



(21) 申请号 201980084885.9

(22) 申请日 2019.10.22

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113490664 A

(43) 申请公布日 2021.10.08

(30) 优先权数据
62/749,003 2018.10.22 US
62/756,942 2018.11.07 US
62/839,459 2019.04.26 US
62/875,449 2019.07.17 US
62/893,721 2019.08.29 US
62/907,354 2019.09.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.06.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/057485 2019.10.22

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/086616 EN 2020.04.30

(73) 专利权人 阿鲁米斯公司
地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 B·靳 Q·董 G·洪
S·W·卡尔多

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038
专利代理师 袁志明

(51) Int.Cl.

C07D 403/14 (2006.01)
C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 104884454 A, 2015.09.02
WO 2012/061418 A2, 2012.05.10
WO 2015/069310 A1, 2015.05.14
WO 2013/104573 A1, 2013.07.18
WO 2012/061428 A2, 2012.05.10
WO 2010/058846 A1, 2010.05.27
WO 2015/123453 A1, 2015.08.20
ACS.ACS.REGISTRY DATABASE, RN号42321-62-0等.《STNext》.2013,第1-9页.
Shilin Xu et al..Design, synthesis and biological evaluation of new molecules inhibiting epidermal growth factor receptor threonine790→methionine790 mutant.《MedChemComm》.2012,第3卷第1155-1159页.

审查员 周俊廷

权利要求书12页 说明书246页

(54) 发明名称

TYK2抑制剂和其用途

(57) 摘要

文描述了适用于治疗TYK2介导的病症的化合物。在一些实施例中,所述TYK2介导的病症为自身免疫病症、炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症。

式 (XII),

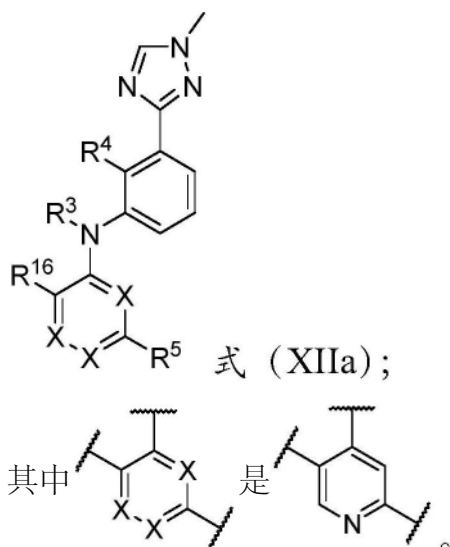
是

每个R^b独立地选自氢、C₁-C₆烷基和C₁-C₆炔烷基;以及

每个 R^c 和 R^d 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氘烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中每个 R^A 独立地为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氘烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中所述化合物具有式 (XIIa) :



4. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^3 为氢。

5. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^{11} 选自 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 氘烷基。

6. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中:

R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, 其中 R^8 为H, 且 R^9 和 R^{10} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基和包含一个氮原子的5-6元杂芳基; 其中每个烷基和杂芳基任选地经一个或多个取代基取代, 该取代基各自独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 羟基氘烷基、 C_3 环烷基和5-6元杂环烷基。

7. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中:

R^5 为包含1或2个选自氮和氧的杂原子的5-6元杂环烷基, 其中该杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基各自独立地选自氧代基、氘、卤素、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_5 环烷基和5-6元杂环烷基; 其中每个烷基、烯基、环烷基和杂环烷基任选地经一个或多个取代基取代, 该取代基各自独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤烷基。

8. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中 R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 。

9. 根据权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中:

R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成包含一个氮原子的5-6元杂环烷基, 其中该杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代, 该取代基各自独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 卤烷基。

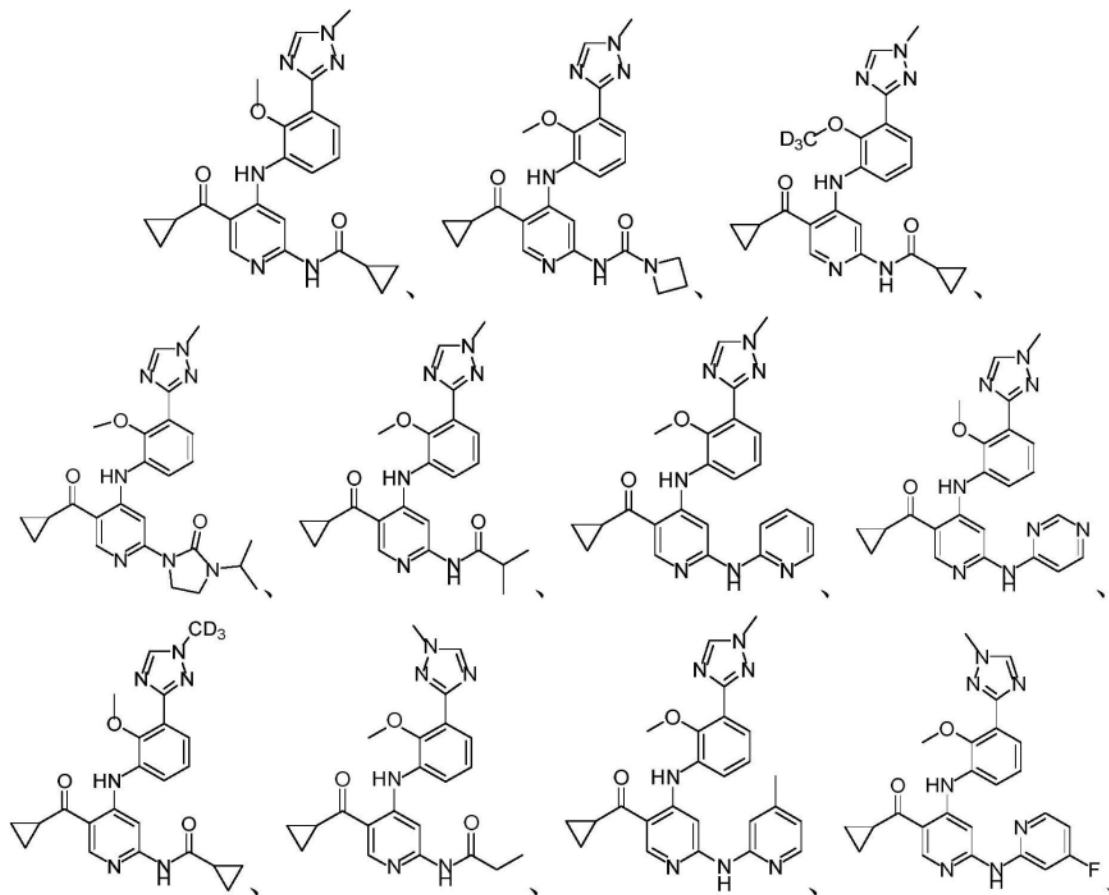
10. 根据权利要求1-3任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中

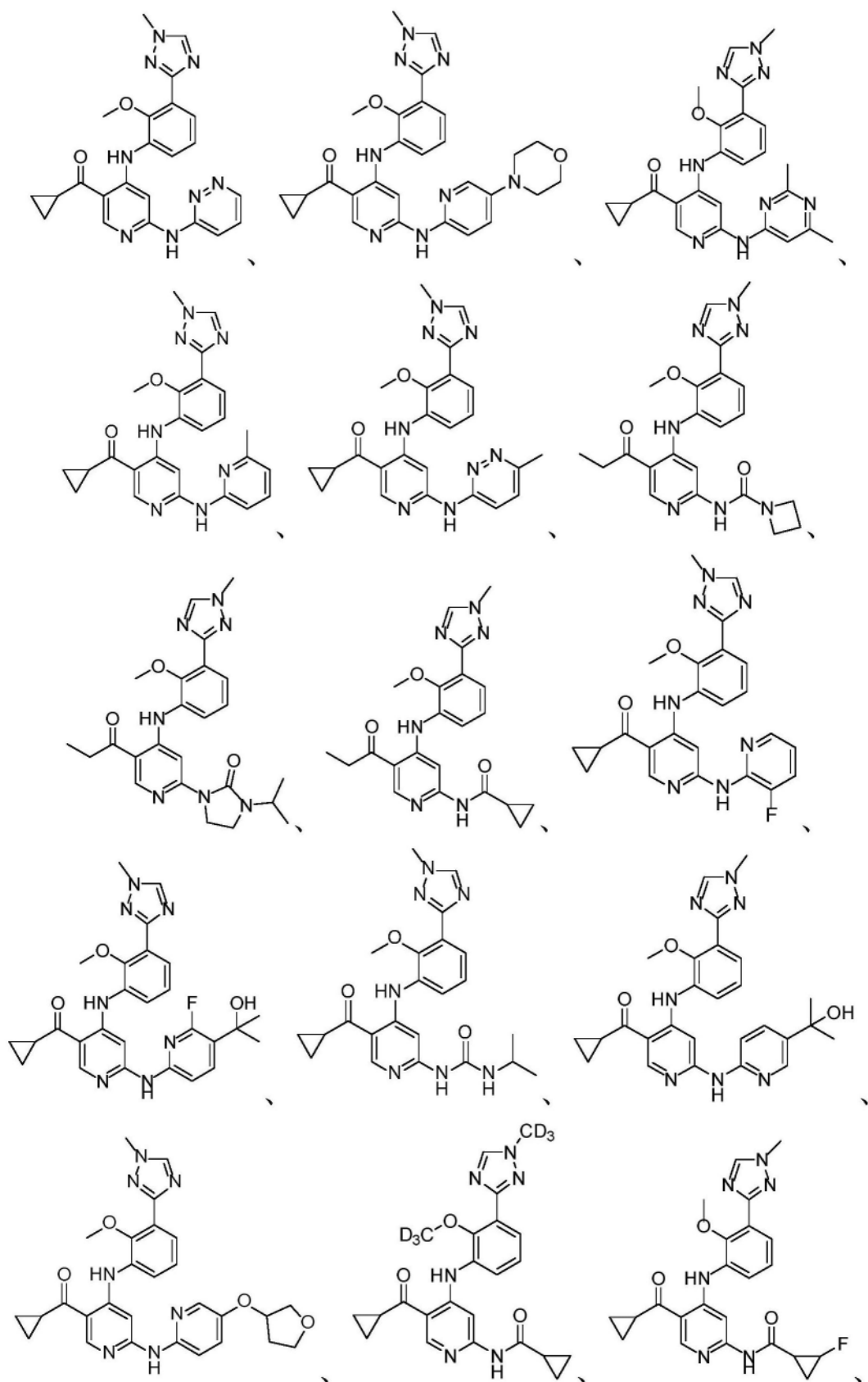
R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。

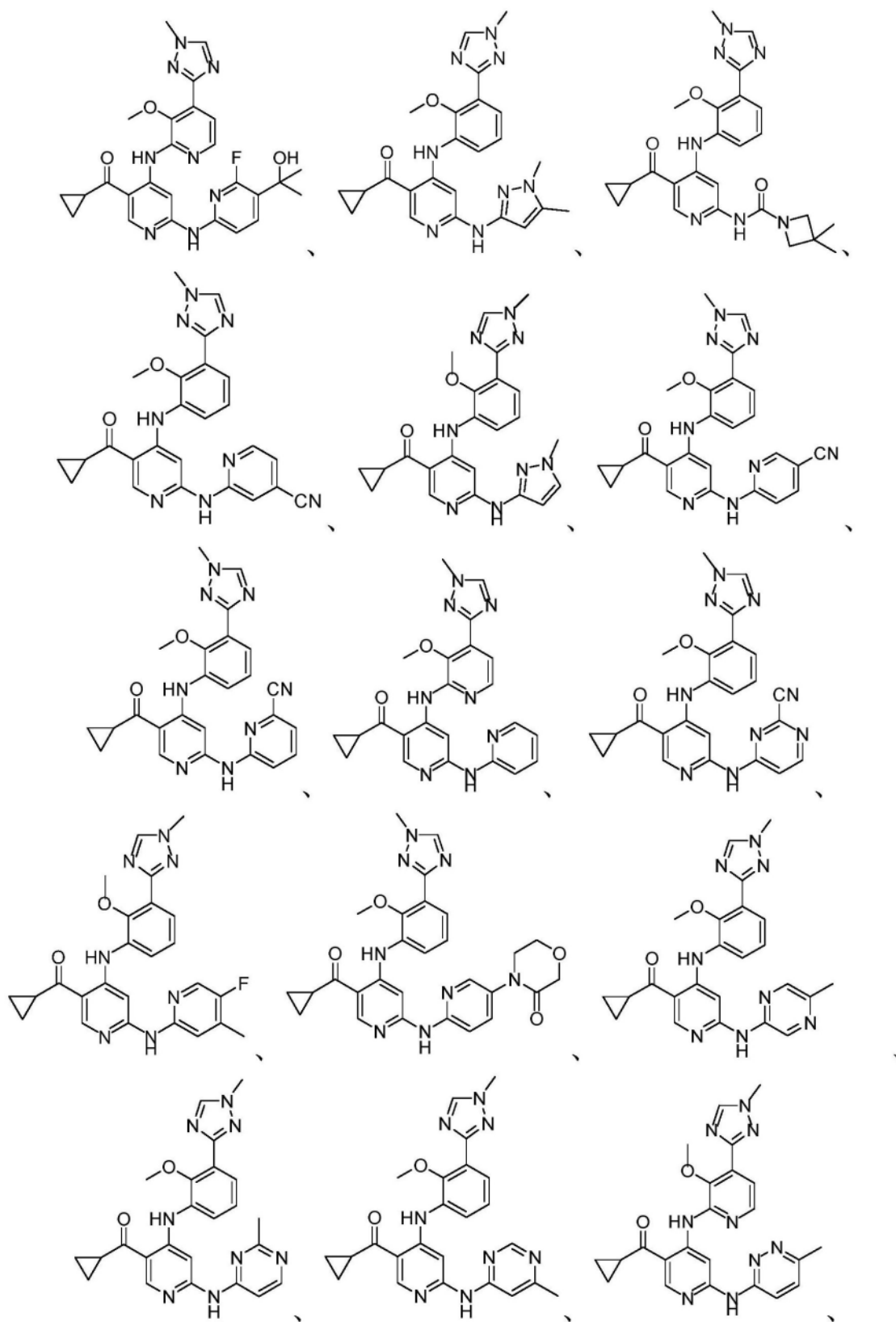
11. 根据权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其中:

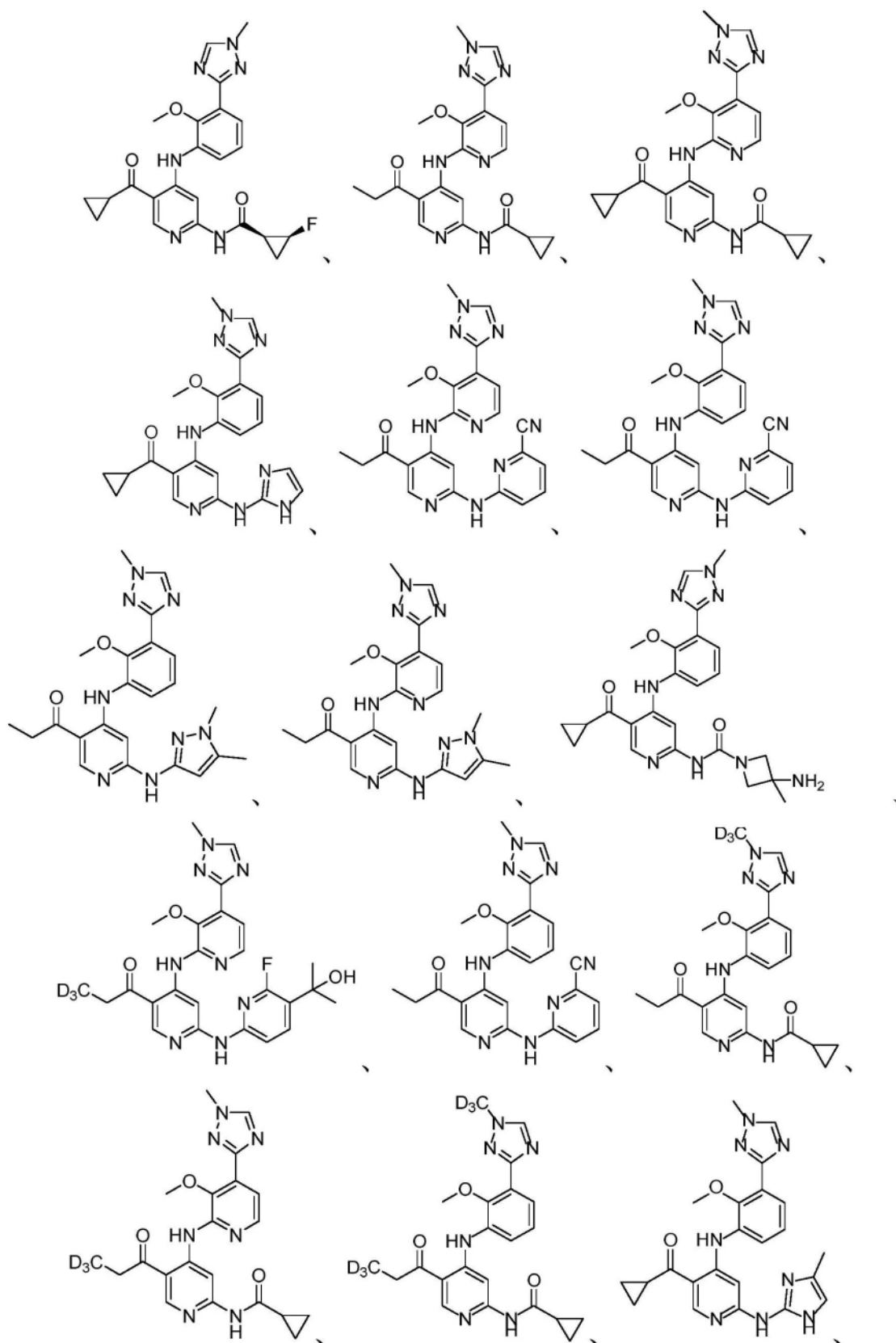
R^7 为任选地经一个或多个取代基取代的 C_3 环烷基, 该取代基各自独立地选自氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 卤烷基。

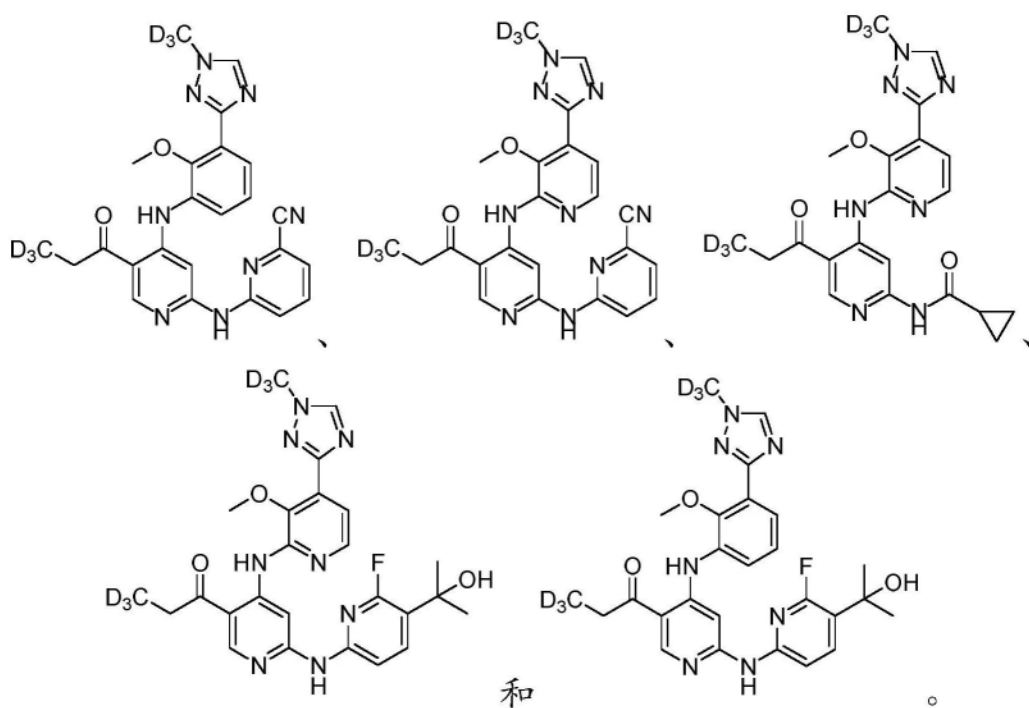
12. 一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体, 其选自由下列化合物组成的组:



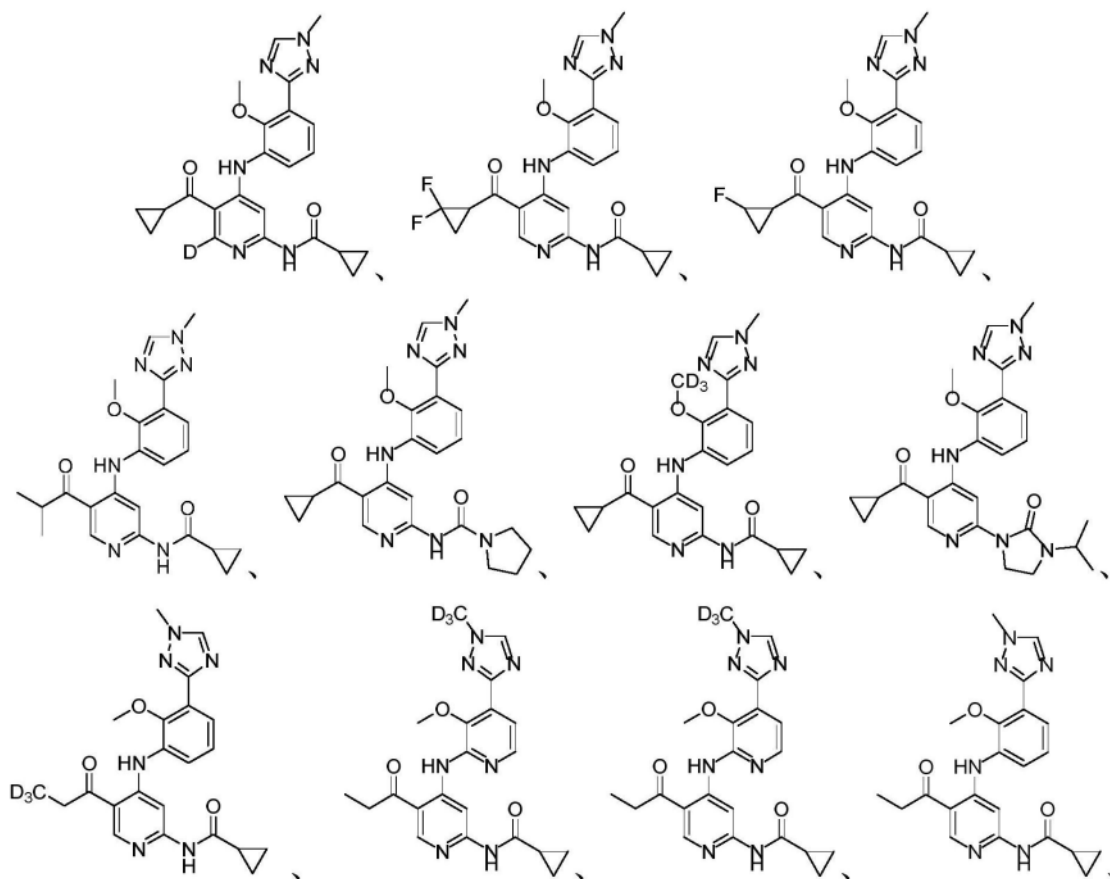


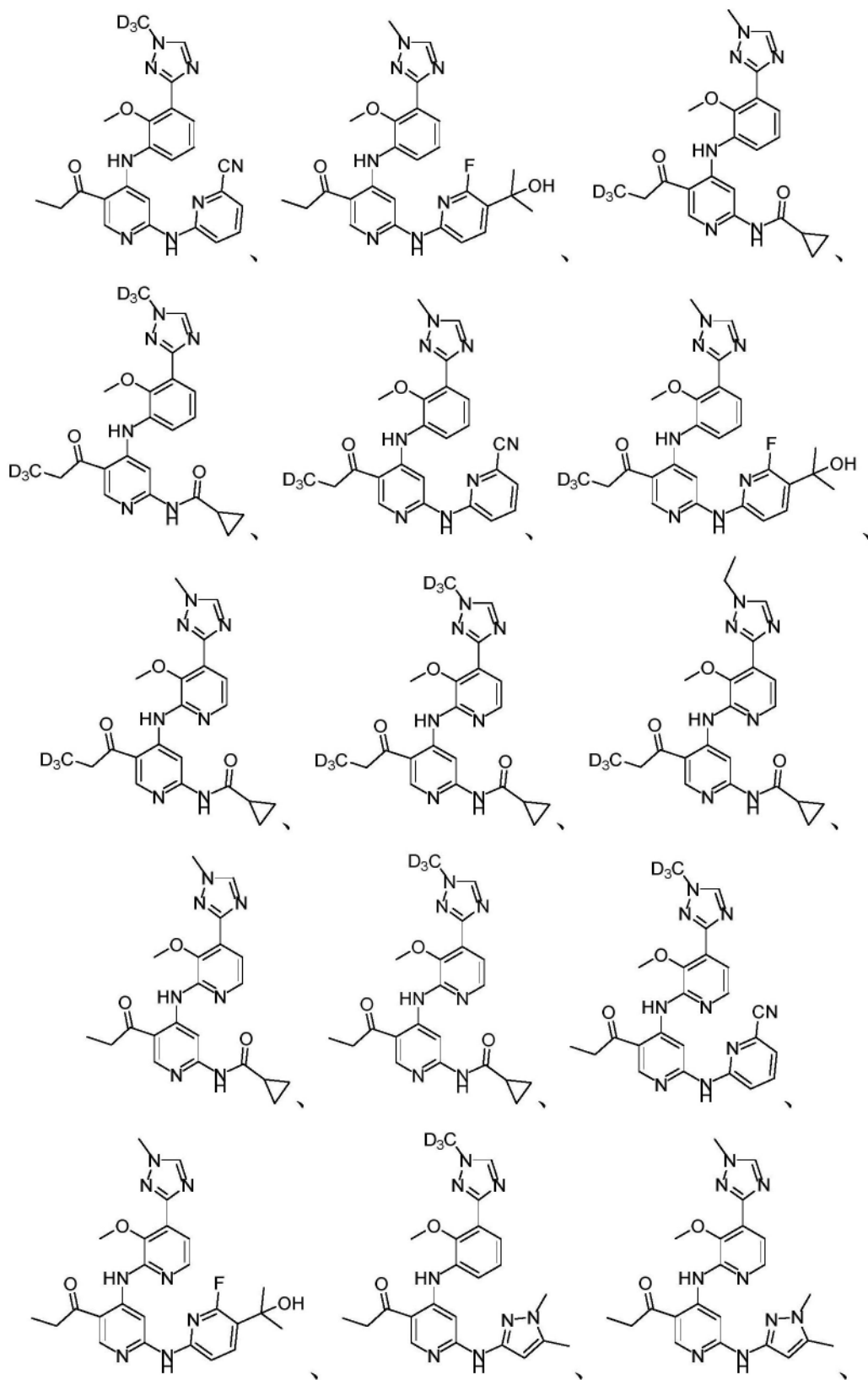


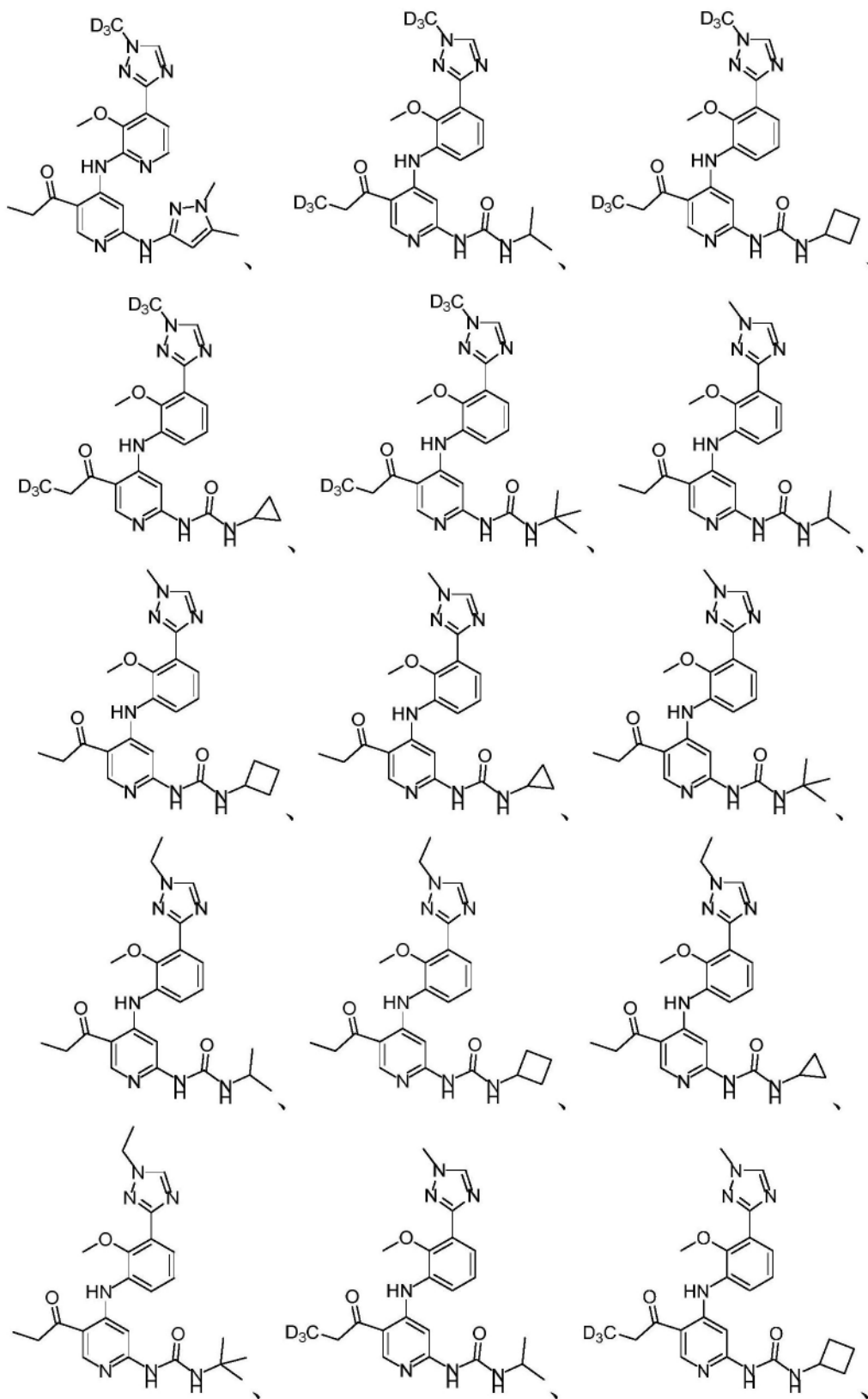


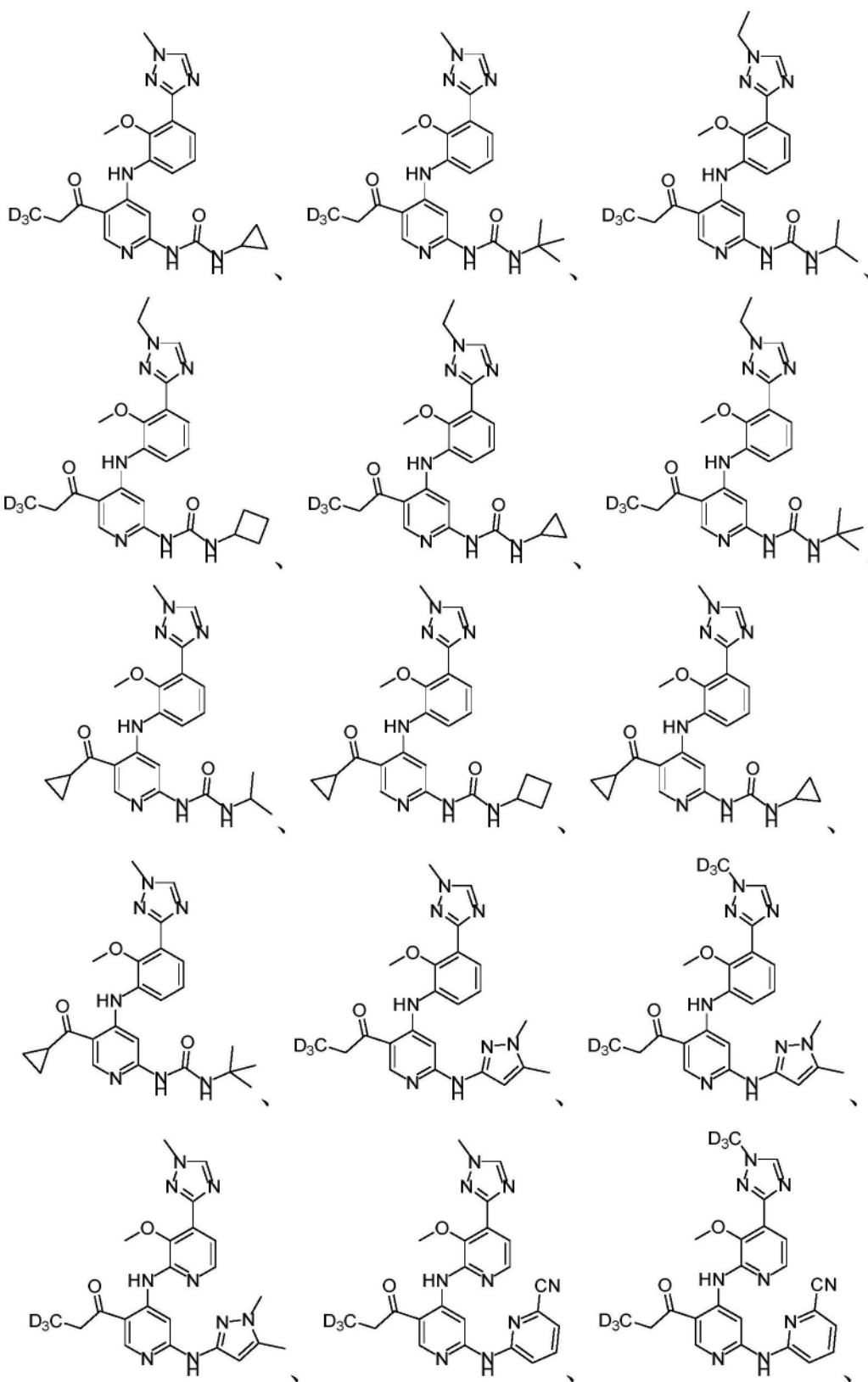


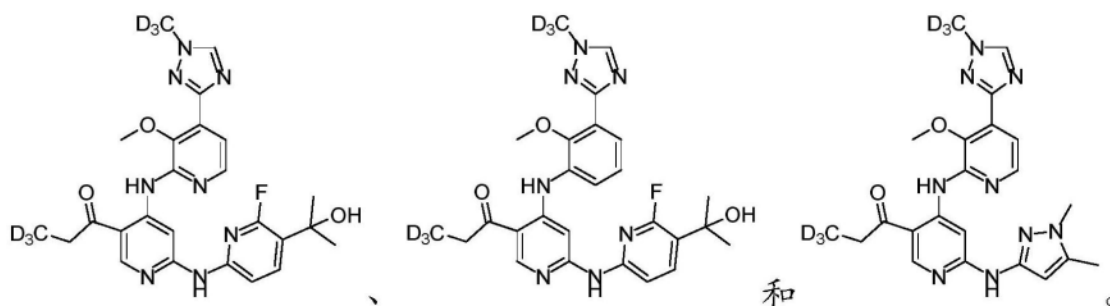
13. 一种化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,其选自由下列化合物组成的组:











14. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的根据权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体,和药学上可接受的赋形剂。

15. 权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于抑制患者或生物样品中的TYK2酶的药物中的用途。

16. 权利要求1至13中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或立体异构体在制备用于治疗TYK2介导的病症的药物中的用途。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述TYK2介导的病症为自身免疫病症、发炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述的病症选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎、牛皮癣、全身性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、牛皮癣性关节炎和多发性硬化症。

19. 根据权利要求18所述的用途,其中所述的病症为类风湿性关节炎。

20. 根据权利要求18所述的用途,其中所述的病症为牛皮癣。

21. 根据权利要求18所述的用途,其中所述的病症为全身性红斑狼疮。

22. 根据权利要求18所述的用途,其中所述的病症为溃疡性结肠炎。

23. 根据权利要求18所述的用途,其中所述的病症为牛皮癣性关节炎。

TYK2抑制剂和其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本专利申请要求2018年10月22日提交的美国临时申请第62/749,003号;2018年11月7日提交的美国临时申请第62/756,942号;2019年4月26日提交的美国临时申请第62/839,459号;2019年7月17日提交的美国临时申请第62/875,449号;2019年8月29日提交的美国临时申请第62/893,721号;和2019年9月27日提交的美国临时申请第62/907,354号的权益,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本文描述了化合物、制备此类化合物的方法、包含此类化合物的药物组合物和药剂,以及使用此类化合物抑制非受体酪氨酸-蛋白激酶2(“TYK2”),也称为酪氨酸激酶2的方法。

背景技术

[0004] TYK2为蛋白激酶的Janus激酶(JAK)家族的非受体酪氨酸激酶成员。哺乳动物JAK家族由四个成员TYK2、JAK1、JAK2和JAK3组成。包括TYK2的JAK蛋白是细胞因子信号传导不可或缺的。TYK2与I型和II型细胞因子受体以及干扰素I型和III型受体的细胞质域相关,并在细胞因子结合后被那些受体激活。涉及TYK2活化的细胞因子包括干扰素(例如IFN- α , IFN- β , IFN- κ , IFN- δ , IFN- ϵ , IFN- τ , IFN- ω 和IFN- ζ (也称为限制素(limitin))),和白介素(例如IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31, 抑瘤素M、睫状神经营养因子、心营养素1、心营养素样细胞因子和LIF)。活化的TYK2接着磷酸化另外的信号蛋白,例如STAT家族的成员,包括STAT1、STAT2、STAT4和STAT6。

[0005] IL-23对TYK2的活化与发炎性肠病(IBD)、克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎有关。对2,622名患有牛皮癣的个体进行的全基因组关联研究确定了疾病易感性与TYK2之间的关联。TYK2的敲除或泰福斯汀(tyrphostin)抑制显著减少了IL-23和IL-22诱导的皮炎。

[0006] TYK2还在呼吸疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺癌和囊肿性纤维化中起作用。杯状细胞增生(GCH)和粘液分泌过多是由IL-13诱导的TYK2活化介导的,后者又活化STAT6。

[0007] TYK2活性降低使得保护关节免受胶原蛋白抗体诱导的关节炎(一种人类类风湿性关节炎的模型)的侵害。从机理上讲,Tyk2活性降低会减少Th1/Th17相关细胞因子和基质金属蛋白酶,以及发炎的其它关键标志物的产生。

[0008] 与对照组相比,TYK2基因敲除小鼠在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE,一种多发性硬化症(MS)的动物模型)中展示完全抵抗,脊髓中没有CD4 T细胞浸润,这表明TYK2对MS中致病性CD4介导的疾病发展是必不可少的。这证实了将TYK2表达增加与MS易感性联系起来的早期研究。TYK2中的功能缺失突变导致神经元脱髓鞘减少和髓鞘再生增加,进一步表明TYK2抑制剂在MS和其它CNS脱髓鞘病症的治疗中的作用。

[0009] TYK2是IL-12和IL-23两者共用的唯一信号传导信使。TYK2基因敲除降低了小鼠中甲基化BSA注射诱导的脚掌厚度、咪喹莫特(imiquimod)诱导的牛皮癣样皮肤炎症以及右旋糖酐硫酸钠或2,4,6-三硝基苯磺酸诱导的结肠炎。

[0010] 各种I型IFN信号传导基因与系统性红斑狼疮(SLE,一种自身免疫病症)的联合联系和关联研究表明,在有受影响成员的家族中,TYK2的功能缺失突变与SLE患病率降低之间存在强烈且显著的相关性。患有SLE的个体与未受影响人群的全基因组关联研究显示,TYK2基因座与SLE之间具有高度显著的相关性。

[0011] 已显示TYK2在维持肿瘤监测中起重要作用,且TYK2基因敲除小鼠显示细胞毒性T细胞反应受损,且加速了肿瘤发展。但是,这些作用与自然杀伤(NK)和细胞毒性T淋巴细胞的有效抑制有关,表明TYK2抑制剂将非常适合于治疗自身免疫病症或移植排斥反应。尽管其它JAK家族成员(例如JAK3)在免疫系统中具有相似的作用,但TYK2已被提议作为优良靶标,因为其参与较少且更密切相关的信号传导途径,导致较少的脱靶效应。

[0012] 对T细胞急性淋巴母细胞性白血病(T-ALL)的研究表明,T-ALL经由STAT1介导的信号转导经由TYK2高度依赖于IL-10,从而通过抗凋亡蛋白BCL2的上调来维持癌细胞的存活。敲减TYK2,但不敲减其它JAK家族成员降低了细胞生长。促进癌细胞存活的TYK2的特异性活化突变包括FERM域(G36D、S47N和R425H)、JH2域(V731I)和激酶域(E957D和R1027H)的那些突变。但是,还确定了TYK2的激酶功能对于增加癌细胞存活是必需的,因为除了活化突变(E957D)外还具有激酶死亡突变(M978Y或M978F)的TYK2酶导致转化失败。

[0013] 因此,已提议将TYK2的选择性抑制作为患有IL-10和/或BCL2上瘾的肿瘤的患者(例如70%的成人T细胞白血病病例)的合适靶标。也已显示TYK2介导的STAT3信号介导由淀粉样 β (A β)肽引起的神经元细胞死亡。施用A β 后STAT3的TYK2磷酸化减少使得神经元细胞死亡减少,并且已在阿尔茨海默氏病患者的死后大脑中观察到STAT3磷酸化增加。

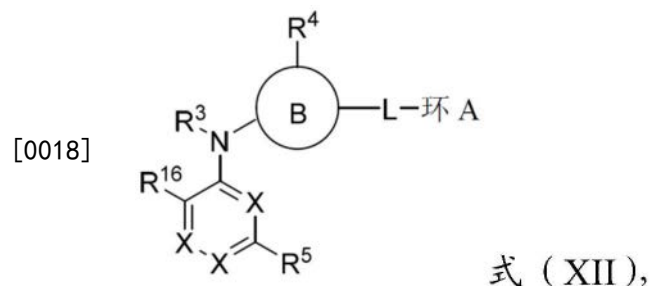
[0014] JAK-STAT信号传导途径的抑制也与毛发生长以及与斑秃相关的脱发的逆转有关。

[0015] 因此,抑制TYK2活性的化合物是有益的,尤其是对JAK2具有选择性的化合物。此类化合物应提供有利地治疗本文所述的一种或多种病况的药理学反应,而没有与JAK2的抑制相关的副作用。

[0016] 因此,需要提供具有更有效或更有利的药学相关特性,例如对其它JAK激酶(尤其是JAK2)的选择性的新型抑制剂。

发明内容

[0017] 本文公开了式(XII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0019] 其中:

[0020] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

- [0021] R^{16} 为 $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=N-CN)NR^1R^2$, $-P(=O)R^1R^2$, 或 $-C(=O)R^{11}$;
- [0022] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;
- [0023] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基;
- [0024] R^4 为氢、炔、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-P(=O)R^bR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;
- [0025] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;
- [0026] L 为键或 $-C(=O)-$;
- [0027] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个 R^A 取代;
- [0028] 每个 R^A 独立地为炔、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;
- [0029] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基;
- [0030] 或 $-L$ -环A不存在;
- [0031] 每个 X 独立地为 $-CR^x-$ 或 $-N-$;
- [0032] 每个 R^x 独立地为氢、炔、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;
- [0033] R^5 为卤素、 $-CN$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)R^7$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-C(=N-CN)R^7$, $-C(=O)R^7$, $-OC(=N-CN)R^7$, $-OC(=O)R^7$, $-C(=N-CN)OR^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=N-CN)OR^8$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)R^7$, $-NR^8C(=N-OH)R^7$, $-NR^8C(=N-CN)OR^8$, $-NR^8C(=O)OR^8$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;
- [0034] R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯

基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0035] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0036] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氡烷基、环烷基或杂环烷基；

[0037] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0038] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0039] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个R^{11a}；

[0040] 每个R^{11a}独立地为氡、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0041] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

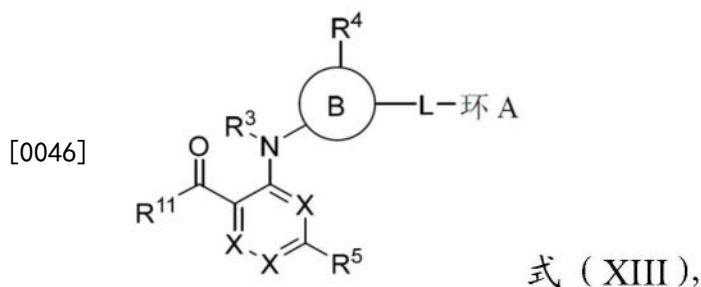
[0042] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0043] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0044] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-

C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0045] 本文还公开了式(XIII)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



[0047] 其中:

[0048] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0049] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基;

[0050] R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -P(=O)R^bR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0051] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0052] L为键或-C(=O)-;

[0053] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0054] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0055] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基;

[0056] 或-L-环A不存在;

[0057] 每个X独立地为-CR^x-或-N-;

[0058] 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0059] R⁵为卤素、-CN, -OR⁸, -SR⁸, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)R⁷, -NR⁸S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -C(=N-CN)R⁷, -C(=O)R⁷, -OC(=N-CN)R⁷, -OC(=O)R⁷, -C(=N-CN)OR⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=N-CN)OR⁸, -OC(=O)OR⁸, -C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)R⁷, -NR⁸C(=N-OH)R⁷, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=N-CN)OR⁸, -NR⁸C(=O)OR⁸, -NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和

杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0060] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0061] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0062] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基；

[0063] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0064] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0065] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个R^{11a}；

[0066] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0067] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0068] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤

素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0069] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0070] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0071] 本文还公开了一种药物组合物,其包含治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物,和药学上可接受的赋形剂。

[0072] 本文还公开了一种抑制患者或生物样品中的TYK2酶的方法,其包含使所述患者或生物样品与本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物接触。

[0073] 本文还公开了一种治疗TYK2介导的病症的方法,其包含向有需要的患者施用本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物。在一些实施例中,所述TYK2介导的病症为自身免疫病症、发炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症。在一些实施例中,所述病症与I型干扰素、IL-10、IL-12或IL-23信号传导相关。

[0074] 以引用的方式并入

[0075] 本说明书中所提及的所有公开案、专利和专利申请出于本文中所识别的特定目的而以引用的方式并入本文中。

具体实施方式

[0076] 定义

[0077] 除非上下文另外明确规定,否则如本文和所附权利要求书中所用,单数形式“(a/an)”和“所述(the)”包括多个指示物。因此,例如,提及“药剂”时包括多个此类药剂,且提及“所述细胞”时包括提及所属领域的技术人员已知的一个或多个细胞(或多个细胞)和其等效物等。当本文将范围用于物理特性(如分子量)或化学特性(如化学式)时,旨在包括范围的所有组合和子组合以及其中的具体实施例。当提及数字或数值范围时,术语“约”表示所提及的数字或数值范围是实验可变性(或统计实验误差内)的近似值,因此,在一些情况下,数字或数值范围将在所陈述的数字或数值范围的1%到15%之间变化。术语“包含(comprising)”(以及相关术语,如“包含(comprise或comprises)”或“具有(having)”或“包括(including)”)无意排除在其它某些实施例中,例如,本文所描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施例“由所描述的特征组成”或“基本上由所描述的特征组成”。

[0078] 如在本说明书和随附权利要求书中所使用的,除非相反地指明,否则以下术语具有下文所指示的含义。

[0079] “脂族链”是指仅由碳和氢构成的直链化学部分。在一些实施例中,脂族链为饱和的。在一些实施例中,脂族链为不饱和的。在一些实施例中,不饱和脂族链含有一个不饱和基团。在一些实施例中,不饱和脂族链含有超过一个不饱和基团。在一些实施例中,不饱和脂族链含有两个不饱和基团。在一些实施例中,不饱和脂族链含有一个双键。在一些实施例

中,不饱和脂族链含有两个双键。

[0080] “烷基”是指具有一至约十个碳原子,或一至六个碳原子的任选经取代的直链、或任选经取代的分支链饱和烃单基。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基和己基,以及更长烷基,如庚基、辛基等。在本文中,无论何时出现,如“C₁-C₆烷基”等数值范围意指烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但当前定义也涵盖了在未指定数值范围的情况下术语“烷基”的出现。在一些实施例中,烷基为C₁-C₁₀烷基、C₁-C₉烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₇烷基、C₁-C₆烷基、C₁-C₅烷基、C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷基、C₁-C₂烷基或C₁烷基。除非在说明书中另外具体说明,否则烷基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,烷基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,烷基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、-OH或-OMe取代。在一些实施例中,烷基任选地经卤素取代。

[0081] “烯基”是指具有一个或多个碳-碳双键并且具有两个到约十个碳原子(更优选地,两个到约六个碳原子)的任选经取代的直链或任选经取代的支链烃单基。基团可关于一个或多个双键呈顺式或反式构型,且应被理解为包括两种异构体。实例包括但不限于乙烯基(-CH=CH₂)、1-丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基[-C(CH₃)=CH₂]、丁烯基、1,3-丁二烯基等。在本文中,无论何时出现,如“C₂-C₆烯基”等数值范围意指烯基可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但当前定义也涵盖了在未指定数值范围的情况下术语“烯基”的出现。在一些实施例中,烯基为C₂-C₁₀烯基、C₂-C₉烯基、C₂-C₈烯基、C₂-C₇烯基、C₂-C₆烯基、C₂-C₅烯基、C₂-C₄烯基、C₂-C₃烯基或C₂烯基。除非在说明书中另外具体说明,否则烯基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,烯基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,烯基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH或-OMe取代。在一些实施例中,烯基任选地经卤素取代。

[0082] “炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键并且具有两个到约十个碳原子(更优选地,两个到约六个碳原子)的任选经取代的直链或任选经取代的支链烃单基。实例包括但不限于乙炔基、2-丙炔基、2-丁炔基、1,3-丁二炔基等。在本文中,无论何时出现,如“C₂-C₆炔基”等数值范围意指炔基可以由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子组成,但当前定义也涵盖了在未指定数值范围的情况下术语“炔基”的出现。在一些实施例中,炔基为C₂-C₁₀炔基、C₂-C₉炔基、C₂-C₈炔基、C₂-C₇炔基、C₂-C₆炔基、C₂-C₅炔基、C₂-C₄炔基、C₂-C₃炔基或C₂炔基。除非在说明书中另外具体说明,否则炔基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,炔基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,炔基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH或-OMe取代。在一些实施例中,炔基任选地经卤素取代。

[0083] “亚烷基”是指直链或分支链二价烃链。除非在说明书中另外具体说明,否则亚烷基可任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环

烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中，亚烷基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中，亚烷基任选地经氧代基、卤素、-CN、-CF₃、OH或-OMe取代。在一些实施例中，亚烷基任选地经卤素取代。

[0084] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a是如所定义的烷基。除非在说明书中另外具体说明,否则烷氧基可任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,烷氧基任选地经氧代基、卤素、-CN, -CF₃, OH, -OMe, NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,烷氧基任选地经氧代基、卤素、-CN, -CF₃, OH或-OMe取代。在一些实施例中,烷氧基任选地经卤素取代。

[0085] “氨基烷基”是指经一个或多个胺取代的如上文所定义的烷基。在一些实施例中，烷基经一个胺取代。在一些实施例中，烷基经一个、两个或三个胺取代。羟烷基包括例如氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基丁基或氨基戊基。在一些实施例中，羟烷基为氨基甲基。

[0086] “芳基”是指衍生自包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统的基团。芳基可为单环、双环、三环或四环系统,其可包括稠合环系统(当与环烷基环或杂环烷基环稠合时,芳基通过芳族环原子键合)或桥接环系统。在一些实施例中,芳基为6至10元芳基。在一些实施例中,芳基为6元芳基。芳基包括但不限于衍生自亚苾基、亚萘基、亚菲基、蒽、萹、苯、屈、荧蒽、茈、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、萘、菲、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯(pleiadene)、茈和三亚苯的烃环系统的芳基。在一些实施例中,芳基为苯基。除非在说明书中另外具体说明,否则芳基可任选地经例如卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,芳基任选地经卤素、甲基、乙基、-CN, -CF₃, OH, -OMe, NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,芳基任选地经卤素、甲基、乙基、-CN, -CF₃, OH或-OMe取代。在一些实施例中,芳基任选地经卤素取代。

[0087] “环烷基”是指稳定的、部分或完全饱和的单环或多环碳环,其可包括稠合环系统(当与芳基环或杂芳基环稠合时,环烷基通过非芳族环原子键合)或桥接环系统。代表性环烷基包括但不限于以下环烷基:具有三至十五个碳原子(C_3 - C_{15} 环烷基)、三至十个碳原子(C_3 - C_{10} 环烷基)、三至八个碳原子(C_3 - C_8 环烷基)、三至六个碳原子(C_3 - C_6 环烷基)、三至五个碳原子(C_3 - C_5 环烷基)或三至四个碳原子(C_3 - C_4 环烷基)。在一些实施例中,环烷基为3至6元环烷基。在一些实施例中,环烷基为5至6元环烷基。单环环烷基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基或碳环包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、双环[3.3.0]辛烷、双环[4.3.0]壬烷、顺式-十氢萘、反式-十氢萘、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷和双环[3.3.2]癸烷,以及7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基。部分饱和的环烷基包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。除非在说明书中另外具体说明,否则环烷基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,环烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、 $-OMe$ 、 NH_2 或 $-NO_2$ 取代。在一些实施例中,环烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 OH 、或 $-OMe$ 取代。在一些实施例中,环烷基任选地经卤素取代。

[0088] “氘烷基”是指经一个或多个氘原子取代的如上文所定义的烷基。在一些实施例中,烷基经一个氘原子取代。在一些实施例中,烷基经一个、两个或三个氘原子取代。在一些实施例中,烷基经一、二、三、四、五或六个氘原子取代。氘烷基包括例如 CD_3 , CH_2D , CHD_2 ,

CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , CHDCD_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$, 或 CH_2CHD_2 。在一些实施例中, 氘烷基为 CD_3 。

[0089] “卤烷基”是指经一个或多个卤素原子取代的如上文所定义的烷基。在一些实施例中, 烷基经一个、两个或三个卤素原子取代。在一些实施例中, 烷基经一、二、三、四、五或六个卤素原子取代。卤烷基包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。在一些实施例中, 卤烷基为三氟甲基。

[0090] “卤基”或“卤素”指溴、氯、氟或碘。在一些实施例中, 卤素为氟或氯。在一些实施例中, 卤素为氟。

[0091] “杂烷基”是指一种烷基, 其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子, 例如氧、氮 (例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面, 杂烷基为 C_1 - C_6 杂烷基, 其中杂烷基由 1 至 6 个碳原子和一个或多个除碳以外的原子 (例如氧、氮 (例如 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{烷基})-$)、硫或其组合) 构成, 其中杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。此类杂烷基的实例为例如 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 。除非在说明书中另外具体说明, 否则杂烷基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羧基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中, 杂烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, OH , $-\text{OMe}$, NH_2 或 $-\text{NO}_2$ 取代。在一些实施例中, 杂烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、 $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, OH 或 $-\text{OMe}$ 取代。在一些实施例中, 杂烷基任选地经卤素取代。

[0092] “羟烷基”是指经一个或多个羟基取代的如上文所定义的烷基。在一些实施例中, 烷基经一个羟基取代。在一些实施例中, 烷基经一个、两个或三个羟基取代。羟烷基包括例如羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基或羟戊基。在一些实施例中, 羟烷基为羟甲基。

[0093] “杂环烷基”是指稳定的 3 至 24 元部分或完全饱和环基, 其包含 2 至 23 个碳原子和 1 至 8 个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的杂原子。在一些实施例中, 杂环烷基包含 1 或 2 个选自由氮和氧的杂原子。除非在说明书中另外具体说明, 否则杂环烷基可以是单环、双环、三环或四环系统, 其可包括稠合环系统 (当与芳基环或杂芳基环稠合时, 杂环烷基通过非芳族环原子键合) 或桥接环系统; 且杂环烷基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化; 氮原子可任选地被季铵化。代表性杂环烷基包括但不限于以下杂环烷基: 具有二至十五个碳原子 (C_2 - C_{15} 杂环烷基)、二至十个碳原子 (C_2 - C_{10} 杂环烷基)、二至八个碳原子 (C_2 - C_8 杂环烷基)、二至六个碳原子 (C_2 - C_6 杂环烷基)、二至五个碳原子 (C_2 - C_5 杂环烷基) 或二至四个碳原子 (C_2 - C_4 杂环烷基)。在一些实施例中, 杂环烷基为 3 至 6 元杂环烷基。在一些实施例中, 环烷基为 5 至 6 元杂环烷基。此类杂环烷基的实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁基、二氧戊环基、噻吩基 [1,3] 二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻吩基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧代-硫代吗啉基、1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃-1-基、甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基和 2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基。术语杂环烷基还包括碳水化合物的所有环形式, 包括但不限于单糖、二糖和寡糖。可以理解的是, 当提及杂环烷基中的碳原子数时, 杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基的原子 (即杂环烷基环的骨架原子) 的总数 (包括杂原子) 不同。除非在说明书中另外具体说明, 否则杂环烷基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、

羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中，杂环烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂、或-NO₂取代。在一些实施例中，杂环烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、OH或-OMe取代。在一些实施例中，杂环烷基任选地经卤素取代。

[0094] “杂烷基”是指一种烷基,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面,杂烷基为C₁-C₆杂烷基。除非在说明书中另外具体说明,否则杂烷基任选地经例如氧代基、卤素、氨基、腈、硝基、羧基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中,杂烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN, -CF₃, OH, -OMe, NH₂或-NO₂取代。在一些实施例中,杂烷基任选地经氧代基、卤素、甲基、乙基、-CN, -CF₃, OH或-OMe取代。在一些实施例中,杂烷基任选地经卤素取代。

[0095] “杂芳基”是指包含以下者的5至14元环系统基团：氢原子、一至十三个碳原子、一至六个选自由氮、氧、磷和硫组成的组的杂原子和至少一个芳族环。杂芳基可为单环、双环、三环或四环系统，其可包括稠合环系统（当与环烷基环或杂环烷基环稠合时，杂芳基通过芳族环原子键合）或桥接环系统；且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。在一些实施例中，杂芳基为5至10元杂芳基。在一些实施例中，杂芳基为5至6元杂芳基。实例包括但不限于氮杂卓基、吡啶基，苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧呋基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并间二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基（benzothienyl/benzothiophenyl）、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡唑基、异吡唑基、吡唑啉基、异吡唑啉基、异喹啉基、吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噁二唑基、2-噁氮呋基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基噻吩基、1-氧离子基吡啶基、1-氧离子基噻吩基、1-苯基-1H-吡咯基、吩噻基、吩噻基、吩噻基、酞基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、奎宁环基、异噻吩基、四氢噻吩基、噻吩基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三唑基和噻吩基（thiophenyl，即thienyl）。除非在说明书中另外具体说明，否则杂芳基任选地经例如卤素、氨基、腈、硝基、羟基、烷基、烯基、炔基、卤烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环烷基、杂芳基等取代。在一些实施例中，杂芳基任选地经卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、OH、-OMe、NH₂、或-NO₂取代。在一些实施例中，杂芳基任选地经卤素、甲基、乙基、-CN、-CF₃、OH、或-OMe取代。在一些实施例中，杂芳基任选地经卤素取代。

[0096] 如本文所用,术语“治疗”、“预防”、“改善”和“抑制”以及由此衍生的词语不一定暗示100%或完全治疗、预防、改善或抑制。确切地说,存在不同程度的治疗、预防、改善和抑制,所属领域的普通技术人员认为其具有潜在的益处或治疗效果。在这方面,所公开的方法可在哺乳动物中提供病症的任何量的任何水平的治疗、预防、改善或抑制。举例来说,病症,包括其症状或病况可减少例如约100%、约90%、约80%、约70%、约60%、约50%、约40%、约30%、约20%或约10%。此外,由本文所公开的方法提供的治疗、预防、改善或抑制可包括治疗、预防、改善或抑制病症(例如癌症或发炎性疾病)的一种或多种病况或症状。另外,出

于本文的目的,“治疗”、“预防”、“改善”或“抑制”涵盖延迟病症或其症状或病况的发作。

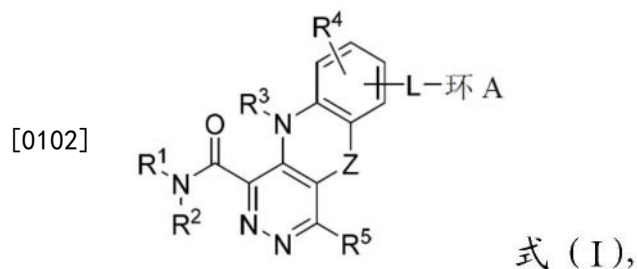
[0097] 如本文所使用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的本文所公开的化合物的足够量,其将在某种程度上减轻所治疗的疾病或病症(例如,癌症或炎性疾病)的一种或多种症状。在一些实施例中,结果为疾病的病征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其它所需改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是在临床上显著减轻疾病症状所需的组合物(包含本文所公开的化合物)的量。在一些实施例中,使用例如剂量递增研究的技术来确定任何个别情况下的适当“有效”量。

[0098] 如本文所用,如本文所用的术语“TYK2介导的”病症、疾病和/或病况意指其中已知TYK2或其突变体起作用的任何疾病或其它病况。因此,另一实施例涉及治疗其中已知TYK2或其突变体起作用的一种或多种疾病或减轻其严重程度。此类TYK2介导的病症包括但不限于自身免疫病症、发炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症和与移植相关的病症。

[0099] 化合物

[0100] 本文描述了适用于治疗TYK2介导的病症的化合物。在一些实施例中,所述TYK2介导的病症为自身免疫病症、发炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症。

[0101] 本文公开了式(I)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0103] 其中:

[0104] Z为键、 $-\text{CR}_2^Z-$ 或 $-(\text{CR}_2^Z)_2-$;

[0105] 每个 R^Z 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0106] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0107] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0108] R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0109] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0110] L为键或 $-\text{C}(=\text{O})-$;

[0111] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0112] 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基

基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0113] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0114] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0115] R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0116] 每个 R^8 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0117] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0118] 或 R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0119] 每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0120] 每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0121] 每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0122] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

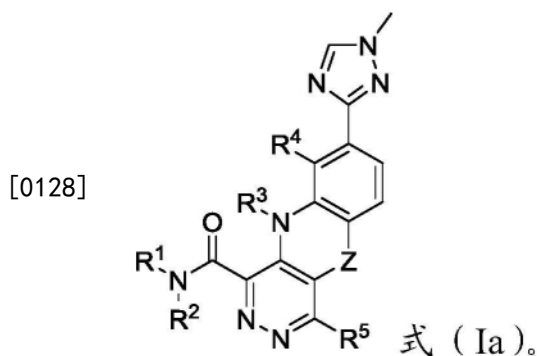
[0123] 在式(I)化合物的一些实施例中,L为键。在式(I)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

[0124] 在式(I)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(I)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(I)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个 R^A 取代的杂芳基。

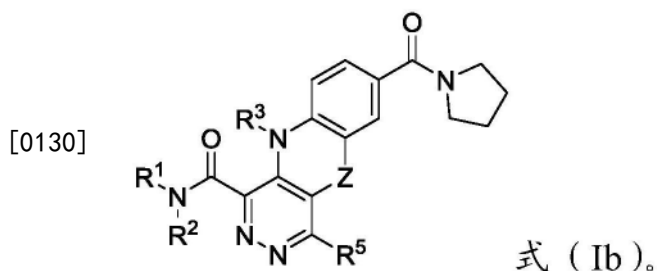
[0125] 在式(I)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(I)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(I)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(I)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为C₁-C₆烷基。

[0126] 在式(I)化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(I)化合物的一些实施例中, R^4 为氢或-OR^b。在式(I)化合物的一些实施例中, R^4 为-OR^b。在式(I)化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0127] 在式(I)化合物的一些实施例中,化合物具有式(Ia)：



[0129] 在式(I)化合物的一些实施例中,化合物具有式(Ib)：



[0131] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^3 为氢或C₁-C₆烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0132] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中,Z为键或-CH₂-。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中,Z为-CH₂-。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中,Z为键。

[0133] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1-C_6 氘烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 氘烷基。

[0134] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、 $-CN$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0135] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0136] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0137] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

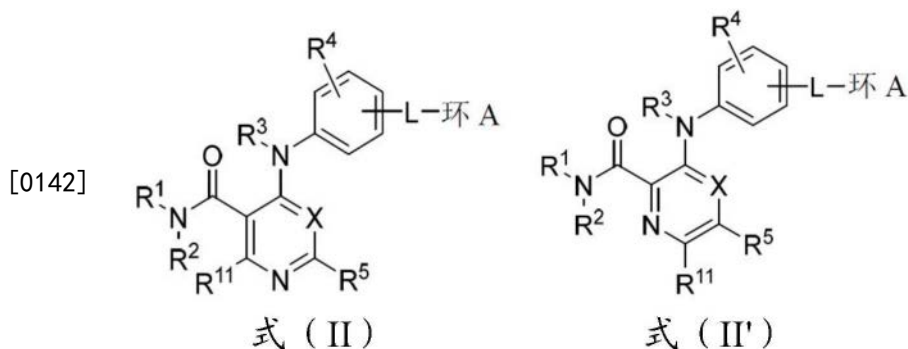
[0138] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^7 为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的环烷基。

[0139] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)$

Me, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0140] 在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式(I)、(Ia)或(Ib)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0141] 本文还公开了式(II)或(II')化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



[0143] 其中:

[0144] R^{11} 为氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0145] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0146] R^3 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 炔烷基;

[0147] R^4 为氢、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0148] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0149] L为键或 $-C(=O)-$;

[0150] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0151] 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

NR^cR^d , $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0152] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0153] X为 $-\text{CR}^x$ -或 $-\text{N}-$ ；

[0154] R^x 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0155] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0156] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0157] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0158] 每个 R^D 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0159] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基；

[0160] R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0161] 每个 R^8 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0162] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤

素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0163] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0164] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0165] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0166] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0167] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0168] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,L为键。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

[0169] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

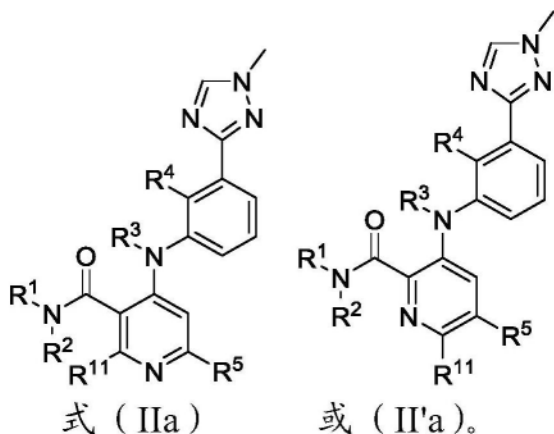
[0170] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为C₁-C₆烷基。

[0171] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,R⁴为氢或-OR^b。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,R⁴为-OR^b。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,R⁴为氢。

[0172] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,X为-CH-。在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,X为-N-。

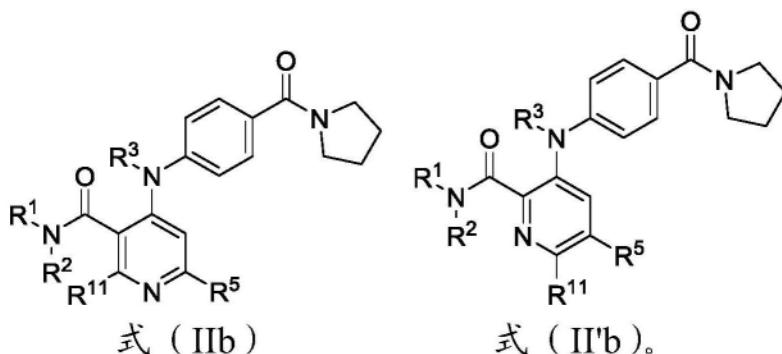
[0173] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,化合物具有式(IIa)或(II'a):

[0174]



[0175] 在式(II)或(II')化合物的一些实施例中,化合物具有式(IIb)或(II'b):

[0176]



[0177] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0178] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1 - C_6 炔烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 炔烷基。

[0179] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0180] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0181] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为-

OR^8 , $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

[0182] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为 OR^8 , $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

[0183] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^7 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^7 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的环烷基。

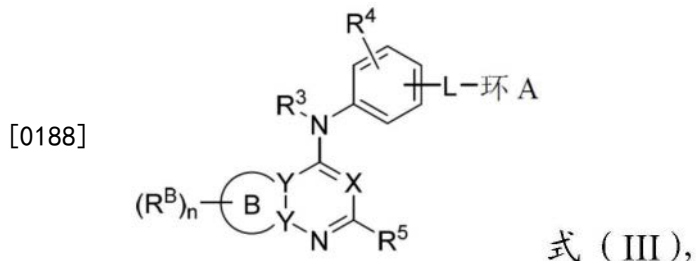
[0184] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

[0185] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

[0186] 在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中, R^{11} 为氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。

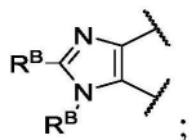
C₆炔烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中,R¹¹为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中,R¹¹为卤素。在式(II)、(II')、(IIa)、(II'a)、(IIb)或(II'b)化合物的一些实施例中,R¹¹为氢。

[0187] 本文还公开了式(III)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



[0189] 其中:

[0190] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其条件是 $(R^B)_n$ 不为



[0191] 每个R^B独立地为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0192] 或相同碳上的R^B结合在一起形成氧代基;

[0193] 或相邻原子上的两个R^B结合在一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经以下者取代:一个或多个氘、氧代基、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆炔烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0194] n为0-4;

[0195] 每个Y独立地为C或N;

[0196] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基;

[0197] R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0198] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0199] L为键或-C(=O)-;

[0200] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0201] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)

NR^cR^d , $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0202] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0203] X为 $-\text{CR}^x$ -或 $-\text{N}-$ ；

[0204] R^x 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；

[0205] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0206] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0207] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0208] 每个 R^D 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0209] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基；

[0210] R^7 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0211] 每个 R^8 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0212] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤

素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0213] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0214] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0215] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0216] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0217] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0218] 在式(III)化合物的一些实施例中,L为键。在式(III)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

[0219] 在式(III)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(III)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(III)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

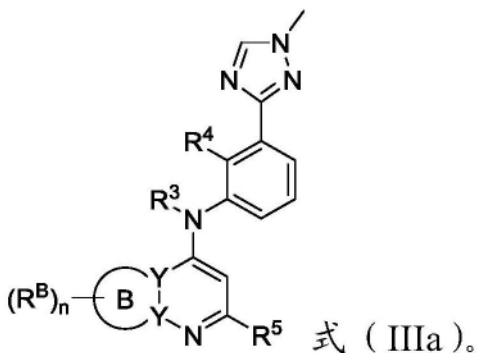
[0220] 在式(III)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(III)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(III)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(III)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为C₁-C₆烷基。

[0221] 在式(III)化合物的一些实施例中,R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(III)化合物的一些实施例中,R⁴为氢或-OR^b。在式(III)化合物的一些实施例中,R⁴为-OR^b。在式(III)化合物的一些实施例中,R⁴为氢。

[0222] 在式(III)化合物的一些实施例中,X为-CH-。在式(III)化合物的一些实施例中,X为-N-。

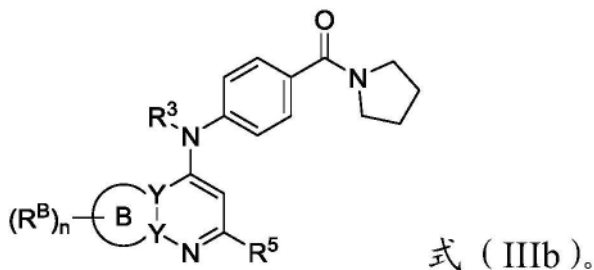
[0223] 在式(III)化合物的一些实施例中,化合物具有式(IIIa):

[0224]



[0225] 在式 (III) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (IIIb) :

[0226]

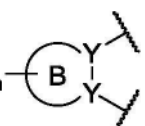
[0227] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。[0228] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、 $-CN$, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0229] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0230] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 或芳基, 其任选的经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0231] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0232] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、

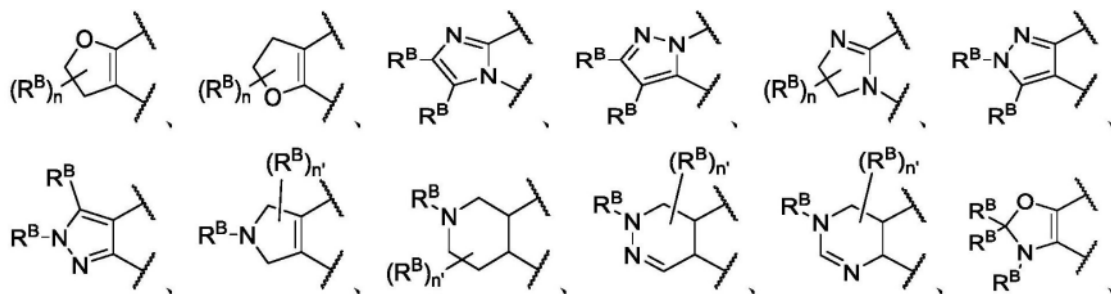
C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^7 为任选地经以下者取代的环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^7 为未经取代的环烷基。

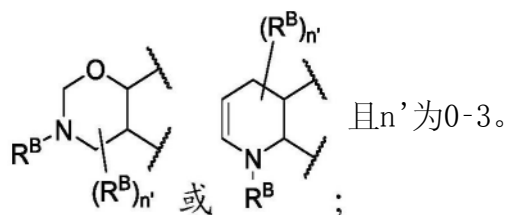
[0233] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0234] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0235] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中，环 B 为杂环烷基或杂芳基。

[0236] 在式 (III)、(IIIa) 或 (IIIb) 化合物的一些实施例中， $(R^B)_n$  为





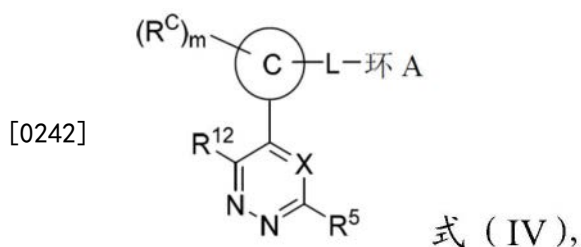
[0237] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中,每个 R^B 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;或相同碳上的两个 R^B 结合在一起形成氧代基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中,每个 R^B 独立地为氢、氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;相同碳上的两个 R^B 结合在一起形成氧代基。

[0238] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中,相邻原子上的两个 R^B 结合在一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经以下者取代:一个或多个氘、氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中,相邻原子上的两个 R^B 结合在一起形成杂环烷基或杂芳基;各自任选地经以下者取代:一个或多个氘、氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0239] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为0-2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为1或2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n 为1-3。

[0240] 在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为0。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为0-2。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为0或1。在式(III)、(IIIa)或(IIIb)化合物的一些实施例中, n' 为1或2。

[0241] 本文还公开了式(IV)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



[0243] 其中:

[0244] 环C为双环系统;

[0245] 每个 R^C 独立地为氢、氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷

基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0246] m 为0-4；

[0247] R^{12} 为 $-C(=O)NR^1R^2$ 或 $-L^1-R^{13}$ ；

[0248] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0249] L^1 为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$ ；

[0250] R^{13} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0251] L 为键或 $-C(=O)-$ ；

[0252] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个 R^A 取代；

[0253] 每个 R^A 独立地为炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0254] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0255] X 为 $-CR^x-$ 或 $-N-$ ；

[0256] R^x 为氢、炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0257] R^5 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、 $-NR^8C(=O)OR^8$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0258] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0259] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0260] 每个 R^D 独立地为氢、炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选

地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0261] 或相同碳上的两个R^d结合在一起形成氧代基；

[0262] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0263] 每个R⁸独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0264] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0265] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0266] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0267] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0268] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0269] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0270] 在式(IV)化合物的一些实施例中,L为键。在式(IV)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

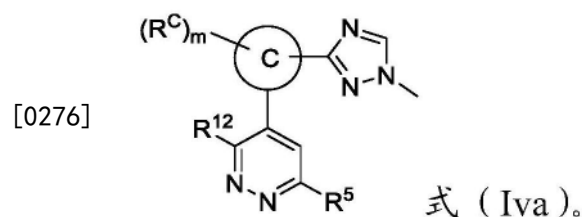
[0271] 在式(IV)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(IV)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(IV)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

[0272] 在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为 C_1-C_6 烷基。

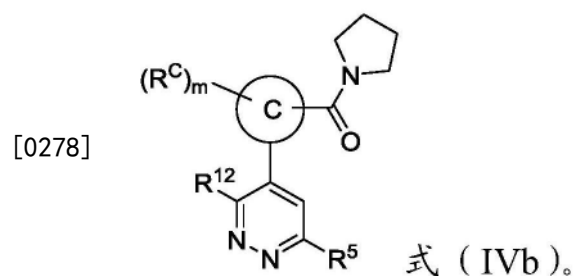
[0273] 在式 (IV) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-OR^b$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-OR^b$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0274] 在式 (IV) 化合物的一些实施例中, X 为 $-CH-$ 。在式 (IV) 化合物的一些实施例中, X 为 $-N-$ 。

[0275] 在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (Iva) :



[0277] 在式 (IV) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (IVb) :



[0279] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^{12} 为 $-C(=O)NR^1R^2$ 。

[0280] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 氘烷基。

[0281] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^{12} 为 $-L^1-R^{13}$ 。

[0282] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, L^1 为 $-NH-$ 。在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, L^1 为 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0283] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^{13} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。

[0284] 在式 (IV)、(IVa) 或 (IVb) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、-CN, $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧

代基、氧、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0285] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=O)OR⁸, 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0286] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)R⁷或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0287] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁵为-NR⁸C(=O)R⁷。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的芳基:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0288] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁷为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁷为未经取代的环烷基。

[0289] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0290] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氧烷基或

环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素， $-\text{CN}$ ， $-\text{OH}$ ， $-\text{OMe}$ ， $-\text{NH}_2$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

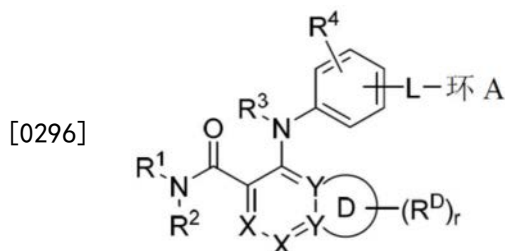
[0291] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中，环C为吡啶或苯并咪唑。

[0292] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中，每个 R^c 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}^b$ ， $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。

[0293] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中，每个 R^c 独立地为氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中，每个 R^c 独立地为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0294] 在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为0。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为1。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为2。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为0或1。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为0-2。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为1或2。在式(IV)、(IVa)或(IVb)化合物的一些实施例中， m 为1-3。

[0295] 本文还公开了式(V)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物：



[0297] 式(V)

[0298] 其中：

[0299] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0300] 每个 R^d 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}^b$ ， $-\text{SR}^b$ ， $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ ， $-\text{NO}_2$ ， $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ ， $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}^b$ ， $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0301] 或相同碳上的两个 R^d 结合在一起形成氧代基；

[0302] 或相邻原子上的两个 R^d 结合在一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经以下者取代：一个或多个氘、氧代基、卤素、 $-\text{CN}$ ， $-\text{OR}^b$ ， $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ， $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ， $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0303] r 为0-4；

[0304] 每个Y独立地为C或N；

[0305] R^1 和 R^2 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基

烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0306] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基；

[0307] R⁴为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0308] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环；

[0309] L为键或-C(=O)-；

[0310] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个R^A取代；

[0311] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0312] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基；

[0313] 每个X独立地为-CR^x-或-N-；

[0314] 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0315] 每个R^A独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0316] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0317] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0318] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0319] 在式(V)化合物的一些实施例中，L为键。在式(V)化合物的一些实施例中，L为-C(=O)-。

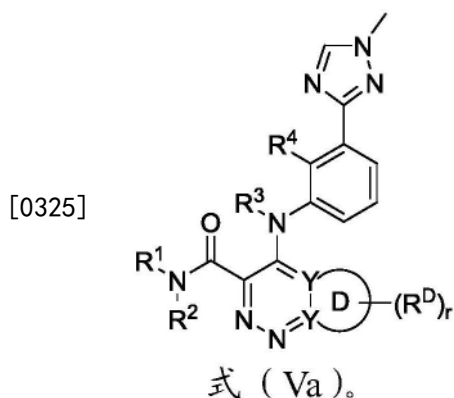
[0320] 在式(V)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(V)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(V)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个 R^A 取代的杂芳基。

[0321] 在式(V)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(V)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

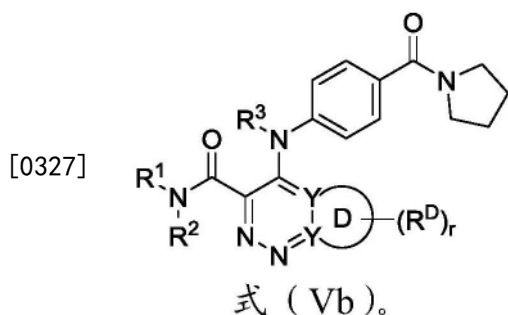
[0322] 在式(V)化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)化合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-\text{OR}^b$ 。在式(V)化合物的一些实施例中, R^4 为 $-\text{OR}^b$ 。在式(V)化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0323] 在式(V)化合物的一些实施例中,每个X为 $-\text{N}-$ 。在式(V)化合物的一些实施例中,每个X为 $-\text{CH}-$ 。在式(V)化合物的一些实施例中,一个X为 $-\text{N}-$ 且其它的为 $-\text{CH}-$ 。

[0324] 在式(V)化合物的一些实施例中,化合物具有式(Va):



[0326] 在式(V)化合物的一些实施例中,化合物具有式(Vb):



[0328] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0329] 在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实施例中, R^2 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基。在式(V)、(Va)或(Vb)化合物的一些实

以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0341] 或相同碳上的两个R^E结合在一起形成氧代基；

[0342] L²为键、-O-或—≡—；

[0343] R¹和R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0344] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基；

[0345] R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0346] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环；

[0347] L为键或-C(=O)-；

[0348] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个R^A取代；

[0349] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0350] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基；

[0351] X为-CR^x-或-N-；

[0352] R^x为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0353] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0354] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0355] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0356] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0357] 在式(VI)化合物的一些实施例中,L为键。在式(VI)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

