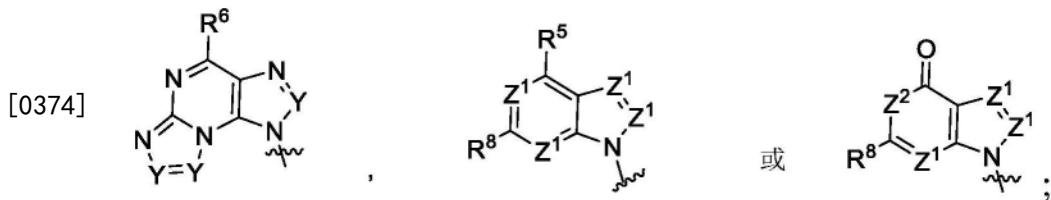
[0369] 在本发明的第23方面中,提供以下式的化合物



[0371] 其中

[0372] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0373] R¹和R²独立地为



[0376] Z¹为N或CR^a;

[0377] Z²为NR^b;

[0378] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0379] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0380] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0381] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

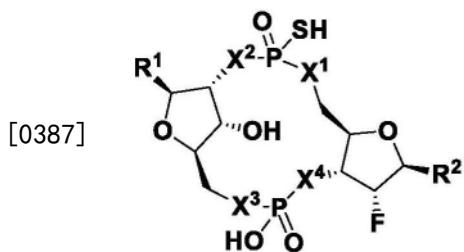
[0382] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0383] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0384] Y为CR⁵或N;

[0385] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

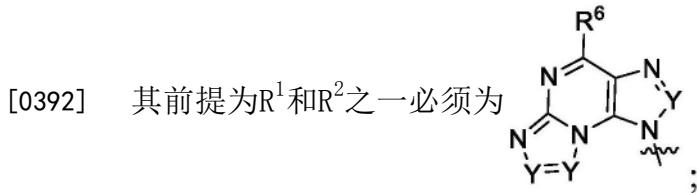
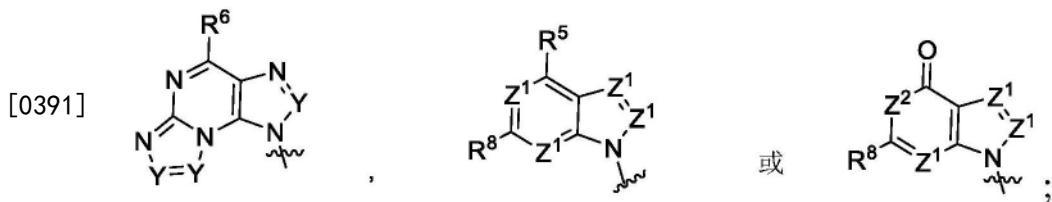
[0386] 在本发明的第24方面中，提供以下式的化合物



[0388] 其中

[0389] X¹、X²、X³和X⁴各自独立地为O或NH;

[0390] R¹和R²独立地为



[0393] Z¹为N或CR^a;

[0394] Z²为NR^b;

[0395] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0396] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0397] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0398] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

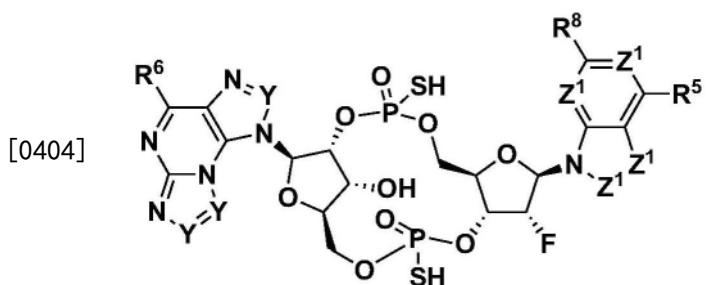
[0399] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0400] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0401] Y为CR⁵或N;

[0402] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0403] 在本发明的第25方面中,提供以下式的化合物



[0405] 其中

[0406] Z¹为N或CR^a;

[0407] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、

$\text{OR}^{\text{a}1}, \text{SR}^{\text{a}1}, -\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{COOR}^{\text{a}1}, -\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}, -\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{COOR}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}, -\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}, -\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}, -\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{a}1}$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{a}1}$;

[0408] R^{a1} 为 H 或 C_{1-3} 烷基；

[0409] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

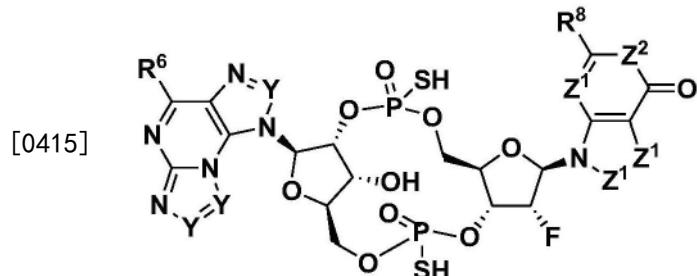
[0410] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{al} 、 SR^{al} 、 $-C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-COOR^{al}$ 、 $-OC(O)R^{al}$ 、 $-OC(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)R^{al}$ 、 $-NR^{al}COOR^{al}$ 、 $-NR^{al}C(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)_2R^{al}$ 、 $-NR^{al}S(O)_2NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)R^{al}$ 、 $-S(O)NR^{al}R^{al}$ 、 $-S(O)_2R^{al}$ 或 $S(O)_2NR^{al}R^{al}$ ；

[0411] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0412] Y为CR⁵或N;

[0413] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0414] 在本发明的第26方面中,提供以下式的化合物



[0416] 其中

[0417] Z¹为N或CR^a;

[0418] Z^2 为 NR^b ;

[0419] R^a 为 H、卤素、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0420] R^b 为 H、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、经 0-6 个 R^5 取代的 C_{3-6} 环烷基、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 或 $S(O)NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0421] R^{al} 为 H 或 C_{1-2} 烷基；

[0422] R^5 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

[0423] R^6 为 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、CN、 NO_2 、OH、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$ ；

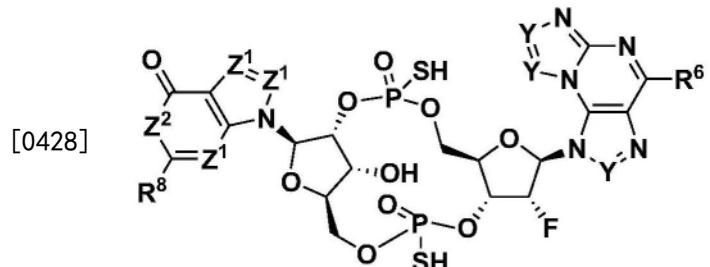
[0424] R⁸为H、卤素、C₁₋₆烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC

(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0425] Y为CR⁵或N；

[0426] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0427] 在本发明的第27方面中，提供以下式的化合物



[0429] 其中

[0430] Z¹为N或CR^a；

[0431] Z²为NR^b；

[0432] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0433] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0434] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基；

[0435] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

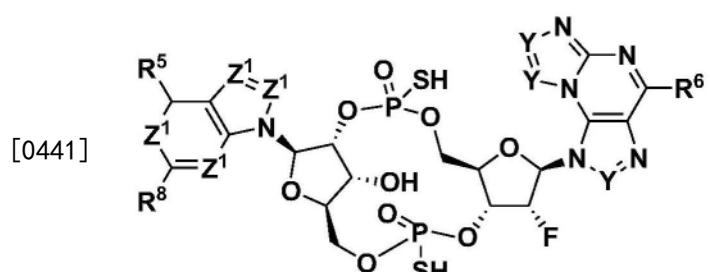
[0436] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0437] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0438] Y为CR⁵或N；

[0439] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0440] 在本发明的第28方面中，提供以下式的化合物



[0442] 其中

[0443] Z^1 为N或CR^a;

[0444] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0445] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基;

[0446] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

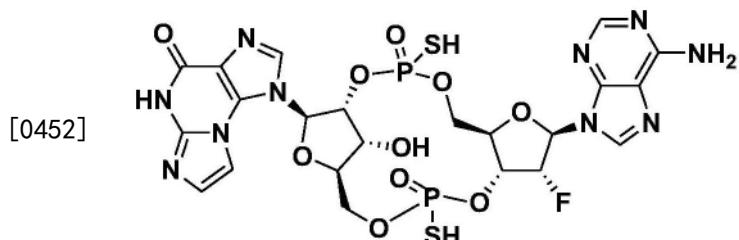
[0447] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0448] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)₂NR^{a1}R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1};

[0449] Y为CR⁵或N;

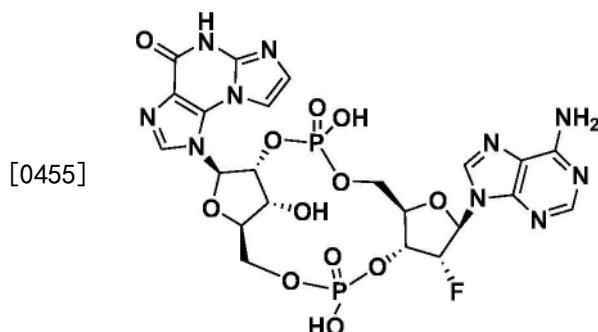
[0450] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0451] 在本发明的第29方面中,提供以下式的化合物



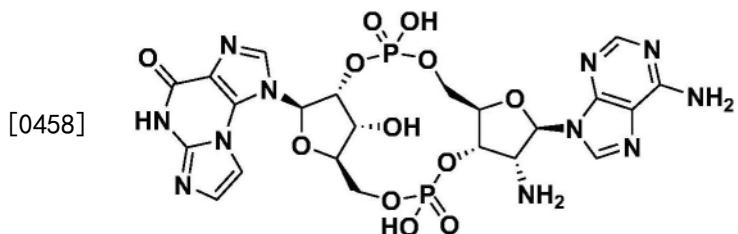
[0453] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0454] 在本发明的第30方面中,提供以下式的化合物



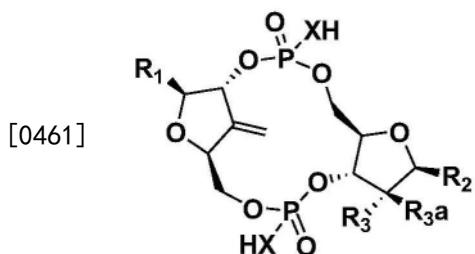
[0456] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0457] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



[0459] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

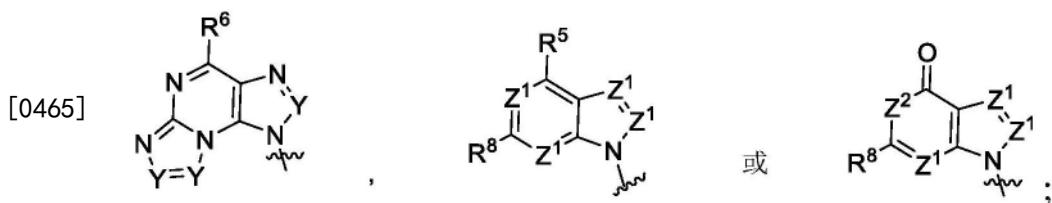
[0460] 在本发明的另一个方面中，提供以下式的化合物



[0462] 其中

[0463] X各自独立地为0或S；

[0464] R¹和R²独立地为



[0466] 其前提为R¹和R²之一必须为

[0467] Z¹为N或CR^a；

[0468] Z²为NR^b；

[0469] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0470] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0471] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基；

[0472] R³为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；

[0473] R^{3a}为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；或

[0474] R³和R^{3a}可一起形成3-4元碳环；或

[0475] R³和R^{3a}可一起形成C=CH₂取代基；

[0476] R⁵为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC

(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

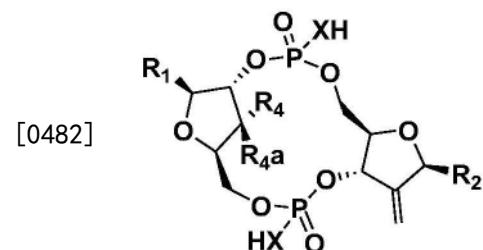
[0477] R⁶为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0478] R⁸为H、卤素、C₁₋₃烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0479] Y为CR⁵或N；

[0480] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

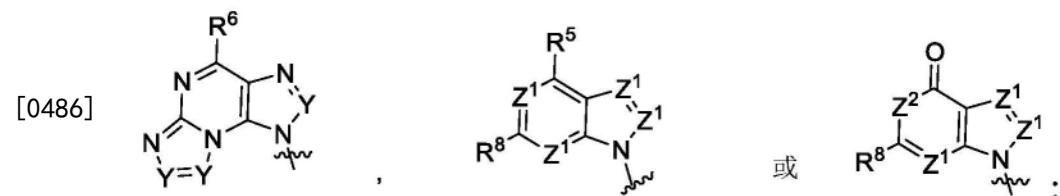
[0481] 在本发明的第31方面中，提供以下式的化合物



[0483] 其中

[0484] X各自独立地为O或S；

[0485] R¹和R²独立地为



[0487] 其前提为R¹和R²之一必须为

[0488] Z¹为N或CR^a；

[0489] Z²为NR^b；

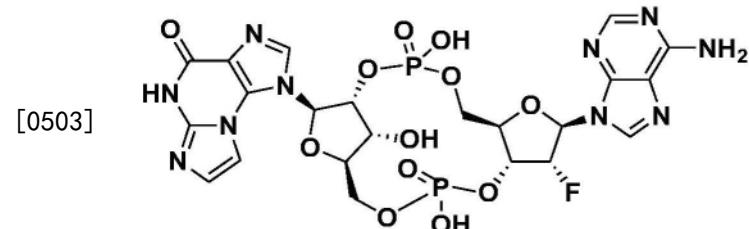
[0490] R^a为H、卤素、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、CN、NO₂、OH、OR^{a1}、SR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-COOR^{a1}、-OC(O)R^{a1}、-OC(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}C(O)R^{a1}、-NR^{a1}COOR^{a1}、-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}、-NR^{a1}S(O)₂R^{a1}、-NR^{a1}R^{a1}、-S(O)R^{a1}、-S(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

[0491] R^b为H、经0-6个R⁵取代的C₁₋₆烷基、经0-6个R⁵取代的C₃₋₆环烷基、-C(O)R^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{a1}、-S(O)₂R^{a1}或S(O)₂NR^{a1}R^{a1}；

