(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 113260609 A
(43)申请公布日 2021.08.13

(21)申请号 201980070532.3

(22)申请日 2019.09.04

(30)优先权数据
62/726,884 2018.09.04 US
62/882,838 2019.08.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.04.25

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/049502 2019.09.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/051207 EN 2020.03.12

(71)申请人 美真达治疗公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A.博伊塔诺 M.库克
K.A.冈卡尔维斯 M.霍班

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 秦剑

(51)Int.Cl.
C07D 213/74(2006.01)
C07D 413/14(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61P 7/00(2006.01)
C07D 237/20(2006.01)
C07D 239/24(2006.01)
C07D 239/42(2006.01)
C07D 239/48(2006.01)
C07D 239/84(2006.01)
C07D 251/46(2006.01)
C07D 251/48(2006.01)
C07D 253/065(2006.01)
C07D 277/42(2006.01)
C07D 277/82(2006.01)
C07D 295/205(2006.01)
C07D 307/52(2006.01)
C07D 307/68(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 475/08(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 487/12(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 249/06(2006.01)
C07D 257/04(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)
C07D 413/04(2006.01)

权利要求书56页 说明书169页

(54)发明名称

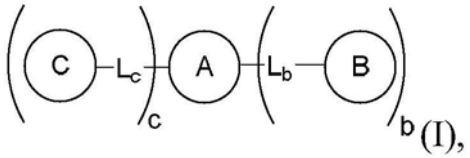
芳烃受体拮抗剂及其使用方法

(57)摘要

本公开涉及芳烃受体拮抗剂以及通过在这些试剂存在下培养造血干细胞或祖细胞来调节芳烃受体活性和扩增造血干细胞的方法。此外，本公开提供了通过施用这些芳烃受体拮抗剂来治疗各种疾病(例如癌症)的方法。此外，本公开提供了通过施用扩增的造血干细胞来治疗患者的各种疾病的方法。本公开进一步提供了包含可用于造血干细胞扩增的芳烃受体拮抗剂的试剂盒。本公开进一步涉及包含化合物的药物组合物以及治疗或预防其中芳烃受体起作用的疾病的方法。

CN 113260609 A

1.式(I)的芳烃受体(AHR)调节剂化合物或其盐



(I),

其中:

A为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14-元饱和或不饱和的杂环基;

b为0或1;

B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和A之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba},或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

c为0或1;

C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**,其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接;

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba},或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

当c为1时,b为1;且

当b为0且c为0时,A为任选取代的三环,其选自14-元芳基和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的12-至14-元饱和或不饱和的杂环。

2.权利要求1所述的化合物,其中b为1且c为0。

3.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的单环,其选自苯、吡啶、噻唑、哌嗪、嘧啶、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

4.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

5.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶，2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑，9,10-二氢菲，2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑，1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

6.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子。

7.前述权利要求任一项的化合物，其中B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、1,2,3-三唑、嘧啶、吡咯、咪唑、吡嗪、吡咯烷、2,3-二氢吡咯、2,3-二氢噻唑、1,2,3,4-四氢吡啶、1,2,3,6-四氢吡啶、异噁唑和1,3,4-噁二唑。

8.前述权利要求任一项的化合物，其中B为任选取代的双环，其选自：喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、吲哚啉、噻吩并[2,3-d]嘧啶、苯并[d]异噻唑、吲哚、萘和苯并呋喃。

9.前述权利要求任一项的化合物，其中B为任选取代的三环二苯并[b,d]呋喃。

10.前述权利要求任一项的化合物，其中C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、吡唑、吡咯、噻吩、嘧啶、吗啉、呋喃和哌啶。

11.前述权利要求任一项的化合物，其中C为任选取代的苯。

12.前述权利要求任一项的化合物，其中C为任选取代的双环，其选自：苯并[d]噁唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹唑啉、吲哚、1,2,3,4-四氢萘、苯并[d]咪唑和苯并[d]噻唑。

13.前述权利要求任一项的化合物，其中L_b为共价键、*-O-**、*-NH-**、*-NHC(O)NH-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-C(O)-N=**、*-OCH_2-**、*-C(O)NH-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NH$(CH_2)_2$O-**、*-NH-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-SCH_2-**、*-SO_2CH_2-**、*-NH-N=CR_{bb}-**、*-C(O)NH-N=CH-**、*-OCH_2C(O)NH-**、*-NHC(O)CH_2NH-**、*-NHC(O)OCH_2-**或*-CH_2N$(CH_3)$$CH_2$C(O)NHC(O)NH-**。

14.前述权利要求任一项的化合物，其中L_b为共价键或*-C(O)NH-**。

15.前述权利要求任一项的化合物，其中L_b为共价键。

16.前述权利要求任一项的化合物，其中L_b为*-C(O)NH-**。

17.前述权利要求任一项的化合物，其中L_c为共价键、*-NH-**、C_1-C_3烷基、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**、*-SO_2-**、*-SCH_2-**，或*-OCH_2-**。

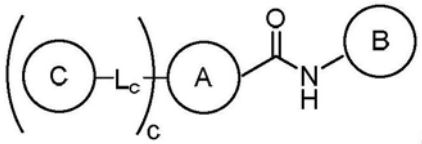
18.前述权利要求任一项的化合物，其中L_c为共价键。

19.前述权利要求任一项的化合物，其中A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

20.前述权利要求任一项的化合物，其中B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

21.前述权利要求任一项的化合物，其中C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

22.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示



(Ia)

其中

A为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环；

B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

c为0或1；

C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

23.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑、2H-吡啶、噻唑、吡咯和吡啶酮。

24.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

25.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、萘、噻吩并[3,2-d]咪唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、噻吩并[3,2-d]吡唑、吲哚、2,3-二氢-1H-茚、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩和2,3-二氢苯并呋喃。

26.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

27.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶、2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑、3H-苯并[e]吲哚和6,7,8,9-四氢噻吩并[2,3-c]异喹啉。

28.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑。

29.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、嘧啶、噻唑、异噁唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶-2-酮和吡喃-2-酮。

30.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑和噻吩。

31.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、萘、喹诺酮、4H-色烯-4-酮、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和7,8-2H-1-喹啉-2,5(6H)-二酮。

32.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑和苯并[d]噁唑。

33.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的二苯并[b,d]呋喃。

34.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且L_c选自共价键、*-NH-**和C_1-C_3烷基。

35.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、吡唑、咪唑、嘧啶、吡啶、吗啉和咪唑烷-2,4-二酮。

36.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪和噻唑。

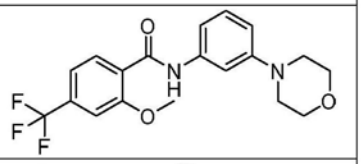
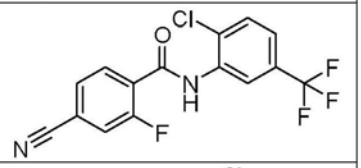
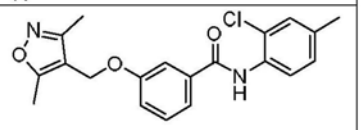
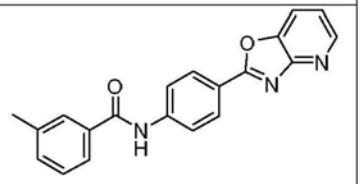
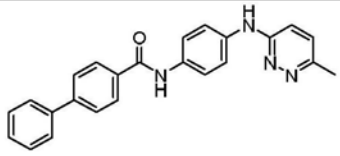
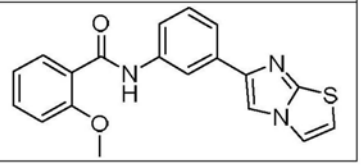
37.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的苯并[d]噁唑。

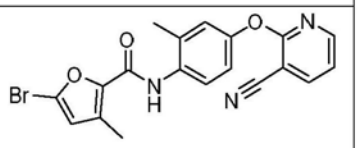
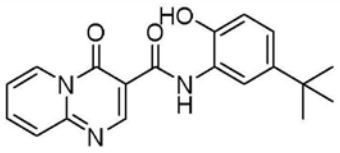
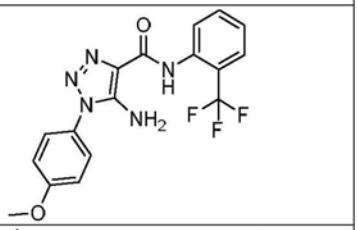
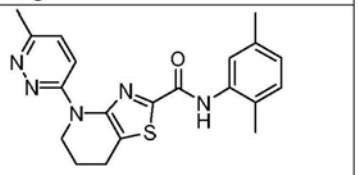
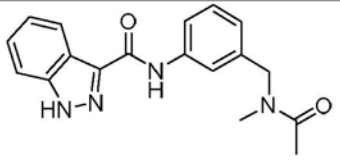
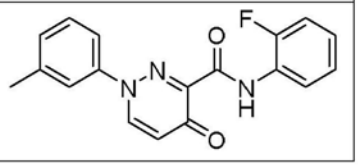
38.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A、B或A和B二者为任选取代的苯。

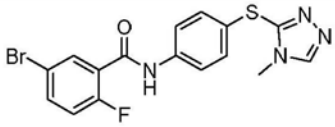
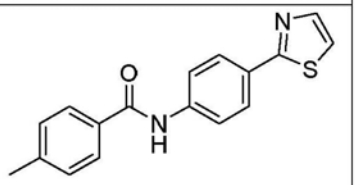
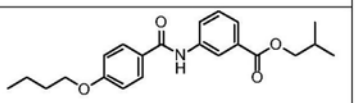
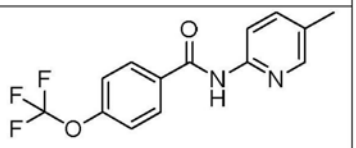
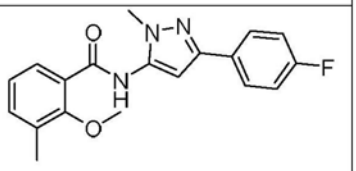
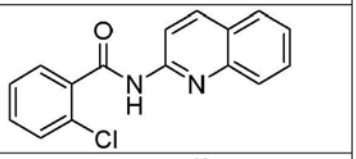
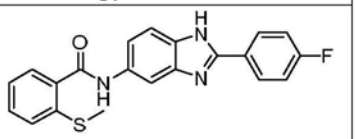
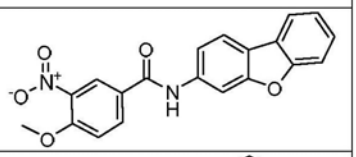
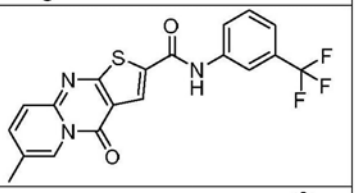
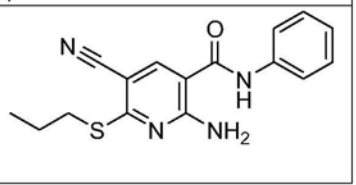
39.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且A或B为任选取代的噻吩。

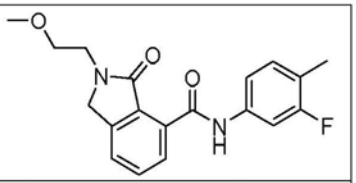
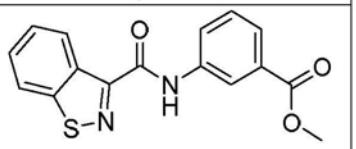
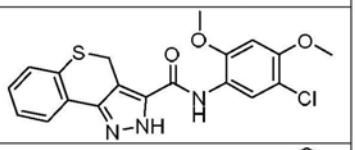
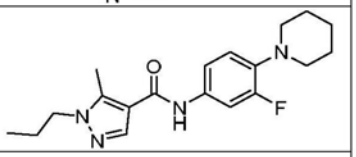
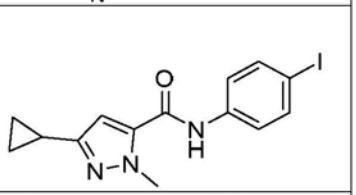
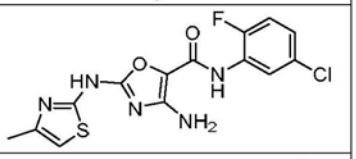
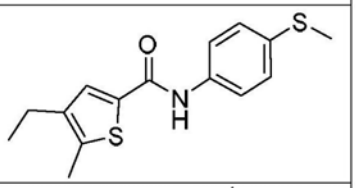
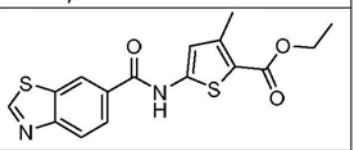
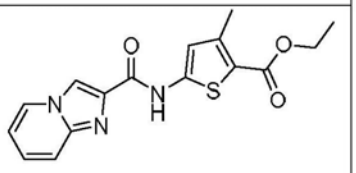
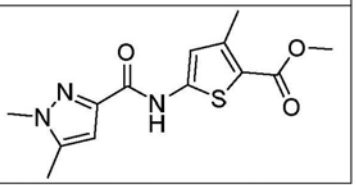
40.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ia)表示且c为0。

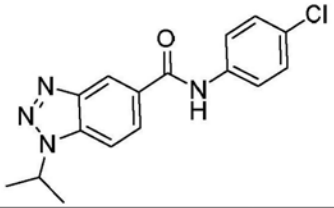
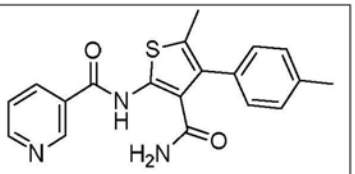
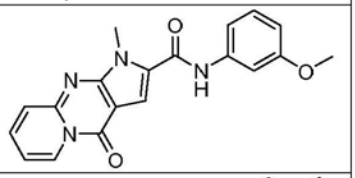
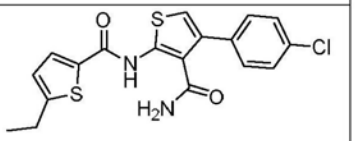
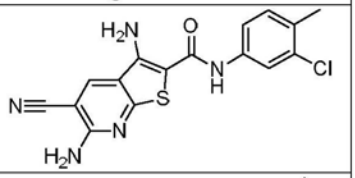
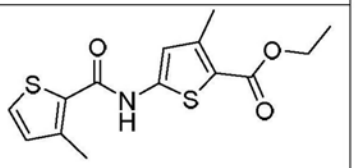
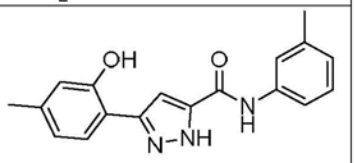
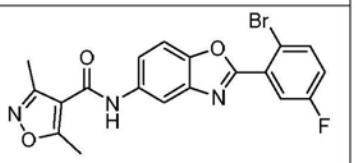
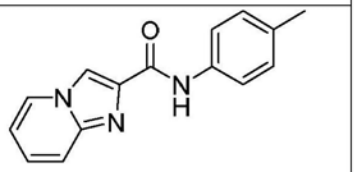
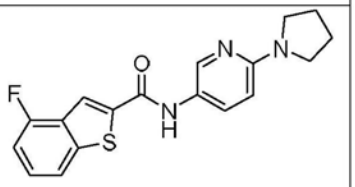
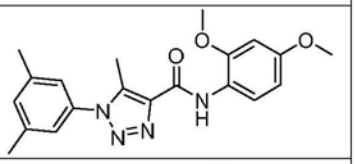
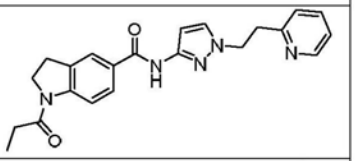
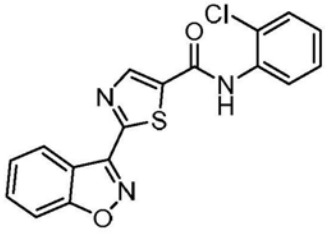
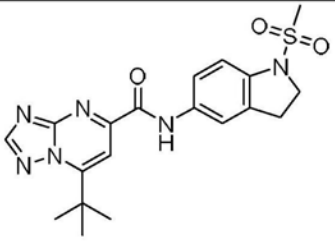
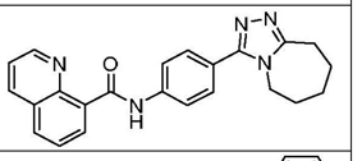
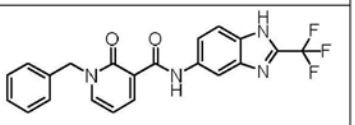
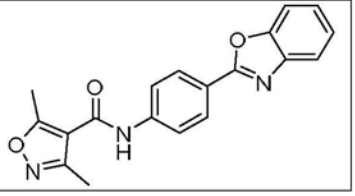
41.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

化合物编号	结构
26	
27	
28	
29	
30	
31	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	

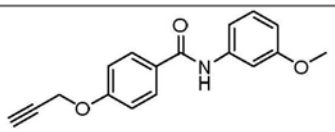
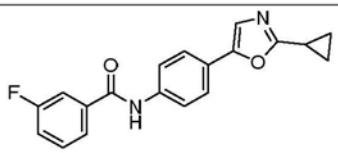
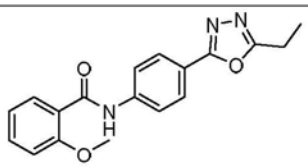
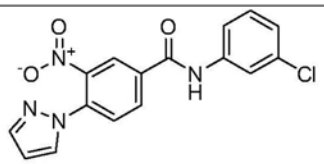
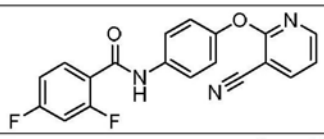
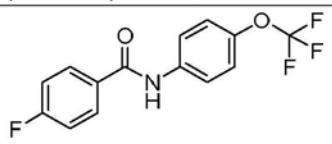
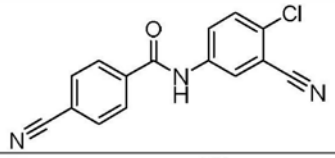
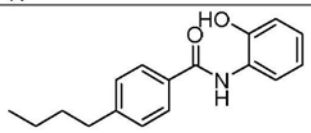
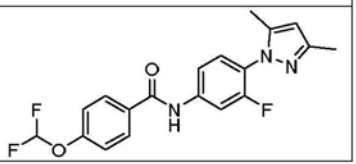
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

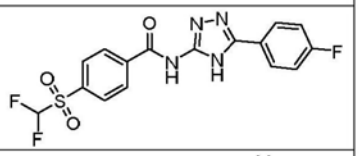
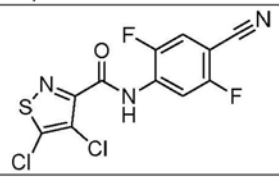
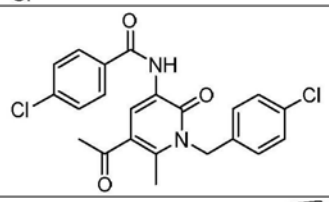
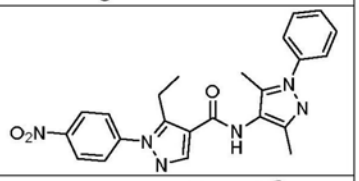
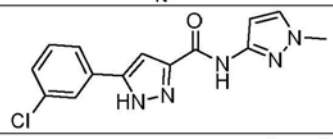
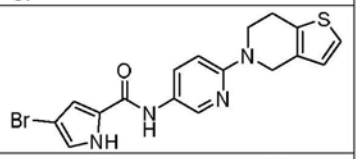
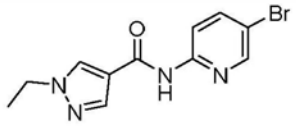
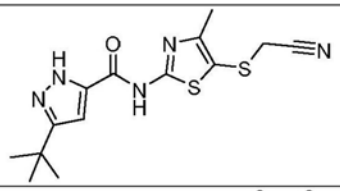
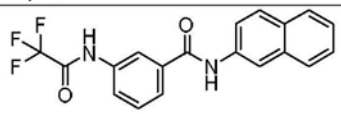
17		42	
18		43	
19		44	
20		45	
21		46	
22		47	
23		48	
24		49	
25			

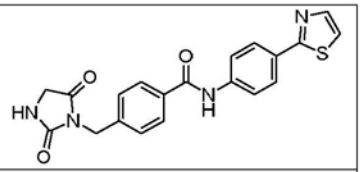
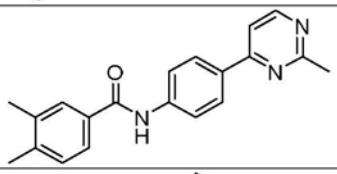
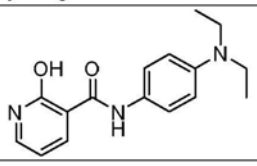
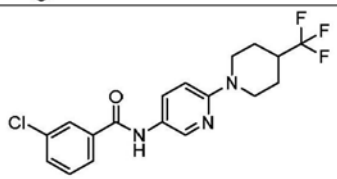
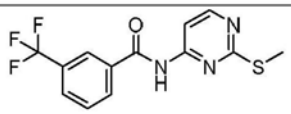
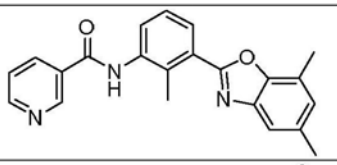
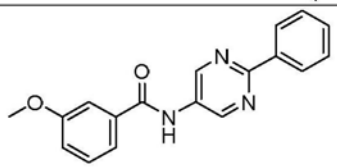
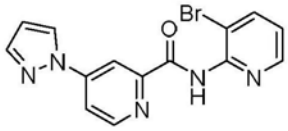
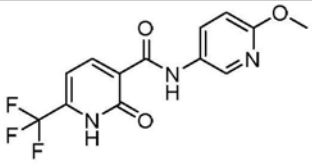
。

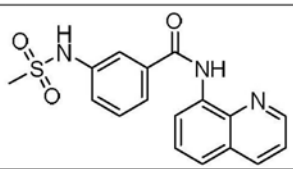
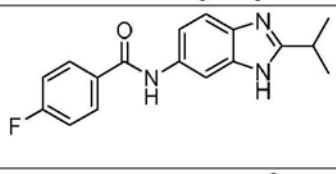
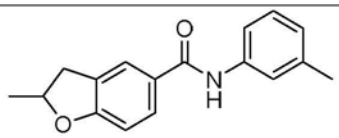
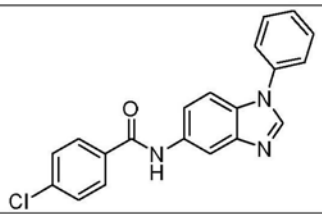
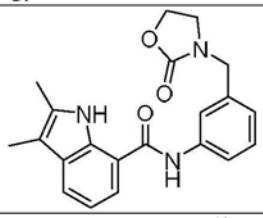
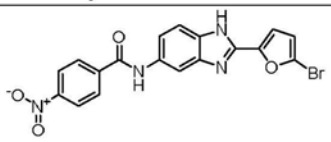
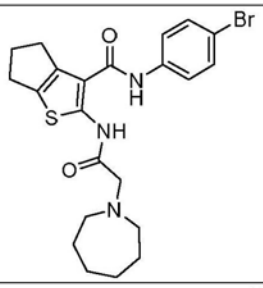
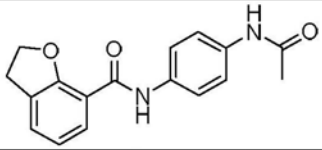
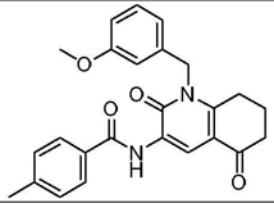
和

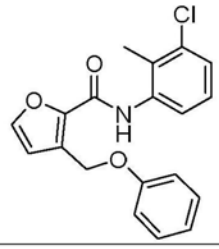
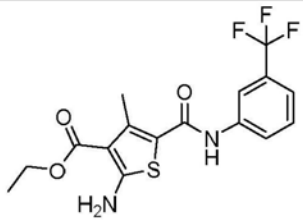
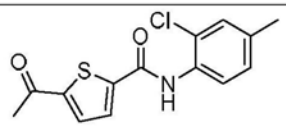
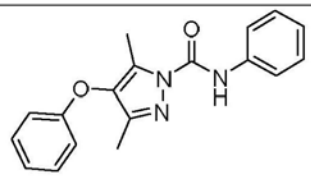
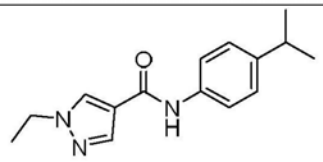
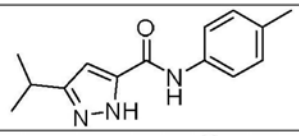
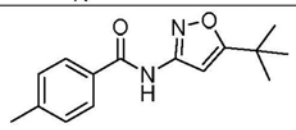
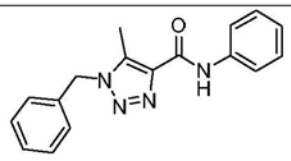
42.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

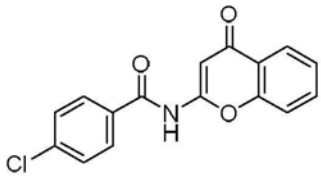
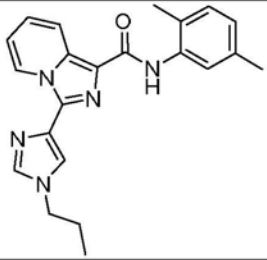
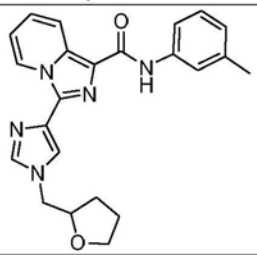
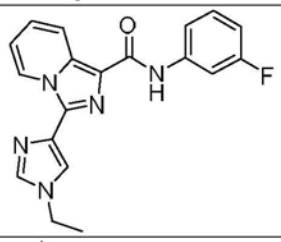
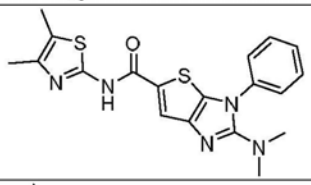
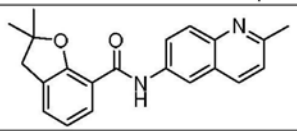
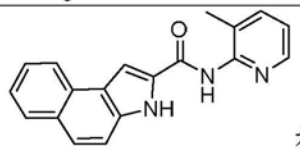
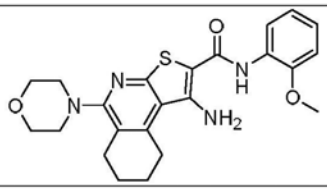
化合物编号	结构
1A	
2A	
3A	
4A	
5A	
6A	
7A	
8A	
9A	

化合物编号	结构
27A	
28A	
29A	
30A	
31A	
32A	
33A	
34A	
35A	

10A	
11A	
12A	
13A	
14A	
15A	
16A	
17A	
18A	

36A	
37A	
38A	
39A	
40A	
41A	
42A	
43A	
44A	

19A	
20A	
21A	
22A	
23A	
24A	
25A	
26A	

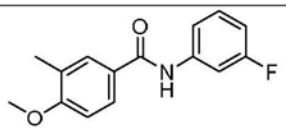
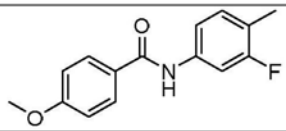
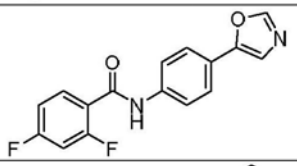
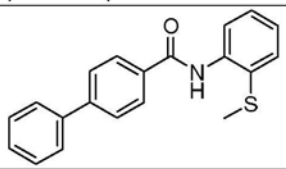
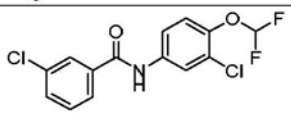
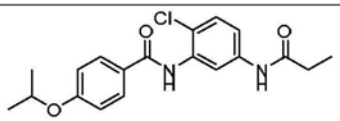
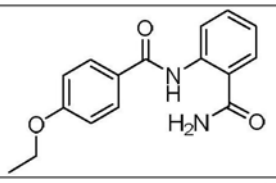
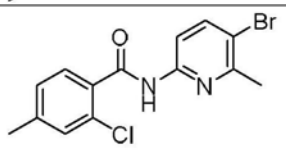
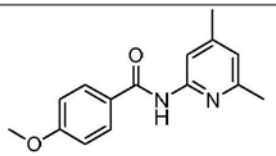
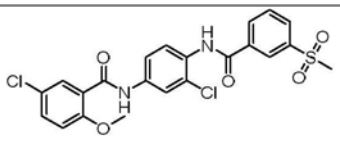
45A	
46A	
47A	
48A	
49A	
50A	
51A	
52A	

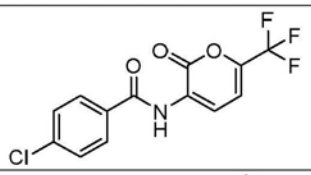
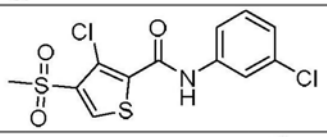
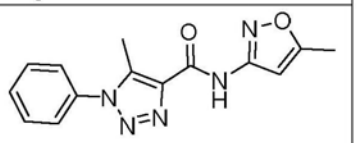
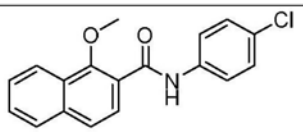
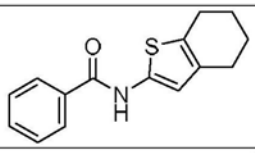
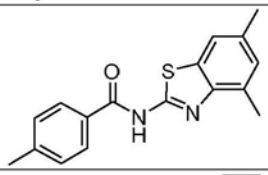
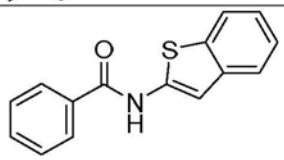
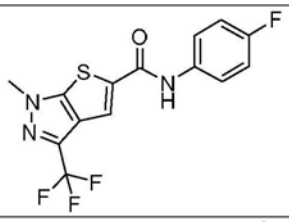
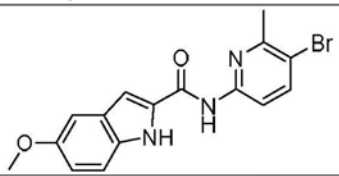
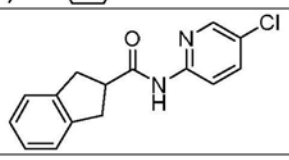
。

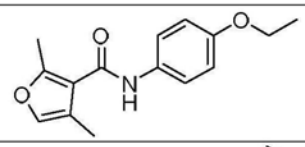
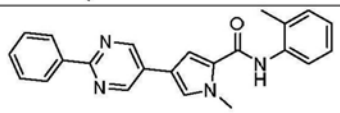
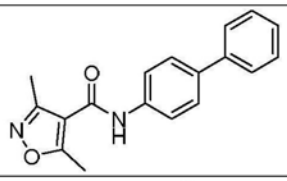
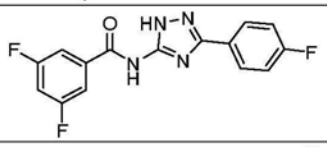
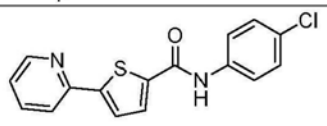
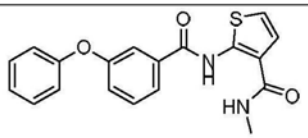
43.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

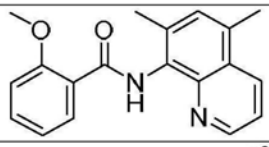
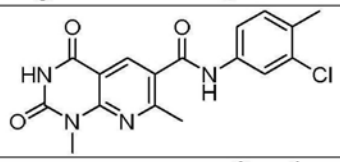
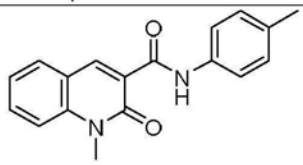
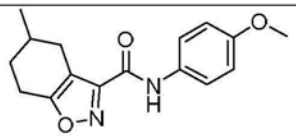
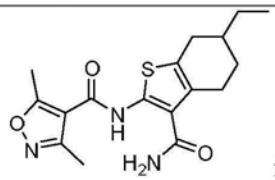
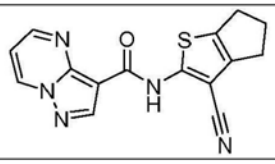
化合	结构

化合	结构

物编号	
1B	
2B	
3B	
4B	
5B	
6B	
7B	
8B	
9B	
10B	

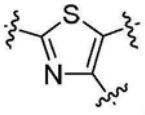
物编号	
17B	
18B	
19B	
20B	
21B	
22B	
23B	
24B	
25B	
26B	

11B	
12B	
13B	
14B	
15B	
16B	

27B	
28B	
29B	
30B	
31B	 和
32B	

。

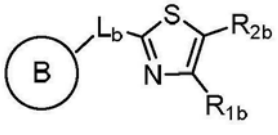
44.前述权利要求任一项的化合物,其中A为



,

其中各个-≋-独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

45.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物通过式(Ib)表示

 (Ib)

其中

B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-

R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和噻唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

R_{1b}为氢或-L_c-C；

R_{2b}为氢、任选取代的吡唑环或$CONR_{3b}R_{4b}$，其中各个R_{3b}和R_{4b}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和噻唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

R_{1b}和R_{2b}不都为氢。

46.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且R_{1b}为氢。

47.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷、噻吩、哌嗪、咪唑、四唑、吡咯烷-2-酮和1,2-二氢-3H-吡咯-3-酮。

48.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷和噻吩。

49.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噁唑、2,3-二氢苯并呋喃和咪唑并[1,2-a]吡啶。

50.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-NR_{bb}C(O)-**。

51.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示且L_b为共价键。

52.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且L_c为共价键。

53.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑、1,3,4-噁二唑、4H-1,2,4-三唑、噻吩、1H-1,2,4-三唑、1,2,3,4-四氢嘧啶和嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

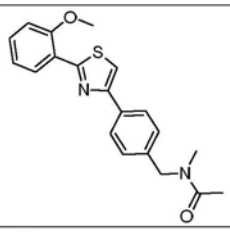
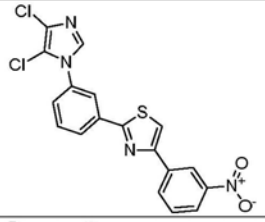
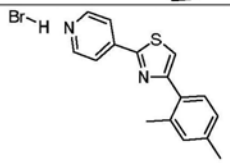
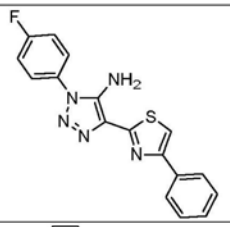
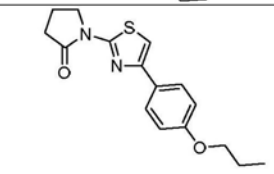
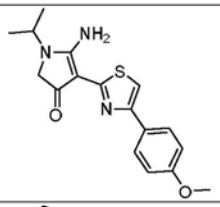
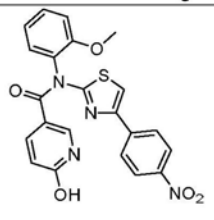
54.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑和1,3,4-噁二唑。

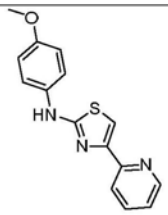
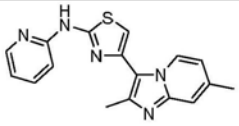
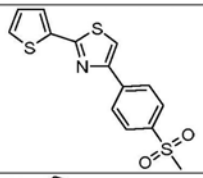
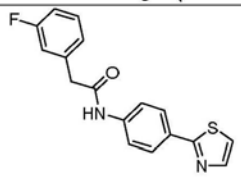
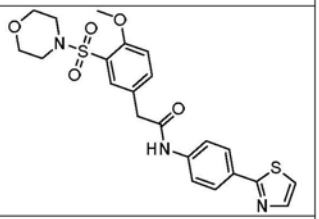
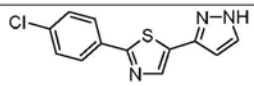
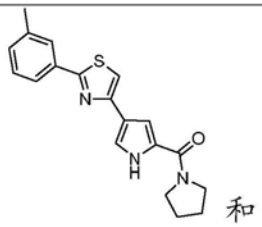
55.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：咪唑并[1,2-a]吡啶、苯并[d]咪唑、吲哚啉、1,2,3,4-四氢喹啉、八氢-1H-苯并[d]咪唑和八氢-2h-苯并[d]咪唑-2-酮。

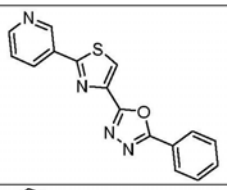
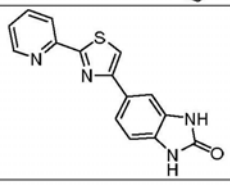
56.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：咪唑并[1,2-a]吡啶和苯并[d]咪唑。

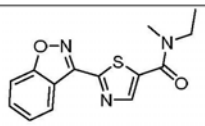
57.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且B和C都为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

58.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

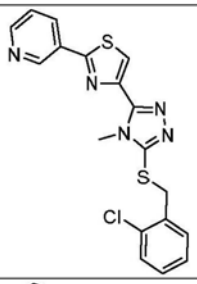
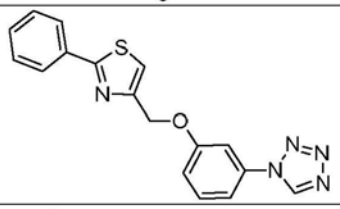
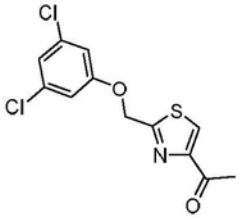
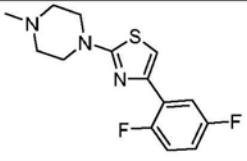
化合物编号	结构
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	

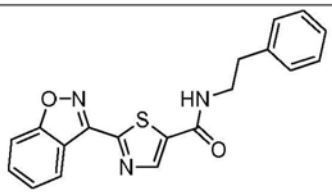
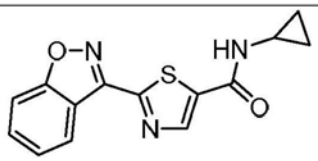
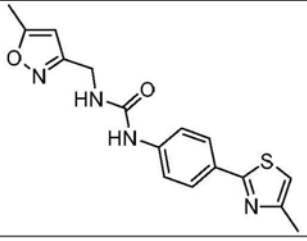
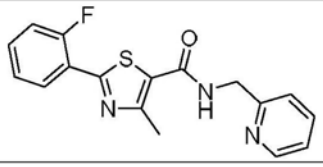
化合物编号	结构
59	
60	
61	
62	
63	
64	
126	 和

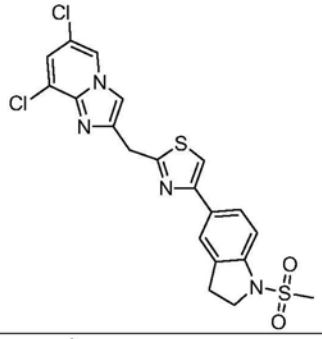
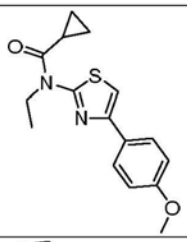
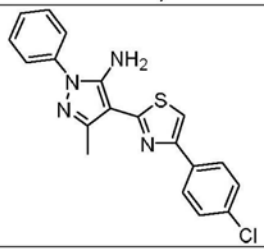
57	
58	

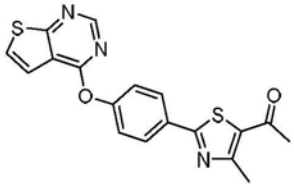
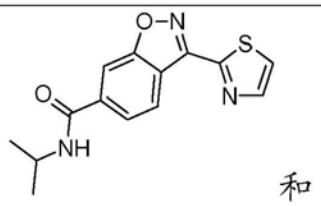
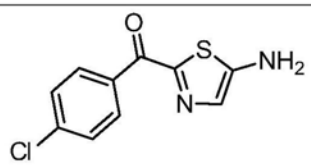
65	

59.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
53A	
54A	
55A	
56A	

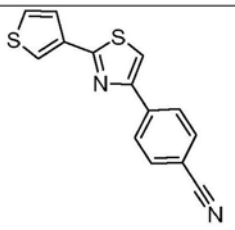
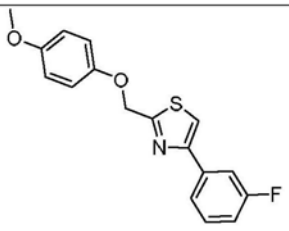
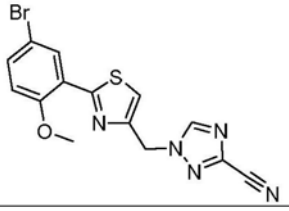
化合物编号	结构
60A	
61A	
62A	
63A	

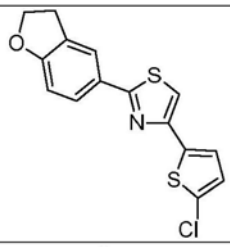
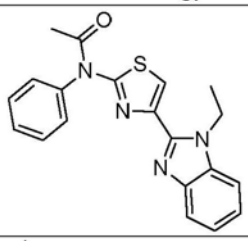
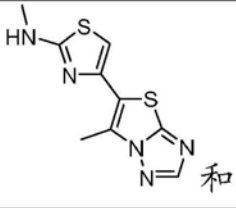
57A	
58A	
59A	

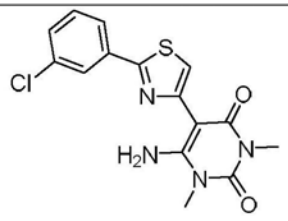
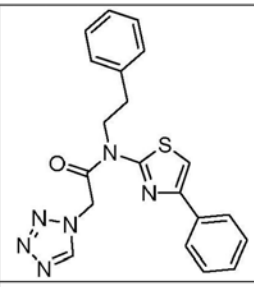
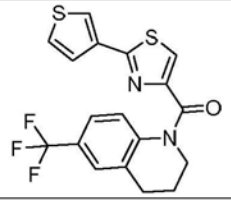
64A	
65A	 和
66A	

。

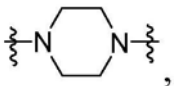
60.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
33B	
34B	
35B	

化合物编号	结构
38B	
39B	
40B	 和

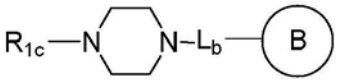
36B		41B	
37B			

61.前述权利要求任一项的化合物,其中A为



其中各个-≋-独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

62.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物通过式(Ic)表示



(Ic)

其中

B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和哌嗪氮之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

R_{1c}为-L_c-C、C(O)R_{2a}或C(O)OR_{2a},其中各个R_{2a}为C_1-C_6烷基;

C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)

$NR_{cb}NR_{cb}C(O)$-**，其中*表示L_c和哌嗪氮之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

63.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且R_{1c}选自C(O)CH_3和C(O)OCH_2CH_3。

64.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶、噻吩、1,3,5-三嗪、1,3,4-噻二唑、4,5-二氢噻唑和噻唑-4(5H)-酮。

65.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶和噻吩。

66.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑、噻吩并[2,3-d]嘧啶、蝶啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、5,6,7,8-四氢喹唑啉、7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮和4a,6,7,7a.-四氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶。

67.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑和噻吩并[2,3-d]嘧啶。

68.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且L_b选自共价键和*-SO_2-**。

69.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示且L_b为共价键。

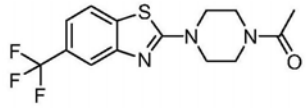
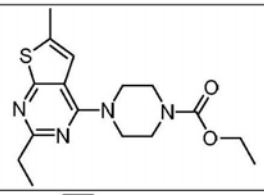
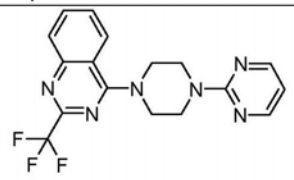
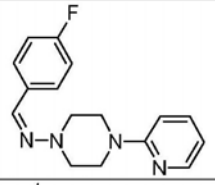
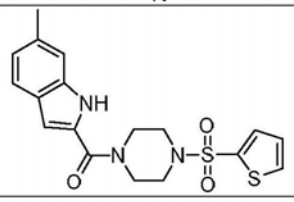
70.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1c}为-L_c-C且L_c选自共价键、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**。

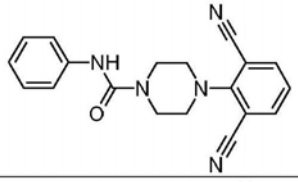
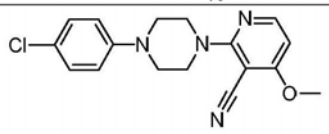
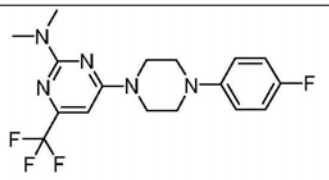
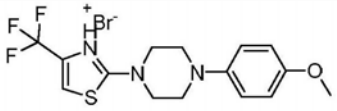
71.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶和噻唑。

72.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：喹唑啉和吲哚。

73.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：喹唑啉和吲哚。

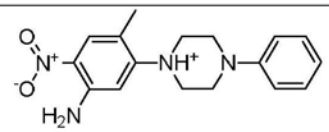
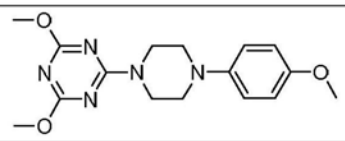
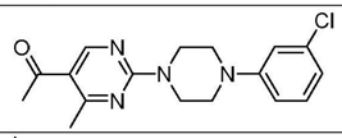
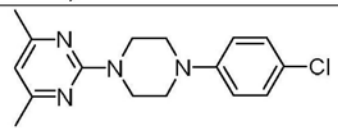
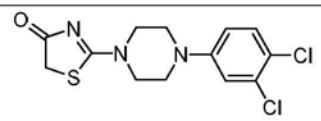
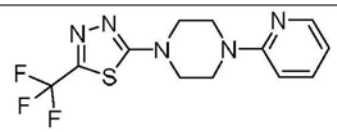
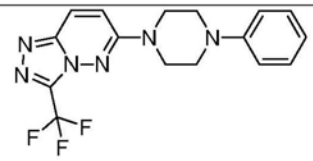
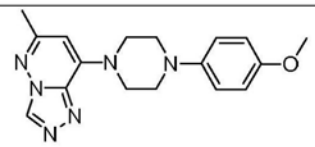
74.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

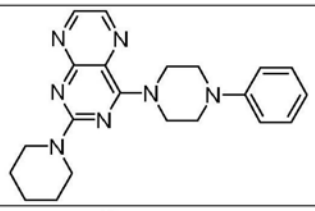
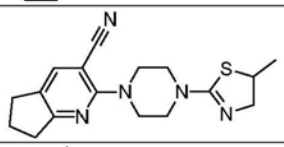
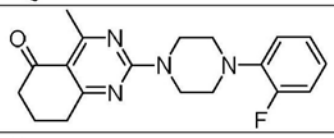
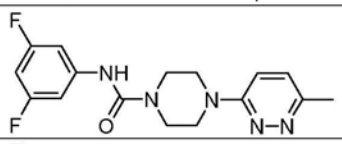
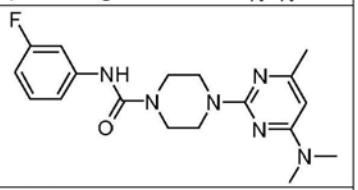
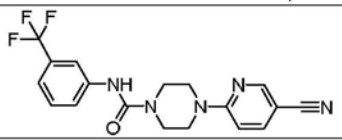
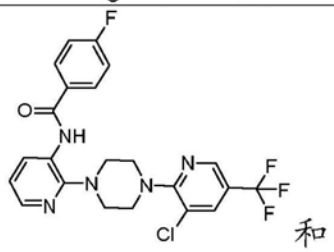
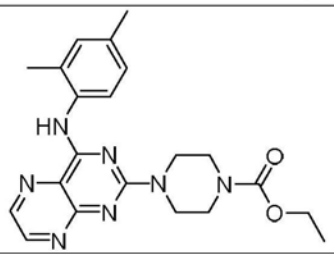
化合物编号	结构
74	
75	
76	
77	
78	

化合物编号	结构
79	
80	
81	 和
111	

。

75.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

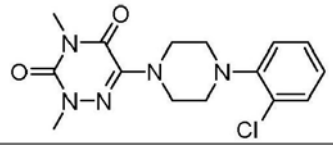
化合物编号	结构
67A	
68A	
69A	
70A	
71A	
72A	
73A	
74A	

化合物编号	结构
75A	
76A	
77A	
78A	
79A	
80A	
81A	
82A	

。

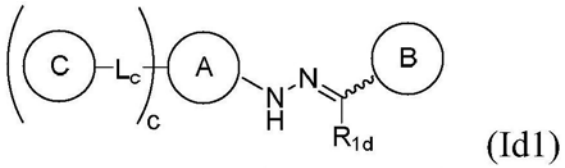
76.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物为

化合	结构

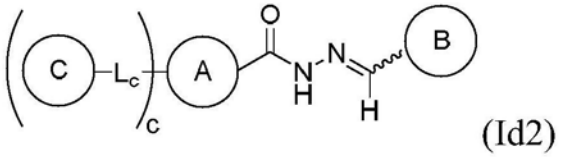
物编号	
42B	

。

77.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示



(Id1)



(Id2)

其中

A为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环；

B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

c为0或1；

C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

R_{1d}为氢或C_1-C_3烷基。

78.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示，c为1，L_c为共价键且C为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

79.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯。

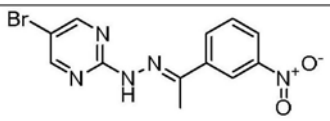
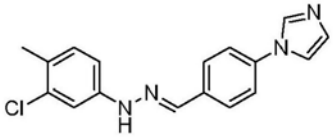
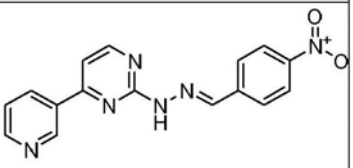
80.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯并呋喃。

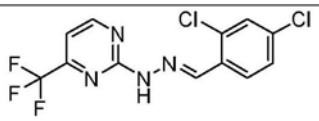
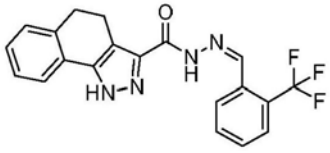
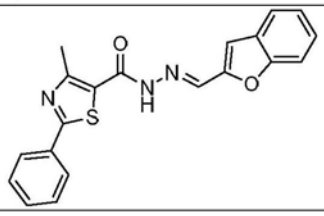
81.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环，其选自嘧啶、苯和噻唑。

82.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为

任选取代的4,5-二氢-1H-苯并[g]吲唑。

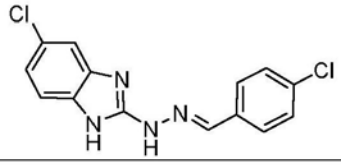
83.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
112	
98	
113	

化合物编号	结构
114	
99	 和
115	

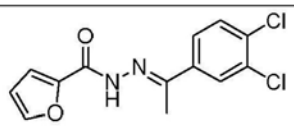
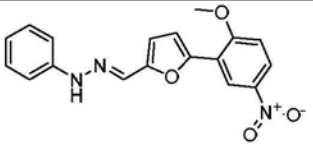
。

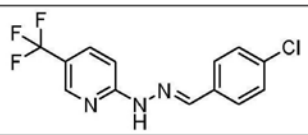
84.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物为

化合物编号	结构
83A	

。

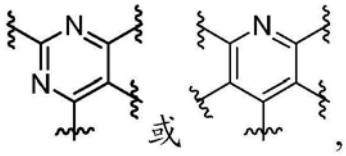
85.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
43B	
44B	 和

化合物编号	结构
45B	

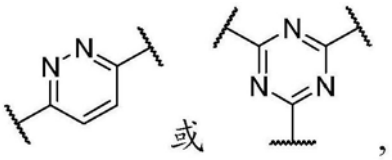
。

86.前述权利要求任一项的化合物,其中A为



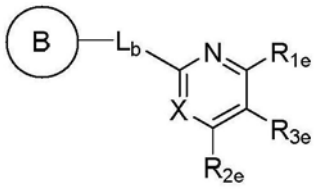
其中各个-⧘-独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

87.前述权利要求任一项的化合物，其中A为

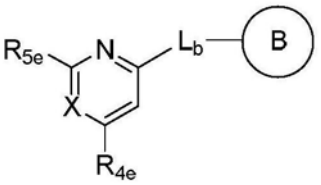


其中各个-⧘-独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

88.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示



(Ie1)



(Ie2)

其中

X为N或CR_{6e}，其中R_{6e}为氢、卤素或-CN；

B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

R_{1e}为氢、-CF_3、或-L_c-C；

R_{2e}为氢、-CF_3、L_c-C、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3或-CN的6-元芳基；

R_{3e}为氢或当R_{1e}为氢且R_{2e}为氢时R_{3e}为L_c-C；

R_{4e}为氢或L_c-C；

R_{5e}为氢或L_c-C；

C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

89.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)表示，其中X为N。

90.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的单环，其选自吡唑、苯和吡啶。

91.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的吲哚。

92.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且C为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

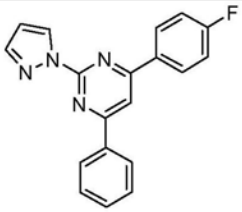
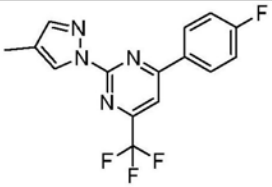
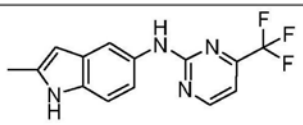
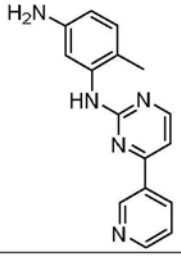
93.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-$NHCH_2CH(OH)$-**。

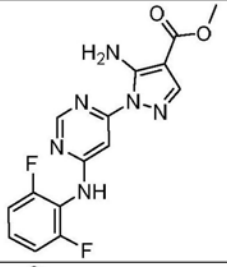
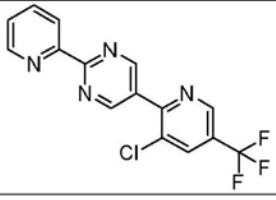
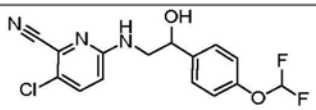
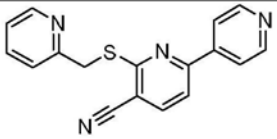
94.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b为共价键。

95.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

96.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c为共价键。

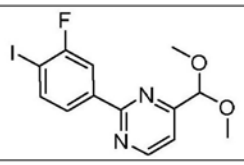
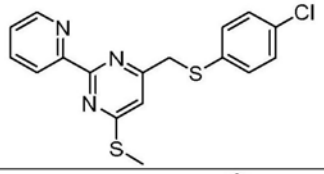
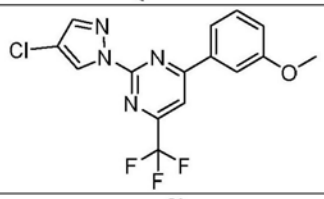
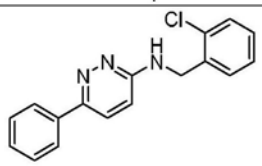
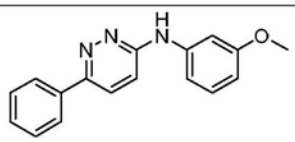
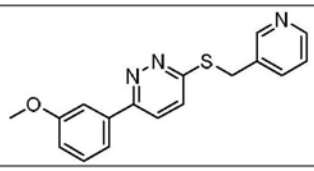
97.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

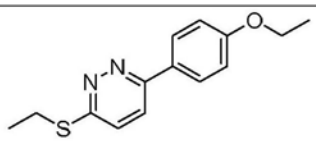
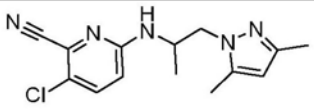
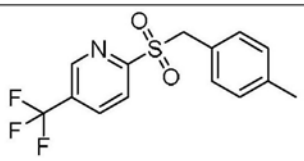
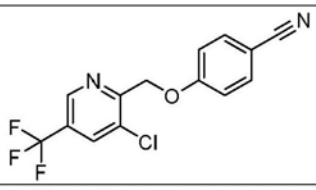
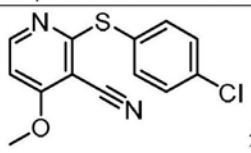
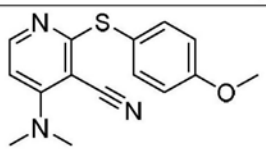
化合物编号	结构
82	
83	
84	
85	

化合物编号	结构
86	
87	
88	 和
89	

。

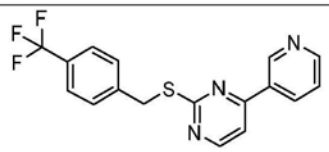
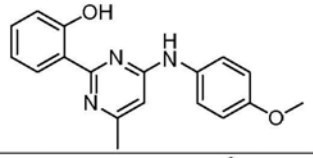
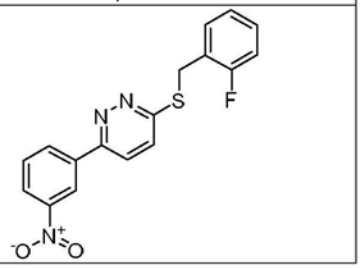
98.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

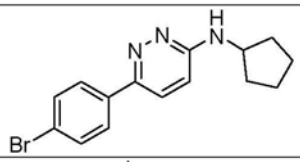
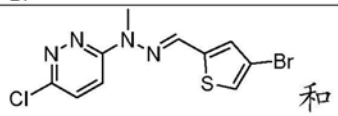
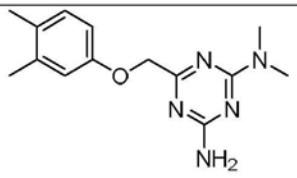
化合物编号	结构
84A	
85A	
86A	
87A	
88A	
89A	

化合物编号	结构
90A	
91A	
92A	
93A	
94A	 和
95A	

。

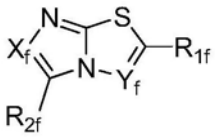
99.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
46B	
47B	
48B	

化合物编号	结构
49B	
50B	 和
51B	

。

100.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物通过式(If)表示



(If)

其中

X_f为N或CR_{3f},其中R_{3f}为氢、C_1-C_6烷基、或-L_b-B;

Y_f为N或CR_{4f},其中R_{4f}为氢或C_1-C_6烷基;

B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和咪唑并[2,1-b]噻唑或咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba},或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

R_{1f}为CF_3、C_1-C_6烷基、-L_b-B或C(O)NHR_{5f},其中R_{5f}为C_1-C_3烷基;

当X_f为CR_{3f}时R_{2f}为氢或-L_b-B;

当X_f为N时R_{2f}为氢或-L_c-C；

C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

101.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑和吡唑。

102.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶和吡唑。

103.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示且C为任选取代的单环，其选自吡唑和噻吩。

104.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的双环，其选自：4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和2-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

105.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N且X_f为CR_{3f}。

106.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N，X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B。

107.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中L_b为共价键。

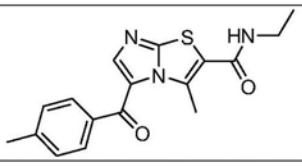
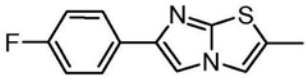
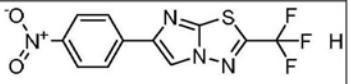
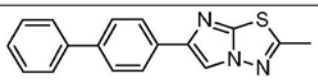
108.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N，X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B，其中Lb为*-$NHCH_2CH_2O$-**。

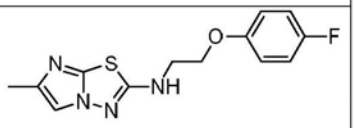
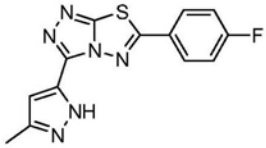
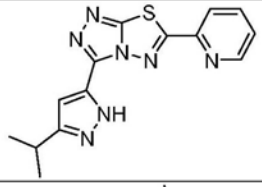
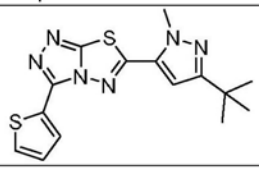
109.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中X_f为N且Y_f为N。

110.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示且L_c为共价键。

111.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过式(If)表示，其中X_f为N，Y_f为N，且L_c为共价键。

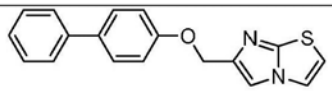
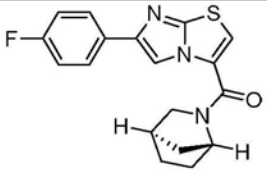
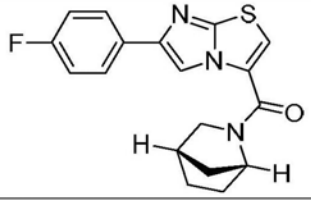
112.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

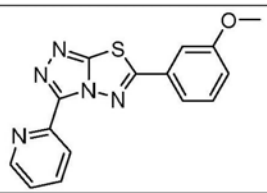
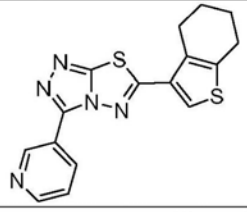
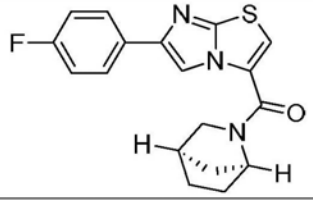
化合物编号	结构
66	
67	
68	
69	

化合物编号	结构
70	
71	
72	
73	

。

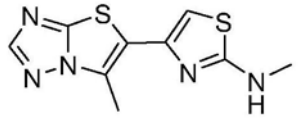
113.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
96A	
97A	
97A1	

化合物编号	结构
98A	
99A	
97A2	

。

114.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物为

化合物编号	结构
40B	

。

115.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物通过选自以下的至少一式表示：Ia、Ib、Ic、Id1、Id2、Ie1、Ie2和If。

116.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环。

117.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑。

118.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑且B为任选取代的苯。

119.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑和萘。

120.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的单环，其选自苯、噻吩和呋喃。

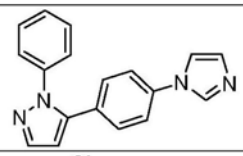
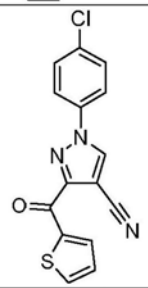
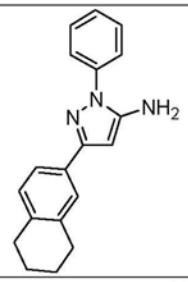
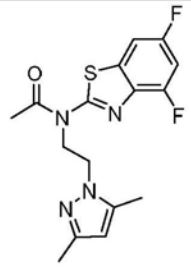
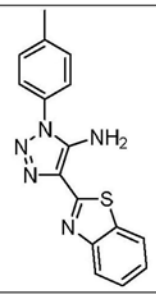
121.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的1,2,3,4-四氢萘。

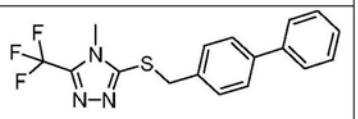
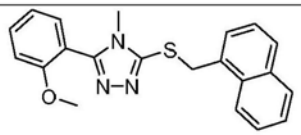
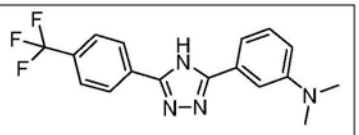
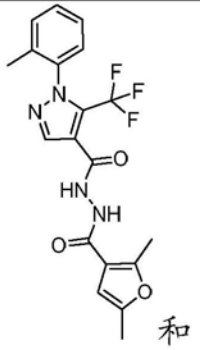
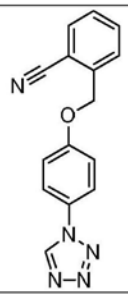
122.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑且L_b选自共价键、*-SCH_2-**和*-R_{ba}-NR_{bb}-**。

123.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_b为共价键且B为任选取代的苯。

124.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_C为共价键、*-C(O)-**或*-C(O)NHNHC(O)-**。

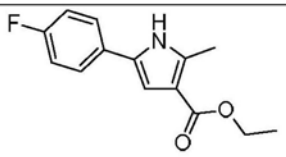
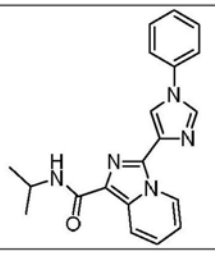
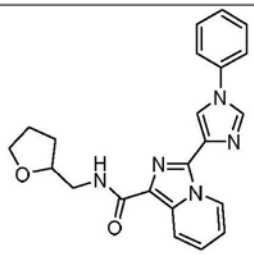
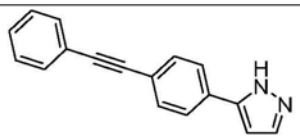
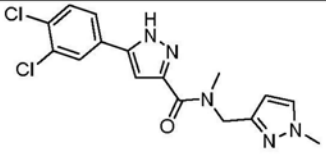
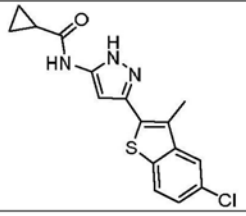
125.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

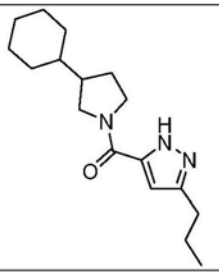
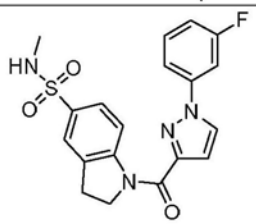
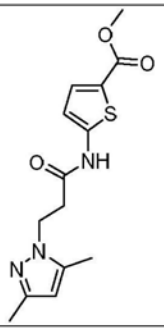
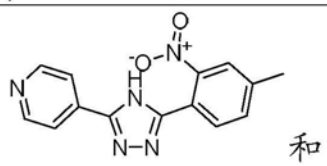
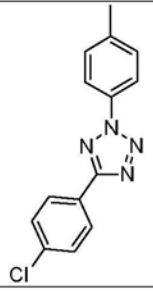
化合物编号	结构
90	
91	
92	
93	
94	

化合物编号	结构
95	
96	
97	
139	
154	

。

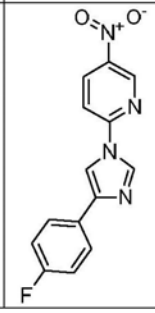
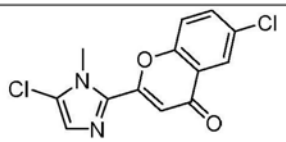
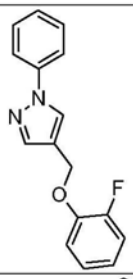
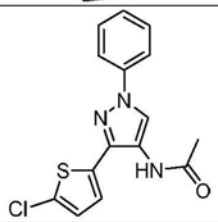
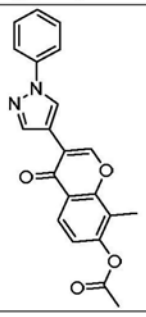
126.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