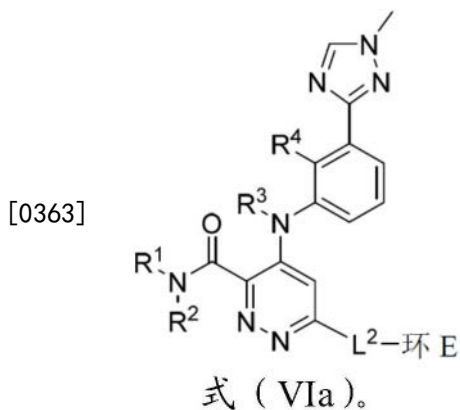
[0358] 在式(VI)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(VI)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基;各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(VI)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个 R^A 取代的杂芳基。

[0359] 在式(VI)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(VI)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(VI)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(VI)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为C₁-C₆烷基。

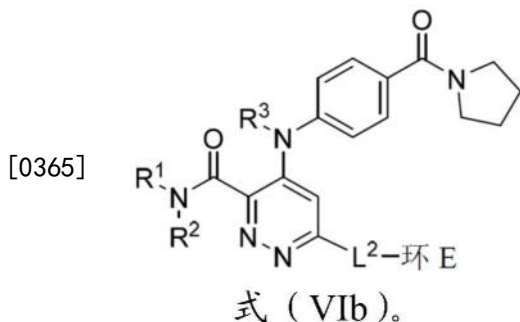
[0360] 在式(VI)化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(VI)化合物的一些实施例中, R^4 为氢或-OR^b。在式(VI)化合物的一些实施例中, R^4 为-OR^b。在式(VI)化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0361] 在式(VI)化合物的一些实施例中,X为-CH-。在式(VI)化合物的一些实施例中,X为-N-。

[0362] 在式(VI)化合物的一些实施例中,化合物具有式(VIa)：



[0364] 在式(VI)化合物的一些实施例中,化合物具有式(VIb)：



[0366] 在式(VI)、(VIa)或(VIb)化合物的一些实施例中, R^3 为氢或C₁-C₆烷基。在式(VI)、

(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0367] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1-C_6 氘烷基。

[0368] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, L^2 为键。

[0369] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, 环 E 为环烷基、杂环烷基或芳基; 各自任选地经一个或多个 R^E 取代。

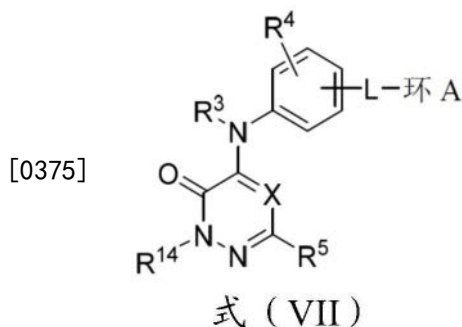
[0370] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, 环 E 为任选地经以下者取代的芳基: 一个或多个 R^E 。

[0371] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, 每个 R^E 独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。

[0372] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, 每个 R^E 独立地为氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。

[0373] 在式 (VI)、(VIa) 或 (VIb) 化合物的一些实施例中, 每个 R^E 独立地为卤素。

[0374] 本文还公开了式 (VII) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



[0376] 其中:

[0377] R^{14} 为氢、-S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷基(环烷基)、 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)、 C_1-C_6 烷基(杂芳基)、环烷基或杂环烷基;

[0378] R^3 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基;

[0379] R^4 为氢、氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0380] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0381] L 为键或 -C(=O)-;

[0382] 环 A 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0383] 每个 R^A 独立地为氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)

NR^cR^d , $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0384] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0385] X为 $-\text{CR}^x$ -或 $-\text{N}-$ ；

[0386] R^x 为氢、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；

[0387] 每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0388] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0389] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0390] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0391] 每个 R^D 独立地为氢、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0392] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基；

[0393] R^7 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0394] 每个 R^8 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤

素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0395] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0396] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0397] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0398] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0399] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0400] 在式(VII)化合物的一些实施例中,L为键。在式(VII)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

[0401] 在式(VII)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基;各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(VII)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基;各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(VII)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

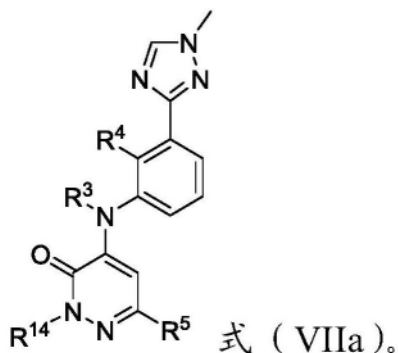
[0402] 在式(VII)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(VII)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(VII)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(VII)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为C₁-C₆烷基。

[0403] 在式(VII)化合物的一些实施例中,R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(VII)化合物的一些实施例中,R⁴为氢或-OR^b。在式(VII)化合物的一些实施例中,R⁴为-OR^b。在式(VII)化合物的一些实施例中,R⁴为氢。

[0404] 在式(VII)化合物的一些实施例中,X为-CH-。在式(VII)化合物的一些实施例中,X为-N-。

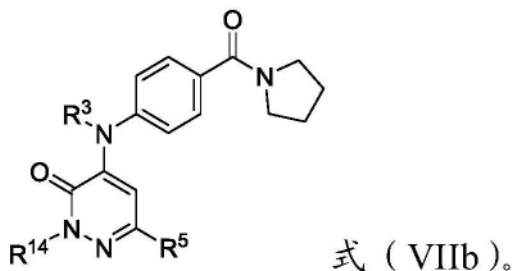
[0405] 在式(VII)化合物的一些实施例中,化合物具有式(VIIa):

[0406]



[0407] 在式 (VII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (VIIb) :

[0408]

[0409] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。[0410] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、 $-NR^8C(=O)OR^8$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0411] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、 $-NR^8C(=O)OR^8$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0412] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 或芳基, 其任选的经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0413] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基: 一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。[0414] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、

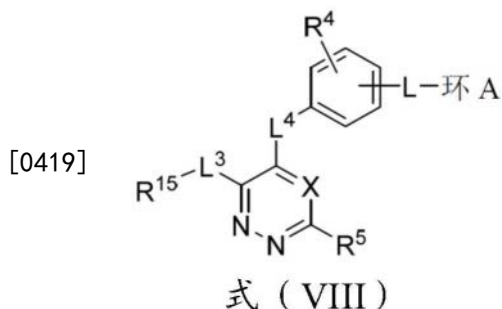
C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^7 为任选地经以下者取代的环烷基：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的环烷基。

[0415] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0416] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或环烷基；其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0417] 在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^{14} 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基或 C_1-C_6 烷基 (环烷基)。在式 (VII)、(VIIa) 或 (VIIb) 化合物的一些实施例中, R^{14} 为 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷基 (环烷基)。

[0418] 本文还公开了式 (VIII) 化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物：



[0420] 其中：

[0421] R^{15} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OR^b, -

$$\text{NR}^c\text{R}^d, -\text{C}(=\text{O})\text{R}^a, -\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b, -\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d, \text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基或C}_1\text{-C}_6\text{卤烷基};$$

[0422] L^3 为-0-、-NH-或- $N(CH_3)$ -;

[0423] L^4 为 $-NR^3$ -或 $-C(=O)-$;

[0424] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基;

[0425] R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_7 - C_{10} 烯基或 C_7 - C_{10} 炔基；

[0426] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0427] L为键或-C(=O)-;

[0428] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0429] 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0430] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基;

[0431] X为- CR^{x} -或-N-:

[0432] R^x 为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

[0433] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羧烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0434] R^5 为卤素、 $-CN$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-NHS(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-OC(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0435] 或R^x和R⁵结合在一起形成任选地经一个或多个R^D取代的环D;

[0436] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0437] 每个R^b独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C

(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0438] 或相同碳上的两个R^b结合在一起形成氧代基；

[0439] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0440] 每个R⁸独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0441] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0442] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0443] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0444] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0445] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0446] 在式(VIII)化合物的一些实施例中, L为键。在式(VIII)化合物的一些实施例中, L为-C(=O)-。

[0447] 在式(VIII)化合物的一些实施例中, 环A为杂环烷基或杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(VIII)化合物的一些实施例中, 环A为5元杂环烷基或5元杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(VIII)化合物的一些实施例中, 环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

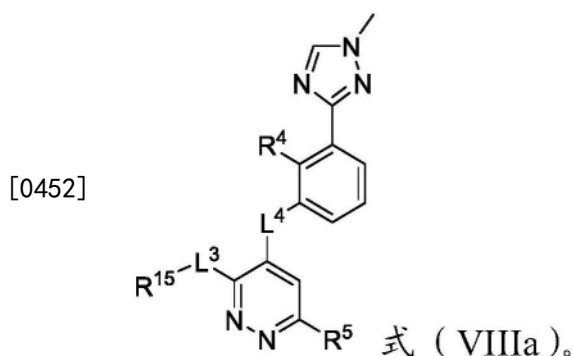
[0448] 在式(VIII)化合物的一些实施例中, 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -

$C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 炔烷基。在式(VIII)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为炔、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 炔烷基。在式(VIII)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。在式(VIII)化合物的一些实施例中,每个 R^A 独立地为 C_1-C_6 烷基。

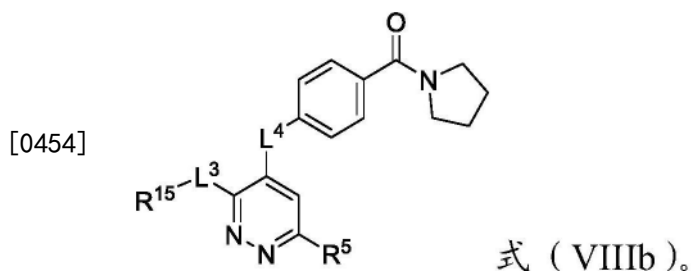
[0449] 在式(VIII)化合物的一些实施例中, R^4 为氢、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 炔烷基。在式(VIII)化合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-OR^b$ 。在式(VIII)化合物的一些实施例中, R^4 为 $-OR^b$ 。在式(VIII)化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0450] 在式(VIII)化合物的一些实施例中,X为 $-CH-$ 。在式(VIII)化合物的一些实施例中,X为 $-N-$ 。

[0451] 在式(VIII)化合物的一些实施例中,化合物具有式(VIIIa):



[0453] 在式(VIII)化合物的一些实施例中,化合物具有式(VIIIb):



[0455] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0456] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0457] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C$

(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0458] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为-NR⁸C(=O)R⁷。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的芳基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0459] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为未经取代的环烷基。

[0460] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0461] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0462] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,L³为-O-。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,L³为-NH-。

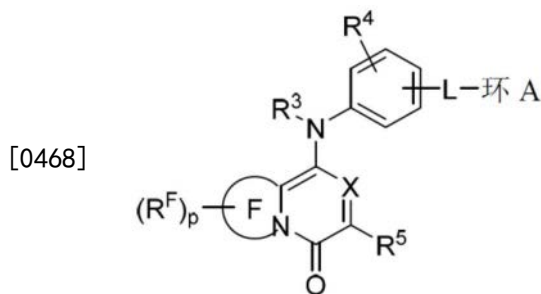
[0463] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,R¹⁵为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基。

[0464] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中,L⁴为-NR³-。

[0465] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0466] 在式(VIII)、(VIIIa)或(VIIIb)化合物的一些实施例中, L^4 为 $-C(=O)-$ 。

[0467] 一种式(IX)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物:



式(IX),

[0469] 其中:

[0470] 环F为杂环烷基或杂芳基;

[0471] 每个 R^F 独立地为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0472] 或相同碳上的两个 R^F 结合在一起形成氧代基;

[0473] 或相邻原子上的两个 R^F 结合在一起形成环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经以下者取代:一个或多个氘、氧代基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0474] p 为0-4;

[0475] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0476] R^4 为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0477] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0478] L 为键或 $-C(=O)-$;

[0479] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0480] 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0481] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基;

[0482] X 为 $-CR^x-$ 或 $-N-$;

[0483] R^x 为氢、氘、卤素, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基;

[0484] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^8$, $-\text{SR}^8$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0485] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D;

[0486] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0487] 每个 R^D 独立地为氢、氘、卤素, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0488] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基;

[0489] R^7 为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0490] 每个 R^8 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0491] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0492] 或 R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基;

[0493] 每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、

CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0494] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0495] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0496] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0497] 在式(IX)化合物的一些实施例中,L为键。在式(IX)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

[0498] 在式(IX)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基;各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(IX)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基;各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(IX)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

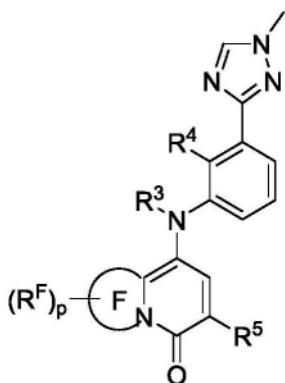
[0499] 在式(IX)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(IX)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(IX)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为卤素或C₁-C₆烷基。在式(IX)化合物的一些实施例中,每个R^A独立地为C₁-C₆烷基。

[0500] 在式(IX)化合物的一些实施例中,R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式(IX)化合物的一些实施例中,R⁴为氢或-OR^b。在式(IX)化合物的一些实施例中,R⁴为-OR^b。在式(IX)化合物的一些实施例中,R⁴为氢。

[0501] 在式(IX)化合物的一些实施例中,X为-CH-。在式(IX)化合物的一些实施例中,X为-N-。

[0502] 在式(IX)化合物的一些实施例中,化合物具有式(IXa):

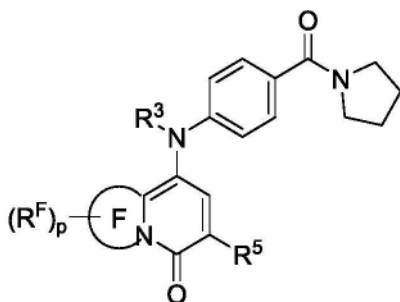
[0503]



式 (IXa)。

[0504] 在式 (IX) 化合物的一些实施例中,化合物具有式 (IXb) :

[0505]



式 (IXb)。

[0506] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1-C_6 烷基。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。[0507] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。[0508] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。[0509] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。[0510] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氧、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为-NR⁸C(=O)R⁷。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下

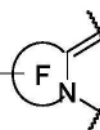
者取代的芳基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

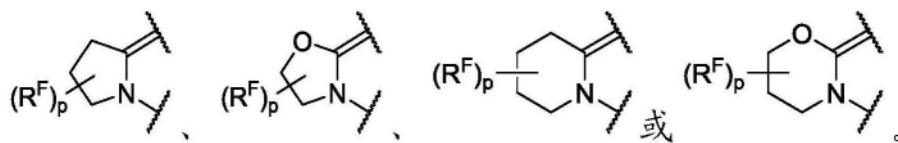
[0511] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁷为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁷为未经取代的环烷基。

[0512] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0513] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0514] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,环F为杂环烷基。

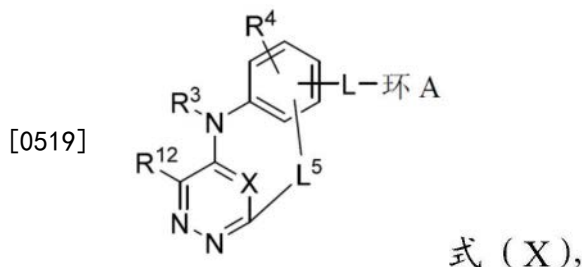
[0515] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,(R^F)_p-为



[0516] 在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,每个R^F独立地为氢、氡、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氡烷基。在式(IX)、(IXa)或(IXb)化合物的一些实施例中,每个R^F独立地为氢、氡、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氡烷基。

[0517] 在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 0。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 1。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 2。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 0-2。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 0 或 1。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 1 或 2。在式 (IX)、(IXa) 或 (IXb) 化合物的一些实施例中, p 为 1-3。

[0518] 本文还公开了式 (X) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0520] 其中:

[0521] L^5 为具有 1-10 个碳原子的饱和或不饱和直链脂族链, 任选地经一个或多个 R^{L5} 取代, 其中 1-5 个碳原子任选地经 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ 或 $-P(=O)-$ 置换;

[0522] 每个 R^{L5} 独立地为氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0523] 或相同碳原子上的两个 R^{L5} 结合在一起形成氧代基;

[0524] R^{12} 为 $-C(=O)NR^1R^2$ 或 $-L^1-R^{13}$;

[0525] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0526] L^1 为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(CH_3)-$;

[0527] R^{13} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基;

[0528] R^3 为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基;

[0529] R^4 为氢、氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0530] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0531] L 为键或 $-C(=O)-$;

[0532] 环 A 为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0533] 每个 R^A 独立地为氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

NR^cR^d , $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0534] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0535] X 为 $-\text{CR}^x$ -或 $-\text{N}-$ ；

[0536] R^x 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基；

[0537] 每个 R^a 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0538] 每个 R^b 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0539] 每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羧烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 羟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氨基烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基；

[0540] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基。

[0541] 在式(X)化合物的一些实施例中， L 为键。在式(X)化合物的一些实施例中， L 为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。

[0542] 在式(X)化合物的一些实施例中，环A为杂环烷基或杂芳基；各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(X)化合物的一些实施例中，环A为5元杂环烷基或5元杂芳基；各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式(X)化合物的一些实施例中，环A为任选地经一个或多个 R^A 取代的杂芳基。

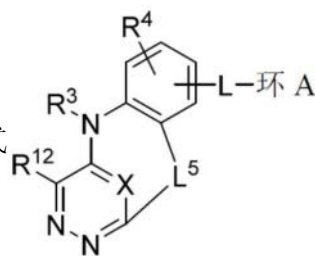
[0543] 在式(X)化合物的一些实施例中，每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基。在式(X)化合物的一些实施例中，每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基。在式(X)化合物的一些实施例中，每个 R^A 独立地为卤素或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在式(X)化合物的一些实施例中，每个 R^A 独立地为 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0544] 在式(X)化合物的一些实施例中， R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔烷基。在式(X)化

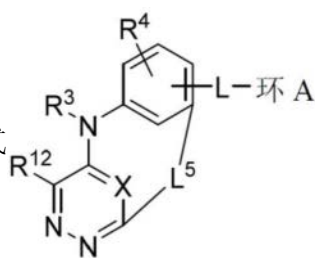
合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-OR^b$ 。在式 (X) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-OR^b$ 。在式 (X) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0545] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, X 为 $-CH-$ 。在式 (X) 化合物的一些实施例中, X 为 $-N-$ 。

[0546] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式

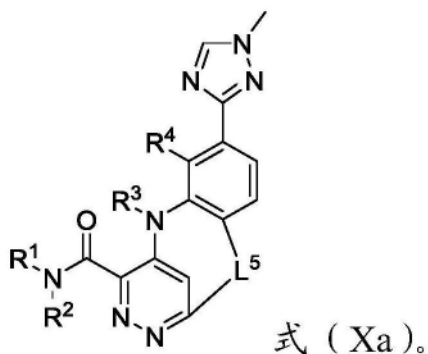


合物的一些实施例中, 化合物具有式



[0547] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (Xa) :

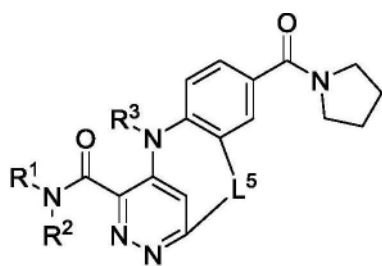
[0548]



式 (Xa)。

[0549] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (Xb) :

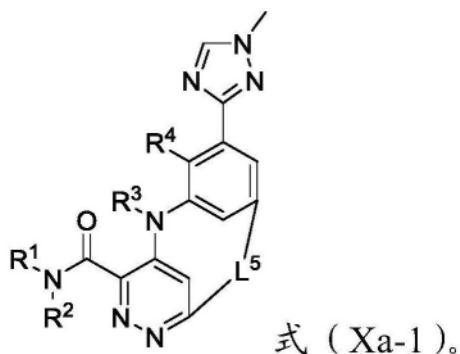
[0550]



式 (Xb)。

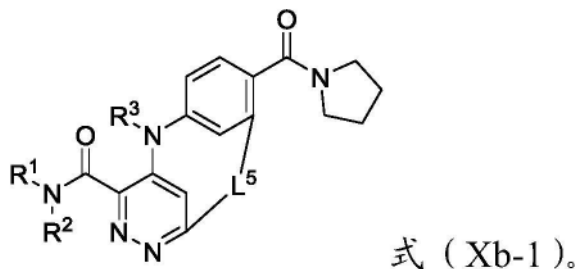
[0551] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (Xa-1) :

[0552]



[0553] 在式 (X) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (Xb-1) :

[0554]



[0555] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0556] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^{12} 为 $-C(=O)NR^1R^2$ 。

[0557] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 炔烷基。

[0558] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^{12} 为 $-L^1-R^{13}$ 。

[0559] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^1 为 $-NH-$ 。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^1 为 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0560] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, R^{13} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。

[0561] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^5 为具有 1-8 个碳原子的饱和直链脂族链, 任选地经一个或多个 R^{L5} 取代, 其中 1、2 或 3 个碳原子任选地经 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-P(=O)-$ 置换。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^5 为具有 1-8 个碳原子的饱和直链脂族链, 任选地经一个或多个 R^{L5} 取代, 其中 1、2 或 3 个碳原子任选地经 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 或 $-O-$ 置换。在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^5 为具有 1-8 个碳原子的饱和直链脂族链, 任选地经一个或多个 R^{L5} 取代, 其中 1、2 或 3 个碳原子任选地经 $-NH-$ 或 $-O-$ 置换。

[0562] 在式 (X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb) 或 (Xb-1) 化合物的一些实施例中, L^5 为具有 1-8 个碳原子的饱和直链脂族链, 其中 1、2 或 3 个碳原子任选地经 $-NH-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=$

O)-, 或-S(=O)₂-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

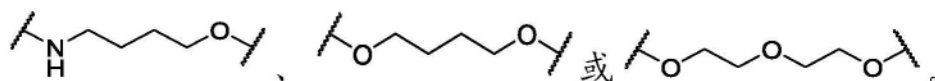
[0563] 在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个R^{L5}取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-,或-S(=O)₂-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个R^{L5}取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个R^{L5}取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

[0564] 在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-P(=O)-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

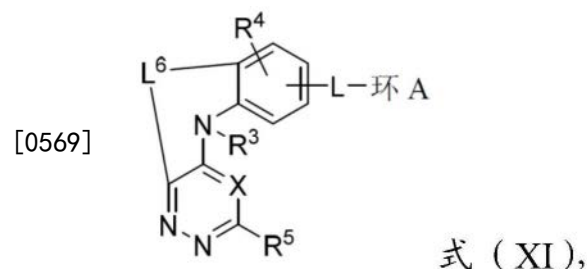
[0565] 在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,每个R^{L5}独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,每个R^{L5}独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,每个R^{L5}独立地为氘或卤素。

[0566] 在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,相同碳原子上的两个R^{L5}结合在一起形成氧代基。

[0567] 在式(X)、(Xa)、(Xa-1)、(Xb)或(Xb-1)化合物的一些实施例中,L⁵为



[0568] 本文还公开了式(XI)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0570] 其中:

[0571] L⁶为具有1-10个碳原子的饱和或不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个R^{L6}取代,其中1-5个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-P(=O)-置换;

[0572] 每个R^{L6}独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-

NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0573] 或相同碳原子上的两个R^{L6}结合在一起形成氧代基;

[0574] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基;

[0575] R⁴为氢、炔、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0576] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0577] L为键或-C(=O)-;

[0578] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0579] 每个R^A独立地为炔、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0580] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基;

[0581] X为-CR^x-或-N-;

[0582] R^x为氢、炔、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0583] R⁵为氢、卤素、-CN, -OR⁸, -SR⁸, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -NHS(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁷, -OC(=O)R⁷, -C(=O)OR⁸, -OC(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=O)OR⁸, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0584] 或R^x和R⁵结合在一起形成任选地经一个或多个R^D取代的环D;

[0585] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0586] 每个R^D独立地为氢、炔、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选

地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0587] 或相同碳上的两个R^d结合在一起形成氧代基；

[0588] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0589] 每个R⁸独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0590] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0591] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0592] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0593] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0594] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0595] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0596] 在式(XI)化合物的一些实施例中,L为键。在式(XI)化合物的一些实施例中,L为-C(=O)-。

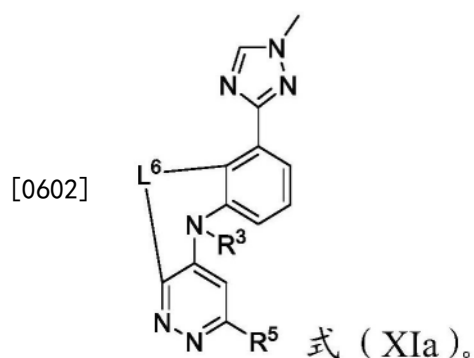
[0597] 在式(XI)化合物的一些实施例中,环A为杂环烷基或杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(XI)化合物的一些实施例中,环A为5元杂环烷基或5元杂芳基；各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(XI)化合物的一些实施例中,环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

[0598] 在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为 C_1-C_6 烷基。

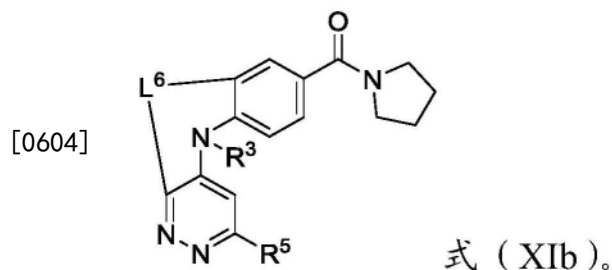
[0599] 在式 (XI) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-OR^b$ 。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-OR^b$ 。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢。

[0600] 在式 (XI) 化合物的一些实施例中, X 为 -CH-。在式 (XI) 化合物的一些实施例中, X 为 -N-。

[0601] 在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIa) :



[0603] 在式 (XI) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIb) :



[0605] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1-C_6 烷基。在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0606] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素、-CN、 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0607] 在式 (XI)、(XIa) 或 (XIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6

烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0608] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 或芳基,其任选的经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0609] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0610] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^7 为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的环烷基。

[0611] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^8 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0612] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OMe$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0613] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{16} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经 $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, 或 $-S(=O)_2-$ 置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为

具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{L6} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{L6} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

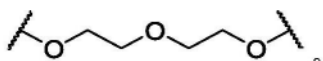
[0614] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-、或-S(=O)₂-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

[0615] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{L6} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-P(=O)-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{L6} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,任选地经一个或多个 R^{L6} 取代,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

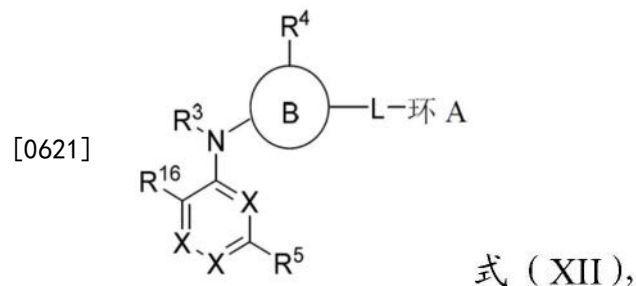
[0616] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-、-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-P(=O)-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-、-N(CH₃)-或-O-置换。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为具有1-8个碳原子的不饱和直链脂族链,其中1、2或3个碳原子任选地经-NH-或-O-置换。

[0617] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中,每个 R^{L6} 独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中,每个 R^{L6} 独立地为氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中,每个 R^{L6} 独立地为氘或卤素。

[0618] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中,相同碳原子上的两个 R^{L6} 结合在一起形成氧代基。

[0619] 在式(XI)、(XIa)或(XIb)化合物的一些实施例中, L^6 为 .

[0620] 本文还公开了式(XII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0622] 其中:

[0623] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

[0624] R^{16} 为 $-C(=O)NR^1R^2$, $-C(=N-CN)NR^1R^2$, $-P(=O)R^1R^2$ 或 $-C(=O)R^{11}$;

[0625] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0626] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0627] R^4 为氢、氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-P(=O)R^bR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0628] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环;

[0629] L为键或 $-C(=O)-$;

[0630] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个 R^A 取代;

[0631] 每个 R^A 独立地为氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0632] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基;

[0633] 或-L-环A不存在;

[0634] 每个X独立地为 $-CR^x-$ 或 $-N-$;

[0635] 每个 R^x 独立地为氢、氘、卤素, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NHS(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-OC(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-OC(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0636] R^5 为卤素、 $-CN$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-S(=O)R^7$, $-S(=O)_2R^7$, $-NO_2$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8S(=O)R^7$, $-NR^8S(=O)_2R^7$, $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, $-C(=N-CN)R^7$, $-C(=O)R^7$, $-OC(=N-CN)R^7$, $-OC(=O)R^7$, $-C(=N-CN)OR^8$, $-C(=O)OR^8$, $-OC(=N-CN)OR^8$, $-OC(=O)OR^8$, $-C(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-OC(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)R^7$, $-NR^8C(=N-OH)R^7$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=N-CN)OR^8$, $-NR^8C(=O)OR^8$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、

氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0637] 或R^x和R⁵结合在一起形成任选地经一个或多个R^b取代的环D;

[0638] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0639] 每个R^d独立地为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0640] 或相同碳上的两个R^d结合在一起形成氧代基;

[0641] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0642] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0643] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基;

[0644] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0645] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0646] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个R^{11a};

[0647] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0648] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环

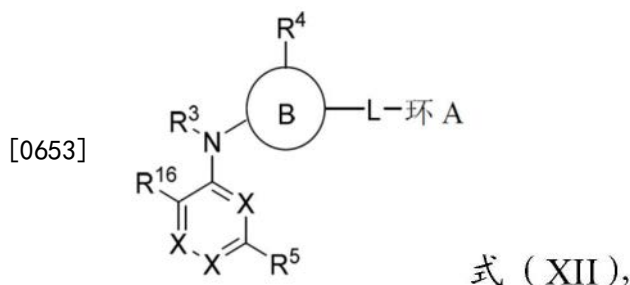
烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0649] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0650] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0651] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0652] 本文还公开了式(XII)化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或溶剂合物：



[0654] 其中：

[0655] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

[0656] R¹⁶为-C(=O)NR¹R², -C(=N-CN)NR¹R², -P(=O)R¹R²或-C(=O)R¹¹；

[0657] R¹和R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0658] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基；

[0659] R⁴为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -P(=O)R^bR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0660] 或R³和R⁴结合在一起形成任选地经取代的环；

[0661] L为键或-C(=O)-；

[0662] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个R^A取代；

[0663] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=

O) NR^cR^d 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0664] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0665] 或-L-环A不存在；

[0666] 每个X独立地为 $-\text{CR}^x$ -或 $-\text{N}-$ ；

[0667] 每个 R^x 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0668] R^5 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{SR}^8$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}^7$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{N}-\text{CN})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{R}^7$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{C}(=\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}^8)\text{R}^7$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0669] R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0670] 每个 R^8 独立地为氢、 CN 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0671] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基；

[0672] 或 R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0673] 或 R^8 和 R^9 与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6

烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0674] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个 R^{11a} ;

[0675] 每个 R^{11a} 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

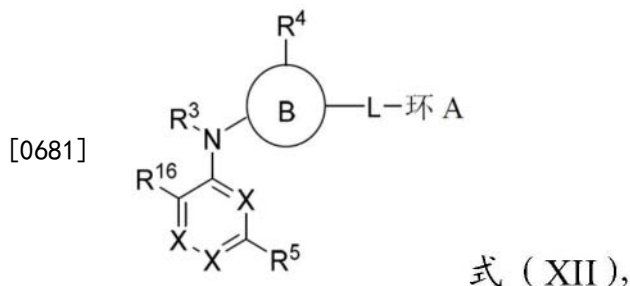
[0676] 每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0677] 每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0678] 每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0679] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0680] 本文还公开了式(XII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0682] 其中:

[0683] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

[0684] R^{16} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^1\text{R}^2$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$;

[0685] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0686] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0687] R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^b\text{R}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基

基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

[0688] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环；

[0689] L为键或 $-C(=O)-$ ；

[0690] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个 R^A 取代；

[0691] 每个 R^A 独立地为氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氧烷基；

[0692] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0693] 每个X独立地为 $-CR^x-$ 或 $-N-$ ；

[0694] 每个 R^x 独立地为氢、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

[0695] R^5 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(=O)R^7$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=N-CN)R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-OC(=N-CN)R^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-C(=N-CN)OR^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=N-CN)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-C(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=N-CN)R^7$ 、 $-NR^8C(=N-OH)R^7$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、 $-NR^8C(=N-CN)OR^8$ 、 $-NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(环烷基)、 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氧烷基；

[0696] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0697] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0698] 每个 R^D 独立地为氢、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氧烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氧、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 氧烷基；

[0699] 或相同碳上的两个R^D结合在一起形成氧代基;

[0700] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0701] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0702] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基;

[0703] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0704] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0705] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个R^{11a};

[0706] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

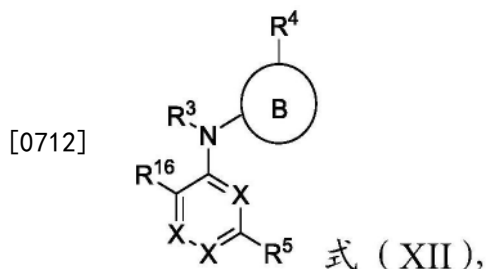
[0707] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0708] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0709] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0710] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0711] 本文还公开了式(XII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



[0713] 其中：

[0714] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

[0715] R^{16} 为-C(=O)NR¹R²、-C(=N-CN)NR¹R²、-P(=O)R¹R²或-C(=O)R¹¹；

[0716] R^1 和 R^2 独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0717] R^3 为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基；

[0718] R^4 为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-P(=O)R^bR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0719] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环；

[0720] 每个X独立地为-CR^x-或-N-；

[0721] 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0722] R^5 为卤素、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(=O)R⁷、-NR⁸S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰、-C(=N-CN)R⁷、-C(=O)R⁷、-OC(=N-CN)R⁷、-OC(=O)R⁷、-C(=N-CN)OR⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=N-CN)OR⁸、-OC(=O)OR⁸、-C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=N-OH)R⁷、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=N-CN)OR⁸、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0723] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D;

[0724] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0725] 每个 R^D 独立地为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0726] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基;

[0727] R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0728] 每个 R^8 独立地为氢、 CN 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0729] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基;

[0730] 或 R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0731] 或 R^8 和 R^9 与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OMe}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OMe}$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基;

[0732] R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个 R^{11a} ;

[0733] 每个 R^{11a} 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0734] 每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、

CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

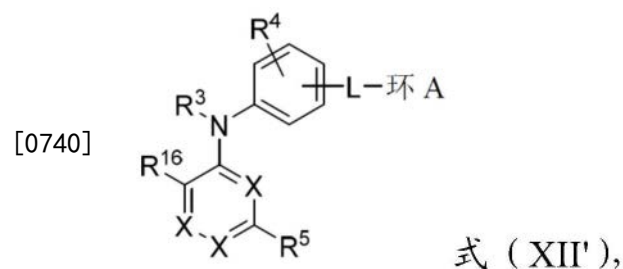
[0735] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0736] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0737] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0738] 在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为芳基或杂芳基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为芳基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为苯基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为杂芳基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为5或6元杂芳基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为6元杂芳基。在式(XII)化合物的一些实施例中,环B为吡啶基。

[0739] 本文还公开了式(XII')化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:



[0741] 其中:

[0742] R¹⁶为-C(=O)NR¹R², -C(=N-CN)NR¹R², -P(=O)R¹R²或-C(=O)R¹¹;

[0743] R¹和R²独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0744] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基;

[0745] R⁴为氢、氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -P(=O)R^bR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0746] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0747] L为键或-C(=O)-;

[0748] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0749] 每个R^A独立地为氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基

基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0750] 或相同碳上的两个 R^A 结合在一起形成氧代基；

[0751] 每个 X 独立地为 $-CR^x$ -或 $-N$ -；

[0752] 每个 R^x 独立地为氢、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基；

[0753] R^5 为卤素、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_2R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(=O)R^7$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=N-CN)R^7$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-OC(=N-CN)R^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-C(=N-CN)OR^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=N-CN)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^8$ 、 $-C(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=N-CN)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8C(=N-CN)R^7$ 、 $-NR^8C(=N-OH)R^7$ 、 $-NR^8C(=O)R^7$ 、 $-NR^8C(=N-CN)OR^8$ 、 $-NR^8C(=O)OR^8$ 、 $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(环烷基)、 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0754] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0755] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0756] 每个 R^D 独立地为氢、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0757] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基；

[0758] R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氡、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0759] 每个 R^8 独立地为氢、 CN 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 炔烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔

基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0760] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基；

[0761] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0762] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0763] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个R^{11a}；

[0764] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0765] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0766] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0767] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0768] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0769] 在式(XII)或(XII')化合物的一些实施例中，L为键。在式(XII)或(XII')化合物的一些实施例中，L为-C(=O)-。

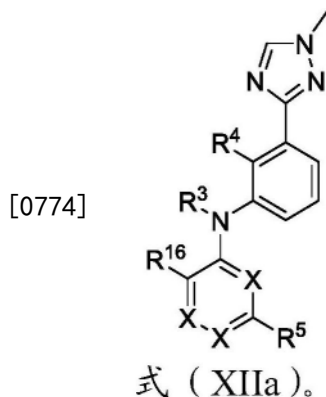
[0770] 在式(XII)或(XII')化合物的一些实施例中，-L-环A不存在。

[0771] 在式(XII)或(XII')化合物的一些实施例中，环A为杂环烷基或杂芳基；各自任选

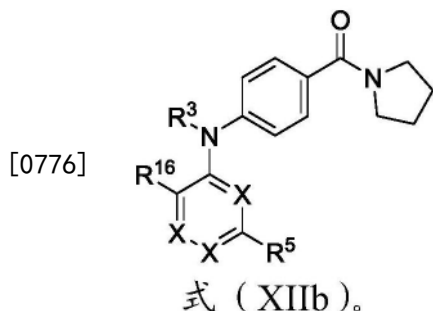
地经一个或多个 R^A 取代。在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 环A为5元杂环烷基或5元杂芳基; 各自任选地经一个或多个 R^A 取代。在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 环A为任选地经一个或多个 R^A 取代的杂芳基。

[0772] 在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为卤素或 C_1-C_6 烷基。在式 (XII) 或 (XII') 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为 C_1-C_6 烷基。

[0773] 在式 (XII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIa) :



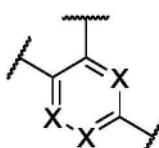
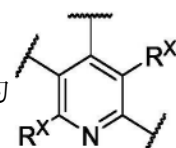
[0775] 在式 (XII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIb) :

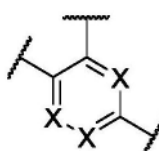
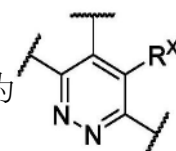


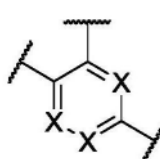
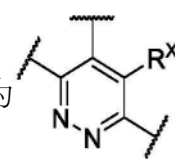
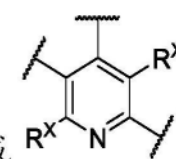
[0777] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-OC(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基, C_1-C_6 卤烷基或 C_1-C_6 氘烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢或 $-OR^b$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-OR^b$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢。在式 (XII) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-P(=O)R^bR^b$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^4 为 $-S(=O)_2R^a$ 。

[0778] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个X为 $-N-$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个X为 $-CR^X-$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 两个X为 $-N-$ 且其它的为 $-CR^X-$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 一个X为 $-N-$ 且其它的为 $-CR^X-$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个X为 $-CH-$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 两个X为 $-$

N-且其它的为-CH-。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，一个X为-N-且其它的为-CH-。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实

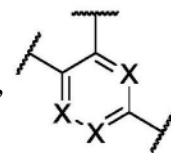
施例中， 为  在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的

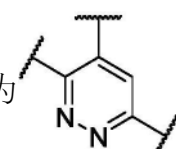
一些实施例中， 为  在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化

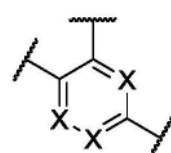
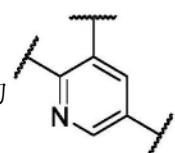
合物的一些实施例中， 为  或 。

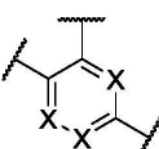
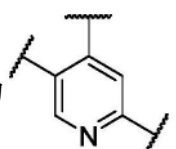
[0779] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，每个 R^X 独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基或C₁-C₆氨基烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，每个 R^X 独立地为氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，每个 R^X 独立地为氢、氘或卤素。

[0780] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，



为  在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中，

 为  在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实

施例中， 为 。

[0781] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中， R^3 为氢或C₁-C₆烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中， R^3 为氢。

[0782] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中， R^{16} 为-C(=O)NR¹R²或-C(=O)R¹¹。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中， R^{16} 为-C(=O)NR¹R²。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中

中, R^{16} 为 $-C(=N-CN)NR^1R^2$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{16} 为 $-P(=O)R^1R^2$ 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{16} 为 $-C(=O)R^{11}$ 。

[0783] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为氢或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^1 和 R^2 独立地为 C_1 - C_6 烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^1 为氢。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^2 为 C_1 - C_6 烷基。

[0784] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个 R^{11a} 取代。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个 R^{11a} 取代。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为环烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔烷基或环烷基。

[0785] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb) 或 (XIIc) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 -

C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)、(XIIb)或(XIIc)化合物的一些实施例中,每个R^{11a}独立地为氘、卤素或C₁-C₆烷基。

[0786] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-NO₂、-NR⁹R¹⁰、-NHS(=O)₂R⁷、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰、-C(=N-CN)R⁷、-C(=O)R⁷、-OC(=N-CN)R⁷、-OC(=O)R⁷、-C(=N-CN)OR⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=N-CN)OR⁸、-OC(=O)OR⁸、-C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=N-OH)R⁷、-NR⁸C(=N-CN)OR⁸、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0787] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0788] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0789] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0790] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0791] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-C(=O)R^7$, $-C(=O)OR^8$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)R^7$, $-NR^8C(=O)OR^8$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=N-CN)R^7$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 、或芳基, 其任选地经以下者取代: 一个或多个氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0792] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=N-CN)R^7$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 或芳基, 其任选地经以下者取代: 一个或多个氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0793] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-OR^8$, $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)R^7$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的芳基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。

[0794] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^9R^{10}$, $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 或 $-NR^8C(=N-CN)R^7$ 。

[0795] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 。

[0796] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 。

[0797] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=N-CN)R^7$ 。

[0798] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 。

[0799] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 或 $-NR^8C(=O)R^7$ 。

[0800] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 。

[0801] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。

[0802] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 不为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。

[0803] 在式 (XII)、(XII')、(XIIa) 或 (XIIb) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 或杂环烷基, 其任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基 (环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (芳基) 或 C_1-C_6 烷基 (杂芳基); 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或

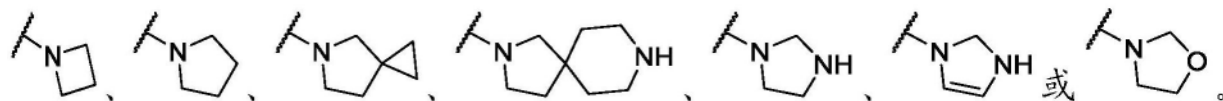
多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0804] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)、C₁-C₆烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

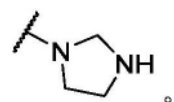
[0805] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0806] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、卤素、-OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)或C₁-C₆烷基(杂环烷基);其中每个烷基、炔基、环烷基、杂环烷基和芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0807] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵的杂环烷基为



[0808] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁵的杂环烷基为



[0809] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、环烷基或杂环烷基;其中每个烷基、环烷基或杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基或环烷基;其中每个烷基和环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为C₁-C₆烷基或环烷基;其中每个

烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为任选地经以下者取代的环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为未经取代的环烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁷为未经取代的杂环烷基。

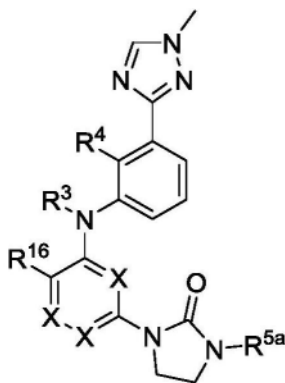
[0810] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、CN,C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁸为氢、CN,C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0811] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆羟烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氡烷基或环烷基;其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氡烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆羟烷基。

[0812] 在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的C₂-C₈杂环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的双环杂环烷基或螺杂环烷基:一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XII)、(XII')、(XIIa)或(XIIb)化合物的一些实施例中,R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成选自氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、2-氮杂双环[1.1.1]戊基或2-氮杂螺[3.3]庚基的杂环烷基,其各自任选地经一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。

[0813] 在式(XII)化合物的一些实施例中,化合物具有式(XIIc):

[0814]



式 (XIIc);

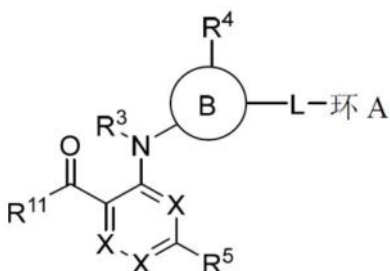
[0815] 其中 R^{5a} 为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0816] 在式(XIIc)化合物的一些实施例中, R^{5a} 为氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1 - C_6 烷基(芳基)或 C_1 - C_6 烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0817] 在式(XIIc)化合物的一些实施例中, R^{5a} 为卤素、 $-\text{OR}^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 氘烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、 C_1 - C_6 烷基(环烷基)或 C_1 - C_6 烷基(杂环烷基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基和芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0818] 本文还公开了式(XIII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0819]



式 (XIII),

[0820] 其中:

[0821] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0822] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基;

[0823] R^4 为氢、氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ 、 $-\text{OC}(=$

O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -P(=O)R^bR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0824] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环;

[0825] L为键或-C(=O)-;

[0826] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;各自任选地经一或多个R^A取代;

[0827] 每个R^A独立地为氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0828] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基;

[0829] 或-L-环A不存在;

[0830] 每个X独立地为-CR^x-或-N-;

[0831] 每个R^x独立地为氢、氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0832] R⁵为卤素、-CN, -OR⁸, -SR⁸, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)R⁷, -NR⁸S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -C(=N-CN)R⁷, -C(=O)R⁷, -OC(=N-CN)R⁷, -OC(=O)R⁷, -C(=N-CN)OR⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=N-CN)OR⁸, -OC(=O)OR⁸, -C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)R⁷, -NR⁸C(=N-OH)R⁷, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=N-CN)OR⁸, -NR⁸C(=O)OR⁸, -NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0833] 或R^x和R⁵结合在一起形成任选地经一个或多个R^D取代的环D;

[0834] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0835] 每个R^D独立地为氢、氘、卤素, -CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选

地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0836] 或相同碳上的两个R^d结合在一起形成氧代基；

[0837] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0838] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0839] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基；

[0840] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0841] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0842] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个R^{11a}；

[0843] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0844] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

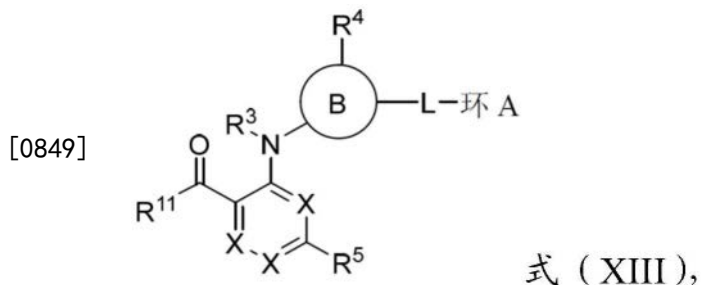
[0845] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0846] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔

基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0847] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0848] 本文还公开了式 (XIII) 化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



[0850] 其中：

[0851] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0852] R³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基；

[0853] R⁴为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、-P(=O)R^bR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0854] 或R³和R⁴结合在一起形成任选经取代的环；

[0855] L为键或-C(=O)-；

[0856] 环A为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；各自任选地经一或多个R^A取代；

[0857] 每个R^A独立地为氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基；

[0858] 或相同碳上的两个R^A结合在一起形成氧代基；

[0859] 每个X独立地为-CR^x-或-N-；

[0860] 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-SR^b、-S(=O)R^a、-S(=O)₂R^a、-NO₂、-NR^cR^d、-NHS(=O)₂R^a、-S(=O)₂NR^cR^d、-C(=O)R^a、-OC(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-OC(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)NR^cR^d、-NR^bC(=O)R^a、-NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基；

[0861] R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁷、-S(=O)₂R⁷、-NO₂、-NR⁸R¹⁰、-NR⁸S(=O)R⁷、-NR⁸S(=O)₂R⁷、-S(=O)₂NR⁹R¹⁰、-C(=N-CN)R⁷、-C(=O)R⁷、-OC(=N-CN)R⁷、-OC(=O)R⁷、-C(=N-CN)OR⁸、-C(=O)OR⁸、-OC(=N-CN)OR⁸、-OC(=O)OR⁸、-C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-OC(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)

R^7 , $-NR^8C(=N-OH)R^7$, $-NR^8C(=O)R^7$, $-NR^8C(=N-CN)OR^8$, $-NR^8C(=O)OR^8$, $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基(环烷基)、 C_1-C_6 烷基(杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基(芳基)或 C_1-C_6 烷基(杂芳基)；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0862] 或 R^x 和 R^5 结合在一起形成任选地经一个或多个 R^D 取代的环D；

[0863] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0864] 每个 R^D 独立地为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0865] 或相同碳上的两个 R^D 结合在一起形成氧代基；

[0866] R^7 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0867] 每个 R^8 独立地为氢、 CN 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0868] R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基；

[0869] 或 R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0870] 或 R^8 和 R^9 与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基；

[0871] R^{11} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_2-C_6 烯

基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个 R^{11a} ；

[0872] 每个 R^{11a} 独立地为氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

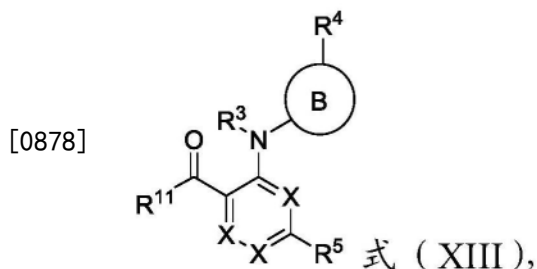
[0873] 每个 R^a 独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0874] 每个 R^b 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0875] 每个 R^c 和 R^d 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基；

[0876] 或 R^c 和 R^d 与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(=O)Me$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OMe$ 、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0877] 本文还公开了式(XIII)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



[0879] 其中：

[0880] 环B为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；

[0881] R^3 为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基；

[0882] R^4 为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-P(=O)R^bR^b$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基；

[0883] 或 R^3 和 R^4 结合在一起形成任选经取代的环；

[0884] 每个X独立地为 $-CR^x$ -或 $-N$ -；

[0885] 每个 R^x 独立地为氢、氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NHS(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-C$

(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0886] R⁵为卤素、-CN, -OR⁸, -SR⁸, -S(=O)R⁷, -S(=O)₂R⁷, -NO₂, -NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(=O)R⁷, -NR⁸S(=O)₂R⁷, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, -C(=N-CN)R⁷, -C(=O)R⁷, -OC(=N-CN)R⁷, -OC(=O)R⁷, -C(=N-CN)OR⁸, -C(=O)OR⁸, -OC(=N-CN)OR⁸, -OC(=O)OR⁸, -C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -OC(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)R⁷, -NR⁸C(=N-OH)R⁷, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=N-CN)OR⁸, -NR⁸C(=O)OR⁸, -NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、C₁-C₆烷基(环烷基)、C₁-C₆烷基(杂环烷基)、C₁-C₆烷基(芳基)或C₁-C₆烷基(杂芳基);其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0887] 或R^x和R⁵结合在一起形成任选地经一个或多个R^d取代的环D;

[0888] 环D为环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;

[0889] 每个R^d独立地为氢、氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0890] 或相同碳上的两个R^d结合在一起形成氧代基;

[0891] R⁷为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0892] 每个R⁸独立地为氢、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0893] R⁹和R¹⁰独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基;其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代:一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆羟基氘烷基、环烷基或杂环烷基;

[0894] 或R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基:

一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0895] 或R⁸和R⁹与其所连接的原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0896] R¹¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个R^{11a};

[0897] 每个R^{11a}独立地为氘、卤素、-CN, -OR^b, -SR^b, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -NO₂, -NR^cR^d, -NHS(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -OC(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -OC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基;

[0898] 每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0899] 每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0900] 每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₁-C₆羟烷基、C₁-C₆氨基烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基;

[0901] 或R^c和R^d与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0902] 在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为芳基或杂芳基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为芳基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为苯基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为杂芳基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为5或6元杂芳基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为6元杂芳基。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环B为6元吡啶基。

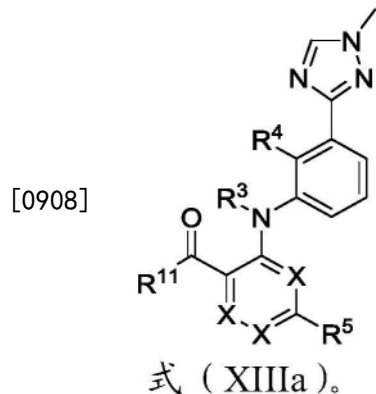
[0903] 在式(XIII)化合物的一些实施例中, L为键。在式(XIII)化合物的一些实施例中, L为-C(=O)-。

[0904] 在式(XIII)化合物的一些实施例中, L-环A不存在。

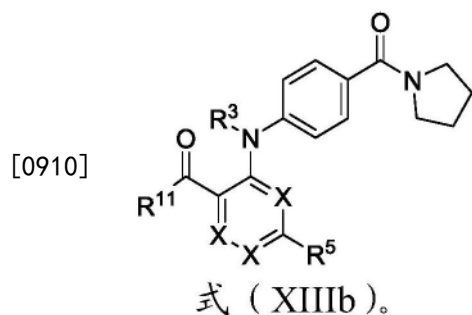
[0905] 在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环A为杂环烷基或杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环A为5元杂环烷基或5元杂芳基; 各自任选地经一个或多个R^A取代。在式(XIII)化合物的一些实施例中, 环A为任选地经一个或多个R^A取代的杂芳基。

[0906] 在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基。在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为氘、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 氘烷基。在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为卤素或 C_1 - C_6 烷基。在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 每个 R^A 独立地为 C_1 - C_6 烷基。

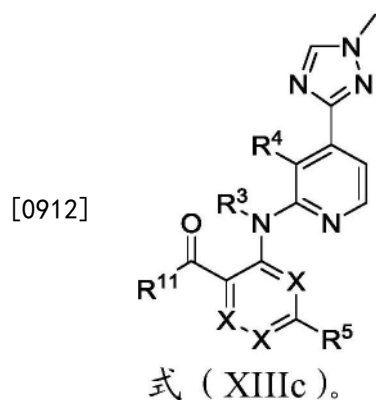
[0907] 在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIIa) :



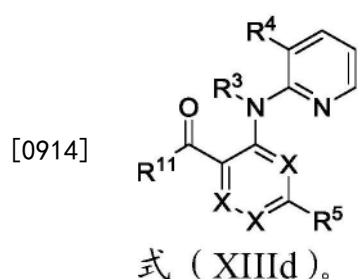
[0909] 在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIIb) :



[0911] 在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIIc) :

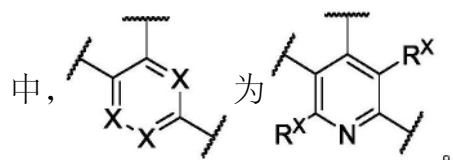


[0913] 在式 (XIII) 化合物的一些实施例中, 化合物具有式 (XIIId) :

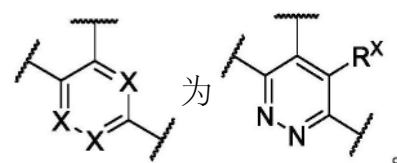


[0915] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-S(=O)₂R^a、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、-OC(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢或-OR^b。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为-OR^b。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为氢。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为-P(=O)R^bR^b。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^4 为-S(=O)₂R^a。

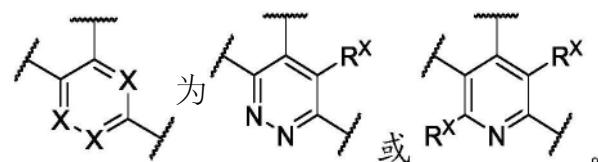
[0916] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个X为-N-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个X为-CR^x-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 两个X为-N-且其它的为-CR^x-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 一个X为-N-且其它的为-CR^x-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个X为-CH-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 两个X为-N-且其它的为-CH-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 一个X为-N-且其它的为-CH-。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,



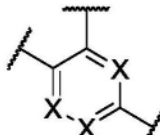
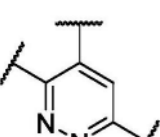
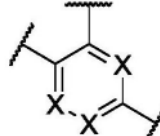
在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,

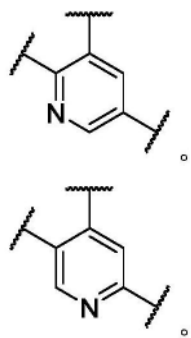


在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,

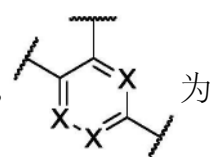


[0917] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆炔烷基、C₁-C₆羟烷基或C₁-C₆氨基烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个R^x独立地为氢、氘、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个R^x独立地为氢、氘或卤素。

[0918] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,  为 。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,  为



在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中,



为

[0919] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢或 C_1 - C_6 烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^3 为氢。

[0920] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羧烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羧烷基、 C_1 - C_6 氨基烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个 R^{11a} 。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个 R^{11a} 取代。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个 R^{11a} 取代。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或环烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为 C_1 - C_6 烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^{11} 为环烷基。

[0921] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羧烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 羧烷基或 C_1 - C_6 氨基烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、-CN, -OR^b, -NR^cR^d 或 C_1 - C_6 烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 炔烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, 每个 R^{11a} 独立地为炔、卤素或 C_1 - C_6 烷基。

[0922] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为卤素, -CN, -OR⁸, -NR⁹R¹⁰, -C(=O)R⁷, -C(=O)OR⁸, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸C(=N-CN)R⁷, -NR⁸C(=O)R⁷, -NR⁸C(=O)OR⁸, -NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基

和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0923] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0924] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为卤素、-CN、-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0925] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

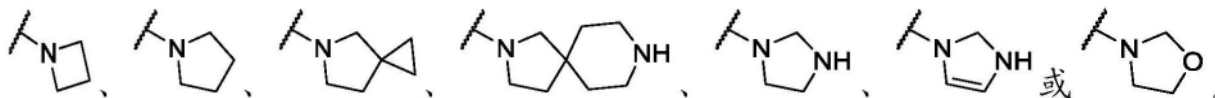
[0926] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-C(=O)R⁷、-C(=O)OR⁸、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸C(=O)OR⁸、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷、或芳基,其任选地经以下者取代：一个或多个氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0927] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=N-CN)R⁷、-NR⁸S(=O)(=NR⁸)R⁷或芳基,其任选地经以下者取代：一个或多个氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

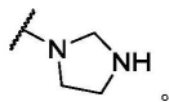
[0928] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-OR⁸、-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)R⁷、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基；其中每个环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-NR⁸C(=O)R⁷。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为任选地经以下者取代的芳基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OR^b、-NR^cR^d、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^b、-C(=O)NR^cR^d、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。

[0929] 在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中,R⁵为-NR⁹R¹⁰、-NR⁸C(=O)NR⁹R¹⁰或-NR⁸C(=N-CN)R⁷。

- [0930] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 。
- [0931] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 或 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 。
- [0932] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=N-CN)R^7$ 。
- [0933] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8S(=O)(=NR^8)R^7$ 。
- [0934] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 或 $-NR^8C(=O)R^7$ 。
- [0935] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 。
- [0936] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)R^7$ 。
- [0937] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为 $-NR^8C(=O)NR^9R^{10}$ 或杂环烷基, 其任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基 (环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (芳基) 或 C_1-C_6 烷基 (杂芳基); 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。
- [0938] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基 (环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (杂环烷基)、 C_1-C_6 烷基 (芳基)、 C_1-C_6 烷基 (杂芳基); 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。
- [0939] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤烷基、 C_1-C_6 氘烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_1-C_6 氨基烷基、 C_1-C_6 杂烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、 C_1-C_6 烷基 (环烷基) 或 C_1-C_6 烷基 (杂环烷基); 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。
- [0940] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 为任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氘、卤素、 $-CN$, $-OR^b$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤烷基。
- [0941] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 的杂环烷基为



[0942] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^5 的杂环烷基为



[0943] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、环烷基或杂环烷基; 其中每个烷基、环烷基或杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为 C_1 - C_6 烷基或环烷基; 其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基取代。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为任选地经以下者取代的环烷基: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的环烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为任选地经以下者取代的杂环烷基: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^7 为未经取代的杂环烷基。

[0944] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^8 为氢、CN, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^8 为氢、CN, C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基或环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤烷基。

[0945] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基; 其中每个烷基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 羟烷基。在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤烷基、 C_1 - C_6 炔烷基或环烷基; 其中每个烷基、环烷基和杂环烷基独立地任选地经以下者取代: 一个或多个氧代基、氡、卤素、-CN, -OH, -OMe, -NH₂, -C(=O)Me, -C(=O)OH, -C(=O)OMe、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 炔烷基、 C_1 - C_6 卤烷基或 C_1 - C_6 羟烷基。

[0946] 在式 (XIII) 或 (XIIIa) - (XIIIId) 化合物的一些实施例中, R^9 和 R^{10} 与其所连接的氮

原子结合在一起形成任选地经以下者取代的杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中，R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的C₂-C₈杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中，R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成任选地经以下者取代的双环杂环烷基或螺杂环烷基：一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基。在式(XIII)或(XIIIa)-(XIIIId)化合物的一些实施例中，R⁹和R¹⁰与其所连接的氮原子结合在一起形成选自吡丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、2-氮杂双环[1.1.1]戊基或2-氮杂螺[3.3]庚基的杂环烷基，其各自任选地经一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。

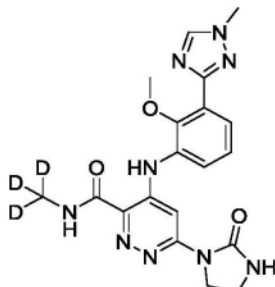
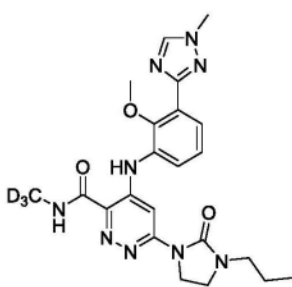
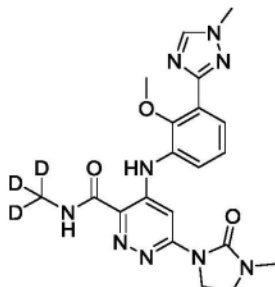
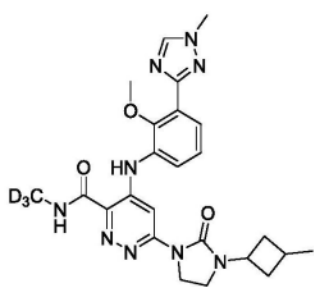
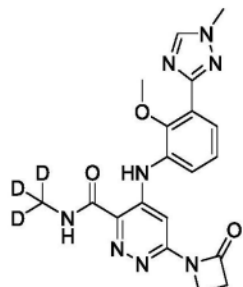
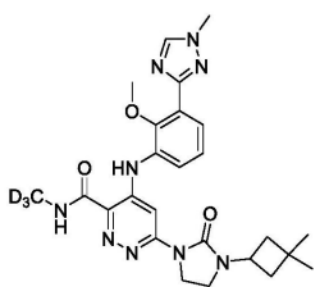
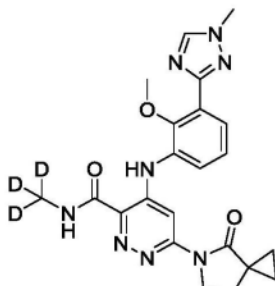
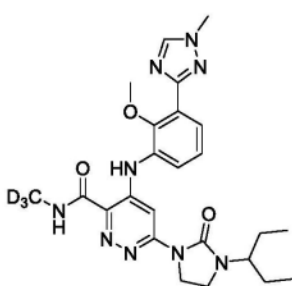
[0947] 在上述化合物的一些实施例中，每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基或环烷基；其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。在上述化合物的一些实施例中，每个R^a独立地为C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^a独立地为C₁-C₆烷基。

[0948] 在上述化合物的一些实施例中，每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基或环烷基；其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。在上述化合物的一些实施例中，每个R^b独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^b独立地为C₁-C₆烷基或C₁-C₆氘烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^b独立地为氢或C₁-C₆烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^b为氢。在上述化合物的一些实施例中，每个R^b独立地为C₁-C₆烷基。

[0949] 在上述化合物的一些实施例中，每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基、C₁-C₆氘烷基或环烷基；其中每个烷基和环烷基独立地任选地经一个或多个氧代基、氘、卤素、-CN、-OH、-OMe、-NH₂、-C(=O)Me、-C(=O)OH、-C(=O)OMe、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤烷基取代。在上述化合物的一些实施例中，每个R^c和R^d独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤烷基或C₁-C₆氘烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^c和R^d独立地为氢或C₁-C₆烷基。在上述化合物的一些实施例中，每个R^c和R^d为氢。在上述化合物的一些实施例中，每个R^c和R^d独立地为C₁-C₆烷基。

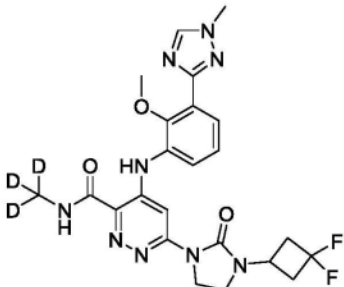
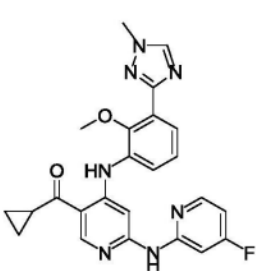
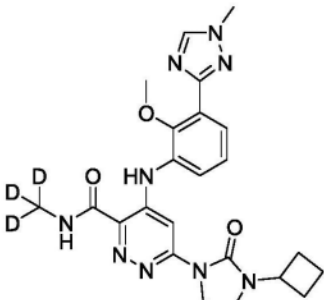
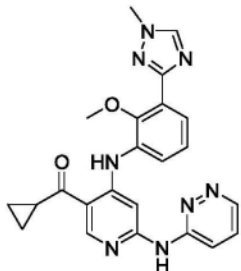
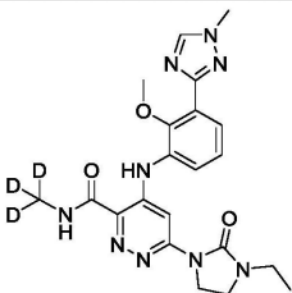
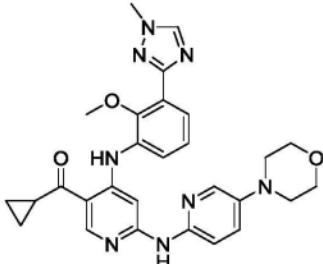
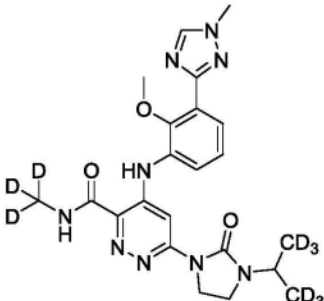
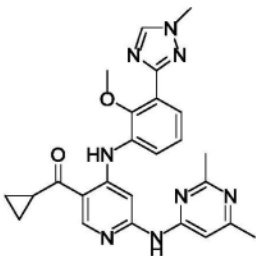
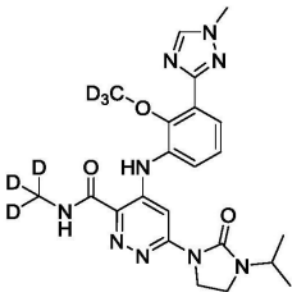
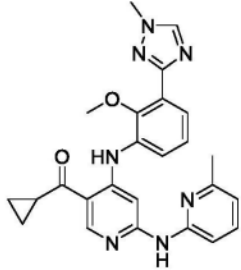
[0950] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0951]

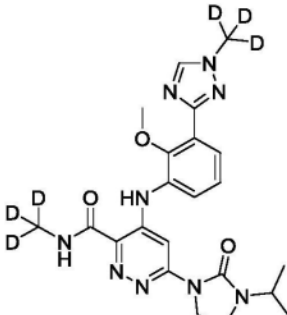
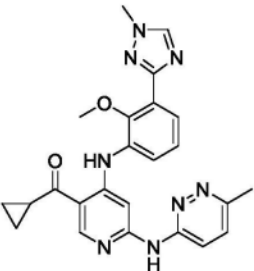
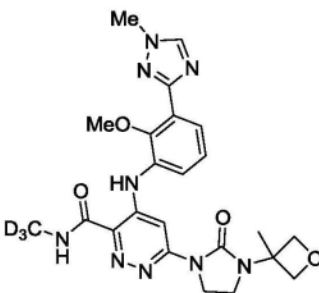
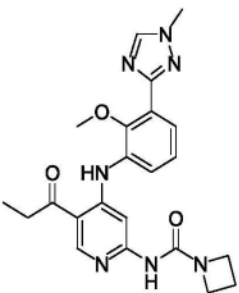
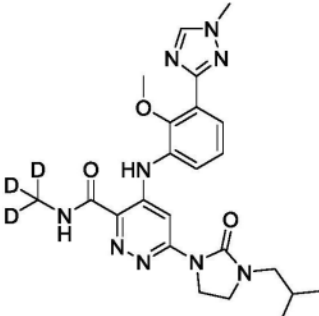
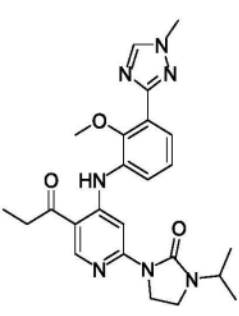
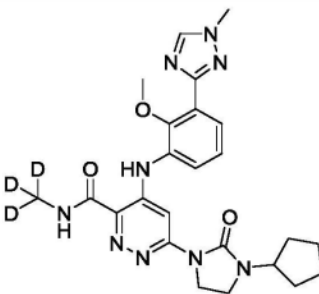
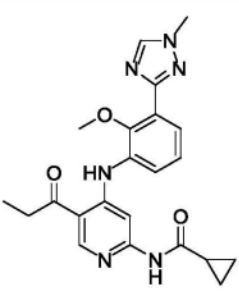
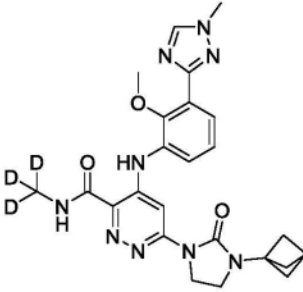
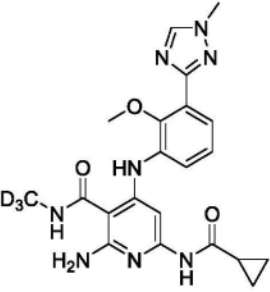
实例	结构	实例	结构
1		99	
2		100	
3		101	
4		102	

实例	结构	实例	结构
5		103	
6		104	
7		105	
8		106	
9		107	

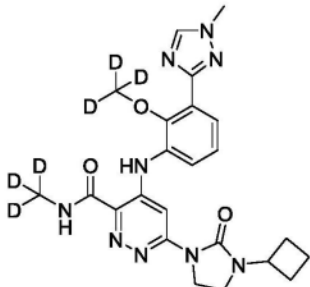
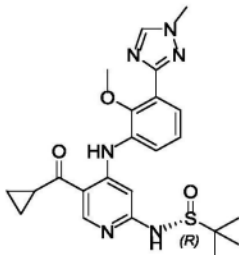
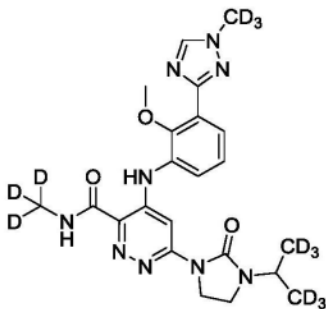
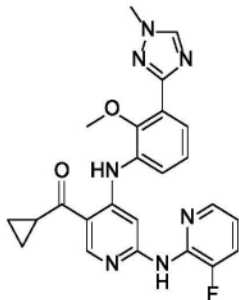
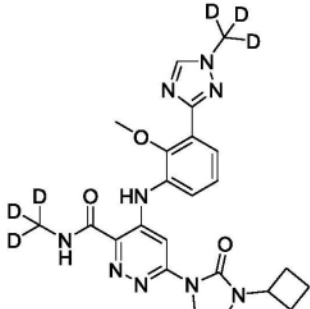
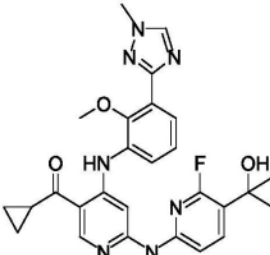
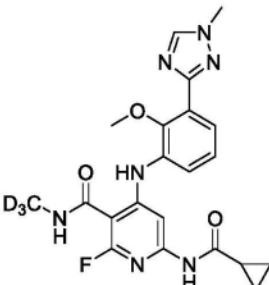
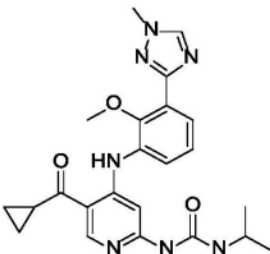
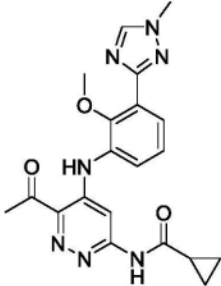
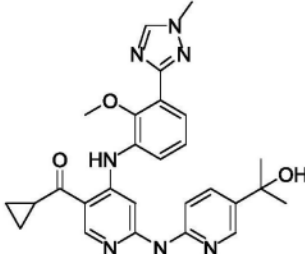
[0952]

实例	结构	实例	结构
10		108	
11		109	
12		110	
13		111	
14		112	

[0953]

实例	结构	实例	结构
15		113	
16		114	
17		115	
18		116	
19		117	

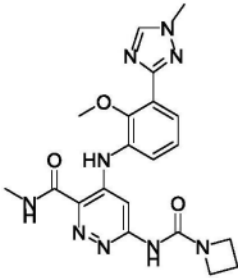
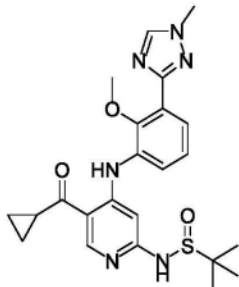
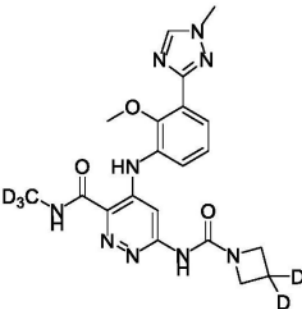
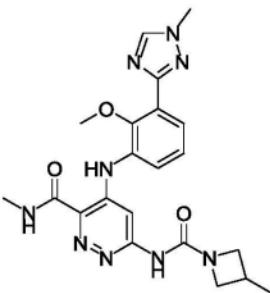
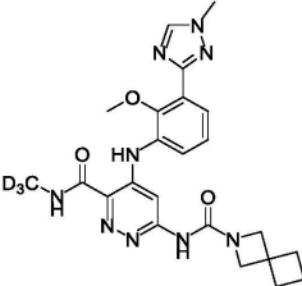
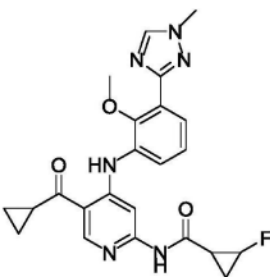
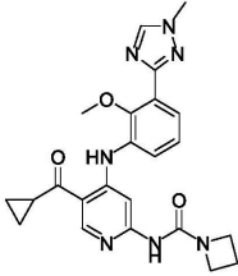
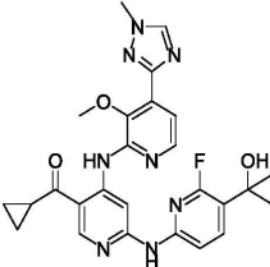
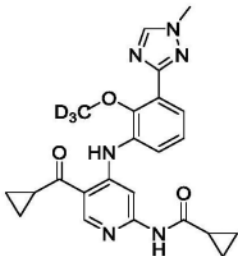
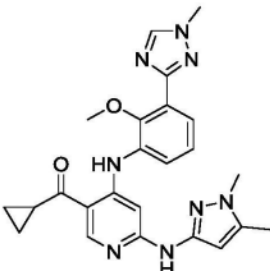
[0954]

实例	结构	实例	结构
20		118	
21		119	
22		120	
23		121	
24		122	

[0955]

[0956]

实例	结构	实例	结构
25		123	
26		124	
27		125	
28		126	
29		127	

实例	结构	实例	结构
30		128	
31		129	
32		130	
33		131	
34		132	

[0957]

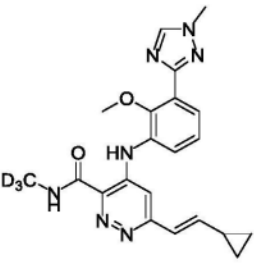
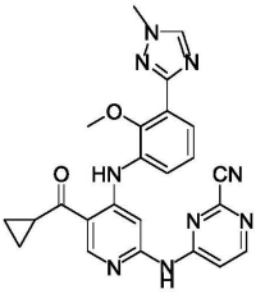
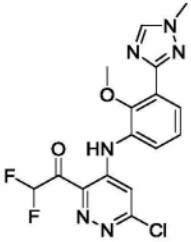
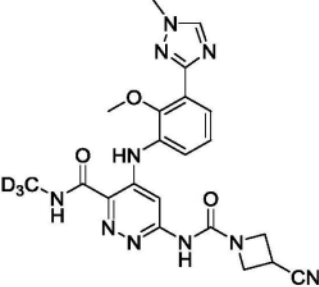
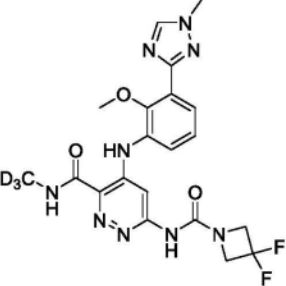
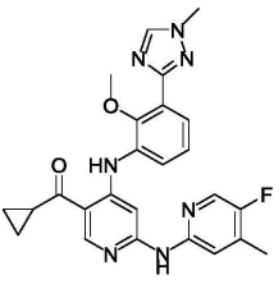
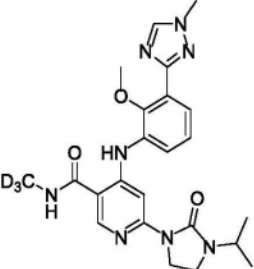
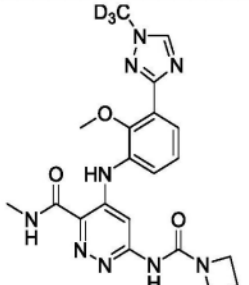
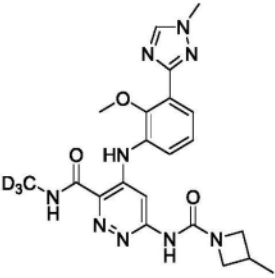
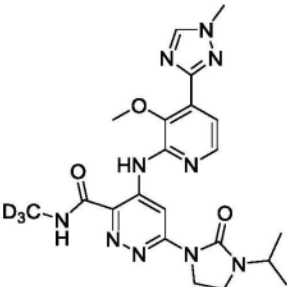
[0958]

实例	结构	实例	结构
35		133	
36		134	
37		135	
38		136	
39		137	

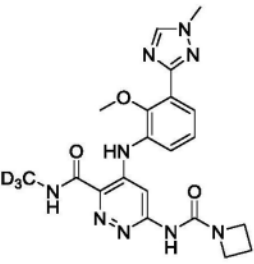
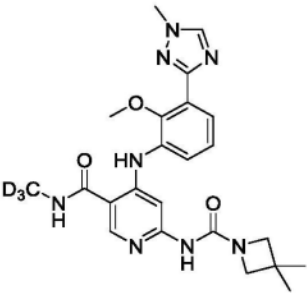
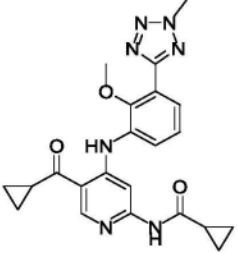
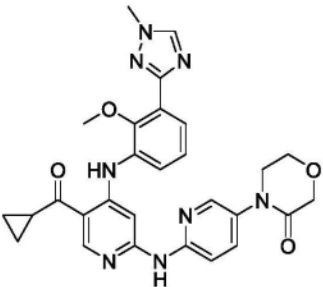
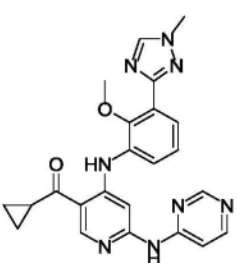
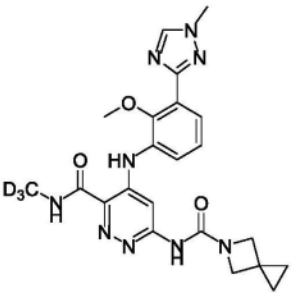
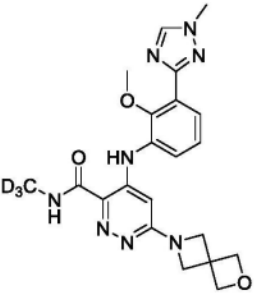
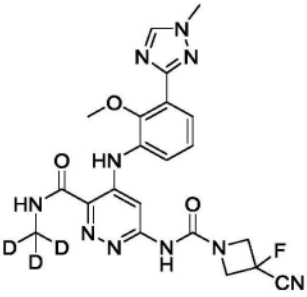
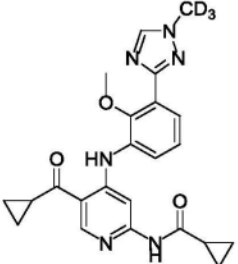
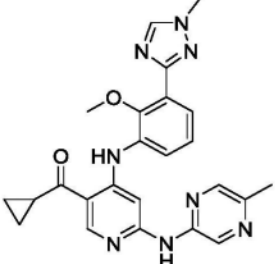
[0959]