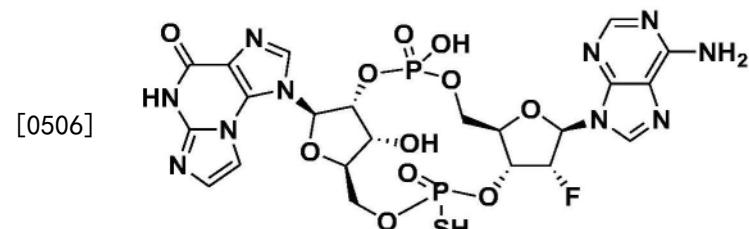
[0492] R^{a1}为H或C₁₋₃烷基；

[0493] R⁴为H、CH₃、卤素、NH₂或OH；

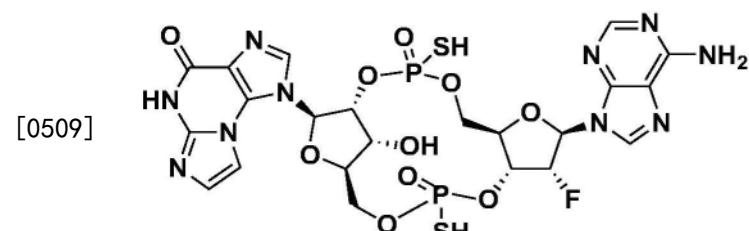
- [0494] R^{4a} 为H、 CH_3 、卤素、 NH_2 或 OH ;或
- [0495] R^4 和 R^{4a} 可一起形成3-4元碳环;或
- [0496] R^4 和 R^{4a} 可一起形成 $C=CH_2$ 取代基;
- [0497] R^5 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)NR^{a1}R^{a1}$;
- [0498] R^6 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)NR^{a1}R^{a1}$;
- [0499] R^8 为H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 CN 、 NO_2 、 OH 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $-C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-COOR^{a1}$ 、 $-OC(O)R^{a1}$ 、 $-OC(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}COOR^{a1}$ 、 $-NR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$ 、 $-NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)R^{a1}$ 、 $-S(O)NR^{a1}R^{a1}$ 、 $-S(O)_2R^{a1}$ 或 $S(O)NR^{a1}R^{a1}$;
- [0500] Y为 CR^5 或N;
- [0501] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0502] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



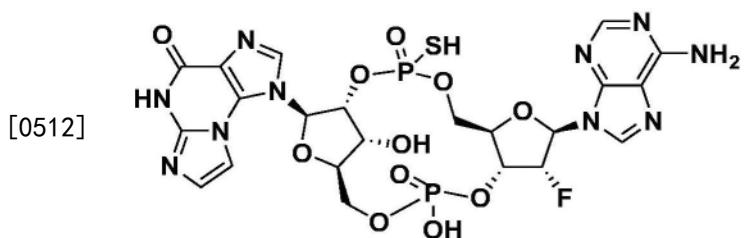
- [0504] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0505] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



- [0507] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0508] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物

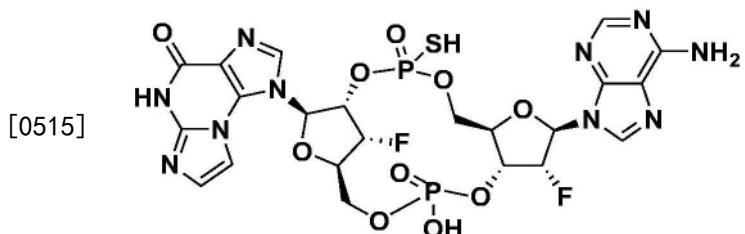


- [0510] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。
- [0511] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



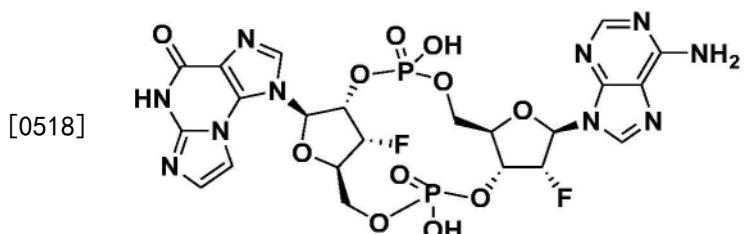
[0513] 或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0514] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



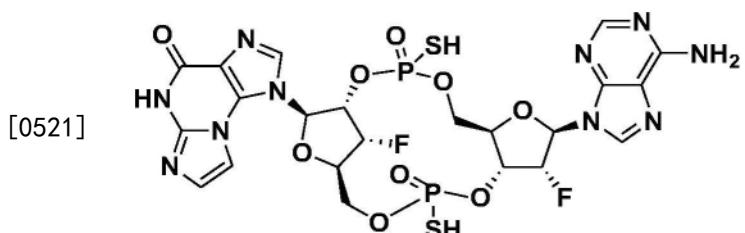
[0516] 或其药学上可接受的盐。

[0517] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



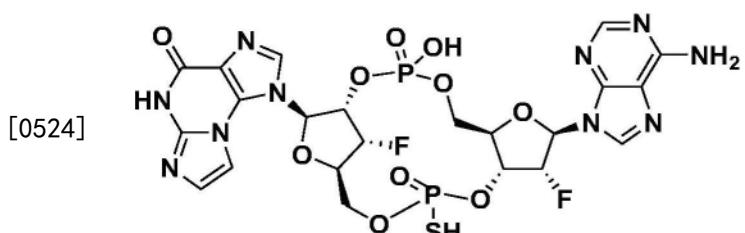
[0519] 或其药学上可接受的盐。

[0520] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



[0522] 或其药学上可接受的盐。

[0523] 在本发明的另一个方面中,提供以下式的化合物



[0525] 或其药学上可接受的盐。

[0526] 在另一个方面中,提供在第1方面的范围内选自示例性化合物的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0527] 在另一个方面中,提供选自在上述任何方面的范围内的化合物的任何子集的化合

物。

[0528] 在另一个方面中,提供一种化合物,其为

[0529] (1R,3R,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-18-羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-3,12-二硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,

[0530] (1R,3S,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-18-羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-3,12-二硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,

[0531] (1R,3S,6R,8R,9R,10R,12R,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-18-羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-3,12-二硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,

[0532] (1R,3R,6R,8R,9R,10R,12S,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-18-羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-3,12-二硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮,

[0533] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮;或

[0534] (1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-9-氨基-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3,12,18-三羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮或其药学上可接受的盐。

[0535] 本发明的其它实施方案

[0536] 在其它实施方案中,本发明提供一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物中的至少一种。

[0537] 在其它实施方案中,本发明提供用于制备本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂合物的方法。

[0538] 在其它实施方案中,本发明提供用于治疗和/或预防各种类型癌症的方法,包括向需要这种治疗和/或预防的患者单独给药治疗有效量的一种或多种本发明的化合物,或任选与本发明的另一种化合物和/或至少一种其它类型治疗剂组合给药。

[0539] 在其它实施方案中,本发明提供用于治疗和/或预防各种类型癌症的方法,包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤、膀胱癌、食道癌、胃癌、卵巢癌、宫颈癌、胰腺癌、前列腺癌、乳腺癌、泌尿道癌,脑瘤例如成胶质细胞瘤,非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、胃肠道间质瘤、间皮瘤和其它实体瘤或其它血液学癌症。

[0540] 在其它实施方案中,本发明提供用于治疗和/或预防各种类型癌症的方法,包括但不限于,小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤或膀胱癌。

[0541] 在其它实施方案中,本发明提供用于治疗用途的本发明的化合物。

[0542] 在其它实施方案中,本发明提供用于在治疗中同时、分开或依次使用的本发明的化合物以及其它治疗剂的组合制剂。

[0543] 治疗应用

[0544] 本发明的环二核苷酸在人细胞、动物细胞和人血液中体外诱导I型干扰素和/或促炎性细胞因子。这些CDN的细胞因子诱导活性需要STING的存在,正如在人或动物细胞中进行的体外实验所证实的那样。

[0545] 本发明的CDN为受体STING的激动剂。

[0546] 术语“激动剂”是指在体外或体内激活生物受体以引起生理反应的任何物质。

[0547] “STING”是“干扰素基因刺激物(stimulator of interferon genes)”的缩写,也称为“内质网干扰素刺激物(endoplasmic reticulum interferon stimulator,ERIS)”、“IRF3激活介质(mediator of IRF3 activation,MITA)”、“MPYS”或“跨膜蛋白173(transmembrane protein 173,TM173)”。STING是人类中的跨膜受体蛋白,由TMEM173基因编码。环二核苷酸(CDN)对STING的激活会导致IRF3和NF- κ B途径的激活,因此分别导致I型干扰素和促炎性细胞因子的诱导。

[0548] 本发明的另一个目的是用于人或动物的治疗的式(I)的环二核苷酸。特别地,本发明的化合物可用于人类或动物健康的治疗或诊断应用。

[0549] 术语“治疗剂”是指一种或多种给药于人或动物以在该人或动物中获得某种治疗效果的物质,包括预防、治愈或减轻感染或疾病的影响,和/或改善该人或动物的健康状况。

[0550] 术语“单一疗法”是指在任何临床或医学背景下使用单一物质和/或策略来治疗人或动物,与在相同的临床或医学背景下使用多种物质和/或策略来治疗人或动物相反(无论是否以任何顺序或同时使用多种物质和/或策略)。

[0551] 本文中的术语“化疗剂”是指一种或多种化学物质,其被施用于人或动物以杀死肿瘤,或减慢或阻止肿瘤的生长,和/或减慢或阻止癌细胞的分裂,和/或预防或缓慢转移。通常给药化疗剂来治疗癌症,但也适用于其它疾病。

[0552] 术语“化疗法”是指用一种或多种化疗剂对人或动物进行医学治疗(参见以上定义)。

[0553] 术语“化学免疫疗法”是指化疗物质和/或策略以及免疫疗法物质和/或策略的组合使用,无论以任何顺序依次或并行进行。化学免疫疗法通常用于治疗癌症,但也可以用于治疗其它疾病。

[0554] 术语“免疫系统”是指与预防体内感染、在感染或疾病期间保护身体、和/或在感染或疾病后帮助身体恢复健康有关的分子、物质(例如体液)、解剖结构(例如细胞,组织和器官)和生理过程的整体或任何一个或多个成分。“免疫系统”的完整定义超出了本专利的范围;但是,本领域的任何普通从业人员都应理解该术语。

[0555] 术语“免疫剂”是指可与免疫系统的任何一个或多个成分相互作用的任何内源性或外源性物质。术语“免疫剂”包括抗体、抗原、疫苗及其组成成分、核酸、合成药物、天然或合成有机化合物、细胞因子、天然或修饰的细胞、其合成类似物和/或其片段。

[0556] 术语“拮抗剂”是指在体外或体内抑制、抵消、下调和/或脱敏生物受体以引起生理反应的任何物质。

[0557] 术语“免疫疗法”是指其中人或动物的免疫系统的一个或多个成分被故意调节以

便直接或间接获得某种治疗益处的任何医学治疗,包括全身和/或局部作用以及预防性和/或治疗性作用。免疫疗法可涉及通过任何途径(例如口服、静脉内、皮肤、注射、吸入等)单独或以任何组合方式对人或动物受试者给药一种或多种免疫剂(参见上文定义),无论是全身、局部或两者结合。

[0558] “免疫疗法”可涉及激发、增加、减少、停止、预防、阻断或以其它方式调节细胞因子的产生,和/或活化或失活细胞因子或免疫细胞,和/或调节免疫细胞的水平,和/或递送一种或多种治疗性或诊断性物质到达体内的特定位置或特定类型的细胞或组织,和/或破坏特定的细胞或组织。免疫疗法可用于达到局部作用、全身作用或两者结合。

[0559] 术语“免疫抑制的”描述了其免疫系统功能性地降低、失活或否则受损的任何人或动物受试者的状态,或其中一种或多种免疫成分功能性地降低、失活或否则受损。

[0560] “免疫抑制”可为疾病、感染、力竭、营养不良、药物治疗或某些其它生理或临床状态的原因、结果或副产物。

[0561] 此处同义使用的术语“免疫调节物质”、“免疫调节性物质”、“免疫调节药剂”和“免疫调节剂”是指在给药人或动物后直接影响该人或动物免疫系统功能的任何物质。常见免疫调节剂的实例包括但不限于抗原、抗体和小分子药物。

[0562] 术语“疫苗”是指给药人或动物的生物制剂,以引起或增强特异性免疫系统响应和/或针对该人或动物中的一种或多种抗原的保护。

[0563] 术语“疫苗接种”是指用疫苗对人或动物的治疗或向人或动物给药疫苗的行为。

[0564] 术语“佐剂”是指与主要治疗物质一起(以任何顺序依次或并行)一起给药的次要治疗物质,以实现某种互补的、协同的或其它有益效果,该效果是单独使用主要治疗物质无法达到的。佐剂可与疫苗、化学疗法或某些其它治疗物质一起使用。佐剂可增强主要治疗物质的功效、降低主要治疗物质的毒性或副作用,或为接受主要治疗物质的受试者提供某种保护,例如但不限于改善免疫系统的功能。

[0565] 在一个实施方案中,式(I)的环二核苷酸可作为免疫疗法给药人或动物,以诱导体内产生对该人或动物治疗上有益的一种或多种细胞因子。这种类型的免疫疗法可单独使用,也可与其它治疗策略结合使用,无论以任何顺序依次使用或并行使用。它可用于预防、治愈和/或减轻该人或动物的感染或疾病的影响,和/或调节该人或动物的免疫系统以实现某些其它治疗益处。

[0566] 在一个特定的实施方案中,本发明的环二核苷酸可用于免疫抑制的个体的细胞因子诱导免疫疗法。

[0567] 在该实施例中,将式(I)的环二核苷酸给药免疫抑制的人或动物受试者,以诱导体内产生直接或间接增强该人或动物的免疫系统的一种或多种细胞因子。可能从这种治疗中受益的受试者包括患有自身免疫性疾病、免疫系统缺乏或缺陷、微生物或病毒感染、传染病或癌症的受试者。

[0568] 因此,本发明公开了一种在免疫抑制的个体中诱导细胞因子的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药式(I)的环二核苷酸或其药学上可接受的盐或前药。

[0569] 在其它实施方案中,本发明的环二核苷酸可与化学疗法联合用于细胞因子诱导免疫疗法。在该实施例中,将式(I)的环二核苷酸与一种或多种化疗剂一起以任何顺序依次或同时给药癌症患者以阻止该患者中肿瘤的生长、缩小和/或破坏肿瘤。相比于用作单一疗法