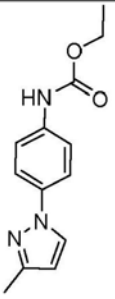
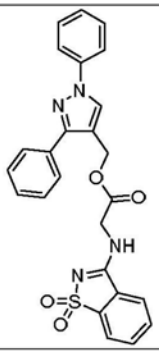
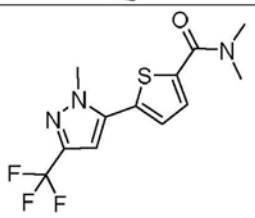
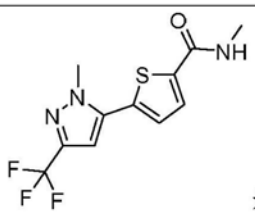
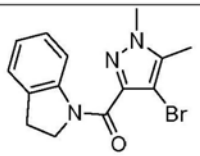
化合物编号	结构
100A	
101A	
102A	
103A	
104A	
105A	

化合物编号	结构
106A	
107A	
108A	
109A	 和
110A	

。

127.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
52B	
53B	
54B	
55B	
56B	

化合物编号	结构
57B	
58B	
59B	
60B	
61B	

。

128.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环。

129.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环,其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,

1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪和四唑并[1,5-b]哒嗪。

130.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的单环，其选自噻吩、吡咯、苯、吡啶、咪唑和1,2,3,4-四氢吡啶。

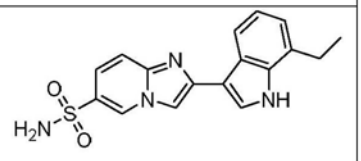
131.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的吲哚。

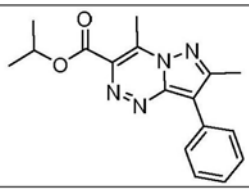
132.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且C为任选取代的苯。

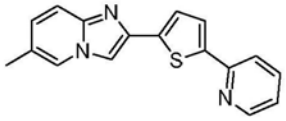
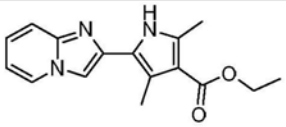
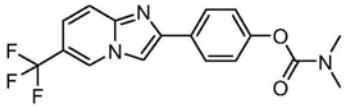
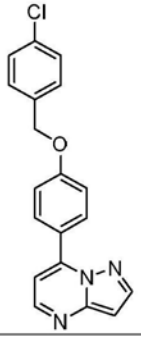
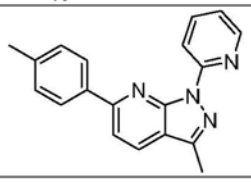
133.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_b选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

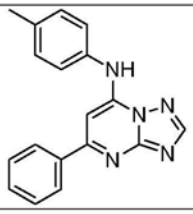
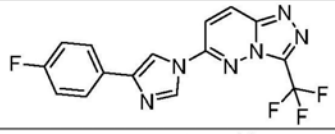
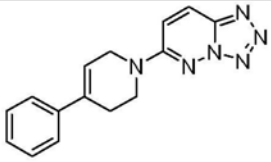
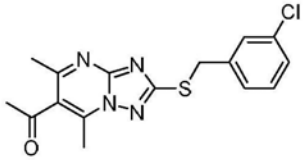
134.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_c为共价键。

135.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

化合物编号	结构
100	

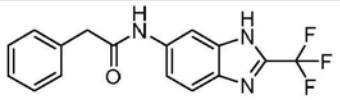
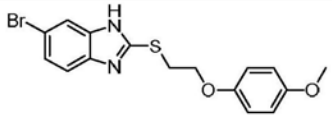
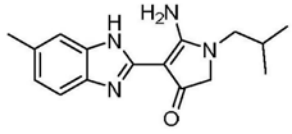
化合物编号	结构
106	

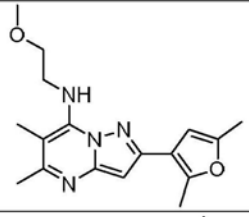
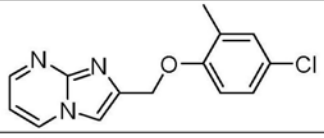
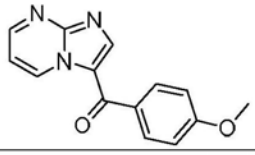
101	
102	
103	
104	
105	

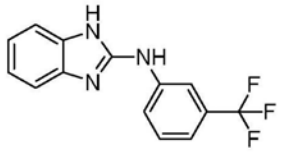
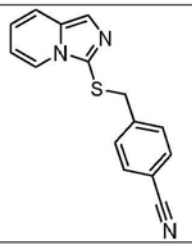
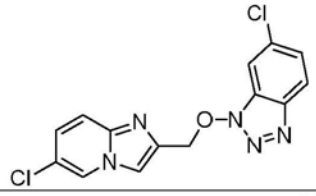
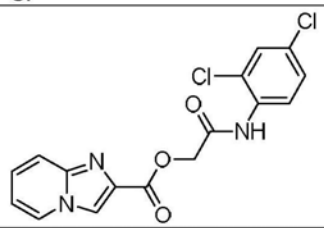
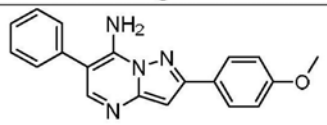
107	
108	
110	 和
125	

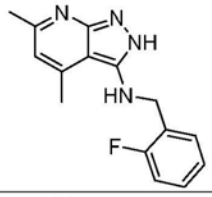
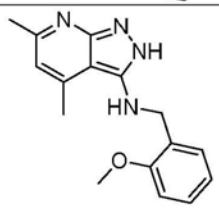
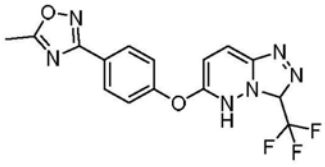
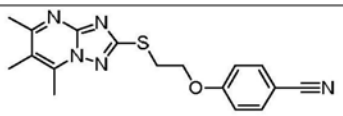
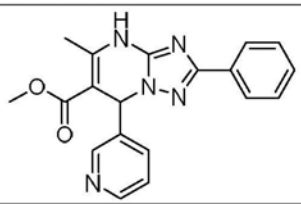
。

136.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
111A	
112A	
113A	

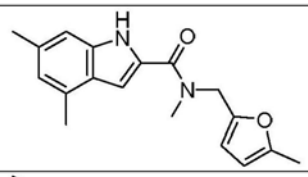
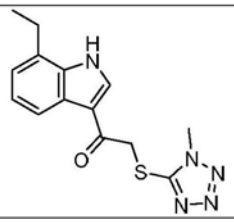
化合物编号	结构
119A	
120A	
121A	

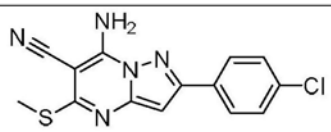
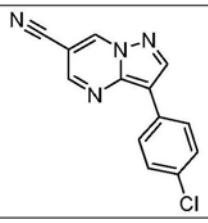
114A	
115A	
116A	
117A	
118A	

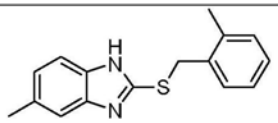
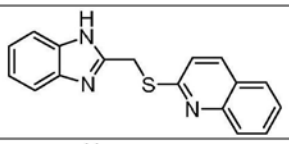
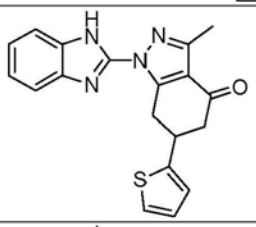
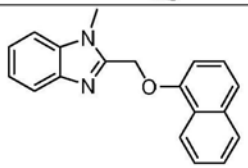
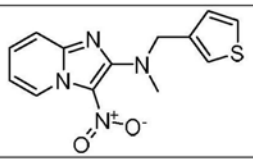
122A	
123A	
124A	
125A	 和
126A	

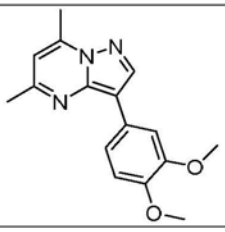
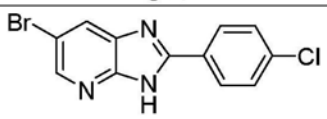
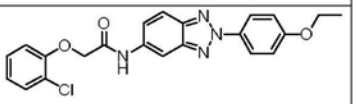
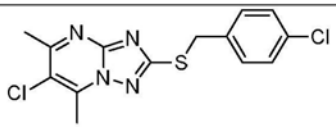
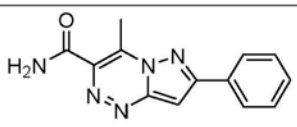
。

137.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
62B	
63B	

化合物编号	结构
69B	
70B	

64B	
65B	
66B	
67B	
68B	

71B	
72B	
73B	
74B	 和
75B	

。

138.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环。

139.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑。

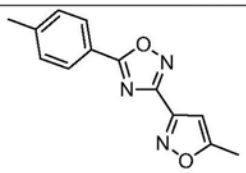
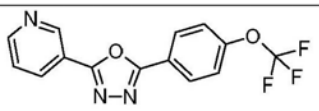
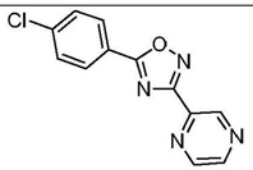
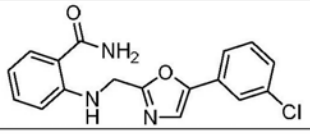
140.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且B为任选取代的单环，其选自异噁唑、吡啶、吡嗪，噻吩和苯。

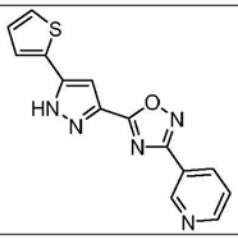
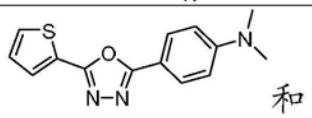
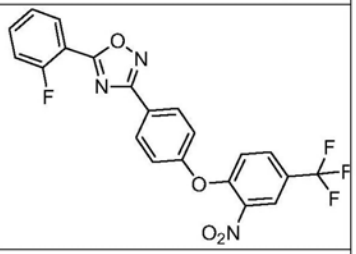
141.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且C为任选取代的单环，其选自吡唑和苯。

142.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑且L_b选自共价键和*-CH_2NH-**。

143.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑且L_c为共价键。

144.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

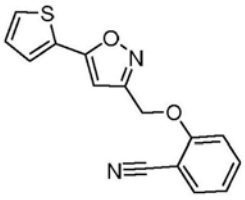
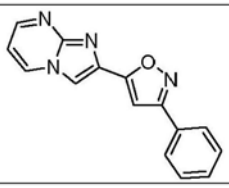
化合物编号	结构
122	
123	
140	
141	

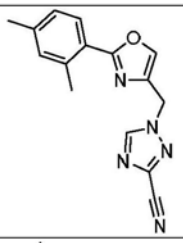
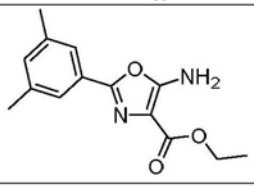
化合物编号	结构
144	
149	
157	

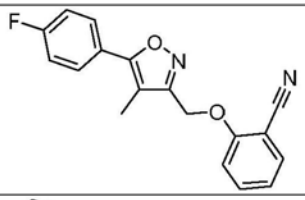
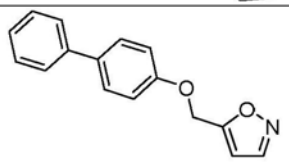
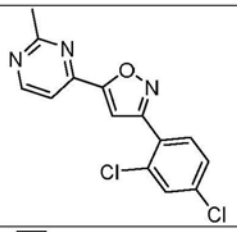
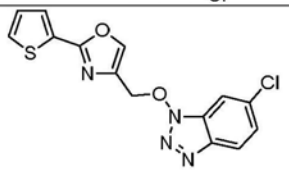
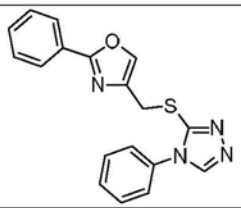
和

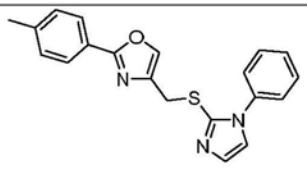
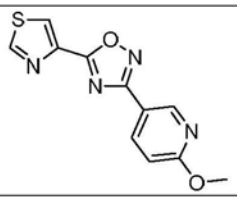
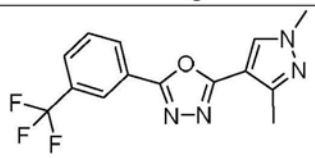
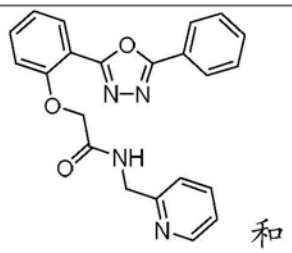
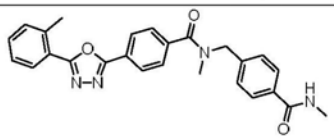
。

145.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
127A	
128A	

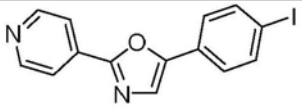
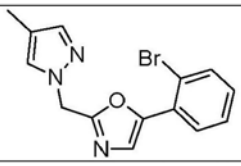
化合物编号	结构
134A	
135A	

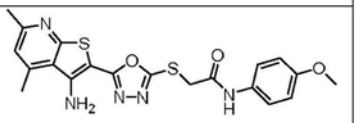
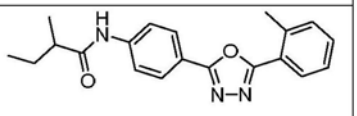
129A	
130A	
131A	
132A	
133A	

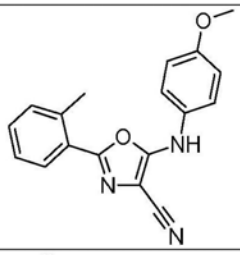
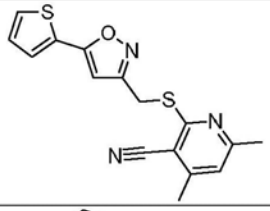
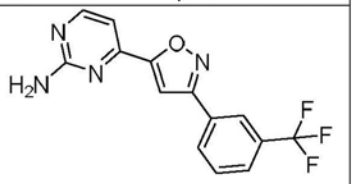
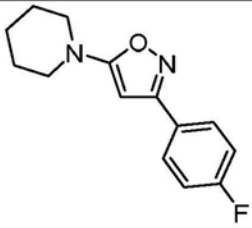
136A	
137A	
138A	
139A	
140A	

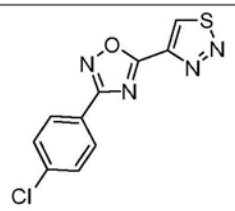
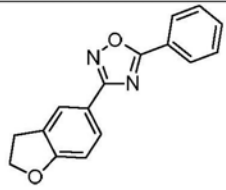
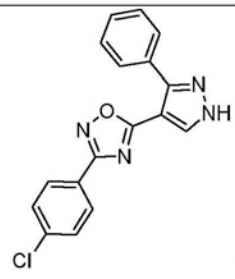
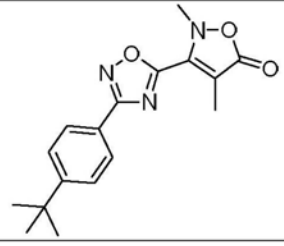
。

146.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
76B	
77B	

化合物编号	结构
82B	
83B	

78B	
79B	
80B	
81B	

84B	
85B	
86B	 和
87B	

。

147.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的苯。

148.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的苯，且B为任选取代的单环，其选自苯、噻吩、2,3-二氢噻唑和1,2,3,6-四氢吡啶。

149.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的苯且C为任选取代的单环，其选自苯和异噁唑。

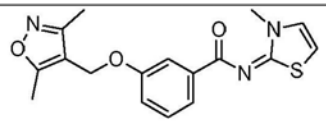
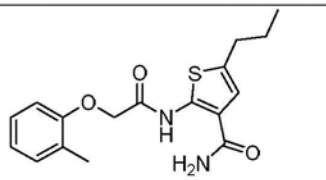
150.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的苯且L_b选自共价键、*-C(O)-N=**、*-OCH_2C(O)NH-**和*-NHC(O)CH_2NH-**。

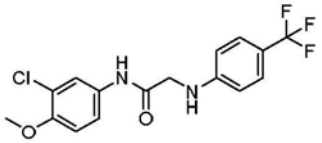
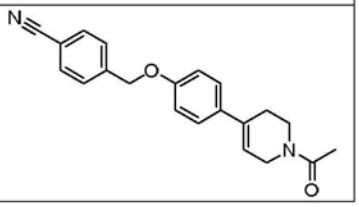
151.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的苯且L_c为*-OCH_2-**。

152.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

化合物编号	结构

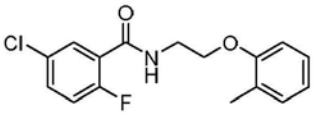
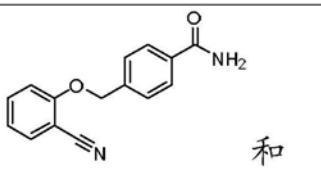
化合物编号	结构

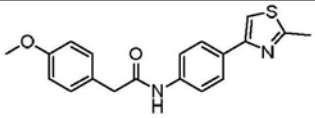
118	
119	

127	 和
143	

。

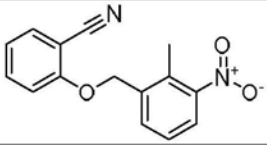
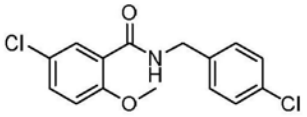
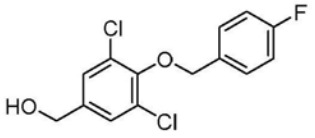
153.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

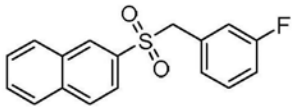
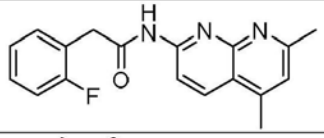
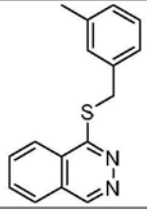
化合物编号	结构
141A	
142A	 和

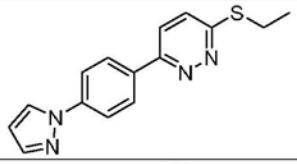
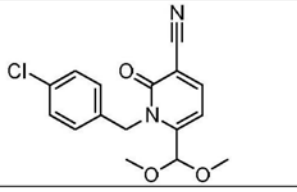
化合物编号	结构
143A	

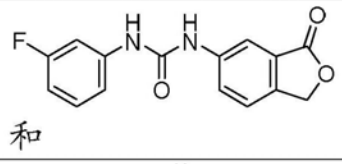
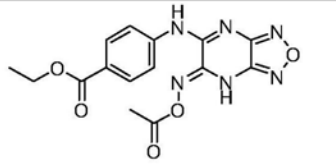
。

154.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
88B	
89B	
90B	

化合物编号	结构
93B	
94B	
95B	

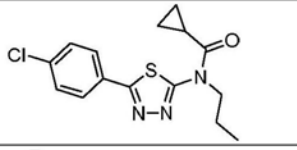
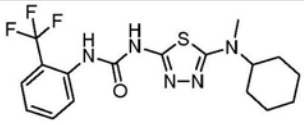
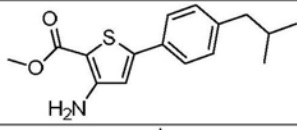
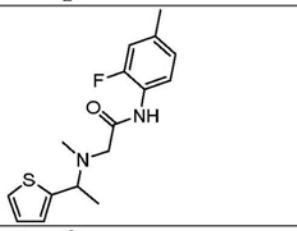
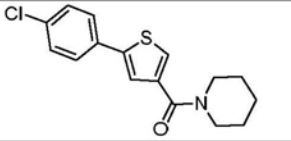
91B	
92B	

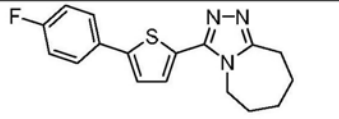
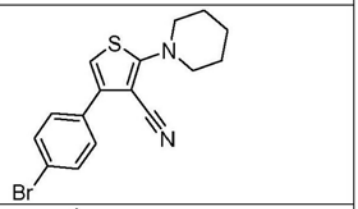
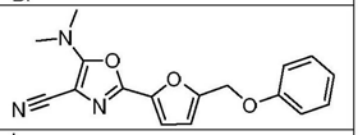
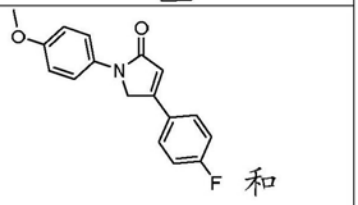
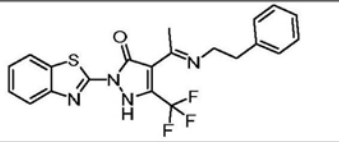
96B	 和
97B	

。

155.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的单环5-元杂环,其包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。

156.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
144A	
145A	
146A	
147A	
148A	

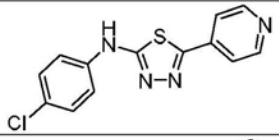
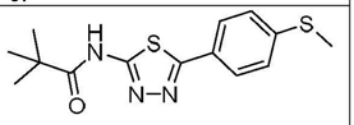
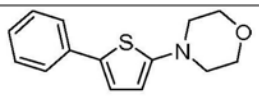
化合物编号	结构
149A	
150A	
151A	
152A	 和
153A	

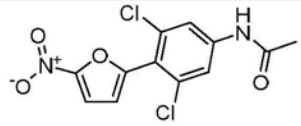
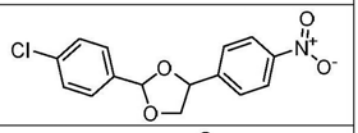
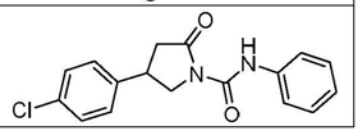
。

157.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编	结构

化合物编	结构

号	
98B	
99B	
100B	

号	
101B	
102B	
103B	

。

158.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环。

159.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环，其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪。

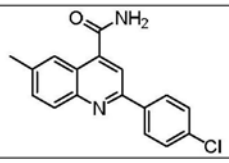
160.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环，其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪，且B为任选取代的单环，其选自苯和嘧啶。

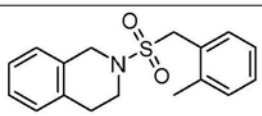
161.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环，其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且C为任选取代的苯。

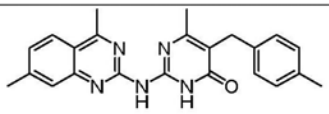
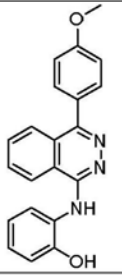
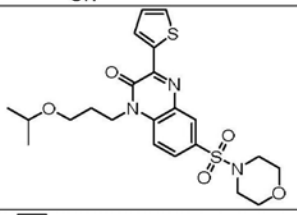
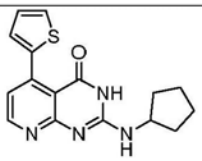
162.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环，其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且L_b选自共价键和*-NH-**。

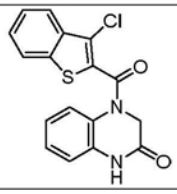
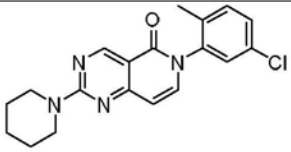
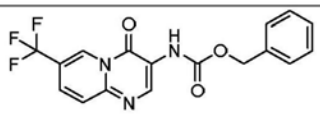
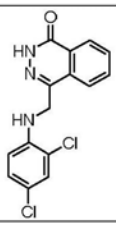
163.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环，其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且L_c为共价键。

164.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

化合物编号	结构
116	

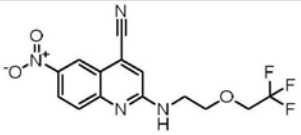
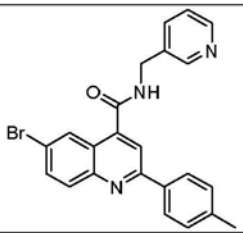
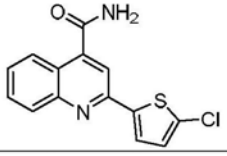
化合物编号	结构
131	

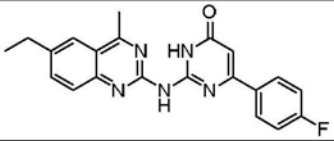
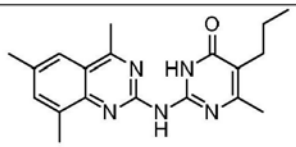
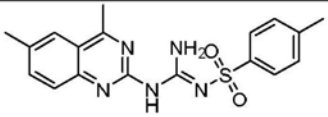
124	
130	
128	
129	

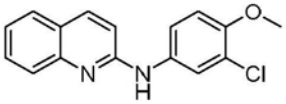
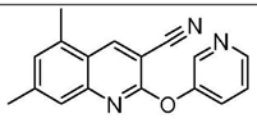
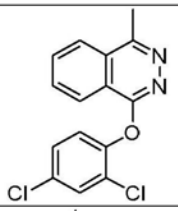
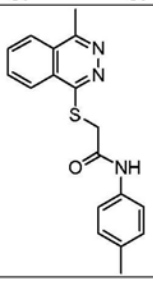
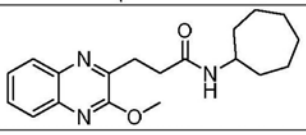
132	
134	
151	 和
156	

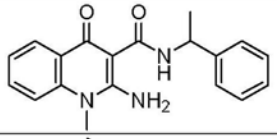
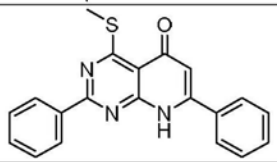
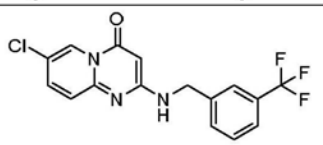
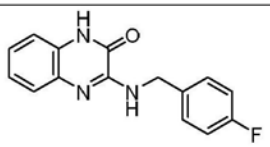
。

165.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
154A	
155A	
156A	

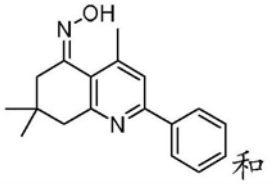
化合物编号	结构
162A	
163A	
164A	

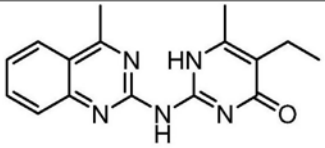
157A	
158A	
159A	
160A	
161A	

165A	
166A	
167A	 和
168A	

。

166.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
104B	 和

化合物编号	结构
105B	

。

167.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且B为任选取代的单环,其选自苯和噻吩。

168.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且B为任选取代的苯并[b]噻吩。

169.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且C为任选取代的单环,其选自哌啶和吗啉。

170.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环且L_b选自共价键、*-NHC(O)OCH_2-**、*-CH_2NH-**、*-SO_2CH_2-**和*-C(O)-**。

171.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环

10-元杂环且L_c选自共价键和*-SO_2-**。

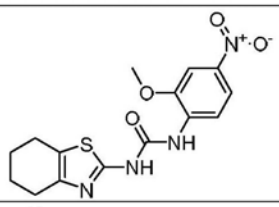
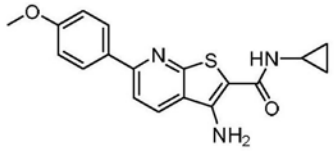
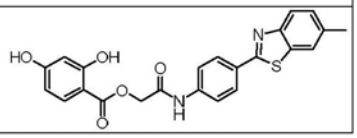
172.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环。

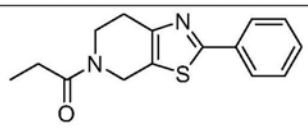
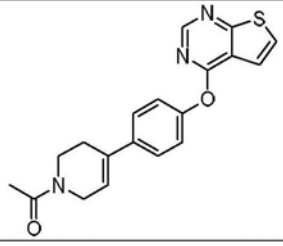
173.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

174.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且c为0。

175.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且L_b选自共价键、*-O-**和*-NHC(O)NH-**。

176.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
121	
136	
138	

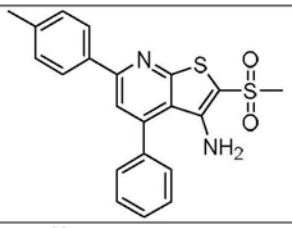
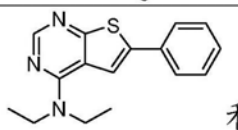
化合物编号	结构
147	 和
150	

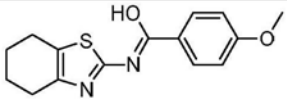
。

177.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编	结构

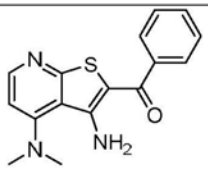
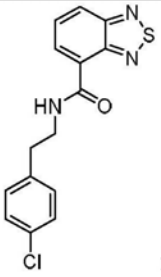
化合物编	结构

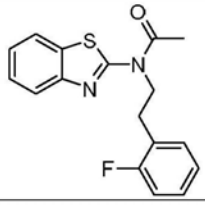
号	
169A	
170A	 和

号	
171A	

。

178.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
106B	
107B	 和

化合物编号	结构
108B	

。

179.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个选自N、O和S的杂原子的双环8-至10-元杂环。

180.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环。

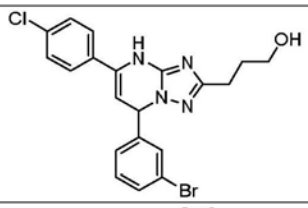
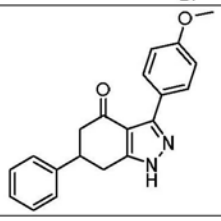
181.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

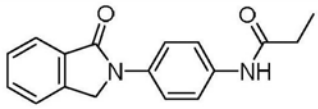
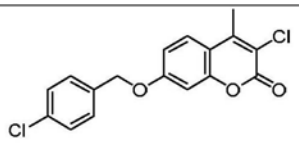
182.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且C为任选取代的苯。

183.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_b为共价键。

184.前述权利要求任一项的化合物,其中A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_c为共价键。

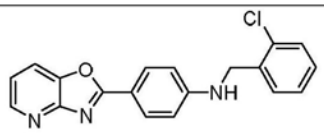
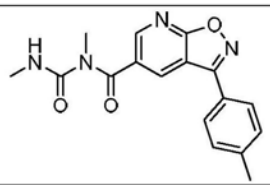
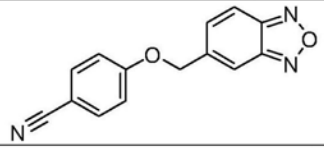
185.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

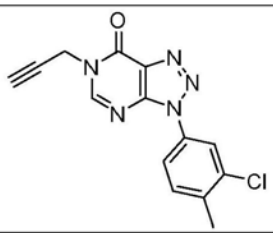
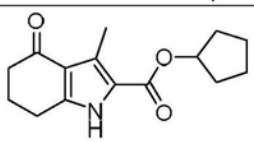
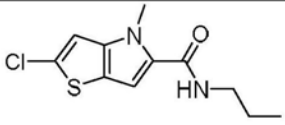
化合物编号	结构
109	
117	

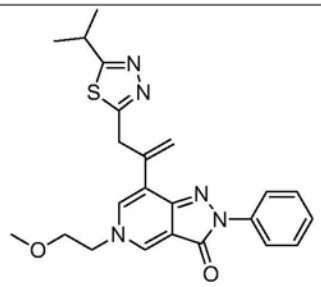
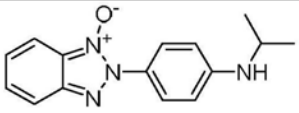
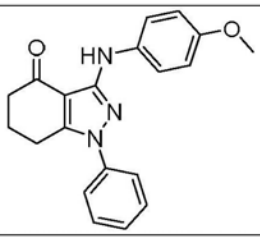
化合物编号	结构
135	 和
137	

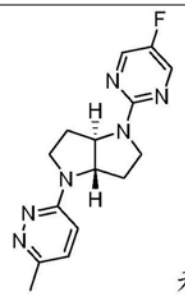
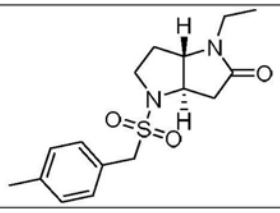
。

186.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
172A	
173A	
174A	

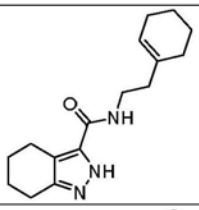
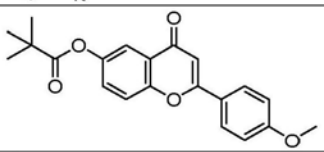
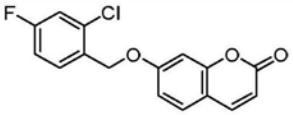
化合物编号	结构
178A	
179A	
180A	

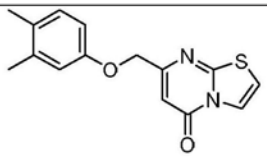
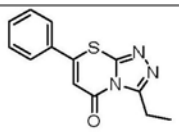
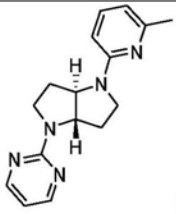
175A	
176A	
177A	

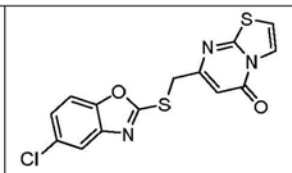
181A	 和
182A	

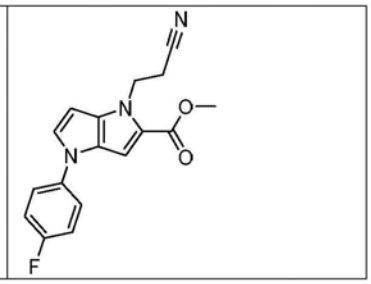
。

187.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
109B	
110B	
111B	

化合物编号	结构
113B	
114B	
115B	 和

112B	

116B	

。

188.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子的三环11-至15-元环。

189.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子。

190.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子，且B为任选取代的单环，其选自苯和1,3,4-噁二唑。

191.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子且L_b为共价键。

192.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子且c为0。

193.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子的双环10-元杂环。

194.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的2H-色烯且B为任选取代的苯。

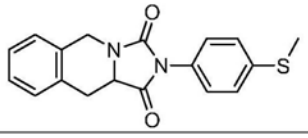
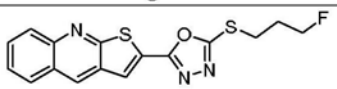
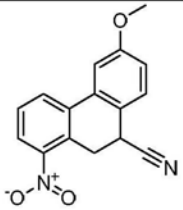
195.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的2H-色烯，B为任选取代的苯且L_b为*-OCH_2-**。

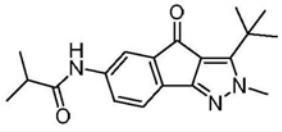
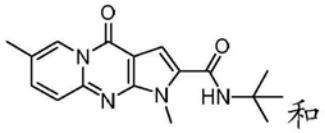
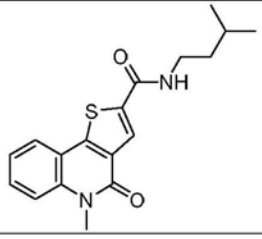
196.前述权利要求任一项的化合物，其中b为0，c为0且A为任选取代的三环，其选自：9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

197.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

化合物编号	结构

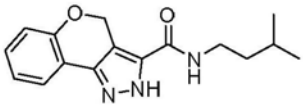
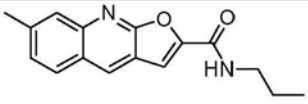
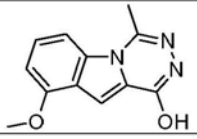
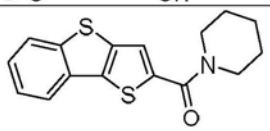
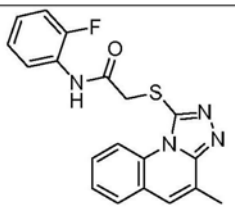
化合物编号	结构

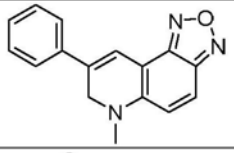
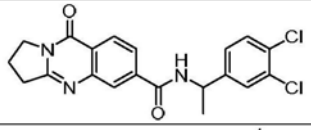
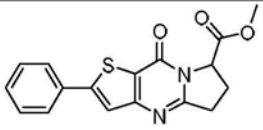
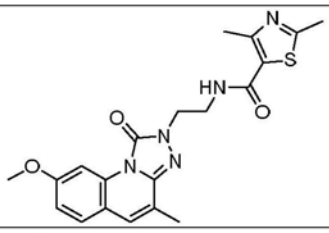
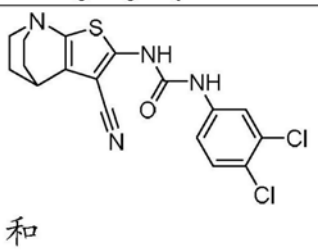
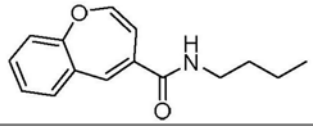
120	
155	
152	

148	
146	
145	

。

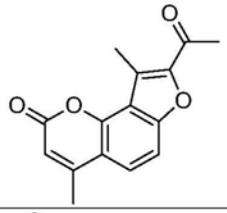
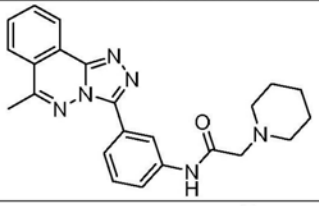
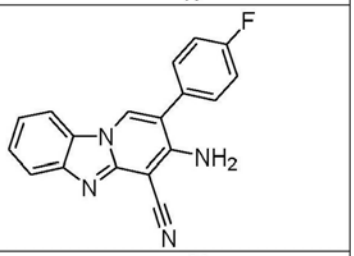
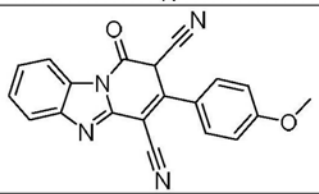
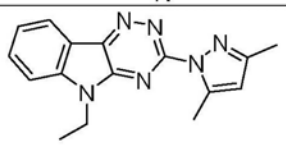
198.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

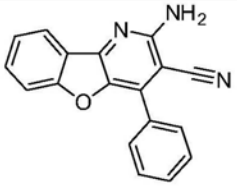
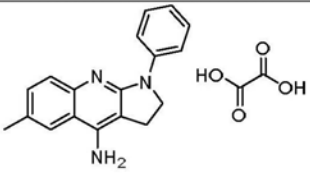
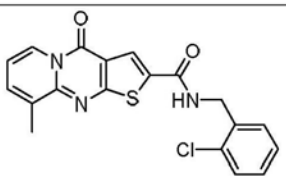
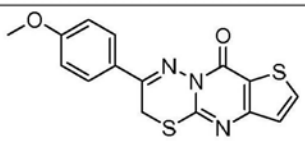
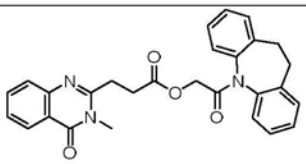
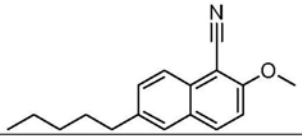
化合物编号	结构
183A	
184A	
185A	
186A	
187A	

化合物编号	结构
188A	
189A	
190A	
191A	
192A	
193A	

。

199.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
118B	
119B	
120B	
121B	
122B	

化合物编号	结构
123B	
124B	
125B	
126B	
127B	 和
117B	

。

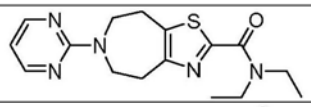
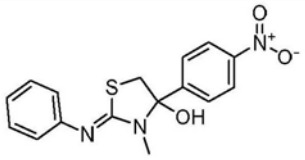
200.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的包含1个氧杂原子的双环10-元杂环。

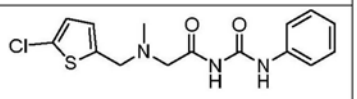
201.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的2H-色烯且B为任选取代的苯。

202.前述权利要求任一项的化合物，其中A为任选取代的2H-色烯，B为任选取代的苯且L_b为*-OCH_2-**。

203.前述权利要求任一项的化合物，其中b为0，c为0且A为任选取代的三环，其选自：9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

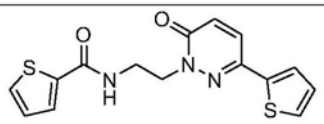
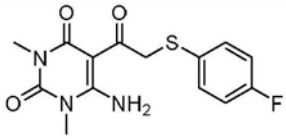
204.前述权利要求任一项的化合物，其中所述化合物选自

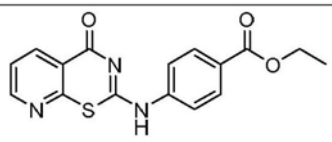
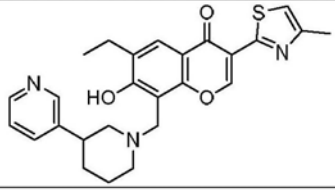
化合物编号	结构
133	
142	 和

化合物编号	结构
153	

。

205.前述权利要求任一项的化合物,其中所述化合物选自

化合物编号	结构
194A	
195A	

化合物编号	结构
196A	 和
197A	

。

206.一种离体产生扩增的造血干细胞群的方法,所述方法包括使造血干细胞群与足以产生扩增的造血干细胞群的量的前述权利要求中任一项的化合物接触。

207.一种离体使细胞群富集造血干细胞的方法,所述方法包括将造血干细胞群与前述权利要求中任一项的化合物接触。

208.一种离体维持造血干细胞群的造血干细胞功能潜能两天或更多天的方法,所述方法包括将第一造血干细胞群与前述权利要求中任一项的化合物接触,其中所述第一造血干细胞群在两天或更多天后表现出的造血干细胞功能潜能大于在与所述第一造血干细胞群相同的条件和相同的时间下培养但不与所述化合物接触的造血干细胞的对照群。

209.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一造血干细胞群在培养三天或更多天后表现出的造血干细胞功能潜能大于所述造血干细胞对照群的造血干细胞功能潜能。

210.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一造血干细胞群在培养10天或更多天后表现出的造血干细胞功能潜能大于所述造血干细胞对照群的造血干细胞功能潜能。

211.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一造血干细胞群在培养30天或更长时间后表现出的造血干细胞功能潜能大于所述造血干细胞对照群的造血干细胞功能潜能。

212.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述第一造血干细胞群在培养60天或更长时间后表现出的造血干细胞功能潜能大于所述造血干细胞对照群的造血干细胞功能潜能。

213.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞是哺乳动物细胞。

214.前述权利要求中任一项的方法,其中所述哺乳动物细胞是人类细胞。

215.前述权利要求中任一项的方法,其中所述人类细胞是CD34+细胞。

216.前述权利要求中任一项的方法,其中所述CD34+细胞是CD34+、CD34+CD38-、CD34+CD38-CD90+、CD34+CD38-CD90+CD45RA-、CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+、或CD34+CD90+CD45RA-细胞。

217.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞从人脐带血中获得。

218.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞从动员的人外周血中获得。

219.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞从人骨髓中获得。

220.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞是从所述人新鲜分离的。

221.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞已经预先冷冻保存。

222.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞或其后代在将所述造血干细胞移植到人类受试者体内两天或更长时间后保持造血干细胞功能潜能。

223.前述权利要求中任一项的方法,其中所述造血干细胞或其后代能够定位于造血组织,并在将所述造血干细胞移植到人类受试者中后重建造血作用。

224.前述权利要求中任一项的方法,其中在移植到人类受试者后,所述造血干细胞产生选自巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成肌细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞的细胞群。

225.一种治疗患有干细胞疾病的人类患者的方法,所述方法包括给所述患者施用造血干细胞群,其中所述造血干细胞通过使所述造血干细胞或其祖细胞与前述权利要求中任一项的化合物接触而产生。

226.一种制备用于移植到患有干细胞疾病的人类患者体内的扩增的造血干细胞群的方法,所述方法包括将第一造血干细胞群与前述权利要求中任一项的化合物接触足以产生所述扩增的造血干细胞群的时间。

227.一种治疗患有干细胞疾病的人类患者的方法,所述方法包括:

a.通过使第一造血干细胞群与前述权利要求中任一项的化合物接触足以产生所述扩增的造血干细胞群的时间来制备扩增的造血干细胞群;和

b.对所述患者施用所述扩增的造血干细胞群。

228.前述权利要求中任一项的方法,其中所述干细胞疾病是血红蛋白病。

229.前述权利要求中任一项的方法,其中所述干细胞疾病选自镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血和维斯科特-奥尔德里奇综合征。

230.前述权利要求中任一项的方法,其中所述干细胞疾病是范科尼贫血。

231.前述权利要求中任一项的方法,其中所述干细胞疾病是免疫缺陷障碍。

232.前述权利要求中任一项的方法,其中所述免疫缺陷障碍是先天性免疫缺陷。

233.前述权利要求中任一项的方法,其中所述免疫缺陷障碍是获得性免疫缺陷。

234.前述权利要求中任一项的方法,其中所述获得性免疫缺陷是人类免疫缺陷病毒或获得性免疫缺陷综合征。

235.前述权利要求中任一项的方法,其中所述干细胞疾病是代谢障碍。

236.前述权利要求中任一项的方法,其中所述代谢障碍选自糖原累积病、粘多糖病、戈谢病、Hurlers病、鞘脂类代谢障碍和异染性脑白质营养不良。

237.一种在有需要的患者(例如人类患者)的中枢神经系统中产生小胶质细胞的方法,包括给患者施用扩增的造血干细胞群,其中所述扩增的造血干细胞群是通过将第一造血干细胞群与前述权利要求中任一项的化合物接触足以产生扩增的造血干细胞群的时间来制备的,并且其中施用扩增的造血干细胞群导致在患者的中枢神经系统中形成小胶质细胞。

238.一种离体产生包含遗传修饰的造血干细胞或祖细胞的扩增群的方法,包括将包含遗传修饰的造血干细胞或祖细胞的群与扩增量的前述权利要求中任一项的化合物接触。

239.权利要求325的方法,进一步包括破坏多个造血干细胞或祖细胞中的内源基因,从而产生包含遗传修饰的造血干细胞或祖细胞的群。

240.权利要求325的方法,进一步包括将多核苷酸引入多个造血干细胞或祖细胞,从而产生包含表达所述多核苷酸的遗传修饰的造血干细胞或祖细胞的群。

241.一种包含造血干细胞群的组合物,其中所述造血干细胞或其祖细胞已经与前述权利要求中任一项的化合物接触,从而扩增所述造血干细胞或其祖细胞。

242.一种组合物,包含:

前述权利要求中任一项的化合物;和

细胞培养基。

243.权利要求242的组合物,其中细胞培养基是基础培养基。

244.权利要求242的组合物,其中细胞培养基是无血清培养基。

245.权利要求242的组合物,其中所述细胞培养基包含一种或多种细胞因子或生长因子,所述细胞因子或生长因子选自IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、G-CSF、GM-CSF、SCF、Fl3-L、血小板生成素(TPO)、促红细胞生成素及其类似物。

246.权利要求242的组合物,其中所述细胞培养基是进一步包含血小板生成素(TPO)、IL-6、SCF和Flt3-L的基础无血清培养基。

247.包含前述权利要求中任一项的化合物和包装说明书的试剂盒,其中所述包装说明书指示所述试剂盒的使用者将造血干细胞群与化合物接触足以产生扩增的造血干细胞群的时间。

248.包含前述权利要求中任一项的化合物和包装说明书的试剂盒,其中所述包装说明书指示所述试剂盒的使用者将包含造血干细胞的细胞群与化合物接触足够长的时间,以产生富含造血干细胞的细胞群。

249.包含前述权利要求中任一项的化合物和包装说明书的试剂盒,其中所述包装说明书指示所述试剂盒的使用者将造血干细胞群与化合物接触足够长的时间,以离体维持所述造血干细胞群的造血干细胞功能潜能两天或更多天。

250.前述权利要求中任一项的试剂盒,其中所述试剂盒还包含含有造血干细胞的细胞群。

251.一种药物组合物,包含前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、

水合物或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

252.一种调节芳烃受体活性的方法,包括给有此需要的受试者施用有效量的前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

253.一种治疗或预防疾病或障碍的方法,包括给有此需要的受试者施用有效量的前述权利要求中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

254.权利要求253的方法,其中所述疾病或障碍的特征在于芳烃受体激动剂的产生。

255.权利要求253或254的方法,其中所述疾病或障碍是癌症、癌性病症或肿瘤。

256.权利要求255的方法,其中所述肿瘤是侵袭性肿瘤。

257.权利要求255的方法,其中所述肿瘤是实体肿瘤。

258.权利要求255的方法,其中所述癌症是乳腺癌、鳞状细胞癌、肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、头颈癌、B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞白血病或慢性成髓细胞白血病。

259.权利要求255的方法,进一步包括施用一种或多种额外的抗癌疗法。

260.一种鉴定化合物为芳烃受体拮抗剂的方法,所述方法包括:

用芳烃受体激动剂激活用二噁英反应元件荧光素酶报告物构建体转染的细胞系中的荧光素酶转录,并测量荧光素酶转录的第一水平;

将该细胞系与该化合物接触;和

测量荧光素酶转录的第二水平;

其中当荧光素酶转录的第一水平大于荧光素酶转录的第二水平时,该化合物被鉴定为芳烃受体拮抗剂。

芳烃受体拮抗剂及其使用方法

[0001] 本申请要求2019年8月5日提交的第62/882,838号美国申请和2018年9月4日提交的第62/726,884号美国申请的优先权,这些申请的全部内容通过引用结合于此。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于例如造血干细胞离体扩增和维持的芳烃受体拮抗剂,治疗或预防芳烃受体起作用的疾病的方法,以及通过施用扩增的造血干细胞治疗各种造血病变和通过施用芳烃受体拮抗剂治疗各种病变如癌症的方法。

背景技术

[0003] 虽然造血干细胞具有显著的治疗潜力,但阻碍其临床应用的一个限制是难以获得足够数量的这些细胞。特别是,造血干细胞在离体培养过程中快速分化,限制了造血干细胞(HSCs)作为一种治疗方式的使用,因为失去了多潜能性。

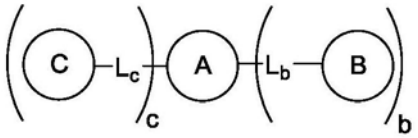
[0004] 癌症仍然是人类健康最致命的威胁之一。在美国,癌症每年影响近130万新患者,是仅次于心脏病的第二大死亡原因,约占死亡人数的四分之一。并且预测,在未来十年内,癌症可能超过心血管疾病,成为头号死因。实体瘤是许多死亡的原因。尽管某些癌症的医学治疗取得了显著进展,但在过去20年里,所有癌症的总体5年生存率仅提高了约10%。癌症或恶性肿瘤以不受控制的方式快速转移和生长,使得及时检测和治疗极其困难。

[0005] 目前需要调节芳烃受体活性的新型试剂。目前需要用于HSCs的离体维持、增殖和扩增的组合物和方法,其保持这类细胞的多潜能性和造血功能,例如调节芳烃受体活性的化合物。目前需要用于治疗组合物及其方法中的新试剂,用于抑制癌细胞增殖和肿瘤细胞侵袭和转移,例如调节芳烃受体活性的化合物。

发明内容

[0006] 本公开的特征在于芳烃受体拮抗剂以及通过在这种试剂存在下培养造血干细胞来扩增造血干细胞的方法。本文还描述了包含可用于造血干细胞扩增的芳烃受体拮抗剂的试剂盒。此外,本公开提供了通过施用扩增的造血干细胞来治疗患者的各种造血病变的方法。患者可能患有例如血红蛋白病或造血谱系中的另一种细胞疾病,因此需要造血干细胞移植。如本文所述,造血干细胞能够分化为造血家族中的多种细胞类型,并且可以给患者施用,以便在患者体内繁殖或重建缺陷型血细胞。因此,本公开提供了治疗多种造血疾病的方法,例如血液恶性肿瘤、镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、维斯科特-奥尔德里奇综合征、腺苷脱氨酶缺乏-严重联合免疫缺陷症、异染性脑白质营养不良症、戴蒙德-布莱克凡贫血和施瓦赫曼-戴蒙德综合征、人类免疫缺陷病毒感染和获得性免疫缺陷综合征等。

[0007] 在第一方面,本公开的特征在于由式(I)表示的芳烃受体(AHR)调节剂化合物或其盐

[0008] 

(I)

[0009] 其中:

[0010] A为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环;

[0011] b为0或1;

[0012] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[0013] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和A之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

[0014] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0015] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0016] c为0或1;

[0017] C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

[0018] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**,其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接;

[0019] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0020] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

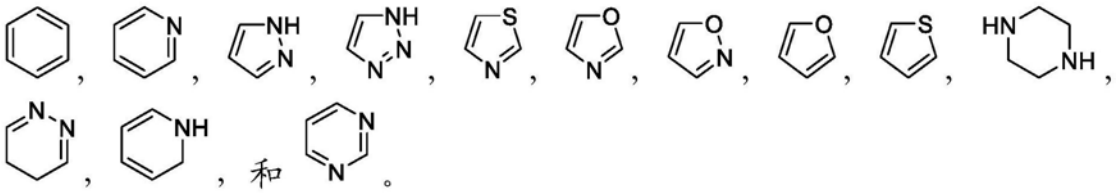
[0021] 当c为1时,b为1;且

[0022] 当b为0且c为0时,A为任选取代的三环,其选自14-元芳基和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的12-至14-元饱和或不饱和的杂环。

[0023] 在一些实施方案中,b为1且c为0。

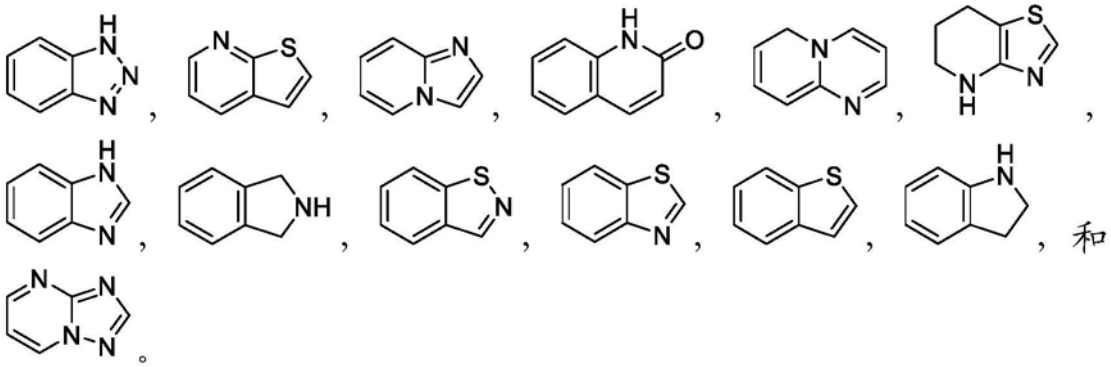
[0024] 在一些实施方案中,A为任选取代的单环,其选自苯、吡啶、噻唑、哌嗪、嘧啶、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

[0025] 在一些实施方案中，A为任选取代的单环，其选自：

[0026] 

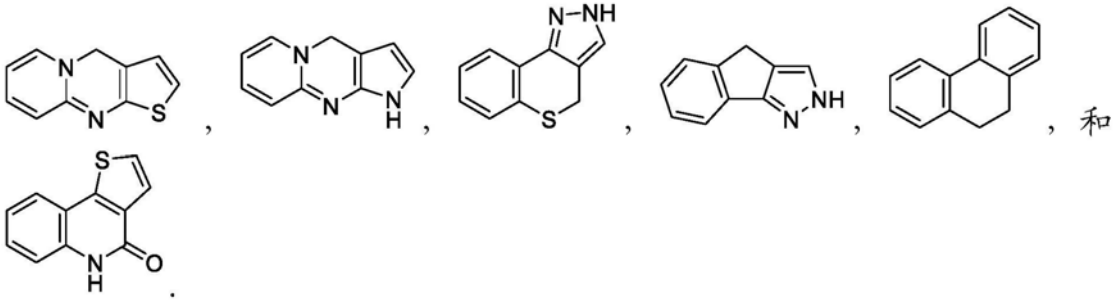
[0027] 在一些实施方案中，A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

[0028] 在一些实施方案中，A为任选取代的双环，其选自：

[0029] 

[0030] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环、其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑、9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

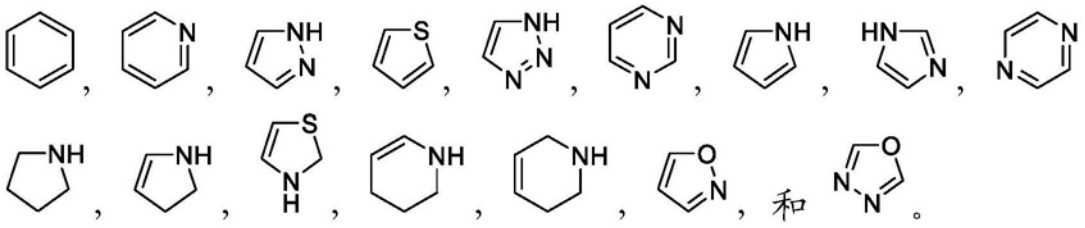
[0031] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环，其选自：

[0032] 

[0033] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子。

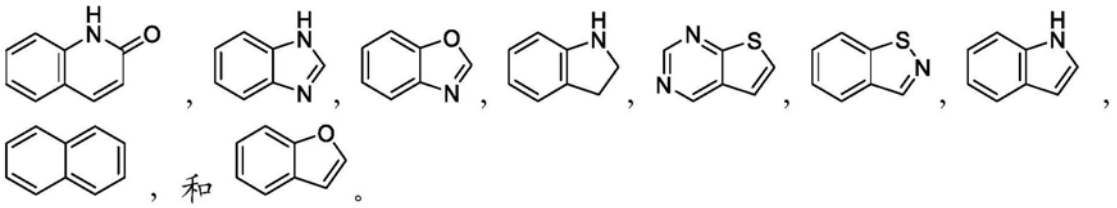
[0034] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、1,2,3-三唑、嘧啶、吡咯、咪唑、吡嗪、吡咯烷、2,3-二氢吡咯、2,3-二氢噻唑、1,2,3,4-四氢吡啶、1,2,3,6-四氢吡啶、异噁唑和1,3,4-噁二唑。

[0035] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自：

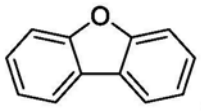
[0036] 

[0037] 在一些实施方案中，B为任选取代的双环，其选自：喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、吲哚啉、噻吩并[2,3-d]嘧啶、苯并[d]异噻唑、吲哚、萘和苯并呋喃。

[0038] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自：

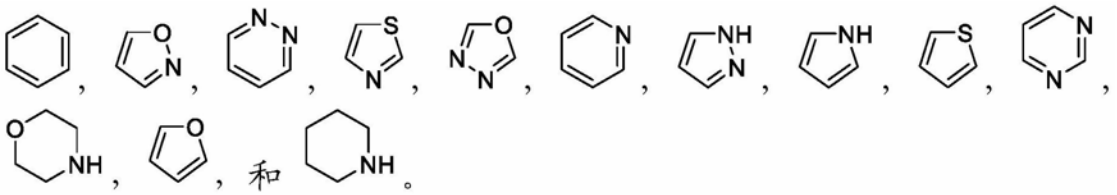
[0039] 

[0040] 在一些实施方案中，B为任选取代的三环二苯并[b,d]呋喃。

[0041] 在一些实施方案中，B为任选取代的  。

[0042] 在一些实施方案中，C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、吡唑、吡咯、噻吩、嘧啶、吗啉、呋喃和哌啶。

[0043] 在一些实施方案中，C为任选取代的单环，其选自：

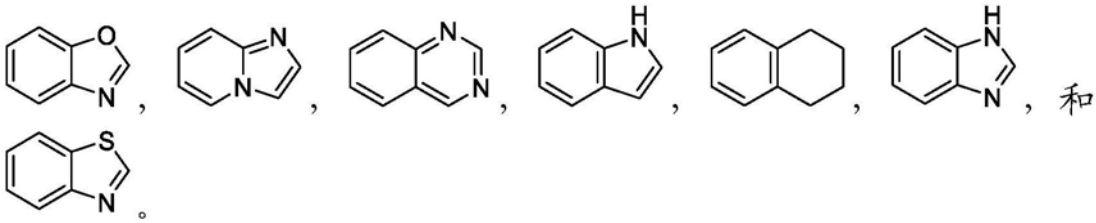
[0044] 

[0045] 在一些实施方案中，C为任选取代的苯。

[0046] 在一些实施方案中，C为任选取代的 。

[0047] 在一些实施方案中，C为任选取代的双环，其选自：苯并[d]噁唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹唑啉、吲哚、1,2,3,4-四氢萘、苯并[d]咪唑和苯并[d]噻唑。

[0048] 在一些实施方案中，C为任选取代的双环，其选自：

[0049] 

[0050] 在一些实施方案中，L_b为共价键、*-O-**、*-NH-**、*-NHC(O)NH-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-C(O)-N=**、*-OCH_2-**、*-C(O)NH-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NH$(CH_2)_2$O-**、*-NH-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-SCH_2-**、*-SO_2CH_2-**、*-NH-N=CR_{bb}-**、*-C(O)NH-N=CH-**、*-OCH_2C(O)NH-**、*-NHC(O)CH_2NH-**、*-NHC(O)OCH_2-**或*-CH_2N$(CH_3)$$CH_2$C(O)NHC

(O)NH-**。

[0051] 在一些实施方案中，L_b为共价键或*-C(O)NH-**。

[0052] 在一些实施方案中，L_b为共价键。

[0053] 在一些实施方案中，L_b为*-C(O)NH-**。

[0054] 在一些实施方案中，L_c为共价键、*-NH-**、C_1-C_3烷基、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**、*-SO_2-**、*-SCH_2-**或*-OCH_2-**。

[0055] 在一些实施方案中，L_c为共价键。

[0056] 在一些实施方案中，A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-S$(O)_2N(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0057] 在一些实施方案中，A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-S$(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0058] 在一些实施方案中，B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-S$(O)_2N(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

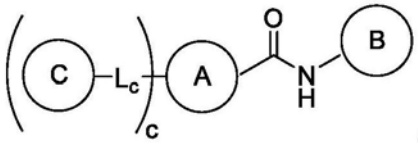
[0059] 在一些实施方案中，B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-S$(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0060] 在一些实施方案中，C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-S$(O)_2N(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2

的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0061] 在一些实施方案中，C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S(CH_2)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH_2)$_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0062] 在一些实施方案中，本公开涉及式(Ia)表示的化合物或其盐

[0063] 

(Ia)

[0064] 其中

[0065] A为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环；

[0066] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0067] c为0或1；

[0068] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0069] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

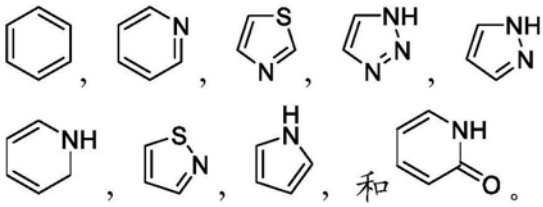
[0070] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

[0071] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

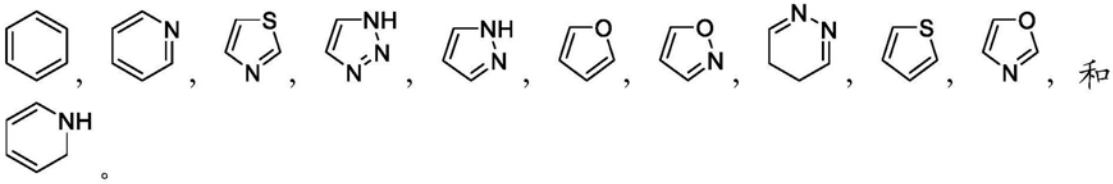
[0072] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑、2H-吡啶、噻唑、吡咯和吡啶酮。

[0073] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

[0074] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自：

[0075] 

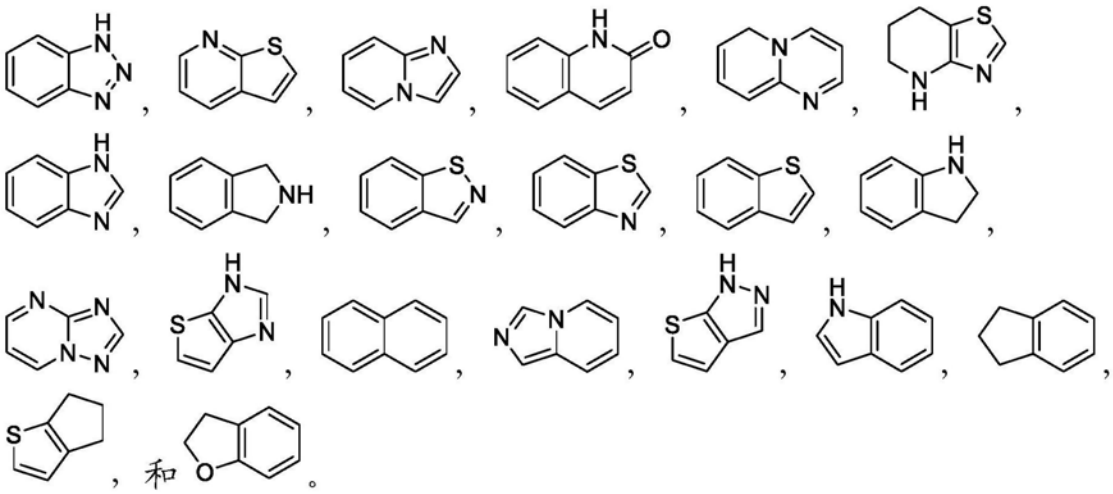
[0076] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自：

[0077] 

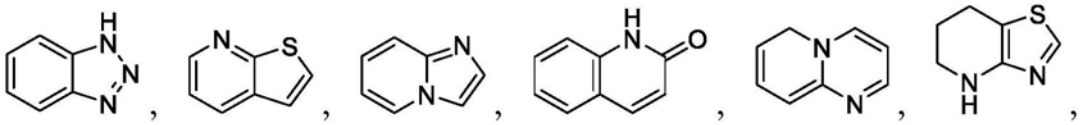
[0078] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、萘、噻吩并[3,2-d]咪唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、噻吩并[3,2-d]吡唑、吲哚、2,3-二氢-1H-茚、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩和2,3-二氢苯并呋喃。