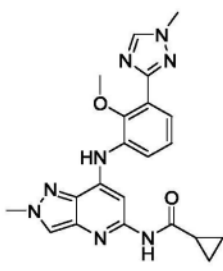
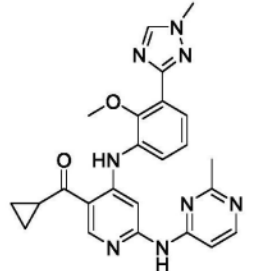
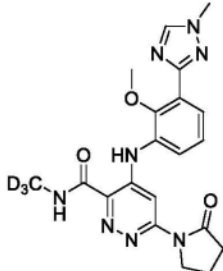
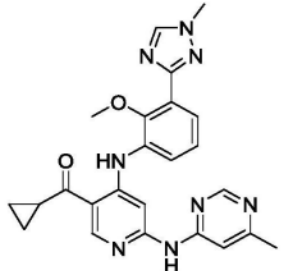
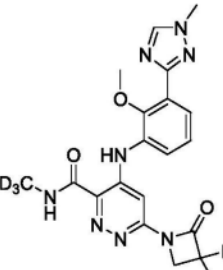
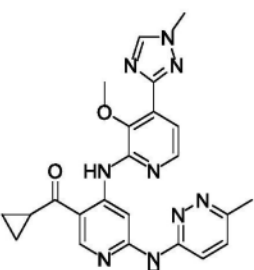
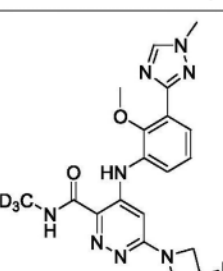
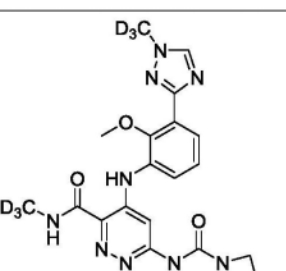
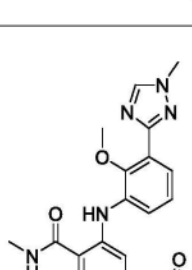
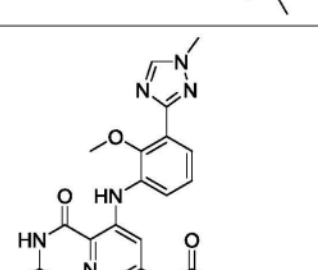
实例	结构	实例	结构
40		138	
41		139	
42		140	
43		141	
44		142	

[0960]

实例	结构	实例	结构
45		143	
46		144	
47		145	
48		146	
49		147	

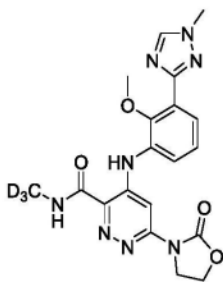
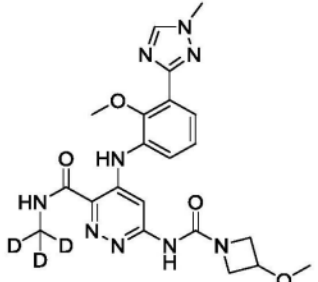
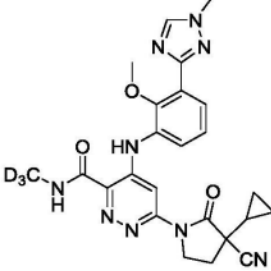
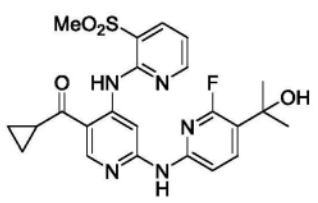
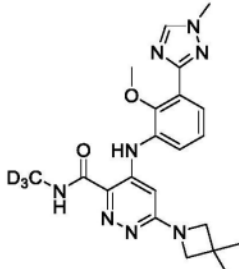
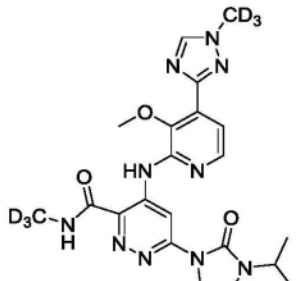
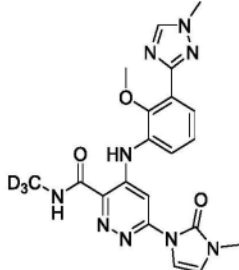
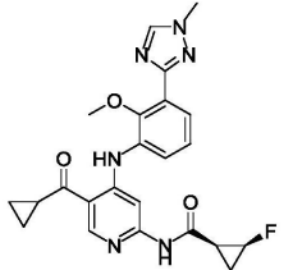
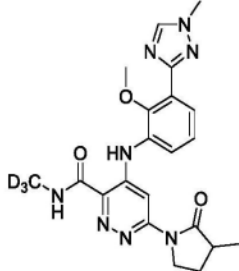
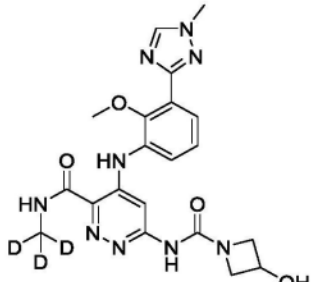
[0961]

实例	结构	实例	结构
50		148	
51		149	
52		150	
53		151	
54		152	

实例	结构	实例	结构
55		153	
56		154	
57		155	
58		156	
59		157	

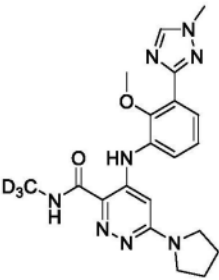
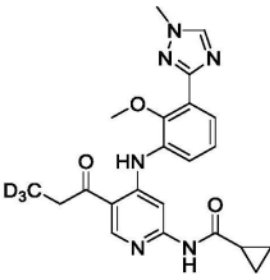
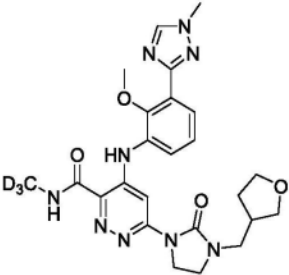
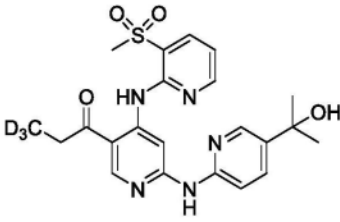
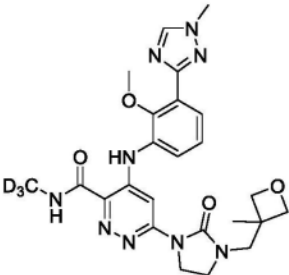
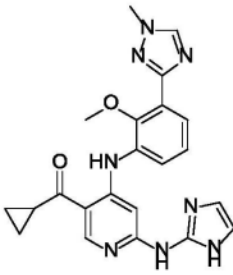
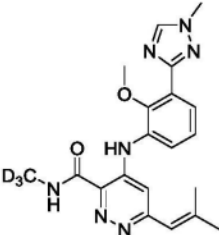
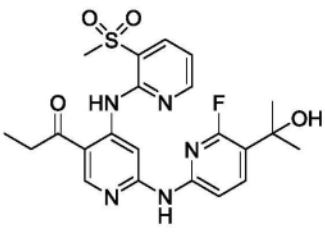
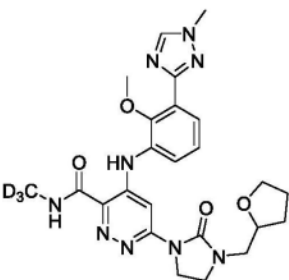
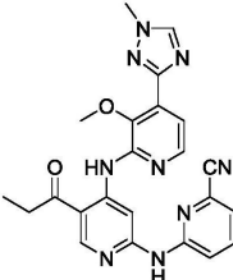
[0962]

[0963]

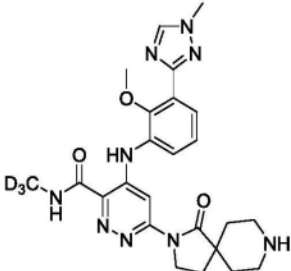
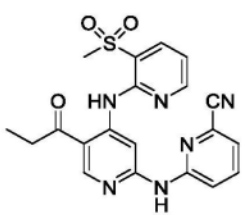
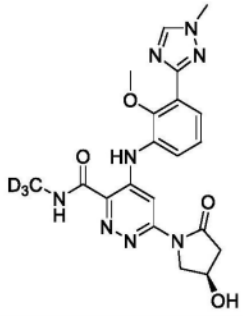
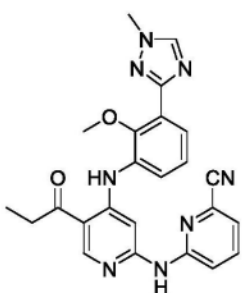
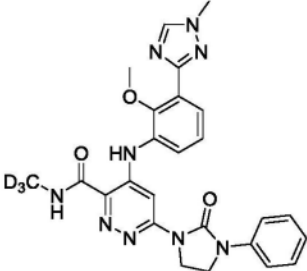
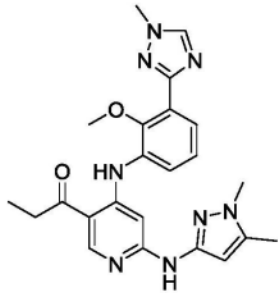
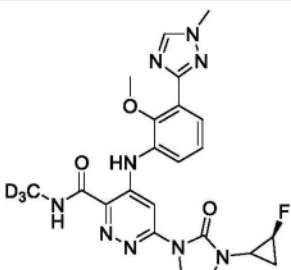
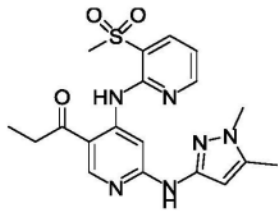
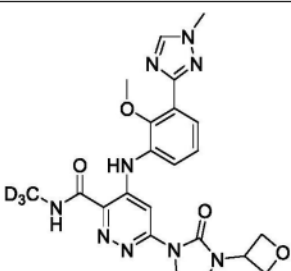
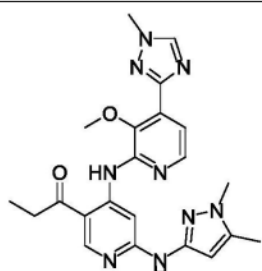
实例	结构	实例	结构
60		158	
61		159	
62		160	
63		161	
64		162	

[0964]

实例	结构	实例	结构
65		163	
66		164	
67		165	
68		166	
69		169	

实例	结构	实例	结构
70		171	
71		172	
72		173	
73		174	
74		175	

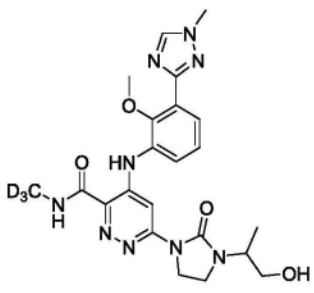
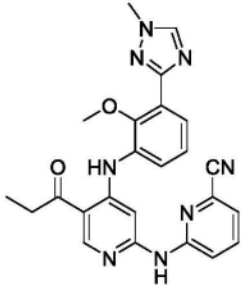
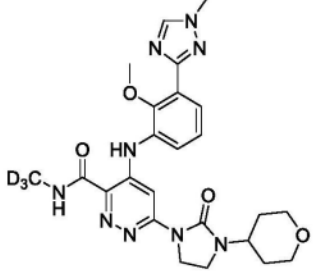
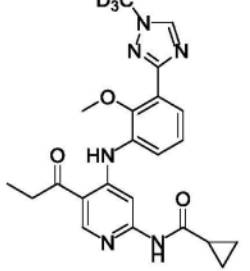
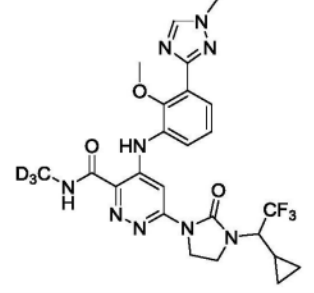
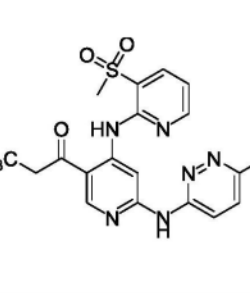
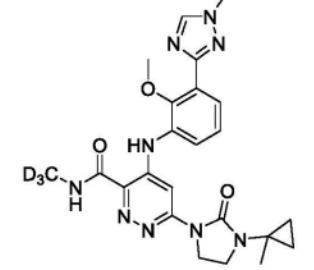
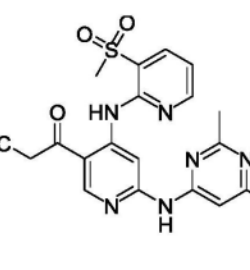
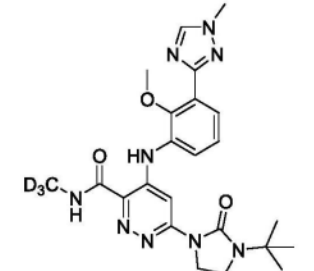
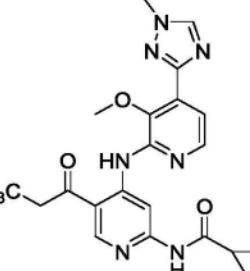
[0965]

实例	结构	实例	结构
75		176	
76		177	
77		178	
78		179	
79		180	

[0966]

实例	结构	实例	结构
80		181	
81		182	
82		183	
83		184	
84		185	

[0968]

实例	结构	实例	结构
85		188	
86		189	
87		190	
88		191	
89		193	

[0969]

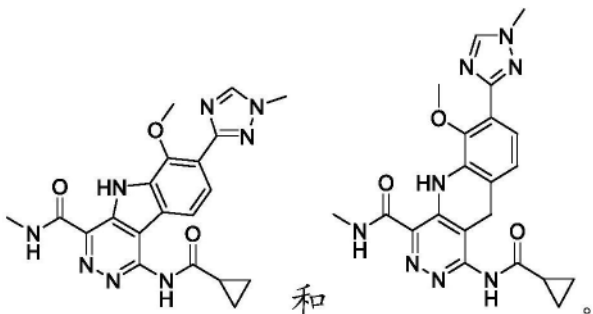
实例	结构	实例	结构
90		195	
91		196	
92		198	
93		199	
94		200	

[0970]

实例	结构	实例	结构
95		201	
96		202	
97		203	
98			

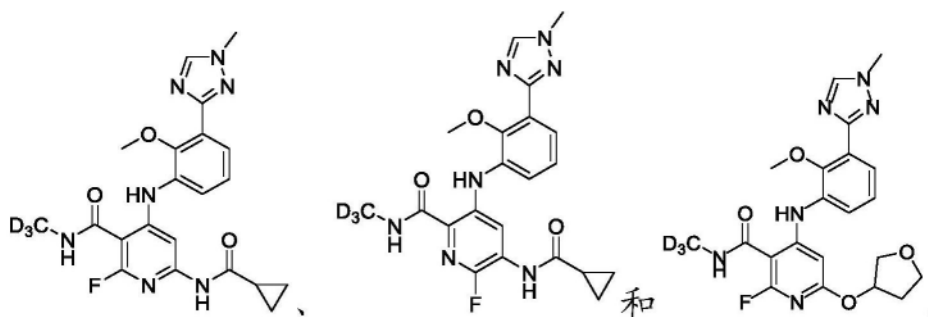
[0971] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0972]

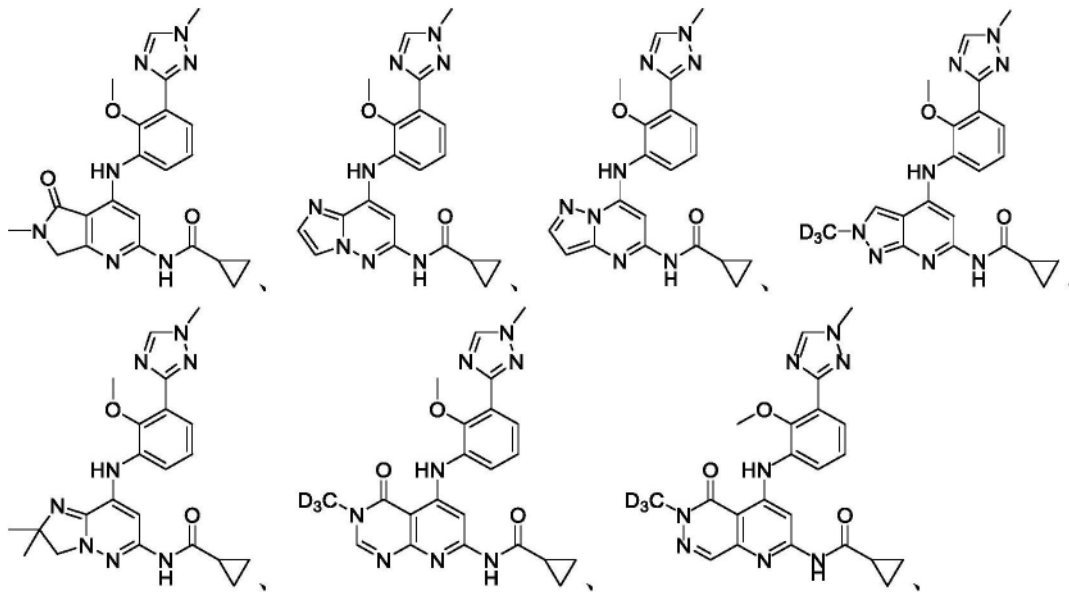


[0973] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

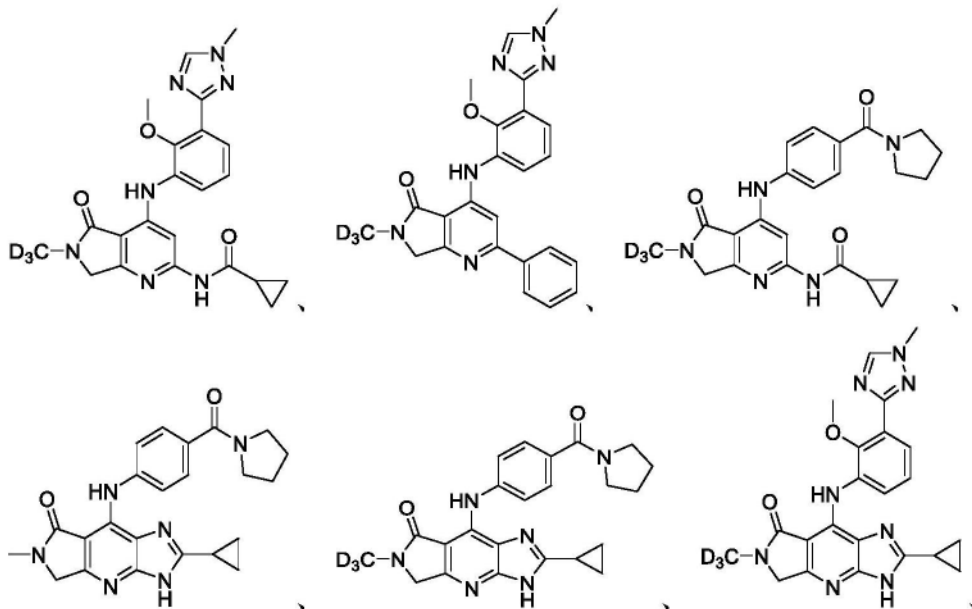
[0974]



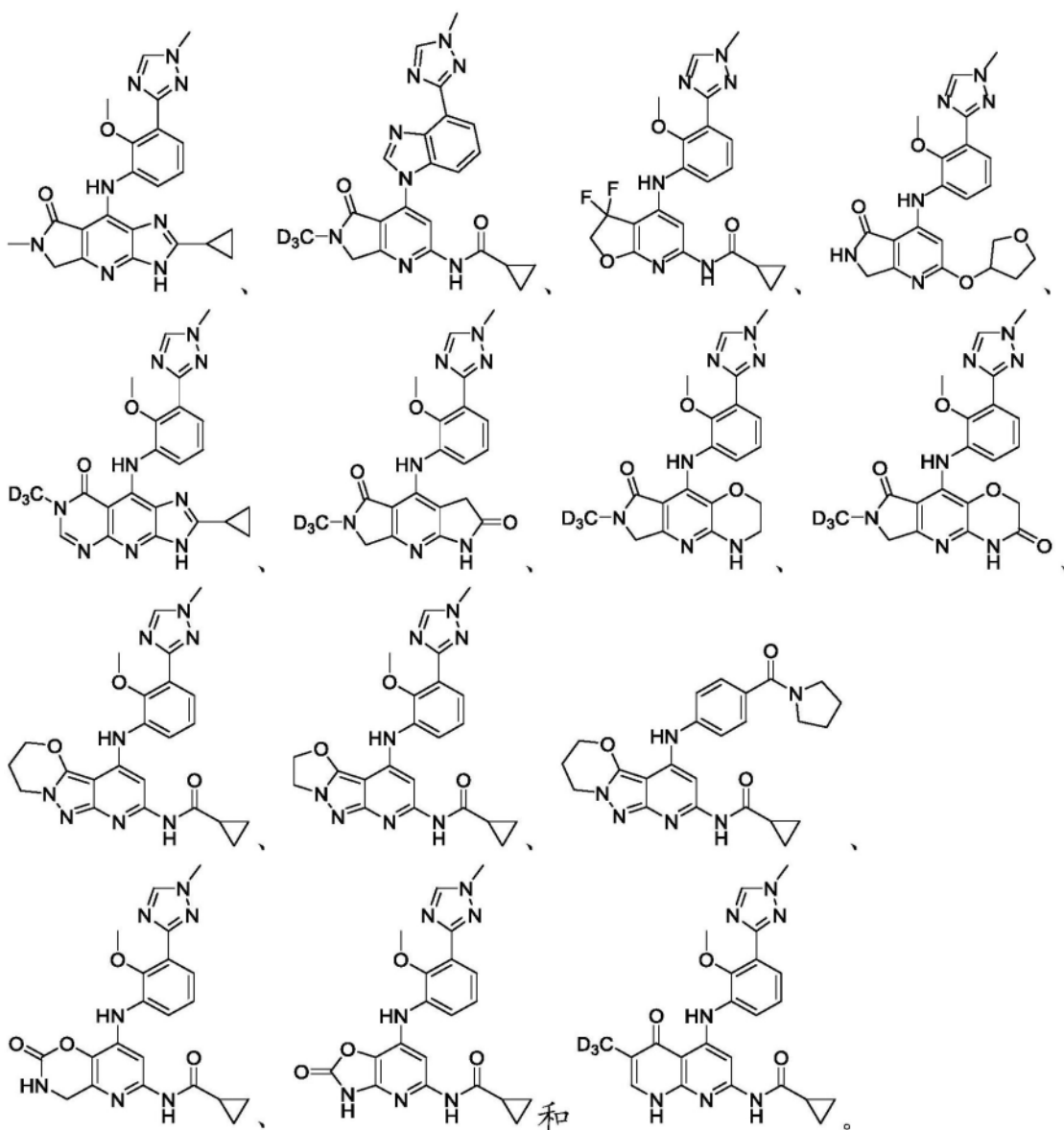
[0975] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



[0976]

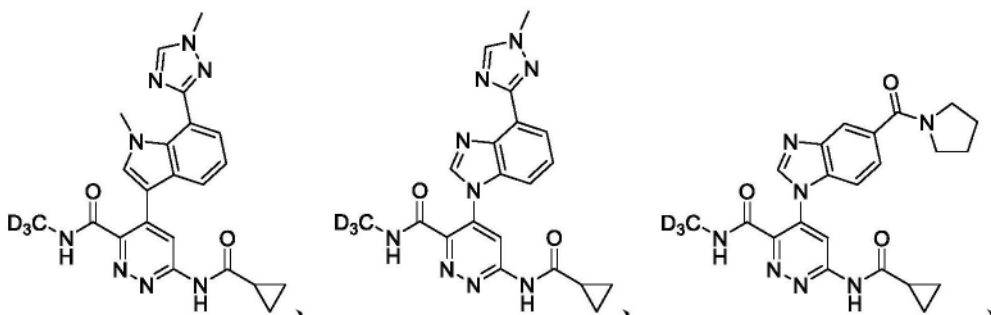


[0977]

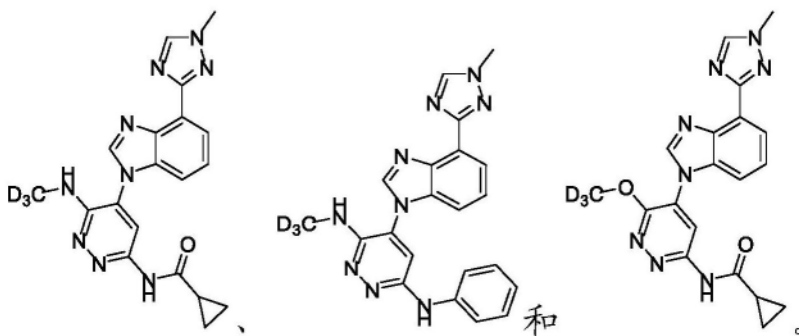


[0978] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0979]

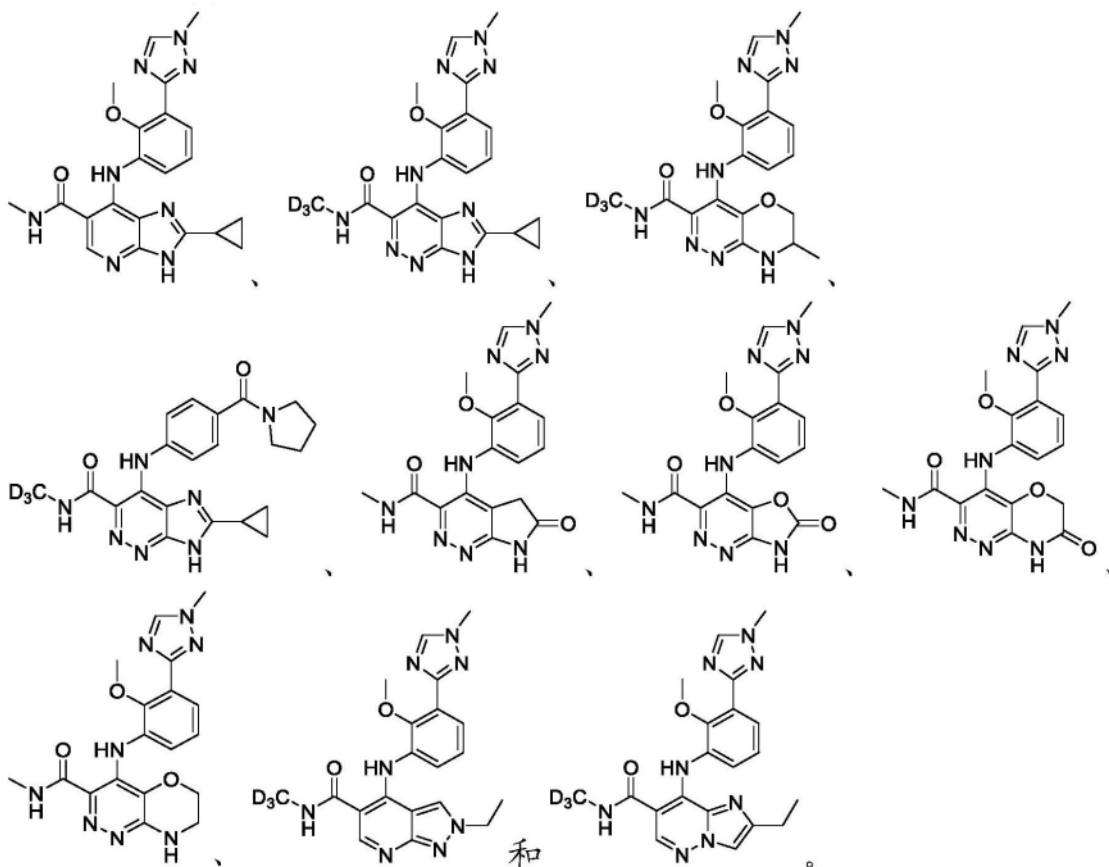


[0980]



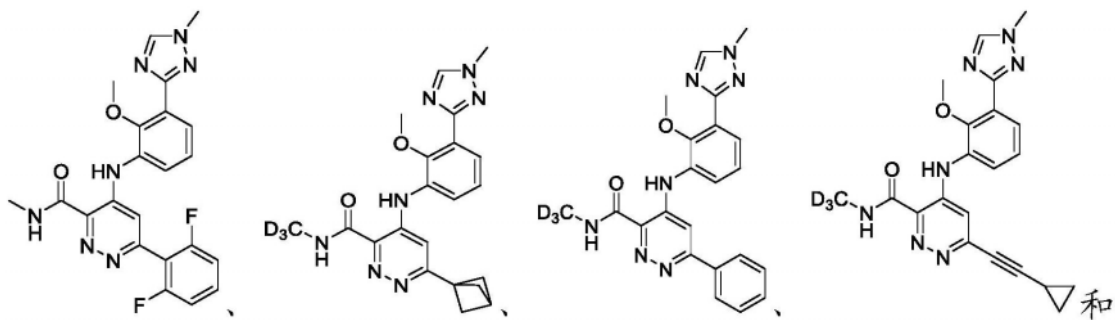
[0981] 本文公开选自以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0982]

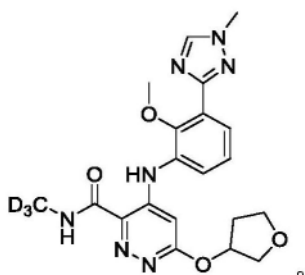


[0983] 本文公开选自以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0984]

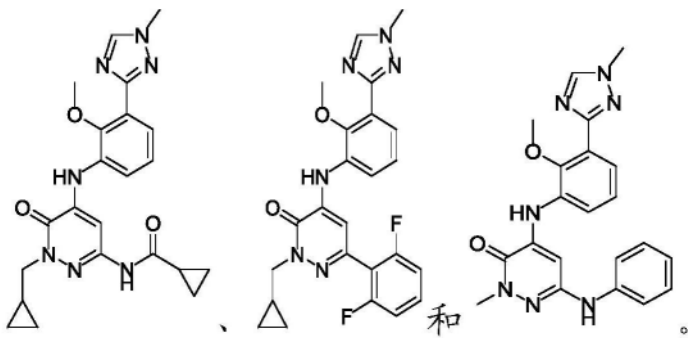


[0985]



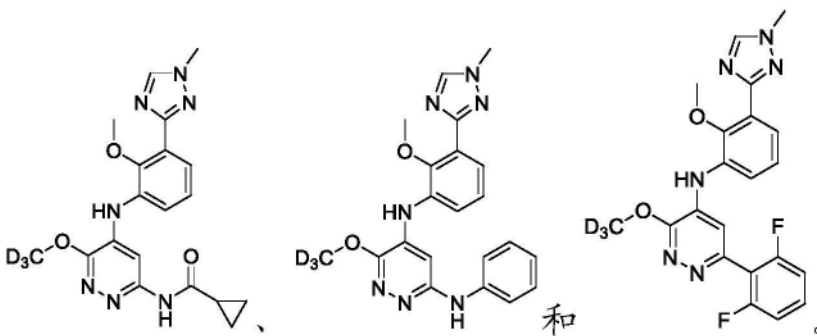
[0986] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0987]



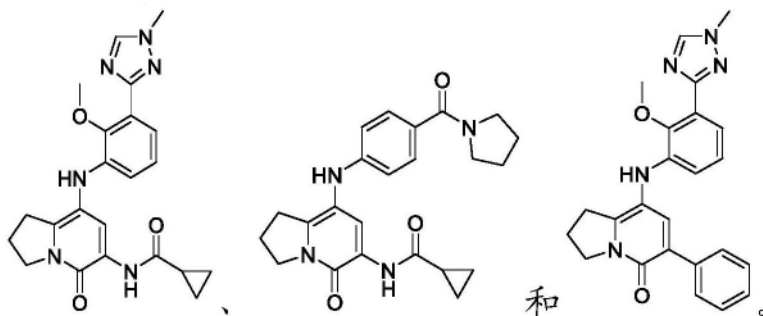
[0988] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0989]



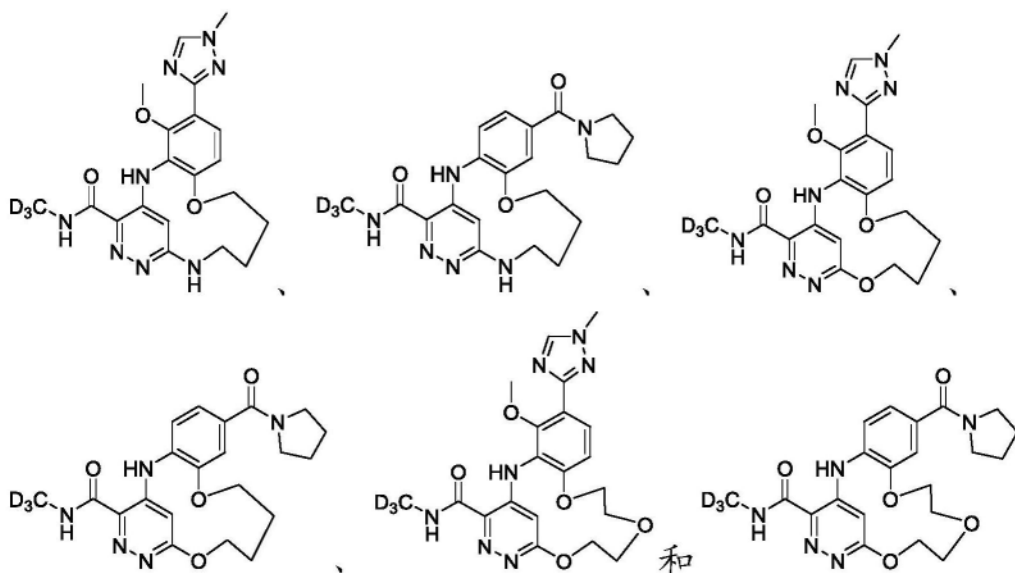
[0990] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0991]



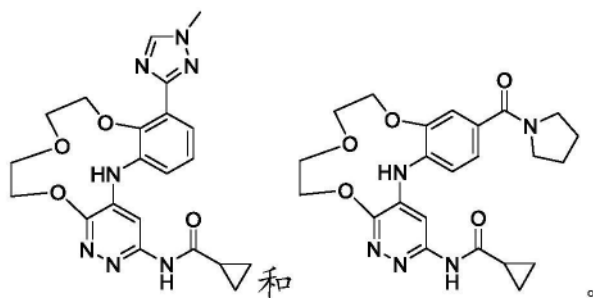
[0992] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体:

[0993]



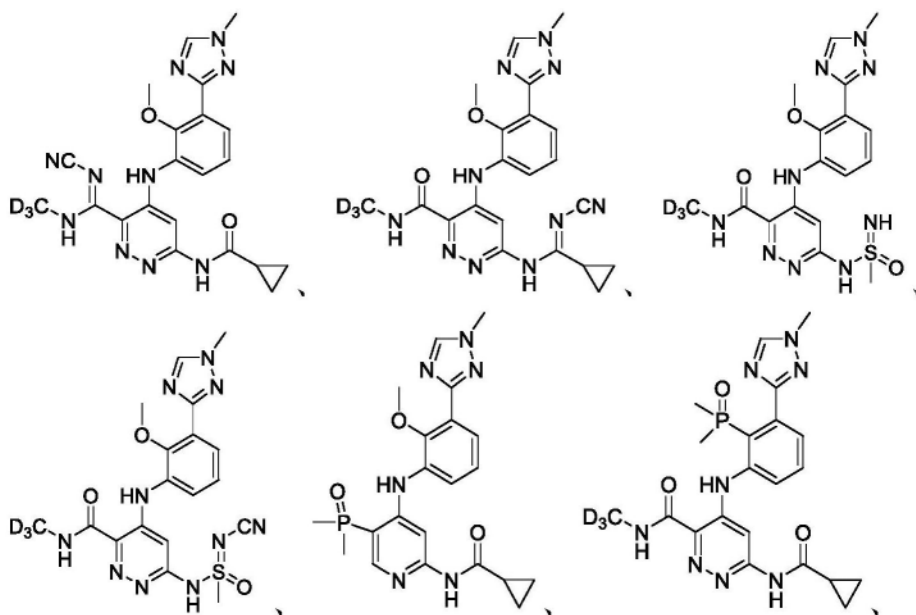
[0994] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

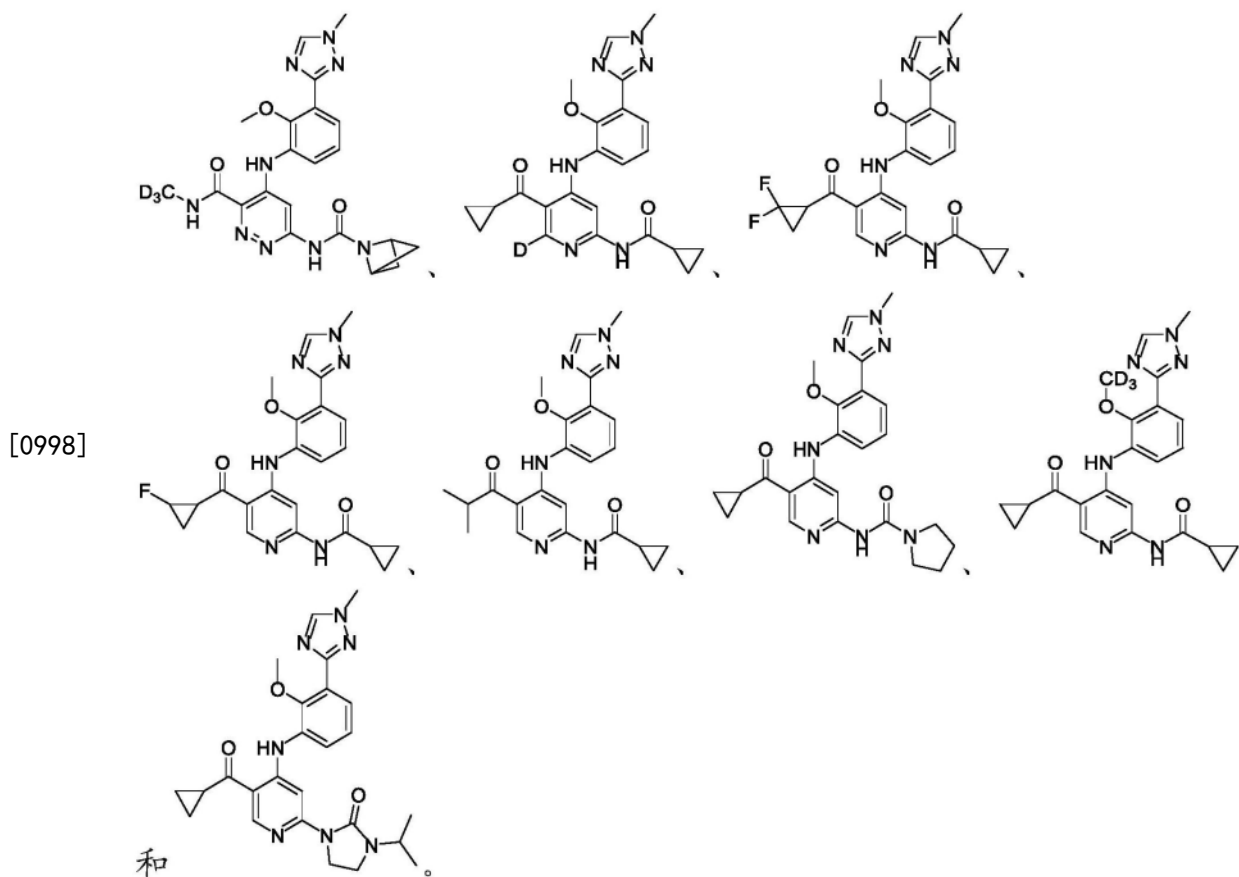
[0995]



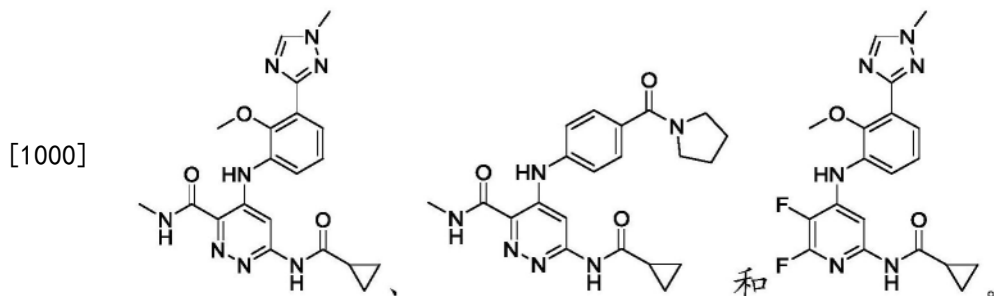
[0996] 本文公开选自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[0997]

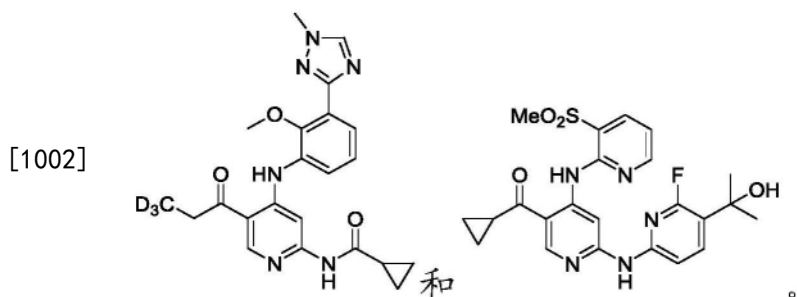




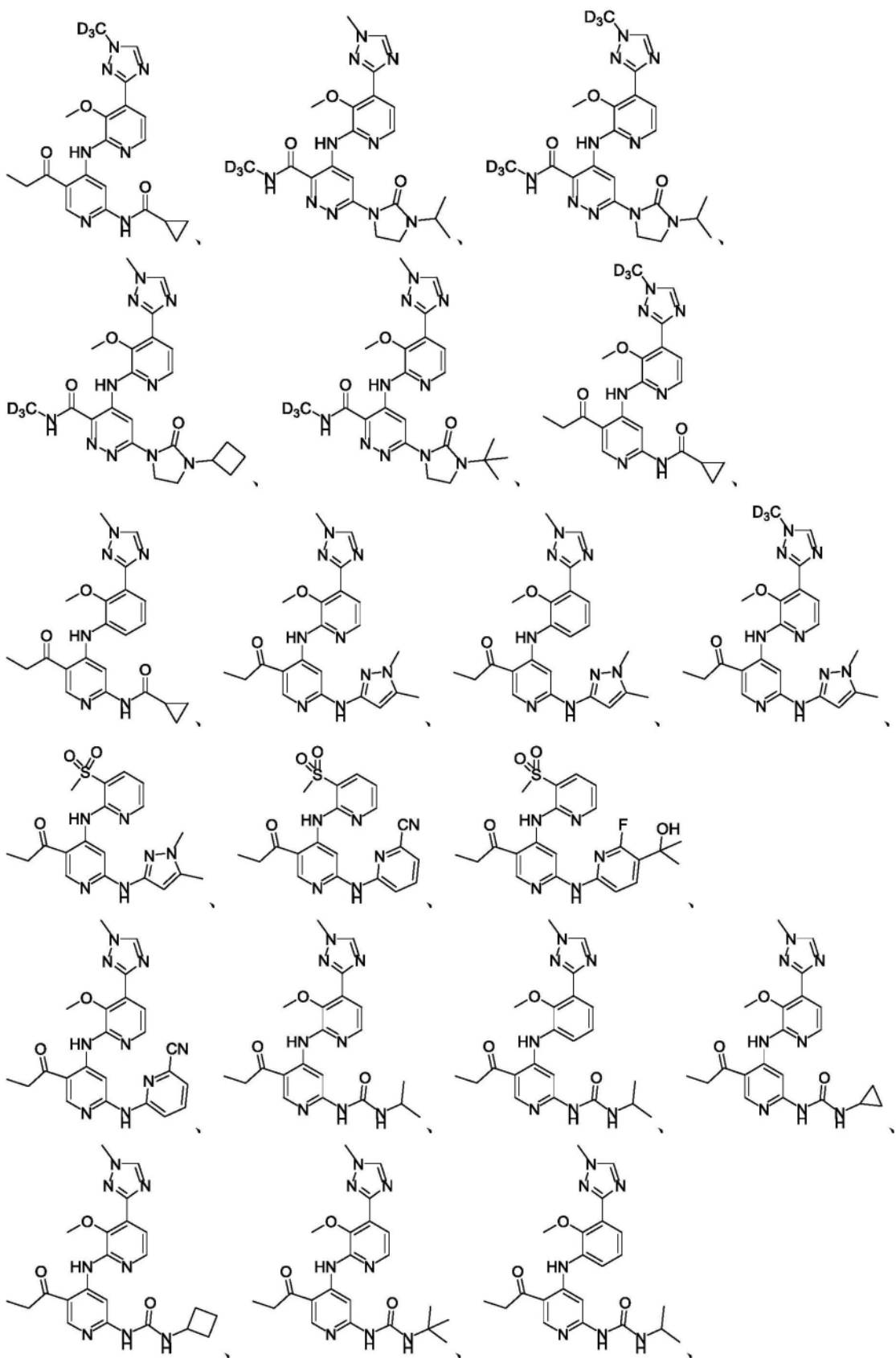
[0999] 本文公开选自以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



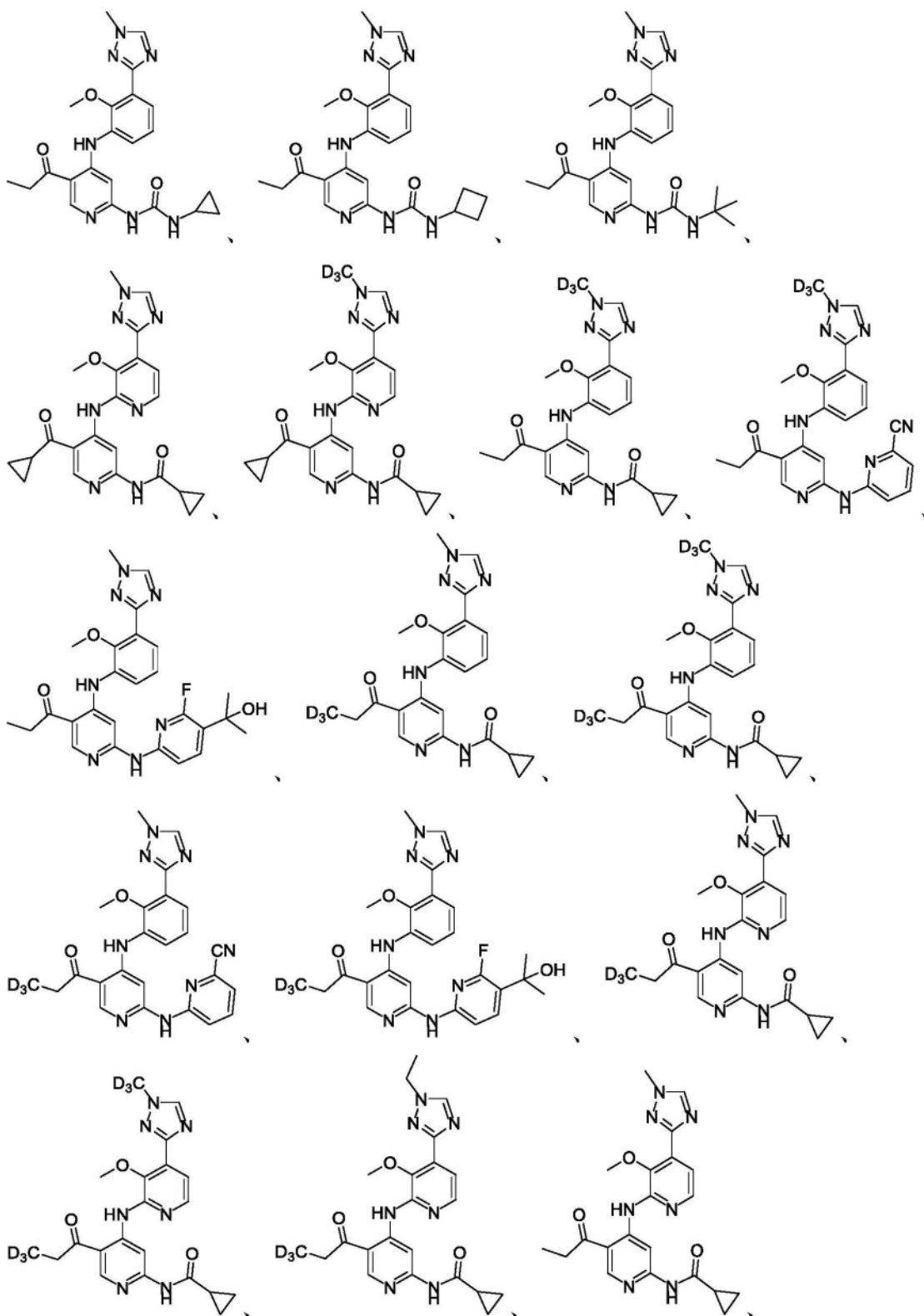
[1001] 本文公开选自以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



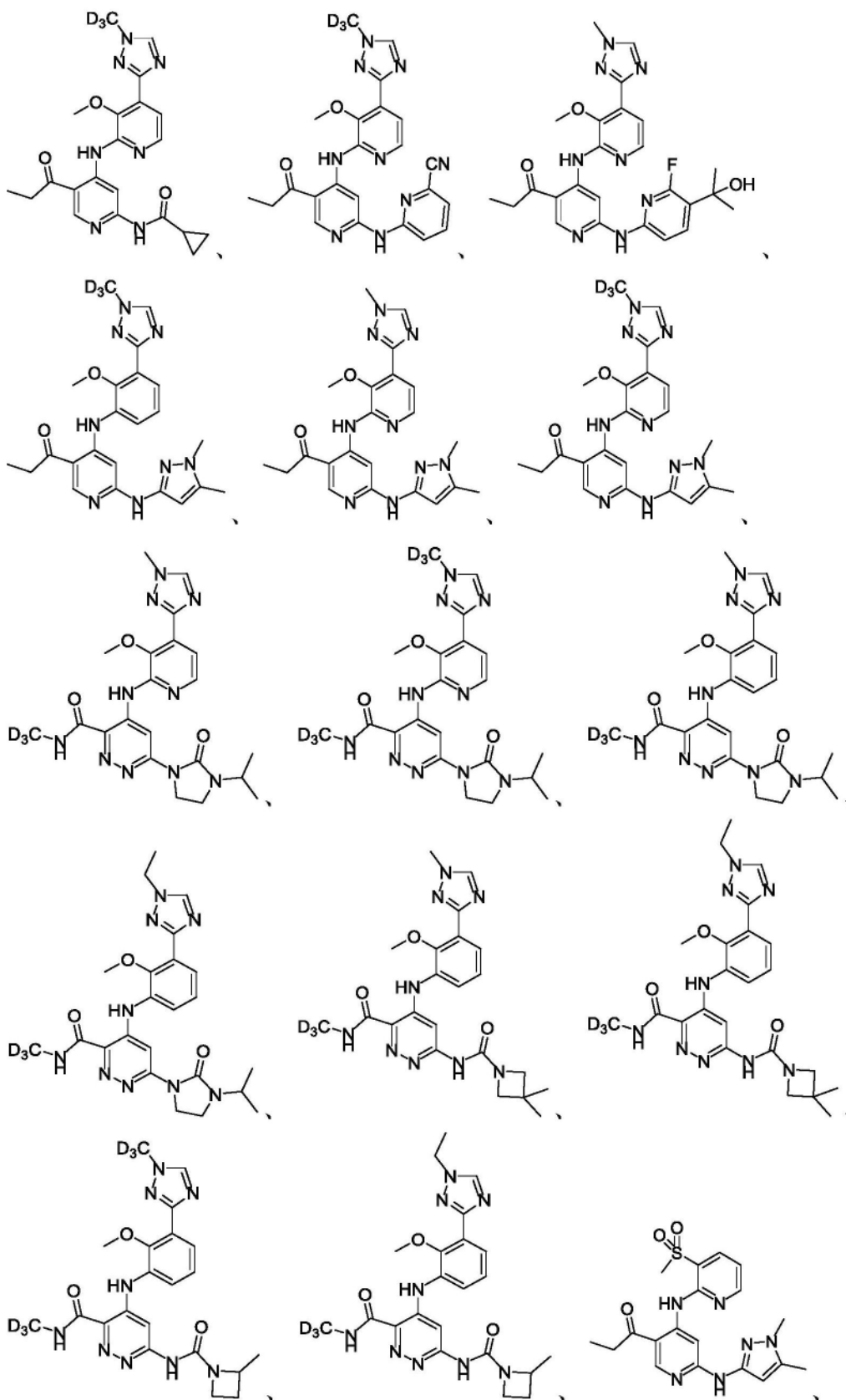
[1003] 本文公开选自以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：



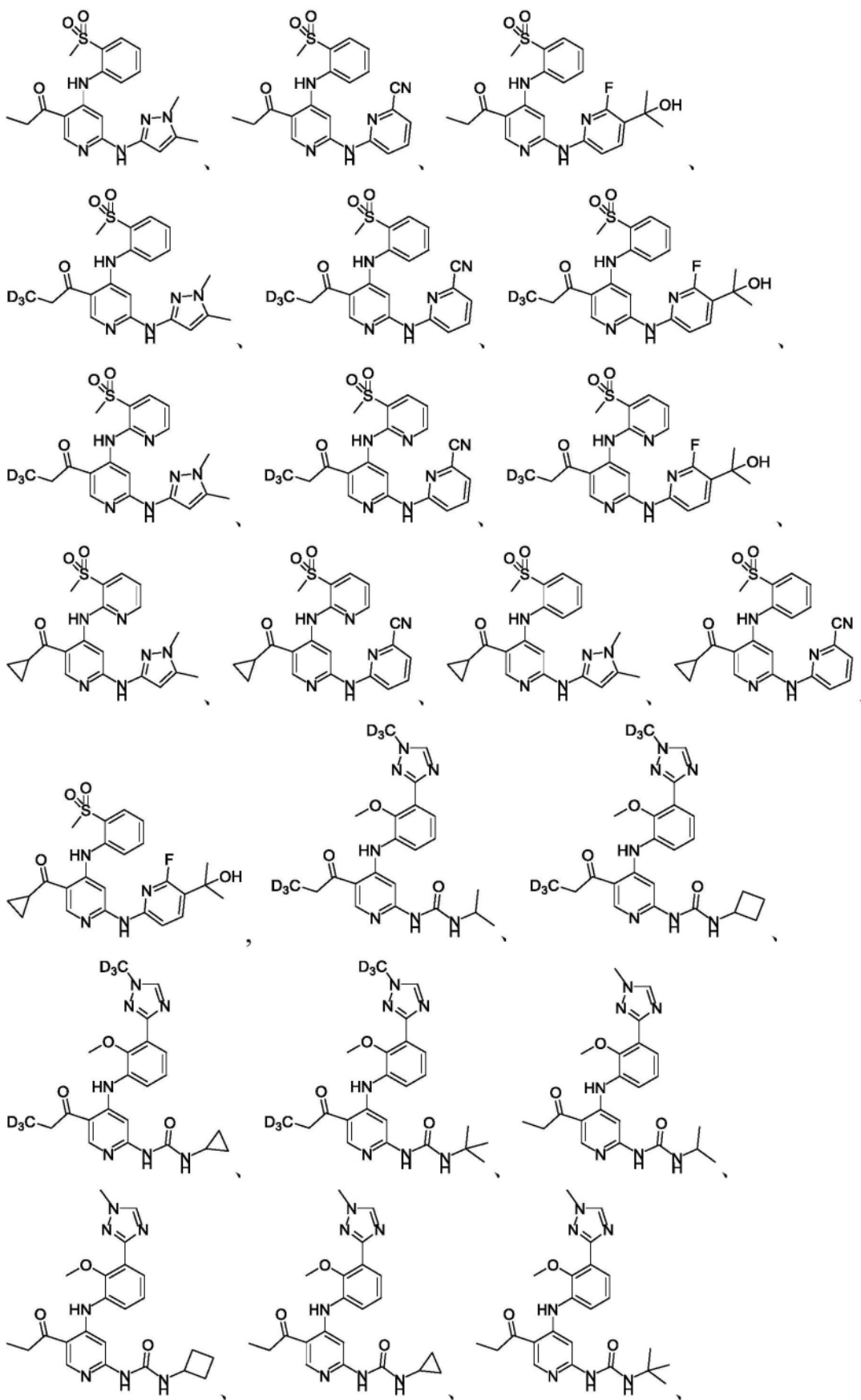
[1005]



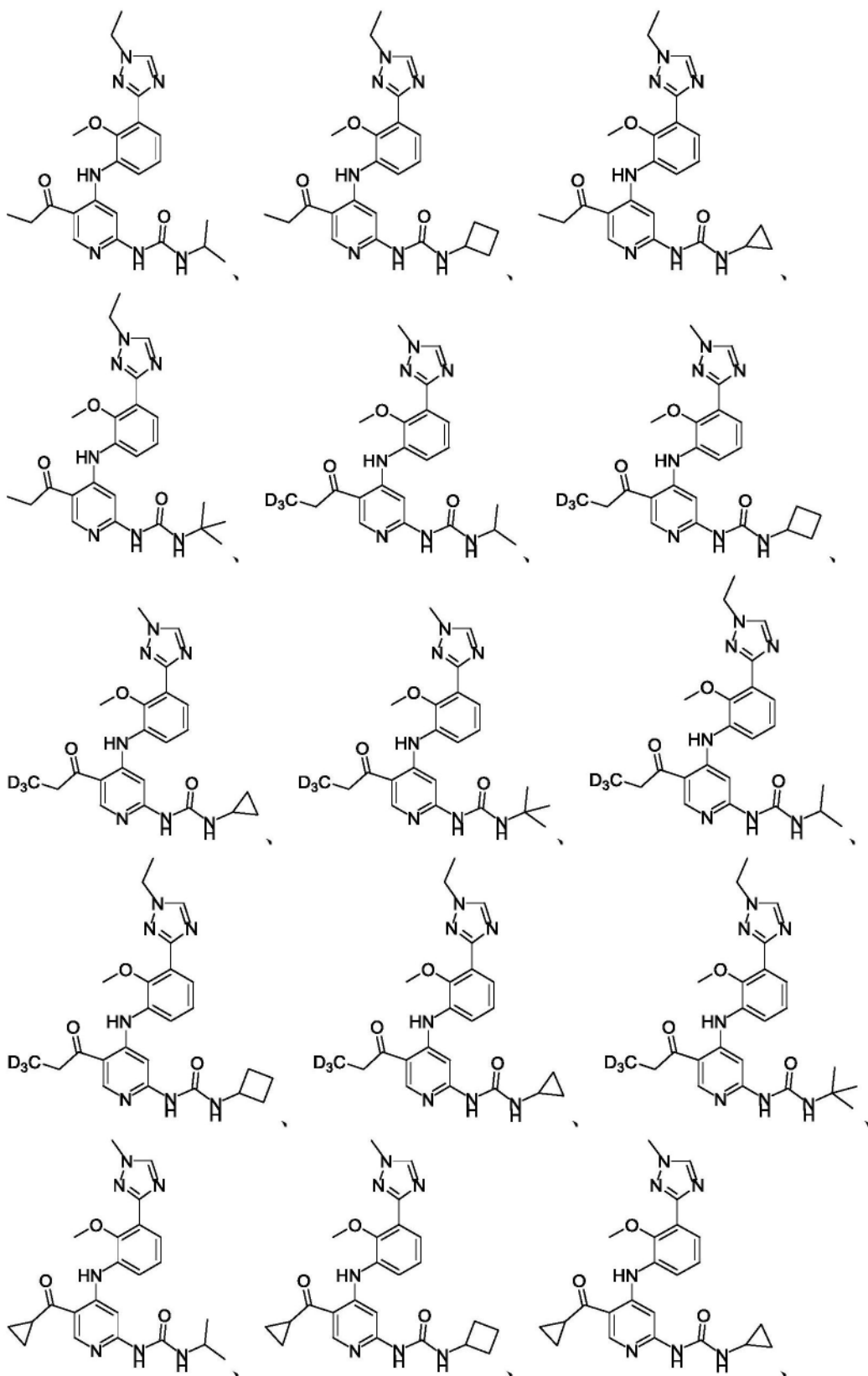
[1006]



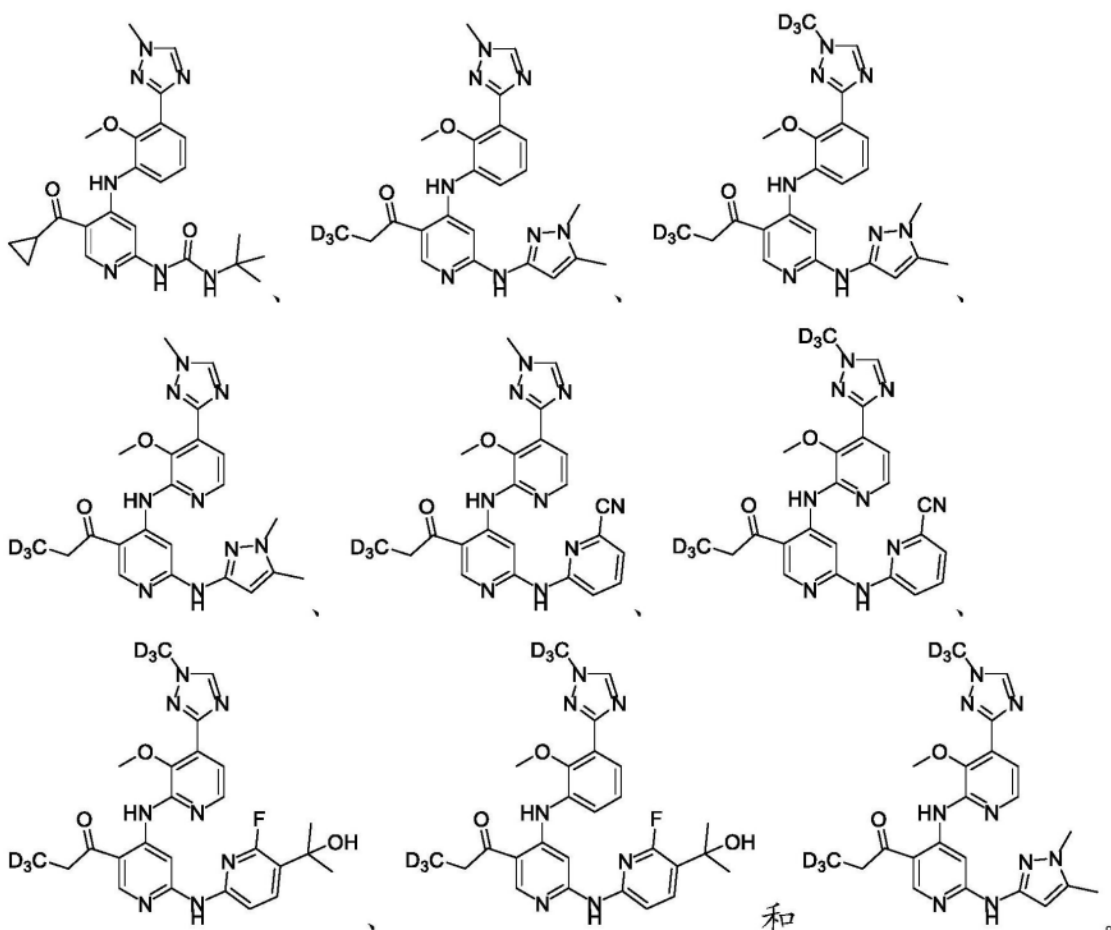
[1007]



[1008]

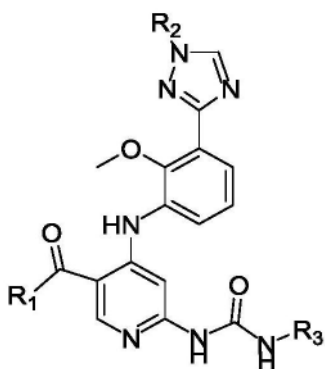


[1009]



[1010] 本文公开选自自由以下组成的组的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体：

[1011]



[1012] 其中：

[1013] R₁ = -Et、-CH₂-CD₃或环丙基；

[1014] R₂ = Me、CD₃或Et

[1015] R₃ = 异丙基、环丁基、环丙基或叔丁基。

[1016] 本文所公开的化合物的其它形式

[1017] 异构体/立体异构体

[1018] 在一些实施例中,本文所述的化合物以几何异构体形式存在。在一些实施例中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、异侧(entgegen,E)和同侧(zusammen,Z)异构体以及其相应的

混合物。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的另外的实施例中,由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施例中,本文所述的化合物通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体来制备为其个别立体异构体。在一些实施例中,可解离络合物为优选的。在一些实施例中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些差异来分离。在一些实施例中,通过手性色谱法分离非对映异构体,或者优选地,基于溶解度的差异通过分离/拆分技术分离非对映异构体。在一些实施例中,接着回收光学纯对映异构体以及拆分剂。

[1019] 标记的化合物

[1020] 在一些实施例中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施例中,本文所公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本文所公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施例中,本文所公开的化合物包括同位素标记的化合物,这些同位素标记的化合物与本文所叙述的化合物相同,但一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子替代。可并入至本文所述的化合物、或其溶剂合物或立体异构体中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别为例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本文所述的化合物和含有前述同位素和/或其它原子的其它同位素的其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体在本公开的范围。某些同位素标记的化合物(例如其中并有例如 ^3H 和 ^{14}C 的放射性同位素的那些化合物)适用于药物和/或基质组织分布分析。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。另外,用重同位素(如氘,即 ^2H)取代产生由较大代谢稳定性引起的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。在一些实施例中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体。

[1021] 在一些实施例中,通过其它手段标记本文所述的化合物,所述其它手段包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[1022] 药学上可接受的盐

[1023] 在一些实施例中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐形式存在。在一些实施例中,本文所公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施例中,本文所公开的方法包括通过施用作为药物组合物的此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[1024] 在一些实施例中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并且因此与多种无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施例中,这些盐在本文所公开的化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使呈游离形式的纯化化合物与合适的酸或碱单独反应并分离由此形成的盐来制备。

[1025] 药学上可接受的盐的实例包括通过本文所述的化合物与无机酸、有机酸或无机碱

的反应制备的盐,此类盐包括乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑磺酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、癸酸盐、双葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 γ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、棕榈酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、丁二酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸十一烷酸盐(tosylateundecanate)和二甲苯磺酸盐。

[1026] 此外,可以将本文所述的化合物制备成药学上可接受的盐,所述药学上可接受的盐通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应而形成,所述无机或有机酸包括但不限于:无机酸,如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸,如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。

[1027] 在一些实施例中,本文所述的包含游离酸基团的那些化合物与药学上可接受的金属阳离子的合适的碱(如氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐或硫酸盐)反应、与氨反应或与药学上可接受的有机伯胺、仲胺、叔胺或季胺反应。代表性盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐以及铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[1028] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应理解,本文所述的化合物还包括其含有的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施例中,通过这种季铵化来获得水溶性或油溶性或分散性产物。

[1029] 溶剂合物

[1030] 在一些实施例中,本文所述的化合物以溶剂合物形式存在。本公开提供了通过施用此类溶剂合物治疗疾病的方法。本公开还提供了通过施用作为药物组合物的此类溶剂合物来治疗疾病的方法。

[1031] 溶剂合物含有化学计量或非化学计量的溶剂,并且在一些实施例中,在用药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)结晶期间形成。水合物在溶剂为水时形成,或醇化物在溶剂为醇时形成。可在本文所述的方法期间方便地制备或形成本文所述的化合物的溶剂合物。另外,本文提供的化合物可以非溶剂化以及溶剂化形式存在。一般来说,出于本文所提供的化合物和方法的目的,将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式。

[1032] 互变异构体

[1033] 在一些情况下,化合物以互变异构体形式存在。本文所述的化合物包括本文所述

的式内的所有可能的互变异构体。互变异构体是可通过氢原子的迁移相互转化的化合物,伴随着单键和相邻双键的切换。在可能发生互变异构的键合布置中,将存在互变异构体的化学平衡。涵盖本文所公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的精确比取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。

[1034] 化合物的制备

[1035] 从市售化学品和/或化学文献中描述的化合物开始,根据所属领域技术人员已知的有机合成技术制备用于本文所述的反应的化合物。从标准商业来源获得“市售化学品”,所述标准商业来源包括Acros Organics (Pittsburgh,PA)、Aldrich Chemicals (Milwaukee,WI),包括Sigma Chemical和Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park,UK)、Avocado Research (Lancashire,U.K.)、BDH, Inc. (Toronto,Canada)、Bionet (Cornwall,U.K.)、Chem Service Inc. (West Chester,PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge,NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester,NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh,PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire,UK)、Frontier Scientific (Logan,UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa,CA)、Key Organics (Cornwall,U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham,NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall,U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem,UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury,CN)、Polyorganix (Houston,TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford,IL)、Riedel de Haen AG (Hanover,Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick,NJ)、TCI America (Portland,OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville,MD)和Wako Chemicals USA, Inc. (Richmond,VA)。

[1036] 详述适用于制备本文所述的化合物的反应物的合成,或提供对描述所述制备的文章的参考的合适的参考书籍和论文包括例如“合成有机化学 (Synthetic Organic Chemistry)”, John Wiley&Sons, Inc., New York; S.R. Sandler等人,“有机官能团制备 (Organic Functional Group Preparations)”, 第2版, Academic Press, New York, 1983; H.O. House,“现代合成反应 (Modern Synthetic Reactions)”, 第2版, W.A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T.L. Gilchrist,“杂环化学 (Heterocyclic Chemistry)”, 第2版, John Wiley&Sons, New York, 1992; J. March,“高级有机化学:反应、机制和结构 (Advanced Organic Chemistry:Reactions, Mechanisms and Structure)”, 第4版, Wiley-Interscience, New York, 1992。详述适用于制备本文所述化合物的反应物的合成或提供对描述所述制备的文章的参考的其它合适的参考书籍和论文包括例如Fuhrhop, J.和Penzlin G. “有机合成:概念、方法、起始材料 (Organic Synthesis:Concepts, Methods, Starting Materials)”, 第二修订和增补版 (1994) John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5; Hoffman, R.V. “有机化学,中间文本 (Organic Chemistry, An Intermediate Text)” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R.C. “全面有机转化:官能团制备指南 (Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations)” 第2版 (1999) Wiley-VCH, ISBN:0-471-19031-4; March, J. “高级有机化学:反应、机制和结构” 第4版 (1992) John Wiley&Sons, ISBN:0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “现代羰基化学 (Modern Carbonyl Chemistry)” (2000) Wiley-VCH, ISBN:3-527-29871-1; Patai, S. “帕泰的1992年度官能团化学指南 (Patai's 1992 Guide to the

Chemistry of Functional Groups)” (1992) Interscience ISBN:0-471-93022-9; Solomons, T.W.G. “有机化学 (Organic Chemistry)” 第7版 (2000) John Wiley&Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., “中间有机化学 (Intermediate Organic Chemistry)” 第2版 (1993) Wiley-Interscience, ISBN:0-471-57456-2; “工业有机化学品: 起始材料和中间物: 乌尔曼百科全书 (Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia)” (1999) John Wiley&Sons, ISBN:3-527-29645-X, 8卷; “有机反应 (Organic Reactions)” (1942-2000) John Wiley&Sons, 超过55卷; 和“官能团化学 (Chemistry of Functional Groups)” John Wiley&Sons, 73卷。

[1037] 通过由可在大多数公共图书馆和大学图书馆中获得以及通过在线获得的美国化学学会的化学文摘社 (the Chemical Abstract Service of the American Chemical Society) 制备的已知化学品的索引来任选地鉴定特定的和类似的反应物。通过定制化学合成公司来任选地制备目录中已知但不可商购获得的化学品, 其中许多标准化学品供应公司 (例如, 上文列出的公司) 提供定制合成服务。本文所述的化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是 P.H. Stahl & C.G. Wermuth “药用盐手册 (Handbook of Pharmaceutical Salts)”, 瑞士化学学报出版社 (Verlag Helvetica Chimica Acta), 苏黎世 (Zurich), 2002。

[1038] 药物组合物

[1039] 在某些实施例中, 以纯化学品的形式施用本文所述的化合物。在一些实施例中, 本文所述的化合物与基于所选施用途径和标准药学实践选择的药学上合适或可接受的载剂 (在本文中也称为药学上合适的 (或可接受的) 赋形剂、生理学上合适的 (或可接受的) 赋形剂或生理学上合适的 (或可接受的) 载剂) 组合, 如例如雷明顿: 药学科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy) (Gennaro, 第21版 Mack Pub.Co., Easton, PA (2005)) 中所述。

[1040] 因此, 本文提供了一种药物组合物, 其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体, 以及药学上可接受的赋形剂。

[1041] 在某些实施例中, 本文提供的化合物是基本上纯的, 因为其含有小于约5%、或小于约1%、或小于约0.1%的其它有机小分子, 如未反应的中间物或例如在合成方法的一个或多个步骤中生成的合成副产物。

[1042] 以适合于待治疗 (或预防) 的疾病的方式施用药物组合物。适当的剂量、合适的持续时间和施用频率将由例如患者的状况、患者疾病的类型和严重性、活性成分的特定形式以及施用方法等因素确定。通常, 适当的剂量和治疗方案以足以提供治疗和/或预防益处 (例如, 改善的临床结果, 如更频繁的完全或部分缓解, 或更长的无病和/或总体存活, 或减轻症状严重性) 的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验来确定。最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[1043] 在一些实施例中, 药物组合物被调配成用于口服、局部 (包含颊内和舌下)、经直肠、经阴道、经皮、肠胃外、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内施用。肠胃外施用包括肌肉内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在一些实施例中, 药物组合物被调配成用于静脉内注射、经口施用、吸入、经鼻施用、局部施用或经眼施用。在一些实施例中, 药物组合物被调配成用于经口施用。在一些实施例中, 药物组合物被调配成用于静脉内注射。在一些实施例

中,药物组合物被调配成片剂、丸剂、胶囊、液体、吸入剂、鼻喷雾溶液、栓剂、悬浮液、凝胶、胶体、分散液、悬浮液、溶液、乳液、软膏、洗剂、滴眼剂或滴耳剂。在一些实施例中,药物组合物被调配成片剂。

[1044] 通过所属领域普通技术人员已知的常规测距技术来确定合适的剂量和给药方案。通常,以小于本文所公开的化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以小增量增加剂量,直到在所述情况下达到最佳效果为止。在一些实施例中,本发明方法涉及施用每千克个体体重约0.1 μ g至约50mg的至少一种本文所述的化合物。对于70kg的患者,取决于受试者的生理反应,将更通常使用约10 μ g至约200mg的本文所公开的化合物的剂量。

[1045] 仅作为举例,用于治疗如本文所述的疾病的方法的本文所述的化合物的剂量为每天每kg受试者体重约0.001至约1mg,例如,每天每kg体重约0.001mg、约0.002mg、约0.005mg、约0.010mg、0.015mg、约0.020mg、约0.025mg、约0.050mg、约0.075mg、约0.1mg、约0.15mg、约0.2mg、约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg或约1mg。在一些实施例中,用于所述方法的本文所述的化合物的剂量为每天每kg被治疗受试者的体重约1至约1000mg,例如,每天约1mg、约2mg、约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约50mg、约75mg、约100mg、约150mg、约200mg、约250mg、约500mg、约750mg或约1000mg。

[1046] 治疗方法

[1047] 本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体适用于抑制一种或多种酶的激酶活性。在一些实施例中,被化合物和方法抑制的激酶为TYK2。

[1048] 本文提供的化合物是TYK2的抑制剂且因此适用于治疗与TYK2或其突变体的活性相关的一种或多种病症。

[1049] 本文提供用于治疗疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症为自身免疫病症、炎性病症、增生性病症、内分泌病症、神经病症或与移植相关的病症,所述方法包含向有需要的患者施用包含有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体的药物组合物。

[1050] 在一些实施例中,所述疾病或病症为自身免疫病症。在一些实施例中,所述疾病或病症选自1型糖尿病、全身性红斑狼疮、多发性硬化症、牛皮癣、贝赛特氏病(Behçet's disease)、POEMS综合症、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎和发炎性肠病。

[1051] 在一些实施例中,所述疾病或病症为发炎性病症。在一些实施例中,所述发炎性病症为类风湿性关节炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、牛皮癣、肝肿大、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、发炎性肠病。

[1052] 在一些实施例中,所述疾病或病症为增生性病症。在一些实施例中,所述增生性病症为血液癌。在一些实施例中,增生性病症为白血病。在一些实施例中,所述白血病为T细胞白血病。在一些实施例中,T细胞白血病为T细胞急性淋巴母细胞性白血病(T-ALL)。在一些实施例中,增生性病症为真性红血球增多症、骨髓纤维化、必需或血小板增多症。

[1053] 在一些实施例中,所述疾病或病症为内分泌病症。在一些实施例中,所述内分泌病症为多囊性卵巢综合症、克鲁松氏综合症(Crouzon's syndrome)或1型糖尿病。

[1054] 在一些实施例中,所述疾病或病症为神经病症。在一些实施例中,所述神经病症为阿尔茨海默氏病。

[1055] 在一些实施例中,增生性病症与TYK2中的一个或多个活化突变相关。在一些实施

例中, TYK2中的活化突变为FERM域、JH2域或激酶域的突变。在一些实施例中, TYK2中的活化突变选自G36D、S47N、R425H、V731I、E957D和R1027H。

[1056] 在一些实施例中, 所述疾病或病症与移植相关。在一些实施例中, 与移植相关的疾病或病症为移植排斥反应或移植植物抗宿主疾病。

[1057] 在一些实施例中, 疾病或病症与I型干扰素、IL-10、IL-12或IL-23信号传导相关。在一些实施例中, 疾病或病症与I型干扰素信号传导相关。在一些实施例中, 疾病或病症与IL-10信号传导相关。在一些实施例中, 病症与IL-12信号传导相关。在一些实施例中, 疾病或病症与IL-23信号传导相关。

[1058] 本文提供用于治疗皮肤的发炎性或过敏性病况的方法, 例如牛皮癣、接触性皮炎、异位性皮炎、斑秃、多形性红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白斑病、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性类天疱疮、红斑狼疮、全身性红斑狼疮、寻常天疱疮、落叶型天疱疮、副肿瘤性天疱疮、获得性大疱性表皮松懈、寻常痤疮和其它发炎性或过敏性皮肤病况。

[1059] 本文提供治疗其它疾病或病况的方法, 例如具有发炎性成分的疾病或病况, 例如治疗眼部疾病和病况(如眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎和春季结膜炎)、影响鼻部的疾病(包括过敏性鼻炎)和其中自身免疫反应涉及或具有自身免疫成分或病因的发炎性疾病, 包括自身免疫血液病(例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和特发性血小板减少症)、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬-约翰逊综合症(Steven-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻、自身免疫发炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、肠道易激综合症、乳糜泻、牙周炎、透明膜病、肾病、肾小球疾病、酒精性肝病、多发性硬化症、内分泌眼病变、格雷弗氏病(Grave's disease)、类肉瘤病、肺炎、慢性过敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎(前和后)、休格连氏综合症(Sjogren's syndrome)、干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、牛皮癣性关节炎、全身性幼年型特发性关节炎、隐热蛋白相关周期性综合症、肾炎、血管炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎(具有和不具有肾病综合症, 例如包括特发性肾病综合症或微小变化肾病变)慢性肉芽肿病、子宫内膜异位、钩端螺旋体病肾病、青光眼、视网膜疾病、衰老、头痛、疼痛、复杂区域疼痛综合症、心肥大、肌肉萎缩、分解代谢障碍、肥胖、胎儿生长迟缓、高胆固醇血症、心脏病、慢性心力衰竭、间皮瘤、无汗性外胚层发育不良、贝赛特氏病(Behcet's disease)、色素失禁症、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰腺炎、遗传性周期性发热综合症、哮喘(过敏性和非过敏性、轻度、中度、重度、支气管和运动诱发)、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合症、嗜酸性粒细胞增多症、过敏反应、全身性过敏反应、鼻窦炎、眼部过敏、二氧化硅诱发的疾病、COPD(减少损伤、气管炎症、支气管高反应性、重塑或疾病进展)、肺病、囊肿性纤维化、酸诱发的肺损伤、肺高血压、多发性神经病、白内障、肌肉炎症结合全身性硬化症、包涵体肌炎、重症肌无力、甲状腺炎、艾迪森氏病(Addison's disease)、扁平苔癣、1型糖尿病或2型糖尿病、阑尾炎、异位性皮炎、哮喘、过敏、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结肠炎、结膜炎、克罗恩氏病、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、肠胃炎、亨-舍二氏紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白A肾病、间质性肺病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、

肾炎、卵巢炎、睾丸炎、胃炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎 (pneumonitis)、肺炎 (pneumonia)、多发性肌炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、咽鼓管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、溃疡性结肠炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[1060] 在一些实施例中,发炎性疾病为急性和慢性痛风、慢性痛风性关节炎、牛皮癣、牛皮癣性关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身性幼年型特发性关节炎 (SJIA)、隐热蛋白相关周期综合症 (CAPS) 或骨关节炎。

[1061] 在一些实施例中,发炎性疾病为Th1或Th17介导的疾病。在一些实施例中,Th17介导的疾病选自全身性红斑狼疮、多发性硬化症和发炎性肠病 (包括克罗恩氏病或溃疡性结肠炎)。

[1062] 在一些实施例中,发炎性疾病为休格连氏综合症、过敏性病症、骨关节炎、眼部病况 (例如眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、春季结膜炎) 或影响鼻部的疾病 (例如过敏性鼻炎)。

[1063] 组合疗法

[1064] 在某些情况下,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体与第二治疗剂组合施用。

[1065] 在一些实施例中,通过与同样具有治疗益处的第二治疗剂 (其还包括治疗方案) 一起施用本文所述的化合物之一来增加患者所经历的益处。

[1066] 在一个特定实施例中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体与第二治疗剂共同施用,其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体和第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[1067] 在任何情况下,不管所治疗的疾病、病症或病况,患者所经历的总体益处仅为两种治疗剂的累加,或患者经历协同益处。

[1068] 在某些实施例中,当本文所公开的化合物与第二治疗剂组合施用时,本文所公开的化合物的不同治疗有效剂量将用于调配药物组合物和/或用于治疗方案。组合治疗方案中使用的药物和其它药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性剂本身所阐述的那些类似的方式来确定。此外,本文所述的预防/治疗的方法涵盖使用节拍式给药,即,提供更频繁、更低的剂量以使毒性副作用降到最低。在一些实施例中,组合治疗方案涵盖以下治疗方案:其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体的施用在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始,且持续直至用所述第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗终止之后的任何时间。其还包括以下治疗:其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体和组合使用的第二药剂在治疗时段期间同时或在不同时间和/或以减小或增加的时间间隔施用。组合治疗进一步包括在各种时间开始和停止以帮助患者的临床管理的周期性治疗。

[1069] 应理解,根据多种因素 (例如个体患有的疾病、病症或病况;个体的年龄、体重、性别、饮食和医疗病况) 修改治疗、预防或改善寻求缓解的病况的给药方案。因此,在一些情况下,实际上采用的给药方案变化,并且在一些实施例中,偏离本文所阐述的给药方案。

[1070] 对于本文所述的组合疗法,根据所用辅药的类型、所用的特定药物、所治疗的疾病

或病况等,改变共同施用的化合物的剂量。在其它实施例中,当与第二治疗剂共同施用,本文所提供的化合物与第二治疗剂同时施用,或依序施用。

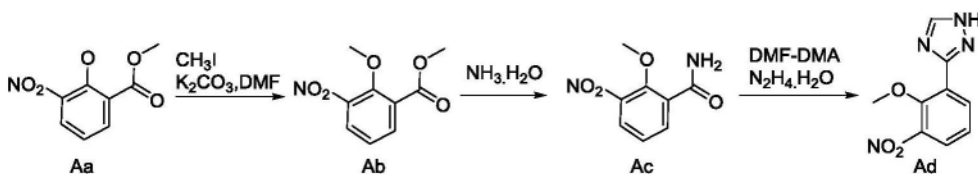
[1071] 在组合疗法中,以任何次序或甚至同时施用多种治疗剂(其中的一者为本文所述的化合物中的一者)。如果同时施用,则多种治疗剂仅举例来说以单一、统一形式或以多种形式(例如,以单一丸剂或以两种独立丸剂形式)提供。