的化疗剂,由本发明化合物提供的细胞因子诱导与化疗剂提供的细胞毒性相结合而产生的化学免疫疗法对患者的毒性可较小,对患者的副作用较少,和/或显示出更好的抗肿瘤功效。

[0570] 因此,本发明公开一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药:化疗剂;和

[0571] 式(I)的环二核苷酸或其药学上可接受的盐或前药。

[0572] 本发明的另一个目的是用于治疗细菌感染、病毒感染或癌症的式(I)的环二核苷酸。

[0573] 如本文所用,“癌症”是指受试者中以细胞生长或死亡的不受控或失调为特征的生理状况。术语“癌症”包括实体瘤和血源性肿瘤,无论是恶性还是良性的。

[0574] 在一个优选的实施方案中,所述癌症选自:小细胞肺癌、非小细胞肺癌、结肠直肠癌、黑素瘤、肾细胞癌、头颈癌、霍奇金淋巴瘤或膀胱癌。

[0575] 因此,本发明公开了一种用于治疗细菌感染、病毒感染或癌症的方法,所述方法包括向有此需要的患者给药式(I)的环二核苷酸或其药学上可接受的盐或前药。

[0576] 本发明的另一个目的是用于治疗可通过经由STING途径诱导免疫响应而减轻的病理的式(I)的环二核苷酸。

[0577] 虽然在治疗时,式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以化合物本身的形式给药,但更通常以药物组合物的形式提供。

[0578] 药物组合物可以包含预定量的活性成分pep单位剂量的单位剂量形式存在。优选的单位剂量组合物为包含日剂量或亚剂量或其适当分数的活性成分的那些。因此,这样的单位剂量可每天多次给药。优选的单位剂量组合物是包含如上文所述的日剂量或亚剂量(用于一天多次给药)或其适当分数的活性成分的那些。

[0579] 可用本发明化合物治疗的癌症的类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌和骨癌。上述癌症类型的实例包括成神经细胞瘤、肠癌诸如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌和遗传性非息肉性结直肠癌,食管癌、唇癌、喉癌、鼻咽癌、口腔癌、唾液腺癌、腹膜癌、软组织肉瘤、尿路上皮癌、汗腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌(包括HER2阴性乳腺癌)、泌尿癌、黑素瘤、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴性白血病(ALL)、慢性淋巴性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、精原细胞瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肛管癌、肾上腺皮质癌、脊索瘤、输卵管癌、胃肠道间质瘤、骨髓增生性疾病、间皮瘤、胆道癌、尤因肉瘤以及其他罕见的肿瘤类型。

[0580] 本发明的化合物通过自身或与其它治疗剂或放射疗法联合使用可用于治疗某些类型的癌症。因此,在一个实施方案中,本发明的化合物与放射疗法或具有细胞生长抑制或抗肿瘤活性的第二治疗剂共同给药。适合的细胞抑制化学疗法化合物包括但不限于(i)抗代谢物;(ii)DNA-片段化剂,(iii)DNA-交联剂,(iv)嵌入剂,(v)蛋白质合成抑制剂,(vi)拓扑异构酶I毒剂,例如喜树碱或拓扑替康;(vii)拓扑异构酶II毒剂;(viii)微管导向剂;

(ix) 激酶抑制剂；(x) 杂项研究药剂，(xi) 激素和(xii) 激素拮抗剂。可想到的是，本发明的化合物可与落入上述12类的任何已知药剂以及目前正在开发的任何未来药剂结合使用。特别地，可预期，本发明的化合物可与当前的护理标准以及在可预见的将来发展的任何护理标准结合使用。具体剂量和给药方案将基于医师不断发展的知识和本领域的一般技能。

[0581] 本文还提供了治疗方法，其中将本发明的化合物与一种或多种免疫肿瘤药剂一起给药。本文使用的免疫肿瘤药剂，也称为癌症免疫疗法，可有效增强、刺激和/或上调受试者的免疫响应。在一个方面中，与免疫肿瘤药剂一起给药本发明的化合物具有抑制肿瘤生长的协同作用。

[0582] 在一个方面中，本发明的化合物在给药所述免疫肿瘤药剂之前依次给药。在另一个方面中，本发明的化合物与给药所述免疫肿瘤药剂并行地给药。在另一个方面中，本发明的化合物在给药所述免疫肿瘤药剂之后依次给药。

[0583] 在另一个方面中，本发明的化合物可与免疫肿瘤药剂共同配制。

[0584] 免疫肿瘤药剂包括例如小分子药物\抗体或其它生物分子。生物免疫肿瘤药剂的实例包括但不限于癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一个方面中，该抗体是单克隆抗体。在另一个方面中，该单克隆抗体是人源化抗体或人抗体。

[0585] 在一个方面中，所述免疫肿瘤药剂为(i) 刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂，或(ii) T细胞上的抑制性(包括共抑制性)信号的拮抗剂，两者都会导致抗原特异性T细胞的增强响应(通常称为免疫检查点调节剂)。

[0586] 某些刺激性和抑制性分子是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。与共刺激或共抑制受体结合的重要的膜结合配体的一个重要家族为B7家族，其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的另一个家族是与同源TNF受体家族成员结合的分子的TNF家族，其包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT β R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LT β R、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0587] 在一个方面中，T细胞响应可被本发明的化合物与一种或多种以下的组合刺激：(i) 抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(例如，免疫检查点抑制剂)，例如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳凝素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳凝素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4，以及(ii) 刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂，例如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。

[0588] 用于治疗癌症的可与本发明的化合物组合的其它药剂包括NK细胞抑制受体的拮抗剂或NK细胞激活受体的激动剂。例如，本发明的化合物可与KIR的拮抗剂组合，例如lirilumab。

[0589] 组合疗法的其它试剂包括抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的试剂，包括但不限于CSF-1R拮抗剂，例如CSF-1R拮抗剂抗体，包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249；W013169264；

W014/036357)。

[0590] 另一个方面中,本发明的化合物可与一种或多种以下药剂一起使用:结扎阳性共刺激受体的激动剂、通过抑制性受体减弱信号的阻断剂,拮抗剂以及一种或多种全身性增加抗肿瘤T细胞频率的药剂、克服肿瘤微环境中不同的免疫抑制途径(例如,阻断抑制性受体参与(例如,PD-L1/PD-1相互作用)、消耗或抑制Treg(例如,使用抗CD25单克隆抗体(例如,达克珠单抗)或通过体外抗CD25珠粒耗尽)、抑制代谢酶(例如IDO)或逆转/预防T细胞无能或耗竭)的药剂和触发先天性免疫激活和/或肿瘤部位炎症的药剂。

[0591] 在一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为CTLA-4拮抗剂,例如拮抗性CTLA-4抗体。适合的CTLA-4抗体包括,例如,YERVOY(伊匹单抗)或曲美单抗。

[0592] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为PD-1拮抗剂,例如拮抗性PD-1抗体。所述PD-1抗体可选自Opdivo(纳武单抗)、Keytruda(派姆单抗)、PDR001(Novartis;参见WO2015/112900)、MEDI-0680(AMP-514)(AstraZeneca;参见WO2012/145493)、REGN-2810(Sanofi/Regeneron;参见WO2015/112800)、JS001(Taizhou Junshi)、BGB-A317(Beigene;参见WO2015/35606)、INCSHR1210(SHR-1210)(Incyte/Jiangsu Hengrui Medicine;参见WO2015/085847)、TSR-042(ANB001)(Tesara/AnaptysBio;参见WO2014/179664)、GLS-010(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals)、AM-0001(Armo/Ligand)或STI-1110(Sorrento;参见WO2014/194302)。所述免疫肿瘤药剂还可包括皮地利珠单抗(CT-011),尽管其对PD-1结合的特异性受到质疑。靶向PD-1受体的另一种方法是重组蛋白,该蛋白由与IgG1的Fc部分融合的PD-L2的胞外域(B7-DC)构成,称为AMP-224。在一个方面。

[0593] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为PD-L1拮抗剂,例如拮抗性PD-L1抗体。所述PD-L1抗体选自Tecentriq(阿特珠单抗)、德瓦鲁单抗、奥伐单抗、STI-1014(Sorrento;参见WO2013/181634)或CX-072(CytomX;参见WO2016/149201)。

[0594] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为LAG-3拮抗剂,例如拮抗性LAG-3抗体。适合的LAG3抗体包括,例如,BMS-986016(WO10/19570、W014/08218)或IMP-731或IMP-321(WO08/132601、W009/44273)。

[0595] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为CD137(4-1BB)激动剂,例如激动性CD137抗体。适合的CD137抗体包括,例如,urelumab和PF-05082566(WO12/32433)。

[0596] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为GITR激动剂,例如激动性GITR抗体。适合的GITR抗体包括,例如,BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、W009/009116)和MK-4166(WO11/028683)。

[0597] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为IDO拮抗剂。适合的IDO拮抗剂包括,例如,INCIB-024360(WO2006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、indoximod或NLG-919(W009/73620、W009/1156652、W011/56652、W012/142237)。

[0598] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为OX40激动剂,例如激动性OX40抗体。适合的OX40抗体包括,例如,MEDI-6383或MEDI-6469。

[0599] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为OX40L拮抗剂,例如拮抗性OX40抗体。适合的OX40L拮抗剂包括,例如,RG-7888(WO06/029879)。

[0600] CD40激动剂,例如激动性CD40抗体。在另一个实施方案中,所述免疫肿瘤药剂为CD40拮抗剂,例如拮抗性CD40抗体。适合的CD40抗体包括,例如,鲁卡木单抗或达西珠单抗。

[0601] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为CD27激动剂,例如激动性CD27抗体。适合的CD27抗体包括,例如,Varlilumab。

[0602] 在另一个方面中,所述免疫肿瘤药剂为MGA271(至B7H3) (W011/109400)。

[0603] 组合治疗意在包括以依序的方式给予这些治疗剂,即其中每种治疗剂在不同的时间给药,及以基本上同时的方式给予这些治疗剂或至少两种所述治疗剂。例如通过向受试者给予具有固定比率的每种治疗剂或呈每种治疗剂的多个单一剂型形式可实现基本上同时给药。每种治疗剂的依序或基本上同时给药可通过任何适当途径来实现,其包括但不限于口服途径、静脉内途径、瘤内途径、肌内途径和通过粘膜组织直接吸收。所述治疗剂可通过相同途径或通过不同途径给药。例如,所选组合的第一治疗剂可通过静脉注射给药而所述组合的其它治疗剂可口服给药。可选择地,例如所有治疗剂可口服给药或所有治疗剂可通过静脉内注射给药。组合疗法也可包括与其它生物活性成分和非药物疗法(例如手术或放射治疗)进一步组合给予上述治疗剂。当组合治疗进一步包括非药物治疗时,非药物治疗可在任何适合的时间进行,只要实现来自治疗剂与非药物治疗的组合的共同作用的有益效果。例如,在适当的情况下,当从治疗剂的给药暂时除去非药物治疗时,可能是数天或甚至数周,仍实现有益效果。

[0604] 本发明可以以其它特定形式体现而不背离其精神或基本属性。本发明涵盖本文所述的本发明的优选方面的所有组合。应当理解,本发明的任何以及所有实施方案可与任何其它实施方案或实施方案结合以描述另外的实施方案。还应理解,实施方案的每个单独的元素是其自己的独立实施方案。此外,实施方案的任何元素意在与来自任何实施方案的任何以及所有其它元素组合以描述另外的实施方案。

[0605] 药物组合物和剂量

[0606] 本发明还提供药学上可接收的组合物,其包含治疗有效量的与一种或多种药学上可接受的载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一种或多种本文所述的固体形式,和任选的一种或多种上述的其它治疗剂。如下所述,本发明的药物组合物可以经特殊配制以固体或液体形式给药,包括适合于以下的那些:(1)口服给药,例如,灌药(水溶液或非水溶液或悬浮液)、片剂,例如针对颊、舌下和全身吸收的片剂,大丸剂、散剂、颗粒剂、糊剂,其用于舌头;(2)肠胃外给药,例如通过皮下、肌内、瘤内、静脉内或硬膜外注射,例如无菌溶液或悬浮液,或缓释制剂;(3)局部给药,例如以霜剂、软膏或控释贴剂或喷雾剂的形式施用于皮肤上;或瘤内给药。

[0607] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指如下那些化合物、物质、组合物和/或剂型:在合理医学判断的范围内,其适于与人类和动物的组织接触使用而无过高毒性、刺激性、过敏反应和/或其它问题或并发症,并与合理的益处/风险比相称。

[0608] 本文使用的短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的物质、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、制造助剂(例如润滑剂、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸锌或硬脂酸)或溶剂包囊物质,其涉及将主题化合物从一个器官或身体的部分携带或运送至另一个器官或身体的部分。每种载体在与制剂的其它成分相容和对患者无害的意义上必须是“可接受的”。

[0609] 本发明的制剂包括适合于口服、肿瘤内、鼻腔、局部(包括颊和舌下)、直肠、阴道和/或肠胃外给药的那些。所述制剂可方便地以单位剂型存在,并且可通过药学领域公知的

任何方法制备。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的患者和特定的给药方式而变化。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量通常将是产生治疗作用的化合物的量。通常，在百分之一百中，该量将为活性成分的约0.1%至约99%，优选为约5%至约70%，最优选为约10%至约30%。

[0610] 在某些实施方案中，本发明的制剂包含选自环糊精、纤维素、脂质体、胶束形成剂（例如胆汁酸）和聚合物载体（例如聚酯和聚酰酐）的赋形剂；以及本发明的化合物。在某些实施方案中，上述制剂使本发明化合物具有口服生物利用度。

[0611] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本发明化合物与载体和任选的一种或多种辅助成分结合的步骤。通常，通过使本发明的化合物与液体载体、或细分的固体载体或两者均匀且紧密地结合，然后若需要，则使产品成型来制备所述制剂。

[0612] 适用于口服的本发明制剂可为胶囊剂、扁囊剂、丸剂、片剂、锭剂（使用调味剂，通常是蔗糖和阿拉伯胶或西黄蓍胶）、粉剂、颗粒剂，或作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液，或作为水包油或油包水液体乳剂，或作为酏剂或糖浆剂，或作为糖锭剂（使用惰性基质，例如明胶和甘油，蔗糖和阿拉伯胶）和/或作为漱口水等，其各自均含有预定量的本发明化合物作为有效成分。本发明的化合物也可以大丸剂、煎膏剂或糊剂的形式给药。

[0613] 适用于肠胃外给药的本发明药物组合物包含一种或多种本发明化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水溶液或非水溶液、分散液、混悬液或乳剂或无菌粉末，它们可在使用前即被重构为无菌注射溶液或分散液，可含有糖、醇、抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、会使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0614] 在某些情况下，为了延长药物的作用，需要减慢皮下、瘤内或肌内注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后，药物的吸收速率取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体尺寸和晶型。或者，通过将药物溶解或悬浮在油媒剂中来实现肠胃外给药的药物形式的延迟吸收。