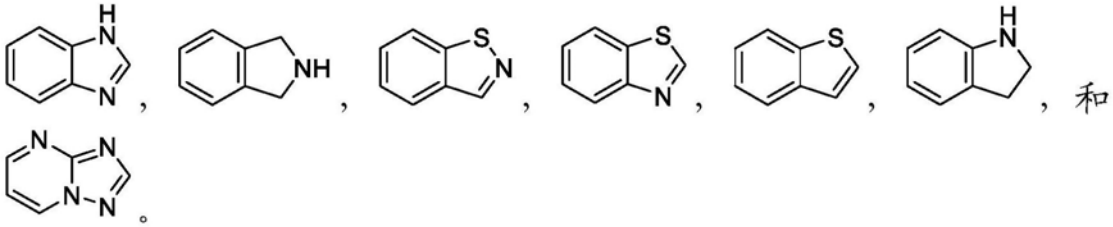
[0079] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

[0080] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：

[0081] 

[0082] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：

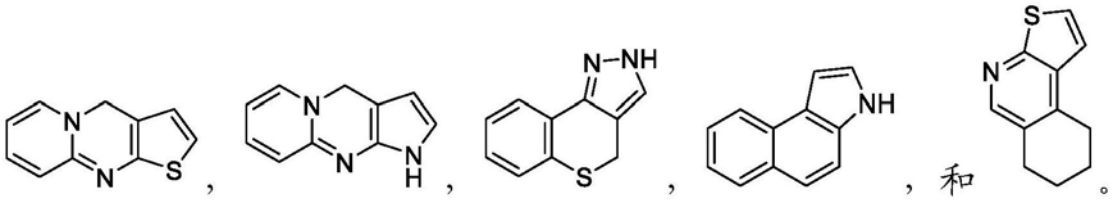


[0083] 

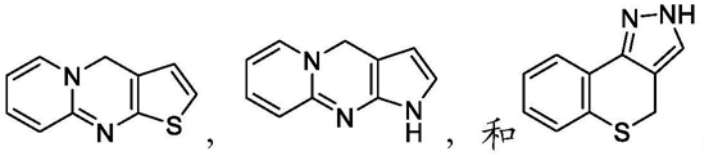
[0084] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶，4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶，2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑，3H-苯并[e]吲哚和6,7,8,9-四氢噻吩并[2,3-c]异喹啉。

[0085] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶，4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑。

[0086] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：

[0087] 

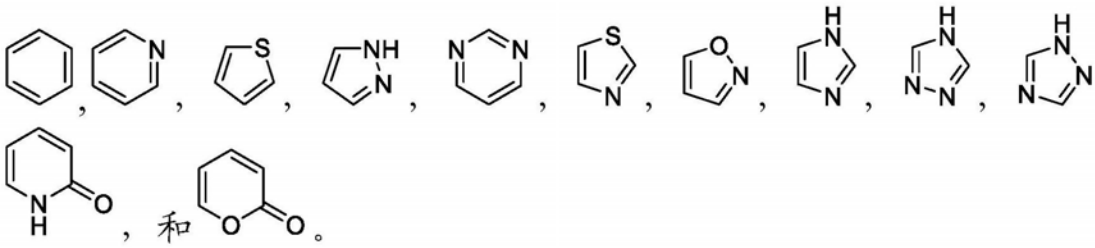
[0088] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：

[0089] 

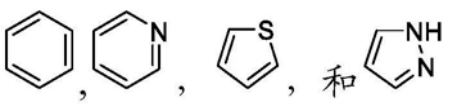
[0090] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、嘧啶、噻唑、异噁唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶-2-酮和吡喃-2-酮。

[0091] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑和噻吩。

[0092] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0093] 

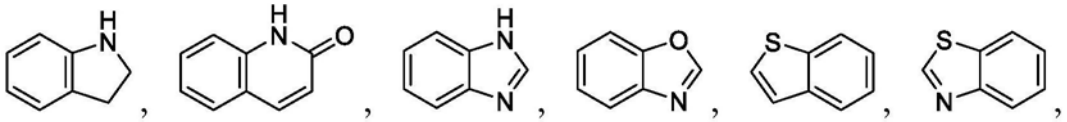
[0094] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0095] 

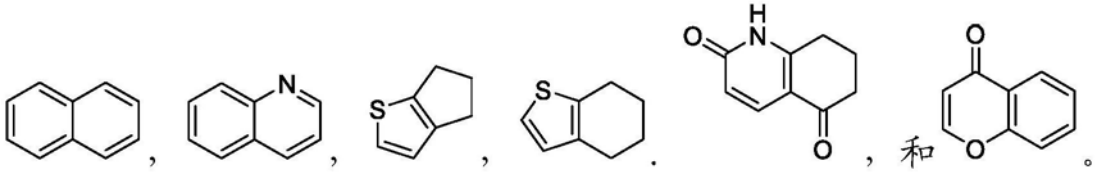
[0096] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、萘、喹诺酮、4H-色烯-4-酮、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和7,8-2H-1-喹啉-2,5(6H)-二酮。

[0097] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑和苯并[d]噁唑。

[0098] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：

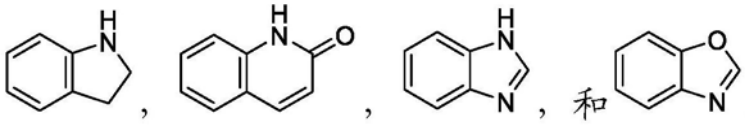


[0099]



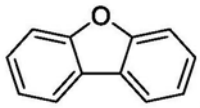
[0100] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[0101]



[0102] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的二苯并[b,d]呋喃。

[0103] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的



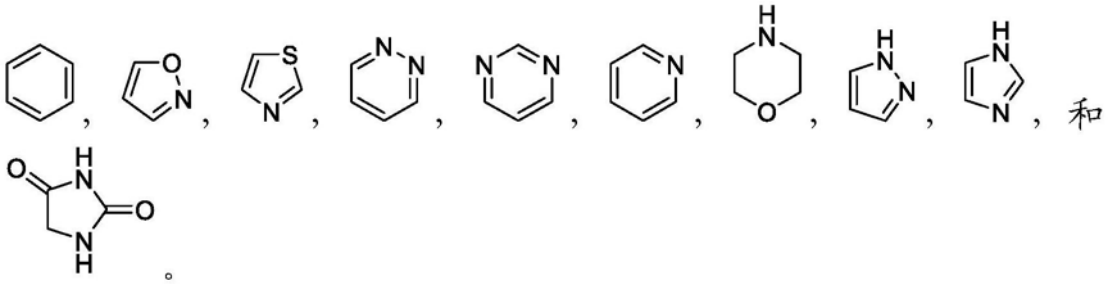
[0104] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且L_c选自共价键、*-NH-**和C_1-C_3烷基。

[0105] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、吡唑、咪唑、嘧啶、吡啶、吗啉和咪唑烷-2,4-二酮。

[0106] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪和噻唑。

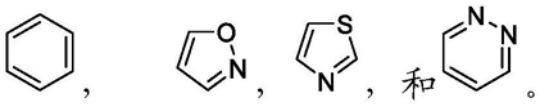
[0107] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[0108]

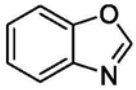


[0109] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[0110]



[0111] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的苯并[d]噁唑。

[0112] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的  。

[0113] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且A、B或A和B二者为任选取代的苯。

[0114] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且A、B或A和B二者为任选取代的 。

[0115] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且A或B为任选取代的噻吩。

[0116] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且A或B为任选取代的 。

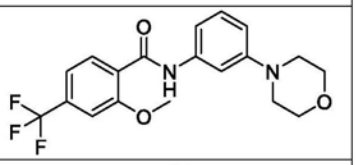
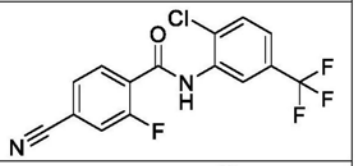
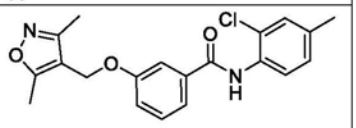
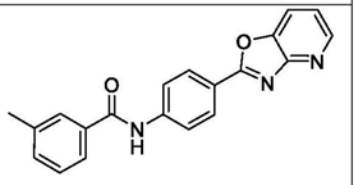
[0117] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ia)表示且c为0。

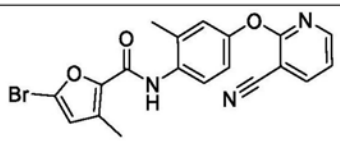
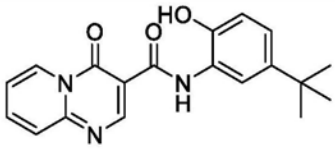
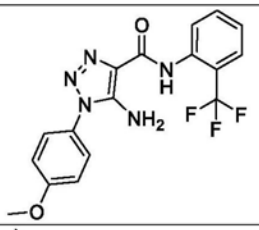
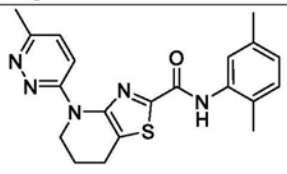
[0118] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1的化合物或其盐。

[0119] 在一些实施方案中,所述化合物为下表1的化合物或其盐:

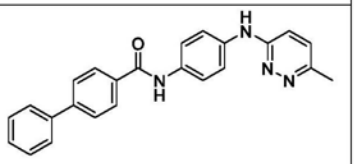
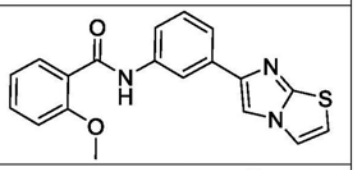
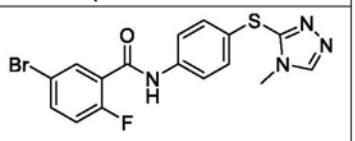
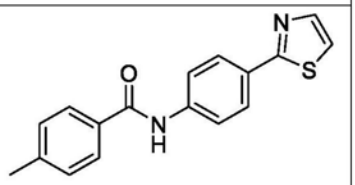
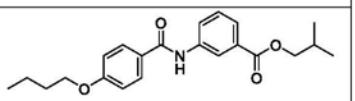
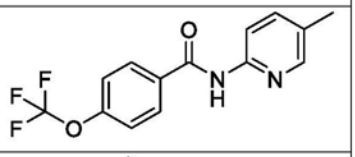
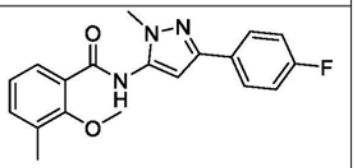
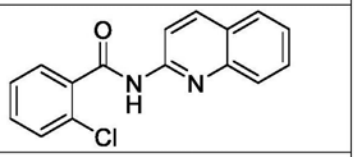
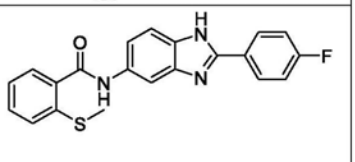
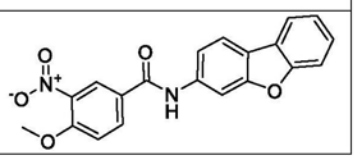
[0120] 表1:AHR拮抗剂

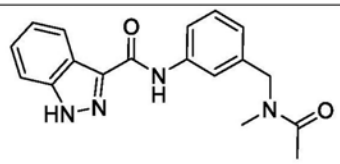
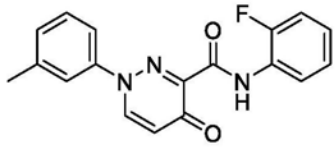
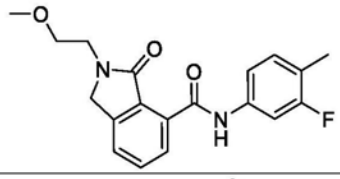
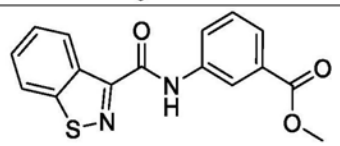
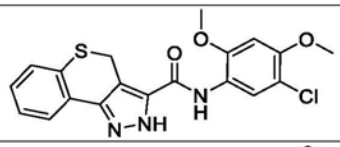
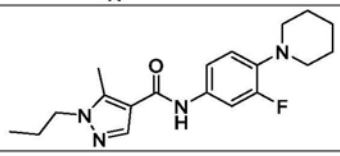
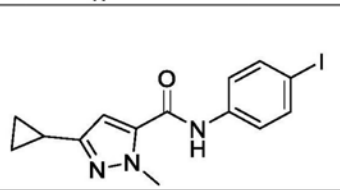
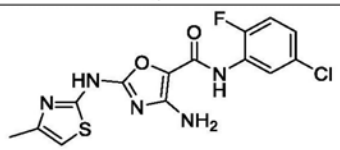
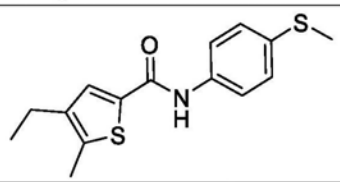
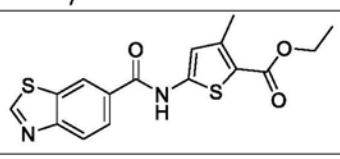
[0121]

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	

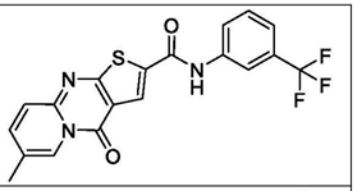
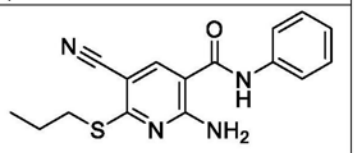
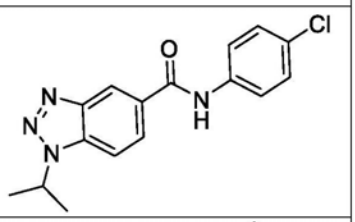
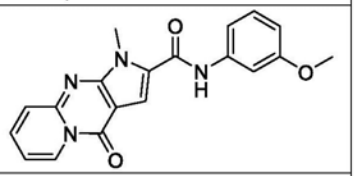
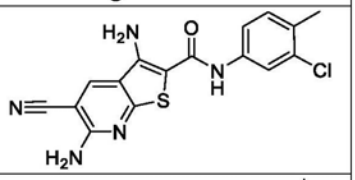
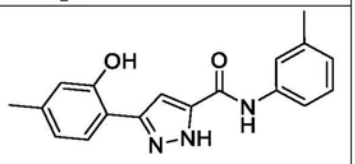
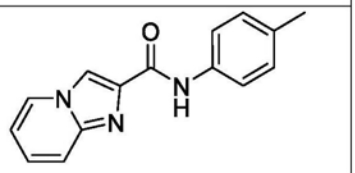
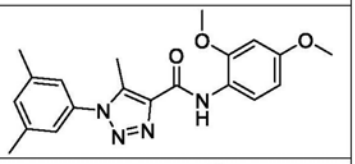
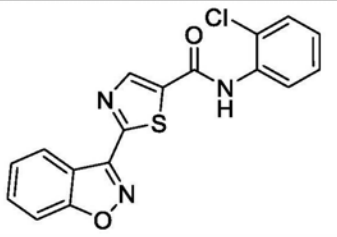
化合物编号	结构
26	
27	
28	
29	

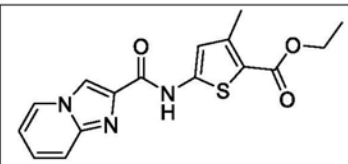
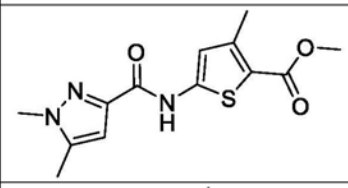
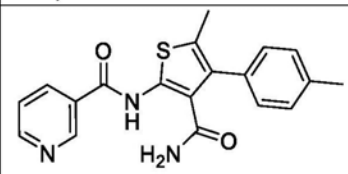
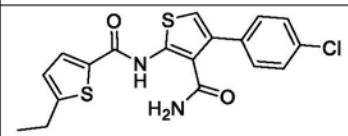
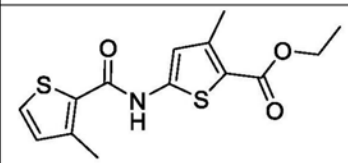
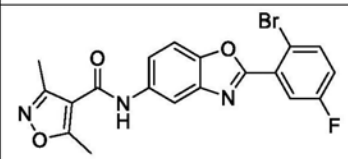
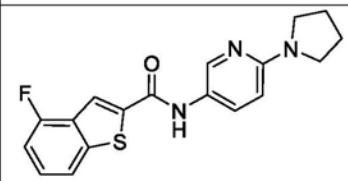
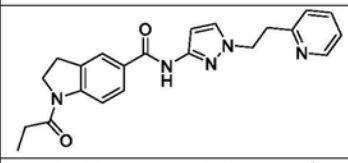
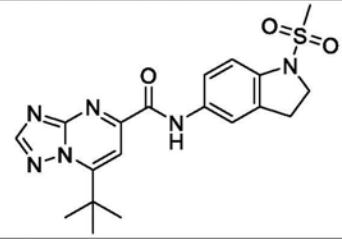
[0122]

5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

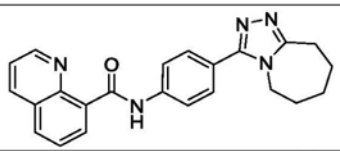
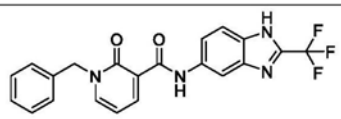
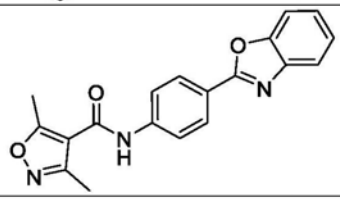
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	

[0123]

15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

[0124]

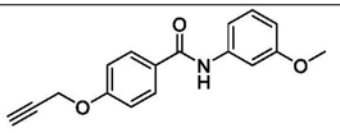
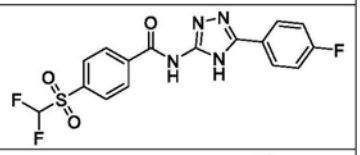
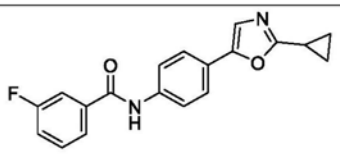
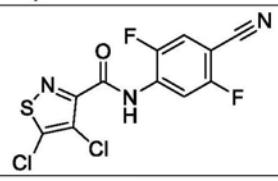
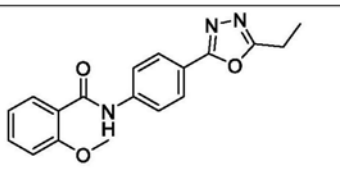
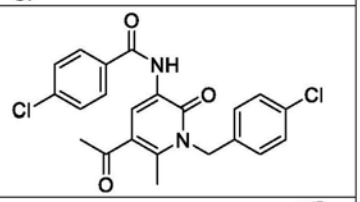
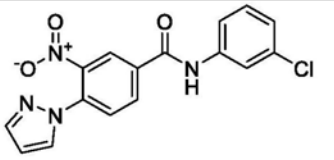
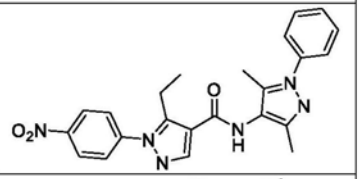
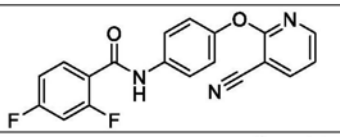
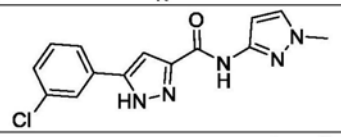
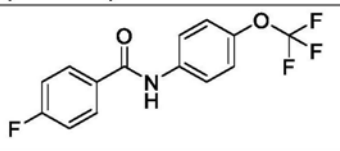
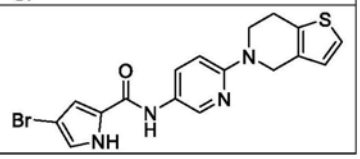
24		49	
25			

[0125] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1A的化合物或其盐。

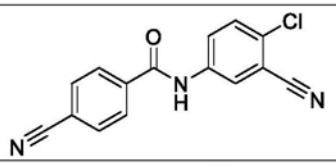
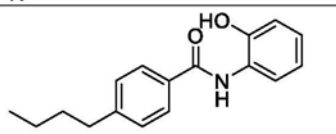
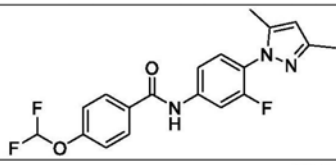
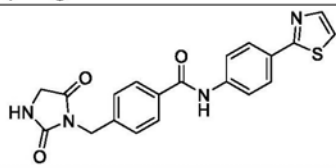
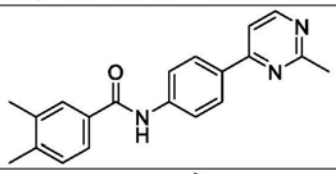
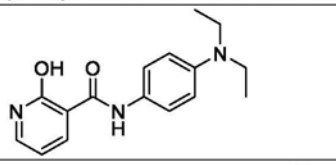
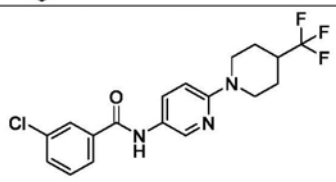
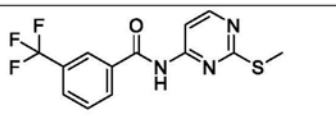
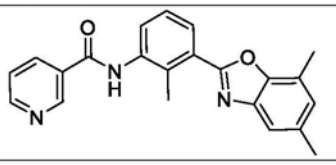
[0126] 在一些实施方案中,所述化合物为下表1A的化合物或其盐:

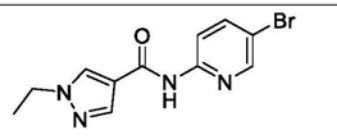
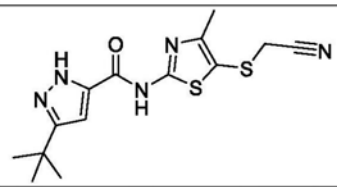
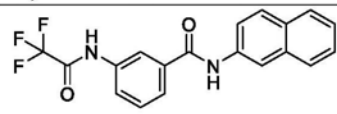
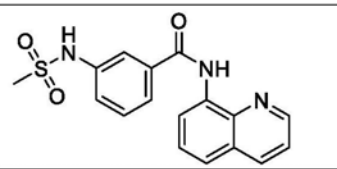
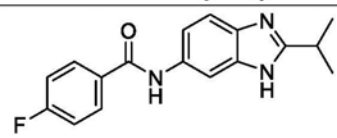
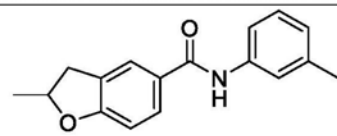
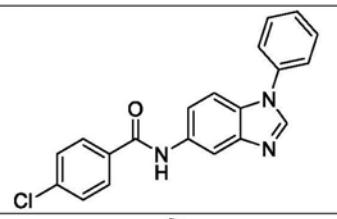
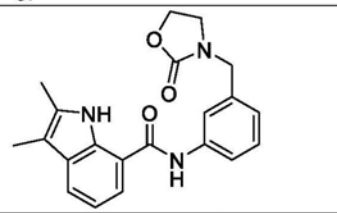
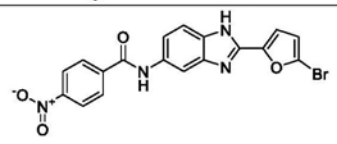
[0127] 表1A:AHR拮抗剂

[0128]

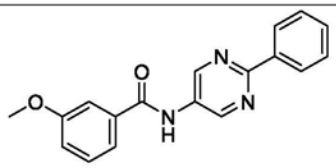
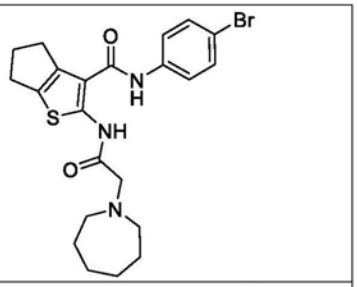
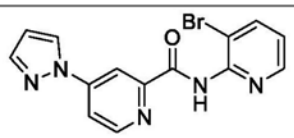
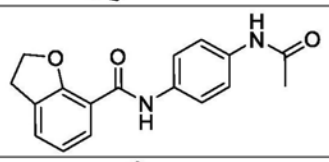
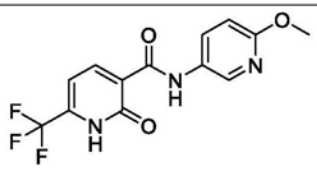
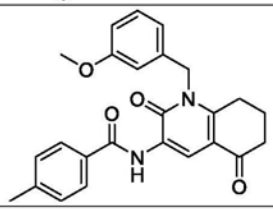
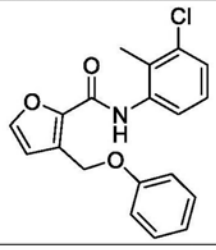
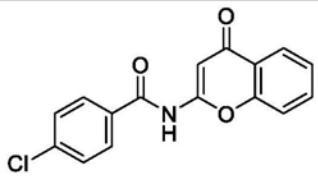
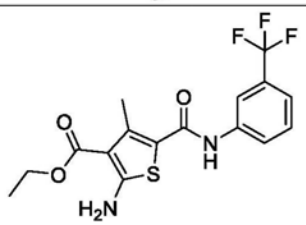
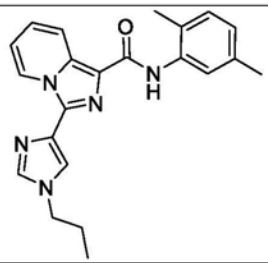
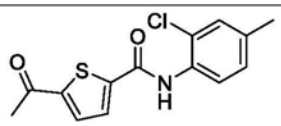
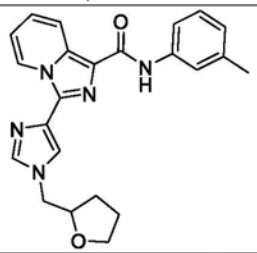
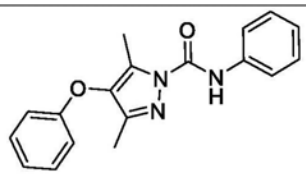
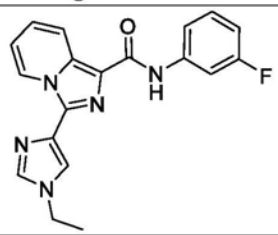
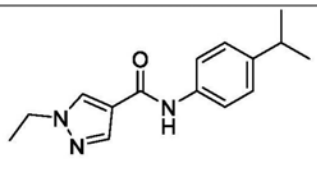
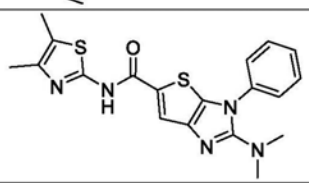
化合物编号	结构	化合物编号	结构
1A		27A	
2A		28A	
3A		29A	
4A		30A	
5A		31A	
6A		32A	

[0129]

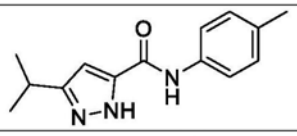
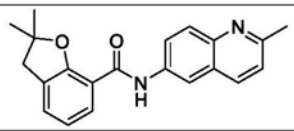
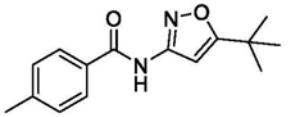
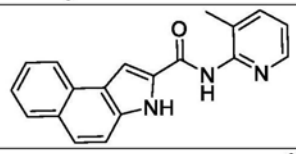
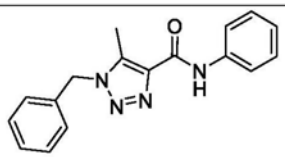
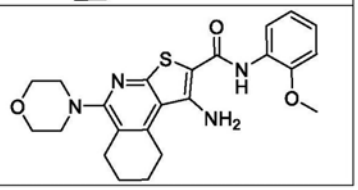
7A	
8A	
9A	
10A	
11A	
12A	
13A	
14A	
15A	

33A	
34A	
35A	
36A	
37A	
38A	
39A	
40A	
41A	

[0130]

16A		42A	
17A		43A	
18A		44A	
19A		45A	
20A		46A	
21A		47A	
22A		48A	
23A		49A	

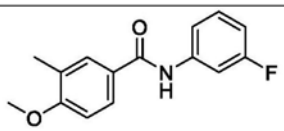
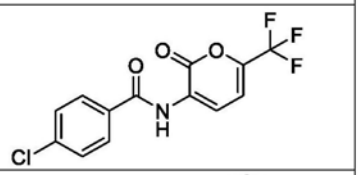
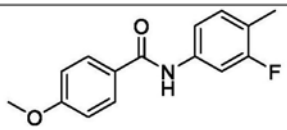
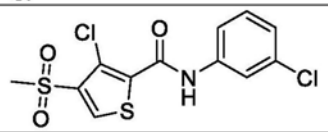
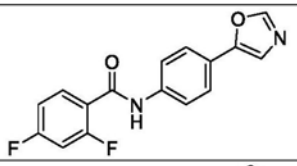
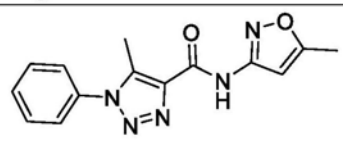
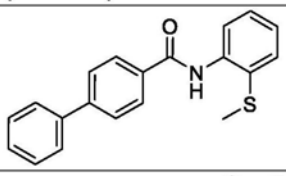
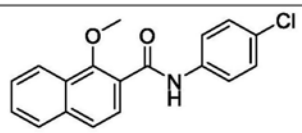
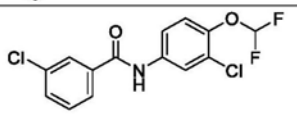
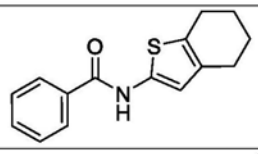
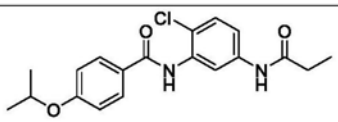
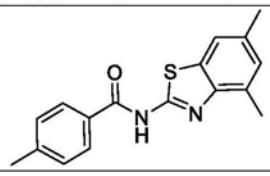
[0131]

24A		50A	
25A		51A	
26A		52A	

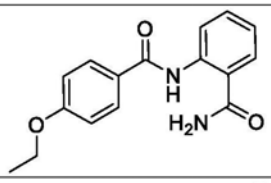
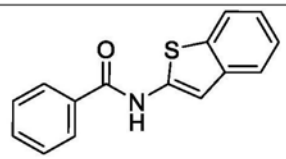
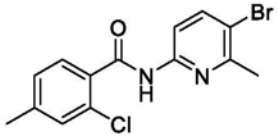
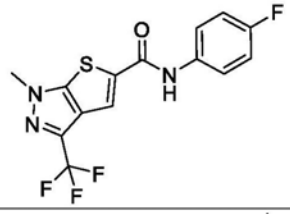
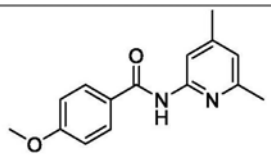
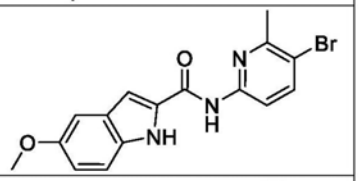
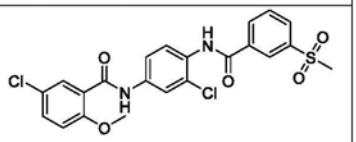
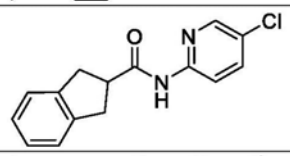
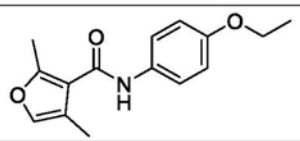
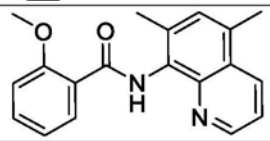
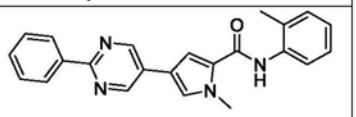
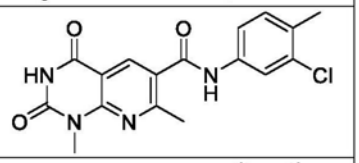
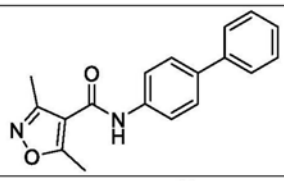
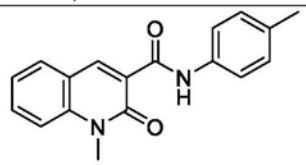
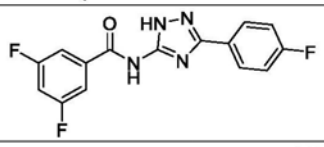
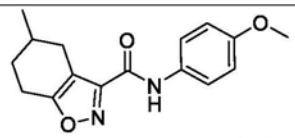
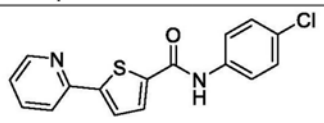
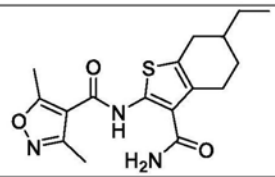
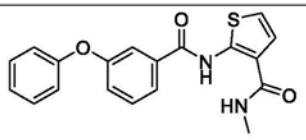
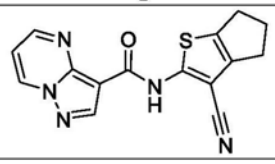
[0132] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1B的化合物或其盐。在一些实施方案中,所述化合物为下表1B的化合物或其盐:

[0133] 1.表1B:AHR拮抗剂

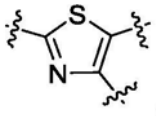
[0134]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1B		17B	
2B		18B	
3B		19B	
4B		20B	
5B		21B	
6B		22B	

[0135]

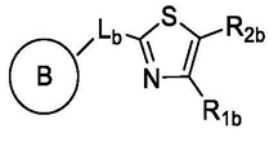
7B		23B	
8B		24B	
9B		25B	
10B		26B	
11B		27B	
12B		28B	
13B		29B	
14B		30B	
15B		31B	
16B		32B	

[0136] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

[0137]  ，

[0138] 其中各个–§–独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0139] 在一些实施方案中，本公开涉及式(Ib)表示的化合物或其盐

[0140] 

(Ib)

[0141] 其中

[0142] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0143] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和噻唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

[0144] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0145] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0146] R_{1b}为氢或-L_c-C；

[0147] R_{2b}为氢、任选取代的吡唑环或$CONR_{3b}R_{4b}$，其中各个R_{3b}和R_{4b}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

[0148] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0149] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和噻唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

[0150] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0151] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

[0152] R_{1b}和R_{2b}不都为氢。

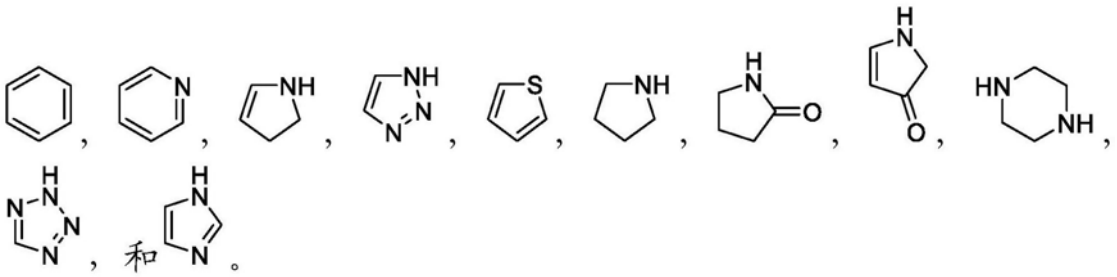
[0153] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且R_{1b}为氢。

[0154] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷、噻吩、哌嗪、咪唑、四唑、吡咯烷-2-酮和1,2-二氢-3H-吡咯-3-酮。

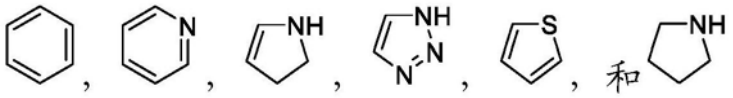
[0155] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自

苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷和噻吩。

[0156] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自：

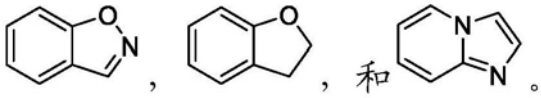
[0157] 

[0158] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0159] 

[0160] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噁唑、2,3-二氢苯并呋喃和咪唑并[1,2-a]吡啶。

[0161] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自

[0162] 

[0163] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-$NR_{bb}C(O)$-**。

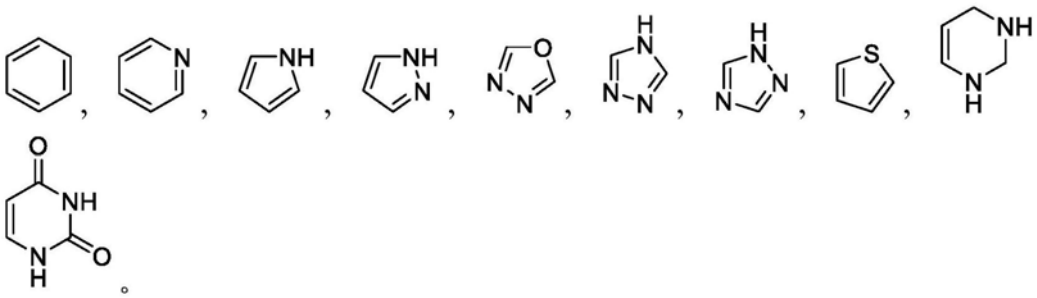
[0164] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且L_b为共价键。

[0165] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且L_c为共价键。

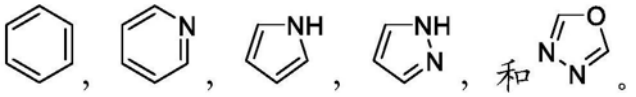
[0166] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑、1,3,4-噁二唑、4H-1,2,4-三唑、噻吩、1H-1,2,4-三唑、1,2,3,4-四氢嘧啶和嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

[0167] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑和1,3,4-噁二唑。

[0168] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

[0169] 

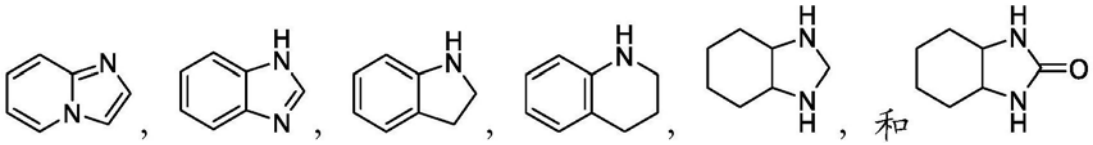
[0170] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

[0171] 

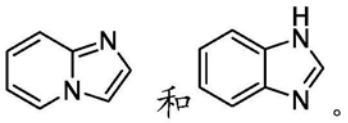
[0172] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：咪唑并[1,2-a]吡啶、苯并[d]咪唑、吲哚啉、1,2,3,4-四氢喹啉、八氢-1H-苯并[d]咪唑和八氢-2h-苯并[d]咪唑-2-酮。

[0173] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：咪唑并[1,2-a]吡啶和苯并[d]咪唑。

[0174] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：

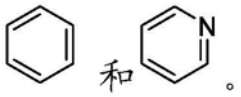
[0175] 

[0176] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环，其选自：

[0177] 

[0178] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且B和C都为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

[0179] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且B和C都为任选取代的单环，其选自：

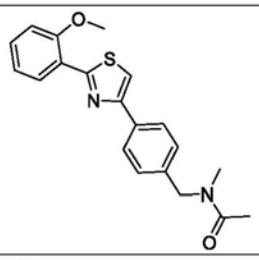
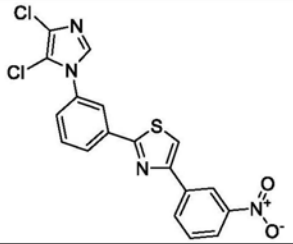
[0180] 

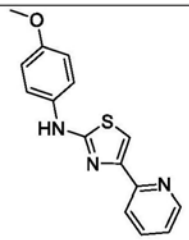
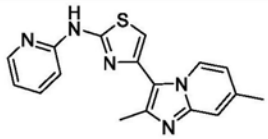
[0181] 在一些实施方案中，式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。

[0182] 在一些实施方案中，所述化合物为下表2的化合物或其盐：

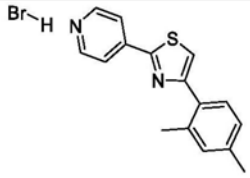
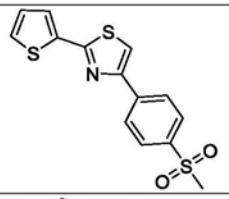
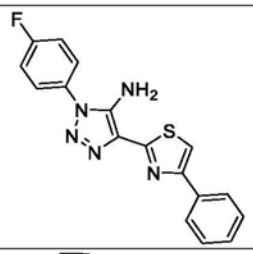
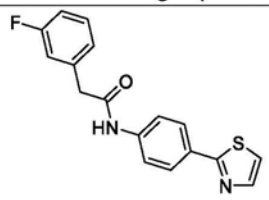
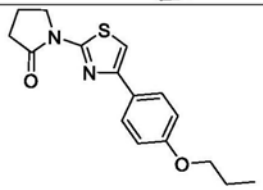
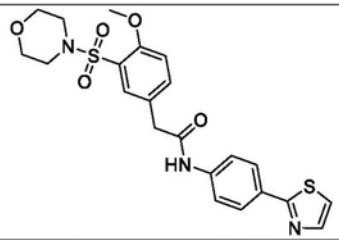
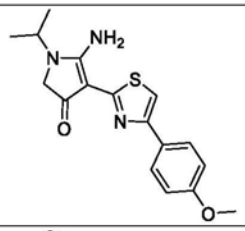
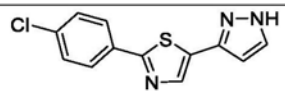
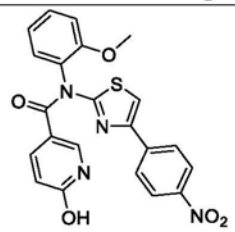
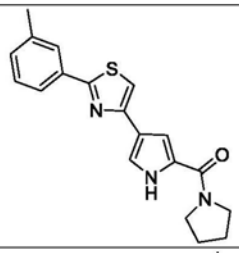
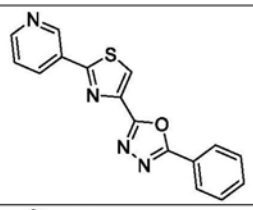
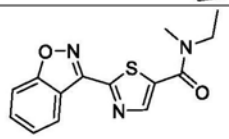
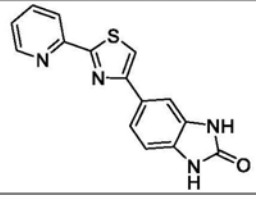
[0183] 表2：AHR拮抗剂

[0184]

化合物编号	结构
50	
51	

化合物编号	结构
59	
60	

[0185]

52		61	
53		62	
54		63	
55		64	
56		126	
57		65	
58			

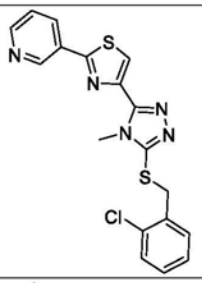
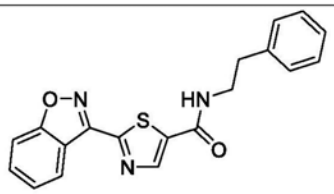
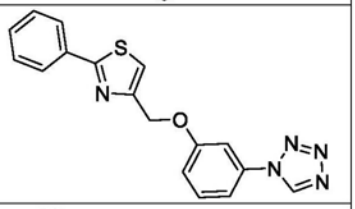
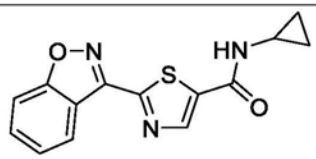
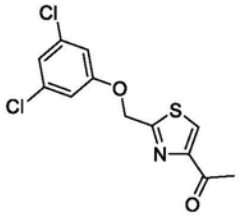
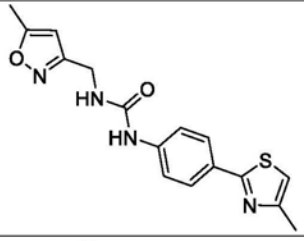
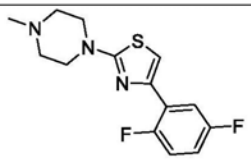
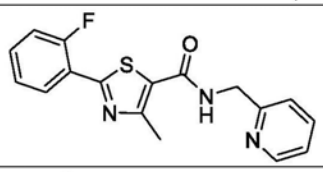
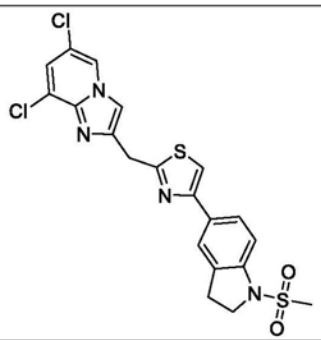
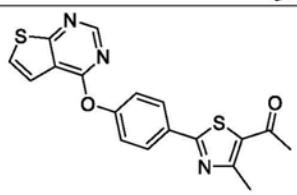
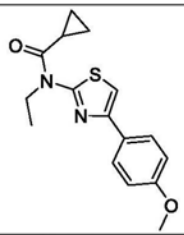
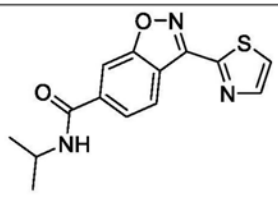
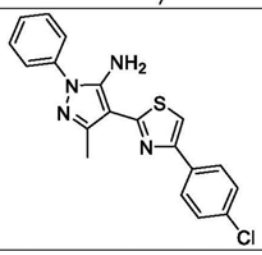
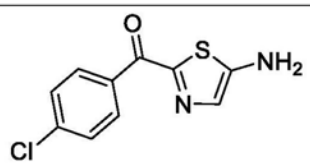
[0186] 在一些实施方案中,式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。在一些实施方案中,所述化合物为下表2A的化合物或其盐:

[0187] 2.表2A:AHR拮抗剂

[0188]

化合	结构	化合	结构

[0189]

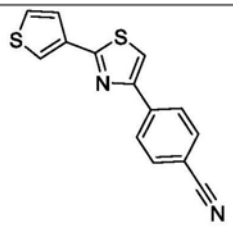
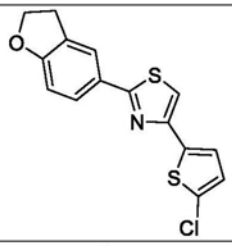
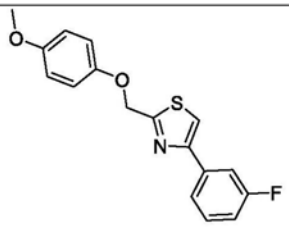
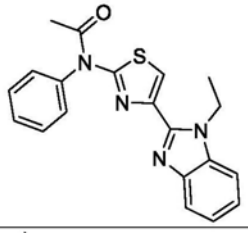
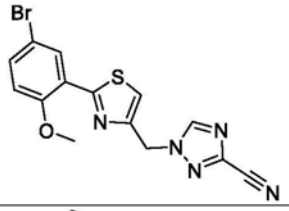
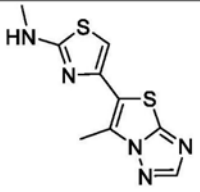
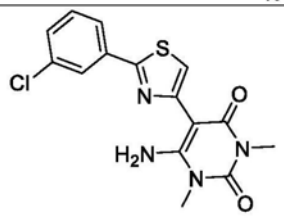
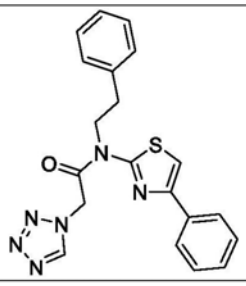
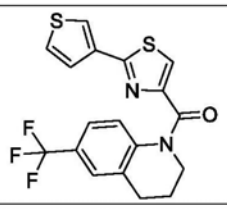
物编号		物编号	
53A		60A	
54A		61A	
55A		62A	
56A		63A	
57A		64A	
58A		65A	
59A		66A	

[0190] 在一些实施方案中,式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。

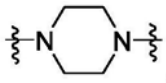
[0191] 在一些实施方案中,所述化合物为下表2B的化合物或其盐:

[0192] 表2B:AHR拮抗剂

[0193]

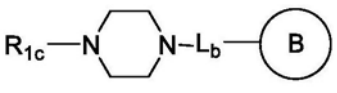
化合物编号	结构	化合物编号	结构
33B		38B	
34B		39B	
35B		40B	
36B		41B	
37B			

[0194] 在一些实施方案中,本公开涉及化合物,其中A为

[0195]  ,

[0196] 其中各个~独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0197] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Ic)表示的化合物或其盐

[0198]  (Ic)

[0199] 其中

[0200] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S

的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0201] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和哌嗪氮之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

[0202] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0203] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0204] R_{1c}为-L_c-C、C(O)R_{2a}、或C(O)OR_{2a}，其中各个R_{2a}为C_1-C_6烷基；

[0205] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0206] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和哌嗪氮之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

[0207] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

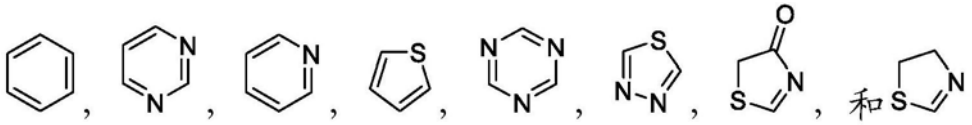
[0208] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

[0209] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且R_{1c}选自C(O)CH_3和C(O)OCH_2CH_3。

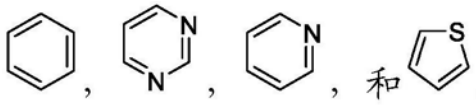
[0210] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶、噻吩、1,3,5-三嗪、1,3,4-噻二唑、4,5-二氢噻唑和噻唑-4(5H)-酮。

[0211] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶和噻吩。

[0212] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0213] 

[0214] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自：

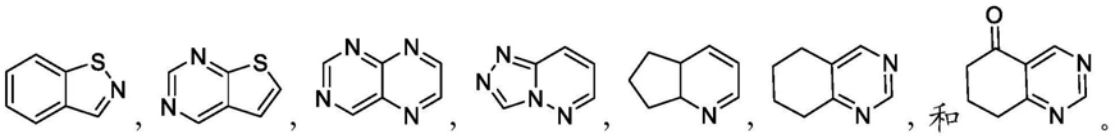
[0215] 

[0216] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑、噻吩并[2,3-d]嘧啶、蝶啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、5,6,7,8-四氢喹唑啉、7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮和4a,6,7,7a.-四氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶。

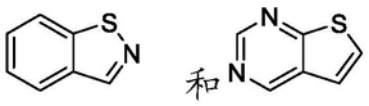
[0217] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：

苯并[d]异噻唑和噻吩并[2,3-d]嘧啶。

[0218] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[0219] 

[0220] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[0221] 

[0222] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且L_b选自共价键和*-SO_2-**。

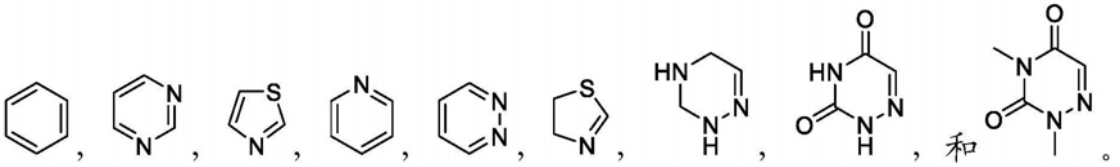
[0223] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且L_b为共价键。

[0224] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1c}为-L_c-C且L_c选自共价键、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**。

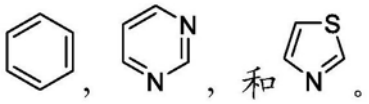
[0225] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、噻唑、吡啶、哒嗪、4,5-二氢噻唑、2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪、1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮和2,4-二甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮。

[0226] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶和噻唑。

[0227] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

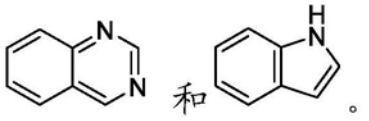
[0228] 

[0229] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

[0230] 

[0231] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：喹唑啉和吲哚。

[0232] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：

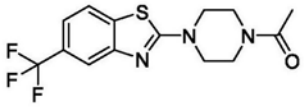
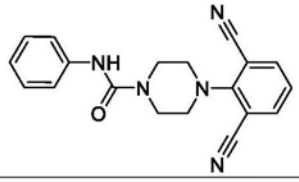
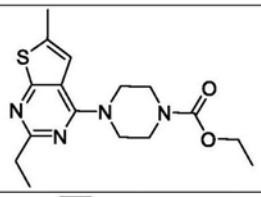
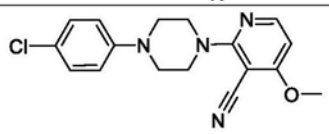
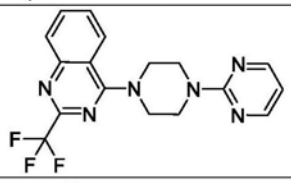
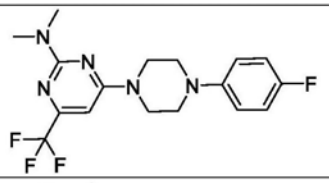
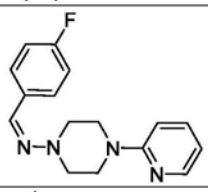
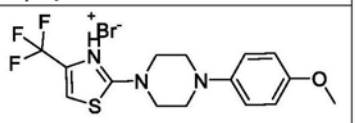
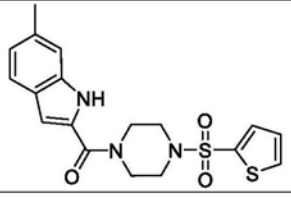
[0233] 

[0234] 在一些实施方案中，式(Ic)表示的化合物为下表3的化合物或其盐。

[0235] 在一些实施方案中，所述化合物为下表3的化合物或其盐：

[0236] 表3：AHR拮抗剂

[0237]

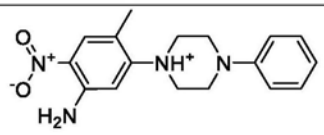
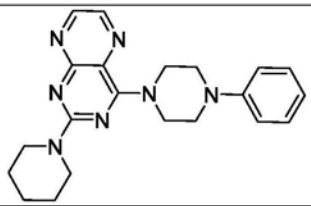
化合物编号	结构	化合物编号	结构
74		79	
75		80	
76		81	
77		111	
78			

[0238] 在一些实施方案中,式(Ic)表示的化合物为下表3A的化合物或其盐。

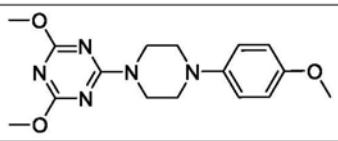
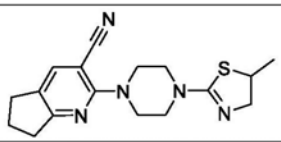
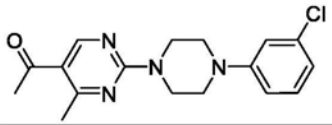
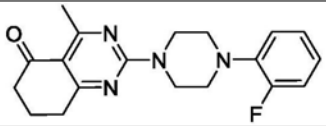
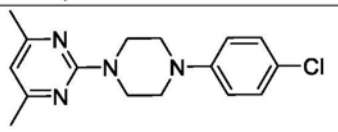
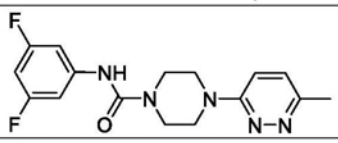
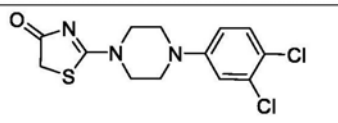
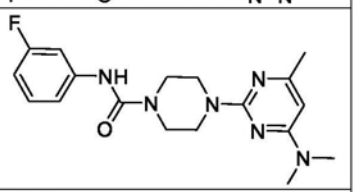
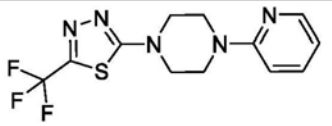
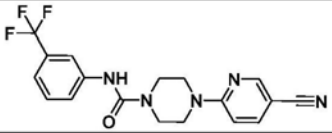
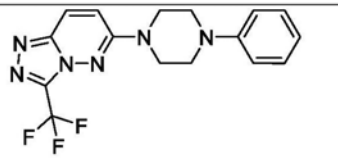
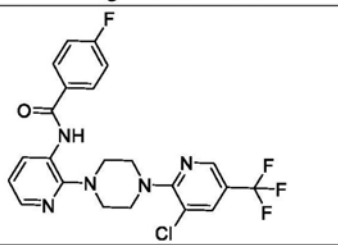
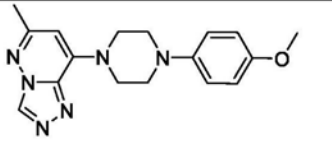
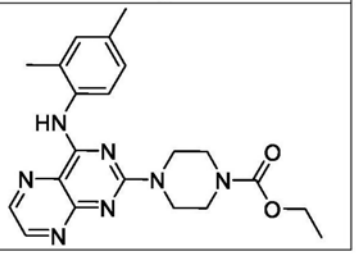
[0239] 在一些实施方案中,所述化合物为下表3A的化合物或其盐:

[0240] 表3A:AHR拮抗剂

[0241]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
67A		75A	

[0242]

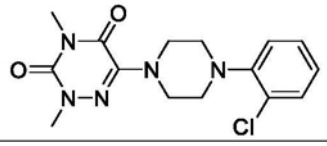
68A		76A	
69A		77A	
70A		78A	
71A		79A	
72A		80A	
73A		81A	
74A		82A	

[0243] 在一些实施方案中,式(Ic)表示的化合物为下表3B的化合物或其盐。

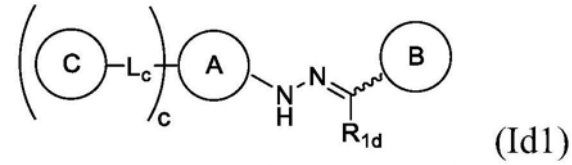
[0244] 在一些实施方案中,所述化合物为下表3B的化合物或其盐:

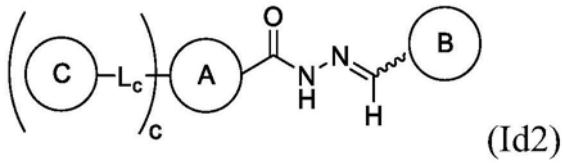
[0245] 表3B:AHR拮抗剂

[0246]

化合物编号	结构
42B	

[0247] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Id1)或式(Id2)表示的化合物

[0248] 
(Id1)


(Id2)

[0249] 其中

[0250] A为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环；

[0251] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0252] c为0或1；

[0253] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0254] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

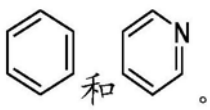
[0255] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0256] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

[0257] R_{1d}为氢或C_1-C_3烷基。

[0258] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示，c为1，L_c为共价键且C为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

[0259] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示，c为1，L_c为共价键且C为任选取代的单环，其选自：

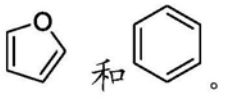
[0260] 

。

[0261] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的单环，其选自苯和呋喃。

[0262] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯。

[0263] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0264] 

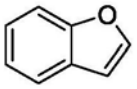
。

[0265] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的

。

[0266] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯并呋喃。

[0267] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的

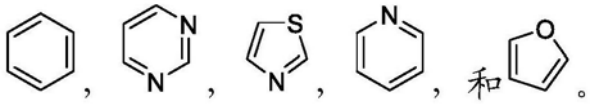


。

[0268] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环,其选自嘧啶、苯、噻唑、吡啶和呋喃。

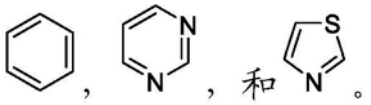
[0269] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环,其选自嘧啶、苯和噻唑。

[0270] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环,其选自:

[0271] 

。

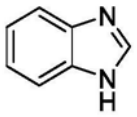
[0272] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环,其选自:

[0273] 

。

[0274] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的1H-苯并[d]咪唑。

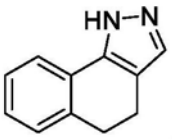
[0275] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的



。

[0276] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的4,5-二氢-1H-苯并[g]吲唑。

[0277] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的



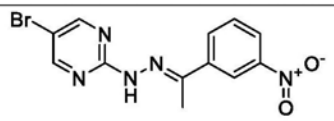
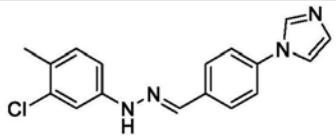
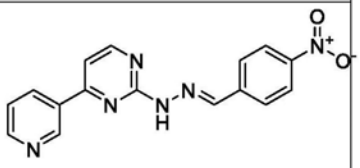
。

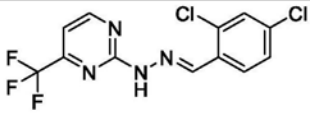
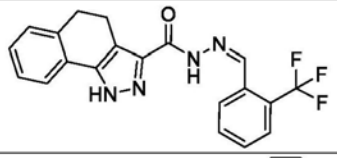
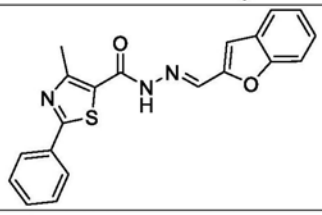
[0278] 在一些实施方案中,式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4的化合物或其盐。

[0279] 在一些实施方案中,所述化合物为下表4的化合物或其盐:

[0280] 表4:AHR拮抗剂

[0281]

化合物编号	结构
112	
98	
113	

化合物编号	结构
114	
99	
115	

[0282] 在一些实施方案中,式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4A的化合物或其盐。

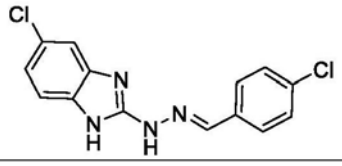
[0283] 在一些实施方案中,所述化合物为下表4A的化合物或其盐:

[0284] 表4A:AHR拮抗剂

[0285]

化合物编号	结构

[0286]

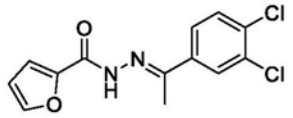
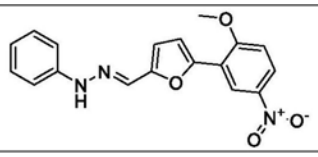
83A	

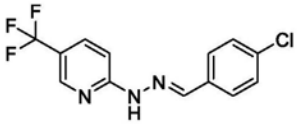
[0287] 在一些实施方案中,式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4B的化合物或其盐。

[0288] 在一些实施方案中,所述化合物为下表4B的化合物或其盐:

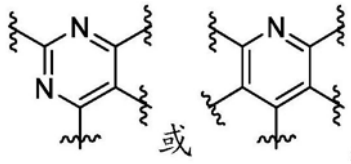
[0289] 表4B:AHR拮抗剂

[0290]

化合物编号	结构
43B	
44B	

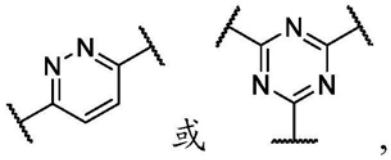
化合物编号	结构
45B	

[0291] 在一些实施方案中,本公开涉及化合物,其中A为

[0292] 

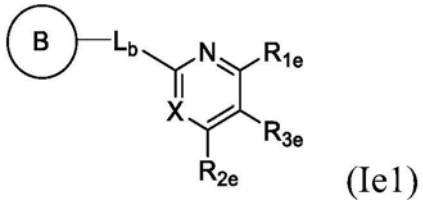
[0293] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0294] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

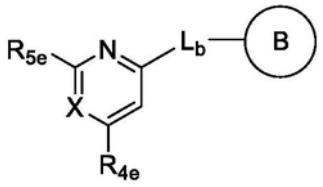
[0295] 

[0296] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0297] 在一些实施方案中，本公开涉及通过式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物

[0298] 

(Ie1)

[0299] 

(Ie2)

[0300] 其中

[0301] X为N或CR_{6e}，其中R_{6e}为氢、卤素或-CN；

[0302] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0303] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

[0304] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0305] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}，或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0306] R_{1e}为氢、-CF_3、或-L_c-C；

[0307] R_{2e}为氢、-CF_3，L_c-C、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3或-CN的6-元芳基；

[0308] R_{3e}为氢或当R_{1e}为氢且R_{2e}为氢时R_{3e}为L_c-C；

[0309] R_{4e}为氢或L_c-C；

[0310] R_{5e}为氢或L_c-C；

[0311] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0312] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

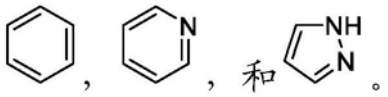
[0313] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；且

[0314] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

[0315] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)表示，其中X为N。

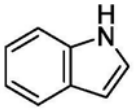
[0316] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的单环，其选自吡唑、苯和吡啶。

[0317] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0318] 

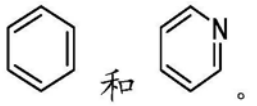
[0319] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的吲哚。

[0320] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的



[0321] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且C为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

[0322] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[0323] 

[0324] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-$NHCH_2CH(OH)$-**。

[0325] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b为共价键。

[0326] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

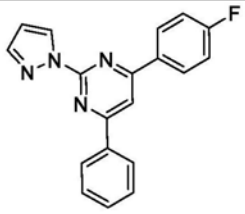
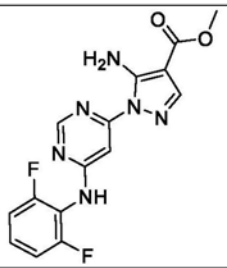
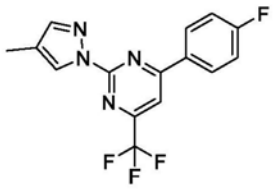
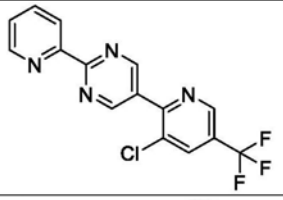
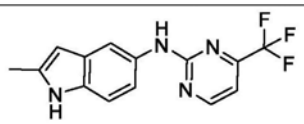
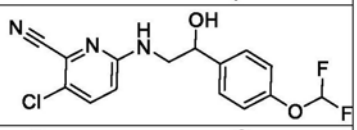
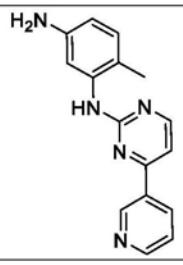
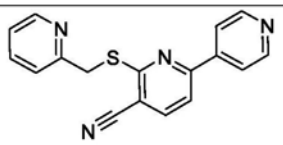
[0327] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c为共价键。