[1072] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体以及组合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,且施用含有化合物的组合物的时序变化。因此,在一个实施例中,本文所述的化合物用作预防剂,并且向具有患上病况或疾病的倾向的个体连续施用,以便预防疾病或病况的发生。在另一实施例中,在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地向个体施用化合物和组合物。在特定实施例中,在检测到或疑似疾病或病况发作之后在可行的情况下尽快施用本文所述的化合物,且持续治疗所述疾病所需的时长。在一些实施例中,治疗所需的时长变化,并且调节治疗时长以符合每个个体的特定需要。举例来说,在特定实施例中,施用本文所述的化合物或含有所述化合物的调配物持续至少2周、约1个月至约5年。

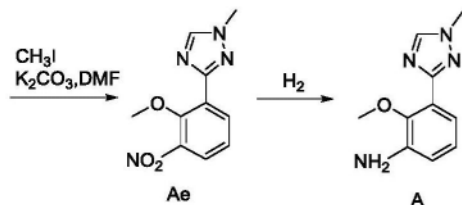
[1073] 在一些实施例中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物或立体异构体与佐剂组合施用。在一个实施例中,本文所述的化合物中的一种的治疗有效性通过施用佐剂来增强(即,佐剂自身具有极小治疗益处,但与另一治疗剂组合,对患者的总体治疗益处得到增强)。

[1074] 实例

[1075] 中间物A:



[1076]



[1077] 步骤1:合成化合物Ab

[1078] 在室温下向2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(10g, 50.7mmol)于DMF(100mL)中的溶液中添加碳酸钾(14.02g, 101mmol),接着添加碘甲烷(6.34mL, 101mmol)且将所得橙色混合物加热至60℃后维持1h。将反应物冷却至室温,且接着添加碎冰(约100mL),接着添加水至约400mL 10的总体积,使得黄色固体从溶液结晶。搅拌浆液几分钟,且接着通过真空过滤收集,且用额外水(约100mL)冲洗所得初始黄色固体,直至所有黄色冲洗到滤液中,得到漏斗中的几乎白色固体。接着将漏斗中部分风干的固体转移到烧瓶中并且在真空中进一步干燥过夜,得到作为所需产物的黄色固体Ab(10.5g, 98%)。LCMS[M+1]⁺=197.1。

[1079] 步骤2:合成化合物Ac

[1080] 将2-甲氧基-3-硝基苯甲酸甲酯(11g, 52.1mmol)溶解于氨/甲醇(7N, 250mL)的冷

溶液中,且添加浓氢氧化铵水溶液(100mL)。密封烧瓶并使所得溶液在室温下轻轻地搅拌过夜(约17h)。浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的Ac(1.67g,86%)。LCMS[M+1]⁺=196.1。

[1081] 步骤3:合成化合物Ad

[1082] 将2-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺(6.5g,33.1mmol)在二甲基甲酰胺二甲基缩醛(39.5g,331mmol)中浆化且将混合物加热至95℃,得到透明、淡黄色溶液。在95℃下加热约30分钟之后,将反应物冷却且在旋转蒸发器上浓缩,且所得黄色油与1,2-二氯乙烷(40mL部分)共沸两次以确保完全去除任何残余二甲基甲酰胺二甲基缩醛。将由此获得的粗油立即溶解于35mL乙醇中,且立即用于下一步骤中。

[1083] 在单独烧瓶中,制备乙醇(150mL)和乙酸(AcOH,35mL)的混合物且在冰浴中冷却所得溶液。一旦冷却,逐滴添加水合肼(16.1mL,331mmol)。此时,将含有如上所制备的粗二甲基甲酰胺二甲基缩醛加合物的溶液通过套管在约15分钟内逐滴转移至含有肼的先前制备的充分搅拌的冰冷混合物中。在添加期间,在溶液中形成淡黄色固体。添加完成后,使所得混浊黄色混合物升温到室温并且搅拌约4h。此时将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩以去除一些乙醇,用额外水稀释且过滤以收集固体。固体用另外一部分水洗涤,在漏斗中风干,接着在真空中干燥,得到作为所需产物的淡黄色固体Ad(4.0g,54.8%)。LCMS[M+1]⁺=221.1。

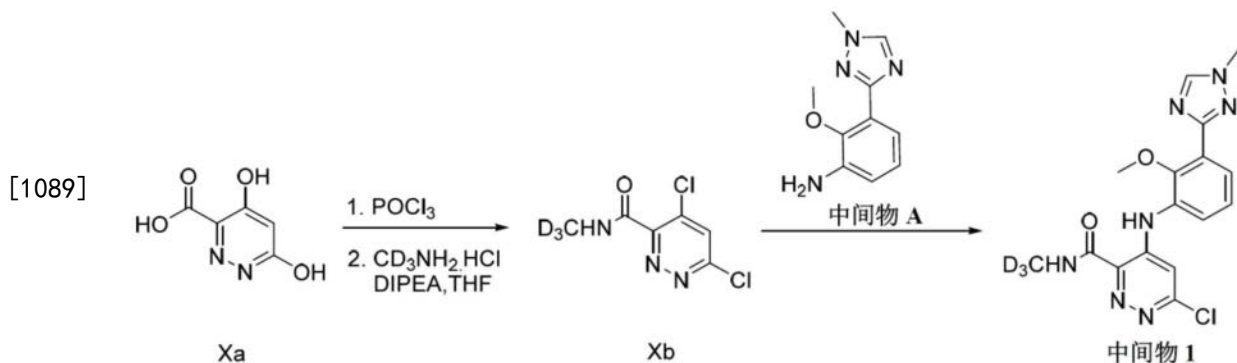
[1084] 步骤4:合成化合物Ae

[1085] 将3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-4H-1,2,4-三唑(5.00g,22.71mmol)于DMF(20mL)中的溶液用碳酸钾(4.20g,30.4mmol)处理。在冰浴中冷却所得混合物之后,通过注射器历经2分钟缓慢逐滴添加碘甲烷(4.20g,29.59mmol)于DMF(5mL)中的溶液。添加完成后,去除冰浴并且使反应混合物升温到室温。在室温下搅拌约4小时之后,LCMS分析表明分别以约2:1的比率完全且清洁地转化为产物的区域异构混合物。将反应物在冰浴中冷却,且用水(约50mL)稀释,且用EtOAc(3×40mL)萃取溶液,且合并的萃取物用10%LiCl水溶液(2×20mL)、水(20mL),接着用盐水(20mL)洗涤,浓缩且通过CC纯化,得到呈淡黄色固体状的主要异构体Ae(2.0g,38%)。LCMS[M+1]⁺=235.1。¹H NMR(400MHz, methanol-d₆) δ8.50(s,1H),8.11(dd,J=7.9,1.8Hz,1H),7.85(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),7.38(t,J=8.0Hz,1H),4.03(s,3H),3.83(s,3H)。

[1086] 步骤5:合成中间物A

[1087] 将3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑(2.20g,10.77mmol)于EtOH(50mL)中的溶液用氮气鼓泡几分钟,随后添加10%Pd-C(0.90g,0.43mmol),接着用来自气球的氢气鼓泡几分钟,接着使混合物在室温下在氢气球下搅拌1.5h。混合物接着用氮气鼓泡以使催化剂失活且经由硅藻土垫过滤混合物,用额外量的EtOH洗涤,且将含有产物的所得透明、无色滤液浓缩并通过CC来纯化,得到灰白色固体中间物A(1.5g,68%)。LCMS[M+1]⁺=205.2。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.09(s,1H),7.35(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.00(t,J=7.8Hz,1H),6.82(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),4.00(s,3H),3.94(s,2H),3.78(s,3H)。

[1088] 中间物1:



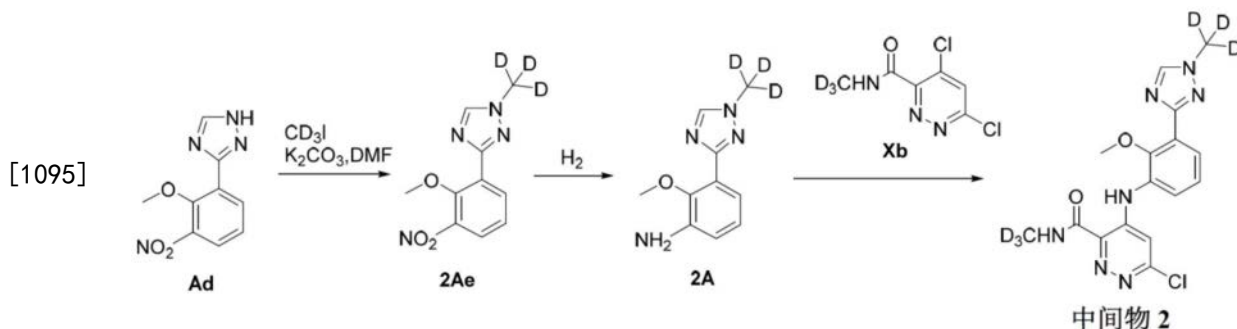
[1090] 步骤1:合成化合物Xb:

[1091] 将Xa (10g, 64.1mmol) 置于1L烧瓶中,且添加三乙胺 (8.9mL, 64.1mmol), 接着添加氯化磷 (50mL, 546mmol)。将混合物加热到110℃且搅拌120分钟,接着在减压下浓缩。将200mL无水1,2-二氯乙烷添加到残余物中,且对混合物进行超声处理且接着将浓缩残余物溶解于THF (200mL) 中,接着添加胍甲胺 (HCl盐, 2.26g, 32mmol), 接着添加N,N'-二异丙基乙胺 (18mL, 103mmol)。在1小时之后,浓缩反应物并使用二氯甲烷将残余物吸附到硅藻土上,将滤液再浓缩并通过CC纯化,得到黄色固体Xb (5.1g, 37%)。

[1092] 步骤2:合成中间物1:

[1093] 在0℃下在N₂下向Xb (5.00g, 23.92mmol) 和中间物A (4.88g, 23.92mmol) 于THF (50mL) 中的溶液中添加LiHMDS (1M, 71.80mL, 71.80mmol), 产生轻度放热。在室温下搅拌反应物3h。将反应混合物冷却到0℃, 通过添加饱和NH₄Cl (水溶液) 淬灭, 用水 (100mL) 稀释且用EtOAc (50mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (DCM/EtOAc = 3/1) 纯化, 得到呈黄色固体状的所需产物中间物1 (6.5g, 产率: 72.2%)。LCMS [M+1]⁺ = 377.1。

[1094] 中间物2:



[1096] 步骤1:合成化合物2Ae

[1097] 将3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-4H-1,2,4-三唑 (Ad) (5.00g, 22.71mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液用碳酸钾 (4.20g, 30.4mmol) 处理。在冰浴中冷却所得混合物之后, 通过注射器历经2分钟缓慢逐滴添加碘甲烷-d₃ (4.20g, 29.59mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。添加完成后, 去除冰浴并且使反应混合物升温到室温。在室温下搅拌约4小时之后, LCMS分析表明分别以约2:1的比率完全且清洁地转化为产物的区域异构混合物。将反应物在冰浴中冷却, 且用水 (约50mL) 稀释, 且用EtOAc (3 × 40mL) 萃取溶液, 且合并的萃取物用10% LiCl水溶液 (2 × 20mL)、水 (20mL), 接着用盐水 (20mL) 洗涤, 浓缩且通过CC纯化, 得到呈淡黄色固体状的主要异构体2Ae (2.0g, 38%)。LCMS [M+1]⁺ = 238.1。

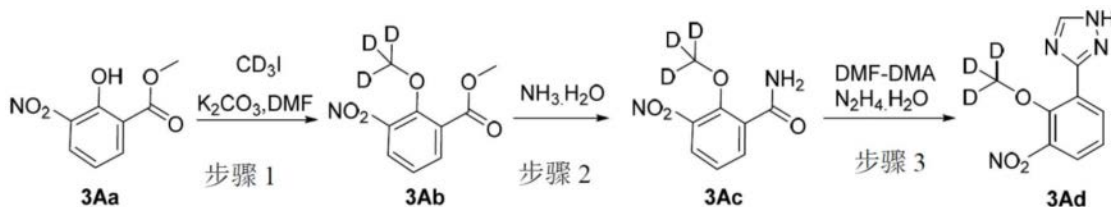
[1098] 步骤2:合成化合物2A

[1099] 将3-(2-甲氧基-3-硝基苯基)-1-(甲基-d₃)-1H-1,2,4-三唑(2.20g,10.77mmol)于EtOH(50mL)中的溶液用氮气鼓泡几分钟,随后添加10%Pd-C(0.90g,0.43mmol),接着用来自气球的氢气鼓泡几分钟,接着使混合物在室温下在氢气球下搅拌1.5h。混合物接着用氮气鼓泡以使催化剂失活且经由CELITE®垫过滤混合物,用额外量的EtOH洗涤,且将含有产物的所得透明、无色滤液浓缩并通过CC来纯化,得到灰白色固体2A(1.5g,68%)。LCMS $[M+1]^+ = 208.2$ 。

[1100] 步骤3:合成中间物2:

[1101] 在0℃下在N₂下向Xb(5.00g,23.92mmol)和实例2A(4.88g,23.92mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,71.80mL,71.80mmol),产生轻度放热。在室温下搅拌反应物。当完成时,将反应混合物冷却到0℃,通过添加饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭,用水(100mL)稀释且用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(DCM/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色固体状的所需产物中间物2(6.5g,产率:72.2%)。LCMS $[M+1]^+ = 380.1$ 。

[1102] 中间物3A:



[1103]



[1104] 步骤1:合成化合物3Ab

[1105] 在室温下向2-羟基-3-硝基苯甲酸甲酯(7g,35.5mmol)于DMF(70mL)中的溶液中添加碳酸钾(9.8g,71.0mmol),接着添加碘甲烷-d₃(4.42mL,71.0mmol)且将所得橙色混合物加热至60℃后维持1h。将反应物冷却至室温,且接着添加碎冰(约100mL),接着添加水至约400mL的总体积,使得黄色固体从溶液结晶。搅拌浆液几分钟,且接着通过真空过滤收集,且用额外水(约100mL)冲洗所得初始黄色固体,直至所有黄色冲洗到滤液中,得到漏斗中的几乎白色固体。接着将漏斗中部分风干的固体转移到烧瓶中并且在真空中进一步干燥过夜,得到作为所需产物的黄色固体3Ab(6.5g,86%)。LCMS $[M+1]^+ = 215.1$ 。

[1106] 步骤2:合成化合物3Ac

[1107] 将2-(甲氧基-d₃)-3-硝基苯甲酸甲酯3Ab(6.5g,30.3mmol)溶解于氨/甲醇(7N,140mL)的冷溶液中,且添加浓氢氧化铵水溶液(60mL)。密封烧瓶并使所得溶液在室温下轻轻地搅拌过夜(约17h)。浓缩反应混合物,得到呈黄色固体状的3Ac(5.8g,96%)。LCMS $[M+1]^+ = 200.1$ 。

[1108] 步骤3:合成化合物3Ad

[1109] 将2-(甲氧基-d₃)-3-硝基苯甲酰胺3Ac (5.8g, 29.1mmol) 在二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (38.6mL, 291mmol) 中浆化且将混合物加热至95℃, 得到透明、淡黄色溶液。在此温度下加热约30分钟之后, 将反应物冷却且在旋转蒸发器上浓缩, 且所得黄色油与1,2-二氯乙烷 (40mL部分) 共沸两次以确保完全去除任何残余二甲基甲酰胺二甲基缩醛。将由此获得的粗油立即溶解于35mL乙醇中, 且立即用于下一步骤中。

[1110] 在单独烧瓶中, 制备乙醇 (150mL) 和乙酸 (AcOH, 35mL) 的混合物且在冰浴中冷却所得溶液。一旦冷却, 逐滴添加水合肼 (14.1mL, 291mmol)。此时, 将含有如上所制备的粗二甲基甲酰胺二甲基缩醛加合物的溶液通过套管在约15分钟内逐滴转移至含有肼的先前制备的充分搅拌的冰冷混合物中。在添加期间, 在溶液中形成淡黄色固体。添加完成后, 使所得混浊黄色混合物升温到室温并且搅拌约4h。此时将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩以去除一些乙醇, 用额外水稀释且过滤以收集固体。固体用另外一部分水洗涤, 在漏斗中风干, 接着在真空中干燥, 得到作为所需产物的淡黄色固体3Ad (5.0g, 77.0%)。LCMS [M+1]⁺ = 224.1

[1111] 步骤4:合成化合物3Ae

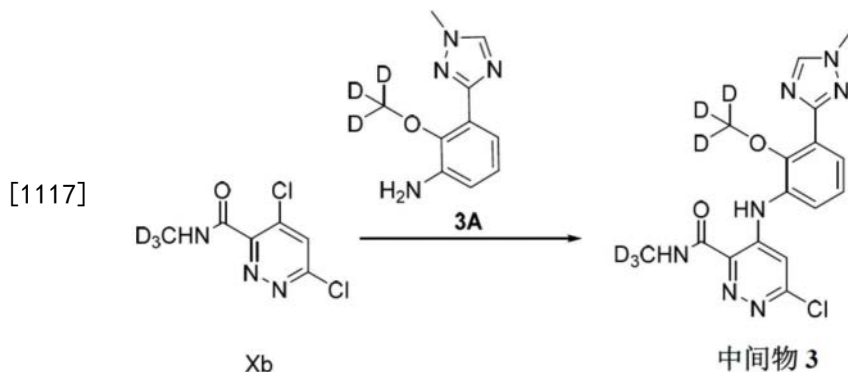
[1112] 将3-(2-(甲氧基-d₃)-3-硝基苯基)-1H-1,2,4-三唑3Ad (5.00g, 22.4mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液用碳酸钾 (9.28g, 67.2mmol) 处理。在冰浴中冷却所得混合物之后, 通过注射器历经2分钟缓慢逐滴添加碘甲烷 (1.9mL, 30.2mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。添加完成后, 去除冰浴并且使反应混合物升温到室温。在室温下搅拌约4小时之后, LCMS分析表明分别以约2:1的比率完全且清洁地转化为产物的区域异构混合物。将反应物在冰浴中冷却, 且用水 (约50mL) 稀释, 且用EtOAc (3×40mL) 萃取溶液, 且合并的萃取物用10%LiCl水溶液 (2×20mL)、水 (20mL), 接着用盐水 (20mL) 洗涤, 浓缩且通过CC纯化, 得到呈淡黄色固体状的主要异构体3Ae (2.1g, 39.54%)。LCMS [M+1]⁺ = 238.2。

[1113] 步骤5:合成化合物3A

[1114] 将3-(2-(甲氧基-d₃)-3-硝基苯基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑3Ae (1.6g, 6.75mmol) 于EtOH (50mL) 中的溶液用氮气鼓泡几分钟, 随后添加10%Pd-C (0.8g), 接着用来自气球的氢气鼓泡几分钟, 接着使混合物在室温下在氢气球下搅拌1.5h。混合物接着用氮气鼓泡以使催化剂失活且经由CELITE®垫过滤混合物, 用额外量的EtOH洗涤, 且将含有产物的所得透明、无色滤液浓缩并通过CC来纯化, 得到灰白色固体3A (1.1g, 68%)。

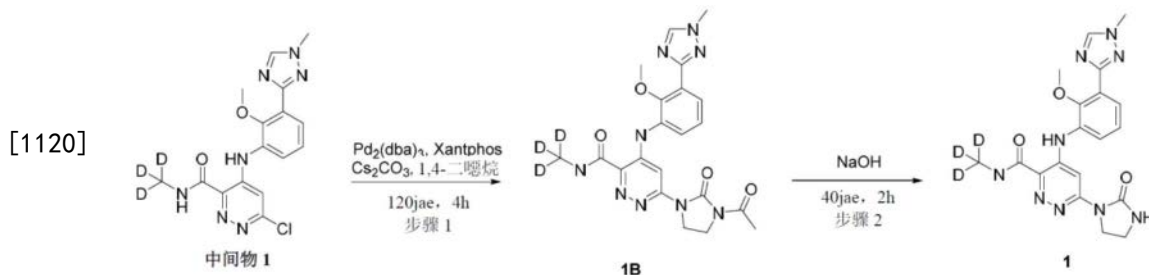
[1115] LCMS [M+1]⁺ = 208.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.83 (dd, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.80-3.45 (m, 2H)。

[1116] 中间物3:



[1118] 在0℃下在N₂下向Xb(0.9g, 4.32mmol)和3A(0.9g, 4.32mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M, 13mL, 13mmol), 产生轻度放热。在室温下搅拌反应物。当完成时, 将反应混合物冷却到0℃, 通过添加饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭, 用水(100mL)稀释且用EtOAc(50mL × 3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱(DCM/EtOAc=3/1)纯化, 得到呈黄色固体状的所需产物中间物3(1.3g, 产率: 79.26%)。LCMS[M+1]⁺=380.2。

[1119] 实例1: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-(2-氧代基咪唑烷-1-基)-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



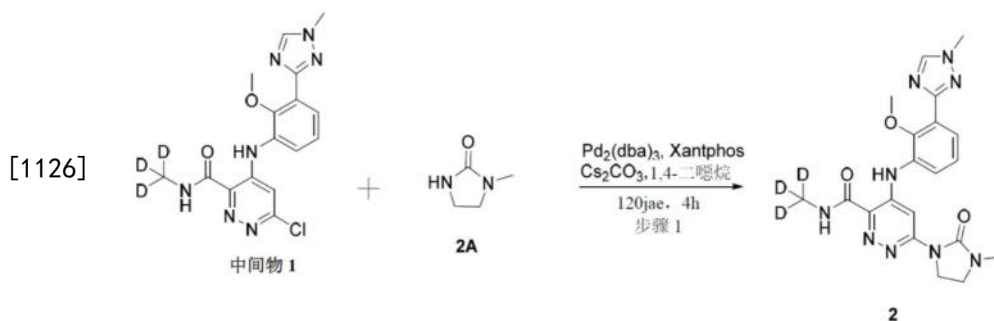
[1121] 步骤1: 6-(3-乙酰基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1122] 向中间物1(60mg, 0.16mmol)和1A(41mg, 0.32mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(100mg, 0.32mmol)、Pd₂(dba)₃(43mg, 0.048mmol)和xantphos(46mg, 0.08mmol)。将混合物用N₂脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例1(6mg, 产率: 8%)。LM-MS:m/z=469.2[M+H]⁺

[1123] 步骤2: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-(2-氧代基咪唑烷-1-基)-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1124] 向1B(6mg, 0.013mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加NaOH(1.04mg, 0.026mmol)。将混合物加热至40℃后维持2h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例1(3mg, 产率: 50%)。LM-MS:m/z=428.2[M+H]⁺。1H NMR(400MHz, DMSO) δ 10.91(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.53(dd, 1H), 7.43(s, 1H), 7.25(t, 1H), 4.17-4.12(m, 2H), 3.95(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.49-3.37(m, 2H)。

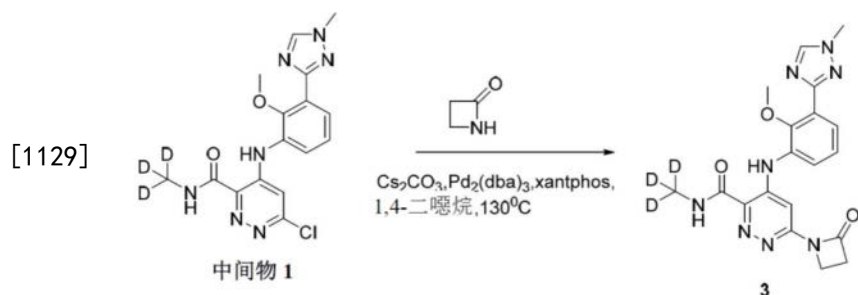
[1125] 实例2: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-(3-甲基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1127] 向中间物1(60mg, 0.16mmol)和2A(32mg, 0.32mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液

中添加碳酸铯(100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和 xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物2(6mg, 产率:9%)。LM-MS: $m/z=441.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.06-7.88 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 4.62-4.49 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 2.91 (s, 3H)。

[1128] 实例3: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-甲基-6-(2-氧代基氮杂环丁-1-基)哒嗪-3-甲酰胺



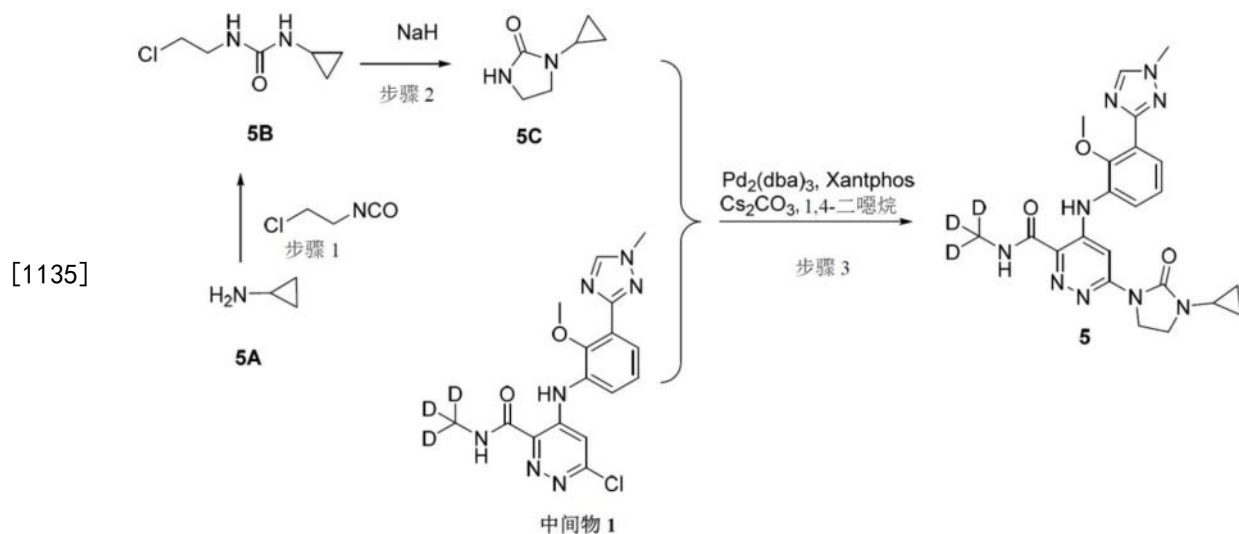
[1130] 中间物1 (0.05g, 0.133mmol)、氮杂环丁-2-酮(0.02g, 0.282mmol)、碳酸铯(0.086g, 0.264mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0.012g, 0.013mmol)和xantphos(0.012g, 0.021mmol)添加至45mL密封管。将10mL 1,4-二噁烷添加至混合物中。将所得溶液在130℃下在 N_2 气氛下搅拌1h。将混合溶液蒸发至干燥, 残余物通过快速色谱纯化, 得到呈淡黄色固体状的3(0.0121g, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.34 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.92 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.25 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)。LC-MS (ESI): $m/z=412.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1131] 实例4: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-(4-氧代基-5-氮杂螺[2.4]庚-5-基)-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1133] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和4A (35mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和 xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至110℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 通过快速色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物实例4(24mg, 33.33%)。LM-MS: $m/z=452.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.22 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 1.28-1.24 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H)。

[1134] 实例5:6-(3-环丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1136] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-环丙基-脲

[1137] 向环丙胺(2.0g, 35.03mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷(3.70g, 35.03mmol),接着将其在室温下搅拌2小时,进行固体沉淀,过滤,得到呈白色固体状的所需产物5B(4.05g, 71.1%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS:m/z=163.2[M+H]⁺

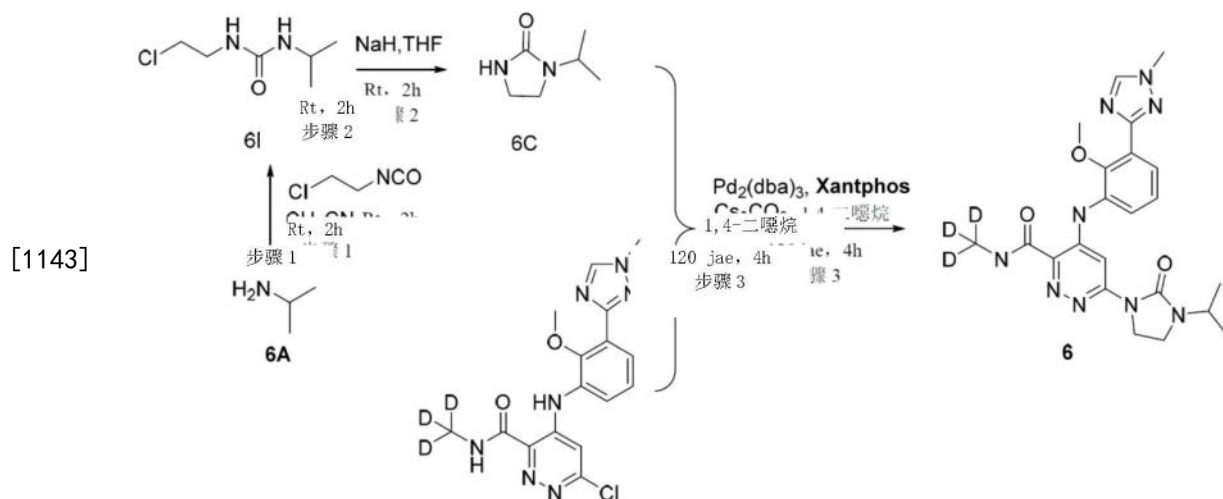
[1138] 步骤2:1-环丙基咪唑烷-2-酮

[1139] 向5B(0.5g, 3.07mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加氢化钠(0.15g, 6.0mmol),接着将其在室温下搅拌2h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体状的所需产物5C(0.17g, 产率:38.67%)。LM-MS:m/z=127.2[M+H]⁺

[1140] 步骤3:6-(3-环丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1141] 向中间物1(70mg, 0.18mmol)和5C(35mg, 0.28mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(100mg, 0.32mmol)、Pd₂(dba)₃(43mg, 0.048mmol)和xantphos(46mg, 0.08mmol)。将混合物用N₂脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例5(10mg, 产率:10%)。LM-MS:m/z=467.2[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, MeOD) δ8.46(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.66-7.62(m, 2H), 7.24(t, 1H), 4.11(t, 2H), 4.02(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.53(t, 2H), 2.56-2.52(m, 1H), 0.77-0.72(m, 4H)。

[1142] 实例6:6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1144] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-异丙基-脲

[1145] 向丙-2-胺 (2.0g, 33.8mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (3.57g, 33.8mmol), 接着将其在室温下搅拌2小时, 进行固体沉淀, 过滤, 得到呈白色固体状的所需产物实例6B (4.2g, 75.4%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: $m/z = 165.2 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.39-4.32 (m, 2H), 3.85 (dt, 1H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 2H), 1.15 (d, 6H).

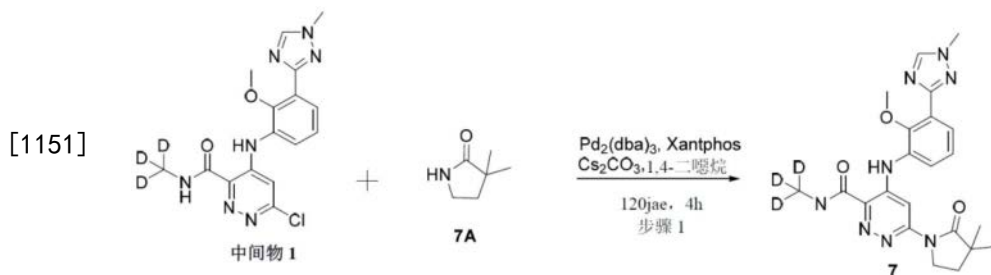
[1146] 步骤2:1-异丙基咪唑烷-2-酮

[1147] 向6B (0.5g, 3.0mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.15g, 6.0mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (30mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (EtOAc/PE = 1/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例6C (0.17g, 产率: 44%)。LM-MS: $m/z = 129.2 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.36 (s, 1H), 4.14 (dt, 1H), 3.42-3.33 (m, 4H), 1.14 (d, 3H), 1.12 (s, 3H).

[1148] 步骤3:6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺; 2,2,2-三氟乙酸

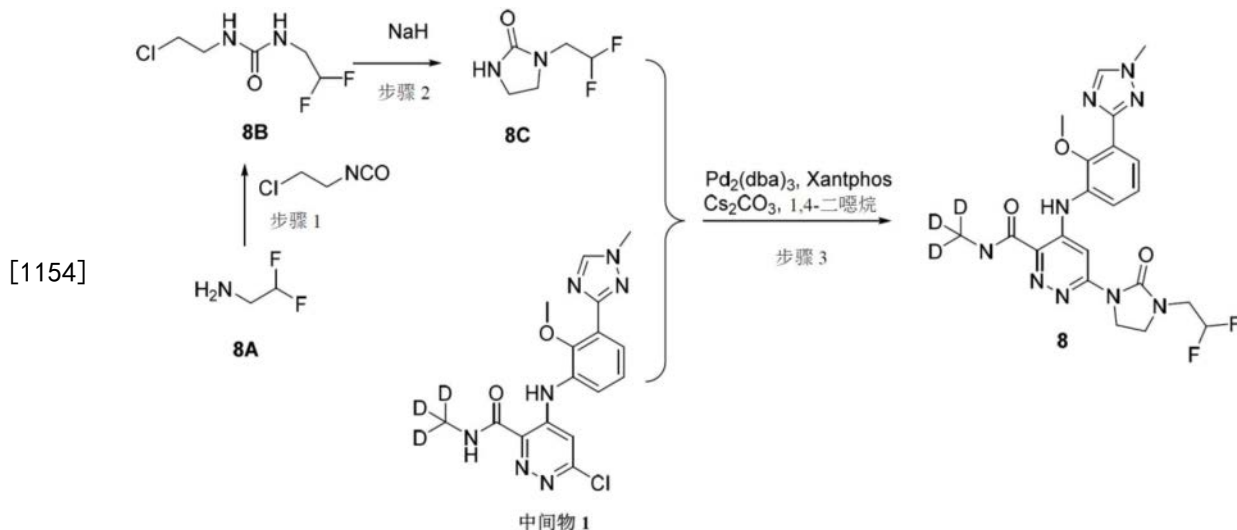
[1149] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和6C (41mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc = 50/50, 然后DCM/MeOH = 97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例6 (5mg, 产率: 5%)。LM-MS: $m/z = 469.2 [\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (t, 1H), 4.21 (dd, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.64-3.49 (m, 2H), 1.19 (d, 6H).

[1150] 实例7:6-(3,3-二甲基-2-氧代基-吡咯烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1152] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和7A (36mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例7 (24mg, 产率:30%)。LM-MS: $m/z=455.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.08 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.02 (t, 2H), 1.25 (s, 6H)。

[1153] 实例8:6-[3-(2,2-二氟乙基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸



[1155] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-(2,2-二氟乙基)脌

[1156] 向2,2-二氟乙胺 (2.0g, 24.67mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (2.60g, 24.67mmol), 接着将其在室温下搅拌2小时, 进行固体沉淀, 过滤, 得到呈白色固体状的所需产物8B (2.80g, 60.83%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: $m/z=187.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1157] 步骤2:1-(2,2-二氟乙基)咪唑烷-2-酮

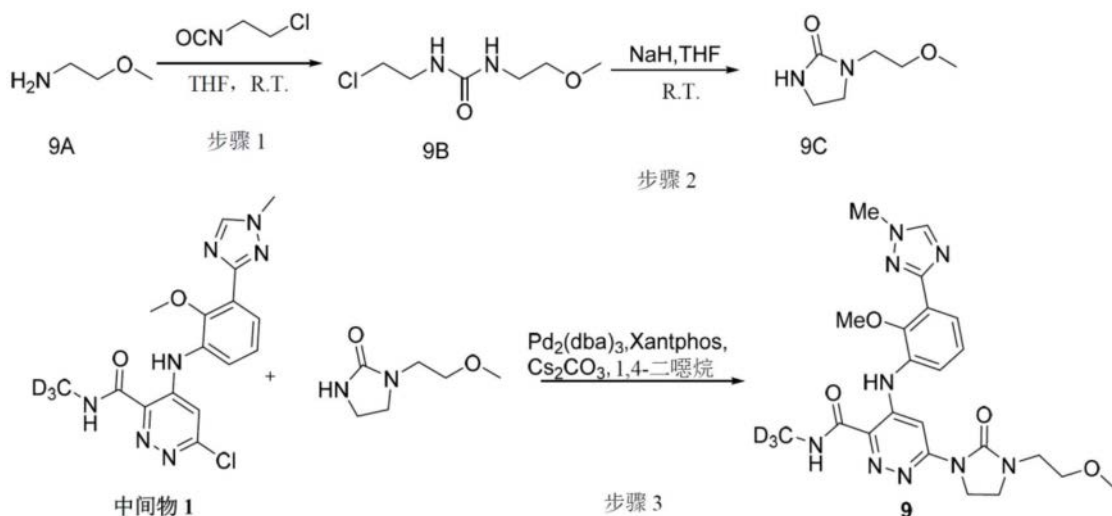
[1158] 向8B (0.5g, 2.68mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.15g, 6.0mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (30mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (EtOAc/PE=1/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物8C (0.15g, 产率:37.29%)。LM-MS: $m/z=151.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1159] 步骤3:6-[3-(2,2-二氟乙基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲

基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺;2,2,2-三氟乙酸

[1160] 向中间物1 (80mg, 0.21mmol) 和8C (47mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例8 (4mg, 产率:4%)。LM-MS: $m/z=491.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.77-7.71 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 6.18-5.91 (m, 1H), 4.09 (t, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.72-3.72 (m, 4H), 3.70-3.65 (m, 2H)。

[1161] 实例9:6-[3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1162] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-(2-甲氧基乙基)脒

[1164] 向2-甲氧基乙胺 (0.38g, 5mmol) 于THF (10mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (0.53g, 5mmol), 接着将其在室温下搅拌2h, 得到呈无色油状的所需产物9B (0.81g, 90%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: $m/z=180.6[\text{M}+\text{H}]^+$

[1165] 步骤2:1-(3-甲基氧杂环丁-3-基)咪唑烷-2-酮

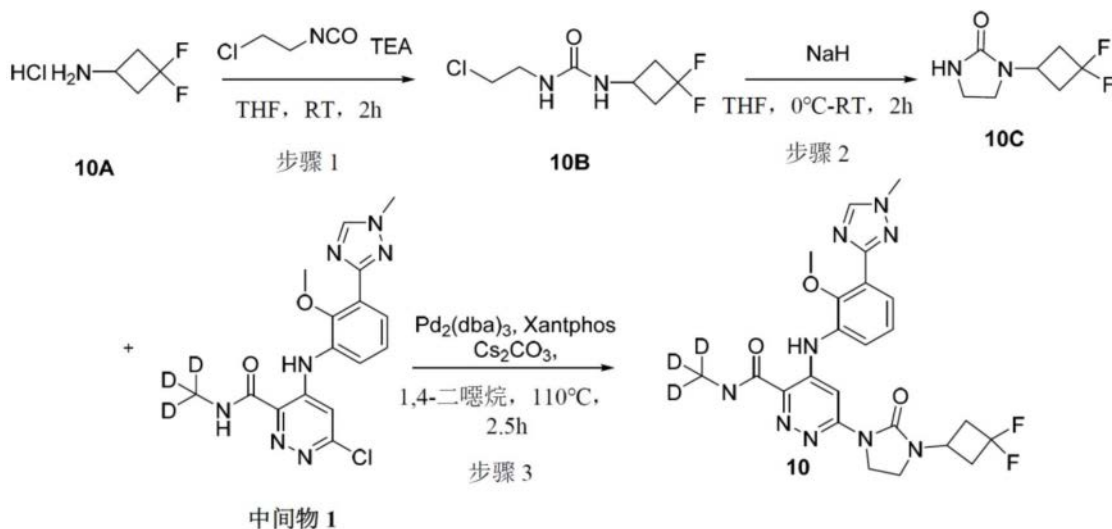
[1166] 向9B (0.81g, 4.5mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.13g, 5.4mmol), 接着将其在室温下搅拌4h。用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (40mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (60mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (EtOAc/PE=1/1) 纯化, 得到呈无色油状的所需产物9C (0.25g, 产率:40%)。LC-MS: $m/z=144.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1167] 步骤3:6-[3-(2-甲氧基乙基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1168] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和9C (30mg, 0.2mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (160mg, 0.5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20mg, 0.02mmol) 和xantphos (24mg, 0.04mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至130℃后维持2h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=95/5) 以得到呈白色固体状的所需产物实例9 (8.4mg, 产率:11%)。LM-MS: $m/z=484.5[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.13-8.11 (m, 2H), 7.80-7.79 (d, 1H), 7.55-7.53 (d, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 4.30-4.26 (q, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68-3.64 (q, 2H), 3.56-3.53 (q, 2H), 3.49-3.46 (q,

2H), 3.35 (s, 3H) .

[1169] 实例10: 6-[3-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1171] 步骤1: 1-(2-氯乙基)-3-(3,3-二氟环丁基)脲

[1172] 经由注射器向3,3-二氟环丁烷盐酸盐(10A) (1.0g, 6.96mmol) 和TEA (1.94mL, 13.93mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (0.6mL, 6.96mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。将混合溶液蒸发至干燥, 再溶解于EtOAc (80mL) 中。有机层接着用NaHCO₃和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 接着获得呈白色固体状的标题化合物10B (550mg, 37.4%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: m/z = 213.1 [M+H]⁺

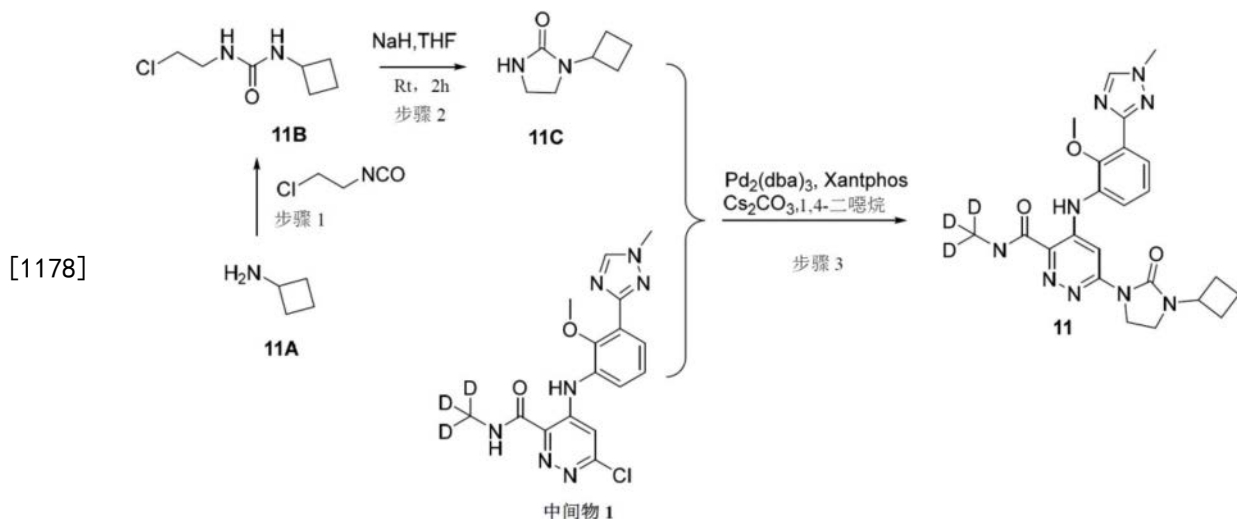
[1173] 步骤2: 1-(3-(3,3-二氟环丁基)咪唑烷-2-酮

[1174] 向10B (0.5g, 2.35mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.19g, 4.7mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (30mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (EtOAc/PE = 1/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物10C (0.23g, 产率: 55.4%)。

[1175] 步骤3: 6-[3-(3,3-二氟环丁基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1176] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和10C (56mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、Pd₂(dba)₃ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用N₂脱气3次且加热至110°C后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液。通过快速色谱 (PE/EtOAc = 50/50, 然后DCM/MeOH = 97/3) 纯化残余物, 获得呈白色固体状的标题化合物实例10 (12mg, 产率: 13.95%)。LM-MS: m/z = 517.2 [M+H]⁺。1H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 10.98 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18-8.07 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.55-7.49 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.26 (t, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (t, 2H), 2.95-2.71 (m, 4H)。

[1177] 实例11: 6-(3-环丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1179] 步骤1: 1-(2-氯乙基)-3-环丁基-脲

[1180] 向环丁胺 (1.0g, 14.1mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (1.48g, 14.1mmol), 接着将其在室温下搅拌2小时, 进行固体沉淀, 过滤, 得到呈白色固体状的所需产物实例11B (1.5g, 60.4%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: m/z = 177.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 4.57 (s, 2H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.68-3.59 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.79-1.60 (m, 2H).

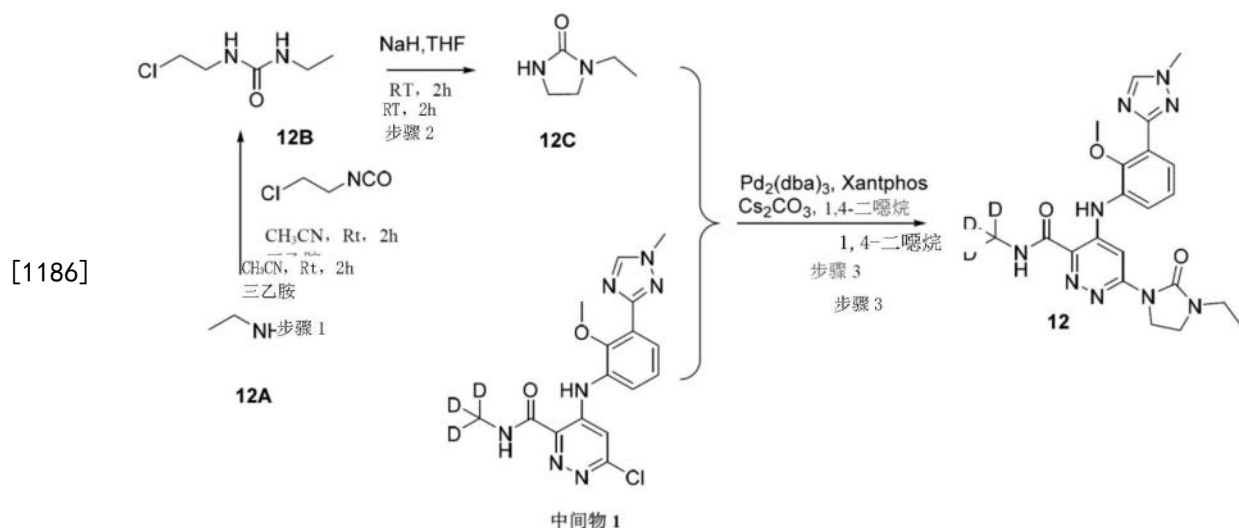
[1181] 步骤2:1-环丁基咪唑烷-2-酮

[1182] 向1-(2-氯乙基)-3-环丁基-脲(1.0g, 5.7mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加氢化钠(0.27g, 11mmol),接着将其在室温下搅拌2h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例11C(0.70g, 产率:88%)。LM-MS:m/z=141.2[M+H]⁺. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.43(t, 1H), 3.50(dd, 2H), 3.40(dd, 2H), 2.14-2.05(m, 4H), 1.68-1.61(m, 2H)。

[1183] 步骤3:6-(3-环丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)吡嗪-3-甲酰胺

[1184] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和11C (45mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物11 (5mg, 产率: 7%)。LM-MS: $m/z=481.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (td, 2H), 7.29 (t, 1H), 4.43 (t, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 2H), 2.38-2.23 (m, 2H), 2.13 (dd, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H)。

[1185] 实例12:6-(3-乙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)吡嗪-3-甲酰胺



[1187] 步骤1: 1-(2-氯乙基)-3-乙基-脒

[1188] 向乙胺盐酸盐 (1.0g, 12.3mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液中添加三乙胺 (2.48g, 24.6mmol) 和 1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (1.24g, 12.3mmol), 接着将其在室温下搅拌 2 小时, 进行固体沉淀, 过滤, 得到呈白色固体状的所需产物实例 12B (1.5g, 81%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

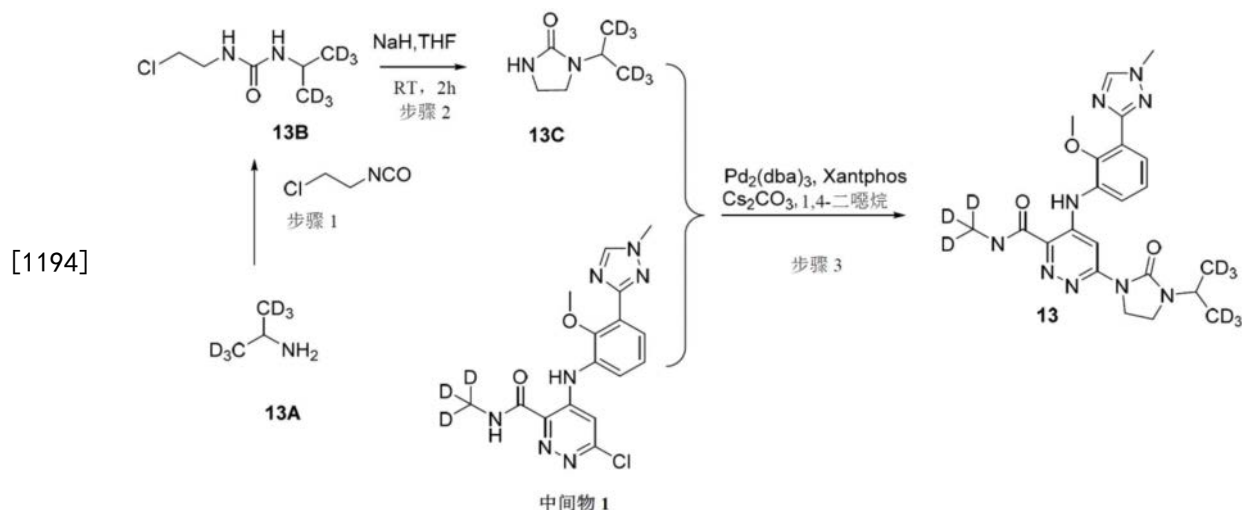
[1189] 步骤2: 1-乙基咪唑烷-2-酮

[1190] 向 12B (1.0g, 6.6mmol) 于 THF (30mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.32g, 13mmol), 接着将其在室温下搅拌 2h。用水 (20mL) 淬灭且用 EtOAc (30mL × 2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (EtOAc/PE = 1/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例 12C (0.70g, 产率: 92%)。

[1191] 步骤3: 6-(3-乙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1192] 向中间物 1 (60mg, 0.16mmol) 和 12C (36mg, 0.32mmol) 于 1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、Pd₂(dba)₃ (43mg, 0.048mmol) 和 xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N₂ 脱气 3 次且加热至 120℃ 后维持 4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc = 50/50, 然后 DCM/MeOH = 97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例 12 (5mg, 产率: 6%)。LM-MS: m/z = 455.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.53 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 4.13-3.94 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.37 (d, 2H), 1.19 (t, 3H)。

[1193] 实例 13: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1195] 步骤1: 1-((2-氯乙基)羰基)-3-[[2,2,2-三氘-1-(三氘甲基)乙基]脲

[1196] 向1,1,1,3,3,3-六氘丙-2-胺(0.20g, 3.1mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷(0.32g, 3.1mmol), 接着将其在室温下搅拌2小时, 进行固体沉淀, 过滤, 得到呈白色固体状的所需产物13B(0.4g, 76%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

LM-MS: $m/z = 171.2 [M+H]^+$

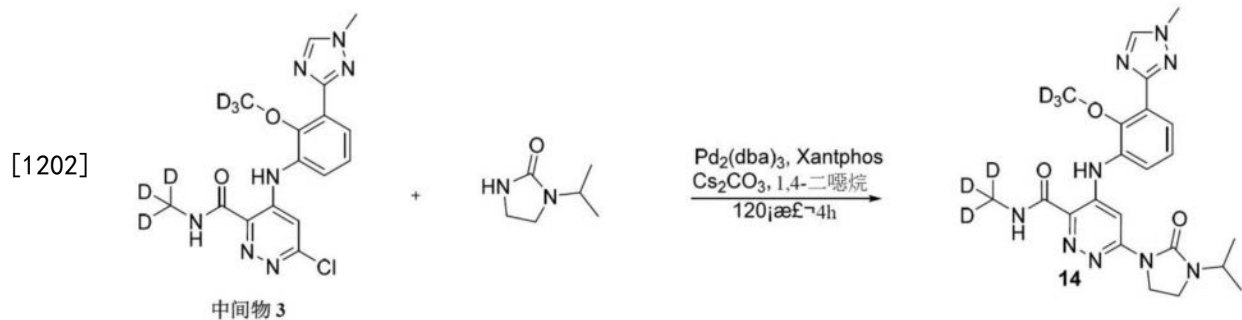
[1197] 步骤2: 1-[[2,2,2-三氘-1-(三氘甲基)乙基]咪唑烷-2-酮

[1198] 向13B(0.2g, 1.2mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(0.056g, 2.4mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例13C(0.070g, 产率: 40%)。

[1199] 步骤3: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺

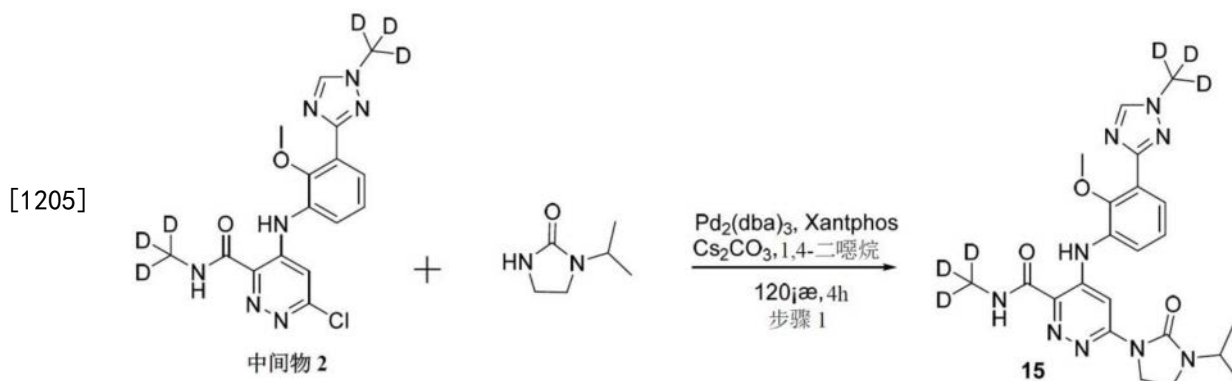
[1200] 向中间物1(80mg, 0.21mmol)和13C(57mg, 0.42mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(140mg, 0.42mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (57mg, 0.063mmol)和xantphos(72mg, 0.126mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例13(7mg, 产率: 7%)。LM-MS: $m/z = 475.3 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 4.14 (dd, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.58-3.52 (m, 2H)。

[1201] 实例14: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-2-(三氘甲氧基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



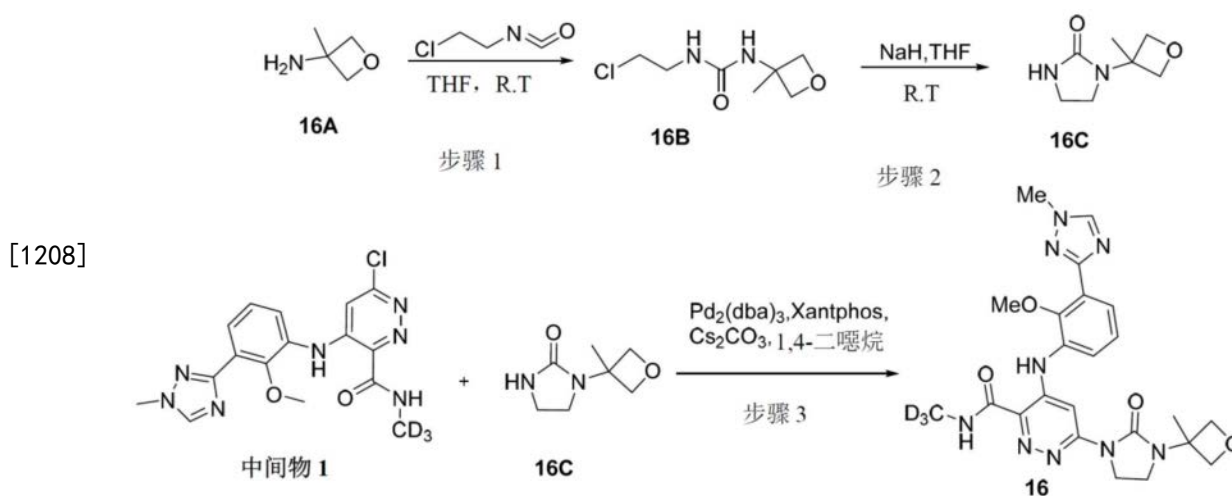
[1203] 向中间物3 (160mg, 0.42mmol) 和1-异丙基咪唑烷-2-酮 (110mg, 0.84mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (270mg, 0.84mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (115.3mg, 0.126mmol) 和 xantphos (145.6mg, 0.252mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例14 (60mg, 产率: 24%)。LM-MS: $m/z=472.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.10 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 2H), 1.18 (d, 6H)。

[1204] 实例15: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-[1-(三氘甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1206] 向中间物2 (60mg, 0.16mmol) 和1-异丙基咪唑烷-2-酮 (41mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和 xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例15 (6mg, 产率: 8%)。LM-MS: $m/z=472.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.92 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.25 (ddd, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.44 (m, 2H), 1.18 (d, 6H)。

[1207] 实例16: 4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-[3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1209] 步骤1: 1-(2-氯乙基)-3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)脲

[1210] 向3-甲基氧杂环丁-3-胺 (0.87g, 10mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异

氰酯基-乙烷(1.06g,10mmol),接着将其在室温下搅拌2h,得到呈无色油状的所需产物16B(1.82g,94%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS: $m/z=192.6[M+H]^+$

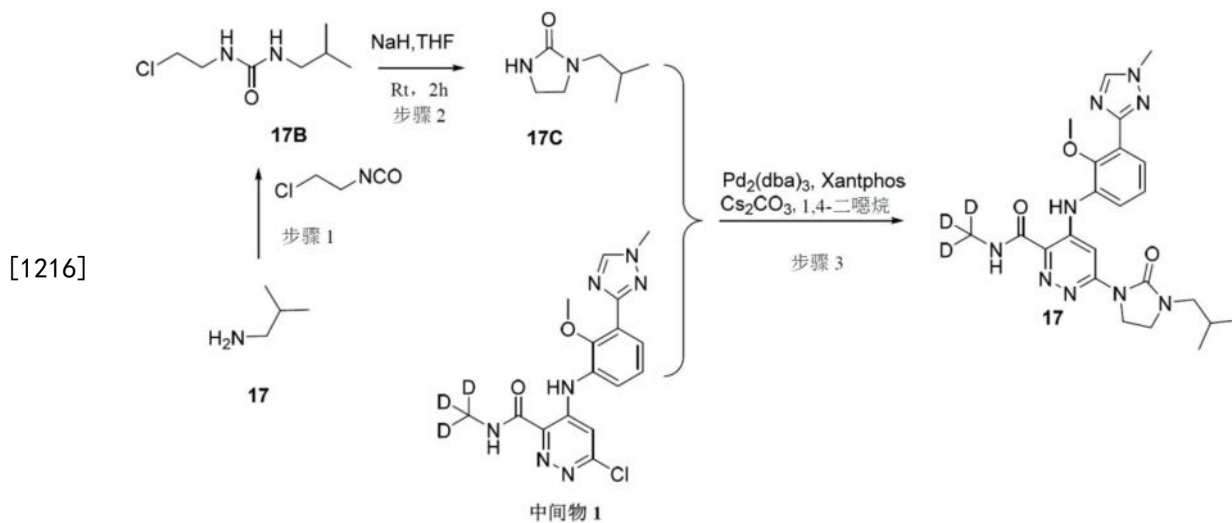
[1211] 步骤2:1-(3-甲基氧杂环丁-3-基)咪唑烷-2-酮

[1212] 向16B(1.82g,9.2mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加氢化钠(0.29g,12mmol),接着将其在室温下搅拌4h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(40mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体状的所需产物16C(1.0g,产率:69%)。LC-MS: $m/z=156.2[M+H]^+$

[1213] 步骤3:4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-6-[3-(3-甲基氧杂环丁-3-基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1214] 向中间物1(110mg,0.3mmol)和16C(63mg,0.4mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(300mg,0.9mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (30mg,0.03mmol)和xantphos(35mg,0.06mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至130℃后维持2h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=95/5)以得到呈白色固体状的所需产物实例16(40mg,产率:30%)。LM-MS: $m/z=496.6[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 11.09(s,1H),8.13-8.06(m,3H),7.76(s,1H),7.45(s,1H),7.19(m,1H),4.83-4.81(d,2H),4.35-4.30(m,4H),3.94(s,3H),3.75(s,3H),3.39(m,2H),1.57(s,3H)

[1215] 实例17:6-(3-异丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1217] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-异丁基-脒

[1218] 向2-甲基丙-1-胺(1.0g,14mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷(1.4g,14mmol),接着将其在室温下搅拌2小时,进行固体沉淀,过滤,得到呈白色固体状的所需产物实例17B(1.5g,61%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: $m/z=171.2[M+H]^+$

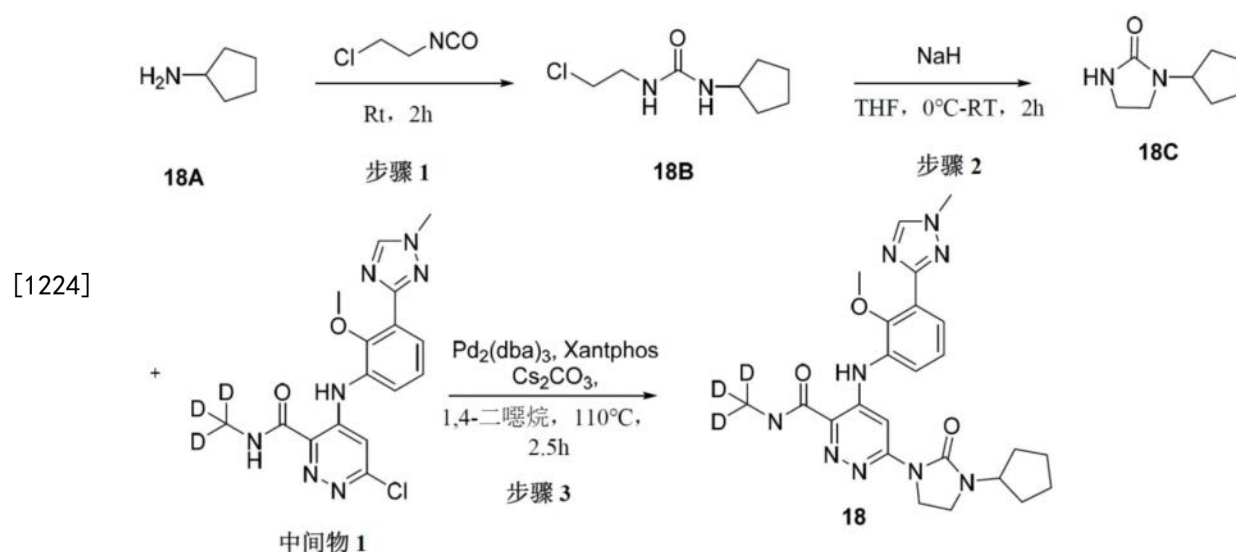
[1219] 步骤2:1-(2-氯乙基)-3-异丁基-脒

[1220] 向1-(2-氯乙基)-3-异丁基-脒(1.2g,6.7mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(0.32g,13mmol),接着将其在室温下搅拌2h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例17C(0.5g,产率:50%)。

[1221] 步骤3:6-(3-异丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1222] 向中间物1 (110mg, 0.292mmol) 和1-(2-氯乙基)-3-异丁基-脲 (83mg, 0.584mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (190mg, 0.584mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (80mg, 0.087mmol) 和xantphos (100.7mg, 0.175mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例17 (55mg, 产率:39%)。LM-MS: $m/z=483.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 11.01 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.09 (d, 2H), 1.95-1.90 (m, 1H), 0.91 (dd, 6H)。

[1223] 实例18:6-(3-环戊基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1225] 步骤1:1-(2-氯乙基)-3-环戊基-脲

[1226] 经由注射器向环戊胺 (18A) (1.0g, 11.7mmol) 和于THF (15mL) 中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷 (1mL, 11.7mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。蒸发混合溶液, 得到呈无色油状的标题化合物18B (780mg, 34.97%), 其不经进一步纯化即用于下一步骤中。LM-MS: $m/z=191.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[1227] 步骤2:1-环戊基咪唑烷-2-酮

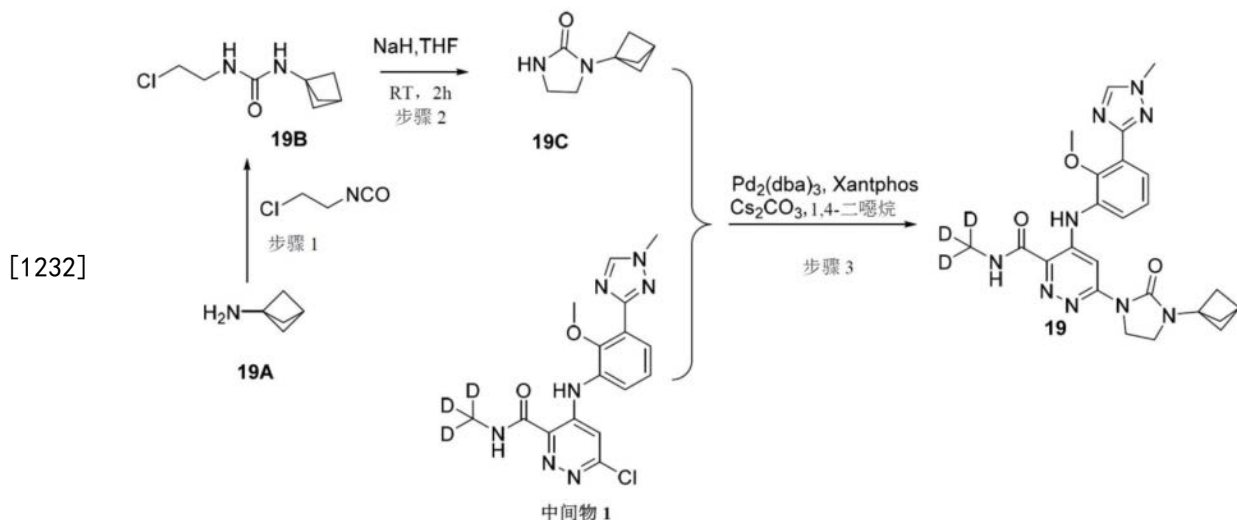
[1228] 向T177B (0.5g, 2.63mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.21g, 5.26mmol), 接着将其在室温下搅拌2h。用水 (20mL) 淬灭且用EtOAc (30mL×2) 萃取。合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到呈无色油状的标题产物 (18C) (310mg, 76.54%)。LM-MS: $m/z=155.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1229] 步骤3:6-(3-环戊基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1230] 向中间物1 (60mg, 0.16mmol) 和18C (49mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至110℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中

去除滤液,通过快速色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=97/3)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物实例18(16mg,20.3%)。LM-MS: $m/z=495.3[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.05(s,1H),8.37(s,1H),8.14-8.08(m,2H),7.80(d,1H),7.55(d,1H),7.29(d,1H),4.41-4.32(m,1H),4.31-4.25(m,2H),4.00(s,3H),3.82(s,3H),3.57-3.45(m,2H),1.88-1.82(m,2H),1.74-1.69(m,2H),1.66-1.50(m,4H)。

[1231] 实例19:6-[3-(3-双环[1.1.1]戊基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1233] 步骤1:1-(3-双环[1.1.1]戊基)-3-(2-氯乙基)脲

[1234] 向双环[1.1.1]戊-3-胺(0.5g,4.2mmol)于乙腈(20mL)中的溶液中添加1-氯-2-异氰酯基-乙烷(0.44g,4.2mmol),接着将其在室温下搅拌2小时,进行固体沉淀,过滤,得到呈白色固体状的所需产物实例19B(0.5g,63%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。LM-MS: $m/z=189.1[M+H]^+$

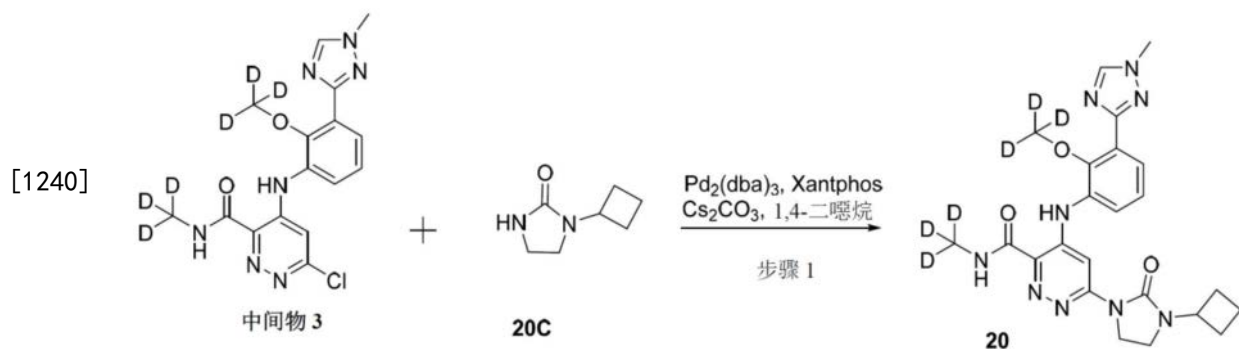
[1235] 步骤2:1-(3-双环[1.1.1]戊基)咪唑烷-2-酮

[1236] 向19B(0.5g,2.7mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(0.13g,5.3mmol),接着将其在室温下搅拌2h。用水(20mL)淬灭且用EtOAc(30mL×2)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(EtOAc/PE=1/1)纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例T202C(0.35g,产率:87%)。

[1237] 步骤3:6-[3-(3-双环[1.1.1]戊基)-2-氧代基-咪唑烷-1-基]-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺

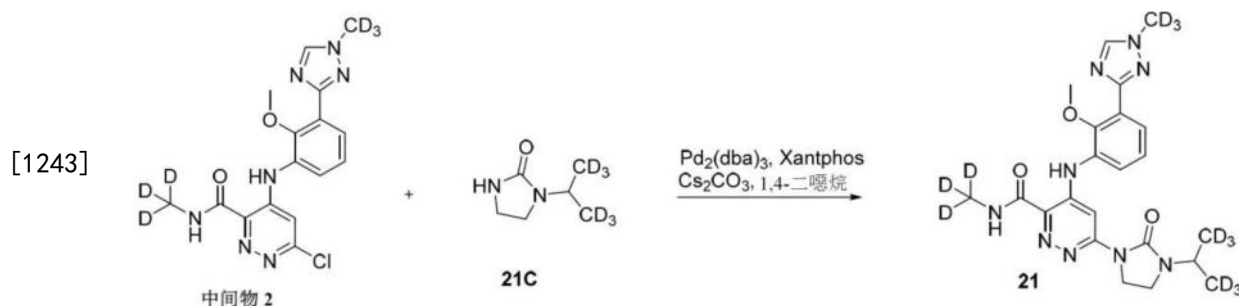
[1238] 向中间物1(170mg,0.451mmol)和19C(103mg,0.677mmol)于1,4-二噁烷(8mL)中的溶液中添加碳酸铯(293mg,0.902mmol)、Pd₂(dba)₃(123.8mg,0.135mmol)和xantphos(155mg,0.27mmol)。将混合物用N₂脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物实例19(55mg,产率:39%)。LM-MS: $m/z=493.3[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 10.94(s,1H),8.30(s,1H),8.12(d,2H),7.78(dd,1H),7.54(dd,1H),7.28(d,1H),4.24-4.15(m,2H),4.00(s,3H),3.81(s,3H),3.57-3.46(m,2H),2.48(s,1H),2.13(s,6H)。

[1239] 实例20:6-(3-环丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-2-(三氘甲氧基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1241] 向中间物3 (60mg, 0.16mmol) 和20C (45mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例20 (6mg, 产率:8%)。LM-MS: $m/z=484.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.85 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.27 (d, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.27-4.11 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.26-2.03 (m, 4H), 1.70 (dt, 2H)。

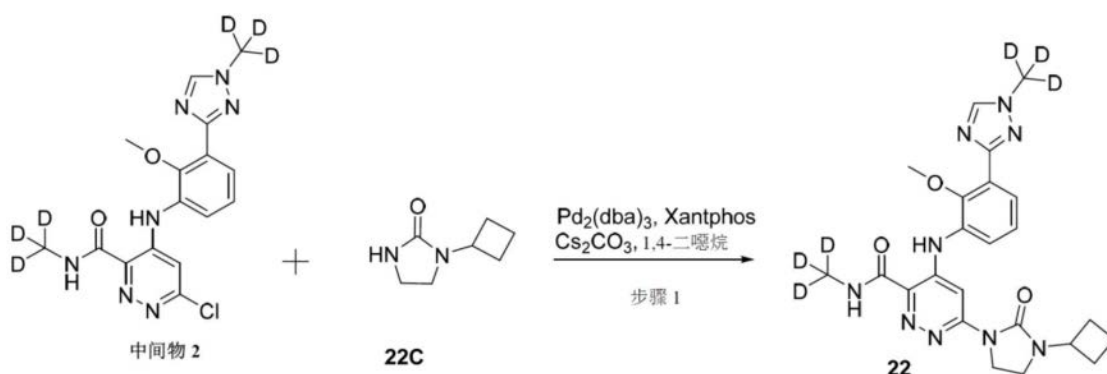
[1242] 实例21: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺



[1244] 向中间物2 (200mg, 0.527mmol) 和21C (141mg, 1.05mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (342mg, 1.05mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (144.6mg, 0.158mmol) 和xantphos (182.6mg, 0.316mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例21 (60mg, 产率:24%)。LM-MS: $m/z=478.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 11.04-10.91 (m, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 3H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.53-3.44 (m, 2H)。

[1245] 实例22: 6-(3-环丁基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[2-甲氧基-3-[1-(三氘甲基)-1,2,4-三唑-3-基]苯胺基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺

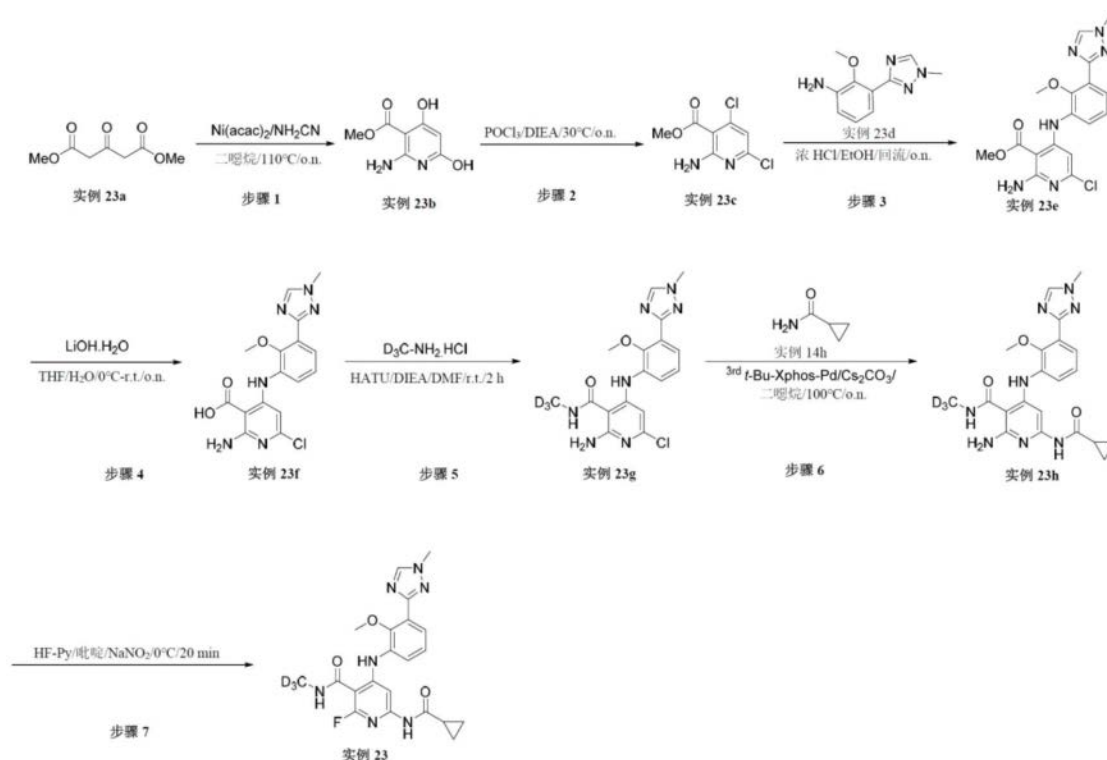
[1246]



[1247] 向中间物2 (60mg, 0.16mmol) 和22C (45mg, 0.32mmol) 于1,4-二噁烷 (8mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (100mg, 0.32mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.048mmol) 和xantphos (46mg, 0.08mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱 (PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3) 以得到呈黄色固体状的所需产物实例22 (6mg, 产率: 8%)。LM-MS: $m/z = 484.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.97 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.29-4.21 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H)。

[1248] 实例23:

[1249]



[1250] 步骤1: 实例23b

[1251] 向3-氧代基戊二酸二甲酯 (5.0g, 28.7mmol) 和 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (738mg, 2.87mmol) 于二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{-CN}$ (3.6g, 86.2mmol)。在110℃下搅拌混合物过夜。将反应物冷却至室温。过滤混合物且收集滤饼, 用MeOH (20mL) 洗涤且在真空中浓缩, 得到呈黄色固体状的所需产物实例23b (3.0g, 56.6% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 185.0$

[1252] 步骤2: 实例23c

[1253] 在0℃下向实例23b (2.5g, 13.58mmol) 于 POCl_3 (15mL) 中的溶液中添加DIEA (2mL),

将其加热至30℃且搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。在0℃下添加H₂O (15mL) 和MeOH (3mL) , 将其在室温下搅拌1小时。过滤混合物且通过过滤收集滤液, 得到呈黄色固体状的实例23c (1.5g, 50.1%产率)。LCMS [M+1]⁺=221.0

[1254] 步骤3:实例23e

[1255] 向实例23c (1.2g, 5.42mmol) 和实例23d (1.21g, 5.96mmol) 于EtOH (30mL) 中的溶液中添加浓HCl (5mL) , 且将溶液加热至回流后维持过夜。在真空中浓缩反应物。将残余物溶解于EtOAc (100mL) 和H₂O (50mL) 中, 且用饱和NaHCO₃将pH调节至约8。分离有机层并且浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=30/1) 来纯化残余物, 得到呈黄色固体状的产物实例23e (700mg, 33.1%产率)。LCMS [M+1]⁺=389.1

[1256] 步骤4:实例23f

[1257] 向在0℃下冷却的实例23e (690mg, 1.78mmol) 于THF (30mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (112mg, 2.67mmol) 且将溶液在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。将残余物溶解于H₂O (50mL) 中, 用HCl (2mol/L) 调节至pH约4, 且用EtOAc (100mL) 萃取。浓缩有机层, 得到呈黄色固体状的粗产物实例23f (750mg, 100%粗产率)。LCMS [M+1]⁺=375.2

[1258] 步骤5:实例23g

[1259] 向实例23f (500mg, 1.33mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加DIEA (515mg, 3.99mmol) 、HATU (610mg, 1.60mmol) 和CD₃-NH₂·HCl (110mg, 1.59mmol) , 且将溶液在室温下搅拌2h。反应物用EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (10mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=30/1) 来纯化残余物, 得到呈淡黄色固体状的产物实例14g (510mg, 98%产率)。LCMS [M+1]⁺=391.0

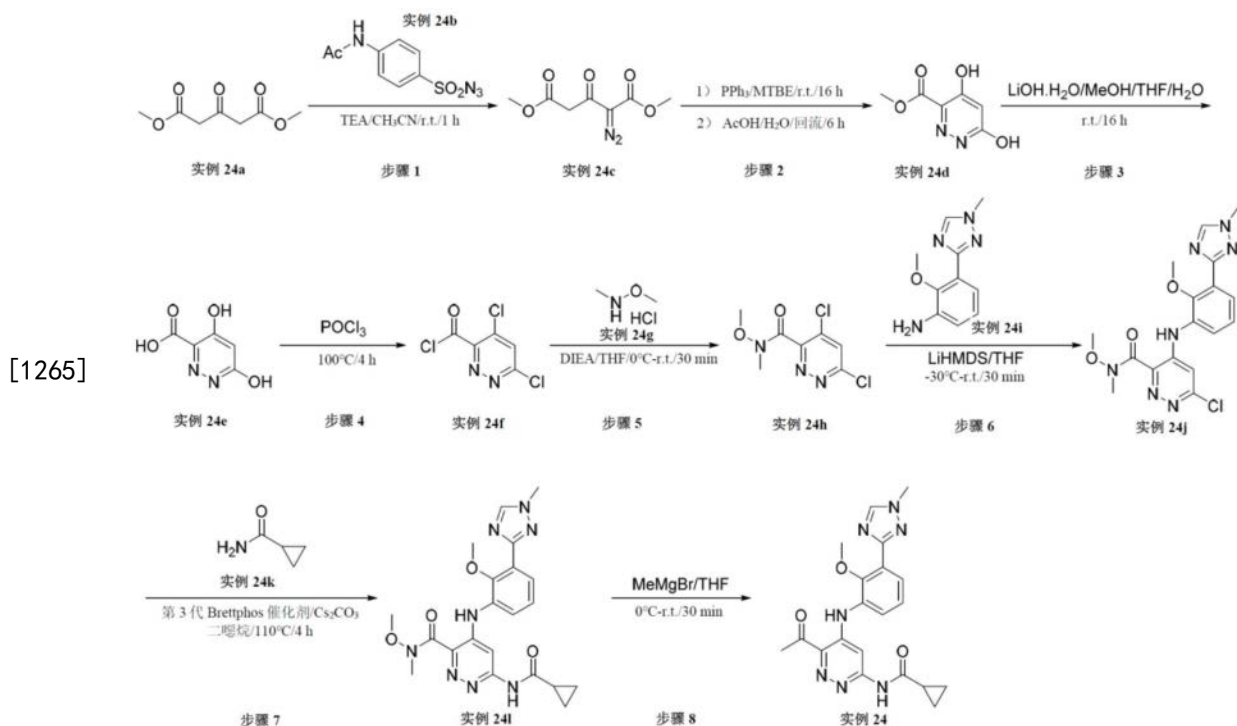
[1260] 步骤6:实例23h

[1261] 向实例23g (500mg, 1.278mmol) 、实例23h (33mg, 1.917mmol) 和Cs₂CO₃ (167mg, 2.55mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物中添加3rdt-Bu-Xphos-Pd (22.5mg, 0.128mmol) 。混合物用N₂脱气三次, 然后加热至100℃且搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。残余物通过制备型HPLC进一步纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例23h (60mg, 54.2%产率)。LCMS [M+1]⁺=440.1。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.29 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.43 (s, 1H) , 7.74 (d, J=6.8Hz, 1H) , 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H) , 7.29 (t, J=7.8Hz, 1H) , 3.94 (s, 3H) , 3.70 (s, 3H) , 1.65-1.80 (m, 1H) , 0.8-0.94 (m, 4H) .