[0615] 通过在可生物降解的聚合物（例如聚乳酸-聚乙交酯）中形成主题化合物的微囊化基质来制备可注射的贮库形式。取决于药物与聚合物的比例以及所用特定聚合物的性质，可控制药物的释放速率。其它可生物降解的聚合物的实例包括聚（原酸酯）和聚（酸酐）。还可通过将药物截留在与身体组织相容的脂质体或微乳状液中来制备贮库形式的可注射制剂。

[0616] 当将本发明的化合物作为药物向人和动物给药时，可给药其本身或作为药物组合物给药，该组合物含有例如0.1-99%（更优选10-30%）的活性成分与药学上可接受的载体。

[0617] 不考虑所选择的给药路径，通过本领域技术人员已知的常规方法来将本发明的化合物（其可为适当的水合形式）和/或本发明的药物组合物配制成药用剂量形式。

[0618] 可改变活性成分在本发明的药物组合物中的实际剂量水平，从而获得对于实现特定患者的期望的治疗响应、组成和给药模式有效的而对患者无毒的活性成分量。

[0619] 选定的剂量水平会取决于多种因素，包括所用的特定的本发明的化合物或其酯、盐或酰胺的活性；给药路径；给药时间；所用特定化合物的排泄速率；吸收速率和程度；治疗的持续时间；与所用特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质；所治疗的患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康和先前的就医史等医学领域公知的因素。

[0620] 具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定并开出有效量的所需药物组合

物。例如,为了达到所期望的治疗效果,医师或兽医可在低于所需的水平开始药物组合物中所用的本发明化合物的较量,并逐步增加剂量直至实现所期望的效果。

[0621] 通常,适合的日剂量的本发明的化合物将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此种有效剂量通常取决于上述因素。通常,本发明化合物对患者的口服、静脉内、脑室内和皮下剂量范围为每天每千克体重约0.01至约50mg。

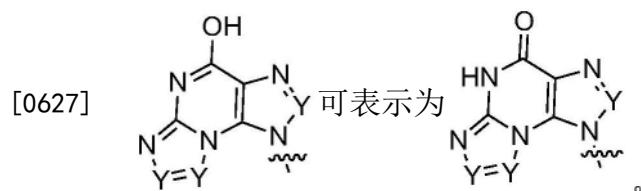
[0622] 虽然本发明的化合物可单独给药,但优选以药物制剂(组合物)形式给药化合物。

[0623] 定义

[0624] 除非本文另有明确说明,否则单数形式的引用也可包括复数形式。例如,“一个”和“一种”可以指一个(种),或一个(种)或多个(种)。

[0625] 除非另有说明,否则假定具有不满足化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0626] 在整个说明书和所附的权利要求书中,给定的化学式或名称应涵盖存在的所有立体和光学异构体及其中此类异构体存在的外消旋体。除非另有说明,否则所有手性(对映异构体和非对映异构体)和外消旋形式均在本发明的范围内。化合物中还可存在C=C双键、C=N双键、环体系等的许多几何异构体,并且在本发明中考虑了所有这些稳定的异构体。描述了本发明化合物的顺式和反式(或E-和Z-)几何异构体,并且可作为异构体的混合物或作为分离的异构体形式分离。本发明化合物可以旋光或外消旋形式分离。旋光形式可通过拆分外消旋形式或由旋光原料合成而制备。用于制备本发明的化合物及其制备的中间体的所有方法均被视为本发明的一部分。当制备对映异构体或非对映异构体产物时,它们可以通过常规方法分离,例如通过色谱法或分步结晶法分离。根据工艺条件,本发明的最终产物可以以游离(中性)或盐的形式获得。这些最终产物的游离形式和盐均在本发明的范围内。若需要,则可以将一种形式的化合物转化为另一种形式。游离碱或酸可转化为盐;盐可以转化为游离化合物或另一种盐;本发明异构化合物的混合物可以分离为单个异构体。本发明的化合物、其游离形式及其盐可以多种互变异构形式存在,其中氢原子被转位到分子的其它部分,因此分子的原子之间的化学键被重新排列。应当理解的是,所有互变异构形式,只要它们可能存在,都包括在本发明之内。为清楚起见,

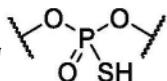
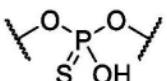


[0628] 为了清楚起见并根据本领域的标准惯例,在式和表中使用符号来显示键,

该键是部分或取代基与所述结构的核心/核的连接点。

[0629] 另外,为清楚起见,当取代基的破折号(-)不在两个字母或符号之间时;这用于表示取代基的连接点。例如,-CONH₂通过碳原子连接。

[0630] 另外,为清楚起见,当在实线末端未显示取代基时,这表示存在与该键连接的甲基(CH₃)基团。

[0631] 另外,硫代磷酸酯基团可被绘制为 或.

[0632] 术语“抗衡离子”用于表示带负电荷的物质,例如氯化物、溴化物、氢氧化物、乙酸盐和硫酸盐;或带正电荷的物质,例如钠(Na^+)、钾(K^+)、铵($(\text{R}_n\text{NH}_m)^+$,其中 $n=0-4$ 且 $m=0-4$)等。

[0633] 术语“吸电子基团”(EWG)是指使键极化的取代基,其使电子密度朝向自身而远离其它键合原子。EWG的实例包括但不限于, CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、卤素、卤代烷基、 NO_2 、砜、亚砜、酯、磺酰胺、甲酰胺、烷氧基、烷氧基醚、烯基、炔基、 $\text{OH}, \text{C}(\text{O})$ 烷基、 CO_2H 、苯基、杂芳基、-0-苯基和-0-杂芳基。EWG的优选实例包括但不限于, CF_3 、 CF_2CF_3 、 CN 、卤素、 SO_2 (C_{1-4} 烷基)、 $\text{CONH}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)、 $\text{CON}(\text{C}_{1-4}$ 烷基)₂ 和杂芳基。EWG更优选的实例包括但不限于, CF_3 和 CN 。

[0634] 如本文所用,术语“胺保护基”意指有机合成领域中用于保护胺基的任何基团,其对酯还原剂、双取代肼、R4-M和R7-M、亲核试剂、肼还原剂、活化剂、强碱、有位阻的胺碱和环化剂。符合这些标准的此类胺保护基包括那些在Wuts, P.G.M. 和 Greene, T.W. Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley (2007) 和 The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981) 中列举的,其公开内如通过引用并入本文。胺保护基的实例包括但不限于以下:(1) 酰基类,例如甲酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰基和对甲苯磺酰基;(2) 芳族氨基甲酸酯类,例如苄基氧基羰基(Cbz) 和经取代的苄基氧基羰基、1-(对-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基和9-芴基甲基氧基羰基(Fmoc);(3) 脂族氨基甲酸酯类,例如叔丁基氧基羰基(Boc)、乙氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基和烯丙基氧基羰基;(4) 环烷基氨基甲酸酯类,例如环戊基氧基羰基和金刚烷基氧基羰基;(5) 烷基类,例如三苯基甲基和苄基;(6) 三烷基硅烷,例如三甲基硅烷;(7) 含硫醇类,例如苯基硫基羰基和二硫代琥珀酰基;和(8) 烷基类,例如三苯基甲基、甲基和苄基;和经取代的烷基类,例如2,2,2-三氯乙基、2-苯基乙基和叔丁基;和三烷基硅烷类,例如三甲基硅烷。

[0635] 如本文所指,术语“取代的”是指至少一个氢原子被非氢基团取代,只要保持正常价并且该取代产生稳定的化合物即可。如本文所用,环双键是在两个相邻的环原子之间形成的双键(例如, $\text{C}=\text{C}, \text{C}=\text{N}$ 或 $\text{N}=\text{N}$)。

[0636] 在本发明化合物上有氮原子(例如胺)的情况下,可通过用氧化剂(例如mCPBA和/或过氧化氢)处理将它们转化为N-氧化物,从而得到本发明的其它化合物。因此,所示和要求保护的氮原子被认为涵盖所示氮及其N-氧化物($\text{N}\rightarrow\text{O}$)衍生物。

[0637] 当某个变量在化合物的任何成分或式中出现1次以上时,其在每次出现时的定义均独立于在其它每次出现时的定义。因此,例如,若显示一个基团被0-3个R取代,那么所述基团可任选地被最多三个R基团取代,并且在每次出现时,R是独立于R的定义选择的。仅当此类组合产生稳定的化合物时,才允许组合取代基和/或变量。

[0638] 当显示出与取代基的键跨过连接环中两个原子的键时,则该取代基可与环上的任何原子键合。当列出的取代基未指明该取代基与给定式的化合物的其余部分键合的原子时,则该取代基可通过该取代基中的任何原子键合。仅当取代基和/或变量的组合产生稳定的化合物时,才允许这些组合。

[0639] 本发明旨在包括存在于本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般示例而非限制,氢的同位素包括氘和氚。氢的同

位素可表示为¹H(氢)、²H(氘)和³H(氚)。它们通常也表示为D表示氘,T代表氚。在本申请中,CD₃表示其中所有氢原子都是氘的甲基。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与本文所述的那些类似的方法来制备,使用适当的同位素标记的试剂代替所采用的未标记的试剂。

[0640] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸或碱式盐而被修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于,碱性基团例如胺的无机盐或有机酸盐;以及酸性基团例如羧酸的碱金属盐或有机盐。药学上可接受的盐包括,例如由无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规的无毒盐包括衍生自无机酸的盐,所述无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;和由有机酸制备的盐,例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸,帕莫酸,马来酸,羟基马来酸,苯基乙酸,谷氨酸,苯甲酸,水杨酸,磺胺酸,2-乙酰氧基苯甲酸,富马酸,甲苯磺酸,甲磺酸,乙二磺酸,草酸和羟乙磺酸,等等。

[0641] 本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,可通过使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在两者的混合物中反应来制备此类盐;通常,优选非水介质,如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适合的盐清单见于Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Allen, L.V. Jr., Ed.; Pharmaceutical Press, London, UK (2012),其公开内容通过引用并入本文。

[0642] 另外,式I化合物可具有前药形式。将在体内转化以提供生物活性剂的任何化合物(即式I化合物)是本发明范围和精神内的前药。各种形式的前药在本领域中是众所周知的。有关此类前药衍生物的实例,请参见:

[0643] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) 和 Widder, K. 等人, eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);

[0644] b) Bundgaard, H., Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. 等人, eds., Harwood Academic Publishers (1991);

[0645] c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);

[0646] d) Bundgaard, H. 等人, J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);

[0647] e) Kakeya, N. 等人, Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); 和

[0648] f) Rautio, J (Editor). Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol 47, Wiley-VCH, 2011.

[0649] 含有羧基基团的化合物可形成生理学上可水解的酯,其通过在体内水解以产生式I化合物本身而用作前药。此类前药优选口服给药,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具有活性的情况下,或者在血液中发生水解的情况下,可使用肠胃外给药。式I化合物的生理可水解酯的实例包括C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基苄基、4-甲氧基苄基、茚满基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、C₁₋₆烷酰基氧基-C₁₋₆烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰基氧基甲基)、C₁₋₆烷氧基羰基氧基-C₁₋₆烷基(例如,甲氧基羰基-氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基、甘氨酰基氧基甲基、苯基甘氨酰基氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基),以及在例如青霉素和头孢菌素领域中使用的其它众所周知的生

理可水解酯。此类酯可通过本领域已知的常规技术来制备。

[0650] 制备前药在本领域中是众所周知的，并且在例如King,F.D.,ed.,*Medicinal Chemistry:Principles and Practice*,The Royal Society of Chemistry,Cambridge,UK(第2版,重印,2006年);Testa,B.等人,*Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism.Chemistry,Biochemistry and Enzymology*,VCHA and Wiley-VCH,Zurich,Switzerland(2003);Wermuth,C.G.,ed.,*The Practice of Medicinal Chemistry*,3rd edition,Academic Press,San Diego,CA(2008)中描述。

[0651] 术语“溶剂合物”意指本发明化合物与一种或多种有机或无机溶剂分子的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情况下，例如当在结晶固体的晶格中掺入一种或多种溶剂分子时，溶剂合物将能够分离。溶剂合物中的溶剂分子可以规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。示例性的溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

[0652] 本文使用的术语“患者”是指通过本发明的方法进行治疗的有机体。这类有机体优选包括但不限于哺乳动物(例如鼠类、猿/猴、马、牛、猪、犬、猫等)且最优先是指人类。

[0653] 本文使用的术语“有效量”意指将会引起例如研究人员或临床医师所寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学响应的药物或药剂(即本发明化合物)的量。此外，术语“治疗有效量”意指这样的量：与未接受上述量的相应受试者相比，所述量导致改善的治疗、治愈、预防或减轻疾病、病症或副作用，或降低在疾病或病症的进展速度。有效量可以一个或多个给药、施用或剂量给予且不意欲被特定的制剂或给药途径限制。该术语还包括在其范围内的增强正常生理机能的有效量。

[0654] 如本文所用，术语“治疗”包括导致病况、疾病、病症等的改善或减轻其症状的任何效果，例如，减轻、降低、调节、改善或消除。

[0655] 如本文所用，术语“药物组合物”是指活性药剂与惰性或活性载体的组合，使得该组合物特别适合于体内或体外的诊断或治疗用途。

[0656] 碱的实例包括但不限于，碱金属(例如钠)氢氧化物，碱土金属(例如镁)氢氧化物，氨和式NW₄⁺的化合物，其中W为C₁₋₄烷基，等等。

[0657] 对于治疗用途，本发明化合物的盐被认为是药学上可接受的。但是，非药学上可接受的酸和碱的盐也可用于例如药学上可接受的化合物的制备或提纯中。

[0658] 制备方法

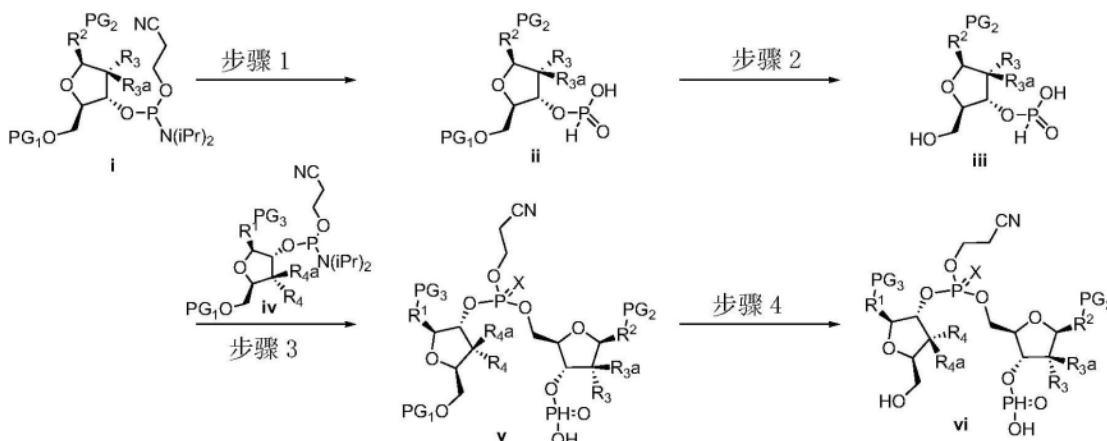
[0659] 本发明的化合物可以通过有机合成领域的技术人员众所周知的多种方法来制备。可使用以下描述的方法，以及合成有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员可理解的各种变化方法来合成本发明的化合物。优选的方法包括但不限于以下描述的方法。本文引用的所有参考文献通过引用其整体并入本文。