[0328] 在一些实施方案中,式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5的化合物或其盐。

[0329] 在一些实施方案中,所述化合物为下表5的化合物或其盐:

[0330] 表5:AHR拮抗剂

[0331]

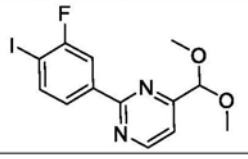
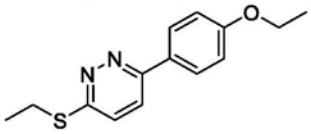
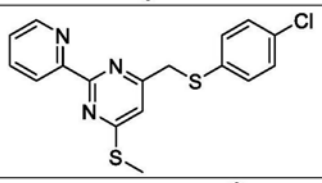
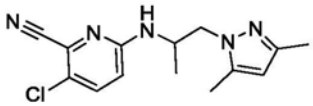
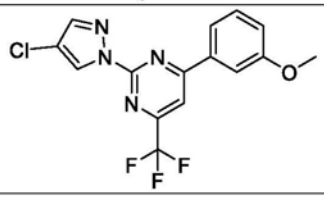
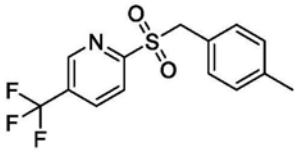
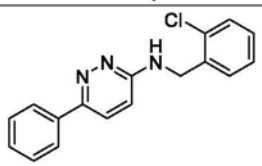
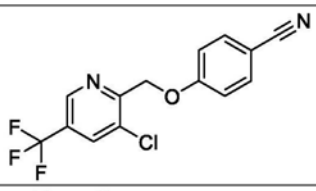
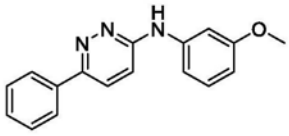
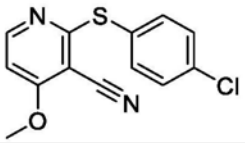
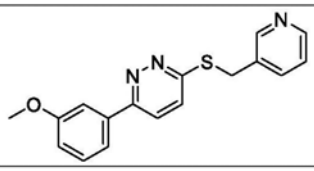
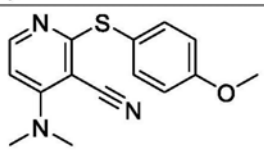
化合物编号	结构	化合物编号	结构
82		86	
83		87	
84		88	
85		89	

[0332] 在一些实施方案中,式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5A的化合物或其盐。

[0333] 在一些实施方案中,所述化合物为下表5A的化合物或其盐:

[0334] 表5A:AHR拮抗剂

[0335]

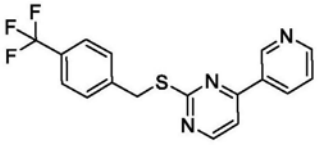
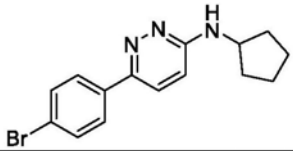
化合物编号	结构	化合物编号	结构
84A		90A	
85A		91A	
86A		92A	
87A		93A	
88A		94A	
89A		95A	

[0336] 在一些实施方案中,式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5B的化合物或其盐。

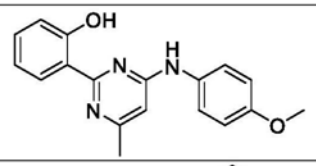
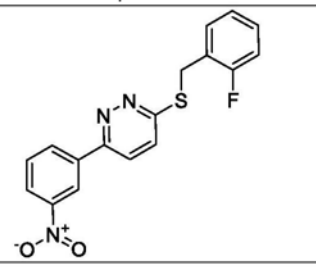
[0337] 在一些实施方案中,所述化合物为下表5B的化合物或其盐:

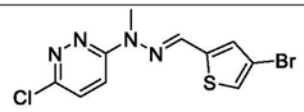
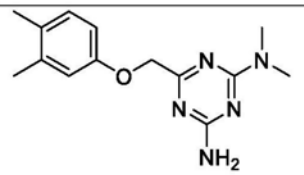
[0338] 表5B:AHR拮抗剂

[0339]

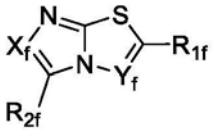
化合物编号	结构	化合物编号	结构
46B		49B	

[0340]

47B	
48B	

50B	
51B	

[0341] 在一些实施方案中，本公开涉及式(If)表示的化合物

[0342]  (If)

[0343] 其中

[0344] X_f为N或CR_{3f}，其中R_{3f}为氢、C_1-C_6烷基、或-L_b-B；

[0345] Y_f为N或CR_{4f}，其中R_{4f}为氢或C_1-C_6烷基；

[0346] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[0347] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和咪唑并[2,1-b]噻唑或咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

[0348] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0349] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0350] R_{1f}为CF_3、C_1-C_6烷基、-L_b-B、或C(O)NHR_{5f}，其中R_{5f}为C_1-C_3烷基；

[0351] 当X_f为CR_{3f}时R_{2f}为氢或-L_b-B；

[0352] 当X_f为N时R_{2f}为氢或-L_c-C；

[0353] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0354] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C

(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**,其中*表示L_c和[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接;

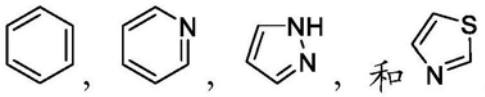
[0355] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基;且

[0356] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba},或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

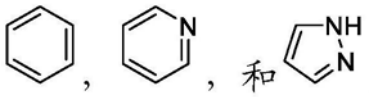
[0357] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环,其选自苯、吡啶、噻唑和吡唑。

[0358] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环,其选自苯、吡啶和吡唑。

[0359] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环,其选自:

[0360] 

[0361] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环,其选自:

[0362] 

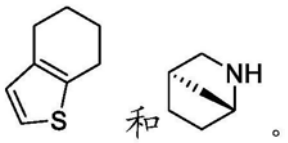
[0363] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且C为任选取代的单环,其选自吡唑和噻吩。

[0364] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且C为任选取代的单环,其选自:

[0365]

[0366] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的双环,其选自:4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和2-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[0367] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的双环,其选自:

[0368] 

[0369] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中Y_f为N且X_f为CR_{3f}。

[0370] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中Y_f为N,X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B。

[0371] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中L_b为共价键。

[0372] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中Y_f为N,X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B,其中Lb为*-$NHCH_2CH_2O$-**。

[0373] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中X_f为N且Y_f为N。

[0374] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示且L_c为共价键。

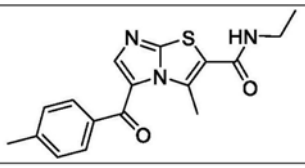
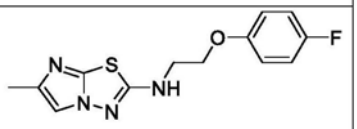
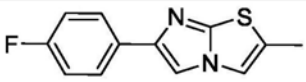
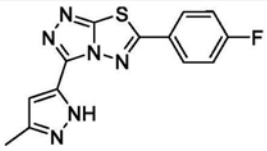
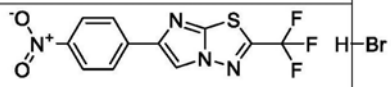
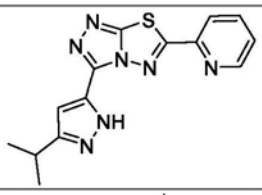
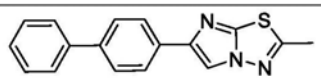
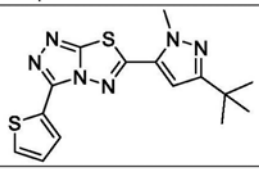
[0375] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(If)表示,其中X_f为N,Y_f为N,和L_c为共价键。。

[0376] 在一些实施方案中,式(If)表示的化合物为下表6的化合物或其盐。

[0377] 在一些实施方案中,所述化合物为下表6的化合物或其盐:

[0378] 表6:AHR拮抗剂

[0379]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
66		70	
67		71	
68		72	
69		73	

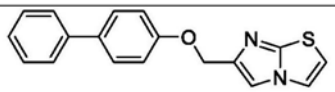
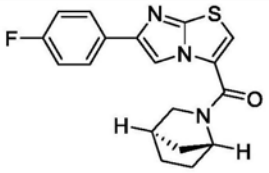
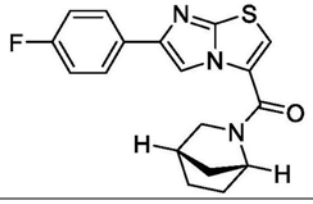
[0380]

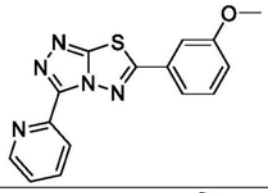
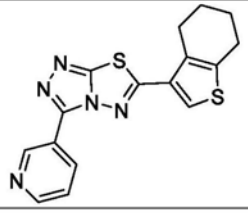
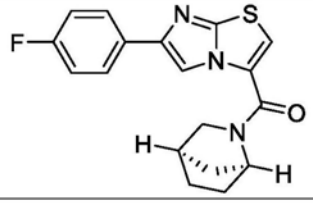
[0381] 在一些实施方案中,式(If)表示的化合物为下表6A的化合物或其盐。

[0382] 在一些实施方案中,所述化合物为下表6A的化合物或其盐:

[0383] 表6A:AHR拮抗剂

[0384]

化合物编号	结构
96A	
97A	
97A1	

化合物编号	结构
98A	
99A	
97A2	

[0385] 在一些实施方案中,式(If)表示的化合物为下表6A的化合物或其盐。

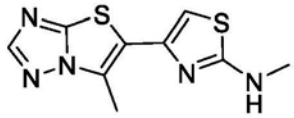
[0386] 在一些实施方案中,所述化合物为下表6A的化合物或其盐:

[0387] 表6B:AHR拮抗剂

[0388]

化合物编号	结构

[0389]

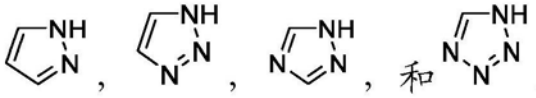
物编号	
40B	

[0390] 在一些实施方案中,所述化合物通过选自以下的至少一式表示:Ia、Ib、Ic、Id1、Id2、Ie1、Ie2和If。

[0391] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环。

[0392] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环,其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑。

[0393] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环,其选自:

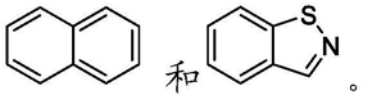
[0394] 

[0395] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环,其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑且B为任选取代的苯。

[0396] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环,其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑,且B为任选取代的双环,其选自:苯并[d]异噻唑和

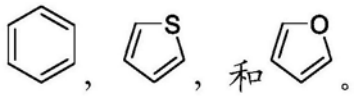
萘。

[0397] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且B为任选取代的双环，其选自：

[0398] 

[0399] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的单环，其选自苯、噻吩和呋喃。

[0400] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的单环，其选自：

[0401] 

[0402] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的1,2,3,4-四氢萘。

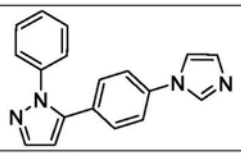
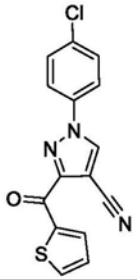
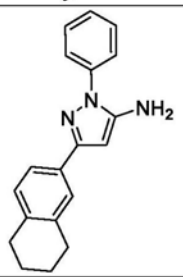
[0403] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑且L_b选自共价键、*-SCH_2-**和*-R_{ba}-NR_{bb}-**。

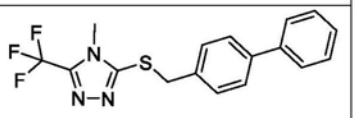
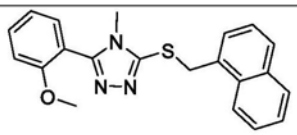
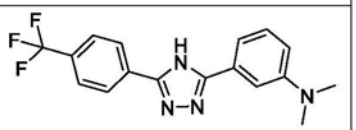
[0404] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_b为共价键且B为任选取代的苯。

[0405] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_C为共价键、*-C(O)-**或*-C(O)NHNHC(O)-**。

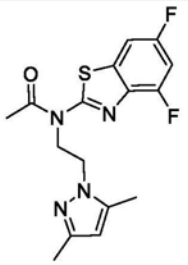
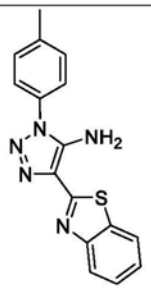
[0406] 在一些实施方案中，所述化合物选自

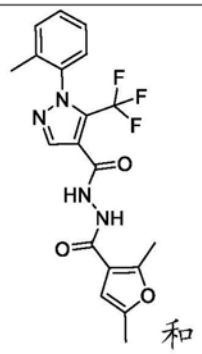
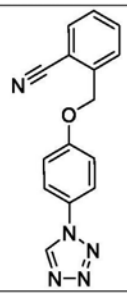
[0407]

化合物编号	结构
90	
91	
92	

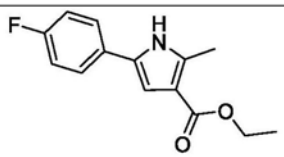
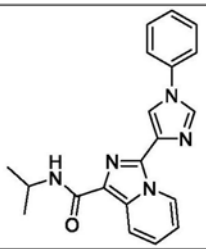
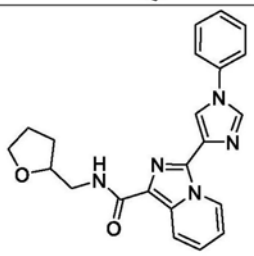
化合物编号	结构
95	
96	
97	

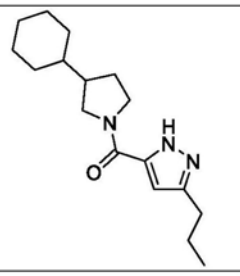
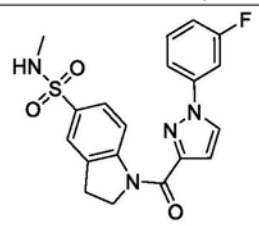
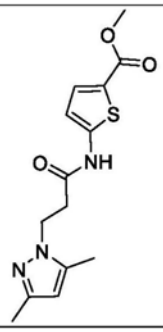
[0408]

93	
94	

139	
154	

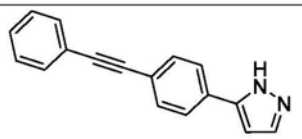
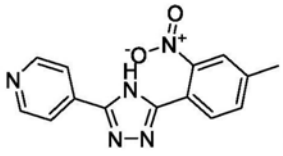
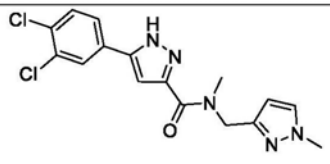
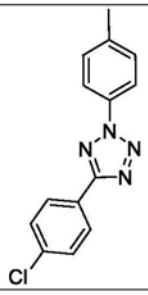
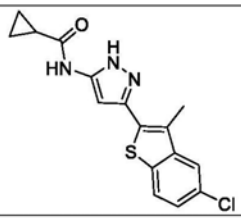
[0409] 在一些实施方案中,所述化合物选自

化合物编号	结构
100A	
101A	
102A	

化合物编号	结构
106A	
107A	
108A	

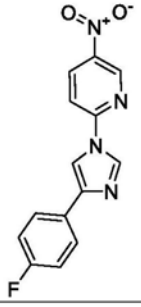
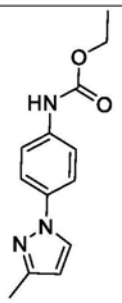
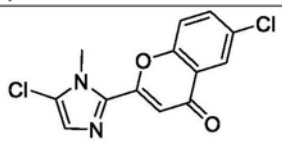
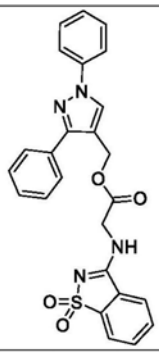
[0410]

[0411]

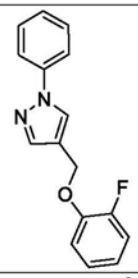
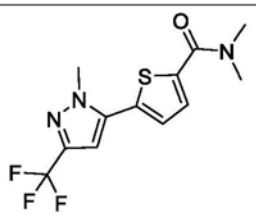
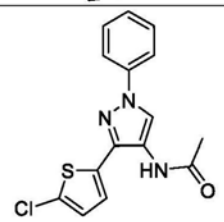
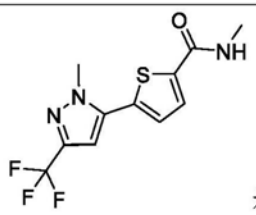
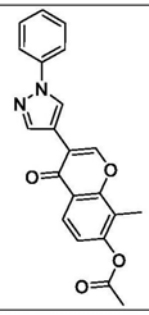
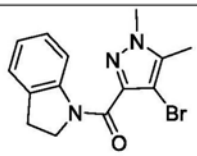
103A		109A	 和
104A		110A	
105A			

[0412] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0413]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
52B		57B	
53B		58B	

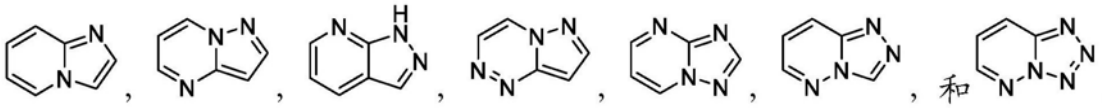
[0414]

54B		59B	
55B		60B	 和
56B		61B	

[0415] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环。

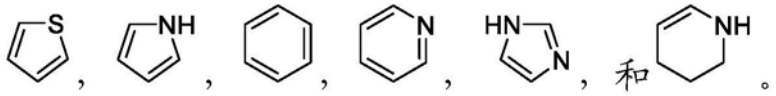
[0416] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪和四唑并[1,5-b]哒嗪。

[0417] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自：

[0418] 

[0419] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的单环，其选自噻吩、吡咯、苯、吡啶、咪唑和1,2,3,4-四氢吡啶。

[0420] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的单环，其选自：

[0421] 

[0422] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-

[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的吲哚。

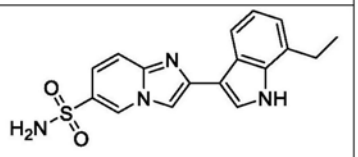
[0423] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且C为任选取代的苯。

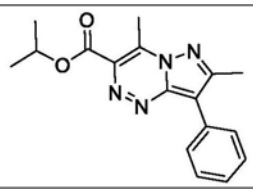
[0424] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_b选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

[0425] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_c为共价键。

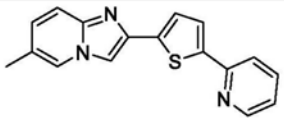
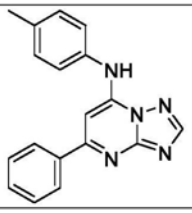
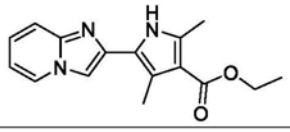
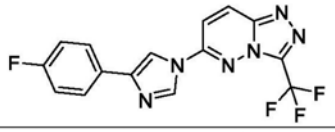
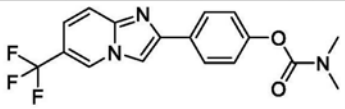
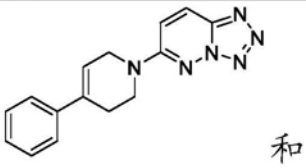
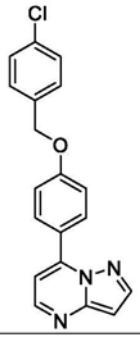
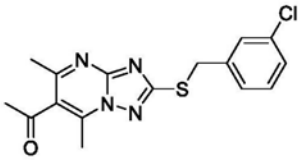
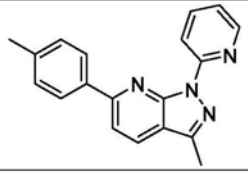
[0426] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0427]

化合物编号	结构
100	

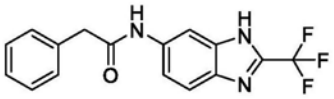
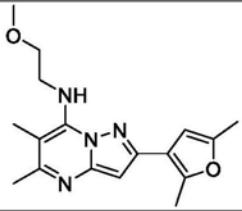
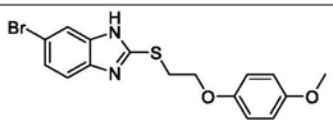
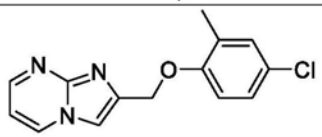
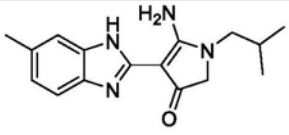
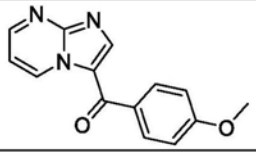
化合物编号	结构
106	

[0428]

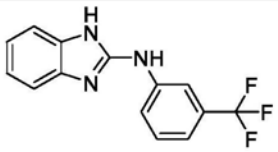
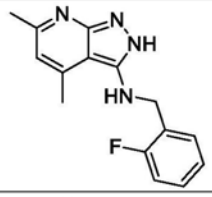
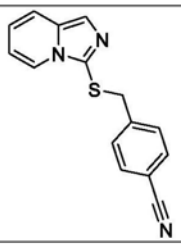
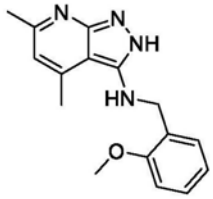
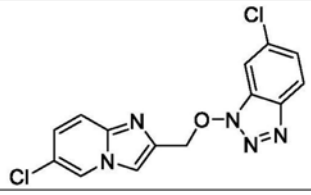
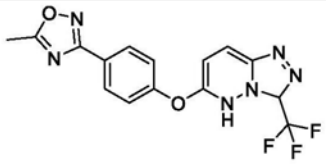
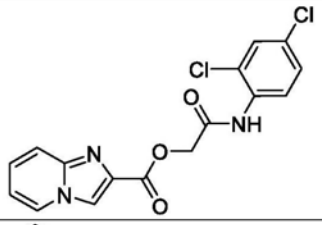
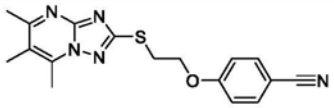
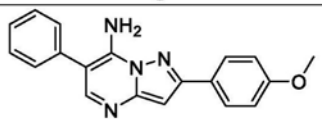
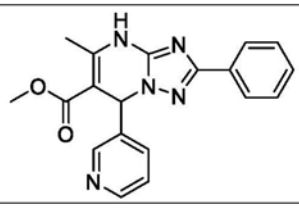
101		107	
102		108	
103		110	
104		125	
105			

[0429] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0430]

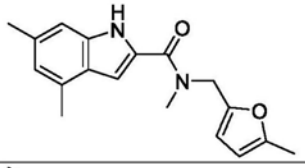
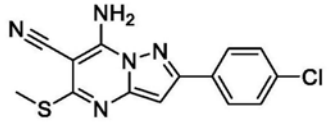
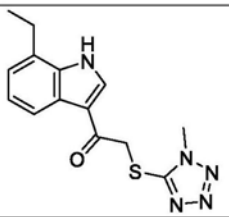
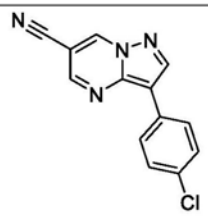
化合物编号	结构	化合物编号	结构
111A		119A	
112A		120A	
113A		121A	

[0431]

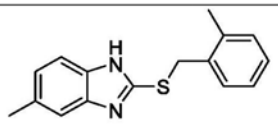
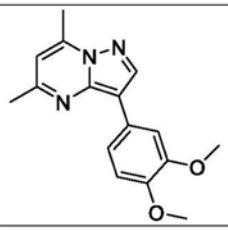
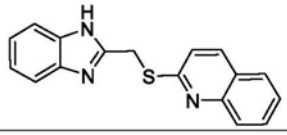
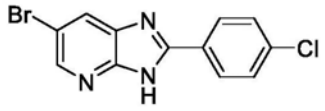
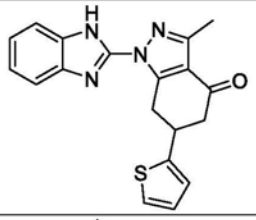
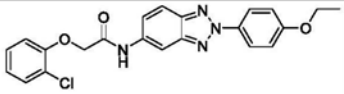
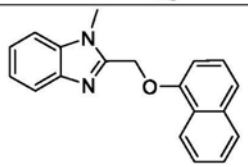
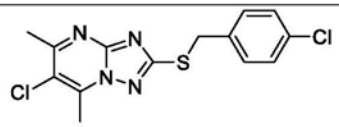
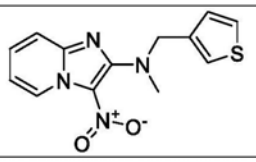
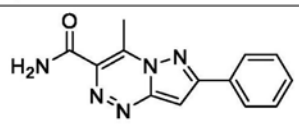
114A		122A	
115A		123A	
116A		124A	
117A		125A	 和
118A		126A	

[0432] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0433]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
62B		69B	
63B		70B	

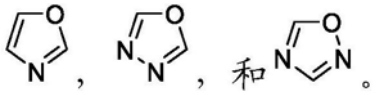
[0434]

64B		71B	
65B		72B	
66B		73B	
67B		74B	 和
68B		75B	

[0435] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环。

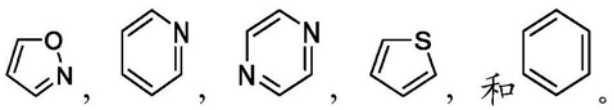
[0436] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑。

[0437] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自：

[0438]  。

[0439] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且B为任选取代的单环，其选自异噁唑、吡啶、吡嗪、噻吩和苯。

[0440] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且B为任选取代的单环，其选自：

[0441]  。

[0442] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且C为任选取代的单环，其选自吡唑和苯。

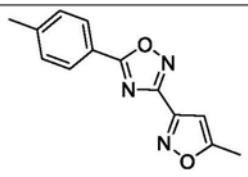
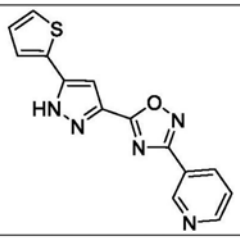
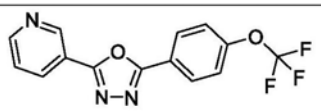
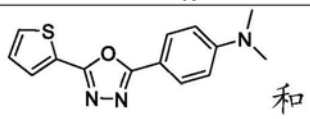
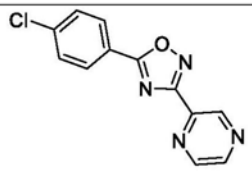
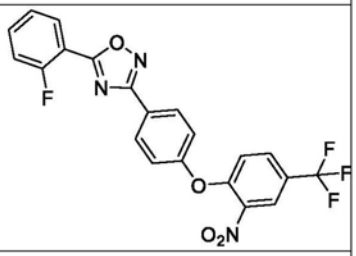
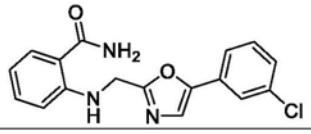
[0443] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-

元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且L_b选自共价键和*-CH_2NH-**。

[0444] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且L_c为共价键。

[0445] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0446]

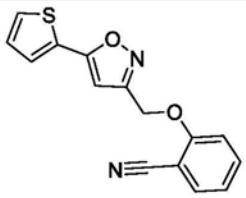
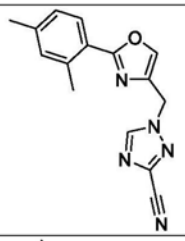
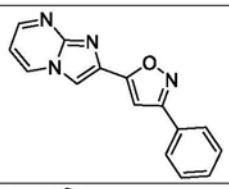
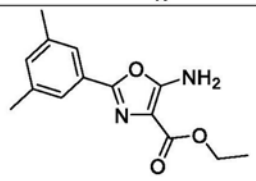
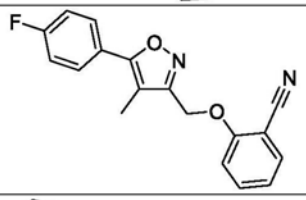
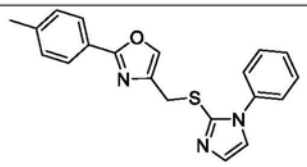
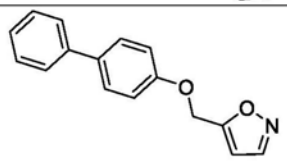
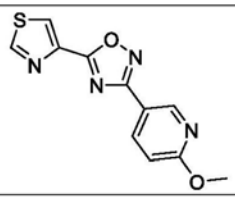
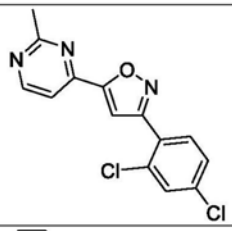
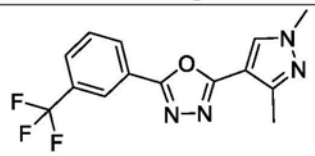
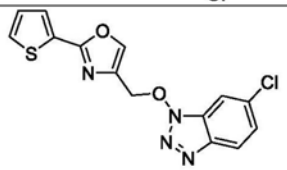
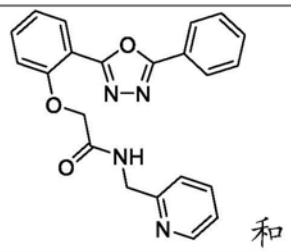
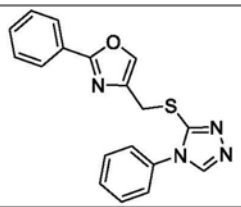
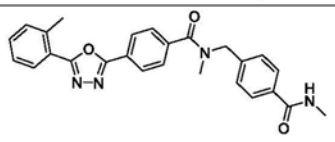
化合物编号	结构	化合物编号	结构
122		144	
123		149	
140		157	
141			

[0447] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0448]

化合物编号	结构	化合物编号	结构

[0449]

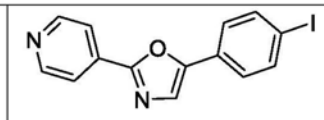
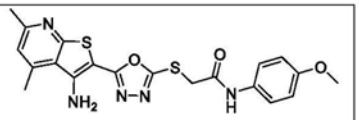
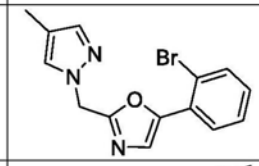
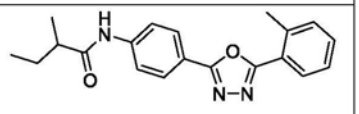
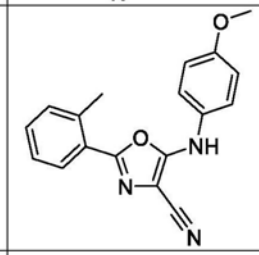
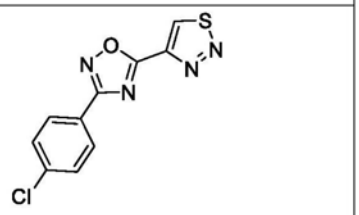
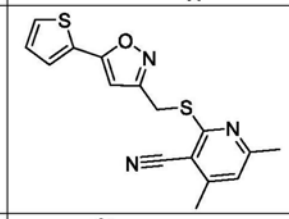
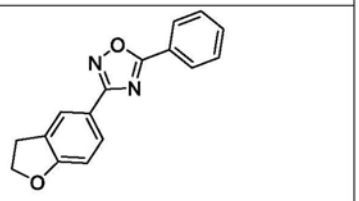
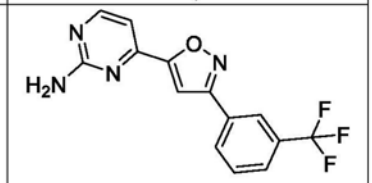
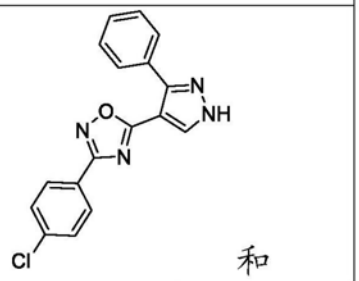
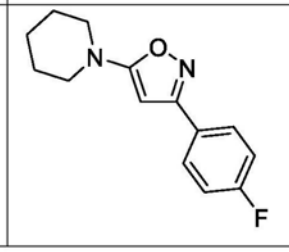
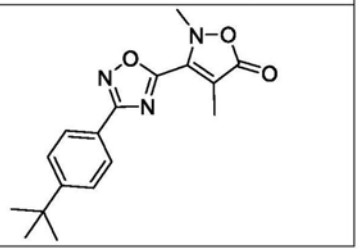
127A		134A	
128A		135A	
129A		136A	
130A		137A	
131A		138A	
132A		139A	
133A		140A	

[0450] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0451]

化合物编号	结构	化合物编号	结构

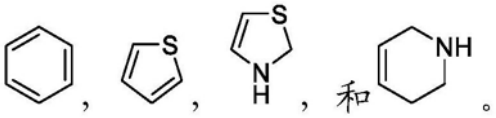
[0452]

76B		82B	
77B		83B	
78B		84B	
79B		85B	
80B		86B	
81B		87B	

[0453] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯。

[0454] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯,且B为任选取代的单环,其选自苯、噻吩、2,3-二氢噻唑和1,2,3,6-四氢吡啶。

[0455] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯,且B为任选取代的单环,其选自:



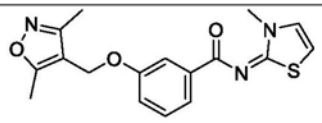
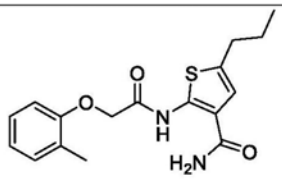
[0456] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯,且C为任选取代的单环,其选自苯和异噁唑。

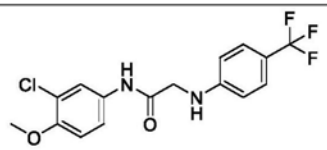
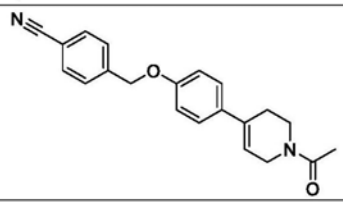
[0457] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯且L_b选自共价键、*-C(O)-N=**、*-OCH_2C(O)NH-**和*-NHC(O)CH_2NH-**。

[0458] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯且L_c为*-OCH_2-**。

[0459] 在一些实施方案中,所述化合物选自

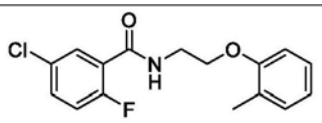
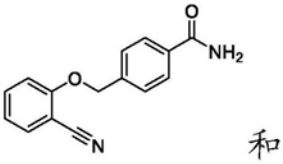
[0460]

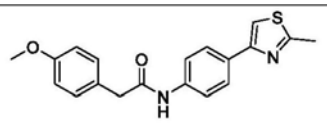
化合物编号	结构
118	
119	

化合物编号	结构
127	 和
143	

[0461] 在一些实施方案中,所述化合物选自

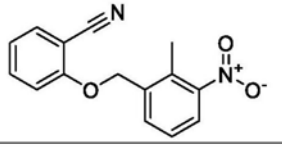
[0462]

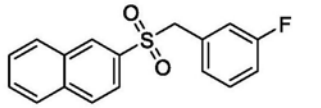
化合物编号	结构
141A	
142A	 和

化合物编号	结构
143A	

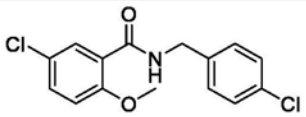
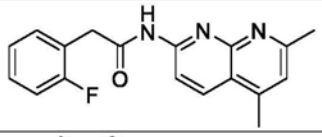
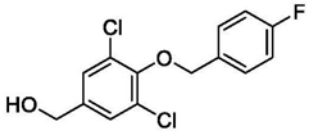
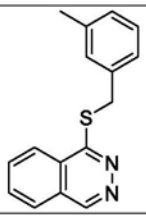
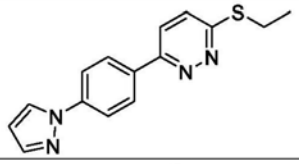
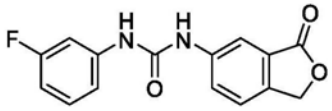
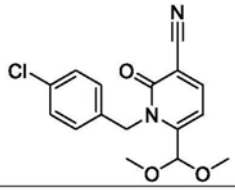
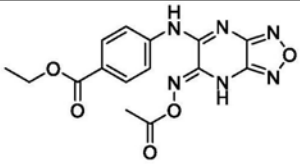
[0463] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0464]

化合物编号	结构
88B	

化合物编号	结构
93B	

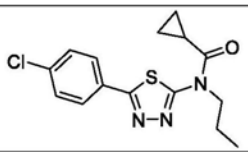
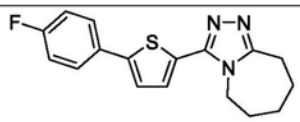
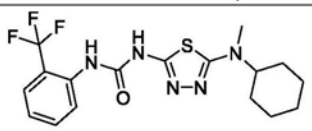
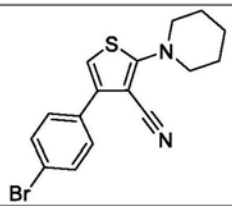
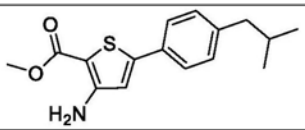
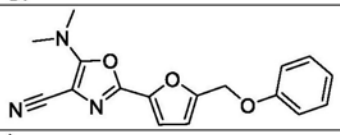
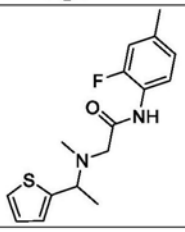
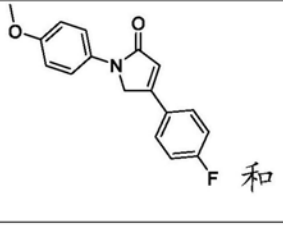
[0465]

89B		94B	
90B		95B	
91B		96B	 和
92B		97B	

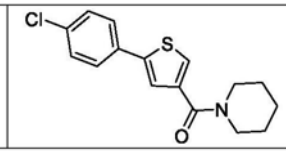
[0466] 在一些实施方案中,A为任选取代的单环5-元杂环,其包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。

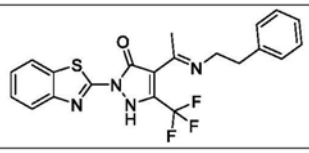
[0467] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0468]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
144A		149A	
145A		150A	
146A		151A	
147A		152A	 和

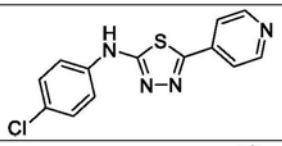
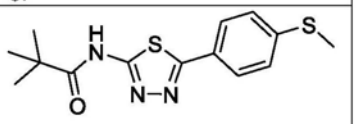
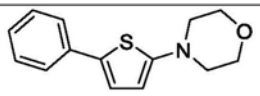
[0469]

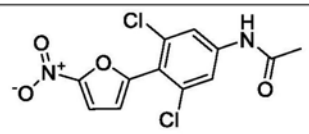
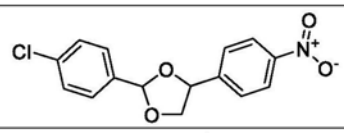
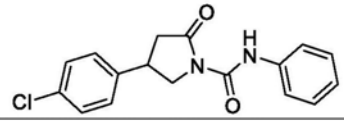
148A	

153A	

[0470] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0471]

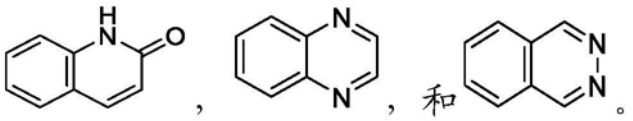
化合物编号	结构
98B	
99B	
100B	

化合物编号	结构
101B	
102B	
103B	

[0472] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环。

[0473] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪。

[0474] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自:

[0475] 

[0476] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪,且B为任选取代的单环,其选自苯和嘧啶。

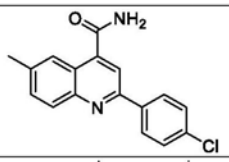
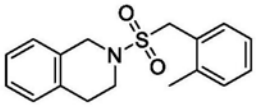
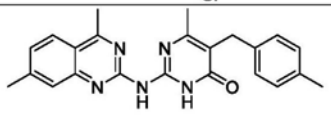
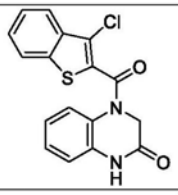
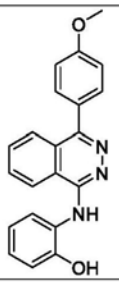
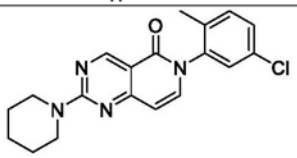
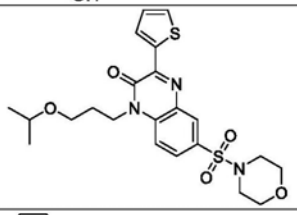
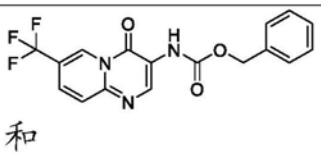
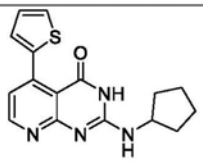
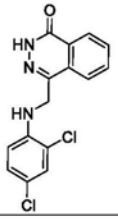
[0477] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪,且C为任选取代的苯。

[0478] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪,且L_b选自共价键和*-NH-**。

[0479] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪,且L_c为共价键。

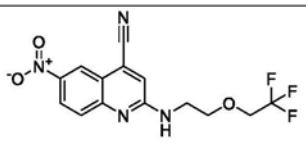
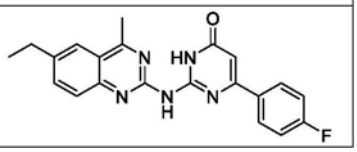
[0480] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0481]

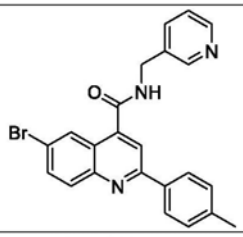
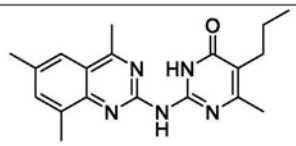
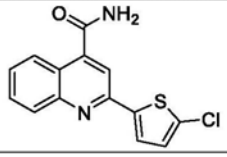
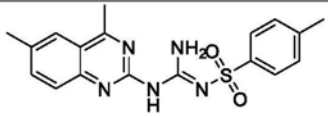
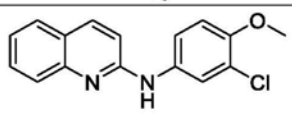
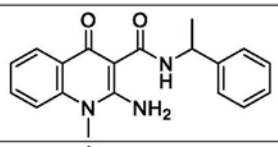
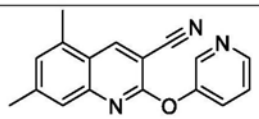
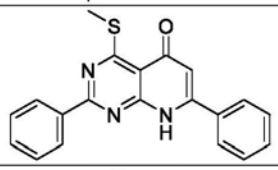
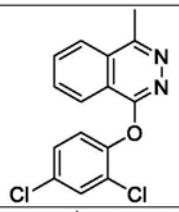
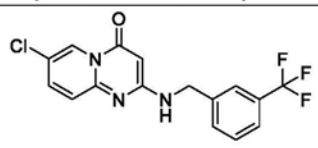
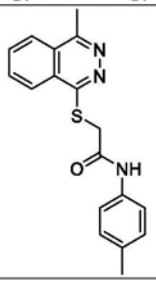
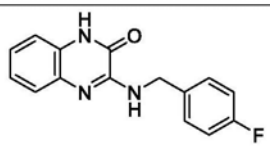
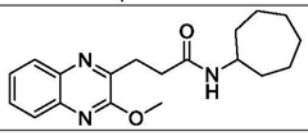
化合物编号	结构	化合物编号	结构
116		131	
124		132	
130		134	
128		151	 和
129		156	

[0482] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0483]

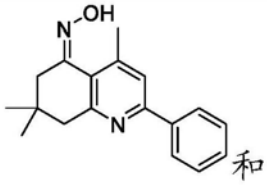
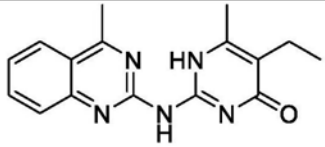
化合物编号	结构	化合物编号	结构
154A		162A	

[0484]

155A		163A	
156A		164A	
157A		165A	
158A		166A	
159A		167A	 和
160A		168A	
161A			

[0485] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0486]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
104B	 和	105B	

[0487] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环。

[0488] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且B为任选取代的单环,其选自苯和噻吩。

[0489] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环，且B为任选取代的苯并[b]噻吩。

[0490] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环，且C为任选取代的单环，其选自哌啶和吗啉。

[0491] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环且L_b选自共价键、*-NHC(O)OCH_2-**、*-CH_2NH-**、*-SO_2CH_2-**和*-C(O)-**。

[0492] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环且L_c选自共价键和*-SO_2-**。

[0493] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环。

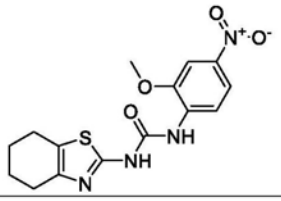
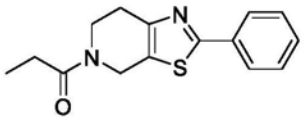
[0494] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

[0495] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且c为0。

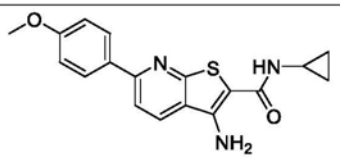
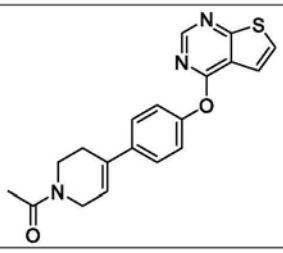
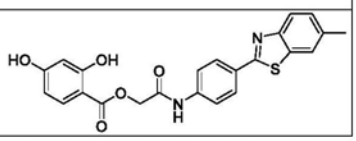
[0496] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且L_b选自共价键、*-O-**和*-NHC(O)NH-**。

[0497] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0498]

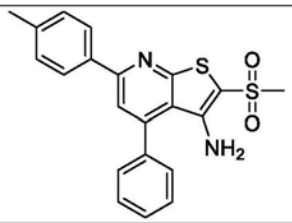
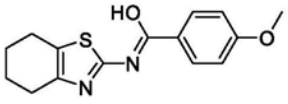
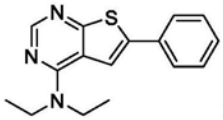
化合物编号	结构	化合物编号	结构
121		147	 和

[0499]

136		150	
138			

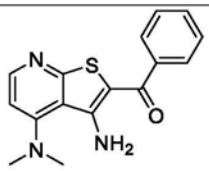
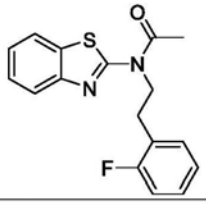
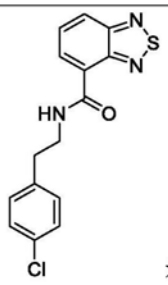
[0500] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0501]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
169A		171A	
170A	 和		

[0502] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0503]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
106B		108B	
107B	 和		

[0504] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个选自N、O和S的杂原子的双环8-至10-元杂环。

[0505] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环。

[0506] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

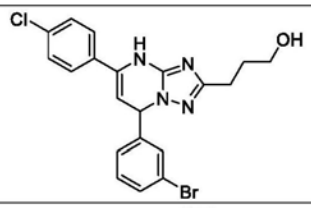
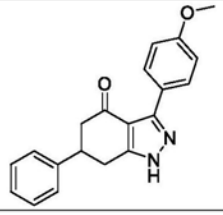
[0507] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且C为任选取代的苯。

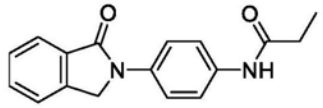
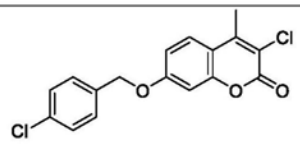
[0508] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_b为共价键。

[0509] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_c为共价键。

[0510] 在一些实施方案中,所述化合物选自

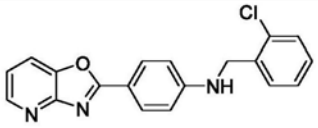
[0511]

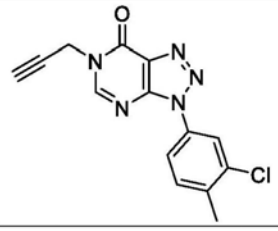
化合物编号	结构
109	
117	

化合物编号	结构
135	 和
137	

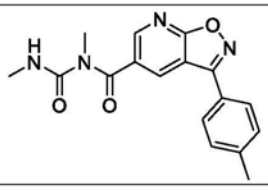
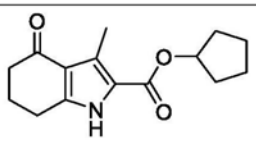
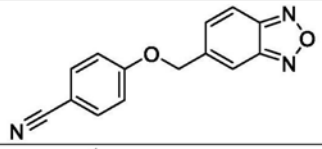
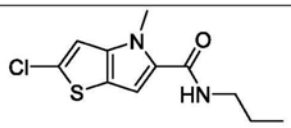
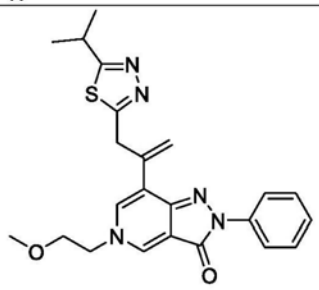
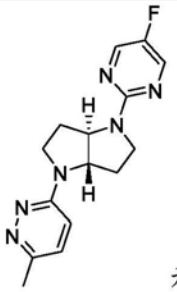
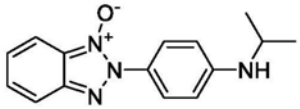
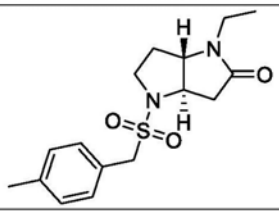
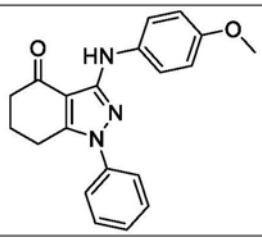
[0512] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0513]

化合物编号	结构
172A	

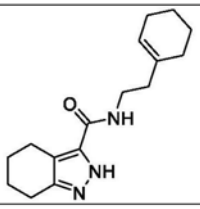
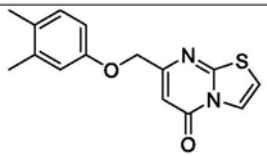
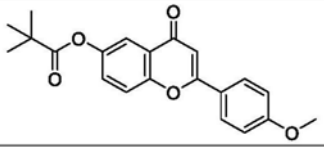
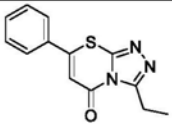
化合物编号	结构
178A	

[0514]

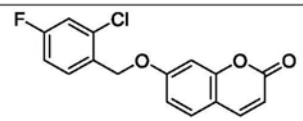
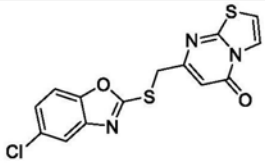
173A		179A	
174A		180A	
175A		181A	 和
176A		182A	
177A			

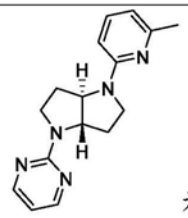
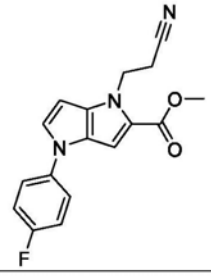
[0515] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0516]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
109B		113B	
110B		114B	

[0517]

111B	
112B	

115B	 和
116B	

[0518] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子的三环11-至15-元环。

[0519] 在一些实施方案中,A为任选取代的三环13-元环,其包含2个选自氮和硫的杂原子。

[0520] 在一些实施方案中,A为任选取代的三环13-元环,其包含2个选自氮和硫的杂原子,且B为任选取代的单环,其选自苯和1,3,4-噁二唑。

[0521] 在一些实施方案中,A为任选取代的三环13-元环,其包含2个选自氮和硫的杂原子且L_b为共价键。

[0522] 在一些实施方案中,A为任选取代的三环13-元环,其包含2个选自氮和硫的杂原子且c为0。

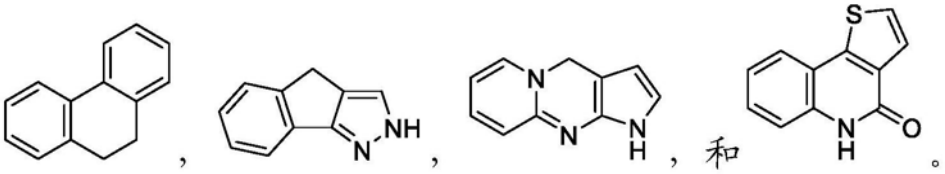
[0523] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1个氧杂原子的双环10-元杂环。

[0524] 在一些实施方案中,A为任选取代的2H-色烯且B为任选取代的苯。

[0525] 在一些实施方案中,A为任选取代的2H-色烯,B为任选取代的苯且L_b为*-OCH_2-**。

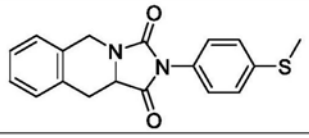
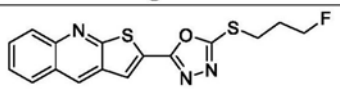
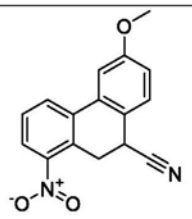
[0526] 在一些实施方案中,b为0,c为0且A为任选取代的三环,其选自:9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

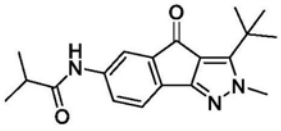
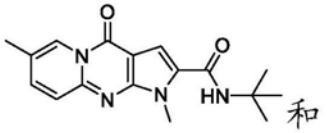
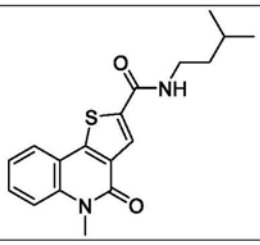
[0527] 在一些实施方案中,b为0,c为0且A为任选取代的三环,其选自:



[0528] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0529]

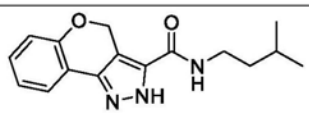
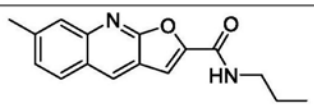
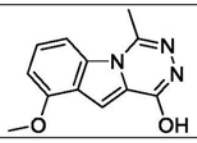
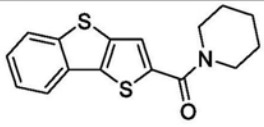
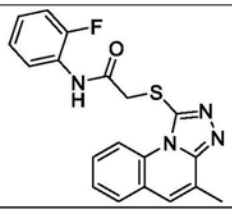
化合物编号	结构
120	
155	
152	

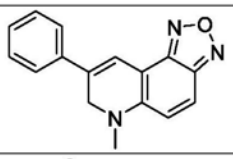
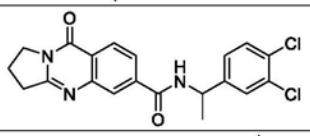
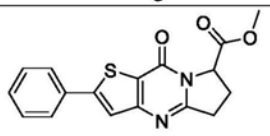
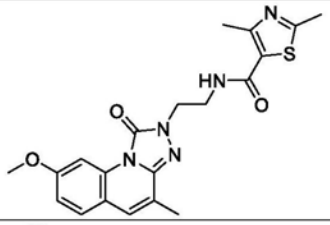
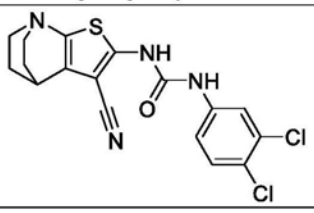
化合物编号	结构
148	
146	
145	

和

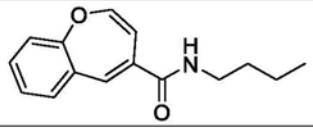
[0530] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0531]

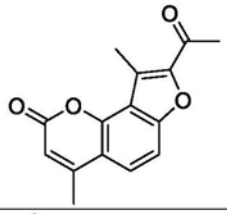
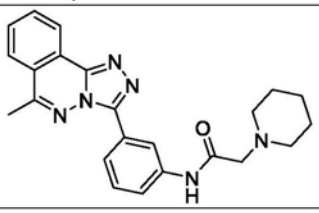
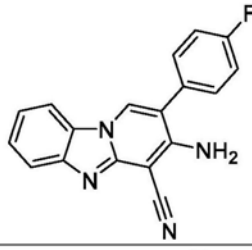
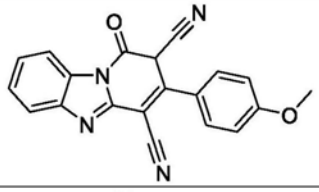
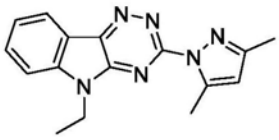
化合物编号	结构
183A	
184A	
185A	
186A	
187A	

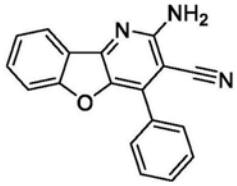
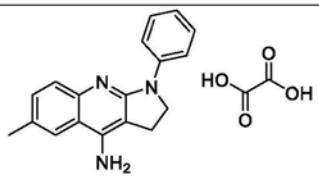
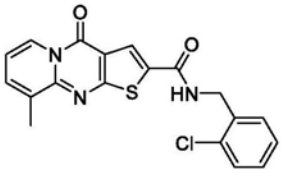
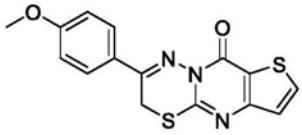
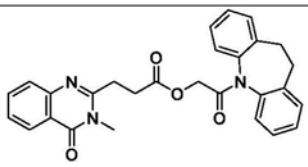
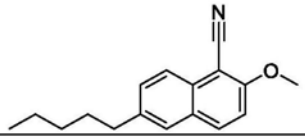
化合物编号	结构
188A	
189A	
190A	
191A	
192A	

[0532]

	和
193A	

[0533] 在一些实施方案中,所述化合物选自

化合物编号	结构
118B	
119B	
120B	
121B	
122B	

化合物编号	结构
123B	
124B	
125B	
126B	
127B	 和
117B	

[0534]

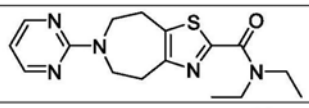
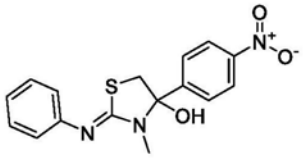
[0535] 在一些实施方案中,所述化合物选自

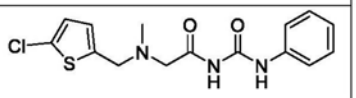
[0536]

化合	结构

化合	结构

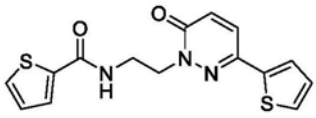
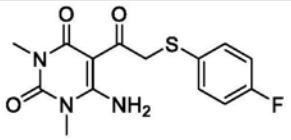
[0537]

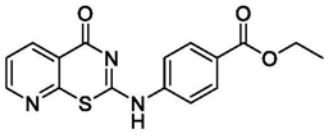
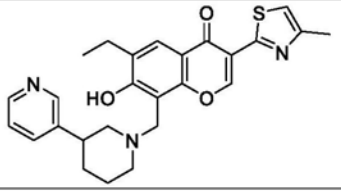
物编号	
133	
142	 和

物编号	
153	

[0538] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0539]

化合物编号	结构
194A	
195A	

化合物编号	结构
196A	 和
197A	

[0540] 另一方面,本公开的特征在于一种在离体产生扩增的造血干细胞群的方法,该方法包括将造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,接触量足以产生扩增的造血干细胞群。

[0541] 另一方面,本公开的特征在于一种离体使细胞群富集造血干细胞的方法,该方法包括将造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,接触量足以产生富集造血干细胞的细胞群。

[0542] 另一方面,本公开的特征在于一种在离体维持造血干细胞群的造血干细胞功能潜能达两天或更多天的方法,该方法包括将第一造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,其中所述第一造血干细胞群在两天或更多天后表现出的造血干细胞功能潜能大于在与所述第一造血干细胞群相同的条件和相同的时间下培养但不与所述化合物接触的对照造血干细胞群。

[0543] 在一些实施方案中,在培养3天或更多天(例如,3天、10天、30天、60天或更多天)后,第一造血干细胞群表现出比对照造血干细胞群更大的造血干细胞功能潜能。

[0544] 在一些实施方案中,造血干细胞是哺乳动物细胞,例如人类细胞。在一些实施方案中,人类细胞是CD34+细胞,例如CD34+细胞是CD34+、CD34+CD38-、CD34+CD38-CD90+、CD34+CD38-CD90+CD45RA-、CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+,或CD34+CD90+CD45RA-细胞。

[0545] 在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD45RA-造血干细胞。在一些实

施方案中，造血干细胞是CD34+CD90+造血干细胞。在一些实施方案中，造血干细胞是CD34+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中，造血干细胞是CD90+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中，造血干细胞是CD34+CD90+CD45RA-造血干细胞。

[0546] 在一些实施方案中，造血干细胞从人脐带血、动员人外周血或人骨髓中获得。例如，造血干细胞可以是刚从人体中分离出来的，也可以是预先冷冻保存的。

[0547] 在一些实施方案中，造血干细胞或其后代在造血干细胞移植到人类受试者体内后两天或多天后保持造血干细胞功能潜能。

[0548] 在一些实施方案中，造血干细胞或其后代能够定位于造血组织，并在造血干细胞移移植人类受试者后重建造血。

[0549] 在一些实施方案中，在移移植人类受试者后，造血干细胞产生选自巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成肌细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞的细胞群。

[0550] 在另一方面，本公开的特征在于一种治疗患有干细胞疾病的患者(例如人类患者)的方法，该方法包括给患者施用造血干细胞群，其中造血干细胞是通过将造血干细胞或其祖细胞与任何上述方面或实施方案的化合物接触而产生的。

[0551] 在另一方面，本公开的特征在于一种制备用于移植到患有干细胞疾病的患者(例如人类患者)中的扩增的造血干细胞群的方法，该方法包括将第一造血干细胞群与上述任何方面或实施方案的化合物接触足以产生扩增的造血干细胞群的时间。

[0552] 另一方面，本公开的特征在于一种治疗患有干细胞疾病的患者(例如人类患者)的方法，该方法包括:

[0553] a.通过将第一造血干细胞群与上述任何方面或实施方案的化合物接触来制备扩增的造血干细胞群;和

[0554] b.给患者施用扩增的造血干细胞群。

[0555] 在又一方面，本文提供了一种在有需要的患者(例如人类患者)中治疗干细胞疾病的方法，包括给患者施用扩增的造血干细胞群，其中扩增的造血干细胞群是通过将第一造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一项的化合物接触足以产生扩增的造血干细胞群的时间来制备的。

[0556] 在一些实施方案中，干细胞疾病是血红蛋白病。

[0557] 在一些实施方案中，干细胞疾病选自镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼(Fanconi)贫血和维斯科特-奥尔德里奇(Wiskott-Aldrich)综合征。

[0558] 在一些实施方案中，干细胞疾病是范科尼贫血。

[0559] 在一些实施方案中，干细胞疾病是骨髓增生异常障碍。

[0560] 在一些实施方案中，干细胞疾病是免疫缺陷障碍，例如先天性免疫缺陷或获得性免疫缺陷。获得性免疫缺陷可能是，例如，人类免疫缺陷病毒(HIV)或获得性免疫缺陷综合征(AIDS)。

[0561] 在一些实施方案中，干细胞疾病是代谢障碍，例如糖原累积病、粘多糖病、戈谢病、Hurlers病、鞘脂类代谢障碍或异染性脑白质营养不良。

[0562] 在一些实施方案中，干细胞疾病是癌症，例如血液学癌症。癌症可以是例如白血

病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤或神经母细胞瘤。在一些实施方案中，癌症是急性髓细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性成髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或非霍奇金(non-Hodgkin)淋巴瘤。

[0563] 在一些实施方案中，干细胞疾病是选自腺苷脱氨酶缺乏和严重联合免疫缺陷、高免疫球蛋白M综合征、切迪亚克-东氏(Chediak-Higashi)病、遗传性淋巴组织细胞增多症、骨硬化症、成骨不全症、贮积疾病、重型地中海贫血、系统性硬化症、系统性红斑狼疮、多发性硬化症和幼年类风湿性关节炎的疾病。

[0564] 在一些实施方案中，干细胞疾病是自身免疫性疾病。例如，干细胞疾病可以是多发性硬化、人类系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、炎性肠病、治疗银屑病、1型糖尿病、急性播散性脑脊髓炎、爱迪生氏病、普遍性脱发、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病、自身免疫性淋巴增生综合征、自身免疫性卵巢炎、Balo病、白塞氏病、大疱性类天疱疮、心肌病、查加斯氏病、慢性疲劳免疫功能障碍综合征、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病、克罗恩病、疤痕性类天疱疮、口炎性腹泻-疱疹样皮炎、冷凝集素病、CREST综合征、Degos病、盘状狼疮、自主神经功能障碍、子宫内膜异位症、原发性混合冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、古德帕斯特尔综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征、桥本氏甲状腺炎、化脓性汗腺炎、特发性和/或急性血小板减少性紫癜、特发性肺纤维化、IgA神经病、间质性膀胱炎、幼年关节炎、川崎氏病、扁平苔藓、莱姆病、梅尼埃病、混合结缔组织病、重症肌无力、神经肌肉强直、斜视性阵挛-肌阵挛综合征、视神经炎、Ord’s甲状腺炎、寻常天疱疮、恶性贫血、多软骨炎、多肌炎和皮肤肌炎、原发性胆汁性肝硬变、结节性多动脉炎、多腺体综合征、风湿性多肌痛、原发性无丙种球蛋白血症、雷诺现象、Reiter综合征、风湿热、肉样瘤病、硬皮病、舍格伦综合征、僵人综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎、白癜风、外阴痛或韦格纳肉芽肿病。

[0565] 在一些实施方案中，干细胞疾病是神经障碍，例如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、轻度认知障碍、淀粉样变性、艾滋病相关痴呆、脑炎、中风、头部创伤、癫痫、情绪障碍或痴呆。

[0566] 另一方面，本文提供了一种在有需要的患者(例如人类患者)的中枢神经系统中产生小胶质细胞的方法，包括给患者施用扩增的造血干细胞群，其中扩增的造血干细胞群是通过将第一造血干细胞群与上述任何方面或实施方案的化合物接触足以产生扩增的造血干细胞群的时间来制备的，并且其中施用扩增的造血干细胞群导致在患者的中枢神经系统中形成小胶质细胞。