[1262] 步骤7:实例23

[1263] 在0℃下非常缓慢地向实例23h (50mg, 0.11mmol, 1.0当量) 于吡啶 (2.0mL) 中的溶液中添加氢氟吡啶 (70%于吡啶中, 0.5mL) , 接着添加NaNO₂ (10mg, 0.15mmol, 1.4当量) , 且搅拌所得混合物20分钟。在真空中浓缩反应物。残余物通过制备型HPLC纯化, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例23 (13.5mg, 28.1%产率)。LCMS [M+1]⁺=443.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.87 (s, 1H) , 10.29 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.31 (s, 1H) , 7.89 (s, 1H) , 7.61 (dd, J=7.8Hz, J=1.8Hz, 1H) , 7.45 (d, J=8.0Hz, 1H) , 7.24 (d, J=7.8Hz, 1H) , 3.95 (s, 3H) , 3.72 (s, 3H) , 1.95-1.91 (m, 1H) , 0.79-0.77 (m, 4H) .

[1264] 实例24:



[1266] 步骤1:实例24c

[1267] 在0℃下向实例24a (50.00g, 287mmol, 1.0当量) 和TEA (31.9g, 316mmol, 1.1当量) 于CH₃CN (1L) 中的溶液中逐份添加实例24b (70.3g, 293mmol, 1.02当量)。添加后, 将其在室温下搅拌1小时。通过过滤去除固体, 用MTBE冲洗。浓缩滤液, 且接着用MTBE稀释。搅拌浆液30分钟, 过滤且浓缩滤液, 得到呈棕色油状的实例24c (52.47g, 粗物质)。

[1268] 步骤2:实例24d

[1269] 将实例24c (52.47g, 262mmol, 1.0当量) 溶解于MTBE (600mL) 中且添加PPh₃ (68.74g, 262mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌反应溶液16小时, 且接着在真空中浓缩。向残余沉淀物中添加AcOH (500mL) 和H₂O (50mL)。容器配备有冷凝器, 且将混合物加热至回流后维持6小时, 且接着在真空中浓缩。粗产物 (115.0g, 粗物质) 不经纯化即用于下一步骤。

[1270] 步骤3:实例24e

[1271] 向溶解于THF (150mL) /MeOH (50mL) /H₂O (50mL) 中的上一步骤粗产物实例24d (115.0g, 32%纯度, 216mmol, 1.0当量) 中添加LiOH·H₂O (36.3g, 864mmol, 4.0当量) 且将反应混合物在室温下搅拌16。反应完成后, 浓缩MeOH和THF。残余物用H₂O (200mL) 稀释, 且接着用EtOAc (300mL × 3) 萃取。接着用浓HCl将水相的pH调节至3。将水溶液酸化以获得棕色沉淀物, 其通过过滤收集且在真空中干燥, 得到呈黄色固体状的实例24e (31.5g, 93.5%产率)。

[1272] 步骤4:实例24f

[1273] 将实例24e (15.0g, 96.15mmol, 1.0当量) 于POCl₃ (150mL) 中的溶液在100℃下搅拌4h。反应完成后, 将其在真空中浓缩, 得到实例24f (17.4g, 粗物质), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1274] 步骤5:实例24h

[1275] 在0℃下向实例24g (2.30g, 23.70mmol, 2.0当量) 和DIEA (12.23g, 94.79mmol, 8.0当量) 于THF (50mL) 中的溶液中逐滴添加实例24f (2.5g, 11.85mmol, 1.0当量) 于DCM (25mL)

中的溶液。将反应溶液在室温下搅拌30分钟。将反应溶液用EtOAc (100mL) 稀释,用盐水 (80mL×3) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=1/2)纯化残余物,得到呈黄色固体状的产物实例24h (1.8g, 64.4%产率)。LCMS[M+1]⁺=236.2

[1276] 步骤6:实例24j

[1277] 在-30℃下在N₂下向实例24h (700mg, 2.98mmol, 1.0当量) 和实例24i (611mg, 2.98mmol, 1.0当量) 于无水THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (5.96mL, 1M, 2.0当量)。在室温下搅拌反应混合物30分钟。浓缩粗产物且通过硅胶色谱(DCM/MeOH=10/1) 纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例24j (450mg, 37.5%产率)。LCMS[M+1]⁺=404.2。

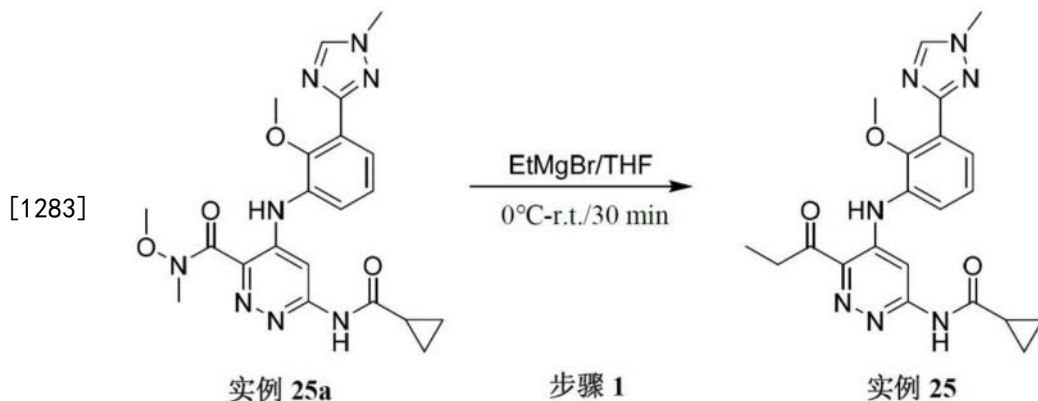
[1278] 步骤7:实例24l

[1279] 向实例24j (450mg, 1.12mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (728mg, 2.23mmol, 2.0当量)、实例24k (285mg, 3.35mmol, 3.0当量) 和3rdt-Bu-Xphos催化剂 (99mg, 0.11mmol, 0.1当量) 且将反应混合物在110℃下在N₂下搅拌4h。反应溶液经浓缩且通过硅胶色谱(DCM/MeOH=10/1) 纯化,得到呈黄色固体状的产物实例24l (320mg, 63.5%产率)。LCMS[M+1]⁺=453.2。

[1280] 步骤5:实例24

[1281] 在0℃下在N₂下向实例24h (120mg, 0.27mmol, 1.0当量) 于THF (3mL) 中的溶液中逐滴添加CH₃MgBr (0.27mL, 3.0M, 3.0当量)。将反应溶液在室温下搅拌30分钟。将反应溶液倒入NH₄Cl饱和水溶液 (10mL) 中,且用DCM (10mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。将粗产物通过制备型HPLC纯化,得到呈灰白色固体状的实例24 (8.8mg, 8.0%产率)。LCMS[M+1]⁺=408.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.09-1.03 (m, 1H), 0.86-0.83 (m, 4H)。

[1282] 实例25:

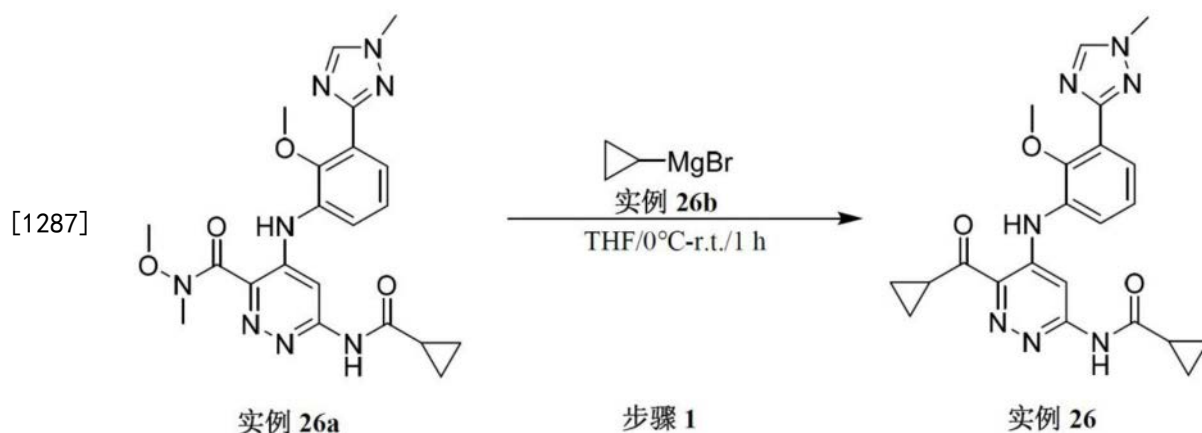


[1284] 步骤1实例25

[1285] 在0℃下在N₂下向实例25a (50mg, 0.11mmol, 1.0当量) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加CH₃MgBr (0.55mL, 1.0M, 5.0当量)。将反应溶液在室温下搅拌30分钟。通过制备型TLC (DCM/MeOH=12/1) 纯化反应溶液以获得粗产物 (27mg) 且通过制备型HPLC (Prep-C18, 5μ M XBridge柱, 19×150mm, Waters; 40% MeCN于水中至50% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱,其中两种溶剂均含有0.1%甲酸) 进一步纯化,得到呈黄色固体 (FA盐) 形式的所需产物实例25 (6.8mg, 14.6%产率)。LCMS[M+1]⁺=422.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H),

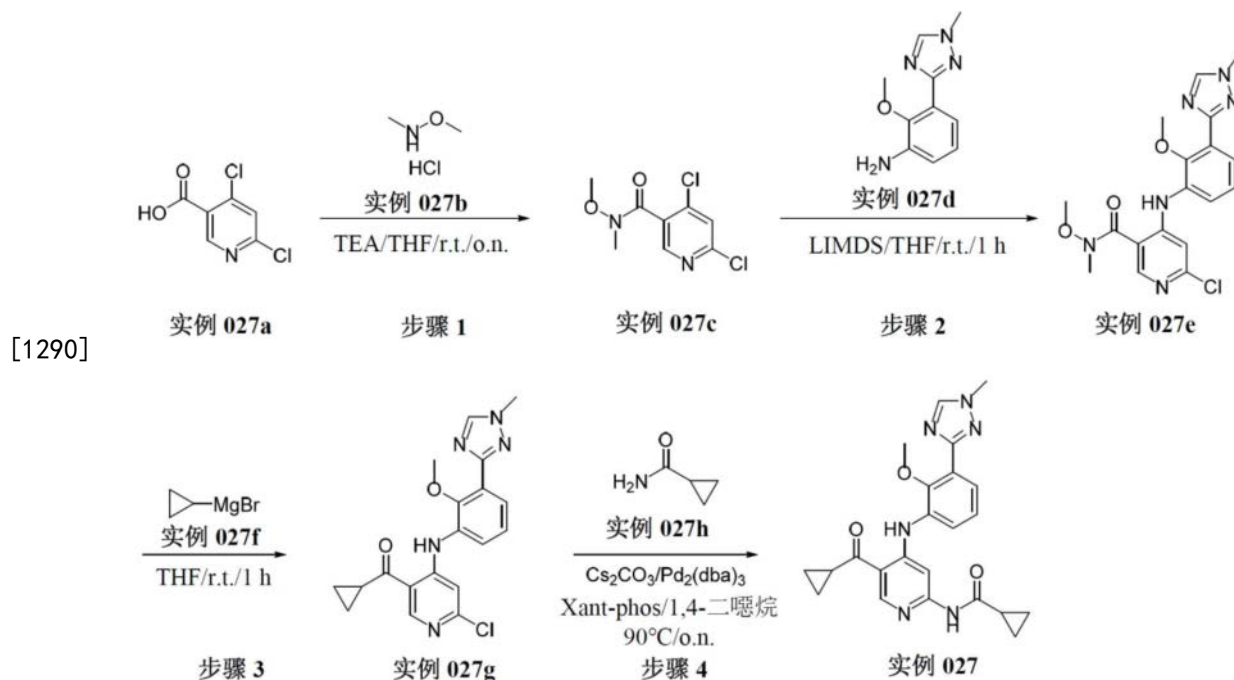
8.58 (s, 1H), 8.48 (br, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.17 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.85-0.81 (m, 4H).

[1286] 实例26:



[1288] 在0℃下在氮气下向实例26a (135mg, 0.3mmol) 于无水THF (10mL) 中的溶液中逐滴添加实例26b (1.2mL, 1M于THF中, 1.2mmol)。在添加(约5min)之后, 将反应混合物在室温下搅拌1h。接着将反应物用MeOH (1mL) 淬灭且在真空中浓缩。通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 来纯化残余物, 得到呈灰白色固体状的产物实例26 (19.5mg, 15%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 434.3$ /. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72-3.69 (m, 4H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.24-1.16 (m, 4H), 0.85-0.82 (m, 4H)。

[1289] 实例27:



[1291] 步骤1:实例027c

[1292] 向实例057a (5g, 21.3mmol) 和实例027b (2.28g, 23.4mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加 Et_3N (3.28g, 31.9mmol) 和EDCI (6g, 31.9mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反

应物混合物用盐水 (60mL) 洗涤, 且用 DCM (60mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩且干燥, 得到呈黄色固体状的实例 027c (4.4g, 95% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 234.9/236.9$

[1293] 步骤2: 实例 027e

[1294] 在 N_2 下向实例 027c (4.4g, 18.7mmol)、实例 027d (CAS: 1609394-10-6, 4.2g, 20.6mmol) 于 THF (20mL) 中的溶液中逐滴添加 LiHMDS (1mol/L, 28mL, 28.05mmol)。在室温下搅拌混合物 1h。将反应混合物用盐水 (60mL) 洗涤, 用 DCM (60mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩, 通过快速 C-18 柱 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN} = 3/1$) 纯化, 得到呈黄色油状的实例 027e (2.4g, 32% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 403.1$

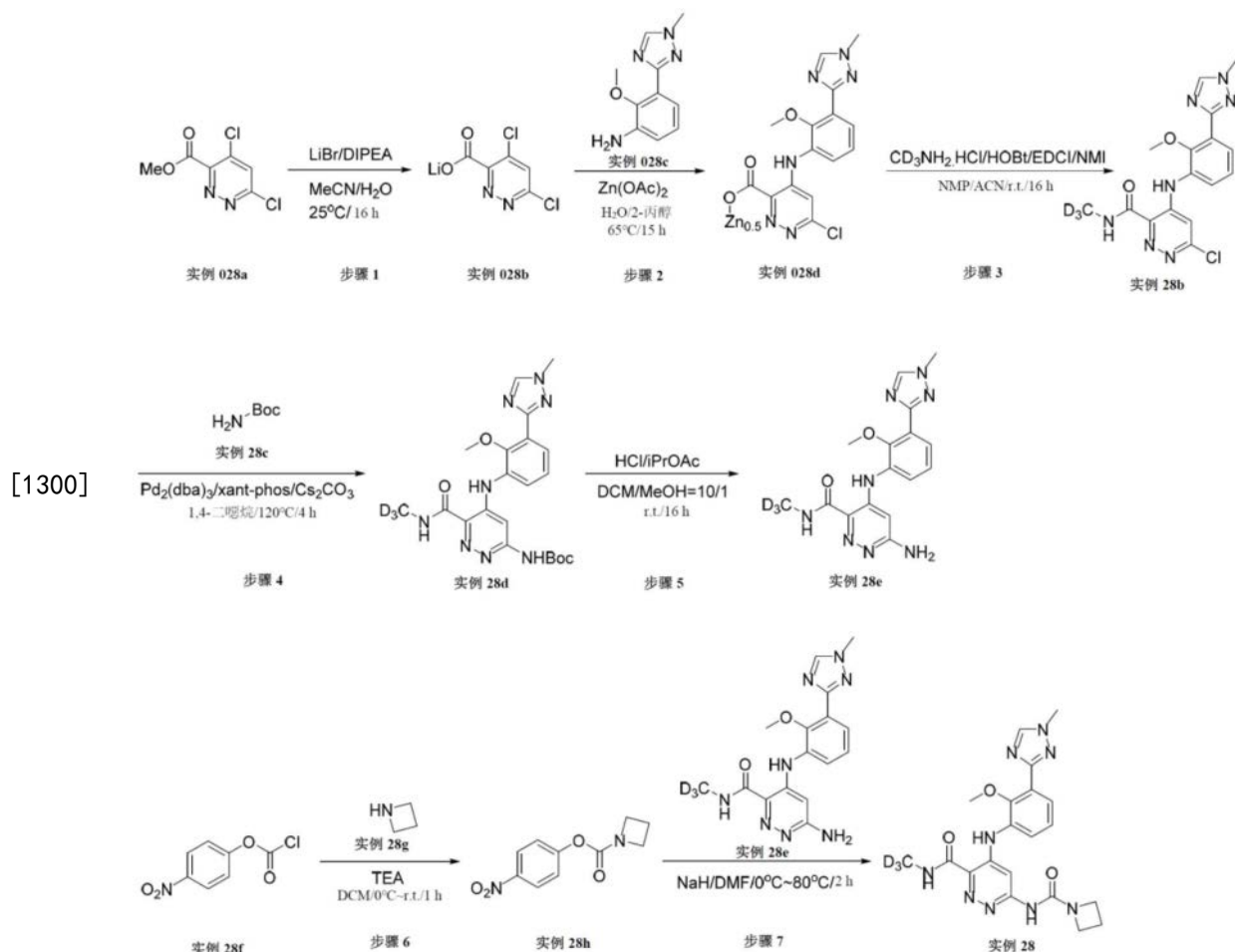
[1295] 步骤3: 实例 027g

[1296] 在 N_2 下向实例 027e (500mg, 1.24mmol) 于 THF (10mL) 中的溶液中一次性添加实例 027f (1mol/L, 10mL, 12.4mmol)。在室温下搅拌混合物 1h。将反应混合物用盐水 (40mL) 洗涤, 且用 EtOAc (40mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩以获得呈黄色固体状的粗产物 (600mg, 粗物质), 其不经进一步纯化即直接用于下一步骤。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 384.1$

[1297] 步骤4: 实例 027

[1298] 向实例 027g (100mg, 0.26mmol)、实例 027h (33.3mg 0.92mmol) 于 1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (127.3mg 0.392mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (23.9mg 0.026mmol) 和 Xant-phos (15.1mg 0.026mmol)。混合物用 Ar 脱气, 加热至 90℃ 且搅拌过夜。将反应混合物用 DCM 稀释且过滤。减压浓缩滤液以去除溶剂, 其通过制备型 HPLC 进一步纯化, 得到呈白色固体状的实例 027 (17.5mg, 15% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 433.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.25 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.54-2.60 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.26-1.29 (m, 2H), 1.04-1.10 (m, 4H), 0.87-0.93 (m, 2H)。

[1299] 实例 28:



[1301] 步骤1:实例028b

[1302] 向实例028a (20g, 96.6mmol) 于MeCN (100mL) 和H₂O (15mL) 中的悬浮液中添加LiBr (25.2g, 289.8mmol)、DIPEA (35.4g, 289.8mmol)。在25℃下搅拌混合物16h。通过过滤分离反应混合物。粗固体用MeCN (25mL) 洗涤, 在45℃下真空干燥, 得到呈淡黄色固体状的实例028b (17.8g, 93%产率)。

[1303] 步骤2:实例028d

[1304] 向实例028b (17.5g, 88.2mmol) 和实例028c (15.0g, 73.5mmol) 于H₂O (90mL) 和2-丙醇 (15mL) 中的悬浮液中添加Zn(OAc)₂ (13.4g, 73.5mmol)。在65℃下搅拌混合物15h。将反应混合物冷却至室温且通过过滤分离。粗固体用水 (45mL) 和THF (45mL) 洗涤。将固体在70℃下真空干燥, 得到呈淡黄色固体状的实例028d (25.2g, 61%产率)。

[1305] 步骤3:实例28b

[1306] 向实例28d (2.0g, 5.10mmol)、CD₃NH₂·HCl (431mg, 6.12mmol) 和NMI (293mg, 3.57mmol) 于NMP/ACN (20mL/20mL) 中的悬浮液中添加HOBt (344mg, 2.55mmol) 和EDCI (1.37g, 7.13mmol)。将混合物在室温下搅拌16h。在冷却至0℃之后, 使混合物在0℃下老化2h。通过过滤分离产物。将湿滤饼用H₂O (20mL), 且接着用ACN (20mL) 洗涤。收集固体且在真空中干燥, 得到呈白色固体状的实例28b (1.1g, 57.3%产率)。LCMS[M+1]⁺=377.0

[1307] 步骤4:实例28d

[1308] 向实例28b (1.1g, 2.92mmol) 和实例28c (512mg, 4.38mmol) 于1,4-二噁烷 (15mL) 中的溶液中添加Pd₂(dba)₃ (267mg, 0.29mmol)、XantPhos (337mg, 0.58mmol) 和Cs₂CO₃ (1.9g,

5.84mmol)。将混合物用氮气脱气3次且在120℃下搅拌4h。将反应物冷却至室温且浓缩。通过硅胶色谱(DCM/MeOH=85/15)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需粗产物实例28d(1.08g,81.2%产率,约35%纯度),其直接用于下一步骤。LCMS[M+1]⁺=458.0

[1309] 步骤5:实例28e

[1310] 向粗实例28d(1.08g,2.36mmol)于DCM/MeOH(10mL)中的溶液中添加6N HCl/iPrOAc(20mL)。在室温下搅拌混合物16h。浓缩所得混合物,且通过硅胶色谱(EtOAc/MeOH=85/15)纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需产物实例28e(240mg,28.4%产率)。CMS[M+1]⁺=358.0

[1311] 步骤6:实例28h

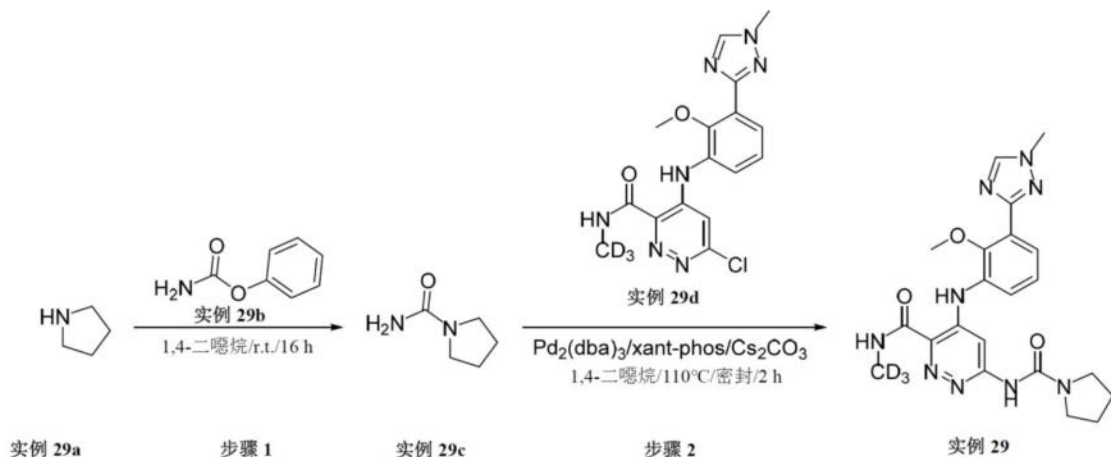
[1312] 在0℃下向实例28g(200mg,3.51mmol)和TEA(709mg,7.02mmol)于DCM(15mL)中的溶液中缓慢添加实例28f(707mg,3.51mmol)于DCM(5mL)中的溶液。接着在室温下搅拌混合物1h。在真空中去除溶剂,且通过硅胶色谱(石油醚/EtOAc=92/8)纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需产物实例28h(470mg,60.4%产率)。LCMS[M+1]⁺=223.0

[1313] 步骤7:实例28

[1314] 在氮气氛围下向NaH(14.5mg,0.36mmol,60%w.t.%于矿物油中)于DMF(1mL)中的冰冷溶液中添加(逐滴)实例28e(35.7mg,0.1mmol)于DMF(1mL)中的溶液。15分钟后,添加实例28h(20.2mg,0.091mmol)于DMF(1mL)中的溶液。5分钟后,去除冷却浴且将反应物升温到80℃且搅拌2h。混合物通过添加水淬灭,通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体状的所需产物实例28(1.1mg,2.8%产率)。LCMS[M+1]⁺=441.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.89(s,1H),9.60(s,1H),9.00(s,1H),8.54(s,1H),8.00(s,1H),7.61(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.49(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.24(t,J=7.8Hz,1H),3.99(t,J=6.4Hz,4H),3.93(s,3H),3.71(s,3H),2.13(p,J=7.6Hz,2H)。

[1315] 实例29:

[1316]



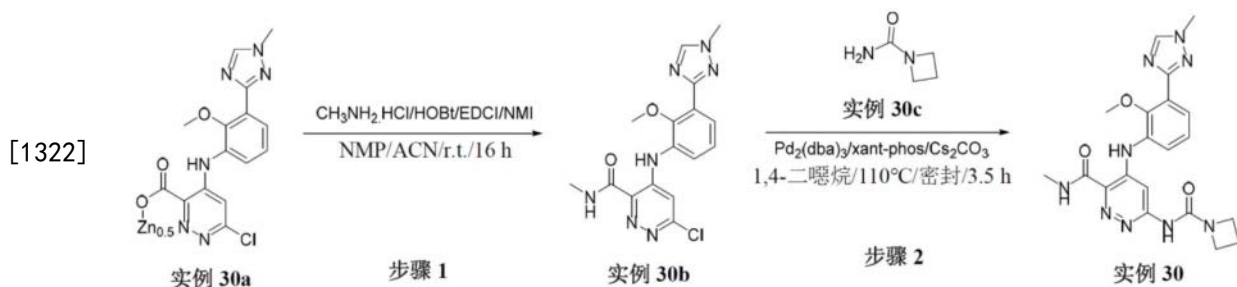
[1317] 步骤1:实例29c

[1318] 将实例29b(1.0g,7.30mmol)于1,4-二噁烷(15mL)中的溶液用实例29a(2mL,24.1mmol)处理且在室温下搅拌16h。反应完成后,浓缩溶剂,且将残余物悬浮于DCM(5mL)中且超声处理。经由过滤收集所得固体,且干燥,得到呈白色固体状的所需产物实例29c(665mg,80%产率)。LCMS[M+1]⁺=115.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ5.62(s,2H),3.18-3.12(m,4H),1.80-1.68(m,4H)。

[1319] 步骤2:实例29

[1320] 向实例29d (50mg, 0.13mmol) 和实例29c (22.7mg, 0.20mmol) 于1,4-二噁烷(1mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12.1mg, 0.013mmol)、XantPhos (15.3mg, 0.026mmol) 和 Cs_2CO_3 (86.5mg, 0.27mmol)。将混合物密封,用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。滤液直接通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例29 (13mg, 21.7% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 455.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.0, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 4H), 1.81 (s, 4H)。

[1321] 实例30:



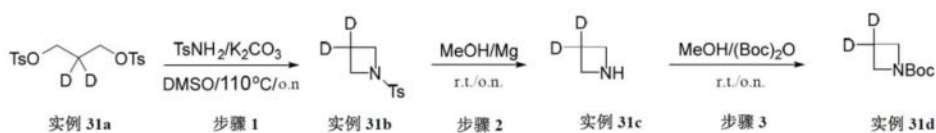
[1323] 步骤1:实例30b

[1324] 向实例30a (1.0g, 2.55mmol)、 $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (206mg, 3.06mmol) 和NMI (146mg, 1.78mmol) 于NMP/ACN (7mL/7mL) 中的悬浮液中添加HOBt (172mg, 1.27mmol) 和EDCI (685mg, 3.57mmol)。在室温下搅拌混合物16h。在冷却至0℃之后,使混合物在0℃下老化2h。通过过滤分离产物。将湿滤饼用 H_2O (10mL), 且接着用ACN (10mL) 洗涤。收集固体且在真空中干燥,得到呈白色固体状的实例30b (417mg, 43.9% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 374.0$

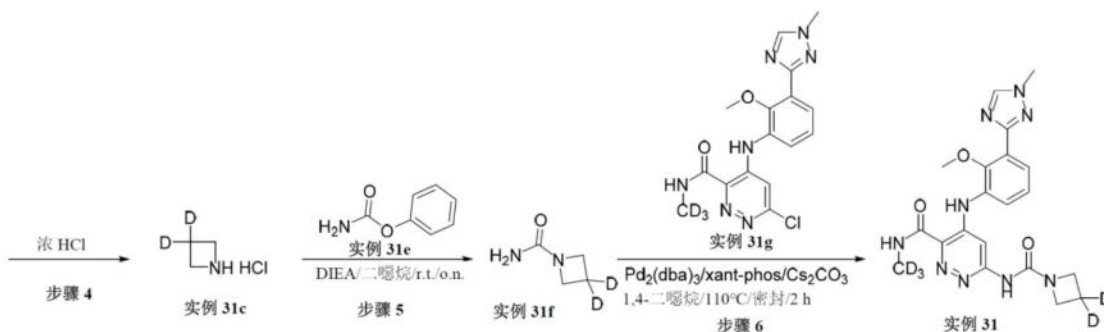
[1325] 步骤2:实例30

[1326] 向实例68b (72mg, 0.19mmol) 和实例30c (23mg, 0.23mmol) 于1,4-二噁烷(2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (17.6mg, 0.019mmol)、XantPhos (22.3mg, 0.038mmol) 和 Cs_2CO_3 (125.5mg, 0.38mmol)。将混合物用氮气脱气3次且在110℃下在密封管中搅拌3.5h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。滤液直接通过制备型HPLC纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例30 (16mg, 19.0% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 438.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.88 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.02 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.98 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.84 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 3H), 2.13 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H)。

[1327] 实例31:



[1328]



[1329] 步骤1:实例31b

[1330] 将实例31a (2.0g, 5.4mmol)、TsNH₂ (1.1g, 6.52mmol)、K₂CO₃ (1.1g, 6.52mmol) 于 MeOH (5mL) 中的溶液在室温下搅拌10分钟,且接着添加含实例31b (1.86g, 13.6mmol) 的无水 DMSO (20mL), 将其在110°下搅拌过夜。当完成时,将反应物冷却至室温,用EtOAc稀释,用水洗涤,且经Na₂SO₄干燥。有机层经浓缩且通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=4/1)纯化,得到呈白色固体状的实例031b (600mg, 52.1%产率)。LCMS [M+1]⁺=214.1。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.73 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.93 (d, J=6.6Hz, 4H), 3.76 (d, J=7.4Hz, 2H), 2.46 (s, 3H)。

[1331] 步骤2:实例31c

[1332] 将Mg (676mg, 28mmol) 于MeOH (5mL) 中的溶液在室温下搅拌10分钟,接着添加含实例31b (600mg, 2.8mmol) 的MeOH (5mL), 且将反应混合物在室温下在密封管中搅拌过夜。添加另外的Mg (676mg, 28mmol), 且将反应混合物在室温下再搅拌6h。过滤混合物,且用MeOH洗涤固体。滤液实例31c直接用于下一步骤。LCMS [M+1]⁺=61.2

[1333] 步骤3:实例31d

[1334] 向实例31c (粗物质于MeOH中) 的溶液中添加 (Boc)₂O (940mg, 5.6mmol), 将其在室温下搅拌过夜。过滤混合物,且用MeOH洗涤固体。向有机层添加额外 (Boc)₂O (940mg, 5.6mmol), 将其在室温下再搅拌4h。反应完成后,浓缩混合物且通过硅胶柱(石油醚/EtOAc=5/1)纯化,得到呈白色固体状的实例031d (500mg, 粗物质, 含有 (Boc)₂O)。LCMS [M+1-56]⁺=104.1。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 3.93 (d, J=6.6Hz, 4H), 1.43 (s, 9H)。

[1335] 步骤4:实例31c

[1336] 将实例31d (500mg, 3.1mmol) 于浓HCl (1mL) 中的溶液在室温下搅拌0.5h。反应完成后,浓缩混合物,得到呈白色固体状的实例31c (200mg, 67.9%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS [M+1]⁺=60.2。

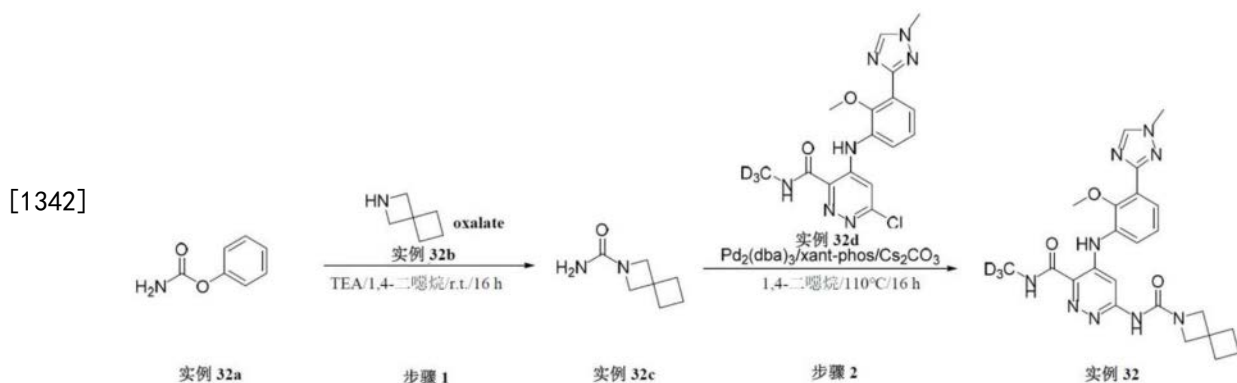
[1337] 步骤5:实例31f

[1338] 向实例31c (200mg, 3.3mmol) 和DIEA (3.3g, 33mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例31e (230mg, 1.67mmol), 将其在室温下搅拌过夜。反应完成后,浓缩混合物,且通过硅胶柱 (DCM/MeOH=10/1) 直接纯化,得到呈无色油状的所需产物实例31f (230mg, 粗物质, 含有DIEA, 67.6%产率)。LCMS [M]⁺=103.2

[1339] 步骤6:实例31

[1340] 向实例31f (200mg, 约50%纯度, 0.5mmol) 和实例31g (188mg, 0.5mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg, 0.05mmol)、XantPhos (30mg, 0.05mmol) 和 Cs_2CO_3 (489mg, 1.5mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 密封, 且在110℃下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈白色固体状的所需产物实例31 (2.2mg, 1%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 442.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

[1341] 实例32:



[1343] 步骤1: 实例32c

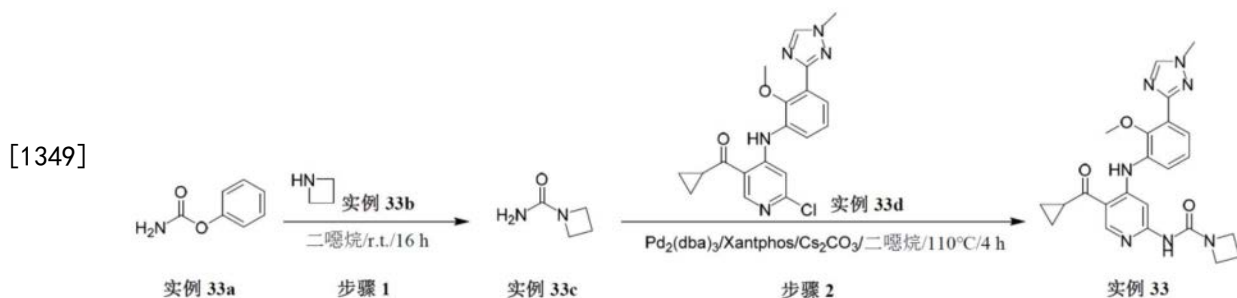
[1344] 将实例32a (300mg, 2.19mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用实例32b (623mg, 3.28mmol) 和TEA (664mg, 6.57mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。完成后, 浓缩混合物, 且将残余物悬浮于DCM (5mL) 中且超声处理。经由过滤收集所得固体, 且干燥, 得到呈白色固体状的所需产物实例32c (226mg, 73.9%产率)。

[1345] LCMS $[\text{M}+1]^+ = 141.0$

[1346] 步骤2: 实例32

[1347] 向实例32d (60mg, 0.16mmol) 和实例32c (26.7mg, 0.19mmol) 于1,4-二噁烷 (0.6mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14.6mg, 0.016mmol)、XantPhos (18.4mg, 0.032mmol) 和 Cs_2CO_3 (104mg, 0.32mmol)。将混合物用氮气脱气3次且在110℃下在密封管中搅拌16h。当完成时, 将反应物冷却至室温且过滤。滤液直接通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例32 (6.6mg, 8.7%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 481.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.87 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 7H), 3.69 (s, 3H), 2.08 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 1.80-1.67 (m, 2H)。

[1348] 实例33:



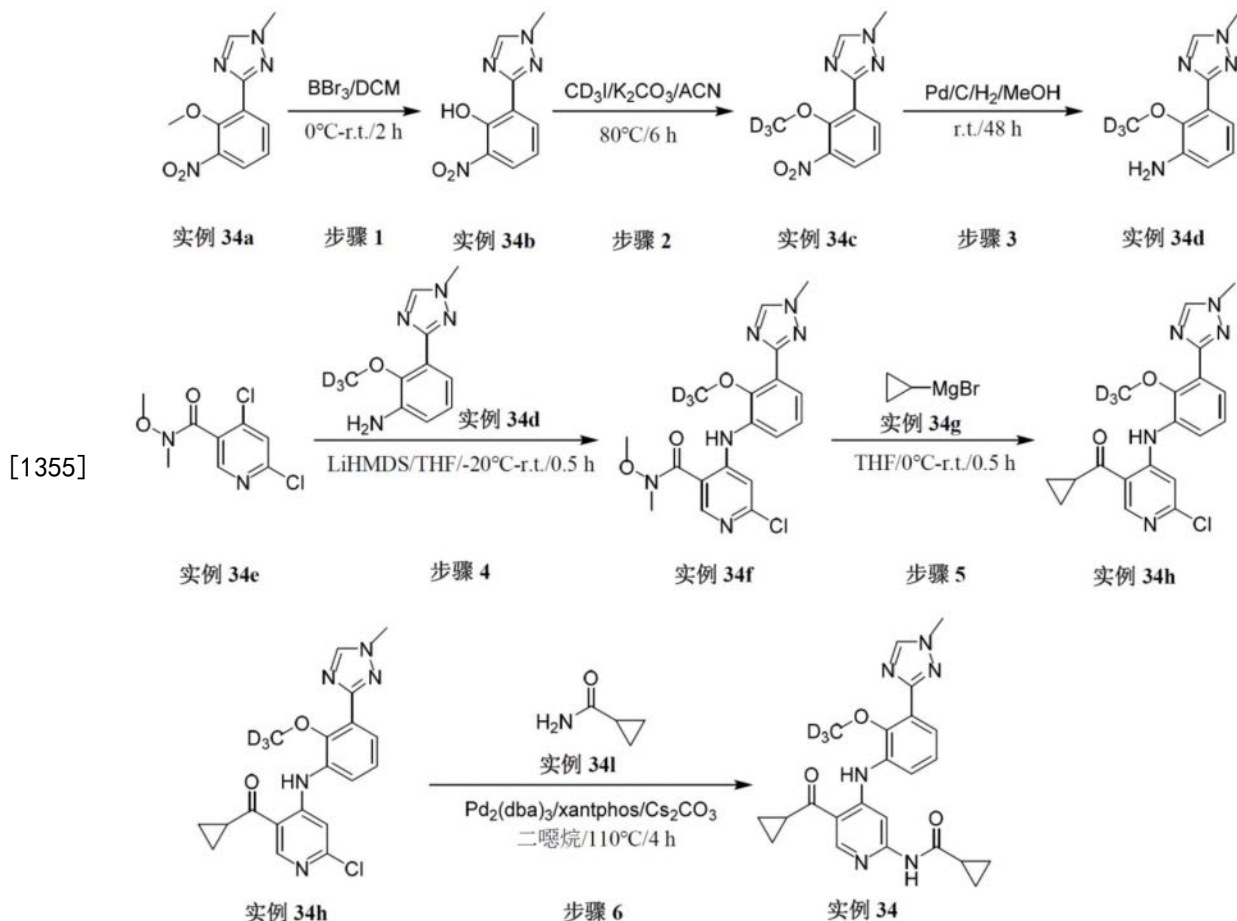
[1350] 步骤1:实例33c

[1351] 向实例33a (500mg, 3.65mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (6ml) 中的溶液中添加实例33b (624mg, 10.95mmol, 3.0当量)。将反应溶液在室温下搅拌16h且浓缩。用DCM处理残余物。通过过滤收集所得固体, 得到呈白色固体状的实例33c (190mg, 52% 产率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ5.72 (brs, 2H), 3.76 (t, J=7.6Hz, 4H), 2.14-2.04 (m, 2H)。

[1352] 步骤2:实例33

[1353] 向实例33d (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 和实例33c (78.0mg, 0.78mmol, 3.0当量) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加Xantphos (30.1mg, 0.05mmol, 0.2当量)、Cs₂CO₃ (169.5mg, 0.52mmol, 2.0当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (26.9mg, 0.03mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。滤出固体且浓缩滤液, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化残余物, 得到呈灰白色固体状的实例33 (43.3mg, 37% 产率)。LCMS [M+1]⁺=448.2。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.00 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62 (dd, J=7.8, 1.6Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.8Hz, 1H), 4.00-3.70 (m, 7H), 3.70 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 2H), 1.12-0.99 (m, 4H)。

[1354] 实例34:



[1356] 步骤1:实例34b

[1357] 在0℃下向实例34a (10.0g, 42.7mmol, 1.0当量) 于DCM (100mL) 中的溶液中逐滴添加BBr₃ (11.8g, 46.9mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌混合物2h。混合物用MeOH (12mL) 淬灭, 用盐水 (50mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 且浓缩, 得到呈橙色固体状的产物实例34b (9.2g, 98%

产率)。LCMS $[M+1]^+ = 221.2$ 。

[1358] 步骤2:实例34c

[1359] 向实例34b (9.2g, 41.8mmol, 1.0当量) 于ACN (184mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (11.6g, 83.6mmol, 2.0当量) 和 CD_3I (7.3g, 50.2mmol, 1.2当量)。在80℃下搅拌反应混合物6h。反应完成后, 浓缩反应混合物, 且通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 2/1) 纯化, 得到呈橙色固体状的产物实例34c (3.9g, 39%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 238.2$ 。

[1360] 步骤3:实例34d

[1361] 在 N_2 保护下向实例34c (3.9g, 16.4mmol, 1.0当量) 于MeOH (78mL) 中的溶液中添加Pd/C (780mg)。将悬浮液在真空中脱气且用 H_2 吹扫三次。将反应混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌48h。滤出固体, 且浓缩滤液。通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc = 1/1) 来纯化残余物, 得到呈灰白色固体状的产物实例34d (1.9g, 56%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 208.2$ 。

[1362] 步骤4:实例34f

[1363] 在-20℃下在 N_2 保护下向实例34e (450mg, 1.91mmol, 1.0当量) 和实例34d (396mg, 1.91mmol, 1.0当量) 于无水THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (3.8mL, 1M于THF中, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌0.5h, 且接着将二氧化硅添加至混合物且浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH = 20/1) 来纯化残余物, 得到呈黄色固体状的产物实例34f (450mg, 58%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 406.2$ 。

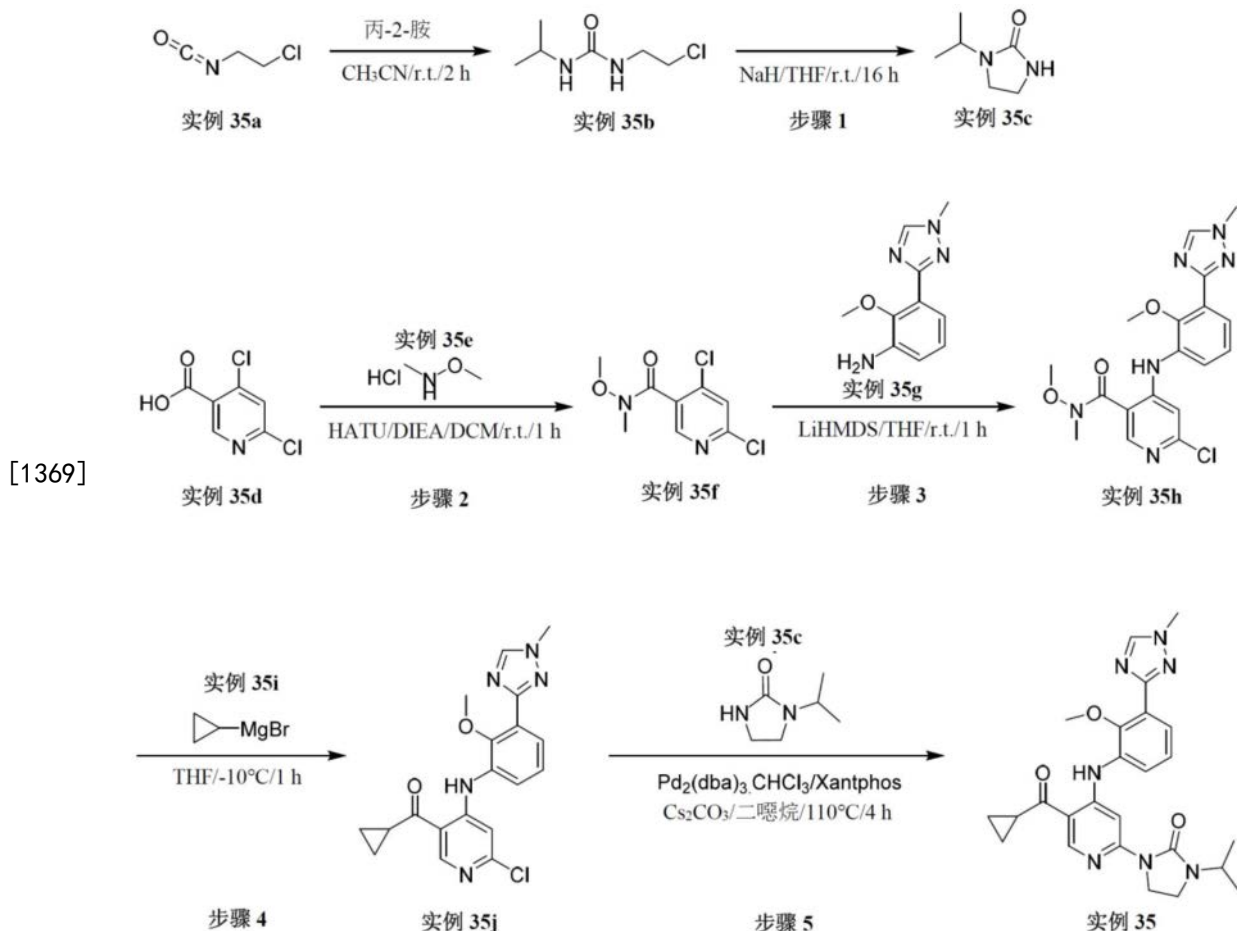
[1364] 步骤5:实例34h

[1365] 在0℃下在 N_2 保护下向实例34f (200mg, 0.49mmol, 1.0当量) 于THF (4mL) 中的溶液中逐滴添加实例34g (3.0mL, 1.0M于THF中, 6.0当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将反应物倒入饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 中且用EtOAc (15mL × 3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH = 20/1) 来纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例34h (160mg, 84%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 387.1$ 。

[1366] 步骤6:实例34

[1367] 向实例34h (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (169mg, 0.52mmol, 2.0当量)、实例34i (66mg, 0.77mmol, 3.0当量)、Xantphos (30mg, 0.05mmol, 0.2当量) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (27mg, 0.03mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 纯化, 得到呈黄色固体状的产物实例34 (30.9mg, 27%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 436.2$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 4H), 0.81 (d, J = 6.4Hz, 4H)。

[1368] 实例35:



[1370] 步骤1:实例35c

[1371] 在0℃下向实例35a (10.0g, 94.79mmol, 1.0当量) 于CH₃CN (50mL) 中的溶液中添加丙-2-胺 (5.59g, 94.79mmol, 1.0当量)。在室温下搅拌反应溶液2h。通过过滤收集所得固体, 得到呈白色固体状的实例35b (8.07g)。在0℃下将固体溶解于THF (150mL) 中, 接着逐份NaH (5.83g, 60%于矿物油中, 145.8mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌混合物16h。反应物用H₂O淬灭且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 且浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=30/1) 来纯化粗产物, 得到呈白色固体状的所需产物实例35c (3.50g, 29%产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃-d) δ5.07 (s, 1H), 4.21-4.06 (m, 1H), 3.38 (s, 4H), 1.13 (d, J=6.6Hz, 6H)。

[1372] 步骤2:实例35f

[1373] 向实例35d (10.0g, 52.08mmol, 1.0当量) 于DCM (200mL) 中的溶液中添加DIEA (33.59g, 260.4mmol, 5.0当量) 和HATU (23.75g, 62.50mmol, 1.2当量)。在搅拌30分钟之后, 将实例35e (6.09g, 62.50mmol, 1.2当量) 添加至溶液中。在室温下搅拌反应溶液1h。反应完成后, 去除溶剂且通过硅胶色谱 (石油醚/EtOAc=3/1) 纯化粗物质, 得到呈黄色固体状的所需产物实例35f (11.5g, 94.0%产率)。LCMS [M+1]⁺=235.0。

[1374] 步骤3:实例35h

[1375] 在-15℃下在N₂下向实例35f (5.0g, 21.28mmol, 1.0当量) 和实例35g (4.36g, 21.28mmol, 1.0当量) 于THF (100mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (42.55mL, 1M于THF中, 2.0当量)。在室温下搅拌反应溶液1h。且接着将二氧化硅添加至混合物中且浓缩。通过硅胶色

谱(DCM/MeOH=50/1)来纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需产物实例35h(4.02g,46.9%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 403.2$ 。

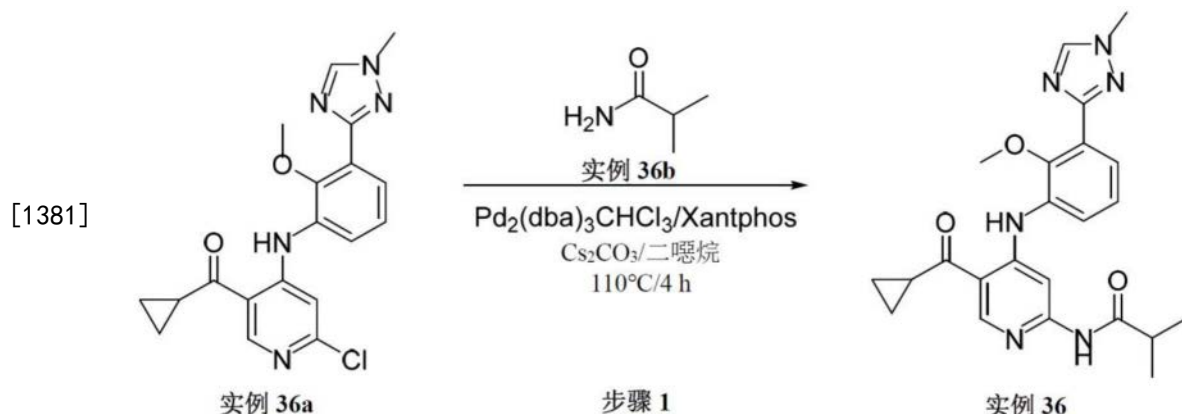
[1376] 步骤4:实例35j

[1377] 在-10℃下在N₂下向实例35h(2.0g,4.98mmol,1.0当量)于THF(100mL)中的溶液中逐滴添加实例35i(39.80mL,39.80mmol,1M,8.0当量)。在室温下搅拌反应溶液1h。反应溶液用NH₄Cl饱和水溶液淬灭,且用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,且浓缩。通过硅胶色谱(DCM/MeOH=20/1)来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的所需产物实例35j(1.90g,99.7%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 384.2$ 。

[1378] 步骤5:实例35

[1379] 向实例35j(100mg,0.26mmol,1.0当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加实例70c(100mg,0.78mmol,3.0当量)、Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol,2.0当量)、Xantphos(15mg,0.026mmol,0.1当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃(27mg,0.026mmol,0.1当量)。将反应溶液在110℃下在N₂下搅拌4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)来纯化粗产物,得到呈灰白色固体状的所需产物实例35(31.3mg,25.3%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 476.3$ 。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ10.93(s,1H),9.14(s,1H),8.56(s,1H),8.17(s,1H),7.62(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),7.56(dd,J=8.4Hz,1.6Hz,1H),7.26(t,J=7.8Hz,1H),4.12-3.99(m,3H),3.95(s,3H),3.70(s,3H),3.41(t,J=8.0Hz,2H),3.04-2.91(m,1H),1.17-1.06(m,8H),1.06-0.98(m,2H)。

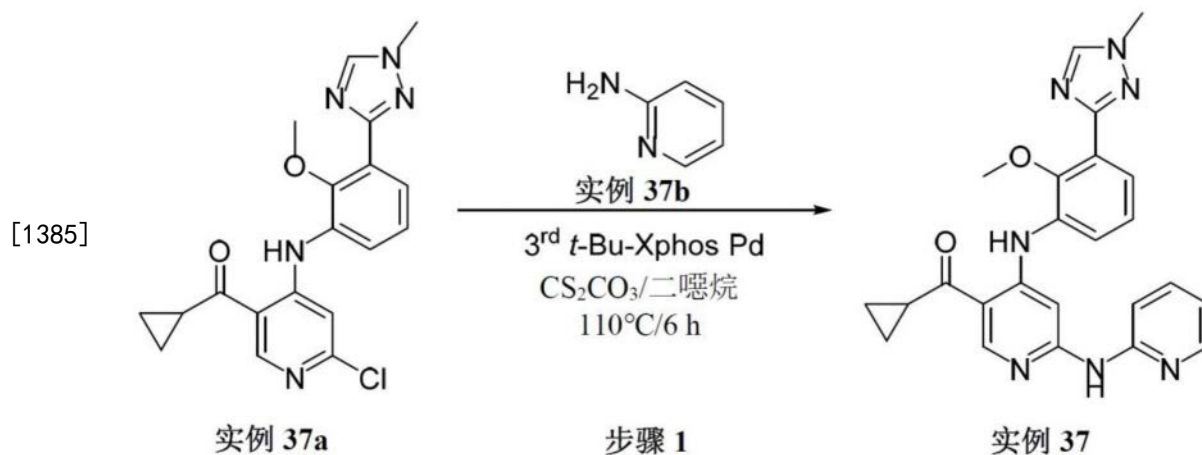
[1380] 实例36:



[1382] 向实例36a(70mg,0.18mmol,1.0当量)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加实例36b(48mg,0.55mmol,3.0当量)、Cs₂CO₃(119mg,0.37mmol,2.0当量)、Xantphos(11mg,0.018mmol,0.1当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃(19mg,0.018mmol,0.1当量)。将反应溶液在110℃下在N₂下搅拌4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=15/1)来纯化粗产物,得到呈灰白色固体状的所需产物实例36(30.9mg,39.0%产率)。

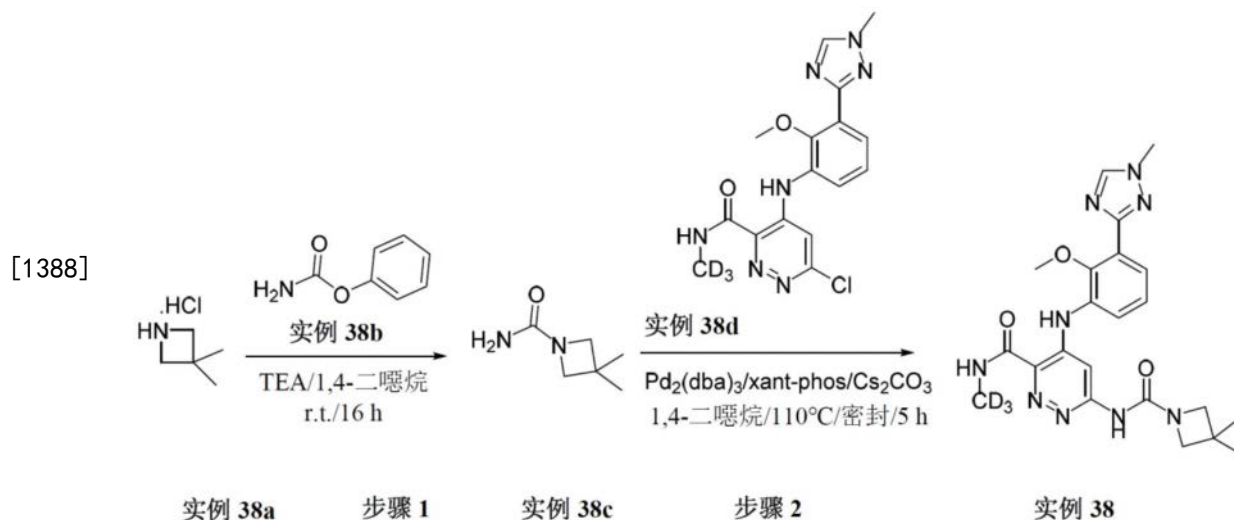
[1383] LCMS $[M+1]^+ = 435.2$ 。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ11.02(s,1H),10.56(s,1H),9.12(s,1H),8.56(s,1H),8.08(s,1H),7.66(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.56(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.29(t,J=7.4Hz,1H),3.95(s,3H),3.70(s,3H),3.06-2.94(m,1H),2.83-2.69(m,1H),1.15-1.08(m,2H),1.08-0.98(m,8H)。

[1384] 实例37:



[1386] 向实例37a (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加实例37b (49mg, 0.52mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol, 2.0当量) 和 3^{rd} t-Bu-Xphos Pd (23mg, 0.026mmol, 0.1当量)。将反应溶液在 110°C 下在 N_2 下搅拌6h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例37 (21.0mg, 18.3%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 442.2$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.60 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.31 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.04-2.91 (m, 1H), 1.14-0.94 (m, 4H)。

[1387] 实例38:



[1389] 步骤1: 实例38c

[1390] 将实例38b (1.13g, 8.2mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液用实例38a (1.0g, 8.2mmol) 和TEA (2.5g, 24.7mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。反应完成后, 浓缩溶液, 且将残余物悬浮于混合溶液 (石油醚/EtOAc=1/1, 10mL) 中, 且超声处理。经由过滤收集所得固体, 干燥以得到呈白色固体状的所需产物实例38c (1.0g, 94.3%产率), 其含有一些TEA.HCl。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 129.0$

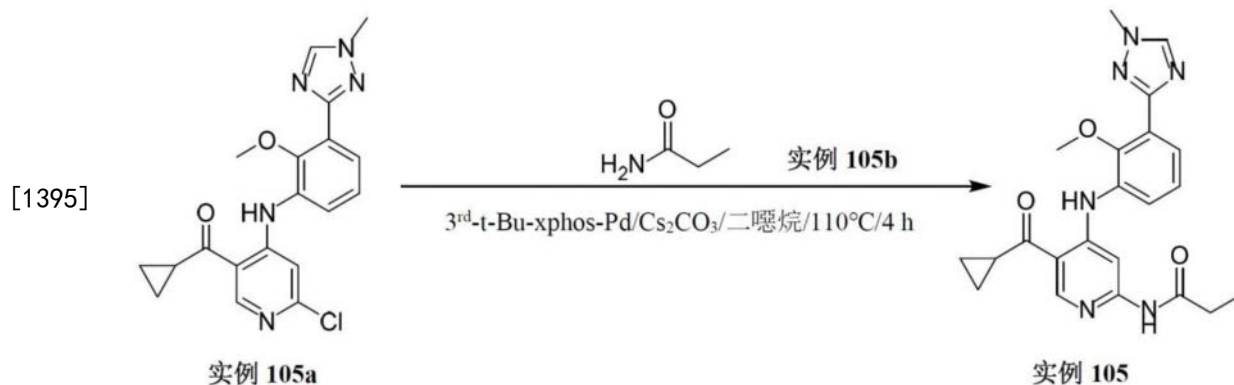
[1391] 步骤2: 实例38

[1392] 向实例38d (250mg, 0.66mmol) 和实例38c (127mg, 0.99mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (60mg, 0.068mmol)、Xantphos (77.5mg, 0.13mmol) 和 Cs_2CO_3 (433mg,

1.32mmol)。将混合物密封,用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌16h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物实例38(116mg,37.4%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 469.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.66 (s, 4H), 1.17 (s, 6H)。

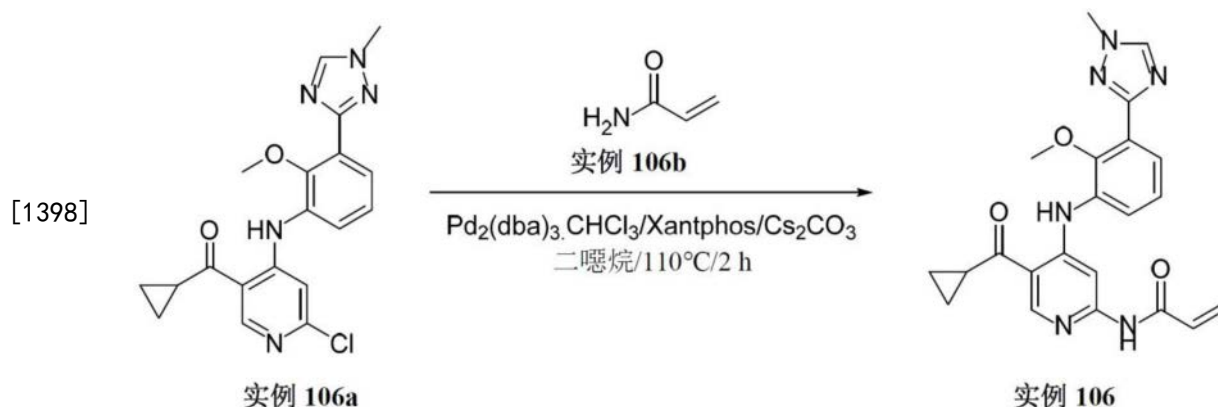
[1393] 如针对实例1-88所描述地合成实例89-104。

[1394] 实例105:



[1396] 向实例105a (100mg, 0.26mmol, 1.0当量)、实例105b (57.0mg, 0.78mmol, 3.0当量)于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (169.5mg, 0.52mmol, 2.0当量) 和 $3^{\text{rd}}\text{-t-Bu-xphos-Pd}$ (26.7mg, 0.03mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。滤出固体且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化残余物,得到呈黄色固体状的实例105 (36.1mg, 33%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 421.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.39 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 1.16-0.96 (m, 7H)。

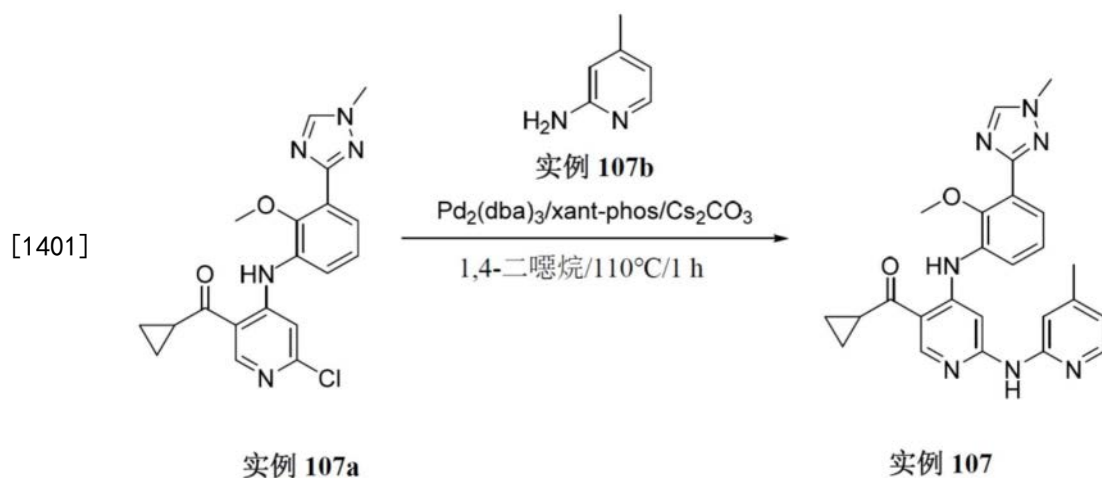
[1397] 实例106:



[1399] 向实例106a (50mg, 0.13mmol, 1.0当量) 和实例106b (13.9mg, 0.20mmol, 1.5当量)于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (84.9mg, 0.26mmol, 2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (13.5mg, 0.013mmol, 0.1当量) 和Xantphos (15.1mg, 0.026mmol, 0.2当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌2h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型HPLC (DCM/MeOH = 25/1) 来纯化粗产物,得到呈白色固体状的所需产物实例106 (5.9mg, 10.8%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 419.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.57

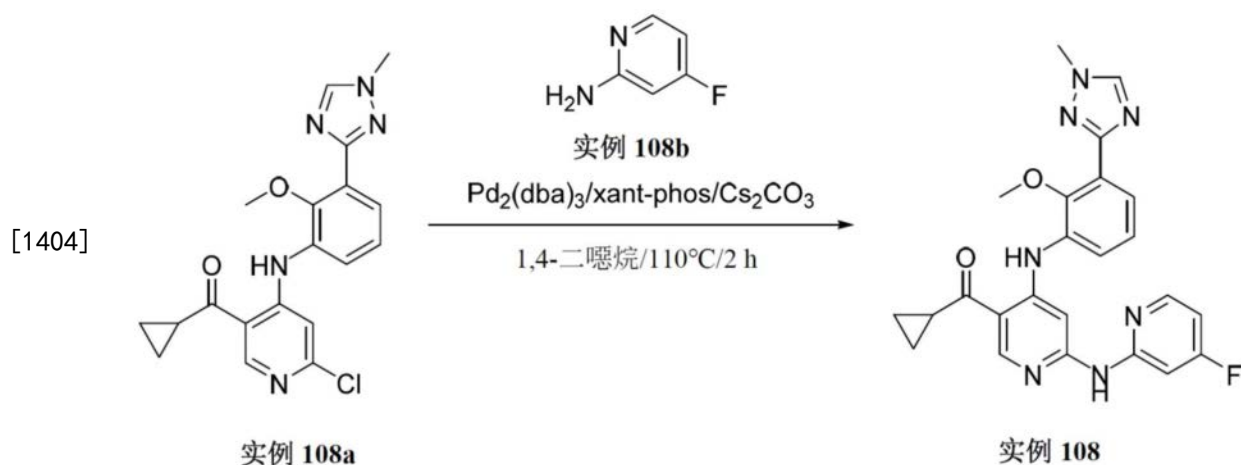
(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.29 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.61 (dd, $J=16.8, 10.2\text{Hz}$, 1H), 6.28 (dd, $J=16.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=11.7\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.15-0.95 (m, 4H).

[1400] 实例107:



[1402] 向实例107a (110mg, 0.29mmol) 和实例107b (93mg, 0.86mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26mg, 0.029mmol)、Xantphos (33mg, 0.057mmol) 和 Cs_2CO_3 (187mg, 0.57mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110°C下搅拌1h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物实例107 (24mg, 18.5%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 456.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.05 (s, 2H), 0.99 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H)。

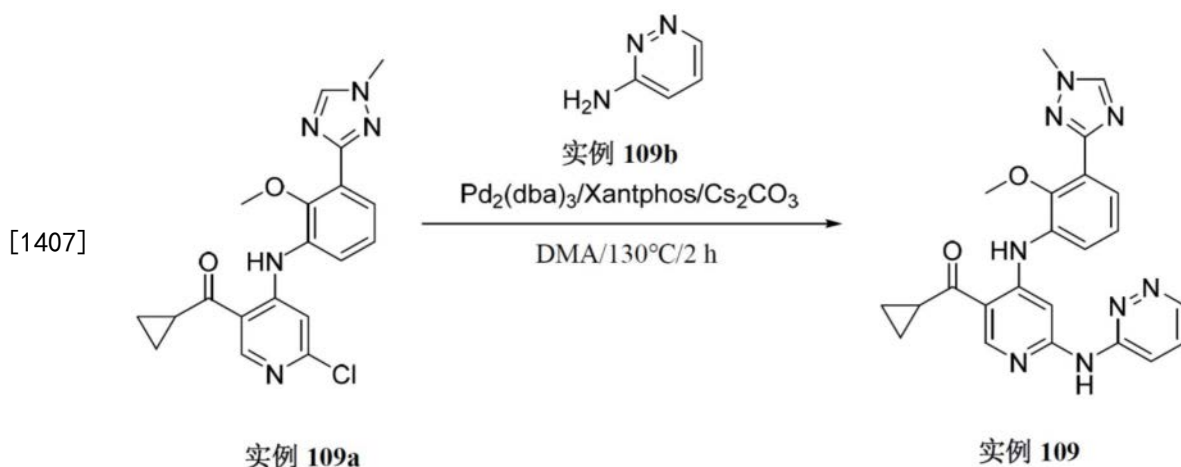
[1403] 实例108:



[1405] 向实例108a (100mg, 0.26mmol) 和实例108b (44mg, 0.39mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110°C下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例108 (18mg, 15.1%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 460.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

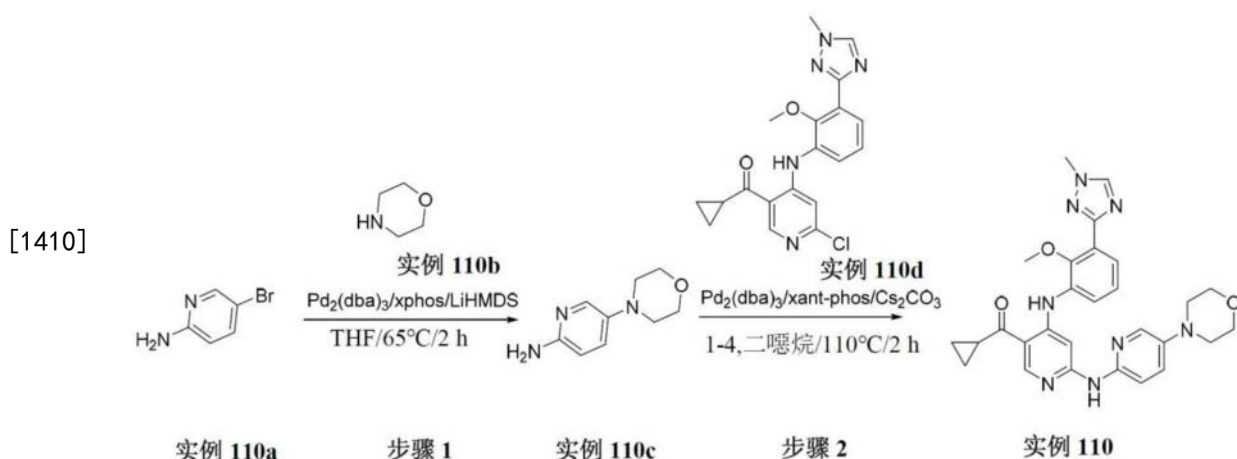
11.01 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (q, J=8.2, 5.8Hz, 3H), 7.28 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (s, 1H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (d, J=7.4Hz, 2H).

[1406] 实例109:



[1408] 向实例109a (100mg, 0.26mmol) 和实例109b (30mg, 0.31mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在130°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈白色固体状的所需产物实例109 (25mg, 21.7%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 443.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (dd, J=12.0, 8.1Hz, 2H), 7.55 (dd, J=9.2, 4.5Hz, 1H), 7.24 (t, J=7.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.95 (t, J=7.4Hz, 1H), 1.06 (d, J=4.1Hz, 2H), 1.00 (d, J=7.4Hz, 2H)。

[1409] 实例110:



[1411] 步骤1: 实例110c

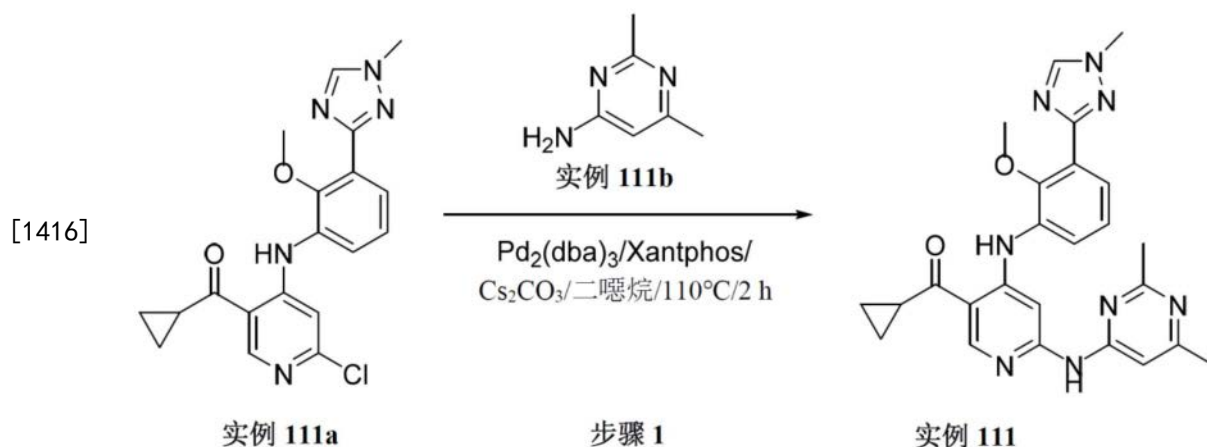
[1412] 向实例110a (1.0g, 5.78mmol)、xphos (551mg, 1.16mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (530mg, 0.58mmol) 和实例110b (2.5g, 28.9mmol) 于THF (12mL) 中的搅拌溶液中添加LiHMDS (32mL, 1.0M于THF中) 且将所得反应物加热至65°C且继续搅拌2h。将反应物倒入水 (100mL) 中且用EtOAc (150mL $\times$ 2) 和DCM (150mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且浓缩, 得到残

余物,其通过在40g硅胶柱(PE/EtOAc=0/100)上进行快速色谱而纯化,得到呈棕色固体状的所需产物实例110c(900mg,87.4%产率)。LCMS[M+1]⁺=180.0

[1413] 步骤2:实例110

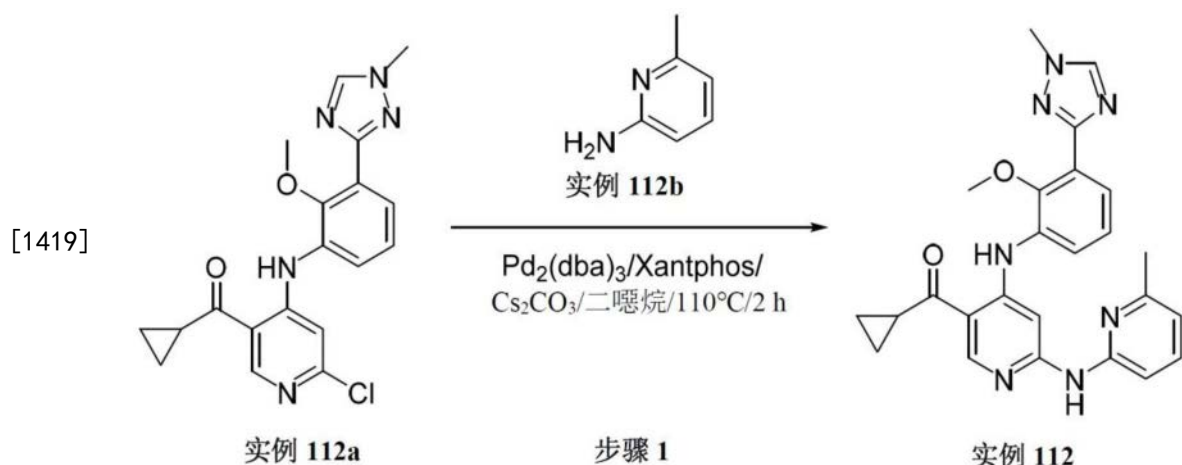
[1414] 向实例110c(70mg,0.39mmol)和实例110d(100mg,0.26mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)、xantphos(30mg,0.052mmol)和Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH(5mL)稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物实例110(22mg,16.1%产率)。LCMS[M+1]⁺=527.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.06(s,1H),9.74(s,1H),9.04(s,1H),8.54(s,1H),7.85(d,J=3.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.65(d,J=8.1Hz,1H),7.57(d,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=9.1Hz,1H),7.39(dd,J=9.1,3.0Hz,1H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),3.93(s,3H),3.72(t,J=4.5Hz,4H),3.69(s,3H),3.04(t,J=4.7Hz,4H),2.92(s,1H),1.04(d,J=4.9Hz,2H),0.97(d,J=7.8Hz,2H)。

[1415] 实例111:



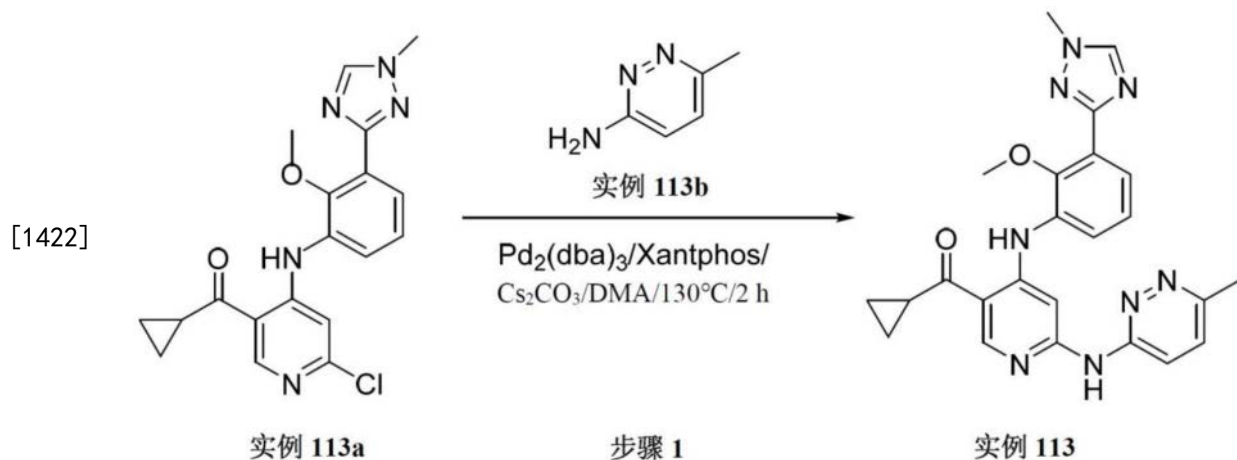
[1417] 将实例111a(100mg,0.26mmol)、实例111b(96mg,0.76mmol)、Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)、Xantphos(8mg,0.013mmol)和Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液在Ar气氛下加热至110℃后维持2h。过滤此混合物且通过制备型HPLC直接纯化,得到呈黄色固体状的实例111(37mg,30.1%产率)。LCMS[M+1]⁺=471.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 11.07(s,1H),10.21(s,1H),9.10(s,1H),8.54(s,1H),8.14(s,1H),7.64(dd,J=13.6,7.9Hz,2H),7.27(t,J=7.9Hz,1H),7.08(s,1H),3.92(s,3H),3.69(s,3H),3.01-2.92(m,1H),2.34(s,3H),2.27(s,3H),1.11-0.96(m,4H)。

[1418] 实例112:



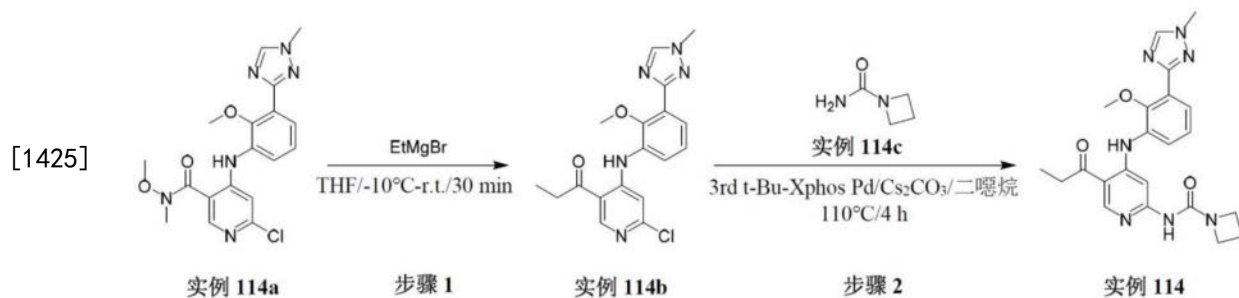
[1420] 将实例112a (100mg, 0.26mmol)、实例112b (80mg, 0.78mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (8mg, 0.013mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液在Ar气氛下加热至110℃后维持2h。过滤此混合物且通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈黄色固体状的实例112 (34mg, 28.6% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 456.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.09-0.94 (m, 4H)。

[1421] 实例113:



[1423] 将实例113a (100mg, 0.26mmol)、实例113b (30mg, 0.26mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (8mg, 0.013mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol) 于DMA (3mL) 中的溶液在Ar气氛下加热至130℃后维持2h。过滤此混合物且通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈黄色固体状的实例113 (13mg, 10.9% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=15.5, 8.4\text{Hz}$, 3H), 7.43 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.94 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.09-0.96 (m, 4H)。

[1424] 实例114:



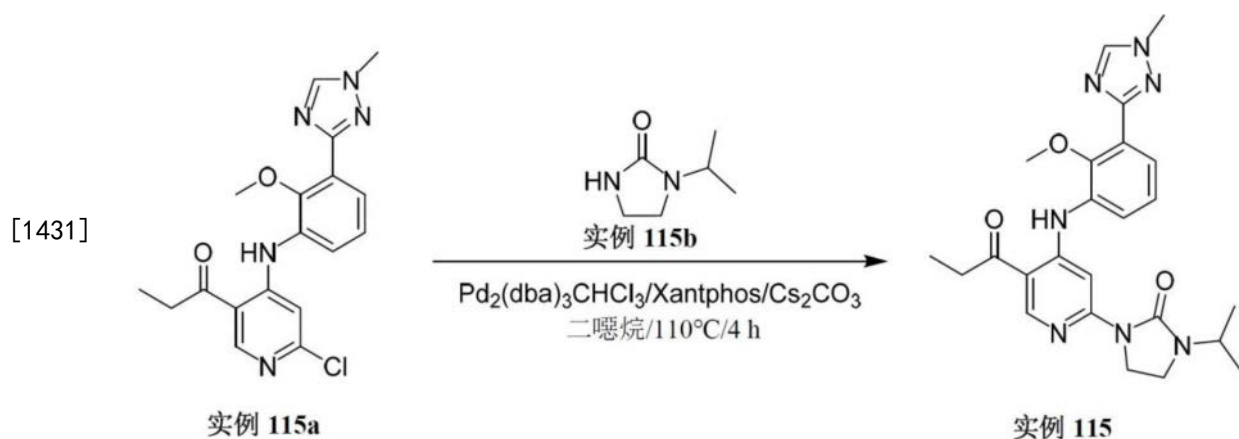
[1426] 步骤1:实例114b

[1427] 在-10℃下向实例114a (500mg, 1.24mmol, 1.0当量)于THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加EtMgBr (9.93mL, 1.0M于THF中, 9.93mmol, 5.0当量)。将反应溶液在室温下搅拌30分钟。在0℃下将反应溶液倒入NH₄Cl (20mL) 的饱和水溶液中,用EtOAc (20mL×3) 萃取,合并的有机层用盐水(20mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用DCM/MeOH (10/1) 洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物实例114b (367mg, 79.5%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 372.3。

[1428] 步骤2:实例114

[1429] 向实例114b (100mg, 0.27mmol, 1.0当量)于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例114c (81mg, 0.81mmol, 3.0当量)、Cs₂CO₃ (175mg, 0.54mmol, 2.0当量)和3rd t-Bu-Xphos Pd (24mg, 0.027mmol, 0.1当量)。将反应物在110℃下在N₂下搅拌4小时。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的所需产物实例114 (43.7mg, 37.3%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 436.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.03 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 7.8, 1.5Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.1Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 7H), 3.73 (s, 3H), 3.10 (q, J = 7.2Hz, 2H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

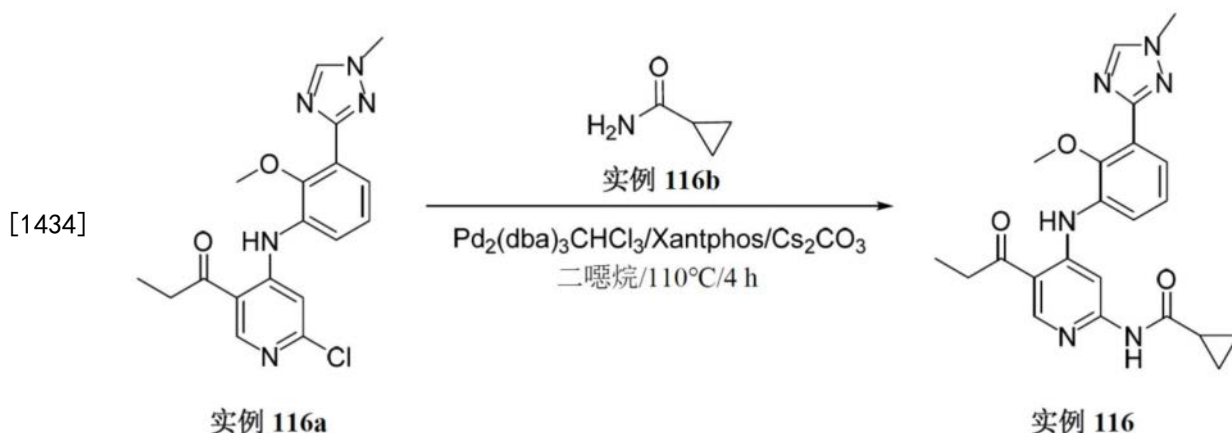
[1430] 实例115:



[1432] 向实例115a (100mg, 0.27mmol, 1.0当量)于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例115b (103mg, 0.81mmol, 3.0当量)、Cs₂CO₃ (175mg, 0.54mmol, 2.0当量)、Xantphos (31mg, 0.054mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (28mg, 0.027mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂下搅拌4h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的所需产物实例115 (40.3mg, 32.3%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 464.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (dd, J =

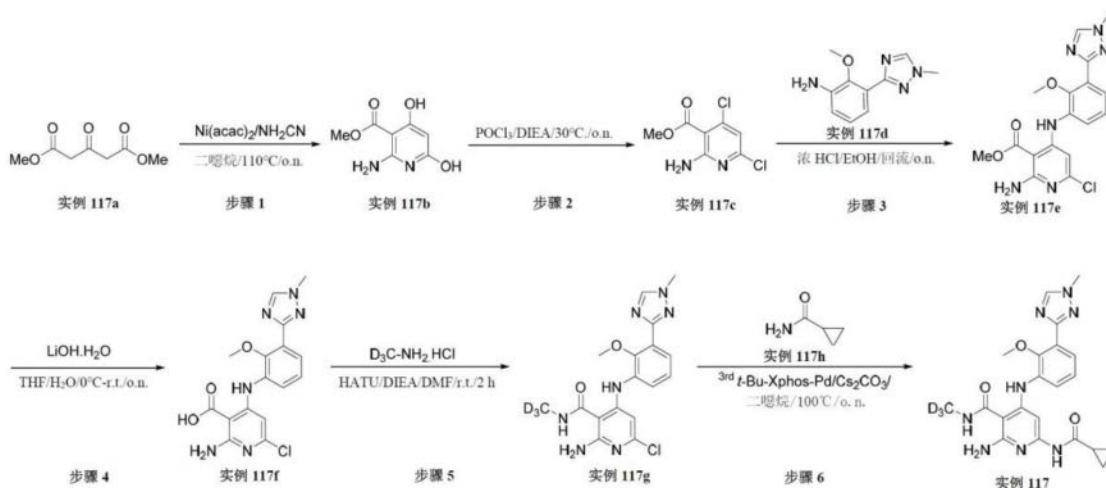
7.8, 1.5Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.09-3.96 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.39 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.10 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.19-1.03 (m, 9H).