[0660] 可使用本节中描述的反应和技术来制备本发明的化合物。反应在适合于所用试剂和材料并且适合于进行转化的溶剂中进行。另外，在下述的合成方法的描述中，应当理解的是，所有提议的反应条件，包括溶剂的选择、反应气氛、反应温度、实验的持续时间和后处理程序均被选择为对于该反应的条件标准，对此本领域技术人员应容易理解。有机合成领域的技术人员应理解的是，存在于分子各个部分上的官能团必须与所提议的试剂和反应相

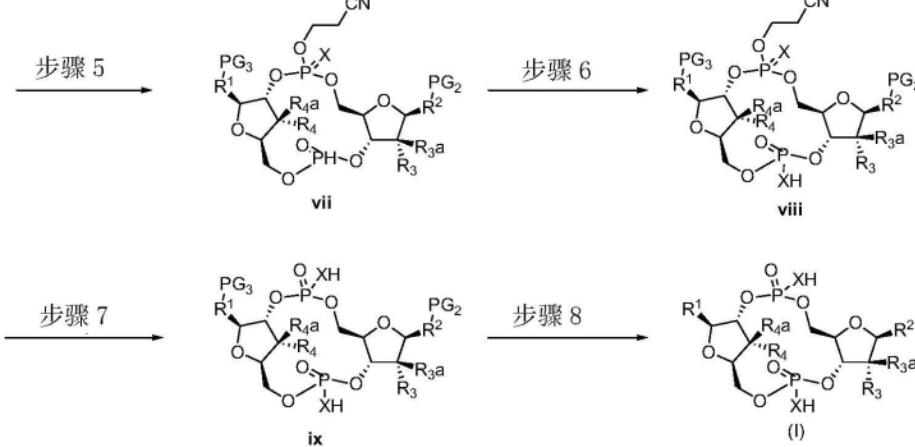
容。对与反应条件相容的取代基的这种限制对本领域技术人员而言是明显的，然后必须使用替代方法。有时需要作出判断以修改合成步骤的顺序，或者选择一种特定的处理方案而不是另一种，以获得所需的本发明化合物。还将认识到的是，在该领域中任何合成路线的规划中，另一个主要考虑因素是对用于保护本发明所述化合物中存在的反应性官能团的保护基团的明智选择。描述受过培训的从业人员的许多替代选择的权威著作是Greene和Wuts (Protective Groups In Organic Synthesis,Fourth Edition,Wiley and Sons,2007)。

[0661] 式(I)化合物可通过参考以下方案中所示的方法来制备。如其中所示，最终产物是具有与式(I)相同的结构式的化合物。应理解的是，通过适当选择具有适当取代的试剂，可以通过该方案制备式(I)的任何化合物。本领域普通技术人员可容易地选择溶剂、温度、压力和其它反应条件。起始原料是可商购的或由本领域普通技术人员立即制备的。化合物的成分如本文中或说明书中的其它地方所定义。

[0662] 方案1



[0663]



[0664] 方案1中描述了制备本公开实施例的一种方法。该方法从核糖核苷(i)开始，其中核碱基(R^1 或 R^2)被适当保护(PG_2 或 PG_3)，例如用苯甲酰基，并且5' -羟基被适当保护(PG_1)，例如用DMTr醚保护，并且3' -位是亚磷酸酰胺官能团。在步骤1中，用适当的试剂，例如吡啶三氟乙酸盐处理，然后用丁胺处理，得到H-膦酸酯(ii)。随后在酸性条件下，在步骤2中除去5' -OH保护基($PG_1=DMTr$)，得到式iii的化合物。可在步骤3中将所得的式iii化合物与完全保护的2' -亚磷酸酰胺(iv)反应，然后立即用例如DDTT(X=S)进行硫醇化，得到式v的化合物。或者，用氧化剂例如叔丁基过氧化物处理，得到式v的化合物，其中X=0。在酸性条件下，在步

骤4中从第二个核糖核昔中除去5' -保护基($\text{PG}_1 = \text{DMTr}$)，得到式vi的化合物。在步骤5中用适当的环化试剂例如DMOCP处理化合物vi，得到式vii化合物。然后可用适当的试剂，例如3H-1,2-苯并二硫醇-3-酮立即将该物质硫醇化，从而在步骤6中得到式viii的化合物。可用适当的试剂处理式viii的化合物以除去核碱基的保护基团，例如 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}$ (PG_2 和 PG_3 =苯甲酰基)，得到式ix的化合物。可在步骤8中通过从化合物ix的3' -OH上除去剩余的保护基团来制备式(I)的化合物，所述化合物ix例如具有氟阴离子，其中 PG_4 =甲硅烷基保护基团。

[0665] 实施例

[0666] 在以下实施例中进一步定义本发明。应该理解的是，这些实施例仅以举例说明的方式给出。通过以上讨论和实施例，本领域技术人员可以确定本发明的基本特征，并且在不脱离其精神和范围的情况下，可进行各种改变和修改以使本发明适应各种用途和条件。因此，本发明不受以下本文阐述的示例性实施例的限制，而是由所附权利要求书限定。

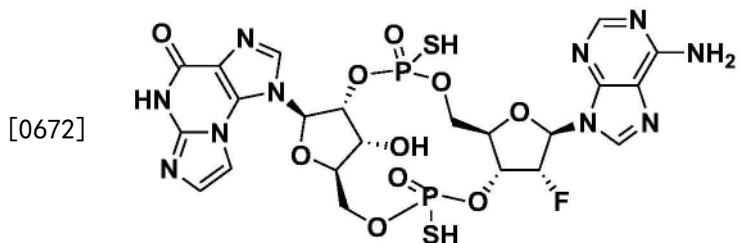
[0667] 缩写

[0668] 可在以下实施例分节中和本文其它地方使用以下缩写：

缩写	全称
Ac	乙酰基
ACN	乙腈
aq.	水性
DCM	二氯甲烷
DDTT	((二甲基氨基-亚甲基)氨基)-3H-1,2,4-二噻唑 啉-3-硫酮
DMSO	二甲基亚砜
DMOCP	2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂磷烷 2-氧化物
DMTr	4,4'-二甲氧基三苯甲基
[0669]	EtOAc
	乙酸乙酯
	Et ₃ N 或 TEA
	三乙胺
	EtOH
	乙醇
	HPLC
	高效液相色谱
	iPr
	异丙基
	MeOH
	甲醇
	RT
	室温
	satd.或 sat'd
	饱和
TBS	叔丁基二甲基甲硅烷基
TFA	三氟乙酸
t _R	保留时间

[0670] 实施例1-1、1-2、1-3、1-4

[0671] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R) -8- (6-氨基-9H-嘌呤-9-基) -9- 氟-3,12,18-三羟基-3,12-二亚硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3λ⁵,12λ⁵-二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-17-基]-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-4-酮



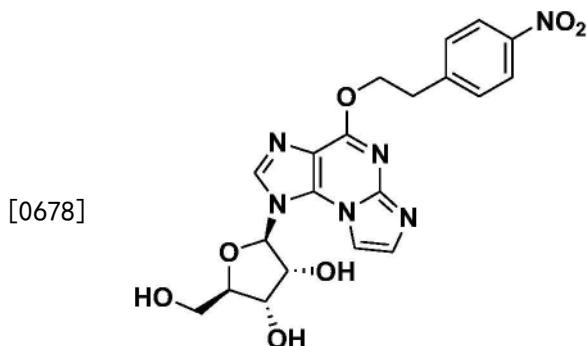
[0673] 非对映异构体1(1-1)

[0674] 非对映异构体2(1-2)

[0675] 非对映异构体3(1-3)

[0676] 非对映异构体4(1-4)

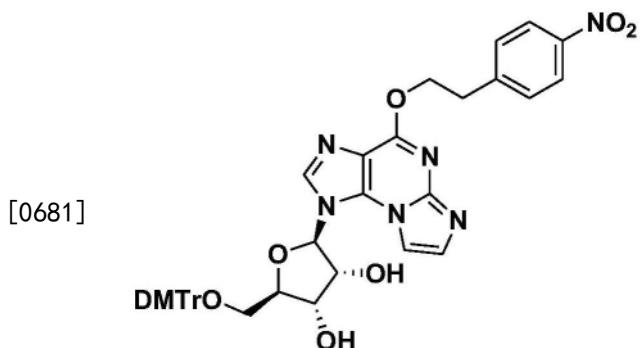
[0677] 制备中间体1A:



1A

[0679] 向含有(2R,3R,4S,5R)-2-(2-氨基-6-(4-硝基苯乙氧基)-9H-嘌呤-9-基)-5-(羟基甲基)四氢呋喃-3,4-二醇(J.Org.Chem.2014,79,3311)(5.5g,12.72mmol)的EtOH(50mL)溶液中添加NH₄OAC/AcOH缓冲液(4.5pH)(50mL,12.72mmol)并将混合物在35℃加热24小时。约2/3的溶剂在真空下除去并将反应用固体碳酸氢铵中和至pH 7。添加乙腈(约200mL),获得为白色固体的产物的沉淀。过滤固体并经乙腈冲洗并干燥,得到约2g的纯产物。将滤液重新浓缩,得到浆液。将该浆液用额外的乙腈(100mL)和少量的MeOH(10mL)稀释,过滤并经乙腈冲洗。合并固体,得到中间体1A(3.4g,7.45mmol,58.6%产率),m/z(557,M+H)。

[0680] 制备中间体1B:

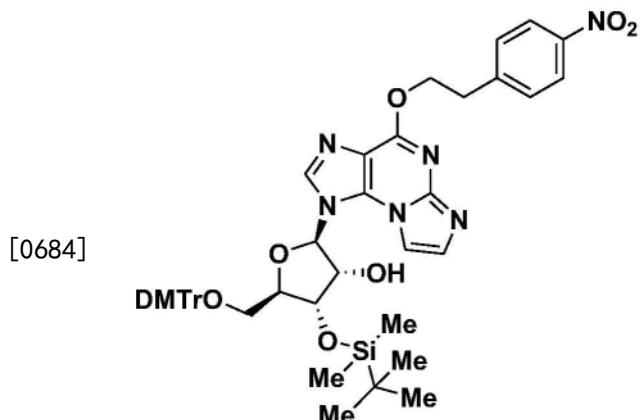


1B

[0682] 使用旋蒸仪将含有中间体1A(2.4g,5.26mmol)的吡啶(40mL)溶液共沸(2X)然后在氮气的气氛下重新溶于吡啶(40mL)中,并用4,4'-氯(苯基)亚甲基双(甲氧基苯)(2.23g,6.57mmol)以小分量处理。将反应搅拌20小时,然后添加MeOH(2mL)并将反应在旋蒸仪上浓

缩(水浴温度约40℃)。将残余物溶于DCM(100mL)并用水性1.5M KHP₄溶液洗涤并浓缩。残余物在40g ISCO柱上提纯,该柱经1%DCM中的TEA处理并用1%DCM中的TEA/MeOH(2%至20%)洗脱,得到中间体1B(3.1g,4.09mmol,78%产率),*m/z*(759,M+H)。

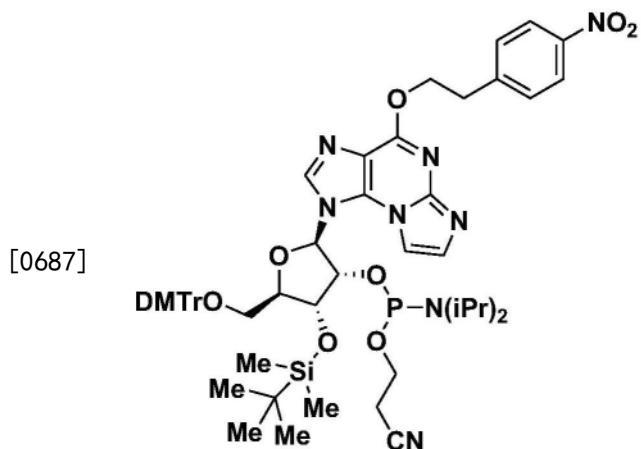
[0683] 制备中间体1C:



1C

[0685] 向含有中间体1B(3.8g,5.01mmol)的溶液中添加TBDMS-C1(0.830g,5.51mmol)随后添加咪唑(1.364g,20.03mmol)。将反应搅拌20小时,用水稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。合并萃取物并用水性10%LiCl(2x 50mL)和饱和NaCl水性溶液洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将混合物溶于少量的DCM并在ISCO 330g柱上提纯,该柱用含0.25%TEA的DCM、2%至45%DCM(0.25%TEA)/乙酸乙酯梯度预平衡,得到2g中间体1C,*m/z*(873,M+H)。

[0686] 制备中间体1D:

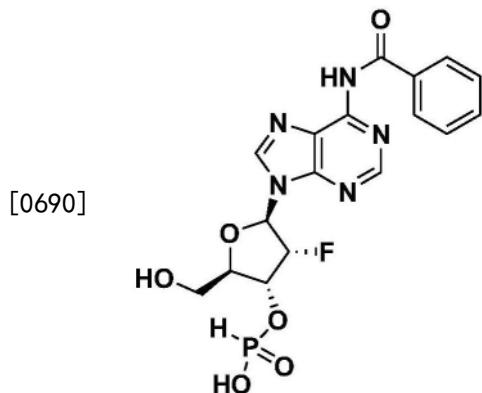


1D

[0688] 将中间体1C(800mg,0.916mmol)溶于DCM(10mL)并在氮气的气氛下添加1H-咪唑-4,5-二甲腈(119mg,1.008mmol),随后添加3-((双(二异丙基氨基)膦基)氧基)丙腈(0.604mL,1.833mmol)。将反应搅拌20小时,用额外的DCM(50mL)稀释,倒入分液漏斗中并用10%NaHCO₃水溶液(25mL)洗涤。水层用额外的DCM(20mL)萃取,与其它萃取物合并,干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。将粗产物溶于少量的DCM并在24g ISCO硅胶柱上提纯,该柱经0.25%DCM中的TEA平衡并使用Teledyne ISCO系统提纯,在15min的0%-50%的0.25%DCM中的TEA/乙酸乙酯梯度洗脱,得到中间体1D(905mg,0.843mmol,92%产率),其为非对映异构体。