[0567] 另一方面，本文提供了一种离体产生包含基因修饰的造血干细胞或祖细胞的扩增群体的方法，该方法包括将包含基因修饰的造血干细胞或祖细胞的群体与扩增量的前述权利要求中任一项的化合物接触。

[0568] 在一些实施方案中，该方法进一步包括破坏多个造血干细胞或祖细胞(例如自体造血干细胞或祖细胞)中的内源基因，从而产生包含基因修饰的造血干细胞或祖细胞的群体。

[0569] 在一些实施方案中，该方法进一步包括修复多个造血干细胞或祖细胞(例如自体造血干细胞或祖细胞)中的内源基因，从而产生包含基因修饰的造血干细胞或祖细胞的群

体。

[0570] 在一些实施方案中，该方法进一步包括将多核苷酸引入多个造血干细胞或祖细胞，从而产生包含表达多核苷酸的基因修饰的造血干细胞或祖细胞的群体。

[0571] 另一方面，本公开的特征在于包含造血干细胞群的组合物，其中造血干细胞或其祖细胞已经与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触，从而扩增造血干细胞或其祖细胞。

[0572] 在另一方面，本公开的特征在于包括上述方面或实施方案中任一个的化合物和包装说明书的试剂盒，其中包装说明书指示试剂盒的使用者将造血干细胞群与该化合物接触足够长的时间，以产生扩增的造血干细胞群。

[0573] 在另一方面，本公开的特征在于包括上述方面或实施方案中任一项的化合物和包装说明书的试剂盒，其中包装说明书指示试剂盒的使用者将包括造血干细胞的细胞群与该化合物接触足够长的时间，以产生富含造血干细胞的细胞群。

[0574] 在另一方面，本公开的特征在于包括上述方面或实施方案中任一项的化合物和包装说明书的试剂盒，其中包装说明书指示试剂盒的使用者将造血干细胞群与该化合物接触足够长的时间，以在离体维持造血干细胞群的造血干细胞功能潜能两天或更多天。

[0575] 在一些实施方案中，试剂盒进一步包括含有造血干细胞的细胞群。

[0576] 另一方面，本公开的特征在于一种药物组合物，其包含上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及药学上可接受的载体。

[0577] 另一方面，本公开的特征在于一种调节芳烃受体活性的方法，包括向有此需要的受试者施用有效量的上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0578] 另一方面，本公开的特征在于一种治疗或预防疾病或障碍的方法，包括向有此需要的受试者施用有效量的上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0579] 在一些实施方案中，疾病或障碍的特征在于产生芳烃受体激动剂。

[0580] 在一些实施方案中，疾病或障碍是癌症、癌性病症或肿瘤。

[0581] 在一些实施方案中，肿瘤是侵袭性肿瘤。

[0582] 在一些实施方案中，肿瘤是实体肿瘤。

[0583] 在一些实施方案中，癌症是乳腺癌、鳞状细胞癌、肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、头颈癌、B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)；急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、毛细胞白血病或慢性成髓细胞白血病。

[0584] 在一些实施方案中，该方法进一步包括施用一种或多种额外的抗癌疗法。

[0585] 在另一个方面，本公开的特征在于一种鉴定化合物为芳烃受体拮抗剂的方法，该方法包括(i)用芳烃受体激动剂激活被二噁英反应元件荧光素酶报告物构建体转染的细胞系中的荧光素酶转录，并测量荧光素酶转录的第一水平；(ii)使细胞系与化合物接触；和(iii)测量荧光素酶转录的第二水平；其中当荧光素酶转录的第一水平大于荧光素酶转录的第二水平时，该化合物被鉴定为芳烃受体拮抗剂。

[0586] 除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技

术人员通常理解的含义相同的含义。在说明书中，单数形式也包括复数形式，除非上下文另有明确规定。尽管在本公开的实践或测试中可以使用与这里描述的方法和材料相似或等同的方法和材料，但是合适的方法和材料在下面描述。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均以引用方式并入本文。本文引用的参考文献不被认为是要求保护的发明的现有技术。如有冲突，以本说明(包括定义)为准。此外，材料、方法和实例仅是说明性的，而不是限制性的。在化学结构和本文公开的化合物的名称之间有冲突的情况下，化学结构将起控制作用。

[0587] 在以下发明详述和权利要求中，本公开的其他特征和优点将变得显而易见。

具体实施方式

[0588] 本文所述的组合物和方法提供了扩增造血干细胞的工具，例如，通过在本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id1)、(Id2)、(Ie1)、(Ie2)和(If)代表的芳烃受体拮抗剂存在下离体培养造血干细胞。目前已经发现，本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id1)、(Id2)、(Ie1)、(Ie2)和(If)的芳烃受体拮抗剂能够诱导造血干细胞的增殖，同时保持后续细胞的造血干细胞功能潜能。由于造血干细胞在造血谱系内显示出分化为多种细胞类型的能力，因此在将造血干细胞移植到有需要的患者体内之前，本文所述的芳烃受体拮抗剂可用于扩增造血干细胞群。需要造血干细胞移植的示例性患者是患有血红蛋白病、免疫缺陷或代谢疾病的患者，例如本文所述的各种病症之一。

[0589] 尽管造血干细胞移植疗法前景看好，但由于造血干细胞在增殖时有分化的倾向，离体扩增造血干细胞以产生足够移植量的方法一直具有挑战性。本文所述的芳烃受体拮抗剂代表了这一长期难题的解决方案，因为本文所述的化合物能够诱导造血干细胞的扩增，同时保持其重建造血家族中各种细胞群的能力。因此，本文所述的组合物为造血干细胞移植治疗前的造血干细胞增殖提供了有用的工具，并因此构成了治疗多种造血疾病的方法，例如镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、维斯科特-奥尔德里奇综合征、腺苷脱氨酶缺乏-严重联合免疫缺陷症、异染性白细胞营养不良症、戴蒙德-布莱克凡贫血和施瓦赫曼-戴蒙德综合征、人类免疫缺陷病毒感染和获得性免疫缺陷综合征等。

[0590] 定义

[0591] 下面列出了本申请中使用的各种术语的定义。这些定义适用于整个说明书和权利要求书中使用的术语，除非在特定情况下另有限制，无论是单独使用还是作为较大组的一部分使用。

[0592] 如本文所用，术语“大约”是指高于或低于所述值10％以内的值。例如，术语“大约5纳米”表示从4.5纳米到5.5纳米的范围。

[0593] 如本文所用，术语“供体”是指在将细胞或其后代给予受体之前从中分离出一种或多种细胞的人或动物。一种或多种细胞可以是例如造血干细胞群。

[0594] 如本文所用，术语“内源”描述一种物质，如分子、细胞、组织或器官(例如，造血干细胞或造血谱系细胞，如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成肌细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞或B淋巴细胞)，其在特定生物体如人类患者中天然存在。

[0595] 如本文所用，术语“外源”描述一种物质，如分子、细胞、组织或器官(例如，造血干细胞或造血谱系细胞，如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、成肌细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞或B淋巴细胞)，其不是在特定生物体如人类患者中天然发现的。外源物质包括从外部来源提供给生物体或提供给从中提取的培养物的物质。

[0596] 如本文所用，术语“移植潜能”是指造血干细胞和祖细胞再植入组织的能力，无论这些细胞是自然循环的还是由移植提供的。该术语包括围绕或导致移植的所有事件，例如细胞的组织归巢和细胞在相关组织内的定植。移植效率或移植率可以使用本领域技术人员已知的任何临床上可接受的参数来评估或量化，并且可以包括例如竞争性再植单位(CRU)的评估；干细胞已经归巢、定居或被移植的组织中标记物的掺入或表达；或者通过评估受试者的疾病进展、造血干细胞和祖细胞的存活或受体的存活。移植也可以通过测量移植后外周血中的白细胞计数来确定。移植也可以通过测量骨髓穿刺样品中供体细胞的骨髓细胞回收率来评估。

[0597] 如本文所用，术语“扩增量”是指足以诱导CD34+细胞(例如，CD34+CD90+细胞)群体增殖的试剂例如本文所述的芳烃受体拮抗剂的量或浓度，例如，增殖达到约1.1倍至约1,000倍，约1.1倍至约5,000倍，或更多(例如，约1.1倍，1.2倍，1.3倍，1.4倍，1.5倍，1.6倍，1.7倍，1.8倍，1.9倍，2倍，2.1倍，2.2倍，2.3倍，2.4倍，2.5倍，2.6倍，2.7倍，2.8倍，2.9倍，3倍，3.1倍，3.2倍，3.3倍，3.4倍，3.5倍，3.6倍，3.7倍，3.8倍，3.9倍，4倍，4.1倍，4.2倍，4.3倍，4.4倍，4.5倍，4.6倍，4.7倍，4.8倍，4.9倍，5倍，5.1倍，5.2倍，5.3倍，5.4倍，5.5倍，5.6倍，5.7倍，5.8倍，5.9倍，6倍，6.1倍，6.2倍，6.3倍，6.4倍，6.5倍，6.6倍，6.7倍，6.8倍，6.9倍，7倍，7.1倍，7.2倍，7.3倍，7.4倍，7.5倍，7.6倍，7.7倍，7.8倍，7.9倍，8倍，8.1倍，8.2倍，8.3倍，8.4倍，8.5倍，8.6倍，8.7倍，8.8倍，8.9倍，9倍，9.1倍，9.2倍，9.3倍，9.4倍，9.5倍，9.6倍，9.7倍，9.8倍，9.9倍，10倍，50倍，100倍，200倍，300倍，400倍，500倍，600倍，700倍，800倍，900倍，1,000倍，或更多)。

[0598] 在一个实施方案中，扩增量是指药剂的量或浓度，例如本文所述的芳烃受体拮抗剂，足以诱导CD34+细胞群(例如，CD34+CD90+细胞)的增殖，例如，达到从约60倍到约900倍，从约80倍到约800倍，从约100倍到约700倍，从约150倍到约600倍，从约200倍到约500倍，从约250倍到约400倍，从约275倍到约350倍，或约325倍。

[0599] 如本文所用，术语“造血干细胞”(“HSCs”)是指具有自我更新和分化为成熟血细胞的未成熟血细胞，包括但不限于粒细胞(例如早幼粒细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(例如网织红细胞、红细胞)、凝血细胞(例如成巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(例如单核细胞、巨噬细胞)、树突状细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(例如NK细胞、B细胞和T细胞)。这样的细胞可以包括$CD34^+$细胞。$CD34^+$细胞是表达CD34细胞表面标记的未成熟细胞。在人类中，CD34+细胞被认为包括具有上述干细胞特性的细胞亚群，而在小鼠中，HSCs是CD34-。此外，HSCs也指长期再植HSC(LT-HSC)和短期再植HSC(ST-HSC)。基于功能潜能和细胞表面标记表达，LT-HSC和ST-HSC是有区别的。例如，人类HSC是CD34+、CD38-、CD45RA-、CD90+、CD49F+、和lin-(对于包括CD2、CD3、CD4、CD7、CD8、CD10、CD11B、CD19、CD20、CD56、CD235A在内的成熟谱系标记为阴性)。在小鼠中，骨髓LT-HSC

为CD34-、SCA-1+、C-kit+、CD135-、Slamfl/CD150+、CD48-和lin-(对于包括Ter119、CD11b、Gr1、CD3、CD4、CD8、B220、IL7ra在内的成熟谱系标记为阴性)，而ST-HSC为CD34+、SCA-1+、C-kit+、CD135-、Slamfl/CD150+和lin-(对于包括Ter119、CD11b、Gr1、CD3、CD4、CD8、B220、IL7ra在内的成熟谱系标记为阴性)。此外，在稳态条件下，ST-HSC比LT-HSC更少静止，更易增殖。然而，LT-HSC具有更大的自我更新潜能(即，它们在整个成年期存活，并且可以通过连续的受体连续移植)，而ST-HSC具有有限的自我更新(即，它们仅存活有限的时间，并且不具有连续移植潜能性)。这些HSC中的任何一种都可用于本文所述的方法。ST-HSC特别有用，因为它们是高度增殖的，因此可以更快地产生分化的后代。

[0600] 如本文所用，术语“造血祖细胞”包括能够分化成几种造血系统细胞类型的多能细胞，包括但不限于粒细胞、单核细胞、红细胞、巨核细胞、B细胞和T细胞等。造血祖细胞属于造血细胞谱系，通常不会自我更新。造血祖细胞可以通过例如细胞表面抗原的表达模式来鉴定，包括具有以下免疫表型的细胞:CD34+或CD34+CD90-。造血祖细胞包括短期造血干细胞、多能祖细胞、普通骨髓祖细胞、粒细胞-单核细胞祖细胞和巨核细胞-红细胞祖细胞。造血祖细胞的存在可在功能上确定，例如，通过检测集落形成单位细胞(例如在完全甲基纤维素分析中)，或通过使用本文所述和本领域已知的流式细胞术和细胞分选分析检测细胞表面标记物来在表型上确定。

[0601] 如本文所用，术语“造血干细胞功能潜能”是指造血干细胞的功能特性，包括1)多潜能性(指分化为多种不同血谱系的能力，包括但不限于粒细胞(如早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(如网织红细胞、红细胞)、凝血细胞(如巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(如单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(例如，NK细胞，B-细胞和T-细胞)，2)自我更新(指造血干细胞产生子细胞的能力，子细胞具有与母细胞相同的潜能，并且这种能力可以在个体的一生中反复出现而不会衰竭)，以及3)造血干细胞或其后代被重新引入移植受体的能力，在移植受体中，它们回到造血干细胞的位置并重新建立生产性和持续的造血。

[0602] 如本文所用，术语“芳烃受体(AHR)调节剂”是指引起或促进由AHR受体介导的一种或多种过程、机制、效应、反应、功能、活性或途径的定性或定量变化、改变或修饰的试剂。由AHR调节剂(如本文所述的AHR的抑制剂或非组成型激动剂)介导的这种变化可指AHR活性或功能的降低或增加，如AHR组成型活性的降低、抑制或转移。

[0603] “AHR拮抗剂”是指AHR抑制剂，其在特异性结合AHR多肽或编码AHR的多核苷酸时本身不会引发生物反应，但是阻断或抑制激动剂介导的或配体介导的反应，即AHR拮抗剂可以结合但不激活AHR多肽或编码AHR的多核苷酸，并且该结合破坏相互作用，取代AHR激动剂，和/或抑制AHR激动剂的功能。因此，如本文所用，当结合到AHR时，AHR拮抗剂不作为AHR活性的诱导剂，即它们作为纯AHR抑制剂。

[0604] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症:表皮样口腔:口腔、唇、舌、口、咽;心脏:肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;肺:支气管肺癌(鳞状细胞或表皮样、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、肉瘤、淋巴瘤、软骨瘤样错构瘤、间皮瘤;胃肠:食管(鳞状细胞癌、喉、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西肉瘤、平

滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠(腺癌、管状腺瘤、绒毛腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)、结肠、结肠直肠、结肠直肠、直肠;泌尿生殖道:肾(腺癌、维尔姆斯瘤(肾母细胞瘤)、淋巴瘤、白血病)、膀胱和尿道(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺(腺癌、肉瘤)、睾丸(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样瘤、脂肪瘤);肝脏:肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胆道;骨:成骨性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤、巨细胞瘤;神经系统:颅骨(骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜(脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶质瘤病)、脑(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、瘤前宫颈发育不良)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、颗粒-卵泡膜细胞瘤、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)、乳房;血液学:血液(髓系白血病(急性和慢性)、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)毛细胞;淋巴疾病;皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、痣、发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕疙瘩、银屑病、甲状腺:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌;甲状腺髓样癌、未分化甲状腺癌、2A型多发性内分泌腺瘤、2B型多发性内分泌腺瘤、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;肾上腺:神经母细胞瘤。因此,本文提供的术语“癌细胞”包括受上述任何一种病症折磨的细胞。

[0605] 这里使用的术语“受试者”是指哺乳动物。因此,受试者是指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地,受试者是人。当受试者是人时,受试者在本文中可称为患者。

[0606] 动词“治疗”、形容词“治疗的”和名词“治疗”是指缓解或减轻疾病和/或其伴随症状的方法。

[0607] 如本文所用,“预防的”或“预防”描述减少或消除疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[0608] 如本文所用,术语“烷基”是指直链或支链烷基,例如在链中具有1至20个碳原子,或者在某些实施方案中,在链中具有1至6个碳原子。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、叔戊基、新戊基、异戊基、叔戊基、己基、异己基等。

[0609] 如本文所用,术语“亚烷基”是指直链或支链二价烷基。二价位置可以在烷基链中相同或不同的原子上。亚烷基的例子包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基等。

[0610] 如本文所用,术语“杂烷基”是指直链或支链烷基,其链中具有例如1至20个碳原子,并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如,氧、氮或硫等)。

[0611] 如本文所用,术语“杂亚烷基”是指直链或支链二价杂烷基。二价位置可以在杂烷基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0612] 如本文所用,术语“链烯基”是指直链或支链链烯基,例如在链中具有2至20个碳原

子。它表示衍生自烃部分的单价基团，所述烃部分包含例如具有至少一个碳-碳双键的2至6个碳原子。双键可以是也可以不是另一个基团的连接点。烯基的例子包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、叔丁基、1-甲基-2-丁烯-1-基、己烯基等。

[0613] 如本文所用，术语“亚烯基”是指直链或支链二价烯基。二价位置可以在链烯基链内相同或不同的原子上。亚烯基的例子包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚异丙烯基、亚丁烯基等。

[0614] 如本文所用，术语“杂链烯基”是指直链或支链链烯基，其链中具有例如2至20个碳原子，并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如，氧、氮或硫等)。

[0615] 如本文所用，术语“亚杂链烯基”是指直链或支链二价杂链烯基。二价位置可以在杂链烯基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0616] 如本文所用，术语“炔基”是指直链或支链炔基，其链中具有例如2至20个碳原子和至少一个碳-碳三键。炔基的例子包括但不限于炔丙基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0617] 如本文所用，术语“亚炔基”是指直链或支链二价炔基。二价位置可以在炔基链内相同或不同的原子上。

[0618] 如本文所用，术语“杂炔基”是指直链或支链炔基，其在链中具有例如2至20个碳原子，并且在链中还含有一个或多个杂原子(例如，氧、氮或硫等)。

[0619] 如本文所用，术语“亚杂炔基”是指直链或支链二价杂炔基。二价位置可以在杂炔基链中相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0620] 如本文所用，术语“环烷基”是指饱和且具有例如3至12个碳环原子的单环或稠合、桥连或螺多环的环结构。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[3,1,0]己烷等。还考虑了通过除去至少一个或两个氢原子而衍生自具有至少一个碳-碳双键的单环或多环碳环化合物的单价基团。这种基团的例子包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基等。

[0621] 如本文所用，术语“亚环烷基”是指二价环烷基。二价位置可以在环结构中相同或不同的原子上。亚环烷基的例子包括亚环丙基、亚环丁基、亚环戊基、亚环己基等。

[0622] 如本文所用，术语“杂环烷基”或“杂环基”是指饱和的单环或稠合、桥连或螺多环环结构，并且每个环结构具有例如3至12个选自碳原子和选自例如氮、氧和硫等杂原子的环原子。环结构可以在碳、氮或硫环成员上包含例如一个或多个氧代基团。示例性的杂环烷基包括但不限于[1,3]二氧戊环、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌嗪基、哌啶基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

[0623] 如本文所用，术语“亚杂环烷基”是指二价杂环烷基。二价位置可以在环结构中相同或不同的原子上。

[0624] 如本文所用，术语“芳基”是指包含例如6至19个碳原子的单环或多环芳环体系。芳基包括但不限于苯基、芴基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0625] 如本文所用，术语“亚芳基”是指二价芳基。二价位置可以在相同或不同的原子上。

[0626] 如本文所用，术语“杂芳基”是指单环杂芳族基团，或双环或三环稠环杂芳族基团。在某些实施方案中，杂芳基包含五至十个环原子，其中一个环原子选自硫、氧和氮；零个、一个或两个环原子是独立选自硫、氧和氮的额外杂原子；剩下的环原子是碳。杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑

基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹嗪基、喹唑啉基、酞嗪基、喹喔啉基、噌啉基、萘啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、呫吨基、苯并喹啉基等。

[0627] 如本文所用,术语“亚杂芳基”是指二价杂芳基。二价位置可以在相同或不同的原子上。二价位置可以是一个或多个杂原子。

[0628] 除非受到单个取代基的定义的限制,否则前述化学部分,例如“烷基”、“亚烷基”、“杂烷基”、“亚杂烷基”、“烯基”、“亚烯基”、“杂烯基”、“亚杂烯基”、“炔基”、“亚炔基”、“杂炔基”、“亚杂炔基”、“环烷基”、“亚环烷基”、“杂环烷基”、“亚杂环烷基”、“芳基”、“亚芳基”、“杂芳基”和“亚杂芳基”基团可以任选被取代。如本文所用,术语“任选取代的”是指含有一个或多个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多)取代基的化合物或部分,如化合物或部分的化合价或其位点所允许的,例如,选自烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷基芳基、烷基杂芳基、烷基环烷基、烷基杂环烷基、氨基、铵、酰基、酰氧基、酰氨基、氨基羰基、烷氧羰基、脲基、氨基甲酸酯基、芳基、杂芳基、亚磺酰基、磺酰基、烷氧基、硫基、卤素、羧基,三卤甲基、氰基、羟基、巯基、硝基等的取代基。取代可以包括其中相邻取代基经历了环闭合的情况,例如邻位官能取代基的环闭合,以形成例如内酰胺、内酯、环酸酐、缩醛、半缩醛、硫缩醛、缩醛胺和半缩醛胺,例如通过环闭合形成,以提供保护基团。

[0629] 如本文所用,术语“任选取代的”是指化合价允许时可具有一个或多个化学取代基的化学部分,例如C1-4烷基、C1-4烯基、C1-4炔基、C2-10环烷基、C2-10杂环烷基、C2-10芳基、C2-10烷基芳基、C2-10杂芳基、C2-10烷基杂芳基、氨基、铵、酰基、酰氧基、酰氨基、氨基羰基、烷氧羰基、脲基、氨基甲酸酯基、亚磺酰基、磺酰基、烷氧基、硫基、卤素、羧基、三卤甲基、氰基、羟基、巯基、硝基等。任选取代的化学部分可以包含例如经历了环闭合的相邻取代基,例如邻位功能取代基的环闭合,从而形成例如内酰胺、内酯、环酸酐、缩醛、硫缩醛或缩醛胺,例如通过环闭合形成,以便产生保护基团。

[0630] 根据本申请,本文所述的任何芳基、取代芳基、杂芳基和取代杂芳基可以是任何芳族基团。

[0631] 这里使用的术语“卤”、“卤素的”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

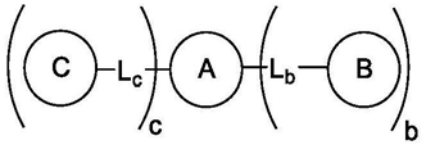
[0632] 如本文所述,本申请的化合物和化合物中存在的部分可以任选地被一个或多个取代基取代,如上文一般性说明的,或者如本申请的特定类别、亚类和种类所例示的。应当理解,短语“任选取代的”可与短语“取代的或未取代的”互换使用。一般而言,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,是指给定结构中的氢基团被特定取代基替代。除非另有说明,任选取代的基团可以在该基团的每个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置可以被选自特定基团的一个以上取代基取代时,该取代基可以在每个位置相同或不同。术语“任选取代的”、“任选取代的烷基”、“任选取代的链烯基”、“任选取代的炔基”、“任选取代的环烷基”、“任选取代的环烯基”、“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”、“任选取代的芳烷基”、“任选取代的杂芳烷基”、“任选取代的杂环烷基”和本文所用的

任何其它任选取代的基团是指通过用取代基独立替代其上的一个、两个或三个或更多个氢原子而被取代或未被取代的基团，所述取代基包括但不限于：

[0633] -F、-CI、-Br、-I、-OH、保护的羟基、-NO_2、-CN、-NH_2、保护的氨基、-NH-C_1-C_{12}-烷基、-NH-C_2-C_{12}-烯基、-NH-C_2-C_{12}-烯基、-NH-C_3-C_{12}-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C_1-C_{12}-烷基、-O-C_2-C_{12}-烯基、-O-C_2-C_{12}-烯基、-O-C_3-C_{12}-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C_1-C_{12}-烷基、-C(O)-C_2-C_{12}-烯基、-C(O)-C_2-C_{12}-烯基、-C(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-$CONH_2$、-CONH-C_1-C_{12}-烷基、-CONH-C_2-C_{12}-烯基、-CONH-C_2-C_{12}-烯基、-CONH-C_3-C_{12}-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基，-OCO_2-C_1-C_{12}-烷基、-OCO_2-C_2-C_{12}-烯基、-OCO_2-C_2-C_{12}-烯基、-OCO_2-C_3-C_{12}-环烷基、-OCO_2-芳基、-OCO_2-杂芳基、-OCO_2-杂环烷基、-$OCONH_2$、-OCONH-C_1-C_{12}-烷基、-OCONH-C_2-C_{12}-烯基、-OCONH-C_2-C_{12}-烯基、-OCONH-C_3-C_{12}-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(O)-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)-芳基、-NHC(O)-杂芳基、-NHC(O)-杂环烷基、-$NHCO_2$-C_1-C_{12}-烷基、-$NHCO_2$-C_2-C_{12}-烯基、-$NHCO_2$-C_2-C_{12}-烯基、-$NHCO_2$-C_3-C_{12}-环烷基、-$NHCO_2$-芳基、-$NHCO_2$-杂芳基、-$NHCO_2$-杂环烷基、NHC(O)NH_2、-NHC(O)NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(O)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(O)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(O)NH-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(O)NH-芳基、-NHC(O)NH-杂芳基、NHC(O)NH-杂环烷基、-NHC(S)NH_2、-NHC(S)NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(S)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(S)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(S)NH-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH_2、-NHC(NH)NH-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(NH)NH-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(NH)NH-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(NH)NH-芳基、-NHC(NH)NH-杂芳基、-NHC(NH)NH杂环烷基、-NHC(NH)-C_1-C_{12}-烷基、-NHC(NH)-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(NH)-C_2-C_{12}-烯基、-NHC(NH)-C_3-C_{12}-环烷基、-NHC(NH)-芳基、-NHC(NH)-杂芳基、-NHC(NH)-杂环烷基、-C(NH)NH-C_1-C_{12}-烷基、-C(NH)NH-C_2-C_{12}-烯基、-C(NH)NH-C_2-C_{12}-烯基、C(NH)NH-C_3-C_{12}-环烷基、-C(NH)NH-芳基、-C(NH)NH-杂芳基、-C(NH)NH杂环烷基、-S(O)-C_1-C_{12}-烷基，-S(O)-C_2-C_{12}-烯基，-S(O)-C_2-C_{12}-烯基、-S(O)-C_3-C_{12}-环烷基、-S(O)-芳基、-S(O)-杂芳基、-S(O)-杂环烷基-SO_2NH_2、-SO_2NH-C_1-C_{12}-烷基、-SO_2NH-C_2-C_{12}-烯基、-SO_2NH-C_2-C_{12}-烯基、-SO_2NH-C_3-C_{12}-环烷基、-SO_2NH-芳基、-SO_2NH-杂芳基、-SO_2NH-杂环烷基、-$NHSO_2$-C_1-C_{12}-烷基、-$NHSO_2$-C_2-C_{12}-烯基、-$NHSO_2$-C_2-C_{12}-烯基、-$NHSO_2$-C_3-C_{12}-环烷基、-$NHSO_2$-芳基、-$NHSO_2$-杂芳基、-$NHSO_2$-杂环烷基、-CH_2NH_2、-$CH_2SO_2CH_3$、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C_3-C_{12}-环烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C_1-C_{12}-烷基、-S-C_2-C_{12}-烯基、-S-C_2-C_{12}-烯基、-S-C_3-C_{12}-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基、或甲基硫基甲基。

[0634] 式(I)化合物

[0635] 在第一方面，本公开的特征在于由式(I)表示的芳烃受体(AHR)调节剂化合物或其盐

[0636] 

(I),

[0637] 其中:

[0638] A为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环;

[0639] b为0或1;

[0640] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[0641] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和A之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

[0642] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0643] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0644] c为0或1;

[0645] C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

[0646] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**,其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接;

[0647] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0648] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

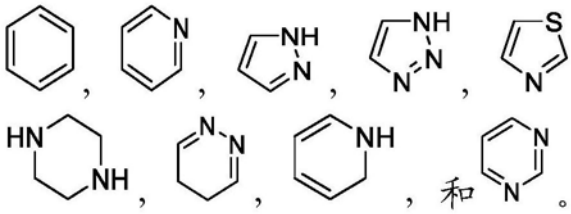
[0649] 当c为1时,b为1;且

[0650] 当b为0且c为0时,A为任选取代的三环,其选自14-元芳基和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的12-至14-元饱和或不饱和的杂环。

[0651] 在一些实施方案中,b为1且c为0。

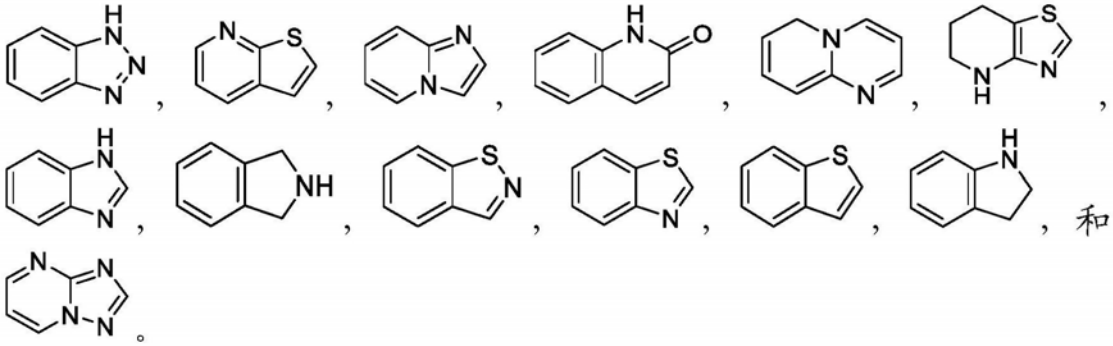
[0652] 在一些实施方案中,A为任选取代的单环,其选自苯、吡啶、噻唑、哌嗪、嘧啶、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

[0653] 在一些实施方案中,A为任选取代的单环,其选自:

[0654] 

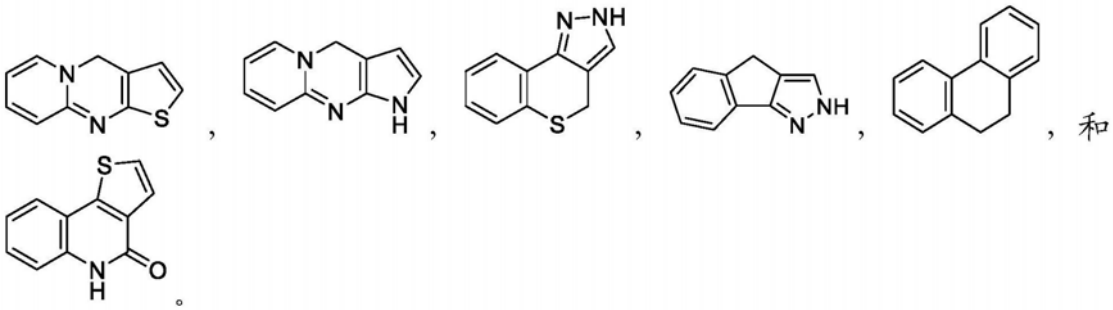
[0655] 在一些实施方案中，A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

[0656] 在一些实施方案中，A为任选取代的双环，其选自：

[0657] 

[0658] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑、9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

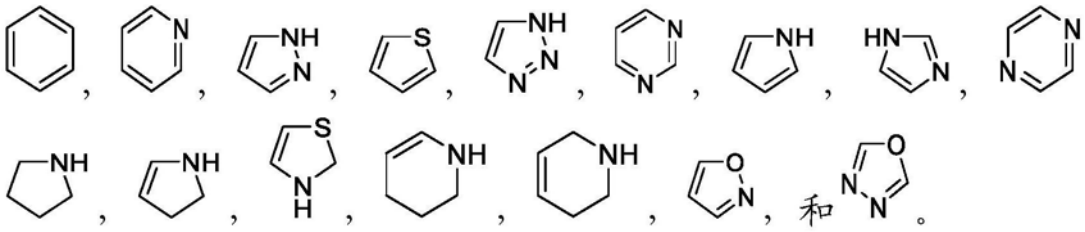
[0659] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环，其选自：

[0660] 

[0661] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子。

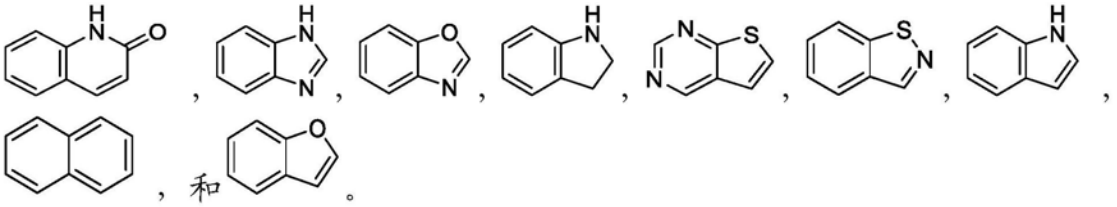
[0662] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、1,2,3-三唑、嘧啶、吡咯、咪唑、吡嗪、吡咯烷、2,3-二氢吡咯、2,3-二氢噻唑、1,2,3,4-四氢吡啶、1,2,3,6-四氢吡啶、异噁唑和1,3,4-噁二唑。

[0663] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自：

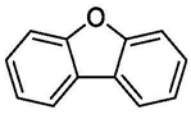
[0664] 

[0665] 在一些实施方案中，B为任选取代的双环，其选自：喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、吲哚啉、噻吩并[2,3-d]嘧啶、苯并[d]异噻唑、吲哚、萘和苯并呋喃。

[0666] 在一些实施方案中，B为任选取代的单环，其选自：

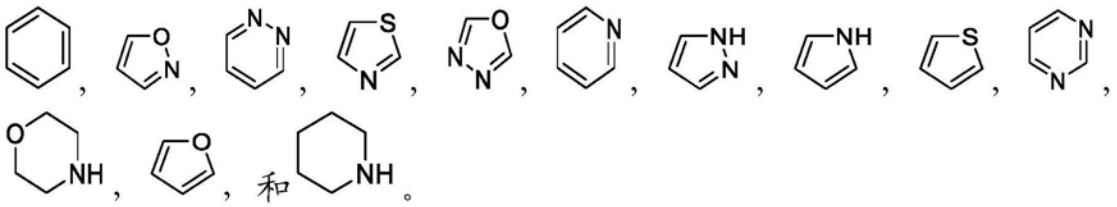
[0667] 

[0668] 在一些实施方案中，B为任选取代的三环二苯并[b,d]呋喃。

[0669] 在一些实施方案中，B为任选取代的  。

[0670] 在一些实施方案中，C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、1,3,4-噁二唑、吡啶、吡唑、吡咯、噻吩、嘧啶、吗啉、呋喃和哌啶。

[0671] 在一些实施方案中，C为任选取代的单环，其选自：

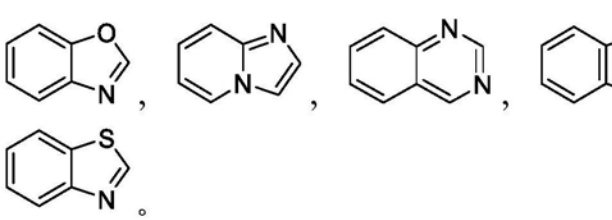
[0672] 

[0673] 在一些实施方案中，C为任选取代的苯。

[0674] 在一些实施方案中，C为任选取代的 。

[0675] 在一些实施方案中，C为任选取代的双环，其选自：苯并[d]噁唑、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹唑啉、吲哚、1,2,3,4-四氢萘、苯并[d]咪唑和苯并[d]噻唑。

[0676] 在一些实施方案中，C为任选取代的双环，其选自：

[0677] 

[0678] 在一些实施方案中，L_b为共价键、*-O-**、*-NH-**、*-NHC(O)NH-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-C(O)-N=**、*-OCH_2-**、*-C(O)NH-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NH(CH_2)$_2$O-**、*-NH-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-SCH_2-**、*-SO_2CH_2-**、*-NH-N=CR_{bb}-**、*-C(O)NH-N

=CH-**、*-OCH_2C(O)NH-**、*-NHC(O)CH_2NH-**、*-NHC(O)OCH_2-**或*-CH_2N(CH_3)CH_2C(O)NHC(O)NH-**。

[0679] 在一些实施方案中，L_b为共价键或*-C(O)NH-**。

[0680] 在一些实施方案中，L_b为共价键。

[0681] 在一些实施方案中，L_b为*-C(O)NH-**。

[0682] 在一些实施方案中，L_c为共价键、*-NH-**、C_1-C_3烷基、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**、*-SO_2-**、*-SCH_2-**或*-OCH_2-**。

[0683] 在一些实施方案中，L_c为共价键。

[0684] 在一些实施方案中，A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-S$(O)_2$N$(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0685] 在一些实施方案中，A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-S$(O)_2$N$(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0686] 在一些实施方案中，B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-S$(O)_2$N$(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0687] 在一些实施方案中，B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-S$(O)_2$N$(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H，C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

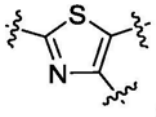
[0688] 在一些实施方案中，C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N$(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-S$(O)_2$N$(R)_2$、-NRS$(O)_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S$(CH_2)_n$F、-S$(O)_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、包

含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0689] 在一些实施方案中，C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0690] 在一些实施方案中，所述化合物通过选自以下的至少一式表示：Ia、Ib、Ic、Id1、Id2、Ie1、Ie2和If。

[0691] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

[0692]  ，

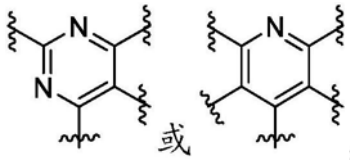
[0693] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0694] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

[0695] ，

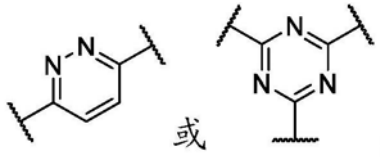
[0696] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0697] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

[0698]  ，

[0699] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0700] 在一些实施方案中，本公开涉及化合物，其中A为

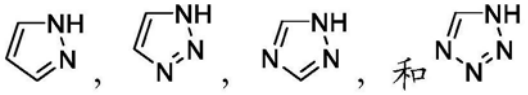
[0701]  ，

[0702] 其中各个—独立表示A和氢、-Lb-B、-Lc-C或取代基之间的连接。

[0703] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环。

[0704] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑。

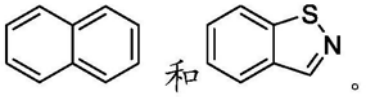
[0705] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自：

[0706] 

[0707] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且B为任选取代的苯。

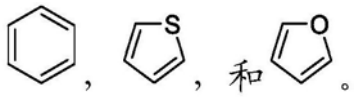
[0708] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑和萘。

[0709] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且B为任选取代的双环，其选自：

[0710] 

[0711] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的单环，其选自苯、噻吩和呋喃。

[0712] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的单环，其选自：

[0713] 

[0714] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且C为任选取代的1,2,3,4-四氢萘。

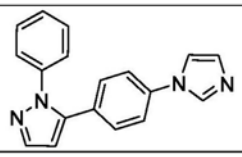
[0715] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，且L_b选自共价键、*-SCH_2-**和*-R_{ba}-NR_{bb}-**。

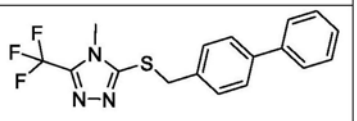
[0716] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_b为共价键且B为任选取代的苯。

[0717] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-4个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自吡唑、1,2,3-三唑、1,2,4-三唑和四唑，L_C为共价键、*-C(O)-**或*-C(O)NHNHC(O)-**。

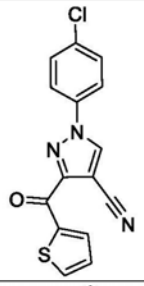
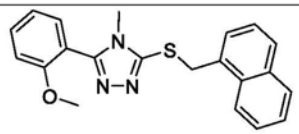
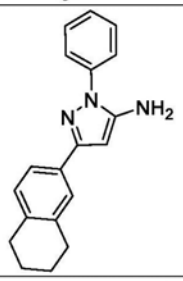
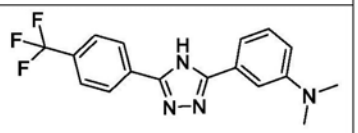
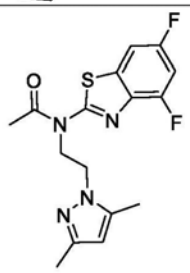
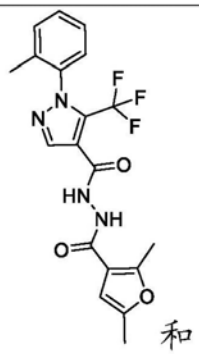
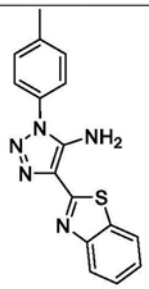
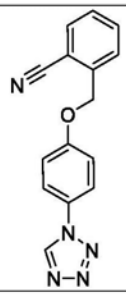
[0718] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0719]

化合物编号	结构
90	

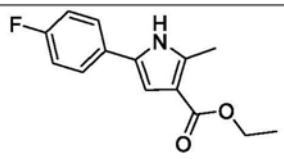
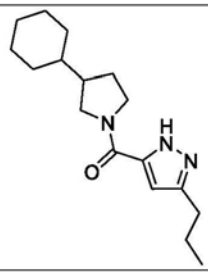
化合物编号	结构
95	

[0720]

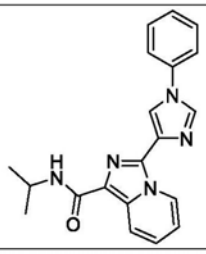
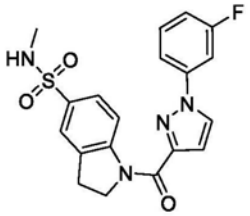
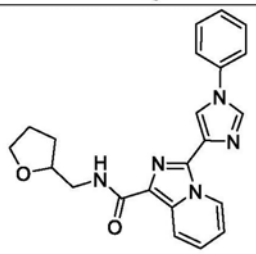
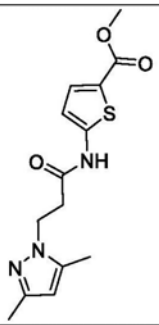
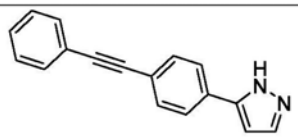
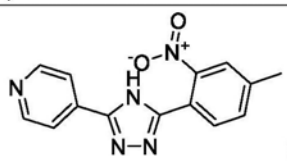
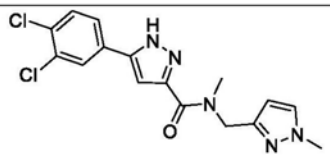
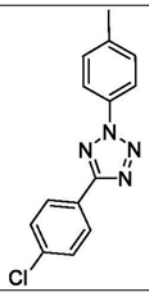
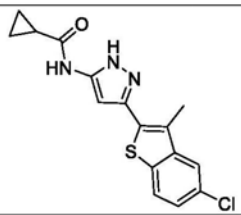
91		96	
92		97	
93		139	
94		154	

[0721] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0722]

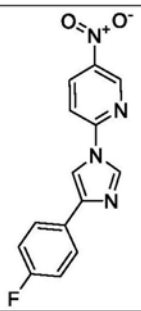
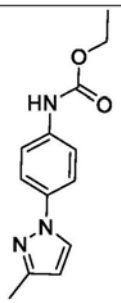
化合物编号	结构	化合物编号	结构
100A		106A	

[0723]

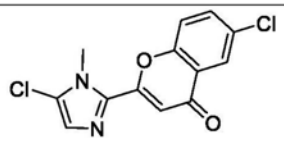
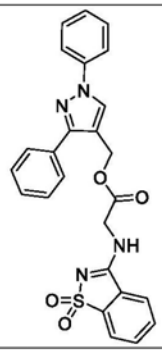
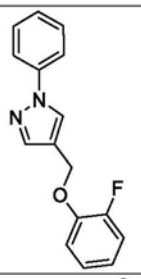
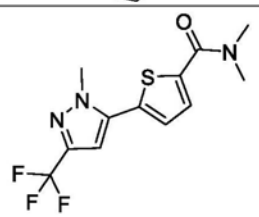
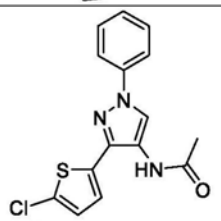
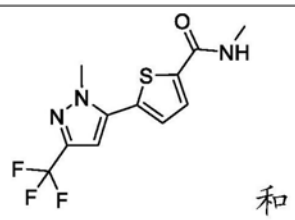
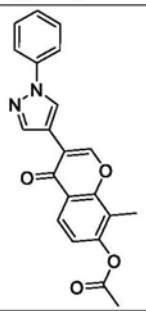
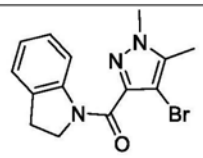
101A		107A	
102A		108A	
103A		109A	
104A		110A	
105A			

[0724] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0725]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
52B		57B	

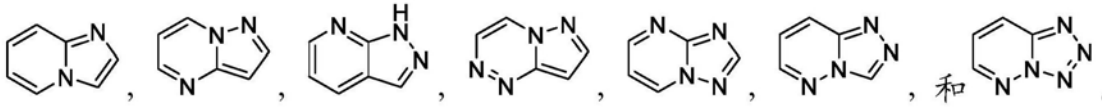
[0726]

53B		58B	
54B		59B	
55B		60B	
56B		61B	

[0727] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环。

[0728] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环,其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪和四唑并[1,5-b]哒嗪。

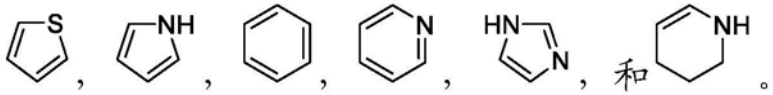
[0729] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环,其选自:

[0730] 

[0731] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环,其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶,且B为任选取代的单环,其选自噻吩、吡咯、苯、吡啶、咪唑和1,2,3,4-四氢吡啶。

[0732] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环,其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三

嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的单环，其选自：

[0733] 

[0734] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且B为任选取代的吲哚。

[0735] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且C为任选取代的苯。

[0736] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_b选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

[0737] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含2-5个氮杂原子的双环9-元杂环，其选自咪唑并[1,2-a]吡啶、吡唑并[1,5-a]嘧啶、吡唑并[5,4-b]吡啶、吡唑并[5,1-c][1,2,4]三嗪、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、四唑并[1,5-b]哒嗪和7H-[1,2,4]三唑并[5,1-b]嘧啶，且L_c为共价键。

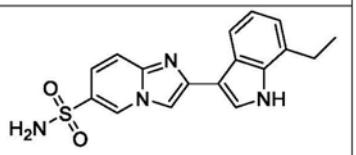
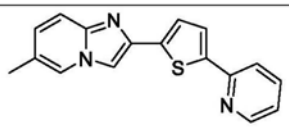
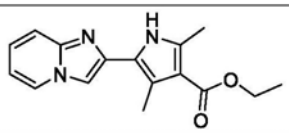
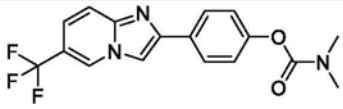
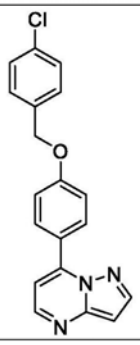
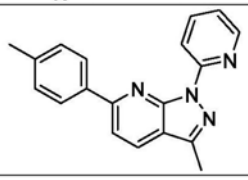
[0738] 在一些实施方案中，所述化合物选自

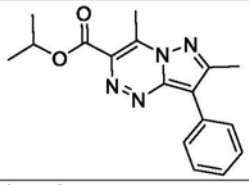
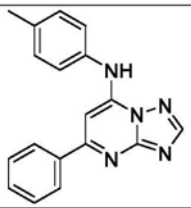
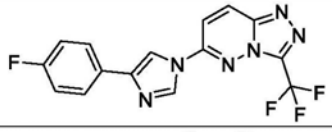
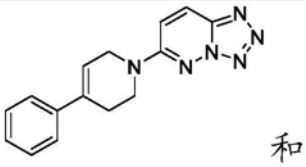
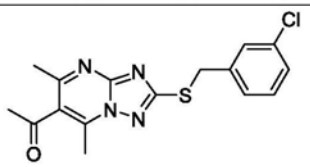
[0739]

化合物编	结构

化合物编	结构

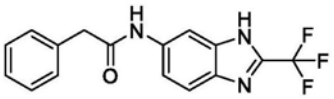
[0740]

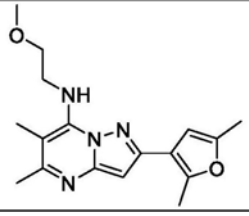
号	
100	
101	
102	
103	
104	
105	

号	
106	
107	
108	
110	
125	

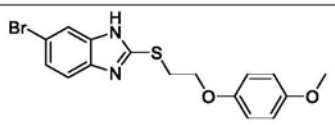
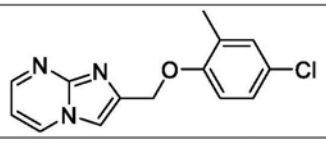
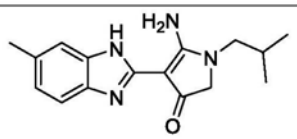
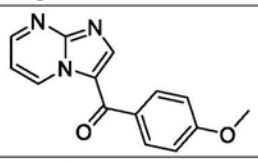
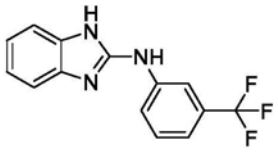
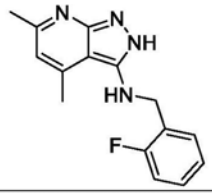
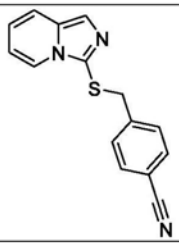
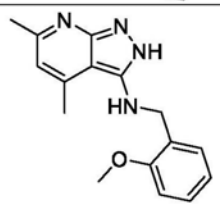
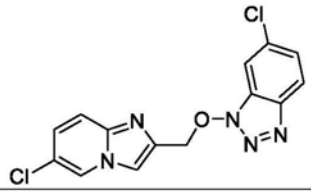
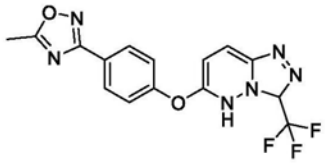
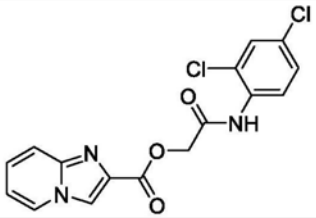
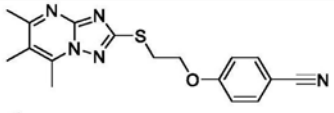
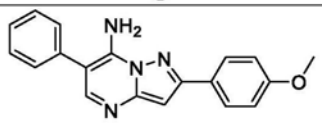
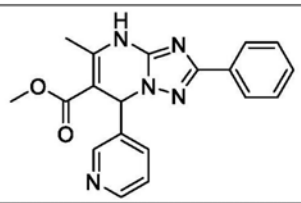
[0741] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0742]

化合物编号	结构
111A	

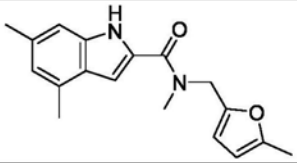
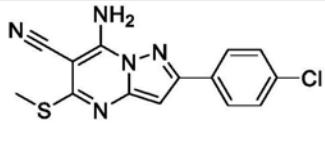
化合物编号	结构
119A	

[0743]

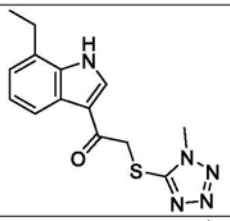
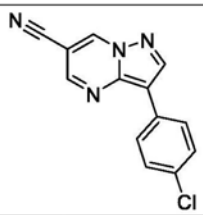
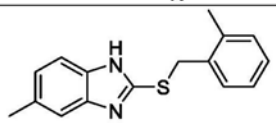
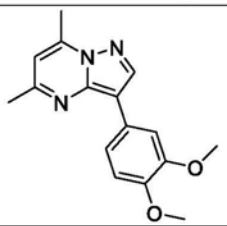
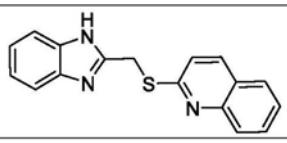
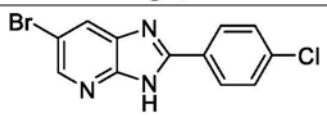
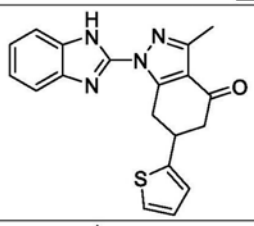
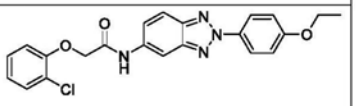
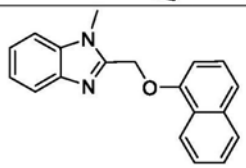
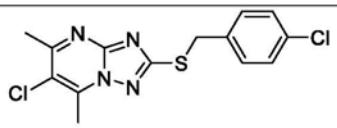
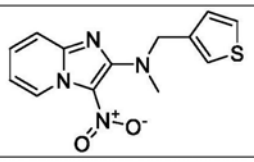
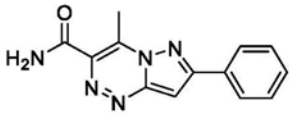
112A		120A	
113A		121A	
114A		122A	
115A		123A	
116A		124A	
117A		125A	 和
118A		126A	

[0744] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0745]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
62B		69B	

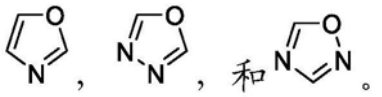
[0746]

63B		70B	
64B		71B	
65B		72B	
66B		73B	
67B		74B	 和
68B		75B	

[0747] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环。

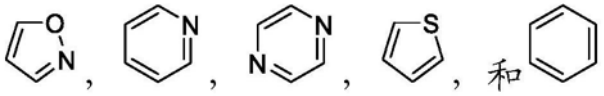
[0748] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑。

[0749] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自：

[0750]  。

[0751] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且B为任选取代的单环，其选自异噁唑、吡啶、吡嗪，噻吩和苯。

[0752] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且B为任选取代的单环，其选自：

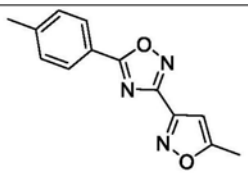
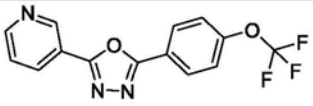
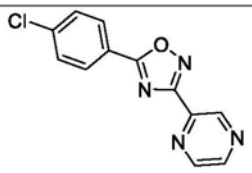
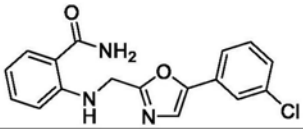
[0753]  。

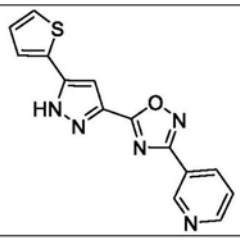
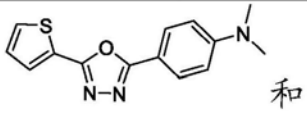
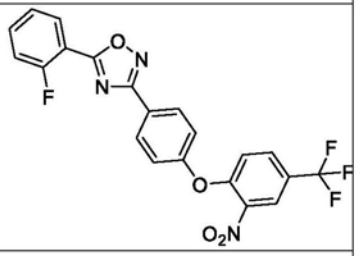
[0754] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑，且C为任选取代的单环，其选自吡唑和苯。

[0755] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑且L_b选自共价键和*-CH_2NH-**。

[0756] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子和1-2个氮杂原子的单环5-元杂环，其选自噁唑、1,3,4-噁二唑和1,2,4-噁二唑且L_c为共价键。在一些实施方案中，所述化合物选自

[0757]

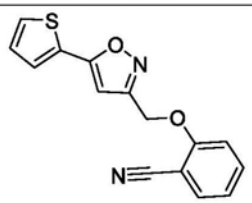
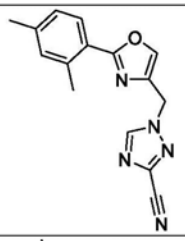
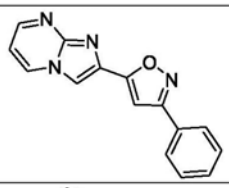
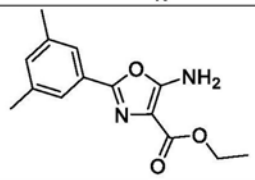
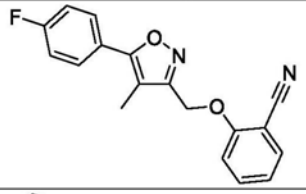
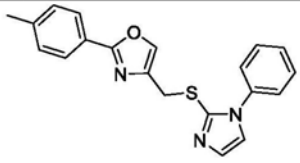
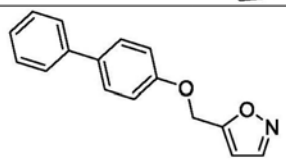
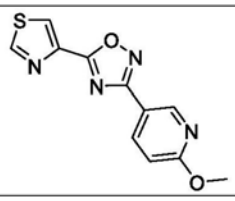
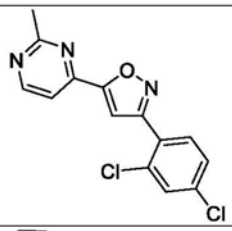
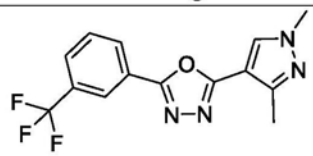
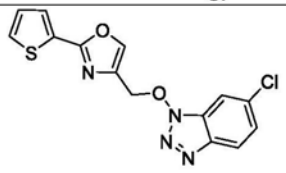
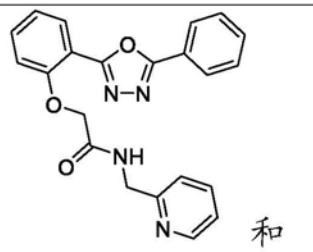
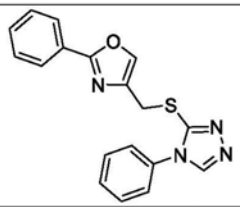
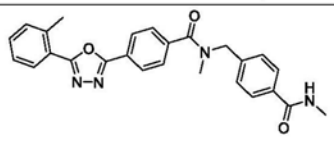
化合物编号	结构
122	
123	
140	
141	

化合物编号	结构
144	
149	
157	

和

[0758] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0759]

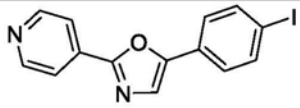
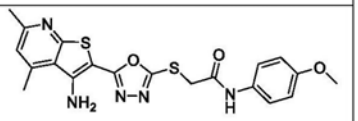
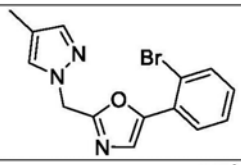
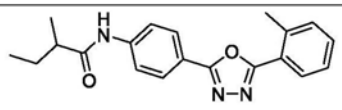
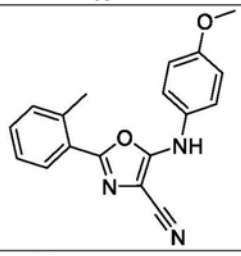
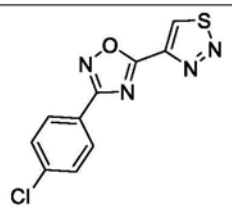
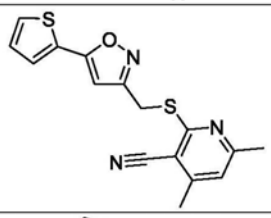
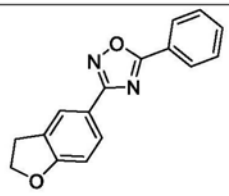
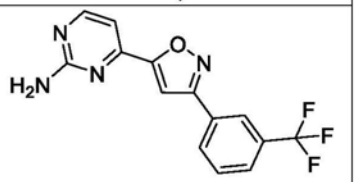
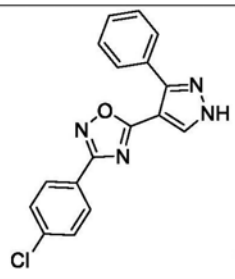
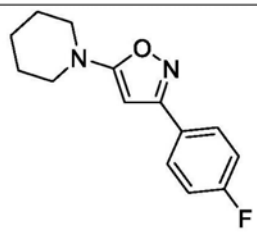
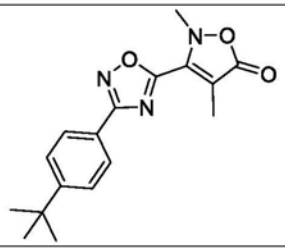
化合物编号	结构	化合物编号	结构
127A		134A	
128A		135A	
129A		136A	
130A		137A	
131A		138A	
132A		139A	
133A		140A	

[0760] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0761]

化合	结构	化合	结构

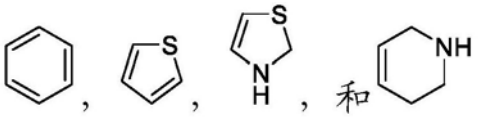
[0762]

物编号		物编号	
76B		82B	
77B		83B	
78B		84B	
79B		85B	
80B		86B	
81B		87B	

[0763] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯。

[0764] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯,且B为任选取代的单环,其选自苯、噻吩、2,3-二氢噻唑和1,2,3,6-四氢吡啶。

[0765] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯,且B为任选取代的单环,其选自:



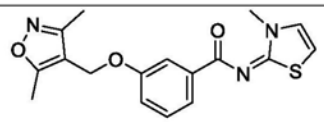
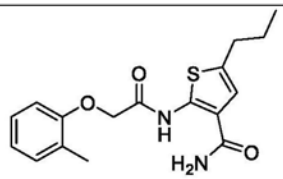
[0766] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯且C为任选取代的单环,其选自苯和异噁唑。

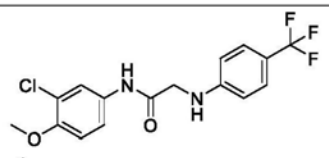
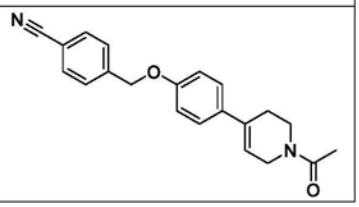
[0767] 在一些实施方案中,A为任选取代的苯且L_b选自共价键、*-C(O)-N=**、*-OCH$_2$C(O)NH-**和*-NHC(O)CH$_2$NH-**。

[0768] 在一些实施方案中，A为任选取代的苯且L_c为*-OCH_2-**。

[0769] 在一些实施方案中，所述化合物选自

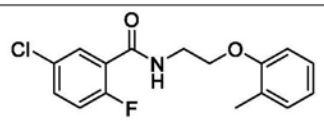
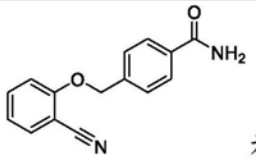
[0770]

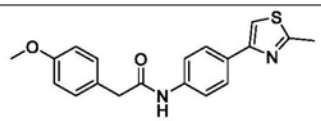
化合物编号	结构
118	
119	

化合物编号	结构
127	 和
143	

[0771] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0772]

化合物编号	结构
141A	
142A	 和

化合物编号	结构
143A	

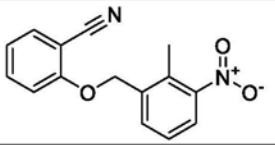
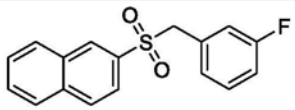
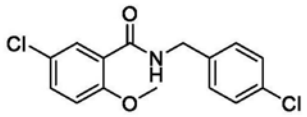
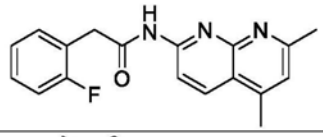
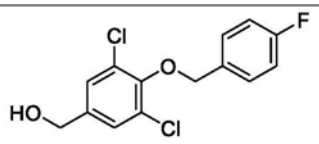
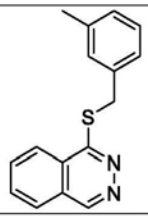
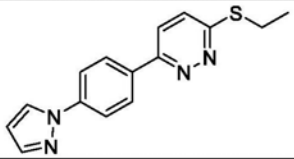
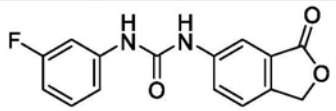
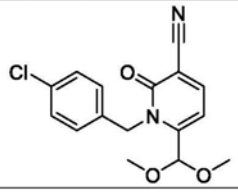
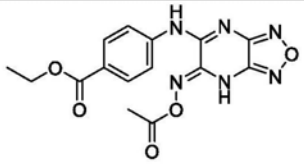
[0773] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0774]

化合物编号	结构

化合物编号	结构

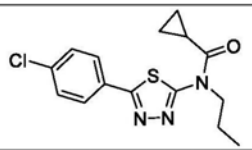
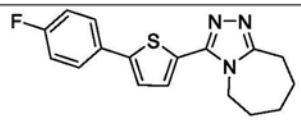
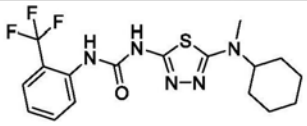
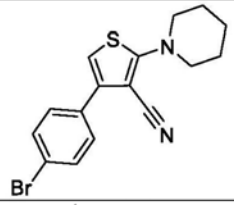
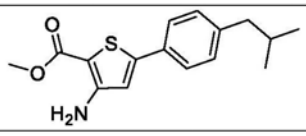
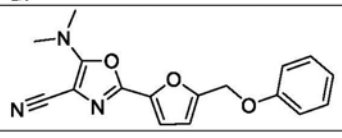
[0775]

88B		93B	
89B		94B	
90B		95B	
91B		96B	 和
92B		97B	

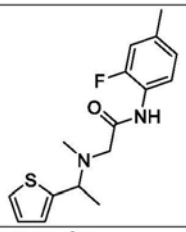
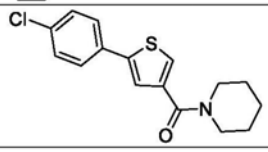
[0776] 在一些实施方案中,A为任选取代的单环5-元杂环,其包含1-3个选自氮、氧和硫的杂原子。

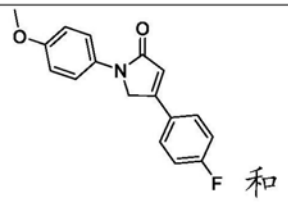
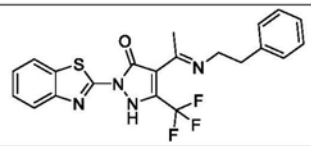
[0777] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0778]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
144A		149A	
145A		150A	
146A		151A	