[1433] 实例116:



[1435] 向实例116a (100mg, 0.27mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例116b (69mg, 0.81mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (175mg, 0.54mmol, 2.0当量)、Xantphos (31mg, 0.054mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (28mg, 0.027mmol, 0.1当量)。将反应溶液在 110°C 下在 N_2 下搅拌 4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型 TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例116 (40.7mg, 36.0% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=421.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.12 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.79 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 4H)。

[1436] 实例117:



[1438] 步骤1:实例117b

[1439] 向3-氧代基戊二酸二甲酯 (5.0g, 28.7mmol) 和 $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (738mg, 2.87mmol) 于二噁烷 (30mL) 中的溶液中添加 $\text{NH}_2\text{-CN}$ (3.6g, 86.2mmol)。在 110°C 下搅拌混合物过夜。将反应物冷却至室温。过滤混合物且收集滤饼, 用 MeOH (20mL) 洗涤且在真空中浓缩, 得到呈黄色固体状的所需产物实例117b (3.0g, 56.6% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=185.0$

[1440] 步骤2:实例117c

[1441] 在0℃下向实例117b (2.5g, 13.58mmol) 于POCl₃ (15mL) 中的溶液中添加DIEA (2mL), 将其加热至30℃且搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。在0℃下添加H₂O (15mL) 和MeOH (3mL), 将其在室温下搅拌1h。过滤混合物且通过过滤收集滤液, 得到呈黄色固体状的实例117c (1.5g, 50.1%产率)。LCMS [M+1]⁺=221.0

[1442] 步骤3:实例117e

[1443] 向实例117c (1.2g, 5.42mmol) 和实例117d (1.21g, 5.96mmol) 于EtOH (30mL) 中的溶液中添加浓HCl (5mL), 且将溶液加热至回流后维持过夜。在真空中浓缩反应物。将残余物溶解于EtOAc (100mL) 和H₂O (50mL) 中, 且用饱和NaHCO₃将pH调节至约8。分离有机层并且浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=30/1) 来纯化残余物, 得到呈黄色固体状的产物实例117e (700mg, 33.1%产率) LCMS [M+1]⁺=389.11。

[1444] 步骤4:实例117f

[1445] 向在0℃下冷却的实例117e (690mg, 1.78mmol) 于THF (30mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中添加LiOH·H₂O (112mg, 2.67mmol) 且将溶液在室温下搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。将残余物溶解于H₂O (50mL) 中, 用HCl (2mol/L) 调节至pH约4, 且用EtOAc (100mL) 萃取。浓缩有机层, 得到呈黄色固体状的粗产物实例117f (750mg, 100%粗产率)。LCMS [M+1]⁺=375.2

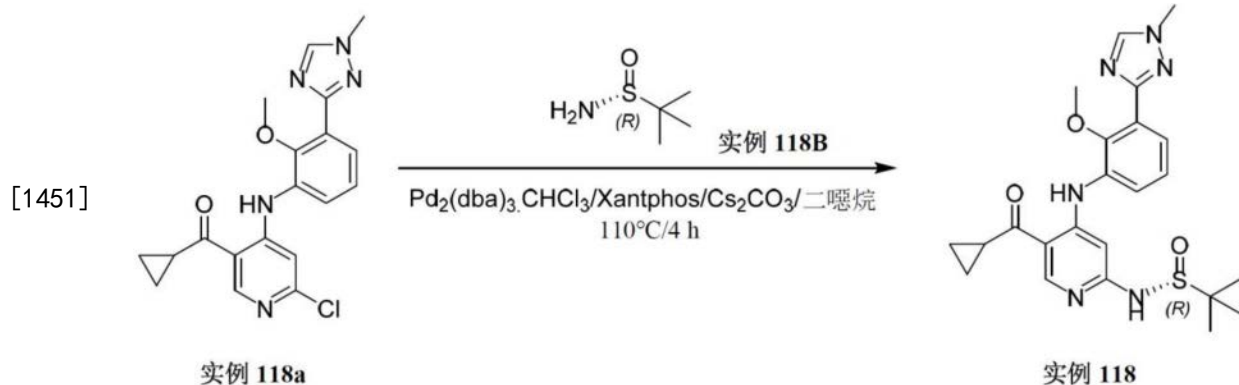
[1446] 步骤5:实例117g

[1447] 向实例117f (500mg, 1.33mmol) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加DIEA (515mg, 3.99mmol)、HATU (610mg, 1.60mmol) 和CD₃-NH₂·HCl (110mg, 1.59mmol), 且将溶液在室温下搅拌2h。反应物用EtOAc (50mL) 稀释, 用盐水 (10mL×3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 且在真空中浓缩。通过硅胶色谱 (DCM/MeOH=30/1) 来纯化残余物, 得到呈淡黄色固体状的产物实例117g (510mg, 98%产率)。LCMS [M+1]⁺=391.0

[1448] 步骤6:实例117

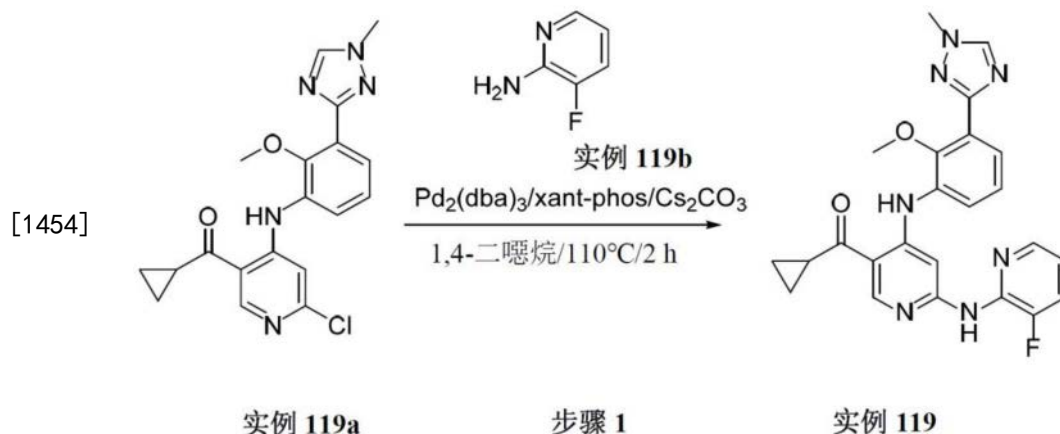
[1449] 向实例117g (500mg, 1.278mmol)、实例117h (33mg, 1.917mmol) 和Cs₂CO₃ (167mg, 2.55mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物中添加3rdt-Bu-Xphos-Pd (22.5mg, 0.128mmol)。混合物用N₂脱气三次, 然后加热至100℃且搅拌过夜。在真空中浓缩反应物。残余物通过制备型HPLC进一步纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例117 (60mg, 54.2%产率)。LCMS [M+1]⁺=440.1。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ9.29 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.65-1.80 (m, 1H), 0.8-0.94 (m, 4H)。

[1450] 实例118:



[1452] 向实例118a (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例118b (95mg, 0.78mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol, 2.0当量)、Xantphos (15mg, 0.026mmol, 0.1当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (27mg, 0.026mmol, 0.1当量)。将反应溶液在 110°C 下在 N_2 下搅拌4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例118 (21.9mg, 17.9%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 469.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.13-1.00 (m, 4H)。

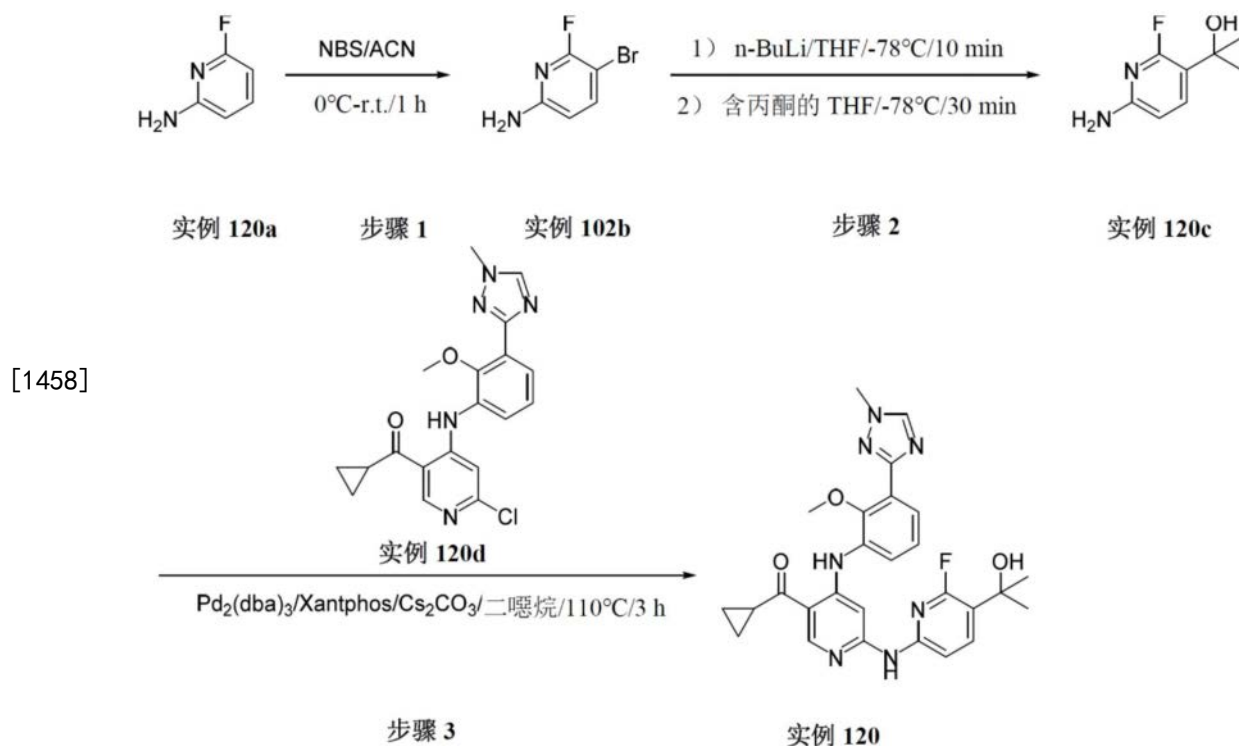
[1453] 实例119:



[1455] 步骤1:实例119

[1456] 向实例119a (100mg, 0.26mmol) 和实例119b (44mg, 0.39mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 110°C 下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈黄色固体状的所需产物实例119 (19.7mg, 16.6%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 460.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (q, $J=8.1, 5.8\text{Hz}$, 2H), 7.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dt, $J=8.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.95 (dt, $J=8.1, 3.7\text{Hz}$, 1H), 1.07 (t, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 0.99 (dd, $J=7.9, 4.5\text{Hz}$, 2H)。

[1457] 实例120:



[1459] 步骤1:实例120b

[1460] 在0℃下在N₂保护下向实例120a (5.37g, 47.9mmol, 1.0当量) 于ACN(250mL) 中的溶液中添加NBS (6.2g, 52.7mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌反应溶液1h, 且接着浓缩混合物。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=5/1) 来纯化残余物, 得到呈白色固体状的产物实例120b (6.8g, 75%产率)。LCMS [M+1]⁺=190.2。

[1461] 步骤2:实例120c

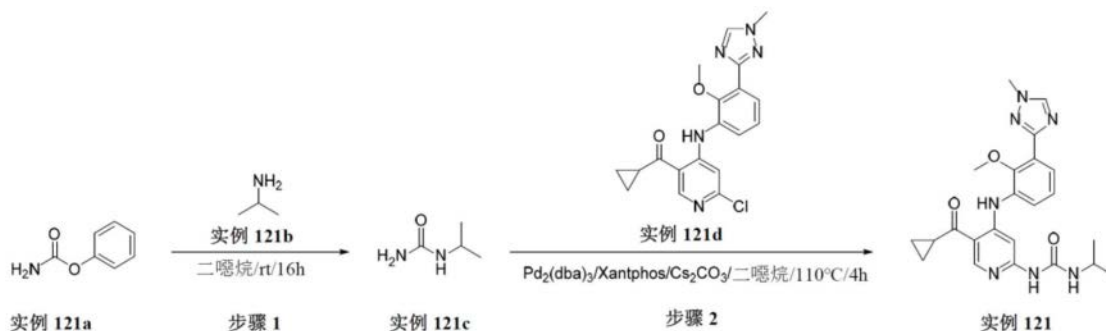
[1462] 在-78℃下在N₂保护下向实例120b (6.0g, 31.4mmol, 1.0当量) 于无水THF (150mL) 中的溶液中逐滴添加n-BuLi (44mL, 2.5M于THF中, 110mmol, 3.5当量)。在相同温度下搅拌混合物5分钟。在-78℃下在N₂保护下逐滴添加含丙酮(18.2g, 314mmol, 10.0当量) 的THF (50mL)。使混合物升温至室温且搅拌30分钟。将反应物倒入至NH₄Cl饱和水溶液(100mL) 中, 且用EtOAc (200mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=5/1) 纯化, 得到呈绿色固体状的产物实例120c (3.5g, 65%产率)。LCMS [M+1]⁺=171.2。

[1463] 步骤3:实例120

[1464] 向实例120d (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (169mg, 0.52mmol, 2.0当量)、实例120c (132mg, 0.77mmol, 3.0当量)、Xantphos (29mg, 0.05mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (31mg, 0.03mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌3h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化粗产物, 得到呈灰白色固体状的产物实例120 (48.4mg, 36%产率)。LCMS [M+1]⁺=518.4。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.97 (dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (dd, J=7.8, 1.5Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 1.46 (s, 6H), 1.16-0.94 (m, 4H)。

[1465] 实例121:

[1466]



[1467] 步骤1:实例121c

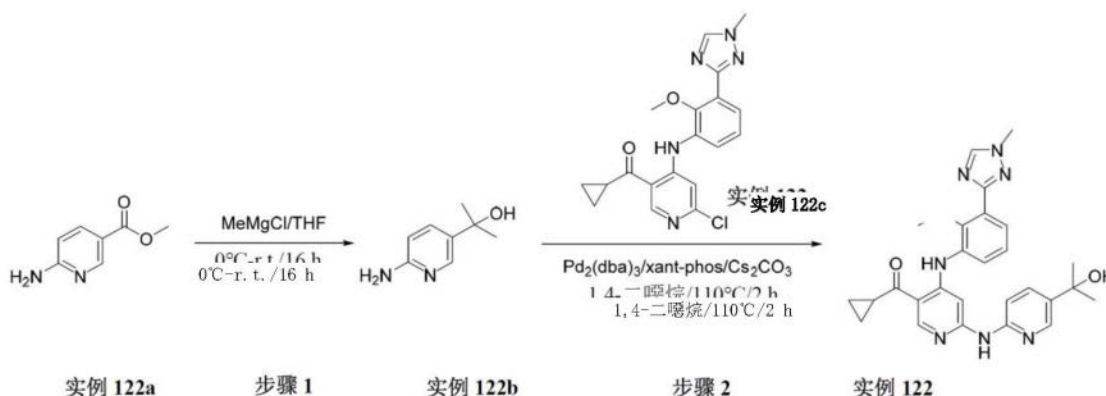
[1468] 向实例121a (200mg, 1.5mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加实例121b (265.5mg, 4.5mmol, 3.0当量)。将反应溶液在室温下搅拌16h且浓缩至干燥。将残余物悬浮于DCM中且超声处理。通过过滤收集所得固体, 得到呈白色固体状的实例121c (57mg, 37%产率)。

[1469] 步骤2:实例121

[1470] 向实例121d (60mg, 0.16mmol, 1.0当量) 和实例121c (49mg, 0.48mmol, 3.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (104.3mg, 0.32mmol, 2.0当量)、Xantphos (17.4mg, 0.03mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (20.7mg, 0.02mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110°C下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例121 (40.1mg, 56%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 450.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 1.16-0.95 (m, 10H)。

[1471] 实例122:

[1472]



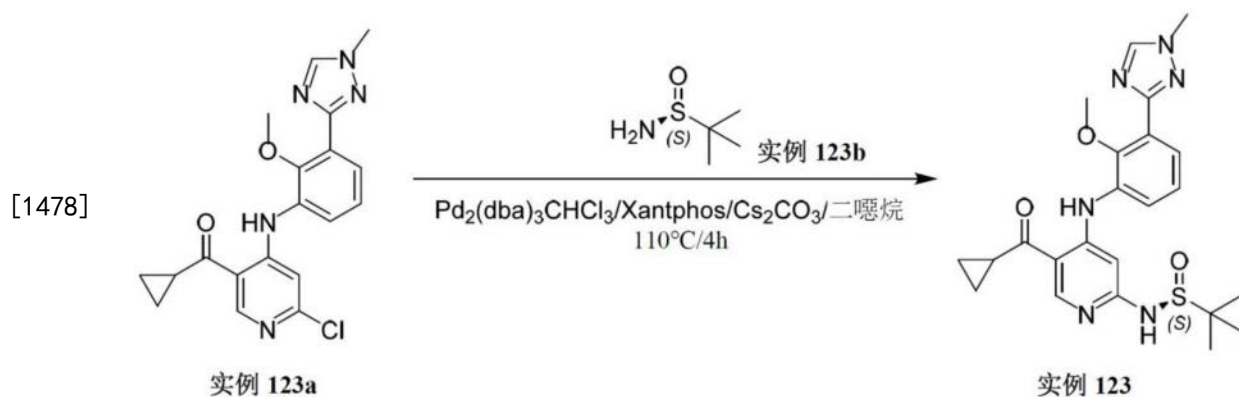
[1473] 步骤1:实例122b

[1474] 在0°C下在氩气保护下向实例122a (700mg, 4.61mmol) 于THF (65mL) 中的溶液中添加MeMgCl (15mL, 45mmol)。使反应混合物升温至室温且搅拌16h。接着将混合物用 NH_4Cl 水溶液淬灭, 用EA (50mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤且经无水 Na_2SO_4 干燥。在减压下去除溶剂, 得到呈棕色油状的实例122b (600mg, 85.7%产率), 其直接用于下一步骤。

[1475] 步骤1:实例122

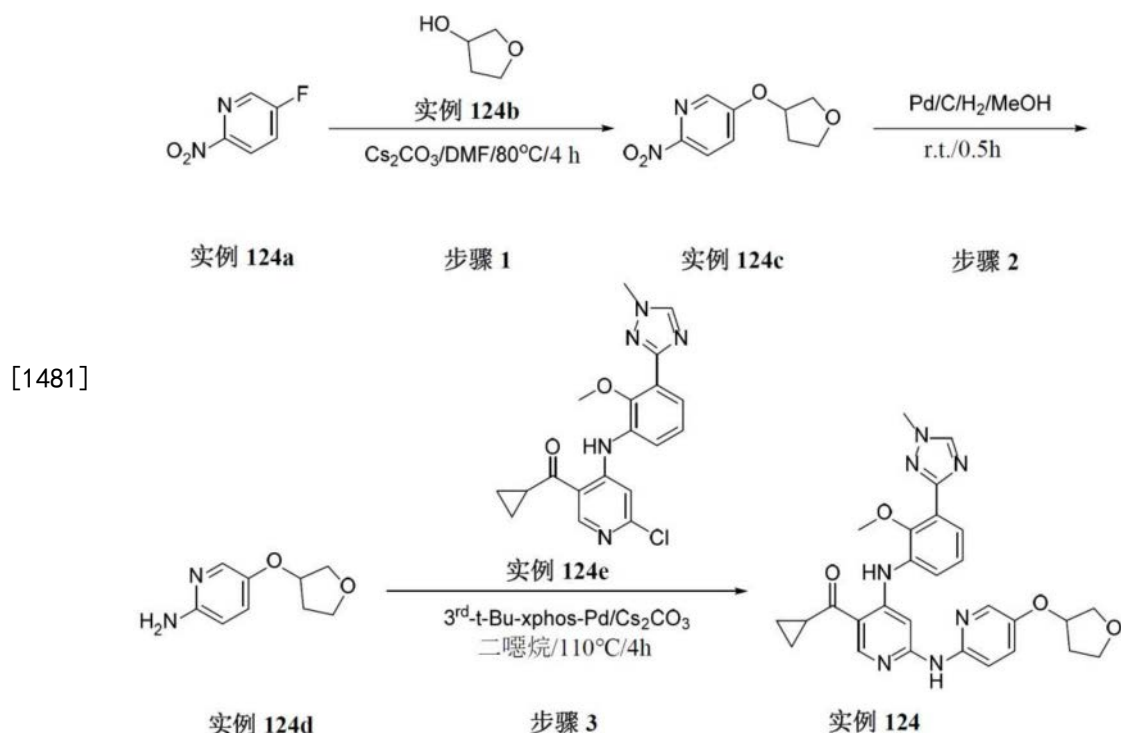
[1476] 向实例122c (100mg, 0.26mmol) 和实例122b (59mg, 0.39mmol) 于1,4-二噁烷 (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110℃下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 直接纯化滤液, 得到呈黄色固体状的所需产物实例122 (16mg, 11.5% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 500.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.05 (s, 2H), 0.98 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H)。

[1477] 实例123:



[1479] 向实例123a (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例123b (95mg, 0.78mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol, 2.0当量)、Xantphos (15mg, 0.026mmol, 0.1当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (27mg, 0.026mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 下搅拌4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例123 (26.1mg, 21.4% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 469.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.89 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.12-0.99 (m, 4H)。

[1480] 实例124:



[1482] 步骤1:实例124c

[1483] 向实例124b (465mg, 5.28mmol, 1.5当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.3g, 7.04mmol, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,接着添加含实例124a (500mg, 3.52mmol, 1.0当量) 的DMF (3mL)。将混合物在80°C下搅拌4h。在冷却至室温之后,将混合物倒入 H_2O (25mL) 中且用EtOAc (50mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc (1/1) 洗脱,获得呈黄色固体状的产物实例124c (250mg, 32%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 211.2$ 。

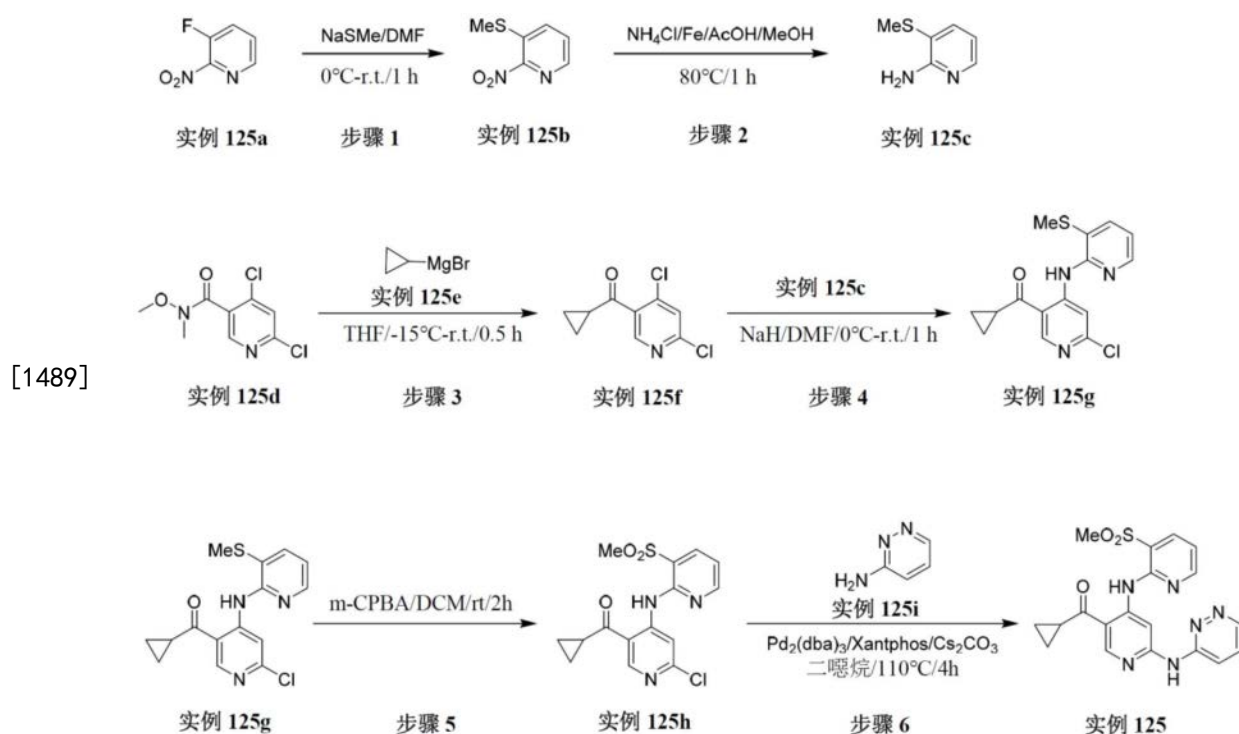
[1484] 步骤2:实例124d

[1485] 在 N_2 保护下向实例124c (250mg, 1.19mmol, 1.0当量) 于MeOH (30mL) 中的溶液中添加Pd/C (25mg)。将悬浮液在真空中脱气且用 H_2 吹扫三次,且将反应混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌0.5h。滤出固体,且浓缩滤液,得到呈黄色油状的产物实例124d (230mg, 粗物质, 产率:定量)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 181.2$ 。

[1486] 步骤3:实例124

[1487] 向实例124e (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (169.5mg, 0.52mmol, 2.0当量)、实例124d (93.7mg, 0.52mmol, 2.0当量) 和 3^{rd} -t-Bu-xphos-Pd (26.7mg, 0.03mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110°C下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后,去除溶剂,且粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化,得到呈黄色固体状的产物实例124 (37.0mg, 27%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 528.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.90 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.40 (dd, $J=9.0, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.08-4.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.91-3.75 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.29-2.05 (m, 1H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.15-0.91 (m, 4H)。

[1488] 实例125:



[1490] 步骤1:实例125b

[1491] 在0℃下向实例125a (5.0g, 35.2mmol, 1.0当量) 于DMF (50mL) 中的溶液中逐滴添加NaSMe (18.5g, 20%于水中, 53mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物1h。将反应物用EtOAc (100mL) 稀释且用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (2/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例125b (4.9g, 82%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 171.2。

[1492] 步骤2:实例125c

[1493] 向实例125b (4.8g, 28mmol, 1.0当量) 于MeOH (100mL) 中的溶液中添加Fe粉末 (7.9g, 141mmol, 5.0当量)、NH₄Cl (7.5g, 141mmol, 5.0当量) 和AcOH (3mL)。在80℃下搅拌反应混合物1h。将反应混合物用K₂CO₃ (pH=7至8) 碱化。滤出固体, 且浓缩滤液。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (2/1) 洗脱, 得到呈红色油状的产物实例125c (3.6g, 92%产率)。

[1494] LCMS [M+1]⁺ = 141.2。

[1495] 步骤3:实例125f

[1496] 在-15℃下在N₂保护下向实例125d (5.0g, 21mmol, 1.0当量) 于无水THF (50mL) 中的溶液中逐滴添加实例125e (105mL, 1.0M于THF中, 105mmol, 5.0当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将混合物倒入至NH₄Cl的饱和水溶液 (100mL) 中且用EtOAc (150mL × 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (10/1) 洗脱, 得到呈黄色油状的产物实例125f (2.8g, 62%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 216.2

[1497] 步骤4:实例125g

[1498] 在0℃下向实例125c (500mg, 3.57mmol, 1.0当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中逐份添加NaH (1.43g, 60%于矿物油中, 35.7mmol, 10.0当量)。添加后, 将反应物在0℃下搅拌30分钟, 接着添加含实例125f (768mg, 3.57mmol, 1.0当量) 的DMF。在室温下搅拌反应混合物1h。

将反应溶液倒入水中,用EtOAc (50mL×2) 萃取,且合并的有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗产物,用石油醚/EtOAc (3/1) 洗脱,得到呈黄色固体状的产物实例125g (370mg, 32% 产率)。LCMS [M+1]⁺=320.1

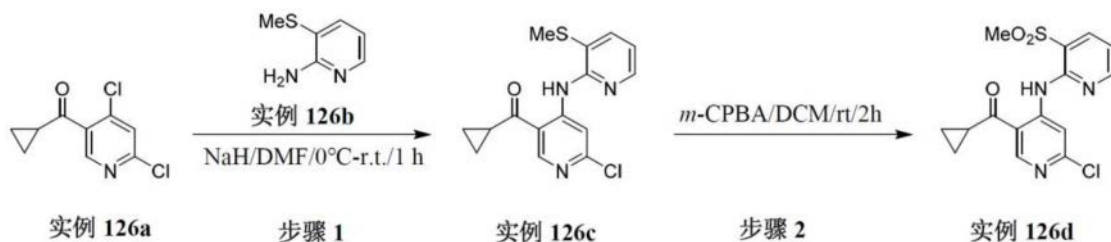
[1499] 步骤5:实例125h

[1500] 在0℃下向实例125g (200mg, 0.627mmol, 1.0当量) 于DCM (4mL) 中的溶液中添加m-CPBA (434mg, 2.51mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌反应混合物1h。反应物用DCM (50mL) 稀释,用NaOH水溶液 (1M)、Na₂SO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc (1/1) 洗脱,得到呈黄色固体状的产物实例125h (60mg, 27% 产率)。LCMS [M+1]⁺=352.2。

[1501] 步骤6:实例125

[1502] 向实例125h (50mg, 0.142mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (93mg, 0.285mmol, 2.0当量)、实例125i (27mg, 0.285mmol, 2.0当量)、Xantphos (17mg, 0.028mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (15mg, 0.014mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后,去除溶剂,且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例125 (17mg, 29% 产率)。LCMS [M+1]⁺=411.2。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.86-8.78 (m, 2H), 8.62 (dd, J=4.8, 2.1Hz, 1H), 8.28 (dd, J=7.8, 2.1Hz, 1H), 8.17 (dd, J=9.3, 1.5Hz, 1H), 7.61 (dd, J=9.3, 4.8Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.03-2.90 (m, 1H), 1.16-0.99 (m, 4H)。

[1503] 实例126:



[1504]



[1505] 步骤1:实例126c

[1506] 在0℃下向实例126a (1.54g, 7.1mmol, 1.0当量) 于DMF (20mL) 中的溶液中逐份添加NaH (2.86g, 60% 于矿物油中, 71mmol, 10.0当量)。将含实例126b (1.0g, 7.1mmol, 1.0当量) 的DMF添加至溶液中。在室温下搅拌反应混合物1h。将反应物倒入水 (100mL) 中,用EtOAc (100mL×3) 萃取,且合并的有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗产物,用石油醚/EtOAc (3/1) 洗脱,得到呈黄色固体状的产物实例126c (570mg, 25% 产率)。LCMS [M

+1]⁺=320.1

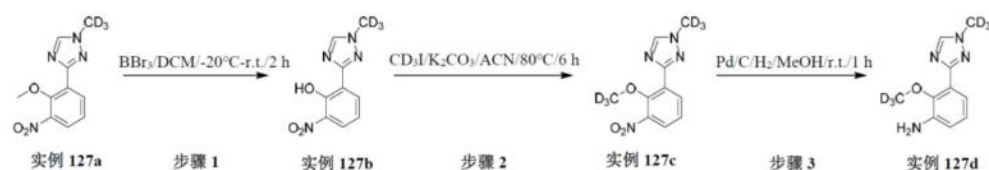
[1507] 步骤2:实例126d

[1508] 在0℃下向实例126c (740mg, 2.32mmol, 1.0当量) 于DCM (8mL) 中的溶液中添加m-CPBA (1.61g, 9.28mmol, 4.0当量)。在室温下搅拌反应混合物2h。反应物用DCM (20mL) 稀释, 用NaOH水溶液 (1M)、Na₂SO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥, 且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (1/1) 洗脱, 获得呈黄色固体状的产物实例126d (470mg, 57%产率)。LCMS [M+1]⁺=352.2。

[1509] 步骤3:实例126

[1510] 向实例126d (100mg, 0.285mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (186mg, 0.57mmol, 2.0当量)、实例126e (87mg, 0.57mmol, 2.0当量)、BINAP (36mg, 0.057mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (30mg, 0.028mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化粗产物, 得到呈灰白色固体状的产物实例126 (12mg, 9%产率)。LCMS [M+1]⁺=468.1。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.35 (dd, J=2.7, 0.9Hz, 1H), 8.26 (dd, J=7.8, 2.4Hz, 1H), 7.78 (dd, J=8.7, 2.4Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.01-2.88 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.12-0.97 (m, 4H)。

[1511] 实例127:



[1512]



[1513] 步骤1:实例127b

[1514] 在-20℃下向实例127a (550mg, 2.32mmol, 1.0当量) 于DCM (10mL) 中的溶液中添加BBr₃ (1.15g, 4.64mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应混合物2h。将其用NaHCO₃水溶液 (10mL) 淬灭, 用DCM (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩, 得到呈棕色固体状的产物实例127b (500mg, 粗物质, 96%产率)。LCMS [M+1]⁺=224.3。

[1515] 步骤2:实例127c

[1516] 向实例127b (500mg, 2.24mmol, 1.0当量) 和K₂CO₃ (927mg, 6.72mmol, 3.0当量) 于ACN (10mL) 中的混合物中添加CD₃I (487.2mg, 3.36mmol, 1.5当量)。在80℃下搅拌反应混合物6h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用PE/EtOAc (1/3) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例127c (200mg, 37%产率)。LCMS [M+1]⁺=241.2。

[1517] 步骤3:实例127d

[1518] 在 N_2 保护下向实例127c (200mg, 0.84mmol, 1.0当量) 于MeOH (20mL) 中的溶液中添加Pd/C (20mg), 将悬浮液在真空中脱气且用 H_2 吹扫三次, 将反应混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌1h。滤出固体, 浓缩滤液, 得到呈黄色固体状的产物实例127d (160mg, 90%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 211.2$ 。

[1519] 步骤4: 实例127f

[1520] 在 $-20^\circ C$ 下在 N_2 保护下向实例127e (170mg, 0.72mmol, 1.0当量) 和实例127d (151.2mg, 0.72mmol, 1.0当量) 于无水THF (6mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (1.4mL, 1M于THF中, 1.44mmol, 2.0当量)。将反应混合物在室温下搅拌0.5h, 且接着将二氧化硅添加至混合物且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH (20/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例127f (45mg, 15%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 409.4$ 。

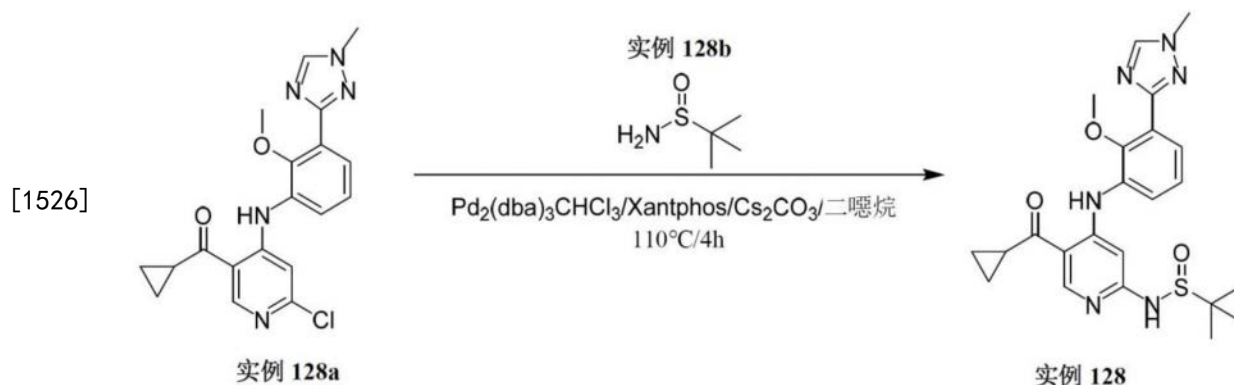
[1521] 步骤5: 实例127h

[1522] 在 $0^\circ C$ 下在 N_2 保护下向实例127f (45mg, 0.11mmol, 1.0当量) 于THF (3mL) 中的溶液中逐滴添加实例127g (0.9mL, 1.0M于THF中, 0.88mmol, 8.0当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将反应物倒入 NH_4Cl 的饱和水溶液 (10mL) 中且用EtOAc (15mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 且浓缩。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例127f (40mg, 93%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 390.3$ 。

[1523] 步骤6: 实例127

[1524] 向实例127f (40mg, 0.10mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (65.2mg, 0.20mmol, 2.0当量)、实例127l (26.2mg, 0.30mmol, 3.0当量)、Xantphos (11.6mg, 0.02mmol, 0.2当量) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (10.4mg, 0.01mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 $110^\circ C$ 下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例127 (3.1mg, 7%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 439.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.08-2.90 (m, 1H), 2.11-1.93 (m, 1H), 1.18-0.98 (m, 4H), 0.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H)。

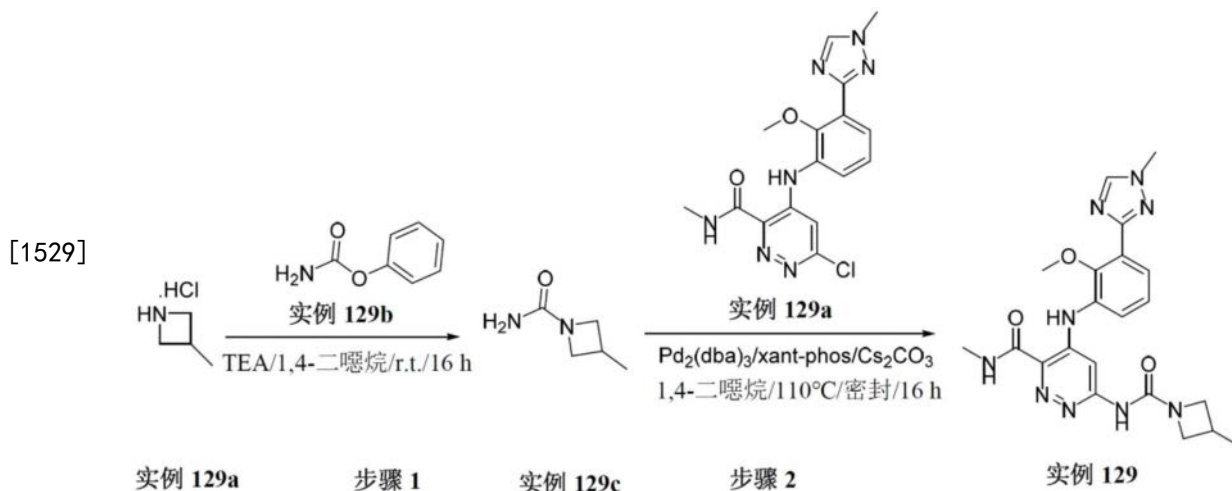
[1525] 实例128:



[1527] 向实例128 (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例128b (95mg, 0.78mmol, 3.0当量)、 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol, 2.0当量)、Xantphos (15mg, 0.026mmol, 0.1当量) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (27mg, 0.026mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 $110^\circ C$ 下在 N_2 下搅拌4h。过滤反应溶液且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物, 得到32.0mg粗产物 (90%纯度) 且通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 进一步纯化, 得到

呈黄色固体状的所需产物实例128 (12.1mg, 9.9% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 469.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.00-2.88 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.12-0.99 (m, 4H)。

[1528] 实例129:



[1530] 步骤1:实例129c

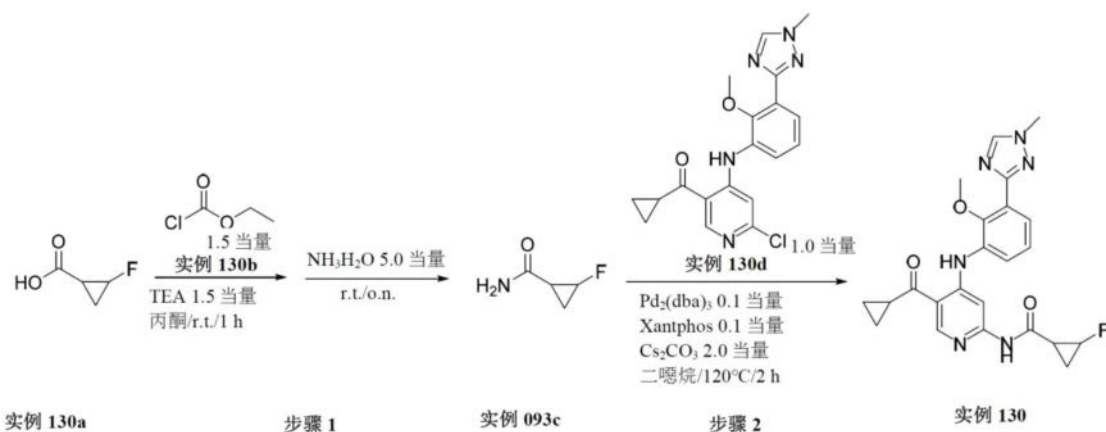
[1531] 将实例129b (300mg, 2.19mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液用实例129a (353mg, 3.28mmol) 和TEA (664mg, 6.57mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。反应完成后,浓缩溶剂,将残余物悬浮于DCM (5mL) 中,超声处理且经由过滤收集所得固体,干燥以得到呈白色固体状的所需产物实例129c (253mg, 粗物质)。LCMS $[M+1]^+ = 115.0$ 。

[1532] 步骤2:实例129

[1533] 向实例129a (80mg, 0.21mmol) 和实例129c (29.3mg, 0.26mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.6mg, 0.021mmol)、XantPhos (24.7mg, 0.042mmol) 和 Cs_2CO_3 (140mg, 0.43mmol)。将混合物密封,用氮气脱气3次,且在110°C下搅拌16h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例129 (21.8mg, 22.7% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 452.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 5.3\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.84 (d, $J = 4.4\text{Hz}$, 3H), 2.59 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 1.15 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1534] 实例130:

[1535]



[1536] 步骤1:实例130c

[1537] 在0-5℃下向实例130a (200mg, 1.92mmol) 于丙酮(4mL) 中的溶液中添加TEA (291mg, 2.88mmol), 且接着逐滴添加实例130b (311mg, 2.88mmol)。将混合物在室温下在N₂下搅拌1h。滤出白色固体。向滤液中添加NH₃·H₂O (5当量)。在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩混合物。将残余物冷却且添加石油醚/EtOAc=1/1 (3mL)。通过过滤收集固体且干燥, 得到呈白色固体状的实例130c (17mg, 8%产率)。

[1538] 步骤2:实例130

[1539] 向实例130d (63mg, 0.16mmol) 于二噁烷 (1.5mL) 中的溶液中添加实例130c (17mg, 0.16mmol)、Pd₂(dba)₃ (15mg, 0.016mmol)、Xantphos (10mg, 0.016mmol) 和Cs₂CO₃ (108mg, 0.33mmol)。将混合物密封且加热至120℃后维持2h。过滤混合物且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈黄色固体状的实例130 (8.7mg, 12%产率)。LCMS [M+1]⁺=451.1。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22-8.03 (m, 3H), 7.75 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.59 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.78 (d, J=65.0Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.27-1.17 (m, 3H), 1.07-1.0 (m, 2H)。

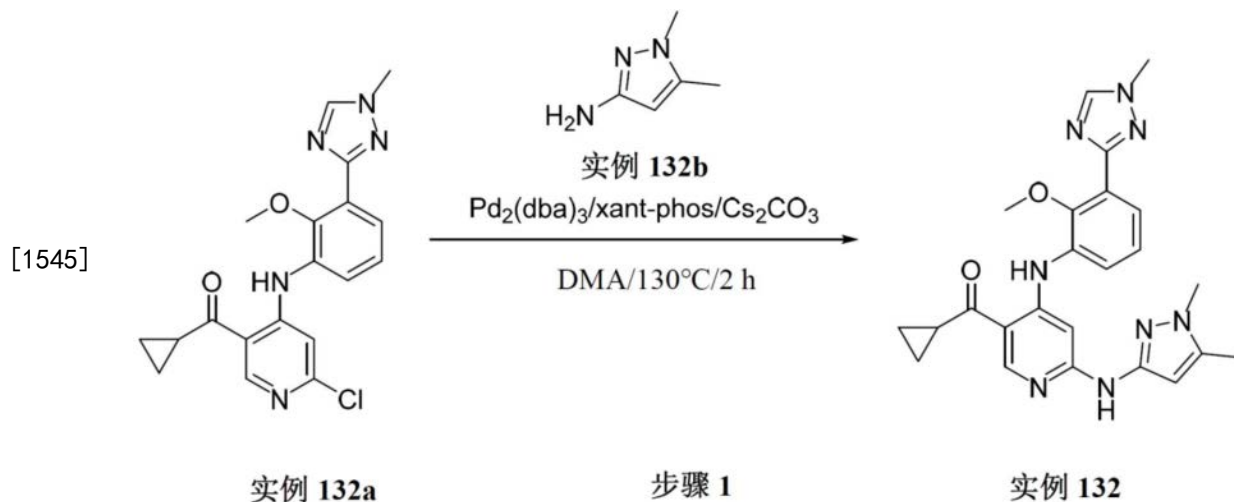
[1540] 实例131:



[1542] 向实例131a (40mg, 0.104mmol, 1.0当量) 和实例131b (35.4mg, 0.208mmol, 2.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加Xantphos (12.0mg, 0.02mmol, 0.2当量)、Cs₂CO₃ (67.8mg, 0.208mmol, 2.0当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (10.4mg, 0.01mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例131 (7.4mg, 14%产率)。LCMS [M+1]⁺=519.4。

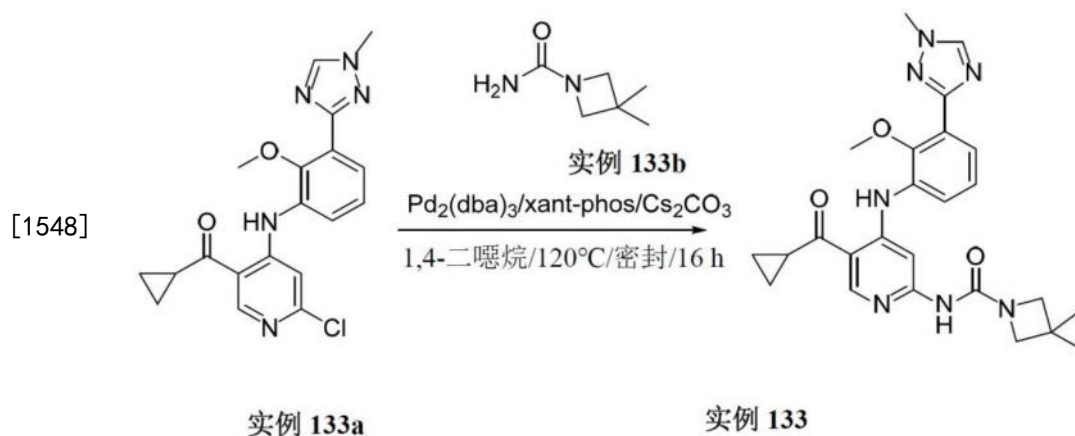
[1543] ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.08-2.93 (m, 1H), 1.50 (s, 6H), 1.16-0.98 (m, 4H).

[1544] 实例132:



[1546] 向实例132a (100mg, 0.26mmol) 和实例132b (43mg, 0.39mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在130°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈白色固体状的所需产物实例132 (1.3mg, 3.5%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 459.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (s, 0H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.88 (s, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.03 (s, 2H), 0.95 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 2H)。

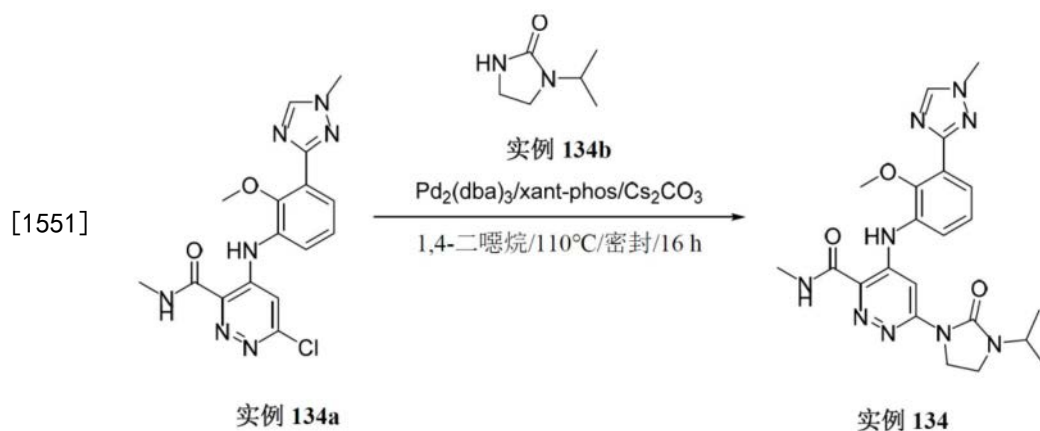
[1547] 实例133:



[1549] 向实例133a (180mg, 0.47mmol) 和实例133b (180mg, 1.41mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (43mg, 0.047mmol)、xantphos (54mg, 0.094mmol) 和 Cs_2CO_3 (306mg, 0.94mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 密封且在120°C下搅拌16h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。滤液通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例133 (67.3mg, 30.3%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 476.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-

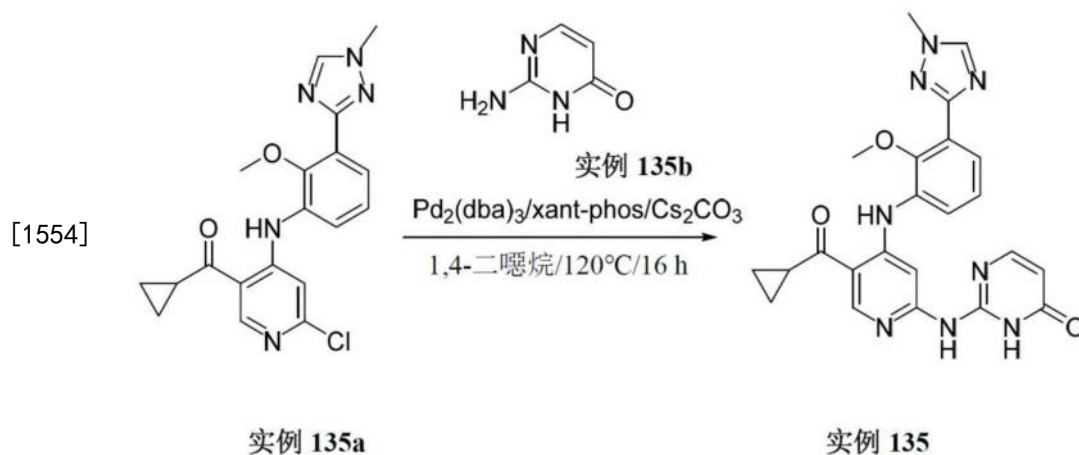
d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.60 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 2.94 (s, 1H), 1.18 (s, 6H), 1.06 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J=7.8$ Hz, 2H).

[1550] 实例134:



[1552] 向实例134a (130mg, 0.35mmol) 和实例134b (67mg, 0.52mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (32mg, 0.035mmol)、XantPhos (40mg, 0.070mmol) 和 Cs_2CO_3 (227mg, 0.70mmol)。将混合物密封,用氮气脱气3次,且在110°C下搅拌16h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物实例134 (34mg, 21.0%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 466.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.86 (s, 1H), 9.17 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.83 (d, $J=4.6$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

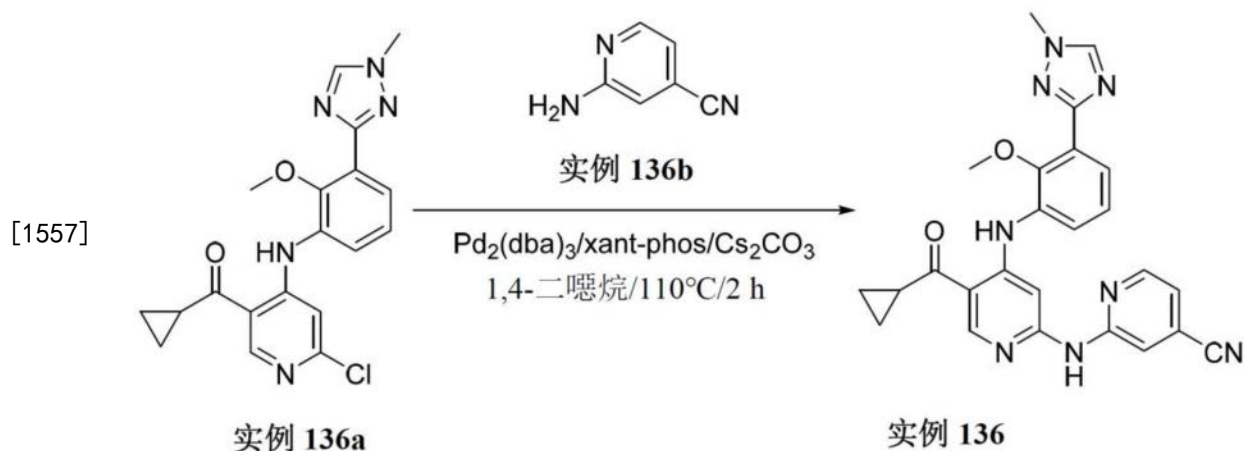
[1553] 实例135:



[1555] 向实例135a (100mg, 0.26mmol) 和实例135b (43mg, 0.39mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在120°C下搅拌16h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例135 (41.8mg, 35.1%产率) (根据 ^1H NMR, 含有0.43FA盐)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 459.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.32 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.72 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=8.0$ Hz,

1H), 6.99 (s, 1H), 5.84 (d, J=6.6Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (d, J=7.1Hz, 1H), 1.09 (d, J=4.3Hz, 2H), 1.03 (dd, J=9.6, 5.4Hz, 2H).

[1556] 实例136:



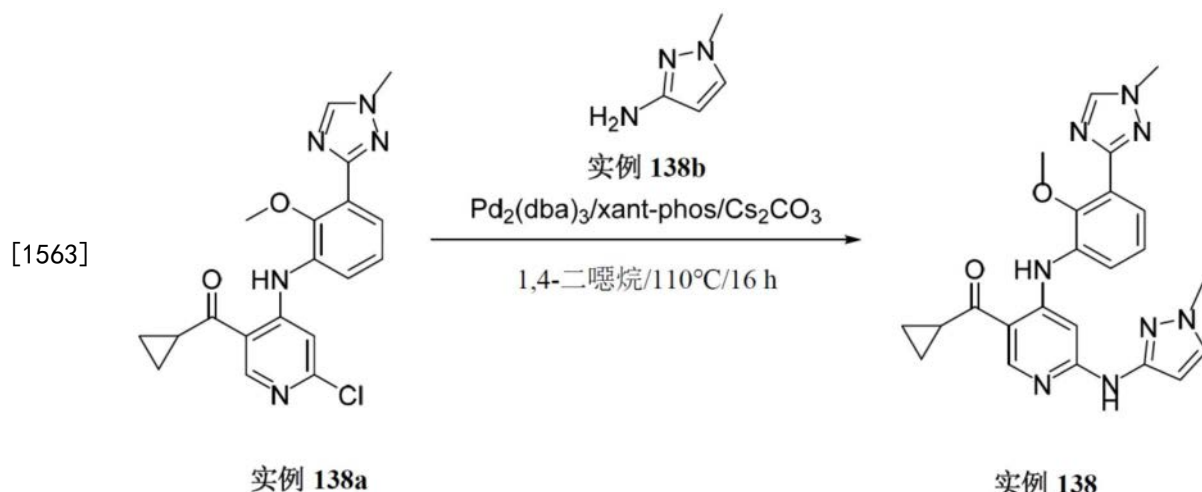
[1558] 向实例136a (100mg, 0.26mmol) 和实例136b (37mg, 0.31mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、XantPhos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈白色固体状的所需产物实例136 (4.5mg, 3.7% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 467.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (br, 1H), 1.07-1.00 (m, 4H)。

[1559] 实例137:



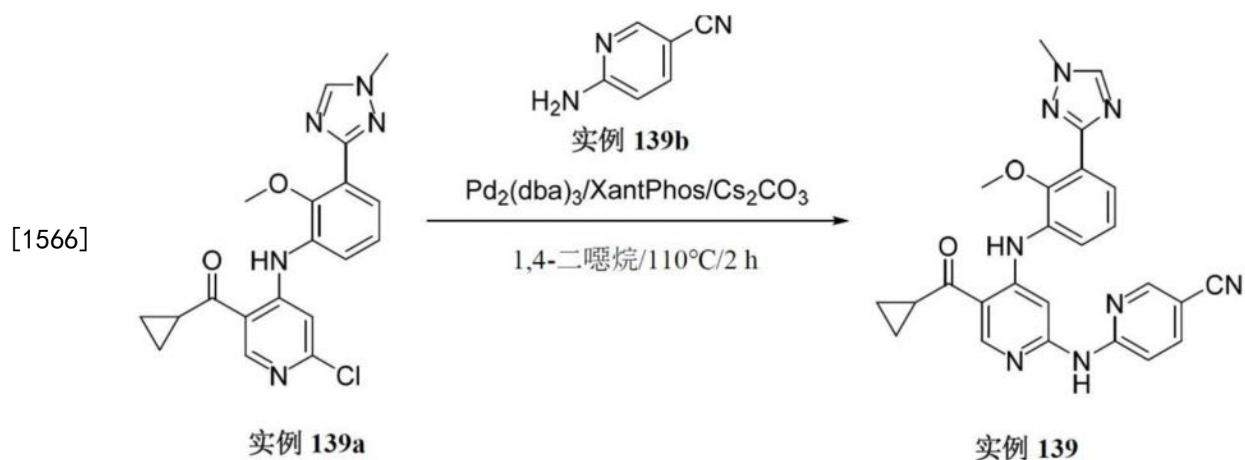
[1561] 向实例137a (60mg, 0.171mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (111mg, 0.342mmol, 2.0当量)、实例137b (32mg, 0.342mmol, 2.0当量)、BINAP (21.3mg, 0.034mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (17.7mg, 0.017mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110°C下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化粗产物, 得到呈灰白色固体状的产物实例137 (8mg, 11% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 410.2$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.85 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 8.30-8.22 (m, 2H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.31 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 3.12 (m, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 4H)。

[1562] 实例138:



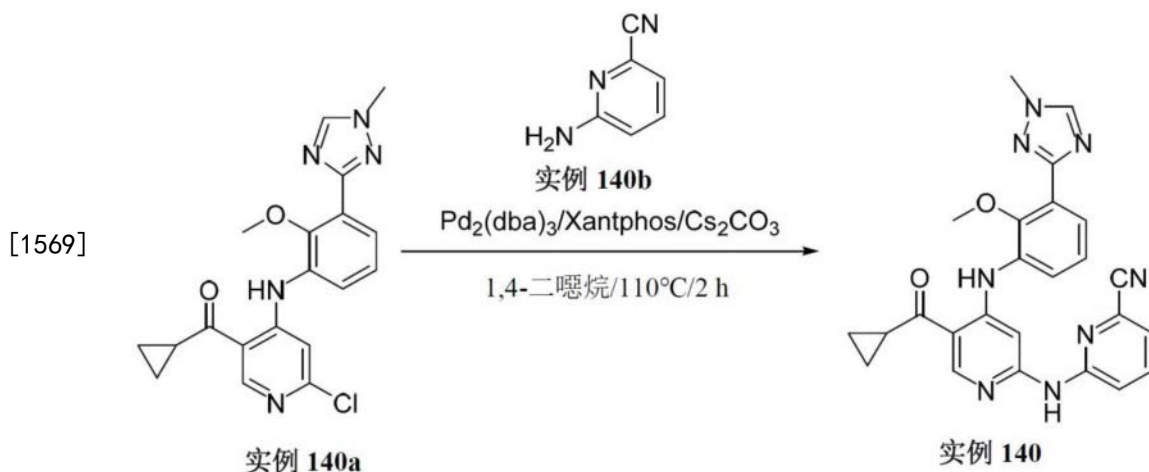
[1564] 向实例138a (277mg, 0.72mmol) 和实例138b (84mg, 0.87mmol) 于1,4-二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66mg, 0.072mmol)、Xantphos (83mg, 0.14mmol) 和 Cs_2CO_3 (470mg, 1.44mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110°C下搅拌16h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈黄色固体状的所需产物实例138 (21mg, 6.6% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 445.0$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.27 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 6H), 2.89 (s, 1H), 1.03 (s, 2H), 0.95 (s, 2H)。

[1565] 实例139:



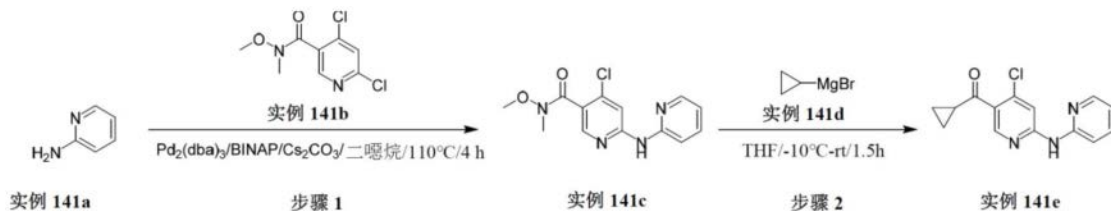
[1567] 向实例139a (100mg, 0.26mmol) 和实例139b (37mg, 0.31mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、XantPhos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型TLC (MeOH/DCM = 1/15) 直接纯化滤液, 得到呈白色固体状的所需产物实例139 (14.6mg, 12.1% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 467.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.83-7.79 (m, 2H), 7.62 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.33 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (br, 1H), 1.21-1.01 (m, 4H)。

[1568] 实例140:

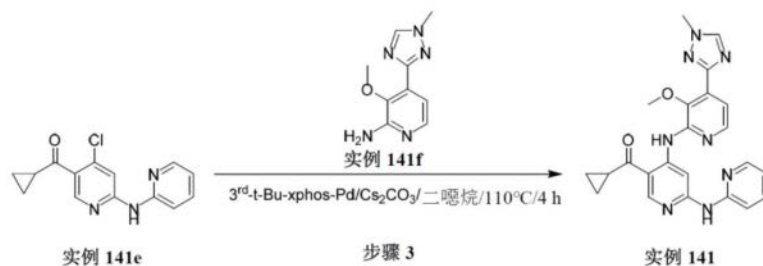


[1570] 向实例140a (100mg, 0.26mmol) 和实例140b (37mg, 0.31mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (170mg, 0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例140 (12.2mg, 10.1% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 467.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.96 (br, 1H), 1.21-1.00 (m, 4H)。

[1571] 实例141:



[1572]



[1573] 步骤1:实例141c

[1574] 向实例141a (182mg, 1.94mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.25g, 3.87mmol, 2.0当量)、实例141b (500mg, 2.32mmol, 1.2当量)、BINAP (240mg, 0.387mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (199mg, 0.194mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。浓缩溶剂,且通过硅胶快速柱色谱纯化粗产物,用 (DCM/MeOH=30/1) 洗脱,得到呈黄色固体状的产物实例141c (490mg, 72% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 293.1$ 。

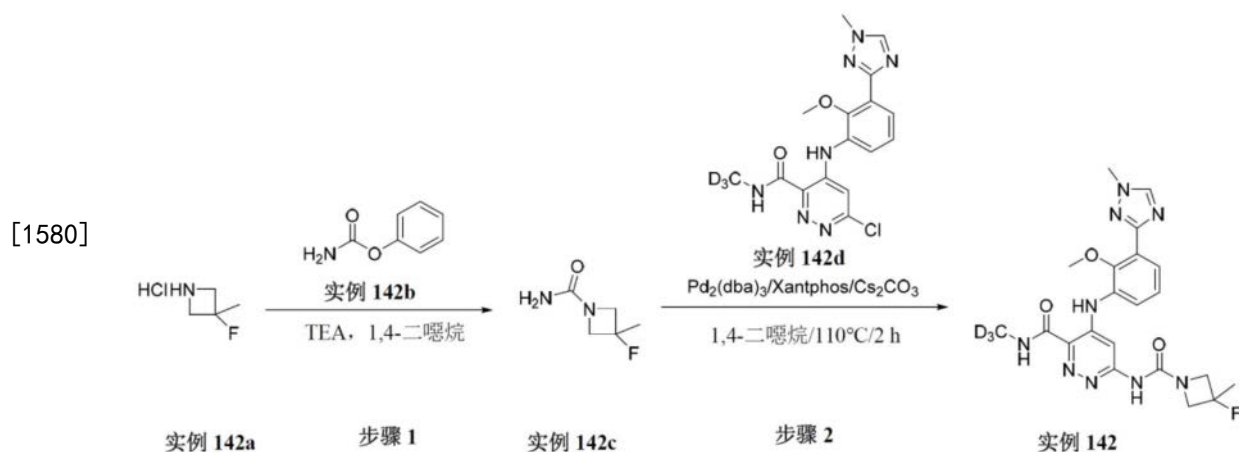
[1575] 步骤2:实例141e

[1576] 在0℃下在N₂保护下向实例141c (490mg, 1.678mmol, 1.0当量) 于THF (10mL) 中的溶液中逐滴添加实例141d (25.17mL, 1.0M于THF中, 25.17mmol, 15.0当量)。将混合物在室温下搅拌1.5h。反应完成后, 将混合物倒入NH₄Cl的饱和水溶液 (20mL) 中, 且用EtOAc (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH= (30/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例141e (170mg, 37%产率)。LCMS [M+1]⁺=274.1。

[1577] 步骤3: 实例141

[1578] 向实例141e (60mg, 0.22mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (143mg, 0.44mmol, 2.0当量)、实例141f (90mg, 0.44mmol, 2.0当量)、3rd-t-Bu-xphos-Pd (39mg, 0.044mmol, 0.2当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例141 (29mg, 29%产率)。LCMS [M+1]⁺=443.3. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.31 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.35-8.32 (m, 1H), 8.19 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.82-7.64 (m, 2H), 7.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.67-0.97 (m, 4H)。

[1579] 实例142:



[1581] 步骤1: 实例142c

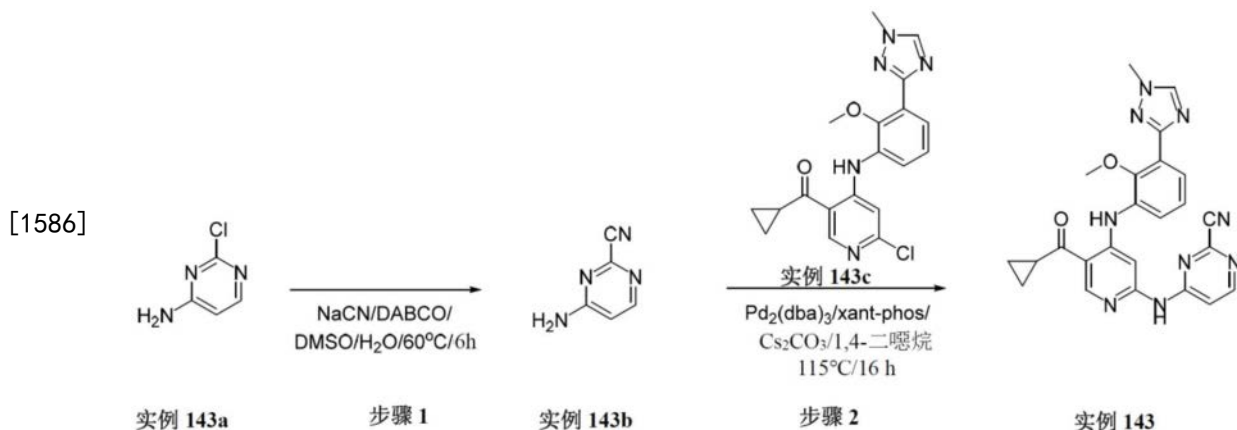
[1582] 将实例142a (250mg, 2.0mmol)、实例142b (276mg, 2.0mmol) 和TEA (610mg, 6.0mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应物, 得到呈白色固体状的所需产物实例142c (350mg, 51.4%产率)。LCMS [M+1]⁺=133.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ5.97 (s, 2H), 3.88-3.75 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 1.51 (d, J=24.0Hz, 3H)。

[1583] 步骤2: 实例142

[1584] 向实例142c (40mg, 0.31mmol) 和实例142d (96mg, 0.25mmol) 于1,4-二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加Pd₂(dba)₃ (23mg, 0.025mmol)、Xantphos (29mg, 0.051mmol) 和Cs₂CO₃ (166mg, 0.51mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110℃下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈黄色固体状的所需产物实例142 (46.7mg, 38.9%产率)。LCMS [M+1]⁺=473.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.90 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (t, J=8.0Hz, 1H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 1.54 (d,

$J=24.0\text{Hz}$, 3H).