的混合物, m/z (990/991, $M+H$)。

[0689] 制备中间体1E:

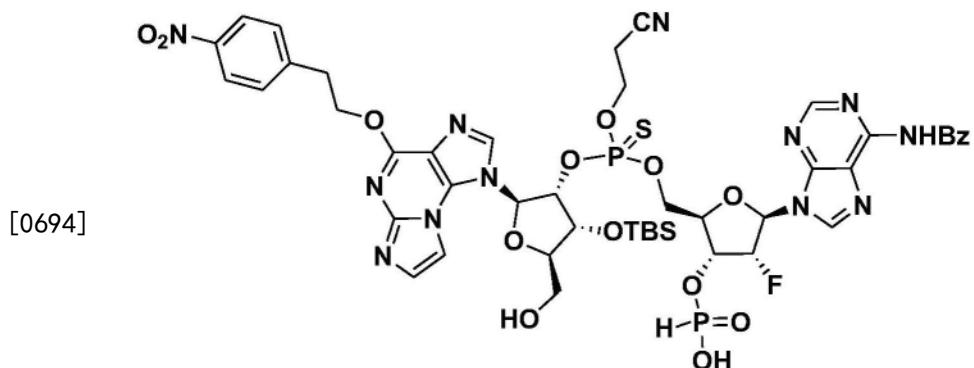


[0691]

1E

[0692] 将(2R,3R,4R,5R)-5-(6-苯甲酰氨基-9H-嘌呤-9-基)-2-((双(4-甲氧基苯基)(苯基)甲氧基)甲基)-4-氟四氢呋喃-3-基2-氰基乙基二异丙基亚磷酰胺(Sigma-Aldrich, 2g, 2.3mmol)的ACN(5mL)溶液用水(0.05mL, 2.7mmol)处理, 然后用吡啶三氟乙酸盐(0.53g, 2.7mmol)处理。将无色溶液搅拌10分钟, 然后真空浓缩, 得到浅粉色泡沫。将所得固体溶于MeCN(5mL)并浓缩至干。将所得材料再次溶于MeCN(5mL)。制备DBU(2.75mL, 18.3mmol)的ACN(6mL)和硝基甲烷(1mL, 18.3mmol)溶液。向DBU溶液中一次性添加上述ACN溶液, 并将混合物搅拌20分钟。将反应随后倒入15wt%的KH₂PO₄(25mL)和2-MeTHF(20mL)水溶液中并搅拌。水层经2-MeTHF(20mL)萃取, 并将合并的有机层用15wt% KH₂PO₄水溶液(2x 20mL)洗涤, 随后用盐水溶液(20mL)洗涤。将有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并真空浓缩。所得胶状物通过用2-MeTHF(总计30-40mL/g, 装入8-10mL的量)共沸蒸馏干燥。将粗物质随后溶于DCM(20mL)。添加甲醇(1mL), 随后添加2,2-二氯乙酸(0.8mL, 10.8mmol)。将反应搅拌3小时。向混合物中添加吡啶(2mL, 27mmol)然后将混合物真空浓缩至胶状残余物。添加二甲氧基乙烷(10mL), 且沉淀出白色固体。通过过滤收集固体并重新悬浮于DME(2.5mL/g)中, 并在过滤器中用药匙小心搅拌。将固体重新过滤, 并将该程序重复两次, 得到中间体1E, 为白色粉末(1g, 72%)。

[0693] 制备中间体1F:

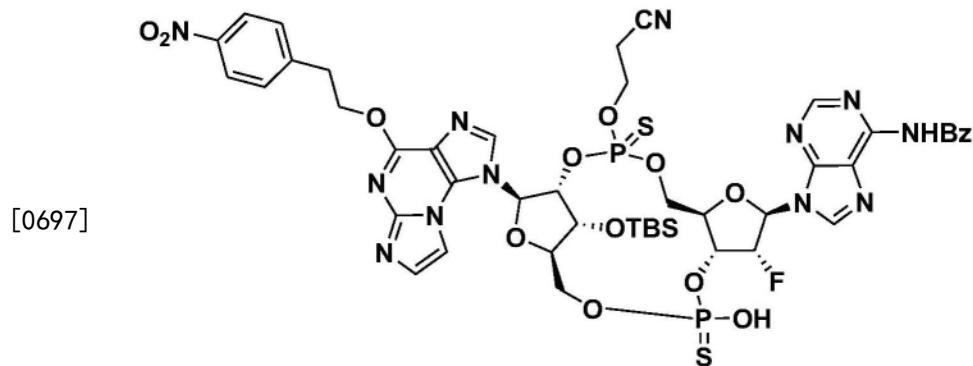


1F

[0695] 将中间体1D(890mg, 0.829mmol)的乙腈(5mL)溶液真空浓缩(35℃水浴)得到浓稠的油状物。将所述油状物从乙腈(5mL)中第二次共沸, 并浓缩至浓稠的油状物。向该油状物

中添加第三份的乙腈(5mL)。将中间体1E(453mg, 1.037mmol)的吡啶(5mL)溶液真空浓缩(35℃水浴)。用额外份的吡啶(5mL)重复该程序2次。添加吡啶三氟乙酸盐(192mg, 0.995mmol)和小的搅拌子, 并将化合物用吡啶(5mL)再次共沸。添加DMF(2.5mL)以形成微浊的溶液。通过注射器添加如先前所制备的中间体1D的乙腈(5mL)溶液。用额外的乙腈(0.5mL)冲洗烧瓶用于定量转移。将该混合物搅拌3小时然后通过添加((二甲基氨基-亚甲基)氨基)-3H-1,2,4-二噻唑啉-3-硫酮(213mg, 1.037mmol)淬灭。将溶液搅拌25分钟, 且黄色溶液用乙酸乙酯(50mL)稀释, 并转移至含有6% (m/v) 水性碳酸氢钠(0.6g溶于10mL水, 50mL/g)的分液漏斗中。有机层进一步经10% LiCl水溶液(1x 10mL)和饱和NaCl水性溶液洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并浓缩。向该粗制中间体中添加二氯甲烷(15mL), 然后添加MeOH(700 μL , 17mmol)最后滴加二氯乙酸(350 μL , 4.24mmol)。将反应用吡啶(1006 μL , 12.44mmol)淬灭并真空浓缩(约40℃)。将所得油状物与ACN(2x 20mL)共沸并重新溶于约2mL的ACN(95%) / H_2O (5%, 0.1% NH_4OAc)中, 装至ISCO Gold C-18 150g反相柱上, 并从0% B至100% B洗脱(溶剂A: 90% 水, 10% CH_3CN , 5mmol NH_4OAc), 溶剂B: 10% 水, 90% CH_3CN , 5mmol NH_4OAc)。收集含有所需非对映异构混合物的级分, 浓缩得到中间体1F(375mg, 0.329mmol, 39.7% 产率), m/z (1139, M+ H)。

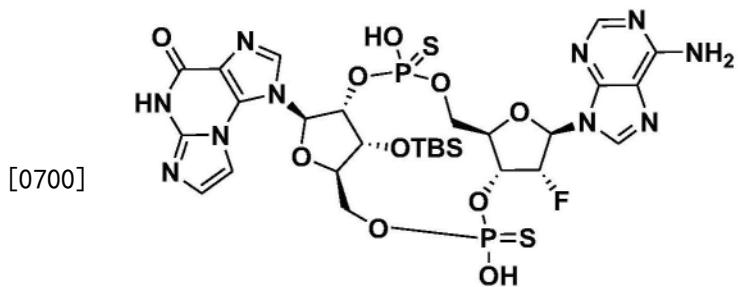
[0696] 制备中间体1G:



1G

[0698] 将中间体1F(115mg, 0.099mmol)溶于无水吡啶(12mL)中并在旋蒸仪上浓缩。将油状物重新溶于额外的无水吡啶(12mL)中并重新浓缩至油状物。重复该程序1次并将所得油状物重新溶于无水的吡啶(12mL)中, 且保持在氮气的气氛下。在氮气的气氛下, 在冰/NaCl泥浴中, 将吡啶(15mL)中的2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂膦烷2-氧化物(55.0mg, 0.298mmol)冷却至-5℃。在30分钟内, 通过注射器向该冷却的溶液添加中间体1F的吡啶溶液(缓慢滴加)。将反应搅拌额外的30分钟, 升温至室温(20min), 并添加(E)-N,N-二甲基-N'-(3-硫代-3H-1,2,4-二噻唑-5-基)甲酰胺(26.5mg, 0.129mmol), 并将混合物搅拌30分钟。将反应随后用水(0.10mL)处理, 搅拌30分钟然后真空浓缩。将残余物溶于ACN(3mL)并在反相C-18, 50g Gold ISCO柱上提纯。溶剂A 95% 水/5% ACN/0.01mM NH_4OAc ; 溶剂B 95% ACN/5% 水/0.01mM NH_4OAc 。梯度: 0% B保持3柱体积且经10柱体积从0% B至50% B。收集含有四种非对映异构体的级分, 合并且冻干, 得到中间体1G(80mg, 70% 产率), m/z (1153, M+ H)。

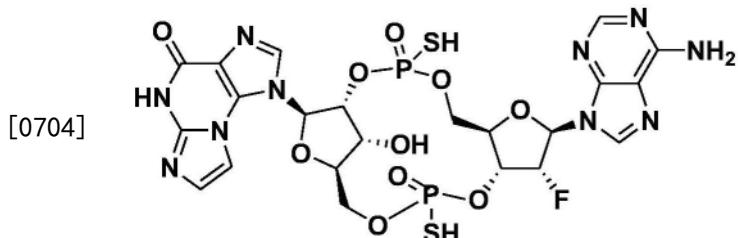
[0699] 制备中间体1H:

**1H**

[0701] 向预先老化10分钟的、含有吡啶(1.5mL)中的硝基甲烷(0.075mL,1.388mmol)和DBU(0.209mL,1.388mmol)的小瓶中添加含有中间体1G(80mg,0.07mmol)溶于吡啶(1mL)的溶液。将反应搅拌10小时，然后浓缩至粘稠的棕色油状物。将油状物与MeOH(2x 5mL)共沸并悬浮于甲醇氨(7N,于MeOH中)(2.5mL,17.50mmol)中，并在密封小瓶中在35℃加热12小时。将反应浓缩至干，得到四种非对映异构体的混合物。将残余物溶于ACN(3mL)并在反相C-18, 50g Gold ISCO柱上提纯。溶剂A 95%水/5%ACN/0.01mM NH₄OAc；溶剂B 95%ACN/5%水/0.01mM NH₄OAc。梯度：0% B保持3柱体积且经10柱体积0% B至50% B。收集含有四种非对映异构体的级分，合并且冻干，得到非对映异构体中间体1H(40mg,62%)的混合物,m/z (847,M +H)。

[0702] 实施例1-1、1-2、1-3、1-4

[0703] 1-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-3,12-二亚硫烷基-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3λ⁵,12λ⁵-二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-17-基]-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-4-酮



[0705] 非对映异构体1(1-1)

[0706] 非对映异构体2(1-2)

[0707] 非对映异构体3(1-3)

[0708] 非对映异构体4(1-4)

[0709] 将中间体1H(80mg,0.094mmol)的非对映异构体的混合物溶于吡啶(2mL)和TEA(0.658mL,4.72mmol)，并用三乙胺三氢氟酸盐(0.231mL,1.417mmol)处理。将反应在44℃加热6小时。随后真空浓缩反应并重新悬浮于含(0.01M乙酸铵)的ACN/H₂O(5%/95%)(2mL)并经由HPLC提纯。

[0710] 粗物质经制备型LC/MS用以下条件提纯：柱：Agilent Bonus RP, 21.2x150mm, 5-μm颗粒；流动相A：5:95乙腈：含10-mM乙酸铵的水；流动相B：95:5乙腈：含10-mM乙酸铵的水；梯度：经20分钟0-40% B，然后在100% B保持4分钟；流速：20mL/min。合并含有所需产物的级分并通过离心蒸发干燥。

[0711] 实施例1-1:6.7mg。保留时间:1.7min:(柱:Agilent Bonus RP, 2.1mm x 50mm, 1.8

μm 颗粒；流动相A：含20mM乙酸铵的水；流动相B：乙腈。温度：50°C；梯度：0% B保持1min，然后经4分钟从0% B至100% B，然后在100% B保持0.75min；流速：1mL/min；检测：MS和UV (220nm)。测量质量：733.2。

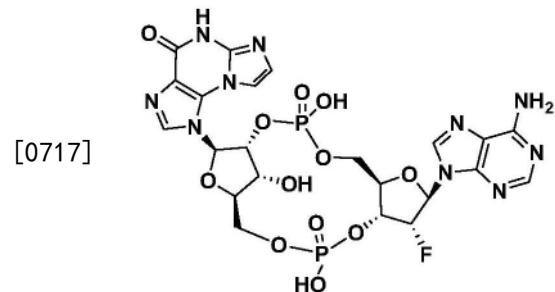
[0712] 实施例1-2:7.0mg。保留时间：1.81min(柱：Agilent Bonus RP, 2.1mm x 50mm, 1.8 μm 颗粒；流动相A：含20mM乙酸铵的水；流动相B：乙腈。温度：50°C；梯度：0% B保持1min，然后经4分钟从0% B至100% B，然后在100% B保持0.75min；流速：1mL/min；检测：MS和UV (220nm)。测量质量：733.2。

[0713] 实施例1-3:12.2mg。保留时间：1.78min(柱：Agilent Bonus RP, 2.1mm x 50mm, 1.8 μm 颗粒；流动相A：含20mM乙酸铵的水；流动相B：乙腈。温度：50°C；梯度：0% B保持1min，然后经4分钟0% B至100% B，然后在100% B保持0.75min；流速：1mL/min；检测：MS和UV (220nm)。测量质量：733.16。

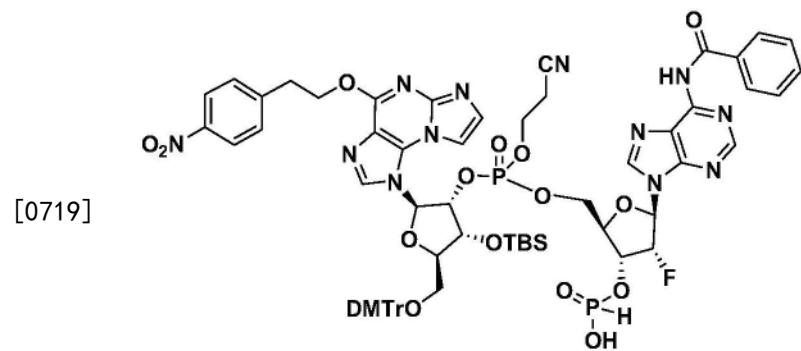
[0714] 实施例1-4:10.2mg。保留时间：1.9min(柱：Agilent Bonus RP, 2.1mm x 50mm, 1.8 μm 颗粒；流动相A：含20mM乙酸铵的水；流动相B：乙腈。温度：50°C；梯度：0% B保持1min，然后经4分钟0% B至100% B，然后在100% B保持0.75min；流速：1mL/min；检测：MS和UV (220nm)。测量质量：733.23。