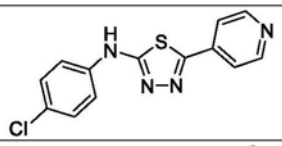
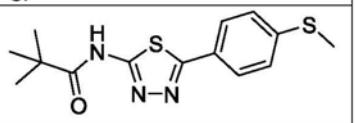
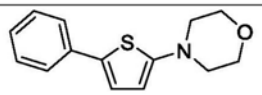
[0779]

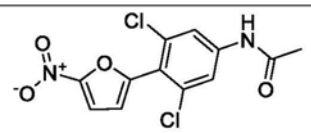
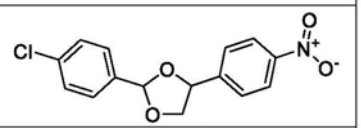
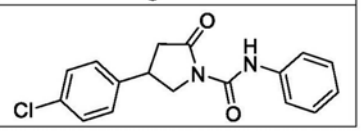
147A	
148A	

152A	 和
153A	

[0780] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0781]

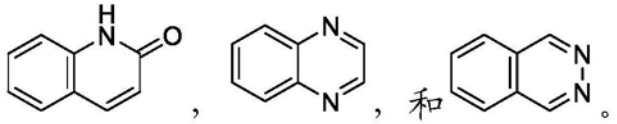
化合物编号	结构
98B	
99B	
100B	

化合物编号	结构
101B	
102B	
103B	

[0782] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环。

[0783] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪。

[0784] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自:

[0785] 

[0786] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪,且B为任选取代的单环,其选自苯和嘧啶。

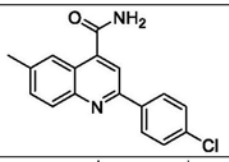
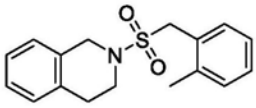
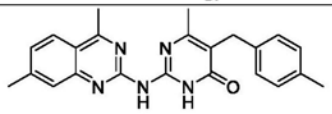
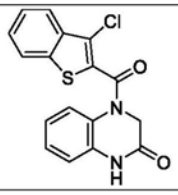
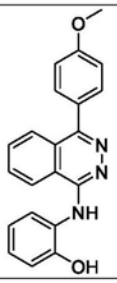
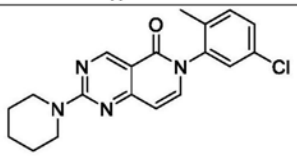
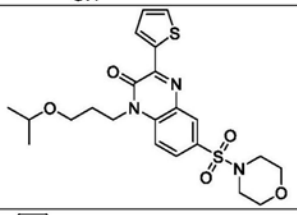
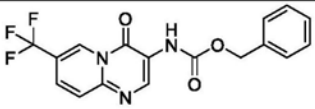
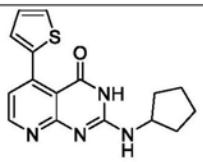
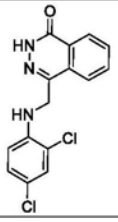
[0787] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且C为任选取代的苯。

[0788] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且L_b选自共价键和*-NH-**。

[0789] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子的双环10-元杂环,其选自喹诺酮、喹喔啉和酞嗪且L_c为共价键。

[0790] 在一些实施方案中,所述化合物选自

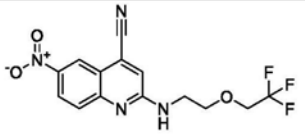
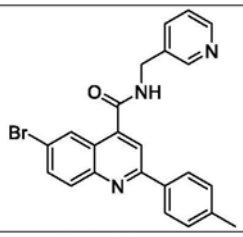
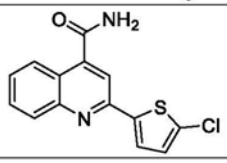
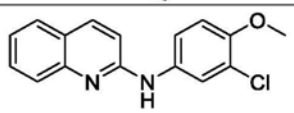
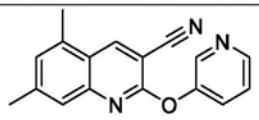
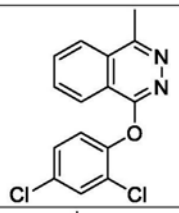
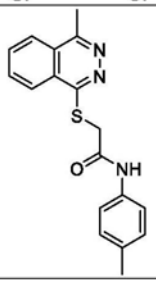
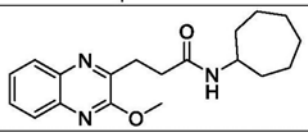
[0791]

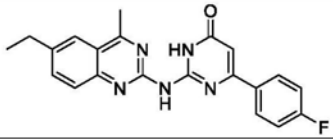
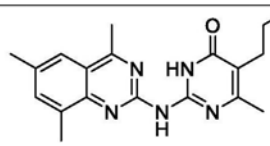
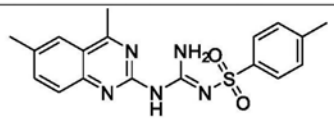
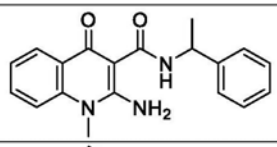
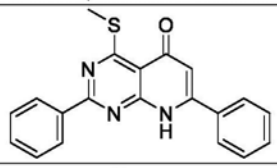
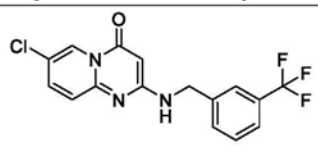
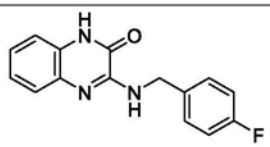
化合物编号	结构	化合物编号	结构
116		131	
124		132	
130		134	
128		151	 和
129		156	

[0792] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0793]

化合物编	结构	化合物编	结构

号	
154A	
155A	
156A	
157A	
158A	
159A	
160A	
161A	

号	
162A	
163A	
164A	
165A	
166A	
167A	 和
168A	

[0794]

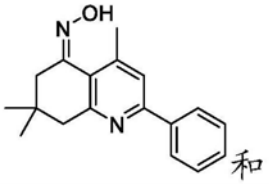
[0795] 在一些实施方案中,所述化合物选自

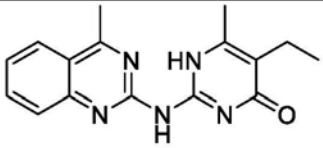
[0796]

化合物编号	结构

化合物编号	结构

[0797]

104B	

105B	

[0798] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环。

[0799] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且B为任选取代的单环,其选自苯和噻吩。

[0800] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且B为任选取代的苯并[b]噻吩。

[0801] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环,且C为任选取代的单环,其选自哌啶和吗啉。

[0802] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环且L_b选自共价键、*-NHC(O)OCH_2-**、*-CH_2NH-**、*-SO_2CH_2-**和*-C(O)-**。

[0803] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-3个氮杂原子的双环10-元杂环且L_c选自共价键和*-SO_2-**。

[0804] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环。

[0805] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

[0806] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环,且c为0。

[0807] 在一些实施方案中,A为任选取代的包含1-2个氮杂原子和1个硫杂原子的双环9-元杂环且L_b选自共价键、*-O-**和*-NHC(O)NH-**。

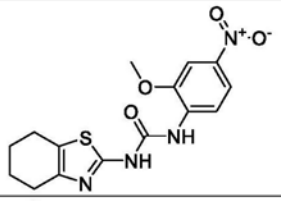
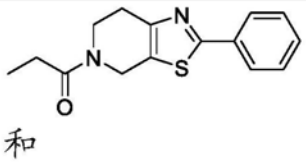
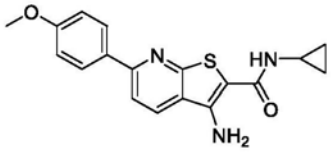
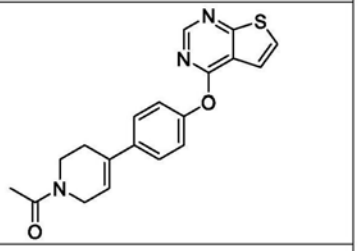
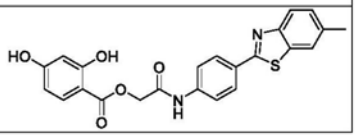
[0808] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0809]

化合物编号	结构

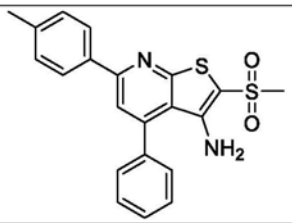
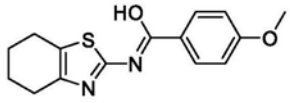
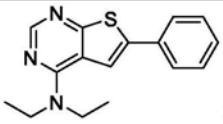
化合物编号	结构

[0810]

121		147	 和
136		150	
138			

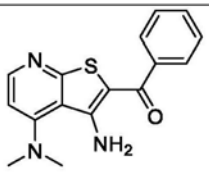
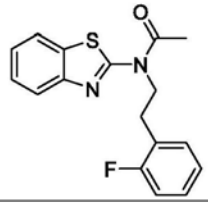
[0811] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0812]

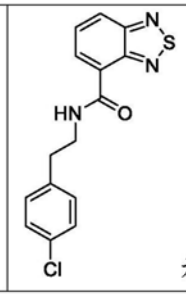
化合物编号	结构	化合物编号	结构
169A		171A	
170A	 和		

[0813] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0814]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
106B		108B	

[0815]

107B	 和		

[0816] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个选自N、O和S的杂原子的双环8-至10-元杂环。

[0817] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环。

[0818] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且B为任选取代的苯。

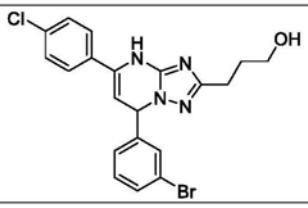
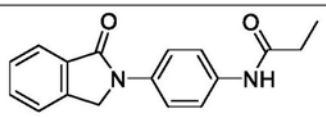
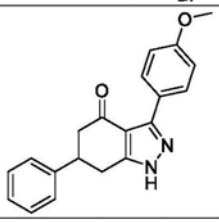
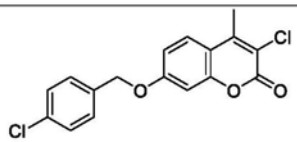
[0819] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环，且C为任选取代的苯。

[0820] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_b为共价键。

[0821] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个氮杂原子的双环9-元杂环且L_c为共价键。

[0822] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0823]

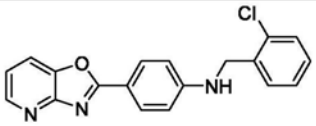
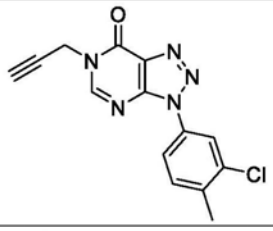
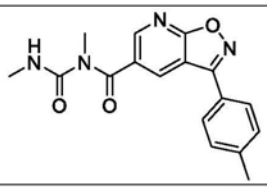
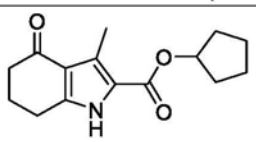
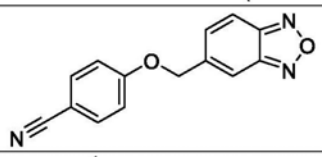
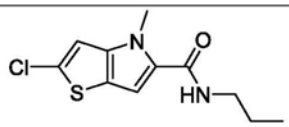
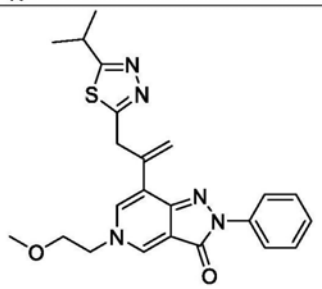
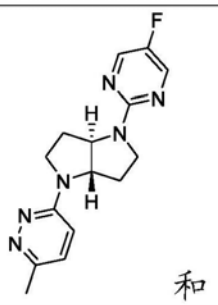
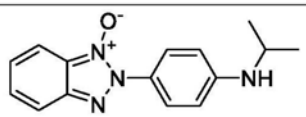
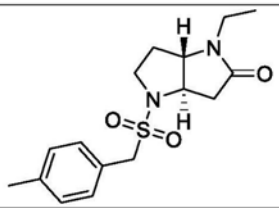
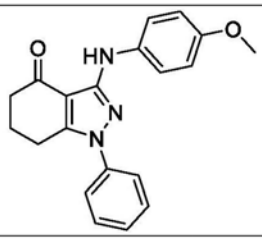
化合物编号	结构	化合物编号	结构
109		135	 和
117		137	

[0824] 在一些实施方案中，所述化合物选自

[0825]

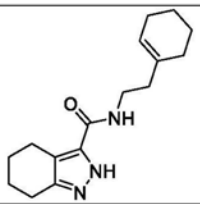
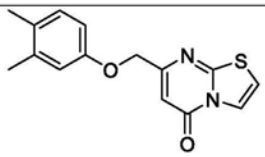
化合物编	结构	化合物编	结构

[0826]

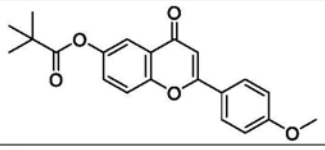
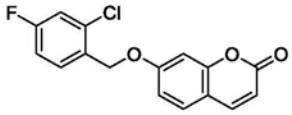
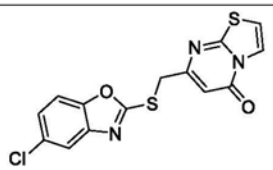
号		号	
172A		178A	
173A		179A	
174A		180A	
175A		181A	
176A		182A	
177A			

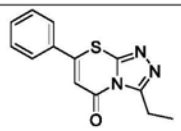
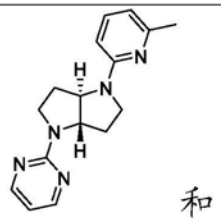
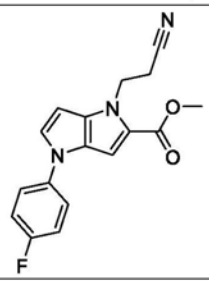
[0827] 在一些实施方案中,所述化合物选自

[0828]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
109B		113B	

[0829]

110B	
111B	
112B	

114B	
115B	 和
116B	

[0830] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1-4个选自氮、氧和硫的杂原子的三环11-至15-元环。

[0831] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子。

[0832] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子，且B为任选取代的单环，其选自苯和1,3,4-噁二唑。

[0833] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子且L_b为共价键。

[0834] 在一些实施方案中，A为任选取代的三环13-元环，其包含2个选自氮和硫的杂原子且c为0。

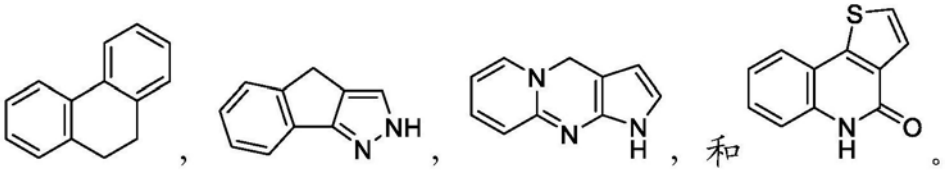
[0835] 在一些实施方案中，A为任选取代的包含1个氧杂原子的双环10-元杂环。

[0836] 在一些实施方案中，A为任选取代的2H-色烯且B为任选取代的苯。

[0837] 在一些实施方案中，A为任选取代的2H-色烯，B为任选取代的苯且L_b为*-OCH_2-**。

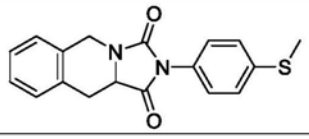
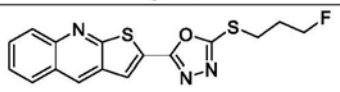
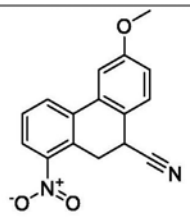
[0838] 在一些实施方案中，b为0，c为0且A为任选取代的三环，其选自：9,10-二氢菲、2,4-二氢茚并[1,2-c]吡唑、1,4-二氢吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和4,5-二氢噻吩并[3,2-c]喹诺酮。

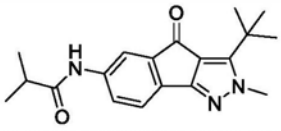
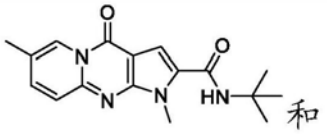
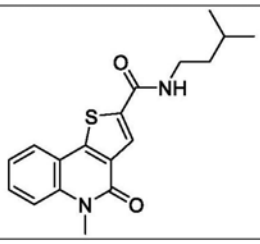
[0839] 在一些实施方案中，b为0，c为0且A为任选取代的三环，其选自：



[0840] 在一些实施方案中，所述化合物选自

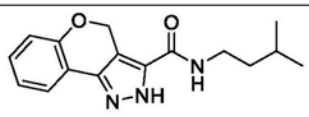
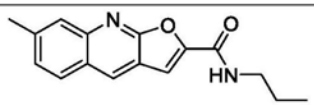
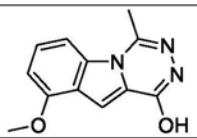
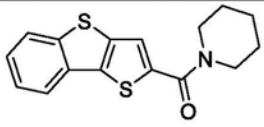
[0841]

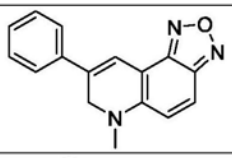
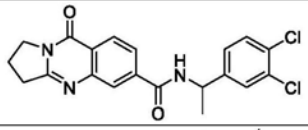
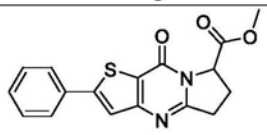
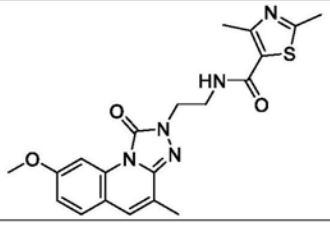
化合物编号	结构
120	
155	
152	

化合物编号	结构
148	
146	
145	

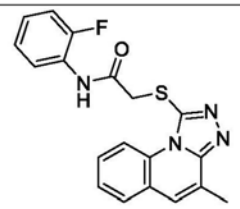
[0842] 在一些实施方案中,所述化合物选自

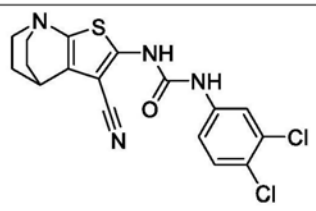
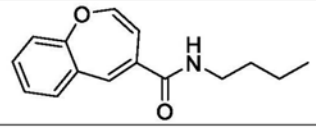
[0843]

化合物编号	结构
183A	
184A	
185A	
186A	

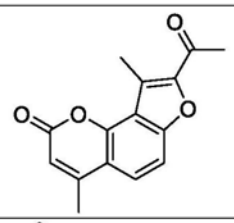
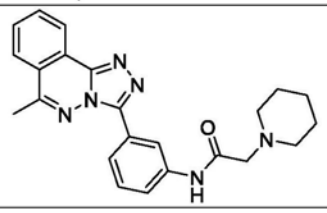
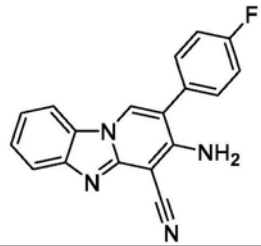
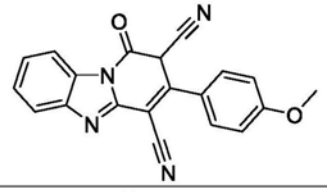
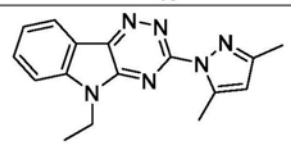
化合物编号	结构
188A	
189A	
190A	
191A	

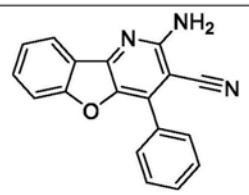
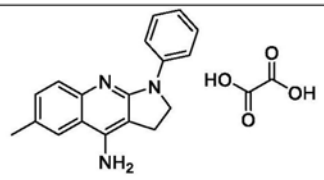
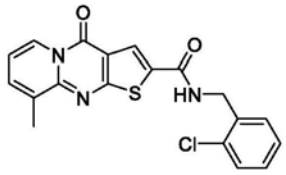
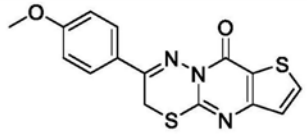
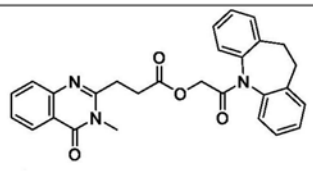
[0844]

187A	

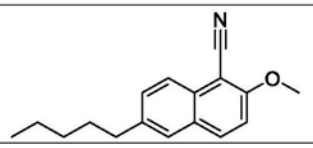
192A	 和
193A	

[0845] 在一些实施方案中,所述化合物选自

化合物编号	结构
118B	
119B	
120B	
121B	
122B	

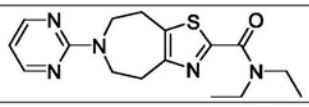
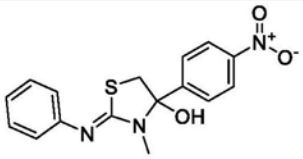
化合物编号	结构
123B	
124B	
125B	
126B	
127B	 和

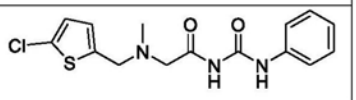
[0847]

117B	

[0848] 在一些实施方案中,所述化合物选自

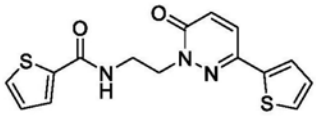
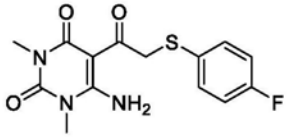
[0849]

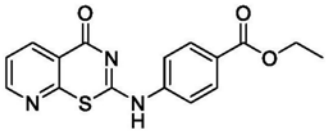
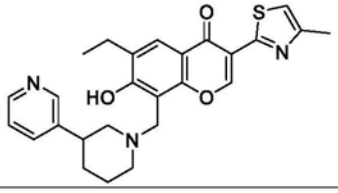
化合物编号	结构
133	
142	 和

化合物编号	结构
153	

[0850] 在一些实施方案中,所述化合物选自

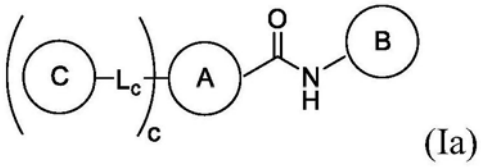
[0851]

化合物编号	结构
194A	
195A	

化合物编号	结构
196A	 和
197A	

[0852] 式(Ia)的化合物

[0853] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Ia)表示的化合物或其盐

[0854] 

(Ia)

[0855] 其中

[0856] A为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环;

[0857] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[0858] c为0或1;

[0859] C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

[0860] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C

(O)$NR_{cb}NR_{cb}C(O)$-**，其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

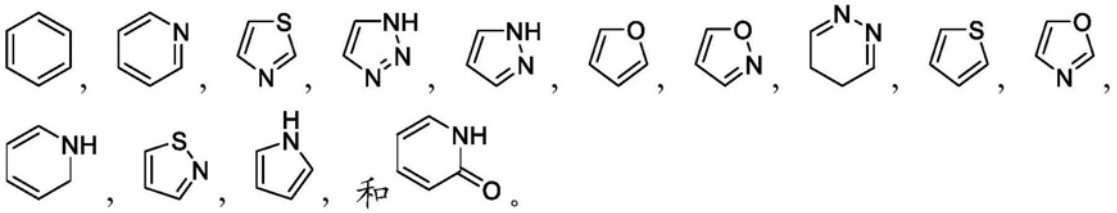
[0861] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；和

[0862] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

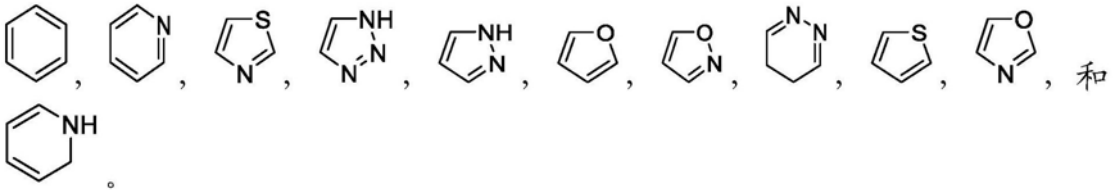
[0863] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑、2H-吡啶、噻唑、吡咯和吡啶酮。

[0864] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑、1,2,3-三唑、吡唑、呋喃、异噁唑、4H-哒嗪、噻吩、噁唑和2H-吡啶。

[0865] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自：

[0866] 

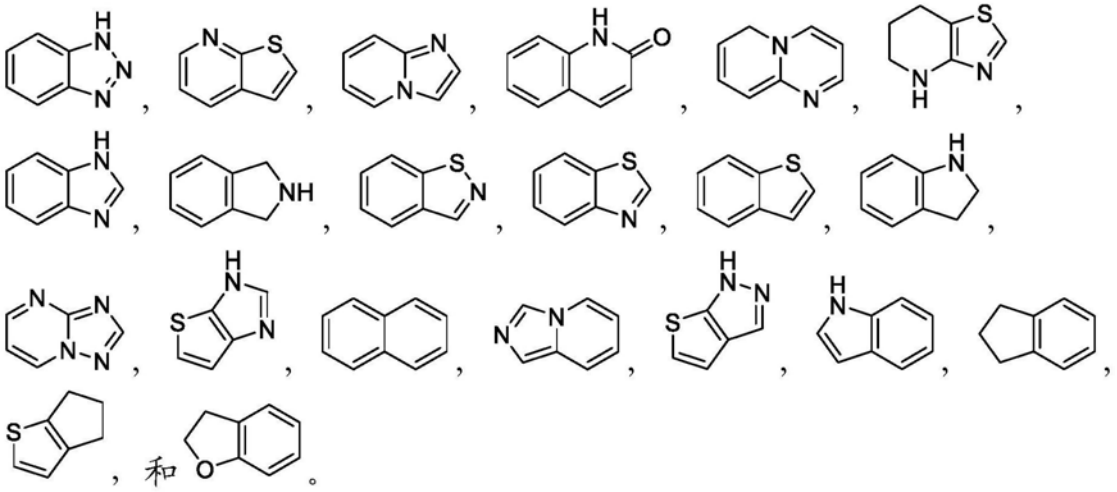
[0867] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的单环，其选自：

[0868] 

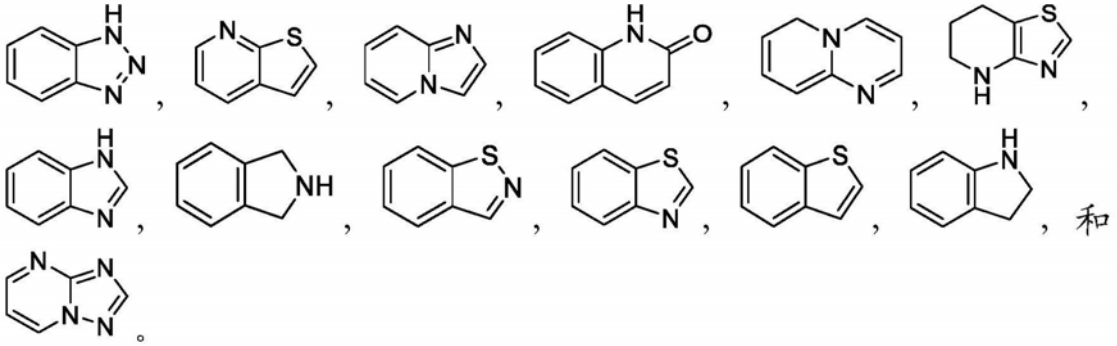
[0869] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶、萘、噻吩并[3,2-d]咪唑、咪唑并[1,5-a]吡啶、噻吩并[3,2-d]吡唑、吲哚、2,3-二氢-1H-茚、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩和2,3-二氢苯并呋喃。

[0870] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：苯并[d][1,2,3]三唑、噻吩并[2,3-b]吡啶、咪唑并[1,2-a]吡啶、喹诺酮、吡啶并[1,2-a]嘧啶、6,7-二氢-5H-噻唑并[4,5-b]吡啶、苯并[d]咪唑、异吲哚啉、苯并[d]异噻唑、苯并[d]噻唑、苯并[b]噻吩、吲哚啉和[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶。

[0871] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：

[0872] 

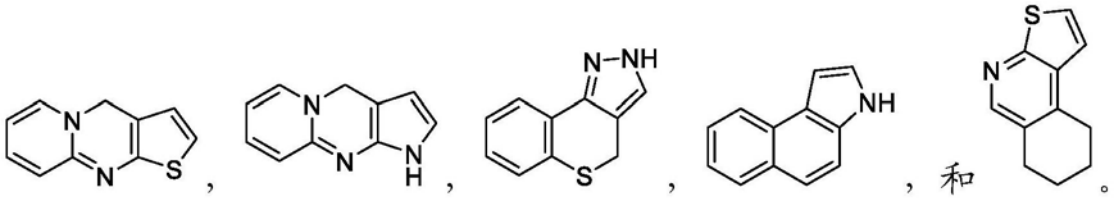
[0873] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的双环，其选自：

[0874] 

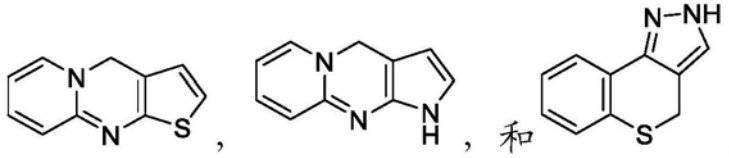
[0875] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶、2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑、3H-苯并[e]吲哚和6,7,8,9-四氢噻吩并[2,3-c]异喹啉。

[0876] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：4H-吡啶并[1,2-a]噻吩并[2,3-d]嘧啶、4H-吡啶并[1,2-a]吡咯并[2,3-d]嘧啶和2,4-二氢硫代色烯并[4,3-c]吡唑。

[0877] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：

[0878] 

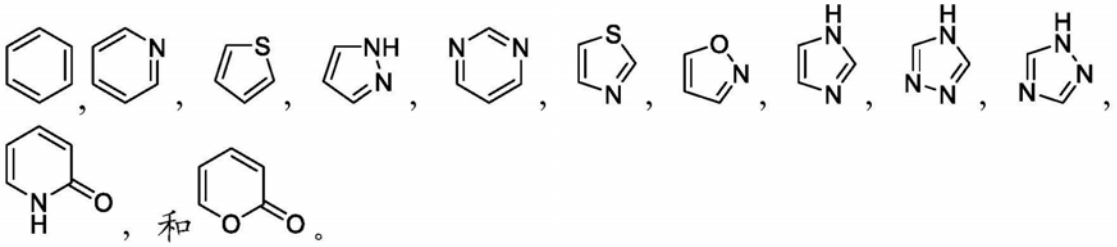
[0879] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A为任选取代的三环，其选自：

[0880] 

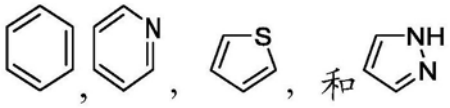
[0881] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑、噻吩、嘧啶、噻唑、异噁唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,3,4-三唑、吡啶-2-酮和吡喃-2-酮。

[0882] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡唑和噻吩。

[0883] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0884] 

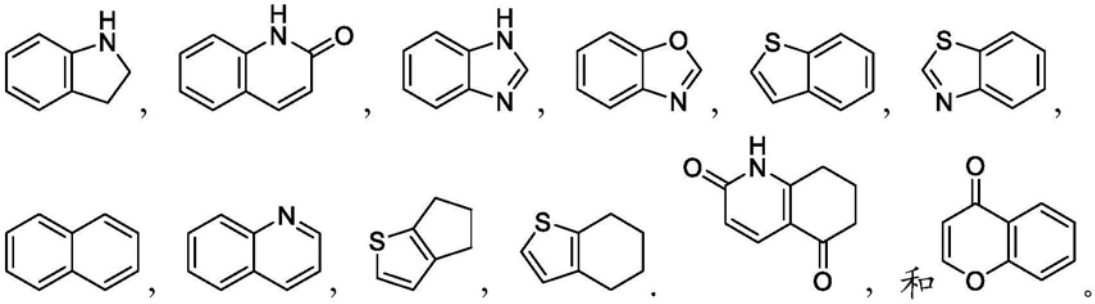
[0885] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0886] 

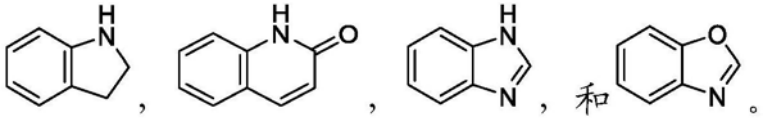
[0887] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑、苯并[d]噁唑、苯并[b]噻吩、苯并[d]噻唑、萘、喹诺酮、4H-色烯-4-酮、5,6-二氢-4H-环戊二烯并[b]噻吩、4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和7,8-2H-1-喹啉-2,5(6H)-二酮。

[0888] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：吲哚啉、喹诺酮、苯并[d]咪唑和苯并[d]噁唑。

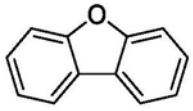
[0889] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[0890] 

[0891] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[0892] 

[0893] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的二苯并[b,d]呋喃。

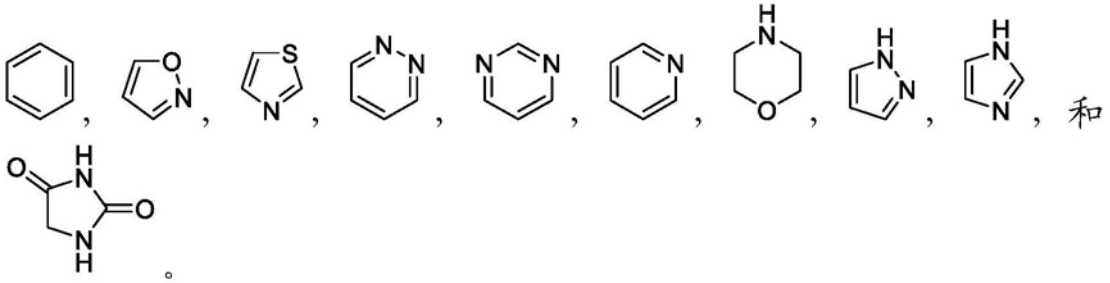
[0894] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且B为任选取代的  。

[0895] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且L_c选自共价键、*-NH-**和C_1-C_3烷基。

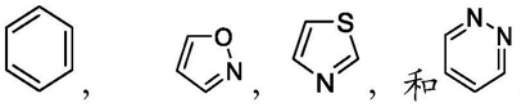
[0896] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪、噻唑、吡唑、咪唑、嘧啶、吡啶、吗啉和咪唑烷-2,4-二酮。

[0897] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自苯、异噁唑、哒嗪和噻唑。

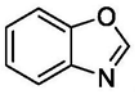
[0898] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[0899] 

[0900] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[0901] 

[0902] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的苯并[d]噁唑。

[0903] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且C为任选取代的  。

[0904] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A、B或A和B二者为任选取代的苯。

[0905] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A、B或A和B二者为任选取代的 。

[0906] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A或B为任选取代的噻吩。

[0907] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且A或B为任选取代的 。

[0908] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ia)表示且c为0。

[0909] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ia)且A任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0910] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ia)且A任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元

芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[0911] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ia)且B任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、-$C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[0912] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ia)且B任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[0913] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ia)且C任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、-$C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

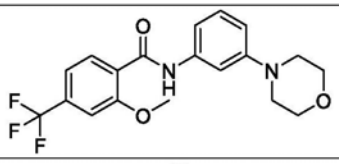
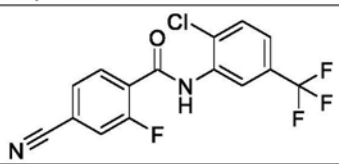
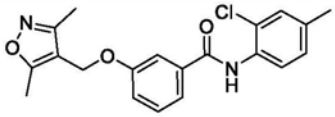
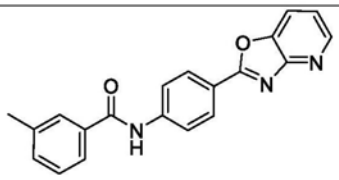
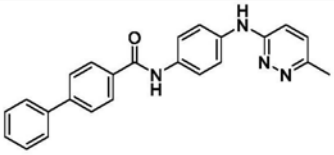
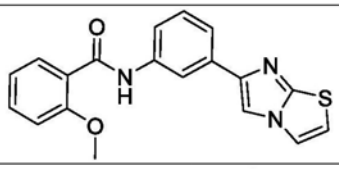
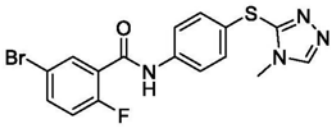
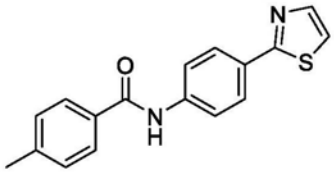
[0914] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ia)且C任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

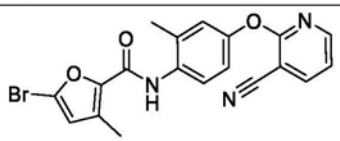
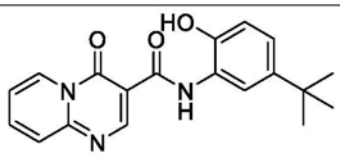
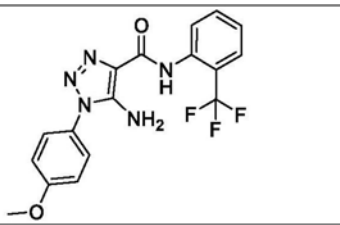
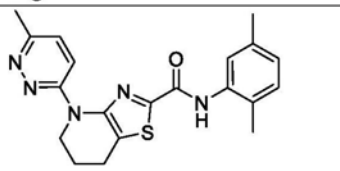
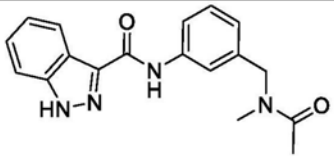
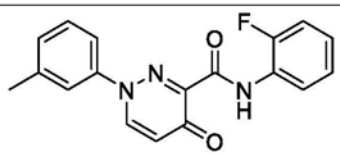
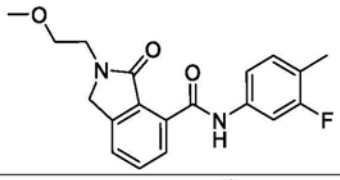
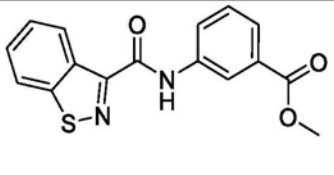
[0915] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1的化合物或其盐。

[0916] 在一些实施方案中,所述化合物为下表1的化合物或其盐:

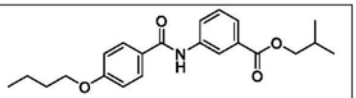
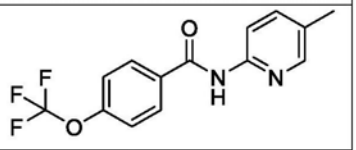
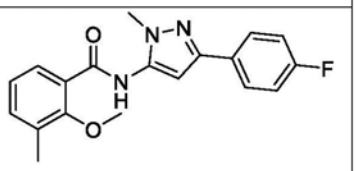
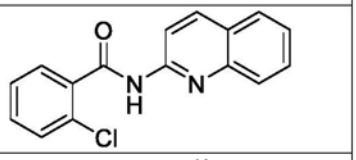
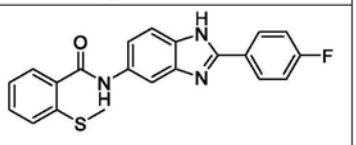
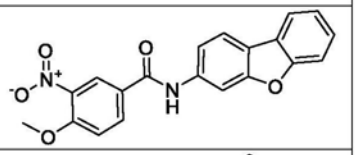
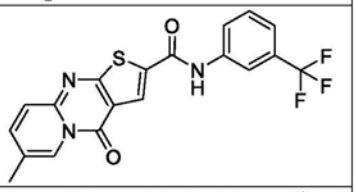
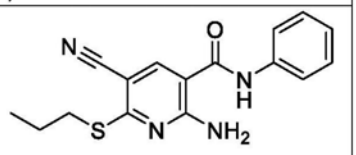
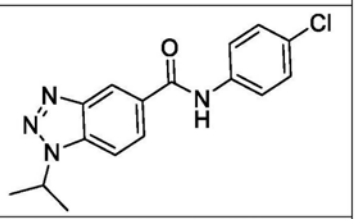
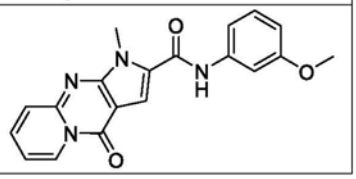
[0917] 表1:AHR拮抗剂

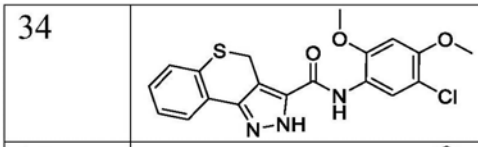
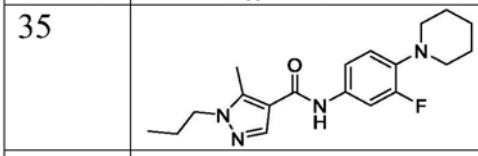
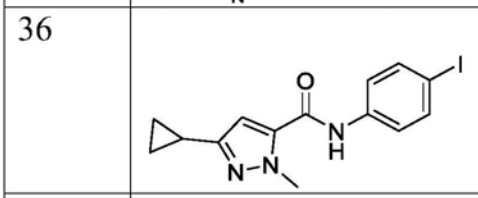
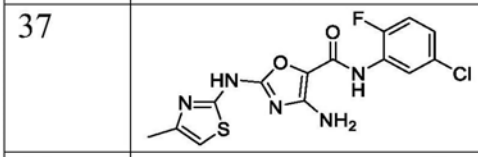
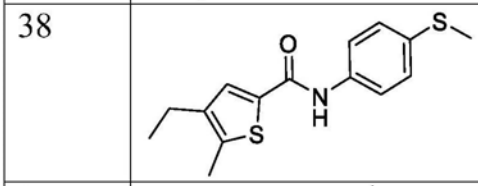
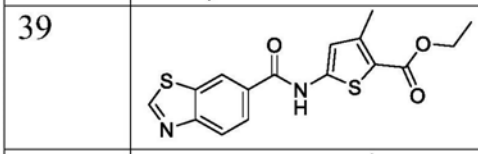
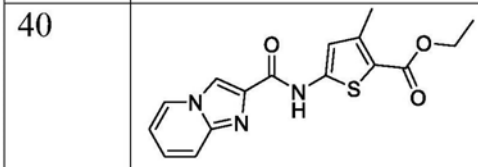
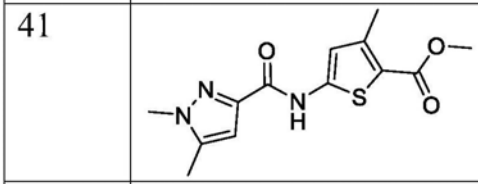
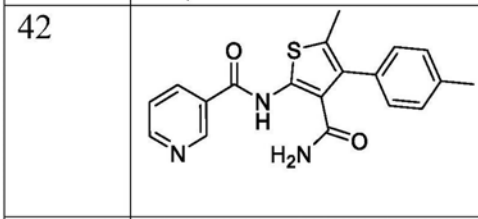
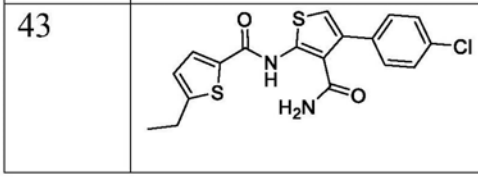
[0918]

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

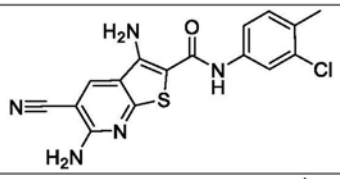
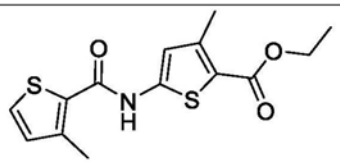
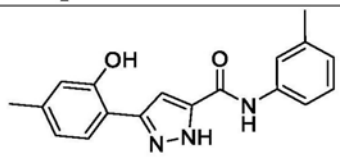
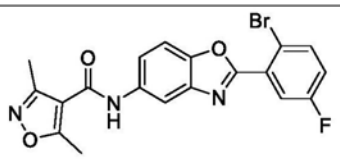
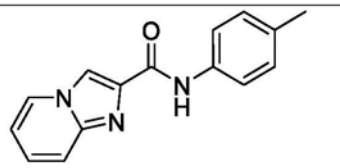
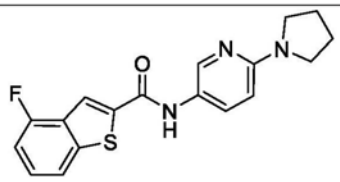
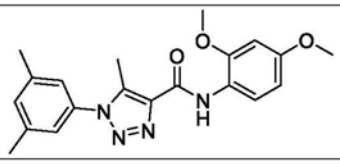
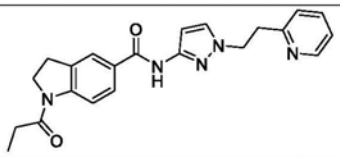
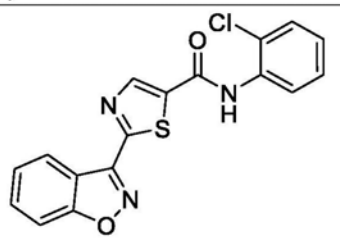
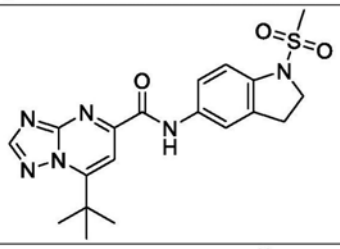
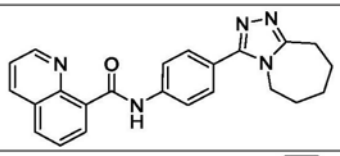
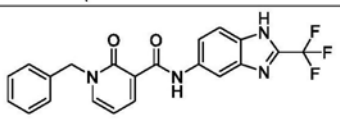
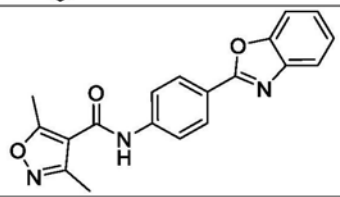
化合物编号	结构
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

[0919]

9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	
43	

[0920]

19		44	
20		45	
21		46	
22		47	
23		48	
24		49	
25			

[0921] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1A的化合物或其盐。

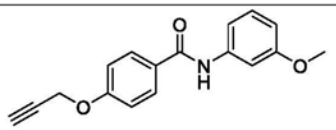
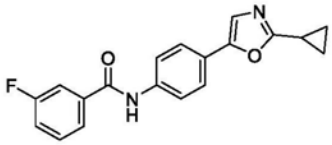
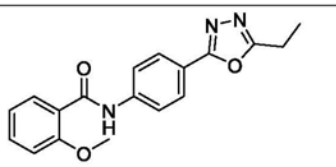
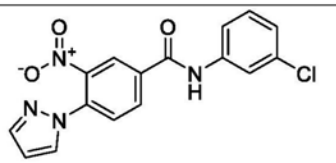
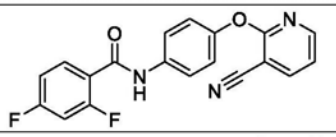
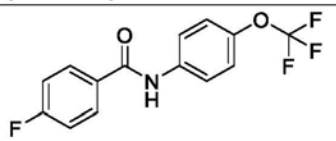
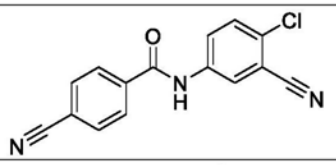
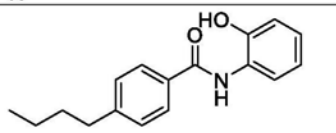
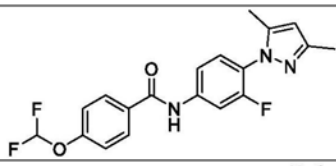
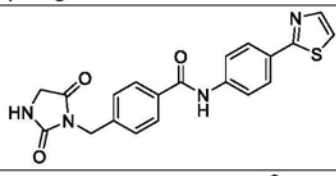
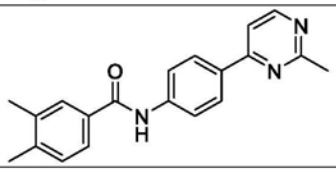
[0922] 在一些实施方案中,所述化合物为下表1A的化合物或其盐:

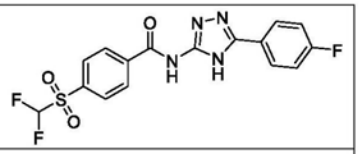
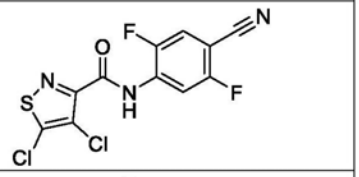
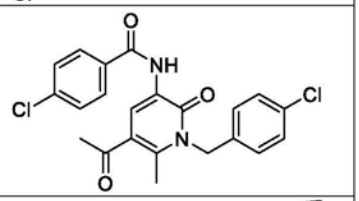
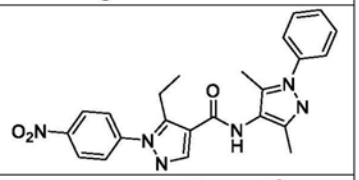
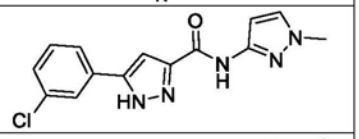
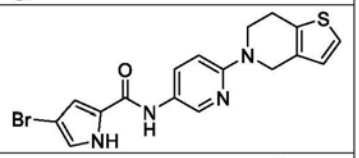
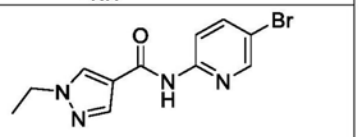
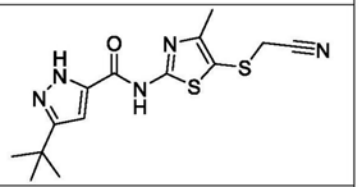
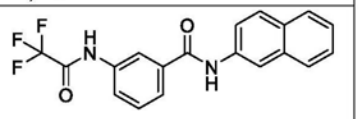
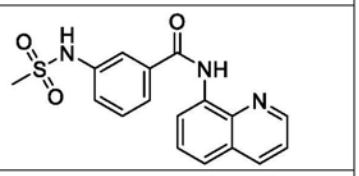
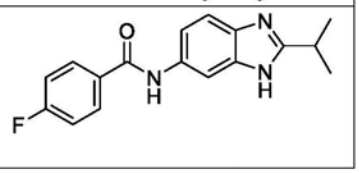
[0923] 表1A:AHR拮抗剂

[0924]

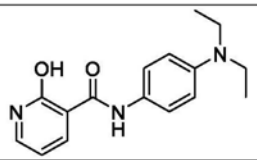
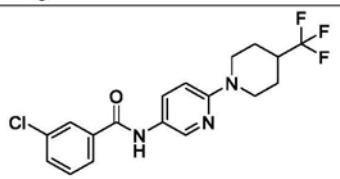
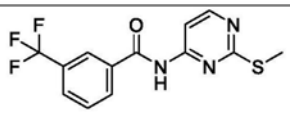
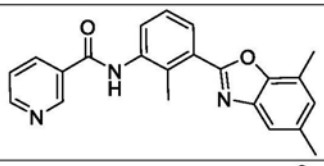
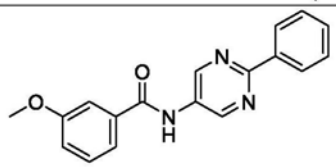
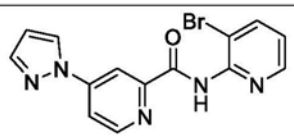
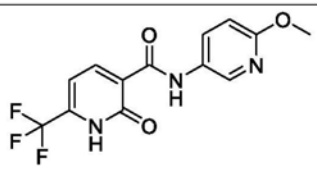
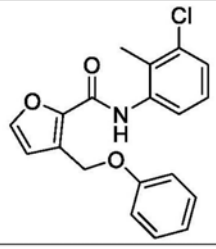
化合物编号	结构	化合物编号	结构

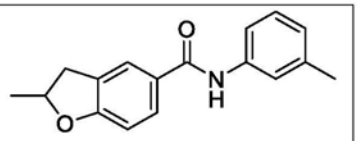
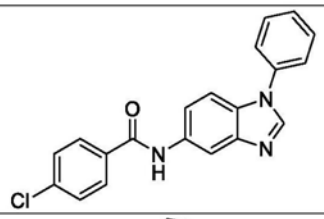
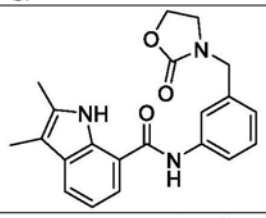
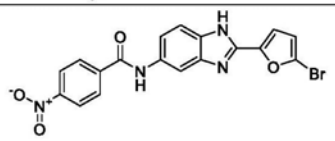
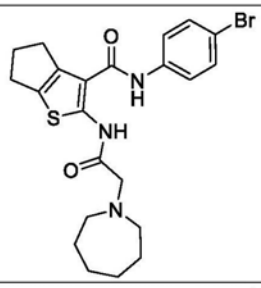
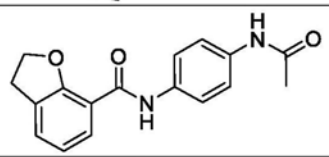
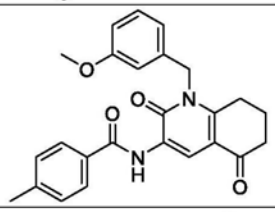
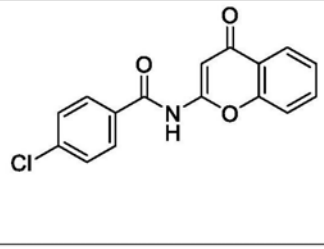
[0925]

1A	
2A	
3A	
4A	
5A	
6A	
7A	
8A	
9A	
10A	
11A	

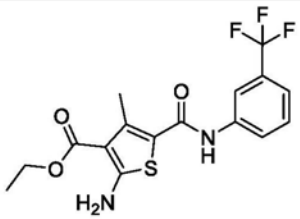
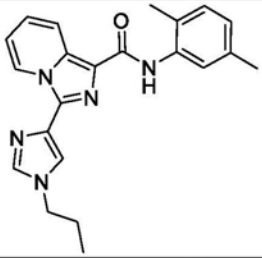
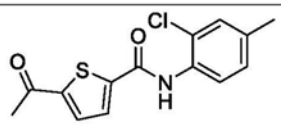
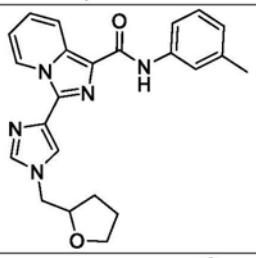
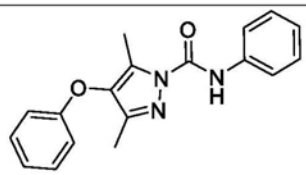
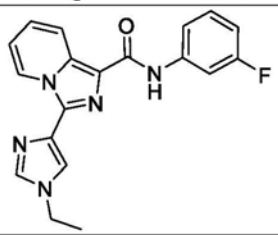
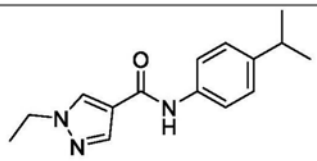
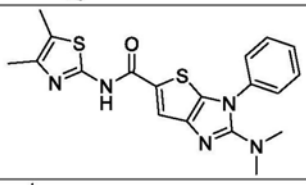
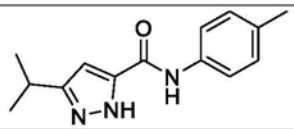
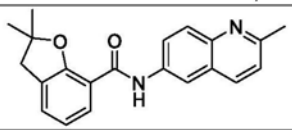
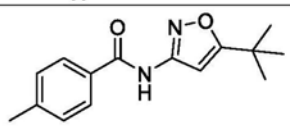
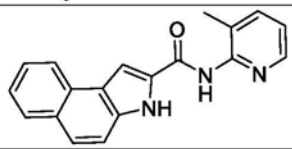
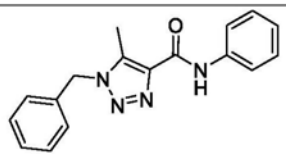
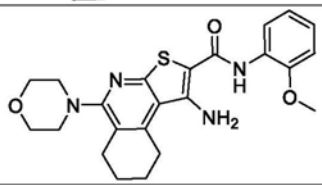
27A	
28A	
29A	
30A	
31A	
32A	
33A	
34A	
35A	
36A	
37A	

[0926]

12A	
13A	
14A	
15A	
16A	
17A	
18A	
19A	

38A	
39A	
40A	
41A	
42A	
43A	
44A	
45A	

[0927]

20A		46A	
21A		47A	
22A		48A	
23A		49A	
24A		50A	
25A		51A	
26A		52A	

[0928] 在一些实施方案中,式(Ia)表示的化合物为下表1B的化合物或其盐。

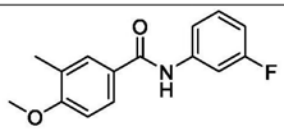
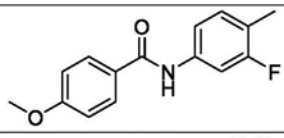
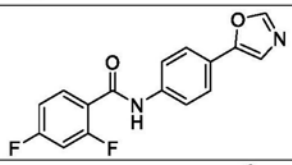
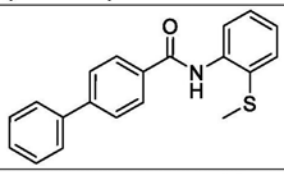
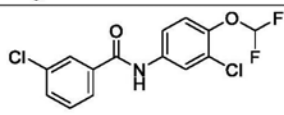
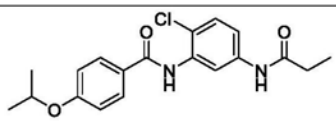
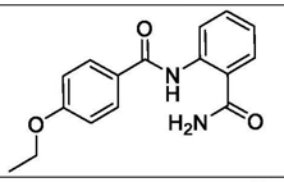
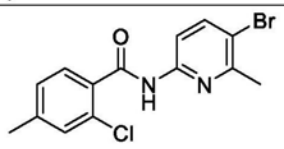
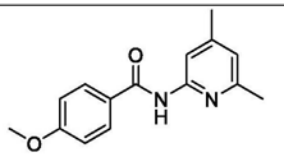
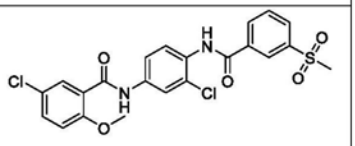
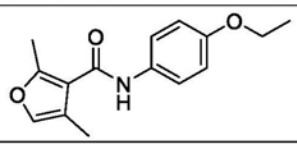
[0929] 在一些实施方案中,所述化合物为下表1B的化合物或其盐:

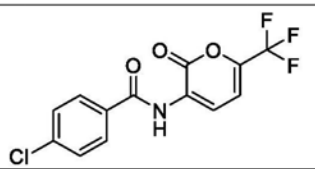
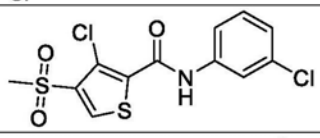
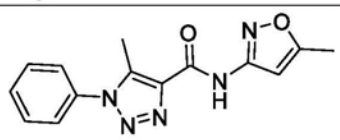
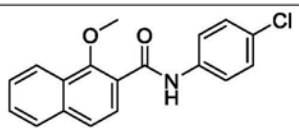
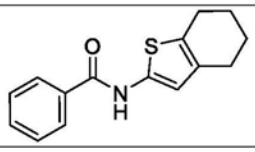
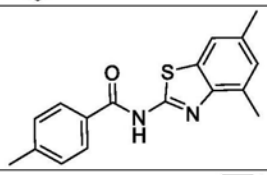
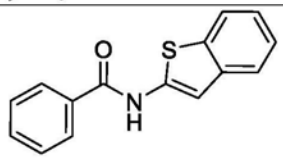
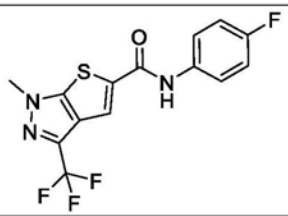
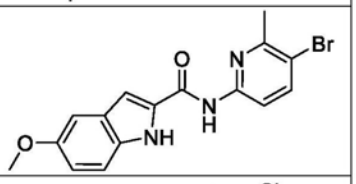
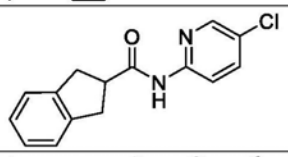
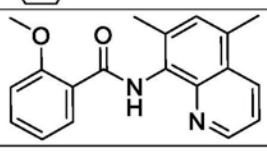
[0930] 表1B:AHR拮抗剂

[0931]

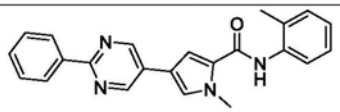
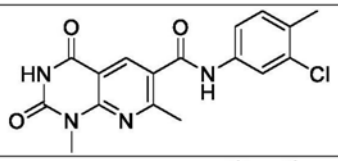
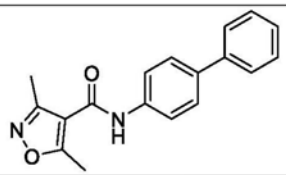
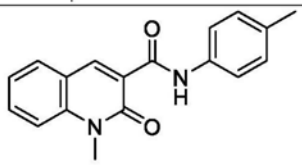
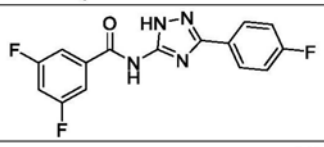
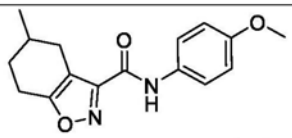
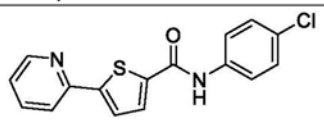
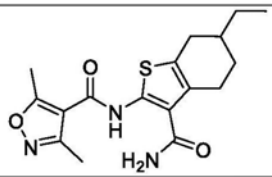
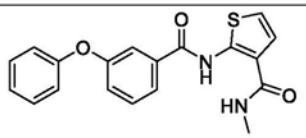
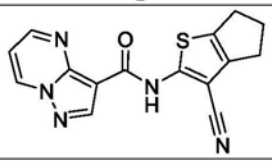
化合物编号	结构	化合物编号	结构

[0932]

1B	
2B	
3B	
4B	
5B	
6B	
7B	
8B	
9B	
10B	
11B	

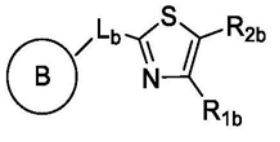
17B	
18B	
19B	
20B	
21B	
22B	
23B	
24B	
25B	
26B	
27B	

[0933]

12B		28B	
13B		29B	
14B		30B	
15B		31B	
16B		32B	

[0934] 式(Ib)的化合物

[0935] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Ib)表示的化合物或其盐

[0936]  (Ib)

[0937] 其中

[0938] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[0939] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和噻唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

[0940] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0941] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba},或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[0942] R_{1b}为氢或-L_c-C;

[0943] R_{2b}为氢、任选取代的吡唑环或$CONR_{3b}R_{4b}$,其中各个R_{3b}和R_{4b}独立地为氢或C_1-C_6烷

基；

[0944] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[0945] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和噻唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

[0946] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[0947] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基；和

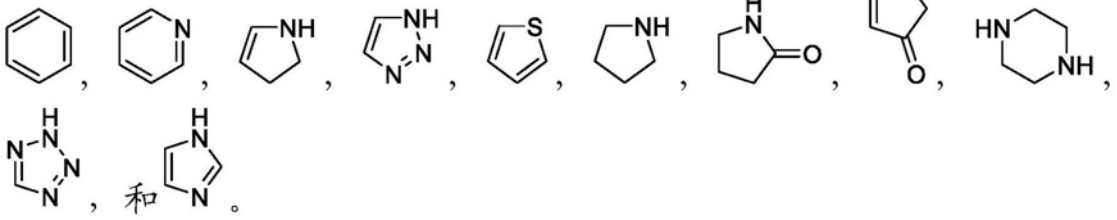
[0948] R_{1b}和R_{2b}不都为氢。

[0949] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且R_{1b}为氢。

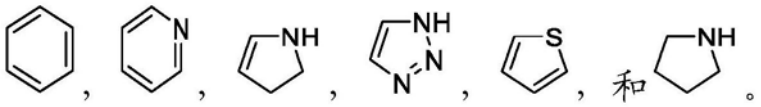
[0950] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷、噻吩、哌嗪、咪唑、四唑、吡咯烷-2-酮和1,2-二氢-3H-吡咯-3-酮。

[0951] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、2,3-二氢吡咯、1,2,3-三唑、吡咯烷和噻吩。

[0952] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自：

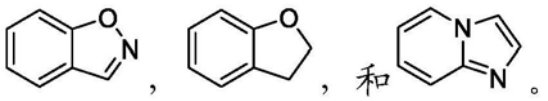
[0953] 

[0954] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[0955] 

[0956] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噁唑、2,3-二氢苯并呋喃和咪唑并[1,2-a]吡啶。

[0957] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且B为任选取代的单环，其选自

[0958] 

[0959] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-NR_{bb}C(O)-**。

[0960] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示且L_b为共价键。

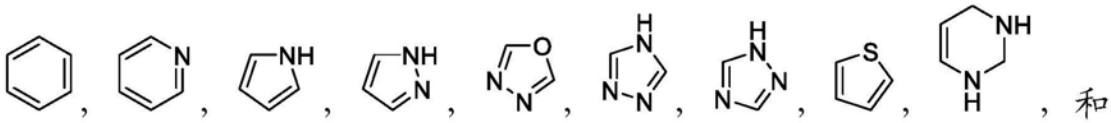
[0961] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且L_c为共价键。

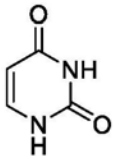
[0962] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ib)表示，R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑、1,3,4-噁二唑、4H-1,2,4-三唑、噻吩、1H-1,2,4-三唑、1,2,

3,4-四氢嘧啶和嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮。

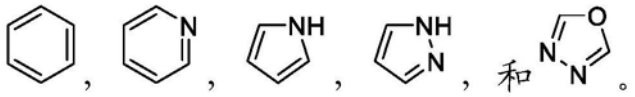
[0963] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环,其选自苯、吡啶、吡咯、吡唑和1,3,4-噁二唑。

[0964] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环,其选自:



[0965] 