[1585] 实例143:



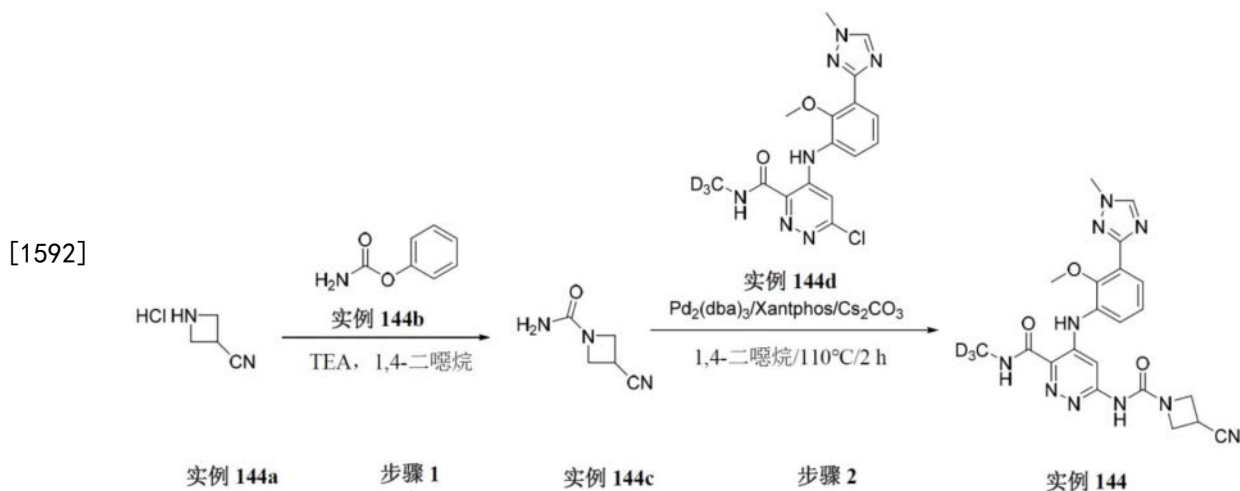
[1587] 步骤1:实例143b

[1588] 将实例143a (2.0g, 15.5mmol) 于DMSO/ H_2O (20mL/20mL) 中的溶液用NaCN (1.52g, 31.0mmol) 和DABCO (1.74g, 15.5mmol) 处理。在60°C下搅拌混合物6h。在反应完成之后,将溶剂用DCM (50mL) 萃取且浓缩以得到粗产物,其通过制备型HPLC直接纯化,得到呈白色固体状的所需产物实例143b (500mg, 26.8%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 121.0$

[1589] 步骤2:实例143

[1590] 向实例143b (60mg, 0.5mmol) 和实例143c (191mg, 0.5mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50mg, 0.05mmol)、Xantphos (30mg, 0.05mmol) 和 Cs_2CO_3 (224.5mg, 0.75mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110°C下搅拌过夜。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈灰白色固体状的所需产物实例143 (7.4mg, 3.2%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 468.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.60-8.51 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 1.21 (s, 1H), 1.09 (s, 2H), 1.04 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H)。

[1591] 实例144:



[1593] 步骤1:实例144c

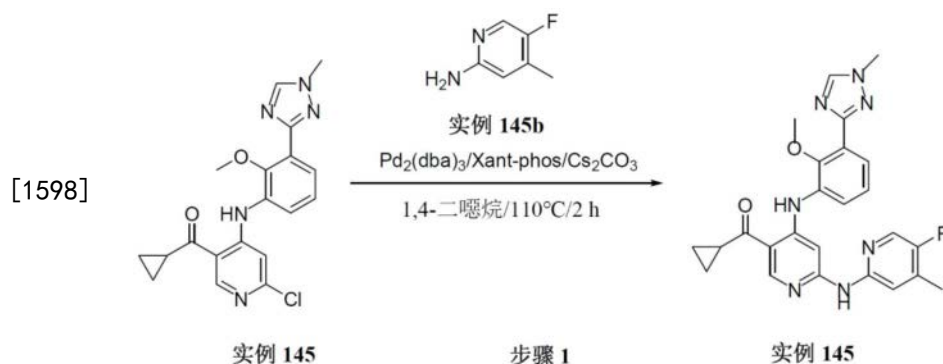
[1594] 将实例144a (250mg, 2.1mmol)、实例144b (288mg, 2.1mmol) 和TEA (637mg, 6.3mmol)

于1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。过滤反应物,得到呈白色固体状的所需产物实例144c(200mg,76.3%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.04(s,2H),4.03(t,J=8.0Hz,2H),3.86(t,J=8.0Hz,2H),3.67-3.62(m,1H)。

[1595] 步骤2:实例144

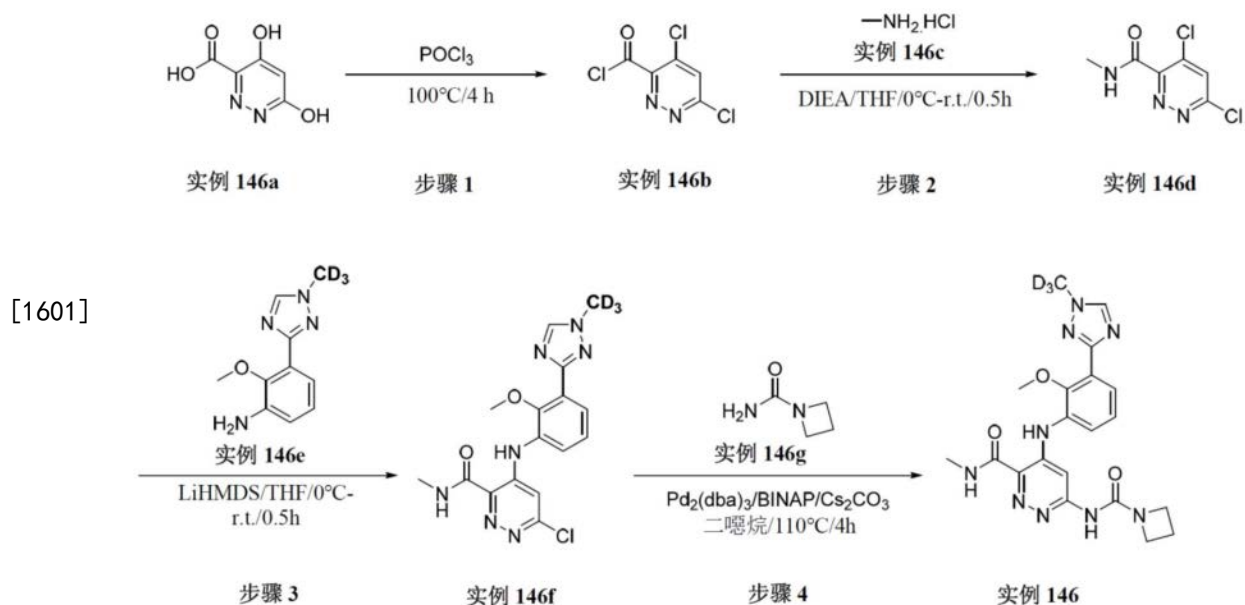
[1596] 向实例144c(66mg,0.53mmol)和实例144d(100mg,0.27mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(24mg,0.027mmol)、Xantphos(31mg,0.053mmol)和Cs₂CO₃(173mg,0.53mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌过夜。当完成时,将反应物冷却至室温,用CH₃CN(5mL)稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈黄色固体状的所需产物实例144(61.3mg,49.7%产率)。LCMS[M+1]⁺=466.2。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.91(s,1H),9.96(s,1H),9.02(s,1H),8.54(s,1H),7.96(s,1H),7.62(d,J=8.0Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),7.25(t,J=8.0Hz,1H),4.27(t,J=8.0Hz,2H),4.13(t,J=8.0Hz,1H),3.93(s,3H),3.75-3.67(m,4H)。

[1597] 实例145:



[1599] 向实例145a(100mg,0.26mmol)和实例145b(98mg,0.78mmol)于1,4-二噁烷(2mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(24mg,0.026mmol)、Xantphos(30mg,0.052mmol)和Cs₂CO₃(170mg,0.52mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH(5mL)稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例145(32mg,26.0%产率)。LCMS[M+1]⁺=474.0。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ11.03(s,1H),9.92(s,1H),9.08(s,1H),8.54(s,1H),8.05(s,1H),7.71(s,1H),7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.29(t,J=7.9Hz,1H),3.93(s,3H),3.69(s,3H),2.94(s,1H),2.23(s,3H),1.05(s,2H),0.99(d,J=7.6Hz,2H)。

[1600] 实例146:



[1602] 步骤1:实例146b

[1603] 将实例146a (3.0g, 19.2mmol, 1.0当量) 于POCl₃ (30mL) 中的溶液在100℃下搅拌4h。反应完成后, 将其在真空中浓缩, 得到粗产物 (3.0g, 粗物质), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[1604] 步骤2:实例146d

[1605] 在0℃下向实例146c (1.96g, 28.4mmol, 2.0当量) 和DIEA (14.7g, 113.6mmol, 8.0当量) 于THF (30mL) 中的溶液中逐滴添加实例146b (3.0g, 粗物质) 于DCM (20mL) 中的溶液。将反应溶液在室温下搅拌30分钟。将反应溶液用EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水 (50mL × 3) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc = (3/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例146d (400mg, 14% 产率)。LCMS [M+1]⁺ = 206.2。

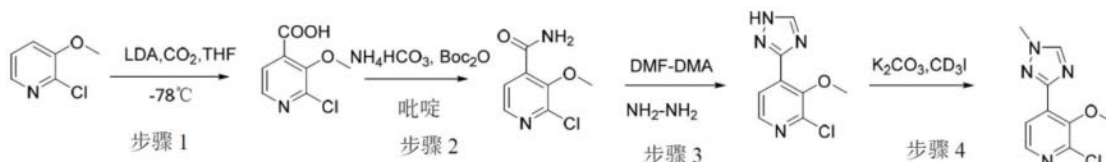
[1606] 步骤3:实例146f

[1607] 在0℃下在N₂保护下向实例146d (400mg, 1.94mmol, 1.0当量) 和实例146e (402mg, 1.94mmol, 1.0当量) 于无水THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (3.88mL, 1M于THF中, 3.88mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应混合物0.5h。接着将二氧化硅添加至混合物中且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH = (20/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例146f (310mg, 42% 产率)。LCMS [M+1]⁺ = 377.3。

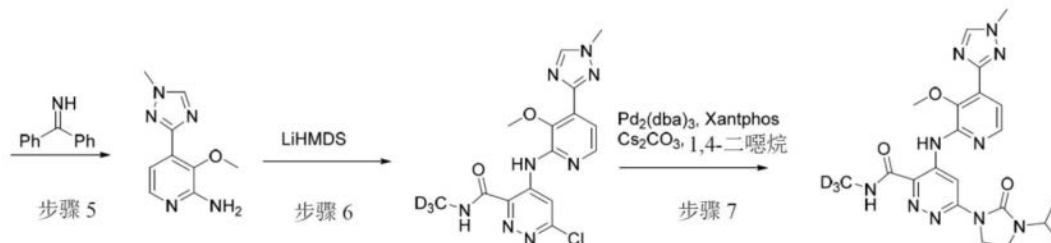
[1608] 步骤4:实例146

[1609] 向实例146f (290mg, 0.77mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (502.0mg, 1.54mmol, 2.0当量)、实例146g (231mg, 2.31mmol, 3.0当量) 和BINAP (95.9mg, 0.15mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (82.8mg, 0.08mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 纯化粗产物, 得到呈灰白色固体状的产物实例146 (80.5mg, 24% 产率)。LCMS [M+1]⁺ = 441.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.92 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.05 (d, J = 4.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.1, 1.8Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.01 (t, J = 7.8Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 2.87 (d, J = 4.8Hz, 3H), 2.23-2.08 (m, 2H)。

[1610] 实例147:



[1611]



[1612] 步骤1:2-氯-3-甲氧基异烟酸

[1613] 在-78℃下向2-氯-3-甲氧基吡啶 (50g, 0.348mol) 于THF (500mL) 中的溶液中逐滴添加LDA (1.0M于THF中, 418mL, 0.418mmol)。在添加之后, 将混合物在-78℃下搅拌30分钟, 接着在30分钟期间将干冰添加至反应物中。反应物用5% w/v NaOH水溶液 (200mL) 淬灭, 且水层用EtOAc (200mL × 2) 洗涤。丢弃有机洗脱份, 且用6M HCl水溶液将水层的pH调节至2。水层用EtOAc (30mL × 3) 萃取, 且合并的有机洗脱份经Na₂SO₄干燥, 过滤且浓缩, 得到呈黄色固体状的所需化合物 (35g, 53.8%)。

[1614] 步骤2:2-氯-3-甲氧基异烟酰胺

[1615] 在0℃下向2-氯-3-甲氧基异烟酸 (37g, 0.197mol)、Boc₂O (49.84mL, 0.217mol) 和吡啶 (19.14mL, 0.239mol) 于DCM (600mL) 中的溶液中添加NH₄HCO₃ (78.0g, 0.985mol)。在添加完成之后, 去除冰浴且使反应混合物升温至室温。在室温下搅拌过夜之后, 将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩以去除一些DCM, 且过滤以收集液体。用H₂O (100mL × 2) 洗涤滤液。合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到呈棕色固体状的标题化合物 (24.0g, 产率: 65.3%)。LM-MS: m/z=187.6 [M+H]⁺

[1616] 步骤3:2-氯-3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

[1617] 2-氯-3-甲氧基异烟酰胺 (24g, 0.129mol) 在二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (173mL, 1.29mol) 中浆化, 且将混合物加热至95℃, 得到透明淡黄色溶液。在加热1h之后, 将反应物冷却且在旋转蒸发器上浓缩, 且所得黄色油与1,2-二氯乙烷 (40mL部分) 共沸两次以确保完全去除任何残余二甲基甲酰胺二甲基缩醛。将由此获得的粗油立即溶解于50mL乙醇中, 且立即用于下一步骤中。

[1618] 在单独烧瓶中, 制备乙醇 (500mL) 和乙酸 (AcOH, 130mL) 的混合物且在冰浴中冷却所得溶液。一旦冷却, 逐滴添加水合肼 (64mL, 1.29mmol)。此时, 将含有如上所制备的粗二甲基甲酰胺二甲基缩醛加合物的溶液通过套管在15分钟内逐滴转移至含有肼的先前制备的充分搅拌的冰冷混合物中。在添加期间, 在溶液中形成淡黄色固体。添加完成后, 使所得混浊黄色混合物升温至室温且搅拌过夜。此时将反应混合物在旋转蒸发器上浓缩以去除一些乙醇, 用额外水稀释且过滤以收集固体。固体用另外一部分水洗涤, 在漏斗中风干, 接着在

真空中,得到24g (88%) 作为所需产物的淡黄色固体。LM-MS: $m/z=211.6[M+H]^+$

[1619] 步骤4:2-氯-3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶

[1620] 将2-氯-3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(9.00g,42.7mmol)于DMF(80mL)中的溶液用碳酸钾(17.7g,128.1mmol)处理。在冰浴中冷却所得混合物之后,通过注射器历经2分钟缓慢逐滴添加碘甲烷(8.1g,57.6mmol)于DMF(5mL)中的溶液。添加完成后,去除冰浴且使反应混合物升温至室温。在室温下搅拌过夜之后,LCMS分析表明分别以约3:1的比率完全且清洁地转化为产物的区域异构混合物。将反应物在冰浴中冷却,且用水(约50mL)稀释,且用EtOAc(3×40mL)萃取溶液,且合并的萃取物用10%LiCl水溶液(2×20mL)、水(20mL),接着用盐水(20mL)浓缩且通过柱色谱(PE/EA=5/1)纯化,得到呈淡黄色固体状的主要异构体的标题化合物(5.0g,52%)。LM-MS: $m/z=225.6[M+H]^+$

[1621] 步骤5:3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺

[1622] 向2-氯-3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶(5g,22.3mmol)、二苯甲酮亚胺(6.01g,33.45mmol)、叔丁醇钠(3.2g,33.45mmol)和DPEphos(2.4g,4.46mmol)于1,4-二噁烷(100mL)中的溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (2.0g,2.23mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至100℃后维持1h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,添加DCM 50mL,2M HCl 50mL,在室温下搅拌20分钟,水层用DCM(20mL×2)洗涤。水层的pH用5%w/v NaOH水溶液调节至9,水层用DCM(50mL×6)萃取且合并的有机洗脱份经干燥(Na_2SO_4),过滤且浓缩,且进行色谱(DCM/MeOH=20/1),得到呈白色固体状的标题化合物(2.6g,56.8%)。

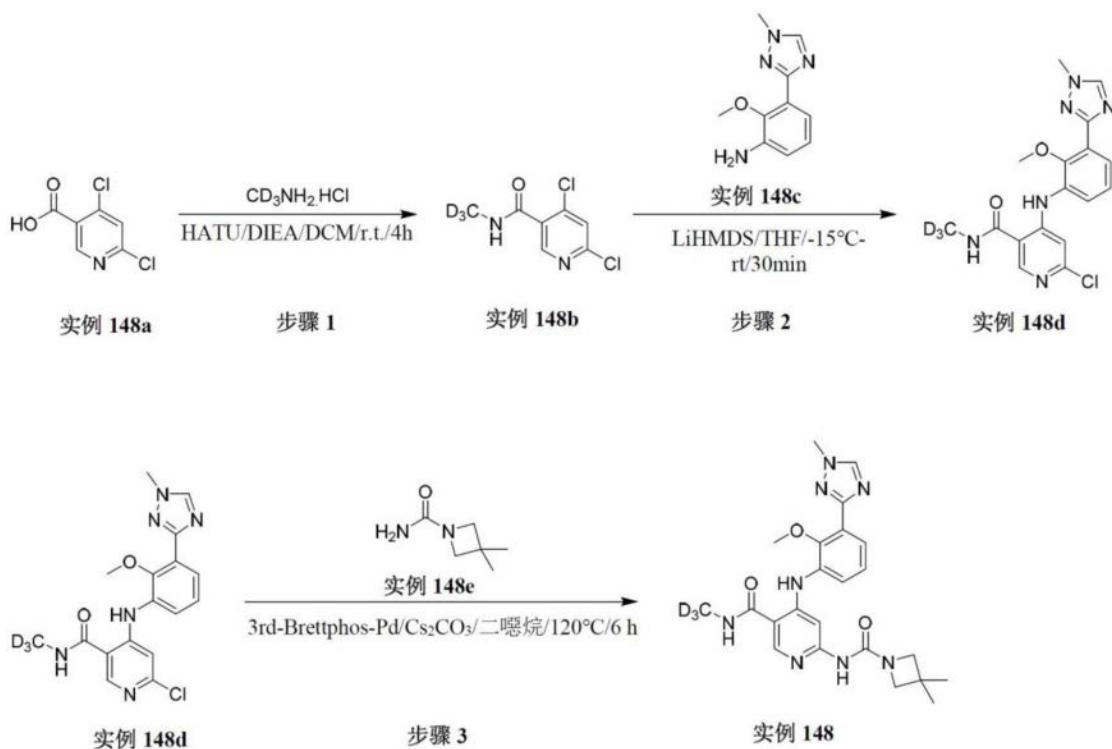
[1623] 步骤6:6-氯-4-((3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺

[1624] 在0℃下向 N_2 下的4,6-二氯-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺(3.97g,19.0mmol)和3-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(3.00g,14.6mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M,43.80mL,43.80mmol),产生轻度放热。在室温下搅拌反应物。当完成时,将反应混合物冷却到0℃,通过添加饱和 NH_4Cl (水溶液)淬灭,用水(100mL)稀释且用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤且在减压下浓缩,得到粗产物,其通过柱色谱(DCM/EtOAc=3/1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(2.70g,48.9%)。

[1625] 步骤7:6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[[3-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-N-(三氘甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1626] 向6-氯-4-((3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)氨基)-N-(甲基- d_3)哒嗪-3-甲酰胺(3.6g,9.5mmol)和1-异丙基咪唑烷-2-酮(2.4g,19mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加碳酸铯(6.2g,19mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (2.6g,2.9mmol)和xantphos(3.3g,5.7mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时,过滤,在真空中去除滤液,色谱(PE/EtOAc=50/50,然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物T241(0.55g,12%)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 12.20(s,1H),10.16(s,1H),8.28(d,1H),8.22(s,1H),8.14(s,1H),7.51(d,1H),4.43-4.32(m,1H),4.23(t,2H),4.03(s,3H),4.00(s,3H),3.51(t,2H),1.23(d,6H)。LM-MS: $m/z=470.3[M+H]^+$

[1627] 实例148:



[1628]

[1629] 步骤1:实例148b

[1630] 向实例148a (1.0g, 5.21mmol, 1.0当量) 于DCM (15mL) 中的溶液中添加 $\text{CD}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ (438mg, 6.25mmol, 1.2当量)、DIEA (3.36g, 26.04mmol, 5.0当量) 和HATU (2.37g, 6.25mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌反应混合物4h。去除溶剂, 且通过硅胶快速柱色谱纯化残余物, 用PE/EtOAc (1/1) 洗脱, 得到呈灰白色固体状的产物实例148b (670mg, 61.8% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 208.2$ 。

[1631] 步骤2:实例148d

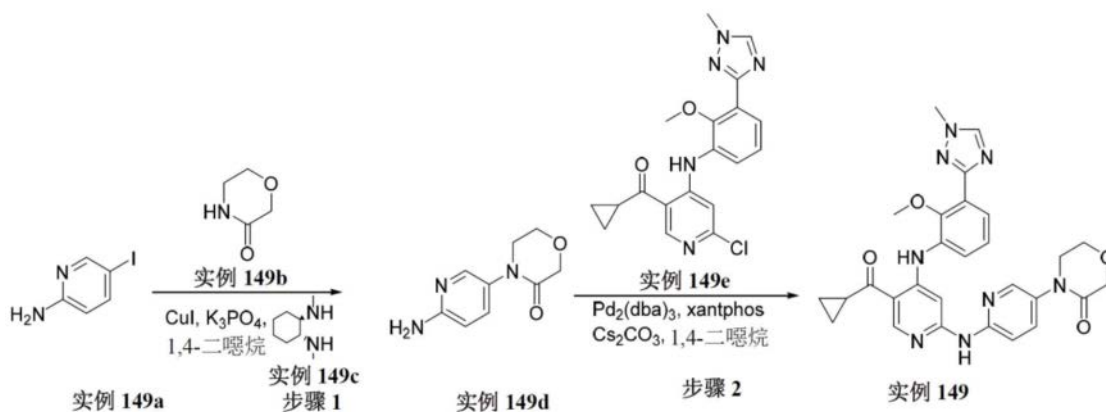
[1632] 在 -15°C 下向实例148b (200mg, 0.96mmol, 1.0当量) 和实例148c (196mg, 0.96mmol, 1.0当量) 于无水THF (5mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (1.92mL, 1M于THF中, 1.92mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应溶液30分钟。反应完成后, 去除溶剂, 通过硅胶快速柱色谱纯化残余物, 用DCM/MeOH (20/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例148d (212mg, 58.7% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 376.3$

[1633] 步骤3:实例148

[1634] 向实例148d (100mg, 0.27mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (260mg, 0.80mmol, 3.0当量), 实例148e (102mg, 0.80mmol, 3.0当量) 和3rd Brettphos催化剂 (48mg, 0.05mmol, 0.2当量)。将反应混合物在 120°C 下在 N_2 下搅拌6h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例148 (26.1mg, 21.0% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 468.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.66 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 4H), 1.21 (s, 6H)。

[1635] 实例149:

[1636]



[1637] 步骤1:实例149c

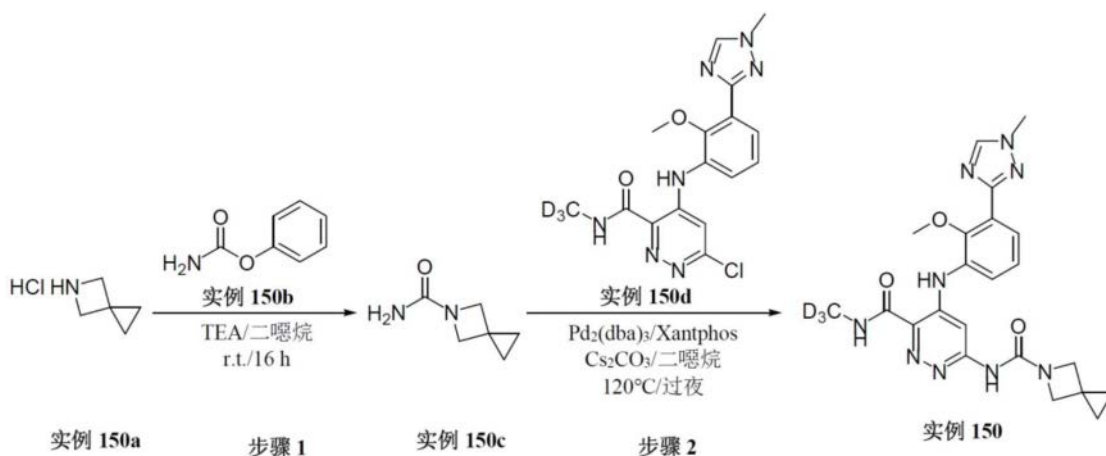
[1638] 将实例149a (200mg, 0.90mmol)、实例149b (95mg, 0.91mmol)、实例149c (26mg, 0.18mmol)、CuI (18mg, 0.09mmol) 和 K_3PO_4 (380mg, 1.82mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液在 110°C 下搅拌过夜。将反应物用 CH_3CN (5mL) 稀释, 过滤且浓缩, 得到呈黑色油状的粗产物实例149d (210mg, 定量)。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.85 (br, 1H), 7.33 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H)。

[1639] 步骤2:实例149

[1640] 向实例149d (210mg, 0.90mmol) 和实例149e (200mg, 0.52mmol) 于1,4-二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (48mg, 0.05mmol)、XantPhos (60mg, 0.10mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 110°C 下搅拌过夜。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用 MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈灰白色固体状的所需产物实例149 (11.5mg, 4.1% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 541.3$ 。 ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 4H), 7.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.96 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72-3.70 (m, 5H), 2.95 (br, 1H), 1.06-0.97 (m, 4H)。

[1641] 实例150:

[1642]



[1643] 步骤1:实例150c

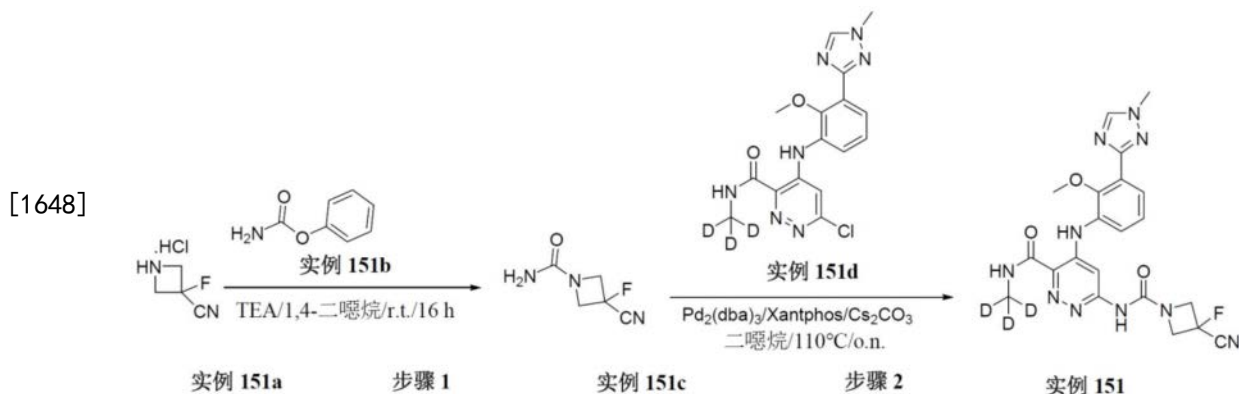
[1644] 向实例150a (240mg, 2.0mmol) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加实例150b (411mg, 3.0mmol) 和 TEA (606mg, 6.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩混合物, 且残余物用

石油醚/EtOAc=1/1 (5mL) 湿磨。通过过滤收集固体且干燥,得到呈白色固体状的实例150c (120mg, 47.5%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 127.1$

[1645] 步骤2:实例150

[1646] 向实例150d (100mg, 0.27mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加实例150c (50mg, 0.4mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (25mg, 0.027mmol)、Xantphos (16mg, 0.027mmol) 和 Cs_2CO_3 (176mg, 0.26mmol)。将混合物密封且加热至120℃后维持过夜。过滤混合物且在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到呈黄色固体状的实例150 (47mg, 37.3%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 467.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.94 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 3H), 7.76 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 0.69 (br, 4H)。

[1647] 实例151:



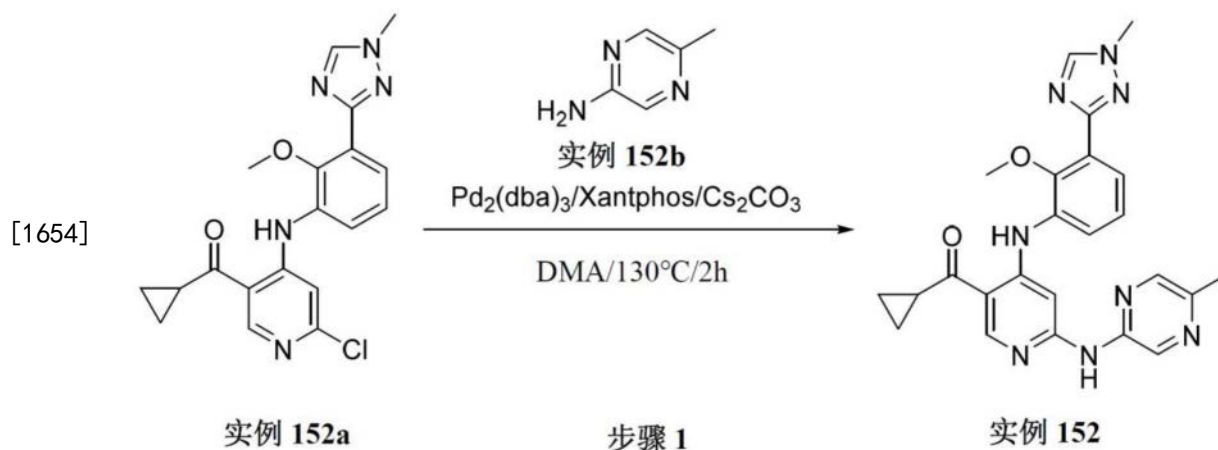
[1649] 步骤1:实例151c

[1650] 将实例151a (200mg, 1.1mmol) 于1,4-二噁烷 (35mL) 中的溶液用实例151b (274mg, 2.0mmol) 和TEA (300mg, 3.0mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。反应完成后,浓缩溶剂,且将残余物悬浮于DCM (5mL) 中,且超声处理。经由过滤收集所得固体,且干燥,得到呈白色固体状的所需粗产物实例151c (300mg, 粗物质, 190.7%产率)。

[1651] 步骤2:实例151

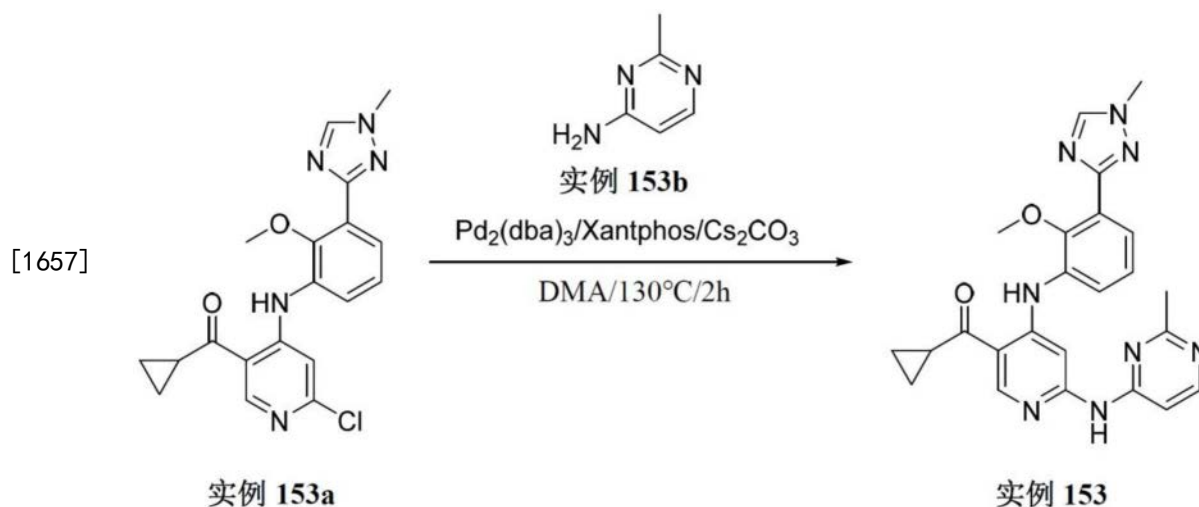
[1652] 向实例151d (94mg, 0.25mmol) 和实例151c (150mg粗物质, 1.0mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (91mg, 0.1mmol)、Xantphos (59mg, 0.1mmol) 和 Cs_2CO_3 (652mg, 2.0mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在110℃下搅拌过夜。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈灰白色固体状的所需产物实例151 (3.7mg, 0.7%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 484.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 11.12 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.83 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 2H), 4.52 (dd, $J=21.4, 10.8$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

[1653] 实例152:



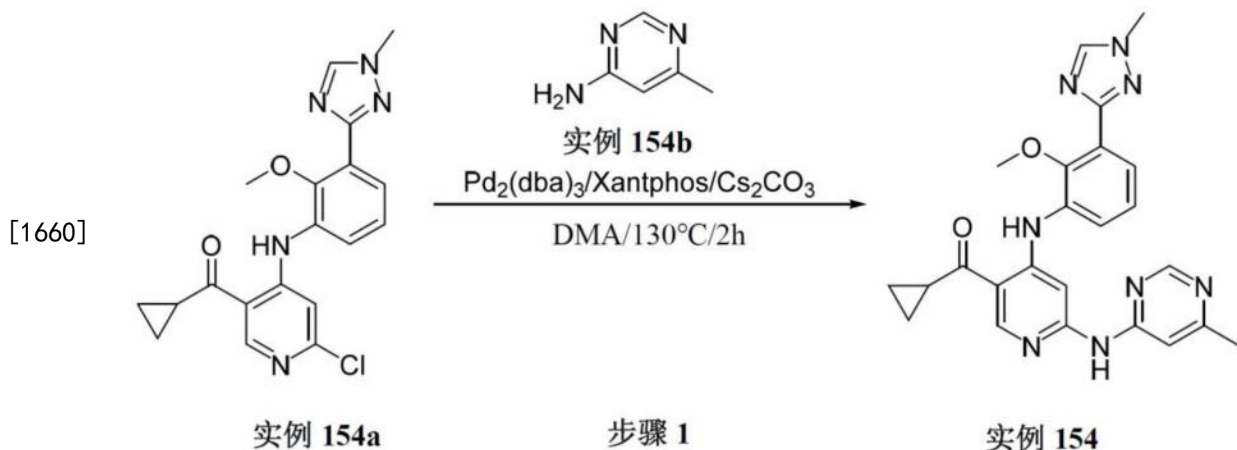
[1655] 向实例152a (100mg, 0.26mmol) 和实例152b (45mg, 0.41mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 130°C 下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。滤液通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例152 (10.0mg, 8.4% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, $J=9.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.37 (d, $J=3.4\text{Hz}$, 3H), 1.06 (s, 2H), 0.99 (s, 2H)。

[1656] 实例153:



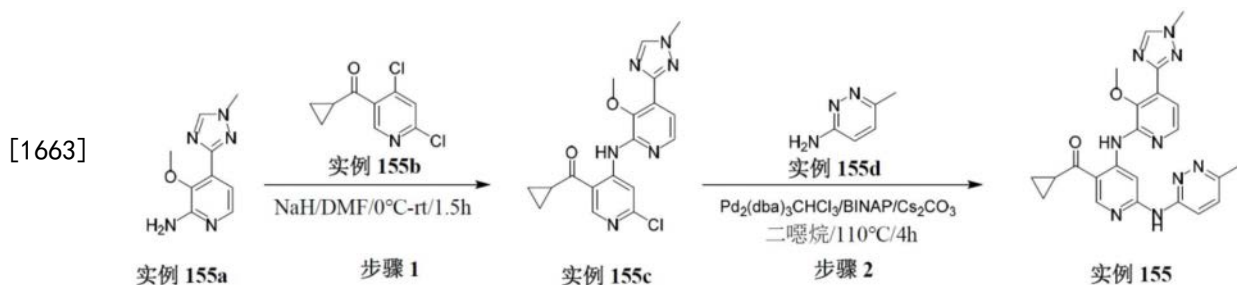
[1658] 向实例153a (100mg, 0.26mmol) 和实例153b (45mg, 0.41mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 130°C 下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。滤液通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例153 (20.0mg, 17.1% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (t, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.08 (s, 2H), 1.02 (s, 2H)。

[1659] 实例154:



[1661] 向实例154a (100mg, 0.26mmol) 和实例154b (45mg, 0.39mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (30mg, 0.052mmol) 和 Cs_2CO_3 (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在130℃下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。滤液通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例154 (40.0mg, 34.2%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.03 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.65-7.57 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.97 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.01 (s, 2H)。

[1662] 实例155:



[1664] 步骤1: 实例155c

[1665] 在0℃下向实例155a (120mg, 0.585mmol, 1.0当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中逐份添加NaH (234mg, 60%于矿物油中, 5.85mmol, 10.0当量)。在将含实例155b (188.8mg, 0.878mmol, 1.5当量) 的DMF添加至混合物之后, 且在室温下搅拌反应混合物1.5h。将反应溶液倒入水 (50mL) 中, 用EtOAc (50mL $\times$ 3) 萃取, 且合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱纯化粗产物, 用DCM/MeOH (20/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例155c (24mg, 11%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 385.1$ 。

[1666] 步骤2: 实例155

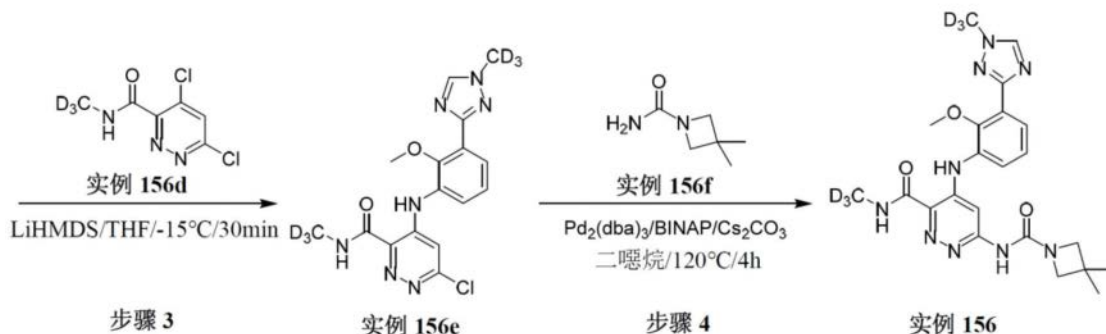
[1667] 向实例155c (18mg, 0.047mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (30.1mg, 0.094mmol, 2.0当量)、实例155d (10.2mg, 0.094mmol, 2.0当量)、BINAP (5.8mg, 0.009mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (4.9mg, 0.005mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过制备型TLC (DCM/MeOH = 20/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例155 (8.6mg, 41%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 458.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.28 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 1H),

2.56 (s, 3H), 1.17-0.99 (m, 4H).

[1668] 实例156:



[1669]



[1670] 步骤1:实例156b

[1671] 在0℃下向实例156a (5.0g, 22.73mmol, 1.0当量) 于DMF (100mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (9.41g, 68.18mmol, 3.0当量) 和CD₃I (6.60g, 45.45mmol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应混合物16h。将反应物用EtOAc稀释且用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (1/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例156b (1.58g, 29.3%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 238.2。

[1672] 步骤2:实例156c

[1673] 在N₂保护下向实例156b (500mg, 2.11mmol, 1.0当量) 于MeOH (10mL) 中的溶液中逐份添加Pd/C (200mg), 将悬浮液在真空中脱气且用H₂吹扫三次, 将反应混合物在室温下在H₂气球下搅拌30分钟。滤出固体, 浓缩滤液, 得到呈灰色固体状的产物实例156c (425mg, 粗物质, 97.3%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 208.2。

[1674] 步骤3:实例156e

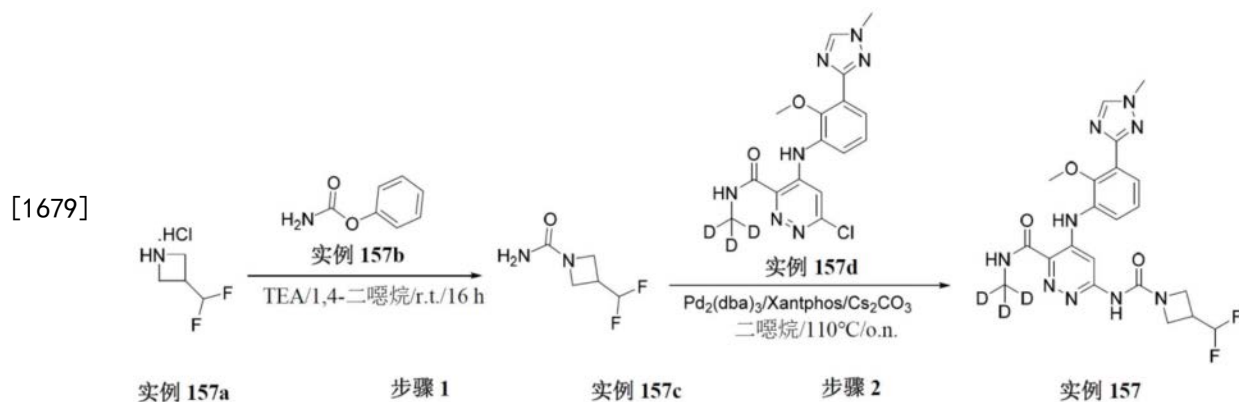
[1675] 在-15℃下向实例156c (425mg, 2.05mmol, 1.0当量) 和实例156d (429mg, 2.05mmol, 1.0当量) 于无水THF (15mL) 中的溶液中逐滴添加LiHMDS (4.11mL, 1M于THF中, 4.11mmol, 2.0当量)。在-15℃下搅拌反应溶液30分钟。在反应完成之后, 浓缩反应溶液。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (1/2) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例156e (170mg, 27.8%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 380.3。

[1676] 步骤4:实例156

[1677] 向实例156e (100mg, 0.26mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加实例156f (102mg, 0.79mmol, 3.0当量)、Cs₂CO₃ (257mg, 0.79mmol, 3.0当量)、BINAP (66mg, 0.11mmol, 0.4当量) 和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (54mg, 0.05mmol, 0.2当量)。将反应溶液在120℃下在N₂下搅拌4h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 15/1) 来纯化粗产物, 得到呈白色固体状的所需产物实例156 (18.0mg, 28.2%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 472.3。¹H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 1.19 (s, 6H).

[1678] 实例157:



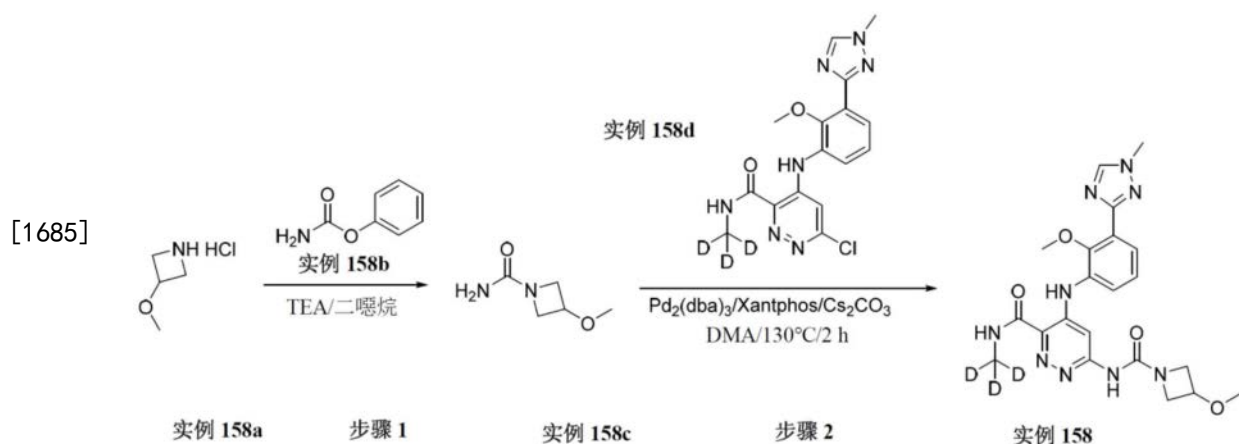
[1680] 步骤1:实例157c

[1681] 将实例157a (200mg, 1.4mmol) 于1,4-二噁烷 (3mL) 中的溶液用实例157b (374mg, 2.8mmol) 和TEA (420mg, 4.2mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。反应完成后, 浓缩溶剂, 且将残余物悬浮于DCM (5mL) 中, 且超声处理。经由过滤收集所得固体, 且干燥, 得到呈白色固体状的所需产物实例157c (130mg, 62%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 151.0$

[1682] 步骤2:实例157

[1683] 向实例157d (157mg, 0.42mmol) 和实例157c (300mg, 2.1mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 $Pd_2(dba)_3$ (91mg, 0.1mmol)、Xantphos (59mg, 0.1mmol) 和 Cs_2CO_3 (325.8mg, 1.0mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110°C下搅拌过夜。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈灰白色固体状的所需产物实例157 (14.8mg, 7.2%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 491.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.16-6.44 (t, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.93 (s, 5H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 1H)。

[1684] 实例158:



[1686] 步骤1:实例158c

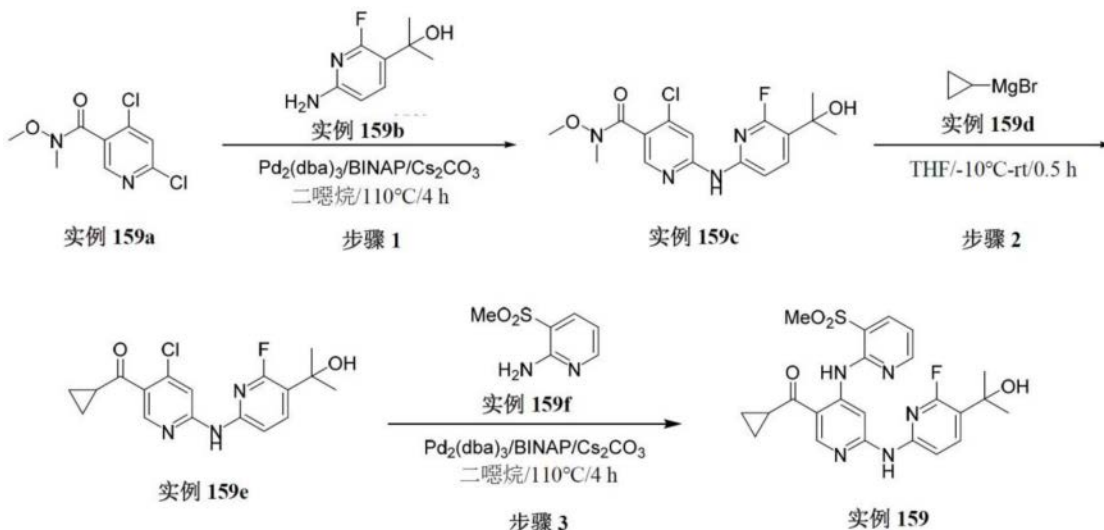
[1687] 向实例158a (200mg, 2.29mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例158b (400mg,

2.91mmol)和TEA(795mg,7.87mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。接着将混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,且经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶液,得到粗实例158c(170mg,57.2%产率)且直接用于下一步骤。

[1688] 步骤2:实例158

[1689] 向实例158d(100mg,0.26mmol)和实例158c(120mg,0.92mmol)于DMA(2.5mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg,0.026mmol)、Xantphos(30mg,0.052mmol)和 Cs_2CO_3 (340mg,1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次,且在130℃下搅拌2h。当完成时,将反应物冷却至室温,用MeOH(5mL)稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的所需产物实例158(14.0mg,13.1%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=471.3$ 。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 10.90(s,1H),9.74(s,1H),9.01(s,1H),8.54(s,1H),7.99(s,1H),7.62(d,J=7.6Hz,1H),7.49(d,J=7.9Hz,1H),7.25(d,J=8.1Hz,1H),4.16(d,J=11.1Hz,4H),3.93(s,3H),3.79(s,2H),3.71(s,3H),3.18(s,3H)。

[1690] 实例159:



[1692] 步骤1:实例159c

[1693] 向实例159a(1.0g,4.2mmol,1.0当量)于二噁烷(15mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (2.7g,8.4mmol,2.0当量)、实例159b(861.8mg,5.04mmol,1.2当量)、BINAP(523.3mg,0.84mmol,0.2当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (434.7mg,0.42mmol,0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后,去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例159c(1.0g,67%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=369.3$ 。

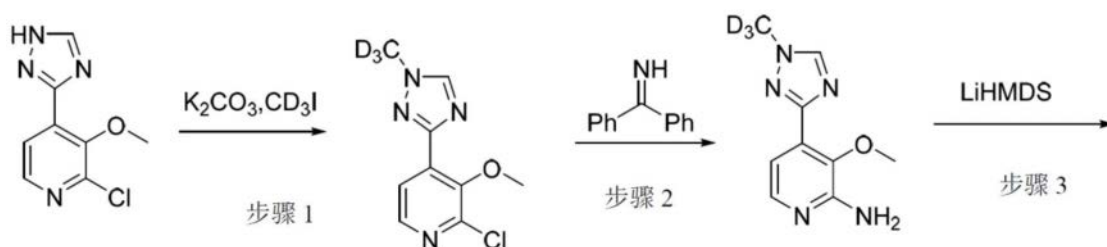
[1694] 步骤2:实例159e

[1695] 在0℃下在 N_2 保护下向实例159c(1.0g,2.7mmol,1.0当量)于THF(10mL)中的溶液中逐滴添加实例159d(40.5mL,1.0M于THF中,40.5mmol,15.0当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将反应物倒入 NH_4Cl 的饱和水溶液(70mL)中且用EtOAc(100mL×3)萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例159e(640mg,68%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=350.2$ 。

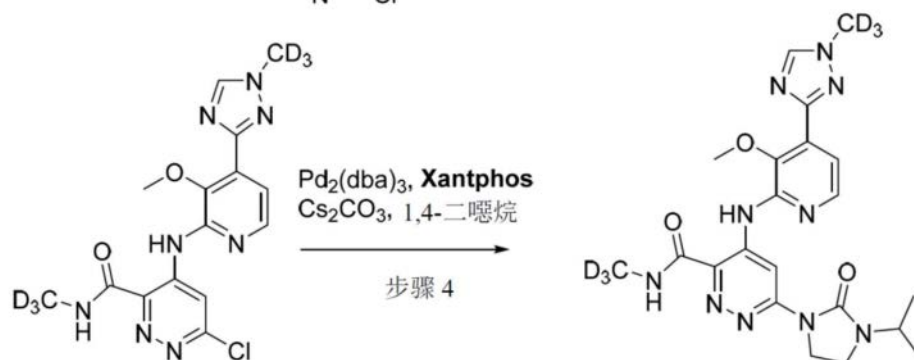
[1696] 步骤3:实例159

[1697] 向实例159e (300mg, 0.86mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (560mg, 1.72mmol, 2.0当量)、实例159f (176mg, 1.0mmol, 1.2当量)、BINAP (107.2mg, 0.172mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (89mg, 0.086mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物, 得到270mg粗产物 (90%纯度), 且通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 进一步纯化, 得到呈灰白色固体状的产物实例159 (120mg, 32%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 486.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.89 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (dd, $J=4.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 8.27 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=10.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.01-2.86 (m, 1H), 1.49 (s, 6H), 1.14-0.97 (m, 4H)。

[1698] 实例160:



[1699]



[1700] 步骤1: 2-氯-3-甲氧基-4-[1-(三氘甲基)-1,2,4-三唑-3-基]吡啶

[1701] 向2-氯-3-甲氧基-4-(1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (10.00g, 47.5mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (13.1g, 95.0mmol)。通过注射器在2分钟内缓慢逐滴添加三氘碘甲烷 (8.26g, 57.0mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液。将反应物在室温下搅拌4小时, 将反应物在冰浴中冷却且用水 (50mL) 稀释, 且溶液用EtOAc (3×50mL) 萃取, 且合并的萃取物用水 (50mL), 接着用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱 (PE/EtOAc=3/1) 纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (8.0g, 74%)。

[1702] 步骤2: 3-甲氧基-4-[1-(三氘甲基)-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺

[1703] 向2-氯-3-甲氧基-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶 (8.0g, 35.1mmol)、二苯甲酮亚胺 (7.64g, 42.2mmol)、叔丁醇钠 (6.75g, 70.3mmol) 和DPEphos (1.88g, 3.51mmol) 于1,4-二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.22g, 3.51mmol)。将混合物用 N_2 脱气3次且加热至100℃后维持1h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 添加DCM 50mL, 2NHC1 50mL, 在室温下搅拌20分钟, 水层用DCM (20mL×2) 洗涤。将水层的pH用5% w/v NaOH水溶液调节至9。水层用DCM (50mL×6) 萃取且合并的有机洗脱份经干燥 (Na_2SO_4), 过滤且浓缩, 且进行色谱 (DCM/MeOH=20/1), 得到呈白色固体状的标题化合物 (3.2g, 43.7%)。

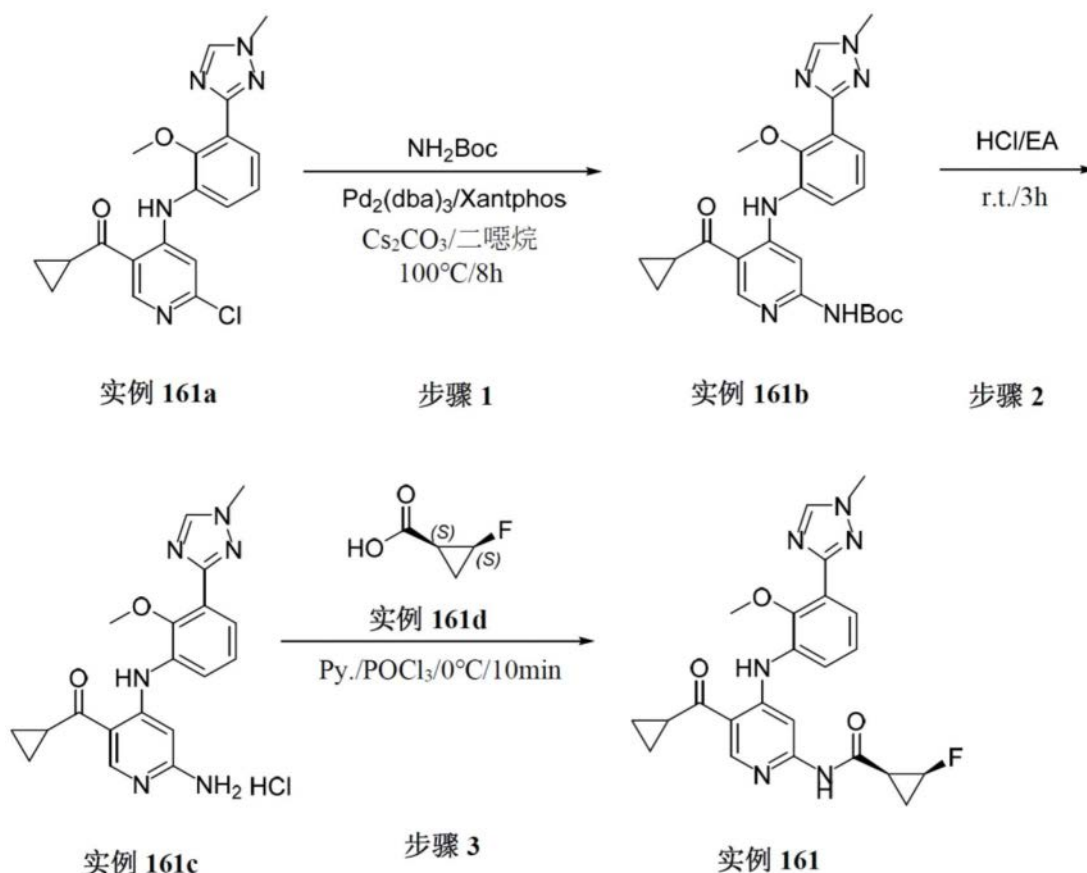
[1704] 步骤3: 6-氯-4-[[3-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1705] 在0℃下向N₂下的4,6-二氯-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺(4.18g, 20.0mmol)和3-甲氧基-4-[1-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(3.20g, 15.4mmol)于THF(50mL)中的溶液中添加LiHMDS(1M, 46.2mL, 46.2mmol), 产生轻度放热。在室温下搅拌反应物。当完成时, 将反应混合物冷却至0℃, 通过添加饱和NH₄Cl(水溶液)淬灭, 用水(100mL)稀释且用EtOAc(50mL×3)萃取。合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩, 得到粗产物, 其通过柱色谱(DCM/EtOAc=3/1)纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物(2.70g, 46.1%)。

[1706] 步骤4: 6-(3-异丙基-2-氧代基-咪唑烷-1-基)-4-[[3-甲氧基-4-[1-(三氟甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-吡啶基]氨基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺

[1707] 向6-氯-4-[[3-甲氧基-4-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-2-吡啶基]氨基]-N-(三氟甲基)哒嗪-3-甲酰胺(2.8g, 7.4mmol)和1-异丙基咪唑烷-2-酮(1.9g, 15mmol)于1,4-二噁烷(30mL)中的溶液中添加碳酸铯(4.8g, 15mmol)、Pd₂(dba)₃(2.0g, 2.2mmol)和xantphos(2.6g, 4.4mmol)。将混合物用N₂脱气3次且加热至120℃后维持4h。当反应完成时, 过滤, 在真空中去除滤液, 色谱(PE/EtOAc=50/50, 然后DCM/MeOH=97/3)以得到呈黄色固体状的所需产物T 311(0.58g, 17%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 12.20(s, 1H), 10.16(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.22(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.51(d, 1H), 4.43-4.32(m, 1H), 4.23(t, 2H), 4.00(s, 3H), 3.51(t, 2H), 1.23(d, 6H)。LM-MS:m/z=473.3[M+H]⁺

[1708] 实例161:



[1709]

[1710] 步骤1:实例161b

[1711] 向实例161a (383mg, 1.0mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 NH_2Boc (176mg, 1.5mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91mg, 0.1mmol)、Xantphos (60mg, 0.1mmol) 和 Cs_2CO_3 (652mg, 2.0mmol)。将混合物密封且加热至 100°C 后维持8h。将混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 用水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 且接着在减压下浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH (10/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例161b (401mg, 86.4% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 465.2$ 。

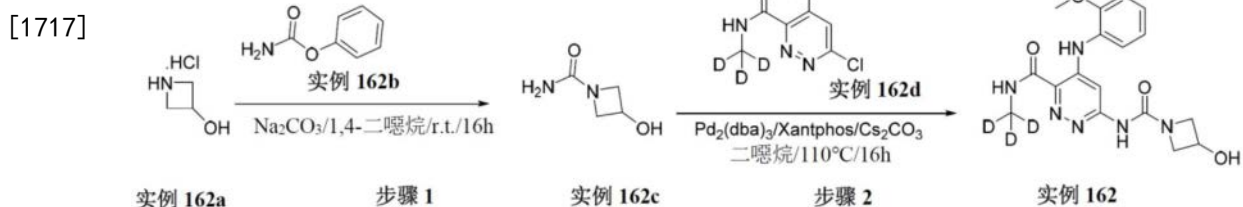
[1712] 步骤2:实例161c

[1713] 将实例169b (401mg, 0.86mmol) 于HCl/EtOAc (2mL) 中的溶液在室温下搅拌3h。接着浓缩混合物, 且直接用于下一步骤。

[1714] 步骤3:实例161

[1715] 在 0°C 下向实例161c (40mg, 0.1mmol) 和实例161d (10.4mg, 0.1mmol) 于吡啶 (3mL) 中的溶液中添加POC13 (77mg, 0.5mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物10分钟。接着逐滴添加水 (5mL), 且用DCM (6mL) 萃取混合物。有机相经无水 Na_2SO_4 干燥, 在减压下浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到呈白色固体状的实例161 (12.1mg, 26.9% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 451.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.63 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.58 (d, $J=23.5\text{Hz}$, 1H), 1.21 (s, 2H), 1.10-1.00 (m, 4H)。

[1716] 实例162:



[1718] 步骤1:实例162c

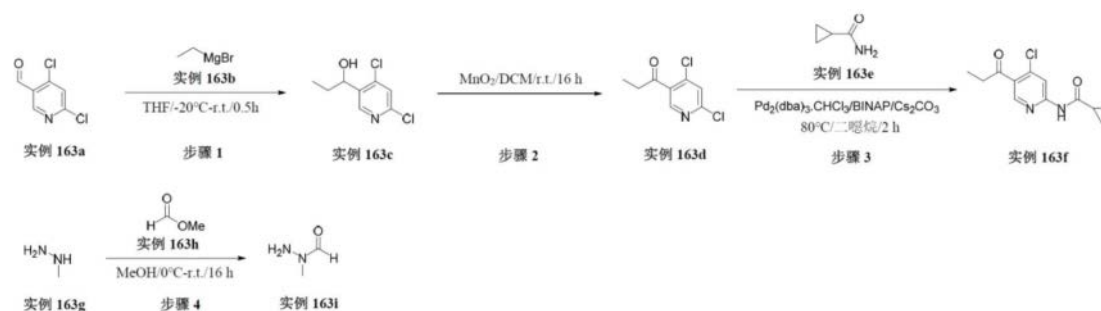
[1719] 将实例162a (800mg, 17.34mmol) 于1,4-二噁烷 (35mL) 中的溶液用实例162b (1.0g, 7.34mmol) 和 Na_2CO_3 (1.2g, 11.1mmol) 处理。在室温下搅拌混合物16h。反应完成后, 浓缩溶剂, 将残余物悬浮于DCM (5mL) 中, 超声处理且经由过滤收集所得固体, 干燥以得到呈白色固体状的所需产物实例162c (300mg, 35.3% 产率)。

[1720] 步骤2:实例162

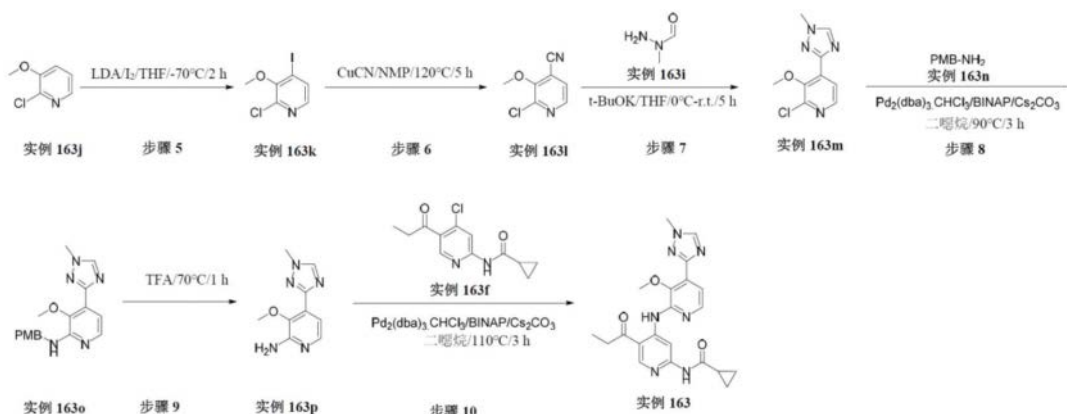
[1721] 向实例162d (58mg, 0.5mmol) 和实例162c (94mg, 0.25mmol) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46mg, 0.05mmol)、Xantphos (30mg, 0.05mmol) 和 Cs_2CO_3 (163mg, 0.5mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 110°C 下搅拌过夜。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈灰白色固体状的所需产物实例162 (2.7mg, 产率: 11.8%)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 457.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90

(s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.62 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76-3.69 (m, 5H).

[1722] 实例163:



[1723]



[1724] 步骤1: 实例163c

[1725] 在-20℃下在N₂保护下向实例163a (7.5g, 43.0mmol, 1.0当量) 于THF (100mL) 中的溶液中逐滴添加实例163b (21.4mL, 3.0M于THF中, 64.2mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将反应物用NH₄Cl的饱和水溶液 (80mL) 淬灭, 且用EtOAc (150mL×2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=5/1) 来纯化残余物, 得到呈黄色油状的产物实例163c (4.0g, 45.8%产率)。LCMS[M+1]⁺=206.1。

[1726] 步骤2: 实例163d

[1727] 向实例163c (3.8g, 18.0mmol, 1.0当量) 于DCM (100mL) 中的溶液中添加MnO₂ (40.1g, 450mmol, 25.0当量), 且在室温下搅拌反应混合物16h。过滤反应混合物且浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=10/1) 纯化粗产物, 获得呈灰白色固体状的产物实例163d (2.5g, 66.5%产率)。LCMS[M+1]⁺=204.1。

[1728] 步骤3: 实例163f

[1729] 向实例163d (100mg, 0.49mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2.0mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (320mg, 0.98mmol, 2.0当量)、实例163e (41.9mg, 0.49mmol, 1.0当量)、BINAP (61.3mg, 0.098mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (50.9mg, 0.049mmol, 0.1当量)。将反应混合物在80℃下在N₂保护下搅拌2h。在冷却至室温之后, 在真空中浓缩溶剂。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=3/1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的产物实例163f (60mg, 48.4%产率)。LCMS[M+1]⁺=253.2。

[1730] 步骤4: 实例163i

[1731] 在0℃(冰水浴)下向实例163g(28.0g, 243.4mmol, 1.0当量)于MeOH(400mL)中的溶液中逐滴添加实例163h(16.0g, 267.7mmol, 1.1当量)。在添加之后,在室温下搅拌反应物16h。将溶液在真空中浓缩,且接着用THF(80mL×4)交换以去除MeOH残余物。在通过蒸发去除溶剂之后,获得呈黄色油状的实例163i(15.0g, 83.8%产率)。

[1732] 步骤5:实例163k

[1733] 在-70℃下向实例163j(40.0g, 279.7mmol, 1.0当量)于无水THF(400mL)中的溶液中逐滴添加LDA(181.8mL, 2M于THF, 363.6mmol, 1.3当量), 将其在添加之后在相同温度下再搅拌40分钟。将含I₂(92.3g, 363.6mmol, 1.3当量)的THF(100mL)逐滴添加至溶液中。在添加之后,使反应物升温至室温且搅拌2h。混合物用NH₄Cl的饱和水溶液(200mL)淬灭,用EtOAc(200mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=80/1)纯化残余物,得到呈白色固体状的所需产物实例163k(20.0g, 26.6%产率)。LCMS[M+1]⁺=270.1。

[1734] 步骤6:实例163l

[1735] 向实例163k(15.0g, 55.6mmol, 1.0当量)于NMP(50mL)中的溶液中添加CuCN(9.9g, 111.2mmol, 2.0当量), 且将混合物在120℃下搅拌5h。在冷却至室温之后,将混合物用EtOAc(200mL)稀释且过滤。滤液用盐水(50mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥且在真空中浓缩。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=50/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的所需产物实例163l(7.5g, 80.1%产率)。LCMS[M+1]⁺=169.2。

[1736] 步骤7:实例163m

[1737] 在0℃下向实例163l(5.0g, 29.8mmol, 1.0当量)和实例163i(4.4g, 59.6mmol, 2.0当量)于THF(150mL)中的溶液中逐份添加t-BuOK(7.3g, 65.6mmol, 2.2当量)。在添加之后,使混合物升温至室温且搅拌5h。在真空中浓缩混合物。残余物通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=1/1)纯化,得到呈白色固体状的产物实例163m(2.6g, 42.7%产率)。LCMS[M+1]⁺=225.2。

[1738] 步骤8:实例163o

[1739] 向实例163m(1.1g, 4.9mmol, 1.0当量)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(3.26g, 9.8mmol, 2.0当量)、实例163n(1.37g, 5.39mmol, 1.1当量)、BINAP(623mg, 0.98mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(517mg, 0.49mmol, 0.1当量)。将反应混合物在90℃下在N₂保护下搅拌3h。反应完成后,去除溶剂,且通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到呈黄色固体状的产物实例163o(1.4g, 89.3%产率)。LCMS[M+1]⁺=326.3。

[1740] 步骤9:实例163p

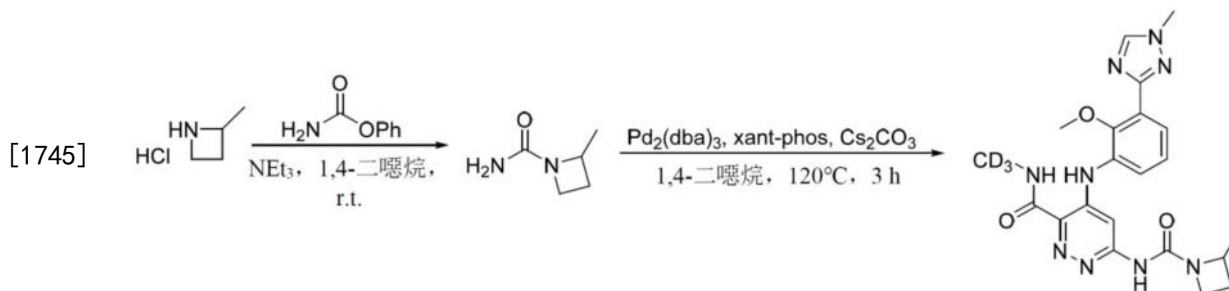
[1741] 将实例163o(1.4g, 4.29mmol, 1.0当量)于TFA(20mL)中的溶液在70℃下搅拌1h。反应完成后,将其在真空中浓缩。将残余物溶解于MeOH(20mL)中且用NaHCO₃(910mg, 8.58mmol, 2.0当量)碱化。滤出固体,且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)纯化残余物,得到呈浅灰色固体状的产物实例163p(750mg, 84.9%产率)。⁺[M+1]⁺=206.2。

[1742] 步骤10:实例163

[1743] 向实例163f(22mg, 0.11mmol, 1.0当量)和实例163p(30mg, 0.12mmol, 0.9当量)于二噁烷(2mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(77.3mg, 0.22mmol, 2.0当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃

(12.3mg, 0.011mmol, 0.1当量)和BINAP(15.0mg, 0.022mmol, 0.2当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌3h。过滤反应溶液且在真空中浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=30/1)来纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的所需产物实例163(13.8mg, 27.6%产率)。LCMS [M+1]⁺=422.3。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.36 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H)。

[1744] 实例164:



[1746] 步骤1:2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺

[1747] 向2-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(120mg, 1.12mmol)、氨基甲酸苯酯(184mg, 1.34mmol)于1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加NEt₃(0.5mL, 3.36mmol),且在室温下搅拌16h。反应完成后,浓缩溶剂,将残余物悬浮于DCM(5mL)中,超声处理且经由过滤收集所得固体,干燥以得到呈白色固体状的所需产物(150mg, 89%)。LM-MS:m/z=115.1[M+H]⁺

[1748] 步骤2:

[1749] 4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)苯基)氨基)-N-(甲基-d3)-6-(2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺基)哒嗪-3-甲酰胺

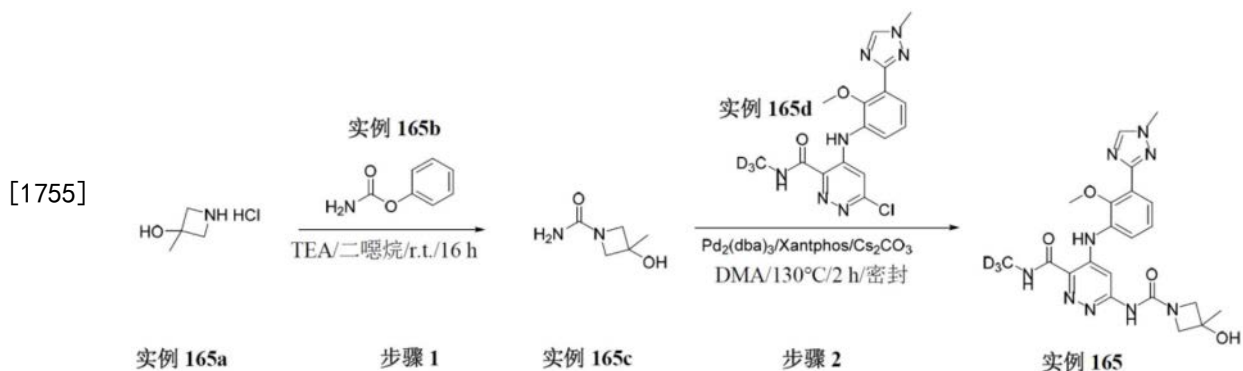
[1750] 向6-氯-4-((2-甲氧基-3-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)

[1751] 苯基)氨基)-N-(甲基-d3)哒嗪-3-甲酰胺(244.7mg, 0.65mmol)和2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酰胺(150mg, 1.0mmol)于1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(60mg, 0.065mmol)、XantPhos(75mg, 0.13mmol)和Cs₂CO₃(635mg, 1.95mmol)。将混合物密封,用氮气脱气3次且在120℃下搅拌4h。当完成时,将反应物冷却至室温且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液,得到呈白色固体状的外消旋产物(125mg, 产率:42%)。LM-MS:m/z=455.3[M+H]⁺

[1752] 外消旋化合物通过SFC分离,且得到对映异构体A(49.5mg, R.T.:3.008min)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 4.53 (dd, 1H), 4.17-4.01 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.53-2.36 (m, 1H), 1.98-1.83 (m, 1H), 1.50 (d, 3H). ee%=100%; LM-MS:m/z=455.3[M+H]⁺

[1753] 对映异构体B(49.9mg, R.T.:4.240min)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ11.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.57-2.35 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 1H), 1.50 (d, 3H). ee%=100%; LM-MS:m/z=455.3[M+H]⁺

[1754] 实例165:



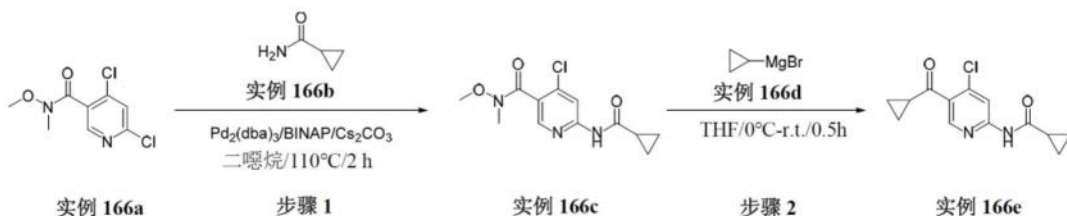
[1756] 步骤1:实例165c

[1757] 向实例165a (270mg, 3.1mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例165b (500mg, 3.64mmol) 和TEA (795mg, 7.87mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。接着将混合物用EtOAc稀释, 用水、盐水洗涤, 且经无水Na₂SO₄干燥。浓缩溶液, 得到粗实例165c (200mg, 49.6%产率) 且直接用于下一步骤。

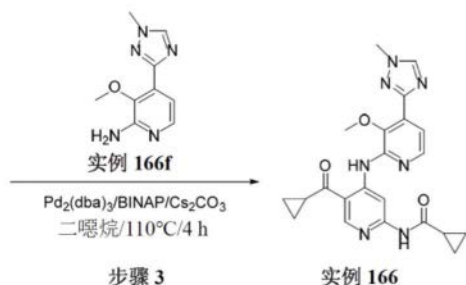
[1758] 步骤2:实例165

[1759] 向实例165d (100mg, 0.26mmol) 和实例165c (120mg, 0.92mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加Pd₂(dba)₃ (24mg, 0.026mmol)、xantphos (30mg, 0.052mmol) 和Cs₂CO₃ (340mg, 1.04mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在130°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。滤液通过制备型HPLC直接纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例165 (46.0mg, 37.6%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 471.50. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (br, 4H), 3.71 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)。

[1760] 实例166:



[1761]



[1762] 步骤1:实例166c

[1763] 向实例166a (2.0g, 8.0mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (5.2g, 16mmol, 2.0当量)、实例166b (1.36g, 16mmol, 2.0当量)、BINAP (997mg, 1.6mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (800mg, 0.8mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110°C下在N₂保护下

搅拌2h。在冷却到室温之后,去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=1/1)来纯化粗产物,得到呈黄色油状的产物实例166c(1.9g,86%产率)。LCMS[M+1]⁺=284.2。

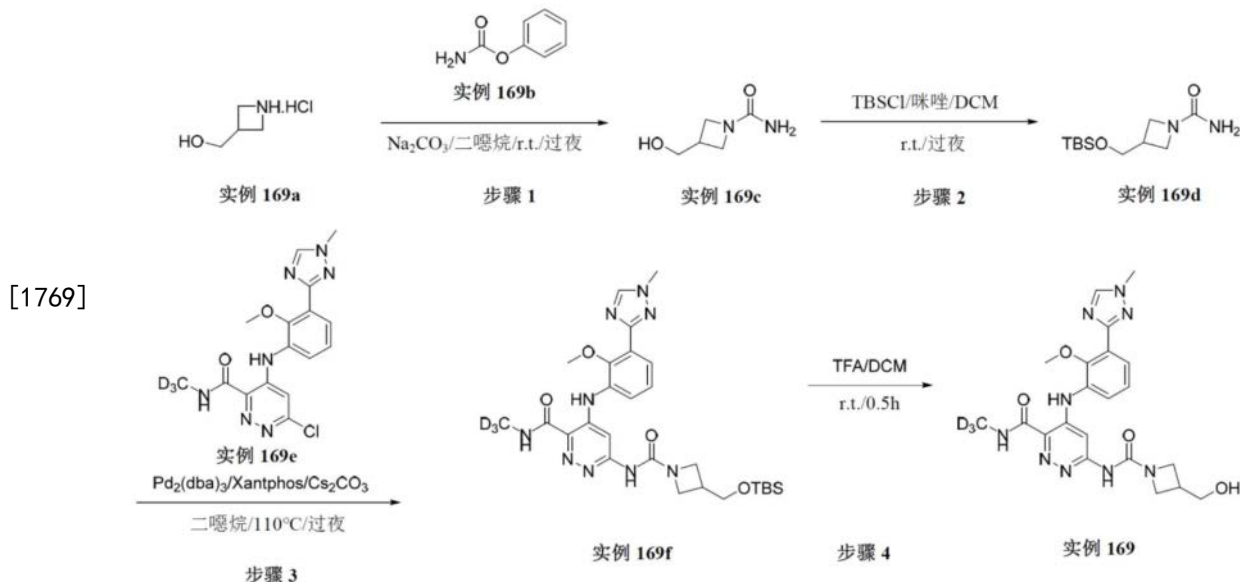
[1764] 步骤2:实例166e

[1765] 在0℃下在N₂保护下向实例166c(1.9g,7.0mmol,1.0当量)于THF(20mL)中的溶液中逐滴添加实例166d(210mL,1.0M于THF中,210mmol,30.0当量)。在室温下搅拌混合物0.5h。将反应物倒入NH₄Cl的饱和水溶液(200mL)中且用EtOAc(150mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=2/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例166e(850mg,47%产率)。LCMS[M+1]⁺=265.2。

[1766] 步骤3:实例166

[1767] 向实例166e(650mg,2.33mmol,1.2当量)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(1.3g,3.88mmol,2.0当量)、实例166f(400mg,1.94mmol,1.0当量)、BINAP(241.7mg,0.388mmol,0.2当量)和Pd₂(dba)₃·CHCl₃(200.8mg,0.194mmol,0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却至室温之后,去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)来纯化粗产物,获得580mg粗产物(90%纯度),其通过制备型HPLC(Prep-C18,5μm XBridge柱,19×150mm,Waters;35%MeCN于水中至55%MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱,其中水相含有10mM NH₄HCO₃+0.5%氨)进一步纯化,得到呈白色固体状的产物实例166(401.4mg,48%产率)。LCMS[M+1]⁺=434.4。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ12.30(s,1H),10.94(s,1H),9.70(s,1H),9.21(s,1H),8.66(s,1H),8.13(d,J=5.1Hz,1H),7.49(d,J=5.1Hz,1H),3.99(s,3H),3.86(s,3H),3.11-2.96(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.19-1.03(m,4H),0.92-0.80(m,4H)。

[1768] 实例169:



[1770] 步骤1:实例169c

[1771] 向实例169a(123mg,1.0mmol)和实例169b(206mg,1.5mmol)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(212mg,2.0mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤混合物,用DCM洗涤固体,且合并的滤液直接用于下一步骤。

[1772] 步骤2:实例169d

[1773] 向实例169c的溶液中逐份添加咪唑(350mg, 5.0mmol), 接着添加TBSCl(300mg, 2.0mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。浓缩混合物, 且粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用(DCM/MeOH=30/1)洗脱, 得到呈白色固体状的产物实例169d(60mg, 24.5%产率)。

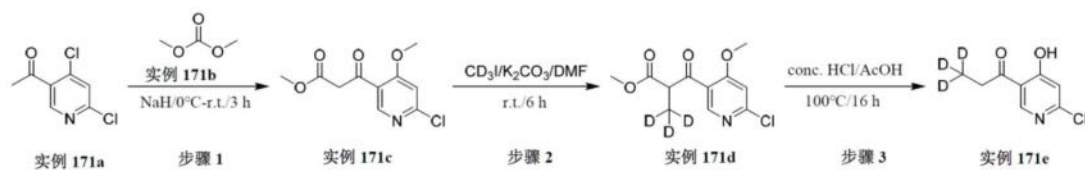
[1774] 步骤3: 实例169f

[1775] 向实例169d(60mg, 0.26mmol)于二噁烷(5mL)中的溶液中添加实例169e(100mg, 0.26mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.027mmol)、Xantphos(16mg, 0.027mmol)和 Cs_2CO_3 (130mg, 0.40mmol)。将混合物密封且加热至110℃后维持过夜。混合物经过滤且在减压下浓缩, 得到粗实例169f(190mg, 定量)。

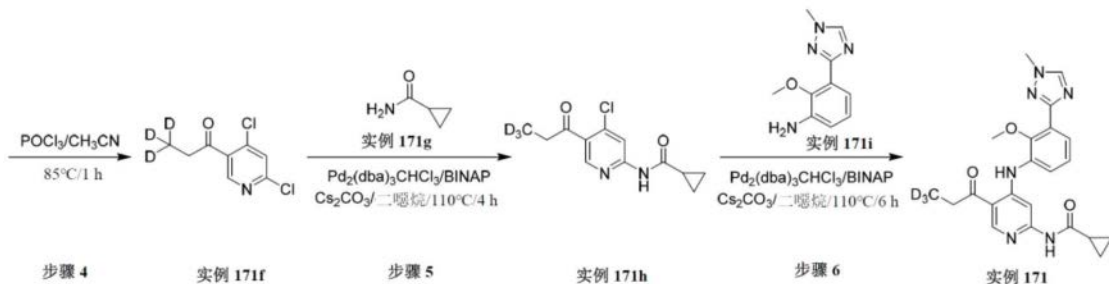
[1776] 步骤4: 实例169

[1777] 向实例169f(130mg, 粗物质, 0.22mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。在室温下搅拌混合物30分钟。在减压下浓缩混合物, 且通过制备型HPLC(Prep-C18, 5 μM XBridge柱, 19 $\times$ 150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱, 其中水相含有10mM NH_4HCO_3 +0.5%氨)来纯化残余物, 得到呈白色固体状的实例169(2mg, 1.9%产率经2个步骤)。LCMS $[\text{M}+1]^+=471.2$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 10.94(s, 1H), 8.11-8.03(m, 3H), 7.77(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.14(br, 2H), 4.00(s, 3H), 3.90(s, 2H), 3.80(s, 5H), 2.83(br, 1H), 1.25(s, 1H)。

[1778] 实例171:



[1779]



[1780] 步骤1: 实例171c

[1781] 在0℃下向实例171a(5.0g, 26.3mmol, 1.0当量)于实例171b(50mL)中的溶液中逐份添加NaH(3.15g, 60%于矿物油中, 78.9mmol, 3.0当量)。在室温下搅拌反应混合物3h。反应混合物用EtOAc(100mL)稀释, 用2N HCl水溶液(15mL)淬灭, 用盐水(50mL)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例171c(4.1g, 64.0%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=244.2$ 。

[1782] 步骤2: 实例171d

[1783] 在0℃下向实例171c(4.1g, 16.80mmol, 1.0当量)和 K_2CO_3 (2.55g, 18.48mmol, 1.1当量)于DMF(50mL)中的溶液中添加 CD_3I (2.68g, 18.48mmol, 1.1当量)。在室温下搅拌反应混合物6h。混合物用EtOAc(100mL)稀释且用盐水(50mL $\times$ 3)洗涤。有机层经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=3/1)纯化, 得到呈无色油状的所需产物实例171d(2.83g, 64.5%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+=261.1$ 。

[1784] 步骤3:实例171e

[1785] 向实例171d (2.83g, 10.84mmol, 1.0当量) 于AcOH (20mL) 中的溶液中添加浓HCl (40mL)。将反应溶液在100℃下加热16h。在冷却至室温之后, 浓缩混合物, 用H₂O (20mL) 稀释且用EtOAc (30mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=3/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例171e (1.12g, 54.7%产率)。LCMS [M+]⁺=189.2。

[1786] 步骤4:实例171f

[1787] 向实例171e (1.12g, 5.94mmol, 1.0当量) 于CH₃CN (15mL) 中的溶液中添加POCl₃ (2mL)。将反应溶液在85℃下加热1h。在冷却至室温之后, 浓缩混合物且用EtOAc (5mL) 稀释。将溶液添加至EtOAc (20mL) 和NaHCO₃饱和水溶液 (20mL) 的混合溶液中。在分离之后, 水层用EtOAc (20mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥且浓缩。粗产物通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=8/1) 纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例171f (1.05g, 85.4%产率)。LCMS [M+]⁺=207.1。

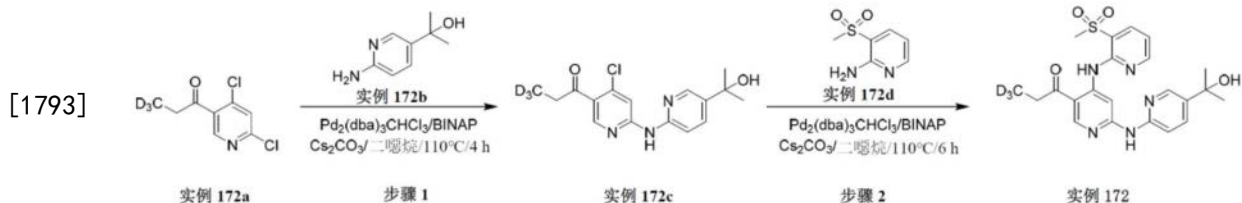
[1788] 步骤5:实例171h

[1789] 向实例171f (100mg, 0.48mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (4mL) 中的溶液中添加实例171g (37mg, 0.43mmol, 0.9当量)、Cs₂CO₃ (315mg, 0.97mmol, 2.0当量)、BINAP (30mg, 0.048mmol, 0.1当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (50mg, 0.048mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂下搅拌4h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=3/1) 来纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例171h (40.0mg, 32.4%产率)。LCMS [M+]⁺=256.3。

[1790] 步骤6:实例171

[1791] 向实例171h (40mg, 0.16mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加实例171i (29mg, 0.14mmol, 0.9当量)、Cs₂CO₃ (102mg, 0.31mmol, 2.0当量)、BINAP (10mg, 0.016mmol, 0.1当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (16mg, 0.016mmol, 0.1当量)。将反应溶液在110℃下在N₂下搅拌6h。过滤反应混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 来纯化粗产物, 得到呈灰白色固体状的所需产物实例171 (8.2mg, 12.3%产率)。LCMS [M+]⁺=424.3。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.0Hz, 4H)。

[1792] 实例172:



[1794] 步骤1:实例172c

[1795] 向实例172a (150mg, 0.72mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例172b (88mg, 0.58mmol, 0.8当量)、Cs₂CO₃ (472mg, 1.45mmol, 2.0当量)、BINAP (45mg, 0.072mmol, 0.1当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (75mg, 0.072mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂下搅拌4h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (石油醚/EtOAc=1/1) 来纯化粗产物, 得到呈

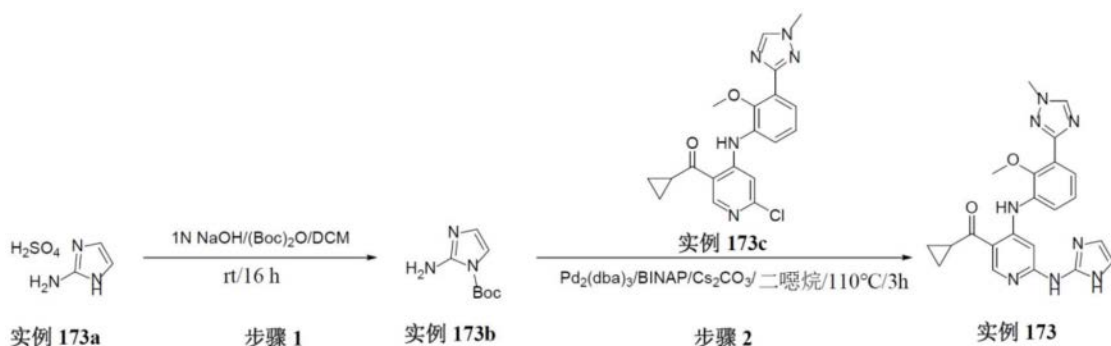
黄色固体状的所需产物实例172c (62mg, 26.5%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 323.3$ 。

[1796] 步骤2:实例172

[1797] 向实例172c (62mg, 0.19mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例172d (33mg, 0.19mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (126mg, 0.39mmol, 2.0当量)、BINAP (24mg, 0.039mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (20mg, 0.019mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 110°C 下在 N_2 下搅拌 6h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 20/1) 来纯化粗产物, 得到呈白色固体状的所需产物实例172 (16.1mg, 18.3%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 459.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.96 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.34 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.45 (s, 6H)。

[1798] 实例173:

[1799]



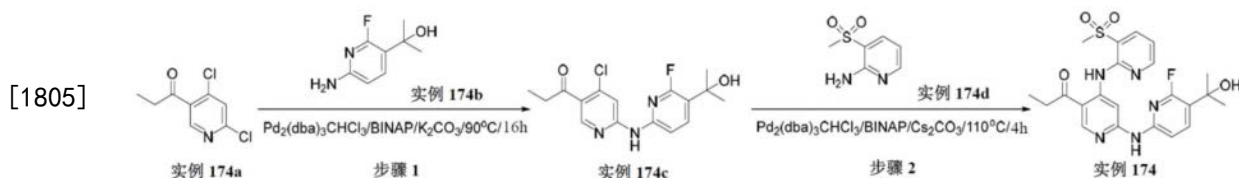
[1800] 步骤1:实例173b

[1801] 向实例173a (1.0g, 3.7mmol, 1.0当量) 于NaOH水溶液 (11.1mL, 1M, 11.1mmol, 3.0当量) 中的溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.29g, 5.92mmol, 1.6当量) 于DCM (11.1mL)。在室温下搅拌反应混合物16h。反应完成后, 分离两个相。有机层用水 (10mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (1/1) 洗脱, 获得呈黄色固体状的产物实例173b (505mg, 74%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 184.2$ 。

[1802] 步骤2:实例173

[1803] 向实例173c (150mg, 0.39mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (254.3mg, 0.78mmol, 2.0当量)、实例173b (143.5mg, 0.78mmol, 2.0当量)、BINAP (48.6mg, 0.078mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (40.4mg, 0.039mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 110°C 下在 N_2 保护下搅拌3h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 10/1) 来纯化粗产物, 得到粗产物42mg (90%纯度), 其通过制备型HPLC (Prep-C18, 5 μm XBridge柱, 19 $\times$ 150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱, 其中水相含有10mM NH_4HCO_3 + 0.5% 氨) 纯化, 得到呈白色固体状的产物实例173 (14.2mg, 8%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 431.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (br, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.22 (br, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.66-7.52 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.01 (br, 1H), 6.74 (br, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.97-2.81 (m, 1H), 1.18-0.93 (m, 4H)。

[1804] 实例174:



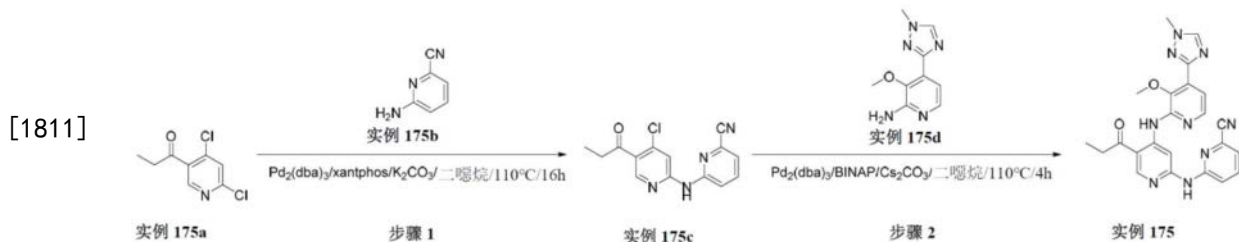
[1806] 步骤1:实例174c

[1807] 向实例174a (500mg, 2.45mmol) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加实例174b (417mg, 2.45mmol)、 K_2CO_3 (676mg, 4.9mmol)、BINAP (304mg, 0.49mmol) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (252mg, 0.25mmol)。将反应混合物在 $90^\circ C$ 下在 N_2 下搅拌 16h。浓缩反应混合物且通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=2/1) 纯化粗物质, 得到呈黄色固体状的产物实例174c (170mg, 20.5% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 338.2$ 。

[1808] 步骤2:实例174

[1809] 向实例174c (170mg, 0.5mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物中添加实例174d (86mg, 0.5mmol)、 Cs_2CO_3 (326mg, 1.0mmol)、BINAP (125mg, 0.1mmol) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (51mg, 0.05mmol)。将反应混合物在 $110^\circ C$ 下在 N_2 下搅拌 4h。浓缩反应混合物且通过制备型 TLC (DCM/EtOAc=1/2) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的产物实例174 (66.6mg, 28.0% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 474.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.66 (dd, $J=4.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J=7.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J=10.8, 8.1$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.11 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1810] 实例175:



[1812] 步骤1:实例175c

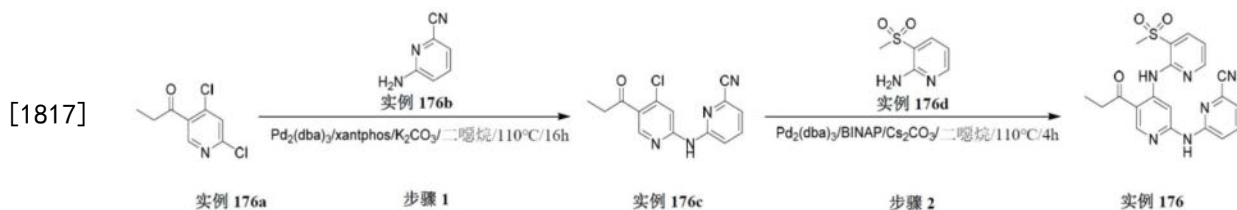
[1813] 向实例175a (500mg, 2.46mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (680mg, 4.93mmol, 2.0当量)、实例175b (293mg, 2.46mmol, 1.0当量)、Xantphos (285mg, 0.493mmol, 0.2当量) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (255mg, 0.246mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 $110^\circ C$ 下在 N_2 保护下搅拌 16h。反应完成后, 浓缩溶剂, 且粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用 (DCM/MeOH=30/1) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例175c (380mg, 53.8% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 287.1$ 。

[1814] 步骤2:实例175

[1815] 向实例175c (300mg, 1.05mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (6mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (683.9mg, 2.10mmol, 2.0当量)、实例175d (193.5mg, 0.94mmol, 0.9当量)、BINAP (130.7mg, 0.21mmol, 0.2当量) 和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (108.5mg, 0.105mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 $110^\circ C$ 下在 N_2 保护下搅拌 4h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用 (DCM/MeOH=20/1) 洗脱, 得到产物 160mg (粗物质, 80% 纯度), 其通过制备型 HPLC

(Prep-C18, 5 μ m XBridge柱, 19 $\times$ 150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱, 其中水相含有10mM NH_4HCO_3 +0.5%氨) 进一步纯化, 得到呈黄色固体状的产物实例175 (58.3mg, 12.2%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 456.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.49 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.17 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1816] 实例176:



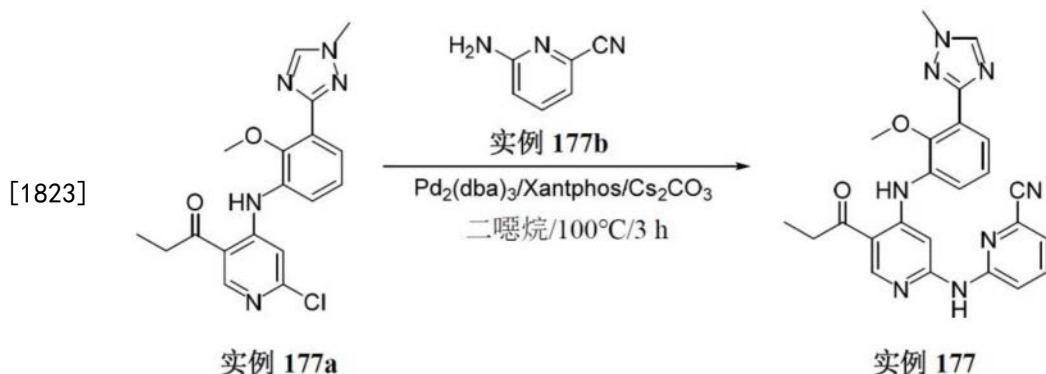
[1818] 步骤1: 实例176c

[1819] 向实例176a (500mg, 2.46mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (680mg, 4.93mmol, 2.0当量)、实例176b (293mg, 2.46mmol, 1.0当量)、Xantphos (285mg, 0.493mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (255mg, 0.246mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110 $^\circ\text{C}$ 下在 N_2 保护下搅拌16h。浓缩溶剂。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用(DCM/MeOH=30/1)洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例176c (310mg, 44%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 287.1$ 。

[1820] 步骤2: 实例176

[1821] 向实例176c (310mg, 1.084mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (6mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (683.9mg, 2.168mmol, 2.0当量)、实例176d (167.8mg, 0.975mmol, 0.9当量)、BINAP (130.7mg, 0.217mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (112.2mg, 0.108mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110 $^\circ\text{C}$ 下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却至室温之后, 去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱纯化粗产物, 用(DCM/MeOH=15/1)洗脱, 得到呈灰白色固体状的粗产物120mg (80%纯度), 且通过制备型HPLC进一步纯化, 得到呈灰白色固体状的产物实例176 (61.1mg, 13%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 423.2$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.06 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.77 (dd, $J=4.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 8.30 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.97-7.84 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=6.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

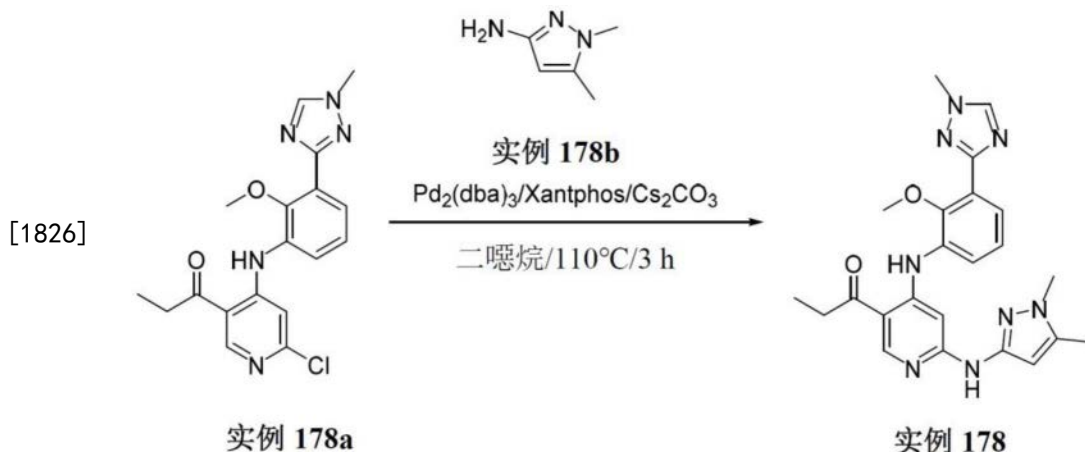
[1822] 实例177:



[1824] 向实例177a (371mg, 1.0mmol) 和实例177b (119mg, 1.0mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的

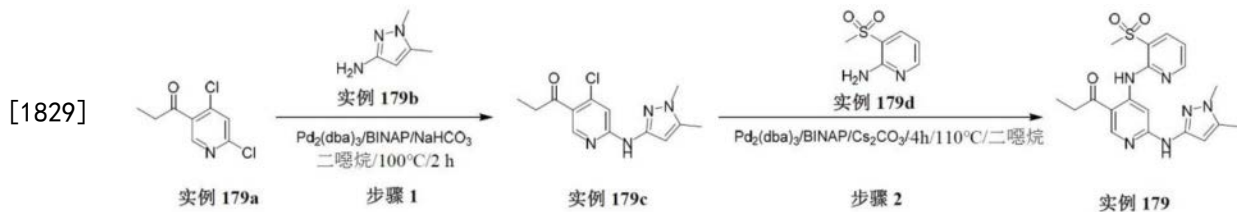
溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.5mg, 0.1mmol)、Xantphos (59.5mg, 0.1mmol) 和 Cs_2CO_3 (489mg, 1.5mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 100°C 下搅拌3h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例177 (154.2mg, 33.9%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 455.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=17.3, 8.3\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.09 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.11 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)。

[1825] 实例178:



[1827] 向实例178a (371mg, 1.0mmol) 和实例178b (111mg, 1.0mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.5mg, 0.1mmol)、Xantphos (59.5mg, 0.1mmol) 和 Cs_2CO_3 (489mg, 1.5mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在 110°C 下搅拌3h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例178 (8.4mg, 1.9%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 447.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.27 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.12-1.08 (m, 3H)。

[1828] 实例179:



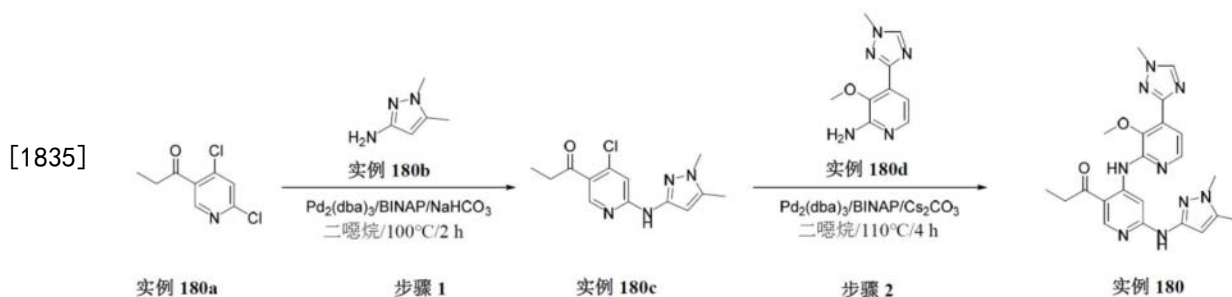
[1830] 步骤1: 实例179c

[1831] 向实例179a (650mg, 3.19mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 NaHCO_3 (548.7mg, 6.38mmol, 2.0当量)、实例179b (354.1mg, 0.319mmol, 1.0当量)、BINAP (398.7mg, 0.638mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (331.2mg, 0.319mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 100°C 下在 N_2 保护下搅拌2h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=2/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例179c (250mg, 28%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 279.2$ 。

[1832] 步骤2:实例179

[1833] 向实例179c (250mg, 0.899mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (586mg, 1.80mmol, 2.0当量)、实例179d (139mg, 0.809mmol, 0.9当量)、BINAP (112mg, 0.180mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (90mg, 0.087mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。粗产物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH (20/1) 洗脱, 得到呈灰白色固体状的粗产物140mg (90%纯度), 且通过制备型HPLC进一步纯化, 得到呈灰白色固体状的产物实例179 (84.6mg, 23%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 415.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.65 (dd, $J=4.8$, 1.8Hz, 1H), 8.53 (brs, 1H), 8.27 (dd, $J=7.8$, 2.1Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=7.8$, 4.8Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.11 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1834] 实例180:



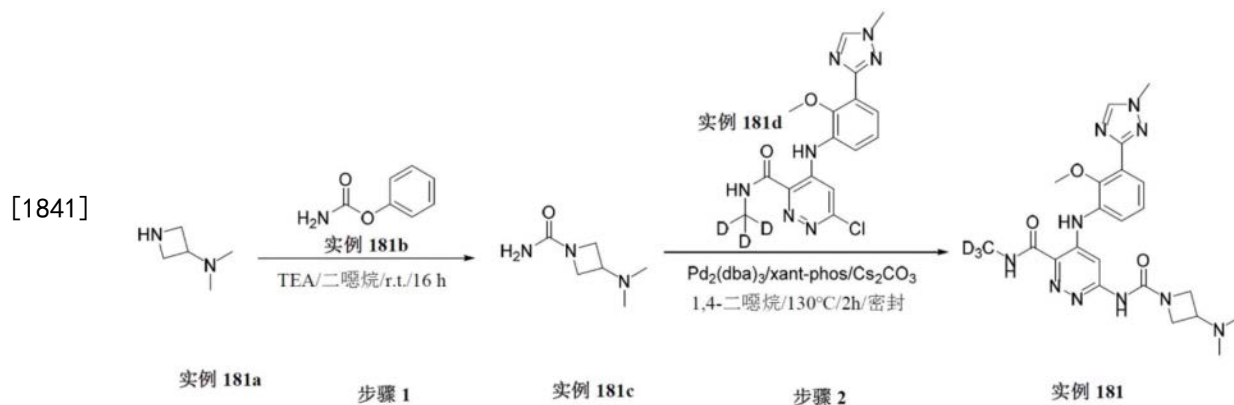
[1836] 步骤1:实例180c

[1837] 向实例180a (1.0g, 4.9mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加 NaHCO_3 (842.8mg, 9.8mmol, 2.0当量)、实例180b (543.9mg, 4.9mmol, 1.0当量)、BINAP (610.5mg, 0.98mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (507.2mg, 0.49mmol, 0.1当量)。将反应混合物在100℃下在 N_2 保护下搅拌2h。在冷却至室温之后, 去除溶剂, 且通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/ $\text{EtOAc}=2/1$) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例180c (380mg, 28%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 279.2$ 。

[1838] 步骤2:实例180

[1839] 向实例180c (340mg, 1.22mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (795.4mg, 2.44mmol, 2.0当量)、实例180d (226.6mg, 0.32mmol, 1.1当量)、BINAP (152.0mg, 0.24mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (126.3mg, 0.12mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 来纯化粗产物, 得到粗产物 (220mg), 且通过制备型HPLC (Prep-C18, 5 μm XBridge柱, 19 $\times$ 150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱, 其中水相含有10mM NH_4HCO_3 +0.5%氨) 进一步纯化, 得到呈白色固体状的产物实例180 (61.9mg, 11%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 448.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.16 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.08 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

[1840] 实例181:



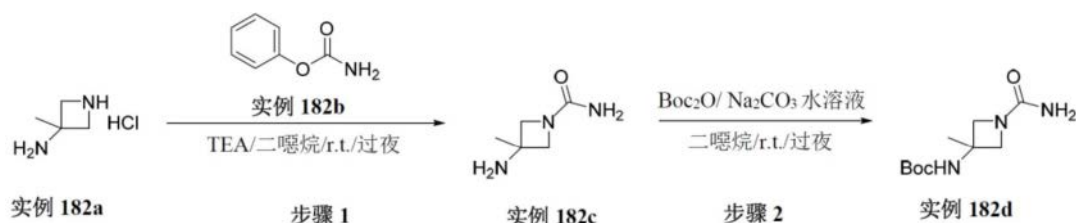
[1842] 步骤1:实例181c

[1843] 向实例181a (1g, 10.0mmol) 于二噁烷 (15mL) 中的溶液中添加实例181b (2g, 14.6mmol) 和TEA (2g, 19.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物16h。接着将混合物用EtOAc稀释, 用水、盐水洗涤, 且经无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶液, 得到粗残余物, 其通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=1/1) 纯化, 得到呈白色固体状的产物实例181c (1g, 69.8% 产率)。

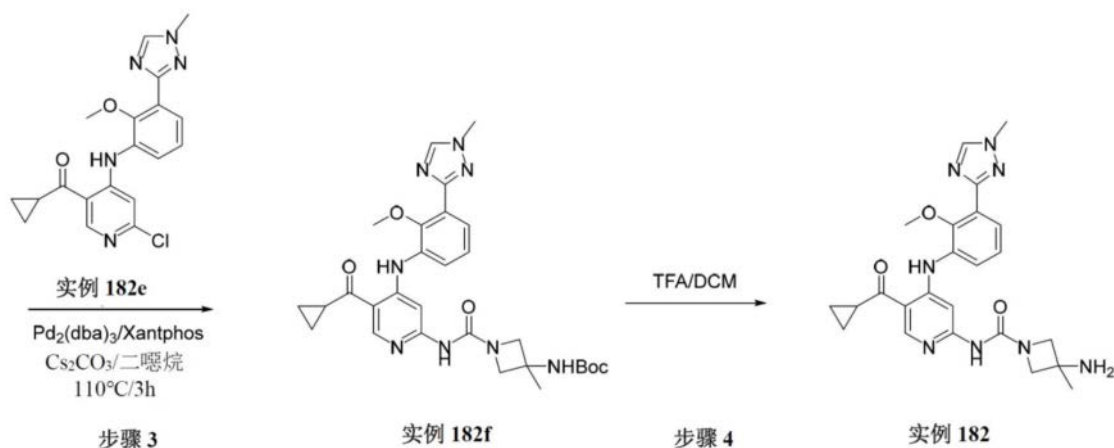
[1844] 步骤2:实例181

[1845] 向实例181d (100mg, 0.26mmol) 和实例181c (38.3mg, 0.26mmol) 于DMA (2.5mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24mg, 0.026mmol)、Xantphos (15.6mg, 0.026mmol) 和 Cs_2CO_3 (172mg, 0.53mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在130°C下搅拌2h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用MeOH (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈灰白色固体状的所需产物实例181 (24.3mg, 18.9% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 484.3$ 。 ^1H NMR (400MHz, Chloroform- d) δ 11.33 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.66 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.40 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 2.91 (s, 6H)。

[1846] 实例182:



[1847]



[1848] 步骤1:实例182c

[1849] 向实例182a (400mg, 2.65mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例182b (365mg, 2.56mmol) 和TEA (795mg, 7.87mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。接着将混合物直接用于下一步骤。

[1850] 步骤2: 实例182d

[1851] 向实例182c于二噁烷中的溶液中添加Boc₂O (687mg, 3.18mmol), 接着添加Na₂CO₃ (687mg, 于5mL H₂O中)。将混合物在室温下搅拌过夜。接着将混合物用EtOAc萃取, 经无水Na₂SO₄干燥, 浓缩且通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH (10/1) 洗脱, 得到呈白色固体状的产物实例182d (170mg, 27.8%产率)。

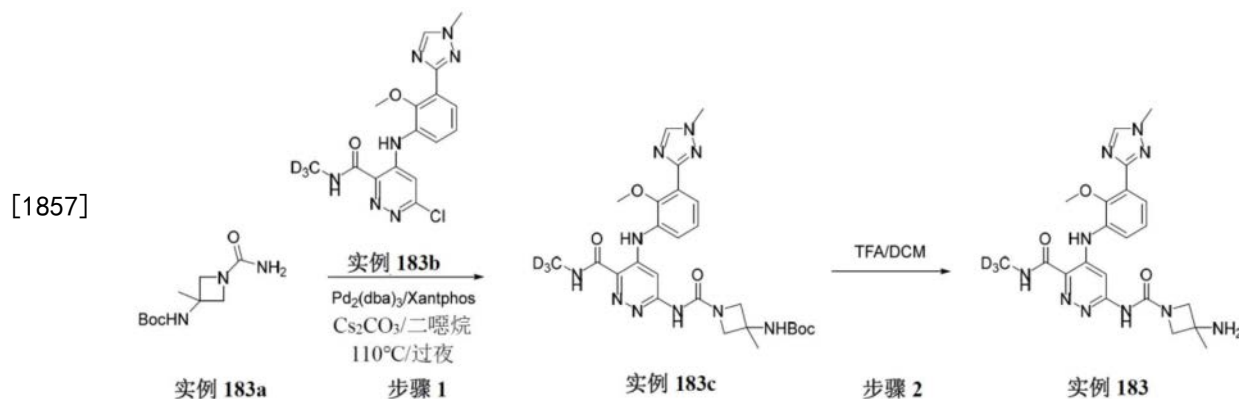
[1852] 步骤3: 实例182f

[1853] 向实例182e (75mg, 0.2mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例182d (46mg, 0.2mmol)、Pd₂(dba)₃ (18mg, 0.02mmol)、Xantphos (13mg, 0.02mmol) 和Cs₂CO₃ (130mg, 0.4mmol)。将混合物密封且加热至110℃后维持3h。混合物经过滤且在减压下浓缩, 得到粗实例182f (200mg, 定量), 其不经纯化即直接用于下一步骤。

[1854] 步骤4: 实例182

[1855] 向实例182f (200mg, 粗物质, 0.2mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌混合物2h。接着浓缩混合物, 且通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的实例182 (15.7mg, 9.5%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 477.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (s, 2H), 7.74-7.62 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.8Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8Hz, 1H), 4.04 (d, J = 9.3Hz, 2H), 3.92 (s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (d, J = 7.6Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.15-0.99 (m, 4H)。

[1856] 实例183:



[1858] 步骤1: 实例183c

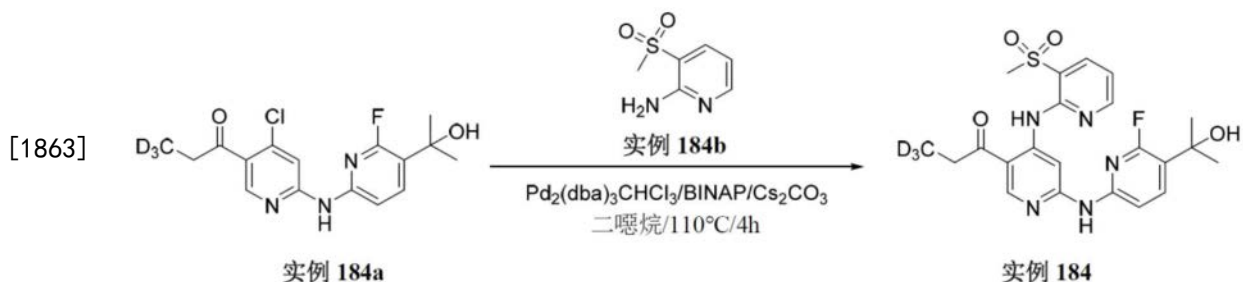
[1859] 向实例183a (61mg, 0.27mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加实例183b (100mg, 0.27mmol)、Pd₂(dba)₃ (24mg, 0.027mmol)、Xantphos (16mg, 0.027mmol) 和Cs₂CO₃ (173mg, 0.53mmol)。将混合物密封且加热至110℃后维持过夜。混合物经过滤且在减压下浓缩, 得到粗实例183c (170mg), 其不经纯化即直接用于下一步骤。

[1860] 步骤2: 实例183

[1861] 向实例183c (170mg, crude 0.27mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (2mL)。在室温下搅拌混合物2h。接着浓缩混合物, 且通过制备型HPLC纯化, 得到呈黄色固体状的实例183 (14.6mg, 10.4%产率)。LCMS [M+1]⁺ = 470.2。 ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 8.48 (s, 1H),

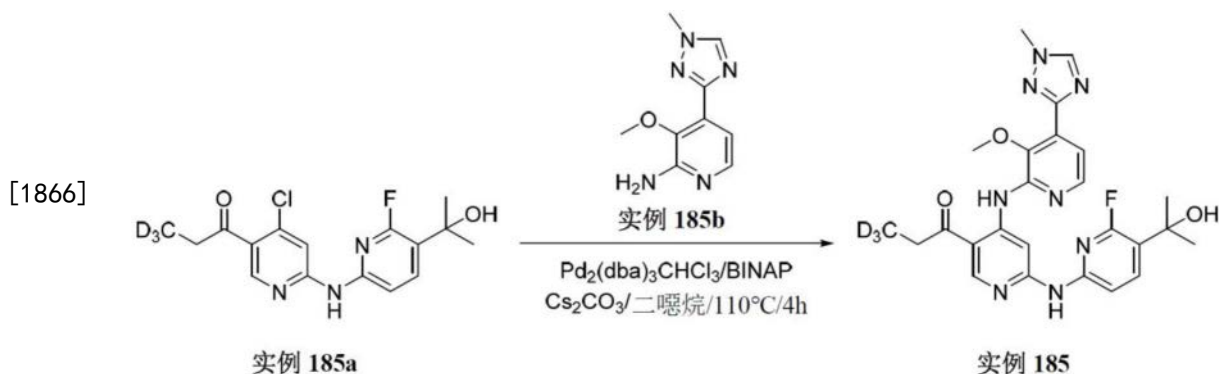
7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.2Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.64 (s, 3H) .

[1862] 实例184:



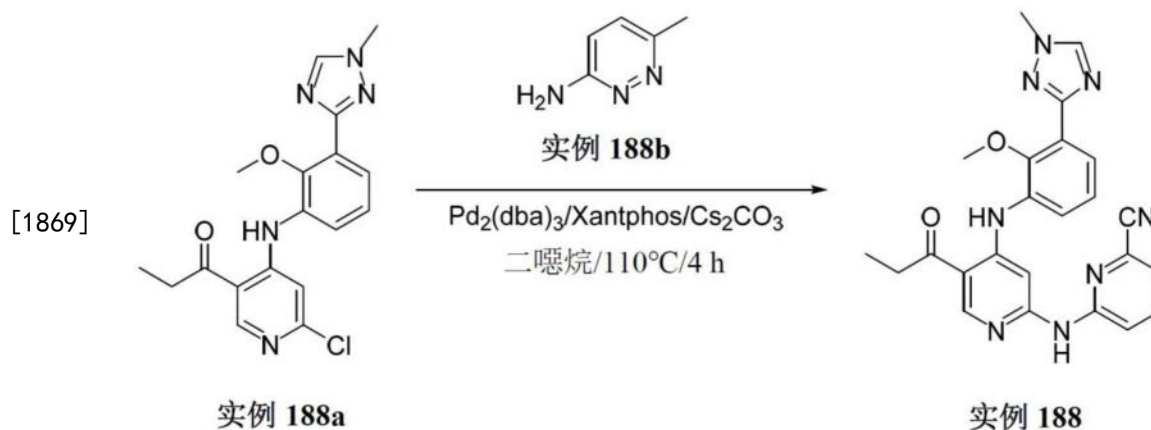
[1864] 向实例184a (50mg, 0.15mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加实例184b (25mg, 0.15mmol, 1.0当量)、Cs₂CO₃ (96mg, 0.29mmol, 2.0当量)、BINAP (18mg, 0.029mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (15mg, 0.015mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110°C下在N₂下搅拌4h。滤出固体且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例184 (23.5mg, 33.6%产率)。LCMS [M+1]⁺=477.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 2.1Hz, 1H), 8.29 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.8, 4.5Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 1.48 (s, 6H) .

[1865] 实例185:



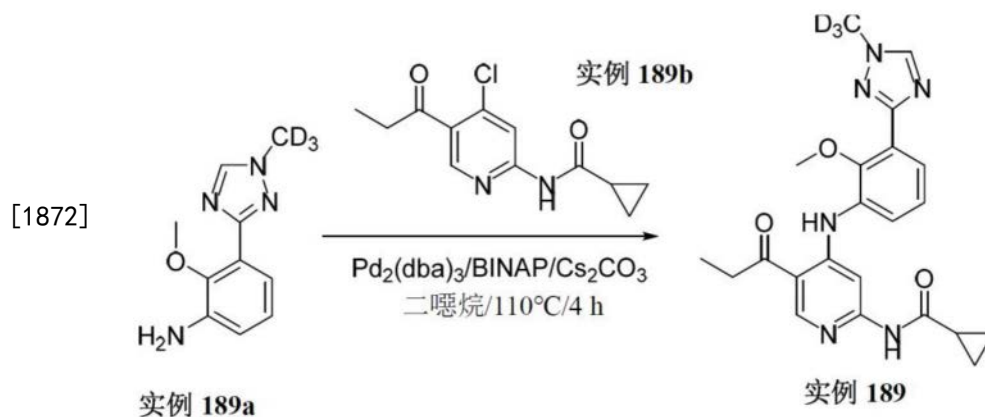
[1867] 向实例185a (50mg, 0.15mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加实例185b (30mg, 0.15mmol, 1.0当量)、Cs₂CO₃ (96mg, 0.29mmol, 2.0当量)、BINAP (18mg, 0.029mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (15mg, 0.015mmol, 0.1当量)。将反应溶液在110°C下在N₂下搅拌4h。过滤混合物且浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例185 (35.0mg, 46.8%产率) LCMS [M+1]⁺=510.4。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.00 (dd, J=10.8, 8.4Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 1.50 (s, 6H) .

[1868] 实例188:



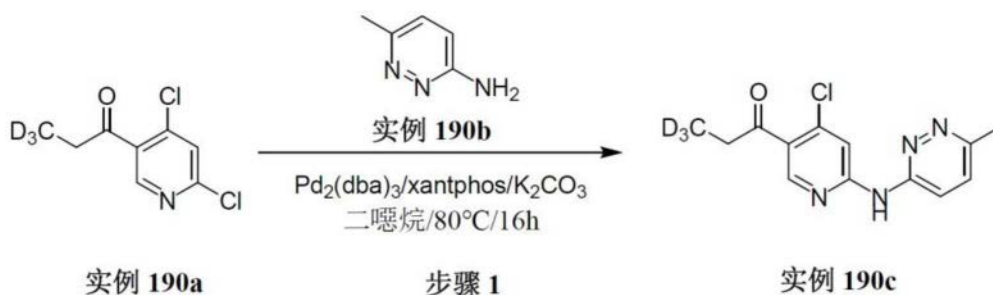
[1870] 向实例188a (100mg, 0.27mmol) 和实例188b (30mg, 0.27mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24.6mg, 0.027mmol)、Xantphos (16mg, 0.027mmol) 和 Cs_2CO_3 (131mg, 0.40mmol)。将混合物用氮气脱气3次, 且在110°C下搅拌4h。当完成时, 将反应物冷却至室温, 用EtOAc (5mL) 稀释且过滤。通过制备型HPLC直接纯化滤液, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例188 (27.5mg, 22.4%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 445.2$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.97 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.43 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 1.11 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[1871] 实例189:

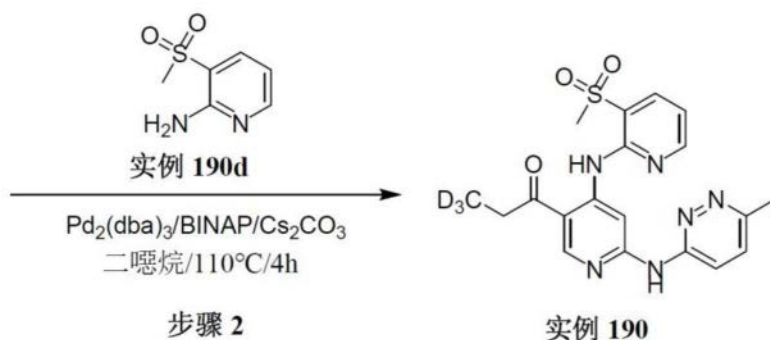


[1873] 向实例189b (869mg, 3.45mmol, 1.1当量) 于二噁烷 (100mL) 中的溶液中添加实例189a (650mg, 3.14mmol, 1.0当量)、 Cs_2CO_3 (2.04g, 6.27mmol, 2.0当量)、BINAP (391mg, 0.63mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (325mg, 0.31mmol, 0.1当量)。将反应溶液在110°C下在 N_2 下搅拌4h。浓缩溶剂, 且残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用DCM/MeOH ($v/v=25/1$) 洗脱, 得到呈黄色固体状的所需产物实例189 (1.1g, 粗物质, 85%纯度), 且通过逆相制备型MPLC进一步纯化, 得到呈白色固体状的所需产物实例189 (512.6mg, 38.6%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 424.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.13 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.79 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 4H)。

[1874] 实例190:



[1875]



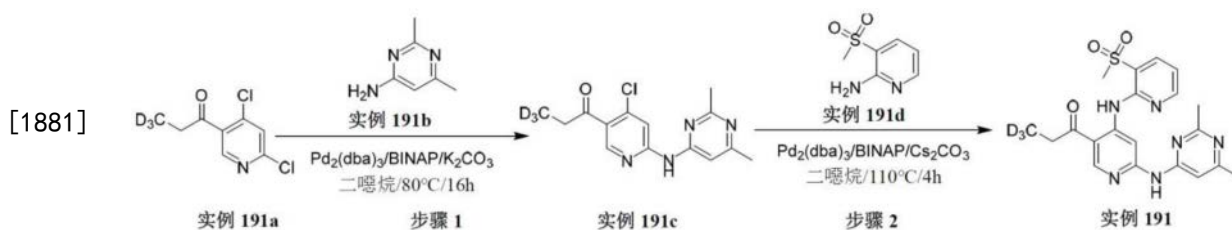
[1876] 步骤1:实例190c

[1877] 向实例190a (150mg, 0.73mmol, 1.0当量) 和实例190b (79mg, 0.73mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (201mg, 1.46mmol, 2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (75mg, 0.073mmol, 0.1当量) 和 BINAP (15.0mg, 0.15mmol, 0.2当量)。将反应混合物在 80°C 下在 N_2 保护下搅拌16h。过滤反应溶液且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc = 1/1) 纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的所需产物实例190c (65mg, 32.0% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 280.2$ 。

[1878] 步骤2:实例190

[1879] 向实例190c (60mg, 0.22mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 和实例190d (37mg, 0.22mmol, 1.0当量) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (139.7mg, 0.44mmol, 2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (22.2mg, 0.022mmol, 0.1当量) 和 BINAP (25mg, 0.044mmol, 0.2当量)。将反应混合物在 110°C 下在 N_2 保护下搅拌4h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH = 30/1) 纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例190 (9.2mg, 10.3% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 416.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.94 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67-8.59 (m, 1H), 8.29 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.09 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=7.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.54 (s, 3H)。

[1880] 实例191:



[1882] 步骤1:实例191c

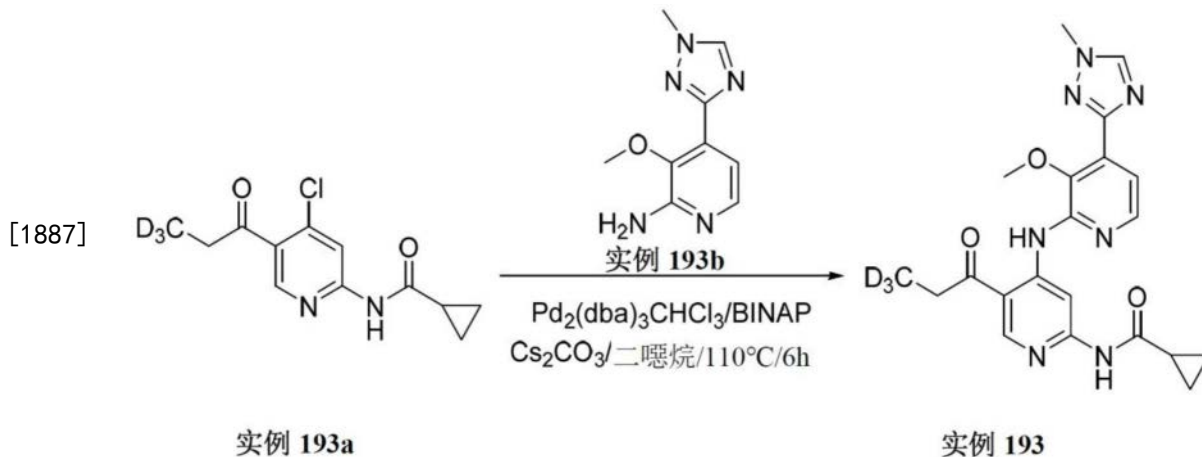
[1883] 向实例191a (150mg, 0.73mmol, 1.0当量) 和实例191b (89.5mg, 0.73mmol, 1.0当量)

于二噁烷(10mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (201mg, 1.46mmol, 2.0当量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (75.3mg, 0.073mmol, 0.1当量)和BINAP (90.6mg, 0.15mmol, 0.2当量)。将反应混合物在80℃下在 N_2 保护下搅拌16h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=40/1)纯化粗产物,得到呈黄色固体状的所需产物实例191c (60mg, 28.4%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 294.2$ 。

[1884] 步骤2:实例191

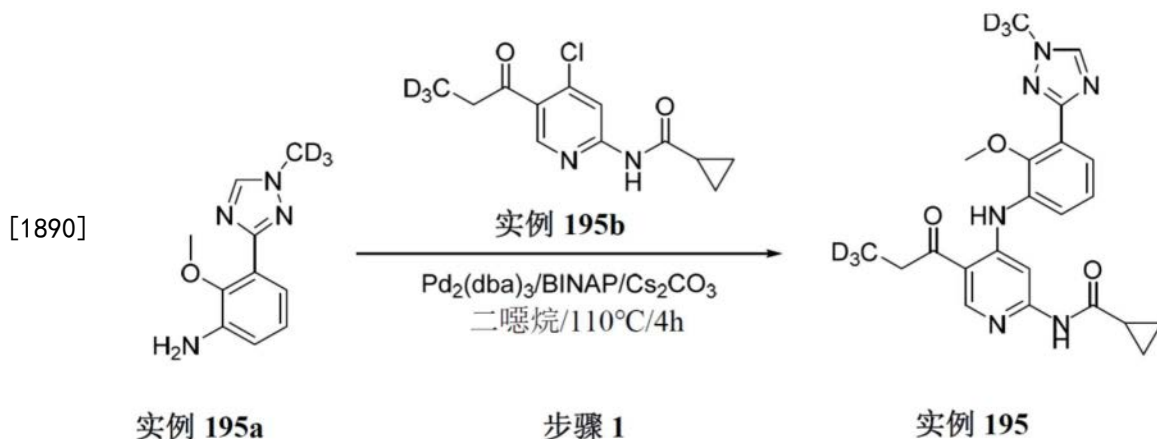
[1885] 向实例191c (60mg, 0.22mmol, 1.0当量)和实例191d (35mg, 0.22mmol, 1.0当量)于二噁烷(3mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (132mg, 0.44mmol, 2.0当量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (21mg, 0.022mmol, 0.1当量)和BINAP (25.4mg, 0.044mmol, 0.2当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型TLC(DCM/MeOH=30/1)纯化粗产物,得到呈淡黄色固体状的所需产物实例191 (19.2mg, 22.3%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 430.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.97 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (dd, $J=4.8, 1.8$ Hz, 1H), 8.30 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)。

[1886] 实例193:



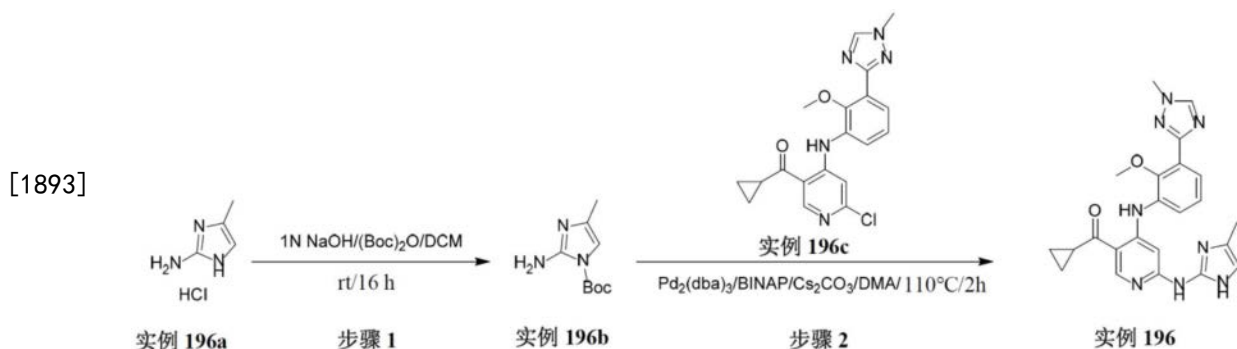
[1888] 向实例193a (750mg, 2.93mmol, 1.0当量)于二噁烷(25mL)中的溶液中添加实例193b (900mg, 4.39mmol, 1.5当量)、 Cs_2CO_3 (1.91g, 5.86mmol, 2.0当量)、BINAP (365mg, 0.59mmol, 0.2当量)和 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (303mg, 0.29mmol, 0.1当量)。将反应溶液在110℃下在 N_2 下搅拌6h。浓缩反应溶液且通过硅胶快速柱色谱纯化残余物,用DCM/MeOH(v/v=20/1)洗脱,得到呈淡黄色固体状的所需产物实例193 (411.8mg, 33.1%产率)。LCMS $[M+1]^+ = 425.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.36 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 0.91-0.79 (m, 4H)。

[1889] 实例195:



[1891] 向实例195b(700mg, 2.73mmol, 1.0当量)于二噁烷(20mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (1.8g, 5.46mmol, 2.0当量)、实例195a(847.6mg, 4.09mmol, 1.5当量)、BINAP(340.2mg, 0.55mmol, 0.2当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (279.5mg, 0.27mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后,去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱(DCM/MeOH=20/1)来纯化粗产物,得到粗产物1.2g,其通过制备型HPLC(Prep-C18, 5 μm XBridge柱, 19 $\times$ 150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱,其中水相含有10mM NH_4HCO_3 +0.5%氨)进一步纯化,得到呈灰白色固体状的产物实例195(401.9mg, 35%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 427.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.05 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.26 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 0.79 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 4H)。

[1892] 实例196:



[1894] 步骤1:实例196b

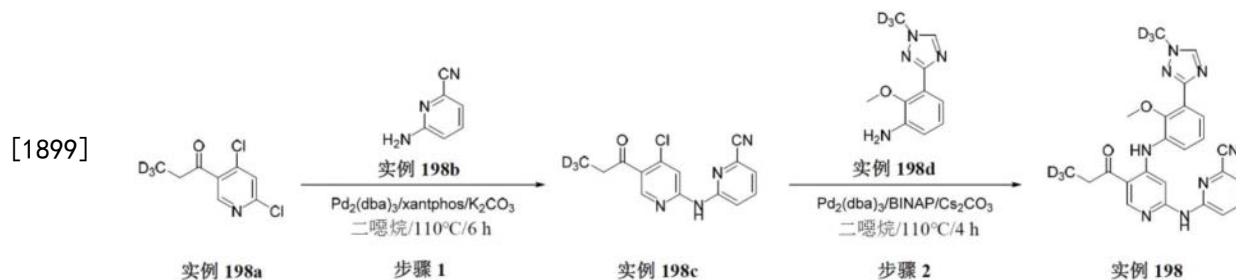
[1895] 向实例196a(100mg, 0.75mmol, 1.0当量)于1M NaOH水溶液(2.25mL, 2.25mmol, 3.0当量)中的溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (261.6mg, 1.2mmol, 1.6当量)于DCM(5mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物16h。反应完成后,分离两个相。有机层用水(5mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥且浓缩。粗产物通过制备型TLC(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到呈黄色油状的产物实例196b(78mg, 53%产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 198.2$ 。

[1896] 步骤2:实例196

[1897] 向实例196c(50mg, 0.13mmol, 1.0当量)于DMA(2mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (84.8mg, 0.26mmol, 2.0当量)、实例196b(51mg, 0.26mmol, 2.0当量)、BINAP(16.2mg, 0.03mmol, 0.2当量)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (13.5mg, 0.01mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110

℃下在N₂保护下搅拌2h。在冷却至室温之后,将反应物用EtOAc (20mL) 稀释,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。通过制备型TLC (DCM/MeOH=10/1) 来纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例196 (9.1mg, 16%产率)。LCMS [M+1]⁺=445.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.10 (br, 1H), 10.98 (s, 1H), 10.03 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.26 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.08 (brs, 1H), 6.45 (brs, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.95-2.81 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.12-0.96 (m, 4H)。

[1898] 实例198:



[1900] 步骤1:实例198

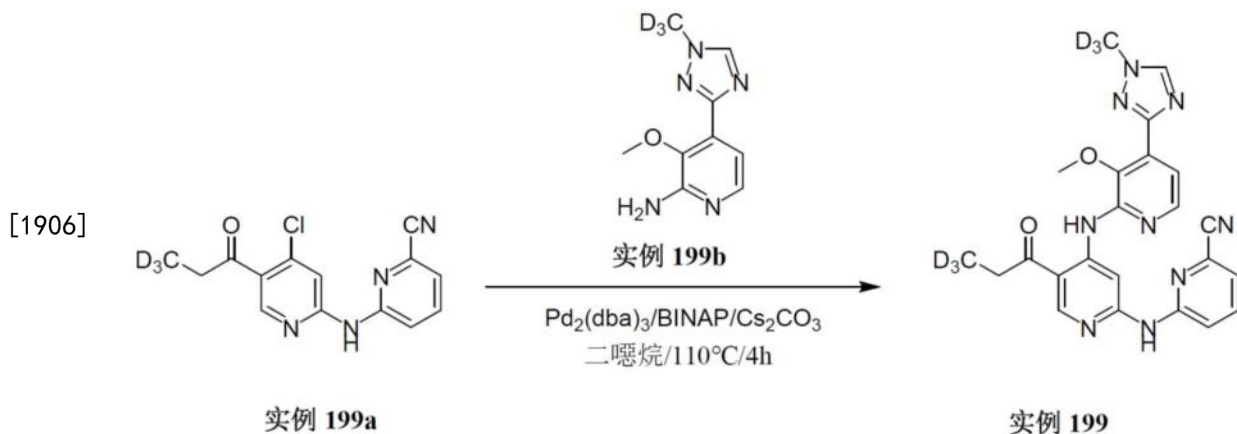
[1901] 向实例198a (200mg, 0.97mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (5mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (267.7mg, 1.94mmol, 2.0当量)、实例198b (115.4mg, 0.97mmol, 1.0当量) 和Xantphos (112.3mg, 0.194mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (100.4mg, 0.097mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌6h。在冷却至室温之后,去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物,得到呈黄色固体状的产物实例198c (120mg, 43%产率)。

[1902] LCMS [M+1]⁺=290.2

[1903] 步骤2:实例198

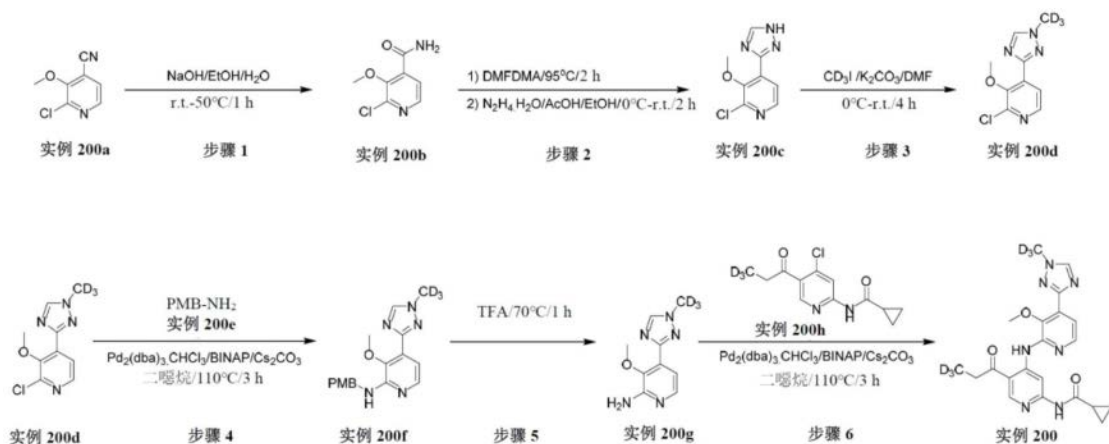
[1904] 向实例198c (60mg, 0.21mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (136.9mg, 0.42mmol, 2.0当量)、实例198d (65.2mg, 0.32mmol, 1.5当量)、BINAP (26.2mg, 0.042mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (21.7mg, 0.021mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌4h。在冷却到室温之后,去除溶剂。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物,得到产物60mg粗产物,其通过制备型HPLC (Prep-C18, 5μm XBridge柱, 19×150mm, Waters; 35% MeCN于水中至55% MeCN于水中经7min时段的梯度洗脱,其中水相含有10mM NH₄HCO₃+0.5%氨) 进一步纯化,得到呈灰白色固体状的产物实例198 (15.4mg, 16%产率)。LCMS [M+1]⁺=461.3。 ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ11.29 (s, 1H), 10.40 (brs, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.85-7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, J=8.1, 1.8Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 2H)。

[1905] 实例199:



[1907] 向实例199a (60mg, 0.204mmol, 1.2当量) 于二噁烷 (3mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (110.8mg, 0.34mmol, 2.0当量)、实例199b (35mg, 0.17mmol, 1.0当量)、BINAP (21.2mg, 0.034mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (17.6mg, 0.017mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在 N_2 保护下搅拌4h。在冷却到室温之后, 去除溶剂。通过制备型TLC (DCM/MeOH=15/1) 来纯化粗产物, 得到呈黄色固体状的产物实例199 (19.3mg, 24% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 462.3$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.48 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.92 (t, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.13 (s, 2H)。

[1908] 实例200:



[1909]

[1910] 步骤1:实例200b

[1911] 在室温下向实例200a (3.2g, 18.93mmol, 1.0当量) 于EtOH (20mL) 和 H_2O (4mL) 中的溶液中添加NaOH (908mg, 22.72mmol, 1.2当量)。将混合物在50℃下搅拌1h。反应完成后, 去除溶剂。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/EtOAc=20/1) 纯化粗产物, 得到呈白色固体状的产物实例200b (1.2g, 33.9% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ = 187.2$ 。

[1912] 步骤2:实例200c

[1913] 将实例200b (1.2g, 6.45mmol, 1.0当量) 于DMF-DMA (3.07g, 25.8mmol, 4.0当量) 中的溶液在95℃下搅拌2h。反应完成后, 将其在真空中浓缩。将残余物溶解于AcOH (5mL) 和EtOH (20mL) 中, 且在0℃下逐滴添加 $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (3.2g, 80% 于水中, 51.6mmol, 8.0当量)。在室温下搅拌反应混合物2h。完成后, 将混合物真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化粗产物, 得到呈白色固体状的产物实例200c (600mg, 44.4% 产率)。LCMS $[\text{M}+1]^+ =$

211.2。

[1914] 步骤3:实例200d

[1915] 在0℃下向实例200c (600mg, 2.86mmol, 1.0当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (789mg, 5.72mmol, 2.0当量) 和CD₃I (621mg, 4.29mmol, 1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物4h。将反应物用EtOAc稀释且用盐水洗涤。有机层经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (v/v=1/3) 洗脱, 得到呈黄色固体状的产物实例200d (550mg, 84.8%产率)。LCMS [M+1]⁺=228.2。

[1916] 步骤4:实例200f

[1917] 向实例200d (550mg, 2.42mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (1.57g, 4.84mmol, 2.0当量)、实例200e (399mg, 2.9mmol, 1.2当量)、BINAP (302mg, 0.48mmol, 0.2当量) 和Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (251mg, 0.24mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌3h。反应完成后, 去除溶剂, 且通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的产物实例200f (505mg, 63.5%产率)。LCMS [M+1]⁺=329.3。

[1918] 步骤5:实例200g

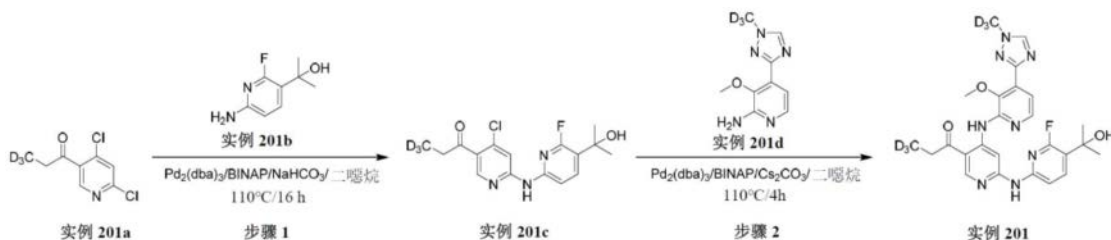
[1919] 将实例200f (505mg, 1.54mmol, 1.0当量) 于TFA (20mL) 中的溶液在70℃下搅拌1h。反应完成后, 将其在真空中浓缩。将残余物溶解于MeOH (20mL) 中且用NaHCO₃ (910mg, 8.58mmol, 2.0当量) 碱化。滤出固体, 且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱 (DCM/MeOH=20/1) 纯化残余物, 得到呈浅灰色固体状的产物实例200g (180mg, 56.3%产率)。[M+1]⁺=209.4。

[1920] 步骤6:实例200

[1921] 向实例200g (40mg, 0.19mmol, 1.0当量) 和实例200h (59.1mg, 0.23mmol, 1.2当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (125mg, 0.38mmol, 2.0当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (19.9mg, 0.019mmol, 0.1当量) 和BINAP (23.9mg, 0.038mmol, 0.2当量)。将反应混合物在110℃下在N₂保护下搅拌3h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例200 (19.6mg, 23.9%产率)。LCMS [M+1]⁺=428.3。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.36 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.06-2.08 (m, 1H), 0.83-0.88 (m, 4H)。

[1922] 实例201:

[1923]



[1924] 步骤1:实例201c

[1925] 向实例201a (1.7g, 8.21mmol, 1.0当量) 和实例201b (1.39g, 8.21mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (25mL) 中的溶液中添加NaHCO₃ (1.38g, 16.4mmol, 2.0当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (850mg, 0.82mmol, 0.1当量) 和BINAP (15.0mg, 1.64mmol, 0.2当量)。将反应混合物在100℃下在N₂保护下搅拌16h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过硅胶快速柱色谱 (石油醚/

EtOAc=1/1) 纯化粗产物, 得到呈淡棕色固体状的所需产物实例201c (1.01g, 36.2% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 341.3$ 。

[1926] 步骤2: 实例201

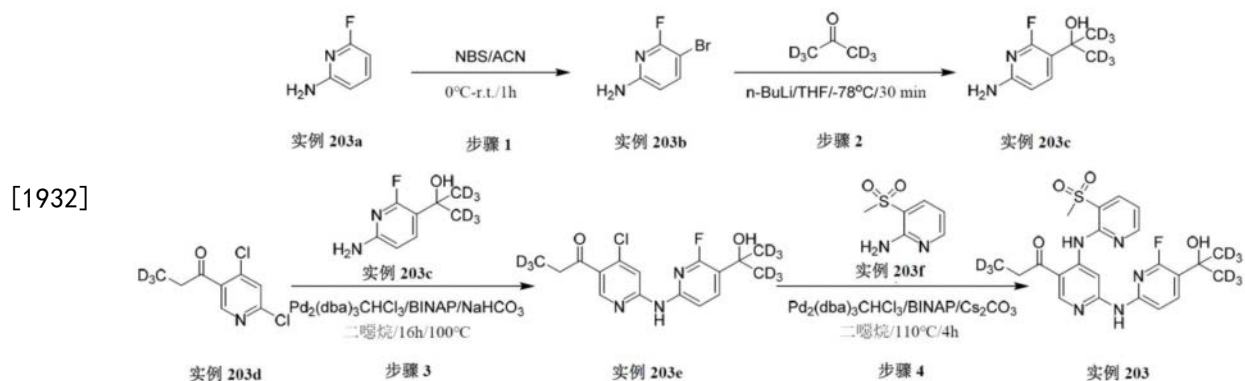
[1927] 向实例201c (78.7mg, 0.23mmol, 1.2当量) 和实例201d (40mg, 0.19mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (125mg, 0.38mmol, 2.0当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (19.9mg, 0.019mmol, 0.1当量) 和 BINAP (23.9mg, 0.038mmol, 0.2当量)。将反应混合物在 110°C 下在 N_2 保护下搅拌 4h。过滤混合物且在真空中浓缩滤液。通过制备型 TLC (DCM/MeOH=30/1) 纯化粗产物, 得到呈淡黄色固体状的所需产物实例201 (18.9mg, 19.3% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 513.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.38 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=10.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.51 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)。

[1928] 实例202:



[1930] 向实例202b (750mg, 2.20mmol, 1.0当量) 于二噁烷 (25mL) 中的溶液中添加实例202a (546mg, 2.64mmol, 1.2当量)、 Cs_2CO_3 (1.43g, 4.40mmol, 2.0当量)、BINAP (274mg, 0.44mmol, 0.2当量) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (228mg, 0.22mmol, 0.1当量)。将反应混合物在 110°C 下在 N_2 下搅拌 4h。浓缩溶剂; 残余物通过硅胶快速柱色谱纯化, 用 DCM/MeOH ($v/v=20/1$) 洗脱, 得到呈浅黄色固体状的所需产物实例202 (401.3mg, 35.67% 产率)。LCMS $[M+1]^+ = 512.4$ 。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (dd, $J=10.8, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, $J=8.4, 1.5\text{Hz}$, 2H), 7.63 (dd, $J=7.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 1.46 (s, 6H)。

[1931] 实例203:



[1932]

[1933] 步骤1:实例203b

[1934] 在0℃下在N₂保护下向实例203a (50.0g, 0.446mol, 1.0当量)于ACN (1000mL)中的溶液中添加NBS (87.0g, 0.491mol, 1.1当量)。在室温下搅拌反应溶液1h。在真空中浓缩溶剂。通过硅胶快速柱色谱(石油醚/EtOAc=5/1)来纯化残余物,得到呈白色固体状的产物实例203b (68.1g, 80.3%产率)。LCMS [M+1]⁺=191.2。

[1935] 步骤2:实例203c

[1936] 在-78℃下在N₂下向实例211b (10.0g, 52.63mmol, 1.0当量)于THF (200mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi (73.68mL, 2.5M于己烷中, 184.21mmol, 3.5当量)。在相同温度下搅拌反应物30分钟;在-78℃下逐滴添加丙酮-d₆ (16.84g, 263.16mmol, 5.0当量)于THF (30mL)中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,且接着用NH₄Cl的饱和水溶液 (200mL)淬灭,且用EtOAc (300mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水 (500mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc (1/1)洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物实例203c (5.9g, 64.0%产率)。LCMS [M+1]⁺=177.2。

[1937] 步骤3:实例203e

[1938] 向实例203d (2.0g, 9.66mmol, 1.0当量)于二噁烷 (50mL)中的溶液中添加实例203c (1.71g, 9.66mmol, 1.0当量)、NaHCO₃ (1.62g, 19.32mmol, 2.0当量)、BINAP (1.2g, 1.93mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (1.0g, 0.97mmol, 0.1当量)。将反应混合物在100℃下在N₂下搅拌16h。浓缩溶剂且残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc (1/1)洗脱,得到呈黄色固体状的所需产物实例203e (960mg, 28.7%产率)。LCMS [M+1]⁺=347.3。

[1939] 步骤4:实例203

[1940] 向实例203e (860mg, 2.48mmol, 1.0当量)于二噁烷 (40mL)中的溶液中添加实例203f (512mg, 2.97mmol, 1.2当量)、Cs₂CO₃ (1.62g, 4.96mmol, 2.0当量)、BINAP (309mg, 0.50mmol, 0.2当量)和Pd₂(dba)₃CHCl₃ (257mg, 0.25mmol, 0.1当量)。将反应混合物在110℃下在N₂下搅拌4h。浓缩溶剂且残余物通过硅胶快速柱色谱纯化,用DCM/MeOH (20/1)洗脱,得到呈灰白色固体状的所需产物实例203 (425.0mg, 35.5%产率)。LCMS [M+1]⁺=483.3。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ12.00 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.66 (dd, J=4.8, 1.8Hz, 1H), 8.29 (dd, J=7.8, 1.8Hz, 1H), 7.99 (dd, J=10.8, 8.1Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.8, 4.8Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.09 (s, 2H)。

[1941] 实例A.TYK2 JH2域结合分析

[1942] DiscoverX的KINOMEScanTM是流行的激酶分析平台,经常用于学术界和业界,有出版物见证,因此我们选择此平台作为主要的无细胞筛选分析,以确定相对结合效力并指导化学SAR。

[1943] KINOMEScanTM由DiscoverX开发,采用专有的活性位点依赖性竞争结合分析来确定化合物如何与激酶结合。KINOMEScanTM基于竞争结合分析,其定量测量化合物与固定的活性位点定向配体竞争的能力。所述分析通过组合三种组分来进行:DNA标记的激酶;固定配体;以及测试化合物。经由DNA标签的定量PCR来测量测试化合物与固定配体竞争的能力。

[1944] 在室温下,用生物素化的小分子配体处理链霉亲和素包被的磁珠30分钟,以生成用于激酶分析的亲和树脂。用过量的生物素封闭配体化珠,并用封闭缓冲液(SeaBlock (Pierce)、1%BSA、0.05%Tween 20、1mM DTT)洗涤,以去除未结合的配体并减少非特异性

结合。通过在1×结合缓冲液(20%SeaBlock、0.17×PBS、0.05%Tween 20、6mM DTT)中组合TYK2(JH2域-假激酶)、配体化亲和珠和测试化合物来组装结合反应。在100%DMSO中以111×储备液形式制备测试化合物。所有测试化合物在DMSO中以10mM的浓度运输至DiscoverX。使用具有三个DMSO对照点的11点3倍化合物稀释系列来确定Kd。一式两份地测试每种化合物。用于Kd测量的所有化合物均通过声学转移(非接触式分配)在100%DMSO中分布。接着将化合物直接稀释至分析中,以使DMSO的最终浓度为0.9%。在聚丙烯384孔板中进行所有反应。各为0.02ml的最终体积。在室温下在振荡下培育分析板1小时,且用洗涤缓冲液(1×PBS,0.05%Tween 20)洗涤亲和珠。接着将珠再悬浮于洗脱缓冲液(1×PBS,0.05%Tween 20,0.5μM非生物素化亲和配体)中且在室温下在振荡下培育30分钟。通过qPCR测量洗脱液中的激酶浓度。

[1945] 相对于log10标度的以nM为单位的对应化合物浓度(x轴)来绘制通过qPCR测量的激酶的量(信号;y轴)。使用希尔方程(Hill equation)以标准剂量反应曲线计算结合常数(Kd):

$$[1946] \quad \text{响应} = \text{背景} + \frac{\text{信号-背景}}{1 + (\text{KD}^{\text{希尔斜率}} / \text{剂量}^{\text{希尔斜率}})}$$

[1947] 将希尔斜率设定为-1。

[1948] 使用非线性最小二乘拟合与雷文柏格-马括特算法(Levenberg-Marquardt algorithm)来拟合曲线。

[1949] 结果展示于表1中。

[1950] 表1

实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)	实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)	实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)
1	A	42	B	82	A
2	A	43	C	83	A
3	C	44	B	84	A
4	A	45	A	85	A

[1951]

[1952]

实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)	实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)	实例	TYK2 (JH2 域) 结合 Kd (nM)
5	A	46	A	86	A
6	A	47	A	87	A
7	A	48	A	88	A
8	A	49	A	89	A
9	A	50	A	90	A
10	A	51	A	91	A
11	A	52	A	92	A
12	A	53	A	93	A
13	A	54	A	94	A
14	A	55	B	95	A
15	A	56	B	96	A
16	A	57	B	97	A
17	A	58	C	98	A
18	A	59	B	99	A
19	A	60	B	100	A
20	A	61	B	101	A
21	A	62	C	102	A
22	A	63	A	103	A
23	A	64	A	104	C
24	B	65	C	116	A
25	A	66	B	108	A
26	A	67	A	118	D
27	A	68	A	123	D
28	A	69	A	126	A
29	A	70	B	127	A
30	A	71	A	145	A
32	A	72	A	147	A
33	A	73	C	159	A
34	A	74	A	163	A
35	A	75	A	166	A
36	A	76	B	195	A
37	A	77	B	200	A
38	A	78	A	198	A
39	C	79	A	199	A
40	A	80	A	202	A
41	B	81	A	201	A

[1953] A为小于或等于1nM;

[1954] B为大于1nM且小于或等于5nM;

[1955] C为大于5nM且小于或等于10nM;

[1956] D为大于10nM。

[1957] 实例B: 人类PBMC中的IL-12诱导的pSTAT4

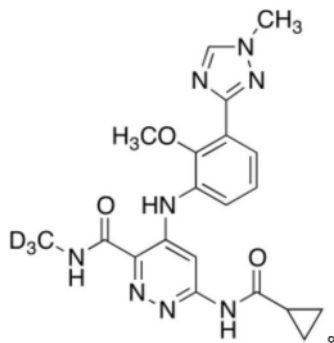
[1958] 将新鲜的人类PBMC再悬浮于具有10%FBS的RPMI 1640培养基中。将细胞以200,000个细胞/孔的浓度接种于圆底96孔板中。使用液体分配器(Tecan D300e)将10点稀释系列的测试化合物(最高剂量10 μ M, 1:5稀释度)添加至孔中,且在37C下培育1小时。接着将人类IL-12重组蛋白(R&D Systems)以10ng/ml的最终浓度添加至孔中,且在37C下培育15分钟。制备细胞溶解物,且按照制造商的方案,通过Phospho STAT4(Tyr693)试剂盒(Meso Scale Discovery)进行分析。

[1959] 为了计算抑制率,每个孔的相对pSTAT4信号=每个孔的pSTAT4信号-基线的平均pSTAT4信号。

[1960] 抑制%=(IL-12处理孔的平均pSTAT4信号-每个含化合物的孔中pSTAT4信号的相对值)/IL-12处理孔的平均pSTAT4信号×100%

[1961] 用GraphPad Prism7.0将曲线绘制为抑制%(y轴)相对于化合物浓度(x轴),且以log(抑制剂)相对于标准化响应--可变斜率进行拟合。

[1962] 对照为BMS-986165:



[1963] 结果展示于表2中。

[1964] 表2

[1965]

人类 PBMC 中的 IL12 诱导的 p-STAT4 的抑制			人类 PBMC 中的 IL12 诱导的 p-STAT4 的抑制		
实例	p-STAT4 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀	实例	p-STAT4 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
1	+	17.4	47	+	10.6
2	+	10.1	48	+	2.6
3	++	146.6	49	+	5.1
4	+	15.6	50	+	21.8
5	+	20.8	51	+	4.1
6	+	4.4	52	+	5.6
7	++	59.8	54	+	3.1
8	+	13.7	55	++	260.4
9	+	22.9	56	++	53.8
10	+	6.4	57	+++	208.9
11	+	3.6	59	+++	188.6
12	+	4.5	60	++++	>196.1
13	+	2.9	61	+++	224.8
14	+	2	62	+++	630.4
15	+	2.7	63	++	202.1
16	+	3.4	64	++	143.1
17	+	7.8	67	+	17.3
18	+	5.4	68	+	10.2

[1966]

人类 PBMC 中的 IL12 诱导的 p-STAT4 的抑制			人类 PBMC 中的 IL12 诱导的 p-STAT4 的抑制		
实例	p-STAT4 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀	实例	p-STAT4 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
19	+	3	69	+	6.7
20	+	3.6	71	++	28.5
21	+	4.3	72	+	9.1
22	+	3.4	74	+	13.6
23	++	51.9	77	++	52.7
24	++	32.4	78	+	58.9
25	++	32.5	79	++	10.6
26	+	11	80	+	3.7
27	+	3	82	+	4.3
28	+	3.3	84	+	6
29	+	10.2	85	++	613.9
30	+	1.7	86	+	9.7
31	+	4.7	87	+	18.7
32	+	9.3	88	+	6
33	+	10.6	89	+	8
34	+	6.4	91	+	8.3
36	+	44.9	94	+	16.1
37	+	2	95	+	18
39	++	45.4	96	+	18.7
40	++	46.9	98	+	24.2
41	+++	468.6	99	+	9.2
42	++	147.9	100	+	19.7
43	++++	> 3039	103	+	10.8
44	++	77			

[1967] +为小于或等于100nM;

[1968] ++为大于100nM且小于或等于1 μ M;[1969] +++为大于1 μ M且小于或等于10 μ M;[1970] ++++为大于10 μ M。[1971] 实例C:人类PBMC中的INF α 诱导的pSTAT3或pSTAT5

[1972] 将新鲜的人类PBMC再悬浮于具有10%FBS的RPMI 1640培养基中。将细胞以200,000个细胞/孔的浓度接种于圆底96孔板中。使用液体分配器(Tecan D300e)将10点稀释系列的测试化合物(最高剂量10 μ M,1:5稀释度)添加至孔中,且在37C下培育1小时。接着将人类INF α 重组蛋白(R&D Systems)以5000U/ml的最终浓度添加至孔中,且在37C下培育15分钟。制备细胞溶解物,且按照制造商的方案,通过Phospho STAT3(Tyr705)细胞试剂盒(Cisbio)或Phospho STAT5(Tyr693)试剂盒(Meso Scale Discovery)进行分析。

[1973] 为了计算抑制率,每个孔的相对pSTAT信号=每个孔的pSTAT信号-基线的平均pSTAT信号。

[1974] 抑制%=(INF α 处理孔的平均pSTAT信号-每个含化合物的孔中pSTAT信号的相对值)/INF α 处理孔的平均pSTAT信号 $\times$ 100%

[1975] 用GraphPad Prism7.0将曲线绘制为抑制%(y轴)相对于化合物浓度(x轴),且以log(抑制剂)相对于标准化响应--可变斜率进行拟合。

[1976] 结果展示于表3中。

[1977] 表3

[1978]

实例	p-STAT3 IC ₅₀ (nM)	p-STAT5 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
1	B		6.4
2	B		2.7
3	C		>61.7
4	B		19.0
5	B		13.9
6		A	10.6
7	B		18.7
8	A		8.0
9	B		21.7
10		A	14.9
11		A	6.3
12	A		7.4
13	A		2.2
14		A	1.9
15		A	5.0
16		A	4.8
23	B		6.6
24	B		14.2
25	B		8.4
26	B		10.5
27		A	1.5
28		A	7.8
37		A	2.2
38		A	4.1
39	B		14.6
40	B		14.2
41	C		575.0
42	C		224.3
43	C		135.5
44	C		374.8
49		A	6.5
51		A	12.8
54		A	9.3
55	B		15.5
56	C		89.5
57	C		230.5
59	C		122.2
60	D		>61.7
61	C		113.5

[1979]

实例	p-STAT3 IC ₅₀ (nM)	p-STAT5 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
62	C		544.7
63	B		79.9
64	B		91.6
67	B		9.4
68	A		4.5
69	A		8.5
71	B		10.0
72	B		15.7
74	A		7.0
77	C		145.8
79	B		49.7
80	A		3.7
82	A		5.6
84	A		5.2
86	B		17.0
87	B		28.6
89		A	5.4
107		A	5.3
108		A	2.9
109		A	5.5
110		A	1.5
111		A	1.4
112		A	1.8
113		A	2.2
114		A	4.7
115		A	53.8
116		A	2.8
119		A	14.1
120		A	1.1
121		A	9.1
122		A	2.7
124		A	3.1
125		A	14.4
126		A	4.8
127		A	10.7
128		C	>1000
129		A	9.6
130		A	9.3
131		A	2.1
132		A	4.3
133		A	18.8
135		C	>1000
136		A	3.3
137		A	6.1
138		A	20.8
139		A	2.3
140		A	0.8
141		A	3.2

[1980]

实例	p-STAT3 IC ₅₀ (nM)	p-STAT5 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
142		A	4
143		A	3.8
144		A	24.2
145		A	2.5
147		A	5.8
148		A	3
149		A	2.6
150		A	9.7
151		A	16.3
152		A	2.8
153		A	4.8
154		A	3.0
155		A	3.8
156		A	4.4
157		A	9.5
158		A	7.2
159		A	1.6
160		A	5.5
161		A	6.1
163		A	1.7
164		A	3.9
165		B	206
166		A	3.0
169		A	49.3
171		A	1.2
172		A	1.7
173		B	113.7
174		A	0.8
175		A	0.3
176		A	1.8
177		A	0.4
178		A	1.2
179		A	5.8
180		A	1.3
184		A	0.8
185		A	0.3
188		A	0.6
189		A	0.8
190		A	6.3
191		A	5.4
193		A	1.4
195		A	1.6
196		B	784
198		A	0.3
199		A	0.2
200		A	1.9
201		A	0.2
202		A	0.3

[1981]

实例	p-STAT3 IC ₅₀ (nM)	p-STAT5 IC ₅₀ (nM)	相对于对照的 IC ₅₀
203		A	0.7

[1982] A为小于或等于100nM;

[1983] B为大于100nM且小于或等于1 μ M;

[1984] C为大于1 μ M且小于或等于10 μ M;

[1985] D为大于10 μ M。

[1986] 实例D: JAK1 JH2和JAK2 JH1域结合分析

[1987] 与上文所述的TYK2 JH2结合的方法类似,使用DiscoverX的KINOMEScan™进行JAK1 JH2和JAK2 JH1域结合分析,但要改变激酶域。进行这些分析以比较测试化合物对JAK1 JH2和JAK2 JH1域的结合选择性。结果展示于表4中。

[1988] 表4

[1989]

实例	JAK1 (JH2域) 结合Kd (nM)	JAK2 (JH1域) 结合Kd (nM)
对照	A	C
147	A	D
38	A	C
116	A	C
166	A	C
159	A	C
163	A	B
195	A	C
200	A	C
198	A	D
199	A	D
202	A	B
201	A	B

[1990] A为小于或等于100nM;

[1991] B为大于100nM且小于或等于1 μ M;

[1992] C为大于1 μ M且小于或等于10 μ M;

[1993] D为大于10 μ M。

[1994] 实例E: 人类PBMC中的人类PBMC中的GM-CSF诱导的pSTAT5和IL-2诱导的pSTAT5

[1995] 与上文所述的人类PBMC中的IL-12诱导的pSTAT4的方法类似,进行这些分析以检查测试化合物是否与人类PBMC中的JAK1、JAK2和JAK3路径具有交叉活性。程序如所述,将刺激物改为10ng/ml GM-CSF或20ng/ml IL-2。数据展示于表5中。

[1996] 表5

[1997]

实例	GM-CSF诱导的pSTAT5IC ₅₀ (nM)	IL-2诱导的pSTAT5IC ₅₀ (nM)
对照	C	B
195	C	C
200	D	C
198	C	B
199	C	B
202	B	B
201	B	B

203	C	B
-----	---	---

[1998] A为小于或等于100nM;

[1999] B为大于100nM且小于或等于1 μ M;

[2000] C为大于1 μ M且小于或等于10 μ M;

[2001] D为大于10 μ M。

[2002] 实例F: 药物动力学研究

[2003] 当经由经口管饲和IV注射施用,在雄性C57BL/6小鼠、史泊格多利大鼠 (Sprague Dawley rat)、比格犬 (Beagle dog) 和食蟹猕猴中评估测试化合物的药物动力学。每种测试化合物的调配物概述于表6中。在施用之前将动物禁食过夜。在给药前和给药后0.5、1、3、6、9、12和24小时收集血浆样品。通过LC/MS/MS分析样品且通过线性回归测定每个时间点的测试化合物的浓度。使用Phoenix WinNonlin从血浆浓度计算药物动力学参数。PK结果概述于表7-10中。

[2004] 表6: 用于不同物种的每种测试化合物的药物调配物

实例	施用途径	小鼠	大鼠	犬	猴
对照	经口	A	A	A	A
	IV	B	B	B	B
195	经口	A	A	A	A
	IV	C	B	B	B
200	经口	A	A	A	A
	IV	C	B	B	B
198	经口		A	D	D
	IV		B	C	C
199	经口		A	D	
	IV		B	C	
202	经口	D	A	A	
	IV	C	B	B	
201	经口		A	D	D
	IV		B	C	C
203	经口				D
	IV				C
调配物 A: 0.5%甲基纤维素					

[2005]

实例	施用途径	小鼠	大鼠	犬	猴
调配物 B: 5% DMSO/5% Solutol/90%盐水					
调配物 C: 10% DMSO+10% Solutol+80% (20% SBE- β -CD)					
调配物 D: 10% DMSO+10% HS-15+40% PEG400+40% (30% SBE- β -CD)					

[2006]

[2007] 表7: C57BL/6小鼠中测试化合物的药物动力学参数。

[2008]

实例	施用途径和 剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
对照	经口 (10 mg/kg)	4699	8871	2.96	0.25	86.7		
	I.V. (2 mg/kg)	3220	2045	2.19			15.6	1.56
195	经口 (10 mg/kg)	4295	16678	2.110	0.500	41.7		
	I.V. (2 mg/kg)	2950	7994	2.46			4.16	0.688
200	经口 (10 mg/kg)	4193	19295	2.010	0.250	85.1		
	I.V. (2 mg/kg)	2391	4475	4.62			7.35	1.5
202	经口 (10 mg/kg)	1899	6395	3.27	0.500	66.6		
	I.V. (2 mg/kg)	3343	1911	0.97			17.3	0.785

[2009]

表8:史泊格多利大鼠中测试化合物的药物动力学参数。

[2010]

实例	施用途径和 剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
对照	经口 (5 mg/kg)	792±260	3197±600	2.93± 1.2	1.0± 0.87	32.6±5.4		
	I.V. (1 mg/kg)	1743±276	1966±166	2.42± 1.7			8.41±0.7	0.933± 0.12
195	经口 (5 mg/kg)	1255±226	7444±1396	2.37± 0.32	1.67± 0.58	46.7±8.8		
	I.V. (1 mg/kg)	2153±123	3188±603	2.14± 0.12			4.96±0.91	0.824± 0.11
200	经口 (5 mg/kg)	948±43	3657±684	4.22± 3.6	1.00	42.7±8.0		
	I.V. (1 mg/kg)	1033±47	1714±19	1.58± 0.21			9.42±0.022	1.24± 0.065
198	经口 (5 mg/kg)	261±35	1187±53	2.85± 2.8	1.00± 0.87	16.9± 0.76		
	I.V. (1 mg/kg)	1202±70	1405±29	1.22± 0.12			11.8±0.22	1.10± 0.065
199	经口 (5 mg/kg)	140±32	650±34	1.66± 0.37	1.33± 0.58	18.4± 1.0		
	I.V. (1 mg/kg)	414±56	705±140	1.74± 0.20			23.3±4.9	3.27± 0.87
202	经口 (5 mg/kg)	50.1±11	210±60	1.29± 0.24	4.00± 2.0	8.35± 2.4		
	I.V. (1 mg/kg)	1975±101	504±58	0.323± 0.035			33.1±4.0	0.653± 0.03
201	经口 (5 mg/kg)	185±138	499±502	1.14± 0.2	0.42± 0.14	18.7± 18.9		

[2011]

实例	施用途径和 剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
	I.V. (1 mg/kg)	1186±116	533±225	0.759± 0.60			34.3±12	1.31± 0.42

[2012]

表9:比格犬中测试化合物的药物动力学参数

[2013]

实例	施用途和剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
对照	经口 (2 mg/kg)	222±46	1312±579	6.21± 2.9	1.67± 0.58	35.5± 15		
	I.V. (1 mg/kg)	559±34	1902±349	4.43± 0.87			8.85±1.7	2.27± 0.23
195	经口 (2 mg/kg)	285±285	1517±1334	5.73± 2.02	1.33± 0.58	26.2± 23.0		
	I.V. (1 mg/kg)	185±8.4	2899±453	6.69± 0.39			5.31±0.93	3.04± 0.27
200	经口 (2 mg/kg)	247±17	2619±258	8.51± 1.6	1.33±0	82.9± 8.2		
	I.V. (0.5 mg/kg)	29.7±14	790±196	11.5± 1.6			8.17±2.6	8.37± 1.39
198	经口 (2 mg/kg)	68.8±18	253±48	1.42± 0.24	1.67± 0.58	54.0± 10		
	I.V. (1 mg/kg)	182±47.6	234±94	4.29± 1.25			68.6±28	23.1± 4.59
199	经口 (2 mg/kg)	23.4±4	67.6±25	1.36± 0.05	1.33± 0.6	10.7± 3.9		
	I.V. (1 mg/kg)	334±96	315±188	1.78± 0.59			63.2±30	5.62± 1.13
202	经口 (2 mg/kg)	156±53	555±154	1.59± 0.15	1.00	55.0± 15		
	I.V. (1 mg/kg)	469±255	504±49	1.74± 0.28			32.7±3.1	4.21± 0.19
201	经口 (2 mg/kg)	103±28	442±81	5.05± 0.47	2.0±0	38.5± 7.1		
	I.V. (1 mg/kg)	458±336	575±158	4.54± 1.26			29.3±8.01	7.41± 2.64

[2014]

表10:食蟹猕猴中测试化合物的药物动力学参数(NA:不可检测)

实例	施用途和剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
对照	经口 (2 mg/kg)	247±136	3192±1629	10.6±3.8	5.33± 1.2	27.8± 14		
	I.V. (1 mg/kg)	1417±264	5739±1168	7.54±1.6			2.79±0.74	1.20± 0.042
195	经口 (2 mg/kg)	663±497	5420±3250	5.80±0.73	4.0±0	16.6± 9.95		
	I.V. (1 mg/kg)	1286±106	16326±664	7.65±0.56			0.898±0.04	0.624± 0.03
200	经口 (2 mg/kg)	384±22	4060±251	8.60±0.73	2.0±0	27.7± 1.7		
	I.V. (1 mg/kg)	677±81	7316±202	9.35±1.57			1.87±0.21	1.45± 0.18
198	经口 (2 mg/kg)	246±124	1228±435	1.28±0.18	4±0	59.4± 21.1		
	I.V. (1 mg/kg)	667±82	1034±159	1.45±0.22			16.1±2.4	1.94± 0.03

[2015]

[2016]

实例	施用途和剂量	C ₀ 或 C _{max} (ng/mL)	AUC (h·ng·mL ⁻¹)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	F%	CL (mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	Vdss (L/kg)
201	经口 (2 mg/kg)	13.9±2	67.9±21	3.08±0.66	2.33± 1.5	4.67± 1.5	23.2±4.3	1.47± 0.1
	I.V. (1 mg/kg)	849±50	726±134	1.81±0.76				
203	经口 (2 mg/kg)	NA	NA	NA	NA	NA		
	I.V. (1 mg/kg)	787±61	595±48	0.951±0.22			27.6±1.9	0.931± 0.01

[2017]

实例E: 药物组合物

[2018] 实例E1:肠胃外组合物

[2019] 为了制备适合于通过注射施用的肠胃外药物组合物,将100mg本文所述的化合物的水溶性盐溶解于DMSO中,且接着与10mL 0.9%无菌盐水混合。将混合物并入适合于通过注射施用的单位剂型中。

[2020] 实例E2:口服组合物

[2021] 为了制备用于经口递送的药物组合物,将100mg本文所述的化合物与750mg淀粉混合。将混合物并入适合于经口施用的口服剂量单位,例如硬明胶胶囊中。

[2022] 实例E3:舌下(硬口含锭)组合物

[2023] 为了制备用于颊内递送的药物组合物,如硬口含锭,将100mg本文所述的化合物与420mg糖粉混合,与1.6mL淡玉米糖浆、2.4mL蒸馏水和0.42mL薄荷提取物混合。将混合物轻轻地掺合并倒入模具中以形成适合于颊内施用的口含锭。

[2024] 本文所描述的实例和实施例仅出于说明性目的,且在一些实施例中,各种修改或变化将包括在所附权利要求书的公开内容和范围内。