[0715] 实施例2

[0716] (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-9-氟-3,12,18-三羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3 λ^5 ,12 λ^5 -二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮



[0718] 制备中间体2A：

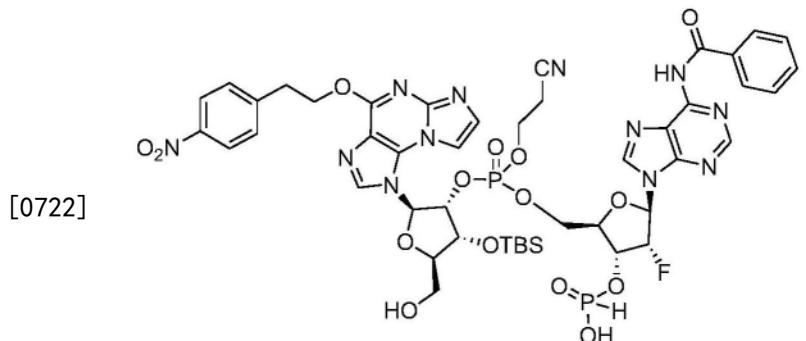


2A

[0720] 使用旋蒸仪将乙腈(5mL)中的中间体1D(250mg, 0.23mmol)真空浓缩(35°C水浴)至浓稠的油状物，然后保持在氮气的气氛下。用乙腈(5mL)将所述油状物共沸第二次并浓缩至浓稠的油状物。向该油状物中添加第三份的乙腈(2.5mL)，并将该溶液静置，在氮气的气氛

下密封。另外，将吡啶(5mL)中的中间体1E(122mg,0.28mmol)真空浓缩(35℃水浴)并储存在氮气气氛下。用无水吡啶(5mL)重复该程序2次，添加吡啶三氟乙酸盐(50mg,0.260mmol)。并将化合物从吡啶(5mL)中再次共沸至浓稠的油状物。向该浓稠的油状物中添加无水CH₃CN(1mL)，得到微浊的溶液。向该悬浮液中通过注射器添加中间体1D的上述溶液并用额外的乙腈(0.5mL)冲洗，用于定量转移。将反应混合物在室温搅拌2小时并经LCMS监测。向反应混合物中随后添加2-氢过氧基-2-甲基丙烷(0.050mL,0.30mmol)。将溶液搅拌25分钟，并添加水(0.1mL)中的亚硫酸氢钠(120mg,1.17mmol)。将溶液真空浓缩(35℃水浴)。将所得残余物悬浮于5%乙腈(约2mL)中的水，并在SC0 C18 HP Gold 50g柱上提纯，使用流动相A:5:95乙腈：含0.01M乙酸铵的水；流动相B:95:5乙腈：含0.01M乙酸铵的水；梯度：经2柱体积0% B，经15柱体积0-100% B。合并含有所需产物的级分并冻干，得到中间体2A(280mg,0.192mmol)。LCMS, [M+H]⁺=1426。

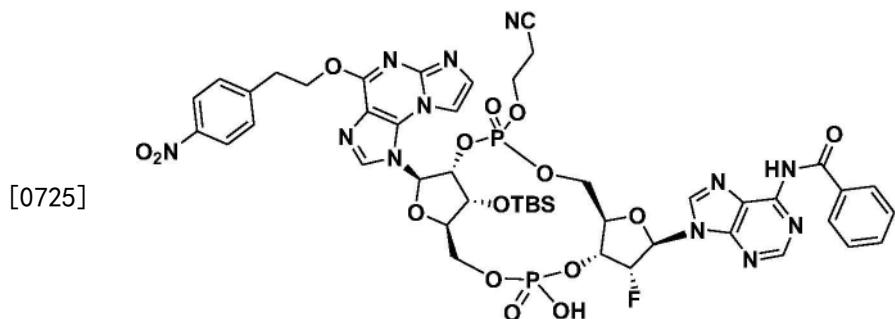
[0721] 制备中间体2B：



2B

[0723] 将中间体2A(280mg,0.196mmol)溶于DCM(6mL)和MeOH(0.08mL)中并经2,2-二氯乙酸(0.08mL,0.98mmol)处理。将反应搅拌1小时然后用吡啶(0.1mL,1.18mmol)淬灭并真空浓缩。将残余物在反相ISCO Gold 50g C18柱上提纯，流动相A:5:95乙腈：含0.01M乙酸铵的水；流动相B:95:5乙腈：含0.01M乙酸铵的水；0-100% B梯度得到中间体2B(160mg,0.138mmol)，其在冻干后为白色固体。LCMS, [M+H]⁺=1123.5。

[0724] 制备中间体2C：

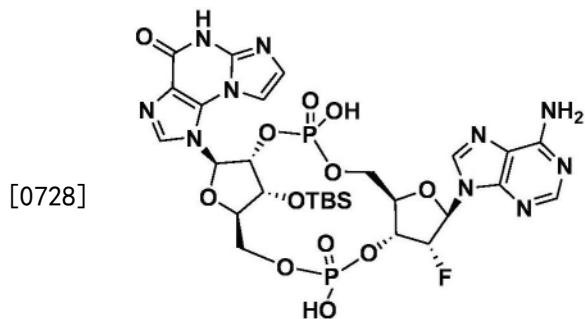


2C

[0726] 将中间体2B(160mg,0.142mmol)溶于吡啶(5mL)中，并在37℃使用旋蒸仪器浓缩至干。将共沸程序依次再重复2次。将半固体材料溶于吡啶(5mL)并使其静置，在氮气的气氛下密封。在另一容器中，在氮气的气氛下将2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧杂膦烷2-氧化物(79mg,0.427mmol)溶于无水吡啶(5mL)并冷却至-5℃，并在20分钟内，通过注射器向该冷却

的溶液中添加中间体2B的上述溶液。在-5℃,将反应搅拌额外的30分钟然后使其回至室温(20min)。将反应再次冷却至-5℃并用水(0.050mL,2.85mmol)处理随即用碘晶体(54.2mg,0.21mmol)处理。将反应搅拌30分钟,然后用水(0.1mL)中的硫代硫酸钠溶液(113mg,0.71mmol)处理,并在旋蒸仪上浓缩至接近干燥。将残余物溶于MeOH并在ISCO HP 50g C18 Gold反相柱上提纯,使用流动相A:5:95乙腈:含0.01M乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含0.01M乙酸铵的水;梯度:经2柱体积0% B,且经15柱体积0-100% B。合并含有所需产物的级分并冻干,得到中间体2C(150mg,0.134mmol)。LCMS, $[M+H]^+ = 1121.5$ 。

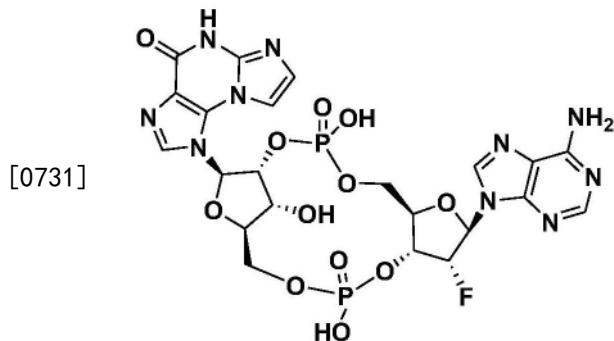
[0727] 制备中间体2D:



2D

[0729] 将中间体2C(150mg,0.132mmol)溶于吡啶(0.5mL)中,并用DBU(0.30mL,2mmol)和硝基甲烷(0.11mL,2mmol)的吡啶(1mL)溶液处理,该溶液已被老化10分钟。将反应混合物在室温搅拌12小时,然后真空浓缩。残余物经氨(7N,于MeOH中,4mL,28.0mmol)处理,密封于压力管中并在45℃加热4小时。将反应真空浓缩并将残余物溶于MeOH(1mL)中,并在反相ISCO Gold 150g Gold柱上提纯,并使用以下条件洗脱:流速:40ml/min,溶剂A:水(95%)/ACN(5%),乙酸铵(10mM)作为添加剂,且溶剂B:ACN(95%)/水含10mM乙酸铵作为添加剂。洗脱梯度为0% B,保持2柱体积,经14柱体积0-50% B,得到中间体2D。LCMS, $[M+H]^+ = 815$ 。

[0730] 实施例2

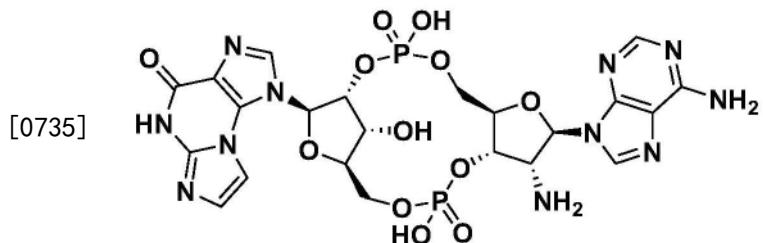


[0732] 将中间体2D溶于吡啶(1mL)中,并用三乙胺三氢氟酸盐(0.22mL,1.32mmol)处理并搅拌5小时。将反应真空浓缩,溶于水性乙酸铵(1mL,4M),并用RediSep C18,150g Gold柱提纯,使用以下条件:流速:40mL/min,溶剂A:水(95%)/ACN(5%),其含乙酸铵(10mM)作为添加剂,且溶剂B:乙腈(95%)/水,其含10mM乙酸铵作为添加剂。洗脱梯度为0% B,保持4柱体积,0-25% B经10柱体积,得到半纯产物。进一步使用制备型HPLC色谱条件提纯该材料:仪器:Waters Autopure;柱:Xselect RP Prep C18 OBD柱,5μm,19X150mm;流速:20.0mL/min;流动相A:20mM NH4OAc (pH6.5);流动相B:乙腈;梯度经8分钟0-8% B,经1分钟8-95% B,经1

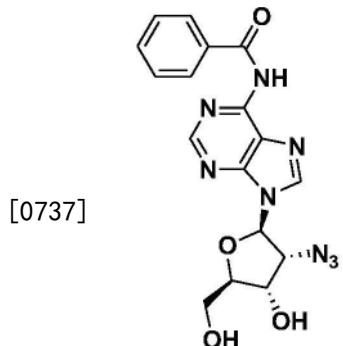
分钟95-0% B;检测:260nm,得到实施例2(20mg).LCMS,[M+H]⁺=701.保留时间=5.85min,分析HPLC色谱条件:仪器:Agilent 1290;柱:Xselect CSH C18柱,3.5μm,3.0X150mm;流速:0.5mL/min;流动相:A:20mM NH₄OAc (pH 6.5);B:乙腈;梯度经15分钟0-25% B,经1分钟25-95% B。

[0733] 实施例3

[0734] (1R,6R,8R,9R,10S,15R,17R,18R)-9-氨基-8-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-3,12,18-三羟基-17-{4-氧化-1H,4H,5H-咪唑并[2,1-b]嘌呤-1-基}-2,4,7,11,13,16-六氧杂-3λ⁵,12λ⁵-二磷杂三环[13.2.1.0^{6,10}]十八烷-3,12-二酮



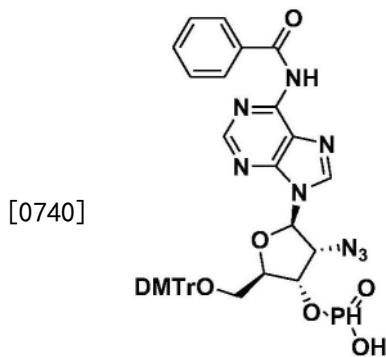
[0736] 制备中间体3A:



3A

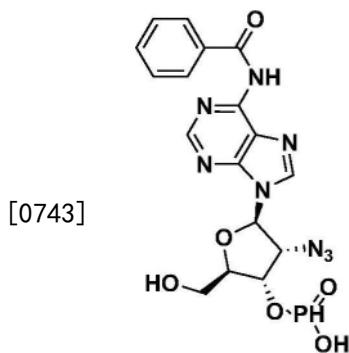
[0738] 向9-((2R,3R,4S,5R)-3-叠氮基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)四氢呋喃-2-基)-9H-嘌呤-6-胺(根据Tetrahedron Letters,55 (45), 6204-6207; 2014制备,1.2g,2.34mmol)的DCM(6mL)溶液中添加吡啶(6mL)。将混合物冷却至0℃,然后滴加苯甲酰氯(0.59mL,5.1mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2小时。将反应随后冷却至0℃,滴加氨水(27%,在水中,0.6mL)然后滴加MeOH(约15mL)。将反应混合物升温至室温,并搅拌约1小时。将反应混合物随后用EtOAc(150mL)稀释,用水和盐水洗涤,并干燥(硫酸钠)并真空浓缩。将粗产物(约1.5g)随后溶于乙腈(6mL)并添加TBAF(1M,在THF中,6mL)。将反应加热至40℃ 1小时,然后冷却至室温并浓缩。所得残余物在ISCO柱上提纯(40g硅胶柱,0-20% MeOH/DCM),得到中间体3A(0.80g,2.02mmol)。LCMS,[M+H]⁺=397.4。

[0739] 制备中间体3B:

**3B**

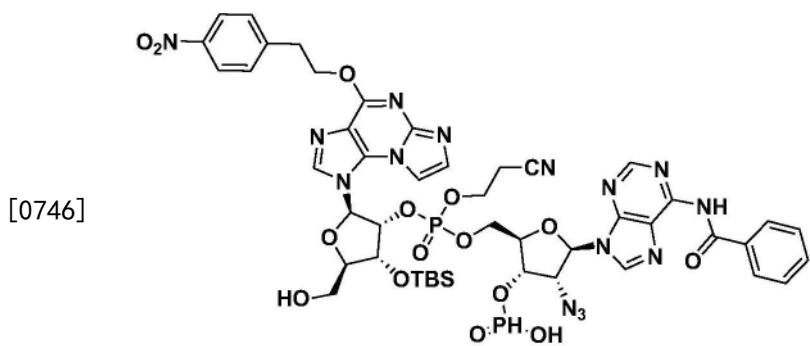
[0741] 向中间体3A (0.9g, 2.27mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液中添加DMTr-C1 (0.77g, 2.27mmol) 并将反应混合物在室温搅拌6小时。随后添加磷酸二苯基酯 (1.06g, 4.54mmol) , 并将反应混合物在室温搅拌30分钟。 $\text{Et}_3\text{N}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 1mL) 添加并继续搅拌20分钟。将混合物随后溶于DCM中, 用饱和水性 NaHCO_3 洗涤, 干燥(硫酸钠)并真空浓缩。所得残余物在ISCO柱上提纯 (0-100% EtOAc/DCM , 含0.25% Et_3N , 然后用10% MeOH/DCM 冲洗) 得到中间体3B (1.5g, 87%产率)。LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 763$ 。