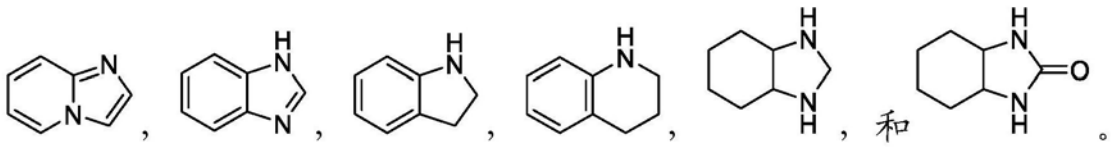
[0966] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的单环,其选自:

[0967] 

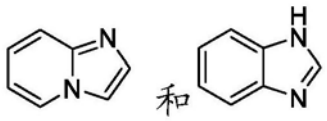
[0968] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环,其选自:咪唑并[1,2-a]吡啶、苯并[d]咪唑、吲哚啉、1,2,3,4-四氢喹啉、八氢-1H-苯并[d]咪唑和八氢-2h-苯并[d]咪唑-2-酮。

[0969] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环,其选自:咪唑并[1,2-a]吡啶和苯并[d]咪唑。

[0970] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环,其选自:

[0971] 

[0972] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且C为任选取代的双环,其选自:

[0973] 

[0974] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且B和C都为任选取代的单环,其选自苯和吡啶。

[0975] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Ib)表示,R_{1b}为-L_c-C且B和C都为任选取代的单环,其选自:

[0976]

[0977] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ib)且A任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-

OCF_3、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0978] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ib)且A任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0979] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ib)且B任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0980] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ib)且B任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0981] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ib)且C任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[0982] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ib)且C任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S

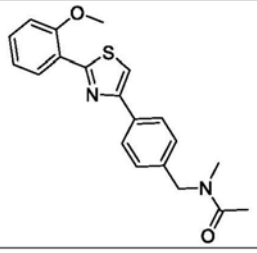
$(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

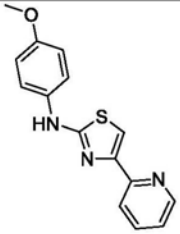
[0983] 在一些实施方案中，式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。

[0984] 在一些实施方案中，所述化合物为下表2的化合物或其盐：

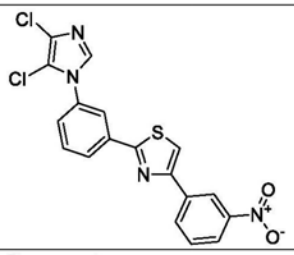
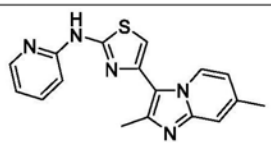
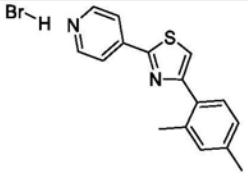
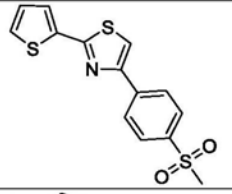
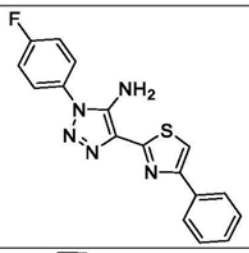
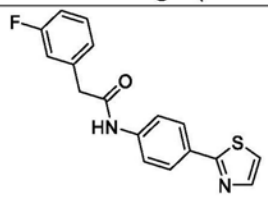
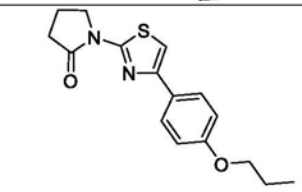
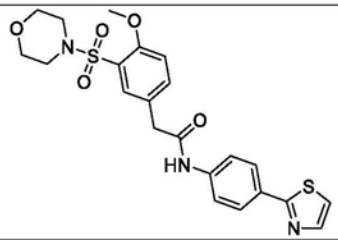
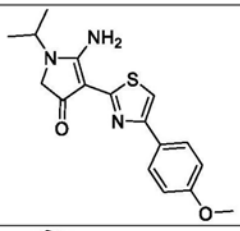
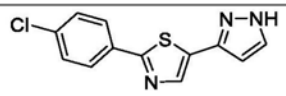
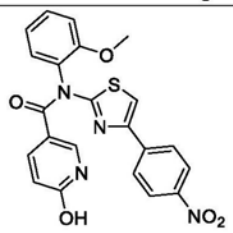
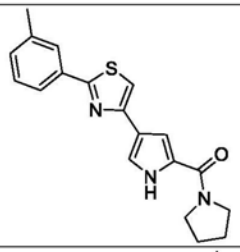
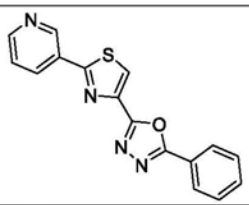
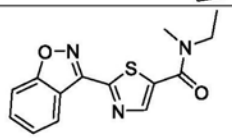
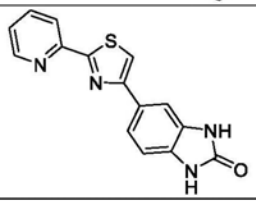
[0985] 表2：AHR拮抗剂

[0986]

化合物编号	结构
50	

化合物编号	结构
59	

[0987]

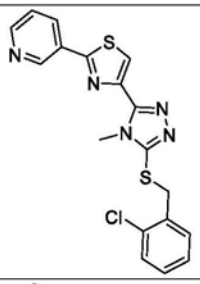
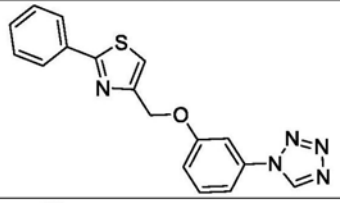
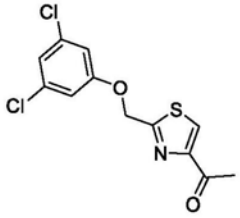
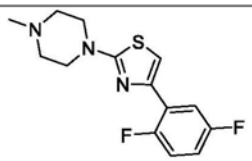
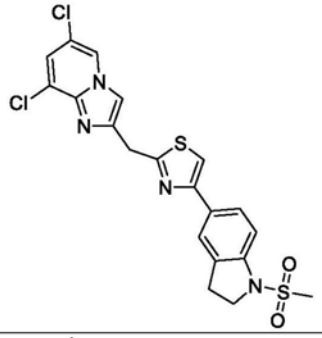
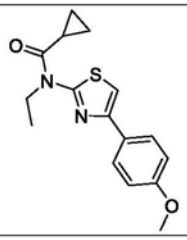
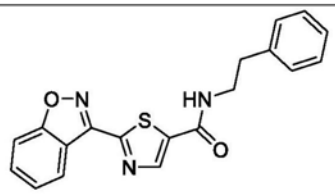
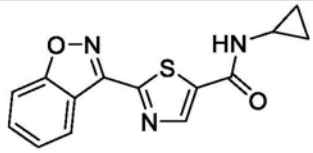
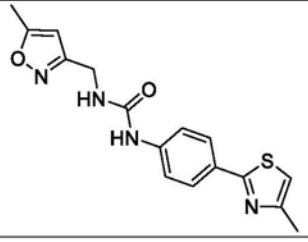
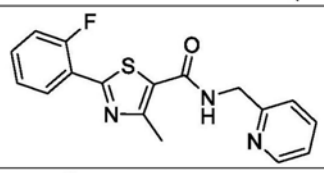
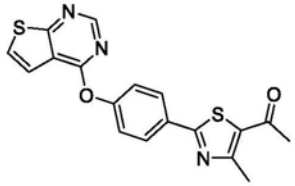
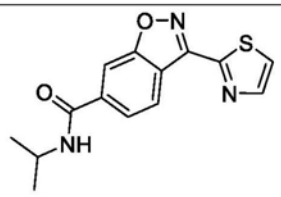
51		60	
52		61	
53		62	
54		63	
55		64	
56		126	
57		65	
58			

[0988] 在一些实施方案中,式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。

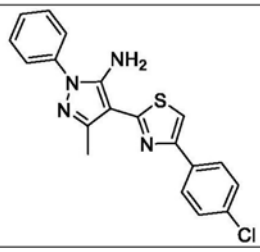
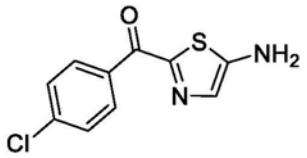
[0989] 在一些实施方案中,所述化合物为下表2A的化合物或其盐:

[0990] 表2A:AHR拮抗剂

[0991]

化合物编号	结构
53A	
54A	
55A	
56A	
57A	
58A	
60A	
61A	
62A	
63A	
64A	
65A	

[0992]

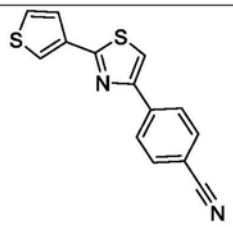
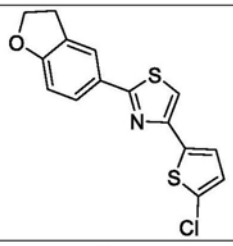
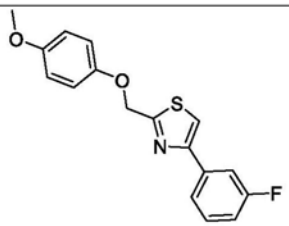
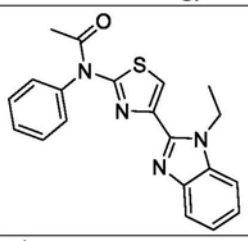
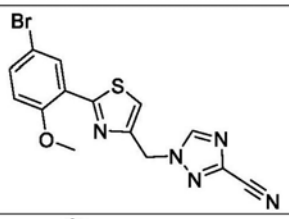
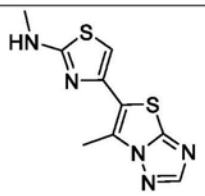
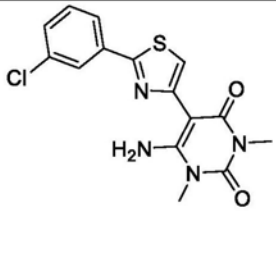
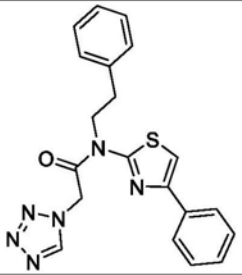
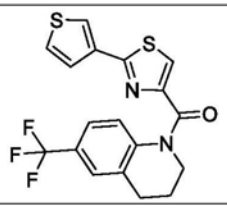
59A	
66A	

[0993] 在一些实施方案中,式(Ib)表示的化合物为下表2的化合物或其盐。

[0994] 在一些实施方案中,所述化合物为下表2B的化合物或其盐:

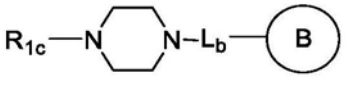
[0995] 表2B:AHR拮抗剂

[0996]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
33B		38B	
34B		39B	
35B		40B	
36B		41B	
37B			

[0997] 式(Ic)的化合物

[0998] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Ic)表示的化合物或其盐

[0999]  (Ic)

[1000] 其中

[1001] B为任选取代的单环、双环或三环，其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基；

[1002] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**，其中*表示L_b和哌嗪氮之间的连接且**表示L_b和B之间的连接；

[1003] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[1004] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基；

[1005] R_{1c}为-L_c-C、C(O)R_{2a}或C(O)OR_{2a}，其中各个R_{2a}为C_1-C_6烷基；

[1006] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[1007] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和哌嗪氮之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

[1008] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；和

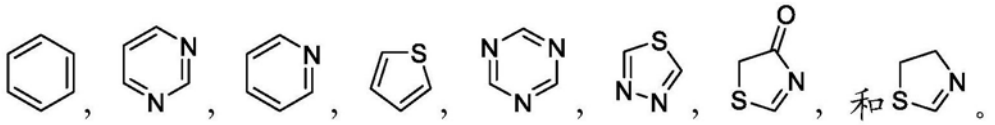
[1009] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

[1010] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且R_{1c}选自C(O)CH_3和C(O)OCH_2CH_3。

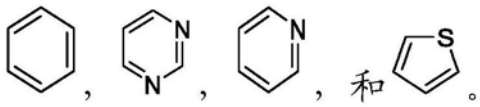
[1011] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶、噻吩、1,3,5-三嗪、1,3,4-噻二唑、4,5-二氢噻唑和噻唑-4(5H)-酮。

[1012] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、吡啶和噻吩。

[1013] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[1014] 

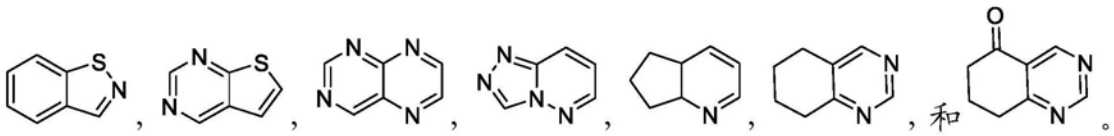
[1015] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[1016] 

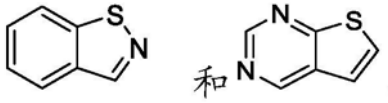
[1017] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑、噻吩并[2,3-d]嘧啶、蝶啶、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、5,6,7,8-四氢喹唑啉、7,8-二氢喹唑啉-5(6H)-酮和4a,6,7,7a.-四氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶。

[1018] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：苯并[d]异噻唑和噻吩并[2,3-d]嘧啶。

[1019] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[1020] 

[1021] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[1022] 

[1023] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且L_b选自共价键和*-SO_2-**。

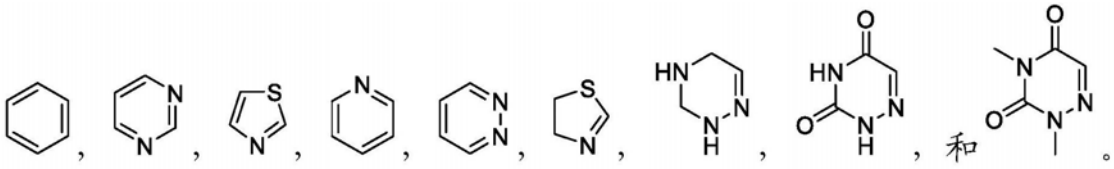
[1024] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示且L_b为共价键。

[1025] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1c}为-L_c-C且L_c选自共价键、*-C(O)-**、*-N=CH_2-**、*-C(O)NH-**。

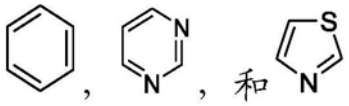
[1026] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶、噻唑、吡啶、哒嗪、4,5-二氢噻唑、2,3,4,5-四氢-1,2,4-三嗪、1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮和2,4-二甲基-1,2,4-三嗪-3,5(2H,4H)-二酮。

[1027] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自苯、嘧啶和噻唑。

[1028] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

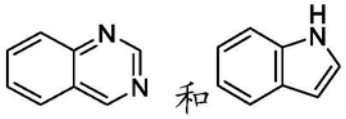
[1029] 

[1030] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-L_c-C且C为任选取代的单环，其选自：

[1031] 

[1032] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：喹唑啉和吲哚。

[1033] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ic)表示，R_{1a}为-Lc-C且C为任选取代的双环，其选自：

[1034]  和 。

[1035] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1036] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1037] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1038] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1039] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷

基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

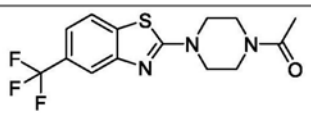
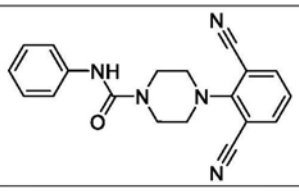
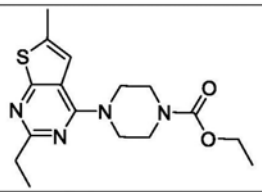
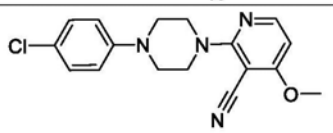
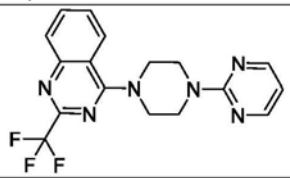
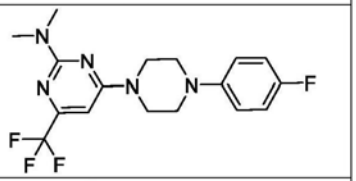
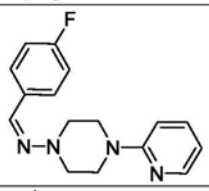
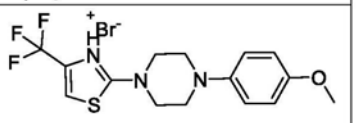
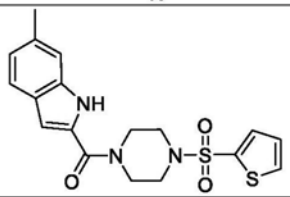
[1040] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ic)且C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1041] 在一些实施方案中，式(Ic)表示的化合物为下表3的化合物或其盐。

[1042] 在一些实施方案中，所述化合物为下表3的化合物或其盐：

[1043] 表3：AHR拮抗剂

[1044]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
74		79	
75		80	
76		81	
77		111	
78			

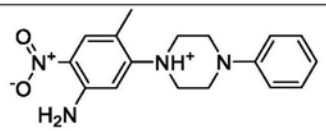
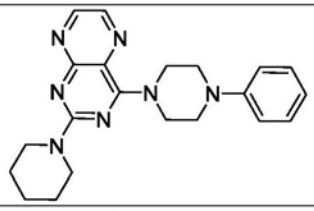
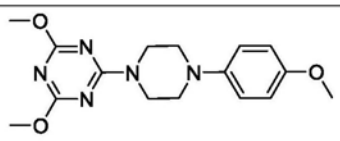
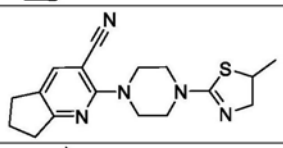
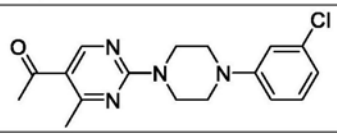
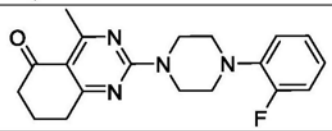
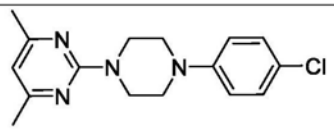
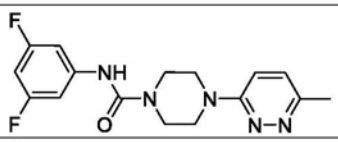
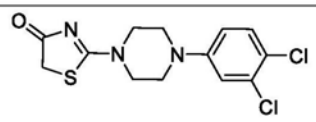
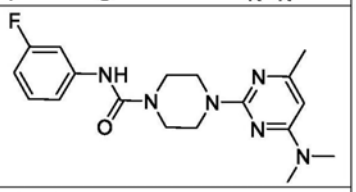
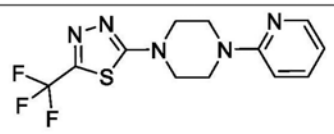
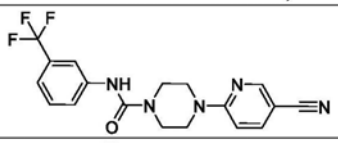
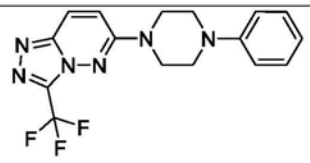
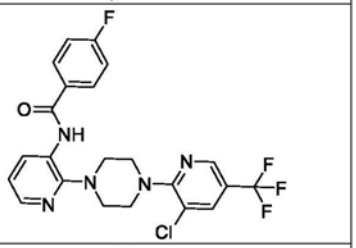
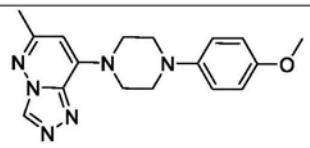
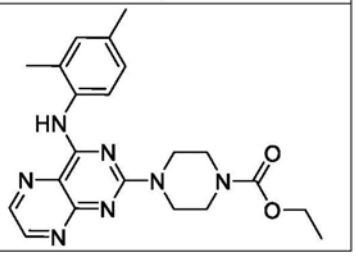
[1045]

[1046] 在一些实施方案中，式(Ic)表示的化合物为下表3A的化合物或其盐。

[1047] 在一些实施方案中，所述化合物为下表3A的化合物或其盐：

[1048] 表3A：AHR拮抗剂

[1049]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
67A		75A	
68A		76A	
69A		77A	
70A		78A	
71A		79A	
72A		80A	
73A		81A	
74A		82A	

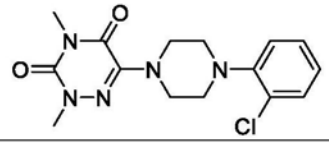
[1050]

[1051] 在一些实施方案中,式(Ic)表示的化合物为下表3B的化合物或其盐。

[1052] 在一些实施方案中,所述化合物为下表3B的化合物或其盐:

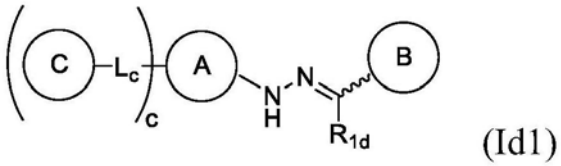
[1053] 表3B:AHR拮抗剂

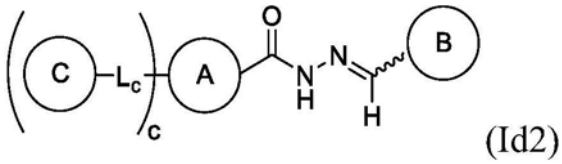
[1054]

化合物编号	结构
42B	

[1055] 式(Id1)或式(Id2)的化合物

[1056] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Id1)或式(Id2)表示的化合物

[1057]  (Id1)

[1058]  (Id2)

[1059] 其中

[1060] A为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至14-元饱和或不饱和的杂环;

[1061] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[1062] c为0或1;

[1063] C为任选取代的单环或双环,其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;

[1064] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**,其中*表示L_c和A之间的连接且**表示L_c和C之间的连接;

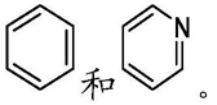
[1065] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[1066] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)Rcba,或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基;和

[1067] R_{1d}为氢或C_1-C_3烷基。

[1068] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示,c为1,L_c为共价键且C为任选取代的单环,其选自苯和吡啶。

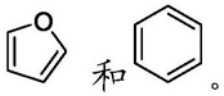
[1069] 在一些实施方案中,所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示,c为1,L_c为共价键且C为任选取代的单环,其选自:

[1070]  和。

[1071] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的单环，其选自苯和呋喃。

[1072] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯。

[1073] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的单环，其选自：

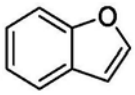
[1074]  和 。

[1075] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的

。

[1076] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的苯并呋喃。

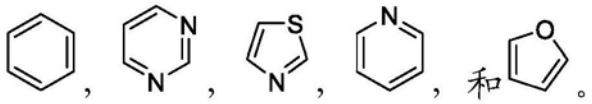
[1077] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且B为任选取代的

 。

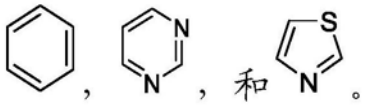
[1078] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环，其选自嘧啶、苯、噻唑、吡啶和呋喃。

[1079] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环，其选自嘧啶、苯和噻唑。

[1080] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环，其选自：

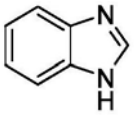
[1081] 

[1082] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的单环，其选自：

[1083] 

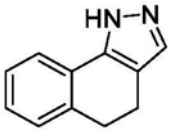
[1084] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的1H-苯并[d]咪唑。

[1085] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的

 。

[1086] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的4,5-二氢-1H-苯并[g]吲唑。

[1087] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Id1)或式(Id2)表示且A为任选取代的



[1088] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且A任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1089] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且A任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1090] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且B任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1091] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且B任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1092] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且C任选取代有以下一个或多个：$-CF_3$、$-OCF_3$、-CN、$-NO_2$、$-N(R)_2$、-OR、-SR、$-C(O)N(R)_2$、$-S(O)_2N(R)_2$、$-NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、$-S(CH_2)_nF$、$-S(O)_2R$、$-C(O)R$、$-C(O)OR$、$-N(R)C(O)R$、$-OC(O)N(R)_2$、$-(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、$-C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤

素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

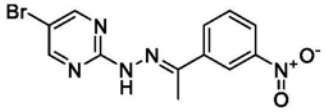
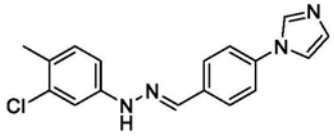
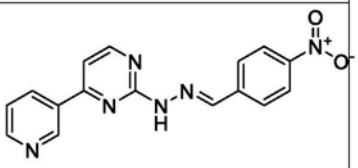
[1093] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Id1)或式(Id2)且C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)N$(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N$(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

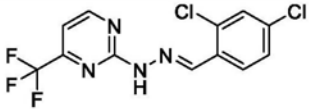
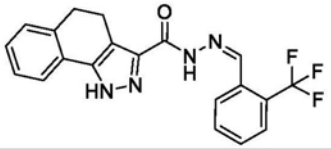
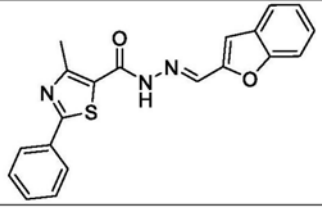
[1094] 在一些实施方案中，式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4的化合物或其盐。

[1095] 在一些实施方案中，所述化合物为下表4的化合物或其盐：

[1096] 表4：AHR拮抗剂

[1097]

化合物编号	结构
112	
98	
113	

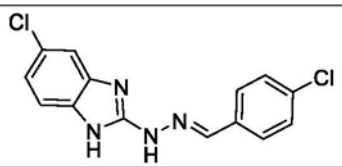
化合物编号	结构
114	
99	
115	

[1098] 在一些实施方案中，式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4A的化合物或其盐。

[1099] 在一些实施方案中，所述化合物为下表4A的化合物或其盐：

[1100] 表4A：AHR拮抗剂

[1101]

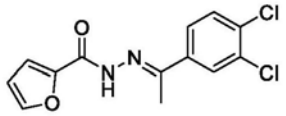
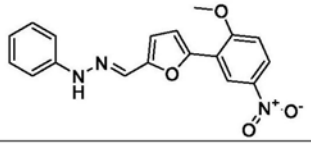
化合物编号	结构
83A	

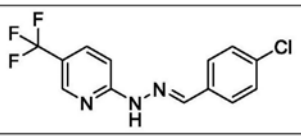
[1102] 在一些实施方案中，式(Id1)或式(Id2)表示的化合物为下表4B的化合物或其盐。

[1103] 在一些实施方案中，所述化合物为下表4B的化合物或其盐：

[1104] 表4B：AHR拮抗剂

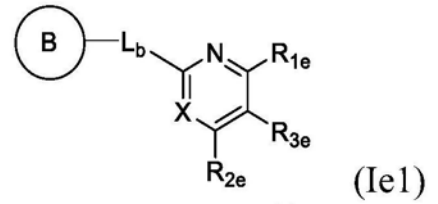
[1105]

化合物编号	结构
43B	
44B	

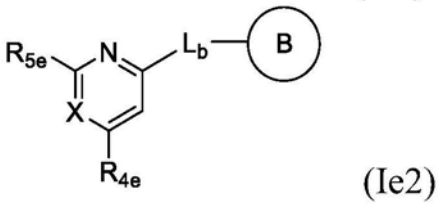
化合物编号	结构
45B	

[1106] 式(Ie1)和式(Ie2)的化合物

[1107] 在一些实施方案中,本公开涉及式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物

[1108] 

(Ie1)



(Ie2)

[1109] 其中

[1110] X为N或CR_{6e},其中R_{6e}为氢、卤素或-CN;

[1111] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[1112] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

[1113] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[1114] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[1115] R_{1e}为氢、-CF_3、或-L_c-C;

[1116] R_{2e}为氢、-CF_3,L_c-C、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3或-CN的6-元芳基;

[1117] R_{3e}为氢或当R_{1e}为氢且R_{2e}为氢时R_{3e}为L_c-C;

[1118] R_{4e}为氢或L_c-C；

[1119] R_{5e}为氢或L_c-C；

[1120] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[1121] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和吡啶或嘧啶碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

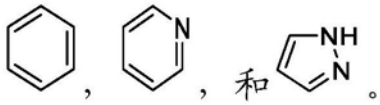
[1122] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；和

[1123] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

[1124] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)表示，其中X为N。

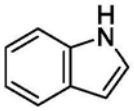
[1125] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的单环，其选自吡唑、苯和吡啶。

[1126] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[1127] 

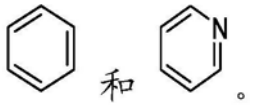
[1128] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的吲哚。

[1129] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且B为任选取代的



[1130] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且C为任选取代的单环，其选自苯和吡啶。

[1131] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[1132] 

[1133] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b选自共价键、*-NH-**和*-$NHCH_2$CH(OH)-**。

[1134] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示且L_b为共价键。

[1135] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c选自共价键、*-NH-**和*-SCH_2-**。

[1136] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(Ie1)或式(Ie2)表示，其中R_{1e}、R_{2e}、R_{3e}、R_{4e}和R_{5e}至少之一为L_c-C且L_c为共价键。

[1137] 在一些实施方案中，所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且A任选取代有以下一个或

多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[1138] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且A任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[1139] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且B任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[1140] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且B任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[1141] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且C任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、-NRS(O)$_2$R、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基,其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基,该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基;且各个n独立地为1至4的整数。

[1142] 在一些实施方案中,所述化合物为式(Ie1)或式(Ie2)且C任选取代有以下一个或多个:-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-N(R)$_2$、-OR、-SR、-C(O)N(R)$_2$、-S(O)$_2$N(R)$_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环

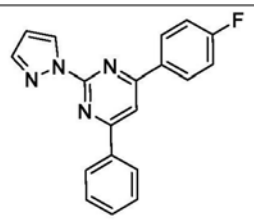
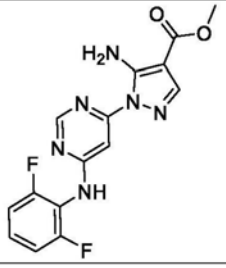
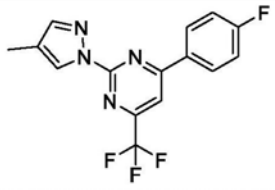
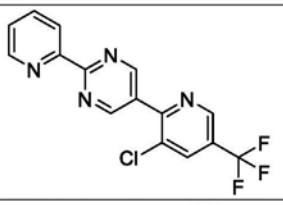
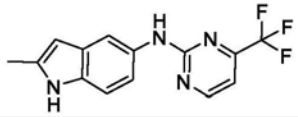
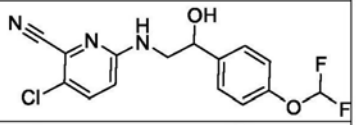
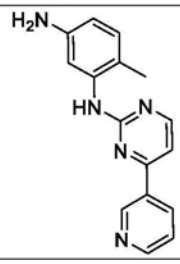
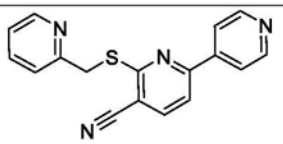
烷基、-S(CH$_2$)$_n$F、-S(O)$_2$R、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)N(R)$_2$、-(CH$_2$)$_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C$_1$-C$_6$烷基，其中各个R独立地选自H、C$_3$-C$_6$环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C$_1$-C$_6$烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1143] 在一些实施方案中，式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5的化合物或其盐。

[1144] 在一些实施方案中，所述化合物为下表5的化合物或其盐：

[1145] 表5：AHR拮抗剂

[1146]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
82		86	
83		87	
84		88	
85		89	

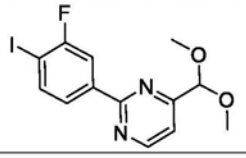
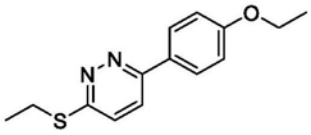
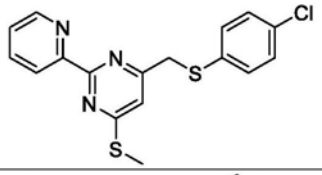
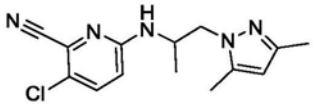
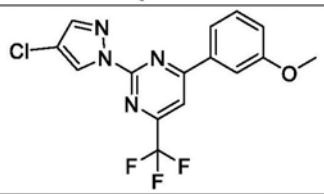
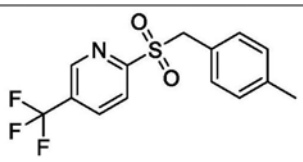
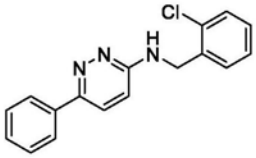
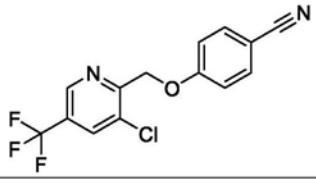
[1147]

[1148] 在一些实施方案中，式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5A的化合物或其盐。

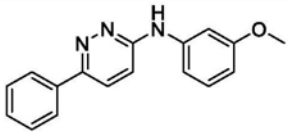
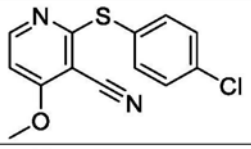
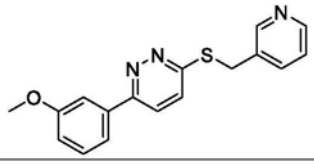
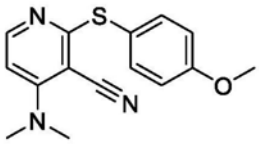
[1149] 在一些实施方案中，所述化合物为下表5A的化合物或其盐：

[1150] 表5A：AHR拮抗剂

[1151]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
84A		90A	
85A		91A	
86A		92A	
87A		93A	

[1152]

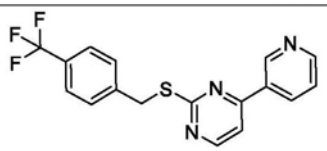
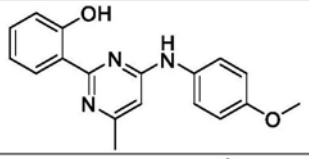
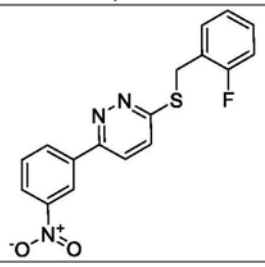
化合物编号	结构	化合物编号	结构
88A		94A	
89A		95A	

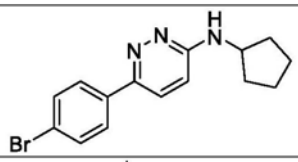
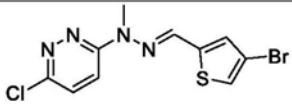
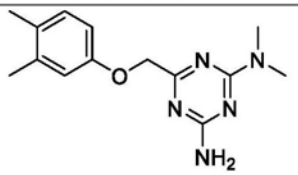
[1153] 在一些实施方案中,式(Ie1)或式(Ie2)表示的化合物为下表5B的化合物或其盐。

[1154] 在一些实施方案中,所述化合物为下表5B的化合物或其盐:

[1155] 表5B:AHR拮抗剂

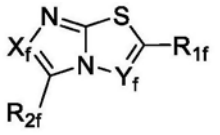
[1156]

化合物编号	结构
46B	
47B	
48B	

化合物编号	结构
49B	
50B	
51B	

[1157] 式(If)的化合物

[1158] 在一些实施方案中,本公开涉及式(If)表示的化合物

[1159]  (If)

[1160] 其中

[1161] X_f为N或CR_{3f},其中R_{3f}为氢、C_1-C_6烷基、或-L_b-B;

[1162] Y_f为N或CR_{4f},其中R_{4f}为氢或C_1-C_6烷基;

[1163] B为任选取代的单环、双环或三环,其选自6-至14-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5至14元饱和或不饱和的杂环基;

[1164] L_b为共价键、*-O-**、*-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)NR_{bb}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*=N-**、*-N=**、*=N-C(O)-**、*-C(O)-N=**、*-O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-O-**、*-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-(O)-**、*-O-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-S-R_{ba}-**、*-R_{ba}-S-**、*-SO_2-R_{ba}-**、*-R_{ba}-SO_2-**、*-NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}-**、*-C(O)NR_{bb}-N=CR_{bb}-**、*-CR_{bb}=N-NR_{bb}C(O)-**、*-O-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*NR_{bb}C(O)-R_{ba}-O-**、*-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)O-R_{ba}-**、*-R_{ba}-OC(O)NR_{bb}-**、*-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-C(O)NR_{bb}-C(O)NR_{bb}-**、*-NR_{bb}C(O)-NR_{bb}C(O)-R_{ba}-NR_{bb}-R_{ba}-**,其中*表示L_b和咪唑并[2,1-b]噻唑或咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_b和B之间的连接;

[1165] 各个R_{ba}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{baa}、-$NR_{baa}R_{baa}$的C_1-C_3烷基,其中各个R_{baa}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[1166] 各个R_{bb}独立地为H、-C(O)R_{bba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{bba}、或-$NR_{bba}R_{bba}$的6-至10-元芳基,其中各个R_{bba}独立地为H或C_1-C_6烷基;

[1167] R_{1f}为CF_3、C_1-C_6烷基、-L_b-B或C(O)NHR_{5f}，其中R_{5f}为C_1-C_3烷基；

[1168] 当X_f为CR_{3f}时R_{2f}为氢或-L_b-B；

[1169] 当X_f为N时R_{2f}为氢或-L_c-C；

[1170] C为任选取代的单环或双环，其选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；

[1171] L_c为共价键、*-NR_{cb}-**、*-R_{ca}-**、*-C(O)-**、*-SO_2-**、*-N=CR_{cb}-**、*-CR_{cb}=N-**、*-C(O)NR_{cb}-**、*-NR_{cb}C(O)-**、*-S-R_{ca}-**、*-R_{ca}-S-**、*-O-R_{ca}-**、*-R_{ca}-O-**、*-C(O)$NR_{cb}NR_{cb}$C(O)-**，其中*表示L_c和[1,2,4]三唑并[3,4-b][1,3,4]噻二唑碳之间的连接且**表示L_c和C之间的连接；

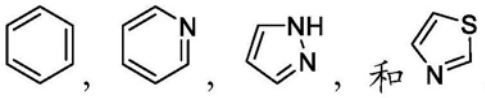
[1172] 各个R_{ca}独立地为H或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{caa}、或-$NR_{caa}R_{caa}$的C_1-C_3烷基，其中各个R_{caa}独立地为H或C_1-C_6烷基；和

[1173] 各个R_{cb}独立地为H、-C(O)R_{cba}、或任选取代有一个或多个卤素、-CF_3、-CN、-OR_{cba}、或-$NR_{cba}R_{cba}$的6-至10-元芳基，其中各个R_{cba}独立地为H或C_1-C_6烷基。

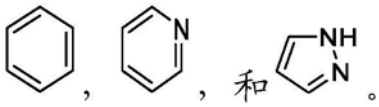
[1174] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自苯、吡啶、噻唑和吡唑。

[1175] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自苯，吡啶和吡唑。

[1176] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自：

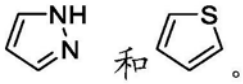
[1177] 

[1178] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的单环，其选自：

[1179] 

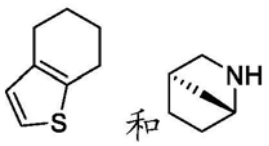
[1180] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且C为任选取代的单环，其选自吡唑和噻吩。

[1181] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且C为任选取代的单环，其选自：

[1182] 

[1183] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的双环，其选自：4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩和2-氮杂双环[2.2.1]庚烷。

[1184] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且B为任选取代的双环，其选自：

[1185] 

[1186] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N且X_f为CR_{3f}。

[1187] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N，X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B。

[1188] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中L_b为共价键。

[1189] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中Y_f为N，X_f为-CCH_3且R_{1f}为-L_b-B，其中Lb为*-$NHCH_2CH_2O$-**。

[1190] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中X_f为N且Y_f为N。

[1191] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示且L_c为共价键。

[1192] 在一些实施方案中，所述化合物通过式(If)表示，其中X_f为N，Y_f为N，和L_c为共价键。

[1193] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-$C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1194] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且A任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1195] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-$C(O)C_1$-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1196] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且B任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-$(CH_2)_nN(R)C(O)R$、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1197] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-$C(O)N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、-$NRS(O)_2R$、卤素、氧代、=NOR、-NROH、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-$C(O)R$、-$C(O)OR$、-$N(R)C(O)R$、-$OC(O)N(R)_2$、-(CH_2)

$_n$N(R)C(O)R、包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基、任选取代有卤素或NO_2的苯基、和任选取代有C_2-C_6炔基、卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、-C(O)C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

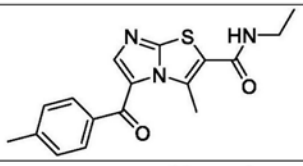
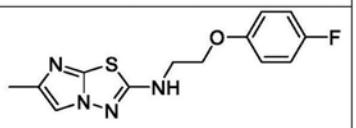
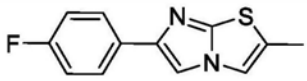
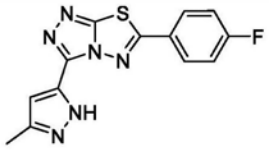
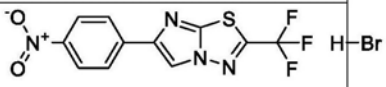
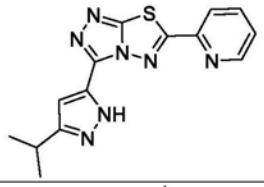
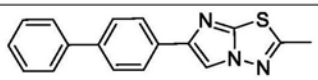
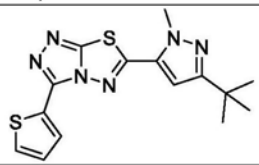
[1198] 在一些实施方案中，所述化合物为式(If)且C任选取代有以下一个或多个：-CF_3、-OCF_3、-CN、-NO_2、-$N(R)_2$、-OR、-SR、-C(O)$N(R)_2$、-$S(O)_2N(R)_2$、卤素、氧代、C_3-C_6环烷基、-$S(CH_2)_nF$、-$S(O)_2R$、-C(O)R、-C(O)OR、-N(R)C(O)R、-OC(O)$N(R)_2$、-$(CH_2)_n$N(R)C(O)R、任选取代有卤素的苯基、和任选取代有卤素或-OR的C_1-C_6烷基，其中各个R独立地选自H、C_3-C_6环烷基、任选取代的单环或双环、和任选取代有卤素的C_1-C_6烷基，该单环或双环选自6-至10-元芳基和包含1-5个选自N、O和S的杂原子的5-至10-元饱和或不饱和的杂环基；且各个n独立地为1至4的整数。

[1199] 在一些实施方案中，式(If)表示的化合物为下表6的化合物或其盐。

[1200] 在一些实施方案中，所述化合物为下表6的化合物或其盐：

[1201] 表6：AHR拮抗剂

[1202]

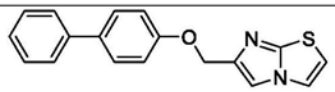
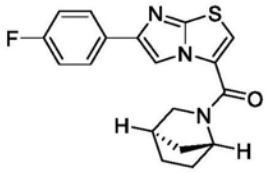
化合物编号	结构	化合物编号	结构
66		70	
67		71	
68		72	
69		73	

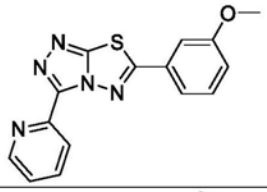
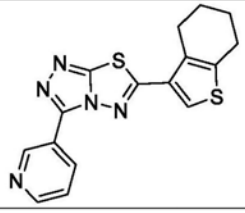
[1203] 在一些实施方案中，式(If)表示的化合物为下表6A的化合物或其盐。

[1204] 在一些实施方案中，所述化合物为下表6A的化合物或其盐：

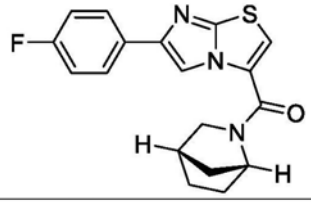
[1205] 表6A：AHR拮抗剂

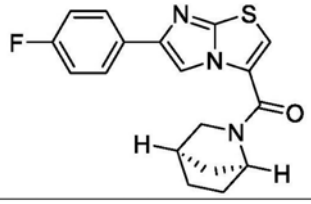
[1206]

化合物编号	结构
96A	
97A	

化合物编号	结构
98A	
99A	

[1207]

化合物编号	结构
97A1	

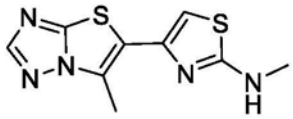
化合物编号	结构
97A2	

[1208] 在一些实施方案中,式(If)表示的化合物为下表6A的化合物或其盐。

[1209] 在一些实施方案中,所述化合物为下表6A的化合物或其盐:

[1210] 表6B:AHR拮抗剂

[1211]

化合物编号	结构
40B	

[1212] 在一些实施方案中,所述化合物通过选自以下的至少一式表示:Ia、Ib、Ic、Id1、Id2、Ie1、Ie2和If。

[1213] 干细胞

[1214] 在一些实施方案中,用所述组合物和方法修饰(例如扩增)其群体的干细胞能够在接触芳烃受体拮抗剂时扩增。在一些实施方案中,干细胞不是遗传修饰的干细胞。在一些实施方案中,干细胞是遗传修饰的干细胞。

[1215] 在一些实施方案中,干细胞是胚胎干细胞或成人干细胞。在一些实施方案中,干细胞是全能干细胞、多能干细胞、多能干细胞、寡能干细胞或单能干细胞。在一些实施方案中,干细胞是组织特异性干细胞。

[1216] 在一些实施方案中,干细胞是造血干细胞、肠干细胞、成骨干细胞、间充质干细胞(即肺间充质干细胞、骨髓来源的间充质基质细胞或骨髓基质细胞)、神经干细胞(即神经元多巴胺能干细胞或运动神经元干细胞)、上皮干细胞(即肺上皮干细胞、乳腺上皮干细胞、血管上皮干细胞或肠上皮干细胞)、心肌细胞祖干细胞、皮肤干细胞(即,表皮干细胞或毛囊干

细胞(毛囊干细胞))、骨骼肌干细胞、脂肪干细胞、肝干细胞、诱导多能干细胞、脐带干细胞、羊水干细胞、角膜缘干细胞、牙髓干细胞、胎盘干细胞、成肌细胞、内皮祖细胞、脱落牙齿衍生干细胞或毛囊干细胞。

[1217] 在一些实施方案中,干细胞是造血干细胞。

[1218] 在一些实施方式中,干细胞是原始干细胞。例如,干细胞从骨髓、脂肪组织或血液中获得。在一些实施方式中,干细胞是培养的干细胞。

[1219] 在一些实施方案中,干细胞是CD34+细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD90+细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD45RA-细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD34+CD90+细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD34+CD45RA-细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD90+CD45RA-细胞。在一些实施方案中,干细胞是CD34+CD90+CD45RA-细胞。

[1220] 在一些实施方案中,造血干细胞从骨髓中提取,动员到外周血中,然后通过单采收集,或者从脐带血单位中分离。

[1221] 在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+CD45RA-造血干细胞。

[1222] 扩增造血干细胞的方法

[1223] 另一方面,本公开的特征在于一种离体产生扩增的造血干细胞群的方法,该方法包括将造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,接触量足以产生扩增的造血干细胞群。

[1224] 另一方面,本公开的特征在于一种离体使细胞群富集造血干细胞的方法,该方法包括将造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,接触量足以产生富集造血干细胞的细胞群。

[1225] 在另一方面,本公开的特征在于一种离体维持造血干细胞群的造血干细胞功能潜能两天或更多天的方法,该方法包括将第一造血干细胞群与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,其中所述第一造血干细胞群在两天或更多天后表现出的造血干细胞功能潜能大于在与所述第一群造血干细胞相同的条件和相同的时间下培养但不与所述化合物接触的对照造血干细胞群。

[1226] 在一个实施方案中,所述扩增造血干细胞的方法包括(a)提供包含造血干细胞的起始细胞群,和(b)在存在上述方面或实施方案中任一项的AHR拮抗剂化合物的情况下离体培养所述起始细胞群。

[1227] 包含造血干细胞的起始细胞群将由本领域技术人员根据预期用途进行选择。本领域已经描述了包含造血干细胞的各种细胞来源,包括骨髓、外周血、新生儿脐带血、胎盘或其他来源,例如肝脏,特别是胎肝。

[1228] 可以首先对细胞群进行富集或纯化步骤,包括基于特定细胞标记的细胞阴性和/或阳性选择,以提供起始细胞群。基于特定细胞标记物分离所述起始细胞群的方法可以使用荧光激活细胞分选(FACS)技术,也称为流式细胞术或固体,或使用不溶性底物,其上结合有与特定细胞表面标记物相互作用的抗体或配体。例如,细胞可以与含有抗体的固体基质

(例如珠柱、烧瓶、磁性颗粒)接触,并除去任何未结合的细胞。当使用包含磁性或顺磁性珠子的固体基质时,结合到珠子上的细胞可以容易地通过磁性分离器分离。

[1229] 在一个实施方案中,所述起始细胞群富含所需的细胞标记表型(例如CD34+、CD133+、CD90+)或基于染料如罗丹明、Hoechst或醛脱氢酶活性的流出。在一个具体实施方案中,所述起始细胞群富含CD34+细胞。在CD34+细胞中富集血细胞群体的方法包括由Miltenyi Biotec(CD34+直接分离试剂盒,Miltenyi Biotec,伯吉斯,格拉德巴赫,德国)或由Baxter(Isolex 3000)商业化的试剂盒。

[1230] 在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+CD45RA-造血干细胞。

[1231] 在一些实施方案中,造血干细胞是哺乳动物细胞,例如人类细胞。在一些实施方案中,人类细胞是CD34+细胞,例如CD34+细胞是CD34+、CD34+CD38-、CD34+CD38-CD90+、CD34+CD38-CD90+CD45RA-、CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+或CD34+CD90+CD45RA-细胞。

[1232] 在一些实施方案中,造血干细胞从人脐带血、动员的人外周血或人骨髓中获得。例如,造血干细胞可以是刚从人体中分离出来的,也可以是预先冷冻保存的。

[1233] 单次分娩的脐带血量通常不足以治疗成人或较大的儿童。使用本发明化合物或能够下调芳烃受体和/或芳烃受体途径下游效应子的活性和/或表达的试剂的扩增方法的一个优点是,它能够仅从一个脐带血单位产生足够量的造血干细胞。

[1234] 因此,在一个实施方案中,起始细胞群来源于已经富含CD34+细胞的新生儿脐带血细胞。在一个相关的实施方案中,所述起始细胞群来自一个或两个脐带血单位。

[1235] 在另一个实施方案中,起始细胞群来源于富含CD34+细胞的人动员外周血细胞。在一个相关的实施方案中,所述起始细胞群来源于仅从一名患者分离的人动员外周血细胞。

[1236] 所述富含CD34+细胞的起始细胞群可以优选包含至少约50%的CD34+细胞,在一些实施方案中,超过约90%的CD34+细胞,并且可以包含10^5到10^9个有核细胞。

[1237] 起始细胞群可直接用于扩增或冷冻和储存以备日后使用。

[1238] 用于造血干细胞扩增的起始细胞群的培养条件将根据起始细胞群、期望的最终细胞数和期望的最终造血干细胞比例而变化。

[1239] 在一个实施方案中,培养条件包括使用造血干细胞扩增领域中通常已知的其他细胞因子和生长因子。这些细胞因子和生长因子包括但不限于IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、G-CSF、GM-CSF、SCF、FIT3-L、血小板生成素(TPO)、促红细胞生成素及其类似物。如本文所用,“类似物”包括细胞因子和生长因子的任何结构变体,其具有与天然存在的形式相同的生物活性,包括但不限于与天然存在的形式或细胞因子受体激动剂如针对TPO受体的激动剂抗体相比具有增强或降低的生物活性的变体(例如,专利公开WO2007/145227中详述的VB22Bsc(Fv)2等)。选择细胞因子和生长因子的组合来扩增HSC和祖细胞,同时限制终末分化细胞的产生。在一个具体实施方案中,一种或多种细胞因子和生长因子选自SCF、Flt3-1和TPO。在一个具体的实施方案中,至少在无血清培养基中,在适于HSC扩增的条件下使用TPO。在一个相关的实施方案中,IL6、SCF、Flt3-L和TPO的混合物与本公开的化合物结合用于扩增造

血干细胞的方法中。

[1240] 造血干细胞的扩增可以在基础培养基中进行，基础培养基可以补充细胞因子和生长因子的混合物。基础培养基通常包含氨基酸、碳源、维生素、血清蛋白(如白蛋白)、无机盐、二价阳离子、缓冲剂和任何其他适合用于造血干细胞扩增的元素。适用于扩增HSC方法的这种基础培养基的示例包括但不限于，StemSpan®SFEM——无血清扩增培养基(StemCell Technologies，加拿大温哥华)、StemSpan®H3000——特定培养基(StemCell Technologies，加拿大温哥华)、CellGro®SCGM(CellGenix，德国弗赖堡)、StemPro®-34SFM(Invitrogen)。

[1241] 一方面，本公开进一步涉及包含本公开的化合物和/或AHR调节剂中的任何一种和细胞培养基的组合物。

[1242] 在某些实施方案中，细胞培养基是如上所述的任何这样的培养基。

[1243] 在某些实施方案中，组合物包含本公开的化合物和/或AHR调节剂中的任何一种和基础细胞培养基。

[1244] 在某些实施方案中，组合物包含本公开的化合物和/或AHR调节剂中的任何一种和无血清细胞培养基。

[1245] 在某些实施方案中，所述组合物包含本公开的化合物和/或AHR调节剂中的任何一种，以及包含一种或多种细胞因子或生长因子的细胞培养基，所述细胞因子或生长因子选自IL-1、IL-3、IL-6、IL-11、G-CSF、GM-CSF、SCF、FIT3-L、血小板生成素(TPO)、促红细胞生成素及其类似物。

[1246] 在某些实施方案中，所述组合物包含本公开的化合物和/或AHR调节剂中的任何一种，以及进一步包含血小板生成素(TPO)、白介素-6、SCF和Flt3-L的基础无血清细胞培养基。

[1247] 在一个实施方案中，本公开的化合物在所述起始细胞群的扩增方法中，在适合于HSC扩增的浓度下施用。在一个具体的实施方案中，所述化合物或AHR调节剂以1pM至100μM的浓度施用，例如10pM至10μM，或100pM至1μM。

[1248] 在一个实施方案中，起始细胞群基本上由来自一个或两个脐带血单位的CD34+富集细胞组成，该细胞在造血干细胞扩增条件下生长约3天至约90天，例如7天至2天，和/或直到获得指示的倍数扩增和特征细胞群。在一个具体实施方案中，细胞在不超过21天、14天或7天的造血干细胞扩增条件下生长。

[1249] 在一个实施方案中，在足以达到至少10^5、10^6、10^7、10^8或10^9个细胞的CD34+细胞绝对数量的时间内培养起始细胞群。在另一个实施方案中，在足以使CD34+细胞扩增10至50000倍的时间内培养所述起始细胞群，例如扩增100至10000倍，例如扩增50至1000倍。

[1250] 在一些实施方案中，扩增量指足以诱导CD34+细胞群(例如，CD34+CD90+细胞)的增殖的试剂(例如本文所述的芳烃受体拮抗剂)的量或浓度，例如，增殖约1.1倍到约1000倍，约1.1倍到约5,000倍，或更多(例如，约1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3倍、3.1倍、3.2倍、3.3倍、3.4倍、3.5倍、3.6倍、3.7倍、3.8倍、3.9倍、4倍、4.1倍、4.2倍、4.3倍、4.4倍、4.5倍、4.6倍、4.7倍、4.8倍、4.9倍、5倍、5.1倍、5.2倍、5.3倍、5.4倍、5.5倍、5.6倍、5.7

倍、5.8倍、5.9倍、6倍、6.1倍、6.2倍、6.3倍、6.4倍、6.5倍、6.6倍、6.7倍、6.8倍、6.9倍、7倍、7.1倍、7.2倍、7.3倍、7.4倍、7.5倍、7.6倍、7.7倍、7.8倍、7.9倍、8倍、8.1倍、8.2倍、8.3倍、8.4倍、8.5倍、8.6倍、8.7倍、8.8倍、8.9倍、9倍、9.1倍、9.2倍、9.3倍、9.4倍、9.5倍、9.6倍、9.7倍、9.8倍、9.9倍、10倍、50倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1,000倍、或更多)。

[1251] 在一个实施方案中,扩增量是指足以诱导CD34+细胞(例如CD34+CD90+细胞)群体增殖的试剂(例如本文所述的芳烃受体拮抗剂)的量或浓度,例如增殖从约60倍到约900倍、从约80倍到约800倍、从约100倍到约700倍、从约150倍到约600倍、从约200倍到约500倍、从约250倍到约400倍、从约275倍到约350倍、或约325倍。

[1252] 在扩增方法后获得的细胞群可以不经进一步纯化而使用,或者可以进行进一步纯化或选择步骤。

[1253] 然后可以洗涤细胞群以除去本公开的化合物和/或细胞培养物的任何其他成分,并将其重悬在合适的细胞悬浮介质中用于短期使用或长期储存介质中,例如适于冷冻保存的介质。

[1254] 通过扩增方法获得的具有扩增造血干细胞的细胞群和治疗组合物

[1255] 另一方面,本公开的特征在于包含造血干细胞群体的组合物,其中造血干细胞或其祖细胞已经与上述方面或实施方案中任一个的化合物接触,从而扩增造血干细胞或其祖细胞。

[1256] 本发明进一步提供了具有可通过上述扩增方法获得或获得的扩增造血干细胞的细胞群。在一个实施方案中,将这种细胞群重悬于适于对哺乳动物宿主给药的药学上可接受的介质中,从而提供治疗组合物。

[1257] 本公开中定义的化合物能够扩增造血干细胞,例如仅从一个或两个脐带血单位扩增,以提供在数量和质量上适合于在有需要的人类患者中进行有效的短期和长期移植的细胞群。在一个实施方案中,本发明涉及一种治疗组合物,该组合物包含来源于不超过一个或两个脐带血单位的扩增造血干细胞的细胞群。在一个实施方案中,本发明涉及一种治疗组合物,其包含至少约10^5、至少约10^6、至少约10^7、至少约10^8或至少约10^9个细胞的总量,其中总细胞的约20%至约100%,例如约43%至约80%为CD34+细胞。在某些实施方案中,所述组合物包含的总细胞的20-100%,例如43-80%为CD34+CD90+CD45RA-。

[1258] 在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD90+CD45RA-造血干细胞。在一些实施方案中,造血干细胞是CD34+CD90+CD45RA-造血干细胞。

[1259] 在一些实施方案中,治疗组合物的造血干细胞是哺乳动物细胞,例如人类细胞。在一些实施方案中,人类细胞是CD34+细胞,例如CD34+细是CD34+、CD34+CD38-、CD34+CD38-CD90+、CD34+CD38-CD90+CD45RA-、CD34+CD38-CD90+CD45RA-CD49F+或CD34+CD90+CD45RA-细胞。

[1260] 在一些实施方案中,治疗组合物的造血干细胞从人脐带血、动员的人外周血或人骨髓中获得。例如,造血干细胞可以是刚从人体中分离出来的,也可以是预先冷冻保存的。

[1261] 造血干细胞和祖细胞的遗传修饰方法

[1262] 本文所述的组合物和方法提供了用于破坏目的基因和用于促进造血干细胞和祖细胞群体中靶基因表达以及用于扩增这些细胞的策略。例如,造血干细胞群可以根据本文所述的方法扩增,并且可以进行遗传修饰,例如,以显示改变的基因表达模式。或者,可以使细胞群富集造血干细胞,或者可以将造血干细胞群保持在多能状态,并且可以使用本领域已知的已建立的基因组编辑技术进一步修饰细胞。例如,可以使用基因组编辑程序来促进外源基因的表达或抑制造血干细胞内内源基因的表达。根据本文所述的方法,造血干细胞群可以扩增、富集或维持在多能状态,随后进行遗传修饰以表达所需的靶基因,或者这些细胞群可以首先进行遗传修饰,然后扩增、富集或维持在多能状态。已经建立了多种方法将靶基因掺入细胞(例如哺乳动物细胞,如鼠或人类细胞)的基因组中,以促进这些基因的表达。

[1263] 编码靶基因的多核苷酸

[1264] 可用于促进造血干细胞中靶基因表达的平台的一个示例是通过将编码靶基因的多核苷酸整合到细胞的核基因组中。已经开发了多种技术将外源基因导入真核生物基因组。一种这样的技术包括将靶基因插入载体,如病毒载体。与本文所述的组合物和方法一起使用的载体可以通过多种方法引入细胞,包括转化、转染、直接摄取、射弹轰击和将载体包封在脂质体中。转染或转化细胞的合适方法的示例包括磷酸钙沉淀、电穿孔、显微注射、感染、脂转染和直接摄取。这些方法在例如Green,et al.,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第四版,Cold Spring Harbor University Press,New York(2014);和Ausubel,et al.,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York(2015)中有更详细的描述,其中每一篇的公开内容通过引用结合于此。

[1265] 外源基因也可以通过使用含有细胞膜磷脂感兴趣基因的载体导入哺乳动物细胞。例如,载体可以通过将载体分子连接到VSV-G蛋白(一种对所有细胞膜磷脂具有亲和力的病毒蛋白)而靶向细胞膜细胞外表面上的磷脂。包含VSV-G蛋白的病毒载体在例如美国专利US 5,512,421和US 5,670,354中有更详细的描述;每篇文献的公开内容通过引用结合于此。

[1266] 哺乳动物RNA聚合酶对编码靶基因的多核苷酸的识别和结合是基因表达发生的重要分子事件。因此,可以在多核苷酸中包括对转录因子表现出高亲和力的序列元件,所述转录因子募集RNA聚合酶并促进转录复合物在转录起始位点的组装。这样的序列元件包括,例如,哺乳动物启动子,其序列可以被特定的转录起始因子和最终的RNA聚合酶识别和结合。或者,来源于病毒基因组的启动子可用于哺乳动物细胞中靶基因的稳定表达。可用于促进哺乳动物表达这些酶的功能性病毒启动子的示例包括腺病毒晚期启动子、痘苗病毒7.5K启动子、SV40启动子、巨细胞病毒启动子、小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)启动子、HIV的LTR启动子、莫洛尼病毒启动子、埃泼斯坦巴尔病毒(EBV)启动子、劳斯肉瘤病毒(RSV)启动子和巨细胞病毒(CMV)启动子。其他病毒启动子包括来自猿猴病毒40的SV40晚期启动子、杆状病毒多面体(Baculovirus polyhedron)增强子/启动子元件、单纯疱疹病毒胸苷激酶(HSVtk)启动子和来自花椰菜花叶病毒的35S启动子。与本文所述的组合物和方法一起使用的合适的噬菌体启动子包括但不限于如US5547892所述的大肠杆菌T7和T3噬菌体启动子、鼠伤寒沙门氏菌噬菌体SP6启动子、枯草芽孢杆菌SPO1噬菌体和枯草芽孢杆菌噬菌体phi 29启动子,以及N4噬菌体和K11噬菌体启动子,其公开内容通过引用结合于此。

[1267] 在将编码靶基因的多核苷酸掺入细胞基因组(例如造血干细胞的核基因组)后,可

以通过本领域已知的方法诱导该多核苷酸的转录。例如，可以通过将哺乳动物细胞暴露于外部化学试剂，例如调节转录因子和/或RNA聚合酶与哺乳动物启动子结合从而调节基因表达的试剂，来诱导表达。化学试剂可用于促进RNA聚合酶和/或转录因子与哺乳动物启动子的结合，例如，通过去除已经结合启动子的阻遏蛋白。或者，化学试剂可用于增强哺乳动物启动子对RNA聚合酶和/或转录因子的亲和力，使得位于启动子下游的基因的转录速率在化学试剂的存在下增加。通过上述机制增强多核苷酸转录的化学试剂的示例包括四环素和多西环素。这些试剂是可商购的(Life Technologies，Carlsbad，CA)，且可根据既定的方案对哺乳动物细胞进行给药，以促进基因表达。

[1268] 可包含在用于本文所述组合物和方法的多核苷酸中的其他DNA序列元件包括增强子序列。增强子代表另一类调节元件，其诱导包含感兴趣基因的多核苷酸的构象变化，使得DNA采用有利于转录因子和RNA聚合酶在转录起始位点结合的三维取向。因此，用于本文所述组合物和方法的多核苷酸包括编码靶基因的多核苷酸，并且还包括哺乳动物增强子序列。许多增强子序列现在已知来自哺乳动物基因，示例包括来自编码哺乳动物珠蛋白、弹性蛋白酶、白蛋白、甲胎蛋白和胰岛素的基因的增强子。与本文所述的组合物和方法一起使用的增强子还包括那些来源于能够感染真核细胞的病毒的遗传物质的增强子。示例包括复制起点晚期的SV40增强子(bp 100-270)、巨细胞病毒早期启动子增强子、复制起点晚期的多瘤增强子和腺病毒增强子。Yaniv等人Nature 297:17(1982)公开了诱导真核基因转录激活的其他增强子序列，其公开内容通过引用结合于此。增强子可以剪接到含有编码靶基因的多核苷酸的载体中，例如，在该基因的5'或3'位。在优选的方向上，增强子位于启动子的5'侧，而启动子又位于编码靶基因的多核苷酸的5'。

[1269] 除了促进高转录和翻译速率之外，外源基因在造血干细胞中的稳定表达可以通过将包含该基因的多核苷酸整合到细胞的核DNA中来实现。已经开发了多种载体，用于将编码外源蛋白的多核苷酸递送和整合到哺乳动物细胞的核DNA中。表达载体的示例公开在例如WO94/11026中，其公开内容通过引用结合于此。用于本文所述组合物和方法的表达载体包含编码靶基因的多核苷酸序列，以及例如用于表达这些酶和/或将这些多核苷酸序列整合到哺乳动物细胞基因组中的额外序列元件。某些可用于表达靶基因的载体包括含有调控序列的质粒，如引导基因转录的启动子和增强子区域。用于表达靶基因的其它有用载体包含多核苷酸序列，其增强这些基因的翻译速率或改善由基因转录产生的mRNA的稳定性或核输出。这些序列元件通常在RNA转录本中编码增强这些分子的核输出、胞质半衰期和核糖体亲和力的特征，例如5'和3'非翻译区、内部核糖体进入位点(IRES)和多聚腺苷酸化信号位点，以便指导表达载体上携带的基因的有效转录。示例性的表达载体还可以包含编码用于选择含有这种载体的细胞的标记的多核苷酸。合适标记物的非限制性实例包括编码抗生素抗性的基因，所述抗生素例如氨苄西林、氯霉素、卡那霉素或诺尔丝菌素。