[0742] 制备中间体3C:

**3C**

[0744] 向中间体3B (70mg, 0.077mmol) 的DCM (0.5mL) 溶液中添加2,2-二氯乙酸 (99mg, 0.77mmol) 和水 ($14\mu\text{l}$, 0.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时然后添加吡啶 (4mL) 并将反应真空浓缩并在高真空下干燥过夜, 得到中间体3C, LCMS, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.9$ 。

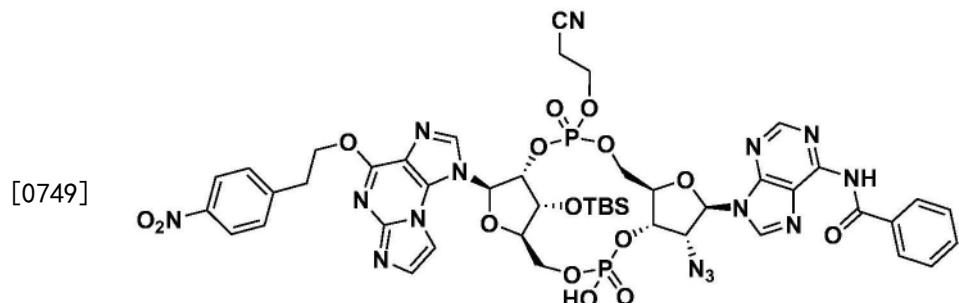
[0745] 制备中间体3D:

**3D**

[0747] 将中间体3C和1H-四唑 (5.38mg, 0.077mmol) 的混合物在旋蒸仪上用ACN (2x 3mL)

共蒸发,置于氮气下并悬浮于ACN(0.5mL)中。向该溶液中添加中间体1D(91mg,0.084mmol)的ACN(0.5mL)溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时,然后添加叔丁基氢过氧化物(84 μ L,0.46mmol)。搅拌30分子后,添加5%的Na₂S₂O₅水溶液并继续搅拌30分钟。将反应混合物随后用DCM(10mL)稀释,用盐水洗涤,干燥(硫酸钠)并真空浓缩。粗品随后溶于DCM(0.5mL),添加2,2-二氯乙酸(63 μ L,0.77mmol),然后添加水(14 μ L,0.77mmol)并在室温搅拌1小时。添加吡啶(0.5mL)并将反应混合物浓缩。粗产物在反相ISCO Gold 50g C18柱上提纯,流动相A:5:95乙腈:含0.01M乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含0.01M乙酸铵的水;梯度:0-100% B,得到中间体3D(35mg)。LCMS, [M+H]⁺=1146.4。

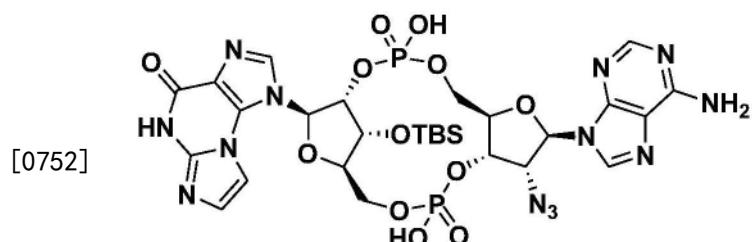
[0748] 制备中间体3E:



3E

[0750] 遵循类似于那些在中间体2C中概述的程序,中间体3E由中间体3D(35mg,0.031mmol)制备,得到分离的产物中间体3E(22mg),LCMS, [M+H]⁺=1144.5。

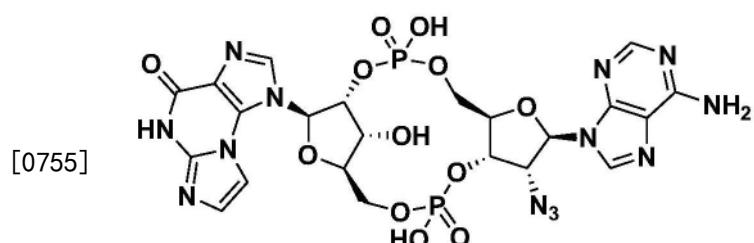
[0751] 制备中间体3F:



3F

[0753] 遵循类似于那些在中间体2D中概述的程序,中间体3F由中间体3E(22mg,0.019mmol)制备得到分离的产物中间体3F(12mg),LCMS, [M+H]⁺=838。

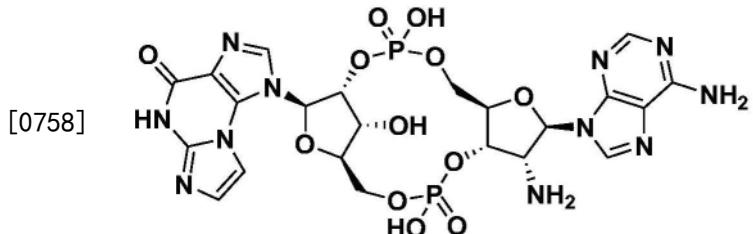
[0754] 制备中间体3G:



3G

[0756] 遵循类似于那些在实施例2中概述的程序,中间体3G由中间体3F制备。LCMS, [M+H]⁺=724.2。

[0757] 实施例3



[0759] 向中间体3G (5mg, 6.9 μ mol) 的EtOH/H₂O (2:1, 1mL) 溶液中添加10% Pd/C (3mg)。混合物腈氮气脱气, 然后在氢气的气球下搅拌48小时。随后过滤反应并浓缩, 得到实施例3 (2.3mg, 3.13 μ mol)。LCMS, [M+H]⁺=698。保留时间=0.17min, Waters Acquity UPLC BEH C18 (2.1x 50mm), 1.7微米; 溶剂A=含5%乙酸铵的95%水/乙腈; 溶剂B=含5%乙酸铵的95%乙腈/水; 梯度=经1分钟5-95% B, 然后在100% B保持0.5分钟; 流速: 0.8mL/min; 检测: UV于220nm)。

[0760] 生物活性的评估

[0761] STING THP1报告基因测定方案

[0762] THP1-DualTM细胞通过两种诱导型报告基因构建物的稳定整合而衍生自人THP-1单核细胞。为此, THP1-DualTM细胞通过评估分泌的萤光素酶 (Lucia) 的活性来监测SEAP和IRF途径的活性, 从而可以同时研究NF- κ B途径。当使用SEAP检测试剂QUANTI-BlueTM和萤光素酶检测试剂QUANTI-LucTM时, 两种报告蛋白都可以在细胞培养上清液中轻松测量。

[0763] THP1-DualTM细胞响应STING激动剂而诱导NF- κ B的激活。在用STING激动剂(例如cGAMP)刺激后, 它们还会触发IRF途径。在这里, THP-1-Dual细胞用于评估STING结合物在细胞水平上的功能。

[0764] 将化合物在DMSO中的系列稀释液以100nL/孔的量添加到小体积384孔板中, 使用ECHO声学分配器 (Labcyte, 型号550) 在细胞悬浮液中达到100 μ M的最终起始浓度。在用于SEAP分析的小体积384孔黑壁透明底部组织培养板 (Corning, 目录号3542) 并用于萤光素酶分析的小体积固体白色板 (Corning, 目录号3826) 上, 在含有10%人血浆的RPMI培养基 (Gibco, 目录号11875) 中, 将THP-1DualTMSTING报告细胞 (Invivogen, 目录号THPD-nfis的双细胞) 以每孔10 μ L的15,000个细胞的浓度添加到具有化合物的板上。保留板的一列用于以100M的cGAMP进行处理用于100%激活计算, 并保留一列不进行任何处理 (仅DMSO) 用于基线激活。然后将平板在5%CO₂的37℃温育箱中温育20小时。

[0765] 在SEAP测定中, 将5 1的2x QuantiBlue (Invivogen, 目录号Rep-qb2) 添加至384孔装有THP1细胞的黑色板中, 并在37℃温育2小时。在Envision (Perkin Elmer) 上以620nm波长 (OD620) 读取板。在萤光素酶测定中, 将5 1的Quantiluc (Invivogen, Rep-qlc2) 加入装有THP1细胞的白色384孔板中, 并在5分钟时在Envision (Perkin Elmer) 上使用发光方案 (RLU) 读取。对于两种细胞系, 通过用100M的cGAMP (Invivogen, 目录号TLRL-NACGA23-5) 刺激的THP-1DualTM STING细胞的值 (RLU) 确定100%活化。

[0766] STING HTRF结合测定

[0767] 时间分辨的基于FRET的竞争结合测定用于评估测试物与STING WT和STING AQ的结合。将浓度为20nM的带有His标记的STING细胞质结构域 (WT或AQ) 与2.5nM Tb标记的抗His抗体、测试化合物和荧光素标记的cGAMP类似物探针 (BioLog 目录号C195) (浓度为200nM

(STING WT) 或40nM(STING AQ))在含有0.005%Tween-20和0.1%BSA的PBS中孵育1小时。使用EnVision微孔板读数器测量495nm和520nm处的荧光,以定量Tb标记的抗His抗体和荧光素标记的探针之间的FRET。将背景定义为在不存在STING蛋白的情况下获得的信号,并将背景扣除的FRET比标准化为在不存在测试化合物的情况下获得的最大信号。这些值被转换为抑制百分数。确定了11种浓度的测试化合物的抑制百分比。使用4参数对数方程计算IC₅₀以拟合数据,其定义为将探针的特异性结合降低50%所需的竞争测试化合物的浓度。

[0768] STING WT:His-TMV-S-hSTING(155-341)-H232R

MGSSHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLILPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTGD

[0769] RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADESSFSLSQEVLRH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO:1)

[0770] STING AQ:His-TMV-S-hSTING(155-341)-G230A-R293Q

MGSSHHHHHSSGETVRFQGHMSVAHGLAWSYYIGYLRLILPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLMSADPNIRFLDKLPQQTAD

[0771] RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLIAYQEPADESSFSLSQEVLRH
LRQEEKEEV (SEQ ID NO:2)

实施例号	THP1 报告基因测定 EC ₅₀ (μM)		HTRF 结合测定 IC ₅₀ (μM)		
	IRF3	NFkB	STING WT	STING AQ	
[0772]	实施例 1-1	>100	>100	0.19	0.07
	实施例 1-2	10	21	0.02	0.004
	实施例 1-3	12	27	0.03	0.006
	实施例 1-4	1	3	0.003	<0.001
	实施例 2	23	59	0.03	0.002
	实施例 3	>100	>100	1.6	0.30

- [0001] 序列表
[0002] <110> 百时美施贵宝公司
[0003] <120> 作为抗癌剂的环二核苷酸
[0004] <130> 12999-WO-PCT
[0005] <150> US 62/552,680
[0006] <151> 2017-08-31
[0007] <160> 2
[0008] <170> PatentIn版本3.5
[0009] <210> 1
[0010] <211> 210
[0011] <212> PRT
[0012] <213> 人工序列
[0013] <220>
[0014] <223> 智人
[0015] <400> 1
[0016] Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val
[0017] 1 5 10 15
[0018] Arg Phe Gln Gly His Met Ser Val Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr
[0019] 20 25 30
[0020] Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile
[0021] 35 40 45
[0022] Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser
[0023] 50 55 60
[0024] Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn
[0025] 65 70 75 80
[0026] Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln
[0027] 85 90 95
[0028] Gln Thr Gly Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser
[0029] 100 105 110
[0030] Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu
[0031] 115 120 125
[0032] Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser
[0033] 130 135 140
[0034] Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe
[0035] 145 150 155 160
[0036] Cys Arg Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn
[0037] 165 170 175
[0038] Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe

[0039]	180	185	190
[0040]	Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu		
[0041]	195	200	205
[0042]	Glu Val		
[0043]	210		
[0044]	<210> 2		
[0045]	<211> 210		
[0046]	<212> PRT		
[0047]	<213> 人工序列		
[0048]	<220>		
[0049]	<223> 智人		
[0050]	<400> 2		
[0051]	Met Gly Ser Ser His His His His His Ser Ser Gly Glu Thr Val		
[0052]	1 5 10 15		
[0053]	Arg Phe Gln Gly His Met Ser Val Ala His Gly Leu Ala Trp Ser Tyr		
[0054]	20 25 30		
[0055]	Tyr Ile Gly Tyr Leu Arg Leu Ile Leu Pro Glu Leu Gln Ala Arg Ile		
[0056]	35 40 45		
[0057]	Arg Thr Tyr Asn Gln His Tyr Asn Asn Leu Leu Arg Gly Ala Val Ser		
[0058]	50 55 60		
[0059]	Gln Arg Leu Tyr Ile Leu Leu Pro Leu Asp Cys Gly Val Pro Asp Asn		
[0060]	65 70 75 80		
[0061]	Leu Ser Met Ala Asp Pro Asn Ile Arg Phe Leu Asp Lys Leu Pro Gln		
[0062]	85 90 95		
[0063]	Gln Thr Ala Asp Arg Ala Gly Ile Lys Asp Arg Val Tyr Ser Asn Ser		
[0064]	100 105 110		
[0065]	Ile Tyr Glu Leu Leu Glu Asn Gly Gln Arg Ala Gly Thr Cys Val Leu		
[0066]	115 120 125		
[0067]	Glu Tyr Ala Thr Pro Leu Gln Thr Leu Phe Ala Met Ser Gln Tyr Ser		
[0068]	130 135 140		
[0069]	Gln Ala Gly Phe Ser Arg Glu Asp Arg Leu Glu Gln Ala Lys Leu Phe		
[0070]	145 150 155 160		
[0071]	Cys Gln Thr Leu Glu Asp Ile Leu Ala Asp Ala Pro Glu Ser Gln Asn		
[0072]	165 170 175		
[0073]	Asn Cys Arg Leu Ile Ala Tyr Gln Glu Pro Ala Asp Asp Ser Ser Phe		
[0074]	180 185 190		
[0075]	Ser Leu Ser Gln Glu Val Leu Arg His Leu Arg Gln Glu Glu Lys Glu		
[0076]	195 200 205		
[0077]	Glu Val		

[0078] 210