[1270] 表达目标基因的载体

[1271] 病毒基因组提供了丰富的载体来源，可用于将外源基因有效地递送到哺乳动物细胞中。病毒基因组是基因递送的特别有用的载体，因为包含在这种基因组中的多核苷酸通常通过广义或专门的转导被整合到哺乳动物细胞的核基因组中。这些过程作为自然病毒复制周期的一部分发生，通常不需要添加蛋白质或试剂来诱导基因整合。病毒载体的实例包括逆转录病毒、腺病毒(例如，Ad5、Ad26、Ad34、Ad35和Ad48)、细小病毒(例如，腺相关病毒)、

冠状病毒、负链RNA病毒，例如正粘病毒(例如，流感病毒)、弹状病毒(例如，狂犬病和水泡性口炎病毒)、副粘病毒(例如，麻疹和仙台)、正链RNA病毒，如小核糖核酸病毒和α病毒，以及双链DNA病毒，包括疱疹病毒(如单纯疱疹病毒1型和2型、爱泼斯坦-巴尔病毒、巨细胞病毒)和痘病毒(如痘苗、改良安卡拉痘苗(MVA)、鸡痘和金丝雀痘)。其他的病毒包括诺沃克病毒、囊膜病毒、黄病毒、呼肠孤病毒、乳多空病毒、嗜肝DNA病毒和肝炎病毒。逆转录病毒的示例包括:禽白血病-肉瘤、哺乳动物C型、B型病毒、D型病毒、HTLV-BLV群、慢病毒、spumavirus(Coffin,J.M.,Retroviridae:The viruses and their replication,In Fundamental Virology,Third Edition,B.N.Fields,et al.,Eds.,Lippincott-Raven Publishers,Philadelphia,1996，其公开内容通过引用结合于此)。病毒载体的其他示例包括鼠白血病病毒、鼠肉瘤病毒、鼠乳腺肿瘤病毒、牛白血病病毒、猫白血病病毒、猫肉瘤病毒、禽白血病病毒、人T细胞白血病病毒、狒狒内源性病毒、长臂猿白血病病毒、梅森辉瑞猴病毒、猿猴免疫缺陷病毒、猿猴肉瘤病毒、劳斯肉瘤病毒和慢病毒。载体的其它示例在例如US 5,801,030中有所描述，该文献的公开内容在此引入作为参考。

[1272] 其他转染方法

[1273] 可用于将多核苷酸如DNA或RNA(例如，mRNA、tRNA、siRNA、miRNA、shRNA、化学修饰的RNA)导入哺乳动物细胞的其它技术在本领域中是众所周知的。例如，电穿孔可以通过施加静电电位来透化哺乳动物细胞。以这种方式受到外部电场作用的哺乳动物细胞，如造血干细胞，随后倾向于摄取外源核酸。哺乳动物细胞的电穿孔在，例如Chu等Nucleic Acids Research 15:1311(1987)中有详细描述，其公开内容通过引用结合于此。一种类似的技术，Nucleofection™，利用外加电场刺激外源多核苷酸更新进入真核细胞的细胞核。例如，在Distler等Experimental Dermatology 14:315(2005)以及美国专利2010/0317114中详细描述了Nucleofection™和用于执行该技术的方案，每篇文献的公开内容均通过引用结合于此。

[1274] 用于转染造血干细胞的其他技术包括挤压-穿孔法。这种技术诱导细胞的快速机械变形，以刺激外源DNA通过膜孔的吸收，膜孔是响应施加的应力而形成的。该技术的优点在于，不需要载体来将核酸递送到细胞中，例如造血干细胞。挤压穿孔在例如Sharei等Journal of Visualized Experiments 81:e50980(2013)中有详细描述，其公开内容通过引用结合于此。

[1275] 脂转染是另一种用于转染造血干细胞的技术。这种方法包括将核酸装载到脂质体中，脂质体通常向脂质体外部呈现阳离子官能团，例如季铵或质子化胺。由于细胞膜的阴离子性质，这促进了脂质体和细胞之间的静电相互作用，最终导致外源核酸的摄取，例如通过脂质体与细胞膜的直接融合或通过复合物的内吞作用。脂转染在例如US 7,442,386中有详细描述，该专利的公开内容在此引入作为参考。利用离子与细胞膜的相互作用来促进外源核酸吸收的类似技术包括将细胞与阳离子聚合物-核酸复合物接触。与多核苷酸结合以赋予有利于与细胞膜相互作用的正电荷的阳离子分子包括活化的树枝状大分子(例如，在Dennig的Topics in Current Chemistry 228:227(2003)中描述，其公开内容通过引用结合于此)和二乙基氨基乙基(DEAE)-葡聚糖，其作为转染剂的用途在例如Gulick等Current Protocols in Molecular Biology 40:I:9.2:9.2.1(1997)中有详细描述，其公开内容通过引用结合于此。磁珠是另一种可用于以温和有效的方式转染造血干细胞的工具，因为这

种方法利用外加磁场来引导核酸的摄取。该技术在例如美国2010/0227406中有详细描述，其公开内容通过引用结合于此。

[1276] 诱导造血干细胞摄取外源核酸的另一个有用工具是激光转染，这是一种涉及将细胞暴露于特定波长的电磁辐射的技术，以便温和地渗透细胞并允许多核苷酸穿透细胞膜。该技术在例如Rhodes等Methods in Cell Biology 82:309(2007)中有详细描述，其公开内容通过引用结合于此。

[1277] 微泡代表另一种潜在的载体，可以根据本文所述的方法用于修饰造血干细胞的基因组。例如，通过糖蛋白VSV-G与例如基因组修饰蛋白(如核酸酶)的共过表达诱导的微泡可用于有效地将蛋白质递送到细胞中，所述细胞随后催化内源多核苷酸序列的位点特异性切割，从而制备细胞基因组以共价掺入感兴趣的多核苷酸，如基因或调节序列。例如，在Quinn等的Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract].In:Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract],in:Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy;2015May 13,Abstract No.122文献中详细描述了这种囊泡(也称为Gesicles)用于真核细胞遗传修饰的用途。

[1278] 利用基因编辑技术调节基因表达

[1279] 除了病毒载体，还开发了多种其他工具，可用于将外源基因整合到造血干细胞中。一种可用于将编码靶基因的多核苷酸掺入造血干细胞的方法包括使用转座子。转座子是编码转座酶的多核苷酸，包含多核苷酸序列或感兴趣的基因，侧翼是5’和3’切除位点。一旦转座子被导入细胞，转座酶基因的表达就开始了，并产生活性酶，将目的基因从转座子上切割下来。这种活性是由转座酶对转座子切除位点的位点特异性识别介导的。在某些情况下，这些切除位点可以是末端重复或反向末端重复。一旦从转座子上切下，感兴趣的基因可以通过转座酶催化切割细胞核基因组中存在的类似切除位点而整合到哺乳动物细胞的基因组中。这使得感兴趣的基因可以在互补的切除位点插入被切割的核DNA，随后将感兴趣的基因连接到哺乳动物细胞基因组DNA的磷酸二酯键的共价连接完成了掺入过程。在某些情况下，转座子可以是反转座子，使得编码目标基因的基因首先转录成RNA产物，然后在掺入哺乳动物细胞基因组之前反转录成DNA。转座子系统包括piggybac转座子(在例如WO2010/085699中详细描述)和睡美人转座子(在例如US2005/0112764中详细描述)，它们各自的公开内容通过引用结合于此。

[1280] 另一种用于破坏靶基因和将靶基因整合到造血干细胞基因组中的有用工具是规律成簇的间隔短回文重复(CRISPR)/Cas系统，该系统原本是细菌和古细菌针对病毒感染而演化的适应性防御机制。CRISPR/Cas系统包括质粒DNA内的回文重复序列和相关的Cas9核酸酶。这种DNA和蛋白的整体通过首先将外源性DNA掺入CRISPR基因座中来指导对靶序列的位点特异性DNA裂解。含有这些外源性序列和CRISPR基因座的重复间隔元件的多核苷酸继而在宿主细胞中被转录，以产生指导RNA，该指导RNA随后可以与靶序列退火并且使Cas9核酸酶定位至该位点。以此方式，可以在外源性多核苷酸中产生高度位点特异性的cas9介导的DNA裂解，因为使cas9与靶DNA分子极为接近的相互作用是由RNA:DNA杂交控制的。因此，理论上人们可以设计裂解任何感兴趣的靶DNA分子的CRISPR/Cas系统。该技术已经被用来编辑真核基因组(Hwang等人Nature Biotechnology31:227(2013)，将其公开内容通过引用

并入本文),并且可以用作位点特异性编辑造血干细胞基因组的有效手段,以便裂解DNA,然后掺入编码靶基因的基因。CRISPR/Cas调控基因表达的用途已经被描述于例如US8,697,359中,将其公开内容通过引用并入本文。

[1281] CRISPR/Cas系统可用于在靶DNA序列中产生一个或更多个双链断裂,然后双链断裂可通过同源重组(HR)或非同源末端连接(NHEJ)DNA修复途径进行修复。Cas9酶和对靶DNA特异的指导RNA(gRNA)可以一起被提供至细胞以诱导一个或更多个双链断裂。Cas9酶可以作为蛋白、作为与指导RNA复合的核糖核蛋白,或作为编码Cas9蛋白的RNA或DNA(然后被细胞用来合成Cas9蛋白)来提供。gRNA可以包含嵌合RNA中的tracrRNA和crRNA序列两者。可选地或另外地,gRNA可以包含与Cas9蛋白结合的支架区以及使gRNA Cas9蛋白复合物靶向特定DNA序列的互补碱基配对区,有时也被称为间隔区。在一些情况下,互补碱基配对区的长度可以是约20个核苷酸,并且与紧邻前间区序列邻近基序(例如,PAM基序)的靶DNA序列互补。在一些情况下,PAM包括序列NGG、NGA或NAG。gRNA的互补碱基配对区与靶DNA序列杂交,并且将gRNA Cas9蛋白复合物引导至靶序列,然后Cas9内切核酸酶结构域在靶序列内切割产生双链断裂,该断裂可能位于PAM的上游3-4个核苷酸。因此,通过改变互补碱基配对区,几乎任何DNA序列都可以被靶向以产生双链断裂。用于选择适当的互补碱基配对区的方法将是本领域技术人员已知的。例如,可以选择gRNA以使gRNA在靶DNA序列中的脱靶结合位点的数目最小化。在一些情况下,可以使用经修饰的Cas9基因组编辑系统来例如增加DNA靶向特异性。经修饰的Cas9基因组编辑系统的实例包括拆分的Cas9(split Cas9)系统,诸如二聚体Cas9-Fok1基因组编辑系统。

[1282] 通过CRISPR/Cas9基因组编辑系统产生的一个双链断裂或更多个双链断裂可以通过将双链断裂的末端连接在一起的非同源末端连接途径(NHEJ)被修复。NHEJ可能导致双链断裂部位周围或附近的DNA的缺失。可选地,通过CRISPR/Cas9基因组编辑系统产生的双链断裂可以通过同源指导修复(也被称为同源重组(HR)修复途径)被修复。在HR途径中,双链断裂通过两个相似或相同的DNA分子之间的序列交换被修复。因此,HR修复途径可以用于将外源性DNA序列引入基因组中。在使用HR途径进行基因组编辑时,将DNA模板与Cas9和gRNA一起提供至细胞。在一些情况下,模板可以包含待被经由基因组编辑引入基因组的外源序列,所述外源序列的侧翼为包含Cas9诱导的双链断裂位点两侧的DNA序列的同源臂。这些同源臂的长度可以是,例如,约50个和1000个核苷酸之间,或者在其他情况下,多达数千碱基或更长。模板可以是线性DNA或环状DNA诸如质粒,或者可以使用病毒载体或其他递送手段来提供。模板DNA可以包含双链DNA或单链DNA。将模板DNA、gRNA和Cas9蛋白递送至细胞以实现期望的基因组编辑的所有方法都被设想在本发明的范围内。

[1283] 本公开内容的基于CRISPR/Cas9和HR的基因组编辑系统不仅提供了将外源性DNA序列引入感兴趣的基因组或DNA序列中的方法,还提供了用于矫正基因突变的平台。突变序列的改变或矫正形式,例如将一个或更多个点突变改变回野生型共有序列、插入缺失的序列或删除插入的序列的序列,可以作为模板序列被提供至细胞,并且该模板序列被细胞用于经由HR途径来修补CRISPR/Cas9诱导的双链断裂。例如,在带有一种或更多种致病突变的患者中,可以从体内取出造血干细胞和/或祖细胞,诸如该患者的造血干细胞和/或祖细胞。然后可以通过CRISPR/Cas9和HR介导的基因组编辑在一个或更多个这些造血干细胞和/或祖细胞的基因组中矫正突变,用本公开内容的方法扩增矫正的造血干细胞和/或祖细胞,并

且然后将经编辑的细胞群体输注回患者中，从而提供野生型形式的基因的来源并且治愈由该基因的一个突变或更多个突变引起疾病的患者。可能引起遗传疾病的突变不仅包括点突变，还包括插入、缺失和倒位。这些突变可以位于蛋白编码序列中，并且影响蛋白的氨基酸序列，或者它们可以位于非编码序列诸如基因表达所需的非翻译区、启动子、顺式调控元件，剪接所需的序列或DNA结构所需的序列中。所有突变都潜在地可以通过本公开内容的CRISPR/Cas9介导的基因组编辑方法进行编辑。在一些情况下，患者可以被调节以消除或减少携带突变形式的基因的天然造血干细胞和/或祖细胞，从而富集外源提供的经基因组编辑的造血干细胞和/或祖细胞。经基因组编辑的自体和同种异体的造血干细胞和/或祖细胞两者均可以用于治疗本公开内容的患者的遗传疾病。

[1284] 除了CRISPR/Cas9系统之外，在将感兴趣的基因掺入造血干细胞和/或祖细胞中之前，通过位点特异性地裂解基因组DNA来破坏靶DNA的替代方法包括使用锌指核酸酶(ZFN)和转录活化因子样效应物核酸酶(TALEN)。与CRISPR/Cas系统不同，这些酶不包含用于定位至特定靶序列的指导多核苷酸。替代地，靶特异性由这些酶内的DNA结合结构域控制。ZFN和TALEN在基因组编辑应用中的用途被描述于，例如，Urnov等人Nature Reviews Genetics11:636(2010)中；和Joung等人Nature Reviews Molecular Cell Biology 14:49(2013)中，将两者的公开内容通过引用并入本文。与CRISPR/Cas9基因组编辑系统一样，通过TALEN或ZFN引入的双链断裂也可以经由HR途径修复，并且该途径可以用于引入外源性DNA序列或修复DNA中的突变。

[1285] 可用于将编码靶基因的多核苷酸破坏或掺入到造血干细胞基因组中的另外的基因组编辑技术包括使用AARCUS™兆核酸酶，其可被合理设计以位点特异性地切割基因组DNA。考虑到已经为这些酶建立的确定的结构-活性关系，使用这样的酶将编码靶基因的基因掺入哺乳动物细胞的基因组中是有利的。单链兆核酸酶可以在某些氨基酸位置处被修饰，以便产生在期望的位置处选择性地裂解DNA的核酸酶，从而使得能够将靶基因位点特异性地掺入造血干细胞的核DNA中。这些单链核酸酶已经被广泛描述于，例如，US 8,021,867和US8,445,251中，将其中每一项的公开内容通过引用并入本文。

[1286] 治疗方法

[1287] 如本文所述，造血干细胞移植疗法可施用于需要治疗的受试者，以使一种或多种血细胞类型，如患有干细胞疾病的患者中的缺陷或不足的血细胞谱系得以增殖或再增殖。造血干细胞和祖细胞表现出多种潜能性，因此可以分化成多种不同的血液谱系，包括但不限于粒细胞(例如早幼粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞)、红细胞(例如网织红细胞、红细胞)、凝血细胞(例如巨核细胞、产生血小板的巨核细胞、血小板)、单核细胞(例如单核细胞、巨噬细胞)、树突细胞、小胶质细胞、破骨细胞和淋巴细胞(例如NK细胞、B细胞和T细胞)。造血干细胞还具有自我更新的能力，因此可以产生具有与母细胞同等潜能的子细胞，并且还具有被重新引入移植受体的能力，在移植受体中，它们回到造血干细胞小生境并重新建立生产性和持续性造血。因此，造血干细胞和祖细胞代表了一种用于治疗多种疾病的有用的治疗方式，其中患者具有造血谱系细胞类型的缺陷或不足。所述缺陷或不足可以由例如由于施用化疗剂导致的造血系统内源性细胞群体的耗竭引起(例如，在患者患有癌症的情况下，如本文所述的血液学癌症)。所述缺陷或不足可以由例如内源性造血细胞群体的衰竭引起，所述内源性造血细胞群体是由于自身反应性免疫细胞的活性引起的，

所述自身反应性免疫细胞例如与自身抗原交叉反应的T淋巴细胞或B淋巴细胞(例如,在患者患有自身免疫性疾病的情况下,例如本文所述的自身免疫性疾病)。此外或可选地,细胞活性的不足或缺陷可能由酶的异常表达引起(例如,在患者患有各种代谢疾病的情况下,如本文所述的代谢疾病)。

[1288] 因此,可将造血干细胞给予一种或多种造血谱系细胞类型有缺陷或不足的患者,以在体内重建有缺陷或不足的细胞群,从而治疗与内源性血细胞群缺陷或缺失相关的病理。造血干细胞和祖细胞可用于治疗例如非恶性血红蛋白病(例如选自镰状细胞性贫血、地中海贫血、范科尼贫血、再生障碍性贫血和维斯科特-奥尔德里奇综合征的血红蛋白病)。在这些情况下,例如,可以通过在本文所述的芳烃受体拮抗剂存在下培养细胞来离体扩增造血干细胞群。这样扩增的造血干细胞然后可以给患者施用,其中细胞可以回归造血干细胞小生境(niche)中,并重新构成患者体内受损或不足的细胞群。

[1289] 动员到受试者外周血的造血干细胞或祖细胞可以通过任何合适的技术从受试者体内取出(例如,收获或收集)。例如,造血干细胞或祖细胞可以通过抽血提取。在一些实施方案中,如本文所设想的,动员到受试者外周血的造血干细胞或祖细胞可以使用单采(apheresis)来收获(即收集)。在一些实施方案中,单采可用于用动员的造血干细胞或祖细胞富集供体的血液。

[1290] 此外或可选地,造血干细胞和祖细胞可用于治疗免疫缺陷,如先天性免疫缺陷。此外或可选地,本文所述的组合物和方法可用于治疗获得性免疫缺陷(例如,选自HIV和AIDS的获得性免疫缺陷)。在这些情况下,例如,可以通过在本文所述的芳烃受体拮抗剂存在下培养细胞来离体扩增造血干细胞群。然后可以将如此扩增的造血干细胞给予患者,其中细胞可以归位于造血干细胞小生境中,并重新构成患者体内受损或不足的免疫细胞群体(例如,T淋巴细胞、B淋巴细胞、NK细胞或其他免疫细胞)。

[1291] 造血干细胞和祖细胞也可用于治疗代谢性疾病(例如,选自糖原累积病、粘多糖病、戈谢病、Hurlers病、鞘脂类代谢障碍、斯莱综合征、α-甘露糖苷过多症、X-ALD病、天冬氨酰基葡萄糖胺尿症、沃尔曼病、晚期婴儿异染性脑白质营养不良、尼曼皮克C型疾病、尼曼皮克B型疾病、幼年型泰伊-萨克斯病(Juvenile Tay Sachs)、婴儿泰伊-萨克斯病、幼年型山德霍夫氏病(Juvenile Sandhoff)、婴儿山德霍夫氏病、GM1神经节苷脂贮积病、MPSIV(Morquio)、症状前或较轻形式的球样细胞脑白质营养不良、新生儿和无症状时的婴儿克拉伯病、早期诊断岩藻糖苷贮积病、法布里病(Fabry),联合ERT治疗或其中同种抗体减弱ERT疗效的MPSIS、MPSIH/S、MPSII、MPSVI、其中同种抗体减弱ERT疗效的庞贝病(Pompe)、黏脂贮积病II和异染性脑白质营养不良)。在这些情况下,例如,造血干细胞的群体可以通过在本文所描述的芳香烃受体拮抗剂的存在下培养细胞而离体扩增。然后,这样扩增的造血干细胞可以被施用至患者,在此处细胞可以归巢至造血干细胞小生境并且重构在患者中受损或缺陷的造血细胞的群体。

[1292] 另外或可选地,造血干细胞或祖细胞可以用于治疗恶性肿瘤或增生性紊乱,诸如血液学癌症或骨髓增生性疾病。在癌症治疗的情况下,例如,造血干细胞的群体可以通过在本文描述的芳香烃受体拮抗剂的存在下培养细胞而离体扩增。然后,这样扩增的造血干细胞可以被施用至患者,在此处细胞可以归巢至造血干细胞小生境并且重构在患者中受损或缺陷的细胞的群体,诸如由于向患者施用一种或更多种化学治疗剂而受损或缺陷的造血细

胞的群体。在一些实施方案中，可以将造血干细胞或祖细胞输注到患者中，以便重新填充在癌细胞消除期间诸如在全身化学疗法期间耗尽的细胞的群体。可以通过根据本文描述的组合物和方法施用造血干细胞和祖细胞来治疗的示例性血液学癌症是急性骨髓性白血病、急性淋巴性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性淋巴性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤，以及其他癌性状况，包括神经母细胞瘤。

[1293] 可以通过向患者施用造血干细胞和祖细胞来治疗的另外的疾病包括但不限于腺苷脱氨酶缺乏症和重症联合免疫缺陷病、高免疫球蛋白M综合征、切东病、遗传性淋巴组织细胞增多症、骨硬化病、成骨不全症、贮积病、重型地中海贫血、系统性硬化、系统性红斑狼疮、多发性硬化和幼年型类风湿性关节炎。

[1294] 此外，造血干细胞和祖细胞的给药可用于治疗自身免疫性疾病。在一些实施方案中，在输注到患者体内后，移植的造血干细胞和祖细胞可以归巢于干细胞小生境，例如骨髓，并建立生产性造血。反过来，这可以重新构成在自身免疫细胞消除过程中耗尽的细胞群，这可能是由于自反应性淋巴细胞(例如，自反应性T淋巴细胞和/或自反应性B淋巴细胞)的活性而发生的。可通过向患者提供造血干细胞和祖细胞治疗的自身免疫性疾病包括但不限于银屑病、银屑病性关节炎、1型糖尿病(1型糖尿病)、类风湿性关节炎(RA)、人类系统性狼疮(SLE)、多发性硬化(MS)、炎性肠病(IBD)、淋巴细胞性结肠炎、急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、爱迪生氏病、普遍性脱发、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征(APS)、再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性肝炎、自身免疫性内耳疾病(AIED)、自身免疫淋巴增生综合征(ALPS)、自身免疫性卵巢炎、Balo疾病、Behcet疾病、大疱性类天疱疮、心肌病、恰加斯氏病、慢性疲劳免疫功能障碍综合征(CFIDS)、慢性炎性脱髓鞘性多神经病、克罗恩病、疤痕性类天疱疮、口炎性腹泻-疱疹样皮炎、冷凝集素病、CREST综合征、Degos病、盘状狼疮、自主神经功能障碍、子宫内膜异位症、原发性混合冷球蛋白血症、纤维肌痛-纤维肌炎、古德帕斯特尔综合征、格雷夫斯病、格林-巴利综合征(GBS)、桥本氏甲状腺炎、化脓性汗腺炎、特发性和/或急性血小板减少性紫癜、特发性肺纤维化、IgA神经病、间质性膀胱炎、幼年关节炎、川崎氏病、扁平苔藓、莱姆病、梅尼埃病、混合结缔组织病(MCTD)、重症肌无力、神经性肌强直、斜视性阵挛-肌阵挛综合征(OMS)、视神经炎、Ord's甲状腺炎、寻常天疱疮、恶性贫血、多软骨炎、多肌炎和皮肤肌炎、原发性胆汁性肝硬变、结节性多动脉炎、多腺体综合征、风湿性多肌痛、原发性无丙种球蛋白血症、雷诺现象、Reiter综合征、风湿热、肉样瘤病、硬皮病、舍格伦综合征、僵人综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎(也称为"巨细胞动脉炎")、溃疡性结肠炎、胶原性结肠炎、葡萄膜炎、血管炎、白斑、阴痛("外阴前庭炎")、和韦格纳肉芽肿病。。

[1295] 造血干细胞移植疗法还可用于治疗神经障碍，如帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、亨廷顿氏病、轻度认知障碍、淀粉样变性、艾滋病相关痴呆、脑炎、中风、头部创伤、癫痫、情绪障碍和痴呆。如本文所述，在移植到患者体内后，造血干细胞可迁移至中枢神经系统并分化为例如小胶质细胞，从而重新构成可能在患有神经障碍的患者体内受损或缺失的细胞群体。在这些情况下，例如，可以通过在本文所述的芳烃受体拮抗剂存在下培养细胞来离体扩增造血干细胞群。这样扩增的造血干细胞然后可以给患有神经障碍的患者施用，其中细胞可以归巢于中枢神经系统，例如患者的脑，并重新构成患者中受损或缺陷的造血细胞群体(例如小胶质细胞)。

[1296] 治疗遗传性代谢疾病的方法——施用扩增的CD90+干细胞用于脑内小胶质细胞移植

[1297] 如本文所述,造血干细胞移植疗法可施用于需要治疗的受试者,以使一种或多种血细胞类型增殖或再增殖,例如患有干细胞疾病的患者中缺陷或不足的血细胞谱系。造血干细胞和祖细胞表现出多种潜能性,因此可以分化成多种不同的血谱系,在一个实施方案中,包括小胶质细胞。

[1298] 在一个实施方案中,造血干细胞移植疗法或遗传性代谢障碍的造血干细胞移植可以使用交叉校正来完成(Wynn,R."Stem Cell Transplantation in Inherited Metabolic Disorders"Hematology 2011,pp.285-291.)。交叉校正涉及将扩增的造血干细胞植入患者或宿主组织,其中植入的细胞分泌缺陷酶,然后所述缺陷酶被患者体内缺乏该酶的细胞吸收。

[1299] 在一个实施方案中,待治疗的遗传性代谢障碍选自Hurler综合征(Hurler病)、粘多糖病(如Maroteaux Lamy综合征)、溶酶体贮积障碍和过氧化物酶体障碍(如X连锁肾上腺脑白质营养不良)、糖原贮积病、粘多糖贮积病、粘脂糖症II、戈谢病、鞘脂类代谢障碍和异染脑白质营养不良。

[1300] 在某些实施方案中,使用本公开的CXCR2激动剂和/或CXCR4拮抗剂动员患者或健康供体中的造血干细胞。CXCR4拮抗剂可以是普乐沙福或其变体,CXCR2激动剂可以是Gro-β或其变体,例如Gro-β的截短,例如Gro-βT。然后从受试者的外周血样品中分离动员的造血干细胞。分离造血干细胞的方法对本领域普通技术人员来说是显而易见的。如果从患有遗传性代谢障碍的受试者中分离出造血干细胞,则可以对造血干细胞进行遗传修饰以纠正导致该障碍的遗传缺陷,使用本公开的方法进行扩增,然后将经纠正的扩增细胞移植回患者体内(自体移植)。可选地,造血干细胞可以在遗传修饰前扩增。或者,可以使用本公开的CXCR2激动剂和/或CXCR4拮抗剂在健康个体中动员造血干细胞,所述健康个体(1)没有患有遗传性代谢障碍,并且(2)是患有遗传性代谢障碍的受试者的相容供体。可以从动员后收集的健康个体的血样中分离出造血干细胞,然后可以使用本公开的扩增方法扩增造血干细胞,并将扩增的细胞移植到患有遗传性代谢障碍的受试者体内。

[1301] 根据本公开的方法制备的扩增的造血干细胞(即,与本公开的化合物接触)可以有利地导致比新鲜细胞或在细胞因子存在下培养的细胞更多的小胶质细胞植入。不希望被任何理论所束缚,据信这可能是由于在扩增的细胞群中存在更多的CD90+细胞。

[1302] 本文公开的用于治疗有此需要的受试者的遗传代谢障碍的方法包括向有此需要的受试者施用扩增的造血干细胞群。在一个实施方案中,给予受试者的扩增造血干细胞的数量等于或大于获得治疗益处所需的造血干细胞的数量。在一个实施方案中,给予受试者的扩增造血干细胞的数量大于获得治疗益处所需的造血干细胞的数量。在一个实施方案中,获得的治疗益处与施用的扩增造血干细胞的数量成比例。

[1303] 如果本公开的扩增造血干细胞组合物的剂量减轻了疾病的症状或体征,则认为该剂量已经获得了治疗益处。疾病的体征或症状可包括一种或多种与疾病相关的生物标志物,或疾病的一种或多种临床症状。

[1304] 例如,施用扩增的造血干细胞组合物可导致患有该疾病的个体中升高的生物标记物的减少,或升高患有该疾病的个体中降低的生物标记物的水平。

[1305] 例如，施用本公开的扩增造血干细胞组合物可以提高患有代谢障碍的个体中降低的酶的水平。生物标记水平的这种变化可以是部分的，或者生物标记水平可以恢复到健康个体中通常看到的水平。

[1306] 在一个实施方案中，当疾病是例如具有神经成分的遗传性代谢障碍时，扩增的造血干细胞组合物可以部分或完全减轻遗传性代谢障碍的一种或多种临床症状。施用本公开的扩增造血干细胞组合物可能影响的示例性但非限制性症状包括共济失调、肌张力障碍、运动、障碍、癫痫和周围神经病。

[1307] 在某些情况下，具有神经成分的遗传性代谢障碍的体征或症状包括心理体征或症状。例如，该障碍的体征或症状可包括急性精神障碍、幻觉、抑郁综合征、其他症状或症状组合。评估与具有神经成分的代谢障碍相关的心理体征或症状的方法是本领域普通技术人员已知的。

[1308] 在一些实施方式中，遗传性代谢障碍的发作可以是成人或小儿的。

[1309] 在一些实施方式中，遗传性代谢障碍可能导致神经系统的退化。

[1310] 在一些实施方式中，减轻障碍的体征或症状可以包括减缓神经变性的速度或疾病的进展速度。

[1311] 在一些实施方案中，减轻障碍的体征或症状可以包括逆转神经变性或逆转疾病的进展。神经变性的非限制性示例性症状包括记忆丧失、冷漠、焦虑、激动、抑制丧失和情绪变化。评估神经变性及其进展的方法对本领域普通技术人员来说是已知的。

[1312] 例如，在一名患有Hurler综合征的患者中，硫酸乙酰肝素和硫酸皮肤素的积累是由α-L-艾杜糖醛酸酶缺乏引起的。不希望被任何理论束缚，据信更好地清除这些积累的底物的治疗将更好地纠正潜在的疾病。

[1313] 如本文所述，造血干细胞移植疗法可施用于需要治疗的受试者，以使一种或多种血细胞类型增殖或再增殖(repopulate)，例如患有干细胞疾病的患者中缺陷或不足的血细胞谱系。造血干细胞和祖细胞表现出多种潜能性，因此可以分化成多种不同的血谱系。

[1314] 本文公开的用于治疗有此需要的受试者的疾病的方法包括向有此需要的受试者施用扩增的造血干细胞群。在一个实施方案中，给予受试者的扩增造血干细胞的数量等于或大于获得治疗益处所需的造血干细胞的数量。在一个实施方案中，给予受试者的扩增造血干细胞的数量大于获得治疗益处所需的造血干细胞的量。在一个实施方案中，获得的治疗益处与施用的扩增造血干细胞的数量成比例。

[1315] 如果本公开的扩增造血干细胞组合物的剂量减轻了疾病的症状或体征，则认为该剂量已经获得了治疗益处。疾病的体征或症状可包括一种或多种与疾病相关的生物标志物，或疾病的一种或多种临床症状。

[1316] 例如，施用扩增的造血干细胞组合物可导致患有该疾病的个体中升高的生物标记物的减少，或升高患有该疾病的个体中降低的生物标记物的水平。

[1317] 例如，施用本公开的扩增造血干细胞组合物可以提高患有代谢障碍的个体中降低的酶的水平。生物标记水平的这种变化可以是部分的，或者生物标记水平可以恢复到健康个体中通常看到的水平。

[1318] 供体和患者的选择

[1319] 在一些实施方式中，患者是供体。在这种情况下，可以将取出的造血干细胞或祖细

胞重新注入患者体内，使得这些细胞随后可以归巢造血组织并建立生产性造血，从而使患者体内有缺陷或不足的细胞系(例如巨核细胞、凝血细胞、血小板、红细胞、肥大细胞、髓母细胞、嗜碱性粒细胞、嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、小胶质细胞、粒细胞、单核细胞、破骨细胞、抗原呈递细胞、巨噬细胞、树突细胞、自然杀伤细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞)增殖或再增殖。在这种情况下，移植的造血干细胞或祖细胞最不可能发生移植排斥，因为输注的细胞来自患者，并表达与患者表达的相同的HLA I类和II类抗原。

[1320] 或者，患者和供体可以是不同的。在一些实施方式中，患者和供体是相关的，并且例如可以是HLA匹配的。如本文所述，HLA匹配的供体-受体对具有降低的移植排斥风险，因为移植受体内的内源性T细胞和NK细胞不太可能将进入的造血干细胞或祖细胞移植物识别为外来的，因此不太可能对移植物产生免疫反应。示例性的HLA匹配供体-受体对是遗传相关的供体和受体，例如家族供体-受体对(例如同胞供体-受体对)。

[1321] 在一些实施方式中，患者和供体是HLA不匹配的，当供体和受体之间至少一种HLA，特别是HLA-A、HLA-B和HLA-DR不匹配时，就会发生这种情况。为了减少移植排斥的可能性，例如，一种单体型(haplotype)可能在供体和受体之间匹配，另一种可能不匹配。

[1322] 造血干细胞或祖细胞的施用和给药

[1323] 本文所述的造血干细胞和祖细胞可通过一种或多种给药途径给予患有本文所述疾病、病症或障碍的受试者，例如哺乳动物受试者(例如人类受试者)。例如，本文所述的造血干细胞可通过静脉输注给予受试者。造血干细胞可以以任何合适的剂量给药。非限制性剂量示例包括约约1x 10^5CD34+细胞/kg of recipient至约1x 10^8CD34+细胞/kg(例如，约2x 10^5CD34+细胞/kg至约9x10^7CD34+细胞/kg，约3x 10^5CD34+细胞/kg至约8x 10^7CD34+细胞/kg，约4x 10^5CD34+细胞/kg至约7x 10^7CD34+细胞/kg，约5x 10^5CD34+细胞/kg至约6x 10^7CD34+细胞/kg，约5x 10^5CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，约6x 10^5CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，约7x 10^5CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，约8x 10^5CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，约9x 10^5CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，约1x 10^7CD34+细胞/kg至约1x 10^8CD34+细胞/kg，或约1x 10^6CD34+细胞/kg至约1x 10^7CD34+细胞/kg，等等)。

[1324] 本文所述的造血干细胞或祖细胞和药物组合物可以一种或多种剂量给予受试者。当施用多个剂量时，可以在初始剂量后的一天或多天、几周、几个月或几年提供后续剂量。

[1325] 调节芳烃受体活性和治疗芳烃受体相关疾病的方法

[1326] 另一方面，本公开的特征在于一种调节芳烃受体活性的方法，包括向有此需要的受试者施用有效量的上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[1327] 另一方面，本公开的特征在于一种治疗或预防疾病或障碍的方法，包括向有此需要的受试者施用有效量的上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[1328] 在一些实施方案中，疾病或障碍的特征在于产生芳烃受体激动剂。

[1329] 在一些实施方式中，疾病或障碍是癌症、癌性病症或肿瘤。

[1330] 在一些实施方式中，肿瘤是侵袭性肿瘤。

[1331] 在一些实施方式中，肿瘤是实体肿瘤。示例性实体瘤包括但不限于肉瘤(如尤文肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤)和癌(如肾上腺皮质癌)。

[1332] 在一些实施方案中，癌症是乳腺癌、鳞状细胞癌、肺癌、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌、胰腺癌、成胶质细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、结肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌或子宫癌、唾液腺癌、肾癌或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、头颈癌、B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)；急性成淋巴细胞性白血病、毛细胞白血病或慢性成髓细胞白血病。

[1333] 在一些实施方案中，该方法进一步包括施用一种或多种额外的抗癌疗法。

[1334] 在一些实施方案中，本公开的方法可以包括将本文所述的化合物或芳烃受体拮抗剂与肿瘤活性系统接触，其中所述肿瘤活性系统可以包括(I)肿瘤细胞和/或(ii)包含一种或多种细胞外基质成分的混合物。在一些实施方式中，在肿瘤活性测定系统中测量的肿瘤活性可以是肿瘤细胞增殖或肿瘤细胞侵袭性。

[1335] 不希望受到理论的束缚，已经提出酶IDO1和TDO2可能参与产生芳烃激动剂的途径，芳烃激动剂抑制免疫系统并使肿瘤逃避免疫系统的根除。因此，抗癌和/或抗肿瘤活性是由免疫肿瘤学机制提出的，由此施用芳烃受体拮抗剂，如本文公开的那些，可以抵消芳烃激动剂的免疫抑制作用，从而允许患者的免疫系统识别和/或根除肿瘤。

[1336] 在一些实施方案中，本文公开的小分子芳烃受体拮抗剂的抗癌活性、其组合物、方法及其在本文中描述的用途可以在细胞系模型、肿瘤细胞系模型和/或动物模型中建立。示例性细胞系包括但不限于人乳腺癌细胞(MCF-7、MDA-468和SK-Br-3)、人肝癌细胞(Hep-G2)、人结肠癌细胞(Colo320D-M)、人急性早幼粒细胞白血病细胞(HL-60)、小鼠肉瘤细胞(肉瘤180)、小鼠黑色素瘤细胞(C57/B1/6J)。细胞可以在合适的培养基中保持或生长，并与本文公开的各种浓度的小分子芳烃受体拮抗剂和本文描述的其组合物接触和/或孵育。可以观察到细胞的形态学变化和细胞增殖活性，并证明本公开的芳烃受体拮抗剂的抗癌活性。

[1337] 在一些实施方案中，本文公开的小分子芳烃受体拮抗剂、其组合物、本文所述方法及其用途可在人类受试者中产生显著的抗癌效果，而不会引起显著的毒性或副作用。本文所述治疗的功效可通过评估癌症治疗中常用的各种参数来测量，包括但不限于肿瘤消退、肿瘤重量或大小缩小、肿瘤生长速率降低、休眠肿瘤的存在或大小、转移或微转移的存在或大小、肿瘤或癌症侵袭性的程度、血管的大小或数量、进展时间、存活持续时间、无进展存活、总应答率、应答持续时间和生活质量。例如，在二维分析中肿瘤收缩大于50％可能是声称应答的截止值。

[1338] 在一些实施方案中，本文公开的小分子芳烃受体拮抗剂、其组合物、方法及其在本文中的用途可用于抑制转移性扩散而不使原发肿瘤缩小，或可简单地发挥抑瘤作用。在癌症的情况下，本文公开的小分子芳烃受体拮抗剂、其组合物、方法及其用途可减少癌细胞的数量；减小肿瘤大小；抑制(即，在一定程度上减缓并优选停止)癌细胞向外周器官的渗透；抑制(即，在一定程度上减缓并优选停止)肿瘤转移；在一定程度上抑制肿瘤生长；和/或在一定程度上缓解与该病症相关的一种或多种症状。就本文公开的小分子芳烃受体拮抗剂、其组合物、方法及其用途而言，其可以阻止现有癌细胞的生长和/或杀死现有癌细胞，其可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。对于癌症治疗，体内疗效可以例如通过评估生存期、无进展生存持续期(PFS)、应答率(RR)、应答持续时间和/或生活质量来测量。

[1339] 本申请的一个方面提供了用于治疗以过度或异常细胞增殖为特征的疾病、障碍和

病症的化合物。这些疾病包括但不限于增生性或过度增生性疾病以及神经退行性疾病。增生性和过度增生性疾病的示例包括但不限于癌症。术语“癌症”包括但不限于以下癌症:乳腺癌;卵巢;子宫颈;前列腺;睾丸,泌尿生殖道;食道;喉,胶质母细胞瘤;神经母细胞瘤;胃;皮肤,角化棘皮瘤;肺、表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌;骨;结肠;结肠直肠癌;腺瘤;胰腺,腺癌;甲状腺、滤泡癌、未分化癌、乳头状癌;精原细胞瘤;黑色素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道;肾癌;骨髓疾病;淋巴疾病、霍奇金病、毛细胞;口腔和咽(口)、唇、舌、口、咽;小肠;结肠直肠、大肠、直肠、脑和中枢神经系统;慢性骨髓性白血病(CML)和白血病。术语“癌症”包括但不限于以下癌症:骨髓瘤、淋巴瘤或选自胃癌、肾癌的癌症,以及以下癌症:头颈癌、口咽癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、子宫内膜癌、肝癌、非霍奇金淋巴瘤和肺癌。

[1340] 术语“癌症”是指由恶性肿瘤细胞增殖引起的任何癌症,如肿瘤、赘生物、癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤等。例如,癌症包括但不限于间皮瘤、白血病和淋巴瘤,例如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、非皮肤外周T细胞淋巴瘤、与人类T细胞淋巴营养病毒(HTLV)相关的淋巴瘤,例如成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、B细胞淋巴瘤、急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、急性-骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML),或肝细胞癌。进一步的示例包括骨髓增生异常综合征、儿童实体瘤,例如脑肿瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、Wilms瘤、骨肿瘤和软组织肉瘤、成人常见实体瘤,例如头颈部癌症(例如口腔癌、喉癌、鼻咽癌和食管癌)、泌尿生殖系统癌症(例如前列腺癌、膀胱癌、肾癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌)、肺癌(如小细胞和非小细胞癌)、乳腺癌、胰腺癌、黑色素瘤和其他皮肤癌、胃癌、脑瘤、与Gorlin综合征相关的肿瘤(如髓母细胞瘤、脑膜瘤等)和肝癌。可由本发明化合物治疗的癌症的其它示例性形式包括但不限于骨癌或平滑肌癌、胃癌、小肠癌、直肠癌、唾液腺癌、子宫内膜癌、肾上腺癌、肛门癌、直肠癌、甲状旁腺癌和垂体癌。

[1341] 本文所述化合物可用于预防、治疗和研究的其它癌症是例如结肠癌、家族性腺瘤性息肉病癌和遗传性非息肉病性结肠直肠癌或黑色素瘤。此外,癌症包括但不限于唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺癌(髓样和乳头状甲状腺癌)、肾癌、肾实质癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌癌、绒毛膜癌、睾丸癌、泌尿系癌、黑色素瘤、脑肿瘤如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和周围神经外胚层肿瘤、胆囊癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤,颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤和浆细胞瘤。在本申请的一个方面,本申请提供了本申请的一种或多种化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途,包括但不限于本文公开的各种类型的癌症。

[1342] 在一些实施方案中,本申请的化合物可用于治疗癌症,例如结肠直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌和肺癌;和骨髓增生性疾病,例如真性红细胞增多症、血小板增多症、伴有骨髓纤维化的髓样化生、慢性髓细胞性白血病、慢性粒单核细胞白血病、嗜酸性粒细胞增多综合征、幼年粒单核细胞白血病和系统性肥大细胞疾病。在一些实施方案中,本申请的化合物可用于治疗造血障碍,特别是急性-骨髓性白血病(AML),慢性-骨髓性白血病(CML),急性-前髓细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[1343] 本申请还包括治疗或预防细胞增殖性疾病,如增生、发育不良和癌前病变。发育不

良是病理学家在活检中可识别的最早的癌前病变形式。可以为了防止所述增生、发育不良或癌前病变继续扩大或变成癌性病变的目的而施用本发明化合物。癌前病变的示例可以发生在皮肤、食管组织、乳房和宫颈上皮内组织中。

[1344] 根据前述内容，本申请进一步提供了用于在需要这种治疗的受试者中预防或治疗任何上述疾病或障碍的方法，该方法包括给所述受试者施用治疗有效量的本申请的化合物或芳烃受体拮抗剂，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及任选的第二种药剂或抗癌疗法。对于上述任何一种用途，所需剂量将根据给药方式、待治疗的具体情况和所需效果而变化。

[1345] 在其他实施方案中，化合物和一种或多种另外的抗癌疗法同时或依次给药。

[1346] 药物组合物

[1347] 另一方面，本公开的特征在于一种药物组合物，其包含上述任一方面的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，以及药学上可接受的载体。

[1348] 本申请的化合物可以通过任何常规途径作为药物组合物施用，特别是肠内施用，例如口服，例如以片剂或胶囊的形式，或肠外施用，例如以可注射溶液或悬浮液的形式，局部施用，例如以洗剂、凝胶、软膏或乳膏的形式，或者以鼻腔或栓剂的形式。包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本申请化合物和至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物可以通过混合、制粒或包衣方法以常规方式制备。例如，口服组合物可以是包含活性成分和a)稀释剂(例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸)；b)润滑剂(例如二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇)的片剂或明胶胶囊；对于片剂还有c)粘合剂(例如，硅酸铝镁、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要还有d)崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和/或e)吸收剂、着色剂、香料和甜味剂。可注射的组合物可以是含水的等渗溶液或悬浮液，栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备。该组合物可以被灭菌和/或包含佐剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外，它们还可能含有其他有治疗价值的物质。用于透皮应用的合适制剂包括有效量的本申请的化合物和载体。载体可以包括可吸收的药理学上可接受的溶剂，以帮助通过宿主的皮肤。例如，透皮装置是绷带的形式，包括背衬构件、含有化合物的贮库，任选地含有载体、任选地控制速率的屏障以在延长的时间内以受控的和预定的速率将化合物递送到宿主的皮肤，以及将装置固定到皮肤上的装置。也可以使用基质透皮制剂。用于皮肤和眼睛局部施用的合适制剂，例如，优选本领域公知的水溶液、软膏、乳膏或凝胶这可能包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[1349] 本申请的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本申请的化合物。如本文所用，术语“药学上可接受的载体”是指无毒的惰性固体、半固体或液体填料、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。本申请的药物组合物可以口服、直肠、肠胃外、池内、阴道内、腹膜内、局部(通过粉末、软膏或滴剂)、口腔或作为口服或鼻喷雾剂给药于人和其他动物。

[1350] 口服液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂，例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-

丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯,以及它们的混合物。除了惰性稀释剂之外,口服组合物还可以包括佐剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和加香剂。

[1351] 可注射制剂,例如无菌可注射水性或油性混悬液,可根据已知技术使用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。无菌注射制剂也可以是在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、悬浮液或乳液,例如在1,3-丁二醇中的溶液。可接受的载体和溶剂包括水、林格氏溶液、美国药典和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的固定油,包括合成甘油一酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸用于制备注射剂。

[1352] 为了延长药物的作用,通常希望减缓药物从皮下或肌肉注射中的吸收。这可以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。药物的吸收速率取决于其溶出速率,而溶出速率又取决于晶体大小和晶型。或者,胃肠外给药的药物形式的延迟吸收通过将药物溶解或悬浮在油载体中来实现。

[1353] 用于直肠或阴道给药的组合物优选为栓剂,其可通过将本申请的化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备,所述栓剂蜡在环境温度下为固体,但在体温下为液体,因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[1354] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[1355] 活性化合物也可以是具有一种或多种如上所述的赋形剂的微囊形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶包衣、控释包衣和药物配制领域中熟知的其它包衣来制备。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。这种剂型还可以包括,如通常的做法,除惰性稀释剂以外的其它物质,例如,压片润滑剂和其它压片助剂,如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型也可以包含缓冲剂。

[1356] 本申请化合物的局部或透皮给药剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗液、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体和任何需要的防腐剂或缓冲剂混合。眼科制剂、滴耳剂、眼膏、粉剂和溶液也被认为在本申请的范围内。

[1357] 除了本申请的活性化合物之外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶可以包含赋形剂,例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌或它们的混合物。

[1358] 除了本申请的化合物之外,粉末和喷雾剂可以包含赋形剂,例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或者这些物质的混合物。喷雾剂还可含有常规推进剂,如氯氟烃。

[1359] 透皮贴剂还有一个额外的优点,就是可以控制化合物向身体的释放。这种剂型可以通过将化合物溶解或分散在合适的介质中来制备。吸收促进剂也可以用来增加化合物通过皮肤的流量。可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[1360] 根据本申请的治疗方法,通过给受试者施用治疗有效量的本申请的化合物来治疗

或预防受试者(例如人或其他动物)的疾病,其量和时间达到期望结果。本文所用的术语“治疗有效量”的本申请化合物是指足以减轻受试者病症症状的化合物的量。正如在医学领域中众所周知的,本申请的化合物的治疗有效量将处于适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比。

[1361] 一般而言,本申请的化合物将以治疗有效量通过本领域已知的任何常规和可接受的方式,单独或与一种或多种治疗剂组合施用。治疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力和其他因素而有很大不同。一般来说,在每日剂量为约0.03至2.5毫克/千克体重时,全身性获得满意的结果。较大哺乳动物(例如,人类)的指示每日剂量在约0.5mg到约100mg的范围内,方便地施用,例如,以每天最多四次的分剂量或延迟形式施用。适合口服给药的单位剂型包括约1至50毫克活性成分。

[1362] 在某些实施方案中,本申请的化合物的治疗量或剂量可以在约0.1毫克/千克至约500毫克/千克的范围内,或者在约1毫克/千克至约50毫克/千克的范围内。一般而言,根据本申请的治疗方案包括每天以单剂量或多剂量向需要这种治疗的患者施用约10毫克至约1000毫克本申请的化合物。治疗量或剂量也会因给药途径以及与其他药物合用的可能性而异。

[1363] 当受试者的状况改善时,如有必要,可给予维持剂量的本申请的化合物、组合物或组合。随后,作为症状的函数,可以将给药的剂量或频率或两者都降低到这样的水平,即当症状减轻到所需水平时,治疗应该停止。然而,一旦疾病症状复发,受试者可能需要长期间歇性治疗。

[1364] 然而,应当理解,本申请的化合物和组合物的每日总用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。任何特定患者的具体抑制剂量将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和疾病的严重程度;所用特定化合物的活性;采用的具体成分;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的给药时间、给药途径和排泄速率;治疗的持续时间;联合使用的药物或与使用的特定化合物一致的药物;和医学领域众所周知的类似因素。

[1365] 本申请还提供了药物组合,例如试剂盒,其包含a)第一试剂,其是本文公开的游离形式或药学上可接受的盐形式的本申请的化合物,和任选的b)至少一种助剂。该试剂盒可包括其给药说明。

[1366] 本文使用的术语“共同给药”或“联合给药”等是指包括将选定的治疗剂给药于单个患者,并旨在包括治疗方案,其中所述药物不必通过相同的给药途径或同时给药。

[1367] 本文所用术语“药物组合”是指由一种以上活性成分混合或组合而成的产品,包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分,例如,本申请的化合物和联合药剂都以单一实体或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定组合”是指活性成分,例如,本申请的化合物和联合药剂都作为单独的实体同时、相伴或顺序地给药于患者,没有特定的时间限制,其中这种给药在患者体内提供了两种化合物的治疗有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或三种以上活性成分的给药。

[1368] 在某些实施方案中,这些组合物任选地进一步包含一种或多种另外的治疗剂。例如,可以将调节芳烃受体活性的试剂、化疗剂或其它抗增殖剂与本公开的化合物或芳烃受体拮抗剂组合来治疗增殖性疾病和癌症。

[1369] 可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化

铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(如乳糖、葡萄糖和蔗糖);淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;粉末黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂如可可脂和栓剂蜡,油如花生油、棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇;例如丙二醇或聚乙二醇;酯,如油酸乙酯和月桂酸乙酯,琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水、等渗盐水;林格氏溶液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其它无毒的相容润滑剂如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中,根据配方师的判断。蛋白激酶调节剂或其药用盐可以配制成药物组合物,用于对动物或人给药。这些药物组合物包含有效治疗或预防蛋白激酶介导的病症的量的蛋白调节剂和药学上可接受的载体,是本申请的其它实施方案。

[1370] 本申请通过以下实施例和合成方案进一步说明,这些实施例和合成方案不应被解释为将本申请的范围或精神限制于本文所述的具体步骤。应该理解的是,提供这些示例是为了说明某些实施方式,因此并不打算限制本申请的范围。还应当理解,在不脱离本申请的精神和/或所附权利要求的范围的情况下,可以包括本领域技术人员可以想到的各种其他实施方式、修改及其等同物。

[1371] 实施例

[1372] 提出以下实施方式是为了向本领域普通技术人员提供如何使用、制造和评估本文所述的组合物和方法的描述,这些实施方式仅是示例性的,并不旨在限制发明人认为的本发明的范围。

[1373] 实施例1:高通量筛选鉴定新型芳烃受体(AHR)拮抗剂

[1374] 筛选原理

[1375] 用二噁英反应元件(DRE)萤火虫荧光素酶报告构建体转染HepG2肝细胞癌细胞。荧光素酶转录被芳烃受体(AHR)激动剂VAF347激活。添加AHR拮抗剂导致荧光素酶转录的抑制和分析中信号的丢失。这项研究的目的是发现新的AHR拮抗剂。

[1376] HepG2细胞系转染

[1377] 肝细胞癌细胞系HepG2用二噁英反应元件萤火虫荧光素酶报告构建体转染,使用TransIT转染系统。转染前,将HepG2细胞(Sigma)在鹰氏改良必需培养基(Sigma)+2mM谷氨酰胺(Sigma)+1%非必需氨基酸(Sigma)+10%胎牛血清(Hyclone)中以90%的汇合率培养,并收获和计数(BioradTC20细胞计数器)。将OptiMEM无血清培养基和TransIT(Mirus)混合,在150mm培养皿中转染,其通过将240μL Transit加入3.0毫升OptiMEM中,短暂涡旋混合,并在室温下孵育20分钟。DNA混合物是通过加入80μg质粒(pGudLuc6.1 plasmid,Garrison et al.,(1996)Fundam.Appl.Toxicol.,30,194-203),倒置混合,室温孵育30分钟。将30×10^6的HepG2细胞接种在30毫升培养基中,并将3.3毫升的DNA、OptiMEM和TransIT混合物滴加到平板中。通过摇动混合平板,并在37℃/5%CO_2下孵育过夜。第二天,通过抽吸培养基收获细胞,用无菌磷酸盐缓冲盐水(PBS,Gibco)洗涤一次,用0.05%胰蛋白酶(Corning)胰蛋白酶化,用培养基收获细胞,用细胞冷冻培养基(Gibco)以≤50x 10^6细胞/小瓶在1毫升/小瓶中

冷冻。

[1378] DRE荧光素酶报告物高通量筛选

[1379] 用DRE荧光素酶瞬时转染的冷冻HepG2细胞在37℃水浴中解冻,并重新悬浮在完全培养基中。使用TEMPEST液体分配器,将每孔15,000个细胞的4μL细胞转移到1536-孔Alphaplate分析板(PerkinElmer)的孔中。平板以1000rpm离心1分钟。使用BRAVO上的销钉工具将30nL的对照品(1μM(S)-2-(6-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇或100%DMSO)转移到分析板。使用TEMPEST将完全培养基中的1μL VAF347(15nM最终浓度)添加到孔中。将平板以1000rpm离心1分钟,并在37℃/5%CO_2下孵育过夜。孵育后,将平板从培养箱中取出并置于室温。将2μL室温Steady-Glo荧光素酶检测试剂(Promega)加入到有TEMPEST的孔中。将该板以2000rpm离心1分钟,用透明塑料密封,并在室温下保持15分钟,然后在ENVISION上测量发光。

[1380] 在最终浓度为12μM的荧光素酶报告基因分析中,在132个1536-孔板中筛选了约166,000种化合物。筛选的平均Z'为0.52,平均S/B比为138倍。选择了5,120种化合物进行确认分析,基于在筛选中具有大于约49%的抑制作用,并且通过了所有化学过滤器或者未通过一个或多个化学过滤器,聚集以用于多样性,并确认良好的起始材料。在DRE荧光素酶试验和细胞滴度Glo细胞毒性试验(Promega)中,每种化合物在0.1μM、1.0μM和10μM下进行试验。对于细胞毒性试验,将等体积的CellTiter-Glo试剂加入到每个孔中存在的细胞培养基中。在轨道振荡器上混合内容物2分钟以诱导裂解,并且在记录发光之前,在室温下孵育平板10分钟以稳定发光信号。在AHR荧光素酶报告分析和细胞滴度Glo细胞毒性分析中,选择了512种化合物进行10点剂量反应。

[1381] IRF荧光素酶报告分析反筛

[1382] 用IRF荧光素酶(Gibco)稳定转染的HepG2细胞重悬于含有无菌过滤的Dulbecco改良伊格尔培养基(Corning/Gibco)、10%胎牛血清(Hyclone)和1%青霉素/链霉素(Gibco/LifeTechnologies)的IRF培养基中。使用TEMPEST液体分配器将15,000个细胞/孔的4μL细胞转移到Alphaplate分析板的孔中。平板以1000rpm离心1分钟,使用BRAVO上的销钉工具将30nL的100%DMSO转移到检测平板上。使用TEMPEST将IRF培养基中的1μL IFN-γ(5纳米(85纳克/毫升)最终浓度,Peprotech)加入孔中。将平板以1000rpm离心1分钟,并在37℃/5%CO_2下孵育24小时。孵育后,将平板从培养箱中取出并置于室温。使用TEMPEST将2μL室温Steady-Glo荧光素酶检测试剂加入到孔中。将该板以2000rpm离心1分钟,用透明塑料密封,并在室温下保持15分钟,然后在ENVISION上测量发光。

[1383] 化合物的选择

[1384] 对于原代造血干细胞(HSCs)的验证性研究,根据以下标准选择化合物:(1)计数器筛选中无荧光素酶活性,(2)剂量反应AHR荧光素酶测定中抑制率大于90%,(3)抑制50%的荧光素酶信号的有效浓度(EC_{50})小于1nM。

[1385] 化合物稀释

[1386] 化合物的储备稀释液在10mM DMSO中制备,等分试样储存在-20℃。

[1387] 验证性AHR拮抗剂筛选

[1388] 为了从筛选结果中确认AHR拮抗剂测定,将含有1mL $50x10^6$ HepG2转染细胞的小瓶在37℃水浴中快速解冻。向细胞中滴加10mL完全培养基。细胞在室温下以500xg离心5分

钟以洗涤细胞。将细胞以每孔25,000个细胞的适当体积重悬于384孔板中。将每孔32μL细胞置于白色384孔板(康宁)中。VAF347激动剂(EMD Millipore,DMSO中1mM储备液)在完全培养基中稀释至10X(800nM)。DMSO的制备与上述VAF347相同。在适当的孔中加入4μL最终浓度为80nM的VAF347激动剂或DMSO对照。在激动剂上面加入4μL额外的测试化合物。(S)-2-(6-((2-(1H-吲哚-3-基)乙基)氨基)-2-(5-氟吡啶-3-基)-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇作为检测的阳性对照,最高浓度为10μM。轻轻敲打板混合化合物。将细胞置于37℃/5%CO_2培养箱中过夜。孵育后,向每个孔中添加40μL Bright-Glo荧光素酶试剂(Promega),轻轻敲打板使其混合,并在室温下孵育2分钟。在光度计(Biotek)上测量发光。

[1389] CD34+扩增试验

[1390] 在384孔板中,每孔铺板约3000个动员的外周血CD34+细胞,最终体积为45μL,以在HSC生长培养基中(SFEM中添加Pen/Strep,50ng/mL FLT3L,TPO,SCF和IL-6)。在最高最终浓度为10μM的HSC生长培养基中进行系列稀释。向每个孔中加入5μL 10X储液。轻轻敲击板的所有侧面,并在37℃/5%CO2下培养7天。第7天,将培养基吸入Biotek平板清洗机,并在细胞中加入30μL染色溶液,其具有在PBS中的抗CD34-PE、CD90-APC、CD45RA-PE-CF594的抗体。将细胞在PBS中洗涤一次,并重新悬浮在80μL中以获得最终体积。流式细胞术(BD Celesta)获得40μL。

[1391] 表7:AHR拮抗剂高通量筛选结果汇总(DRE-Luc IC_{50}:0<A<0.2μM;0.2≤B<0.5μM;0.5≤C<1.0μM;1.0≤D<2.0μM;2.0μM≤E且CD34频率EC_{50}:0<A <500nM;500≤B<1000nM;1000≤C<5000nM;5000nM≤D;NT=未测试)。

[1392]

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
1	B	B
2	B	B
3	B	B
4	C	B
5	C	C
6	C	C
7	C	C
8	C	C
9	C	D
10	C	NT
11	C	C
12	C	B
13	C	A
14	A	A

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
81	B	NT
111	C	NT
82	A	B
83	A	A
84	B	NT
85	C	NT
86	B	NT
87	C	NT
88	B	C
89	C	A
90	A	NT
91	B	A
92	C	D
93	B	NT

[1393]

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
15	A	A
16	B	A
17	C	A
18	B	A
19	A	A
20	C	B
21	B	B
22	C	B
23	B	B
24	B	B
25	B	B
26	B	C
27	C	C
28	B	C
29	C	C
30	C	D
31	B	NT
32	B	NT
33	B	NT
34	B	NT
35	C	NT
36	C	NT
37	C	NT
38	C	C
39	C	NT
40	A	NT
41	A	D
42	C	C
43	B	B
44	C	NT
45	A	B
46	B	B
47	C	C
48	A	NT
49	A	NT
50	A	NT
51	B	NT
52	C	C
53	C	B
54	C	NT

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
94	C	A
95	C	C
96	C	C
97	B	NT
112	C	A
98	C	C
113	B	C
114	C	C
99	C	C
115	B	C
100	A	A
101	C	B
102	B	NT
103	C	NT
104	C	C
105	B	C
106	C	B
107	C	C
108	C	NT
109	B	B
110	C	NT
116	A	A
117	A	A
118	A	A
119	B	A
120	B	B
121	C	C
122	C	C
123	C	C
124	B	C
125	C	C
127	C	C
128	C	C
129	B	C
130	C	C
131	C	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C

[1394]

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
55	C	NT
56	B	NT
57	B	B
58	C	D
59	C	A
60	C	C
61	B	NT
62	C	NT
63	C	NT
64	C	NT
126	C	C
65	C	C
66	B	NT
67	C	NT
68	B	B
69	B	B
70	B	B
71	C	B
72	B	B
73	C	C
74	C	C
75	B	C
76	B	D
77	C	D
78	C	D
79	C	D
80	A	NT

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)	CD34 频率 EC50 (nM)
136	C	C
137	C	D
138	C	D
139	C	D
140	C	D
141	B	NT
142	B	NT
143	B	NT
144	C	NT
145	C	NT
146	C	NT
147	C	NT
148	C	NT
149	C	NT
150	C	NT
151	C	NT
152	C	NT
153	C	NT
154	C	NT
155	C	NT
156	C	NT
157	C	NT

[1395]

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)
1A	E
2A	E
3A	D
4A	D
5A	D
6A	D
7A	D
8A	E

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)
101A	D
102A	D
103A	D
104A	E
105A	E
106A	D
107A	D
108A	E

[1396]

9A	E
10A	D
11A	D
12A	D
13A	E
14A	E
15A	D
16A	D
17A	D
18A	E
19A	D
20A	D
21A	D
22A	D
23A	D
24A	E
25A	E
26A	D
27A	D
28A	D
29A	D
30A	D
31A	E
32A	D
33A	E
34A	E
35A	D
36A	D
37A	D
38A	E
39A	D
40A	D
41A	E
42A	D
43A	D
44A	D
45A	E
46A	D
47A	E
48A	E
49A	D
50A	E
51A	D

109A	D
110A	D
111A	D
112A	D
113A	D
114A	D
115A	D
116A	E
117A	E
118A	D
119A	D
120A	D
121A	E
122A	D
123A	D
124A	E
125A	D
126A	D
127A	D
128A	D
129A	D
130A	D
131A	D
132A	D
133A	D
134A	D
135A	E
136A	E
137A	E
138A	D
139A	D
140A	D
141A	D
142A	E
143A	E
144A	D
145A	D
146A	D
147A	E
148A	D
149A	E
150A	E
151A	D

[1397]

52A	D
53A	D
54A	D
55A	D
56A	E
57A	D
58A	D
59A	E
60A	E
61A	D
62A	E
63A	E
64A	D
65A	D
66A	D
67A	D
68A	D
69A	D
70A	E
71A	E
72A	D
73A	E
74A	E
75A	D
76A	D
77A	D
78A	D
79A	D
80A	D
81A	D
82A	D
83A	E
84A	D
85A	D
86A	D
87A	D
88A	E
89A	E
90A	E
91A	D
92A	D
93A	D
94A	D

152A	D
153A	E
154A	E
155A	D
156A	D
157A	D
158A	D
159A	D
160A	D
161A	E
162A	D
163A	D
164A	D
165A	E
166A	D
167A	E
168A	D
169A	D
170A	D
171A	D
172A	D
173A	D
174A	E
175A	E
176A	D
177A	D
178A	E
179A	E
180A	E
181A	D
182A	D
183A	E
184A	D
185A	E
186A	E
187A	E
188A	D
189A	E
190A	D
191A	E
192A	D
193A	D
194A	E

[1398]

95A	E
96A	D
97A	D
98A	D
99A	D
100A	E

195A	D
196A	E
197A	D

[1399]

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)
1B	D
2B	D
3B	B
4B	E
5B	C
6B	C
7B	D
8B	C
9B	D
10B	B
11B	C
12B	D
13B	C
14B	C
15B	C
16B	D
17B	C
18B	E
19B	E
20B	C
21B	D
22B	D
23B	D
24B	C
25B	B
26B	C
27B	D
28B	B
29B	D
30B	D
31B	D
32B	D

化合物 #	DRE-Luc IC50 (μM)
66B	D
67B	D
68B	D
69B	A
70B	C
71B	D
72B	A
73B	C
74B	D
75B	D
76B	B
77B	E
78B	C
79B	D
80B	C
81B	E
82B	C
83B	C
84B	C
85B	C
86B	E
87B	E
88B	B
89B	D
90B	D
91B	D
92B	D
93B	B
94B	C
95B	C
96B	E
97B	D

[1400]

33B	B
34B	D
35B	E
36B	D
37B	B
38B	C
39B	D
40B	D
41B	D
42B	B
43B	E
44B	D
45B	D
46B	B
47B	D
48B	C
49B	D
50B	C
51B	D
52B	B
53B	D
54B	C
55B	C
56B	C
57B	D
58B	E
59B	C
60B	D
61B	D
62B	C
63B	D
64B	C
65B	D

98B	D
99B	E
100B	E
101B	B
102B	D
103B	C
104B	C
105B	D
106B	A
107B	B
108B	D
109B	D
110B	B
111B	B
112B	B
113B	D
114B	E
115B	C
116B	D
117B	D
118B	E
119B	B
120B	C
121B	C
122B	D
123B	D
124B	C
125B	B
126B	D
127B	E

[1401] 其他实施方式

[1402] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请都通过引用结合于此，如同每个独立的出版物或专利申请都被具体地和单独地指出通过引用结合于此。

[1403] 虽然已经结合本发明的具体实施方式描述了本发明，但是应当理解，本发明能够进一步修改，并且本申请旨在覆盖本发明的任何变化、使用或修改，这些变化、使用或修改通常遵循本发明的原理，并且包括在本发明所属领域的已知或习惯实践内的对本发明的偏离，并且可以应用于上文阐述的基本特征，并且在权利要求的范围内。

[1404] 其他实施方式在权利要求的范围内。